



Dr. Zupkó István, Dr. Ducza Eszter,  
Kanizsainé Dr. Minorics Renáta,  
Dr. Sztojkov-Ivanov Anita

## Általános gyógyszerhatástan

Jelen tananyag a Szegedi Tudományegyetemen  
készült az Európai Unió támogatásával.

Projekt azonosító:  
EFOP-3.4.3-16-2016-  
00014



# Általános gyógyszerhatástan

## Készítette:

**Dr. Zupkó István, egyetemi tanár**

**Dr. Ducza Eszter, egyetemi docens**

**Kanizsainé Dr. Minorics Renáta, egyetemi adjunktus**

**Dr. Sztojkov-Ivanov Anita, egyetemi adjunktus**

## Lektorálta:

**Dr. Schelz Zsuzsanna, egyetemi adjunktus**

**Dr. Seres-Bokor Adrienn, egyetemi tanársegéd**

**Szegedi Tudományegyetem, Gyógyszerésztudományi Kar,  
Gyógyszerhatástani és Biofarmáciai Intézet**

**2021. január**

Jelen tananyag a Szegedi Tudományegyetemen készült az Európai Unió támogatásával. Projekt azonosító: EFOP-3.4.3-16-2016-00014.

Alprojekt azonosító: AP2 – Komplex képzés- és szolgáltatásfejlesztés

Altéma azonosító: AP2\_GYTK2 Gyógyszerészi készségfejlesztő központ

(szimulációs gyógyszertár) oktatás fejlesztése

## Tartalomjegyzék

Tartalomjegyzék.....	2
1. Alapfogalmak, gyógyszerbeviteli módok .....	6
1.1. A gyógyszerhatástan és a biofarmácia alapfogalmai .....	6
1.2. Gyógyszerbeviteli módok .....	9
1.2.1. Enterális gyógyszerbeviteli módok .....	10
1.2.2. Parenterális gyógyszerbeviteli módok .....	13
2. Receptorok, szignál transzdukciós mechanizmusok .....	17
2.1. Receptorok általában .....	17
2.2. Szignál transzdukció .....	18
2.3. G-fehérje kapcsolt receptorok .....	20
2.4. Ligandfüggő ioncsatornák.....	24
2.5. Enzimkapcsolt receptorok.....	27
2.6. Intracelluláris receptorok és transzkripció faktorok .....	31
3. Dózis-hatás összefüggés.....	35
3.1. Általános megfontolások.....	35
3.2. Koncentráció-hatás összefüggés <i>in vitro</i> rendszerben.....	36
3.3. Dózis-hatás összefüggés <i>in vivo</i> rendszerben.....	40
4. Hatóanyagok felszívódása és megoszlása .....	42
4.1. Hatóanyagok felszívódása.....	42
4.1.1. A felszívódás főbb jellemzői.....	42
4.1.2. Hatóanyagok felszívódása passzív diffúzióval .....	44
4.1.3. Hatóanyagok felszívódása aktív transzporttal.....	46
4.1.4. Hatóanyagok felszívódása egyéb mechanizmusokkal .....	50
4.1.5. A hatóanyagok felszívódását befolyásoló tényezők.....	51
4.2. Hatóanyagok megoszlása .....	54
4.2.1. Általános jellemzők.....	54
4.2.2. Megoszlási víztér.....	55
4.2.3 A hatóanyagok megoszlását befolyásoló tényezők.....	55
4.2.4 Különleges megoszlások: az anyai és magzati víztér kapcsolata.....	59
5. Elimináció, clearance és kiválasztás .....	60
5.1. Elimináció .....	60
5.1.1. Elsőrendű elimináció.....	61
5.2. Clearance.....	63
5.2.1. Teljes test clearance, renális és hepatikus clearance .....	65
5.3 Kiválasztás .....	66
5.3.1. Kiválasztás a vesén keresztül .....	66
5.3.2. Kiválasztás az epén keresztül .....	70
5.3.3. Kiválasztás a tüdőn keresztül .....	71
5.3.4. Kiválasztás a nyálon keresztül .....	71
5.3.5. Kiválasztás a bőrön keresztül .....	72
5.3.6. Kiválasztás az anyatejen keresztül .....	72
6. Gyógyszermetabolizmus .....	73
6.1. A gyógyszermetabolizmus legfőbb jellemzői .....	73
6.2. A gyógyszermetabolizmus 1. fázisa.....	74
6.3. A gyógyszermetabolizmus 2. fázisa.....	79
6.4. A gyógyszermetabolizmust meghatározó tényezők.....	82

7. Farmakokinetikai rekeszmodellek.....	83
7.1. Egyrekeszes farmakokinetikai modell rendszerek .....	84
7.1.1. Egyrekeszes intravaszkuláris modell .....	85
7.1.2. Egyrekeszes extravaszkuláris modell.....	88
7.1.3. A $k_a$ , $k_e$ , A és B állandók grafikus meghatározása .....	91
7.2. Kétrekeszes farmakokinetikai modell rendszerek.....	93
7.2.1. Kétrekeszes intravaszkuláris modell .....	94
7.2.2. Az $\alpha$ , $\beta$ , A és B állandók grafikus meghatározása .....	97
7.2.3. Kétrekeszes extravaszkuláris modell .....	99
7.2.4. Az $\alpha$ , $\beta$ , $k_a$ , A, B és $c_p^0$ állandók grafikus meghatározása.....	101
8. Görbe alatti terület, modellfüggetlen farmakokinetika .....	103
8.1. Görbe alatti terület fogalma.....	103
8.1.1. Trapéz módszer .....	104
8.1.2. A hatóanyag plazmakoncentráció – idő görbe egyenlet integrálása .....	106
8.1.3. Az AUC meghatározása a clearance alapján.....	107
8.1.4. A felszívódási és eliminációs sebességi állandók, valamint a dózis hatása a görbe alatti területre.....	109
8.2. Modellfüggetlen farmakokinetika .....	111
8.2.1. Átlagos benntartózkodási idő .....	111
8.2.2. A statisztikai momentum elmélet.....	114
8.2.3. Egyéb fontos farmakokinetikai paraméterek meghatározása.....	116
8.2.4. Különböző beviteli módok .....	117
9. Hatóanyagok fiziológiai és biológiai hasznosíthatósága; bioekvivalencia .....	117
9.1. A hasznosíthatóság fogalma.....	117
9.2. Fiziológiai hasznosíthatóság .....	119
9.3. Biológiai hasznosíthatóság (bioavailability) .....	119
9.3.1. Abszolút biológiai hasznosíthatóság .....	120
9.3.2. Relatív biológiai hasznosíthatóság .....	121
9.4. Egyedi esetek.....	122
9.5. Egyenértékűségek.....	123
9.5.1. Terápiás alternatíva .....	123
9.5.2. Gyógyszerészeti alternatíva.....	123
9.5.3. Gyógyszerészeti (kémiai) egyenértékűség .....	123
9.5.4. Biológiai egyenértékűség (bioekvivalencia) .....	124
9.5.5. Terápiás egyenértékűség .....	124
9.5.6. Generikus készítmények .....	124
9.6. Biológiai gyógyszerek és biológiailag hasonló (bioszimiláris) gyógyszerek .....	126
9.6.1. Biológiai gyógyszerek fogalma, jellemzői.....	126
9.6.2. Biológiailag hasonló gyógyszerek fogalma, követelményeik.....	127
10. Gyógyszeres interakciók .....	129
10.1. A gyógyszeres interakciók jelentősége .....	129
10.2. A gyógyszeres interakciók felosztása .....	130
10.3. Szinergizmusok .....	131
10.3.1. Additív szinergizmus.....	131
10.3.2. Potenciáló szinergizmus .....	132
10.4. Antagonizmusok.....	133
10.4.1. Kémiai antagonizmus .....	133
10.4.2. Biológiai antagonizmus.....	133
10.4.3. Funkcionális antagonizmus .....	133

10.4.4. Kompetitív antagonizmus .....	134
10.4.5. Nem-kompetitív antagonizmus .....	136
10.4.6. Egyéb interakciók.....	137
11. Gyógyszerek hatását befolyásoló tényezők.....	137
11.1. Életkor .....	138
11.1.1. Idősek .....	138
11.1.2. Gyermekek .....	140
11.2. Elhízás .....	143
11.3. Nemek közötti különbségek .....	145
11.4. Terhesség.....	146
11.4.2. A placenta.....	148
11.5. Genetikai faktorok.....	149
11.6. Patológiás elváltozások .....	149
12. Nem lineáris farmakokinetika és terápiás gyógyszer szint monitorozás.....	150
12.1. Nem lineáris farmakokinetika .....	150
12.1.1. A nem lineáris farmakokinetika jelentősége .....	150
12.1.2. Michaelis-Menten kinetika.....	154
12.1.3. Dózis számítás nemlineáris farmakokinetika esetén .....	157
12.1.4. A $K_m$ és $V_{max}$ grafikus meghatározása .....	158
12.2. Terápiás gyógyszer szint monitorozás .....	160
12.2.1. Az optimális adagolási rend meghatározása .....	161
12.2.2. A TDM alapelve.....	164
12.2.3. A terápiás gyógyszer szint monitorozás feltételei és gyakorlati kérdései .....	165
13. Folyamatos intravénás infúzió és ismételt adagolás .....	169
13.1. Bevezetés.....	169
13.2. Folyamatos intravénás infúzió .....	170
13.2.1. Plató-elv .....	172
13.2.2. Infúziós ráta.....	172
13.2.3. Platófrakció .....	174
13.2.4. Az infúzió telítő dózisa.....	175
13.3. Ismételt gyógyszeradagolás.....	176
13.3.1. Adagolási intervallum ( $\tau$ ) .....	178
13.3.2. Plató-elv és a minimum, illetve csúcs plazmakoncentrációk kapcsolata .....	180
13.3.3. Az ismételt gyógyszeradagolás alkalmazásának szempontjai.....	180
14. Adverz gyógyszerhatások .....	181
14.1. Adverz gyógyszerhatások.....	181
14.2. Farmakogenetika .....	186
14.3. Példák genetikai polimorfizmus okozta farmakodinámiai változásokra .....	187
14.3.1. Receptorok .....	187
14.3.2. Ioncsatornák .....	189
14.4. Példák genetikai polimorfizmus okozta farmakokinetikai változásokra.....	189
14.4.1. Citokróm P450 enzimrendszer polimorfizmusa.....	189
15. A farmakokinetikai vizsgálatok gyakorlati jelentősége .....	195
15.1. A farmakokinetikai vizsgálatok fontosabb paraméterei .....	196
15.1.1. A vizsgálatokban résztvevő személyek.....	196
15.1.2. A vizsgálat típusai .....	199
15.1.3. Beviteli módok, dózis meghatározása .....	200
15.1.4. Farmakokinetikai vizsgálatok mintái .....	202
15.1.5. Minták analízise .....	202



15.2. Speciális betegcsoport farmakokinetikai vizsgálata.....	202
15.2.1. Vesebetegek .....	202
15.2.2. Májelégtelenség.....	205
Alkalmazott rövidítések .....	209
Felhasznált irodalom .....	211



## 1. Alapfogalmak, gyógyszerbeviteli módok

### 1.1. A gyógyszerhatástan és a biofarmácia alapfogalmai

Minden tudományterületen vannak olyan alapvető fogalmak, melyek pontos definiálása és következetes használata elengedhetetlen az ismeretanyag megértéséhez és elsajátításához. A farmakológia (gyógyszertan) eredetileg a gyógyszerekre vonatkozó ismeretek összességét jelentette, ezen belül a farmakodinámia (gyógyszerhatástan) a gyógyszerek hatásának módját, mechanizmusát vizsgálta. Ma a két fogalom fedésbe került, legtöbbször szinonimaként használhatók.

Hatóanyag vagy farmakon: minden olyan anyag, ami rá jellemző módon befolyásolja egy élő rendszer működését. Lehet kémiai tisztán (vegyület) vagy keverék (pl. növényi kivonat), ill. szintetikus (pl. ibuprofén, kaptopril) vagy természetes, ez utóbbin belül növényi (pl. morfin, digitoxin) vagy állati eredetű (pl. heparin, hirudin). Fontos, hogy az élő szervezet visszahat a farmakonra, ennek az a következménye, hogy a kiváltott hatás csökken, megszűnik. A hatóanyag–szervezet kölcsönhatásnak ezt az oldalát – gyakorlatilag a farmakon szervezeten belüli sorsát – vizsgálja a farmakokinetika.

A hatóanyag definíciója nem korlátozódik a terápiában használt anyagokra. Abba beleérendő minden biológiailag aktív anyag, így a valaha alkalmazott hatóanyagok, a fejlesztés alatt álló gyógyszer jelöltek, ill. a toxinok, mérgek. Ez utóbbiakra nincs egzakt farmakológiai definíció, ugyanis minden hatóanyaghoz rendelhető olyan dózis, amiben az veszélyessé, károsná válik. A paracetamol terápiás dózisban kifejezetten biztonságos láz- és fájdalomcsillapító. Napi 4 g fölött azonban májkárosító, a dózis a hatás emelésével végzetessé válhat. Általában olyan hatóanyagot értünk toxinok, mérgek alatt, amik kis adagban is súlyosan károsítják az élő rendszert. A definícióban szereplő élő rendszer lehet egy *in vitro* kísérleti rendszer (pl. életben tartott sejt-kultúra, szövet- vagy szervpreparátum), teljes állati vagy emberi szervezet (klinikai vizsgálat). Aktív gyógyszerösszetevő (active pharmaceutical ingredient, API): terápiában alkalmazott hatóanyag. Az utóbbi időben elterjedt fogalom.

A hatóanyag által kiváltott farmakológiai hatás jellemzően változás az élő rendszer élettani funkcióiban (pl. vérnyomás emelkedés, glükóz plazmakoncentráció csökkenés). Fontos, hogy ez a hatás minden esetben mérhető, meghatározható. Egyes gyógyszerhatások esetében a mérés lehet indirekt, de mindenképpen számszerűsíthető. Így pl. a magasabb szintű idegrendszeri funkciókban bekövetkezett változások rögzítésére validált kérdőívek,

pontrendszerek vagy analóg skálák használatosak (pl. fájdalomérzet, vagy alvásminőség értékelésére).

Egy *in vivo* rendszeren (teljes humán vagy állati szervezeten) végzett farmakológia beavatkozás után általában több hatást is detektálhatunk, ezek között különbséget teszünk az alábbiak szerint.

**Főhatás:** a farmakonnak az a hatása, amiért a gyógyszert alkalmazzuk a terápiában. Rendszerint a legkifejezettebb, de nem feltétlenül.

**Mellékhatás:** a főhatás mellett kialakuló hatások összessége, a hatóanyag terápiás dózisának hatására. A mellékhatások nemkívánt hatások, de nem minden esetben kellemetlenek. Egyes antihisztaminok szedatív hatása kedvező is lehet, néhány antidepresszáns terápiás adagban csökkenti a vérnyomást, ami kedvező is lehet. A főhatás – mellékhatás viszony relatív, mindig az alkalmazás célja határozza meg. Az atropin igen sokoldalúan alkalmazható hatóanyag, használatos szekréciónak gátlására, ekkor mellékhatásként jelenik meg a pupillatágulat és a csökkent bélperisztaltika. Ugyanakkor az alkalmazás célja lehet a pupilla diagnosztikus célú tágítása, vagy a fokozott perisztaltika gátlása is.

**Toxikus hatás:** a terápiás adagoknál nagyobb dózisok hatására kialakuló nemkívánt hatás, minden esetben káros. Az atropin túladagolva nyelési nehézséget, afóniát, öntudatzavart, hallucinációt vált ki.

Elsősorban klinikai vizsgálatok során és a farmakovigilancia – a gyógyszerbiztonsággal foglalkozó tudomány – területén használatos az adverz esemény és az adverz reakció fogalma.

**Adverz esemény (adverse event, AE):** a várt gyógyszerhatás mellett megjelenő bármilyen egészséget érintő esemény. Független a hatóanyag dózistól, az alkalmazás céljától és nincs feltétlen ok-okozati kapcsolat a hatóanyag és az esemény között. Ilyen lehet pl. a gyógyszeralkalmazás után történt kerékpárbaeset; egyértelműen nem dönthető el, hogy az a gyógyszer miatt következett-e be. Ilyenkor nagyobb esetszám analízise segíthet az ok-okozati kapcsolat tisztázásában.

**Adverz reakció (adverse drug reaction, ADR):** az adverz események azon része, melyek biztosan vagy nagy eséllyel a gyógyszer következtében alakulnak. Megjegyzendő, hogy ez az Európai Gyógyszerügynökség (European Medicines Agency, EMA) által használt meghatározása. Az Egyesült Államokban egy szűkebb értelmezés használatos: csak az alkalmazási előiratban megadott indikációban és dózisban adott hatóanyag által kiváltott nem kívánt hatást értik alatta.

Támadáspont: az élő rendszernek azon része, amire a farmakon kifejti hatását. Több szinten értelmezhetjük: lehet egy szerv, egy sejtcsoport, egy sejtalkotó vagy egy molekula. Általában a farmakonra vonatkozó tudásunk határozza meg, hogy milyen szinten értelmezzük a fogalmat. A legtöbb ma használt hatóanyagról pontosan tudjuk, hogy hová kötődnek, így molekuláris szinten tudunk támadáspontot rendelni hozzájuk (pl. ioncsatornák, enzimek, receptorok). Egyes hatóanyagokra nem lehet molekuláris szintű támadáspontot meghatározni. A laxatívumként alkalmazott folyékony paraffin nem kötődik specifikusan a szervezet egyik makromolekulájához sem, így támadáspontként a vastagbelet tudjuk megjelölni.

Hatásmechanizmus: elemi lépések összessége, melyek eredménye a farmakon hatása. Így pl. a kaptopril gátolja az angiotenzin-konvertáz enzimet, ezáltal elmarad a vazokonstriktor angiotenzin-2 szintézise, ami a vérnyomás csökkenéséhez vezet.

A gyógyszerhatás lehet helyi (lokális) vagy általános (generalizált, szisztémás). Helyi hatás esetén a farmakon nem kerül be számottevő mennyiségben a véráramba, így hatást csak az alkalmazás helyén képes kiváltani (pl. antacid a gyomorban). Egyes gyógyszerformákat csak helyi hatás kiváltásra használunk (pl. szemcsepp, gyógyszeres körömlakk).

Általános hatás esetén a hatóanyag jelen van a keringésben, azon keresztül éri el támadáspontját (pl. tablettaként adott analgetikum). A helyi és általános hatás nem zárja ki egymást: ha a hatóanyag limitált mértékben bejut a keringésbe, de az alkalmazás helyén fejt ki a legmarkánsabb hatást, akkor mindkettő megvalósul (pl. antiasztmatikus céllal inhalációként adott hatóanyag bronchiális hatása helyi, az esetleges kardiális mellékhatása szisztémás). Az általános hatás feltétele a hatóanyag jelenléte a keringésben, ami két esetben történhet meg:

- a hatóanyagot eleve a keringésbe adjuk (intravaszkuláris bevitel);
- a hatóanyagot a keringésen kívüli helyre adjuk (extravaszkuláris bevitel), de onnan bejut a keringésbe.

Felszívódás (abszorpció): az a folyamat, melynek során a hatóanyag az alkalmazás helyéről bejut a keringésbe, azaz az intravazális térfogatba. A definíció értelmében intravaszkuláris bevitel esetén nincs felszívódás, mivel a hatóanyag közvetlenül a keringésbe kerül.

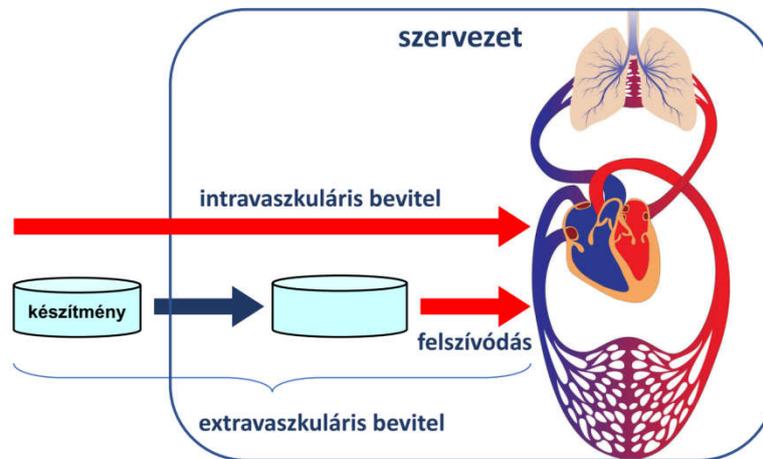
## 1.2. Gyógyszerbeviteli módok

A hatóanyag, ill. az azt tartalmazó gyógyszerkészítmény alkalmazási módját meghatározza a terápiás cél: a befolyásolni kívánt támadáspont és tervezett hatás időbelisége. Súlyos akut helyzetekben a gyors és szisztémás hatást biztosító beviteli mód az optimális (pl. intravénás, szublingvális), helyi hatás akkor jöhet szóba, ha a hatóanyag közvetlenül eljuttatható a támadásponthoz (pl. inhaláció). A gyógyszeres beavatkozások más részében kívánatos a lassan kialakuló és tartós hatás, amit részben a készítmény formulálásával, részben a beviteli mód megválasztásával érhetünk el (pl. antipertenzív hatású retard tableta).

A gyógyszerbevitel alatt általában olyan gyógyszeralkalmazást értünk, ami szisztémás hatás elérésére is alkalmas lehet. Így pl. a szájon át történő (*per os*) alkalmazás gyógyszerbevitel, függetlenül attól, hogy helyi vagy általános hatást váltunk ki. Nem tekintjük gyógyszerbevitelnek azt a test külső felszínén történő gyógyszeralkalmazást, amittől nem várható szisztémás hatás (pl. gyógyszeres hintőpor). Ezeket külsőleges gyógyszeralkalmazásokként foglaljuk össze.

A gyógyszerbeviteli módokat csoportosíthatjuk farmakokinetikai alapon: intravaszkuláris és extravaszkuláris bevitelt tudunk elkülöníteni (1.1. ábra). Az elkülönítés racionalitását az adja, hogy az első esetben nem történik felszívódás, a hatóanyagot közvetlenül az intravazális térfogatba adjuk. A bevitel időbelisége lehet pillanatszerű a hatástartamhoz képest (intravénás vagy intraartériás bólusz) vagy időegységenként állandó (infúzió). A bóluszban és az infúzióban közös, hogy egységnyi idő alatt bejutó hatóanyag mennyisége nem függ a teljes dózistól (a bólusz pillanatszerű, az infúzió sebessége pedig állandó), így mindkét bevitelt farmakokinetikai szempontból nulladrendűnek tekintjük. Az extravaszkuláris beviteli módokban közös, hogy ilyenkor a keringésen kívülre juttatjuk a hatóanyag egy dózisát, ahonnan a felszívódás során kerülhet be a keringésbe. Mivel a felszívódás a legtöbb esetben elsőrendű kinetika szerint történik – egységnyi idő alatt a bevitt mennyiség állandó hányada kerül a keringésbe – az extravaszkuláris gyógyszerbevitelt elsőrendű farmakokinetikával jellemezzük. Ezek alapján farmakokinetikai alapon indokolt a gyógyszerbeviteli módokat intravaszkuláris – felszívódás nélkül történő – és extravaszkuláris – felszívódást feltételező – típusokra osztani. Ez a felosztás racionális, hátránya, hogy aránytalan csoportokat definiál. Az intravénás és intraartériás bólusz ill. infúzió kivételével minden gyógyszerbevitel extravaszkulárisan történik. Belátható, hogy az intravaszkuláris bevitel általában nem preferált – akkor

alkalmazzuk, ha a gyors hatásra van szükség, vagy más módon nem oldható meg a hatóanyag bejuttatása.



1.1. ábra. Az intravaszkuláris és extravaszkuláris gyógyszerbevitel viszonya. A hatóanyag bejutása a keringésbe (→), ill. a készítmény bejutása a szervezetbe (→).

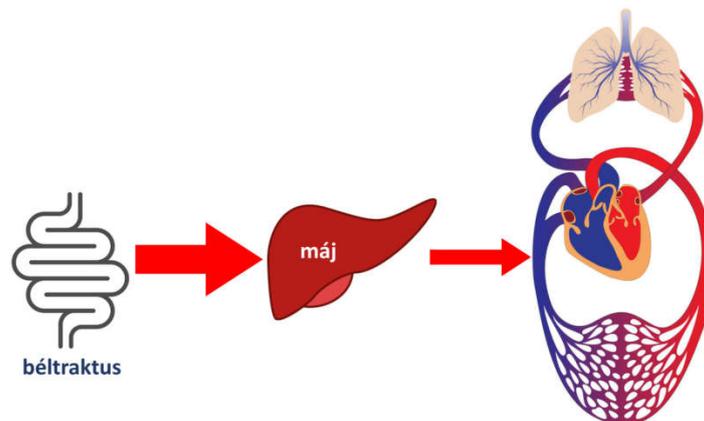
Elterjedt egy gyakorlatiasabb felosztás, ami gyógyszerbevitel helyét veszi alapul. Ez alapján megkülönböztetünk enterális és parenterális gyógyszerbevitelt. Az enterális bevitel esetén a gasztrointesztinális traktus valamely részét használjuk beviteli kapuként, míg parenterális bevitel alatt az összes többi lehetőséget értük. Ezt a felosztást az teszi életszerűvé, hogy a gyógyszerbevitel jelentős része történik enterálisan, a legtöbb esetben ez a preferált beviteli mód. Az enterális bevitel alkalmas önadagolásra, nem jár fájdalommal, nem igényel összetett terápiás rendszereket (szemben pl. az inhalációval), gyors hatás is kiváltható ilyen módon és nem invazív, azaz nem szakad meg a kültakaró folytonossága (szemben pl. az injekciókkal).

### 1.2.1. Enterális gyógyszerbeviteli módok

A gasztrointesztinális traktust erősen vaszkularizált mukóza határolja, ami alkalmas kismolekulájú (nem makromolekulából álló) hatóanyagok felszívására. A traktus belső felszíne erősen tagolt – redőzött és mikrovillusokkal fedett – ebből eredően a teljes felszíne meglehetősen nagy. A traktus teljes felületére vonatkozó adatok eléggé változatosak: a legtöbb szakirodalmi forrás 200 m<sup>2</sup> körüli értéket ad meg, ám újabb becslések alapján ennél jóval kevesebből van szó (mintegy 32 m<sup>2</sup>). Hatóanyagbevitel szempontjából a felület pontos

ismerete nem lényeges, az ugyanis mindenképpen elegendően nagy ahhoz, hogy ne legyen a felszívódás limitáló tényezője. Ha egy enterálisan adott hatóanyag nem szívódik fel kellő mértékben, az biztosan nem a rendelkezésre álló limitált felület miatt van. Általában igaz, hogy a béltraktusból történő felszívódáshoz szükséges, hogy a hatóanyag legalább részben lipidoldékony formában legyen jelen. Hatóanyagaink jelentős része gyenge bázis, gyenge sav vagy amfoter sajátságot mutató vegyület, az aktuális közeg pH értéke határozza meg a hatóanyag ionizációját, ezen keresztül lipidoldékonyságát.

A gasztrointesztinális traktus legfelső része, a szájüreg alkalmas hatóanyagok bejuttatására. A szájüreg felszíne csekély, mintegy  $200 \text{ cm}^2$ , ezen belül a szublingvális (nyelv alatti) felszín kb.  $30 \text{ cm}^2$ , a bukkális (fogíven kívüli oldalsó) nyálkahártya kb.  $60 \text{ cm}^2$ . Az orális nyálkahártya jelentősége abban áll, hogy a terület vénás keringése a vena cava inferior révén közvetlenül a nagyvérköri keringésbe kerül. Ezzel szemben a gasztrointesztinális traktus alsóbb területeiről a portális keringéssel a májba kerül minden felszívódott molekula, és a szisztémás keringésbe csak a májon átjutott hatóanyag, ill. metabolitjai kerülnek be. A máj magas metabolikus aktivitása egyfajta gátként működik, a jelenség „first pass effektus” néven ismert (1.2. ábra). A szájüregbe szekretálódó napi kb. 1,5 L nyál kémhatása semleges (pH 6,2–7,4), tartalmaz ugyan emésztő enzimeket (amiláz, lipáz), ám ezek az itt alkalmazott hatóanyagok sorsát nem befolyásolják.



1.2. ábra. A first pass effektus során a máj metabolikus aktivitása miatt csak a felszívódott hatóanyag egy része éri el a keringést.

Orális gyógyszerbevitel alatt a szublingvális, a bukkális és a perlingvális alkalmazást értjük.

- Szublingvális bevitel esetén a beteg a nyelv alá helyezi a szilárd gyógyszerformát (pl. nitroglicerín) vagy ide adagolja az aeroszolt (pl. nifedipin, kaptopril). Erről területről a

felszívódás nagyon gyors, ami arra vezethető vissza, hogy itt 8–12 réteg laphámsejtet tartalmaz a mukóza, míg a szájüreg többi részében 40–50 réteget. Jellemzően sürgősségi esetekben használjuk a szublingvális bevitelt életmentő hatóanyagok bejuttatására. A ma használt *per os* jól hasznosuló szteroid analógok elterjedése előtt szublingválisan alkalmazták a metabolikusan érzékeny hormonszermazékokat, hogy elkerüljék a first pass effektust.

- Perlingvális bevitelkor a készítmény a nyelv felszínére kerül, ahonnan nem történik számottevő felszívódás. Lokális hatású készítményeket alkalmazunk ilyen módon (pl. antiszeptikumok).
- Bukkális alkalmazáskor szilárd gyógyszerformát helyezünk a fogsor és a bukkális nyálkahártya közé. Hagyományosan helyi hatást várunk az így adott hatóanyagtól (pl. nátrium-fluorid), újabban alkalmaznak így benzodiazepin tartalmú filmeket akut központi idegrendszeri tünetek kezelésére.

Ha a beteg lenyeli a gyógyszerkészítményt, akkor *per os* gyógyszerbevitelről beszélünk. Ekkor a gyomor az első hely, ahonnan felszívódás történhet. A telt gyomor térfogata 1–1,2 L, felülete kb. 500 cm<sup>2</sup>, a kiürült gyomor kb. 100 mL erősen savas (pH 1,0–3,5) emésztőnedvet tartalmaz. Mint a teljes béltraktusból, a gyomorból is lipidoldékonyság függvényében szívódnak fel a hatóanyagok. Gyors felszívódással kell számolnunk a pH értéktől függetlenül lipidoldékony vegyületek (pl. alkohol), és a savas milióban lipidoldékony formába kerülő hatóanyagok esetén. A bázikus vegyületek (pl. alkaloidok) a savas közegben protonálódnak, a keletkező ionos forma nem alkalmas a felszívódásra. A gyenge savak disszociációja viszont visszaszorul, így a lipidoldékony forma halmozódik fel, ami kedvez az abszorpciónak. Ezért általában a savas karakterű vegyületek szívódnak fel a gyomorból (pl. nem szteroid gyulladásgátlók). A nyálkahártya lokális irritációja (pl. szén-dioxiddal) fokozza a terület perfúzióját, ezáltal gyorsítja az abszorpciót. A viszkózus gyomortartalom viszont általában lassítja a felszívódást. A gyomorban jelentős a pepszin proteolitikus aktivitása, ezt a hatóanyag bejuttatásának tervezésekor figyelembe kell venni. Fontos, hogy a gyomorból – és a béltraktus távolabbi szakaszaiból – történő felszívódás során érvényesül a first pass effektus. Az, hogy a hatóanyag milyen hányada metabolizálódik a májon történő első áthaladáskor és mekkora hányad éri el a szisztémás keringést, a hatóanyag egyik fontos farmakokinetikai állandója. A first pass effektus alapján érthető, hogy a szublingválisan és *per os* is alkalmazott hatóanyagok dózisa *per os* bevitel esetén jelentősen nagyobb lehet (pl. nitroglicerin).

A *per os* adott és a gyomorból fel nem szívódott hatóanyag a vékonybélbe kerül, aminek mindhárom szakasza (duodenum, jejunum, ileum) alkalmas hatóanyagok abszorpciójára. A teljes bélszakasz kémhatása széles tartományban mozog (pH 5,8–8,0), ezen belül a duodenumra az alacsonyabb, a disztális szakaszokra a magasabb pH érték jellemző. A duodenum rövid ahhoz, hogy abból számottevő felszívódás történhessen. A további szakaszok enyhén bázikus közegéből főleg a bázikus hatóanyagok szívódnak fel, de a rendelkezésre álló felszín nagysága miatt a legtöbb hatóanyag már a jejunumban bekerül a portális keringésbe, az ileumot tartalék felszínnek tekintjük. Természetesen a bevitel tervezésekor a vékonybél enzimekkel számolni kell, csak azok a hatóanyagok szívódnak fel, melyek ellenállnak az enzimeknek.

A colon hatóanyagok abszorpciójában betöltött szerepe sajátos. A farmakonok bevitt formában általában nem szívódnak erről a szakasról, mert a vékonybélből rendszerint teljes a felszívódás. A colon flórája jelentős metabolikus kapacitással rendelkezik, így előfordul, hogy fel nem szívódó molekulák (pl. vízdoldékony hatóanyag metabolitok) elérik a colont, ott a flóra metabolizálja és a keletkező lipiddoldékony metabolit felszívódik a portális keringésbe és bekerül a szisztémás véráramba. A máj által vízdoldékony konjugátumként a béltraktusba kiválasztott, majd a bélflóra által képzett lipiddoldékony metabolit felszívódása enterohepatikus körforgásként ismert jelenség. A konjugátumból képződött és felszívódott metabolit lehet hatékony és – különösen egyszeri dózis után – a hatás ismételt kialakulásához is vezethet (pl. anesztetikumként alkalmazott benzodiazepinek hatása a beteg ébredése után visszatérhet).

A rektális gyógyszerbevitelnek a gyermekgyógyászatban van nagy jelentősége, de felnőtt beteg esetében gyakran ez a bevitel az optimális (pl. eszméletlen beteg, hányás). A rektálisan adott hatóanyag kb. 50-50% arányban esik át first pass effektuson, ill. kerül be közvetlenül a szisztémás keringésbe. Ezért egy hatóanyag *per os* adagja lehet nagyobb, mint a rektális dózisa.

### 1.2.2. Parenterális gyógyszerbeviteli módok

Parenterális gyógyszerbevitel alatt minden olyan gyógyszeralkalmazást értünk, ami nem a gasztrointesztinális traktuson keresztül történik. A leggyakoribb parenterális gyógyszerforma az injekció, ami csak az alkalmazás helyének megadásával lesz gyógyszerbeviteli mód. Minden injekció steril és pirogénmentes, az intravaszkulárisan adott injekciók – pár kivételtől eltekintve – csak vizes közegű oldatok lehetnek. Az extravaszkulárisan adott injekciók készülhetnek

vízzel nem elegyedő oldószerrel (növényi olajjal), ill. lehetnek diszperz rendszerek is (emulziók, szuszpenziók). A leggyakoribb injekcióval történő gyógyszerbevitel a következők:

- Intravénás: valamelyik vénába történik a beadás rövid idő alatt. A hatás általában nagyon gyorsan kialakul, a beadott térfogat általában nem haladja meg a 10 mL-t. Ugyanide történik az intravénás infúzió adása, ez nagyobb térfogat (legalább 50 mL, legtöbbször több 100 mL) hosszabb idő alatt történő beadását jelenti.
- Intraartériás: valamelyik artériába rövid idő alatt (bólusz) vagy tartósan (infúzió). Az intraartériás bevitel általában diagnosztikus célt szolgál (pl. kontrasztanyag bevitel az adott érszakaszba) vagy lokális hatást várunk tőle (pl. tumorelleses szer alkalmazása a tumort ellátó artériába).
- Szubkután: a bőr legalsó rétegébe (hypodermis), ill. az ez alatti zsírszövetbe történik a bólusz beadása. A felszívódás általában lassú, az egyes testtájakon eltérő sebességű lehet. Ha a felszívódás korlátozása, lassítása a cél, akkor vazokonstriktorral kombinálják a hatóanyagot (pl. helyi érzéstelenítőt adrenalinnal). Ez az egyetlen önadagolásra széles körben alkalmas injekció (pl. inzulin, heparin származékok). A bevitt térfogat nem haladja meg a 2 mL-t. A felszívódás jelentősen gyorsabb, ha a hialuronsavat bontó hialuronidáz enzimmel adjuk együtt a hatóanyagot.
- Hipodermoklízis: tartós szubkután infúzió. Alkalmazható volumenpótlásra, ill. hatóanyag precíziós bejuttatására (pl. inzulin adagolása inzulinpumpa segítségével).
- Intramuszkuláris: vázizomba (pl. nagy farizom, deltaizom) történő bevitel. A bevitt térfogat ritkán haladja meg az 5 mL-t. Az elhúzó hatás érdekében adható olajos közegű injekció, szuszpenzió, emulzió.
- Intratekális vagy spinális: jellemzően helyi érzéstelenítő bevitel a gerincvelőt borító kemény agyhártya (dura mater) átszúrásával a likvorba. Gyakran alkalmazzák a szülészeti és sebészeti praxisban. Az emelkedett likvornyomás elkerülése érdekében a hatóanyag vizes fázisú oldatát azonos térfogatú leengedése után adják be. A gerincvelő az ágyéki 1-2. csigolya magasságában véget ér, ezért az injekciót az ágyéki 3-4., vagy 4-5. csigolyák között szokás beadni, hogy gerincvelő sérülését elkerüljék. Az anesztetikum hatása percek alatt kialakul.

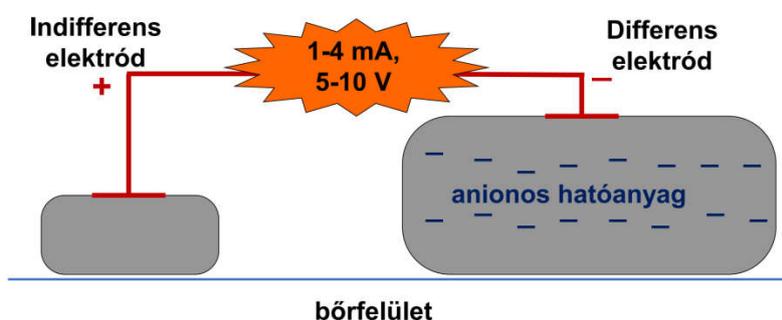
- Epidurális: az epidurális térbe (a gerinccsatornába a dura mater átszúrása nélkül) történő bevitel jellemzően aneszteziológiai céllal. A gerinc bármely szakaszán alkalmazható, kivitelezése egyszerűbb, a hatás lassabban áll be.
- Intraartikuláris: ízületbe történő injekció, jellemzően gyulladásgátlót adnak így.
- Intraosseális: csontvelőbe történő bevitel katéteren keresztül. A hosszú csontokon (femur, tibia, humerus) egy erre alkalmas eszközzel képezhető egy nyílás, ezen kerül be a katéter. A csontüregből a hatóanyag nagyon gyorsan a szisztémás keringésbe jut, a hatás kialakulása megközelíti az intravénás bevitel utáni helyzetet. Ideális megoldás, ha gyors hatásra van szükség és a beteg keringése nem stabil.
- Intradermális vagy intrakután: a bőrbe, annak az irha (dermis) rétegébe történő bevitel. Innen a felszívódás nagyon lassú és a beadható térfogat is korlátolt (50–100 µL), így hatóanyag bevitelére ez a mód nem alkalmas. Alkalmas viszont diagnosztikus célra, így allergia tesztekre.
- További ritkán alkalmazott gyógyszerbeviteli módok az intrakardiális (szívizomba), az intravitreális (üvegtestbe) és az intrakavernózus (barlangos testbe) injekciók.
- Intraperitoneális: a hasüregbe történő injekció, humán praxisban nem alkalmazzuk. Állatkísérletek során az egyik leggyakoribb kezelési mód, a felszívódás gyors, a bevitt hatóanyag egy része first pass effektuson esik át.

Szubkután beviteli módnak tekintjük az implantációt. A bőr alá juttatott gyógyszerforma akár éveken át biztosíthatja a terápiás vérkoncentrációt. A korszerű implantátumok biodegradábilis hordozót tartalmaznak, így nem szükséges külön beavatkozással eltávolítani őket.

A transzdermális gyógyszerbevitel a hatóanyag ép bőrfelületen keresztül történő bejuttatását jelenti. A bőr legfelső rétegét több sornyi elszarusodott laphámsejt alkotja, ami egy lipidbarrierként működik. Vizet és vízóldékony anyagokat nem enged át, ugyanakkor a kifejezetten lipoldékony hatóanyagok (pl. nitroglicerin, nikotin, ösztradiol) terápiás vérkoncentrációt érnek el az ép bőrre történő felvitel után. Az ilyen hatóanyagokat tapasztként lehet alkalmazni, a készítmények több napig biztosítják a hatóanyag leadását.

A vízóldékony vegyületek nem szívódnak fel az ép bőrről spontán módon. Ugyanakkor a disszociálódó – vizes oldatban ionos formában megjelenő – hatóanyagok bőrön történő áthatolása facilitálható egyenáram segítségével. Az eljárás iontoforézis néven ismert (1.3. ábra).

Ilyen esetben az ionok a verejtékmirigyeken keresztül jutnak át a barrieren. A hatóanyag oldatát egy rezervoárban helyezik a kezelendő területre, erre kapcsolják a hatóionnal azonos töltésű (differens) elektródot, a test egy távolabbi pontján fiziológiás NaCl oldat, ill. az arra kapcsolt indifferens elektród zárja az áramkört. Az egyenáram erőssége 1–4 mA, a feszültség pár V. Leginkább nem szteroid gyulladásgátlókat alkalmaznak ilyen módon. A hatóanyag jellemzően nem ér el jelentős koncentrációt a keringésben, így a hatás nem lesz generalizált, de nagyobb koncentrációban megjelenik az alkalmazás helye alatti szövetekben, leginkább az ízületi képletekben. Ha a külsőleg alkalmazott hatóanyag nem szívódik fel, de bejut mélyebb szöveti rétegekbe, akkor penetrációról beszélünk.



1.3. ábra. Az iontoforézis működése anionos hatóanyag (pl. nemszteroid gyulladásgátló) esetén. Kationos hatóanyag esetén az elektródok polaritása ellentétes.

A légutakon keresztül is bejuttathatunk hatóanyagokat a szervezetbe. A nazális nyálkahártya felülete limitált (kb. 150 cm<sup>2</sup>), a változó intenzitású szekréció és a nyák proteolitikus enzime is korlátozza a felszívódást. A legtöbb nazálisan adagolt hatóanyagtól helyi hatást várunk (pl. dekongesztánsok), ugyanakkor egyes hormonok (pl. ADH analógok) kellő mértékben felszívódnak orrspray alkalmazása után. Az alsó légutak felülete is alkalmas hatóanyagok bevitelére: az alveoláris felület (kb. 100 m<sup>2</sup>) erősen vaszkularizált, a felszívódás a kisvérkörbe történik, a hatás nagyon gyorsan kialakul. Szisztémás hatások elérésére általában gázokat vagy gőzöket alkalmazunk (pl. inhalációs anesztetikumok), míg lokális hatások kiváltására diszperz rendszereket használunk. Ez utóbbi esetben lényeges az inhalált részecskék mérete, asztmaellenes szerek esetében a 2–5 µm az optimális. Az ennél nagyobb partikulumok lerakódnak a légutak felsőbb szakaszában, a kisebb részecskék kitapadás nélkül távoznak kilégzéskor. Fontos, hogy a helyesen alkalmazott antiasztmatikus inhaláció esetén is a hatóanyag egy része a szájüregben vagy a garatban tapad ki, így elkerülhetetlen a *per os* bevitel. Az inhalációra szánt diszperz rendszerek több módon hozhatók létre. A porlasztókészülék egy

oldatból képez permetet, amit a beteg hosszabb időn át lélegez be. A túlnyomásos inhalációk alkalmazásakor a hajtógáz (propellens) egy egyszeri adagnyi hatóanyagot juttat a légutakba. A betegek egy részének kellemetlen a túlnyomás által hajtott permet belégzése. A porinhaláció használatakor a beteg belégző mozgása hozza létre azt a légáramot, ami készülékbe elhelyezett kapszulából a légutakba viszi a hatóanyagot.

Gyógyszereket alkalmazunk további nyálkahártyákon (pl. kötőhártya), a felszívódás nem zárható ki, ám a jellemző cél a helyi hatás kiváltása. Több gyógyszerformát is alkalmazunk a vaginális nyálkahártyán (pl. krém, kúp, tableta), a terápiás cél általában helyi hatás elérése, ugyanakkor a hatóanyagok egy része átjuthat a savas (pH 4,5–5,0) vaginális barrieren és first pass effektus nélkül jut a keringésbe, így ott jelentős koncentrációt érhet el. Az intrauterin eszközök egy része hatóanyag leadására képes, így azokat egy speciális gyógyszerbeviteli mód eszközeinek kell tekinteni. Az eszközökbe inkorporált hatóanyag helyi hatást – fogamzásgátlás – kiváltó gesztagnén. Egy korszerű intrauterin eszköz évekig biztosítja a hormon megfelelő leadását.

## 2. Receptorok, szignál transzdukciós mechanizmusok

### 2.1. Receptorok általában

A farmakonok hatásának, a hatás mechanizmusának egyre mélyebb megismerésével lehetővé vált azok támadáspontjának egyre pontosabb meghatározása. A legtöbb hatóanyag esetében már molekuláris szintű támadáspontot tudunk definiálni, ami egy endogén makromolekula, legtöbbször egy protein. Ehhez kötődve a farmakon kivált egy reakciósort, ami végül a mérhető hatáshoz vezet. Ez a kötődés a hatóanyagok többségénél reverzibilis, és a következmény is egy átmeneti változás a támadáspont szerkezetében, konformációjában. Hasonló kötődés történhet olyan endogén makromolekulákhoz is, melyek nem váltanak ki farmakológiai választ. Ezeket akceptoroknak vagy csendes kötőhelyeknek nevezzük, ilyen pl. a szérum albumin. Megjegyzendő, hogy az ilyen kötés befolyásolja a hatóanyag farmakokinetikai viselkedését, ezen keresztül a szer hatását is. Vannak farmakonok, melyekre nem értelmezhető molekuláris szintű támadáspont, mert nem kötődnek endogén molekulához. Ilyen pl. a laxatívumként alkalmazott folyékony paraffin. Ilyen esetben csak magasabb szinten (pl. szerv) definiálható a támadáspont. A folyékony paraffin esetében ez a colon.

Lényeges különbség van a molekuláris szintű támadáspont és a receptor között: a molekuláris szintű támadáspont tágabb fogalom, a támadáspontok egy része egyben receptor

is. A receptor olyan protein, aminek az élettani funkciója az információt hordozó endogén molekula (pl. hormon, transzmitter, növekedési faktor) fogadása és a hatás közvetítése. A receptorok a szervezeten belüli kommunikáció meghatározó elemei, hatóanyagaink jelentős része ezekhez kötődik. A receptorokon kívüli támadáspontok legtöbbször szintén proteinek: enzimek (pl. acetilkolin-észteráz, angiotenzin-konvertáz), transzporterek (pl. ioncsatornák) vagy szerkezeti felépítésben részt vevő fehérjék (pl. tubulin). A proteinek mellett további makromolekulák is szolgálhatnak támadáspontként. Számos tumorelles szer kötődik pl. a DNS-hez.

A receptorok közös vonása, hogy az endogén ligandjuk bekötődés után kiváltja a ligandra jellemző hatást. Egy receptor ligandjának tekintünk minden olyan molekulát, ami nagy affinitással kötődik a receptorhoz és kötődés megváltoztatja annak működését. Ha exogén ligand kötődik a receptorhoz, akkor két eset állhat elő: létrejön az endogén ligandra jellemző hatás, vagy épp ellenkezőleg: annak gátlását figyelhetjük meg. Egy receptorra vonatkozóan az endogén ligand hatását kiváltó ligandot agonistának, ugyanezt a hatást gátló ligandot antagonistának nevezzük. Ebből az is következik, hogy az endogén ligandokat minden esetben agonistának tekintjük. Ezek minden esetben reverzibilisen kötődnek a receptorhoz. A hatóanyagként használt exogén ligandok túlnyomó része szintén reverzibilisen kötődik, az antagonisták között találunk néhányat, ami irreverzibilis módon hat. A kötődést a receptor és a ligand közötti affinitás hozza létre, ezt a disszociációs konstanssal ( $K_D$ ) jellemezhetjük (3. fejezet). A ligand-receptor kapcsolat egyik legfontosabb jellemzője a specificitás. Ez alatt azt értjük, hogy egy receptor nagy affinitást mutat saját endogén ligandjához, míg más endogén vegyületeket nem köt. Az exogén ligandok általában kisebb affinitást mutatnak egy receptorhoz, mint annak endogén ligandja. Gyakori, hogy egy exogén vegyület több receptorhoz is kötődik, különböző affinitással.

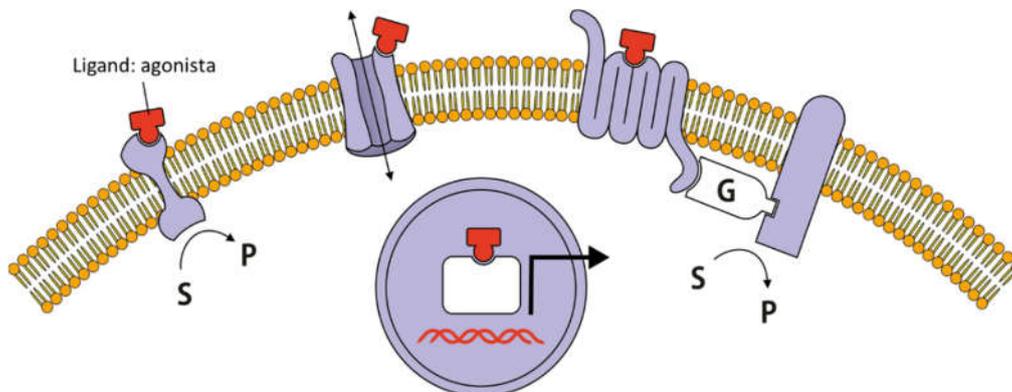
## 2.2. Szignál transzdukció

Egy receptornak két alapvető funkciója van: fogadja a ligandot és iniciálja a választ. Ez a proteinen belül két funkcionális egységet – domént – feltételez: ligandkötő és effektor domén. Hatóanyagok kötődhetnek ún. allosztérikus kötőhelyen is. Ez alatt azt értjük, hogy az adott farmakon kötőhelye nem esik egybe a receptor természetes ligandjának kötőhelyével. A receptorhoz kötött ligand hatását maga a receptor is kiválthatja további elemi lépések nélkül

(pl. egy ligandfüggő ioncsatorna esetében), ám gyakoribb, hogy a végső hatás további lépések következménye. Ezek során intracelluláris mediátorok keletkeznek vagy bomlanak le, ezeket másodlagos mediátoroknak (second messengereknek) nevezzük. Azt a folyamatot, amely a ligand kötődésétől a celluláris szintű válasz kialakulásáig vezet, szignál transzdukciónak nevezzük. A keletkező vagy lebomló second messenger szabadon diffundál a sejtben, eljut az intracelluláris effektorhoz, ami az adott ligandra és az adott sejtre jellemző választ kiváltja. Egy effektor több receptorról is fogadhat szignál transzdukciós folyamatot, ezek eredője fogja meghatározni a végső sejt szintű választ. Pl. egy simaizomsejt több receptoron is kaphat kontrakciót vagy relaxációt meghatározó szignál transzdukciót, ezek eredője határozza meg az izomsejt tónusát.

A szignál transzdukció egyik jellegzetes vonása, hogy egyfajta intracelluláris erősítőként is működik. Az endogén ligandok alacsony koncentrációban vannak jelen a receptor körüli térben. A szignál transzdukció során képződő second messengerből több képződik, mint amennyi ligand kötődött a receptorhoz. Többlépéses, kaszkádszerű mechanizmusok esetében ez az erősítés sokszorososan érvényesül. Ha pl. egy agonista hatására nyílik egy ioncsatorna, akkor azon keresztül több ezer ion áramlik át. Hasonlóan a receptorhoz kötődő agonisták mennyiségénél több second messenger képződik. Ez az erősítő funkció magyarázza a receptorális beavatkozások hatékonyságát.

A receptorokat a felépítő proteinek szerkezete és az általunk iniciált szignál transzdukció mechanizmusa alapján négy nagycsaládba soroljuk. Ezek a következők: G-fehérje kapcsolt receptorok (G protein-coupled receptors, GPCR), ligandfüggő ioncsatornák, enzimreceptorok és transzkripciós faktorok (2.1. ábra). Az első három nagycsalád tagjai a sejtmembránban foglalnak helyet és a ligand az extracellulláris oldalról kötődik hozzájuk, míg a transzkripciós faktorok intracellulárisan helyezkednek el.

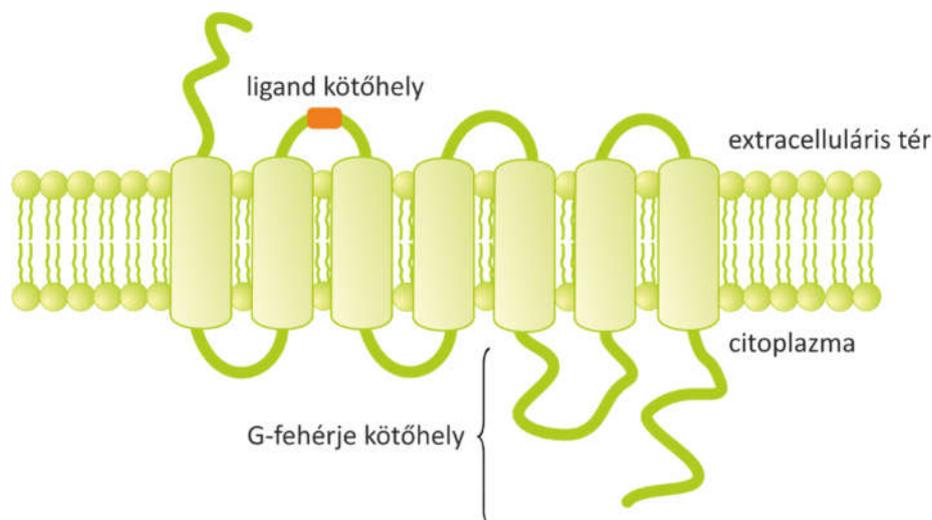


2.1. ábra. A receptor nagycsaládok vázlatos működése. S: szubsztrát, P: produktum, G: G-fehérje.

### 2.3. G-fehérje kapcsolt receptorok

A G-fehérje kapcsolt receptorok (GPCR az angol „G protein-coupled receptor” elnevezésből) családja a sejt felszíni receptorok közé tartoznak. Más néven metabotrop receptornak is nevezik. Az első GPCR-t, a rodopszin receptort, 1978-ban azonosították. Nagyon fontos receptor csoport ez, becslések szerint a forgalomban lévő gyógyszerek több, mint fele ezen a receptoron fejti ki hatásait. E receptorcsaládba több száz receptor tartozik, az emberi genom egyik legnagyobb (a kódolt fehérjék kb. 3 %-a) családját alkotják. Ezek a receptorok a sejtmembránban helyezkednek el, és a belső környezetből és a külső „térből” érkező információ közvetítésében vesznek részt. Szerepet játszanak fiziológiás és patológiás folyamatok szabályozásában, vérnyomás kontrollálásában, allergiás reakciók kialakulásában, a vesék működésében, hormonális hatások, neurológiai betegségek és tumor kialakulásában.

A GPCR rendszer három részből áll: a sejt felszíni receptorból, a G-fehérjéből és a másodlagos hírvivőből (second messenger). A receptor egyetlen polipeptid lánc, ami a sejtmembránba ágyazódik és hétszer halad át a lipid kettős rétegen, ezt úgy nevezzük, hogy a receptornak hét transzmembrán doménje van. Ez egy sejtben kívüli és sejtben belüli hurokrendszer, amely monomer vagy oligomer formát is ölthet (2.2. ábra).

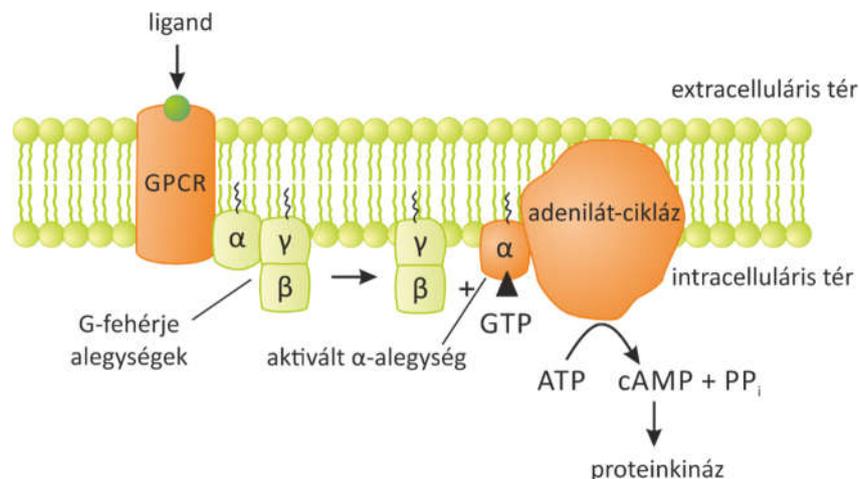


2.2. ábra. A GPCR heptahelikális transzmembrán szerkezete.

A receptor fontos része a G-fehérje, amely a membránba ágyazódik, de a receptorral ellentétben mobilis. Kapcsolatot tud létesíteni a receptor és az effektor molekulák között. A sejt felületi részen kapcsolódik a ligand a receptorhoz és a G-fehérjén keresztül aktiválja a szignál transzdukciós mechanizmust, ami létre hozza a receptoriális hatást. „G” kifejezés a fehérje nevében egy guanin-nukleotid-kötő részre utal.

A G-fehérjék heterotrimerek, három különálló alegységből állnak, amelyeket  $\alpha$ -,  $\beta$ - és  $\gamma$ -nak neveznek. A G-fehérjék különféle másodlagos messenger rendszerekkel tudnak kapcsolódni, pl. enzimekkel (adenilát-cikláz, foszfolipáz-C) vagy ioncsatornákkal (feszültségfüggő  $Ca^{2+}$ -csatorna). Több G-fehérje izoforma létezik, így például a  $G_s$  és  $G_i$ , amelyek az adenilát-ciklázhoz kapcsolódnak és a  $G_q$ , amely a foszfolipáz C-hez kapcsolódik. A GPCR-ok válasza lassabb, mint az ioncsatornáké, de gyorsabb, mint a magreceptoroké, másodperc-perc nagyságrendű, általában neurotranszmitterek, neuromodulátorok által okozott válaszokat közvetítenek.

A receptor működésének molekuláris mechanizmusa az alábbiak szerint történik: a ligand kötődése előtt, az inaktív receptorban az  $\alpha$ -alegység kötődik a receptorhoz és a  $\beta\gamma$ -alegységhez is. A  $\beta\gamma$ -alegység feladata, hogy gátolja az  $\alpha$ -alegység aktiválódását. Az  $\alpha$ - és  $\gamma$ -alegységek kovalensen kapcsolódnak a sejtmembrán intracelluláris felületéhez. Amikor a ligand a receptor extracelluláris részéhez kötődik, a receptor konformációs változáson megy keresztül, ez lehetővé teszi az aktivált  $\alpha$  alegység működését. A G-proteinek a foszfátcsoportokhoz kapcsolódnak. Inaktív formában a G-fehérje  $\alpha$ -alegysége GDP-t (guanozin-difoszfátot) köt. A két foszfát csoportot tartalmazó GDP az  $\alpha$ -alegységen (amelynek GTPáz aktivitása van) GTP-vé (guanozin-trifoszfáttá) aktiválódik. Az aktivált  $\alpha$ -alegység képes kölcsönhatásba lépni a másodlagos hírvivő (second messenger) rendszerrel és aktiválni azt. Ilyen second messenger rendszer az adenilát-cikláz. Az adenilát-cikláz katalizálja az ATP átalakulását cAMP-vé, amely végül biológiai választ eredményez (2.3. ábra). A reakció lejátszódása után az  $\alpha$ -alegység hidrolizál a GTP-ről és inaktív formában újból kötődik a  $\beta\gamma$ -7-transzmembrán receptor komplexhez. A cAMP részt vesz többek között az érzékszervek, a hormonok és az idegi impulzusokra adott válaszok kialakításában.



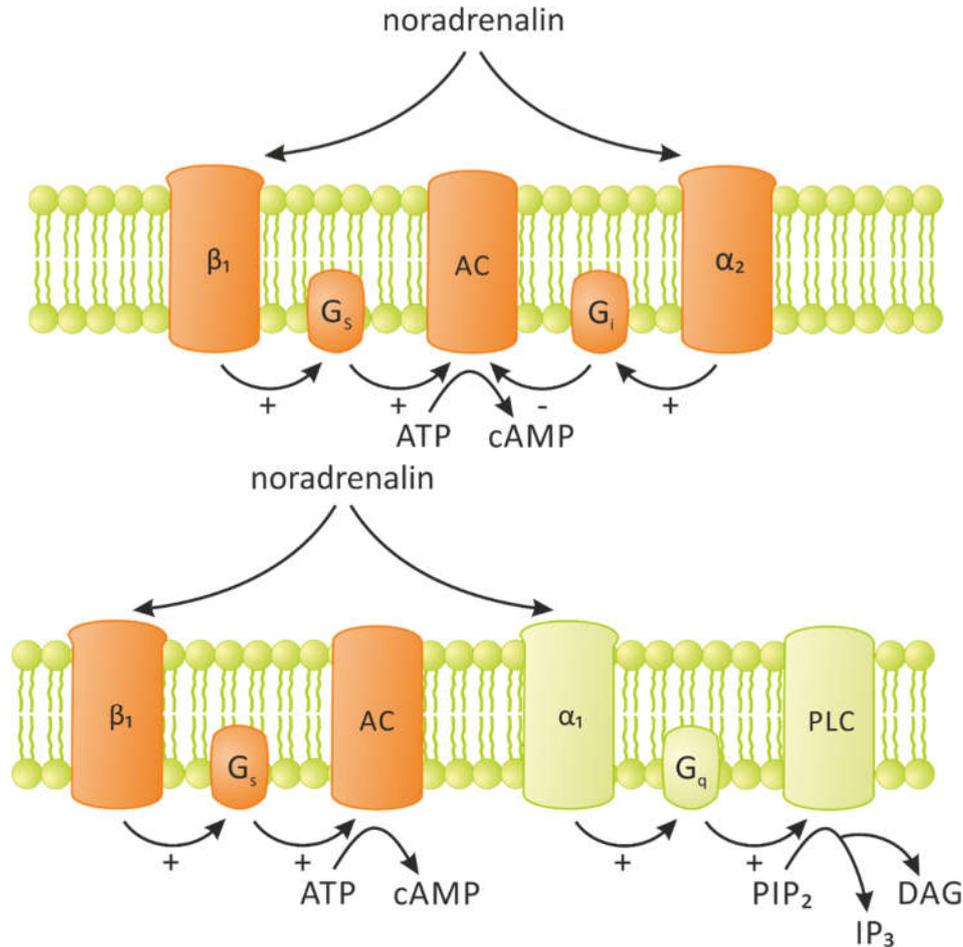
2.3. ábra. Sznál transzdukció GPCR aktiválása után

Funkciójuk alapján a  $G\alpha$ -alegységen belül is több különböző jelátvitelt ismerünk:

- $G_s$ : az adenilát-cikláz aktivációja révén emelkedett cAMP szintet eredményez, pl. dopamin ( $D_1$ ),  $\beta_{1,2}$ -adrenerg receptoroknál, vazopresszin ( $V_2$ ), hisztamin ( $H_2$ ) receptoroknál.
- $G_i$ : az adenilát-cikláz gátlása révén csökkent cAMP szintet eredményez, pl. dopamin ( $D_2$ ),  $\alpha_2$ -adrenerg, GABA<sub>B</sub>, ópiát (MOP, DOP, KOP) és  $m_2$ ACh receptorokon.
- $G_q$ : PLC-t (foszfolipáz-C) aktivál, pl.  $\alpha_1$ -adrenerg, angiotenzin ( $AT_1$ ),  $m_1$ ACh,  $m_3$ ACh, oxitocin, vazopresszin ( $V_1$ ) receptorokon.
- $G_{12/13}$ : a Rh0 család GTP-áz aktivációja, pl. citoskeletális funkciók, simaizmok összehúzódása

A  $G\alpha$ -alegység meghatározó funkciója mellett számos receptor szignál mechanizmusában részt vesz a  $G\beta\gamma$ -alegység is. Így ennek a dimernek tulajdonítható többek között  $K^+$ -csatornák aktiválása (pl.  $m_2$ ACh-receptorokon),  $Ca^{2+}$ -csatornák gátlása (pl. ópiát receptorokon) és PLC-stimuláció (pl. angiotenzin ( $AT_1$ ) receptorokon).

A PLC működése következtében diacilglicerol (DAG) és inozitol 1,4,5-trifoszfát ( $IP_3$ ) keletkezik. A diacilglicerol a proteinkináz C-t (PKC) aktiválja. Az  $IP_3$  pedig az endoplazmatikus retikulum  $Ca^{2+}$  raktáraiból felszabadítja a  $Ca^{2+}$  ionokat, amelyek specifikusan kötődnek egyes fehérjékhez és aktiválják őket és így szabályozzák a sejt specifikus működéseit (2.4. ábra). A vérlemezkék trombin receptorai például ezt az utat használják a vérrögképződés elősegítésére.



2.4. ábra. A  $G_i$ ,  $G_s$  és  $G_q$  fehérjék működése az adrenerg receptorokon.

A GPCR-ek jelentős részének ma még csak a szerkezetét ismerjük, ligandját nem, ezek az ún. orphan vagy árva receptorok.

A GPCR-hoz tartozik a „muszkarinos” acetilkolinreceptor (mACh), biogén amin receptorok (dopamin, adrenerg, szerotonin (kivéve a 5-HT<sub>3</sub>), hisztamin), a prosztanoid-receptorok, glutamát, aszpartát, GABA és a glicin metabotrop receptorai, stb. Talán a legtöbb ismeretünk a G-fehérje kapcsolt receptor családból, az adrenerg receptorokról van, amelynek receptor agonistáit és antagonistáit széles körben alkalmazzuk a terápiában is pl. hipertónia kezelésében, asztma vagy koraszülés megelőzésében. A 2.1. táblázat ezek szöveti elhelyezkedését, hatásait és másodlagos messenger folyamatait foglalja össze.

## 2.1. táblázat. Az adrenerg receptorok jellemzői

Adrenerg receptorok (agonista példa)	G-fehérje típusa	Másodlagos messenger	Elhelyezkedése	Hatásai
$\alpha_1$ (fenilefrin, metoxamin)	$G_q$	$IP_3$ , DAG aktiváció	simaizom, mirigyek	simaizom összehúzódás (ic $Ca^{2+}$ növekedés), szekréció fokozódás, midriázis
$\alpha_2$ (klonidin, $\alpha$ -metildopa, guanfacin)	$G_i$	cAMP gátlás	preszinaptikus felszín (idegek)	transzmitter felszabadulás gátlása, izom összehúzódás
$\beta_1$ (dobutamin)	$G_s$	cAMP aktiváció	szívizom, juxtaglomeruláris apparátus	szívritmus, izomerő, renin felszabadulás fokozódása
$\beta_2$ (terbutalin, salbutamol, fenoterol)	$G_s$	cAMP aktiváció	simaizom	simaizom elernyedés, glikogenolízis fokozódás
$\beta_3$ (mirabegron)	$G_s$	cAMP aktiváció	zsírsejtek	simaizom elernyedés, lipolízis fokozódása

## 2.4. Ligandfüggő ioncsatornák

A ligandfüggő ioncsatornák, más néven ioncsatorna alkotó vagy ionotróp receptorok olyan transzmembrán receptor komplexek, amelyek a ligand kötődésére válaszul ionáramot vezetnek keresztül az ioncsatorna pórúsán. A szerkezetüket tekintve több alegységből álló oligomer fehérjék, az alegységek egy központi ioncsatornát vesznek körül. Az általában neurotranszmitter ligand bekötődése utáni konformáció változás megnyitja az ioncsatornákat és az ionok az elektrokémiai gradiens irányában áramlanak a csatornán keresztül, ez a sejtmembrán depolarizációjához vagy hiperpolarizációjához vezet. Az ioncsatorna alkotó receptorok elsősorban a központi és perifériás idegrendszerben, valamint a kontraktilis sejtekben (sima-, harántcsíkolt- és szívizom) lokalizálódnak. A receptorok rendkívül gyorsan, milliszekundumok alatt közvetítik a jelet, mivel a csatornák a megfelelő neurotranszmitter jelenlétében gyorsan nyílnak és kb. egy milliszekundum után záródnak.

Az ioncsatorna alkotó receptor nagycsalád három családra osztható:

- Cys-loop receptorok
- Ionotróp glutamát receptorok
- ATP-függő csatornák

A Cys-loop receptorok pentamer szerkezetűek, minden alegységük négy transzmembrán régióból áll. A család neve az N-terminális extracelluláris doménon két cisztein (Cys) csoport között elhelyezkedő 13, konzervált szekvenciájú aminosavból álló jellegzetes hurokra utal, amely a két cisztein közötti diszulfidkötés miatt alakul ki. A Cys-loop receptor családba tartozik a nikotinos acetilkolinreceptor, az 5-HT<sub>3</sub> szerotoninreceptor, a GABA<sub>A</sub>-receptor és a glicinreceptor.

A ligandfüggő ioncsatornák közül a legrészletesebben jellemzett receptor a nikotinos acetilkolinreceptor, ami a vegetatív ganglionokban, a neuromuszkuláris junkcióban és a központi idegrendszerben expresszálódik. 17 receptor alegység ismert, amelyek különböző kombinációban heteropentamert alkotnak. A harántcsíkolt izom receptorai két  $\alpha$ -, valamint egy-egy  $\beta$ -,  $\gamma$ - illetve  $\delta$ -alegységből, míg az idegi típusú receptorok két  $\alpha$ - és három  $\beta$ -alegységből állnak. Az ioncsatorna nyitásához mindkét  $\alpha$ -alegységnek kötnie kell egy-egy acetilkolin molekulát. A nikotinos acetilkolinreceptor nem szelektív kationcsatorna, nyitott állapotban Na<sup>+</sup> és K<sup>+</sup> ionokat enged át. Ezáltal a sejtmembrán depolarizációját okozza és az effektorsejtekre izgató hatású.

Az 5-HT<sub>3</sub> szerotonin receptor az egyetlen monoamin neurotranszmitter receptor, amely ligand-függő ioncsatornaként funkcionál. Szerkezetileg nagyfokú homológiát mutat a nikotinos acetilkolinreceptorral: a csatorna öt azonos 5-HT<sub>3A</sub> alegységből (homopentamer) vagy 5-HT<sub>3A</sub> és másik négy 5-HT<sub>3B</sub>, 5-HT<sub>3C</sub>, 3-HT<sub>3D</sub> vagy 5-HT<sub>3E</sub> alegységből (heteropentamer) állhat. A központi és perifériás idegrendszerben, illetve a gasztrointesztinális traktusban található 5-HT<sub>3</sub>-receptor szintén nem szelektív kationcsatorna, az endogén ligand szerotonin bekötődése után Na<sup>+</sup> és K<sup>+</sup> ionokat, kisebb mértékben Ca<sup>2+</sup> ionokat ereszt át, így a sejtmembrán depolarizációját okozza és serkentő ingerületátadást közvetít. A központi idegrendszerben és a bélben aktivált 5-HT<sub>3</sub> receptorok hányást mediálnak, így az 5-HT<sub>3</sub>-receptor-antagonisták hatásosak a kemoterápiás szerek okozta akut hányás ellen.

A központi idegrendszerben elhelyezkedő GABA<sub>A</sub>- és a glicinreceptorok anioncsatornák és a neuronális gátlás legfontosabb receptorai. A ligand bekötődésre Cl<sup>-</sup> ionok áramlanak át a póruson, ezzel a sejtmembrán hiperpolarizációját okozva. Jelenleg 19 különböző

receptor alegység ismert, amelyek legalább 11, farmakológiai szempontból megkülönböztethető GABA<sub>A</sub>-receptort alkotnak. Számos GABA<sub>A</sub>-receptor altípus két  $\alpha$ -, két  $\beta$ - és egy  $\gamma$ -alegységből áll. A GABA<sub>A</sub> receptoron az endogén ligand  $\gamma$ -aminovajsav (GABA) kötőhelye mellett több alloszterikus (modulátoros) kötőhely is található (például benzodiazepin-kötőhely, pikrotoxin-kötőhely). Az alloszterikus helyekre bekötődő ligandok a GABA-kötőhely agonistái által kiváltott Cl<sup>-</sup> áramot pozitív vagy negatív irányba is befolyásolhatják és egymás kötődésére is hatással lehetnek. A GABA<sub>A-p</sub>-receptor (korábban nevének GABA<sub>C</sub>-receptor) a GABA<sub>A</sub>-receptorok egyik alosztálya, amely csak  $\rho$ -alegységekből áll. A receptor az agy számos területén is expresszálódik, ám más GABA<sub>A</sub>-receptorokkal szemben a GABA<sub>A-p</sub>-receptor előfordulása kifejezetten magas a retinában. Különlegessége, hogy a GABA<sub>A</sub>-receptorok tipikus alloszterikus modulátoraira, például benzodiazepinekre és barbiturátokra érzéketlen, valamint stimulációját követően a többi GABA<sub>A</sub> receptor gyors és rövid ionáramához képest a Cl<sup>-</sup> áram lassan indul és tartósabban fennáll.

A glicinreceptorok szerepe kiemelkedően fontos az agytörzsben és a gerincvelőben. A jelenleg ismert pentamer szerkezetű glicinreceptor altípusok négy különböző izoformájú  $\alpha$ -alegység és egy  $\beta$ -alegység kombinációjából állnak. A receptor számos egyszerű aminosavval aktiválható, mint a glicin,  $\beta$ -alanin és taurin.

Az ionotróp glutamát (iGlu) receptorok heterotetramer szerkezetű fehérjék, mindegyik alegység 3 transzmembrán régiót tartalmaz. Az összes iGlu-receptor aktiválható glutamáttal, de számos egyéb ligand létezik, amely csak az adott szerkezeti felépítésű iGlu-receptorhoz kötődik. A szintetikus agonistáik alapján 3 receptor alcsoport megkülönböztethető meg: az NMDA (N-metil-D-aszpartát)-aktivált (GluN) receptorok, az AMPA ( $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metiloxazol-4-propionsav)-aktivált (GluA) receptorok és a kainát (KA)-aktivált (GluK) receptorok. Az agonista liganddal való aktiváláskor az ioncsatornán át befelé irányuló Na<sup>+</sup> és Ca<sup>2+</sup> áram és kifelé irányuló K<sup>+</sup> ion áram folyik, amely a sejtmembrán depolarizációját okozza, így serkentő szerepet töltenek be az agyi és gerincvelői idegsejtekben. A Ca<sup>2+</sup> ionokra elsősorban az NMDA-receptorok permeábilisek és a Mg<sup>2+</sup> ionok feszültségfüggő módon blokkolják a működésüket. Az aszpartát szintén az NMDA-receptorok a szelektív agonistája. Az NMDA-receptorok egyediek abban, hogy a glutamát/aszpartát mellett a glicin egyidejű kötődése is szükséges az aktiválásukhoz. Valamennyi iGlu-receptoron moduláló alloszterikus kötőhelyek is találhatóak. A glutamát transzmisszióknak jelentős szerepe van a tanulási és memória funkciókban, neurodegeneratív folyamatokban (Alzheimer-kór, Parkinson-kór,

stroke, agyi infarktus stb.), a centrális görcsök, epilepszia kialakulásában, valamint a túlzott NMDA receptor aktiválás a nagyfokú  $\text{Ca}^{2+}$  ion beáramlás miatt sejthalált okoz.

Az ATP-függő P2X purinerg receptorok három alegységből állnak, minden alegység két transzmembrán régiót tartalmaz. Napjainkig hét különálló, a P2X alegységet azonosítottak (P2X<sub>1-7</sub>), amelyek homotrimert vagy heterotrimert alkotva képezik a különböző P2X-receptor altípusokat. Az altípusok neveit az alkotó alegységek határozzák meg: például a csak P2X<sub>1</sub> alegységekből álló homotrimert P2X<sub>1</sub>-receptornak, a P2X<sub>2</sub> és P2X<sub>3</sub> alegységeket tartalmazó heterotrimert pedig P2X<sub>2/3</sub>-receptornak nevezzük. Az egyes altípusok szelektív módon expresszálódnak a szervezet különböző szöveteiben: a P2X<sub>1</sub>-receptor elsősorban a simaizomsejteken és posztzinaptikus célsejteken, a P2X<sub>2</sub>-receptor a szimpatikus idegrendszerben, a P2X<sub>3</sub> az érzőideg-végződéseken, a P2X<sub>4</sub> és a P2X<sub>6</sub> altípus a központi idegrendszerben, a P2X<sub>7</sub> az immunrendszer különböző sejtsejtein található. A receptorok ioncsatornája három extracelluláris ATP molekula kötődésére aktiválódik; mindhárom alegységhez egy-egy ATP kötődik. A csatorna egy és kétértékű kationok számára átjárható, ezen belül  $\text{Ca}^{2+}$  permeabilitásuk viszonylag magas. A receptorok aktivációja gyors, befelé irányuló kationáramot indukál, ezzel a sejtmembrán depolarizációját és excitátoros válaszokat okozva.

## 2.5. Enzimkapcsolt receptorok

Az enzimkapcsolt receptorok, vagy más néven katalitikus receptorok olyan transzmembrán fehérjék, amelyek intracelluláris doménje saját (intrinszik) enzimaktivitással rendelkezik, vagy a receptorok direkt asszociálódnak egy intracelluláris enzimmel. Monomer vagy dimer formában léteznek, mindegyik monomer egység egy nagyméretű extracelluláris N terminális és egy intracelluláris C terminális régióból áll, amelyeket egyetlen, 25-38 hidrofób aminosavból álló transzmembrán domén köt össze. Az extracelluláris N terminális régió a ligandkötő domén, az intracelluláris C terminális régió a funkcionális domén. A receptorok jelközvetítése nagyságrendileg percekben, órákban kifejezhető.

A katalitikus receptorok az enzimaktivitásuktól függően öt különböző családra oszthatók:

- Receptor guanilát-ciklázok
- Receptor tirozin-kinázok
- Tirozin-kináz kapcsolt receptorok (nem-receptor tirozin-kinázok)

- Receptor szerin/treonin kinázok
- Receptor-szerű tirozin-foszfatazok

A receptor guanilat-ciklázok alkotják az enzimkapcsolt receptorok legkisebb családját, ide tartoznak az natriuretikus peptid receptorok. A homodimer formájában létező receptorok saját guanilat-cikláz aktivitással rendelkeznek. Endogén ligandjaik a pitvari miokardiumban termelődő atriális natriuretikus peptid (ANP), a kamrai miokardiumban termelődő B-típusú natriuretikus peptid (BNP) és az agyban, valamint az endotélsejtekben termelődő a C-típusú natriuretikus peptid (CNP). Az ANP és a BNP főleg az A-típusú, a CNP a B-típusú natriuretikus peptid receptorhoz kötődik. A ligand bekötődése után a receptorok az intracelluláris guanilat-cikláz aktivitásuknak köszönhetően a GTP-t ciklikus GMP-vé (cGMP) alakítják. A cGMP hatásait leginkább cGMP-függő protein-kinázok (protein-kináz G, PKG) által közvetíti, amelyek foszforilációval az adott sejttől függően számos intracelluláris célpontot aktiválnak. Emellett a cGMP-függő ioncsatornák és a cGMP-dependens foszfodiészterázok is részt vesznek a cGMP által közvetített jelátvitelben.

A legszélesebb körben tanulmányozott, 58 tagból álló receptor család a receptor tirozin-kinázok családja. Endogén agonistái közé különböző polipeptidek, hormonok, citokinek és növekedési faktorok tartoznak. A monomer vagy dimer formában létező receptorok intrinszik tirozin-kináz aktivitással rendelkeznek. Az egyes receptorok extracelluláris régiója szerkezetét tekintve igen változatos, de a hidrofób transzmembrán régiójuk és az intracelluláris protein tirozin kináz doménjük jelentős hasonlóságokat mutat. Ebbe a családba tartoznak az epidermális növekedési faktor receptorok (EGFR), a fibroblaszt növekedési hormon receptorok (FGFR), a vaszkuláris endoteliális növekedési faktor receptorok (VEGFR), efrinreceptorok, az inzulinreceptor és az inzulinszerű növekedési faktor-I receptor (IGF1R). Az inzulin és az IGF1-receptor rendhagyóan tetramer szerkezetű: két  $\alpha$ - és két  $\beta$ -alegységből épül fel, az alegységeket diszulfidhidak kötik össze.

Az extracelluláris ligand kötődése két tirozin-kináz receptor dimerizációját okozza, vagy a már létező dimereket stabilizálja. A dimerizáció az intracelluláris tirozin-kináz domének gyors aktiválásához vezet, az aktivált domének első szubsztrátja maga a receptor: a receptorok egymás kináz doménjének tirozin oldalláncait kereszt-foszforilálják (autofoszforiláció). A foszforilált tirozin részek kötőhelyként szolgálnak az Src-homológ 2 (SH2) domént, illetve foszfortirozin kötő (PTB) domént tartalmazó fehérjék számára. Az SH2 vagy PTB doménnel rendelkező fehérjék foszforilációja és aktivációja több, foszforilációs jelátviteli kaszkád

elindításához vezet. A szignáltranszdukciós útvonalak eredhetnek közvetlenül a receptorról, vagy G-protein családba tartozó Ras fehérjék közvetítik őket a sejt további effektor molekulái felé.

SH2 doménnel rendelkezik a foszfolipáz C $\gamma$ , ami a DAG és IP $_3$  közvetítette jelátviteli utakat indítja be, ezáltal növeli az intracelluláris Ca $^{2+}$  szintet és aktiválja a protein-kináz C-t (PKC).

A foszfatidilinozitol-3-kináz (PI3K) szintén SH2-t tartalmaz, a foszforilált receptorhoz kapcsolódva aktiválódik, majd egyrészt inozitol-foszfolipid molekulákat foszforilál, aminek következtében emelkedik a másodlagos messengerként működő PIP $_3$  molekulák szintje, másrészt foszforiláció révén aktiválja a protein-kináz B-t (PKB, más néven AKT-fehérje). Aktiválódva a PKB enzim számos célfehérjét foszforilál, rajtuk keresztül gének expresszióját, a sejt túlélését és transzlációs folyamatait szabályozza. Ezek közül az egyik legfontosabb a szerin-treonin specifikus fehérjekináz mTOR, ami a fehérjeszintézist és ezáltal a sejt növekedését serkenti. A PI3K/AKT/mTOR jelátviteli út fokozott működése a humán daganatok mintegy felében kimutatható.

A receptorok foszfortirozin részei aktivitás nélküli SH2 domént tartalmazó adapter molekulákkal (például Grb2) is kölcsönhatásba léphetnek, amelyek a guanin nukleotid kicserélő faktor (GEF) kötődését vonzzák. A GEF a Ras monomer G-protein GDP-GTP kicserélődését katalizálja. Az aktív állapotú GTP-t kötő Ras fehérje a szerin/treonin kináz Raf aktiválásán keresztül elindítja a mitogén aktivált protein kináz (MAPK) kaszkádot. A Raf a MAPK kinázt (MEK), a MEK pedig a MAP kinázt (azaz extracelluláris szignál által regulált kináz, ERK) aktiválja. Az ERK enzimek számos célfehérjét foszforilálnak, amelyek a sejtumba is transzlokálódnak és ott transzkripciós faktorokat aktiválnak, amelyek eredménye a sejt osztódása, differenciálódása, vagy éppen ellenkezőleg: apoptotikus sejtpusztulás lehet. Az említett folyamatok kontrolálásához elengedhetetlen a MAPK jelátvitel szabályozása, amit részben foszfatázok végeznek az aktivált fehérjék defoszforilálásával, részben GTPáz aktiváló proteinek (GAP) inaktíválják a Ras-t azáltal, hogy a GTP-t GDP-re cserélik. A receptorok endocitózissal történő internalizációja szintén hozzájárul az aktivitás megszűnéséhez.

A tirozin-kináz kapcsolt receptorok nem rendelkeznek önálló enzimaktivitással, katalitikus aktivitásuk a receptortól különálló kináz enzimből rejlik. Hasonlóan a receptor tirozin-kinázokhoz, a ligandkötést követően dimerizálódnak és aktív konformációt vesznek fel. Az aktivált receptor citoplazmatikus doménjeihez nem-receptor tirozin-kináz enzimek kötődnek nem kovalens kötéssel. A receptoreszaládba tartoznak például a gliasejtvonal-eredetű

neurotróf faktor (GDNF) receptorok és a citokinek – interferonok, növekedési hormon, prolaktin, eritropoetin – receptorai. A citokin-receptorokhoz kapcsolódó Janus-kináz (JAK – az elnevezés a fehérje két kináz doménjére utal) enzimek a ligand kötődése után egymást, majd a receptort is foszforilálják. A keletkezett foszfortirozin oldalláncok kötőhelyeket teremtenek SH2 domént tartalmazó STAT-fehérjék (jelátviteli és transzkripciós aktivátor) számára. A JAK-ok foszforilálják továbbá a STAT-molekulákat is, amelyek dimerizálódva a sejtmagba jutnak, és transzkripciót indukálnak. Az expresszált gének a sejtproliferációban és túlélésben fontos fehérjéket kódolnak. A JAK/STAT szignál út vonal egyszerű és rövid, hiszen a STAT az egyetlen jelátviteli fehérje. A citokinhatás speciális esete, amikor vírusfertőzésben az interferonok a JAK/STAT út aktiválásával antivirális fehérjék szintézisét idézik elő.

A receptor szerin/treonin kinázok intrinszik enzimaktivitással rendelkeznek, az intracelluláris célmolekulák szerin vagy treonin oldalláncait foszforilálják. Az aminosav-szekvencia alapján I. és II. típusú alcsoportra oszthatók, ezekből a ligandkötés során heterodimer komplex alakul ki. A II. típusú receptor foszforilálja és aktiválja az I. típusú receptort, amely a Smad-családba tartozó transzkripciós koaktivátorok szerin oldalláncait foszforilálja. A Smad ezután ledisszociál a receptorról és a sejtmagba vándorol, ahol gének átírását szabályozza. A kódolt fehérjék különböző sejttípusok proliferációját, differenciálódását szabályozzák. A receptorcsalád tagjai közé tartoznak például a transzformáló növekedési faktor (TGF- $\beta$ ) citokin receptorok, az aktivin receptorok és a csont morfogenetikus fehérje (BMP) receptorok. A TGF- $\beta$  jelátviteli út túlzott aktivációja szerepet játszik a tumorképződés folyamatában.

A receptor-szerű tirozin-foszfátázok egyetlen transzmembrán régióból állnak és általában két tirozin-foszfátáz domént tartalmaznak a plazmamembrán intracelluláris oldalán. Receptor-szerűnek hívják őket, mivel a feltételezhető ligandjaikat még nem sikerült azonosítani, így receptor funkciójukat közvetlenül nem sikerült kimutatni. A receptor-szerű tirozin-foszfátázok defoszforilálják más transzmembrán receptorok vagy citoplazmatikus fehérjék tirozin oldalláncait. A receptorcsalád legrészletesebben tanulmányozott képviselője a CD45 fehérje, amely minden leukocita membránjában megtalálható, és alapvető szerepet játszik mind a T-, mind a B-limfociták aktiválásában. A CD45 JAK kinázok defoszforilálásán keresztül gátolja azok aktivitását és így a citokin receptor jelátvitel negatív szabályozója.

## 2.6. Intracelluláris receptorok és transzkripciós faktorok

A receptorfehérjék egy különálló receptor-nagycsaládja a 48 tagot számláló, szerkezetileg nagyon eltérő ligandokat felismerő intracelluláris receptorok családjá. Funkciójukat tekintve ligand aktiválta transzkripciós faktorokként a különböző élettani folyamatokat (pl. fejlődés, reprodukció, metabolizmus stb.) irányító gének kifejeződését (expresszióját) szabályozzák. A nagycsalád tagjai közé tartoznak a szteroid hormonok receptorai, mint az androgén, az ösztrogén, a progeszteron, a glükó- és mineralokortikoid, a D-vitamin és a pajzsmirigyhormon receptorok. Továbbá ide soroljuk még a különböző endogén vegyületek, mint a zsírsavak, epesavak, lipidek és metabolitjaik receptorait. Ilyenek a retinoid-X receptor (RXR); a liver X receptor (LXR), amely a 22-hidroxi-koleszterint köti; a farnezoid X receptor (FXR), amely ligandja a kenodeoxikólsav, és a peroxiszóma-proliferátor aktiválta receptorok (PPAR $\alpha$ , - $\beta$  és - $\gamma$ ), amelyek endogén ligandjai az eikozanoidok (pl. prosztaglandinok, tromboxán, leukotriének, lipoxinok, stb.) és az élelmiszerekben található zsírsavak (2.2. táblázat). A PPAR $\gamma$ -receptor működését a terápiában alkalmazott koleszterinszint-csökkentő gyógyszerek befolyásolják.

Sejten belüli elhelyezkedésük alapján két csoportba sorolhatjuk az intracelluláris hormonreceptorokat és transzkripciós faktorokat. A citoszolban helyezkednek el a szteroidhormon-receptorok, amelyek a ligandjuk megkötése után kerülnek a sejtmagba. A család további tagjai, mint az FXR, LXR és a PPAR-ok, inaktív állapotban is a sejtmagban találhatóak, ahol a jelátviteli mechanizmusuk aktiválódásának elindítója a különböző lipid molekulák koncentrációjának változása.

Az intracelluláris hormonreceptorok szerkezete egyetlen, négy fő részből álló polipeptid lánc (2.5. ábra). Az N-terminális végen található AF-1 régió géntranszkripciót aktiváló funkcióval rendelkezik. Ezt követi a DNS-kötő régió (DNA-binding domain; DBD), amely szerkezetileg a legnagyobb hasonlóságot mutatja az intracelluláris receptorok nagycsaládjában és speciális szerkezeti elemeken keresztül (cink-ujjak) létesít kapcsolatot a DNS megfelelő szakaszával. A polipeptid lánc C-terminális része tartalmaz egy összekötő (ún. „csukló”; hinge) régiót, amely részt vesz a receptor-DNS kötés létrehozásában, továbbá alapvető része a szteroid hormonokat, endogén ligandokat felismerő ligand kötő régió (ligand binding domain; LBD) és a lánc végén található, specifikus aminosav szekvenciából álló második aktiváló AF-2 régió, amely a koaktivátor és/vagy korepresszor fehérjékkel létrejövő kölcsönhatáson keresztül modulálja a receptor géntranszkripcióra kifejtett hatását. A ligandkötődés hatására

konformációs változás jön létre a LBD szerkezetében, amely meghatározza az AF-2 régióhoz kapcsolódó koregulátor fehérje minőségét, ezáltal a közvetített szignál jellegét (teljes/parciális agonista, antagonist stb.) is. Az intracelluláris receptorok jelátviteli mechanizmusának aktiválódásához a ligandoknak át kell jutniuk a sejt- és sejtmagmembránon, ehhez megfelelő lipidoldékonysággal kell rendelkezniük, amely a szteroid hormonok, a zsírsavak, az epesavak és a lipidek esetében adott. A citoszolban található receptorok inaktív állapotban hő-sokk fehérjékkel (pl. hsp90) képeznek komplexet. Ezen fehérjék egyik funkciója, hogy a receptor LBD-jét a ligand bekötődéséhez alkalmas térszerkezetben tartja. A ligandkötődés a LBD konformációváltozását eredményezi, amely hatására a receptor több intracelluláris fehérjével is kölcsönhatásba tud lépni, mint például az importin a, amely a sejtmagtranszport rendszer egyik tagja és segítségével transzlokálódik a receptor-ligand komplex a sejtmagba a sejtmagmembrán pórusain keresztül. A hő-sokk fehérjék még a citoszolban leválnak a receptor szerkezetéről. A sejtmagban inaktív állapotban lokalizálódó receptorok aktiválódása során a receptor leválik az inaktív állapotot fenntartó korepresszor fehérjéről és kölcsönhatásba lép egy koaktivátor fehérjével és a ligandjával. A sejtmagban a receptor DBD régiója a DNS megfelelő szakaszához (hormon-respondív elem, HRE) kötődik, amely szakasz minden receptor esetében jól meghatározható, ismétlődő aminosav-sorrenddel rendelkezik és általában a ligand-receptor komplex által szabályozott gén promoter régiójában helyezkedik el. Ezen a ponton hozzák létre az intracelluláris receptorok a rájuk jellemző receptor dimer szerkezeteket.

A hormonreceptorok (pl. glükokortikoid-receptor) homodimereket képeznek, míg a zsírsavak, lipidek receptorai heterodimer szerkezetet alakítanak ki az RXR-rel. Ugyanakkor a pajzsmirigyhormon receptor esetében mindkét típusú dimerképződést is leírták. A HRE-hez kötődött receptor-ligand dimer a receptor által szabályozott gén transzkripcióját indítja el a több fehérjéből álló transzkripciót iniciáló komplex létrehozásával az AF-1 és AF-2 régiók segítségével. Ez a folyamat az intracelluláris receptorok direkt genomialis jelátviteli mechanizmusa. Ennek egy speciális formája a ligand-független transzkripció aktiválás, amelyet többek között az ösztrogén receptor esetében is leírtak. Ebben az esetben a receptor aktiválódását nem a ligand kapcsolódása váltja ki, hanem a receptort felépítő egyes aminosavak foszforilálódása, amelyet protein-kináz aktivitással rendelkező enzimkapcsolt receptorok (pl. inzulin-szerű növekedési faktor receptor, epidermális növekedési faktor receptor) jelátviteli mechanizmusának működése eredményez. Gyakran egy receptor-ligand komplex számos gén transzkripcióját is módosítja, ahhoz, hogy létrehozassa a rá jellemző szisztémás hatásokat (pl. metabolikus hatások, sejtosztódás szabályozása).

## 2.2. táblázat. A legjelentősebb intracelluláris receptorok és transzkripciós faktorok endogén ligandjai és funkciói

receptor neve	rövidítés	endogén ligand	funkció
ösztrogén-receptor	ER	17 $\beta$ -ösztradiol	női reprodukciós funkciók szabályozása
progeszteron-receptor	PR	progeszteron	női reprodukciós funkciók szabályozása
androgén-receptor	AR	tesztoszteron, 5 $\alpha$ -dihidrotesztoszteron	férfi reprodukciós funkciók szabályozása
glükokortikoid-receptor	GR	kortizol	stresszválasz
mineralokortikoid-receptor	MR	aldoszteron	só-víz háztartás szabályozása
pajzsmirigyhormon-receptor	TR	tiroxin, trijód-tironin	anyagcsere-folyamatok szabályozása, növekedés befolyásolása
D-vitamin-receptor	VDR	1,25-dihidroxi-kolekalciferol	csontfejlődés szabályozása, kalcium-homeosztázis szabályozása
retinoid X receptor	RXR	9-cisz-13,14,-dihidroretinolsav	heterodimer képzés más intracelluláris receptorokkal
liver X receptor	LXR	22-hidroxi-koleszterin	lipid- és cukoranyagcsere szabályozása
farnezoid X receptor	FXR	kenodeoxikólsav	koleszterin metabolizmus szabályozása
peroxiszóma-proliferátor aktiválta protein receptor	PPAR	telítetlen zsírsavak eikozanoidok	lipid-, cukor- és energiaháztartás szabályozása
pregnán X receptor	PXR	litokólsav	transzportfehérjék expressziójának szabályozása a májban



2.5. ábra. Az intracelluláris receptorok és transzkripciós faktorok általános szerkezete. AF-1: aktiváló funkció-1, DBD: DNS-kötő régió, hinge: összekötő régió, LDB: ligand kötő régió, AF-2: aktiváló funkció-2.

Az intracelluláris receptorokra jellemző szerteágazó, több szervrendszert is érintő hatásspektrum kialakulásában szerepet játszanak további élettani tényezők is. Számos intracelluláris receptorról ismert, hogy több altípusa is expresszálódik a különböző szövetekben (pl. az ösztrogén-receptor altípusai az ER $\alpha$  és ER $\beta$ ) egymástól eltérő mintázattal. Az ER $\alpha$  jellemzően a reproduktív szervekben, az emlőszövetben, a hipotalamusz-hipofízis rendszerben található meg, míg az ER $\beta$  a vesében, a csontszövetben, a szívben, a tüdőben, a petefészek granulóza sejtjeiben és férfiakban a prosztatában aktív. Továbbá életkori sajátágok is kimutathatóak egyes receptor altípusok kifejeződésében. Például a glükokortikoid-receptorról leírták, hogy két különböző formában található meg a kisgyermek és tinédzserek, illetve az újszülöttek agyszövetében, amely eltérő aktivitású, jellegű szignáltranszdukciót feltételez a különböző életkorokban. Az adott szövetre jellemző koaktivátor és korepresszor fehérjék jelenléte, illetve egymáshoz viszonyított aránya is tovább árnyalja az intracelluláris receptorok által létrehozott hatás jellegét. Az intracelluláris receptorok egyéb, ún. indirekt (tehát a receptor-ligand komplex nem közvetlenül egy gén HRE-hez kötődik) jelátviteli utak aktiválásával tovább színesítik a kiváltott fiziológiás hatásokat. Egyik indirekt szignáltranszdukciós mechanizmus a transzkripciós faktorokon keresztüli géntranszkripció modulálás, amely az ER-oknál is megfigyelhető. Az ER-ligand komplex fehérje-fehérje kölcsönhatást hoz létre bizonyos transzkripciós faktorokkal (pl. Sp-1 fehérje és AP-1 fehérje), amelyek képesek kötődni meghatározott gének promóter régióiban található DNS szakaszokhoz (pl. rendre progeszteron receptor és inzulin-szerű növekedési faktor-1) így aktiválva transzkripciójukat. A másik típusú indirekt jelátvitel már eltávolodik a tényleges intracelluláris receptoroktól abban az értelemben, hogy ez a szignálmechanizmus membránlokalizált receptorokra épül. Ugyanakkor ezekhez a membránfehérjékhez az intracelluláris receptorok endogén ligandjai kötődnek (pl. 17 $\beta$ -ösztradiol, progeszteron, tesztoszteron) és váltanak ki a klasszikus genomiális hatásokhoz viszonyítva nagyon rövid idő alatt létrejövő biológiai választ (nem-genomiális hatás). A membránban található ER esetében kimutatták, hogy ligandkötődés hatására képes növelni az

adenil-cikláz és az epidermális növekedési faktor receptor aktivitását, következőképp emelkedik a másodlagos messengerek szintje, amely a sejtek gyors válaszreakciójához vezet.

### 3. Dózis-hatás összefüggés

#### 3.1. Általános megfontolások

A dózis vagy adag a farmakológia egyik leggyakrabban használt kifejezése, jelentése egyértelműnek tűnik, ám az ezzel kapcsolatos fogalmakat sokszor pontatlanul használjuk. A dózis a hatóanyag olyan mennyisége, amihez egy vagy több definiált hatás tartozik. A dózist több módon is megadhatjuk. A klinikai gyakorlatban és *in vivo* állatkísérletben tömegként adjuk meg, rendszerint mg-ban. Gyakran normalizáljuk a kezelt beteg vagy kísérleti állat testtömegére (mg/kg), ritkábban a számított testfelszínére (mg/m<sup>2</sup>). Az inhalációban adott gázok dóziséát a belélegzett gázkeverékre vonatkozó térfogatszázalékban adjuk meg. Az *in vitro* vizsgálatok során alkalmazott hatóanyag mennyiségét koncentrációként adjuk meg (pl. mg/mL, µg/mL vagy µM).

A tapasztalt hatások alapján megkülönböztetünk speciális dózisokat. A minimálisan effektív dózis (MED) az a legkisebb adag, ami már kiváltja a farmakonra jellemző hatást. A klinikai gyakorlatban ez a hatóanyag legkisebb alkalmazandó adagja. A maximum tolerált dózis (MTD) az a legnagyobb adag, amit a klinikumban még alkalmazhatónak tartunk. A két dózis különbsége (MTD–MED) megadja a hatóanyag terápiás tartományát. Minél szűkebb ez a tartomány, annál nagyobb elővigyázatosság szükséges a szer alkalmazásához. Az ilyen szerek alkalmazásakor gyakran monitorizáljuk a plazmakoncentrációt és az eredmény ismeretében folyamatosan korrigáljuk a dózist. A tolerálható és a toxikus dózisok viszonyát kifejezhetjük a megfelelő dózisok hányadosaként is, ekkor terápiás indexről beszélünk. Ennek a paraméternek számos variánsa van, (az MTD mellett használható pl. a kísérleti állatok felének pusztulását okozó ún. LD<sub>50</sub> érték is), így mindig pontosan meg kell adni, hogy milyen dózisok hányadosát tartalmazza az adott index.

Egy hatóanyag dózis-hatás viszonyait – a gyógyszerhatás más vonatkozásaihoz hasonlóan – két, alapvetően eltérő rendszerben vizsgálhatjuk. Használhatunk *in vitro* és *in vivo* kísérleti rendszereket, mindkét megközelítésnek megvan a maga helye a farmakológiában.

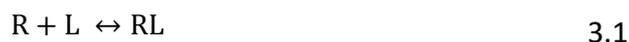
A tipikus *in vitro* farmakológiai rendszer tartalmaz egy állati szövet (pl. simaizom), amit fizioiógias oldatban tartunk életben. Ebbe az oldatba adagoljuk a hatóanyagot, mialatt a szövet válaszát rögzítjük. A legjellemzőbb esetben egy simaizom tónusát rögzítjük egy kontrakciót

vagy relaxációt okozó farmakon hozzáadása után. Mivel a kifejtett erő függ az izomszövet méretétől, az ilyen preparátumon kapott eredményeket célszerű %-ban megadni. Ehhez rögzítjük a behatás nélküli alaptónust (0%) és meghatározzuk a maximális kiváltható kontrakciót (100%). Az ilyen rendszerek előnyei közé tartozik, hogy nem kell a farmakokinetikai tényezőket figyelembe venni (pl.: felszívódás, májon keresztüli metabolizmus, elimináció). Kevésbé érzékeny, mint egy teljes élő szervezet, így szélsőséges körülményeket is tudunk vizsgálni (pl. nagy koncentráció, kombinációk). A kapott farmakológiai válasz jó közelítéssel csak a farmakon és a receptor interakciója határozza meg, ezért az ilyen rendszerben kapott eredmények alkalmasak a hatóanyag és a receptor viszonyának jellemzésére. Az *in vitro* rendszer hátránya, hogy távol áll a klinikai helyzetektől, így arra vonatkozó megállapítás nem nyerhető az eredményekből. Ezek alapján az *in vitro* farmakológiai vizsgálatok elsősorban egy hatóanyag hatásmechanizmusának tisztázásában használatosak.

Az *in vivo* kísérletek esetében a kísérleti rendszer egy élő kísérleti állat, tekintsünk most el az önkéntesek bevonásával végzett klinikai vizsgálatoktól. A kiváltott hatást egy élettani paraméter (pl. vérnyomás, szívfrekvencia) változásaként rögzítjük. A rendszer előnye abban áll, hogy komplexitásában közel áll a klinikai szituációhoz, a beteghez, így az ilyen rendszeren kapott eredmények jó közelítéssel jelzik a tesztanyag várható hatását a modellezett klinikai helyzetben. Hátránya is a komplexitásból ered: érzékeny, így szélsőséges helyzetek nem vizsgálhatók, és kevésbé alkalmas a hatásmechanizmus feltárására.

### 3.2. Koncentráció-hatás összefüggés *in vitro* rendszerben.

Az ideális *in vitro* farmakológiai tesztrendszerben detektálható hatást kizárólag a megcélzott receptor (R) és hatóanyag (ligand, L) interakciója határozza meg. Az interakció során R és L reverzibilis módon hoz létre egy komplexet (RL), a hatás ennek következtében alakul ki:



A komplexképzés egyensúlyra vezet, egyensúlyi állapotban az asszociáció és a disszociáció azonos intenzitású. Az RL komplex képződésének mozgatóereje a két elem (R és L) közötti affinitás, amit a komplex disszociációs konstansa ( $K_D$ ) határoz meg:

$$K_D = \frac{[L] \cdot [R]}{[RL]} \quad 3.2$$

ahol [L], [R] és [RL] a ligand, a receptor és a komplex koncentrációját jelöli. Az egyenletben szereplő koncentrációk közül közvetlenül csak [L] határozható meg, így a  $K_D$  számítása körülményes. A receptor két formában lehet jelen: szabadon (R) és komplexben (RL).

$$[R_{Tot}] = [R] + [RL] \quad 3.3$$

ami átrendezve

$$[R] = [R_{Tot}] - [RL] \quad 3.4$$

ahol  $[R_{tot}]$  a teljes receptor koncentráció. Ha a 3.2 egyenletben alkalmazzuk a 3.4 összefüggést, akkor a

$$K_D = \frac{[L]\{[R_{Tot}] - [RL]\}}{[RL]} \quad 3.5$$

egyenletet kapjuk, amit átrendezve eljutunk a

$$\frac{[RL]}{[R_{Tot}]} = \frac{[L]}{K_D + [L]} \quad 3.6$$

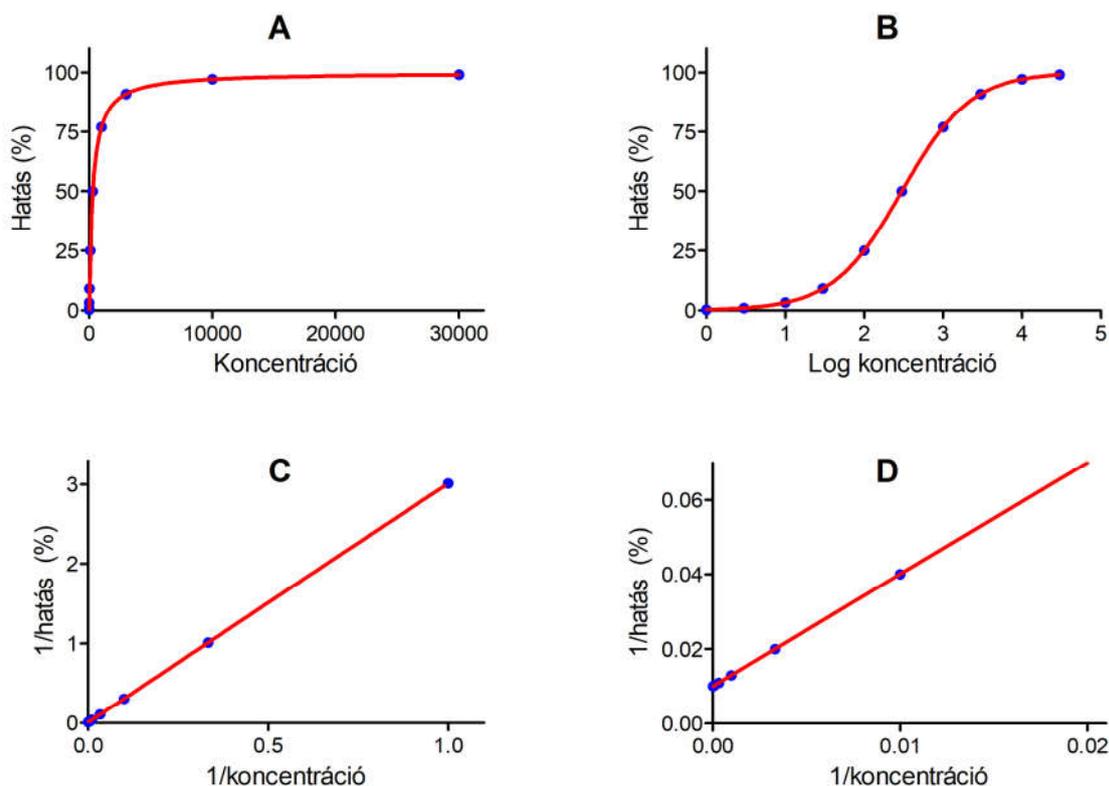
formához. Ez utóbbi formula bal oldalának elemei közvetlenül nem határozhatók meg. Ha viszont elfogadjuk, hogy minden egyes receptor telítése hozzájárul az eredő hatáshoz, akkor belátható, hogy az  $[RL]/[R_{tot}]$  hányados azonos az [L] által kifejtett aktuális hatás és a rendszerben kiváltható maximális hatás hányadosával:

$$\frac{\Delta}{\Delta_{max}} = \frac{[L]}{K_D + [L]} \quad 3.7$$

ahol  $\Delta$  és  $\Delta_{max}$  jelenti az aktuális, ill. a maximális hatást. Az aktuális hatást tehát az alkalmazott [L] határozza meg és a következő formában írható le:

$$\Delta = \frac{\Delta_{max} \cdot [L]}{K_D + [L]} \quad 3.8$$

Ha ábrázoljuk az aktuális hatást az [L] függvényében, akkor egy telítési görbét kapunk (3.1 ábra, A panel). Az ilyen kísérletekben általában több nagyságrendnyi koncentrációtartományt fedünk le, így a koncentrációt célszerű exponenciálisan növelni (pl. minden alkalommal kétszeresére vagy háromszorosára növeljük). Ilyen helyzetben a lineáris koncentráció tengely nem praktikus, ezért a gyakorlatban a szemilogaritmikus ábrázolást preferáljuk (3.1 ábra, B panel). A telítési görbét ebben az ábrázolásban szigmoid görbének is nevezzük.



3.1. ábra. Ugyanazon koncentráció-hatás összefüggés lineáris (A), szemilogaritmikus (B) és kettős reciprok (C) ábrázolásban. A D panel a C panel releváns részét mutatja nagyobb felbontásban.

A számítógépek elterjedése előtt a mérési pontokra történő görbeillesztés jelentős feladat volt, így a 3.8 egyenlet használatos volt lineáris alakra rendezett formában is:

$$\frac{1}{\Delta} = \frac{1}{[L]} \frac{K_D}{\Delta_{max}} + \frac{1}{\Delta_{max}} \quad 3.9$$

A 3.9 egyenlet értelmében a hatás reciprokát ábrázolhatjuk a koncentráció reciprokának függvényében, a kapott grafikont kettős reciprok vagy Lineweaver-Burk ábrázolásként tartjuk számon (3.1 ábra, C és D panel).

Az *in vitro* nyert koncentráció-hatás adatokat legtöbbször azzal a céllal elemezzük, hogy meghatározzuk a hatóanyag (L) receptorhoz (R) mutatott affinitását, amit a  $K_D$  ad meg számszerűen. A 3.7 összefüggés alapján, ha az aktuális hatás a maximális hatás fele, akkor az ezt kiváltó [L] közvetlenül megadja a  $K_D$ -t. Nem valószínű, hogy valamely alkalmazott koncentráció éppen 50%-os hatást vált ki, de a mérési pontokra illeszthető egy telítési görbe, aminek az egyenlete megoldható a hatásmaximum felére. A megoldásként kapott moláris koncentráció megadja a hatóanyag – a ligand –  $K_D$  értékét. Minél alacsonyabb ez az érték, azaz

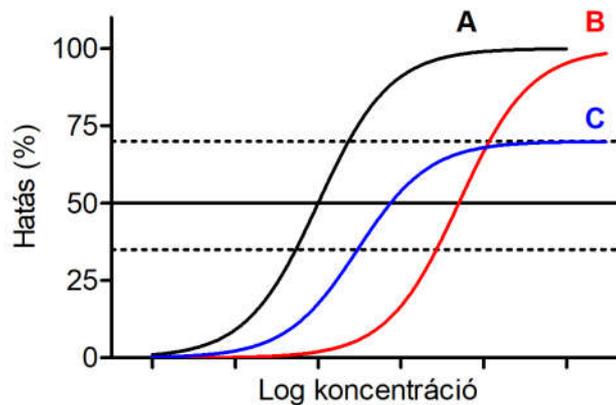
minél alacsonyabb [L] telíti a receptorok 50%-t, annál nagyobb az affinitás. Azért, hogy elkerüljük a negatív kitevős normálalakú számokat, a  $K_D$  tízes alapú negatív logaritmusát használjuk (pl.  $5,43 \times 10^{-7}$  M helyett 6,26). Az értéket  $pD_2$ -nek nevezzük, mértékegysége nincs:  $pD_2 = -\lg K_D$ . A  $pD_2$  tehát annak az agonista koncentrációnak a tízes alapú negatív logaritmus, ami az adott rendszerben elérhető maximális válasz 50%-át váltja ki. Minél nagyobb az affinitás, annál nagyobb a  $pD_2$  érték (3.2 ábra). A  $pD_2$  értelmezésében a ligandot az agonistákra – a receptoron hatást kiváltó farmakonokra – leszűkítjük, mert csak ezek esetében határozható meg a receptorok 50%-t telítő koncentráció a koncentráció-hatás összefüggésből. Az antagonisták – önálló hatást ki nem fejtő, de agonisták hatását csökkentő farmakonok – esetében csak kombináció alkalmazásával határozható meg az affinitás, ezért azt nem  $pD_2$  értékkel jellemezzük.

Az agonisták nemcsak affinitásukban térnek el egymástól, de a receptorra történő bekötődés után a hatást kiváltó képességük is eltérhet. Vannak agonisták, melyek koncentrációtól függetlenül nem képesek létrehozni az adott rendszerben kiváltható maximális farmakológiai választ. A receptor és az agonista viszonyának ezt a paraméterét specifikus aktivitásnak nevezzük. A specifikus aktivitás, jele:  $\alpha$ , az adott agonista által kiváltott maximális hatás és az adott rendszerben kiváltható maximális válasz hányadosa:

$$\alpha = \frac{\Delta_{max} / \text{agonista}}{\Delta_{max} / \text{rendszer}} \quad 3.10$$

Az  $\alpha$  maximuma 1, vagy 100%, ami arra utal, hogy az adott agonista képes a rendszerben létrehozható maximális válasz kiváltására. Az ilyen hatóanyagot teljes agonistának nevezzük, az egyes receptorok endogén ligandjai ilyenek (pl. acetilkolin, noradrenalin). Ha  $0 < \alpha < 1$ , akkor az agonista kivált egy hatást, de annak maximuma nem éri el a kísérleti rendszerben kiváltható hatás maximumát. Az ilyen farmakont parciális agonistának nevezzük (3.2 ábra). Ha egy parciális agonista affinitását akarjuk megadni, akkor az általa kiváltott hatásmaximum feléhez tartozó koncentrációt kell meghatároznunk, mert ez az a koncentráció, ami a receptorok 50%-t telíti. Egy farmakon  $\alpha$  értéke lehet 0 is, ekkor a vegyület kötődik a receptorhoz, de nem vált ki hatást. Az ilyen vegyületek az antagonisták, a receptorhoz mutatott affinitásuk –  $K_D$  értékük – indirekt úton, agonistával történő kombinációval határozható meg. Egyes esetekben  $\alpha < 0$ , ami akkor fordul elő, ha a receptor intrinszik vagy konstitutív aktivitással működik. Ez azt jelenti, hogy agonista bekötődése nélkül is folyamatosan kivált egy szignál transzdukciót, amit lidandok módosíthatnak. Ha egy ligand ezt az intrinszik aktivitást csökkenti, akkor azt inverz agonistának nevezzük. Az inverz agonisták farmakológiai

viselkedésükben az antagonistákra hasonlítanak, ilyeneket találunk pl. az antihisztaminok között.

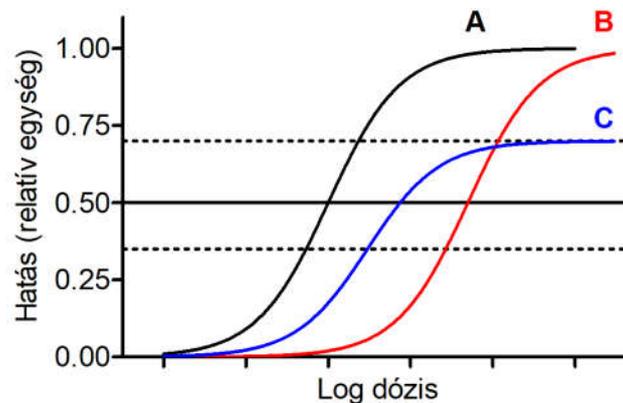


3.2. ábra. *In vitro* koncentráció-hatás összefüggések különböző hatóanyagokra. Affinitási sorrend:  $A > C > B$ . A és B specifikus affinitása azonos, míg a C specifikus affinitása kisebb (parciális agonista).

### 3.3. Dózis-hatás összefüggés *in vivo* rendszerben.

Az állatkísérlet ill. a humán klinikai vizsgálat sokkal összetettebb, mint egy *in vitro* kísérleti rendszer, ami kihat az *in vivo* rendszereken kapott farmakológiai eredmények értelmezésére is. A tesztanyagok jellemzően több támadásponton is hatnak, a vizsgált hatást mediáló receptortól független toxikus hatást mutathatnak. Ezért az *in vivo* kísérletekben sokkal kisebb dózistartomány vizsgálható, az *in vitro* méréseknél megszokott több nagyságrendnyi tartomány nem oldható meg. A hatást többnyire a mért élettani paraméter mértékegységében adjuk meg (pl. Hgmm-ben a vérnyomás vagy percben a véralvadási idő változását). A tesztrendszer komplexitásának további következménye, hogy a kapott dózis-hatás összefüggést nem értelmezhetjük a hatóanyag és a receptor interakciójának eredményeképpen, mivel a hatást több egyéb tényező is befolyásolja (pl. a farmakon kinetikai viselkedése). Az *in vivo* rendszeren kapott dózis-hatás görbék az *in vitro* mértekhez hasonlóan szigmoid lefutásúak, ám azokból az egyéb tényezők befolyása miatt nem határozható meg az affinitás ( $K_D$ ) és a specifikus affinitás ( $\alpha$ ). Megeshet, hogy egy farmakon *in vitro* nagy affinitással kötődik egy receptorhoz és azon teljes agonista hatást vált ki, ugyanakkor *in vivo* körülmények között nem hat mert az adott beviteli móddal nem hasznosul. A hatóanyag maximális hatásának felét kiváltó dózist  $ED_{50}$  értéknek (effektív dózis 50%) nevezzük, és ez jellemzi a farmakon potenciálját. Minél kisebb

az ED<sub>50</sub>, annál potensebb a szer. A dózis-hatás görbe maximuma a farmakon hatékonyságát adja meg (3.3 ábra).

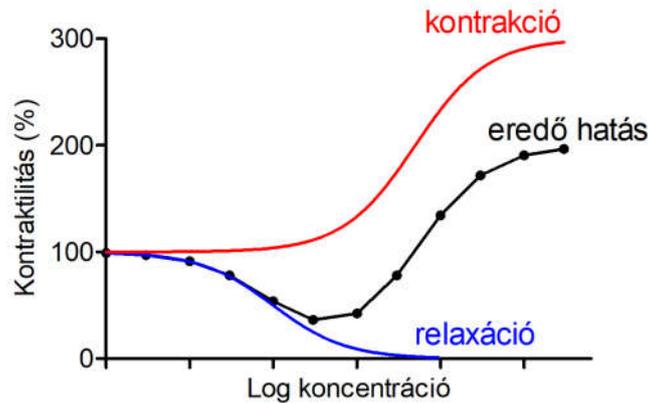


3.3. ábra. *In vivo* dózis-hatás összefüggések különböző hatóanyagokra. Potenciál sorrend: A > C > B. A és B hatékonysága azonos, míg a C hatóanyagé kisebb.

Ha a farmakon hatását közvetlenül a mért élettani paraméterben adjuk meg, akkor mennyiségi vagy kvantitatív dózis-hatás vizsgálatról beszélünk (pl. a vérnyomás csökkenése az antihipertenzív szer adagjának függvényében). Létezik egy másik megközelítés is, amiben bimodális változóként definiáljuk a hatást, majd azt vizsgáljuk, hogy a különböző adagok hatására az a kezelt csoport milyen hányadában következett be. Az így nyert elemzést minőségi vagy kvantitatív dózis-hatás vizsgálatnak nevezzük. Ilyen bimodálisan értékelt hatás a toxikológiai vizsgálatokban használt letalítás (egy adott dózistól az állat elpusztul vagy nem), de a legtöbb hatás értékelhető minőségi módon. Antihipertenzív szerek vizsgálatakor definiálhatunk egy célértéket (pl. 140/90 Hgmm), majd a különböző adagok bevitele után azt értékeljük, hogy ezt a célértéket elértük-e. Minél nagyobb az adott dózis, annál nagyobb arányban jelenik meg a hatás, tehát a kapott görbe alakja itt is szipmoid. Kvalitatív dózis-hatás vizsgálat esetén az ED<sub>50</sub> az a dózis, aminek hatására a kezelt egyedek felében alakul ki a hatás. Hasonlóan az LD<sub>50</sub> érték az a dózis, amittől a kezelt állatok 50%-a elpusztul.

A 3.8 egyenlet értelmében a dózis-hatás összefüggés telítési görbével írható le, ám a gyakorlatban találkozunk olyan helyzetekkel – mind *in vitro*, mind *in vivo* vizsgálatok során – amikben az eddigiektől eltérő, atípusos görbék keletkeznek. A legtöbb esetben a kapott görbék bifázisos jellegűek: egy élettani paraméter a dózis emelésekor ellenétes irányba változik. Az ilyen jelenség többnyire azzal magyarázható, hogy a farmakon két receptoron hat, ezek ellentétes hatásokat mediálnak és ezek eredőjét rögzítjük. Így pl. egyes adrenerg agonisták

alacsony koncentrációban  $\beta$ -adrenerg receptoron hatva simaizmok relaxációját okozzák. A koncentráció emelésével a relaxáló hatás csökken, majd az  $\alpha$ -adrenerg receptoron kialakuló kontrakció kezd dominálni. A két receptoron kialakuló hatások elkülöníthetők egy-egy szelektív antagonistá jelenlétében (3.4 ábra). Általában érvényes, hogy az atípusos dózis-hatás görbék két, vagy több szigmoid görbe eredőjeként jönnek létre és megfelelő kísérleti körülmények között ezek a szabályos görbék kimutathatók.



3.4. ábra. Egy hatóanyag simaizmon jelentkező atípusos dózis-hatás görbéje (fekete), ami az eltérő koncentrációk mellett kialakuló relaxáló (kék görbe) és kontraháló (piros görbe) hatások eredője.

## 4. Hatóanyagok felszívódása és megoszlása

### 4.1. Hatóanyagok felszívódása

#### 4.1.1. A felszívódás főbb jellemzői

A hatóanyagok felszívódása (abszorpció) alatt azt a folyamatot értjük, amely során a farmakon az alkalmazás helyéről a keringésbe jut. Ebből a definícióból következik, hogy közvetlenül az érpályába történő bevitel esetén (pl. intravénás vagy intraartériás injekció/infúzió) nincs felszívódás. A gyógyszerbevitel legnagyobb részt extravaszkuláris úton (pl. enterális, intramuszkuláris, szubkután vagy bőrön keresztüli mód) történik, amely során legtöbbször szisztémás hatás kialakulásával számolunk. Tehát ezekben az esetekben a hatóanyag felszívódása a terápiás hatás kialakulásának egyik előfeltétele.

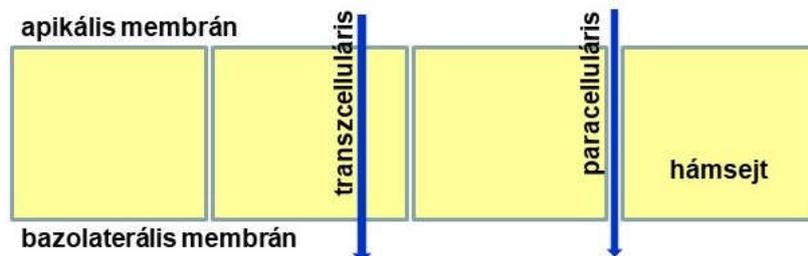
A felszívódás egyedi farmakokinetikai folyamat, mivel a kezdete egy, a hatóanyagot tartalmazó gyógyszerkészítmény alkalmazása. Az ezt követő kinetikai folyamatok (megoszlás, metabolizmus és kiválasztás) már csak a szervezetbe bejutott hatóanyag sorsát írják le, és a gyógyszerforma előállításánál használt segédanyagoknak ezen folyamatokra nincs számottevő

hatása. A gyógyszerkészítmény és a benne található farmakon egy olyan extravaszkuláris depónak tekinthető, amelyből felszabadulva jut be a hatóanyag a keringésbe. Tehát a felszívódás feltétele egyrészt a hatóanyag felszabadulása a gyógyszerformából, másrészt a hatóanyag vizes oldatának létrejötte a megfelelő felszívódási felszínen. A hatóanyagok felszabadulása a legtöbb szilárd gyógyszerforma (pl. tablettá, kapszula vagy végbélkúp) esetében a gyógyszerforma szétesésével (dezintegráció) kezdődik, amelyet a farmakon oldódása követ a keringésen kívül megtalálható testnedvekben (pl. nyál, gyomor- és bélnedv). Egyéb beviteli módok esetén is hasonló folyamat figyelhető meg. Az izomba adott injekció esetében a hatóanyag a szövetközötti állományban oldódik fel, míg a transzdermális tapaszok alkalmazásakor az izzadságban. Ugyanakkor egyes gyógyszerformákból szétesés nélkül szabadul fel az aktív hatóanyag (pl. transzdermális tapasz, egyes mátrix tabletták). Más esetekben pedig nehezen értelmezhető a gyógyszerforma szétesése (pl. olajos injekció).

E három egymást követő lépés (azaz a szétesés, a kioldódás és a felszívódás) közül a leglassabb, mint sebességmeghatározó lépés, szabja meg a felszívódási folyamat eredő sebességét. A *per os* alkalmazott szilárd gyógyszerformák szétesése általában gyorsabb, mint a hatóanyag kioldódása és felszívódása. Ez alól kivételt képeznek az olyan szabályozott hatóanyagleadású készítmények, amelyek szétesése akár több lépésben történik meg és az egyes szétesési fázisok között a gyógyszerformában található hatóanyagok csak adott hányada oldódik ki. A relatív rosszabb vízdékonysággal rendelkező hatóanyagok esetében a kioldódás határozza meg, milyen sebességgel jut be a farmakon a szisztémás keringésbe. Ezzel szemben egy jó vízdékonyságú hatóagnál a kioldódás gyors és a membránokon történő átjutás (azaz maga a felszívódás) lesz a sebességmeghatározó lépés. A hatóanyagok gyógyszerformákból történő felszabadulása (azaz a szétesés és/vagy a kioldódás) gyógyszertechnológiai módszerekkel módosítható, így, összehasonlítva a megoszlással, metabolizmussal és kiválasztással, a farmakonok felszívódása az egyetlen kinetikai folyamat, amely közvetlenül befolyásolható vagy optimalizálható a megfelelő gyógyszerforma kialakításával.

A keringésbe történő bejutás alatt a hatóanyagoknak legalább egy sejtrétegen (a kapillárisendotélien) át kell jutniuk. Tehát a hatóanyagok mielőtt elérik a keringést sejtmembrán(ok)on haladnak keresztül. A sejtmembrán a kettős lipidréteg szerkezete miatt a lipidoldékony vegyületek átjutását segíti elő. Az alacsony molekulahatárú és mérsékelt lipidoldékony vegyületek a membrán pórusain keresztül szívódnak fel. A transzcelluláris felszívódás a hatóanyagok sejten keresztüli mozgását jelenti az apikális membrán (lumen) felől a bazolaterális membrán (keringés) felé. Paracelluláris felszívódás alatt a farmakonok sejtek

közötti szoros réskapcsolatokon (tight junction) keresztüli keringésbe jutását értjük. A két folyamat nem zárja ki egymást, adott farmakon felszívódása történhet kevert mechanizmussal is (4.1 ábra).



4.1 ábra. A farmakonok sejten keresztüli és sejtek közötti mozgása.

A membránon történő áthaladás két alapvető mechanizmusát különböztetjük meg: (1) passzív diffúzió és (2) fehérje-mediált transzport, amelybe az aktív transzport és a facilitált diffúzió tartozik.

#### 4.1.2. Hatóanyagok felszívódása passzív diffúzióval

Az alkalmazás helyéről a keringésbe történő bejutás egyik módja a passzív diffúzió. Passzív diffúzióval történő anyagmozgás során a hatóanyagok a magasabb koncentrációjú területről az alacsonyabb koncentrációjú terület felé áramlanak. A folyamat hajtóereje a két terület között fennálló koncentráció-különbség (koncentráció gradiens). Tehát ebben az esetben nincs energiafelhasználás. Passzív diffúzióval történhet a farmakonok felszívódása, valamint megoszlása és kiválasztása is. Passzív diffúzióval történő felszívódás során a farmakon koncentrációja az alkalmazás helyén lényegesen nagyobb, mint a keringésben, ezért a hatóanyag keresztülhatol a membránon és bejut a keringésbe. A folyamat akkor fejeződik be, amikor a farmakon koncentrációja kiegyenlítődik a membrán két oldalán. A Fick-törvény foglalja össze a passzív diffúzióval történő felszívódást jellemző tényezőket:

$$\frac{dQ}{dt} = \frac{D \cdot A \cdot K}{h} \cdot (c_0 - c_p) \quad 4.1$$

ahol  $dQ/dt$  a felszívódás sebessége (azaz az egységnyi idő alatt felszívódott hatóanyag mennyisége),  $A$  a membrán felszínének a mérete,  $K$  a hatóanyag lipid-víz megoszlási hányadosa,  $h$  a membrán vastagsága,  $D$  a diffúziós együttható (az a tényező, amely meghatározza a felszívódás sebességét abban az esetben, amikor minden egyéb tényező

egységnyi), valamint a  $c_0$  és  $c_p$  a hatóanyag koncentrációi rendre az alkalmazás helyén és a szisztémás keringésben. Bár a diffúzió egy kétirányú, egyensúlyi folyamat, ugyanakkor a felszívódás a membrán két oldalán lévő hatóanyagkoncentráció kiegyenlítődéskéig tart, tehát a  $c_p$  nem lehet nagyobb, mint a  $c_0$ . Így a hatóanyag tényleges mozgása mindig egyirányú, a depóból a szisztémás keringés felé történik. Mivel a membrán két oldala közti anyagmozgásban a hatóanyagon kívül nem vesz részt más véges számú szerkezeti elem (pl. membránfehérje), a diffúzió nem telíthető folyamat, még nagyon magas hatóanyag koncentráció esetén sem. A 4.1 egyenletből látható, miért fontos tényező a farmakonok oldékonysága a felszívódásuk tanulmányozásakor. Jobb vízoldékonyság esetén nagyobb koncentráció-gradiens jön létre, amely gyorsabb felszívódást tesz lehetővé. A jobb lipidoldékonyságú hatóanyag nagyobb lipid-víz megoszlási hányadossal ( $K$ ) rendelkezik, mint a rosszabb lipidoldékonyságú farmakon. Minél nagyobb egy hatóanyag  $K$  értéke, annál nagyobb koncentrációt ér el a membránban. Gyakorlati szempontból a 4.1 egyenlet közel sem ideális, mivel a benne szereplő legtöbb paraméter nehezen határozható meg kísérletesen. Ha adott egy farmakon és egy meghatározott beviteli mód, akkor ebben az esetben a  $D$ , az  $A$ , a  $K$  és a  $h$  állandó értékű, így az összevonásuk után egy, az adott farmakon felszívódását jellemző állandót, a felszívódási konstanst ( $k_a$ ) kapjuk. A koncentráció-gradienst megvizsgálva elmondhatjuk, hogy a  $c_0$  értéke egyértelműen nagyobb, mint a  $c_p$  értéke, részben mert a keringésbe bejutó farmakon mennyisége kisebb, mint az alkalmazás helyén lévő mennyiség, másrészt mert a hatóanyag keringésbe történő bejutása után azonnal elkezdődik az eliminációja. Így, mivel nem okoz számottevő hibát, a  $c_p$  elhagyható a 4.1 egyenletből:

$$\frac{dQ}{dt} = k_a \cdot c_0 \quad 4.2$$

A 4.2 egyenlet jellemzően elsőrendű folyamat leírására szolgál, látható, hogy a felszívódás sebessége egyetlen változó ( $c_0$ ) függvénye. Az egyenlet integrálása után kapott kifejezés megadja az idő függvényében felszívódott hatóanyag mennyiségét:

$$M = M_0 \cdot e^{-k_a t} \quad 4.3$$

ahol az  $M$  a  $t$  idő alatt felszívódott hatóanyag mennyisége és az  $M_0$  a hatóanyag összmennyisége. Ha ismert az  $M_0$  és a  $k_a$  értéke, akkor számítható a  $t$  idő alatt felszívódott hatóanyag mennyisége. Abban az esetben, ha azt az időtartamot vesszük, amely alatt a bevitt farmakon mennyiségének fele felszívódott, azaz az abszorpciós felezési idő ( $t_{1/2a}$ ), akkor az alábbi összefüggéshez jutunk:

$$\frac{1}{2} = \frac{M}{M_0} = e^{-k_a t_{1/2a}} \quad 4.4$$

azaz

$$\frac{1}{2} = e^{-k_a t_{1/2a}} \quad 4.5$$

majd mindkét oldal reciprokát vesszük és természetes alapú logaritmusra emeljük

$$\ln 2 = k_a \cdot t_{1/2a} \quad 4.6$$

végül kifejezzük az abszorpciós felezési időt

$$t_{1/2a} = \frac{\ln 2}{k_a} = \frac{0,693}{k_a} \quad 4.7$$

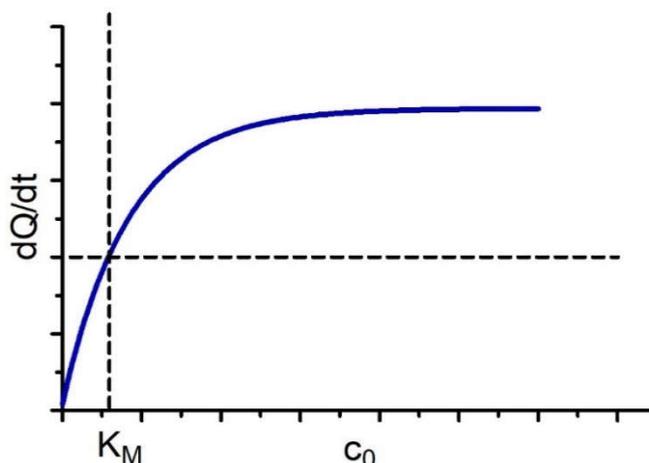
tehát a  $k_a$  és a  $t_{1/2a}$  fordítottan arányos paraméterek és egymásból számítható az értékük. Így a  $k_a$  az egységnyi idő alatt felszívódott farmakon mennyiségének az arányossági tényezője. Mértékegysége az 1/idő (pl. 1/h).

### 4.1.3. Hatóanyagok felszívódása aktív transzporttal

Az aktív transzport a fehérje-mediált transzport egyik formája és a felszívódásban betöltött jelentős szerepére a közelmúltban derült fény. A transzport folyamatot végző fehérjék a sejtmembrán kettős lipidrétegében található makromolekulák, amelyek feladata az endogén és exogén vegyületek szállítása a membránon keresztül mindkét irányba. Ugyanakkor ezek a transzporterek nem csak a felszívódásban, hanem a megoszlás, a metabolizmus és a kiválasztás folyamatában is részt vesznek, hiszen a bélrendszeren kívül, a májsejtek, a vese tubulussejtjeinek, valamint a központi idegrendszer és a placenta endotélsejtjeinek membránjában is megtalálhatóak. Végeredményben a teljes test farmakon expozícióját befolyásolják.

Az aktív transzport energiaigényes folyamat, mivel a hatóanyagokat a koncentrációgradienssel szemben, azaz a kisebb koncentrációjú helyről a nagyobb koncentrációjú felé szállítja. Ez azt is jelenti, hogy a folyamat minden esetben egyirányú. A felhasznált energiát a transzporter által katalizált ATP hidrolízise szolgáltatja. A transzporter fehérje nagy affinitással köti a vele kölcsönhatásba lépő szubsztrátot (pl. hatóanyagot), amely kötődés a receptor-ligand kölcsönhatás tulajdonságaihoz hasonló jellemzőkkel bír. Egy a transzporterhez nagy affinitással kötődő farmakon lezoríthatja a transzporterhez kisebb affinitással kötődő

hatóanyagot. Ez a tulajdonság a hatóanyagok felszívódásakor bekövetkező interakciók kialakulásának egyik lehetséges magyarázata. Ugyanakkor a transzporter fehérjék egyedi jellemzője, hogy működésüket egyes hatóanyagok fokozzák (induktorok), míg mások gátolják (inhibitorok), amely egy újabb lehetőséget jelent a hatóanyagok felszívódásában kialakuló interakciókra (lásd 10. fejezet). Mivel a sejtmembránban található transzporterek száma véges, ezért a farmakon nagy koncentrációja esetén az aktív transzport kapacitása telítődik (4.2 ábra).



4.2. ábra. A transzporter-mediált felszívódás sebessége a farmakon  $c_0$  koncentrációjának függvényében.

A transzporter fehérje speciális funkciójú enzimnek is tekinthető, így a közreműködésével létrejövő transzport folyamat jellemezhető a Michaelis-Menten kinetika (lásd még 12. fejezet) adott helyzetre történő alkalmazásával:

$$\frac{dQ}{dt} = \frac{\frac{dQ}{dt_{max}} \cdot c_0}{K_M + c_0} \quad 4.8$$

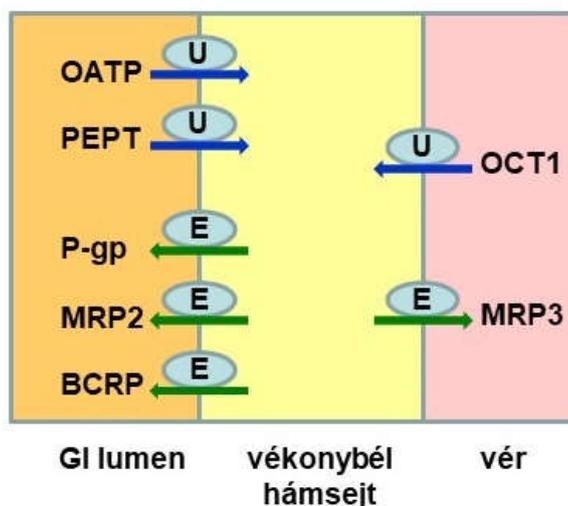
ahol a  $\frac{dQ}{dt_{max}}$  a transzportfolyamat maximális sebessége, a  $K_M$  a farmakon koncentrációja a transzport 50%-os sebességénél. A kifejezés a farmakon  $c_0$  koncentrációjának a függvénye. Magas farmakon koncentráció esetén, ha  $c_0 > K_M$ , a  $K_M$  értéke elhagyható és a transzport sebessége egyenlő lesz a maximális sebességgel. Alacsony farmakon koncentráció mellett, ha  $c_0 < K_M$ , a  $c_0$  értéke hagyható el és a következő egyenletet kapjuk:

$$\frac{dQ}{dt} = \frac{\frac{dQ}{dt_{max}} \cdot c_0}{K_M} \quad 4.9$$

A folyamatot jellemző állandók (a  $dQ/dt_{\max}$  és a  $K_M$ ) összevonhatók egy paraméterré, amely a  $k_a$ , így jutva a 4.2 egyenlethez. Tehát alacsony szubsztrát koncentráció esetén az aktív transzporttal történő felszívódás elsőrendű kinetikát követ.

A transzporter fehérjék két típusát különböztetjük meg, az uptake transzporterek, amelyek a hatóanyagokat bejuttatják a sejtekbe és az efflux transzporterek, amelyek kipumpálják a hatóanyagokat a sejtekből. A transzporterek a gasztrointesztinális rendszerben, a májban és a vesében az anyagmozgásban részt vevő sejtek mindkét oldali (apikális és bazolaterális) membránjában is megtalálhatóak. A transzporter elhelyezkedése befolyásolja, hogy milyen minőségű hatást gyakorol a farmakon koncentrációjának szervezetben történő változására. Ha egy efflux transzporter az apikális membránban található, akkor a farmakon szerkezeti koncentrációjának a csökkenése lesz a működésének eredménye. Ellentétben, ha egy efflux transzporter például a gasztrointesztinális rendszerben a bazolaterális membránban foglal helyet, akkor elősegíti a hatóanyag felszívódását. Továbbá, ha egy hatóanyag szubsztrátja egy az apikális membránban található uptake transzporternek és a bazolaterális membránban található efflux transzporternek is, akkor a két transzporter együttműködése alakítja ki a hatóanyag felszívódását.

Jelenlegi ismereteink szerint a hatóanyagok és a tápanyagok felszívódásában fontos szerepet játszó transzporterek az uptake transzporterek közül a szerves anion transzporter polipeptid (organic anion transporter polypeptide; OATP) és a peptid transzporterek (peptide transporter, PEPT), míg az efflux transzporterek közül a permeabilitási glikoprotein (permeability glycoprotein; P-gp vagy MDR1), a több gyógyszerrel szembeni rezisztenciával összefüggő fehérjecsalád (multidrug resistance-associated protein family; MRP) és az emlődaganat rezisztencia fehérje (breast cancer resistance protein; BCRP). Mindezek a transzporterek a gasztrointesztinális rendszer hámsejtjeinek apikális membránjában helyezkednek el, tehát az uptake transzporterek elősegítik a hatóanyagok és a tápanyagok felszívódását, míg az efflux transzporterek korlátozzák azt. Ugyanakkor a bazolaterális oldalon is találhatóak uptake (szerves kation transzporter: OCT – organic cation transporter) és efflux (MRP3) transzporterek (4.3 ábra).



4.3 ábra. A farmakonok transzportját végző legfontosabb fehérjék a vékonybél hámsejtjeiben. U: uptake, OATP: organic anion transporter polypeptide (szerves anion transzporter polipeptid), OCT: organic cation transporter (szerves kation transzporter), PEPT: peptide transporter (peptid transzporter), valamint E: efflux, P-gp: permeability glycoprotein (permeabilitási glikoprotein), MRP: multidrug resistance-associated protein family (több gyógyszerrel szembeni rezisztenciával összefüggő fehérjecsalád), BCRP: breast cancer resistance protein (emlődaganat rezisztencia fehérje).

Az OATP szubsztrátja a fexofenadin (antihisztamin) és a szakvinavir (antivirális szer), ugyanakkor a működését gátolják a hatóanyagokkal egyszerre alkalmazott különböző gyümölcslevegekben található flavonoid vegyületek (pl. alma – florizin és floretin, narancs – heszperidin, heszperetin vagy grapefruit – naringin, naringenin), így csökkentve a szubsztrátok felszívódását. A PEPT1 transzporter főként a megemésztett fehérjék (di- és tripeptidek) felszívódásában játszik fontos szerepet. Ezzel párhuzamosan a di- és tripeptid-szerű szerkezeti elemekkel rendelkező farmakonok (pl. cefalosporinok, penicillinek és angiotenzin-konvertáló enzim-gátlók) transzportját is végzi. A valaciklovir (az antivirális aciklovir L-valin észtere) kifejlesztésekor a cél a PEPT1 által létrejövő előnyösebb felszívódási profil létrehozása volt. A P-gp nagyon különböző szerkezetű vegyületek transzportját képes elvégezni (szubsztrát-promiszkuitás), valamint nagyszámú vegyület módosíthatja aktivitását. Következésképp a gyógyszer-gyógyszer kölcsönhatások nagyon fontos kiindulópontjává vált. Egyes interakciókat tudatosan terápiás céllal használnak fel (pl. az elakridar egy ún. harmadik generációs P-gp gátló, amely több mint kétszeresére növeli a topotekán, danatellenes hatóanyag hozzáférhetőségét). A transzporter fehérje kifejeződése eltérő a gasztrointesztinális rendszer különböző szakaszain

(nagyobb expresszió az ileumban, mint a duodenum és jejunum területén), ezzel is befolyásolva a farmakonok felszívódásának mértékét. A BCRP az egyik leggyakrabban előforduló efflux transzporter a bélrendszerben, különösen a jejunum területén. Számos daganatellenes (pl. topotekán és irinotekán) illetve lipidszintcsökkentő (pl. atorvasztatin és rozuvasztatin) hatóanyag felszívódását csökkenti. Ugyanakkor szubsztrátja a szulfaszalazin (gyulladásos bélbetegségekben alkalmazott hatóanyag) is, amely a megfelelő membránpermeabilitási tulajdonsága ellenére csak kis hányadban szívódik fel *per os* adagolás után. Így minimálisra csökken a keringésbe jutó hatóanyagmennyiség. A bélrendszerben maradó farmakon hányad pedig eljut a terápiás hatás helyére, a vastagbél területére, ahol a bakteriális hasítás következtében aktív metabolitjaira, szulfapiridinre és 5-aminoszalicilsavra hasad. Több adat is azt mutatja, hogy ez a terápiás hatás az efflux transzport működésének köszönhető.

#### 4.1.4. Hatóanyagok felszívódása egyéb mechanizmusokkal

A facilitált diffúzió a passzív diffúzió és az aktív transzport jellemzőit ötvözi. Fehérje-mediált transzportot jelent, amely nem energiaigényes folyamat és a hajtóereje a koncentrációgradiens. Mivel a sejtmembránban elhelyezkedő, véges számú fehérje segíti elő a farmakon mozgását a membrán két oldala között, ezért telíthető a kapacitása és a farmakon megfelelő körülmények között leszorítható a fehérjekötésből. A B<sub>12</sub>-vitamin felszívódása egy régóta ismert példája ennek az anyagmozgási formának. Alacsony dózis (1,5 mg alatt) alkalmazása esetén a gyomorban termelődő intrinszik faktorról alkotott komplex segítségével jut be a keringésbe. Magasabb dózis beadásakor már a passzív diffúzió lesz az elsődleges felszívódási mechanizmus.

Az oldhatatlan vegyületek és nagyobb részecskék felszívódása egyetlen módon, vezikuláris transzporttal történhet. A folyamat során sejtmembrán veszi körül a felszívódásra váró vegyületet és egy hólyagocska képződik, amely áthalad a sejt citoplazmáján az apikális oldalról a bazolaterális felé. Majd a keringés felőli oldalon a vezikula tartalma exocitózis útján az érpályába kerül. A vezikuláris transzportnak két formáját ismerjük: 1) pinocitózis és 2) fagocitózis. Kisméretű folyadékcsseppek (pl. zsírolékony vitaminokat tartalmazó zsircseppek) felszívódása történhet pinocitózissal. Nagyobb részecskék membránon keresztüli transzportja fagocitózissal történik. A tüdőből történő felszívódás egyik lehetséges módja a receptor- illetve makrofág-mediált fagocitózis.

Erősen ionizált molekulák (pl. kvaterner ammónium bázisok) szállítására jellemző folyamat az ionpár transzport. Ezek a molekulák alacsony lipid-víz megoszlási hányadossal rendelkeznek, így önmagukban nem alkalmasak a gasztrointesztinális rendszerből történő felszívódásra. Ha ellentétes töltésű molekulákkal (ez akár a tápcsatorna mucinja is lehet) neutrális ionpárt képeznek, akkor a passzív diffúzió útján átjutnak a membránon. Nem a koncentráció gradiens, hanem a nyomáskülönbség a hajtóereje a farmakonok vér által történő tömeges szállításának (ún. „bulk flow”). Ez a transzportmechanizmus független a hatóanyagok kémiai sajátosságaitól, méretükről és lipidoldékonyságuktól.

#### 4.1.5. A hatóanyagok felszívódását befolyásoló tényezők

Mivel számos folyamat vesz részt egy gyógyszerkészítménybe inkorporált hatóanyag felszívódásában, a teljes folyamatot több tényező is befolyásolhatja. Ezeket a tényezőket az alábbi csoportokba soroljuk:

- a farmakon jellemzői (oldékonyság, kémiai szerkezet, részecskeméret);
- a gyógyszerkészítmény jellemzői (a segédanyagok tulajdonságai, a gyógyszerkészítmény technológiai jellemzői);
- a felszívódás helyének élettani jellemzői (vaszkularizáció és pH).

A korábbiakban már említésre került, hogy a hatóanyagok vízdékonysága a felszívódásuk egyik elengedhetetlen feltétele. Ugyanakkor a lipidoldékonyságuk határozza meg milyen sebességgel képesek átjutni a biológiai membránokon (pl. kapillárisfal). A jobb lipidoldékonyság gyorsabb felszívódást jelent. Több hatóanyag polimorf módosulatait is ismerjük, amelyek biológiai szempontból fontos tulajdonságai eltérhetnek az anyavegyületétől. Az amorf formának jobb az oldékonysága, így gyorsabban fel is szívódik, mint egy polimorf forma. Továbbá több farmakon felszívódása aktív transzporttal történik és a felszívódás sebességének szempontjából alapvető fontosságú, hogy adott hatóanyag milyen affinitással kötődik a transzporterhez. Egyes hatóanyagok pedig a felszívódás helyén képesek befolyásolni a fiziológiai körülményeket (pl. megváltoztatják a gasztrointesztinális motilitást vagy a vérátáramlást).

A különböző testnedvekben alacsony oldékonysággal rendelkező vegyületeknél a felszívódás szempontjából lényeges a részecskeméret. A részecskeméret csökkentésével növekszik a hatóanyag felülete és következetesen az oldódás sebessége is. A rossz

vízoldékonyságú farmakonokból (pl. progeszteron) gyakran mikronizált vagy mikrokristályos formát készítenek, amely 2-10  $\mu\text{m}$  nagyságú részecskék előállítását jelenti. További megközelítés a hatóanyagok oldékonyságának és ezzel együtt a felszívódási sebességüknek javítására a felületaktív segédanyagok alkalmazása a gyógyszerformulálásban. Ebben az esetben az alkalmazott tenzid szolubilizálja a farmakont. A gyógyszerforma tulajdonságait alapvetően a gyártási folyamat során alkalmazott technológiai megoldások határozzák meg (pl. egy tableta mechanikai szilárdóságának növelése megnyújtja a tableta szétesését és a hatóanyag kioldódását, így pedig a felszívódás teljes folyamata is lassabb lesz).

A felszívódás helyének élettani jellemzői közül az adott hely vérátáramlása alapvetően befolyásolja a farmakonok felszívódásának sebességét. Attól függően, hogy a szubkután alkalmazott inzulin injekció beadási helyének melyik testtáját választjuk (has, comb vagy felkar), változhat a hatás megjelenésének ideje. A felszívódás helyének vérátáramlása is módosítható (pl. a hatóanyaggal együtt alkalmazott vazokonstriktor vegyület), amely szintén hatással lesz a felszívódás sebességére. Az alkalmazás helyének kémhatása szintén jelentősen befolyásolja a farmakonok felszívódásának sebességét. A terápiában alkalmazott hatóanyagok nagy része gyenge savas vagy bázikus karakterű vegyület, amelyek a helyi pH viszonyoktól függően ionizált vagy nem-ionizált formában vannak jelen. A nem-ionizált formában a vegyületek lipoldékonnyak (jobb lipid-víz megoszlási tulajdonsággal rendelkeznek), így képesek átjutni a sejtmembránon, míg az ionizált forma késlelteti a felszívódást. A gyenge savak és bázisok a következő formában ionizálódnak:



és



ahol a HA és az  $A^-$  egy gyenge sav nem-ionizált és ionizált formája, valamint a B és a  $BH^+$  egy gyenge bázis nem-ionizált és ionizált formája. A vegyületek disszociációjának mértékét a  $K_a$  adja meg:

$$K_{a\_sav} = \frac{[A^-] \cdot [H^+]}{[HA]} \quad 4.12$$

és

$$K_{a\_bázis} = \frac{[B] \cdot [H^+]}{[BH^+]} \quad 4.13$$

ahol a  $K_{a\_sav}$  és a  $K_{a\_bázis}$  rendre a gyenge sav és a gyenge bázis disszociációs állandója, és a szögletes zárójel pedig koncentrációértéket jelöl. Mivel a savak és bázisok hasonló szabályok

szerint viselkednek, a további levezetés a gyenge savakra történik meg. A 4.12 egyenlet átrendezésével és a negatív tízes alapú logaritmus bevezetésével jutunk el a Henderson–Hasselbach-egyenlethez:

$$pH = pK_a + \log \frac{[A^-]}{[HA]} \quad 4.14$$

ahol a  $pK_a$  a  $K_a$  negatív, tízes alapú logaritmus. Minél savasabb egy vegyület, annál kisebb a  $pK_a$  értéke. A 4.14 egyenlet átrendezése után:

$$\frac{[A^-]}{[HA]} = 10^{(pH - pK_a)} \quad 4.15$$

Az  $[A^-]/[HA]$  hányados az adott pH-n kialakuló ionizált (I) és nem-ionizált (N) forma koncentrációinak aránya. Egy új paraméter vezethető be, az ionizációs fok (PI), amely százalékosan fejezi ki az ionizált forma mennyiségét:

$$PI = \frac{100 \cdot I}{I + N} \quad 4.16$$

Ha a 4.15 egyenletet behelyettesítjük a 4.16 egyenletbe, végeredményként az alábbi egyenletet kapjuk:

$$PI_{sav} = \frac{100 \cdot I}{1 + 10^{(pK_a - pH)}} \quad 4.17$$

és bázisok esetén:

$$PI_{bázis} = \frac{100 \cdot I}{1 + 10^{(pH - pK_a)}} \quad 4.18$$

A 4.17 és 4.18 egyenletek azt mutatják, hogy a savak és bázisok ionizációjának mértékét ( $PI_{sav}$  és  $PI_{bázis}$ ) a helyi pH határozza meg. Ezzel magyarázható a savas hatóanyagok (pl. aszpirin) ionizációjának csökkenése a gyomorban, míg a bázisos karakterű vegyületek ugyanezen a helyen nagymértékű ionizációt szenvednek el. Tehát a 4.17 és 4.18 egyenletek felhasználásával meghatározható a hatóanyagok ionizált formájának százalékos mennyisége ismert pH-jú környezetben (pl. szájüreg, gyomor, bél, tüdő, bőr és szövetközötti állomány), amelyből következtethetünk az adott területről történő felszívódásának a mértékére.

## 4.2. Hatóanyagok megoszlása

### 4.2.1. Általános jellemzők

A megoszlás (disztribúció) folyamata során a keringésbe jutott farmakon egy bizonyos hányada a test más vizeitereibe (kompartment) kerül. A megoszlási folyamat befejeződésének a vizek közti egyensúlyi állapot kialakulását tekintjük, amely után már nincs több nettó hatóanyagáramlás. Néhány kivételtől eltekintve (pl. központi idegrendszer) a kapillárisendotél erősen fenesztrált (pórusokat tartalmaz), így a megoszlást pillanatszerűen létrejövő kinetikai folyamatnak tekintjük. Abban az esetben, ha az ideje nem elhanyagolható a felszívódás és az elimináció idejéhez képest, a megoszlást figyelembe kell vennünk. A víztér alatt a test egy anatómiailag jól körülhatárolható részét értjük. A felnőtt emberi szervezet víztartalma a testsúly körülbelül 60%-a. Így az átlagosan 70 kg-os felnőtt szervezet ösvízváltartalma (azaz teljes test vizeitere) 42 L, amely érték jelentős különbséget mutat például a nemek vagy a különböző testfelépítésű (sovány - elhízott) személyek között. Ez a teljes víztér további különböző kompartmentekre osztható, amelyet a 4.1 táblázat tartalmaz.

4.1 táblázat. Az emberi szervezet vizeiterei és átlagos térfogatuk 70 kg-os felnőtt esetén.

Víztér		Térfogat (L)
<b>Teljes test</b>		42
<b>Intracelluláris (sejten belüli)</b>		23
	intravazális (a vér alakos elemei)	2,5
<b>Extracelluláris (sejten kívüli)</b>		18
	intravazális (plazma)	3
	extravazális (sejtközötti/intersticiális)	15
<b>Transzcéluláris (szerven belüli)</b>		1

A transzcéluláris víztér a szerveken belül, illetve között található testnedvek (pl. pleurális folyadék, peritoneális folyadék, likvor, emésztőnedvek, csarnokvíz, szinoviális folyadék stb.) ösvítváltatát jelenti.

#### 4.2.2. Megoszlási víztér

A megoszlási víztér ( $V_D$ ) a test vízterének az a része, amelyben a farmakon megjelenik és egyensúlyra jut ( $c_{ss}$ , egyensúlyi koncentráció). Független a szervezet eddig ismertett víztereitől, mert anatómiailag nem behatárolható. A  $V_D$  egy hipotetikus térfogat, amelyben a farmakon szervezetbe bevitt teljes mennyisége olyan koncentrációt érne el, mint a plazmában mért koncentráció. Tehát a farmakon alkalmazott dózisének ( $D$ ) és a  $t = 0$  időpillanathoz tartozó látszólagos kiindulási plazmakoncentrációjának ( $c_p^0$ ) hányadosaként számítható:

$$V_d = \frac{D}{c_p^0} \quad 4.19$$

A  $V_D$  a hatóanyagra jellemző állandó paraméter normál körülmények között. A számított értéke a test teljes vízterének a többszöröse is lehet (pl.  $V_{D(\text{digoxin})} = 500 \text{ L}$ ). Ebben az esetben „látszólagos megoszlási víztérről” beszélünk, melynek a magyarázata a farmakon egyenetlen eloszlása a szervezetben, azaz egyes szövetekben, illetve szervekben nagyobb koncentrációban van jelen, mint másokban. A  $V_D$  számításakor feltételezzük a hatóanyag homogén eloszlását, de ez általában nem valósul meg. Számos farmakonról ismert, hogy bizonyos szövetekben illetve szervekben felhalmozódik. Bár a megoszlási víztér a hatóanyagok elméleti megfontolásokon alapuló paramétere, a gyakorlatban mégis rutinszerűen alkalmazzák az adagolási rend kialakításakor.

#### 4.2.3 A hatóanyagok megoszlását befolyásoló tényezők

A hatóanyagok felszívódása és megoszlása több szempontból is hasonló folyamat. Mindkét esetben kulcsfontosságú a membránokon történő átjutás sebessége és módja. Hasonlóan a felszívódáshoz, a megoszlás folyamatát is több tényező befolyásolhatja, mint:

- a hatóanyag fizikai-kémiai tulajdonságai (lipidoldékonyság, ionizációs állapot);

Ahogy a farmakonok felszívódásánál is láttuk, a vegyületek fizikai-kémiai tulajdonságai nagymértékben befolyásolhatják a membránon történő áthaladásukat. Mivel a megoszlás folyamata során is membrán(ok)on kell átjutniuk a hatóanyag molekuláknak, ebben az esetben is számolni kell ezen tényezőkkel.

- a hatóanyag egyes szövetekhez mutatott affinitása;

Számos hatóanyag különböző szövetekben igen magas szöveti koncentrációt ér el, gyakran anélkül, hogy bármilyen hatást kifejtene a szervezet működésére. Az erősen lipidoldékony farmakonok felhalmozódhatnak a zsírszövetben, illetve a membránokban. Ez összetett következményekkel járhat. Egyrészt a hatóanyag folyamatos, lassú felvétele a szövetbe lecsökkentheti a plazmakoncentrációt olyan értékre, amely nem elegendő a terápiás hatás kiváltásához. Másrészt, ha a zsírszövet mennyisége nagymértékben lecsökken (pl. éhezés vagy műtét utáni lábadozás alatt), a szövetben tárolt hatóanyagmennyiség visszaáramlik a keringésbe és nem várt hatások alakulhatnak ki. Néhány nehézfém (pl. ólom, stroncium) és a tetraciklin szerkezetű antibiotikumok jellemzően a csontszövetben akkumulálódhatnak. Ugyanakkor a szöveti fehérjékhez vagy más szövetalkotókhoz történő erős kötődés egyes hatóanyagoknál a terápiás hatás létrejöttének fontos tényezője. A biszfoszfonát szerkezetű csonttritkulás elleni hatóanyagok a foszfátionok helyére épülnek be a csontba, így fokozva a csont mechanikai ellenállását. A gombaellenes farmakonok, mint a terbinafin vagy a ketokonazol, a köröm keratinjához kötődve hosszantartó terápiás hatást fejtenek ki az érintett területen. Bármilyen okból történik az adott hatóanyag felhalmozódása egy szövetben, az a hatóanyagra nézve a teljes test vízterénél nagyobb látszólagos megoszlási vízteret eredményez.

- az adott szerv vagy szövet pH-ja;

A helyi pH befolyásolja a gyenge savak és bázisok megoszlását is abban az esetben, ha a két fázis között kémhatás között számottevő különbség áll fenn (pl. gyomornedv és a vérplazma). Így a plazma és bármely más testnedv közötti hatóanyag-megoszlás leírható a felszívódásnál megismert Hendersohn–Hasselbach-egyenlet felhasználásával:

$$R_{sav} = \frac{c_x}{c_p} = \frac{1 + 10^{(pH_x - pK_a)}}{1 + 10^{(pH_p - pK_a)}} \quad 4.20$$

és

$$R_{bázis} = \frac{c_x}{c_p} = \frac{1 + 10^{(pK_a - pH_x)}}{1 + 10^{(pK_a - pH_p)}} \quad 4.21$$

ahol az  $R_{sav}$  és az  $R_{bázis}$  rendre a gyenge sav és a gyenge bázis plazma és más testnedv között fennálló koncentrációhányadosa, a  $c_p$  és a  $c_x$  rendre a plazmában és a más testnedvben mérhető farmakon koncentráció, valamint a  $pH_p$  és a  $pH_x$  rendre a plazma és a más testnedv pH értéke.

- a hatóanyag plazmafehérjékhez történő kötődése;

A keringésbe bejutó farmakonok reverzibilisen kötődhetnek a vérplazma fehérjeihez, legtöbbször az albuminhoz, ugyanakkor ilyen szerepe van még a lipoproteineknek, globulinoknak és a glikoproteineknek (pl.  $\alpha_1$  savas glikoprotein). A farmakonok

fehérjekötődése nem specifikus, tehát egy hatóanyag különböző plazmafehérjékhez is kötődhet. Ugyanakkor ismert több olyan plazmafehérje is, amely specifikusan köt meg és szállít egyes hatóanyagokat a vérben (pl. transzkortin, transferrin és cianokobalamin). A farmakonok jelentősen kisebb affinitással kötődnek a plazmafehérjékhez, mint a terápiás célpontjukhoz. Mivel az albumin fiziológiás koncentrációja magasabb (~0,6 mM vagy 4,6 g/dL), mint a legtöbb hatóanyag terápiás vérkoncentrációja, az albumin kötési kapacitása nagy és nem telíthető. Következésképp a szokásos koncentrációtartományban a plazmafehérjéhez kötött farmakon mennyisége állandó és jellemző az adott hatóanyagra. A farmakon kötött és szabad frakciója egyensúlyban van egymással és a fehérjekötődés mértéke jelentős befolyással van a hatóanyag további sorsára a szervezetben. Csak a szabad farmakon frakció képes átjutni a membránokon és kiváltani a hatást a terápiás célponton (pl. receptor, enzim vagy ioncsatorna). Továbbá szintén csak a hatóanyag szabad frakciója alkalmas a metabolikus és a kiválasztási (pl. glomeruláris filtráció) folyamatokban való részvételre. A kötött frakciót tekinthetjük a hatóanyag depójának, így a nagymértékű plazmafehérje-kötés elnyújthatja a terápiás hatás időtartamát.

Általános szabályként elmondható, hogy minél alacsonyabb egy hatóanyag vízdékonysága, annál magasabb hányada kötődik az albuminhoz. Az albumin jellemzően egy vagy két savas karakterű molekulát képes megkötni, ugyanakkor maga a kötés erőssége relatíve nagy. Ezzel szemben a gyenge bázisok vagy a pozitív töltésű vegyületek nagy számban, de csak gyengén kötődnek az albuminhoz. Ugyanakkor a legjelentősebb glikoprotein, a plazmában csak kis mennyiségben jelen lévő  $\alpha_1$  savas glikoprotein (~0,02 mM vagy 0,1 g/dL), csak egyetlen hidrofób kötőhellyel rendelkezik, mégis nagyobb affinitással köti a bázikus karakterű farmakonokat, mint az albumin. Bár az albumin kötési kapacitása hatalmas, mégis bizonyos farmakonok (pl. valproesav, fenilbutazon és szalicilsav) gyakran kiszorítják más hatóanyagok molekuláit a kötésből, így növelve az adott hatóanyag szabad frakciójának mennyiségét. Ez egy jellegzetes és bizonyos hatóanyagok esetében gyakori farmakokinetikai kölcsönhatás, amely során a plazmafehérje-kötésből kiszorított hatóanyag terápiás hatása megnőhet. Ez az interakció a gyakorlatban is fontos lehet a magas plazmafehérje-kötéssel rendelkező hatóanyagoknál (pl. warfarin) vagy az szűk terápiás tartománnyal rendelkező farmakonoknál (pl. szívglikozidok). A farmakonok szabad és kötött frakciójának az aránya akkor is változhat, ha megváltozik a plazmafehérjék mennyisége a szervezetben. Az albumin mennyisége csökken terhesség alatt, időskorban, máj-, vese- és daganatos betegségekben, égés és egyéb súlyos trauma esetén. Ellenben nő az albumin mennyisége intenzív sportolás hatására és hipotireózisban. Ugyanakkor

a szervezet kompenzatórikus mechanizmusai hatására minimalizálódik a csökkent albumin mennyiség következtében megemelkedett szabad hatóanyag frakció befolyása a terápiás hatásra. Egyrészt, mivel csak a szabad farmakon frakció képes részt venni az eliminációban, így csökkent albumin mennyiség esetén megnő az eliminációra alkalmas hatóanyag mennyiség, amely következtében megnő a farmakon eliminációja. Az elimináció növekedése arányos a hatóanyag szabad frakciójának megnövekedésével, azaz a szabad frakció arányának megemelkedését ellensúlyozza az elimináció. Másrészt, a vérplazma térfogata a teljes test víztérhez (vagy a látszólagos megoszlási víztérhez) viszonyítva relatív kis mennyiségű. A nagy megoszlási térfogattal rendelkező hatóanyagok esetében a hatóanyag nagyobb része a plazmán kívül található, még ha a hatóanyag plazmafehérje kötődése nagymértékű is. Tehát, ha a hatóanyag szabad frakciójának aránya nő a plazmában, akkor ez az újonnan megoszlásra kerülő farmakon mennyiség jelentősen kisebb, mint a szervezet víztéréiben már jelen lévő hatóanyagmennyiség, azaz nem fog számottevően változni a terápiás hatás kialakítására képes farmakon mennyisége.

- a membránok átjárhatósága, biológiai barrierék

Az agyi kapillárisok falának átjárhatósága több hatóanyag számára is jelentősen kisebb, mint a szervezet bármely más területén. Ennek következtében ezek a farmakonok csak korlátozott mértékben képesek bejutni a központi idegrendszerbe (KIR). Ezt a jelenséget létrehozó anatómiai egységet vér-agy gátnak nevezzük. A vér-agy gát részben strukturális elemekből, részben funkcionális elemekből áll. A KIR kapillárisai alig tartalmaznak pórusokat (kisebb fenestráció) és az asztrociták illetve periciták egy további fedőréteget képeznek a kapilláris külső oldalán. Másrészt az endotél sejtek luminális membránjában nagyszámú efflux pumpa (pl. P-gp, MRP és BCRP) található, amelyek visszapumpálják a vérbe a KIR-be bejutott xenobiotikumokat (a szervezet számára idegen anyagok). Ez nem minden esetben hátrányos. A loperamid hasmenés kezelésére alkalmazható, normál körülmények között csak perifériás hatással rendelkező ópiát származék, mivel a KIR-be történő bejutását megakadályozza a P-gp transzporter. Ugyanakkor, ha a beteg a loperamid kezelés mellett egy P-gp gátló hatóanyagot (pl. kinidin) is alkalmaz, akkor a loperamid bejutva a KIR-be az ópiátokra jellemző, központi idegrendszeri mellékhatásokat (pl. álmoság) válthat ki. Ugyanakkor egyes kóros állapotokban, mint gyulladás vagy fertőzés (pl. meningitisz), a vér-agy gát barrierfunkciója sérül, és olyan farmakonok is megjelennek a KIR-ben, amelyek normál körülmények között nem (pl. penicillinek). Továbbá a vér-agy gát működése még éretlen a magzati és újszülött korban, ami a felnőttekkel összehasonlítva szintén több farmakon KIR-be történő bejutását teszi lehetővé.

Uptake transzporterek (pl. OATP) is jelen vannak az agyi kapilláris endotél apikális membránjában, amelyek élettani jelentősége a tápanyagok és a poláris vegyületek (pl. hatóanyagok) KIR-be történő bejuttatása. A fluorokinolon típusú antibiotikumok közé tartozó levofloxacin és a daganatellenes hatású metotrexát az OATP transzporter szubsztrátjaiként megjelennek az agyszövetben, amelyet összefüggésbe hoznak az általuk kiváltott központi idegrendszeri mellékhatásaikkal.

Az erősen lipoldékony (pl. intravénás altatószerek) és plazmafehérjéhez nem kötött hatóanyagok KIR penetrációja passzív diffúzióval történik. A transzportfolyamatok közül a paracelluláris transzport a vér-agy gát felépítése miatt lehetetlen.

#### 4.2.4 Különleges megoszlások: az anyai és magzati víztér kapcsolata

Bár a méhlepény (placenta) az anyai és a magzati keringés összekapcsolódását teszi lehetővé, bizonyos mértékben gátolja is a farmakonok bejutását a magzatba. Ez főként a nagy móltömeggel (> 1000 Da) rendelkező makromolekulákra igaz. A lipofil, kisméretű (< 500 Da) farmakonok passzív diffúzióval könnyen bejutnak a magzati keringésbe, míg a közepes méretű (500-1000 Da) vegyületekre ez részben igaz. A megoszlást befolyásoló további tényező az anyai és a magzati vér kémhatása közötti eltérés. Mivel a magzati vér pH-ja kismértékben alacsonyabb, mint az anyai vére (rendre ~7,30 és ~7,44), a gyenge bázisok nagyobb arányban lesznek ionizált formában a magzati vérben, és így felhalmozódhatnak. Az ionizált és nagyobb méretű farmakonok egyéb transzportmechanizmusokkal (pl. facilitált diffúzió, aktív transzport) jutnak be a magzatba. Napjainkig már számos transzportfehérje jelenlétét kimutatták a placentában, mégis a legtöbb információval a P-gp és a BCRP transzporterekről rendelkezünk. A P-gp efflux funkciójának köszönhetően a HIV-ellenes antivirális szerek (pl. nelfinavir, ritonavir) nem jelennek meg a magzatban. A placentában a legnagyobb mennyiségben jelen lévő, domináns transzporter a BCRP, amely számos farmakon (pl. a daganatellenes mitoxantron, az orális antidiabetikum glibenklamid és az antibiotikus hatású nitrofurantoin) és egyéb xenobiotikum (pl. hús sütésekor keletkező rákkeltő anyagok, mint a 2-amino-1-metil-6-fenilimidazo(4,5b)-piridin) kipumpálását végzi az anyai keringésbe.

A placentán átjutó hatóanyagok a magzat fejlődését károsíthatják (teratogén hatás) vagy a szervek fejlődését, illetve a mentális érést befolyásolhatják (fötotoxikus hatás). Terhesség alatti gyógyszeres kezelés elkezdése előtt minden esetben mérlegelni kell a kockázat-haszon

arányt. Ehhez a gyógyszervegyületek magzatra kifejtett hatásainak osztályozását tartalmazó rendszert hoztak létre (4.2 táblázat).

4.2 táblázat: A hatóanyagok osztályozása magzatkárosító hatásuk alapján példával.

Teratogenitási osztály	Jellemzők	Hatóanyag
<b>A</b>	biztonságos, nincs kockázat	levotiroxin
<b>B</b>	állatkísérletekben nincs teratogén hatás, emberen viszont nem történtek vizsgálatok, vagy: az állatkísérletek mutattak teratogén hatást, de emberen végzett vizsgálatok ezt nem erősítették meg	metformin
<b>C</b>	sem állatkísérletek, sem humán vizsgálatok nem történtek, vagy: állatkísérletekben a gyógyszer teratogénnek bizonyult, de humán eredmények nincsenek	amlodipin
<b>D</b>	bizonyított humán vizsgálatok szerint a gyógyszer magzatkárosító hatású, de a gyógyszer előnye az anya számára nagyobb, mint a magzatkárosító hatás, pl.: a terhes anya életveszélyes állapotba kerül	losartan
<b>X</b>	tilos	atorvasztatin

## 5. Elimináció, clearance és kiválasztás

### 5.1. Elimináció

Az eliminációs folyamatok magukba foglalják az emberi testben végbemenő mindazon eseményeket, amelyek a hatóanyagok koncentrációjának a szervezet plazmavízterében történő általában visszafordíthatatlan csökkenését idézik elő. A lehetséges eliminációs utak közé tartozik a kiválasztás (exkréció), a metabolizmus és a szöveti raktározás.

Kiválasztás alatt értjük azokat a folyamatokat, amelyek során a különböző szervek (pl. vese, máj, tüdő, nyál-, verejték- és emlőmirigyek) szekréciós folyamatok segítségével eltávolítják a hatóanyagokat a szervezetből. A metabolikus folyamatokat a 6. fejezet tárgyalja. A vesén keresztüli kiválasztás és a májmetabolizmus az eliminációs folyamatok több mint 90%-ért felelős. A harmadik legfontosabb eliminációs mechanizmus az epével történő kiválasztás, amely a hatóanyagok kevesebb mint 10%-nak eliminációját végzi. A további exkréciós folyamatok a hatóanyagok kiválasztásának másod-, harmadrendbeli, kisebb jelentőségű részei. Egyes tankönyvek az alacsony perfúziójú szövetekben (pl. csont- vagy zsírszövet, haj és köröm)

kialakuló magas szöveti farmakon koncentrációt, ha az adott szövet nem a farmakológiai hatás kiváltásának a helye, szöveti raktározásként definiálják és az eliminációs folyamatok közé sorolják. A hatóanyag plazma és szöveti koncentrációja egyensúlyra törekszik. Következésképp, ha a farmakon plazmakoncentrációja csökken, a raktározott hatóanyag mennyiségének egy része felszabadul a raktárból, hogy visszaálljon a két víztér közötti egyensúly.

### 5.1.1. Elsőrendű elimináció

A farmakokinetikai vizsgálatok során a hatóanyagok plazmakoncentrációját ( $c_p$ ) lehet a legegyszerűbb módon, megfelelő időpontokban gyűjtött vérminták analitikai vizsgálatával meghatározni. Így farmakokinetikai szempontból fontos cél olyan egyszerűbb egyenletek felállítása, amelyek a hatóanyagok plazmakoncentrációjának időbeni változását írják le. Egy hatóanyag plazmakoncentrációja bármely időpillanatban két tényező függvénye: a bevitt dózis és a mintavétel időpontja. A kapott egyenletek pedig leírják, hogyan befolyásolja az adott farmakokinetikai folyamat (pl. abszorpció, elimináció) a plazmakoncentráció-idő összefüggést. A legtöbb farmakokinetikai folyamat nullad- vagy elsőrendű. Az eliminációs folyamatok legnagyobb része elsőrendű kinetikával jellemezhető, bár ismertek nulladrendű kinetikával (lásd 13. fejezet) eliminálódó vegyületek (pl. alkohol) és Michaelis–Menten-kinetika (lásd 12. fejezet) szerint eliminálódók (pl. fenitoin) is.

Az elsőrendű kinetikai folyamatok leírhatóak egy sebességértékkel, amely arányos a hatóanyag plazmakoncentrációjával. Tehát a folyamat sebessége arányosan változik a hatóanyag plazmakoncentrációjának változásával. Az eliminációs folyamatok, mint elsőrendű folyamatok a következő egyenletekkel írhatók le:

$$\text{kiválasztás sebessége} = k_{\text{kiv}} \cdot c_p \quad 5.1$$

és

$$\text{metabolizmus sebessége} = k_{\text{met}} \cdot c_p \quad 5.2$$

ahol  $k_{\text{kiv}}$  és a  $k_{\text{met}}$  a kiválasztás és a metabolizmus elsőrendű sebességi állandója és a  $c_p$  a hatóanyag plazmakoncentrációja.

Minden eliminációs folyamat együttes sebessége a komponensek sebességének összegéből adódik:

$$\begin{aligned} \text{elimináció sebessége} &= (k_{\text{kiv}} \cdot c_p) + (k_{\text{met}} \cdot c_p) + (k_{\text{egyéb}} \cdot c_p) & 5.3 \\ &= (k_{\text{kiv}} + k_{\text{met}} + k_{\text{egyéb}}) \cdot c_p \end{aligned}$$

ahol a  $k_{\text{egyéb}}$  minden olyan egyéb folyamat elsőrendű sebességi állandója, amely részt vesz a hatóanyag plazmakoncentrációjának csökkentésében.

Összességében az elimináció a következő egyenlettel írható le:

$$-\frac{dc_p}{dt} = k_e \cdot c_p \quad 5.4$$

ahol a  $k_e$  az eliminációt alkotó folyamatok sebességi állandóinak eredője, azaz az eliminációs sebességi állandó. Látható, hogy az elimináció sebessége egyetlen változó ( $c_p$ ) függvénye, azaz elsőrendű kinetikát követ.

Kiindulási pontunk volt a hatóanyag plazmakoncentráció-változás meghatározása az idő függvényében. Amennyiben az elimináció által kiváltott plazmakoncentráció-változást kívánjuk a 5.4 egyenletből kifejezni, akkor az egyenlet átalakítására és integrálására van szükség:

$$\begin{aligned} \frac{dc_p}{c_p} &= -k_e \cdot dt & 5.5 \\ \int_0^\infty \frac{dc_p}{c_p} &= -k_e \cdot \int_0^\infty dt \\ \int_0^\infty \frac{1}{c_p} \cdot dc_p &= -k_e \cdot \int_0^\infty dt \end{aligned}$$

mivel

$$\int_0^\infty \frac{1}{x} = \ln x$$

így

$$\ln c_p - \ln c_p^0 = -k_e \cdot t$$

$$\ln c_p = \ln c_p^0 - k_e \cdot t$$

$$c_p = c_p^0 \cdot e^{-k_e t} \quad 5.6$$

ahol a  $c_p^0$  a hatóanyag  $t = 0$  időponthoz tartozó plazmakoncentrációja.

Tehát a farmakon plazmakoncentrációja a  $t = 0$  időpontban lévő  $c_p^0$  koncentráció értékéről csökken nullára a  $t = \infty$ -ben.

A gyakorlati alkalmazás szempontjából célszerű azon időtartam meghatározása, amely alatt a bevitt farmakon 50%-a eliminálódott. Ez, az adott hatóanyagra jellemző kinetikai paraméter az eliminációs felezési idő ( $t_{1/2}$ ). Az elsőrendű folyamat oldaláról ugyanez úgy definiálható, hogy az az időtartam, amely szükséges a folyamat 50%-ban történő megvalósulásához. Ekkor  $t = t_{1/2}$  és  $c_p = c_p^0/2$  teljesül, tehát a 5.6 egyenletbe helyettesítve:

$$\frac{c_p^0}{2} = c_p^0 \cdot e^{-k_e t_{1/2}} \quad 5.7$$

azaz

$$\frac{1}{2} = e^{-k_e t_{1/2}} \quad 5.8$$

majd mindkét oldal reciprokát vesszük és természetes alapú logaritmusra emeljük

$$\ln 2 = k_e \cdot t_{1/2} \quad 5.9$$

végül kifejezzük az eliminációs felezési időt

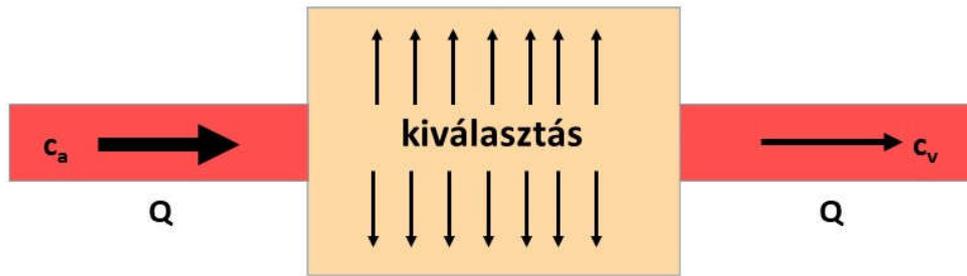
$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k_e} = \frac{0,693}{k_e} \quad 5.10$$

A 5.10 egyenletből látható, hogy a  $k_e$  és a  $t_{1/2}$  egymás reciprokai, azaz nagy  $k_e$  értékhez alacsony  $t_{1/2}$  tartozik és fordítva. Továbbá kifejezi azt is, hogy az eliminációs felezési idő független a bevitt farmakon mennyiségétől. Mindkét paraméter az eliminációs folyamat állandója és az elimináció sebességét jellemzik.

## 5.2. Clearance

A clearance az elimináció folyamatát jellemző kulcsfontosságú paraméter, mivel az alkalmazott farmakon átlagos plazmakoncentrációját határozza meg. Ha egy betegnél fennáll a lehetősége annak, hogy a számára felírt hatóanyag clearance értéke eltér a normálistól, akkor szükséges az alkalmazott dózist módosítani vagy a hatóanyagot másik farmakonra cserélni.

Clearance alatt minden olyan folyamatot értünk, amely hatására a bevitt farmakon eltávolítódik a szervezetből. Mivel ezek a folyamatok különböző szervekben mennek végbe, a clearance a szervek azon képességét fejezi ki, milyen mértékben képesek megtisztítani a rajtuk keresztül folyó plazmát a hatóanyagtól. Egy szerv clearance értéke a szerven átfolyó plazmamennyiség és a szerv eliminációs hatékonyságának a függvénye (5.1 ábra).



5.1. ábra. A szerven keresztüli kiválasztás sematikus ábrája. A  $Q$  áramlási sebességgel folyó artériás vérben  $c_a$  koncentrációban jelen lévő hatóanyag megfelelő hányada a szerven történő áthaladás során eltűnik a vérből, majd a fennmaradó mennyiség a  $Q$  áramlási sebességgel folyó vénás vérben  $c_v$  koncentrációban távozik.

A farmakon az artériás vérrel együtt lép be az adott szervbe, amely áramlási sebessége  $Q$  (L/h) és amelyben a farmakon  $c_a$  (mg/L) koncentrációban van jelen. Majd a vénás vérrel együtt hagyja el a szervet, amely áramlási sebessége  $Q$  (L/h) és amelyben a farmakon  $c_v$  (mg/L) koncentrációban van jelen. Feltételezve, hogy a szervben csak elimináció zajlott le és ez hozta létre a farmakon plazmakoncentrációjában történt változást, megállapíthatjuk, hogy a  $c_a > c_v$ . A szervbe bejutó hatóanyag mennyisége egységnyi idő alatt:

$$\text{bejutási ráta} = c_a \cdot Q \quad 5.11$$

A szervből kilépő hatóanyag mennyisége egységnyi idő alatt:

$$\text{kilépési ráta} = c_v \cdot Q \quad 5.12$$

A szerv eliminációs (pl. vese esetében kiválasztási) rátája a 5.11 és a 5.12 egyenletek különbségként írható fel:

$$\text{eliminációs ráta} = (c_a - c_v) \cdot Q \quad 5.13$$

Valamint a szerv által végzett elimináció hatékonysága megadható az eliminációs ráta és a bejutási ráta hányadosaként, amely az extrakciós hányados ( $E$ ):

$$E = \frac{(c_a - c_v) \cdot Q}{c_a \cdot Q} = \frac{(c_a - c_v)}{c_a} \quad 5.14$$

Ha az  $E$  értéke magas, akkor az azt jelenti, hogy a szervbe bejutó farmakon nagy mennyisége távolítódik el a plazmából a szerven történő áthaladás során. Az  $E$  értéke maximálisan 1 lehet, ekkor a szerv a bejutó hatóanyag teljes mennyiségétől megtisztítja a plazmát.

Mivel a clearance az eliminációs ráta és a hatóanyag plazmakoncentrációja közti arányossági tényező, azaz:

$$\text{eliminációs ráta} = Cl \cdot c_a \quad 5.15$$

A 5.13 egyenlet behelyettesítése, majd a kapott kifejezés átrendezése és az 5.14. egyenlet felhasználása után a clearance:

$$Cl = \frac{(c_a - c_v) \cdot Q}{c_a} = E \cdot Q \quad 5.16$$

A 5.16 egyenletből látható, hogy a clearance mértékegysége megegyezik a plazma áramlási sebességének mértékegységével, azaz L/h. Továbbá az egyenlet azt is megmutatja, hogy a clearance a szervbe bejutó plazma azon hányadának tekinthető, amely teljesen megtisztul a hatóanyagtól a szervben történő áthaladása során.

### 5.2.1. Teljes test clearance, renális és hepatikus clearance

A teljes test clearance ( $Cl_T$ ) az elimináció folyamatában részt vevő szervek clearance értékeinek az összege:

$$Cl_T = Cl_R + Cl_H + Cl_E \quad 5.17$$

ahol  $Cl_R$  a renális (vese) clearance,  $Cl_H$  a hepatikus (máj) clearance és a  $Cl_E$  az egyéb szervekben történő clearance. A gyakorlatban a  $Cl_T$  és a  $Cl_R$  határozható meg klinikai körülmények között a legkönnyebben.

A  $Cl_T$  számítása lehetséges a farmakonra jellemző kinetikai paramétereiből is. Mivel a clearance alatt azt a víztér részt is értjük, amely egységnyi idő alatt megtisztul az adott hatóanyagtól, felírható a következő összefüggés:

$$Cl_T = k_e \cdot V_D \quad 5.18$$

Itt a hatóanyag a rá jellemző megoszlási térfogatban ( $V_D$ ) található meg, amelyből bármilyen módon történő összesített eliminációját a  $k_e$  értéke írja le.

A legfontosabb clearance értékek a renális és a hepatikus clearance, mivel a vese és a máj az eliminációs folyamatok 90%-ért felelősek. A vese clearance az a plazma mennyiség, amelyet a vese egységnyi idő alatt megtisztít az adott hatóanyagtól. Ebből következően a  $Cl_T$  abban az esetben egyezik meg a  $Cl_R$ -vel, ha a hatóanyag kizárólag a vesén keresztül eliminálódik.

A vese clearance az alábbi, méréssel meghatározható paramétereiből számítható:

$$Cl_R = \frac{c_u \cdot V}{c_p} \quad 5.19$$

ahol a  $c_u$  a farmakon vizeletben mért koncentrációja, a  $V$  a vizelet térfogata és a  $c_p$  a farmakon plazmakoncentrációja.

Ha a hatóanyag fehérjéhez kötötten található meg a keringésben, akkor a  $Cl_R$  értékét az 5.19 egyenlet módosításával számíthatjuk:

$$Cl_R = \frac{C_u \cdot V}{(1 - p) \cdot C_p} \quad 5.20$$

ahol a  $p$  a hatóanyag fehérjéhez kötött hányadát jelenti.

Összefoglalva:

- A clearance az elimináció kulcsfontosságú paramétere és azt fejezi ki, hogy a vese és a máj milyen mértékben képesek eltávolítani a farmakont a szisztémás keringésből.
- A clearance értéke kifejezi a szerven átfolyó azon plazmamennyiséget, amely egységnyi idő alatt megtisztul a farmakontól.
- A clearance értéke függ a szerven átfolyó plazma áramlási sebességétől ( $Q$ ) és a szerv azon képességétől, amellyel a hatóanyagot eltávolítja a plazmából ( $E$ ).
- A clearance az eliminációs ráta és a hatóanyag plazmakoncentrációja közti arányossági tényező.
- A clearance értéke additív, ezért gyakran a két fő komponensének ( $Cl_R$  és  $Cl_H$ ) összegeként adják meg.

## 5.3 Kiválasztás

### 5.3.1. Kiválasztás a vesén keresztül

A kiválasztásban részt vevő szervek közül a legfontosabb a vese. Amennyiben egy hatóanyag alkalmazott dózisának legalább 25%-a változatlan formában található meg a vizeletben, akkor a hatóanyag kiválasztása a vesén keresztül történik. 2010-es adatok szerint a legtöbbször alkalmazott 100 hatóanyag kb. 32%-a vesén keresztül ürül ki a szervezetből.

A nem illékony, vízdékony, kis molekulatömegű ( $M_w < 5000$  Da) farmakonok akadálymentesen választódnak ki a vesén keresztül. A vesén keresztüli kiválasztás két legfontosabb mechanizmusa a glomeruláris filtráció és a tubuláris szekréció. A glomeruláris filtráció a Bowmann-tokban történik, amelyet körülvevő, relatíve nagy pórusokkal rendelkező kapillárisokból a víz és az oldott, kis molekulatömegű anyagok szabadon átjutnak a bazális membránon. Az 5000-50.000 Da molekulatömegű farmakonok telíthető transzport mechanizmusok segítségével filtrálódnak, míg a nagy molekulatömegű, pl. plazmafehérjéhez

kötött farmakonok ( $> 50.000$  Da) nem jutnak át. Így keletkezik a plazma ultrafiltrátuma, amely fehérjementes, ugyanakkor a plazmával megegyező koncentrációban tartalmazza a fehérjéhez nem kötött hatóanyagokat. A bazális membrán negatív töltése miatt az anionos vegyületek filtrációja kisebb mértékű, mint a nemionos vegyületeké. A szervetlen ionok, a cukor, az inulin és a kreatinin glomeruláris filtrációval választódik ki. A glomeruláris filtráció hajtóereje a filtrációs nyomás ( $P_{filtr}$ ), amely a glomerulus kapillárisaiban mérhető vérnyomás ( $P_{cap} = 50$  Hgmm), a vér ozmotikus nyomása ( $P_{osm} = 25$  Hgmm) és a Bowmann-tokban létrejövő nyomás ( $P_{Bow} = 17$  Hgmm) különbségéből számítható:

$$P_{filtr} = P_{cap} - P_{osm} - P_{Bow} = 8 \text{ Hgmm} \quad 5.21$$

A vesén átfolyó vér mennyisége (RBF) 1200 ml/perc és a vesén átfolyó plazma mennyisége (RPF) 650 ml/perc. Azok a vegyületek, amelyek szabadon filtrálódnak a glomerulusokban és nem szívódnak vissza a tubulusokban, alkalmasak az elsődleges filtráció mértékének meghatározására. Ilyen a kreatinin és az inulin. A segítségükkel meghatározott glomeruláris filtrációs ráta (GFR) átlagosan 125 mL/perc, amely azt a filtrálódott térfogatot jelenti, amely egységnyi idő alatt bejut a glomerulusba. Ez egy óra alatt több mint 7 liter, és naponta nagyjából 180 liter ultrafiltrátum keletkezését jelenti. Ennek a legnagyobb része visszaszívódik a tubulusokban, hiszen naponta kb. 1,5 L vizelet ürül. A GFR és a RPF hányadosa adja a filtrációs frakciót (FF):

$$FF = \frac{GFR}{RPF} = 0,2 \quad 5.22$$

Az 5.22 egyenlet rámutat arra, hogy a vesén átfolyó plazma térfogatának kb. 20%-a filtrálódik át a glomerulusokon egységnyi idő alatt.

A glomerulusba filtrálódó, fehérjéhez nem kötött farmakon mennyiségét ( $f$ ) az 5.23 egyenlet segítségével lehet számítani:

$$f = c_p \cdot GFR \quad 5.23$$

ahol  $c_p$  a farmakon plazmakoncentrációja. Amennyiben a hatóanyag plazmafehérjéhez kötődik, akkor az alábbi egyenlettel számítható az  $f$  értéke:

$$f = (1 - p) \cdot c_p \cdot GFR \quad 5.24$$

ahol a  $p$  a farmakon plazmafehérjéhez kötött frakciója.

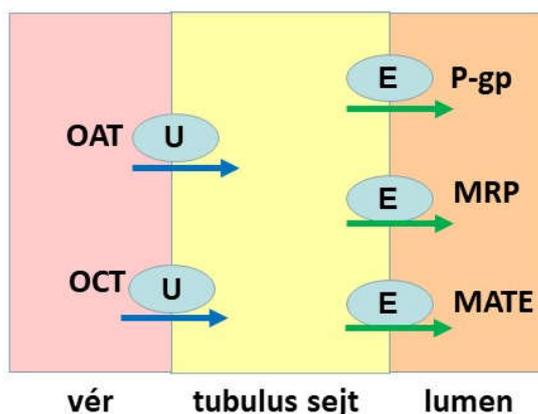
Ha egy hatóanyag nem kötődik a plazmafehérjékhez és teljes mértékben filtrálódik a glomerulusokban, azaz eltávolítódik a szisztémás keringésből, akkor a  $GFR$  értéke megegyezik

a glomeruláris clearance-el. Tehát azt a vértérfogatot reprezentálja, amely teljesen megtisztult a hatóanyagtól:

$$Cl_{GF} = GFR \quad 5.25$$

ahol a  $Cl_{GF}$  a glomeruláris clearance. Mivel a kreatinin csak a vese glomerulusaiban filtrálódik, a segítségével meghatározott GFR egyenlő a kreatinin vese clearance-vel ( $Cl_{creat}$ ).

A vese tubulusaiban történő anyagmozgási folyamatokat két csoportra oszthatjuk: tubuláris szekréció és tubuláris visszaszívódás (reabszorpció). A tubuláris szekréció az a folyamat, amely során a farmakonok az érpályából a tubulus lumenébe kerülnek. Ez a folyamat aktív transzporttal és passzív diffúzióval is létrejöhet. Az aktív tubuláris szekréció nagy kapacitású, nagyobb mennyiségű farmakont és metabolitjaikat juttat a vizeletbe, mint a glomeruláris filtráció. A transzporterek szubsztrátjai ionos, vízdékony vegyületek. A proximális tubulus sejtjeinek bazolaterális és apikális membránjában is megtalálhatóak a transzportfehérjék (5.2. ábra).



5.2. ábra. A farmakonok aktív transzportját végző legfontosabb fehérjék a proximális tubulusban. U: uptake, OAT: organic anion transporters (szerves anion transzporter), OCT: organic cation transporters (szerves kation transzporter), valamint E: efflux, P-gp: permeability glycoprotein (permeabilitási glikoprotein), MRP: multidrug resistance-associated protein family (több gyógyszerrel szembeni rezisztenciával összefüggő fehérjecsalád), MATE: multidrug and toxin extrusion protein (több gyógyszert és mérgeanyagot kipumpáló fehérje).

Számos farmakon kiválasztása során két transzporter együttműködve távolítja el az adott hatóanyagot a szervezetből (pl. fexofenadin, adefovir). Az uptake-transzporterek (OAT: organic anion transporters – szerves anion transzporterek, OCT: organic cation transporters – szerves kation transzporterek) végzik a hatóanyagoknak a vérből a tubuláris sejtbe történő

bejuttatását. Az OAT szubsztrátjai közé sorolható a penicillin G, az adefovir (antivirális hatóanyag), az acetilszalicilsav, az indometacin, a probenecid (korábban Magyarországon is forgalmazott köszvény ellenes hatóanyag), valamint szulfát- és glükuronid-konjugációval létrejött metabolitok, mint például az ösztradiol-glükuronid. Az OCT szubsztrátja a cimetidin, famotidin (mindkettő gyomorsav-szekréción csökkentő), ciszplatin (daganatellenes hatóanyag), metformin (orális antidiabetikum), dopamin, hisztamin és neosztigmin (paraszimpatomimetikum). Az efflux-transzporterek (P-gp: permeability glycoprotein – permeabilitási glikoprotein, MRP: multidrug resistance-associated protein family – több gyógyszerrel szembeni rezisztenciával összefüggő fehérjecsald, MATE: multidrug and toxin extrusion protein - több gyógyszert és mérgeanyagot kipumpáló fehérje) pedig a tubuláris sejtől a tubulus lumenébe szállítják a molekulákat. Az OAT transzporterek általában az MRP transzporterekkel működnek együtt, míg az OCT2 transzporter a MATE1 fehérjével. Az azonos töltésű ionok vetélkednek a kiválasztásukat végző transzporterfehérjékért, amely a vesében a gyógyszeres interakciók alapját képezheti. Ez az eset áll fenn a probenecid és a penicillin között, mindkettő anionos tubuláris szekréciónal ürül. Probenecid jelenlétében a penicillin hatása hosszabb ideig áll fenn a hatóanyag csökkent tubuláris szekrécióna miatt. Továbbá a probenecid csökkenti a fexofenadin és az aciklovir (antivirális hatóanyag) renális clearance-t is. Az egyik OCT szubsztrát, cimetidin csökkenti más szubsztrátok, mint a metformin és a prokainamid renális clearance-t.

A vese tubulusaiban nagymértékű vízvisszaszívás történik az érpályába, amely bekonzentrálja a filtrátumot és így az oldott vegyületek számára a tubulus lumenéből az érpálya felé mutató koncentrációgradiens alakul ki. Tehát a lipidoldékony, nem ionizált molekulák passzív diffúzióval visszajutnak a szisztémás keringésbe. A vizelet pH-ja általában savas, így a savas karakterű vegyületek a pKa értéküktől függően különböző arányban kerülnek visszasiszításra alkalmas formába. Ugyanakkor a bázikus karakterű vegyületek ionizált formában maradnak, és kiürülnek a vizelettel. A vizelet pH-jának megváltoztatásával a gyenge savas, illetve bázikus hatóanyagok kiválasztását tudjuk befolyásolni, ez a ferszírozott diurézis. A vizelet savanyítása NH<sub>4</sub>Cl-al a bázikus morfin, amfetamin kiválasztását fogja elősegíteni. A vizelet lúgosítása NaHCO<sub>3</sub>-tal vagy CaCO<sub>3</sub>-tal a gyenge savas karakterű fenobarbitál (és egyéb barbiturátszármazékok) kiválasztását segíti. Továbbá a tubuláris áramlás sebessége is befolyásolja a passzív diffúzió mértékét. Minél gyorsabb az áramlás a tubulusban, annál kisebb a lehetősége a hatóanyagoknak a visszasiszításra. Így a vesén keresztüli kiürülést (a vese clearance-t) fokozhatjuk nagy mennyiségű víz és vízajtó hatású anyagok (pl. koffein, alkohol)

együttes fogyasztásával. Emellett aktív tubuláris reabszorpciós folyamatot is ismerünk. A glükóz szabadon filtrálódik a glomerulusban, az egészséges személyek vizelete mégsem tartalmaz glükózt. Ezt egy aktív transzport folyamat teszi lehetővé, amely a tubulus lumenéből az érpályába juttatja vissza a glükózt. Amikor telítődik a transzportfehérje kapacitása (pl. normáltól magasabb plazma glükóz-szint esetén), megjelenik a glükóz a vizeletben. Ezeket a transzportereket bizonyos hatóanyagokkal gátolni lehet, amely a terápiában is hasznosítható. A húgysav kiválasztása és visszaszívása hasonló lépésekben történik, mint a glükózé. Kősvényes beteg kezelése során probeneciddel gátolják a húgysav tubulusból történő visszaszívását, így csökkentve a plazma húgysav-szintjét és a betegség tüneteit.

A para-aminohippursav csak a tubulusokban választódik ki, így alkalmas a tubuláris szekréció aktivitásának megállapítására. Hasonlóan a kreatininhez, a para-aminohippursav tubuláris szekréciót jellemző értéke egyenlő a vegyület vese clearance értékével ( $Cl_{PAH}$ ).

### 5.3.2. Kiválasztás az epén keresztül

A farmakonok és metabolitjaik a májban képződő epén keresztül is kiválasztódhatnak. Jól meghatározható kémiai szerkezettel rendelkező vegyületek ürülnek az epén keresztül. Ilyenek a –OH és/vagy =O funkciós csoportot tartalmazó heterociklusok (pl. benzodiazepinek), a glükuronid metabolittal rendelkező hatóanyagok (pl. szteroid hormonok) vagy az 500 Da molekulatömegnél nagyobb farmakonok (pl. eritromicin). A kiválasztás passzív diffúzióval és energiaigényes aktív transzporttal történhet. Az aktív transzportot végző fehérje molekulák a hepatociták luminális membránjában helyezkednek el, kapacitásuk telíthető és hasonló fizikai-kémiai tulajdonsággal rendelkező vegyületek kiválasztásakor kompetíció lép fel a vegyületek között. Az epével történő kiválasztásban részt vevő efflux transzporterek közé tartozik a BCRP (breast cancer resistant protein; emlőkarcinóma-rezisztens fehérje), valamint a vesén keresztüli kiválasztásnál már említett P-gp, MRP és MATE transzporterek. A MATE transzporter a relatív hidrofil, kisméretű molekulákat pumpálja ki az epefolyadékba. Az efflux transzporterek szubsztrátjai közé tartoznak a lipidszint-csökkentő sztatin vegyületek, a daganatellenes hatású irinotekán és aktív metabolitja is. A luminális membránban található még az epesavak termeléséért és kiválasztásáért felelős fehérje a BSEP (bile salt export pump; epesavas só exportáló pumpa), amely bár csak kismértékben vesz részt farmakonok epébe történő kiválasztásában, mégis jelentőséggel bír a gyógyszeres terápia szempontjából. Számos vegyület képes gátolni a transzporter működését, amely az epesavak májban történő felhalmozódását

eredményezve ep pangást (kolesztázis) illetve gyógyszer-indukálta májbetegséget okozhat. Ilyen vegyületek a ciklosporin (immunszuppresszáns), a glibenklamid (orális antidiabetikum) és a troglitazon (orális antidiabetikum; ezen mellékhatása miatt kivonták a forgalomból).

Az epe vizes oldat, így a hidrofil, poláros vegyületek, amelyek jól oldódnak benne, kiválasztása intenzív. Ugyanakkor a lipidoldékony vegyületek kiválasztását a micellaképző epesavak biztosítják. Az epével kiválasztott hatóanyagok koncentrációja többszöröse lehet a hatóanyag plazmakoncentrációjának.

Az epe a benne található farmakonokkal és metabolitokkal együtt a duodenumba kerül. Majd a vastagbélben az enterohepatikus körforgásnak köszönhetően egy része visszaszívódik a szisztémás keringésbe (lásd a Gyógyszermetabolizmus fejezetet) vagy a széklettel kiürül.

### 5.3.3. Kiválasztás a tüdőn keresztül

A gázok és illékony folyadékok szervezetből történő eltávolításának egyik lehetséges útja a tüdőn keresztüli kiválasztás. Az inhalációs anesztetikumok (pl. éter, izoflurán, nitrogén-oxidul stb.) fő eliminációs útja a tüdőn keresztüli kiválasztás. Számos szerves oldószer (pl. alkohol, etil-acetát, aceton és *n*-hexán) is a tüdőn keresztül választódik ki. A szén-dioxid kilégzése a légzés alatt felfogható a gáz tüdőn keresztüli kiválasztásának. Ezekben az esetekben jellemzően passzív diffúzióval történik a vegyületek exkréciója.

A tüdőn keresztüli kiválasztást több tényező is befolyásolhatja, mint a vér és az alveoláris gáz közötti partíciós koefficiens ( $L$ ), a hatóanyag megoszlási térfogata ( $V_D$ ), a légzési térfogat ( $V_p$ ) és a tüdőkeringés sebessége ( $I_p$ ). A következő egyenlet írja le a tüdőn keresztül kiválasztódó hatóanyagok eliminációs félidejét ( $t_{1/2}$ ):

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2 \cdot V_D \cdot (V_p + L \cdot I_p)}{V_p \cdot I_p} \quad 5.26$$

Az egyenlet alapján elmondható, hogy a légzési térfogat és/vagy a tüdőkeringés sebességének változása alapvetően megváltoztathatja a hatóanyagok tüdőn keresztüli eliminációját. Kardiális dekompenzáció esetén jön létre ilyen helyzet.

### 5.3.4. Kiválasztás a nyálon keresztül

A nyál a nyálmirigyek szekréciós terméke és egyik funkciója a farmakonok kiválasztása. A kiválasztás történhet passzív diffúzióval és aktív transzporttal is. Egyedi

jellemzője ennek a kiválasztási módnak, hogy a kiválasztott hatóanyag nem távozik a szervezetből, a nyállal lenyelve újra a gasztrointesztinális rendszerbe kerül felszívódásra alkalmas formában. A nyálba kiválasztott vegyületek jellegzetes ízt válthatnak ki a szájban. Például a higany ionok nemcsak kellemetlen ízt alakítanak ki, hanem szájnyálkahártyagyulladást is okozhatnak. Megfigyelték, hogy a mesterséges édesítő, szaccharin duodenumba történő adagolása után, a beteg édes ízt érez a szájában, mert a vegyület a nyálon keresztül választódik ki. Számos, nyálba kiválasztódó hatóanyagot megállapították a nyál/plazma koncentrációjának arányát. A penicillin és a karbamid esetében ez az érték  $< 1$ , a lítium, lidokain, prokainamid és paracetamol esetében az érték  $> 1$  és a teofillin, koffein és digoxin esetében  $= 1$ . Ezeket az értékeket alapul véve, egyes hatóanyagok plazmakoncentrációja megbecsülhető és alkalmas non-invazív terápiás gyógyszer szint monitorozásra.

### 5.3.5. Kiválasztás a bőrön keresztül

A bőrön keresztüli kiválasztás a farmakonok verejtékbe történő eliminációja. A verejtékezés elsődleges funkciója szervezet hőháztartásának szabályozása. Bár normál körülmények között nem számottevő a mennyisége, mégis néhány endogén vegyület, mint a nátrium-klorid, a karbamid és a húgysav ezzel a mechanizmussal ürül. A húgysav koncentrációja a verejtékben és a plazmában megegyezik. A halogének szintén a bőrön keresztül választódnak ki. A brómvegyületekkel kezelt betegeknél jellemző bőrtünet alakul ki mellékhatásként, az ún. brómakne. A hagymafélék illóolajai is megjelennek a verejtékben. Továbbá több abúzus szer (pl. morfin, kokain, amfetamin) is kimutatható a verejtékből.

A bőrön keresztüli kiválasztás különböző vegyületekkel fokozható, amely a fent említett vegyületek eliminációját is növelni fogja. Ilyen vegyületek: kapszaicin, koffein, aszpirin és illóolajok. Továbbá a szénsavas gyógyfürdők reflexesen fokozzák a verejtékezést, következményesen a nátrium-klorid és a karbamid kiválasztását szív- és vesebetegség esetén.

### 5.3.6. Kiválasztás az anyatejen keresztül

A hatóanyagok anyatejbe történő kiválasztása egyrészt passzív diffúzióval történik, amely hajtóereje a plazma és az anyatej közötti pH különbség, valamint ismertek aktív transzporttal kiválasztódó vegyületek is. Mivel az anyatej kémhatása savasabb ( $\text{pH} = 7,0$ ) mint a plazma kémhatása ( $\text{pH} = 7,45$ ), a gyenge bázisos karakterű hatóanyagok felhalmozódnak és

magasabb koncentrációt érnek el az anyatejben (pl. eritromicin). Az anyatejbe kiválasztott hatóanyagok fehérjéhez kötődhetnek, a lipidoldékony vegyületek a zsírfázisban, a vízdoldékony vegyületek a vizes közegben jelennek meg. Néhány hatóanyag, amely kiválasztódik az anyatejbe: koffein, nikotin, atropin, morfin, heroin, kokain, digitálisz glikozidok, orális antikoagulánsok, teofillin, antihisztaminok és szulfonamidok.

Az anyatejbe kiválasztódó hatóanyagok bekerülnek a csecsemő gasztrointesztinális rendszerébe, ahol felszívódnak a szisztémás keringésbe és mellék- vagy toxikus hatásokat hoznak létre (pl. teofillin izgatja a csecsemő központi idegrendszerét álmatlanságot és nyugtalanságot okozva). Amennyiben szoptatás ideje alatt elkerülhetetlen a gyógyszeres terápia, megfontolandó a szoptatás felfüggesztése, esetleg folytatható bizonyos szabályok betartásával.

## 6. Gyógyszermetabolizmus

### 6.1. A gyógyszermetabolizmus legfőbb jellemzői

A metabolizmus tágabb értelemben a szervezeten belüli kémiai átalakítást jelent, ami három élettani funkcióhoz kapcsolódhat:

- Energiatermelés energiafüggő életfolyamatokhoz.
- A táplálékkal bevitt anyagok lebontása, majd az építőelemek hasznosítása endogén vegyületek szintézisére.
- Xenobiotikumok (exogén vegyületek: pl. farmakonok) átalakítása nagyobb vízdoldékonyságú metabolitokká, melyeket a szervezet hatékonyabban tud eliminálni. Megjegyzendő, hogy a legtöbb hatóanyag valamilyen mértékben lipidoldékony, hiszen enélkül nem hatolna át biológiai membránokon, nem érné el támadáspontját. A lipidoldékony vegyületek kiválasztása lassú, mert a legfontosabb exkréciós csatornákon (epeutak, renális tubulus) nagymértékben visszazívódnak. Így általában egy xenobiotikum eliminációja gyorsul, ha vízdoldékonyabb metabolittá alakul. A metabolizmusnak ez a jelentése az, ami farmakológiai vonatkozásban releváns, jelen fejezetben ezt tárgyaljuk.

Egy hatóanyag metabolizmusát detoxifikálásként kezeljük, mivel a metabolit jellemzően hatástalan vagy kevésbé hatásos, mint az alkalmazott farmakon. Ugyanakkor vannak esetek, amikor egy vagy több hatásos – vagy aktív – metabolit keletkezik, ami jelentősen hozzájárul a hatóanyag eredő hatásához (pl. diazepam → nordazepam, imipramin →

melipramin). A hatóanyagok egy további csoportja a beadott formában hatástalan, a hatásért teljes mértékben a szervezetben keletkező metabolitok felelősek (pl. enalapril → enalaprilát, spironolakton → kanrenon). Az ilyen hatóanyagokat prodrugoknak nevezzük. Előfordul, hogy egy hatóanyag toxikus hatása vezethető vissza annak metabolitjára (pl. paracetamol).

A gyógyszermetabolizmus enzimek, ill. enzimcsaládok által katalizált folyamat, az enzimek aspecifikusak; igen változatos szubsztrátkészletet képesek átalakítani, metabolizálnak szintetikus molekulákat, új, vagy még fel nem fedezett hatóanyagokat.

A legtöbb szerv rendelkezik gyógyszermetabolikus kapacitással, de a legnagyobb aktivitása a gasztrointesztinális traktusnak van. Ebbe beleértendő a vékonybél, a máj és a colon mikrobiális flórája. A gyógyszermetabolizmus két fázisból áll. Az 1. fázist funkcionalizáló, vagy nemszintetikus fázisnak nevezzük, ezalatt a molekula szerkezete nem változik meg markánsan. Új funkciós csoportok épülnek ki, vagy a már meglévők módosulnak. Ennek eredményeként a molekula vízdékonysága és polaritása kismértékben fokozódik. Gyakori, hogy a farmakológiai aktivitás – részben vagy egészben – megmarad. Ezt követi a 2. – konjugációs vagy szintetikusnak nevezett – fázis, ami alatt a korábban kiépült vagy módosult funkciós csoportokra viszonylag nagy méretű vízdékony endogén molekulák (pl. glükuronsav) konjugálódnak. A reakció eredményeként a molekula – a konjugátum – vízdékonysága jelentősen nagyobb lesz, így exkreciója hatékonyabbá válik. További következmény, hogy a konjugátum nem rendelkezik farmakológiai hatással. Az 1. fázis enzimkészlete és a 2. fázis egyik meghatározó enzimcsaládja (UDP-glükoroniltranszferázok, UGT) az endoplazmás retikulumhoz kötődnek, míg a 2. fázis további enzimcsaládjai a citoszolban találhatóak.

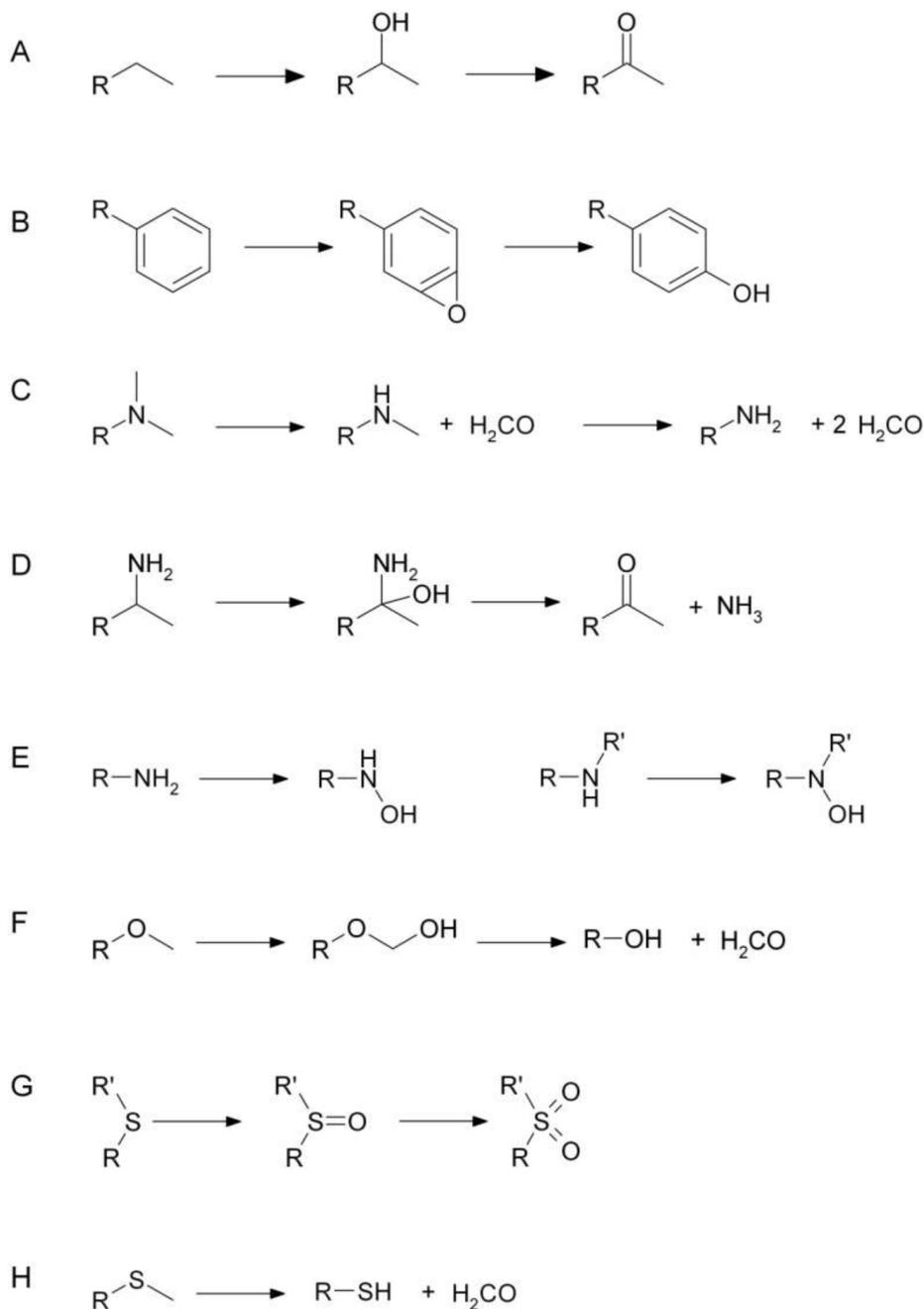
## 6.2. A gyógyszermetabolizmus 1. fázisa

Az 1. fázis reakcióit három csoportra különítjük: oxidáció, hidrolízis és redukció. Az oxidáció a leggyakoribb reakció, a legjellemzőbb átalakulások a következők (6.1. ábra):

- Alifás oxidáció: egy szénlánc oxidációja, ami alkoholos hidroxilcsoport kiépülését jelenti az utolsó előtti szénatomon ( $\omega-1$  szabály). Ha az adott szénatom szekunder, akkor az oxidáció további lépéseként keton jöhet létre (pl. ibuprofén, meprobamát).
- Aromás hidroxiláció instabil epoxidon keresztül: a hidroxilcsoport az aromás gyűrű szubsztituenséhez viszonyítva para helyzetben alakul ki. A reakció összetettebb aromás

gyűrűt tartalmazó molekulákon (pl. heteroaromás vagy kondenzált gyűrűk) is lejátszódik (pl. fenitoin, fenobarbitál).

- N-dezalkiláció: azért tartjuk oxidatív reakciónak, mert a lehasadó alkilcsoport oxidált formában távozik a molekulából. A legtöbbször egy metilcsoport oxidálódik formaldehiddé. Gyakori, hogy dimetil-aminocsoport demetilálódik ilyen módon (pl. imipramin, tamoxifen).
- Dezamináció: a hatóanyagból kilép egy primer aminocsoport és helyén keton funkció alakul ki. Többek között a biogén aminok (pl. hisztamin, noradrenalin) metabolizmusának egyik fontos lépése.
- N-oxidáció: a primer és szekunder aminok hidroxilaminná oxidálódnak. Így keletkezik pl. a paracetamol hepatotoxikus metabolitja, az N-acetil-benzokinoimin. Tercier aminok is oxidálódhatnak így, a reakció a megfelelő N-oxidhoz vezet.
- O-dezalkiláció: meggyakrabban metil-éterek metabolizálódnak így, a reakció terméke egy alkohol és egy aldehid, ami metil-éter szubsztrát esetében formaldehid. Ilyen a kodein konverziója morfinná.
- S-oxidáció: a vegyület kénatomja két lépésben vehet fel egy-egy oxigént, az első után szulfoxid, a második után szulfon keletkezik. Így oxidálódnak pl. a fenotiazinok.
- S-dezalkiláció: az O-dezalkilációhoz hasonló reakció, kevés hatóanyagot érint. Így oxidálódnak a tioéterek (pl. metil-tiopurin).
- Egyéb oxidatív lépések: kisszámú hatóanyagra vonatkoznak. Ilyen a deszulfuráció (pl. tiobarbiturátok) és az epoxidképzés (pl. karbamazepin).

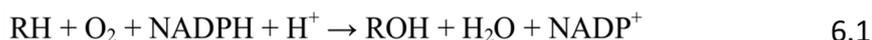


6.1. ábra. A legfontosabb 1. fázisú oxidatív reakciók. Alifás oxidáció (A), aromás hidroxiláció (B), N-dezalkiláció (C), dezamináció (D), N-oxidáció (E), O-dezalkiláció (F), S-oxidáció (G) és S-dezalkiláció (H).

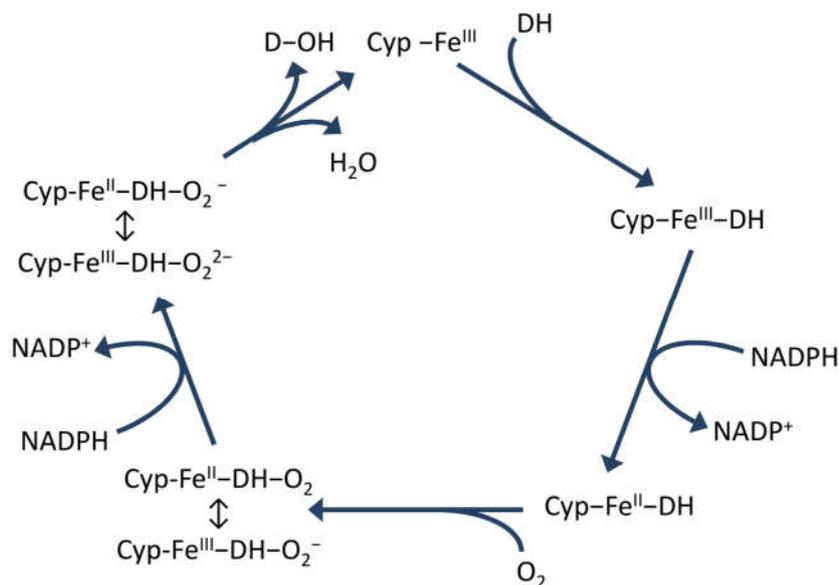
Az 1. fázisú oxidatív reakciókat katalizáló enzimek közül legfontosabbak a citokróm P450 (CYP) enzimsalád tagjai. Ezek a hem egységet tartalmazó proteinek molekuláris oxigént, NADPH-t és egy enzimet, citokróm-reduktázt igényelnek az endogén vegyületek és xenobiotikumok metabolizálásához. A CYP enzimek nagyszámú, nagyon eltérő szerkezetű vegyület metabolizmusára képesek, a reakció sebessége viszonylag szerény. Az emberi genom

57 CYP enzim génjét tartalmazza, az enzimek szerkezeti tulajdonságok alapján 18 családba és 43 alcsaládba vannak sorolva. Így pl. a CYP2D6 a 2. enzimcsalád D alcsaládjának 6. számú enzimét jelöli. Az emberi enzimek között az első három családba (CYP1–3) sorolt 12 enzim felelős a xenobiotikumok metabolizmusáért. Ezek leginkább a gasztrointesztinális traktusban és a májban expresszáltak, jellemző rájuk a viszonylagos alacsony szubsztrát specificitás. A legfontosabb alcshaládok: CYP2C, CYP2D és CYP3A. Utóbbi a legnagyobb mennyiségben jelen lévő CYP enzim, a használt hatóanyagok kb. 50%-ának metabolizmusában vesz részt. A további családokba tartozó enzimek endogén molekulák – leginkább lipofil vegyületek, így szteroidok, zsírsavak és zsírdékony vitaminok – transzformációját végzik és a megfelelő célszövetben expresszáltak. Így pl. a CYP5A1 a tromboxán, a CYP51A1 a koleszterin szintézisében vesz részt. Az aromáznak is nevezett CYP19A1 az ösztrogénszintézis egyik kulcsenzime.

A CYP enzimek által katalizált oxidáció eredője a következő:



ahol RH a reakcióban részt vevő hatóanyag, ROH az oxidált metabolitja (6.2. ábra).



6.2. ábra. A CYP enzimek által katalizált oxidáció folyamata. DH: szubsztrát, D-OH: oxidált szubsztrát, O<sub>2</sub><sup>-</sup>: szuperoxid, O<sub>2</sub><sup>2-</sup>: peroxid.

A CYP enzimek működéséből gyakran származnak interakciók és adverz reakciók. Ha két hatóanyag ugyanazon CYP által metabolizálódik, akkor kompetícióban állnak az enzimért. Ilyenkor általában mindkét szer metabolizmusa lassul, fokozott hatáshoz, ill. toxicitáshoz vezet. Egyes hatóanyagok indikációjuktól és metabolikus útjuktól függetlenül gátolnak egy vagy több

CYP enzimet, így a velük együtt adott CYP-szubsztrátok metabolizmusa lassul, koncentrációjuk magasabb lesz a vártnál. A gombaellenes ketokonazol gátolja a CYP3A4 enzimet, így minden ezen keresztül metabolizálódó hatóanyag eliminációja lassabb lesz. Nagyszámú farmakokinetikai gyógyszeres interakció alakul ki így, és néhány élelmiszer tartalomanyaga is hasonló hatást fejt ki. A grapefruit furanokumarinjai (pl. bergamottin) potens CYP3A4 inhibitorok, így a grapefruitlé CYP3A4 szubsztrátokkal életveszélyes interakciókat is okozhat. Egyes hatóanyagot többszöri alkalmazás esetén növelik a CYP enzimek expresszióját és aktivitását. A jelenséget enzimindukciónak nevezzük. A legismertebb enziminduktorok a hagyományos antiepileptikumok egy része (pl. fenobarbitál, fenitoin, karbamazepin), a rifampicin és egyes antihisztaminok. Az ilyen szerekkel együtt adott szubsztrátok metabolizmusa gyorsul, hatásuk elégtelenné válhat. Az enzimindukció jellemzően 1-2 hét alatt alakul ki, és magának az induktornak is gyorsul a metabolizmusa. Ez utóbbi jelenség az autoindukció.

A CYP enzimek mellett ismerünk további oxidatív reakciót katalizáló enzimet, így pl. monoamino-oxidáz (MAO), alkohol-dehidrogenáz. Ezek élettani és farmakológiai jelentősége kiemelkedő, kevés de fontos hatóanyag metabolizmusában játszanak meghatározó szerepet, így tárgyalásuk az adott farmakonokkal kapcsolatban történik.

A többi oxidációt katalizáló enzim kevésbé jelentős a gyógyszermetabolizmusban. Ilyenen a flavin tartalmazó monooxygenázok (FMO), melyek viszonylag kevés használt hatóanyag metabolizmusában vesznek részt (ilyenek pl. a ranitidin és a klozapin). Induktoraik és inhibitoraik nem ismertek, így jelentős farmakokinetikai interakciók sem kötődnek hozzájuk.

Az oxidáció mellett további reakciók is történhetnek a metabolizmus 1. fázisa során. Ilyen a hidrolízis.

- A legtöbb szövet rendelkezik észteráz aktivitással, így az észterek bomlása viszonylag gyors. Ez magyarázza, hogy az észter típusú farmakonok hatástartama rövid (pl. kokain, acetilkolin, acetilszalicilsav).
- Az amidok hidrolízise lassabb folyamat és jórészt a májban történik. Az amidok hatástartama hosszabb, mint rokon szerkezetű észtereké (pl. lidokain, prokainamid).
- Az epoxidok hidrolízise az epoxid-hidroláz által katalizált reakció, a gyógyszermetabolizmusban alárendelt jelentőségű. A kevés így metabolizálódó hatóanyag egyike a karbamazepin.

A gyógyszermetabolizmus 1. fázisában további reakciók is történhetnek, jóllehet jelentőségük szerényebb, mint az oxidatív lépéseké.

- Aldehidek redukciója a megfelelő primer alkoholt eredményezi (pl. klorálhidrát → triklóretanol).
- A nitroredukció nitrocsoport ( $-\text{NO}_2$ ) primer aminná ( $-\text{NH}_2$ ) történő konvertálását jelenti (pl. nitrazepám, kloramfenikol).
- A diszulfid redukció diszulfid kötés hasadását jelenti, az eredménye két tiolcsoport (pl. diszulfirám).
- Észterek, amidok, glikozidok hidrolízise. Gyakran alkalmazunk észtereket prodrugként, amik a felszívódás során vagy után hidrolízisen esnek át és a képződő alkohol vagy sav lesz felelős a hatásért. Így működik pl. a legtöbb angiotenzin-konvertáz inhibitor.

### 5.3. A gyógyszermetabolizmus 2. fázisa

A gyógyszermetabolizmus 2. fázisában az 1. fázisban képződött metabolit konjugálódik egy endogén vegyülettel, a folyamat kifejezetten vízzoldékony konjugátumot eredményez. Ha a beadott hatóanyag már eleve tartalmaz konjugációra alkalmas funkciós csoportokat (pl. hidroxilcsoport), akkor a hatóanyag közvetlenül konjugálódhat, vagyis az 1. fázis kikerülhet. A glükuronidáció az endoplazmás retikulumhoz kötődik, a többi gyógyszermetabolikus konjugáció a citoszolban történik. A konjugációs lépések sebessége általában nagyobb, mint az 1. fázisú reakcióké, ami azt is jelenti, hogy a gyógyszermetabolizmus eredő sebességét az 1. fázisú lépések határozzák meg.

A gyógyszermetabolizmus 1. fázisában további reakciók is történhetnek, jóllehet jelentőségük szerényebb, mint az oxidatív lépéseké.

- Aldehidek redukciója a megfelelő primer alkoholt eredményezi (pl. klorálhidrát → triklóretanol).
- A nitroredukció nitrocsoport ( $-\text{NO}_2$ ) primer aminná ( $-\text{NH}_2$ ) történő konvertálását jelenti (pl. nitrazepám, kloramfenikol).
- A diszulfid redukció diszulfid kötés hasadását jelenti, az eredménye két tiolcsoport (pl. diszulfirám).
- Észterek, amidok, glikozidok hidrolízise. Gyakran alkalmazunk észtereket prodrugként, amik a felszívódás során vagy után hidrolízisen esnek át és a képződő alkohol vagy sav lesz felelős a hatásért. Így működik pl. a legtöbb angiotenzin-konvertáz inhibitor.

### 6.3. A gyógyszermetabolizmus 2. fázisa

A gyógyszermetabolizmus 2. fázisában az 1. fázisban képződött metabolit konjugálódik egy endogén vegyülettel, a folyamat kifejezetten vízdékony konjugátumot eredményez. Ha a beadott hatóanyag már eleve tartalmaz konjugációra alkalmas funkciós csoportokat (pl. hidroxilcsoport), akkor a hatóanyag közvetlenül konjugálódhat, vagyis az 1. fázis kikerülhető. A glükuronidáció az endoplazmás retikulumhoz kötődik, a többi gyógyszermetabolikus konjugáció a citoszolban történik. A konjugációs lépések sebessége általában nagyobb, mint az 1. fázisú reakcióké, ami azt is jelenti, hogy a gyógyszermetabolizmus eredő sebességét az 1. fázisú lépések határozzák meg.

- Glükuronidáció: a leggyakoribb 2. fázisú reakció. Az uridin-5'-difoszfoglükuronsavból (UDPGA) származó glükuronsavat az UDP-glükuronil-transzferáz (UGT) viszi át a szubsztrátra. A reakció eredménye a hatóanyag glükuronid metabolitja. Többféle funkciós csoport alkalmas glükuronidációra: fenolos és alkoholos hidroxil, karboxil, tiol és amin. Az emberi szervezetben 19 UGT expresszálódik, ezek az enzimek lipidoldékony endogén vegyületek eliminációjában is részt vesznek (pl. bilirubin, szteroidok). A legnagyobb mennyiségben a gasztrointesztinális traktusban vannak jelen, expressziójuk gyógyszerekkel indukálható. A képződött glükuronid jóval nagyobb móltömegű, mint az anyavegyület, ez pedig a biliáris exkréciónak kedvez. A konjugátum vízdékony, így nem szívódik vissza a vékonybélből. Ám a colon flórája képes hidrolizálni a glükuronidot, a felszabaduló anyavegyület vagy 1. fázisú metabolitja lipidoldékonyabb, így képes felszívódni és újra hatást kifejteni. Egyszeri nagyobb adagok beadása után (pl. intravénás anesztézia) előfordulhat, hogy a hatás megszűnik, majd a hatóanyag biliárisan kiválasztott metabolitjából felszabadul az eredeti hatóanyag vagy hatékony metabolitja, felszívódik és újra kialakul a hatás. A jelenség enterohepatikus cirkuláció (EHC) néven ismert.
- Szulfát konjugáció: endogén vegyületek (pl. koleszterin, ösztrogének) eliminációjában is részt vevő 2. fázisú reakció. A szulfátot 3'-foszfoadenozin-5'-foszfoszulfát (PAPS) biztosítja, a reakciót a 11 szulfotranszferáz (SULT) egyike katalizálja. Ezek már főtálsan is expresszálódnak, így az újszülöttkori metabolizmus kritikus elemei. Ugyanakkor a SULT enzimek kapacitása limitált, így terápiás szubsztrátkoncentrációk is telíthetik azokat.

- Glutation (GSH, Glu-Cys-Gly) konjugáció: a glutation-S-transzferázok (GST) által katalizált reakció. A xenobiotikum a tripeptid ciszteinjéhez kapcsolódik tioéter kötéssel keresztül. A konjugátum további metabolikus lépéseken eshet át: ekkor a Glu és a Gly hidrolízise történik, majd a reziduális Cys acetilálódik. A végtermék – a hatóanyag merkaptursav származéka – vizelettel ürül (pl. szalicilsav). Maga a GSH endogén antioxidánsként is működik, oxidált formája a glutation-diszulfid (GSSG).
- N-Acetiláció: az N-acetil-transzferázok (NAT) által katalizált konjugáció, az acetilcsoport forrása az acetil-koenzim A. A reakció aromás aminokra (pl. antibakteriális szulfonamidok) és hidrazinokra jellemző, a konjugátumok jellegzetessége, hogy – a többi konjugátumtól eltérően – vízzoldékonysága alacsony. Az acetilált metabolit csapadékot képezhet a renális tubulusban, ezért ilyen szerek alkalmazása esetén különösen fontos az optimális folyadékbevitel. A humán genom két NAT enzimet tartalmaz (NAT1 és NAT2), a NAT2 polimorfizmusa miatt az acetiláció sebessége nagyfokú változatosságot mutat. A jelenséget gyors és lassú acetiláló fenotípusként szokás leírni, a fenotípusok aránya jellemző az egyes populációkra. A lassú acetilálók hajlamosabbak a szubsztrátokkal kapcsolatba hozható adverz reakciókra.
- Metiláció: metiltranszferázok (MT) által katalizált szubsztrát-specifikus konjugáció. A metilcsoport S-adenozil-metioninről kerül endogén anyagok és xenobiotikumok O, S és N atomjaira. A katekolamin-O-metiltranszferáz (COMT) pirokatechin elemet tartalmazó molekulákat metilál (pl. dopamin, metildopa). A hisztamin-N-metiltranszferáz (HNMT) az imidazolgyűrűt tartalmazó szubsztrátok metilálásáért felelős (pl. hisztamin). A nikotinamid-N-metiltranszferáz (NNMT) metilezi a triptofánt, a szerotonint és a nikotint. A fenil-etanolamin-N-metiltranszferáz (PNMT) gyógyszermetabolizmusban betöltött szerepe csekély, ám ez katalizálja a noradrenalin adrenalinná alakulását. Az egyik legjelentősebb metiltranszferáz a tiopurin-S-metiltranszferáz (TPMT), ami egyes szűk hatásspektrumú immunszuppresszív és antiproliferatív szerek metabolizmusában vesz részt (pl. azatioprin, tioguanin). Ha a TPMT aktivitása polimorfizmus következtében csökkent, akkor toxikus metabolitok halmozódnak fel, súlyos komplikációt okozva ezzel. Ezért a TPMT aktivitását meg szokás határozni az ilyen szerekkel végzett terápia előtt, és a dózist az eredmény alapján kalkulálják.

- A további, alárendelt jelentőségű 2. fázisú reakció közül kiemelendő a glicinnel történő konjugáció, ami szerves savakra – pl. benzoésav és származékai – jellemző.

#### 6.4. A gyógyszermetabolizmust meghatározó tényezők

A gyógyszermetabolizmus egy többlépéses, enzimek által katalizált, komplex folyamat, így nem meglepő, hogy számos tényező befolyásolja. Ezek egyike az alany kora. Születéskor a legtöbb metabolikus enzim nem detektálható, működik viszont a CYP3A7 és a szulfatáció, a képesség az összes további metabolikus reakcióra 3-6 hónap alatt alakul ki. A legtöbb enzim 1-2 éves korra éri el a felnőttekre jellemző enzimaktivitást. Egyes hatóanyagok (pl. teofillin) gyermekkorban (1 és 9 év között) gyorsabban metabolizálódnak, mint felnőttekben. Mindez azt is magyarázza, hogy miért nem szabad gyermekeknek a felnőtt dózisokat testsúly alapján számítani. Idős korban – 65 év fölött – az 1. fázis enzimkészletének aktivitása csökken, különösen igaz ez a CYP enzimekre. A konjugáló enzimek aktivitása nem, vagy jóval kisebb mértékben csökken idős korban. Ez azt is jelenti, hogy idős betegeknek – ha más tényezők lehetővé teszik – preferálandók azok a hatóanyagok, amit 1. fázisú reakció nélkül is konjugálódhatnak. A legtöbb metabolikus enzim nagyobb aktivitást mutat férfiakban, mint nőkben.

A terhesség során a legtöbb metabolikus enzim aktivitása fokozódik, ami az egyéb ismert tényezők – pl. változott vízterek – mellett szükségessé teszi a terápiás szérumszint monitorizálást szűk terápiás tartományú szerek adásakor.

A metabolikus enzimek jelentős tulajdonsága a genetikailag meghatározott polimorfizmus, a legtöbb ismeret a CYP enzimekről halmozódott fel. Ezen enzimek aktivitása polimodálisan oszlik el a populációban. Ez azt jelenti, hogy a legjellemzőbb aktivitás mellett vannak alcsoportok, amik alacsonyabb, ill. magasabb enzimaktivitást mutatnak. A leggyakoribb aktivitást hordozó alanyokat extenzív metabolizálóknak (EM) nevezzük. Az ennél kisebb, ill. nagyobb aktivitású enzimek hordozói a lassú metabolizálók (poor metabolizers, PM), ill. ultragyors metabolizálók (ultrarapid metabolizers, UM). A terápiás protokollok, ezen belül a hatóanyagok dózisa általában az EM csoportra vonatkoznak, a jelentősen eltérő sebességgel metabolizáló PM és UM csoportokban fokozottan jelentkeznek az adverz reakciók. Egy PM betegben a kívántnál magasabb koncentrációk alakulnak ki, így halmozódnak a mellékhatások, míg ugyanaz a dózis egy UM betegben elégtelen hatást

eredményez. Ha egy prodrug típusú szert kapnak a betegek, akkor ezzel ellentétes helyzet alakul ki. Egy enzim variánsainak megoszlása jellemző az adott populációra. Így pl. az alacsony aktivitású aldehid dehidrogenáz jóval gyakoribb ázsiai populációkban, mint Európában. Ennek következménye, hogy az ecetaldehid felhalmozódása miatt az ázsiaiak alkoholtoleranciája kisebb, mint az európaiaké.

## 7. Farmakokinetikai rekeszmodellek

A farmakokinetikai modellek hipotetikus módszerek, amelyek matematikai összefüggésekkel írják le a hatóanyag sorsát egy biológiai rendszerben a beadást követően. A modellek segítségével kiszámíthatók a hatóanyag felszívódására, megoszlására és eliminációjára jellemző farmakokinetikai paraméterek, amelyek segítségével:

- tetszőleges adagolási rend mellett megjósolható a hatóanyag a plazmakoncentrációja;
- kiszámítható az optimális adagolási rend;
- megbecsülhető a hatóanyag és / vagy metabolitjai lehetséges akkumulációja;
- megítélhető a hatóanyag koncentráció és a farmakológiai és / vagy toxikus hatás közötti korreláció;
- értékelhetők az egyes készítmények hasznosíthatósága közötti különbségek (bioekvivalencia vizsgálatok);
- megállapítható, hogy egyes fiziológiai eltérések vagy betegségek hogyan befolyásolják a hatóanyag felszívódását, megoszlását vagy eliminációját;
- magyarázhatók a hatóanyagok közötti interakciók.

A hatóanyagok szervezeten belüli mozgása három alapvető módszer egyikével modellezhető:

- farmakokinetikai rekeszmodellek (kompartment modellek);
- modellfüggetlen farmakokinetika;
- élettani modellek.

A modellfüggetlen farmakokinetikát a 8. fejezet, a farmakokinetikai rekeszmodelleket pedig a jelen fejezet tárgyalja részletesen. Az élettani modellek külön-külön veszik figyelembe az egyes szerveket és az adott szöveti perfúziós sebességek alapján megbecsülhető a hatóanyag szöveti koncentrációja. Ennél egyszerűbb megközelítést alkalmaznak a kompartment modellek, amelyek a szerveket, szöveteket a hatóanyag felvételének sebessége alapján csoportosítják. A hasonló véráramlással és hatóanyag iránti affinitással rendelkező szövetszövetek, amelyekben

a hatóanyag megoszlása azonos mértékű, egységes rekeszt (kompartmentet) alkotnak. A farmakokinetikai rekesz a szervezet víztereinek azon része, amelyben a farmakon koncentráció változása azonos kinetika szerint történik. A rekeszben a hatóanyag megoszlása homogén és koncentrációja mindenkor egységes. A kompartment hipotetikus egységnek fogható fel, mivel határai nem feltétlenül esnek egybe a szervezet anatómiai határaival.

A hatóanyag megoszlása a plazmavízterbe és a jól perfundált szövetekbe (például vese, máj, szív, tüdő) általában rendkívül gyors, így ezek egy csoportba sorolhatók és a centrális rekeszt alkotják. Az alacsonyabb perfúziójú és a centrális rekesztől eltérő affinitású szövetekbe (például izomszövet, zsírszövet, cerebroszpinális folyadék, bőr) a hatóanyag megoszlása lassabb, ezek a szövetek alkotják a perifériás rekeszt.

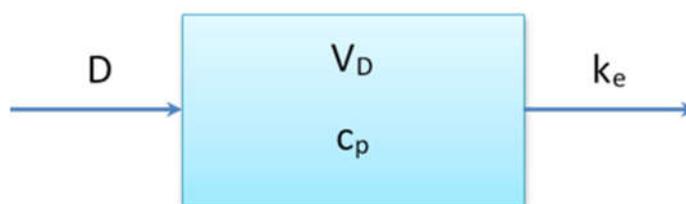
A rekeszek száma alapján megkülönböztetünk egy, kettő, három vagy akár több rekeszes modellt is. A rekeszeket négyszög szimbolizálja, a hatóanyag rekeszek közötti mozgását nyilak jelzik, a sebességi állandókat 'k' betűvel jelöljük, amelyeket indexekkel különböztetünk meg egymástól. A farmakokinetikai rekeszmodellek azon a feltételezésen alapulnak, hogy a hatóanyag felszívódása, megoszlása a különböző rekeszek között és eliminációja elsőrendű kinetika szerint történik. A farmakokinetikai modell rendszerek nyílt modellek, mivel a hatóanyagot kívülről visszük be a rendszerbe és onnan eliminációval távozik a külvilágba.

### 7.1. Egyrekeszes farmakokinetikai modell rendszerek

Egyrekeszes modell esetén az egész test egy egységes megoszlási térfogatnak (rekesznek) fogható fel. A hatóanyag a beadást követően azonnal, egy lépésben megoszlik a rendelkezésre álló térfogatban és kialakul egy meghatározott egyensúlyi koncentráció, majd ez a koncentráció csökkenni kezd, a hatóanyag elsőrendű kinetika szerint eliminálódik. A modell a rekesz térfogatával, a rekeszben lévő hatóanyag mennyiségével és koncentrációjával jellemezhető. Mivel az egyrekeszes modell egyetlen rekesze lényegében a centrális rekesz, benne a hatóanyag koncentrációja megegyezik a plazmakoncentrációval, a rekeszben a hatóanyag mennyisége egyenlő a szervezetben lévő hatóanyag mennyiségével és a rekesz térfogata azonos a hatóanyag megoszlási térfogatával. Egyrekeszes modellel jellemezhető például a penicillin, azofen, tetraciklinek és az etanol.

### 7.1.1. Egyrekeszes intravaszkuláris modell

A farmakokinetikai rekeszmodellek közül a legegyszerűbb az egyrekeszes intravaszkuláris modell. Intravaszkuláris bevétel esetén nincs felszívódás, a beadott dózis 100 %-a a keringésbe kerül. A hatóanyag nagyon gyorsan eloszlik teljes megoszlási térfogatában, ennek eredményeként az összes szövet, amelyben a hatóanyag megoszlik, rendkívül gyorsan egyensúlyba kerül a plazmával. Mivel a hatóanyagbevétel és a megoszlás időtartama az eliminációhoz képest elhanyagolható, az egyetlen meghatározó farmakokinetikai folyamat az elsőrendű kinetikával jellemezhető elimináció. Az intravénás bevétel egyrekeszes modelljét a 7.1 ábra szemlélteti.



7.1. ábra. Az egyrekeszes intravaszkuláris modell vázlatja. A négyszög jelöli a rekeszt, a nyilak jelzik a hatóanyag bevételt és eliminációt,  $D$  a hatóanyag dózisa,  $V_D$  a hatóanyag megoszlási térfogata,  $c_p$  a hatóanyag koncentrációja a rekeszben egy adott időpontban és  $k_e$  az eliminációs sebességi állandó.

A hatóanyag koncentráció változása az idő ( $t$ ) függvényében leírható a következő differenciálegyenlettel:

$$-\frac{dc_p}{dt} = k_e \cdot c_p \quad 7.1$$

ahol  $c_p$  a farmakon koncentrációja a rekeszben [mg/l] és  $k_e$  a hatóanyag eliminációs sebességi állandója [1/h]. Integrálva a 7.1 differenciálegyenletet  $t = 0$  és  $t = \infty$  között, a 7.2 egyenletet kapjuk:

$$c_p = c_p^0 \cdot e^{-k_e \cdot t} \quad 7.2$$

ahol  $c_p$  a farmakon koncentrációja a rekeszben a  $t$  időpontban [mg/l],  $c_p^0$  a hatóanyag látszólagos kiindulási koncentrációja a rekeszben a  $t = 0$  időpontban [mg/l]. A 7.2 egyenlet segítségével a farmakon koncentrációja bármelyik  $t$  időpontban kiszámolható, ha ismert a  $c_p^0$  és a  $k_e$  értéke.

Egyrekeszes intravaszkuláris modell esetén a  $t = 0$  időpontban a szervezetben lévő hatóanyag mennyisége ( $A_0$  [mg]) megegyezik a ténylegesen beadott dózissal ( $D$  [mg]). A

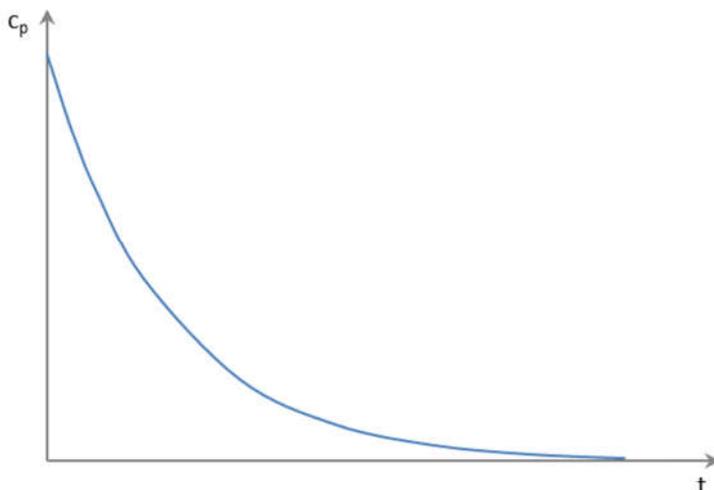
hatóanyag lényegében pillanatszerűen megoszlik a plazmavíztérben és a szövetek között, így a kezdeti plazmakoncentráció felírható a következő összefüggéssel:

$$c_p^0 = \frac{A_0}{V_D} = \frac{D}{V_D} \quad 7.3$$

Ez alapján a 7.2 egyenlet:

$$c_p = \frac{A_0}{V_D} \cdot e^{-k_e \cdot t} = \frac{D}{V_D} \cdot e^{-k_e \cdot t} \quad 7.4$$

A  $c_p^0$  és  $k_e$  farmakokinetikai paraméterek elegendő számú plazmakoncentráció – idő adatpár ismeretében meghatározhatók a görbeillesztés után. A gyakorlatban dózis beadása után különböző időpontokban gyűjtik a vérmintákat az eliminációs felezési idő legalább háromszorosának megfelelő időtartamig (ekkor a dózis 90 % -a eliminálódott). A mért plazmakoncentrációkat az idő függvényében ábrázolva, monoexponenciálisan csökkenő görbét kapunk (7.2. ábra).



7.2. ábra. A plazmakoncentráció változása az idő függvényében egyrekeszes intravaszkuláris modell esetén, lineáris ábrázolásmódban

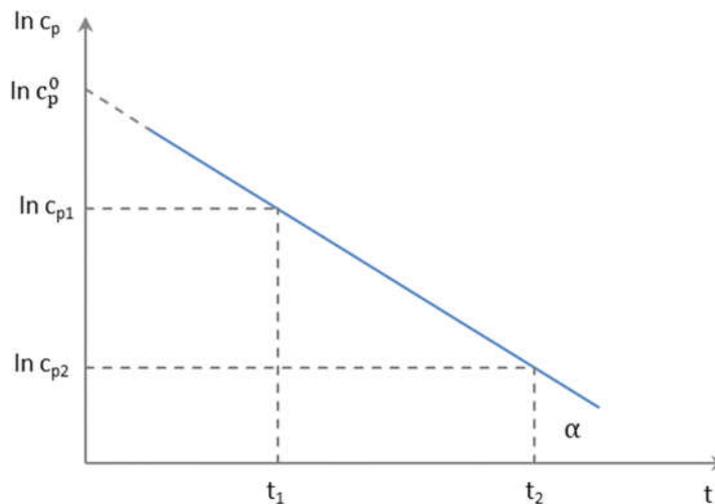
Számítógépes szoftverekkel ma már egyszerűen és gyorsan végrehajtható a nemlineáris regresszióanalízis, amellyel a plazmakoncentráció - idő adatpárok közvetlenül a megfelelő farmakokinetikai modellhez illeszthetők. Ezek hiányában a  $c_p^0$  és  $k_e$  állandók grafikusán könnyen meghatározhatók a 7.2 egyenlet logaritmikus transzformációja után:

$$\ln c_p = \ln c_p^0 - k_e \cdot t \quad 7.5$$

$$\log c_p = \log c_p^0 - \frac{k_e \cdot t}{2,303} \quad 7.6$$

A koncentráció értékek természetes vagy 10-es alapú logaritmusát ábrázolva az idő függvényében (szemilogaritmikus ábrázolásmód) a 7.5 egyenlet alapján az egyenes metszéspontja az y-tengelyen  $\ln c_p^0$ , meredeksége pedig  $-k_e$ , a 7.6 egyenlet esetén pedig a metszéspont  $\log c_p^0$  és a meredekség  $-k_e / 2,303$ . A továbbiakban a természetes alapú logaritmust alkalmazzuk. Az egyenes meredeksége a 7.7 egyenlettel számolható két különböző  $t_1$  és  $t_2$  időpontban mért  $c_{p1}$  és  $c_{p2}$  koncentráció ismeretében:

$$k_e = \frac{\ln c_{p1} - \ln c_{p2}}{t_2 - t_1} \quad 7.7$$



7.3. ábra. A plazmakoncentráció-idő függvény szemilogaritmusos ábrázolása egyrekeszes intravaszkuláris modell esetén

Az eliminációs felezési idő ( $t_{1/2}$  [h]) az az időtartam, ami alatt a hatóanyag plazmakoncentrációja felére csökken. A definíció alapján a  $t = t_{1/2}$  időpontban  $c_p = c_p^0 / 2$  és a 7.2 egyenlet a következőképpen alakul:

$$\frac{c_p^0}{2} = c_p^0 \cdot e^{-k_e \cdot t_{1/2}} \quad 7.8$$

A 7.8. egyenlet átrendezése után az eliminációs felezési idő a 7.12 egyenlettel számolható:

$$\frac{1}{2} = e^{-k_e \cdot t_{1/2}} \quad 7.9$$

$$\ln\left(\frac{1}{2}\right) = -k_e \cdot t_{1/2} \quad 7.10$$

$$\ln 2 = k_e \cdot t_{1/2} \quad 7.11$$

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k_e} = \frac{0,693}{k_e} \quad 7.12$$

### 7.1.2. Egyrekeszes extravaszkuláris modell

Extravaszkuláris bevitelkor a hatóanyag D dózisából csak egy bizonyos hányad szívódik fel és kerül a keringésbe. A felszívódási folyamat két további paraméter – a felszívódási tényező (F) és a hatóanyag felszívódásának sebességét jellemző elsőrendű felszívódási sebességi állandó ( $k_a$ ) – bevezetését vonja maga után. F a beadott dózis azon hányada, amely eléri a szisztémás keringést, értéke 0 és 1 közötti szám lehet. Mivel a hatóanyag rekeszben való megoszlása gyors lépés, ezért időben elhanyagolható és a hatóanyag rekeszen belüli koncentrációját a felszívódás és az elimináció sebessége határozza meg. A rekeszmodell vázlata a 7.4. ábrán látható.



7.4. ábra. Az egyrekeszes extravaszkuláris modell vázlata. A négyzög jelöli a rekeszt, a nyilak jelzik a hatóanyag bevitelt és eliminációt, D a hatóanyag dózisa, F a felszívódási tényező,  $k_a$  a felszívódási sebességi állandó,  $V_D$  a hatóanyag megoszlási térfogata,  $c_p$  a hatóanyag koncentrációja a rekeszben egy adott időpontban és  $k_e$  az eliminációs sebességi állandó.

A hatóanyagok felszívódása a beadás helyéről általában elsőrendű kinetikával jellemezhető. Az egyrekeszes extravaszkuláris modell leginkább *per os* beadott hatóanyagok oldat vagy gyorsan kioldódó adagolási formákból (tabletták, kapszulák és kúpok) történő felszívódására vonatkozik. Ezen kívül más extravaszkuláris adagolási módok, például a vizes oldat formájában adott intramuszkuláris vagy szubkután injekciók is elsőrendű kinetikájú

felszívódással írhatók le. Extravaszkulárisan alkalmazott hatóanyagok esetében a felszívódás sebessége a beadás helyén lévő hatóanyag mennyiségétől és az elsőrendű felszívódási állandótól függ:

$$\frac{dA_a}{dt} = -k_a \cdot A_a \quad 7.13$$

ahol  $A_a$  a hatóanyag mennyisége a beadás helyén [mg],  $k_a$  a hatóanyag felszívódási sebességi állandója [1/h]. Integrálva a 7.13 differenciálegyenletet  $t = 0$  és  $t = \infty$  között:

$$A_a = A_{a,0} \cdot e^{-k_a \cdot t} \quad 7.14$$

ahol  $A_{a,0}$  a hatóanyag kezdeti mennyisége a beadás helyén [mg], ami megegyezik az effektív dózissal ( $F \cdot D$ ), így az  $F$  felszívódási tényezőt is figyelembe véve a 7.14 egyenlet a következőképpen alakul:

$$A_a = F \cdot D \cdot e^{-k_a \cdot t} \quad 7.15$$

A 7.15 egyenlet azt mutatja, hogy a beadás helyén a  $t = 0$  időpontban a hatóanyag mennyisége  $F \cdot D$  és a végtelen időpontban nullára csökken. A csökkenés mértéke a felszívódási sebességi állandótól függ: a felszívódás mértéke akkor a legnagyobb, amikor a hatóanyag maximális mennyiségű a beadás helyén, azaz a beadás időpontjában. A beadás helyén a farmakon mennyiségének csökkenésével arányosan csökken a felszívódás sebessége is, végül a teljes dózis felszívódik és felszívódási folyamat befejeződik. Ezután a felszívódás már nem befolyásolja a plazmakoncentráció-idő profilt.

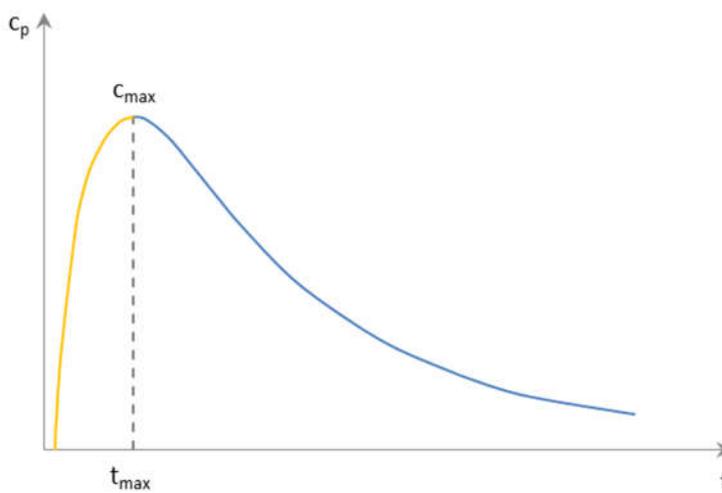
A szervezetben lévő hatóanyag mennyisége ( $A_b$  [mg]) bármely időpillanatban a felszívódás és az elimináció egymáshoz viszonyított sebességétől függ:

$$\frac{dA_b}{dt} = k_a \cdot A_a - k_e \cdot A_b \quad 7.16$$

a szervezetben lévő hatóanyagmennyiség változásának sebessége = bevitel  
sebessége – elimináció sebessége

A 7.16 egyenlet magyarázatot ad a plazmakoncentráció-idő görbe alakjára (7.5. ábra). Közvetlenül a hatóanyag beadása után a hatóanyag mennyisége a beadás helyén maximális, tehát a felszívódás sebessége is maximális. Ezzel szemben kezdetben a hatóanyag mennyisége a szervezetben alacsony, tehát az elimináció sebessége is alacsony. Ekkor tehát a felszívódás sebessége nagyobb, mint az elimináció sebessége és a plazmakoncentráció növekszik (7.5. ábra, sárga színű felszívódási szakasz). Ahogy a felszívódás folytatódik, a hatóanyag mennyisége egyre kevesebb lesz a beadás helyén, így a felszívódás sebessége is csökken. Ugyanakkor a

hatóanyag mennyisége a szervezetben növekszik, ennek megfelelően az elimináció sebessége növekszik. A  $t_{max}$  időpontban a  $c_{max}$  maximális plazmakoncentrációnál a felszívódás és az elimináció sebessége megegyezik. Ezt követően az elimináció sebessége meghaladja az felszívódás sebességét és a plazmakoncentráció csökken. Végül az összes a hatóanyag felszívódik és a felszívódás véget ér, ezután a plazmakoncentrációt csak az elimináció sebessége határozza meg (7.5. ábra, kék színű eliminációs szakasz). A tipikus plazma koncentráció-idő görbét az 7.5. ábra mutatja.



7.5. ábra. A plazmakoncentráció változása az idő függvényében egyrekeszes extravaszkuláris modell esetén, lineáris ábrázolásmódban. A felszívódási szakaszt sárga szín, az eliminációs szakaszt kék szín jelöli.

A 7.15 egyenletet behelyettesítve a 7.16 egyenletbe, majd integrálva azt  $t = 0$  és  $t = \infty$  között:

$$A_b = \frac{F \cdot D \cdot k_a}{k_a - k_e} \cdot (e^{-k_e \cdot t} - e^{-k_a \cdot t}) \quad 7.17$$

Mivel  $c_p = A_b / V_D$ , a 7.17 egyenlet az alábbiak szerint alakul:

$$c_p = \frac{F \cdot D \cdot k_a}{V_D \cdot (k_a - k_e)} \cdot (e^{-k_e \cdot t} - e^{-k_a \cdot t}) \quad 7.18$$

A valóságban a hatóanyag felszívódása nem azonnal a dózis beadása után kezdődik. A felszívódást több tényező is késleltetheti, mint például a tabletta lassú dezintegrációja, a hatóanyag lassú liberációja vagy a késleltetett gyomorürülés. A hatóanyag beadása és felszívódása között eltelt idő, az úgynevezett a lag time ( $t_{lag}$  [h]) beépíthető a farmakokinetikai modellbe:

$$\begin{aligned}
 c_p &= \frac{F \cdot D \cdot k_a}{V_D \cdot (k_a - k_e)} \cdot (e^{-k_e \cdot (t-t_{lag})} - e^{-k_a \cdot (t-t_{lag})}) = \\
 &= \frac{F \cdot D \cdot k_a}{V_D \cdot (k_a - k_e)} \cdot e^{-k_e \cdot (t-t_{lag})} - \frac{F \cdot D \cdot k_a}{V_D \cdot (k_a - k_e)} \cdot e^{-k_a \cdot (t-t_{lag})}
 \end{aligned}
 \tag{7.19}$$

A 7.19 egyenlet egyszerűsítése érdekében az  $F$ ,  $D$ ,  $k_a$ ,  $k_e$ ,  $V_D$  és  $t_{lag}$  állandók összevonhatók az egyenlet felszívódási tagja esetén  $A$  állandóvá és az egyenlet eliminációs tagja esetén  $B$  állandóvá:

$$c_p = B \cdot e^{-k_e \cdot t} - A \cdot e^{-k_a \cdot t} \tag{7.20}$$

Az egyenlet  $A \cdot e^{-k_a \cdot t}$  tagja a hatóanyag felszívódását és  $B \cdot e^{-k_e \cdot t}$  tagja a hatóanyag eliminációját jelöli. Az  $A$  és  $B$  állandóknak nincs közvetlen fiziológiai jelentése, mértékegységük  $\text{mg/l}$ . Ha a hatóanyag felszívódása a beadás után rögtön elkezdődne, az  $A$  és  $B$  állandók értéke egyenlő lenne.

### 7.1.3. A $k_a$ , $k_e$ , $A$ és $B$ állandók grafikus meghatározása

Az elsőrendű eliminációs sebességi állandó a szemilogaritmikus ábrázolásmódban felrajzolt plazmagörbe eliminációs szakaszából határozható meg (7.6. ábra). A  $t_{max}$  utáni későbbi időpontokban a hatóanyag felszívódása már befejeződött, azaz a 7.20 egyenletben az  $A \cdot e^{-k_a \cdot t} \approx 0$ :

$$c_p = B \cdot e^{-k_e \cdot t} \tag{7.21}$$

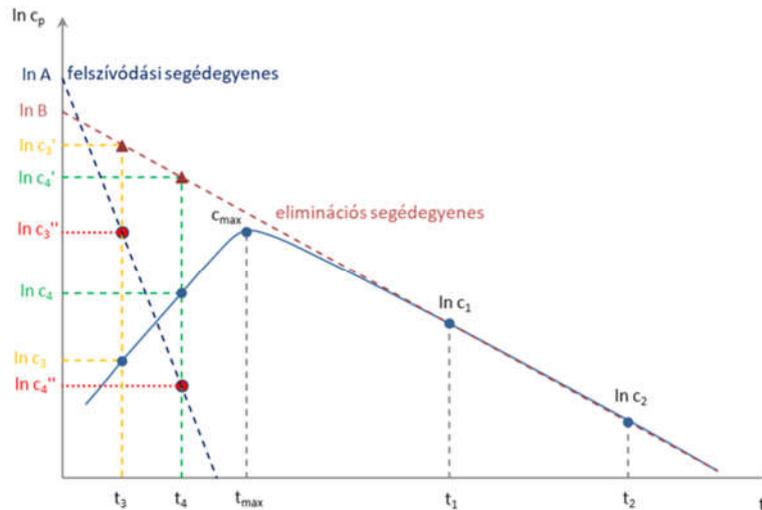
A 7.21 egyenlet természetes alapú logaritmusát véve:

$$\ln c_p = \ln B - k_e \cdot t \tag{7.22}$$

A görbe eliminációs szakaszára illesztett eliminációs segédegyenes (7.6. ábra, bordó egyenes) meredeksége a  $k_e$  eliminációs sebességi állandó, amely a 7.1.1. fejezetben ismertetett módon számítható:

$$k_e = \frac{\ln c_{p1} - \ln c_{p2}}{t_2 - t_1} \tag{7.23}$$

Az eliminációs segédegyenes az  $y$ -tengelyt az  $\ln B$  pontban metszi, ebből a  $B$  konstans kiszámítható.



7.6. ábra. A plazmakoncentráció-idő függvény szemilogaritmusos ábrázolása egyrekeszes extravaszkuláris modell esetén, valamint a  $k_a$ ,  $k_e$ ,  $A$  és  $B$  állandók grafikus meghatározása

A  $k_a$  és  $A$  állandók a maradék-elv alkalmazásával határozhatók meg grafikusán. A plazmagörbe  $t_{max}$  időpont előtti felszálló fázisa a felszívódási szakasz, ahol a plazmakoncentrációt mind a felszívódás, mind az elimináció befolyásolja. A hatóanyag koncentrációja a 7.20 biexponenciális egyenlettel írható le, ami egyszerűbb formában kifejezve:

$$c_p = c_{elim} - c_{felsz} \tag{7.24}$$

Ahol  $c_p$  az aktuális, mért plazmakoncentráció,  $c_{elim}$  az eliminációs részfolyamathoz,  $c_{felsz}$  pedig a felszívódási részfolyamathoz tartozó elméleti koncentráció érték.

Az egyszerűsített 7.24 egyenlet azt mutatja, hogy a mért  $c_p$  koncentrációk a felszívódási és eliminációs részfolyamatok eredőjét jelentik. A  $k_a$  és  $A$  állandók a felszívódási folyamat jellemzői, így a felszívódási részfolyamathoz tartozó koncentrációk ismeretében határozhatók meg, amelyek a 7.24 egyenlet átrendezésével az alábbi egyenlet szerint számíthatók:

$$c_{felsz} = c_{elim} - c_p \tag{7.25}$$

A 7.25 egyenlet szerint a felszívódási részfolyamathoz tartozó koncentrációk kiszámíthatók az eliminációs segédegyenes által meghatározott elméleti koncentrációk és a mért plazmakoncentrációk különbségként. A görbe maximuma előtti felszívódási szakaszán kijelölt két tetszőleges időpontnál ( $t_3$  és  $t_4$ ) mért plazmakoncentráció  $c_3$  és  $c_4$ . Ugyanezekhez az időpontokhoz az eliminációs segédegyenesen egy-egy extrapolált elméleti koncentráció érték is tartozik ( $c_3'$  és  $c_4'$ ). A 7.25 egyenletet a  $t_3$  és  $t_4$  időpontokra alkalmazva:

$$c_{felsz} = c_{elim} - c_p \quad 7.25$$

$$t_3: \quad c_3'' = c_3' - c_3 \quad 7.26$$

$$t_4: \quad c_4'' = c_4' - c_4 \quad 7.27$$

A felszívódási részfolyamatot kifejező  $c_3''$  és  $c_4''$  koncentrációk természetes logaritmusát ábrázolva a  $t_3$  és  $t_4$  időpontoknál, a két pontra egyenes illeszthető. A maradék-elv lépéseit a 7.6. ábra szemlélteti. A felszívódási segédegyenes (7.6. ábra, kék egyenes) az y-tengelyt az  $\ln A$  pontban metszi, ebből az  $A$  értéke kiszámítható. Az egyenes meredeksége a  $k_a$  felszívódási sebességi állandó, ami a tangens szabály szerint:

$$k_a = \frac{\ln c_3'' - \ln c_4''}{t_4 - t_3} = \frac{\ln (c_3' - c_3) - \ln (c_4' - c_4)}{t_4 - t_3} \quad 7.28$$

A  $k_a$ ,  $k_e$ ,  $A$  és  $B$  állandók ismeretében a farmakon koncentrációja bármelyik  $t$  időpontra kiszámolható.

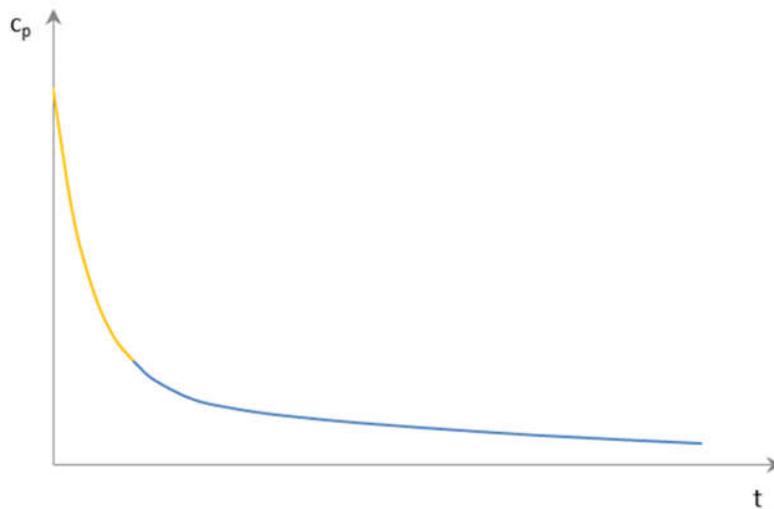
## 7.2. Kétrekeszes farmakokinetikai modell rendszerek

Kétrekeszes modellel jellemezhetőek azok a farmakonok, amelyek szervezeten belüli mozgása két lépésben történik; a modell szerint a szervezet két hipotetikus rekeszből áll. A hatóanyag az első lépésben gyorsan megoszlik a keringésben és a jól perfundált szövetekben. Ez a könnyen hozzáférhető centrális rekesz, amelyből megvalósítható a sorozatos mintavétel és amelyben a hatóanyag koncentrációváltozása jól követhető. A hatóanyag koncentrációja a centrális rekesz egészében megegyezik a plazmakoncentrációval ( $c_p$ ). Innen lassú lépésben, fokozatosan oszlik meg a gyengébb vérellátottságú szövetekbe. Ez az úgynevezett perifériás rekesz: a testfolyadék, vagy a szöveti vizek azon része, amely a hatóanyag számára nehezen hozzáférhető és az ide történő megoszlás időtartama nem elhanyagolható. A perifériás rekeszre is igaz az a megállapítás, hogy benne a hatóanyag megoszlása homogén és koncentrációja mindenkor egységes. A hatóanyag rekeszek közötti mozgása elsőrendű kinetikájú és a mozgás irányát a hatóanyag rekeszekben lévő mennyisége szabja meg. A hatóanyag centrális rekeszből perifériás rekeszbe történő megoszlása a  $k_{12}$ , míg a perifériás rekeszből a centrális rekeszbe történő redisztribúció a  $k_{21}$  sebességi mikrokonstanssal jellemezhető (értékük közvetlenül nem becsülhető). A hatóanyag elméletileg mindkét rekeszből eliminálódhat, de ez általában a centrális rekeszből valósul meg, mivel az elimináció fő szervei (máj, vese) bő vérellátottságúak

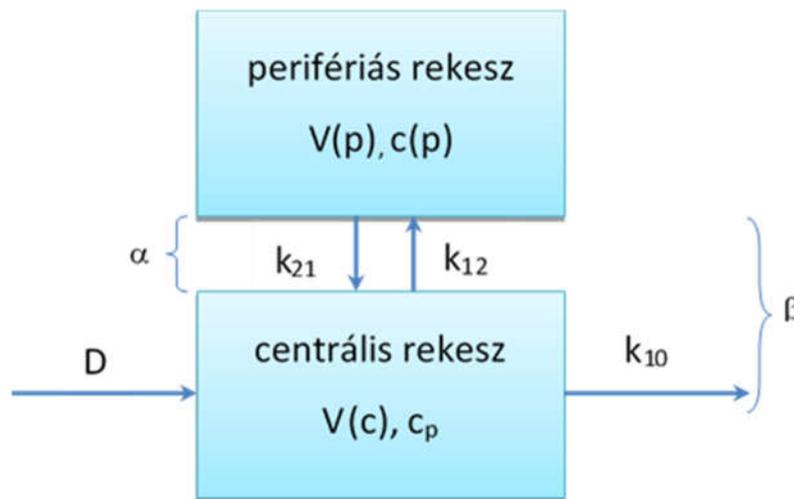
és emiatt a centrális rekesz részét képezik. A hatóanyag centrális rekeszből történő eliminációja a  $k_{10}$  sebességi mikrokonstanssal jellemezhető. Kétrekeszes modellel jellemezhető hatóanyag például a teofillin, koffein, digoxin, digitoxin és a lidokain.

### 7.2.1. Kétrekeszes intravaszkuláris modell

Intravaszkuláris adagolás esetében nincs felszívódás, a beadott D dózis 100%-a a keringésbe kerül és a hatóanyag azonnal és egységesen megoszlik a centrális rekesz  $V(c)$  térfogatában; a hatóanyag  $c_p$  koncentrációja a rekesz bármely pontján és bármely időpillanatban azonos. A beadás időpontjában ( $t = 0$ ) a perifériás rekeszben még nincs hatóanyag. A rekeszek közötti koncentráció-gradiens miatt a hatóanyag fokozatosan megoszlik a perifériás rekeszbe, ahol koncentrációja maximális értékig növekszik. Ezzel egy időben a centrális rekeszben a farmakon koncentrációja a megoszlás és az elimináció miatt csökken. A folyamatot a biexponenciálisan csökkenő plazmakoncentráció-idő görbe első, megoszlási szakasza reprezentálja (7.7. ábra, sárga színű szakasz). Bár ebben a fázisban a hatóanyag eliminációja és megoszlása párhuzamosan zajlik, a megoszlás a domináns farmakokinetikai folyamat, mivel sebessége nagyobb, mint az elimináció sebessége. A folyamat egy pszeudo-egyensúlyi állapot kialakulásáig tart, amikor a centrális rekeszből a perifériás rekeszbe történő megoszlás sebessége megegyezik a fordított irányú redisztribúció sebességével. Az egyensúly beállta után a két rekeszben az elsőrendű elimináció miatt a hatóanyag koncentrációja egymással párhuzamosan és lassabb mértékben csökken, mint a megoszlási szakaszon. A folyamatnak a plazmakoncentráció-idő görbe második, eliminációs szakasza felel meg (7.7. ábra, kék színű szakasz). Mivel a két rekeszben a hatóanyag koncentrációja egymással arányosan csökken, a mért plazmakoncentrációkból következtetni lehet a perifériás rekesz szöveteiben lévő hatóanyag koncentrációra ( $c(p)$ , 7.8. ábra). Megjegyzendő, hogy a farmakon koncentrációja a perifériás rekeszben csak elméleti érték: nem a konkrét szervek vagy anatómiailag körülhatárolt szövetszövetekben lévő hatóanyag koncentrációját jelenti, hanem a rekeszt alkotó összes szövet átlagos koncentrációját. A kétrekeszes intravaszkuláris modell vázlata a 7.8. ábrán látható.



7.7. ábra. A plazmakoncentráció változása az idő függvényében kétrekeszes intravaszkuláris modell esetén, lineáris ábrázolásmódban. A megoszlási szakaszt sárga szín, az eliminációs szakaszt kék szín jelöli.



7.8. ábra A kétrekeszes intravaszkuláris modell vázlata. A négyszög jelöli a rekeszeket, a nyilak jelzik a hatóanyag mozgását. D a hatóanyag dózisa, V(c) illetve V(p) a centrális, illetve a perifériás rekesz térfogata,  $c_p$  a hatóanyag plazmakoncentrációja (=koncentráció a centrális rekeszben), c(p) a hatóanyag koncentráció a perifériás rekeszben,  $k_{12}$  illetve  $k_{21}$  a megoszlási illetve redisztribúciós mikrokonstansok,  $\alpha$  a megoszlási hibridkonstans,  $k_{10}$  az eliminációs mikrokonstans,  $\beta$  az eliminációs hibridkonstans.

A 7.8. ábrán bemutatott modell alapján felírható a hatóanyag mennyiségének változása mindkét rekeszre.

a rekeszben lévő hatóanyagmennyiség változásának sebessége = bevétel  
sebessége – kilépés sebessége

A centrális rekeszben lévő hatóanyagmennyiség időbeli változása:

$$\frac{dA_1}{dt} = k_{21} \cdot A_2 - k_{12} \cdot A_1 - k_{10} \cdot A_1 \quad 7.29$$

A perifériás rekeszben lévő hatóanyagmennyiség időbeli változása:

$$\frac{dA_2}{dt} = k_{12} \cdot A_1 - k_{21} \cdot A_2 \quad 7.30$$

Ahol  $A_1$  a centrális rekeszben,  $A_2$  pedig a perifériás rekeszben lévő hatóanyag mennyisége [mg],  $k_{12}$  illetve  $k_{21}$  a megoszlási illetve redisztribúciós mikrokonstansok [1/h],  $k_{10}$  az eliminációs mikrokonstans [1/h]. A 7.29 és 7.30 egyenleteket integrálva  $t = 0$  és  $t = \infty$  között és a koncentrációkra ( $c = A / V_D$ ) megoldva a következő egyenleteket kapjuk:

$$c_p = \frac{D}{V(c)} \cdot \left( \frac{\alpha - k_{21}}{\alpha - \beta} \cdot e^{-\alpha \cdot t} + \frac{k_{21} - \beta}{\alpha - \beta} \cdot e^{-\beta \cdot t} \right) \quad 7.31$$

$$c(p) = \frac{D \cdot k_{21}}{V(p) \cdot (\alpha - \beta)} \cdot (e^{-\beta \cdot t} - e^{-\alpha \cdot t}) \quad 7.32$$

ahol  $c_p$  a hatóanyag koncentráció a centrális rekeszben [mg/l],  $c(p)$  a hatóanyag koncentráció a perifériás rekeszben [mg/l],  $D$  a hatóanyag dózisa [mg],  $V(c)$  illetve  $V(p)$  a centrális, illetve a perifériás rekesz térfogata [l],  $\alpha$  a megoszlási hibridkonstans [1/h],  $\beta$  az eliminációs hibridkonstans [1/h]. Az  $\alpha$  hibridkonstans a megoszlást, a  $\beta$  hibridkonstans pedig a görbe eliminációs szakaszán zajló eliminációt kifejező sebességi állandók. Mindkét hibridkonstans a  $k_{10}$ ,  $k_{12}$  és  $k_{21}$  mikrokonstansok függvénye, a köztük lévő összefüggés:

$$\alpha + \beta = k_{12} + k_{21} + k_{10} \quad 7.33$$

$$\alpha \cdot \beta = k_{21} \cdot k_{10} \quad 7.34$$

$$\alpha = 0,5 \cdot \left[ (k_{10} + k_{12} + k_{21}) + \sqrt{(k_{10} + k_{12} + k_{21})^2 - (4 \cdot k_{21} \cdot k_{10})} \right] \quad 7.35$$

$$\beta = 0,5 \cdot \left[ (k_{10} + k_{12} + k_{21}) - \sqrt{(k_{10} + k_{12} + k_{21})^2 - (4 \cdot k_{21} \cdot k_{10})} \right] \quad 7.36$$

A kétrekeszes intravaszkuláris modell legfontosabb, 7.31 egyenlete felírható egyszerűbb formában az állandók összevonásával:

$$A = \frac{D \cdot (\alpha - k_{21})}{V(c) \cdot (\alpha - \beta)} \quad 7.37$$

$$B = \frac{D \cdot (k_{21} - \beta)}{V(c) \cdot (\alpha - \beta)} \quad 7.38$$

$$c_p = A \cdot e^{-\alpha \cdot t} + B \cdot e^{-\beta \cdot t} \quad 7.39$$

A 7.39 egyenlet írja le a hatóanyag plazmakoncentrációja időbeli változását (7.7. ábra). Az egyenlet  $A \cdot e^{-\alpha t}$  tagja jelöli a hatóanyag megoszlását a görbe megoszlási szakaszán és  $B \cdot e^{-\beta t}$  a hatóanyag eliminációját a görbe eliminációs szakaszán. Az A és B empirikus állandók [mg/l] az alkalmazott dózissal egyenesen arányosak, közvetlen fiziológiai jelentésük nincs.

A plazmakoncentráció a  $t = 0$  időpontban ( $c_p^0$ ):

$$c_p^0 = A + B \quad 7.40$$

### 7.2.2. Az $\alpha$ , $\beta$ , A és B állandók grafikus meghatározása

A  $\beta$  és B állandók a szemilogaritmikus ábrázolásmódban felrajzolt plazmagörbe eliminációs szakaszából határozhatók meg (7.9. ábra). Mivel  $\alpha > \beta$ , a megoszlási egyensúly beállta utáni időpontokban a hatóanyag megoszlása már befejeződött, azaz a 7.39 egyenletben az  $A \cdot e^{-\alpha t} \approx 0$ :

$$c_p = B \cdot e^{-\beta \cdot t} \quad 7.41$$

A 7.41 egyenlet természetes alapú logaritmusát véve:

$$\ln c_p = \ln B - \beta \cdot t \quad 7.42$$

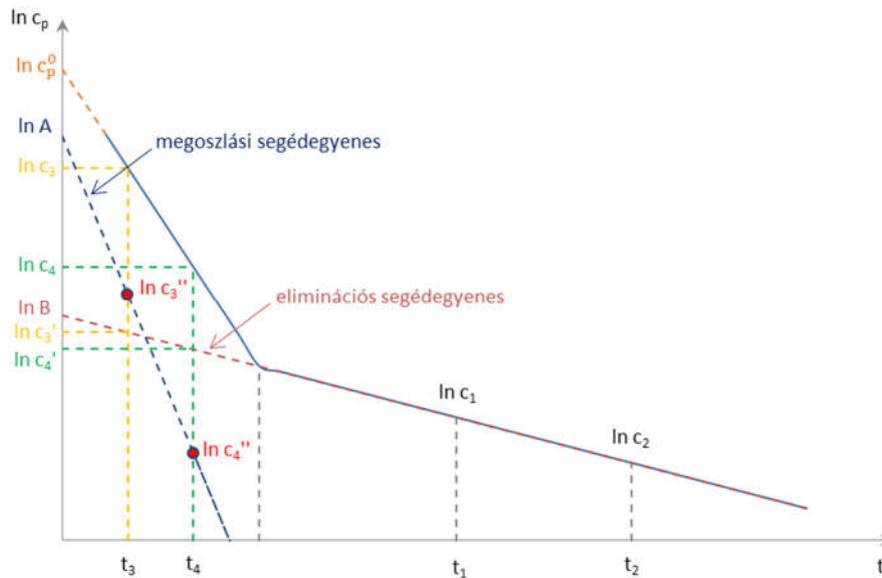
A görbe eliminációs szakaszára illesztett eliminációs segédegyenes (7.9. ábra, bordó egyenes) meredeksége a  $\beta$  eliminációs hibridkonstans, amely a már ismert módon számítható:

$$\beta = \frac{\ln c_{p1} - \ln c_{p2}}{t_2 - t_1} \quad 7.43$$

Az eliminációs szakaszon a hatóanyag felezési ideje:

$$t_{1/2, \beta} = \frac{\ln 2}{\beta} \quad 7.44$$

Az eliminációs segédegyenes metszéspontja az y-tengelyen  $\ln B$ , amelyből a B konstans kiszámítható.



7.9. ábra. A plazmakoncentráció-idő függvény szemilogaritmusos ábrázolása kétrekeszes intravaszkuláris modell esetén, valamint az  $\alpha$ ,  $\beta$ , A és B állandók grafikus meghatározása

Az  $\alpha$  és A állandók a maradékelv segítségével, a megoszlási részfolyamathoz tartozó koncentrációk ismeretében határozhatók meg. A görbe megoszlási szakaszán a mért  $c_p$  koncentrációk a megoszlási és az eliminációs részfolyamatok eredőjét jelentik. A 7.39 egyenletet egyszerűbb formában írva, majd átrendezve:

$$c_p = c_{megoszl} + c_{elim} \tag{7.45}$$

$$c_{megoszl} = c_p - c_{elim} \tag{7.46}$$

Ahol  $c_p$  az aktuális, mért plazmakoncentráció,  $c_{megoszl}$  a megoszlási részfolyamathoz,  $c_{elim}$  az eliminációs részfolyamathoz tartozó elméleti koncentráció érték. A 7.46 egyenlet alapján a megoszlási részfolyamathoz tartozó koncentrációk ( $c_3''$  és  $c_4''$ ) kiszámíthatók két tetszőleges időpontnál ( $t_3$  és  $t_4$ ) mért plazmakoncentráció ( $c_3$  és  $c_4$ ) és az eliminációs segédegyenes által meghatározott extrapolált koncentráció ( $c_3'$  és  $c_4'$ ) különbségeként:

$$t_3: \quad c_3'' = c_3 - c_3' \tag{7.47}$$

$$t_4: \quad c_4'' = c_4 - c_4' \tag{7.48}$$

A megoszlási részfolyamatot kifejező  $c_3''$  és  $c_4''$  koncentrációk természetes logaritmusát ábrázolva a  $t_3$  és  $t_4$  időpontoknál, a két pontra illeszthető a megoszlási segédegyenes (7.9. ábra,

kék egyenes). Az egyenes metszéspontja az y-tengelyen az  $\ln A$ , ebből az  $A$  értéke kiszámítható.

Az egyenes meredeksége az  $\alpha$  megoszlási hibridkonstans:

$$\alpha = \frac{\ln c_3'' - \ln c_4''}{t_4 - t_3} = \frac{\ln (c_3 - c_3') - \ln (c_4 - c_4')}{t_4 - t_3} \quad 7.49$$

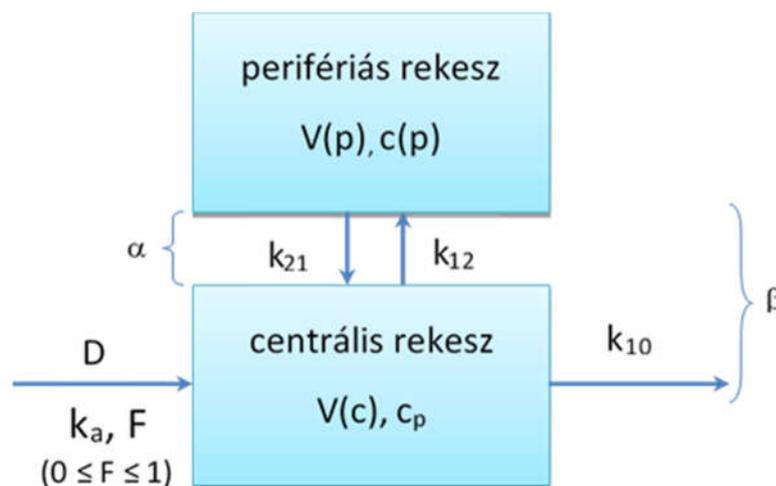
Az  $\alpha$  értékéből meghatározható a megoszlási felezési idő:

$$t_{1/2, \alpha} = \frac{\ln 2}{\alpha} \quad 7.50$$

Az  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $A$  és  $B$  állandók ismeretében a farmakon koncentrációja bármelyik  $t$  időpontra kiszámolható.

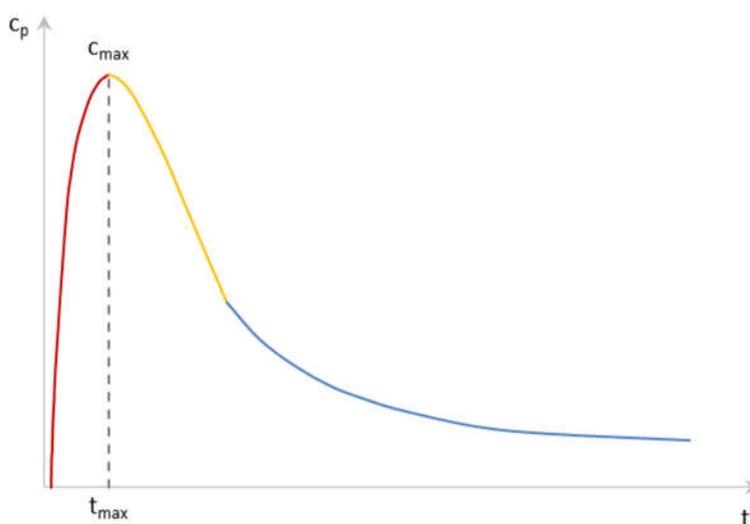
### 7.2.3. Kétrekeszes extravaszkuláris modell

Az extravaszkulárisan adagolt hatóanyag csak egy bizonyos hányada ( $F$ ) szívódik fel, az elsőrendű kinetikájú felszívódás sebességét a  $k_a$  felszívódási sebességi állandó határozza meg. Hasonlóan a kétrekeszes intravaszkuláris modellnél leírtakhoz, a farmakon gyorsan bejut a centrális rekeszbe, majd innen a megoszlása a perifériás rekeszbe lassú és kétirányú folyamat. Az elimináció elsőrendű kinetikával történik. A kétrekeszes extravaszkuláris rekeszmodellt a 7.10. ábra mutatja be.



7.10. ábra. A kétrekeszes extravaszkuláris modell vázlatja. A négyszög jelöli a rekeszeket, a nyilak jelzik a hatóanyag mozgását.  $D$  a hatóanyag dózisa,  $F$  a felszívódási tényező,  $k_a$  a felszívódási sebességi állandó,  $V(c)$  illetve  $V(p)$  a centrális, illetve a perifériás rekesz térfogata,  $c_p$  a hatóanyag plazmakoncentrációja (= koncentráció a centrális rekeszben),  $c(p)$  a hatóanyag koncentráció a perifériás rekeszben,  $k_{12}$  illetve  $k_{21}$  a megoszlási illetve redisztribúciós mikrokonstansok,  $\alpha$  a megoszlási hibridkonstans,  $k_{10}$  az eliminációs mikrokonstans,  $\beta$  az eliminációs hibridkonstans.

A hatóanyag plazmakoncentrációjának változását három folyamat befolyásolja: a felszívódás, megoszlás és az elimináció. Ennek megfelelően a maximális plazmakoncentráció és a leszálló ágon lévő töréspont alapján a vérszintgörbe felszívódási, megoszlási és eliminációs szakaszra osztható (7.11. ábra). A  $t_{max}$  előtti időpontokban a felszívódás a meghatározó folyamat és ezzel egy időben a megoszlás is megkezdődik, az elimináció elhanyagolhatóan kismértékű (7.11. ábra bordó színű szakasz). A második,  $t_{max}$  és a töréspont közötti szakaszon a megoszlás dominál (7.11. ábra, sárga színű szakasz), de ezzel párhuzamosan az elimináció mértéke egyre növekszik, a felszívódás pedig befejeződött. A görbe utolsó szakaszán csak az eliminációt kell figyelembe venni (7.11. ábra, kék színű szakasz).



7.11. ábra. A plazmakoncentráció változása az idő függvényében kétrekeszes extravaszkuláris modell esetén, lineáris ábrázolásmódban. A felszívódási szakaszt bordó, a megoszlási szakaszt sárga, az eliminációs szakaszt kék szín jelöli.

A  $t = 0$  időpontban a hatóanyag mennyisége a beadás helyén  $F \cdot D$ , a centrális és perifériás rekeszben pedig 0. A hatóanyagmennyiség időbeli változása a centrális rekeszben a következő egyenlettel írható le:

$$\begin{aligned} & \text{a centrális rekeszben lévő hatóanyagmennyiség változásának} \\ \text{sebessége} &= (\text{felszívódás sebessége} + \text{redisztribúció sebessége}) - (\text{elimináció} \\ & \text{sebessége} + \text{megoszlás sebessége}) \end{aligned}$$

$$\frac{dA_1}{dt} = [(k_a \cdot A_a) + (k_{21} \cdot A_2)] - [(k_{10} \cdot A_1) + (k_{12} \cdot A_1)] \quad 7.51$$

Ahol  $A_1$  a centrális rekeszben,  $A_2$  pedig a perifériás rekeszben lévő hatóanyag mennyisége [mg].  $A_a$  a hatóanyag mennyisége a beadás helyén [mg],  $k_a$  a felszívódási sebességi állandó

[1/h],  $k_{12}$  illetve  $k_{21}$  a megoszlási illetve redisztribúciós mikrokonstansok [1/h],  $k_{10}$  az eliminációs mikrokonstans [1/h]. A 7.51 egyenletet integrálva  $t = 0$  és  $t = \infty$  között és a koncentrációra ( $c_p = A_1 / V(c)$ ) megoldva a következő egyenleteket kapjuk:

$$c_p = \frac{F \cdot D \cdot k_a}{V(c)} \cdot \left( \frac{k_{21} - \alpha}{(k_a - \alpha) \cdot (\beta - \alpha)} \cdot e^{-\alpha \cdot t} + \frac{k_{21} - \beta}{(k_a - \beta) \cdot (\alpha - \beta)} \cdot e^{-\beta \cdot t} - \frac{k_a - k_{21}}{(\alpha - k_a) \cdot (\beta - k_a)} \cdot e^{-k_a \cdot t} \right) \quad 7.52$$

A kétrekeszes extravaszkuláris modell esetén a plazmakoncentráció időbeni változását leíró 7.52 egyenlet az állandók összevonásával felírható egyszerűbb formában:

$$A = \frac{F \cdot D \cdot k_a \cdot (k_{21} - \alpha)}{V(c) \cdot (k_a - \alpha) \cdot (\beta - \alpha)} \quad 7.53$$

$$B = \frac{F \cdot D \cdot k_a \cdot (k_{21} - \beta)}{V(c) \cdot (k_a - \beta) \cdot (\alpha - \beta)} \quad 7.54$$

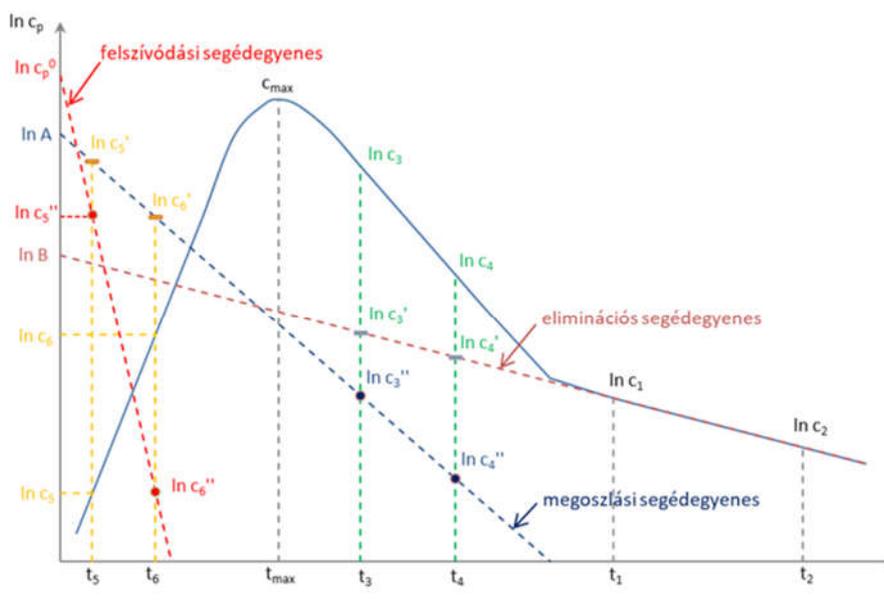
$$c_p^0 = \frac{F \cdot D \cdot k_a \cdot (k_a - k_{21})}{V(c) \cdot (\alpha - k_a) \cdot (\beta - k_a)} \quad 7.55$$

$$c_p = A \cdot e^{-\alpha \cdot t} + B \cdot e^{-\beta \cdot t} - c_p^0 \cdot e^{-k_a \cdot t} \quad 7.56$$

Az egyenlet  $A \cdot e^{-\alpha \cdot t}$  tagja a hatóanyag megoszlását jelöli a görbe megoszlási szakaszán, míg a  $B \cdot e^{-\beta \cdot t}$  tag a hatóanyag eliminációját a görbe eliminációs szakaszán és a  $c_p^0 \cdot e^{-k_a \cdot t}$  tag a hatóanyag felszívódását a görbe felszívódási szakaszán. Az A és B empirikus állandók [mg/l] az alkalmazott dózissal egyenesen arányosak, közvetlen fiziológiai jelentésük nincs. Az  $\alpha$  és  $\beta$  hibridkonstansokra igazak a 7.2.1 alfejezetben leírtak és a 7.33 – 7.36 egyenletek.

#### 7.2.4. Az $\alpha$ , $\beta$ , $k_a$ , A, B és $c_p^0$ állandók grafikus meghatározása

A  $\beta$  és B állandók a szemilogaritmikus ábrázolásmódban felrajzolt 7.12. ábrán látható plazmagörbe eliminációs szakaszából határozhatók meg a 7.2.1. alfejezetben ismertetett módon. Az eliminációs segédegyenes (7.12. ábra, bordó egyenes) meredeksége a  $\beta$  eliminációs hibridkonstans, metszéspontja az y-tengelyen  $\ln B$ .



7.12. ábra. A plazmakoncentráció-idő függvény szemilogaritmusos ábrázolása kétrekeszes extravaszkuláris modell esetén, valamint az  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $k_a$ ,  $A$ ,  $B$  és  $c_p^0$  állandók grafikus meghatározása.

Az  $\alpha$ ,  $k_a$ ,  $A$  és  $c_p^0$  állandók a maradékelv segítségével határozhatók meg grafikusán. A 7.56 egyenlet egyes tagjai a következő a farmakokinetikai folyamatokat szimbolizálják:

$$c_p = c_{megoszl} + c_{elim} - c_{felsz} \tag{7.57}$$

Ahol  $c_p$  az aktuális, mért plazmakoncentráció,  $c_{megoszl}$  a megoszlási,  $c_{elim}$  az eliminációs,  $c_{felsz}$  a felszívódási részfolyamathoz tartozó elméleti koncentráció érték. A megoszlási szakaszon a felszívódás már elhanyagolhatóan kismértékű, így a megoszlási részfolyamathoz tartozó koncentrációk az alábbi egyenlet szerint számíthatók:

$$c_{megoszl} = c_p - c_{elim} \tag{7.58}$$

A 7.58 egyenlet alapján a megoszlási szakasz két tetszőleges időpontjánál ( $t_3$  és  $t_4$ ) mért plazmakoncentráció ( $c_3$  és  $c_4$ ) és az eliminációs segédegyenes által meghatározott extrapolált koncentráció ( $c'_3$  és  $c'_4$ ) különbsége a megoszlási részfolyamathoz tartozó koncentráció ( $c''_3$  és  $c''_4$ ):

$$t_3: \quad c''_3 = c_3 - c'_3 \tag{7.59}$$

$$t_4: \quad c''_4 = c_4 - c'_4 \tag{7.60}$$

A  $c_3''$  és  $c_4''$  koncentrációk természetes logaritmusát ábrázolva a megfelelő időpontoknál, a két pontra illesztett megoszlási segédegyenes (7.12. ábra, kék egyenes) metszéspontja az y-tengelyen az  $\ln A$ , meredeksége az  $\alpha$  megoszlási hibridkonstans:

$$\alpha = \frac{\ln c_3'' - \ln c_4''}{t_4 - t_3} = \frac{\ln (c_3 - c_3') - \ln (c_4 - c_4')}{t_4 - t_3} \quad 7.61$$

A felszívódási szakaszon az elimináció még elhanyagolhatóan kismértékű, így a felszívódási részfolyamathoz tartozó koncentrációk ( $c_5''$  és  $c_6''$ ) a felszívódási szakasz két tetszőleges időpontjánál ( $t_5$  és  $t_6$ ) mért plazmakoncentráció ( $c_5$  és  $c_6$ ) és a megoszlási segédegyenes által meghatározott extrapolált koncentráció ( $c_5'$  és  $c_6'$ ) különbségeként számíthatók:

$$c_{felsz} = c_{megoszl} - c_p \quad 7.62$$

$$t_5: \quad c_5'' = c_5' - c_5 \quad 7.63$$

$$t_6: \quad c_6'' = c_6' - c_6 \quad 7.64$$

A  $c_5''$  és  $c_6''$  koncentrációkat ugyanabban a szemilogaritmikus koordináarendszerben ábrázolva a pontokra illesztett felszívódási segédegyenes (7.12. ábra, piros egyenes) metszéspontja az y-tengelyen az  $\ln c_p^0$ , meredeksége a  $k_a$  felszívódási sebességi állandó:

$$k_a = \frac{\ln c_5'' - \ln c_6''}{t_6 - t_5} = \frac{\ln (c_5 - c_5') - \ln (c_6 - c_6')}{t_6 - t_5} \quad 7.65$$

Az  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $k_a$ ,  $A$ ,  $B$  és  $c_p^0$  farmakokinetikai paraméterek ismeretében a farmakon koncentrációja bármelyik  $t$  időpontra kiszámolható.

## 8. Görbe alatti terület, modellfüggetlen farmakokinetika

### 8.1. Görbe alatti terület fogalma

A görbe alatti terület (area under curve, AUC) az idő függvényében ábrázolt hatóanyag koncentrációk által meghatározott görbe egyenletének integrálja. Mértékegysége az X és Y tengely mértékegységének szorzata: koncentráció·idő [(mg/l)·h]. Az AUC a szervezet hatóanyag expozícióját jelenti egy adott nagyságú dózis beadása után. Az AUC az egyik legfontosabb farmakokinetika paraméter, segítségével:

- jellemezhető egy adott hatóanyag, valamint különböző gyógyszerkészítmények;
- meghatározható a hatóanyag fiziológiai és biológiai hasznosíthatósága;
- megállapítható két gyógyszerkészítmény egyenértékűségének mértéke;

- kiszámolhatók a hatóanyagra jellemző egyéb farmakokinetikai paraméterek, mint például az egésztest clearance vagy ismételt adagolás esetén a fenntartó dózis.

Az AUC meghatározására számos módszer áll rendelkezésre:

- Planimetria: a planiméterek egy vagy két karból, vagy az újabb típusok számlálóból álló mechanikai eszközök, amelyek szabálytalan síkidomok területének meghatározására használhatók. A mérendő terület határvonalain körbe vezetve az eszközt a számlálóról leolvasható a terület vagy a regisztráló csúcs által egy papírlapra rajzolt vonal hosszúsága mérhető, ami arányos a területtel.
- Analitikai módszer (tömegmérés): a milliméterpapíron ábrázolt koncentráció – idő görbe körbevágása után a kivágott papír tömegét ismert területű papírdarab tömegéhez hasonlítják.
- Trapéz módszer.
- A hatóanyag plazmakoncentráció - idő görbe egyenletének integrálása.
- AUC kiszámítása a hatóanyag egésztest clearance értéke és dózisa ismeretében.

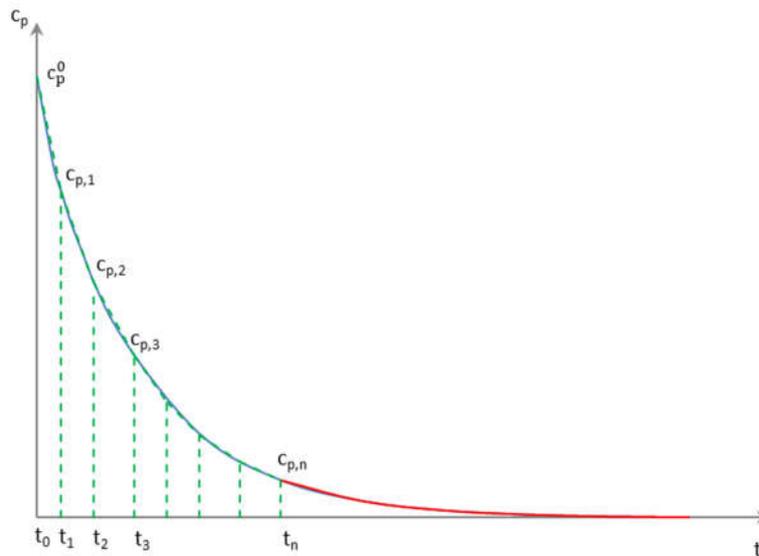
Az első két módszer elavultnak tekinthető, így a jelen fejezet részletesen csak a többi, széleskörűen elterjedt meghatározási módot tárgyalja.

### 8.1.1. Trapéz módszer

Az AUC kiszámítására leggyakrabban a trapéz módszert alkalmazzák, amely a mért plazmakoncentráció – idő adatpárok alapján a görbét trapézokra osztja. Az adatpontok felhasználásával trapézokra osztott intravaszkuláris bevitel utáni tipikus plazmakoncentráció – idő görbe a 8.1. ábrán látható. A trapéz területe a következő általános képlettel számolható:

$$T = \frac{a + b}{2} \cdot m \quad 8.1$$

ahol a és b a trapéz alapjai és m a trapéz magassága.



8.1. ábra. A trapéz módszer alkalmazása a hatóanyag intravaszkuláris bevitelére esetén.

Ennek analógiájára a 8.1. ábrán látható trapézok alapjait a mért koncentráció értékek, míg a trapézok magasságát a mérési időpontok különbségei alkotják. Az egyes trapézok területe:

$$AUC_{t_{n-1}}^{t_n} = \frac{c_{p,n-1} + c_{p,n}}{2} \cdot (t_n - t_{n-1}) \quad 8.2$$

ahol  $AUC_{t_{n-1}}^{t_n}$  a  $t_n - t_{n-1}$  magasságú trapéz területe,  $c_{p,n}$  a  $t_n$  időpontnál,  $c_{p,n-1}$  pedig a  $t_{n-1}$  időpontnál mért hatóanyag koncentráció. A  $c_{p,n}$  és  $c_{p,n-1}$  egyben a trapéz alapjait jelentik. A 8.1. ábrán látható plazmagörbe első trapéz síkidomának egyik alapja a  $c_p^0$  látszólagos kiindulási koncentráció és  $t_0 = 0$ , így a terület:

$$AUC_{t_0}^{t_1} = \frac{c_p^0 + c_{p,1}}{2} \cdot (t_1 - t_0) = \frac{c_p^0 + c_{p,1}}{2} \cdot t_1 \quad 8.3$$

A trapézok területeit összeadva kiszámolható a  $t_0 = 0$  és a  $t_n$  időpont közötti AUC érték (8.1. ábra, kék színű görbe alatti terület):

$$AUC_0^{t_n} = \sum_{1}^n \frac{c_{p,n-1} + c_{p,n}}{2} \cdot (t_n - t_{n-1}) \quad 8.4$$

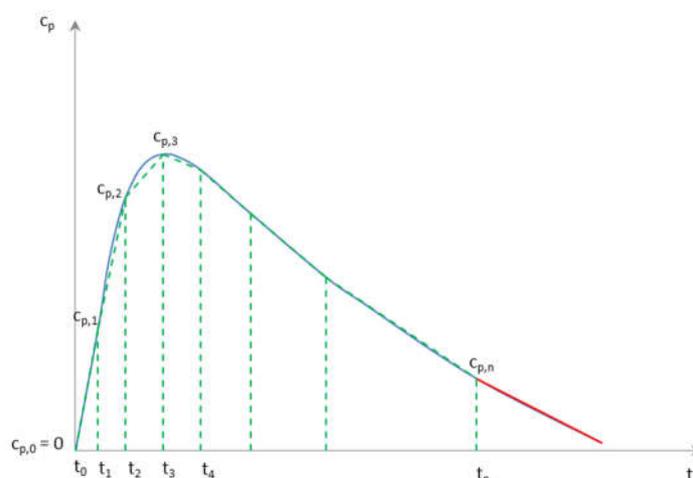
A gyakorlatban általában az utolsó  $t_n$  időpontban mért plazmakoncentráció ( $c_{p,n}$ ) nem nulla, és emiatt a trapéz módszerrel kiszámolt  $AUC_0^{t_n}$  érték nem a teljes, csak részleges görbe alatti területet jelent. Az  $c_{p,n}$ -idő görbét  $t = \infty$ -re extrapolálva és feltételezve, hogy a plazmakoncentráció csökkenését csak az elsőrendű elimináció befolyásolja, a maradék görbe alatti terület (8.1. ábra, piros színű görbe alatti terület) integrálással számolható:

$$AUC_{t_n}^{\infty} = \int_{t_n}^{\infty} c_p \cdot dt = \frac{c_{p,n}}{k_e} \quad 8.5$$

ahol  $k_e$  az elsőrendű eliminációs sebességi állandó [1/h]. Így a teljes,  $t = 0$  és  $t = \infty$  közötti AUC:

$$AUC_0^{\infty} = \sum_1^n \frac{c_{p,n-1} + c_{p,n}}{2} \cdot (t_n - t_{n-1}) + \frac{c_{p,n}}{k_e} \quad 8.6$$

A hatóanyag extravaszkuláris bevétele esetén az  $AUC_0^{\infty}$  ugyanilyen elv alapján számolható, azzal a különbséggel, hogy az első síkidom nem trapéz, hanem derékszögű háromszög (8.2. ábra), aminek a területe a 8.7. egyenlettel számolható:



8.2. ábra. A trapéz módszer alkalmazása a hatóanyag extravaszkuláris beviteli módja esetén.

$$AUC_{t_0}^{t_1} = \frac{c_{p,1} \cdot t_1}{2} \quad 8.7$$

Mivel a trapéz módszer egyenes vonallal köti össze a koncentrációk által meghatározott pontokat, minél távolabb helyezkednek el egymástól a mérési pontok, a vonal annál nagyobb hibát okoz a terület becslésében. Az AUC trapéz módszerrel való numerikus meghatározása annál pontosabb, minél több mérési pont áll rendelkezésre.

### 8.1.2. A hatóanyag plazmakoncentráció – idő görbe egyenlet integrálása

Az AUC 8.1. fejezet elején leírt definíciója szerint a hatóanyag plazmakoncentráció – idő görbe egyenletének integrálja a  $t = 0$  és  $t = \infty$  időpont közötti teljes  $AUC_0^{\infty}$  értéket (vagy más jelölésmódot használva  $AUC_T = AUC_{TOTAL}$ ) eredményezi:

$$AUC_0^\infty = \int_0^\infty c_p \cdot dt \quad 8.8$$

A 7. fejezetben bemutatott rekeszmodellek plazmakoncentráció – idő görbe egyenleteit integrálva az  $AUC_0^\infty$  értéke az alábbi egyenletekkel számítható (az integrálás egyes lépéseinek bemutatása nélkül):

Egyrekeszes intravaszkuláris modell:

$$AUC_0^\infty = \int_0^\infty c_p \cdot dt = \int_0^\infty c_p^0 \cdot e^{-k_e \cdot t} \cdot dt = \frac{c_p^0}{k_e} \quad 8.9$$

Egyrekeszes extravaszkuláris modell:

$$AUC_0^\infty = \int_0^\infty c_p \cdot dt = \int_0^\infty B \cdot e^{-k_e \cdot t} - A \cdot e^{-k_a \cdot t} \cdot dt = \frac{B}{k_e} - \frac{A}{k_a} \quad 8.10$$

Kétrekeszes intravaszkuláris modell:

$$AUC_0^\infty = \int_0^\infty c_p \cdot dt = \int_0^\infty B \cdot e^{-\beta \cdot t} + A \cdot e^{-\alpha \cdot t} \cdot dt = \frac{B}{\beta} + \frac{A}{\alpha} \quad 8.11$$

Kétrekeszes extravaszkuláris modell:

$$AUC_0^\infty = \int_0^\infty c_p \cdot dt = \int_0^\infty B \cdot e^{-\beta \cdot t} + A \cdot e^{-\alpha \cdot t} - c_p^0 \cdot e^{-k_a \cdot t} \cdot dt = \frac{B}{\beta} + \frac{A}{\alpha} - \frac{c_p^0}{k_a} \quad 8.12$$

ahol  $\alpha$  a megoszlási hibridkonstans [1/h],  $\beta$  az eliminációs hibridkonstans [1/h],  $k_a$  a hatóanyag felszívódási sebességi állandója [1/h], az A és B állandók összetett jelentése a 7. fejezetben olvasható.

### 8.1.3. Az AUC meghatározása a clearance alapján

Intravaszkulárisan adagolt hatóanyag esetén az elimináció sebessége egy nagyon rövid, dt időintervallum alatt:

$$-\frac{dA_b}{dt} = Cl_T \cdot c_p \quad 8.13$$

ahol  $A_b$  a hatóanyag mennyisége a szervezetben [mg],  $Cl_T$  a hatóanyag egésztest clearance értéke [l/h],  $c_p$  a hatóanyag plazmakoncentrációja [mg/l]. Ezen dt időszak alatt eliminált hatóanyag mennyisége:

$$-dA_b = Cl_T \cdot c_p \cdot dt \quad 8.14$$

Mivel  $c_p \cdot dt$  szorzat egyenlő a plazmakoncentráció – idő görbe  $dt$  időintervallumra eső szakaszának AUC értékével ( $AUC_{dt}$ ):

$$-dA_b = Cl_T \cdot AUC_{dt} \quad 8.15$$

A gondolatmenetet kibővítve: a nulla időponttól a végtelenig eliminálódott hatóanyag mennyisége egyenlő összes  $AUC_{dt}$  összegével:

*a végtelen időpontig eliminálódott hatóanyag mennyisége =*

$$Cl_T \cdot \sum_0^{\infty} AUC_{dt} = Cl_T \cdot AUC_0^{\infty} \quad 8.16$$

Intravaszkuláris beviteli mód esetén ez egyenlő a hatóanyag dóziséval:

$$D_{iv} = Cl_T \cdot AUC_0^{\infty} \quad 8.17$$

Átrendezve:

$$Cl_T = \frac{D_{iv}}{AUC_0^{\infty}} \quad 8.18$$

Mivel a hatóanyag dózisa ismert, az  $AUC_0^{\infty}$  trapéz módszerrel való meghatározása után a hatóanyag egésztest clearance értéke könnyedén kiszámolható a 8.18 egyenlet alapján. Extravaszkuláris, például *per os* adagolási módnál az  $F$  felszívódási tényezőt is figyelembe véve a 8.18 egyenlet a következőképpen alakul:

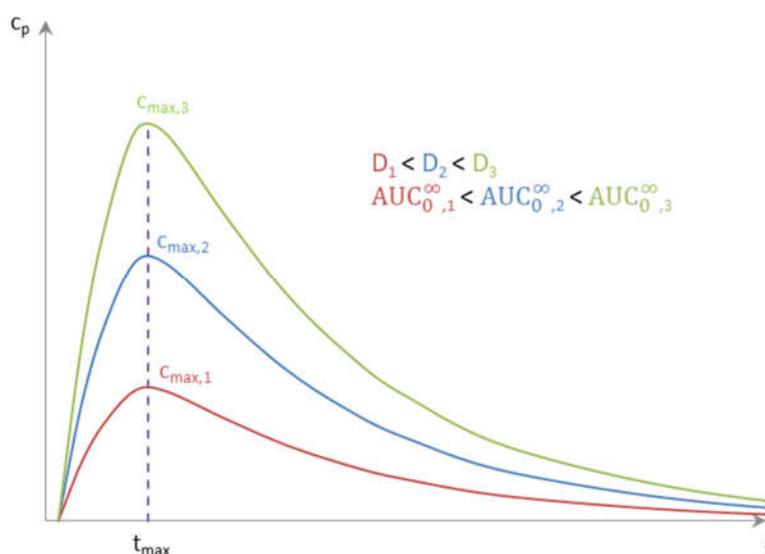
$$Cl_T = \frac{F \cdot D_{ev}}{AUC_0^{\infty}} \quad 8.19$$

*Per os* adagoláskor azonban nem lehetséges egymástól szétválasztani, hogy az  $F$  és a  $Cl_T$  külön-külön milyen mértékben járul hozzá az  $AUC_0^{\infty}$  értékéhez. Ennek eredményeként a dózis és az  $AUC_0^{\infty}$  ismeretében a 8.19. egyenlettel csak  $Cl_T / F$  hányadost, az úgynevezett orális clearancet lehet kiszámítani.

A 8.18. és 8.19. egyenlet alapján megállapítható, hogy a szervezet hatóanyag expozíciója, azaz az  $AUC_0^{\infty}$  a hatóanyag dóziséval, a  $Cl_T$  értékétől és az  $F$  felszívódási tényezőtől függ. Egy adott dózis beadása esetén az  $AUC_0^{\infty}$  érték növekszik, ha a  $Cl_T$  csökken vagy az  $F$  növekszik. A megállapítások lineáris farmakokinetikai folyamatokat feltételezve igazak.

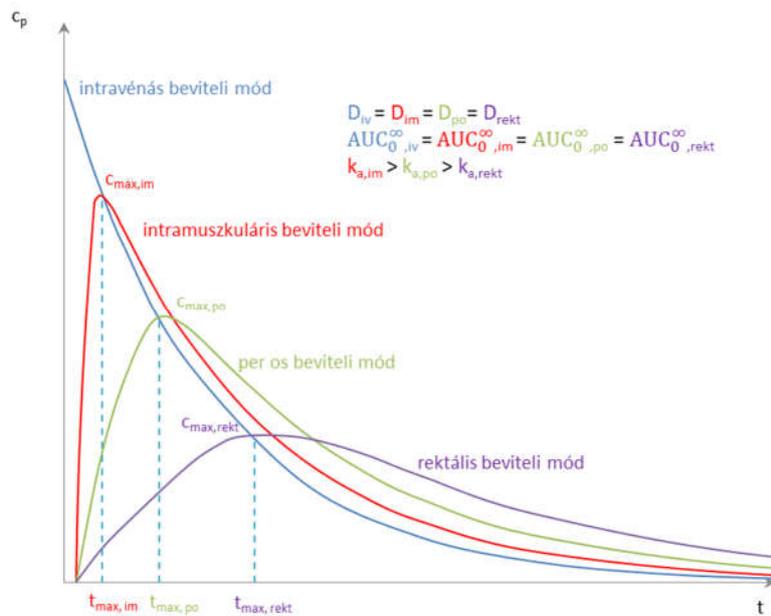
### 8.1.4. A felszívódási és eliminációs sebességi állandók, valamint a dózis hatása a görbe alatti területre

Az  $AUC_0^\infty$  nem függ a bevitel és az elimináció módjától, viszont függ a felszívódás és az elimináció sebességétől. Teljes mértékű felszívódást feltételezve ( $F = 1$ ) ugyanazt a hatóanyagot ugyanolyan beviteli móddal beadva, azaz állandó eliminációs ( $k_e$ ) és felszívódási ( $k_a$ ) sebességi állandó esetén minél nagyobb a hatóanyag dózisa, annál nagyobb az  $AUC_0^\infty$  értéke (8.3. ábra). Ha a beviteli mód extravaszkuláris, akkor a görbék  $t_{max}$  értéke állandó marad, a  $c_{max}$  értékek pedig a dózis nagyságával egyenesen arányosan változnak (8.3. ábra).



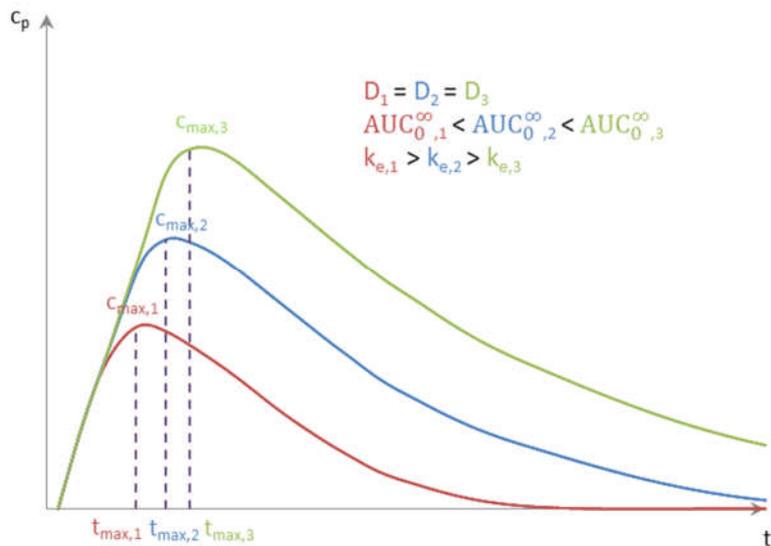
8.3. ábra Az  $AUC_0^\infty$  és a  $c_{max}$  dóziszfüggése állandó  $k_e$  és  $k_a$  esetén.  $c_{max}$ : maximális plazmakoncentráció [mg/l],  $t_{max}$ : a maximális plazmakoncentráció időpontja [h],  $D$ : a hatóanyag dózisa [mg],  $AUC_0^\infty$ : görbe alatti terület [(mg/l)·h]

Ugyanazt a hatóanyagot ugyanolyan dózisban, de eltérő beviteli módokban beadva és mindegyik beviteli módra teljes mértékű felszívódást feltételezve (azaz állandó  $k_e$ ,  $D$  és  $F=1$  esetén), a különböző beviteli módok plazmakoncentráció – idő görbéihez tartozó  $AUC_0^\infty$  érték állandó. Minél nagyobb a  $k_a$  értéke, annál meredekebb a görbék felszívódási szakasza és annál korábbi időpontban jelentkeznek a  $t_{max}$ , illetve annál nagyobb a  $c_{max}$ . Mindegyik extravaszkuláris görbe  $c_{max}$  értéke az intravaszkuláris görbére illeszkedik és az extravaszkuláris görbék eliminációs szakasza az intravaszkuláris görbével párhuzamosan, de afelett fut (8.4. ábra).



8.4. ábra. A  $k_a$  hatása a  $t_{max}$ ,  $c_{max}$  és  $AUC_0^\infty$  értékre, állandó  $D$ ,  $k_e$  és  $F=1$  esetén.  $c_{max}$ : maximális plazmakoncentráció [mg/l],  $t_{max}$ : a maximális plazmakoncentráció időpontja [h],  $D$ : a hatóanyag dózisa [mg],  $AUC_0^\infty$ : görbe alatti terület [(mg/l)·h]

Egy hatóanyag állandó dózisa,  $k_a$  és  $F = 1$  értéke mellett az  $AUC_0^\infty$  növekszik, ha  $k_e$  csökken (8.5. ábra). Minél nagyobb a  $k_e$ , annál kisebb a  $c_{max}$  és  $t_{max}$  értéke. A 8.1.4. alfejezet megállapításai lineáris farmakokinetikai folyamatokat feltételezve igazak.



8.5. ábra. A  $k_e$  hatása a  $t_{max}$ ,  $c_{max}$  és  $AUC_0^\infty$  értékre, állandó  $D$ ,  $k_a$  és  $F$  esetén.  $c_{max}$ : maximális plazmakoncentráció [mg/l],  $t_{max}$ : a maximális

plazmakoncentráció időpontja [h], D: a hatóanyag dózisa [mg],  $AUC_0^\infty$ :  
görbe alatti terület [(mg/l)·h]

## 8.2. Modellfüggetlen farmakokinetika

A modellfüggetlen farmakokinetika, vagy nem-kompartment modell alternatív módszerként szolgál a hatóanyag farmakokinetikai paramétereinek kiszámítására egy adott rekeszmodell hozzárendelése, görbeillesztés és a plazmakoncentráció – idő függvény egyenletének bonyolult integrálása nélkül is. Bár a módszert gyakran modellfüggetlennek nevezik, helyénvalóbb a nem-kompartment modell kifejezés használata, mivel ez a módszer egyrészt azt feltételezi, hogy a szemilogaritmikus ábrázolásmódban felrajzolt plazmakoncentráció-idő görbe utolsó, terminális fázisa lineáris módon csökken – ami modellfüggő. Másrészt az összefüggései csak elsőrendű kinetikájú, azaz lineáris farmakokinetikai folyamatokat feltételezve igazak. A nem-kompartment modell számos előnyt nyújt a rekeszmodellekkel szemben:

- kevesebb plazmamintára van szükség;
- a mintavételi időpontok ütemezése nem olyan kritikus;
- a modellezési folyamat egyszerűbb; a farmakokinetikai paraméterek egyszerű matematikai összefüggésekkel kiszámolhatók;
- elkerüli a rekeszmodellek alkalmazásakor gyakran felmerülő problémákat, miszerint a vizsgálati alanyok egy részénél a hatóanyag egy, míg másoknál több (kettő vagy akár három) rekeszes modellel jellemezhető.

A nem-kompartment megközelítés hátránya, hogy a farmakokinetikai folyamatok időbeliségéről nem nyújt információt; a hatóanyag plazmakoncentrációja ezzel a módszerrel nem számítható ki bármely t időpontban.

### 8.2.1. Átlagos benntartózkodási idő

Egy hatóanyag intravénásan beadott dózisa után nagyon különböző lehet az az időtartam, amit az egyes hatóanyag molekulák a szervezetben töltenek: néhány molekula szinte azonnal, míg más molekulák sokkal hosszabb idő alatt eliminálódnak. Pár molekula pedig nagyon sokáig a szervezetben maradhat. Egy hatóanyag eliminációja tehát véletlenszerű folyamatként értelmezhető. Statisztikailag az egyes molekulák szervezetben való tartózkodási

idejének eloszlása egy átlagértékkel jellemezhető. A közepes vagy átlagos benntartózkodási idő (mean residence time, MRT, [h]) definíció szerint az az átlagos időtartam, amelyet a hatóanyag molekulák a szervezetben töltenek intravénás bevitel után. Az MRT átfogóan tükrözi az összes molekula általános viselkedését, segítségével leírható a hatóanyag szervezetbeni mozgása. Az MRT meghatározásához nincs szükség a hatóanyag megoszlásában részt vevő rekeszek számára és ismeretében kiszámolhatók a legfontosabb farmakokinetikai paraméterek, amelyek alapján felállítható egy optimális adagolási rend. Az MRT jelentésértelme jól szemléltethető egy hétköznapi életből vett példával:

Tételezzük fel, hogy egy szálloda vezetősége meg szeretné határozni egy ott tartott konferencián résztvevő vendégek szállodai tartózkodásának átlagos időtartamát. A hat napig tartó konferencia alatt 20 vendégről gyűjtenek adatokat. Az eredményeket a 8.1. táblázat tartalmazza. Például 6 vendég maradt 3 napig, a 6 tagú csoport összesen  $6 \cdot 3 = 18$  napig tartózkodott a szállodában.

8.1. táblázat 20 vendég tartózkodásának hossza egy szállodában – az MRT jelentésének szemléltetése.

A szállodában tartózkodás időtartama (nap) (a)	Vendégek száma (b)	A csoport szállodában tartózkodásának teljes hossza (nap) (a b)
1	4	$1 \cdot 4 = 4$
2	5	$2 \cdot 5 = 10$
3	6	$3 \cdot 6 = 18$
4	2	$4 \cdot 2 = 8$
5	2	$5 \cdot 2 = 10$
6	1	$6 \cdot 1 = 6$
<b>Összesen</b>	<b>20</b>	<b>56</b>

Összességében a 20 vendég  $4 + 10 + 18 + 8 + 10 + 6 = 56$  napot töltött a szállodában. A vendégek szállodai tartózkodásának átlagos időtartama az eltöltött napok teljes száma elosztva a vendégek teljes számával:  $56/20 = 2,8$  nap. Ez kerekítve 3 nap; de emlékezzünk rá, hogy ténylegesen a 20 közül csak 6 vendég töltött ott 3 napot.

Ugyanígy módon határozható meg egy hatóanyag MRT értéke is, ami felfogható úgy, mint a hatóanyag molekulák szervezetben tartózkodásának átlagos időtartama. Feltételezve, hogy minden molekula, amely bekerül a szervezetbe, el is hagyja azt, valamint minden molekula azonos molekulatömeeggel rendelkezik, akkor a molekulatömegek összege egyenlő a

hatóanyag intravénás dóziséval. Elsőrendű eliminációt feltételezve az egységnyi idő alatt eliminálódott hatóanyag molekulák mennyisége:

$$\frac{dA_e}{dt} = k_e \cdot A_b \quad 8.20$$

ahol  $A_e$  a  $dt$  időintervallum alatt eliminálódott hatóanyag molekulák mennyisége [mg],  $k_e$  az eliminációs sebesség állandó [1/h], és  $A_b$  a szervezetben lévő hatóanyag molekulák mennyisége [mg]. Átrendezve a 8.20 egyenletet, a  $dt$  időintervallum alatt eliminálódó molekulák mennyisége (ami a 8.1. táblázat a  $b$ -vel jelölt oszlopának felel meg):

$$dA_e = k_e \cdot A_b \cdot dt \quad 8.21$$

A  $dt$  időintervallum alatt eliminálódott molekulák benntartózkodási ideje  $t$  (ami az 8.1. táblázat  $a$ -val jelölt oszlopának felel meg). Az azonos  $t$  benntartózkodási idővel rendelkező molekulák szervezetben töltött idejének teljes hossza (az 8.1. táblázat  $a \cdot b$  oszlopának felel meg):

$$k_e \cdot A_b \cdot dt \cdot t \quad 8.22$$

Az egyes benntartózkodási idők összege a beadás időpontjától ( $t = 0$ ) egészen a hatóanyag teljes eliminációjáig ( $t = \infty$ ):

$$\sum_0^{\infty} k_e \cdot A_b \cdot dt \cdot t = k_e \sum_0^{\infty} A_b \cdot dt \cdot t \quad 8.23$$

Az MRT az egyes benntartózkodási idők összege osztva a hatóanyag eredetileg szervezetben jelen lévő hatóanyag teljes mennyiségével, azaz a dózissal ( $D$ ):

$$MRT = \frac{k_e \sum_0^{\infty} A_b \cdot dt \cdot t}{D} \quad 8.24$$

ahol  $D$  a hatóanyag dózisa [mg]. Elsőrendű farmakokinetikai folyamatokat feltételezve a hatóanyag plazmakoncentrációja ( $c_p$ , [mg/l]) és  $A_b$  egyenesen arányosak, valamint  $A_b = c_p \cdot V_D$ :

$$MRT = \frac{k_e \sum_0^{\infty} c_p \cdot V_D \cdot dt \cdot t}{D} \quad 8.25$$

ahol  $V_D$  a hatóanyag megoszlási térfogata [l]. Átrendezve a 8.25 egyenletet:

$$MRT = \frac{\sum_0^{\infty} c_p \cdot t \cdot dt}{D/(k_e \cdot V_D)} \quad 8.26$$

Mivel  $Cl_T = k_e \cdot V_D$ :

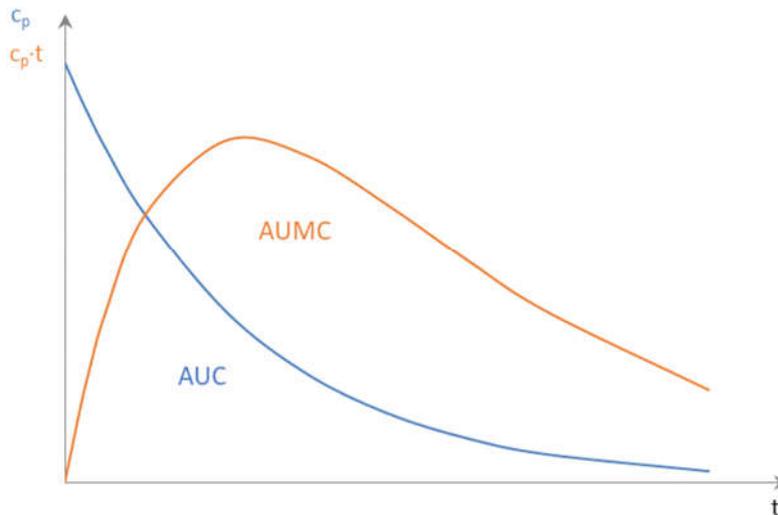
$$MRT = \frac{\sum_0^{\infty} c_p \cdot t \cdot dt}{D/Cl_T} \quad 8.27$$

ahol  $Cl_T$  a hatóanyag egésztest clearance értéke [l/h]. Valamint  $D/Cl_T = AUC_0^{\infty}$ :

$$MRT = \frac{\sum_0^\infty c_p \cdot t \cdot dt}{AUC_0^\infty} \tag{8.28}$$

A 8.28 egyenletben a számláló a  $c_p \cdot t$  szorzat – idő görbe alatti területe a nulla időponttól a végtelenig (8.6. ábra), azaz az első momentum görbe alatti területe (area under first moment curve,  $AUMC_0^\infty$ , [(mg·h<sup>2</sup>)/l]):

$$MRT = \frac{AUMC_0^\infty}{AUC_0^\infty} \tag{8.29}$$



8.6. ábra. A hatóanyag plazmakoncentráció ( $c_p$ ) – idő görbe (kék színű görbe) és a  $c_p \cdot t$  szorzat – idő görbe (narancssárga színű görbe). Az  $AUC_0^\infty$  a  $c_p$  – idő görbe alatti területe, az  $AUMC_0^\infty$  pedig a  $c_p \cdot t$  szorzat – idő görbe alatti területe.

### 8.2.2. A statisztikai momentum elmélet

Az MRT kiszámítására alkalmazott másik megközelítés a statisztikai momentum elmélet, amely alapvetően egy sűrűségfüggvényen alapszik: a hatóanyagmolekulák benntartózkodási idejének eloszlása sűrűségfüggvénnyel írható le. A sűrűségfüggvény jelen esetben egy olyan függvény, melynek 0 és  $\infty$  közötti grafikon alatti területe megadja annak a valószínűségét, hogy a benntartózkodási idő 0 és  $\infty$  közötti értéket vesz fel.

Az  $f(t)$  sűrűségfüggvény és a  $t^m$  szorzat 0 és  $\infty$  közötti integrálja az m-edik momentum görbéje:

$$\mu_m \text{ vagy } m. \text{ momentum} = \int_0^\infty t^m \cdot f(t) dt \tag{8.30}$$

ahol  $f(t)$  a valószínűségi sűrűségfüggvény,  $t$  az idő és  $m$  az  $m$ -edik momentum. A momentum görbe leírja az eloszlás jellemzőit. Ha  $m = 0$ , akkor a 8.31. egyenletet kapjuk, amit a nulladik momentumnak ( $\mu_0$ ) nevezünk:

$$\mu_0 = \int_0^{\infty} f(t) dt \quad 8.31$$

Ha az  $f(t)$  sűrűségfüggvény a hatóanyag plazmakoncentrációját jelöli, ami az idő függvénye, akkor a nulladik momentum görbe alatti területe az  $AUC_0^{\infty}$ :

$$\mu_0 = \int_0^{\infty} c_p dt = AUC_0^{\infty} \quad 8.32$$

Ha  $m = 1$ , akkor a 8.33. egyenletet kapjuk, amit az első momentumnak ( $\mu_1$ ) nevezünk:

$$\mu_1 = \int_0^{\infty} t^1 \cdot f(t) dt \quad 8.33$$

Ha az  $f(t)$  sűrűségfüggvény a hatóanyag plazmakoncentrációját jelöli, ami az idő függvénye, akkor az  $f(t) \cdot t$  szorzat görbe alatti területe az első momentum görbe alatti terület, azaz az  $AUMC_0^{\infty}$  (area under first moment curve,  $[(mg \cdot h^2)/l]$ ):

$$\mu_1 = \int_0^{\infty} t \cdot c_p dt = AUMC_0^{\infty} \quad 8.34$$

A  $\mu_1$  első momentum a  $t$  folytonos valószínűségi változó várható értékét adja meg. A momentum görbék segítségével kiszámolható a hatóanyag MRT értéke:

$$MRT = \frac{AUMC_0^{\infty}}{AUC_0^{\infty}} = \frac{\int_0^{\infty} t \cdot c_p dt}{\int_0^{\infty} c_p dt} \quad 8.35$$

Mind az  $AUC_0^{\infty}$ , mind pedig az  $AUMC_0^{\infty}$  kiszámolható a trapéz módszer segítségével. Feltételezve, hogy a szemilogaritmikus ábrázolásmódban felrajzolt plazmakoncentráció – idő görbe terminális eliminációs fázisa lineáris, az AUMC az utolsó mérési időponttól a végtelenig extrapolálható a következő egyenlet felhasználásával:

$$AUMC_0^{\infty} = AUMC_0^{t_{utolsó}} + \frac{c_{p,utolsó} \cdot t_{utolsó}}{\lambda} + \frac{c_{p,utolsó}}{\lambda^2} \quad 8.36$$

ahol  $\lambda$  a terminális eliminációs sebességi állandó  $[1/h]$ , ami az  $\ln c_p - t$  függvény legutolsó két vagy három mérési pontjára illesztett egyenes meredeksége. A  $\lambda$  egy eliminációt jellemző sebességi állandó, ami egy közelítőleges  $k_e$  értéknek fogható fel. Az eltérő jelölésmód arra utal, hogy a  $\lambda$  modell felállítása és görbeillesztés nélkül meghatározott konstans. Az  $AUC_0^{\infty}$  és az  $AUMC_0^{\infty}$  ismeretében tehát az MRT meghatározható anélkül, hogy az adatokat rekeszmodell

analízisnek vetnék alá. A 8.35 egyenlet alkalmazásának egyik fő korlátja, hogy csak a hatóanyag egyszeri adagolása esetén alkalmazható, míg az  $AUC_0^\infty$  az ismételt adagoláskor kialakuló egyensúlyi állapotban is kiszámolható a trapéz módszer segítségével.

A már ismert plató elvet az MRT-re megoldva:

$$f = 1 - e^{-k_e \cdot MRT} = 1 - e^{-k_e \cdot \frac{1}{k_e}} = 1 - e^{-1} = 1 - 0,37 = 0,63 \quad 8.37$$

Az  $f$  platófrakció definícióját a nem-kompartment analízisben alkalmazva elmondható, hogy az MRT időtartama alatt a hatóanyag beadott dózisának 63%-a eliminálódik a szervezetből és 37% pedig a szervezetben marad.

### 8.2.3. Egyéb fontos farmakokinetikai paraméterek meghatározása

A 8.35 egyenlet nevezőjét és számlálóját integrálva 0 és végtelen között:

$$MRT = \frac{c_p^0/k_e^2}{c_p^0/k_e} = \frac{1}{k_e} \quad 8.38$$

ahol  $c_p^0$  a hatóanyag látszólagos kiindulási koncentrációja [mg/l]. A  $k_e$  eliminációs sebességi állandó [1/h] tehát az MRT ismeretében meghatározható. Mivel  $k_e = \ln 2/t_{1/2}$ :

$$MRT = \frac{\ln 2}{k_e} = 1,44 \cdot t_{1/2} \quad 8.39$$

ahol  $t_{1/2}$  az eliminációs felezési idő [h], ami az MRT értékéből közvetlenül is kiszámolható.

A gyakorlatban a hatóanyag  $Cl_T$  értéke és megoszlási térfogata ( $V_D$ , [l]) a két legfontosabb farmakokinetikai paraméter, mivel az ismételt adagolási rend fenntartó dózisa a  $Cl_T$  segítségével, míg a telítő dózis a  $V_D$  ismeretében számítható ki. A nem-kompartment analízis a  $Cl_T$  meghatározására a dózis és trapéz módszerrel meghatározott  $AUC_0^\infty$  ismeretében a már ismert 8.19 modelfüggetlen egyenletet alkalmazza:

$$Cl_T = \frac{F \cdot D}{AUC_0^\infty} \quad 8.19$$

A hatóanyag megoszlási térfogata az egyensúlyi állapotban:

$$V_{D,ss} = \frac{Cl_T}{k_e} = \frac{F \cdot D / AUC_0^\infty}{1/MRT} = \frac{F \cdot D \cdot MRT}{AUC_0^\infty} \quad 8.40$$

Behelyettesítve a 8.35 egyenletet az MRT helyett:

$$V_{D,ss} = \frac{F \cdot D \cdot AUMC_0^\infty}{AUC_0^\infty} \quad 8.41$$

Intravaszkuláris adagolás esetén a 8.19 és 8.41 egyenletekben az  $F = 1$ .

#### 8.2.4. Különböző beviteli módok

Extravaszkuláris bevitelkor a hatóanyagbevétel nem pillanatszerű és a hatóanyag molekulák szervezetbeni útját meghosszabbítja a felszívódási folyamat. Ilyenkor az átlagos áthaladási idő (mean transit time, MTT, [h]) amit a hatóanyag molekulák a szervezetben töltenek a beadás után, az átlagos felszívódási idő (mean absorption time, MAT, [h]) és az MRT összege:

$$MTT = MAT + MRT \quad 8.42$$

A MAT az az átlagos időtartam, amely alatt a hatóanyag molekulái bekerülnek a szisztémás keringésbe. A beviteli mód meghatározza az MAT értékét és ezért befolyásolja az MTT-t is, ezzel szemben az MRT az alkalmazás módjától független, azaz mindig állandó marad. Az AUMC / AUC arány ezért a hatóanyag beviteli módjától függően változhat; emiatt az MRT mellett célszerű azt is feltüntetni, melyik beviteli módra vonatkozik, például *per os* adagoláskor a jelölés  $MRT_{po}$ , intramuszkuláris bevitelnél  $MRT_{im}$ , stb. Az MRT-vel analóg módon a MAT az az átlagos időtartam, ami alatt a beadott hatóanyag dózisének 63% -a felszívódik és igaz rá a következő összefüggés:

$$MAT = \frac{\ln 2}{k_a} = 1,44 \cdot t_{1/2, felsz} \quad 8.43$$

ahol  $k_a$  a felszívódási sebességi állandó [1/h] és  $t_{1/2, felsz}$  a felszívódási felezési idő [h].

## 9. Hatóanyagok fiziológiai és biológiai hasznosíthatósága; bioekvivalencia

### 9.1. A hasznosíthatóság fogalma

Egy hatóanyag hasznosíthatósága alatt a hatóanyag D dózisének azt a hányadát (részét) értjük, amely végeredményben bejut a szisztémás keringésbe és a hatóanyag hatásának a helyére jut. Bár ez az érték közvetlenül nem mérhető, becsülhető a vizsgált hatóanyag plazmakoncentrációjának az idő függvényében ábrázolt görbéjének görbe alatti területéből (AUC). Általánosságban az intravénás bolus injekciót tekintjük referenciának, mivel ebben az

esetben az alkalmazott farmakon dózisa 100%-ban jut be a szisztémás keringésbe. Amennyiben az alkalmazott dózisosok megegyeznek, az intravénás beviteli úttól eltérő módon az emberi szervezetbe juttatott hatóanyag hasznosíthatósága a 9.1 egyenlettel számítható:

$$\text{hasznosíthatóság} = \frac{AUC_x}{AUC_{iv}} \quad 9.1$$

ahol az  $AUC_{iv}$  az intravénás bolus injekció által bejuttatott hatóanyag plazmakoncentráció-idő görbéjének AUC értékét és az  $AUC_x$  az intravénás alkalmazástól eltérő beviteli módon a szervezetbe juttatott hatóanyag plazmakoncentráció-idő görbéjének AUC értékét jelenti. Amennyiben az alkalmazott dózisosok nem egyenlők, szükséges a különböző beviteli módokon alkalmazott hatóanyag dózisaival történő korrekció:

$$\text{hasznosíthatóság} = \frac{AUC_x}{AUC_{iv}} \cdot \frac{D_{iv.}}{D_x} \quad 9.2$$

ahol a  $D_{iv}$  az intravénás beviteli módon alkalmazott farmakon dózisa és a  $D_x$  az intravénás alkalmazástól eltérő módon a szervezetbe juttatott farmakon dózisa jelenti. Ezen elméleti megfontolások alapján egy hatóanyag hasznosíthatósága számszerűsítve 0 és 1 közötti érték az esetek legnagyobb részében. Amennyiben egy farmakon nem jut be a szisztémás keringésbe, a hasznosíthatósága nulla. Ugyanakkor a gyakorlatban a hasznosíthatóságot százalékos értékben adjuk meg.

Adott esetben előfordulhat, hogy két összehasonlításra kerülő gyógyszerkészítmény hatóanyagának AUC értéke nagyon hasonló, ugyanakkor nagyon eltérő terápiás hatásokkal (pl. gyorsabb/lassabb hatáskezdet) rendelkeznek. Ezért a két eset közötti kapcsolat megállapításához más adatokra is szükségünk van, mint például a maximális plazmakoncentráció ( $c_{max}$ ) és a maximális plazmakoncentráció eléréséhez szükséges idő ( $t_{max}$ ). Egy hatóanyag esetében kétféle szempont alapján határozhatjuk meg a hasznosíthatóságát attól függően, hogy a különböző beviteli módokon a szervezetbe juttatott hatóanyag és a szervezet között kialakuló kölcsönhatást (fiziológiai hasznosíthatóság) vagy a vizsgált hatóanyagot tartalmazó gyógyszerkészítmények és a szervezet között kialakuló kölcsönhatást (biológiai hasznosíthatóság) kívánjuk jellemezni.

## 9.2. Fiziológiai hasznosíthatóság

Egy farmakon fiziológiai hasznosíthatósága (FH) a vizsgált hatóanyag és a szervezet között kialakuló kölcsönhatást jellemzi, azaz arról ad információt, hogy a vizsgált hatóanyag milyen mértékben jut be a szisztémás keringésbe különböző beviteli módokat (pl. intramuszkuláris, szubkután, nazális, transzdermális, stb.) összehasonlítva. Mivel az intravénás bevétel esetén a farmakont közvetlenül a szisztémás keringésbe adjuk, azaz nincs felszívódás, a hatóanyag FH-a maximális, azaz 100%. Következésképp ez a beviteli mód a mindenkori viszonyítási pont a FH számítása során. Minden esetben a vizsgált hatóanyag híg, vizes oldatát használjuk, hiszen így a vizsgálat során csak a beviteli kapu fiziológiai paraméterei különböznek, azaz a vizsgált farmakon szempontjából a farmakon felszívódási konstansa ( $k_a$ ). A FH-ot egy hatóanyag többféle módon a szervezetbe történt juttatása után kapott plazmakoncentráció-idő görbék AUC értékeinek összehasonlításakor kapjuk meg. Tehát a FH a 9.3 egyenlettel számítható:

$$FH = \frac{AUC_x}{AUC_{iv}} \cdot \frac{D_{iv}}{D_x} \cdot 100 \quad 9.3$$

ahol az  $AUC_{iv}$  az intravénás bolus injekció által bejuttatott hatóanyag plazmakoncentráció-idő görbéjének AUC értékét,  $AUC_x$  az intravénás alkalmazástól eltérő beviteli módon a szervezetbe juttatott hatóanyag plazmakoncentráció-idő görbéjének AUC értékét, a  $D_{iv}$  az intravénás beviteli módon alkalmazott farmakon dóziséját és a  $D_x$  ugyanazon farmakon az intravénás alkalmazástól eltérő módon a szervezetbe juttatott dóziséját jelenti.

Egy farmakon FH-át abból a célból határozzuk meg, hogy megállapítsuk a farmakon optimális beviteli módját.

## 9.3. Biológiai hasznosíthatóság (bioavailability)

Egy farmakon biológiai hasznosíthatósága (BH; angol nyelvű szakirodalomban BA) a vizsgált hatóanyagot tartalmazó gyógyszerkészítmény és a szervezet között kialakuló kölcsönhatást jellemzi. Ebben az esetben nem csak a beviteli mód élettani jellemzői különböznek, hanem a vizsgált farmakonnak a különböző gyógyszerkészítményekből történő felszabadulása is eltér egymástól, amely szintén befolyásolja, hogy a vizsgált farmakon alkalmazott dóziséjának mekkora hányada jut be a szisztémás keringésbe, majd a hatás helyére.

Végeredményben egy adott gyógyszerkészítménybe inkorporált hatóanyag BH-át határozzuk meg, amelyre röviden a gyógyszerkészítmény BH-aként utalunk (pl. a tableta BH-a).

Egy gyógyszerkészítmény BH-át a következő esetekben kell meghatározni: (1) minden új hatóanyagot tartalmazó gyógyszerkészítmény kifejlesztése során, (2) a gyógyszerkészítmények előállítási folyamata alatt minőségbiztosítási céllal, (3) mielőtt egy hatóanyagot új gyógyszerformában kívánnak bevezetni a piacra vagy (4) két azonos hatóanyagot tartalmazó gyógyszerkészítmény biológiai egyenértékűségének a megállapításakor. A BH két típusát különböztetjük meg: abszolút BH ( $BH_{abs}$ ) és relatív BH ( $BH_{rel}$ ).

### 9.3.1. Abszolút biológiai hasznosíthatóság

Egy extravaszkuláris beviteli módon a szervezetbe juttatott gyógyszerkészítmény  $BH_{abs}$ -át az ugyanazon hatóanyagot tartalmazó intravénás bolus injekció bevétele után kapott plazmakoncentráció-idő görbe AUC értékének és az extravaszkuláris úton adagolt gyógyszerkészítmény bevétele után kapott plazmakoncentráció-idő görbe AUC értékének az összehasonlításával számítjuk:

$$BH_{abs} = \frac{AUC_{ev}}{AUC_{iv}} \cdot \frac{D_{iv}}{D_{ev}} \cdot 100 \quad 9.4$$

ahol az  $AUC_{iv}$  az intravénás bolus injekció által bejuttatott hatóanyag plazmakoncentráció-idő görbéjének AUC értékét, az  $AUC_{ev}$  az extravaszkuláris úton adagolt gyógyszerkészítménybe inkorporált hatóanyag plazmakoncentráció-idő görbéjének AUC értékét, a  $D_{iv}$  az intravénás beviteli módon alkalmazott farmakon dóziséját és a  $D_{ev}$  ugyanazon farmakon a vizsgált, extravaszkuláris úton adagolt gyógyszerkészítményben található dóziséját jelenti. Fontos megjegyezni, hogy a  $BH_{abs}$  értéke maximum 100% lehet, hiszen a referenciaként használt intravénás bolus injekció alkalmazása során a gyógyszerkészítménybe inkorporált farmakon dózisa teljes mértékben a szisztémás keringésbe jut, míg ez az extravaszkuláris beviteli módon a szervezetbe juttatott gyógyszerkészítményekben található hatóanyagok esetében mindig kisebb hányad.

Néhány esetben egy gyógyszerkészítmény  $BH_{abs}$  értékét az extravaszkuláris úton és az intravénás módon alkalmazott gyógyszerkészítményekbe inkorporált farmakon vizeletbe kiválasztott mennyiségeinek hányadosaként határozzuk meg.

### 9.3.2. Relatív biológiai hasznosíthatóság

Egy gyógyszerkészítmény (pl. szirup)  $BH_{rel}$ -át a gyógyszerkészítménybe inkorporált hatóanyag plazmakoncentráció-idő görbéjének AUC értékének és egy ugyanazon hatóanyagot tartalmazó, önkényesen referenciának választott másik gyógyszerkészítmény (pl. tableta) alkalmazása után kapott plazmakoncentráció-idő görbe AUC értékének összehasonlításával kaphatjuk meg. Ebben az esetben a referenciaként alkalmazott gyógyszerkészítmény hatóanyagának AUC értéke található a nevezőben és a vizsgált gyógyszerkészítmény hatóanyagának AUC értéke pedig a számlálóban. Tehát a  $BH_{rel}$  a 9.5 egyenlet alapján számítható a szirup gyógyszerformában található farmakonra:

$$BH_{rel} = \frac{AUC_{szirup}}{AUC_{tableta}} \cdot \frac{D_{tableta}}{D_{szirup}} \cdot 100 \quad 9.5$$

ahol az  $AUC_{szirup}$  a szirup gyógyszerforma által bejuttatott hatóanyag plazmakoncentráció-idő görbéjének AUC értékét, az  $AUC_{tableta}$  a referenciaként választott, tableta gyógyszerformába inkorporált hatóanyag plazmakoncentráció-idő görbéjének AUC értékét, a  $D_{szirup}$  a vizsgált farmakon szirup gyógyszerformában található dózisát és a  $D_{tableta}$  ugyanazon farmakon tableta gyógyszerformában található dózisát jelenti.

Két különböző beviteli módon alkalmazott, de ugyanazon hatóanyagot tartalmazó gyógyszerkészítmény (pl. *per os* és intramuszkuláris) között is megállapítható, melyik  $BH$ -a jobb a másikhoz viszonyítva. Ebben az esetben a  $BH_{rel}$  a 9.6 egyenlet alapján számítható az intramuszkuláris beviteli módon alkalmazott hatóanyagra:

$$BH_{rel} = \frac{AUC_{im}}{AUC_{per\ os}} \cdot \frac{D_{per\ os}}{D_{im}} \cdot 100 \quad 9.6$$

ahol az  $AUC_{per\ os}$  a referenciaként választott, *per os* beviteli módon alkalmazott hatóanyag plazmakoncentráció-idő görbéjének AUC értékét, az  $AUC_{im}$  az intramuszkuláris beviteli módon alkalmazott hatóanyag plazmakoncentráció-idő görbéjének AUC értékét, a  $D_{per\ os}$  a vizsgált farmakon *per os* beviteli módon alkalmazott gyógyszerformában található dózisát és a  $D_{im}$  ugyanazon farmakon intramuszkuláris beviteli módon alkalmazott gyógyszerformában található dózisát jelenti.

A  $BH_{rel}$  értéke lehet kisebb, mint 100%, ugyanakkor lehet nagyobb, mint 100% is. Amennyiben a számlálóban található AUC érték nagyobb, mint a nevezőben található, akkor a számlálóban található gyógyszerformába inkorporált hatóanyag vagy beviteli módon bejuttatott hatóanyag  $BH_{rel}$  értéke nagyobb mint 100%. Ez azt jelenti, hogy a vizsgált gyógyszerforma,

illetve beviteli mód által nagyobb mennyiségben fog az adott farmakon a szisztémás keringésbe, és így a hatás helyére kerülni, szemben a referenciaként választott gyógyszerformával, illetve beviteli móddal.

Hasonlóan egy gyógyszerkészítmény  $BH_{abs}$  értékéhez, egy gyógyszerforma vagy beviteli mód  $BH_{rel}$  értékét is meghatározhatjuk két különböző gyógyszerformába vagy két különböző beviteli módon bejuttatott gyógyszerkészítménybe inkorporált farmakon vizeletbe kiválasztott mennyiségeinek hányadosaként.

Két csoportba sorolhatók azok a tényezők, amelyek befolyásolhatják egy gyógyszerkészítményben található farmakon biológiai hasznosíthatóságát: a gyógyszerformulálási és a fiziológiás tényezők. A gyógyszerformulálási tényezők között megemlítendő a gyógyszerforma kialakítása során alkalmazott segédanyagok, a hatóanyag részecskemérete és fizikai-kémiai tulajdonságai (pl. a kristályszerkezet felépítése, kristályvíz-tartalom, egynél több kristályszerkezet jelenléte, oldékonysági jellemzők). A fiziológiás tényezők közé tartozik a gyomorürülés sebessége, a bélrendszer motilitása, a gasztrointesztinális rendszer pH-jának és/vagy a bélfal jellemzőinek változása, first pass effektus és/vagy enterohepatikus körforgás jelenléte, valamint a beteg részéről a táplálkozási jellegzetességek (szénhidrát- vagy fehérjedús), társbetegségek és azok kezelésére alkalmazott egyéb hatóanyagok jelenléte.

#### 9.4. Egyedi esetek

A terápiában alkalmazott hatóanyagok közül néhány esetében nem lehetséges plazmakoncentráció-idő görbét meghatározni, mert ezek a hatóanyagok a) nem szívódnak fel, azaz csak helyi hatást fejtenek ki (pl. helyi érzéstelenítők, helyi bronchodilatátorok) vagy b) nem mérhető a plazmakoncentrációjuk. Ezekben az esetekben nem tudunk AUC értékeket meghatározni, amelyek segítségével a FH-t vagy a BH-t számítanánk. Ugyanakkor ezeket a farmakonokat tartalmazó gyógyszerkészítményeket is minősíteni kell az előállításuk során, illetve hasznosíthatóságukat össze kell hasonlítani egymással. Ilyen esetekben is lehetséges a gyógyszerkészítmények hasznosíthatóságának összehasonlítása az akut hatás-alkalmazott dózis görbe AUC értékének, a maximálisan kiváltott hatás és a maximális hatás létrehozásához szükséges idő ismeretében. Például egy helyi bronchodilatátor hatóanyag BH-a számítható a forszírozott kilégzés első másodperce alatt kilégtett levegő térfogatának ( $FEV_1$ ) az alkalmazott dózis függvényében ábrázolt görbéjéről.

## 9.5. Egyenértékűségek

Két gyógyszerkészítmény összehasonlítása során az egyenértékűség különböző fokozatait állapíthatjuk meg.

### 9.5.1. Terápiás alternatíva

Két gyógyszerkészítmény egymás terápiás alternatívájának tekinthető, amennyiben azonos a terápiás alkalmazásuk (pl. fájdalomcsillapítók). Különbözhet a két készítmény hatóanyaga, gyógyszerformája, hatáserőssége, beviteli módja, stb. Tehát ezeket a készítményeket nem tekinthetjük egymással egyenértékű készítményeknek.

### 9.5.2. Gyógyszerészeti alternatíva

Két gyógyszerkészítmény egymás gyógyszerészeti alternatívái, amennyiben azonos hatóanyagot tartalmaznak, ugyanakkor eltér a hatóanyag kémiai formája (pl. só vagy észter forma), a gyógyszerforma vagy a hatáserősség. Az eltérő só formában jelen lévő hatóanyagra példa lehet a kodein-foszfát és a kodein-klorid. A hidrokortizon-butirát és a hidrokortizon-acetát az eltérő észter forma egyik példája. Az eltérő gyógyszerformára példa lehet a különböző gyártók által forgalmazott paracetamol tartalmú végbélkúp és szirup, amely a kisgyermekek lázcsillapítására alkalmas. Különböző hatáserősségű készítmények a Betaloc ZOK (hatóanyaga: metoprolol) 25 mg-os, 50 mg-os és 100 mg-os tablettái. A gyógyszerészeti alternatívák a terápiában egymással nem felcserélhető készítmények.

### 9.5.3. Gyógyszerészeti (kémiai) egyenértékűség

Gyógyszerészeti (kémiai) egyenértékűségről beszélünk, amennyiben két vagy több gyógyszerkészítmény azonos hatóanyag(ka)t tartalmaz azonos kémiai formában, azonos a gyógyszerformájuk és az adagolási módjuk. Ebben az esetben különbözhetnek a gyógyszerkészítmények megjelenése (pl. szín, forma) és segédanyagai. Ugyanakkor bizonyos tulajdonságaiknak továbbra is meg kell egyezniük (pl. tisztaság, szétesési idő vagy oldódási sebesség).

#### 9.5.4. Biológiai egyenértékűség (bioekvivalencia)

Két gyógyszerkészítmény biológiai egyenértékűségének meghatározását a  $BH_{rel}$  vizsgálatok egyik típusának tekinthetjük. A vizsgálat célja megállapítani a két gyógyszerkészítmény, az ún. originális (referencia, esetleg innovátor) és a generikus, terápiás alkalmazásának hasonlóságát és felcserélhetőségét. Ebből a célból elengedhetetlen a két gyógyszerkészítmény AUC értékein kívül a  $c_{max}$  és a  $t_{max}$  értékek meghatározása és összehasonlítása is. A biológiai egyenértékűségük számításához felhasználhatjuk a 9.5 egyenletet egy nagyon fontos kitételrel: a két gyógyszerkészítmény gyógyszerformájának meg kell egyeznie.

Biológiai egyenértékűségről beszélünk, amennyiben két vagy több gyógyszerészetileg egyenértékű vagy gyógyszerészeti alternatíva gyógyszerkészítmény hasonló biológiai hatást hoz létre bármely betegben, ha egyszeri vagy ismételt dózisban, átszámítva azonos moláris tömegben és azonos terápiás körülmények között alkalmazzák őket. Kinetikai szempontból megfogalmazva ez azt jelenti, hogy a két gyógyszerkészítményben található hatóanyag felszívódásának mértéke nem különbözik számottevően és felszívódásuk sebességében esetlegesen tapasztalható különbség terápiás szempontból nem szignifikáns.

#### 9.5.5. Terápiás egyenértékűség

Két gyógyszerkészítmény terápiásan egyenértékű, amennyiben egymással bioekvivalensek és klinikailag bizonyítható, hogy azonos terápiás jellemzőkkel (pl. hatékonyság és tolerálhatóság) rendelkeznek ugyanabban a személyben.

Fontos megjegyezni, hogy a bioekvivalencia és a terápiás egyenértékűség nem azonos fogalmak. Két gyógyszerkészítmény bioekvivalenciáját a gyakorlatban minden generikus gyógyszerkészítmény előállításánál meghatározzák a készítmények felcserélhetőségének megállapítása céljából. Ezzel szemben a terápiás egyenértékűség egy elméleti paraméter.

#### 9.5.6. Generikus készítmények

Az Európai Gyógyszerügynökség (European Medicine Agency, EMA) meghatározása szerint generikus gyógyszerkészítmény (generikum, generikus gyógyszer) minden olyan gyógyszerkészítmény, amely egy már engedélyezett referencia/originális készítménnyel

összehasonlítva azonos gyógyszerformával, hatáserősséggel, beviteli móddal, minőségi jellemzőkkel és terápiás felhasználással rendelkeznek. Eltérés lehet az inaktív összetevők használatában, a külső megjelenésben és a csomagolás jellegében. Az Egyesült Államok Élelmiszer- és Gyógyszerellenőrző Hatósága (US Food and Drug Administration, FDA) szigorúbb definíciót határozott meg, ugyanis az európai követelményeken kívül ők a külső megjelenésbeli azonosságot is elvárják.

A bioekvivalencia vizsgálatokat 12-36 egészséges, a vizsgálat megkezdése előtt a vizsgálat céljáról és kivitelezésének módjáról teljeskörűen tájékoztatott önkéntesen végzik. A vizsgált személyeket véletlenszerűen két csoportba osztják (randomizálás). Ezeket a csoportokat vizsgálati karoknak hívjuk. 10-12 órás éhezés után az egyik csoport önkénteseit a vizsgált gyógyszerkészítmény egy dóziséval kezelik. A másik vizsgálati csoport tagjai a referencia készítmény egy dóziséval kapják ugyanolyan körülmények között. Ezután az önkéntesek további 2-4 óráig folytatják az éhezést. Előre meghatározott időpontokban történik a vérvétel, hogy a gyógyszerkészítmény hatóanyagának plazmakoncentráció-idő görbét felvegyék. Majd egy hosszú kiürülési periódus (általában legalább 10 eliminációs felezési idő) elteltével minden önkéntes a másik gyógyszerkészítményből kap egy dózist. Így mindenki saját maga kontrollja lesz, valamint csökkenthető a személyek közti eltérések végeredményt befolyásoló hatása is. Az előző vérvétellel megegyező időpontokban újabb vérvétel következik az összehasonlításra kerülő gyógyszerkészítmények hatóanyagának plazmakoncentráció-idő görbéinek meghatározására. Ez az ún. keresztezett (crossover) vizsgálat általános felépítése. Amennyiben a gyógyszerkészítmény hatóanyagának biohasznosíthatósága szempontjából felmerül az ételek befolyásoló szerepe, akkor étkezéssel kiegészített vizsgálatot végeznek. Ebben az esetben a vizsgált és a referencia gyógyszerkészítményt közvetlenül az elfogyasztott, standard, magas zsírtartalmú reggeli után adagolják, majd meghatározzák és összehasonlítják a plazmakoncentrációkat.

Ezen vizsgálatok során összegyűjtött adatok farmakokinetikai értékelésével megkapjuk mindkét gyógyszerkészítménybe inkorporált hatóanyag  $AUC_{(0-\infty)}$ ,  $t_{max}$  és  $c_{max}$  értékeit minden vizsgálati alanyra vonatkoztatva. A bioekvivalenciájuk bizonyításához a vizsgált és a referencia készítménnyel kapcsolatban meghatározott  $AUC$  és  $c_{max}$  értékek hányadosai nem térhetnek el szignifikánsan egymástól egyetlen vizsgált személy esetében sem. A statisztikai értékelést 90%-os konfidencia-intervallum alkalmazása mellett végzik, amely a legtöbb generikus készítmény esetében egy 80-125%-os tartományt jelent, amelynek tartalmaznia kell a számított hányadosokat. Ez a tartomány azért nem szimmetrikus, mert a vizsgált gyógyszerkészítmény

farmakokinetikai paramétere nem lehet kisebb, mint a referencia készítmény farmakokinetikai paraméterének 80%-a. Illetve a fordított állításnak is igaznak kell lennie, azaz a referencia készítmény farmakokinetikai paramétere nem lehet kisebb, mint a vizsgált készítmény farmakokinetikai paraméterének 80%-a, ugyanis csak ekkor biztosítható a két gyógyszerkészítmény oda-vissza irányú felcserélhetősége. Ez utóbbi arány számításakor felcserélődik az elsőként számított hányados számlálója és nevezője így megadva a 125%-os felső határt.

Ugyanakkor léteznek nagy interindividuális különbségekkel rendelkező gyógyszerkészítmények is, amelyek esetében a  $c_{max}$  érték bioekvivalencia tartományát 70-143%-ban határozták meg azzal a feltétellel, hogy ez a különbség nem jelentkezhessen a terápiás hatásban (pl.  $c_{max}$  nem lehet magasabb, mint az MTC) és az AUC értékek között nem lehet szignifikáns különbség. Szűk terápiás tartománnyal rendelkező gyógyszerkészítmények esetében (pl. orális antikoagulánsok) ez a tartomány csupán 90-115%.

## 9.6. Biológiai gyógyszerek és biológiailag hasonló (bioszimiláris) gyógyszerek

Az eddig leírt fogalmak, vizsgálatok és összehasonlítási szempontok a gyógyszeres terápia azon korszakában alakultak ki, amelyben szinte minden hatóanyag jól definiálható szerkezettel és pontosan leírt kémiai szintézisúttal rendelkezett. Ugyanakkor az utóbbi évtizedekben újabb típusú hatóanyagok jelentek meg a terápiában, a nagymolekulájú, fehérjealapú farmakonok. Ezek esetében a speciális tulajdonságaik miatt az egyenértékűség, helyettesíthetőség meghatározására új szemléletmód bevezetése volt szükséges.

### 9.6.1. Biológiai gyógyszerek fogalma, jellemzői

A biológiai gyógyszerek (biologikum) biológiai forrásból, jellegzetesen élő sejtekből vagy mikroorganizmusokból származó hatóanyagokat tartalmazó gyógyszerkészítmények. Napjainkra már beépültek a klinikai gyakorlatba, több betegség (pl. diabétesz, autoimmun betegségek és rosszindulatú daganatos megbetegedések) kezelésében nélkülözhetetlenek.

A legfontosabb jellemzőjük a fehérjealapú hatóanyag, amelyek mérete és szerkezeti komplexitása széles határok között mozog (pl. az inzulin egy egyszerű fehérje, míg a monoklonális antitestek szerkezete sokkal összetettebb). A legtöbb biológiai gyógyszer biotechnológiai eljárással készül, többnyire bonyolult sejtstruktúrákat és rekombináns DNS-

technikát alkalmazva. Az előállított összetett fehérjeszerkezet fizikai-kémiai (molekulaszerkezet, fehérjemódosulások) és funkcionális (biológiai aktivitás) jellemzéséhez speciális analitikai módszereket alkalmaznak (pl. peptid térképezés, tömegspektrometria és sejtszintű vizsgálatok). Mivel a fehérjemolekula előállítása során használt mikroorganizmus egyes példányai között variabilitás áll fenn, az elkészült hatóanyag molekulái között is lehetnek kismértékű, szerkezeti eltérések (pl. különbség a fehérjéhez kapcsolódó cukormolekulák szerkezetében). Természetesen ez a variabilitás meghatározott határokon belül maradván nem veszélyezteti a gyógyszerkészítmény hatásosságát és biztonságosságát. Továbbá a szervezetbe kerülő idegen fehérjék az immunrendszer aktiválódását válthatják ki. A biológiai gyógyszerek általában nem (vagy csak korlátozottan) váltanak ki immunválaszt. Egy, a biológiai gyógyszerekre jellemző és az immunrendszer aktiválódásával összefüggő mellékhatás a hatóanyag ellen képződő antitestek átmeneti megjelenése, amely csökkentheti a készítmény hatásosságát.

### 9.6.2. Biológiaiailag hasonló gyógyszerek fogalma, követelményeik

Biológiaiailag hasonló (biohasonló, bioszimiláris) gyógyszernek az olyan biológiai gyógyszereket nevezzük, amelyek nagymértékben megegyeznek egy másik, már engedélyezett, referencia biológiai gyógyszerrel. Biológiaiailag hasonló gyógyszerek a referencia-gyógyszer szabadalmi védelmének lejáratát (10 év) után hozhatók forgalomba. A biológiaiailag hasonló gyógyszerekre is érvényes a biológiai gyógyszereknél említett minden jellemző.

A biohasonlóság megállapításához a fehérjetermészetű hatóanyag aminosav-szekvenciájának és 3D szerkezetének (feltekeredés/folding) azonosnak kell lennie a referencia és a leendő biológiaiailag hasonló gyógyszerkészítményben, mivel ez a két tényező határozza meg a biológiai aktivitást. A biológiaiailag hasonló gyógyszerkészítmény dózisének és beviteli módjának is azonosnak kell lennie a referencia készítménnyel összehasonlítva. Olyan kisebb eltérések lehetségesek (pl. vivőanyag, feloldandó por vagy előre elkészített injekciós oldat, nem azonos típusú injekciós toll stb.), amelyek nem befolyásolják a biológiaiailag hasonló készítmény hatásosságát és biztonságosságát. Tehát egy biológiaiailag hasonló gyógyszerkészítmény nem tekinthető a referencia készítmény generikumának, mivel nem másolható le tökéletesen a referencia készítmény minden paramétere. Ezért a biológiaiailag hasonló gyógyszerek hatósági engedélyeztetése több alátámasztó vizsgálatot igényel, mint a generikumok esetében, hogy ezek a kisebb különbségek biztosan ne befolyásolják a biztonságosságot vagy a hatásosságot. Több

gyógyszerengedélyezési hatóság, mint az EMA, az FDA és a kanadai gyógyszerügyi hatóság (Health Canada), is kifejlesztette a saját eljárásrendjét két biológiai gyógyszer hasonlóságának megállapítására.

9.1. táblázat. A generikumok és a biológiailag hasonló gyógyszerkészítmények összehasonlítása.

	generikus gyógyszer	biológiailag hasonló gyógyszer
<b>szintézis</b>	kémiai szintézisút	biológiai rendszerekben
<b>reprodukálhatóság</b>	teljes mértékben	közel azonos mértékben
<b>molekulaméret</b>	kisebb, jól jellemezhető	nagyméretű, bonyolult szerkezet
<b>egyenértékűség</b>	biológiai egyenértékűség	összehasonlító vizsgálatokkal igazolt biológiai hasonlóság
<b>terápiás alkalmazhatóság</b>	referencia-gyógyszer minden jóváhagyott indikációja további klinikai ellenőrző adatok nélkül engedélyezhető	minden egyes indikációhoz igazolni kell a hatásosságot és a biztonságosságot

Az első biológiailag hasonló gyógyszerkészítmény forgalomba hozatalát az Egyesült Államokban 2015. március 6-án engedélyezték (Sandoz gyógyszergyár Zarxio márkanévű készítménye). Ez a készítmény a filgrasztim, egy kolóniastimuláló faktor, bioszimiláris változata.

A gyógyszergyártás folyamatos fejlődésének köszönhetően újabb és újabb fogalmak bevezetésére kerül sor a biológiai gyógyszerek körében. A biobetter készítmények egy originális biológiai gyógyszer vagy egy biológiailag hasonló gyógyszer „feljavított” változatai, amely legtöbbször jobb tolerálhatóságot (pl. ritkább vagy enyhébb mellékhatásokat) jelent. Ugyanakkor, ezt az eredményt általában a szerkezet módosításával lehet elérni, amely a hatásmechanizmust nem befolyásolja. A „mee-too” készítmények bár önállóan fejlesztett, mégsem valódi originális gyógyszerek, mivel terápiás alkalmazásuk megegyezik valamely, már engedélyezett biológiai gyógyszerkészítménnyel. Esetükben sem fizikai-kémiai, sem biológiai hasonlóságot nem lehet kimutatni más biológiai készítmény hatóanyagával. Ilyen típusú gyógyszerkészítmények engedélyeztetése önállóan, teljesen különálló eljárásban történik.

## 10. Gyógyszeres interakciók

### 10.1. A gyógyszeres interakciók jelentősége

Gyógyszeres interakciók alatt azokat a helyzeteket értjük, amikor egyszerre két vagy több farmakon van jelen az élő rendszerben, és legalább az egyiknek valamely hatása eltér a várttól egy másik hatóanyag jelenléte miatt. Ez az eltérés legtöbbször a hatás intenzitásában jelenik meg, de előfordul, hogy monoterápiában nem tapasztalt hatás jelenik meg egy interakció miatt. Az eredeti értelmezés csak hatóanyagokra vonatkozott, ám az utóbbi időben az interakció fogalmát kiterjesztették a gyógyszer-étel és gyógyszer-étrendkiegészítő viszonyokra is.

Általában törekszünk a monoterápiára, részben éppen az interakciók elkerülése miatt. Gyakoriak azonban azok a helyzetek, amikor elkerülhetetlen a több hatóanyag egyidejű alkalmazása, ami egyben a gyógyszeres interakciók kialakulásának lehetőségét is jelenti. Egyes felmérések szerint a hospitalizációk 3%-a, az adverz reakciók kb. 15%-a ilyen interakciók miatt történik, ami a gyógyszeres együtthatások veszélyeire hívja fel a figyelmet. Ugyanakkor az interakció lehetőséget is jelent, amit ki kell használnunk a terápia cél érdekében. Nagyon gyakoriak azok a helyzetek, melyekben egy hatóanyagra nem kapunk kielégítő mértékű választ. Ilyenkor az optimálisan megválasztott interakció lehet a sikeres terápia kulcsa. A több hatóanyag jelenlétéből származó kockázat csökkentése és a lehetséges kedvező együtthatások kihasználása feltételezi az interakciók pontos ismeretét.

A gyógyszeres interakciókkal kapcsolatban gyakori az a pontatlan értelmezés, miszerint ha két hatóanyag fokozza egymás hatását, akkor szinergizmusról beszélünk, ha a szerek csökkentik egymás hatását, akkor pedig antagonizmusról. Valójában a kölcsönösség nem feltétlenül érvényesül, az esetek egy részében csak az egyik hatóanyagnak van önállóan is detektálható hatása, így annak módosulásáról nem beszélhetünk. A diszulfiram fokozza az etanol rossz közérzetet okozó hatását, de önálló hatással nem rendelkezik, így nem módosíthatják egymás hatását. A kölcsönösség azért sem biztos, mert két hatóanyag között egyszerre lehet szinergizmus és antagonizmus is. A morfin számos egyéb hatása mellett obstipációt okoz és összehúzza a pupillát. Az atropin – szintén egyéb hatásai mellett – obstipációt okoz és kitágítja a pupillát. Ezek alapján a két hatóanyag között szinergizmus van az obstipáció tekintetében, míg a szemhatásokban antagonizmus lép fel. Egy interakció definiálásakor a két hatóanyag mellett meg kell adnunk az érintett hatást is.

## 10.2. A gyógyszeres interakciók felosztása

Az interakciókat több szempont alapján is csoportosíthatjuk, valamennyi felosztásnak vannak előnyei és korlátai. Az egyik felosztás azon alapul, hogy az effektus módosulása a gyógyszerhatás mely fázisában alakul ki. Így kialakulhat interakció a hatóanyagok felszívódása, megoszlása, metabolizmusa vagy kiürülése során. Ha két hatóanyagból komplex képződik a gasztrointesztinális rendszerben, akkor mindkét hatóanyag felszívódása és hatása csökken (pl. tetraciklinek és *per os* adott vas-sók). A szubkután adott hatóanyag felszívódása és ezen keresztül a hatása is lehet jelentősen gátolt vagy fokozott lokális vazokonstriktor, ill. hialuronidáz mellett. Egy hatóanyag megoszlása is változhat egy másik farmakon jelenléte miatt. Sok hatóanyagnak azért nincs központi idegrendszeri hatása, mert nem hatolnak át a vér-agy gáton, ami jelentős részben ABC-transzportereknek köszönhető. Mivel ezek a transzporterek farmakológiailag befolyásolhatók, egyes hatóanyagok idegrendszerbe történő bejutása is módosítható. Az obstipánsként használt loperamid egy idegrendszeri hatásokat nem mutató ópoid, mivel az ABCB1-transzporter működése miatt nem jut be a központi idegrendszerbe. Ha kombináljuk ABCB1 inhibitorral (pl. kinidin), akkor át fog jutni a vér-agy gáton és morfin-szerű központi idegrendszeri hatásokat is ki fog váltani (pl. légzőközpont depresszió). A diszulfiram és etanol interakciója klasszikus példa a metabolizmus során kialakuló interakcióra. A renális dipeptidáz inhibitor cilasztatin jelentősen fokozza az enzim által metabolizált imipenem antibiotikus hatását, a kombináció bevált a gyakorlatban. A kiválasztás fázisában is jelentős interakciók történhetnek. A tubuláris szekréciót végző transzportereken (pl. organikus anion transzporter, OAT) kialakulhat kompetíció két hatóanyag között, ami az elimináció elhúzódásához vezet. Így pl. a metotrexát plazmakoncentrációja magasabb lesz nem szteroid gyulladásgátlók alkalmazása mellett. Az ilyen interakció lehet kedvező hatású is: a penicillinek OAT általi kiválasztása lassabb lesz OAT-gátló probenecid hatására, így az antibiotikus hatás is fokozódik. Az interakciók jelentős része a receptorhoz történő kötődés során jön létre, ezeket célszerű külön tárgyalni.

Egy további felosztás szerint a gyógyszeres interakció lehet farmakokinetikai vagy farmakodinámiás. A farmakokinetikai interakcióban a farmakon hatása azért módosul, mert a farmakokinetikai viselkedése változik meg a másik hatóanyag jelenléte miatt. A fokozott vagy csökkent koncentráció kimutatható a keringésben, vagy a célszövetben. Ilyen az összes interakció, ami a felszívódás, a metabolizmus vagy az exkréció fázisában jön létre. Az ilyen interakciók jelentős részében a résztvevő szereknek nincs közös hatásuk; egy metabolikus

enzim vagy egy transzporter inhibitora önállóan nem váltja ki azt a hatást, ami a megváltozott kinetikájú szerre jellemző. Ha a megváltozott hatás nem magyarázható a farmakon megváltozott szöveti vagy plazmakoncentrációjával, akkor farmakodinámiás interakció jött létre. Jellemző, hogy ez utóbbi esetben mindkét farmakon rendelkezik az indikációt lehetővé tevő hatással (pl. két antihipertenzív szer kombinációja). A farmakodinámiás interakció során a szerek farmakokinetikai viselkedése nem tér el a monoterápiában tapasztalható viselkedéstől. A harmadik felosztás alapja a gyógyszerhatás változásának iránya: ha egy farmakon hatása fokozódik egy másik hatóanyag jelenlétében, akkor szinergizmusról, csökkent hatás esetén antagonizmusról beszélünk. Mindkét típusú interakció az együtthatás mechanizmusa alapján altípusokra különíthető. Jelen tananyagban ezt a felosztást használjuk a részletes feldolgozásra. Fontos belátni, hogy a felosztás a megértést segíti, maguk az interakciók a rendszerezéstől függetlenek. Egy adott interakciót mindhárom felosztásba el lehet helyezni: ha a gyomorban komplexet képez egy tetraciklin antibiotikum és egy fémion, az a felszívódás fázisában kialakuló farmakokinetikai interakció lesz és antagonizmus.

### 10.3. Szinergizmusok

#### 10.3.1. Additív szinergizmus

Az additív szinergizmus legfontosabb ismérve, hogy a résztvevő hatóanyagok azonos hatást váltanak ki azonos mechanizmussal (pl. nem szteroid gyulladásgátlók). Mivel ugyanahhoz a molekuláris szintű támadásponthoz (pl. receptorhoz, enzimhez, ioncsatornához) kötődnek, a kombináció hatása a külön-külön mérhető hatások összege. A közös hatásmechanizmus további következménye, hogy a kombinációval elérhető maximális hatás nem nagyobb, mint az egyik vagy másik szer maximális hatása. Ezek alapján az additív szinergizmus gyakorlati jelentősége beszűkült, a mai terápiás protokollok nem javasolják az azonos hatásmechanizmusú szerek kombinációját. Természetesen vannak kivételek: egy gyorsan ható és egy tartós hatású készítmény vagy hatóanyag kombinálható, ha a gyors és tartós hatás a cél. Az additív szinergizmusnak akkor volt nagy jelentősége, amikor rosszabbul tolerálható szerekből állt a gyógyszerkincs. Ekkor egy kívánt főhatás kiváltható volt monoterápiával jelentős mellékhatásokkal vagy additív szinergizmussal. Utóbbi esetben eltérő mellékhatású szereket kombináltak, így csak a főhatások adódtak össze, jöllehet több mellékhatás alakult ki. Így pl. terápiás adagban az acetilszalicilsav gyomorirritációt okoz, a fenacetin pedig nefrotoxikus. Ha mindkettőből a napi dózis felét adjuk, akkor elérjük a kívánt

analgetikus hatást, de mindkét mellékhatás jóval kisebb mértékben alakul ki. A mai gyógyszerkincs szinte kizárólag olyan hatóanyagokból áll, melyekkel biztonságos monoterápiát lehet végezni, így nincs szükség az additív szinergizmus kiváltására.

### 10.3.2. Potenciáló szinergizmus

A potenciáló – vagy potenciózó – szinergizmust gyakran alkalmazzuk napjaink gyógyszeres terápiájában. Legfőbb vonásai a következők:

- az interakcióban érintett hatóanyagok eltérő támadásponton hatnak;
- az eredő hatás meghaladja a külön-külön meghatározható hatások összegét;
- kombináció hatásmaximuma meghaladja mindkét hatóanyag hatásmaximumát.

A potenciáló szinergizmusnak két esetét különítjük el:

- Mindkét farmakon rendelkezik a közös hatással, de azt eltérő mechanizmussal fejti ki. Két monoterápiában is alkalmazható antihipertenzív szert gyakran kombinálunk, ha egy hatóanyag nem váltja ki a kívánt hatást. A szereket általában együtt adjuk, de a szinergizmus módját könnyebb belátni egymás utáni alkalmazás esetén. Ha az egyik antihipertenzív szert (pl. egy adrenerg receptor antagonistát) emelkedő dózisban adjuk míg el nem érjük a hatásmaximumot. Ha ekkor adjuk a másik hatóanyagot (pl. egy diuretikumot) szintén emelkedő dózisban, akkor annak hatása – mivel a két szer hatásmechanizmusa eltérő – ráépül az elsőként adott szerére, így fokozott hatást és fokozott hatásmaximumot kapunk. Hasonlóan szinergizáló kombinációkat rendszeresen alkalmazunk számos indikációban, így pl. az asztma, a diabétesz és a daganatos betegségek kezelésére.
- A potenciáló szinergizmusok másik esetében monoterápiában adva csak az egyik hatóanyag rendelkezik az indikációban kívánt hatással, de ez a hatás a kombinációban jelentősen fokozódik. A leggyakoribb ok a hatásért közvetlenül felelős farmakon kinetikai viselkedésének megváltozása a másik hatóanyag jelenléte miatt. Az antimikotikus és CYP3A4 inhibitor ketokonazol nem csökkenti a vérnyomást, de gátolja a vele együtt adott dihidropiridinek (pl. amlodipin) first pass effektusát és későbbi metabolizmusát. Mindez pedig nagyobb biológiai hasznosulást és fokozott antihipertenzív hatást eredményez. A lopinavir egy CYP3A4 által gyorsan eliminált antiretrovirális szer. Rendszerint kombinálják egy másik antiretrovirális szerrel, a ritonavir alacsony dózisával, melyben jelentős antivirális hatása nincs, de gátolja a

CYP3A4 enzimet, ezzel fokozza a lopinavir hatását. Az alkoholizmus kezelésére használt diszulfiram nem rendelkezik önálló központi idegrendszeri hatással, de gátolja az etanol lebomlását, ami az etanol fokozott neurotoxikus hatásához vezet. A klinikai gyakorlatban számos ezekhez hasonló, farmakokinetikai mechanizmusú potenciálós szinergizmust használunk ki.

## 10.4. Antagonizmusok

### 10.4.1. Kémiai antagonizmus

A kémiai antagonizmusok során a két hatóanyag közötti interakció egy kémiai módon leírható reakció, ami élő rendszer nélkül is létrejön. A reakció terméke legtöbb esetben egy komplex vagy csapadék, melyben a részt vevő egyik vagy mindkét hatóanyag elveszíti hatását. Ha az antikoaguláns heparin hatását fel kell függeszteni, antidótumként protamin-szulfátot adunk. A heparin egy erősen savas poliszacharid, a protamin-szulfát egy bázikus polipeptid, így a két makromolekula antikoaguláns hatással nem rendelkező csapadékot képez. Érdekes, hogy a protamin-szulfát önmagában szintén antikoaguláns hatású, így adagját mindig a neutralizálandó heparin alapján kell számítani. Komplexképző szerek – pl. tetraciklin antibiotikumok – és vas együttadása esetén mindkét hatóanyag felszívódása jelentősen csökken. Nehézfémek antidótumaiként hasonló kelétképzőket használunk, a képződött komplexekben gyorsabb a nehézfém eliminációja.

### 10.4.2. Biológiai antagonizmus

A biológiai antagonizmusokban az a közös, hogy létrejöttükhöz *in vitro* vagy *in vivo* élő rendszerre van szükség. Heterogén csoport, amit funkcionális és specifikus antagonizmusokra osztunk, utóbbin belül kompetitív és nem-kompetitív antagonizmust különítünk el.

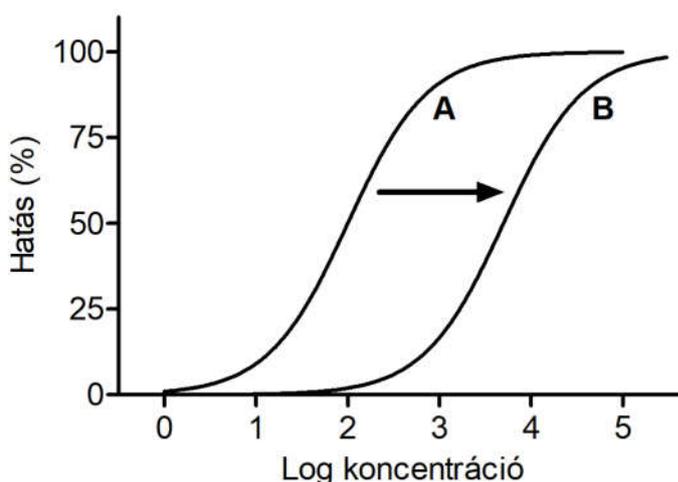
### 10.4.3. Funkcionális antagonizmus

A funkcionális antagonizmusban két hatóanyag ellentétes irányban hat egy élettani funkcióra, más-más támadásponton. Így pl. szervezetben nagy mennyiségben felszabadult hisztamin a saját H<sub>1</sub> és H<sub>2</sub> receptorain hatva csökkenti a vérnyomást, sokkos állapotot is okozhat. Ha ez bekövetkezik, adrenalinnal normalizáljuk a vérnyomást, ami  $\alpha$ -adrenerg

receptorokon hatva vazokonstriktiót okoz. Fontos, hogy a két farmakon egy élettani paraméterre hat ellentétes módon, minden további hatás változatlan marad. Így pl. a hisztamin gyomorsav-szerkrécióra gyakorolt hatása, ill. az adrenalin aritmogén effektusa változatlanul érvényesül. Hasonló interakció alakul ki a szimpatomimetikumok és a paraszimpatolitikumok között.

#### 10.4.4. Kompetitív antagonizmus

Kompetitív antagonizmus esetén a két hatóanyag – az agonista és az antagonistá – ugyanahhoz a receptorhoz kötődik reverzibilis módon. Mivel kölcsönösen kiszoríthatják egymást a receptorkötésből, a hatóanyagok koncentrációja és affinitása határozza meg a receptorhoz való kötődésüket. Minél nagyobb koncentráció és az affinitás, annál nagyobb mértékben kötődik az adott szer a receptorhoz. Mivel a receptorok száma véges, a két hatóanyag vetélkedik a kötőhelyért. Az antagonistá esetében a specifikus aktivitás értéke 0, azaz a szer nem indukál biológiai választ önmagában. A kompetitív antagonistá hatását csak egy ugyanazon receptoron ható agonista jelenlétében, az agonistára adott válasz módosulásával tudjuk kimutatni. Kompetitív antagonistá jelenlétében az agonista dózis-hatás görbéje párhuzamosan jobbra tolódik. A jobbra tolódás mértékét az antagonistá koncentrációja és affinitása határozza meg (10.1. ábra).



10.1. ábra. Egy agonista koncentráció-hatás görbéje önmagában (A) és egy állandó koncentrációban alkalmazott kompetitív antagonistá jelenlétében (B).

Az eltolódás párhuzamos jellegéből következik, hogy antagonistá jelenlétében is ki lehet váltani bármilyen mértékű hatást, csak az agonista koncentrációját meg kell növelni. Ezt a következő képlettel írhatjuk le:

$$n[A] = [A] + \frac{[A][B]}{K_{DB}} \quad 10.1$$

ahol  $[A]$  az agonista,  $[B]$  a kompetitív antagonistá koncentrációja,  $K_{DB}$  az antagonistá affinitását leíró disszociációs konstans,  $n$  pedig a jobbrtolódást leíró paraméter, az ún. dózishányad. A dózishányad azt mutatja meg, hogy antagonistá jelenlétében hányszorosára kell növelnünk az agonista koncentrációját ahhoz, hogy megkapjuk az antagonistá bevétele előtti választ. A 10.1 egyenlet egyszerűsíthető:

$$n = 1 + \frac{[B]}{K_{DB}} \quad 10.2$$

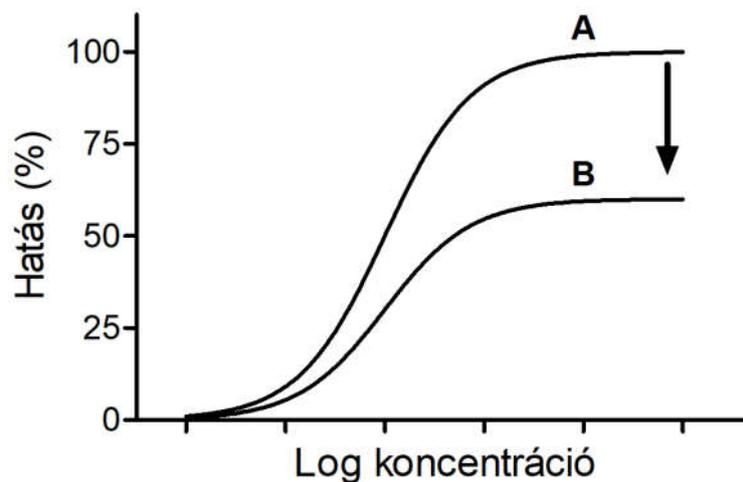
Ennek értelmében a dózishányad nem függ az agonista koncentrációjától. Ez a grafikus megközelítésből is megállapítható: a párhuzamos jelleg miatt a görbe minden pontja azonos mértékben tolódik el, függetlenül az eredeti helyzettől. Ha a 10.2 egyenletet megoldjuk  $n=2$ -re, akkor a  $[B]=K_{DB}$  összefüggést kapjuk. Vagyis az a kompetitív antagonistá koncentráció, ami mellett éppen kétszeresni kell az agonista koncentrációját ahhoz, hogy megkapjuk az antagonistá nélküli választ, megadja az antagonistá disszociációs konstansát. Az affinitás jellemzésére kompetitív antagonisták esetében is a disszociációs konstans negatív logaritmusát használjuk. A  $K_{DB}$  negatív logaritmusát  $pA_2$  értéknek nevezzük. A  $pA_2$  értéket mérési eredményekből számítjuk az ún. Schild-egyenlet segítségével:

$$pA_2 = pA_x + \log(x - 1) \quad 10.3$$

ahol  $pA_x$  annak a kompetitív antagonistá koncentrációnak a negatív logaritmusa, ami mellett  $x$ -szeresére kell növelni az agonista koncentrációját ahhoz, hogy megkapjuk az antagonistá nélkül kapott farmakológiai választ. A terápiás gyakorlatban nagyszámú kompetitív antagonistát alkalmazunk: ilyenek pl. a  $\beta$ -adrenerg antagonisták, az antihisztaminok és a dopamin antagonisták.

### 10.4.5. Nem-kompetitív antagonizmus

A nem-kompetitív antagonista részben hasonlóan viselkedik a kompetitív antagonistához képest: kötődik a receptorhoz, de azon nem vált ki választ. A nem-kompetitív antagonista viszont irreverzibilisen kötődik a receptorhoz, onnan agonista – függetlenül a koncentrációtól – nem szorítja ki. Az érintett receptorok reaktivációja csak új receptorok szintézisével valósulhat meg. Minél nagyobb nem-kompetitív antagonista koncentráció hatott a rendszerre, a receptorok annál nagyobb aránya telítődött és vált ezzel inaktívvá. Az aktiválható receptorszám csökkenésével az agonista által kiváltható hatásmaximum csökken, amit a dózis-hatás görbén maximum depresszióként láthatunk. Minél nagyobb a nem-kompetitív antagonista koncentrációja és affinitása, annál nagyobb mértékű a maximum depresszió (10.2. ábra).



10.2. ábra. Egy agonista koncentráció-hatás görbéje önmagában (A) és egy állandó koncentrációban alkalmazott nem-kompetitív antagonista jelenlétében (B).

A nem-kompetitív antagonista affinitását a  $pD_2'$  írja le: annak az antagonista koncentrációnak a negatív logaritmus, ami az agonista hatásmaximumát 50%-al csökkenti. Ekkor a receptorok fele nemkompetitív antagonistával telített, így az intakt – hatást közvetítő – receptorok aránya 50%. A  $pD_2'$  mérési eredményekből számítható:

$$pD_2' = pD_x + \log(x - 1) \tag{10.4}$$

ahol  $pD_x$  az  $x$  mértékű depressziót okozó nem-kompetitív antagonista negatív logaritmus,  $x$  az antagonista nélkül és annak jelenlétében mérhető hatásmaximumok hányadosa. Kevés nem-

kompetitív antagonistát tartunk számon, az  $\alpha$ -adrenerg antagonisták között ilyen a fenoxibenzamin és a dibenamin. Ezeket a terápiában ma nem használjuk.

#### 10.4.6. Egyéb interakciók

A gyógyszeres interakció értelmezését az utóbbi időben kiterjesztették minden olyan helyzetre, amikor egy farmakon hatása megváltozik egy exogén anyag jelenlétében. Ez utóbbi jellemzően élelmiszer vagy étrendkiegészítő komponense. Nagyszámú étel-gyógyszer interakciót leírtak, amelyek közül kiemelendő a grapefruit és a CYP3A4 enzim által metabolizálódó hatóanyagok viszonya, mint a legismertebb példa. Az enyhe depresszió kezelésére használatos *Hypericum perforatum* kivonat egyes komponensei indukálják a máj metabolikus enzimeit, így számos hatóanyag hatásának csökkenése várható.

Vannak interakciók, melyek során egy élő kórokozóra ható szer spektruma változik meg egy másik hatóanyag jelenlétében. A penicillinekkal szembeni rezisztencia egyik lehetséges oka a kórokozó által termelt  $\beta$ -laktamáz, ami elbontja az antibiotikumot. Ilyen esetekben a penicillin kombinálható  $\beta$ -laktamáz inhibitorral, ami ugyan nem rendelkezik antibakteriális hatással, de gátolja az antibiotikumot metabolizáló enzimet, így annak antibakteriális spektruma kiszélesedik. Az ampicillin-szulbaktám kombinációt gyakran használjuk bakteriális infekciók kezelésére.

Az interakciók egy kisebb csoportjában egy farmakon hatása fizikális behatás következtében változik meg. Az onkológiai gyakorlatban gyakori a kemoterápia és a sugárkezelés kombinációja, amitől fokozott tumorelleses hatást várunk. Egyes tumorok kezelésének újabb lehetősége az ún. fotodinamikus terápia. Ennek során a beteg kap egy hatóanyagot, ami önállóan nem fejt ki markáns hatást. Lokális megvilágítás hatására viszont toxikus metabolitokat generál, ami szöveti károsodáshoz vezet. Az optimalizált megvilágítás hivatott biztosítani a beavatkozás szelektivitását, vagyis azt, hogy ez a reakció csak a tumorszövetben történjen meg.

## 11. Gyógyszerek hatását befolyásoló tényezők

A gyógyszerek által kiváltott hatásokat külső (pl. táplálkozás, dohányzás, alkoholfogyasztás stb.) és belső (pl. életkor, nem, testsúly, genetika stb.) tényezők befolyásolhatják. Az egyénre szabott, hatékony gyógyszeres terápiánál figyelembe kell venni

ezeket a faktorokat és ezeknek megfelelően ajánlott módosítani a dózisokat és kiválasztani a terápia során használt hatóanyagokat.

## 11.1. Életkor

### 11.1.1. Idősek

A szakirodalom sokféle felosztást tartalmaz az élet szakaszaira. Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) meghatározását alapul véve az időskor, vagy öregkor 75 év felett kezdődik, az ennél fiatalabbak csak idősödők, vagy öregedők, a 90 évesek és a náluk korosabbak az agdok.

Farmakokinetikai változások:

Abszorpció: Az évek előrehaladtával olyan fiziológiás változások mennek végbe a gasztrointesztinális (GI) rendszerben, amelyek befolyásolhatják a gyógyszerek felszívódását. Csökken a GI motilitás, a szplachnikus területek vérátáramlása és a gyomorsav szekréció (gyomor  $\text{pH} > 4,5$ ) is, de ezek a változások *per os* gyógyszerbevitelnél általában nem okoznak jelentős változásokat a felszívódásában. Kivétel lehet a B12-vitamin, a kalcium és vas felszívódásának csökkenése a vékonybélből. Azonban jelentősebb mértékben befolyásolhatja az abszorpciót többféle hatóanyag/gyógyszer együttes használata. Ilyen lehet például az az eset, amikor két farmakon egymással komplexet képez és ezzel gátolják egymás felszívódását pl. tetraciklin, kinolon antibiotikumok interakciója kalcium tartalmú antacidokkal, vas készítményekkel, vagy káliummal.

A tápláltsági hiányállapotok, GI műtétek (gyomor, bélszakasz eltávolítása) is befolyásolhatják az abszorpciót. Sokszor a gyomor teltsége is befolyásolja a felszívódást, ezért javasoljuk bizonyos gyógyszerek használatát étkezés előtt (az előző étkezés után legalább 2 órával, illetve a bevétel után legalább fél óráig még nem szabad enni), étkezés után (étkezés után 1 órával, de még nem 2 órával) vagy étkezés közben. Étkezés előtt érdemes azokat a hatóanyagokat használni, amelyekkel gyors hatást szeretnénk elérni pl. láz-és fájdalomcsillapítók, továbbá amelyeknek a felszívódását a gyomorsav és/vagy az emésztőnedvek csökkenthetik, pl. antibiotikumok, vizelethajtók, biszfoszfonátok, vaskészítmények. A penicillineknek az egy időben történő étkezés hatására 50 százalékkal csökkenhet a felszívódása.

Étkezés után a gyomor savtartalma csökken, motilitása fokozódik, ilyenkor érdemes bevenni a savérzékeny gyógyszereket, vagy amelyek irritálhatják a gyomornyálkahártyát (pl.

NSAID). Étkezés alatt a gyomor savtartalma megnő, és a mozgása lelassul. Azokat a gyógyszereket hasznos ilyenkor használni, amelyek felszívódását a táplálék elősegíti, vagy a gyógyszer felszívódása a gyomor nyálkahártyáján keresztül jelentős (pl. fenitoin, karbamazepin).

A bőrön keresztüli gyógyszerbevitelt befolyásolja a bőr szerkezetének változása az idős korról. A bőrben levő zsír raktározódása és a csökkent epidermális barrier funkció miatt nő a permeabilitás mind a vízdékony, mind a zsírdékony hatóanyagokkal szemben.

A tüdőn keresztüli gyógyszerbevitelnél fontos szempont, hogy a tüdő anatómiája és élettana megváltozik az életkorral. Csökken az alveoláris felület, a tüdő elaszticitása, az alveoláris kapillárisok térfogata, ami a ventilációs/perfúziós és a tüdő diffúziós képességének csökkenésével jár. Sajnos kevés vizsgálat ismert a tüdőn keresztüli gyógyszer adminisztráció és az életkor közti összefüggésre.

Disztribúció: A gyógyszerek megoszlását befolyásolhatja az idős korra kialakuló kevesebb mennyiségű plazma albumin, a viszonylag kisebb izomtömeg, a csökkent összvízter és a nagyobb testzsírtartalom. A megnövekedett zsírtartalom miatt a lipofil hatóanyagok (pl. diazepam, amitriptilin, lidokain) megoszlási térfogata megnő, akár 20-40%-kal. Ezáltal hatásuk elhúzódóvá válhat, sok esetben a szokásos dózissal a beteg aluldozítottá válik. Gyakran depókat képeznek ezek a hatóanyagok, ahonnan újra felszabadulhatnak és tovább nyújthatják a farmakológiai hatást. A hidrofil hatóanyagok szérumszintje megnövekszik és ezáltal farmakológiai hatásuk is fokozott lesz. Az idős korban gyakran használt diuretikus terápia tovább csökkentheti a vízdékony farmakonok megoszlási térfogatát, így növelve toxicitásukat (pl. antiaritmiás szerek, digoxin).

A plazma albumin koncentrációjának kb. 20%-os redukciója figyelhető meg idős korban a májműködés csökkenése miatt, ami a szabad gyógyszer-koncentrációk emelkedéséhez vezet. Ez különösen olyan hatóanyagok esetében okoz problémát, amelyek erősen kötődnek a plazmafehérjékhez (pl. barbiturátok, szalicilátok, warfarin, szulfonamidok, acenokumarol, fenitoin, petidin). Ezzel szemben az  $\alpha$ 1-savas glikoprotein mennyisége nő, ezáltal a hozzá kapcsolódó farmakonok (pl. lidokain, propranolol) szabad frakciója csökken, ami hatáscsökkenéshez vezethet.

Metabolizmus: A máj tömege, térfogata és vérellátása fiziológiásan csökken a kor előrehaladtával. A csökkent véráramlás miatt gyakran változik a first pass hatás is. Különösen igaz ez a  $\beta$ -blokkolókra és a verapamilra. A máj metabolizmus I. fázisának működése csökken, míg a fázis II. konjugációs reakcióinak aktivitása nem változik.

Elimináció: A vese tömege, a glomerulusok száma, nagysága és vérátáramlása folyamatosan romlik az öregedés során. A renális paraméterek 20 éves kortól 10 évenként körülbelül 10%-kal csökkennek. A strukturális változások a glomeruláris filtrációs ráta csökkenését okozzák. Azoknál a vegyületeknél (pl. ciprofloxacín, digoxin, furoszemid, penicillin) ahol a renális exkréció jelentős ez toxikus hatásokat okozhat. A beteg korának figyelembevételével a kreatinin clearance-t az alábbi képlettel (Cockroft és Gault, 1976) számíthatjuk ki férfiakra. Nők esetében az eredményt 0,85-tel szorozni kell.

$$\text{Kreatinin clearance} = \frac{(140 - \text{életkor}) \cdot \text{testsúly (kg)}}{72 \cdot \text{szérum kreatinin koncentráció (mg/dL)}} \quad 11.1$$

Farmakodiámiás változások:

Az évek múlásával bizonyos receptorok érzékenysége pl.  $\beta$ -adrenerg receptorok szenzitivitása csökkenhet ezáltal csökkentve a  $\beta$ -blokkoló vérnyomáscsökkentők hatását. A  $\beta$ -blokkolók hatáscsökkenését okozhatja az időskorban jelentkező alacsony reninszint is. A  $\beta_2$ -adrenerg receptorok szenzitivitásának csökkenése fokozza a szérum noradrenalin szintet, ami csökkenti az  $\alpha_2$ -preszinaptikus receptorok aktivitását és fokozza a noradrenalin felszabadulást. A fentiekből következik, hogy időskori hipertónia kezelésére nem javasolt a  $\beta$ -blokkoló terápia. Más receptorok pl. GABA<sub>A</sub>, ópioid receptor érzékenysége viszont fokozódhat és így fokozódik a rajtuk kialakuló hatás is.

Egyes receptorok (pl. hisztamin, kolinerg, dopaminerg (D<sub>2</sub>) receptorok) száma csökkenhet idős korban, ezért az itt ható antagonisták hatása fokozódik (pl. dimenhidrinat, oxibutinin). Az életkorral összefüggésben csökkenhet az endogén mediátorok szintézise is ezáltal az antagonisták hatás nő. Ez figyelhető meg metoklopramid, haloperidol, flufenazin terápiában.

### 11.1.2. Gyermekek

Az amerikai Élelmiszerbiztonsági és Gyógyszerészeti Hivatala (FDA) besorolása alapján az alábbi csoportokat különböztetjük meg a gyermekek között: újszülött (születéstől az első hónapig), csecsemő (1 hónapos kortól 2 éves korig), gyermek (2-12 éves kor között) és serdülő (12-16 éves kor között). A gyermekek gyógyszerelés szempontjából fokozott odafigyelést jelentő csoport, mivel élettani paramétereik eltérnek a felnőttekétől, általában nem kezelhetők a felnőtteknél megszokott dózissal.

A testtömeg és a testfelület (BSA) az első évben igen gyorsan változik, így az individuális terápia kialakításánál ezt mindig figyelembe kell venni. Ennek figyelembevételére lehet használni az alábbi képletet (Ritschel-Kearns) a dózis kalkulációnál.

Ha  $V_d \geq 0,32$  l/kg:

$$\text{Dózis (gyermek)} = \frac{\text{testtömeg (kg)}}{70 \text{ kg}} \cdot \text{felnőtt dózis} \quad 11.2$$

Ha  $V_d < 0,32$ /kg:

$$\text{Dózis (gyermek)} = \frac{\text{testfelület (m}^2\text{)}}{1,73 \text{ m}^2} \cdot \text{felnőtt dózis} \quad 11.3$$

Farmakokinetikai változások:

Abszorpció: A szájon át adott gyógyszerkészítményeknél figyelembe kell venni, hogy születéskor a gyomor pH a benne levő alkalikus kémhatású magzatvíztől semleges (pH 6-8). Néhány órán belül ez jelentősen csökken és pH 2-3 között marad. Koraszülöttek esetében nem ilyen gyors a változás, az első 24 órában 4 körül marad a gyomor pH-ja.

A savérzékeny hatóanyagok biohasznosulása jobb, míg a gyenge savaké rosszabb a gyerekekben a felnőttekhez viszonyítva. A fenobarbital, amoxicillin, cefalosporin antibiotikumok és a fenitoin abszorpciója is elhúzódó lehet csecsemőknél. A szérum penicillinszintje (savérzékeny) viszont koraszülötteknél magasabb volt, mint az időre születetteknél. Ezt a magasabb gyomor pH-val és a gyengébb vesefunkcióval magyarázhatjuk. A gyomor és bélmotilitás lassú és irreguláris, ezért számos gyógyszer alacsonyabb felszívódási sebességű lesz, és hosszabb időt vesz igénybe a csúcskoncentráció elérése gyermekekben. A bőrön keresztüli felszívódás gyorsabb újszülötteknél és csecsemőknél, ami azért lehetséges, mert vékonyabb a stratum corneum (szaruréteg), valamint nagyobb a bőrön keresztüli perfúzió és az epidermis (felhám) hidráltsága. Bőrön keresztüli adagolásnál fontos figyelembe venni, hogy a testfelület testtömeghez viszonyított aránya nagyobb, mint felnőttekben. A bőr gyengébb barrier funkciója miatt gyakrabban fordul elő mérgezés gyermekekben bőrön keresztüli gyógyszeradagolásnál: például a lidokain görcsöket okozhat, a kortikoszteroidok (pl. klobetazol, betametazon) mellékvesekéreg atrófiát, a jódt hipotireózist, a hexaklorofén neurotoxicitást.

Intramuszkuláris injekciónál a gyógyszerfelszívódást nagymértékben befolyásolja a test víztartalma, az izomtömeg, izomperfúzió és az izmok összehúzódása. Az izmok vérellátása általában rosszabb, az izomtömeg kisebb, nagy a test víztartalma és a csecsemőknek enyhe izom-összehúzódásaik vannak, így a gyógyszerfelszívódást nehéz megjósolni, bizonytalan.

A gyógyszerek rektális alkalmazása igen gyakori gyermekek esetében, ahol az abszorpció passzív diffúzióval történik membránon keresztül. A legjobban azok a hatóanyagok hasznosulnak, amelyek lipidoldékonyak és kevésbé ionizáltak. Vizsgálatok felhívják a figyelmet arra, hogy a végbéltartalom, az eltérő pH és végbélnyálkahártya felülete közötti különbség egyéenként különböző felszívódást eredményezhet.

Disztribúció: Újszülöttekben és csecsemőkben a víztér nagysága és az extracelluláris víz mennyisége akár 20%-kal is nagyobb a felnőttekéhez viszonyítva, különösen igaz ez a koraszülöttekre. A zsírszövet relatív mennyisége viszont kevesebb. Kivételt képeznek a cukorbeteg anyák gyermekei, ahol több a zsírszövet. A víztér túlsúlya miatt megnő a vízdékony farmakonok megoszlási térfogata (pl. aminoglikozidok esetében a  $V_D=0,4-0,5$  L/kg, szemben a 0,25 L/kg felnőtt értékkel, így alacsonyabb lesz a plazma koncentrációjuk ugyanannál a dózissal). Ezzel szemben a zsírodékony gyógyszerek (pl. diazepam) kisebb térfogatban nagyobb hatást fognak kifejteni.

A plazmafehérje koncentráció alacsonyabb gyermekkorban, így azoknak a gyógyszereknek a szabad gyógyszer szintje, amelyek nagymértékben kötődnek fehérjékhez (pl. diazepam, fenitoin, szalicilátok, ampicillin) megemelkedik és hatásuk, mellékhatásuk fokozódhat. Az újszülöttekben megnövekedett endogén anyagok, mint például a bilirubin és a szabad zsírsavak, is kiszoríthatják a gyógyszereket az albumin kötőhelyeiről. Ezzel szemben egyes gyógyszerek, mint például a ceftriaxon és a szulfametoxazol, a bilirubint szoríthatják ki az albumin kötőhelyekből és hiperbilirubinémiát, sárgaságot és kernicterust eredményezhetnek.

Metabolizmus: A gyógyszereket metabolizáló enzimek többsége (pl. CYP2E1, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19) jelen van születés után, de különböző mértékben aktívak, ami folyamatosan változik a felnőtté válásig. Aktivitásuk nem lineárisan fokozódik. A CYP3A7 enzimet a magzati máj termeli, és az újszülöttekben a legaktívabb enzim, majd később eltűnik. A CYP1A2 enzim viszont nincs jelen születéskor, csak 1-3. hónapban kezd termelődni. A koffein a CYP1A2 szubsztrátja, és gyakran használják újszülöttek, koraszülöttek apnoéjának kezelésére. A CYP1A2 megjelenése előtt a koffein más úton metabolizálódik (CYP2E1, CYP3A enzimeken keresztül), és a vesén keresztül ürül ki. A felezési ideje 3–4 nap, míg felnőtteknél kb. 5 óra. A hosszú felezési idő miatt telítő dózist kell alkalmazni annak érdekében, hogy a steady-state koncentráció minél hamarabb megvalósuljon.

A II. fázis enzimjei közül az UDP-glükuronil-transzferáz (UGT) a gyógyszerek kb. 35%-ának eliminációjáért felelős (pl. paracetamol, morfin). Az UGT a magzati élet 24. hetében megjelenik és aktivitása folyamatosan növekszik 10 éves korig. A morfint főként az UGT2B7

metabolizálja, morfin-3-glükuronid (M3G) és morfin-6-glükuronid (M6G) lesz belőle. A morfinnak és a M6G metabolitnak ópiát agonista, míg az M3G-nek antagonistá hatása van. A koraszülötteknél az UGT izoenzimek változó termelődése miatt a metabolizmus több antagonistá hatású M3G-t eredményez. Ezért magasabb morfinkoncentráció szükséges a megfelelő szedáláshoz és fájdalomcsillapításhoz koraszülötteknél. Az UGT enzimek éretlensége okozta a kloramfenikol antibiotikum nem megfelelő metabolizmusát és toxicitását, ami az 1960-70-es években újszülöttkori halálozást eredményezett, ez volt az úgynevezett „grey-baby” szindróma.

Kiválasztás: Újszülöttekben, csecsemőkben a GFR és a tubuláris szekréció csökkent, így azoknak a gyógyszereknek, amelyek leginkább vesén keresztül ürülnek megnövekszik az eliminációs félideje (pl. antibiotikumok). A vesefunkció érése folyamatos és 1 éves korra teljessé válik. A vizelet pH-ját csecsemőknél alacsonyabbnak találták, mint felnőtteknél. Ez azt mutatja, hogy a gyenge savak reabszorpciója nő és gyenge bázisoké csökken csecsemőkben.

## 11.2. Elhízás

A testsúly változása befolyással lehet a gyógyszerek abszorpciójára, megoszlására és eliminációjára. A hatóanyag tulajdonságaitól függően eredményezhet aluldozírozás vagy túlidozírozást, ami a mellékhatások felerősödéséhez vezethet. A testsúly meghatározásának különféle számítása lehetséges, amit a 11.1. táblázat foglal össze.

11.1. táblázat. A testtömeg meghatározásának lehetőségei.

Testtömeg fajták	Kiszámítási módok
BMI - testtömeg index	testtömeg (kg)/magasság (m <sup>2</sup> )
IBW - ideális testsúly (kg)	Férfi: 50 + 2,3 x [(magasság (inch)-60] Nő: 45,5 + 2,3 x [(magasság (inch)-60]
	vagy Férfi: magasság (cm)-100 Nő: magasság (cm)-110
TBW - tényleges testsúly (kg)	a mért testtömeg
Adj. BW – korrigált testtömeg (kg)	IBW + 0,4 x (TBW-IBW)
LBW – zsírmentes testtömeg (kg)	Férfi: (9270 x TBW) / (6680 + 216 x BMI) Nő: (9270 x TBW) / (8780 + 244 x BMI)

**Abszorpció:** A gyomortartalom ürülése lassabb túlsúlyos egyéneknél, ez az orálisan alkalmazott gyógyszerek jobb felszívódását eredményezheti. Az intravénás adagolás kivitelezése problémás lehet a vénák rossz hozzáférhetősége miatt. A szubkután adott gyógyszerek felszívódása rosszabb a nem megfelelő vérellátás miatt. Intramuszkuláris adagolásnál a túl rövid tű okozhat problémát, mivel azzal nem érhető el túlsúlyos betegeknél az izomszövet és ez rontja a felszívódást.

**Disztribúció:** A zsírdékony farmakonok megoszlási térfogata nagyobb elhízott betegekben, ezt érdemes figyelembe venni a dózis meghatározásakor, mivel a  $c_{max}$  értéke alacsonyabb lesz. A lipofil farmakonok (pl. benzodiazepinek, triciklusos antidepresszánsok) gyakran akkumulálódnak a zsírszövetben és onnan újra felszabadulva elnyújtott hatást hoznak létre. Érdemes megemlíteni, hogy túlsúlyos egyéneknél a szöveti perfúzió is rosszabb a normál testsúlyúakhoz képest.

**Metabolizmus:** Az I. fázis enzimjei közül a CYP3A4 aktivitása csökkent túlsúlyosokban, ami szignifikánsan befolyásolhatja például a karbamazepin lebontását, de nincs jelentős hatással a midazolám és a ciklosporin lebontására. Az elhízottakban a fokozott CYP2E1 enzim működése befolyásolta a klorzoxazon, enfluran, sevofluran, halotán metabolizmusát. CYP2E1 enzimen keresztül metabolizálódnak a ketontestek, zsírsavak és az alkohol is. Elhízottakban megemelkedik a szabadgyökök szintje, fokozódik a lipidperoxidáció, ami májkárosodáshoz vezethet. A CYP2D6 (pl. neivolol), CYP1A2 (pl. teofillin, koffein), CYP2C9 (glimepirid, ibuprofen, fenitoin) aktivitása is enyhén emelkedik.

A II. fázis konjugációs aktivitása is változik, az uridin-difoszfát-glükuronil-transzferáz (UDT) az exogén és endogén anyagok kb. 50%-ának lebontásában vesz részt. Elhízott betegeknél szignifikánsan fokozódott a lebontás ezen az útvonalon (pl. a paracetamol, oxazepam, lorazepam).

**Elimináció:** Vizsgálatok bizonyították, hogy azoknak a gyógyszereknek, amelyek a glomerulusokon filtrálódnak (pl. vankomicin, enoxaparin, dalteparin) nagyobb lett a clearance túlsúlyos személyekben. Prokain, ciprofloxacín és a ciszplatin esetében fokozódott a tubuláris szekréció is. A tubuláris reabszorpció viszont csökkent. Összességben elmondható, hogy az elhízás, normális veseműködésnél, társbetegségek nélkül fokozta a gyógyszerek clearance-t. A lipidoldékony gyógyszerek eliminációs felezési ideje viszont hosszabb, így felhalmozódhatnak a túlsúlyosokban.

### 11.3. Nemek közötti különbségek

**Abszorpció:** A nők esetében fiziológiásan alacsonyabb a gyomorsav szintje és hosszabb a GI tranzitidő. Emiatt a savas környezetet igénylő gyógyszerek (pl. antibiotikumok) biológiai hozzáférhetősége kisebb lehet. A hosszabb GI tranzit fokozhatja a gyógyszerek, például a metoprolol felszívódását. A nők kisebb légzési térfogata – az inhalációs bevétel esetén – a gyógyszerek alacsonyabb biológiai hozzáférhetőségét eredményezheti.

**Disztribúció:** A nőkben a zsírszövet aránya általában nagyobb, mint a férfiakban, így a lipofil gyógyszerek, mint például a benzodiazepinek, ópiátok hatása elnyúlt lehet, mivel raktározódhatnak, és újra megoszlanak. A hidrofил anyagok nőkben a magasabb kezdeti plazmakoncentrációt és nagyobb hatást válthatnak ki, mivel kisebb térfogatban oszlanak meg, pl. az alkohol.

**Metabolizmus:** A CYP enzimek többségének (pl. CYP1A2, CYP2B6) és a II. fázis enzimjeinek aktivitása magasabbak férfiakban, mint nőkben. Kivétel a CYP2D6 és a CYP3A4, amelyeknek aktivitása nőknél magasabbak és a terhesség alatt ez tovább növekszik. Ezen enzimek működését és expresszióját az ösztrogének és az androgének is szabályozzák (11.2. táblázat).

11.2. táblázat. A testtömeg meghatározásának lehetőségei.

Enzimek	Enzimaktivitás nemek közötti különbsége (F: férfi, N: nő)	Példák
CYP1A2	F>N	klozapin, olazapin
CYP2A6	N>F	nikotin, kumarin
CYP2B6	N>F vagy F>N (etnikai különbségek is lehetnek)	tamoxifen, bupropion
CYP2C9	F=N	imipramin, fenitoin
CYP2C19	F=N	imipramin, topiramát
CYP2D6	N>F	kodein, fluoxetin, haloperidol
CYP3A4	N>F	ciklosporin, eritromicin, nimodipin
UDP-glükuronil-transzferáz (UGT)	F>N	oxazepam, paracetamol
Szulfotranszferáz	F>N	paracetamol
N-acetiltranszferáz	F<N	izoniazid, hidralazin
Metiltranszferáz	F>N	L-dopa, azatioprin

Elimináció: A GFR értéke férfiakban magasabb, mint nőkben. Ezt különösen fontos figyelembe venni olyan esetekben, amikor a kreatinin-clearance alapján számítják ki szűk terápiás tartományú (pl. digoxin) vagy toxikus mellékhatású (pl. aminoglikozid antibiotikumok) gyógyszerek dózisait.

Nőknél a gyógyszerhatás kialakulását befolyásolhatja a terhesség és a kombinált fogamzásgátlók használata is. Fogamzásgátlók csökkentik a plazma albumin szintjét, ezáltal emelik a szabad gyógyszer koncentrációt, fokozhatják a hatást. A CYP enzimek működését gátolhatják és fokozhatják is, az UGT aktivitást fokozzák. Hasonlóan jelentős hormonális változást okozhat a menopauza vagy a menopauza alatti hormonpótlás. Ezzel szemben a felnőtt férfiakban az androgének plazmaszintje állandó nincs jelentős hatással a gyógyszerek farmakokinetikájára.

#### 11.4. Terhesség

A terhesség alatti élettani változások jelentősen befolyásolhatják a gyógyszerek farmakokinetikai paramétereit, ami terápiás szempontból meghatározó lehet.

Abszorpció: Terhesség alatt a megemelkedett progeszteronszint késlelteti a gyomor ürülését és elnyújtja a vékonybél tranzitidejét ezáltal megváltoztatja a gyógyszerek biohasznosulását. Nő a gyomor pH (pH 5,6), ami fokozhatja a gyenge savak (pl. acetil-szalicilsav) ionizációját és csökkenti azok felszívódását, míg a gyenge bázisokét (pl. koffein) fokozhatja. Az orális gyógyszerfelszívódást csökkentheti a hányinger és hányás a terhesség korai szakaszában. Klinikai vizsgálatok szerint a gyomor-bélrendszeri változások a terhesség alatt általában minimálisan befolyásolják a legtöbb orálisan használt gyógyszer biohasznosulását és terápiás hatását, különösen az ismételt adagolás esetén.

A gyógyszerek tüdőn keresztüli felszívódása fokozódik a terhesség alatt, mivel a szív megnövekedett teljesítménye növeli a gyógyszerek abszorpciós sebességét az alveolusokban. Az extracelluláris víz magasabb szintje és a bőr fokozott vérátáramlása javítja a felszívódást és megváltoztathatja a bőrön használt lokális készítmények eloszlását.

A megnövekedett perifériás perfúzió fokozhatja az intramuszkuláris gyógyszerek felszívódását.

Disztribúció: A terhesség alatti zsír felhalmozódása fokozhatja a lipofil gyógyszerek szöveti raktározását, ami elhúzódó gyógyszerhatásokhoz vezethet. A terhesség alatt megnövekszik az intravaszkuláris (plazma térfogat) és az extravaszkuláris (mellek és méh) víztartalom. Ez nagyobb teret biztosít a hidrofil gyógyszerek eloszlásához, ami csökkenti aktív

koncentrációjukat. Az albumin és az  $\alpha$ 1-savas glükoprotein szintjének csökkenése a terhesség alatt magasabb szabad gyógyszer szintekhez vezethet például a szalicilátok és a diazepam esetében. Előfordulhat, hogy ezt a megnövekedett szabad gyógyszer szintet a gyorsabb máj biotranszformáció vagy a vesén keresztüli elimináció ellensúlyozza. A plazmafehérjékhez való kötődés csökkenése fokozza a kis molekulatömegű, lipofil molekulák placentán keresztüli átjutást is.

**Metabolizmus:** A terhesség alatt folyamatosan emelkedő szexuáliszteroidok fokozzák a CYP enzimek (CYP3A4: 50-100%, CYP2A6: 54%, CYP2D6: 50%, CYP2C9: 20%-os aktivitás fokozódás) és a II. fázis enzimjeinek (UGT: 200%-os aktivitás fokozódás) a mennyiségét és aktivitását. Ez jelentősen fokozza a gyógyszerek metabolizmusát. Kivételt képez a CYP2C19 (pl. gliburid, citalopram, diazepam, omeprazol, pantoprazol, propranolol), CYP1A2 (pl. theofillin, klozapin, olanzapin, ondanszetrón) és a NAT2 (pl. koffein) amelyeknek csökken az aktivitása terhesség alatt.

**Elimináció:** A fokozott vese-véráramlás és a megnövekedett GFR (első trimeszterben 50% -kal magasabb, és a terhesség utolsó hetéig folyamatosan növekszik) terhesség alatt fokozhatja egyes gyógyszerek (pl. lítium, cefazolin, klindamicin) eliminációját (11.3. táblázat).

11.3. táblázat. Terhesség alatti fiziológiás változások hatása a farmakokinetikai paraméterekre.

Fiziológiai változás	Farmakokinetikai következmény
Hányás, hányinger	csökkent abszorpció
GI motilitás	elhúzódo abszorpció
Megnövekedett testsúly	nő a megoszlási térfogat
Megnövekedett testzsír	nő a megoszlási térfogat lipofil gyógyszerek esetében
Megnövekedett plazmatérfogat	nő a megoszlási térfogat
Csökkent plazmafehérje koncentráció	nő a szabad gyógyszerkoncentráció
Megnövekedett hepatikus véráramlás	növekedett hepatikus clearance
Májenzim szintek változása	változó metabolizmus
Megnövekedett renális véráramlás	fokozott renális clearance
Fokozott glomeruláris filtráció	fokozott renális clearance
Placenta kialakulása	gyógyszermetabolizmus, megoszlási térfogat változás
Magzatvíz megjelenése	új megoszlási térfogat, gyógyszer felhalmozódás

### 11.4.2. A placenta

A méhlepény szabályozza a gyógyszermolekulák eljutását a magzathoz. Működésének pontos ismerete elengedhetetlen az anya és a magzat védelmében. A gyógyszerek átjutása a placentán főként passzív diffúzióval vagy aktív transzporttal történik, de előfordul facilitált diffúzió, fagocitózis és pinocitózis is, bár ezen utóbbi mechanizmusok lassúak és nem befolyásolják érdemben a gyógyszerek hatásait. A passzív diffúziót a következő tényezők befolyásolják:

- Molekula tömege. A placentán legkönnyebben a 250-400 Da-os molekulák jutnak át. A nagyobb molekula tömegűek, pl. inzulin, heparin biztonságosan használhatók a terhesség alatt, mivel méretük miatt nem tudnak átjutni a placentán.
- Lipidoldékonyság. A jobb lipidoldékonyság fokozza a placentán keresztüli átjutást.
- Ionizációs fok. Az ionizációs fok növekedésével romlik a placentán való átjutás.
- Molekulaszerkezet. Nagy, bonyolult szerkezetű molekulák nehezen jutnak át a méhlepényen.
- Fehérjekötés. A szabad gyógyszer-molekulák átjutása könnyebb a placentán.

Számos transzportfehérjét (ABC transzporterek) azonosítottak a méhlepényben. A gyógyszer efflux transzportereinek expresszióját transzkripciós faktorok és szteroid hormonok szabályozzák a terhesség alatt. A placentális transzportfehérjék csökkentik vagy megakadályozhatják a gyógyszerek magzati expozícióját, egyfajta védő hatást biztosítanak. Ezen fehérjék működését befolyásolhatjuk gyógyszeresen ezáltal növelve az esetleges káros magzati gyógyszerhatást. A legismertebb efflux fehérje a P-glikoprotein (P-gp, ABCB1), amelyet a terhesség 7. hetétől lehet kimutatni a placentában a terhesség végéig. Nagyon sok szubsztrátját (pl. HIV ellenes hatóanyagok, citotoxikus szerek, antibiotikumok, analgetikumok, antihisztaminok) igazoltak már, amelyeknek a magzathoz való jutását akadályozza meg. De lehetőség van P-gp inhibitorokkal pl. verapamil a transzporter működését gátolni és ezt ki lehet használni például HIV fertőzés kezelésében, hogy az anyának beadott gyógyszer eljusson a magzatiig. A P-gp inhibitoroknak több generációját ismerjük (pl. I. generáció: ciklosporin, verapamil, atorvasztatin, amlodipin; II. generáció: valsopodar, biricodar; III. generáció: tariquidar, zosuquidar) ezek nagy része egyelőre kísérleti fázisban. Terápiás szerepük a gyógyszerrezisztens tumorok terápiájában és az antibiotikum rezisztencia kezelésében lehet.

Mind az éretlen magzati máj, mind a méhlepény képes metabolizálni a gyógyszereket. A placenta termel CYP enzimeket (pl. CYP1A1, CYP2E1), amelyek részt vehetnek a gyógyszerek metabolizmusában.

Az I. és II. fázisú metabolikus reakciók megfigyelhetők a magzatban már a fogamzás után 8 héttel. Van olyan CYP enzim is, a CYP3A7, amely csak a magzati májban található meg, születés után aktivitása megszűnik.

A magzattól történő elimináció diffúzió útján történik az anyai rekeszbe. Sokszor a magzat a vizeletével kiválasztott gyógyszereket a magzatvízből vissza issza, így előfordulhat elhúzódo gyógyszerhatás kialakulása is.

## 11.5. Genetikai faktorok

A genetikai tényezők szerepét a gyógyszerek hatására a 12. fejezet foglalja össze.

## 11.6. Patológiás elváltozások

**Májbetegségek:** A máj fontos szerepet játszik a legtöbb gyógyszer farmakokinetikájában. A májműködési problémák befolyásolhatják a gyógyszerek metabolizmusát, az epe kiválasztást és a plazmafehérjék szintjét, ezáltal megváltoztatva az eloszlás és az elimináció folyamatát. A májcirrózis és a májelégtelenség megváltoztatja a gyógyszerek elsődleges hatását orális bevitel után, a nem megfelelő first pass mechanizmus miatt, ami a gyógyszerek plazmakoncentrációjának jelentős növekedéséhez vezethet.

Krónikus májbetegségekben a gyógyszereket metabolizáló enzimek aktivitása csökkent. Ezek a betegek érzékenyebben reagálnak bizonyos gyógyszerhatásokra (pl. az ópoid fájdalomcsillapítók központi idegrendszeri hatásaira, az NSAID-k vesekárosító mellékhatására.) Ezzel szemben a cirrhotikus betegekben csökkent a  $\beta$ -adrenerg receptor antagonisták és bizonyos diuretikumok terápiás hatása.

**Vesebetegségek:** A vesebetegségekben általában csökken a vese véráramlása, a glomeruláris filtráció és a tubuláris transzportfolyamatok. Ez csökkenti a vízoldható gyógyszerek és a gyógyszer metabolitok clearance-ét. Veseelégtelenségben nem megfelelő a hatóanyagok filtrációja és reabszorpciója. A plazmafehérje-kötés csökkenhet, mivel ezeknek a fehérjéknek nagyobb mennyisége ürül a vizelettel. A fentiek miatt nagyon fontos a vesebetegek

gyógyszeres terápiája során a kreatinin-clearance folyamatos ellenőrzése és a gyógyszerek adagjainak ehhez való igazítása (pl. a digoxin, lítium, gentamicin, pencillin stb.)

Táplálkozás: A táplálkozási hiányállapotok befolyásolják a plazmafehérje szintjét. Az alacsony fehérjekoncentráció nagyobb szabad gyógyszer frakciót eredményez, fokozott hatásokkal és toxicitással. A magas fehérjetartalmú, alacsony szénhidrátartalmú étrend felgyorsíthatja a gyógyszerek anyagcseréjét a májban. A fehérje- és kalóriahiányos étrend esetén pedig csökkenhet a mikroszómális fehérjék és az összes CYP450 enzim szintje.

Jól ismert, hogy a grapefruit lében jelen lévő furanokumarinok gátolják a CYP3A4-et, ezáltal növelik a CYP3A4 szubsztrátok (pl. midazolám, ciklosporin, lovasztatin, diltiazem stb.) orális biohasznosulását és mellékhatásait. A grapefruitlé nemcsak a CYP enzimek működését befolyásolja, de csökkentheti a levotiroxin felszívódását is. Ismert, hogy a depresszió kezelésében használt *Hypericum perforatum* tartalmú készítményeknek induktor hatása van több CYP enzimre (CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9) is, így befolyásolhatják az ezen metabolizáló gyógyszerek hatásait.

A lipidek a membránok szerkezetének szerves részét képezik, elengedhetetlenek az ezen membránokon található enzimrendszerek normál működéséhez. A csökkent zsír és esszenciáliszsírsav-diéták, böjtök csökkentik a mikroszómális rendszer aktivitását a máj endoplazmatikus retikulumában.

Magas zsírtartalmú étkezés során viszont a plazma szabad zsírsavszintje jelentősen emelkedhet. Ezek a molekulák gyakran kötődnek plazmafehérjékhez ezzel leszorítva az oda kötődött farmakonokat, így emelve a szabad gyógyszer szintet.

A B-vitaminok közül, a niacin (B3) és a riboflavin (B2), közvetlenül is részt vesz az mikroszómális enzimrendszer működésében, így hiányuk befolyással lehet a gyógyszermetabolizmusra. A-, E- és C-vitaminokra szükség van a membránok szintéziséhez és stabilitásához, továbbá az A-vitamin hiány alacsonyabb citokróm P450 aktivitást eredményez.

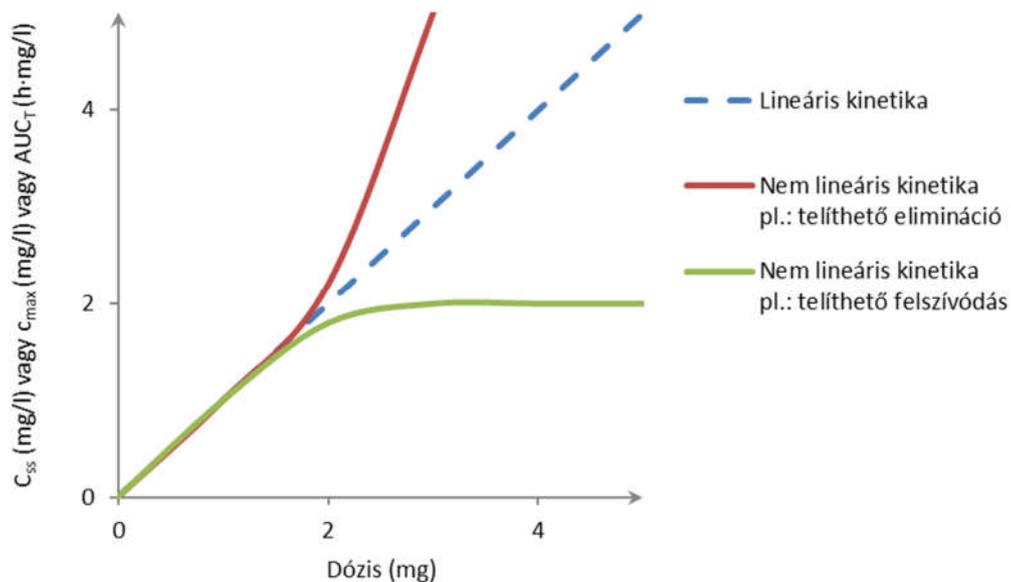
## 12. Nem lineáris farmakokinetika és terápiás gyógyszer szint monitorozás

### 12.1. Nem lineáris farmakokinetika

#### 12.1.1. A nem lineáris farmakokinetika jelentősége

A hatóanyagok túlnyomó része lineáris farmakokinetikát követ az alkalmazott terápiás koncentrációknál és az előző fejezetekben tárgyalt farmakokinetikai folyamatok is lineáris kinetikával jellemezhetőek. A lineáris kifejezés arra utal, hogy az egyensúlyi

plazmakoncentráció ( $c_{ss}$ ), a maximális plazmakoncentráció ( $c_{max}$ ) és a görbe alatti terület ( $AUC_T$ ) egyenesen arányosak a hatóanyag dózisával a hatóanyag beadása után bármely időpontban (12.1. ábra, kék szaggatott vonal). A linearitás annak következménye, hogy a hatóanyag diszpozíciójában szerepet játszó összes farmakokinetikai folyamat (felszívódás, megoszlás, metabolizmus, kiválasztás) elsőrendű kinetikájú és bizonyos farmakokinetikai paraméterek állandóak, azaz nem változnak a dózis változtatásával. Az elsőrendű reakciók sebessége arányos a hatóanyag koncentrációjával, bármely időpillanatban a jelen lévő hatóanyag konstans hányada szívódik fel vagy eliminálódik időegység alatt. A lineáris farmakokinetika másik elnevezése a dóziszfüggetlen kinetika rámutatva arra, hogy az eliminációs felezési idő ( $t_{1/2}$ ), a felszívódási vagy eliminációs sebességi állandó ( $k_a$ ,  $k_e$ ), az egésztest clearance ( $Cl_T$ ) valamint a megoszlási térfogat ( $V_D$ ) nem függenek a dózis nagyságától.



12.1. ábra. Az egyensúlyi plazmakoncentráció ( $c_{ss}$ ), a maximális plazmakoncentráció ( $c_{max}$ ) és a görbe alatti terület ( $AUC_T$ ) dóziszfüggése lineáris és nem lineáris farmakokinetika esetén.

A hatóanyagok egy kisebb részére az előbbi állítások nem érvényesek. Esetükben egy bizonyos dózis felett a plazmakoncentráció a vártnál nagyobb vagy kisebb mértékben változik a dózis növelésével és a  $t_{1/2}$ ,  $k_a$  vagy  $k_e$ ,  $Cl_T$  és  $V_D$  a beadott dózistól függően változnak. Az  $c_{ss}$ , a  $c_{max}$  és az  $AUC_T$  pedig nem egyenesen arányosan változnak a dózis növelésével, hanem annál kisebb, vagy nagyobb mértékben. Ez a jelenség nem lineáris farmakokinetika vagy dóziszfüggő

farmakokinetika, amely általában túladagoláskor fordul elő, de néhány hatóanyagra terápiás dózisoknál is jellemző. A nem lineáris farmakokinetika oka a felszívódás, plazmafehérjékhez való kötődés, metabolizmus vagy az aktív tubuláris transzport során valamely enzim katalizált vagy carrier mediált folyamat átmeneti telítődése. Telítődéskor a folyamatok kinetikája elsőrendűről nulladrendűre vált. Nulladrendű kinetika esetén az adott farmakokinetikai folyamat állandó sebességgel megy végbe és a hatóanyag növekvő koncentrációja azt nem befolyásolja, például egységnyi idő alatt a hatóanyag konstans mennyisége szívódik fel vagy eliminálódik.

Ha egy hatóanyag felszívódása a telíthető folyamat, akkor a telítődés után a felszívódás mértéke nem növekszik a dózis további növelésével és az egyensúlyi plazmakoncentráció, valamint az  $AUC_T$  az egyenes arányosságnál kisebb mértékben változik (12.1 ábra, zöld színű görbe). Erre példa az amoxicillin, a riboflavin vagy az aszkorbinsav aktív transzporterek általi felszívódása a gasztrointesztinális rendszerből. Ha a first pass metabolizmus telítődik – mint például nagyobb propranolol dózisok mellett –, akkor viszont a hatóanyag biológiai hasznosíthatósága megnövekszik.

A megoszlás során a hatóanyagok plazmafehérje kötődése telítődhet a terápiás koncentrációtartományon belül is, ekkor a szabad frakció nem lineárisan emelkedik a dózis növelését követően. A 12.1. táblázatban telíthető plazmafehérje kötődésű hatóanyagokra is láthatunk példákat. A metotrexát felvétele a sejtekbe és onnan történő kiáramlása is aktív transzport mechanizmus útján megy végbe, amelyek szintén telíthető folyamatok.

A farmakokinetikai paraméterek lineáristól eltérő dóziszfüggése számos metabolizmussal kapcsolatos okból eredhet. A fenitoin és teofillint metabolizáló CYP enzimek vagy a szalicilátot metabolizáló glicin és glükuronid konjugáció kapacitásának telítődése után a további dózisznövelés hatására a metabolizmus mértéke nem növekszik tovább, ami a plazmakoncentráció és az  $AUC_T$  érték egyenes arányosságnál nagyobb mértékű növekedéséhez vezet (12.1. ábra, piros színű görbe). Magas paracetamol dózisoknál a máj szulfát konjugációs kapacitása a 3'-foszfoadenozin-5'-foszfoszulfát (PAPS) kofaktor hiánya miatt kimerül és az oxidázok hatására fokozott mértékben képződik a hepatotoxikus N-acetil-p-benzokinon metabolit. Az etanol nagy része szekvenciális hepaticus oxidációval metabolizálódik az alkohol-dehidrogenáz és aldehid-dehidrogenáz enzimek által. A két metabolikus lépés  $NAD^+$  igénye nagymértékben meghaladja a máj  $NAD^+$  ellátását és a  $NAD^+$  hozzáférhetősége az etanol-metabolizmust óránként körülbelül 7-10 g-ra korlátozza. A karbamazepin és rifampicin enzimindukció révén mind a saját, mind más hatóanyagok metabolizmusát felgyorsíthatja, ami

miatt krónikus használatuk során csökken az ugyanazon dózishoz tartozó  $AUC_T$  érték és az érintett hatóanyagok felezési ideje. A portális keringés fokozódása nem lineáris módon növeli például a propranolol és verapamil biohasznosíthatóságát. Az diazepam plazmakoncentrációját dózisfüggően csökkenti a saját metabolitja, a hosszú felezési idejű nordazepam.

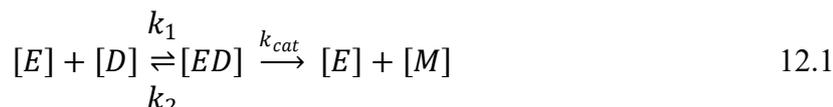
Ha a hatóanyag aktív tubuláris szekréciója a telíthető folyamat, akkor a dózis növelése a plazmakoncentráció egyenes arányosnál nagyobb mértékű növekedését okozza. Ha a tubuláris reabszorpció a telíthető folyamat, akkor a telítődés után plazmakoncentráció egyenes arányosnál kisebb mértékben növekszik. A vizelet pH változása szintén a farmakokinetikai paraméterek lineáristól eltérő változását okozhatja az előbb említett tubuláris folyamatok telítődése miatt. Nem lineáris kiválasztással jellemezhető hatóanyagok az 12.1. táblázatban láthatók.

12.1. táblázat. A nem lineáris farmakokinetika lehetséges okai.

Nem lineáris farmakokinetika oka	Hatóanyag
<b>Gasztrointesztinális felszívódás</b>	
Telíthető aktív uptake transzport	amoxicillin, riboflavin, aszkorbinsav
Oldhatóság (vagy kioldódás), limitált felszívódás	griseofulvin
Telíthető preszisztémás metabolizmus (first pass effektus)	propranolol
<b>Megoszlás</b>	
Telíthető plazmafehérje kötődés	fenilbutazon, lidokain, szalicilsav, fenitoin, warfarin, dizopiramid
Telíthető aktív transzport	metotrexát
<b>Metabolizmus</b>	
Telíthető metabolizáló enzimkapacitás	fenitoin, teofillin, szalicilát
Kofaktor limitált metabolizmus	paracetamol, etanol
Enzim indukció / autoindukció	karbamazepin, rifampicin
Megváltozott hepatikus véráramlás	propranolol, verapamil
Metabolit általi inhibíció	diazepam
<b>Renális kiválasztás</b>	
Telíthető aktív tubuláris szekréció	penicillin G, para-amino-hippursav
Telíthető tubuláris reabszorpció	riboflavin, aszkorbinsav
Megváltozott vizelet pH	savas, illetve bázikus karakterű hatóanyagok

### 12.1.2. Michaelis-Menten kinetika

A nem lineáris farmakokinetika klinikailag legfontosabb típusa a telíthető metabolizmus, vagy más néven kapacitás-limitált metabolizmus. A májban történő metabolizmus – mint enzimátikus folyamat – gyakran Michaelis-Menten kinetikával jellemezhető. Egy adott hatóanyag (D) metabolittá (M) történő enzim (E) katalizálta átalakulását az alábbi egyenlet szemlélteti:



Az enzim a szubsztrátjával, a hatóanyaggal gyors és reverzibilis lépésben egy intermedier komplexet képez (ED), majd az ED komplex disszociál és a hatóanyag lassú, irreverzibilis és sebesség-meghatározó lépésben metabolittá alakul, valamint az enzim regenerálódik, azaz új hatóanyagot köthet. A [D] a plazmafehérjéhez nem kötött hatóanyagkoncentráció a hepatocitákban, [E] a szabad enzimkoncentráció, [ED] a hatóanyag-enzim komplex koncentrációja, [M] a metabolit koncentráció,  $k_1$  és  $k_2$  az ED komplex asszociációs, illetve redisszociációs sebességi állandói, és  $k_{cat}$  az ED komplex disszociációs sebességi állandója [1/h].

A Michaelis és Menten által bevezetett, majd Briggs és Haldane révén továbbfejlesztett Michaelis-Menten egyenlet az alábbiak szerint írja le a metabolizmus sebessége ( $v$ , [mg/h]) és a májban lévő, nem kötött hatóanyagkoncentráció közötti összefüggést:

$$v = \frac{d[D]}{dt} = \frac{v_{max} \cdot [D]}{K_m + [D]} \quad 12.2$$

ahol  $v_{max}$  [mg/h] a metabolizmus maximális sebessége, amikor az összes enzim ED komplex formájában van jelen a rendszerben és  $K_m$  [mg/l] a Michaelis-Menten állandó, amely a három fent említett részfolyamat sebességi állandójából ered:

$$K_m = \frac{k_2 + k_{cat}}{k_1} \quad 12.3$$

Állandó pH, hőmérséklet és redox állapot mellett egy adott enzim-szubsztrát pár  $K_m$  értéke állandó.

Ha feltételezhető, hogy a hatóanyag megoszlása a májban gyors, akkor a hatóanyag szabad frakciójának koncentrációja a plazmában és a májban megegyezik. Továbbá, ha a szabad

frakció aránya nem változik a terápiás tartományban, akkor a 12.2 egyenletet a következő formában írhatjuk:

$$v = \frac{v_{max} \cdot c_p}{K_m + c_p} \quad 12.4$$

ahol  $c_p$  a hatóanyag plazmakoncentrációja [mg/l]. A 12.4 egyenlet szerint, ha a metabolizmus sebességét ábrázoljuk a plazmakoncentráció függvényében, telítési görbét kapunk (12.2. ábra). A görbe alakja azzal magyarázható, hogy csak véges mennyiségű enzim van jelen a rendszerben. Kezdetben a metabolizmus sebessége a hatóanyag koncentrációval egyenes arányban növekszik. Ahogy a hatóanyag plazmakoncentrációja tovább emelkedik, a metabolizmus sebessége már nem arányosan változik a plazmakoncentráció növekedésével. Végül kellően magas hatóanyag koncentrációknál elér egy maximum értéket és nem növekszik tovább. A plató szakaszon az összes enzim molekula ED komplex formájában van jelen, az enzimek kapacitása telítődött, a rendszer a maximális reakciósebességgel működik. Ha  $v = v_{max}/2$ , akkor a 12.4 egyenlet:

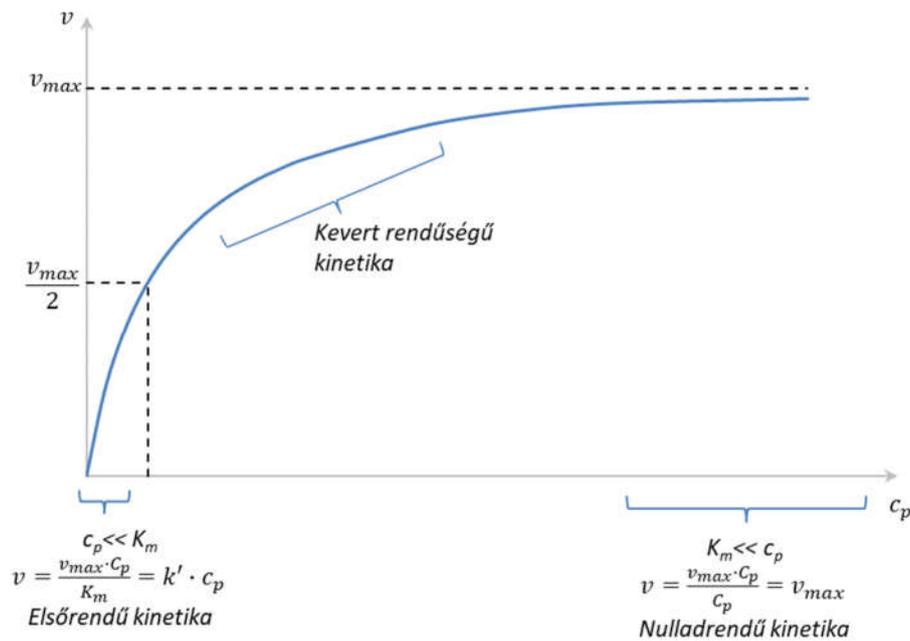
$$v = \frac{v_{max}}{2} = \frac{v_{max} \cdot c_p}{K_m + c_p} \quad 12.5$$

A 12.5 egyenletet átrendezve:

$$K_m + c_p = 2 \cdot c_p \quad 12.6$$

$$K_m = c_p \quad 12.7$$

Tehát a Michaelis-Menten állandó azt a hatóanyag koncentrációt jelenti, amelynél a reakció sebessége a maximális reakciósebesség 50%-a.



12.2. ábra. Michaelis-Menten kinetika: A metabolizmus sebessége és a hatóanyag plazmakoncentrációja közötti összefüggés.

A Michaelis-Menten állandó és a hatóanyag plazmakoncentrációjának viszonyától függően két esetet különböztetünk meg:

1. Alacsony hatóanyag koncentrációknál ( $c_p \ll K_m$ ) a szabad enzimek mennyisége feleslegben van a hatóanyag koncentrációhoz képest. Ilyen körülmények között a metabolizmus sebessége egyenesen arányos a plazmakoncentrációval, azaz a folyamat elsőrendű kinetikát követ. A 12.4. egyenlet nevezőjében a  $c_p$  elhanyagolható, valamint a  $v_{max}$  és  $K_m$  állandók  $k'$  állandóvá összevonhatók:

$$v = \frac{v_{max} \cdot c_p}{K_m} = k' \cdot c_p \tag{12.8}$$

A hatóanyagok terápiás plazmakoncentrációja általában sokkal kisebb, mint a  $K_m$  értéke, így az eliminációjuk mindvégig elsőrendű kinetikával történik (12.2. ábra).

2. Ha a hatóanyag koncentrációja jóval magasabb, mint a Michaelis-Menten állandó ( $K_m \ll c_p$ ), akkor minden enzim ED komplex formájában van jelen a rendszerben. A metabolizmus sebessége a maximumon működik ( $v_{max}$ ) és a hatóanyag koncentráció további növelésével a sebesség nem növekszik. A reakció kinetikája nulladrendű (12.2. ábra). Ekkor a 12.4. egyenletben a  $K_m + c_p \approx c_p$ , ezért:

$$v = \frac{v_{max} \cdot c_p}{c_p} = v_{max} \quad 12.9$$

A már említett etanol  $K_m$  értéke kb. 0,01 g% (100 mg/l), tehát a farmakológiai hatásért felelős plazmakoncentráció jóval meghaladja a  $K_m$  értéket. A fenitoin  $K_m$  állandója nagyfokú interindividuális variabilitást mutat; populációs átlaga kb. 4 mg/l, ami a terápiás tartományánál (10-20 mg/l) alacsonyabb.

E két szélsőséges eset között a metabolizmus nemlineáris és kinetikája kevert rendűségű (első- és nulladrendű).

### 12.1.3. Dózis számítás nemlineáris farmakokinetika esetén

Nemlineáris farmakokinetikát követő hatóanyagok esetében a dózis és az egyensúlyi plazmakoncentráció közötti összefüggést a  $v_{max}$  és a  $K_m$  szabályozza:

$$D = v_{max} \cdot \frac{c_{SS}}{c_{SS} + K_m} \cdot \tau \quad 12.10$$

ahol  $c_{SS}$  az egyensúlyi plazmakoncentráció [mg/l] és  $\tau$  az adagolási intervallum [h].

A terápiás dózis, illetve a  $c_{SS}$  számításához fontos a  $K_m$  és  $v_{max}$  paraméterek, valamint a befolyásoló tényezők ismerete. A  $v_{max}$  a jelenlévő enzim mennyiségének függvénye. Az enzim indukciója növeli, míg a működőképes hepatociták számát csökkentő májbetegségek (például cirrózis) pedig csökkentik a  $v_{max}$  értékét. A  $K_m$  egy disszociációs állandó és fordítottan arányos a hatóanyag enzimhez mutatott affinitásával, tehát a  $K_m$  növekedésével az affinitás csökken. A hatóanyag metabolizmusáért felelős enzim kompetitív gátlói növelik a hatóanyag  $K_m$  értékét. Ha valamilyen okból a hatóanyag szabad frakciója megnő, akkor teljes plazmakoncentráció nagyobb hányada léphet kölcsönhatásba az enzimekkel. Így a teljes plazmakoncentrációhoz mérten az affinitás növekszik, azaz a  $K_m$  csökken. A 12.2. táblázat a fenitoin példáján néhány olyan tényezőt mutat be, amelyek befolyásolhatják a  $v_{max}$  és  $K_m$  állandókat és szemlélteti, hogy a változások hogyan befolyásolják a fenitoin plazmakoncentrációját.

12.2. táblázat. A fenitoin  $K_m$  és  $v_{max}$  értékét befolyásoló tényezők és következményeik.

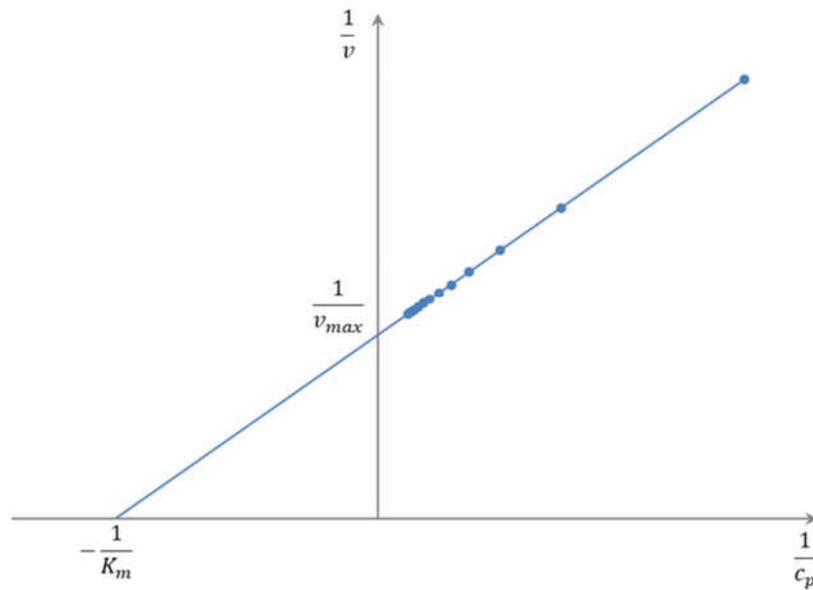
Paraméter	A paramétert befolyásoló tényezők	A paraméter változásának iránya	Eredmény
$v_{max}$	Enzim induktorok	↑	$c_p$ ↓
	Májbetegség (pl. cirrózis)	↓	$c_p$ ↑
$K_m$	Reverzibilis, kompetitív enzim inhibitorok	↑	$c_p$ ↑
	Leszorítás plazmafehérje kötésből, hypoalbuminémia	↓	$c_p$ ↓

#### 12.1.4. A $K_m$ és $v_{max}$ grafikus meghatározása

Számítástechnikai háttér hiányában a hiperbolikus görbeillesztés igen nehézkes és pontatlan adatokat szolgáltat. Ezért a Michaelis-Menten kinetika 12.4. alapegyenletének transzformálásával több olyan módszert is kidolgoztak, melyek a telítési görbét linearizálják, így egyszerű egyenes illesztéssel meghatározható a  $K_m$  és  $v_{max}$ . Ennek egyik módja a Lineweaver-Burk, vagy kettős reciprok ábrázolásmód. Ha felírjuk a 12.4 egyenlet reciprokát:

$$\frac{1}{v} = \frac{K_m + c_p}{v_{max} \cdot c_p} = \frac{K_m}{v_{max}} \cdot \frac{1}{c_p} \quad 12.11$$

Ha a reakciósebesség reciprokát ábrázoljuk a hatóanyag koncentráció reciproka függvényében, egyenest kapunk, melynek meredeksége  $K_m/v_{max}$ , az  $1/v$  tengelymetszete  $1/v_{max}$ , az  $1/c_p$  tengelymetszete pedig  $-1/K_m$  (12.3. ábra). A módszer hátránya, hogy a kettős reciprok ábrázolás miatt a legkisebb plazma koncentrációknál mért, nagyobb mérési hibával meghatározott pontok dominálnak az egyenes illesztésénél. Emiatt a  $v_{max}$  és a  $K_m$  meghatározása pontatlan lehet.

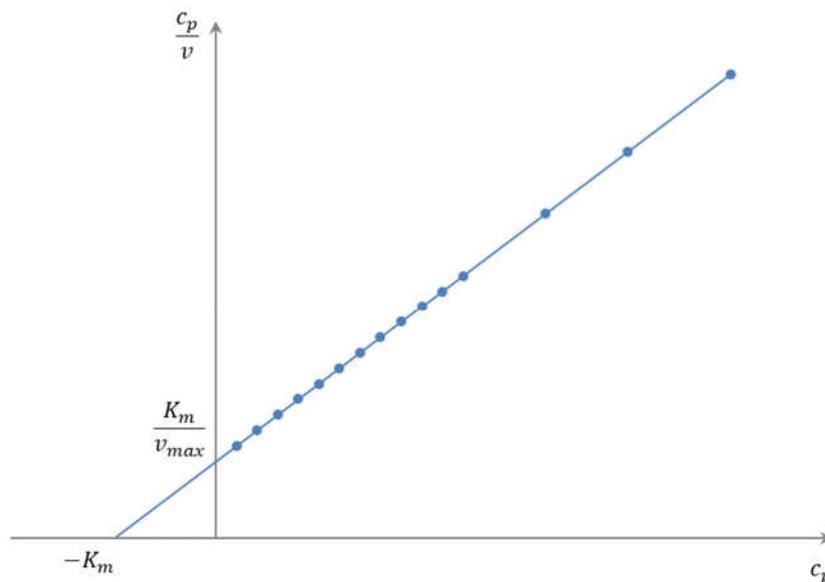


12.3. ábra. Lineweaver-Burk ábrázolásmód.

Pontosabb grafikus módszer a Hanes-Woolf (Hanes-Langmuir) ábrázolásmód. A 12.11 egyenletet  $c_p$ -vel megszorozva:

$$\frac{c_p}{v} = \frac{K_m}{v_{max}} + \frac{1}{v_{max}} \cdot c_p \tag{12.12}$$

A  $c_p/v$  hányadost ábrázolva a  $c_p$  függvényében szintén egyenest kapunk, melynek meredeksége  $1/v_{max}$ , a  $c_p/v$  tengelymetszete  $K_m/v_{max}$  és a  $c_p$  tengelymetszete  $-K_m$ .



12.4. ábra. Hanes-Woolf (Hanes-Langmuir) ábrázolásmód.

Ez a módszer egyenletes ponteloszlást biztosít, így az egyenes illesztés pontosabb eredményre vezet, mint a Lineweaver-Burk ábrázolás.

Napjainkban a mérési adatokból a két állandót erre alkalmas számítógépes programokkal számítják ki, amelyek a mérési hibák megfelelő statisztikai értékelését is elvégzik. A gyakorlatban a  $K_m$  és  $v_{max}$  meghatározása két vagy több adatképből a Ludden módszer szerint történik. Ismert nagyságú beadott dózis és adagolási intervallum mellett megméri a hatóanyag plazmakoncentrációját az egyensúlyi állapotban, amikor a hatóanyag bevitel sebessége megegyezik az elimináció sebességével:

$$R_a = \frac{D}{\tau} = \frac{v_{max} \cdot c_{ss}}{K_m + c_{ss}} \quad 12.13$$

ahol  $R_a$  a hatóanyag bevitel sebessége [mg/h], ami a beadott dózis ( $D$ , [mg]) és az adagolási intervallum ( $\tau$ , [h]) hányadosa;  $c_{ss}$  a hatóanyag egyensúlyi plazmakoncentrációja [mg/l]. A 12.13 egyenletből kifejezhető az egyensúlyi plazmakoncentráció:

$$c_{ss} = \frac{R_a \cdot K_m}{v_{max} - R_a} \quad 12.14$$

A 12.14 egyenletet átrendezve:

$$v_{max} - R_a = \frac{R_a \cdot K_m}{c_{ss}} \quad 12.15$$

$$R_a = v_{max} - \frac{R_a \cdot K_m}{c_{ss}} \quad 12.16$$

Legalább két különböző dózis – egyensúlyi plazmakoncentráció adatkép birtokában az  $R_a$ -t ábrázolva az  $R_a/c_{ss}$  függvényében csökkenő meredekségű egyenest kapunk, aminek a meredeksége  $-K_m$  és a tengelymetszete  $v_{max}$ . Ha ismert a beteg egyéni  $v_{max}$  és  $K_m$  értéke, akkor segítségükkel meghatározható az személyre szabott dózis.

## 12.2. Terápiás gyógyszer szint monitorozás

A megfelelő hatóanyag és gyógyszeradagolási forma kiválasztásán kívül a gyógyszeres kezelés sikere nagymértékben függ az ideális adagolási rend kialakításától is. A terápiában régóta alkalmazott és bevált gyakorlat az előírt dózis és adagolási intervallum módosítása a kezelendő személy tulajdonságai és a kapott biológiai válasz alapján.

### 12.2.1. Az optimális adagolási rend meghatározása

Az optimális adagolási rend meghatározása szempontjából a hatóanyagok három kategóriába sorolhatók.

A jelenleg alkalmazott hatóanyagok csak egy kis része rendelkezik biztonságosan széles terápiás tartománnyal, azaz atoxikus szer. Mivel a terápiás és a toxikus hatásokat kiváltó dózisok nagymértékben különböznek egymástól, az adagolási rend individualizálása szükségtelen. Ilyen széles terápiás tartományú hatóanyagok például a makrolid antibiotikumok, a  $\beta$ -laktám antibiotikumok és a benzodiazepinek.

A legtöbb hatóanyag terápiás tartománya viszonylag keskeny, ezen esetekben az adagolási rendet körültekintően kell megválasztani. Ha a hatóanyag dózisa és a terápiás vagy nemkívánatos farmakológiai hatások közötti összefüggés bizonyított és könnyen meghatározható, a dózis beállítható a hatóanyag vérszintjének ellenőrzése nélkül is. Például az antihipertenzív szerek hatása jól követhető a vérnyomás mérésével; az antikoaguláns terápia során a koagulációs idő, az antidiabetikumok alkalmazásakor pedig a szérum glükóz szint mérhető. A hatóanyagok túlnyomó többségénél az a gyakorlatban alkalmazott módszer, hogy a terápiát testtömegegységre vonatkoztatott standard dózissal kezdik, majd ezt az empirikusan meghatározott klinikai válasz alapján módosítják. Ezt a klinikai hatásig történő dózisztitrálásnak nevezik.

A hatóanyagok egy még kisebb csoportja esetén a gyógyszerhatás nem becsülhető meg előre a beadott dózis alapján és a farmakokinetikai paraméterek nagy interindividuális (egyének közötti) variabilitást mutatnak. Ezeknél a speciális eseteknél a fent említett dózis titrálás különböző okok miatt nem lehetséges. Az okok a következők lehetnek:

- A dózis és a terápiás hatás között nincs vagy gyenge a korreláció.

Ennek oka a nagyfokú egyének közötti farmakokinetikai variabilitás, így a hatóanyag egyensúlyi plazmakoncentrációja azonos dózis esetén nagyságrendekkel eltérő lehet. Az antiepileptikus hatású fenitoin metabolizáló CYP2C9 enzim polimorfizmusa miatt egyénenként változik a terápiás tartomány eléréséhez szükséges dózisa. A glomeruláris filtrációval eliminálódó aminoglikozid antibiotikumok farmakokinetikájára is jellemző a jelentős interindividuális variabilitás.

- A hatóanyag plazmakoncentrációja és a terápiás hatás és/vagy toxicitás között bizonyított összefüggés áll fenn.
- A hatóanyag szűk terápiás indexű.

Az amerikai Élelmiszer- és Gyógyszerellenőrzési Hivatal (FDA) definíciója szerint a szűk terápiás indexű hatóanyagok (narrow therapeutic index drugs, NTI drugs) olyan hatóanyagok, amelyek dózisának vagy vérkoncentrációjának kismértékű eltérései életveszélyes, illetve tartós vagy jelentős fogyatékossgot/keresőképtelenséget eredményező, súlyos terápiás kudarchoz és/vagy káros mellékhatásokhoz vezethetnek. Ezek a hatóanyagok az adagolás szempontjából kritikus készítmények (critical dosage drugs, CDD) részhalmozát alkotják. A minimum medián toxikus és a minimum medián terápiás plazmaszintjük közötti hányados kisebb, mint kettő ( $MTC/MEC < 2$ ). Ilyenkor a dózis vagy plazmakoncentráció kis mértékű változása már toxikus hatást válthat ki. Szűk terápiás indexű hatóanyagok például a szívglükozidok, a lítium, a teofillin, az aminoglikozid antibiotikumok és az immunszuppresszánsok.

- Az alapbetegség és a toxicitás tüneteit nehéz megkülönböztetni egymástól. Egyes antiaritmiás szerek például magas dózisban szívritmuszavart okozhatnak.
- A klinikai végpont rosszul definiálható, vagy a terápiás hatást nehéz előre jelezni. Ez különösen igaz, ha a nem kívánt eseményt előzünk meg a kezeléssel. Az immunszuppresszánsok általában ilyen szerek; szervtranszplantáció után nincs lehetőség a dózis titrálására. Ha az adag kevesebb, mint szükséges, a szerv kilöködik és ha a szükségesnél nagyobb, akkor toxikus tünetek alakulhatnak ki. A hagyományos antiepileptikumok túl magas dózisban nem jól tolerálhatók és ha alul dozírozzák a hatóanyagot, akkor előre nem látható módon jelentkeznek a rohamok, így nehéz megmondani a terápia hatékonyságát és a dózis beállítása emiatt hosszú időt vesz igénybe.
- A hatóanyag nem-lineáris farmakokinetikával jellemezhető. A fenitoin fő eliminációs útvonala a májban történő metabolizmus, döntően a CYP2C9 és kisebb mértékben a CYP2C19 enzim révén. A CYP2C9 enzim kapacitása terápiás tartományon belül is telítődik, így az adagolás és a plazmakoncentráció közötti összefüggés nem lineáris: kis dózis emelés aránytalanul nagy egyensúlyi plazmakoncentráció emelkedést okoz.

A fent említett esetekben a terápia felépítése különösen nagy kihívást jelent és az adott beteg számára legmegfelelőbb adagolási rend meghatározásához a dózis titrálástól eltérő megközelítésre van szükség. A személyre szabott terápia felépítésében fontos szerepet játszik a terápiás gyógyszer szint monitorozás (therapeutic drug monitoring, TDM).

A TDM a hatóanyagok meghatározott időközönként történő kimutatására alkalmazott klinikai gyakorlat, amely a betegségek gyógyítását, enyhítését vagy megelőzését szolgáló gyógyszeres terápia szabályozását támogatja. Fontos kiemelni, hogy a TDM nem csupán a hatóanyagok koncentrációjának mérését foglalja magában, hanem az ezekből kiszámított farmakokinetikai paraméterek és a kialakuló farmakodinámiás hatás összevetésével kapott adatok alapján a dózis folyamatos korrekcióját is jelenti. A TDM célja az egyéni adagolási rend optimalizálása és ezáltal állandó vérkoncentráció fenntartása, tehát egy „személyre szabott terápia” tervezése. Segítségével elemezhető a gyógyszer hatékonysága és biztonságossága, a hatás jobban tervezhetővé válik, így a mellék- és toxikus hatások minimalizálhatók.

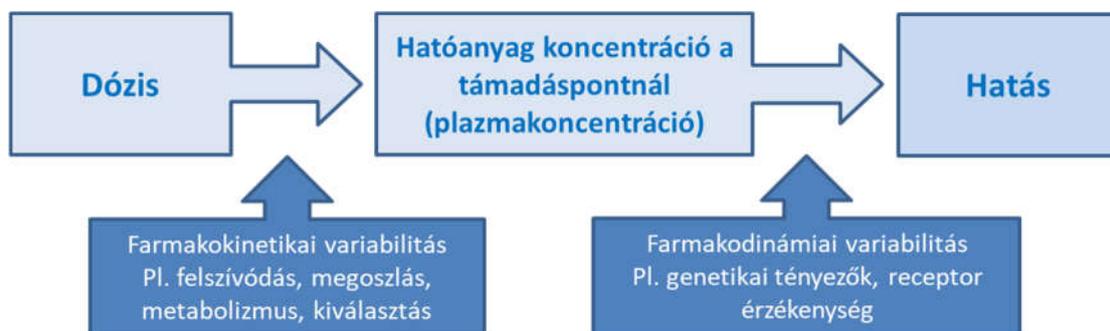
Buchthal 1960-ban kimutatta, hogy a fenitoin plazmakoncentrációja és az epilepsziás rohamkezelés mértéke szorosan összefügg egymással, majd 1967-ben Bastrup és Schou felismerte a lítium plazmakoncentrációja és farmakológiai hatása közötti korrelációt. Ezzel párhuzamosan szintén az 1960-as években jelent meg önálló tudományágként a klinikai farmakológia és ekkor lépett intenzív fejlődési szakaszba a farmakokinetika és a farmakodinámia. Miután az előzetes kutatási eredmények bebizonyították potenciális értékét, a terápiás gyógyszer szint monitorozást az 1970-es évek közepe óta rutinszerűen alkalmaznak a klinikai laboratóriumokban. A megfelelő analitikai módszerek hiánya azonban korlátozta a koncepció széles körű elterjedését. Az akadály az 1970-es évek második felében a kereskedelemben is elérhető, viszonylag egyszerű immunoassay módszerek fejlesztésével hárult el, mivel gyorsan megbízható és pontos eredményeket szolgáltatott, így a TDM alkalmazásának robbanásszerű növekedését eredményezték. Ekkorra rendelkezésre állt a megfelelő számítástechnikai háttér is a farmakokinetikai adatok elemzéséhez és a pontos dózis meghatározásához.

A korábban felsorolt speciális eseteken kívül indokolt lehet gyógyszer szintet monitorozni, ha a beteg főleg a májat vagy vesét érintő társbetegséggel rendelkezik, illetve ha valamilyen gyógyszerinterakció várható. A TDM alkalmas a feltételezett toxicitás, túladagolás diagnosztizálására, akár kábítószerrel való visszaélés meghatározására is. A terápia sikertelensége esetén a koncentráció méréssel pedig megkülönböztethető a nem megfelelően reagáló és a nem együttműködő beteg.

## 12.2.2. A TDM alapelve

Az előírt adagolási rend betartása a beteg compliance függvénye, majd a dózis bevétele után a hatóanyag felszabadul a gyógyszerkészítményből és a beadás helyéről a felszívódás során bekerül a keringésbe, ahol kialakul egy adott plazmakoncentráció. Majd megoszlik a szövetekben és eljut a támadáspontjához. A támadáspontnál kialakuló, plazmakoncentrációval arányos hatóanyag koncentráció felelős a biológiai hatásért. Mindeközben a párhuzamosan zajló metabolizmus és kiválasztás révén távozik a szervezetből. A gyakorlatban szinte lehetetlen a hatóanyag koncentrációját a támadáspontnál mérni, így az általánosan elfogadott nézet, hogy azt a könnyen hozzáférhető centrális rekeszből (például vénás vérből) határozzák meg.

A TDM elméleti háttere azon a feltételezésen alapul, hogy bizonyított összefüggés áll fenn a hatóanyag dózisa és a plazmakoncentrációja, valamint a plazmakoncentráció és a farmakodinámiai hatás között (12.5. ábra). A dózis és a plazmakoncentráció közötti kapcsolat változékony és bizonytalan; a farmakokinetikai folyamatok interindividuális variabilitása miatt ugyanazon dózis különböző egyéneknél lényegesen eltérő plazmakoncentrációkat válthat ki. A hatóanyag plazmakoncentrációja és hatása közötti kapcsolat jóval megbízhatóbb, hiszen ugyanaz a plazmakoncentráció többnyire ugyanazt a hatást váltja ki. Ennek ellenére előfordulhat, hogy a farmakodinámiai variabilitás (például genetikai tényezők, interakciók vagy egyéni receptorérzékenység) miatt a plazmakoncentráció és a hatás helyén kialakuló koncentráció között sem teljesen tökéletes a korreláció. Ezek alapján észszerűen belátható a TDM alapelve, miszerint a gyógyszerhatás szorosabb összefüggésben áll a hatóanyag plazmakoncentrációjával, mint az alkalmazott dózissal.



12.5. ábra. A hatóanyag dózisa és a hatása közötti összefüggés, és az azt befolyásoló farmakokinetikai és farmakodinámiai tényezők.

Előfordul, hogy a hatóanyag plazmakoncentrációja és a hatása között nincs korreláció és annak ellenére, hogy a hatóanyagok megfelelnek a TDM legtöbb kritériumának, a koncentráció mérés mégsem jár terápiás előnnyel. Prodrug szerek esetén, amikor a beadott hatóanyag metabolitja a biológiailag aktív vegyület, az anyagvegyület monitorozása értelmetlen. Más esetekben a hatóanyag intracellulárisan alakul át aktív formává, ilyenkor a plazmakoncentráció nem tükrözi a terápiás hatást (például egyes antiretrovirális hatóanyagok és perifériás vér mononukleáris sejtek). A TDM alkalmazhatósága akadályokba ütközik azon a hatóanyagokra vonatkozóan, amelyekkel szemben tolerancia alakulhat ki (például egyes narkotikumok és opioid fájdalomcsillapítók), mivel ilyenkor a terápiás tartomány változik a terápia során. Ezen túlmenően az akut vagy rövid távú kezelés esetén a gyógyszer szint monitorozás nem releváns.

12.3. táblázat. A leggyakrabban monitorozott hatóanyagok.

Farmakológiai csoport	Hatóanyag
Antiepileptikumok	fenitoin, karbamazepin, fenobarbitál, valproinsav; ritkán: gabapentin, lamotrigin
Szívglükozidok	digoxin, digitoxin
Antiarritmiás szerek	prokainamid, dizopiramid, kinidin, lidokain, amiodaron; ritkán: mexiletin, propranolol, verapamil
Antibiotikumok	aminoglikozid antibiotikumok: amikacin, gentamicin, tobramicin; glikopeptid antibiotikumok: vankomicin; ritkán: ciprofloxacín, kloramfenikol, izoniazid, etambutol
Bronchodilatátorok	teofillin
Pszichotróp szerek	lítium; ritkán: szertralin, paroxetin
Immunszuppresszánsok	ciklosporin, takrolimusz, szirolimusz, everolimusz
Daganatellenes szerek	metotrexát, doxorubicin

### 12.2.3. A terápiás gyógyszer szint monitorozás feltételei és gyakorlati kérdései

A TDM egyik alapvető feltétele a megfelelő módszerrel és a megfelelő időpontokban történő mintavétel. Mivel általában a mintákban a hatóanyag koncentrációja nagyon alacsony és a minta térfogata is korlátozott, egy kellően érzékeny analitikai módszer is szükséges a mérésekhez. Ezen kívül fontos a betegprofil, valamint a hatóanyag farmakológiai és

farmakokinetikai tulajdonságainak teljeskörű ismerete. A kapott eredmények pedig megfelelő informatikai háttér és szaktudás birtokában értelmezhetőek, hogy javaslatot lehessen tenni a dózis korrekciójára.

- Biológiai minta.

TDM során a hatóanyag koncentrációját leggyakrabban a plazmából vagy szérumból határozzák meg, ritkábban – például az immunszuppresszáns szerek esetén – teljes vérből. Fontos megjegyezni, hogy a rutin analitikai módszerek a hatóanyagok teljes frakcióját mutatják ki és a guideline-okban feltüntetett hatóanyag koncentrációk is a teljes gyógyszer szintre vonatkoznak, de csak a plazmafehérjékhez nem kötött, szabad frakció képes eljutni a támadáspontig és kifejteni a biológiai hatást. Ha a szabad frakció valamilyen oknál fogva megnövekszik (például az albuminszint átmeneti csökkenése vagy gyógyszerinterakciók miatt), akkor a mért teljes frakció alábecsüli a farmakológiailag aktív hatóanyag mennyiségét. Így az erősen plazmafehérjéhez kötődő hatóanyagok esetén (például fenitoin, valproinsav) célszerűbb lenne közvetlenül a szabad frakciójukat monitorozni, bár ezt a módszert a gyakorlatban bonyolultsága miatt nem használják.

A vizeletből történő koncentráció mérést manapság leginkább mérgezések kimutatására és kábítószerrel való visszaélés igazolására alkalmazzák. TDM céljára kevésbé alkalmas, mivel a gyógyszerhatóanyagok vizeletbe történő kiválasztását befolyásolhatja a vesefunkció, a vizelet pH-ja, valamint a beteg hidratációs állapota illetve a hatóanyag plazmakoncentrációja nem feltétlenül korrelál a vizeletben mérhető koncentrációval. A krónikus opiát- és benzodiazepin terápiára vonatkozó irányelvek például vizeletből végzett monitorozást javasolnak a betegbiztonság javítására és az eltérések csökkentésére.

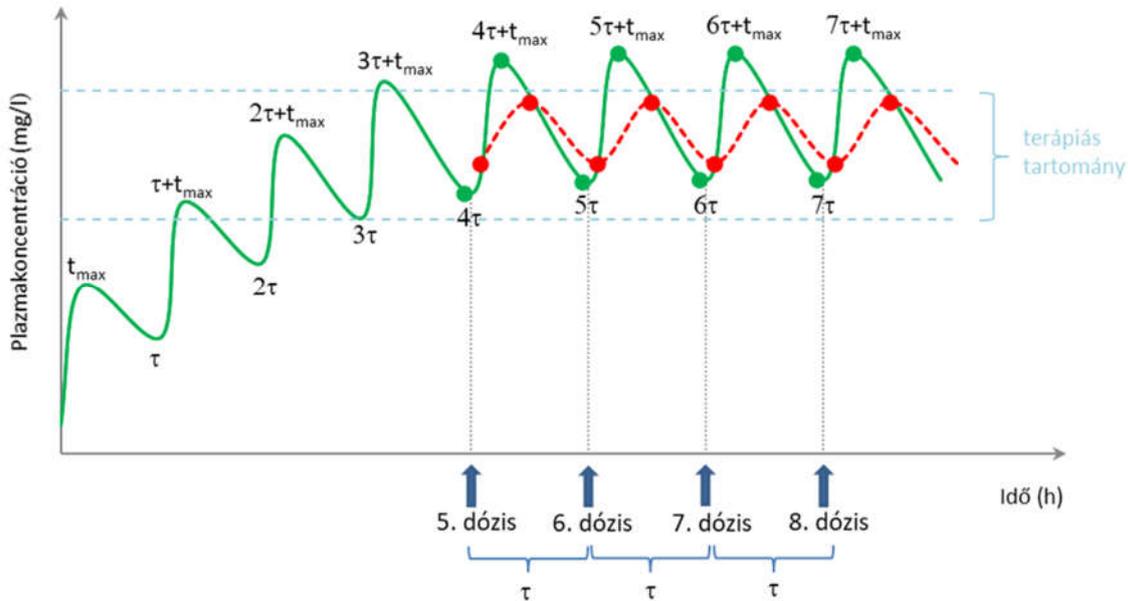
Olyan hatóanyag esetén, amelyek nem ionizáltak a nyál pH értékén és a nyál/plazma koncentráció hányadosuk állandó, a nyálból történő koncentrációmérés alternatív lehetőségként szolgál a TDM megvalósítására. A nyálban mért koncentráció a fehérjéhez nem kötött, szabad frakció plazmakoncentrációjával arányos. A nyálból történő TDM előnye, hogy a mintavétel nem invazív és könnyen kivitelezhető, ez különösen pediátriai páciensek esetében kedvező. Hátránya, hogy a nyálelválasztás mértéke, a nyál pH-ja, vagy a táplálékból származó szennyeződések befolyásolhatják az eredményt. Nyálból monitorozható hatóanyagok például a fenitoin, lamotrigin, gabapentin, teofillin, karbamazepin, fenobarbitál.

- Mintavételi időpontok.

Amikor dózis optimalizáláshoz TDM-t használnak, a legtöbb esetben az adott terápiás tartományban lévő egyensúlyi koncentráció ismételt adagolási renddel érhető el. A vérmintákat steady-state állapot kialakulása után kell gyűjteni, ami az eliminációs felezési idő ötszörösének eltelte után jön létre. A feltételezett toxicitás vizsgálatok azonban azonnali mintavétel szükséges és az egyensúlyi állapot kivárása egyértelműen ellenjavallt. A hosszú felezési idejű hatóanyagok (például digoxin, fenobarbitál) egyensúlyi koncentrációjának eléréséhez akár két hétre is szükség lehet; különösen akkor, ha a vesefunkció csökkent mértékű és a hatóanyag a vesén keresztül ürül (például digoxin). Telítő dózis alkalmazásával az egyensúlyi állapot hamarabb elérhető. TDM során a maximális, azaz csúcskoncentrációkat és a minimális, azaz mélykoncentrációkat mérik. A csúcskoncentrációhoz tartozó mintát a  $t_{max}$ -ok időpontjában gyűjtik az adagok bevétele után. A csúcskoncentrációk értékei megmutatják, toxikus-e a beadott dózis. A mélykoncentrációk az adagolási intervallum végén, közvetlenül a következő adag beadása előtt nyert mintából mérhetőek. A mélykoncentrációkból pedig arra következtethetünk, hogy elértük-e a minimális effektív koncentrációt az adagolással. Ha a TDM elsődleges oka a terápia hatékonyságának vizsgálata, akkora a legtöbb orálisan alkalmazott hatóanyag esetén általában a mélykoncentrációkat mérik. Ilyenkor a várható koncentráció értékek a terápiás tartomány alsó sávjába esnek és ezek a minták mutatják a legkisebb variabilitást a krónikusan kezelt betegekben. Ugyanis a csúcskoncentrációkat a felszívódásból vagy megoszlásból eredő egyéni eltérések jobban befolyásolják. Ha a hatóanyagot bolus injekció formájában adagolják, a mintavétellel legalább 1 órát kell várni az adagolás után a megoszlási szakasszal való átfedés elkerülése érdekében. Egy optimális terápia alatt mind a csúcs- és mélykoncentrációknak a terápiás tartományba kell esnie, a kezelés megfelelő irányításához szükséges lehet a beteg személyre szabott terápiás céltartományának meghatározása. Ha mért koncentráció értékek ezen a tartományon kívül esnek, a dózist módosítani kell a megfelelő hatékonyság érdekében és a toxikus hatások elkerülése miatt.

A mintavételi időpontok pontos betartása a TDM egyik legsarkalatosabb pontja; az időzítés hibái félrevezető eredményeket adhatnak. Az 12.6. ábrán feltüntetett adagolási rend esetén látható, hogy a helyes (zöld színű pontok) és helytelen (piros színű pontok)

mintavételi időpontok egymástól eltérő eredményekhez vezetnek és két különböző plazmagörbe illeszthető a mért koncentrációkra.



12.6. ábra. A steady-state állapotban történő mintavétel helyes, illetve helytelen időpontjai ( $t_{max}$ : a maximális plazmakoncentráció időpontja;  $\tau$ : adagolási intervallum).

- Analitikai módszerek.

A hatóanyagok kvantitatív meghatározásához a sikeres TDM érdekében kulcsfontosságú, hogy szelektív és érzékeny analitikai módszereket alkalmazzanak és előnyként szolgál, ha ezek egyszerűen alkalmazhatók, automatizálhatók és gyorsan, lehetőleg a következő gyógyszeradag bevétele előtt szolgáltatják az eredményeket, valamint költséghatékonyak is. A manapság használt módszerek két nagy csoportra oszthatók: immunoassay eljárások és kromatográfias módszerek. Az utóbbiak fő képviselője a TDM estében a nagyhatékonyságú folyadék kromatográfia (HPLC), leggyakrabban ultraibolya/látható (UV/VIS) diódasoros, vagy tömegspektrometriás (MS) detektálással. A gázkromatográfia (GC) TDM-ben való alkalmazása illékony hatóanyagokra korlátozódik. A kromatográfias módszerek megfelelő szelektivitással, érzékenységgel, pontossággal és precizitással megbízható eredményt nyújtanak és a hatóanyagok széles spektrumának vizsgálatára alkalmazhatóak. Egy mérésen belül több hatóanyag és azok metabolitjai is vizsgálhatók. Hátrányuk, hogy a mérési idő általában hosszú és előtte sokszor bonyolult mintaelőkészítés szükséges, de ennek automatizálásával teljesítményük javítható. A jelenleg legérzékenyebb és a

legszelektívebb módszer a folyadékkromatográfiával csatolt tömegspektroszkópia (LC/MS) és főként a tandem tömegspektroszkópia (LC/MSMS), amelyek időigényes mintaelőkészítés nélkül is használhatók. A módszerek vegyszerköltsége alacsony, de a készülékek, az automatizálás és a karbantartási költség magas, valamint kezelésük külön szakértelmet igényel.

A gyorsaságra és automatizálásra vonatkozó elvárásokat kielégítik a kereskedelemben beszerezhető immunoassay technikák. Mivel az antigén-antitest kötődés specifikus és nagy affinitású, a módszerek szelektívek és érzékenyek. A legáltalánosabban alkalmazott eljárások a fluoreszcens polarizációs immunoassay (fluorescence polarization immunoassay, FPIA), enzim immunoassay (enzyme multiplied immunoassay technique, EMIT) és enzimhez kapcsolt immunszorbens vizsgálat (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA). Előnyük, hogy jól beleilleszthetők egy klinikai laboratórium eszköztárába, egyszerű módszerek, nem igényelnek előzetes mintaelőkészítést és alacsony a kimutatási határuk, így rutin mérésekre ideálisabbak, mint a kromatográfiás módszerek. Hátrányuk, hogy a vizsgált hatóanyag metabolitjaival, hasonló szerkezetű vegyületekkel vagy endogén anyagokkal keresztreakciók jöhetnek létre, amelyek hamis eredményekhez vezetnek.

## 13. Folyamatos intravénás infúzió és ismételt adagolás

### 13.1. Bevezetés

A betegek gyógyszeres kezelésének ideje alatt az egyszeri, intravénás bolus injekció vagy *per os* bevitel általában nem elegendő a farmakonok plazmakoncentrációjának a terápiás tartományban való tartására, emiatt válhat szükségessé a folyamatos intravénás, illetve az ismételt parenterális adagolás. Hatóanyagok, ásványi sók, oldott tápanyagok és folyadékok bejuttatása közvetlenül a vénába adott folyamatos gyógyszerbevitellel, azaz infúzióval történhet szakember felügyelete mellett. Egyéb tényezők fennállása esetén (pl. a farmakon intravénásan injektálható gyógyszerformában nem elérhető) diszkrét adagok ismételt (meghatározott időközönkénti) bevitele lehetséges *per os* vagy más parenterális úton.

### 13.2. Folyamatos intravénás infúzió

Az intravénás infúzió a hatóanyagbevitel egy nagyon pontos és könnyen szabályozható formája. Pontos, mivel a farmakon ismert koncentrációjú oldatát (pl. mg/mL) előre meghatározott, időegység alatt állandó cseppszámmal működő gravitációs vagy túlnyomásos infúziós szerelékkel juttatják be a szervezetbe (pl. mL/h). Ez a két paraméter határozza meg az infúziós ráta ( $X_i$ ) értékét, amelyet az egységnyi idő alatt bevitt farmakon tömegével (pl. mg/h) adunk meg. Könnyen szabályozható, mivel a pumpa cseppszámát bármelyik időpillanatban, bármilyen mértékben lehet változtatni. A konstans sebességű hatóanyagbevitel kinetikai szempontból nulladrendű folyamat, míg a hatóanyag eliminációja, amely a bevittel párhuzamosan zajlik, általában elsőrendű kinetikát követ.

Ahogy korábban már említésre került farmakokinetikai szempontból fontos cél olyan egyszerűbb egyenletek felállítása, amelyek a hatóanyagok plazmakoncentrációjának időbeni változását írják le. Egy hatóanyag plazmakoncentrációja bármely időpillanatban két tényező függvénye: a bevitt dózis és a mintavétel időpontja.

A farmakokinetikában a nulladrendű folyamatok sebessége, ellentétben az elsőrendű folyamatokkal, állandó és független az adott hatóanyag plazmakoncentrációjától. A folyamatos intravénás infúzió esetében ezt az állandó cseppszámmal működő infúziós pumpa garantálja. Tehát a folyamat elindulása után az idő előrehaladásával a hatóanyag bevitel folyamatos, a hatóanyag plazmakoncentrációja a szervezetben növekszik, de a bevitel sebessége nem változik az állandó értékre beállított pumpa működése következtében. Ehhez hasonló folyamat egy tartály megtöltése egy állandó sebességgel működő szivattyú segítségével. Tehát matematikailag:

$$\text{bevitel sebessége} = k_0 \quad 13.1$$

ahol a  $k_0$  a bevitel sebességét jellemző állandó, amely az infúziós pumpa beállításával szabályozható. Például egy folyamatos intravénás infúzió elindításakor a hatóanyag mennyisége a plazmában nulla és a  $k_0$  értéke 10 mg/h, akkor  $t = 2$  óra múlva a szervezetbe bevitt hatóanyag mennyisége 20 mg,  $t = 5$  óra múlva 50 mg és  $t = 8$  óra múlva 80 mg. Általánosan megfogalmazva:

$$Y = Y_0 + k_0 \cdot t \quad 13.2$$

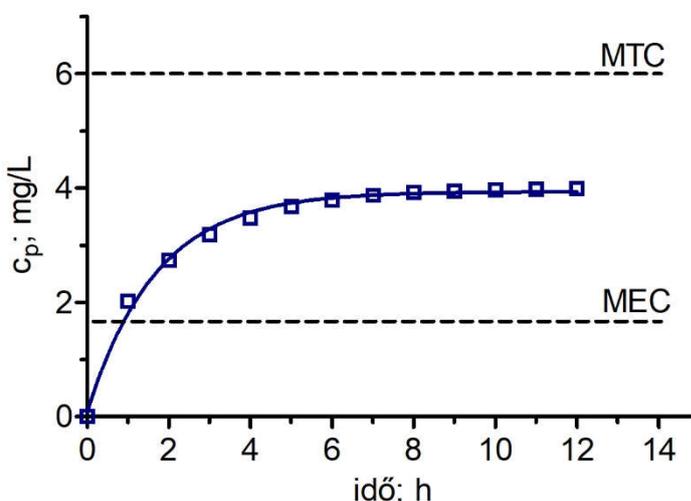
ahol az  $Y$  a szervezetbe bevitt hatóanyag mennyisége és az  $Y_0$  a hatóanyag mennyisége a plazmában a  $t = 0$  időpillanatban.

A 13.2 egyenletből megállapítható, hogy a szervezetbe bevitt hatóanyag mennyisége és az idő között egyenes arányosság áll fenn, amely grafikonon ábrázolva egy egyenest ad  $k_0$  meredekséggel és  $Y_0$  értékű y-tengelymetszettel. Megjegyzendő, hogy a gyakorlatban ez az egyenes arányosság a bevitt hatóanyag mennyisége és az idő között csak addig áll fenn, amíg a bevitellel párhuzamosan zajló elimináció mértéke nem befolyásolja lényegesen a hatóanyag plazmakoncentrációját. Hasonló összefüggés írható fel a nulladrendű eliminációs folyamatokra (pl. alkohol) is.

$$Y = Y_0 - k_0 \cdot t \quad 13.3$$

ahol azonban az  $Y$  a szervezetben még megtalálható hatóanyag mennyiségét jelenti  $t$  idő eltelte után.

Közvetlenül az infúzió nulladrendű kinetikával történő bevitelének elindítása után a farmakon szervezetbe történő bejutásának mértéke nagyobb, mint az elsőrendű eliminációjának a mértéke, ezért növekszik folyamatosan a hatóanyag plazmakoncentrációja, amelynek számértékét a két folyamat együttes hatása alakítja a gyakorlatban. Megfelelően hosszú ideig alkalmazott infúzió esetén a két folyamat kiegyenlítődik és a hatóanyag plazmakoncentrációja nem növekszik tovább, hanem beáll egy állandó értékre. Ez az intravénás infúzió plató értéke (13.1 ábra).



13.1 ábra. Egy hatóanyag plazmakoncentrációjának ( $c_p$ ) változása az idő függvényében folyamatos intravénás infúzió alkalmazásakor. MTC (minimum toxic concentration): legkisebb toxikus koncentráció; MEC (minimum effective concentration): legkisebb hatékony koncentráció.

### 13.2.1. Plató-elv

A plató az intravénás infúzióval történő hatóanyagbevitel plazmakoncentráció-idő görbéjének az egyetlen maximuma (13.1 ábra). A plató értéke elméletben bármilyen hosszú ideig fenntartható egyensúlyi állapot, mivel ekkor az egységnyi idő alatt a szervezetbe jutott farmakon mennyisége megegyezik az egységnyi idő alatt a szervezetből eliminálódott farmakon mennyiségével. Ez azt is jelenti, hogy a plató fennállása alatt a farmakon eliminációja maximális mértékű. Ugyanakkor, az infúzió alkalmazása során a gyógyszerbevitel mértéke sosem haladja meg a szervezet eliminációs kapacitásának mértékét. Tehát a farmakon dózisának és az infúzió cseppszámának körültekintő megválasztása után a folyamatos intravénás infúzió adagolása a toxicitás veszélye nélkül folytatható.

### 13.2.2. Infúziós ráta

A bevitt hatóanyag mennyiségének változása a plazmában folyamatos intravénás infúzióval történő kezelés alatt a következő egyenlettel írható le:

$$\frac{dD}{dt} = X_i - k_e \cdot D \quad 13.4$$

ahol a  $dD/dt$  a bevitt hatóanyag mennyiségének a változása a plazmában egységnyi idő alatt, az  $X_i$  az infúziós ráta és a  $k_e \cdot D$  az elsőrendű elimináció mértéke. A 13.4 egyenlet integrálása után:

$$D = \frac{X_i}{k_e} \cdot (1 - e^{-k_e t}) \quad 13.5$$

A 13.5 egyenlet megmutatja, hogy a bevitt hatóanyag mennyiségét csak az általunk választott infúziós ráta és az infúzió időtartama befolyásolja. Továbbá egy adott időpillanatban a farmakon plazmában mérhető mennyisége arányos az általunk választott infúziós rátával. Mivel a bevitt hatóanyag  $D$  dózisa számítható a hatóanyag  $c_p$  plazmakoncentrációjából és  $V_D$  megoszlási térfogatából, a 13.5 egyenlet felírható a következő formában:

$$c_p = \frac{X_i}{V_D \cdot k_e} \cdot (1 - e^{-k_e t}) \quad 13.6$$

A fenti megállapítások nem csak a plazmában, hanem a teljes vérben jelen lévő hatóanyagmennyiségre is alkalmazhatóak.

A farmakon plazmakoncentrációját a plató elérése után egyensúlyi plazmakoncentrációnak ( $c_{ss}$ : steady-state concentration) tekintjük, amely akkor jön létre,

amikor az elimináció mértéke megegyezik az infúziós rátával. Elméletben ez az állapot csak végtelen hosszú idő eltelte után alakul ki. Ezt a feltételezést alapul véve a 13.6 egyenlet felírható a következő formában:

$$c_{ss} = \frac{X_i}{V_D \cdot k_e} \cdot (1 - e^{-k_e t_{\infty}}) \tag{13.7}$$

Ugyanakkor, mivel  $e^{-k_e t_{\infty}}$  egyenlő nullával:

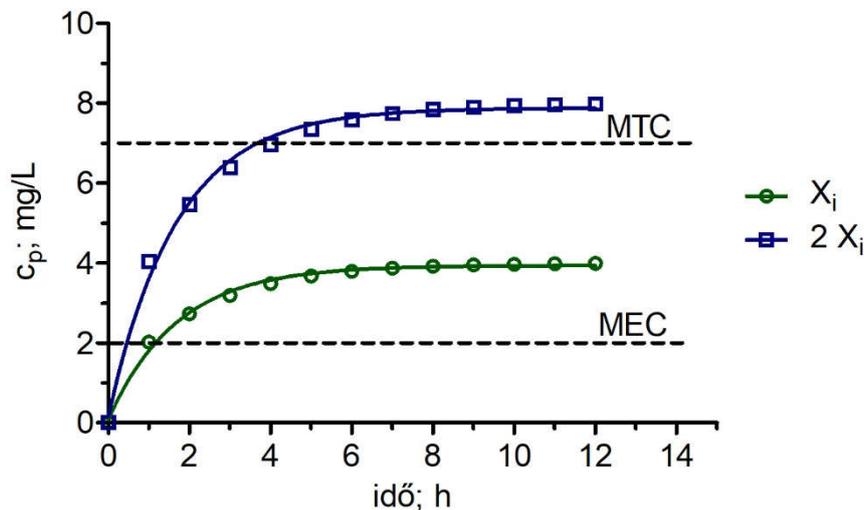
$$c_{ss} = \frac{X_i}{V_D \cdot k_e} \tag{13.8}$$

Ennél az egyenletnél fontos megjegyezni, hogy a  $V_D \cdot k_e$  a bevitt farmakon teljes test clearance értéke, amely minden hatóanyag esetében konstans értékű normál vesefunkció esetén. Így az  $X_i$  számítása a gyakorlatban a következő egyenlet alapján történhet:

$$X_i = Cl_T \cdot c_{ss} \tag{13.9}$$

ahol a  $Cl_T$  az alkalmazott farmakon teljes test clearance értéke.

Károsodott vesefunkció esetén, amelyet a csökkent kreatinin clearance jelez, az  $X_i$  értékét csökkenteni kell, hogy ugyanazt a  $c_{ss}$  értéket érjük el, mint normál vesefunkciónál. Másrészről a 13.8 egyenlet egyértelműen megmutatja, ha az  $X_i$  értéke emelkedik, akkor a  $c_{ss}$  értéke is arányosan emelkedni fog. Ugyanakkor az időtartam, amely alatt az egyensúlyi állapot elérhető, független az  $X_i$  értékétől (13.2 ábra).



13.2. ábra. Egy hatóanyag plazmakoncentrációjának ( $c_p$ ) változása az idő függvényében folyamatos intravénás infúzió alkalmazásakor eltérő infúziós ráta értékek esetén. MTC (minimum toxic concentration): legkisebb toxikus koncentráció; MEC (minimum effective concentration): legkisebb hatékony koncentráció.

### 13.2.3. Platófrakció

Ha a folyamatos intravénás infúzió alkalmazásának ideje alatt bármely időpillanatban ismerni akarjuk, hogy a plató mekkora hányadát (részét) érte már el a bevitt hatóanyag plazmakoncentrációja, akkor a 13.6 egyenletet el kell osztani a 13.8 egyenlettel:

$$f = \frac{c_p}{c_{ss}} = \frac{\frac{X_i}{V_d \cdot k_e} \cdot (1 - e^{-k_e t})}{\frac{X_i}{V_d \cdot k_e}} = 1 - e^{-k_e t} \quad 13.10$$

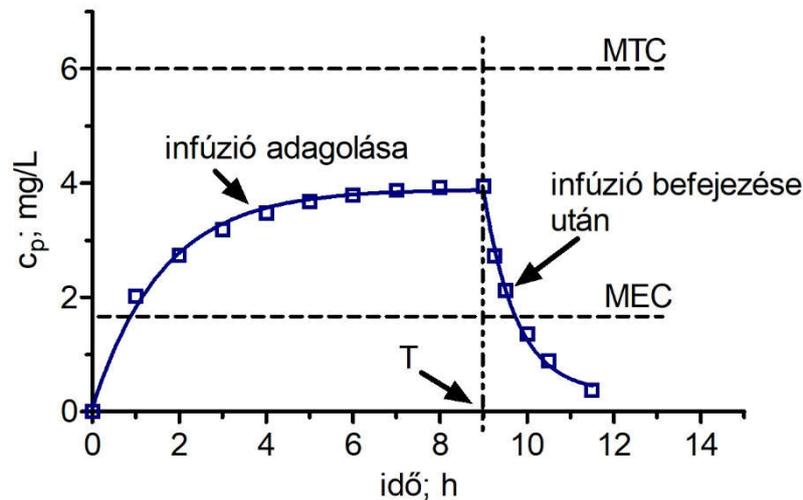
ahol az  $f$  a platófrakció. A 13.9 egyenlet felhasználásával számítható az az időtartam, amely bármely hatóanyag, általunk kiválasztott platófrakciójának eléréséhez szükséges. Például ezt a számítást elvégezve 50 %-os platófrakció esetén ( $f = 0,5$ ), eredményként azt kapjuk, hogy az 50%-os platófrakció eléréséhez szükséges időtartam egyenlő az adott hatóanyag eliminációs félidejével ( $t_{1/2}$ ). Így egy rövid  $t_{1/2}$ -el rendelkező hatóanyag infúzióban adagolva rövidebb időtartam alatt éri el a kiválasztott platófrakciót, mint egy hosszabb  $t_{1/2}$ -el rendelkező hatóanyag.

Bár definíció szerint a  $c_{ss}$  végtelen hosszú idő eltelte után jön létre, a mindennapi gyakorlatban előnyös, ha meg tudjuk becsülni azt az időtartamot, amely ahhoz szükséges, hogy a farmakon valós plazmakoncentrációja megközelítse a kiválasztott  $c_{ss}$ -t. Ha a farmakon valós plazmakoncentrációja eléri a kiválasztott  $c_{ss}$  95%-át, akkor a konvenció szerint ezt a folyamatos intravénás infúzió platójának tekintjük. A 13.9 egyenlet felhasználásával számítható az az időtartam, amely a plató 95%-nak eléréséhez szükséges. Ez az érték arányos az adott hatóanyag  $t_{1/2}$  értékével, hiszen az egyenletben szereplő  $k_e$  az  $\ln 2/t_{1/2}$  összefüggésből számítható. Ha egy farmakont infúzió formájában állandó sebességgel juttatunk be a szervezetbe, akkor a kiválasztott  $c_{ss}$  95%-nak eléréséhez  $4,32 \cdot t_{1/2}$  időtartamra lesz szükség. A különböző platófrakciók eléréséhez szükséges időtartamokat a 13.1. táblázat tartalmazza.

13.1. táblázat. Az egyensúlyi plazmakoncentrációk ( $c_{ss}$ ) különböző hányadának eléréséhez szükséges eliminációs félidek ( $t_{1/2}$ ).

$c_{ss}$ hányada; %	$X \cdot t_{1/2}$
50,0	1,00
90,0	3,32
95,0	4,32
96,0	4,64
97,0	5,06
99,0	6,64
99,9	9,96

Ha az infúzió adagolását megállítjuk, a továbbiakban nem történik hatóanyagbevitel. Ezután csak a hatóanyag elsőrendű eliminációja befolyásolja a hatóanyag plazmakoncentrációjának alakulását. Amennyiben ez a plató elérése után történik, akkor a 13.3. ábrán látható plazmakoncentráció-idő görbét kapjuk.



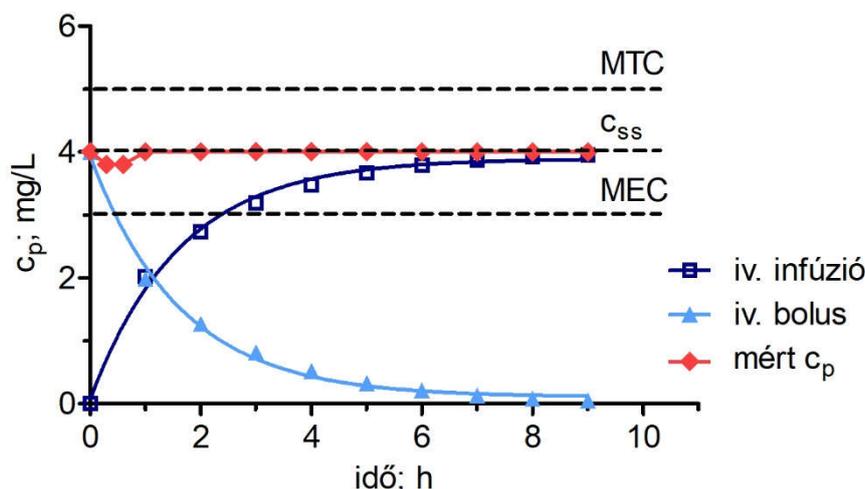
13.3. ábra. Egy hatóanyag plazmakoncentrációjának ( $c_p$ ) változása az idő függvényében folyamatos intravénás infúzió alkalmazásakor és az infúzió leállítását követően. T: a folyamatos intravénás infúzió leállításának időpontja; MTC (minimum toxic concentration): legkisebb toxikus koncentráció; MEC (minimum effective concentration): legkisebb hatékony koncentráció.

Az elsőrendű elimináció jellemzői alapján a folyamatos intravénás infúzió leállítását követően a hatóanyag plazmakoncentrációja egy  $t_{1/2}$  időtartam alatt a platón tapasztalható plazmakoncentráció felére fog csökkenni. Valamint  $5 \cdot t_{1/2}$  időtartam elteltével a hatóanyag plazmakoncentrációja gyakorlatilag nulla lesz.

#### 13.2.4. Az infúzió telítő dózisa

A hosszú eliminációs félidővel rendelkező farmakonok folyamatos intravénás infúzióban történő adagolásakor számottevő ideig tart, míg a hatóanyag plazmakoncentrációja megközelíti a kívánt  $c_{ss}$  értéket (pl. ha  $t_{1/2} = 2$  óra, akkor  $4,32 \cdot 2$  óra = 8,64 óra szükséges). Ugyanakkor bizonyos esetekben azonnali terápiás hatás szükséges, amelyhez nélkülözhetetlen a hatóanyag terápiás tartományába eső, kívánt  $c_{ss}$  rövid időn belüli kialakulása. Az azonnali terápiás hatást intravénásan adagolt, telítő dózis ( $D_L$ ) alkalmazásával érhetjük el. Ekkor

gyakorlatilag már a  $t = 0$  időpillanatban a kívánt plazmakoncentráció tapasztalható. Továbbá a párhuzamosan elindított folyamatos intravénás infúzió fogja fenntartani a farmakon kívánt plazmakoncentrációját. Tehát mind az intravénás bolus injekcióval, mind a folyamatos intravénás infúzióval történő hatóanyagbevitel szerepet játszik a farmakon valódi plazmakoncentrációjának kialakításában, amint az a 13.4. ábrán látható.



13.4. ábra. Egy hatóanyag valós és elméleti plazmakoncentrációjának ( $c_p$ ) változása az idő függvényében intravénás bolusként adagolt telítő dózis és folyamatos intravénás infúzió együttes alkalmazásakor.  $c_{ss}$  (steady-state plasma concentration): a hatóanyag kívánt egyensúlyi plazmakoncentrációja; MTC (minimum toxic concentration): legkisebb toxikus koncentráció; MEC (minimum effective concentration): legkisebb hatékony koncentráció.

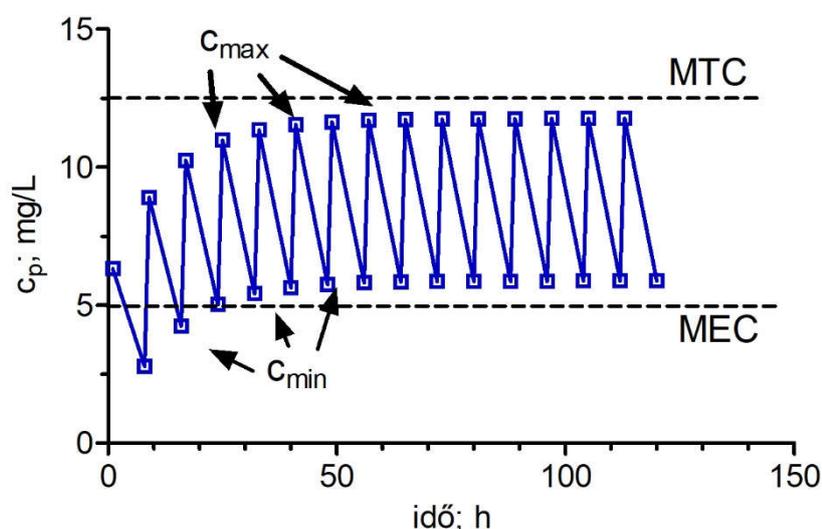
Más szempontból, a telítő dózis alkalmazásakor az adott hatóanyag megoszlási térfogata ( $V_D$ ) azonnal telítődik, következésképp a  $D_L$  számítható az alábbi egyenlet segítségével:

$$D_L = V_D \cdot c_{ss} \quad 13.11$$

### 13.3. Ismételt gyógyszeradagolás

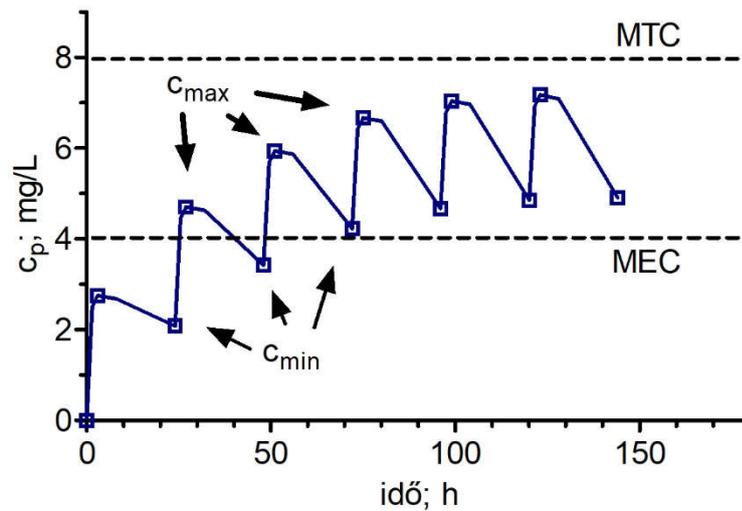
Az egyszeri dózisban történő és a folyamatos intravénás infúziós hatóanyagbevitelen kívül a legtöbb hatóanyagot ismételt adagolási rendben alkalmazzák a terápiában. Ez egyrészt többszöri intravénás injekció, másrészt többszöri extravaszkuláris gyógyszerforma (pl. *per os* tabletta) használatát jelenti. Bár a két beviteli mód jellemzői elméletben hasonlóak, gyakorlati szempontból különbség fedezhető fel a plazmakoncentráció-idő görbék alakja között, amit az

abszorpció hiánya, illetve jelenléte okoz a beviteli módoknál. Elsőrendű eliminációt feltételezve ismételt intravénás injekció alkalmazása esetén a farmakon plazmakoncentrációja az első injekció beadása után azonnal emelkedni kezd, míg el nem éri a csúcskoncentrációt ( $c_{max}$ ), majd csökkenni kezd, amely folyamat a következő intravénás injekció beadásáig tart. A második dózis beadásának időpontjában észlelhető a farmakon minimum plazmakoncentrációja ( $c_{min}$ ). A második dózis beadása után a teljes folyamat (emelkedő plazmakoncentráció -  $c_{max}$  - csökkenő plazmakoncentráció -  $c_{min}$ ) ismétlődik és ismétlődik a kezelés ideje alatt, így létrehozva egy fűrészfogra hasonlító mintázatot a hatóanyag plazmakoncentráció – idő grafikonján (13.5. ábra).



13.5.ábra. Egy hatóanyag plazmakoncentrációjának ( $c_p$ ) változása az idő függvényében ismételt intravénás injekcióként alkalmazva azonos dózisban és azonos adagolási intervallum mellett.  $c_{max}$ : csúcs plazmakoncentráció;  $c_{min}$ : minimum plazmakoncentráció; MTC (minimum toxic concentration): legkisebb toxikus koncentráció; MEC (minimum effective concentration): legkisebb hatékony koncentráció.

Az ismételt extravaszkuláris adagolás esetén a hatóanyag felszívódási fázisa megjelenik a hatóanyag plazmakoncentráció – idő görbéjén ellaposítva az ismételt intravénás injekció alkalmazásánál megjelenő fűrészfog-szerű görbét. Ugyanakkor a hatóanyag plazmakoncentrációja továbbra is a  $c_{max}$  és  $c_{min}$  értékek között ingadozik (13.6. ábra). A  $c_{max}$  plazmakoncentráció a farmakon felszívódása miatt mindig a beadás után  $t_{max}$  idővel észlelhető.

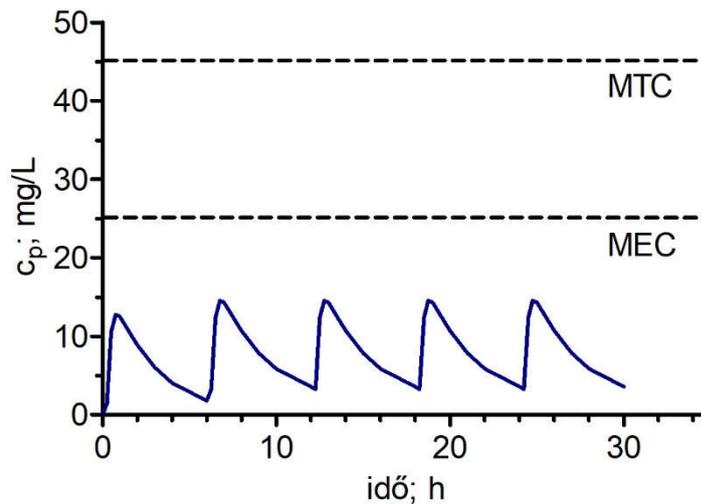


13.6. ábra. Egy hatóanyag plazmakoncentrációjának ( $c_p$ ) változása az idő függvényében ismételt extravaszkuláris beviteli módon alkalmazva azonos dózisban és azonos adagolási intervallum mellett.  $c_{max}$ : csúcs plazmakoncentráció;  $c_{min}$ : minimum plazmakoncentráció; MTC (minimum toxic concentration): legkisebb toxikus koncentráció; MEC (minimum effective concentration): legkisebb hatékony koncentráció.

Néhány egyéb tényező is befolyásolhatja a hatóanyag plazmakoncentráció – idő görbéjének alakját az ismételt intravénás és extravaszkuláris bevitel esetén: az adagolási intervallum ( $\tau$  - tau), valamint az eliminációs és felszívódási (amennyiben értelmezhető) sebességi állandók (rendre  $k_e$  és  $k_a$ ). A  $k_e$  és a  $k_a$  értéke az ismételt adagolással alkalmazott hatóanyagok plazmakoncentráció – idő görbéjén látható „fűrészfogak” alakját határozza meg. Minél nagyobb a  $k_a$  érték, annál meredekebb a felszívódási fázist reprezentáló görbeszakasz. Illetve minél kisebb a  $k_e$  érték, annál meredekebb az eliminációt megjelenítő görbeszakasz.

### 13.3.1. Adagolási intervallum ( $\tau$ )

A hatóanyagok adagolásának gyakoriságát adagolási intervallumnak nevezzük (jele a  $\tau$  - tau), amelyet egységnyi időben adunk meg (pl. ha  $\tau = 6$  óra, a hatóanyagot 6 óránként adagoljuk). Ha az adott farmakon  $\tau$  értéke nagyobb, mint a farmakon  $5 \cdot t_{1/2}$  értéke, akkor az ismételt adagolás során kapott  $c_{max}$  plazmakoncentrációk mindig azonos értéket mutatnak, mert a hatóanyag egymást követő dózisait az előző dózis szervezetből történő teljes kiürülése után adagoljuk. Ebben az esetben a 13.7. ábrán látható plazmakoncentráció-idő görbét kapunk:



13.7. ábra. Egy hatóanyag plazmakoncentrációjának ( $c_p$ ) változása az idő függvényében ismételt extravaszkuláris beviteli módon alkalmazva azonos dózisban és azonos adagolási intervallum mellett. Mivel a  $\tau$  értéke nagyobb, mint a hatóanyag  $5 \cdot t_{1/2}$  értéke, a  $c_p$  nem éri el a terápiás tartományt. MTC (minimum toxic concentration): legkisebb toxikus koncentráció; MEC (minimum effective concentration): legkisebb hatékony koncentráció.

Ha a  $\tau$  értéke kisebb, mint az adott farmakon  $5 \cdot t_{1/2}$  értéke, a  $c_{\max}$  értékek az egyensúlyi állapot eléréséig folyamatosan növekednek, mert az egymást követő dózisok beadása során a hatóanyag valamekkora hányada a szervezetben marad és a hatóanyag felhalmozódik. Megfelelő módon megválasztott  $\tau$  érték esetén a  $c_{\min}$  és a  $c_{\max}$  plazmakoncentrációk elérik a terápiás tartományt és azon belül is maradnak a terápia ideje alatt (13.6. ábra), mert legfeljebb annyi hatóanyag jut be a szervezetbe az ismételt adagolás során, amennyit az maximálisan eliminálni képes. Ugyanakkor, ha a hatóanyag következő adagjának beadása hamarabb történik meg, mint az előző adag arányos részének eliminációja, a  $c_{\max}$ , esetleg a  $c_{\min}$  plazmakoncentrációk is átléphetik az MTC-t és toxikus tünetek jelenhetnek meg.

Továbbá, ha a  $\tau$  értéke nullához közelít, akkor az adott gyógyszerbeviteli mód hasonló lesz a folyamatos intravénás infúzióhoz. Minél kisebb a  $\tau$  értéke, annál kisebb a  $c_{\max}$  és  $c_{\min}$  értékek közötti fluktuáció. Ez a plazmakoncentráció-idő görbén a „fűrészfogak” magasságának csökkenésében jelentkezik.

### 13.3.2. Plató-elv és a minimum, illetve csúcs plazmakoncentrációk kapcsolata

Ha az adott farmakon  $\tau$  értéke kisebb, mint a farmakon  $5 \cdot t_{1/2}$  értéke, akkor néhány dózis beadása után egyensúlyi állapot (plató) alakul ki. Ugyanakkor ez a plató állapot nem azonos a folyamatos intravénás infúzió alkalmazásakor kialakuló platóval, mivel ismételt adagolás mellett a beadott hatóanyag plazmakoncentrációja a  $c_{\max}$  és  $c_{\min}$  értékek között ingadozik. Optimális esetben ezek az egyensúlyi állapotban mérhető plazmakoncentráció értékek a hatóanyag terápiás tartományába esnek. Ha a  $c_{\max}$  és  $c_{\min}$  értékeket külön-külön egy plazmakoncentráció-idő görbén ábrázoljuk, akkor telítési görbéket kapunk. Továbbá, hasonlóan, mint a folyamatos intravénás infúziós adagolásnál, az ismételt adagolási rend esetében is az az időtartam, amely az egyensúlyi állapot eléréséhez szükséges, megegyezik az adott farmakon  $5 \cdot t_{1/2}$  értékével.

### 13.3.3. Az ismételt gyógyszeradagolás alkalmazásának szempontjai

Egy hatóanyag ismételt adagolási renddel történő alkalmazása előtt három alapvető célt kell figyelembe venni: (1) a terápiás hatást a lehető legrövidebb időn belül el kell érni, (2) a hatóanyag plazmakoncentrációjának mindig a terápiás tartományon belül kell lennie, és (3) a hatóanyag plazmakoncentrációja még időszakosan sem eshet a terápiás tartományon kívülre. Az utolsó pont alól kivételt képez például a posztantibiotikus hatással rendelkező aminoglikozid-típusú antibiotikumok használata. Ezeknél a farmakonoknál még akkor is fennáll a terápiás hatás néhány óráig, ha a plazmakoncentrációjuk a MEC értékük alá csökken.

Ezek alapján a gyakorlatban a következő alapelveket alkalmazzák bármely farmakon ismételt adagolási rendjének meghatározásakor: (1) ha szükséges, telítő dózis alkalmazása a terápiás hatás megjelenését biztosító legkisebb hatékony koncentráció rövid idő alatt történő eléréséhez, (2) azonos fenntartó dózisok használata, (3) azonos adagolási intervallumok meghatározása, és (4) állandó farmakokinetikai paraméterek biztosítása a teljes kezelési idő alatt. Az utolsó szempontnál figyelembe veszik a farmakokinetikai paramétereket befolyásoló betegségeket (pl. csökkent vese- vagy májfunkció), a lehetséges gyógyszeres interakciókat és az étkezés során kialakuló hatásokat, illetve étel-hatóanyag kölcsönhatásokat. Továbbá a fenti szabályok nem alkalmazhatóak, ha a hatóanyag nem-lineáris farmakokinetikával rendelkezik.

Ismételt gyógyszeradagolás esetén a  $c_{\max}$ ,  $c_{\min}$  és  $t_{\max}$  értékeken kívül speciális kinetikai paramétereket is számítani kell. Ezek az alábbiak:

$$\begin{aligned} \text{fenntartó faktor} &= e^{-k_e \tau} && 13.12 \\ \text{eliminációs faktor} &= 1 - e^{-k_e \tau} && 13.13 \\ \text{kumulációs faktor} &= \frac{1}{1 - e^{-k_e \tau}} && 13.14 \end{aligned}$$

## 14. Adverz gyógyszerhatások

### 14.1. Adverz gyógyszerhatások

A nem várt, káros, ún. adverz gyógyszerhatásokról (adverse drug reaction, ADR) beszélhetünk akkor, ha a gyógyszeres terápia vagy profilaxis céljából használt hatóanyag a szokásos dózisban való alkalmazásakor nemkívánatos, esetleg veszélyes hatásokat vált ki. 2012 óta a definíció magában foglalja a hibás terápia, a hozzászokás, az elvonás és az „off-label” alkalmazásokkor fellépő gyógyszerhatásokat is. Minden hatóanyagnál előfordulhatnak ADR-ek, amelyet figyelembe kell venni a gyógyszerek használatakor és mérlegelni kell a terápiát a kockázat-haszon elve szerint.

Az adverz reakciók lehetnek a dózistól függetlenek vagy dózisfüggők. A dózisfüggő mellékhatások általában kiszámíthatóbbak, míg azok, amelyek nem függenek az alkalmazott gyógyszer mennyiségétől, nagyrészt kiszámíthatatlan tünetekkel járnak. ADR előfordulhat egyetlen dózis után is, vagy egy hosszabb gyógyszerhasználat alatt alakulhat ki, de adódhatnak több gyógyszer kombinációjából is.

Az ADR-ek jelentős anyagi terhet jelentenek az egészségügynek, mivel ezek gyakran sürgősségi vagy hosszabb kórházi ellátás igényelnek. Európában a kórházba kerülő betegek kb. 11%-a ADR miatt igényel magasabb szintű ellátást, míg az USA-ban ez a szám 30% körüli. Magyarországon a becslések szerint a lakosság 7%-át érintik az ADR-ek. A nők, a gyermekek (1-4 éves kor között) és az idősek (60 év felett) körében gyakrabban jelentkeznek a nem várt reakciók.

Az ADR-ek az alábbi hét típusba sorolhatók: A-típus, dózisfüggő (Augmented), B-típusú, nem dózisfüggő (Bizarre), C-típus (Continuing reactions/chronic) dózis és időfüggő, a D-típus (Delayed) késleltetett, időzített reakció, az E-típus (End of use) a gyógyszerhasználat felfüggesztése után jelentkeznek, az F-típus (Unexpected Failure of therapy) leginkább terápiás

hibaként, gyakran több gyógyszer együttes használatakor, míg a G-típusú (Genetic reactions) esetén a káros gyógyszerhatás genetikai okok miatt jön létre (14.1. táblázat).

14.1. táblázat. Az adverz gyógyszer reakciók típusai.

Reakció típusa	Jellemzői	Példák
A-típus	<ul style="list-style-type: none"> <li>- felerősített farmakológiai válasz</li> <li>- dóziszfüggő</li> <li>- a tünetek a farmakon terápiás hatásaiból megjósolhatók</li> <li>- magas morbiditás, alacsony mortalitás</li> <li>- gyakori (ADR 80%-a)</li> <li>- állatoknál is reprodukálható</li> </ul>	<p><b>Mellékhatások:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- hipoglikémia (antidiabetikumok)</li> <li>- hipokaliémia (diuretikumok)</li> <li>- szájszárazság, vizelet-retenció, látászavar (antikolinerg szerek)</li> <li>- bradikardia (<math>\beta</math>-adrenerg receptor blokkolók)</li> </ul> <p><b>Toxikus tünetek:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- digoxin intoxikáció</li> <li>- szerotonin szindróma (szelektív szerotonin reuptake gátlók)</li> <li>- nefrotoxicitás (aminoglikozidok)</li> </ul>
B-típus	<ul style="list-style-type: none"> <li>- nem dóziszfüggő</li> <li>- a tünetek a farmakológiai hatásból nem vezethetők le</li> <li>- kimenetele változó, súlyosabb az A-típusnál</li> <li>- magas a morbiditás és mortalitás</li> <li>- ritka (ADR 20%-a)</li> <li>- nem ismert állatmodell</li> </ul>	<p><b>Immunológiai reakciók:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- penicillinek okozta anafilaxiás reakció</li> <li>- kodein okozta anafilaxia</li> <li>- enalapril okozta rash</li> </ul> <p><b>Pseudoallergia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- kontraszt anyagok, ACE-gátlók, ópiátok, vankomicin, ciprofloxacín okozta</li> </ul> <p><b>Idioszinkrázia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- akut porfíria (benzodiazepinek)</li> <li>- rabdomiolízis (klozapin)</li> </ul>

		<b>Intolerancia:</b> - urtikária (NSAID) - hiperemezis (kodein) - hipotónia (enalapril)
C-típus	- a gyógyszer folyamatos, krónikus alkalmazása, kumulációja során jelentkezik	- oszteonekrózis (biszfoszfónátok) - oszteoporózis (kortikoszteroid)
D-típus	- a gyógyszer alkalmazását követően (akár évek múlva) jelentkező hatás - nem gyakori	- leukopénia (lomusztin terápia után kb. 6 héttel) - vaginális adenokarcinóma (diethylstilbösztromt használó terhes anyák lányainál serdülő korban) - tardív diszkinézia (antipszichotikus terápia után) - másodlagos tumor kialakulása (alkiláló szerek, pl. ciklofoszfamid használata után)
E-típus	- a terápia felfüggesztése után jelentkező hatások - nem gyakori	- elvonási tünetek (ópiátok, benzodiazepinek, $\beta$ -blokkolók, antiepileptikumok, stb.) - adrenokortikális elégtelenség (glükokortikoidok)
F-típus	- kezelési, terápiás hiba okozza - leggyakrabban gyógyszer interakciókból származik - gyakori - dóziszfüggő	- orális fogamzásgátlók és enzimiduktorok kombinációja

Az A-típusú reakciók egy gyógyszer farmakológiai hatásának fokozódását jelentik. Ezek függenek a hatóanyag dóziséjától, és ezért könnyen visszafordíthatóak, ha az adagot csökkentik, vagy a gyógyszerhasználatot felfüggesztik. Ezzel szemben a B-típusú reakciót a farmakon ismert hatásaiból nem lehet megjósolni. A B-típusú reakció két féle lehet: immunológiai és nem immunológiai eredetű. Az immunközvetített reakciók az összes gyógyszerreakció 5-10% -át teszik ki, és valódi gyógyszer-túlérzékenységet jelentenek. Ezek IgE és IgG, T- és B-sejt által mediált allergiák lehetnek. Ezek az immunológiai folyamatok

specifikusak az adott hatóanyagra/hatóanyagokra. A gyógyszerek hasonló kémiai szerkezete miatt, gyakran megfigyelhető keresztallergia is. Ezek a reakciók súlyosak, életet veszélyeztetők lehetnek. A Gell és Coombs osztályozási rendszer (14.2. táblázat) leírja azokat a fontos immunmechanizmusokat, amelyek a gyógyszerek immunközvetített reakcióinak klinikai tüneteire vezetnek.

14.1. táblázat. A Coombs-Gell klasszifikáció.

Immunológiai jellemzők	Tünetek	Példák
<b>I. típus</b> - IgE által közvetített - azonnali típusú hiperszenzitivitás - hízósejt aktiváció történik	- percekkel vagy órák múlva a gyógyszer bevétele követően - atópia - allergiás rhinitis - asztma - anafilaxia	- penicillinek - cefalosporinok - neuromuszuláris blokkolók
<b>II. típus</b> - IgM / IgG, ill. komplement rendszer által közvetített hiperszenzitivitás - citotoxikus, antitest-függő reakció	- 5-12 órával a beadás után - autoimmun hemolitikus anémia - immunmediált trombocitopénia	- penicillinek - cefalosporinok - kinin
<b>III. típus</b> - IgG ill. komplement rendszer által közvetített - immunkomplex betegség	- 1-3 héttel a gyógyszer alkalmazása után - szérumbetegség - SLE	- penicillinek - cefalosporinok - szulfonamidok - tetraciklinek
<b>IV. típus</b> - az antigén szenzibilizált Th1-sejtek aktiválódnak - citokinek (IL-2, IFN $\gamma$ , TNF $\beta$ ) szabadulnak fel - makrofágok aktivizálódnak	- 2-6 nap nappal a gyógyszer bőrön keresztüli alkalmazását követően - kontakt dermatitis - bullosus exanthemák (hólyagos, nagy kiterjedésű kiütés) - idült asztma - idült allergiás rhinitis	- nem-szteroid gyulladásgátlók (NSAID) - helyiérzéstelenítők - antiepileptikumok (karbamazepin) - antihisztaminok

A B-típusú, nem immunmediált reakciók esetében nincs immunreakció, a gyógyszerrel való első találkozás alkalmával jelentkezhet, bazofil és hízósejt aktivációjával járhat,

általában bőr teszttel és szerológiai reakcióval nem kimutatható. Ide tartozik az idioszinkrázia, pszeudoallergia és az intolerancia.

Az idioszinkrázia a szervezet veleszületett túlérzékenysége egyes kis molekulájú (a szervezetben valószínűleg fehérjéhez kötődő) anyagokkal, gyógyszerekkel szemben. Az idioszinkráziának két formája van, a metabolikus (genetikailag meghatározott enzimeltérés) és az immunológiai idioszinkrázia (túlérzékenységi reakció). Az idioszinkratikus reakció klasszikus példája az antimaláriás szerek, szulfonamidok kiváltotta hemolízis glükóz-6-foszfát-dehidrogenáz (G6PD) hiányban szenvedő betegeknél. A tünetek előfordulhatnak a gyógyszer első vagy második beadása után, de egyes esetekben hetek vagy hónapok múlva. További példák idioszinkráziára az antipszichotikumok, például a klórpromazin és a klozapin, amelyek ritkán rhabdomyolízist és májtoxicitást okoznak. De idioszinkrázia az inhalációs narkotikum, a halotán okozta hepatitis is.

Az immunológiai idioszinkrázia esetében a gyógyszer vagy annak metabolitja az arra érzékeny betegeknél hapténként a sejtkomponensekhez kötődve, mint neoantigén indukál kóros humorális és/vagy celluláris immunreakciót. Az immunológiai mechanizmust jelzik az extrahepatikus jelenségek: láz, bőrkiütés, eozinofília, artralgia, autoantitestek képződése és a citotoxikus limfociták megjelenése. A direkt toxikus és az idioszinkráziás mechanizmus sokszor egyszerre van jelen.

A pszeudoallergián olyan, nem immunmediált reakciót értünk, amely klinikailag azonnali típusú reakcióként jelentkezik, tünetei pedig nem illenek bele a gyógyszer farmakológiai hatásspektrumába. A pszeudoallergia közvetlenül a hízósejtek aktiválásának és degranulációjának következménye, amit olyan gyógyszerek válthatnak ki, mint az angiotenzin-konvergáló enzim (ACE) gátlók, ópiátok, vankomicin, ciprofloxacín, NSAID-k és röntgenkontraszt anyagok. Ezek a reakciók klinikailag megkülönböztethetők az I. típusú túlérzékenységtől, mivel nem tartalmaznak gyógyszer-specifikus IgE-t. Például az opioid okozta pszeudoallergiás reakciót a hízósejteken jelenlévő opioid receptorok aktiválódása okozza, ami fokozza a hisztamin felszabadulását. A vankomicin infúzió és a ciprofloxacín kezelést követő kipirulás, urtikária a hízósejtek és a bazofil sejtek közvetlen stimulációjának következménye, mely mediátorok felszabadulását okozza. A kontrasztanyagok okozta anafilaxiás reakció és sokk mechanizmusa ismeretlen.

Az intolerancia-reakció a farmakológiai hatásprofilnak megfelelő, túlzott mértékű reakció. Másként megfogalmazva az intolerancia az egyén fokozott érzékenységén alapuló, megjósolható farmakológiai mellékhatás, például a kodein okozta hányinger opiát-

intoleranciára utalhat vagy a NSAID szerekkel szembeni intolerancia esetén a bevétel után csalánkiütés, angioödéma, fülzúgás alakulhat ki. Ennek a reakciónak, ezeknek a tüneteknek farmakológiai alapjai vannak, mivel az NSAID-ok gátolják a COX-1 enzimet, aminek következtében a leukotriének termelése fokozódik és ér permeabilitás fokozódást, simaizom kontrakciót, ödémát hoz létre.

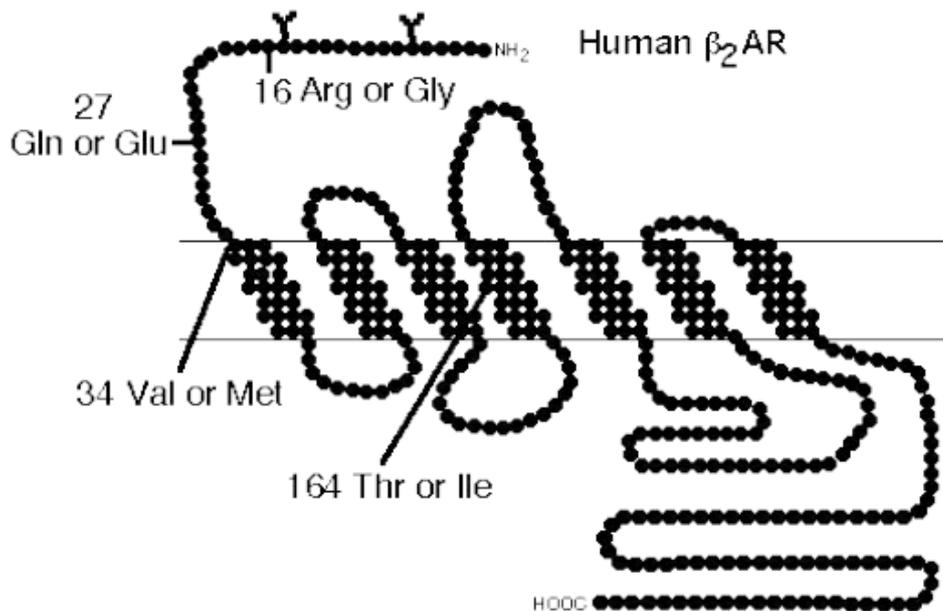
Az ADR-ek másik osztályozása súlyosságuk szerint történik, amely enyhe, közepes, súlyos vagy halálos lehet. Enyhe reakció esetén általában nincs szükség antidótumra vagy kezelésre ilyen például az első generációs antihisztaminok okozta álmoság vagy az ópiátok kiváltotta obstipáció. Mérsékelt mellékhatások esetén a kezelés megváltoztatása lehet indokolt, például a dózis módosítása, de a terápia felfüggesztése nem feltétlenül szükséges. A kórházi ápolás meghosszabbodhat, vagy speciális kezelésre lehet szükség. A mérsékelt reakciók klasszikus példái a hormonális fogamzásgátlók által kiváltott vénás trombózis, valamint az NSAID-ok okozta magas vérnyomás és ödéma. A súlyos mellékhatások életveszélyesek lehetnek, specifikus kezelést és a terápia felfüggesztését teszik szükségessé, pl. ACE-gátlók által okozott angioödéma.

## 14.2. Farmakogenetika

A gyógyszer hatékonyságának és biztonságának egyéni variabilitása a terápia és a gyógyszerfejlesztés nagy kihívása. A humán genetikai ismereteink az utóbbi évtizedben jelentősen bővültek. Ezek a kutatások magyarázatot adhatnak arra, hogy ugyanaz a hatóanyag hatása miért különbözik az egyes betegeknél. A gyógyszerekre adott reakciók sokszínűségét a farmakogenetika az egyes gének szempontjából, míg a farmakogenomika a teljes génállomány szintjén elemzi.

A farmakogenetika a gyógyszerhatások örökölhető variabilitásával foglalkozik, mivel egyes gyógyszerek azonos dózisú adása után bizonyos örökletes faktorok (pl. metabolikus utak) következtében, jelentős az eltérés az egyének vérszintjében és terápiás válaszában. Az eltérést a terápiás válaszban gyakran genetikai polimorfizmusok okozzák. A genetikai polimorfizmusok olyan természetesen előforduló génszerkezeti variánsok, amelyek jelen vannak a populáció legalább 1 %-ban. A polimorfizmus a gyógyszerek farmakokinetikájának és farmakodinámiájának módosításán keresztül befolyásolja a gyógyszerhatást. A genetikai polimorfizmusok alapja leggyakrabban egyetlen nukleotid polimorfizmusa, eltérése, és ezeket SNP-nek (single nucleotide polymorphism) nevezzük, ilyen például, ha egy adenint guanin





14.2. ábra. A humán  $\beta_2$ -adrenerg receptor szerkezete és a leggyakoribb genetikai polimorfizmusok (SNP-k) helyei.

A  $\beta_2$ -AR „arginin-genotípusának” jelenlétében gyakoribbak a rohamok, illetve az első másodpercben mért erőltetett kilégzési térfogat (FEV1) értéke kisebb a „glicin-genotípus” esetében tapasztaltakhoz képest. A kutatások tanúsága szerint a fehér bőrűek 17 %-a, illetve a fekete bőrűek 20 %-a hordozza az „arginin-fenotípust”.

A Gly16 (glicin16) variánssal rendelkező egyéneknél az agonista kezelés után gyakrabban alakul ki a  $\beta_2$ -receptorok down-regulációja. Ilyen genotípusú betegeknél a hosszú hatású  $\beta_2$ -agonisták használata nem javasolt.

A Glu 27 variáns ellenállóbb az agonista kezelés okozta down-regulációval szemben. Továbbá összefüggést találtak a Glu27 variáns és az elhízás között is Japán populációban. Kardiomiopátiában is vizsgálták a  $\beta_2$ -receptorok polimorfizmusát és a Thr164Ile (treonin izoleucin „csere” a 164-es aminosavnál) genotípus esetén azt tapasztalták, hogy aki ezzel az SNP-vel rendelkezik, annak a túlélési esélyei rosszabbak a betegségben. Ezzel szemben a valin változása metioninná a 34. pozícióban (Val34Met) nem okoz funkcionális különbséget a receptor működésében (14.2. ábra).

A dopamin receptorok sok központi idegrendszeri betegség (pl. Parkinson-kór, skizofrénia) kialakulásban játszanak szerepet. Bizonyították a D<sub>2</sub>-receptor génnek két SNP

variánsát is (C957T, TaqIA), ami összefüggésbe hozható a skizofrénia kialakulásával a kaukázusi rasszban. Ezek meghatározása segítséget nyújthat a betegség diagnózisában.

A skizofrénia kezelésében dopamin receptor antagonistákat használnak, amelyeknek kellemetlen mellékhatása lehet a tardív diszkinéza. Egy SNP a D<sub>3</sub> receptort kódoló génen (Gly9Ser módosulás) növeli a dopamin affinitást a D<sub>3</sub> receptorhoz, ezáltal növeli a hiperszenzitivitás esélyét és így a tardív diszkinézia kialakulásának kockázatát. A D<sub>3</sub> receptor genetikai változatának meghatározása segítséget nyújthat a terápiás mellékhatások elkerülésében.

Ezen kívül bizonyított, hogy bizonyos függőségek kialakulása pl. heroin összefüggésbe hozható a D<sub>1</sub>-receptor gén polimorfizmusával.

### 14.3.2. Ioncsatornák

Az ioncsatornák aminosavszekvenciája és struktúrája módosulhat genetikai okokból, ami megváltoztathatja a rajtuk átjutó ionok mozgását és hatását. Bizonyított, hogy számos kamrai tachiaritmia (hosszú- vagy rövid-QT-szindróma) hátterében ioncsatorna-génmutáció áll. A legtöbb pitvari fibrillációban előforduló mutációt elsősorban a kálium csatornákat kódoló génekben sikerült azonosítani. A csatorna működésének genetikai okokból való eltérése gyakran befolyásolja a QT-idő hosszát. A megnyúlt QT-idő diagnózisa, még ha nem is okoz tüneteket a betegnél különösen fontos akkor, ha olyan gyógyszert szed (14.3. táblázat) a beteg, ami tovább növeli a QT időt, így okozva súlyos ingerületvezetési problémákat, aritmiát.

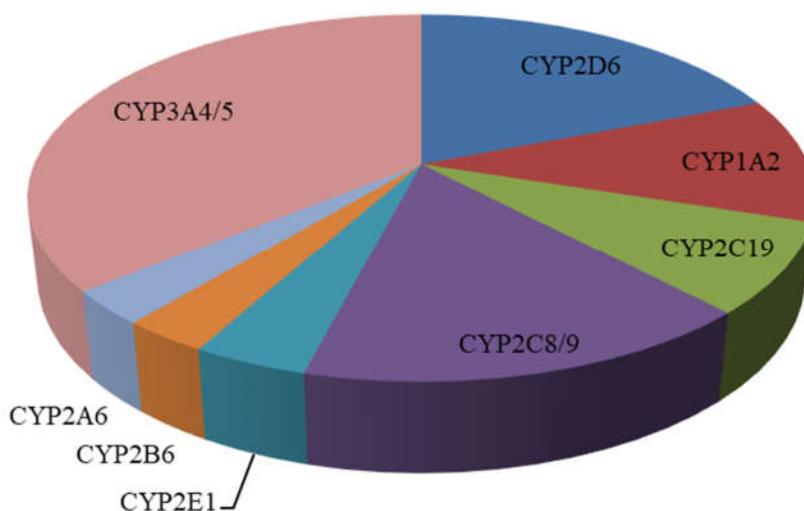
## 14.4. Példák genetikai polimorfizmus okozta farmakokinetikai változásokra

### 14.4.1. Citokróm P450 enzimrendszer polimorfizmusa

A genetikai faktorok fontos szerepet játszanak a gyógyszermetabolizmus egyének közötti különbségeiben is. A CYP enzimek a metabolizmus I. fázisában játszanak kulcsszerepet, a hepatociták endoplazmatikus retikulumának membránjához kötve. A CYP enzimek polimorfizmusa különféle populációs fenotípusokban nyilvánul meg az ultra gyorsától a lassú metabolizálókig. Farmakológiai szempontból a CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2 és CYP3A4 a legtöbbet vizsgált enzim (14.2. ábra).

14.3. táblázat. Példák a QT-időt megnyújtó hatású farmakonokra.

Gyógyszercsoportok	Hatóanyag példák
<b>Antibiotikumok</b>	ampicillin, makrolidok, kinolonok, trimetoprim + sulfametoxazol
<b>Antimikotikumok</b>	flukonazol, ketokonazol
<b>Hipokáliémiát, hipomagnezémiát okozó szerek</b>	vízajtók, glukokortikoidok
<b>Nem-szteroid gyulladásgátlók</b>	diklofenak
<b><math>\beta_2</math>-receptor agonista antiasztmatikumok</b>	fenoterol, szalbutamol, szalmeterol
<b>Hányáscsillapítók</b>	domperidon, ondanszetrón, graniszetrón
<b>Antidepresszánsok</b>	tri- és tetraciklusos antidepresszánsok, szelektív szerotonin visszavétel gátlók
<b>Antiepileptikumok</b>	fentoin, felbamat
<b>Étrend, étrend kiegészítők, fitoterapeutikumok</b>	grapefruitlé, flavonoidok



14.2. ábra. A gyógyszerek metabolizmusában leggyakrabban szerepet játszó CYP enzimek.

A CYP enzimek genetikai változatainak jelentőségét az adja, hogy különbözőféleképpen befolyásolhatják a gyógyszerek metabolizmusát, így hatás és mellékhatás profilját. A populáció nagy része az úgynevezett „extensive”, vagy normál metabolizálók (EM) közé tartozik, ez a referencia csoport/érték. A gyógyszerek általános metabolikus paraméterei

ilyen „átlag” betegekre vannak megadva. Előfordulhatnak azonban olyan egyének, akiknek a CYP enzimek az átlagnál lassabban működnek, és ha ezek a betegek ugyanakkora dózist használnak, mint az EM csoportba tartozók, akkor a gyógyszer szintjük toxikus lehet és a mellékhatások gyakorisága és erőssége is megnövekszik. Ezeket a betegeket nevezzük „poor” metabolizálóknak (PM). Az EM és a PM között néhány CYP enzim esetében megkülönböztetünk „intermediert” metabolizálókat (IM) is. A negyedik csoport a gyors, más néven „ultra rapid” metabolizálók (UM). Ezen betegek esetében a gyógyszeres terápia a szokásos dózisokban kevésbé hatásos vagy hatástalan lehet. A 14.4. táblázat néhány példát mutat a gyógyszerhatás szempontjából fontos CYP enzimek a szubsztrátjaiból.

A CYP2D6 az összes gyógyszer közel 25 százalékának lebontásában játszik szerepet. Génjének eddig több mint 75 alléját azonosították, az izoenzimek között lassú és ultragyors működésű is megtalálható. A PM metabolizálók között nagyon gyakoriak az adverz reakciók. A kodeint a CYP2D6 enzim alakítja át aktív metabolitjává, morfinná, ami köhögés és fájdalomcsillapító hatású. A klinikai vizsgálatok szerint lassú CYP2D6-metabolizmus mellett a fájdalomcsillapító hatás csekélyebb, mert a kodein lassabban alakul át morfinná, ez a betegek 5-10%-át érinti. Ez gyakori Európában, a kaukázusi rasszhoz tartozó betegek körében. Ultragyors metabolizmus esetén a gyors átalakulás fokozza az analgetikus hatást, de fokozza a toxicitást is. Ilyen esetekben nem javasolt a kodein és származékainak (oxikodon, hidrokodon) használata. Ez a fenotípus átlagosan a betegek 1-2%-ában fordul elő, de prevalenciája nagyon változó, észak-afrikaiaknál, Etiópiában és az araboknál akár 28% is lehet.

Ismert, hogy a véralvadást gátlóként használt warfarin terápia dózistartománya igen szűk és hatásosságában nagy individuális különbségek vannak. A dózist a nemzetközi normalizált arány (INR) függvényében kell beállítani. Az R-warfarin metabolizmusáért a CYP1A2, CYP3A4 enzimek felelősek, amelyeknél jelentősebb genetikai eredetű, aktivitásbeli különbséget eddig nem igazoltak. Az S-warfarin metabolizmusáért a CYP2C9 enzim felelős. Ennél az enzimnél az SNP-k (CYP2C9\*2: Arg144Cys, CYP2C9\*3: Ile359Leu) minden esetben aktivitáscsökkenést okoznak. A CYP2C9\*3 változat esetében, ami az európai populáció kb. 8,5%-ában van jelen, a szokásos dózisok esetében a betegeknél vérzéses mellékhatások jelentkeztek és a dózisok csökkentésére volt szükség.

## 14.4. táblázat A gyógyszer metabolizmusban leggyakrabban résztvevő CYP enzimek

Enzim	Szubsztrát	
<b>CYP2C9</b>	antikoagulánsok	warfarin
	szulfanilureák	glibenklamid, glipizid
	NSAID	ibuprofen, diklofenak, celecoxib
	antidepresszánsok	fluoxetin, imipramin
	antihipertenzív szerek	irbesartan, losartan
	egyéb	fenitoin, tamoxifen
<b>CYP2C19</b>	benzodiazepinek	diazepam
	antidepresszánsok	amitriptilin, imipramin, citalopram
	protonpumpa inhibitorok	omeprazol, pantoprazol
	egyéb	progeszteron, nelfinavir, klopido-grel
<b>CYP2D6</b>	ópiátok	kodein, dextrometorfán, tramadol
	antiaritmiás szerek	lidokain, mexiletin, flekaidin, propafenon, amiodaron
	antihipertenzív szerek	β-blokkolók
	antidepresszánsok	fluoxetin, paroxetin, amitriptilin, imipramin
	antipszichotikumok	haloperidol, venlafaxin, risperidon
	egyéb	ondanszetron, metoklopramid, amfetamin, tamoxifen
<b>CYP3A4</b>	immunmodulátorok	takrolimusz, ciklosporin
	Ca-csatorna blokkolók	diltiazem, verapamil
	makrolid antibiotikumok	eritromicin
	benzodiazepinek	diazepam, alprazolam
	szteroidok	ösztadiol, tesztoszteron, hidrokortizon
	antihisztaminok	terfenadin
	egyéb	kokain, szildenafil
<b>CYP1A2</b>	antidepresszánsok	duloxetin, imipramin, fluvoxamin, amitriptilin
	antipszichotikumok	klozapin, haloperidol, olanzapin
	egyéb	paracetamol, koffein, naproxen, zolmitriptan, warfarin (R-izomer), melatonin, ösztadiol, teofillin, propranolol

A warfarin úgy fejt ki véralvadásgátló hatását, hogy gátolja a májban található, a különféle alvadási faktorok szintézisében részt vevő K-vitamin-epoxireduktáz enzimet. A K-vitamin-epoxireduktáz komplex 1-es alegység génjének (VKORC1) több polimorfizmusát azonosították, amelyek okozhatnak fokozott, vagy csökkent enzimműködést és ezek is hozzájárulnak a warfarinra adott válasz nagy variabilitásához. Az omeprazol gátolja a gyomorsav szekrécióját, a protonpumpagátlók gyógyszercsoportjába tartozik. Gasztroözofoageális reflux betegség, gyomorfekély, nyombélfekély és eróziós nyelőcsőgyulladás kezelésére használják. A CYP2C19 vesz részt az omeprazol metabolizmusában. A kaukázusi rasszba tartozó emberek kb. 3%-ánál és az ázsiaiak 15-20%-ánál csökkent vagy hiányzik a CYP2C19 enzimaktivitás (PM). Ezekben az egyéneknél az omeprazol szokásos adagjai nagyobb hatást gyakorolhatnak és javíthatják a kezelési eredményeket vagy fokozhatják a mellékhatásokat. Ezért az amerikai Élelmiszerbiztonsági és Gyógyszerészeti Hivatal (FDA) javaslata, hogy az ázsiai területen mérlegelni kell a protonpumpagátlók használatát vagy javasolt a dózis csökkentése. A gyors metabolizálókban (UM) az omeprazol clearance-e szignifikánsan növekszik, ami alacsonyabb omeprazol plazmakoncentrációt eredményez és csökkent a szekréciógátló hatást eredményez, ezért javasolt a dózis akár 100-200%-os emelése is.

A klopidozról gátolja a vérlemezkék aggregációját. Prodrug, aminek aktív formáját a CYP2C19 enzim hozza létre. A klopidozról csökkenti a miokardiális infarktus és agyvérzés kockázatát akut koszorúér-szindrómában és ateroszklerotikus érrendszeri betegségben szenvedőkben. Azok a betegek, akiknek gyenge az enzimaktivitásuk, nem tudják létrehozni a klopidozról aktív metabolitját, így a terápia hatékonysága csökken vagy hatástalan lesz. A kaukázusi férfiak körülbelül 2%-a, az afro-amerikai amerikaiak 4%-a és a kínaiak 14%-a rosszul metabolizáló CYP2C19 enzimmel rendelkezik, így itt csökken a terápia hatékonysága. A CYP3A4 enzim részt vesz az endogén szexuáliszteroidok metabolizmusában, és ennek aktivitás változásai szerepet játszhatnak az emlő és prosztata tumorok kialakulásában és a lipid szintek változásaiban. A grapefruitlé jól ismert inhibitora a CYP3A4 enzimnek, ami több gyógyszer metabolizmusát is gátolja.

A metabolizmus II. fázisában is sok olyan enzim ismerünk, amelynek genetikai variabilitása befolyásolja egyes farmakonok hatásait. A szérum kolinészteráz (pseudokolinészteráz) az elsők között volt, amelynek genetikai változatait meghatározták. A betegek nagy részében (kb. 96%) ez az enzim szabályosan működik, de néhány esetben lassabban metabolizál és toxikus hatást eredményez. Műtétek alatt használt perifériás

izomrelaxánsok (pl. szukcinilkolin) esetében elnyújtott hatást tapasztaltak, amely károsan befolyásolta az altatott beteg légzésfunkcióit. Ezt egy atípusos kolinészteráz okozza, amely aktivitása lényegesen lecsökkent, így szukcinilkolin használata esetén akár légzésbénulást is okozhat. Ugyanez az enzim vesz részt a kokain és heroin metabolizmusában is. Az atípusos kolinészteráz jelenléte ezekben az esetekben is fokozza a toxicitást. Később leírtak a normálisnál kb. háromszor gyorsabban működő pszeudokolinészterázt is (Cynthiana-variáns), amely jelenlétében a beteg a szukcinilkolin hatására rezisztens. Ez a gyors változat azonban nagyon ritka.

A tiopurin-S-metiltransferáz részt vesz a purin analóg gyógyszerek lebontásában (pl. 6-merkaptopurin, azatioprin), amelyeket tumorterápiában használnak. A több különböző allél jelenléte minden formában az enzim csökkent aktivitását eredményezi. Ilyen fenotípusoknál a standard dózisoknál kisebb dózist igényelnek a betegek, mert esetükben a standard dózisok életveszélyes mellékhatások (pl. mieloszupresszió és pancitopénia) kialakulását eredményezhetik.

Igen nagyfokú polimorfizmus figyelhető meg a transzportfehérjék között is, amelyek jelentős farmakokinetikai változásokat okozhatnak a gyógyszerterápiában. Az emberi testben kétféle szállító szupercsalád létezik: az ABC fehérjék általában efflux („ki”) pumpaként működnek, míg az SLC (solute-linked carrier) fehérjék, influx („be”) transzporterek, amelyek felelősek a gyógyszerek és más szubsztrátok szállításáért. Az SLC6A4 szerotonin transzporter szabályozza a szerotonin szinaptikus koncentrációját, és ezáltal erősen befolyásolja az érzékelést, a hangulatot, az érzelmeket, a viselkedést. Ismert olyan SLC6A4 polimorfizmus, amely növeli a szelektív szerotonin reuptake gátlók terápiás hatékonyságát.

Az ABC-transzporter családba tartozó proteinek a szervezet detoxifikálásában részt vevő transzmembrán fehérjék. ATP-t kötnek, ezt hidrolizálják és a felszabaduló energia felhasználásával szállítják át a szubsztrátjaikat a sejtmembránon. Működésükkel nagyban befolyásolják a gyógyszerek felszívódását, megoszlását, metabolizmusát és kiürülését. Az ABC-transzportereknek nagy szerepe van a gyógyszerek rossz felszívódásában és alacsony biológiai hozzáférhetőségében. A digoxin az ABCB1 (MDR1) efflux transzporter szubsztrátja. Az ABCB1 polimorfizmusa és az ABCB1 inhibitor (pl. verapamil) együttes alkalmazása befolyásolhatja a digoxin biológiai hasznosulását. Az ABC transzport fehérjék jelentős szerepet játszanak abban is, hogy a tumor terápia hatástalanná válik, mivel „kipumpálják” a sejtől a citosztatikumot, ezért sok esetben ezeket a szereket pumpa gátlókkal együtt használják.

Genetikai változások az ABCB1 génben a transzporter működésének megváltozását okozhatják, így a szervezet toxinok elleni védekezését is csökkenhetik.

## 15. A farmakokinetikai vizsgálatok gyakorlati jelentősége

Gyógyszertervezés és fejlesztés során fontos ismerni a szervezetben lejátszódó folyamatok farmakokinetikai értelmezését, a hatóanyag-felszívódás, -eloszlás, -metabolizmus és -kiürülés mennyiségi jellemzőit, valamint ezek időbeli lefutásának kvalitatív és kvantitatív leírását. A gyógyszerek hatásának igazolására elvégzendő farmakokinetikai vizsgálat legelső útmutatását Avicenna írta le 1025-ben. *Canon Medicinæ* című művében felhívta a figyelmet olyan farmakokinetikai megfigyelések fontosságára, amilyen például a hatás idejének meghatározására.

A farmakokinetikai és farmakodinámiás (15.1. táblázat) vizsgálatok elengedhetetlen részét képezik a gyógyszerfejlesztés fázisainak. Ezen ismeretek teszik lehetővé azt, hogy a betegeknek a megfelelő gyógyszert válasszuk és azt a legkedvezőbb módon alkalmazzuk. A racionálisan tervezett humán gyógyszervizsgálatok adatai, az azokból levont következtetések befolyásolják a terápiás protokollt és alapját képezik a bizonyítékokon alapuló orvoslásnak, az „Evidence Based Medicine”-nek.

A gyógyszerfejlesztés számos lépésen keresztül jut el a megfelelő gyógyszerig. A jól megtervezett és kivitelezett farmakokinetikai vizsgálatoknak mind a preklinikai, mind a humán fázisban nagy jelentősége van. A farmakokinetikai vizsgálatok komplex tudományos ismereteket igényelnek az élettan, kórélettan, biokémia, matematika, analitika és a statisztikai tudományok területéről. Farmakokinetikai vizsgálatok kivitelezése során fontos a kísérlet pontos megtervezése: a megfelelő alanyok és azok számának meghatározása, a használni kívánt dózis, a gyógyszerbeviteli mód és időpontok kiválasztása, a mintavétel helyének, idejének meghatározása. Fontos meghatározni az adatgyűjtés, tárolás és archiválás módját. Elengedhetetlen az adatok megfigyelt jellemzői alapján a megfelelő vizsgálati modell kidolgozása. A kísérleti eredmények pontos értelmezésére fontos a megfelelő matematikai modell használata, az adatok választott modellnek megfelelő analízise és értékelése.

15.1. táblázat. A fázisvizsgálatokba bevonni kívánt hatóanyagok optimális farmakodinámiás tulajdonságai.

Folyamat	Elvárások
Abszorpció	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Magas abszolút biológiai hasznosíthatóság alacsony variabilitással.</li> <li>- A terápiás dózistartományban lineáris farmakokinetika, <math>C_{max}</math> és AUC értékek dóziszfüggő változása.</li> <li>- Az AUC és a <math>C_{max}</math> értékeket nem befolyásolja az étkezés, a gyomor pH értékét módosító hatóanyagok, a grapefruitlé, az alkohol, stb.</li> <li>- Nagy oldhatóság és permeabilitás (BSC rendszer: I. osztály).</li> </ul>
Disztribúció	<ul style="list-style-type: none"> <li>- A célszövetben gyorsan eléri a terápiás koncentrációt, nem raktározódik.</li> <li>- Nem vagy kevéssé kötődik plazmafehérjéhez.</li> <li>- Fehérjékhez való kötődése nem koncentráció- és időfüggő.</li> </ul>
Metabolizmus, kiválasztás	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nem csak CYP enzimek metabolizálják.</li> <li>- Májkárosodás, ill. a metabolikus enzimeket befolyásoló hatóanyagok egyidejű alkalmazása nem okoz clearance változást.</li> <li>- Nem metabolizálódik genetikailag polimorf enzimeken (CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 stb.).</li> <li>- A metabolizmust nem befolyásolja a beteg életkora, neme, betegsége, a cirkadián ritmus, nincs autoindukció.</li> </ul>
Egyebek	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Széles terápiás dózistartomány.</li> <li>- Nem nyújtja meg a QT-intervallumot.</li> <li>- Nincs jelentős gyógyszeres interakció.</li> <li>- Nem gátolja vagy indukálja a CYP enzimeket, sem az ABC transzportereket.</li> <li>- Alacsony immunogenitású, nem képződnek ellene antitestek.</li> </ul>

## 15.1. A farmakokinetikai vizsgálatok fontosabb paraméterei

### 15.1.1. A vizsgálatokban résztvevő személyek

A vizsgálatban résztvevők számának megállapítása biostatistikai módszerekkel, elemszám becsléssel történik. A tervezésnél figyelembe kell venni azt is, ha néhány beteg kikerül a vizsgálatból, hogy ennek ellenére is értékelhető legyen a vizsgálat. Amennyire lehet, minimalizálni kell az intra- és inter-individuális különbségeket a vizsgálatban résztvevők között.

A fázis I. vizsgálatok célja, hogy olyan információkat gyűjtsenek a hatóanyagról, aminek birtokában meghatározható a vizsgált hatóanyag farmakokinetikája. A vizsgálatokat általában egészséges felnőtt önkénteseken kezdik. Kivételt képez, ha a kezelés magas

kockázattal jár, ilyenkor a célbetegség csoportján végzik a vizsgálatot pl. citosztatikumok esetében. Azzal a céllal teszik ezt, hogy minimalizálják a variabilitást és lehetővé tegyék a különbségek felismerését a vizsgált hatóanyagok között. Az alanyok elsősorban férfiak, de nők is lehetnek; a nemek megválasztásának összhangban kell lenni a későbbi gyógyszerhasználati és biztonsági kritériumokkal.

Ha egy gyógyszer vizsgálata során egyszeri adagolása orálisan történik, azt legalább 10 órás táplálkozásmentes periódusnak kell megelőznie. A gyógyszerfejlesztés ebben a korai szakaszában meg kell vizsgálni a farmakokinetika linearitását, a clearance-t és az étkezés hatását is. Azokban az esetekben, amikor ismételt adagokat használnak, a gyógyszert a tervezett klinikai adagolási rend szerint kell alkalmazni. A testsúly, az életkor, a nem, a genetikai tényezők, valamint az alkoholfogyasztási és a dohányzás szokásainak befolyását szükség esetén vizsgálni kell (15.2. táblázat).

15.2. táblázat Leggyakoribb tényezők, amelyek befolyásolják a hatóanyagra adott terápiás választ.

Faktorok	Változások
Életkor	Biológiai hozzáférhetőség és hatás
Testsúly	Farmakokinetika (abszorpció, disztribúció, elimináció)
Társbetegség	Gyógyszerinterakciók
Tápláltsági állapot	Receptor szenzitivitás, szabad gyógyszerkoncentráció
Genetikai variabilitás, nemek	Metabolizmus (gyors, lassú)

Ha a genetikai polimorfizmusok miatt a farmakokinetikában szignifikáns különbségek várhatók, kívánatos egy olyan vizsgálat elvégzése is (pl. szűrés genetikai polimorfizmusokra), amely azonosítja a speciális genotípusú egyéneket és ezek eredményeit külön értékeli, vagy éppen kizárja őket a vizsgálatból. Az ideális vizsgálati alanyok az alábbi tulajdonsággal rendelkeznek:

- 18-50 éves kor közötti férfiak, testtömegindexük 19 és 28 kg /m<sup>2</sup> között van;
- egészséges, normál laboratóriumi paraméterekkel rendelkeznek;
- fertőzéstől (pl. HIV, hepatitis, TBC stb.) mentesek;
- képes és hajlandó betartani a számára részletesen ismertetett vizsgálati protokoll követelményeit, ismeri a vizsgálat módszereit, célját és potenciális veszélyeit;

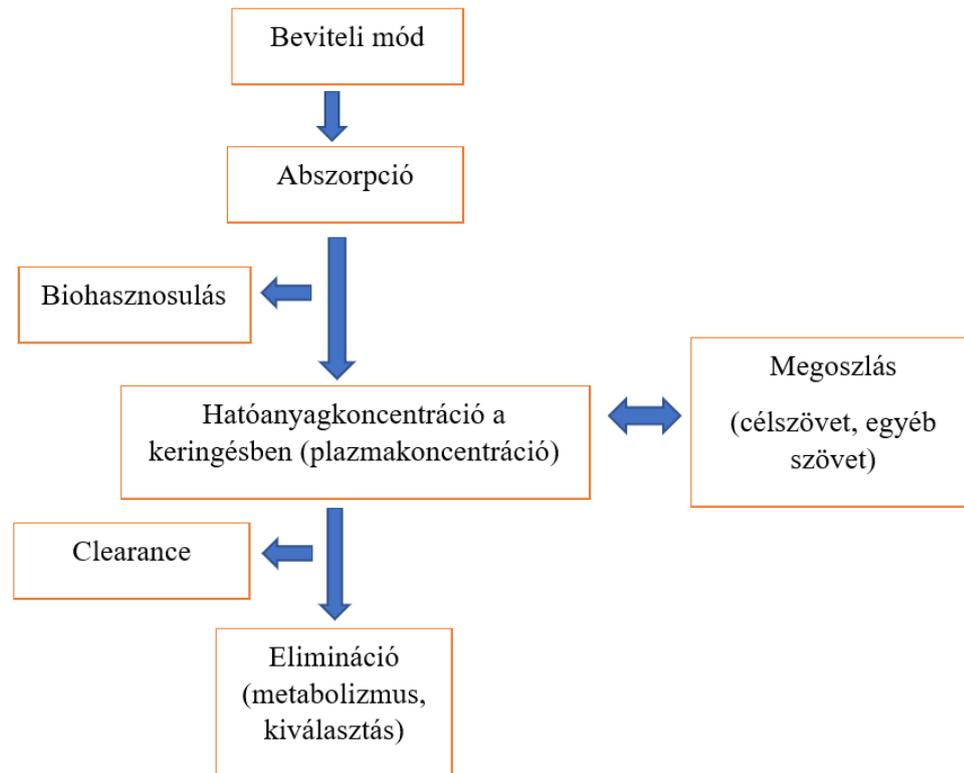
- nem használ semmilyen gyógyszert, vitaminokat és ásványi anyagokat 14 nappal a vizsgálat előtt és a vizsgálat során;
- az elmúlt egy éves kórtörténetében nem szerepel függőség pl. alkoholizmus, abúzus szerek használata.

**Kizáró szempontok:**

- a kórtörténetében akut vagy krónikus betegség, kardiovaszkuláris, vese, máj, szemészeti, tüdő, neurológiai, anyagcsere, pszichiátriai betegségek vagy bármilyen rosszindulatú daganat szerepel;
- az elmúlt 4 hónapban részt vett más gyógyszer kipróbálásában;
- az anamnézisben szerepel jelentős gyomor-bélrendszeri probléma, amely potenciálisan ronthatja a vizsgált hatóanyag felszívódását vagy eloszlását;
- dohányzás, alkohol, vitaminok fogyasztása;
- véradás 90 nappal a vizsgálat megkezdése előtt;
- allergia a vizsgálni kívánt farmakkal kémiai rokon szerkezetű anyagra;
- szignifikáns eltérések a vérképben és a referenciatartományon kívül eső laboratóriumi értékek.

A vizsgálatok későbbi fázisaiban (fázis II-III.) betegcsoporton vizsgálják a gyógyszerjelöltet. Ezekben a fázisokban a biztonságosságot, a tolerálhatóságot, a terápiás hatást vizsgálják és igyekeznek megállapítani az optimális adagolás mértékét. Itt már a célbetegségben szenvedő betegeket vizsgálják a farmakokinetikai profil meghatározása érdekében, figyelembe véve a releváns háttértényezőket. Meghatározzák, hogy a bevitt dózisból mennyi jelenik meg a vérben és az adott vérkoncentrációhoz milyen hatás kapcsolódik. Ha az eredmények azt mutatják, hogy a betegek farmakokinetikai profiljai különböznek az egészséges önkéntesek profiljától, meg kell határozni a lehetséges okokat és mérlegelni kell újabb farmakokinetikai vizsgálat elvégzését megfelelő számú beteggel a különbség megerősítésére.

Előfordulhat, hogy a gyógyszer bevezetését követően felmerülnek olyan tényezők, amelyek befolyásolják a hatóanyag farmakokinetikai profilját (pl. életkor, nem, testtömeg, genetikai tényezők, a betegség súlyossága, egyidejűleg használt más gyógyszerek stb.), és amelyek a gyógyszer bevezetése előtt nem merültek fel. Ilyen esetekben szükség lehet egészséges személyekkel vagy betegekkel végzett újabb farmakokinetikai vizsgálatokra (15.1.ábra).



15.1. ábra. A hatóanyag farmakokinetikáját befolyásoló faktorok.

### 15.1.2. A vizsgálat típusai

Kétféle módon lehet kivitelezni a farmakokinetikai vizsgálatokat. Az egyik módszer a hagyományos, úgynevezett "standard farmakokinetikai vizsgálat", a másik a "populáció farmakokinetikai vizsgálat". A "standard farmakokinetikai vizsgálat" elsődleges célja a vizsgált gyógyszer farmakokinetikai profiljának értékelése egyszeri vagy ismételt dózisú vizsgálat segítségével, szigorúan irányított körülmények között, egy meghatározott protokollt követve. Ezekben a vizsgálatokban az alanyok egyszeri vagy többszöri adagot kapnak a vizsgált hatóanyagból. Ezután leggyakrabban vér- és vizeletmintákat esetleg székletmintát vesznek, amelyben meghatározzák a vizsgált molekula és metabolitjainak koncentrációját és ezek alapján kiértékeljük a vizsgált gyógyszer farmakokinetikai profilját. Az egyszeri adagolású vizsgálatban a plazmafehérjékhez való kötődést (a kötőfehérjéket és a fehérjéhez kötött és szabad gyógyszer szintet), a biohasznosulást, a farmakokinetika linearitását és a táplálkozás hatásait is meg lehet vizsgálni. A kezdeti dózist korábbi vizsgálatok eredményei, toxicitási vizsgálatok és a toxikokinetikai vizsgálatok alapján állapítják meg. Alacsonyabb dózissal kezdik a vizsgálatot kis számú önkéntesen és fokozatosan növelik figyelve a mellékhatásokat.

is. Több különböző dózis farmakokinetikai paramétereit kell vizsgálni, beleértve a majdani terápiás dózist és az annál nagyobbat is.

Ismételt adagolású farmakokinetikai vizsgálatot az egyszeri dózisú adagolás eredményei alapján kell megtervezni, megbecsülni a felszívódás és az elimináció sebességét és meghatározni a mintavétel optimális idejét és mennyiségét. Ismételt adagolás után meg kell újból határozni a farmakokinetikai paraméterek változásait, az egyensúlyi koncentrációt, a csúcskoncentrációt ( $C_{max}$ ) és a következő dózis előtti minimális plazmakoncentrációt ( $C_{min}$ ), továbbá az akkumuláció lehetőségét is.

A "populáció farmakokinetikai vizsgálat"-i módszer a farmakokinetikai profilokat értékeli egy nagy esetszámú klinikai vizsgálatból származó vérkoncentráció-adatok felhasználásával, amelynek elsődleges célja a gyógyszer hatékonyságának és biztonságosságának meghatározása az adott populációba. Ez a vizsgálati forma ideális speciális csoportok farmakokinetikai vizsgálatára pl. gyermekek, idősek. A résztvevők nagy száma miatt gondos előkészítést és kivitelezést igényel a minták gyűjtése, kezelése és adatainak elemzése.

### 15.1.3. Beviteli módok, dózis meghatározása

A gyógyszer adagolási formája befolyásolhatja a gyógyszer biohasznosulását, a felszívódás sebességét, és így a gyógyszer farmakodinámiáját. Új hatóanyag preklinikai fázisában (állatkísérletekben) egyszeri adagolásnál a beviteli mód megegyezik a klinikailag tervezett adagolással. Legalább három különböző dózist használnak, amelyek közül egy az előzetes vizsgálatok alapján javasolt terápiás dózis, a többi legtöbbször egy annál kisebb és egy nagyobb dózis. Az ideális mintavételi időpontokat tekintve a legjobb, ha az abszorpció során legalább három mintavételi időpont van, három-négy a tervezett  $t_{max}$ -nál, és négy időpont az eliminációs fázis alatt.

A humán, fázis I. vizsgálatokban a kezdő dózist általában a mellékhatásmentes (No Observed Adverse Effect Level, NOAEL: állatokon vizsgált legnagyobb dózis, amely nem okozott mellékhatást, a kontroll csoporthoz viszonyítva) vagy a hatásmentes dózis (No Observed Effect Level, NOEL: megfigyelhető hatást nem okozó szint/koncentráció) alapján állapítják meg. Ezeket az értékeket átalakítják a humán vizsgálatban használhatókká, úgynevezett humán equivalens dózisokat (Human Equivalent Dose, HED) kalkulálnak. A HED olyan dózis, amelynek várhatóan ugyanolyan mértékű hatása lesz emberben, mint állatoknál. De előfordulhat, hogy a NOAEL-ből nem kalkulálható a HED, akkor úgynevezett

farmakológiai aktív dóziszból (Pharmacologically Active Dose, PAD) kell a humán vizsgálatokra használható dózist kiszámolni.

Humán vizsgálatoknál a megfelelő kinetikai paraméterek megállapításához szükséges, hogy ne egyen a beteg az egyszeri adagolás előtt legalább 10 órán keresztül (pl. az alkalmazás előtt éjszaka) és a használat után 4 órán keresztül. Folyadékot korlátlanul fogyaszthat, de ez nem lehet olyan, ami befolyásolhatja a hatóanyag kinetikai paramétereit pl. xantin származékok.

Egyszeri intravaszkuláris adagolásnál az első vérmintát a beadást követően minél hamarabb kell levenni, hogy a kinetikai görbénk lefutása megfelelő legyen (legyen maximuma).

Ismételt adagolásnál a bevétel előtt és után 2 órával nem javasolt az étkezés. Ha a hatóanyag eliminációs félideje hosszabb, mint az adagolás intervalluma, akkor várhatóan kumulálódni fog. Ismételt adagolásnál ezért két dózis közötti intervallumnak ( $\tau$ ) kisebbnek kell lennie, mint a hatóanyag eliminációs félideje ( $t_{1/2}$ ), míg egyszeri adagolásnál a „wash-out” periódusnak hosszabbnak kell lenni, mint  $5 \cdot t_{1/2}$ . Ismételt adagolásnál információt kapunk az egyszeri és ismételt dózis biztonságosságáról, ismételhetőségéről és a farmakokinetikai eltérésekről is. Az ismételt adagolásnál nagyon fontos tényező a beteg compliance, különösen az egyensúlyi állapot (steady state) és az elimináció vizsgálatokor.

A hatóanyag tolerálhatóságát az élettani paraméterek meghatározásával folyamatosan monitorozni kell (vérnyomás, szívfrekvencia, testhőmérséklet stb.), a beadás előtt, beadáskor, a vizsgálat alatt és a vizsgálat befejezésekor a gyógyszer kiürüléséig.

Populációs farmakokinetikai vizsgálatoknál kevesebb mintavétel is elegendő (1-2 alanyonként), de figyelembe kell venni, hogy ez a hatóanyag eliminációja előtt és alatt történjen. Ez különösen fontos olyan esetekben, ahol genetikai eltérés (pl. enzimaktivitás különbség) jellemző a vizsgált csoportra.

Leggyakrabban intravénás vagy orális beviteli módot használnak klinikai vizsgálatok során. Ritkán alkalmazott módoknál (pl. intraartériás, intratekális) fontos a kockázat-haszon mérlegelése. Azon hatóanyagok, amelyek instabilak a gasztrointesztinális rendszer körülményei között (pl. fehérjék) vagy amelyekre nagy first pass effect jellemző nem alkalmasak *per os* vizsgálatra. Azok a hatóanyagok, amelyek fájdalmat, szöveti irritációt okoznak nem javasoltak intramuszkuláris adagolásra.

Összefoglalva megállapíthatjuk, hogy a gyógyszer azon dózisékat és beadásának olyan módját kell alkalmazni, amely a legegyszerűbb, a legnagyobb biohasznosulást és maximális terápiás hatás biztosítja.

#### 15.1.4. Farmakokinetikai vizsgálatok mintái

A vizsgált farmakonok koncentrációját különféle mintákból lehet meghatározni. Leggyakrabban vénás vérmintából történik a hatóanyag koncentráció meghatározása, metabolitok meghatározása történhet vizeletből vagy nyálból. Ritkábban használnak farmakokinetikai paraméterek meghatározására szövetmintát, csontvelőt, likvort, székletet, anyatejet és placentát is.

A vérminták számának elég nagyoknak kell lennie, és az ütemezésnek megfelelőnek kell lenni a felszívódás és/vagy az eloszlás, valamint az eliminációs szakasz megfelelő meghatározásához.

*Per os* adagolás esetén plazmakoncentrációkat az abszorpciós fázis után, legalább két vagy három felezési idő alatt kell meghatározni, hogy elkülöníthető legyen az eloszlás és az eliminációs felezési idő. Ha ismert, hogy hosszú felezési idejű a hatóanyag akkor hosszabb ideig kell követni a plazmakoncentrációt.

Vizeletben leggyakrabban metabolitok kimutatása történik. A vizeletmintákat addig kell gyűjteni, amíg a kiindulási anyag vagy metabolitjai már nem kimutathatók az alkalmazott analitikai módszerrel.

#### 15.1.5. Minták analízise

A mért adatokat mind farmakokinetikai, mind statisztikai szempontból elemezni kell. Különböző számítógépes software-ek állnak rendelkezésre (GraphPad Prism, PKQuest, MathWorks, PharmPK, PKSolver stb.), amelyek alkalmasak a farmakokinetikai adatok elemzésére. Fontos a megfelelő modell kiválasztása (rekeszes, modellfüggetlen, lineáris, nem-lineáris stb.).

### 15.2. Speciális betegcsoport farmakokinetikai vizsgálata

#### 15.2.1. Vesebetegek

A vesekárosodásban szenvedő betegeket gyakran kizárják az új gyógyszerkészítmény hatékonyságát és biztonságosságát meghatározó vizsgálatokból, pedig sok esetben szükség lehet a farmakokinetikai adatokra a gyógyszer biztonságos alkalmazásakor csökkent vesefunkció mellett. A vesefunkció csökkenése nem csak betegség vagy toxikus hatások miatt

jöhet létre, hanem idős korban is romlik a veseműködés, így már egy igen széles populációról beszélhetünk, akinek a megváltozott veseműködés befolyásolhatja a gyógyszerhatását. Vesén keresztül eliminálódó hatóanyagoknál vesekárosodás esetén fokozódhat a gyógyszer expozíció, emelkedhet a mellékhatások gyakorisága, intenzitása. Májjon keresztüli elimináció esetén sem zárható ki a vesekárosodás miatti fokozott expozíció kockázata, mivel az elégtelen veseműködés miatt felhalmozódó urémiás toxinok gátolhatják a metabolizáló enzimeket és transzportfehérjéket.

A veseelégtelenség nem csak a gyógyszerek és a metabolitok kiválasztását befolyásolja, hanem hatással lehet az abszorpcióra, a metabolizmusra, az aktív transzportra a vesében, májban, bélben és befolyásolhatja a plazmafehérje kötést különösen a súlyos vesekárosodásnál a nagy fokú fehérje veszteség miatt.

A veseműködést leggyakrabban a glomeruláris filtrációs rátával (GFR) vagy a kreatinin clearance meghatározásával jellemzik. Klinikai vizsgálatokban a betegség súlyosságának megfelelően az alábbi, a 15.3. táblázatban levő csoportokat vizsgálják, hogy meghatározzák az optimális dózisokat a vesekárosodás mértékének megfelelően.

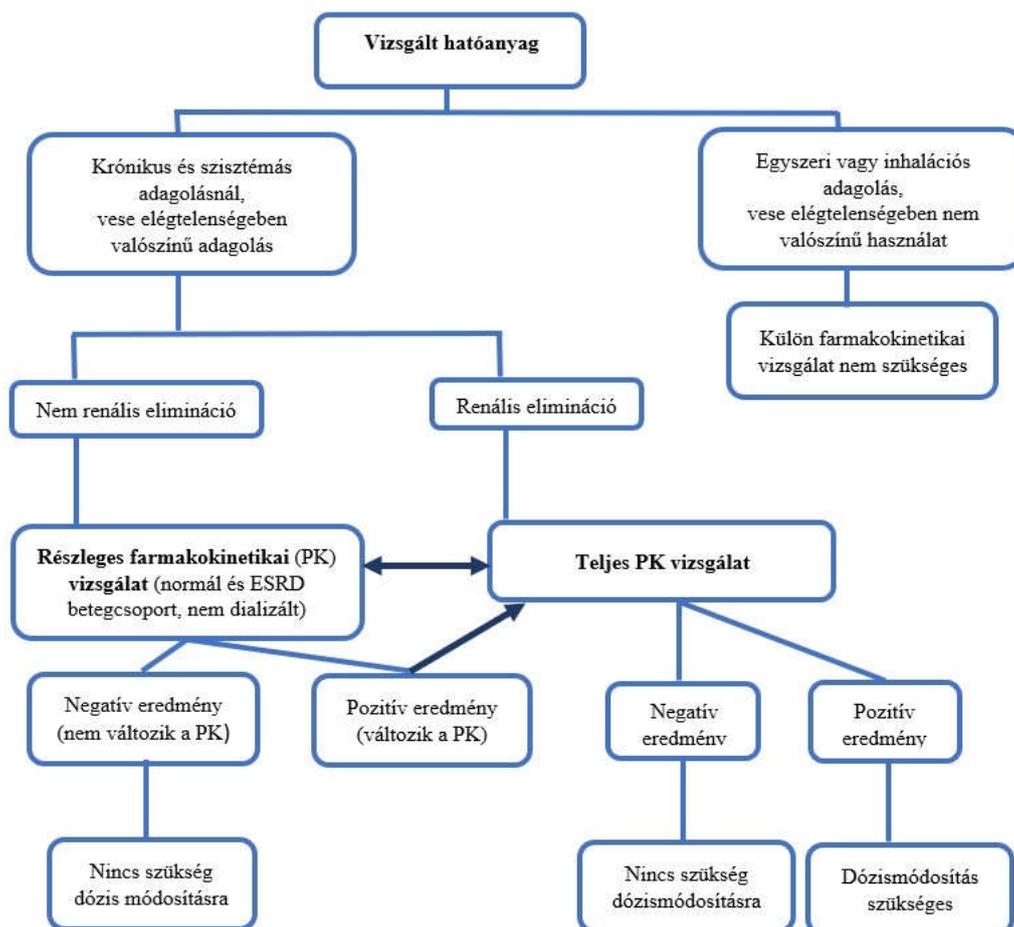
15.3. táblázat. Veseelégtelenség fokozatai.

Fokozat	Vesefunkció	GFR (ml/min)
1	Normál vesefunkció	$\geq 90$
2	Enyhén csökkent vesefunkció	60 - 90
3	Mérsékelten csökkent vesefunkció	30 - 60
4	Súlyosan csökkent vesefunkció	<30 (nem szükséges dialízis)
5	Végstádiumú veseelégtelenség (ESRD)	<15 (dialízis szükséges)

A vizsgálatokba a különböző fokú károsodásban szenvedő betegeket kell bevonni, legalább 6-8 beteget csoportonként ideértve a végstádiumú vesebetegségben szenvedőket is. Ha a gyógyszert várhatóan dialízis alatt álló betegeknél használják, és a dialíziskezelés befolyásolhatja a hatóanyag vagy klinikai szempontból releváns aktív metabolitok farmakokinetikáját, akkor javasolt a dialíziskezelés a farmakokinetikára gyakorolt hatásait is vizsgálni. A klinikai vizsgálatok eredményeképpen GFR értékre vonatkoztatott terápiás dózisokat határoznak meg.

A vizsgálat során – ha a gyógyszer és aktív metabolitjai várhatóan dóziszfüggő és idő független lineáris farmakokinetikát mutatnak – egy dózis bevitele elegendő, amit az egyensúlyi koncentráció alapján határoznak meg. A vizsgálatokban ugyanazt a dózist kell beadni a

vizsgálatban résztvevő összes betegnek, a veseműködéstől függetlenül. A vizsgálatok eredményeképpen - csökkent vesefunkciójú betegek esetében - várhatóan alacsonyabb dózisa vagy ritkább adagolásra lehet szükség azért, hogy a gyógyszer és/vagy metabolitjainak veszélyes szintre történő felhalmozódását megakadályozzuk (15.2. ábra).



15.2. ábra. Döntési fa vesekárosodás esetén klinikai vizsgálatokban.

A vizsgálat során vett vérmintákban vagy vizeletben meg kell határozni az aktív hatóanyag és a metabolitok koncentrációját. Figyelembe kell venni, hogy lehetnek olyan aktív vagy toxikus metabolitok, amelyek mennyisége normál vesefunkciójú betegnél nem jelentős, de elégtelen vesefunkciónál felhalmozódnak és mellékhatásokat okozhatnak. A mintavételi időpontok meghatározásánál figyelembe kell venni, hogy várhatóan lassabban metabolizálódik a hatóanyag.

A plazmakoncentrációs adatokat (és/vagy a vizeletvizsgálat adatait) elemezni kell a gyógyszer és a vizsgált metabolitok farmakokinetikáját leíró paraméterekkel, amelyek közül legfontosabbak:

- a plazmakoncentráció görbe alatti terület (AUC) nagysága;
- a csúcskoncentráció ( $c_{\max}$ );
- a felezési időt ( $t_{1/2}$ ) mind az alapvegyület, mind a metabolitok esetében;
- a hatóanyag clearance;
- többdózisú vizsgálatoknál a minimális és maximális koncentráció ( $c_{\min}$ ,  $c_{\max}$ );
- a szabad és plazmafehérjéhez kötött gyógyszerkoncentráció.

### 15.2.2. Májelégtelenség

A farmakokinetikai vizsgálatokat olyan betegcsoportok azonosítására is használják, amelyekben hatékonysági és / vagy biztonsági okokból alternatív adagolási rend alkalmaznak. Mivel a máj fontos szerv a hatóanyag disztribúció és elimináció szempontjából, a májkárosodásban szenvedő betegek speciális csoportként vizsgálandók. A májfunkció csökken az életkorral, hepatitis fertőzésben, alkoholizmusban, autoimmun betegségekben. Krónikus májbetegségekben a parenchyma folyamatosan pusztul, ami májcirrózishoz és portális hipertónia kialakulásához vezet. Idővel megjelenhetnek a portális hipertóniához kapcsolódó klinikai tünetek az ascites, a nyelőcső varix és az encefalopátia. A gyógyszerek farmakokinetikáját és farmakodinamikáját a májbetegség különböző mechanizmusok által (károsodott epekiválasztás, csökkent fehérjekötés révén, first pass effektus változás stb.) megváltoztathatja. A hatás leggyakrabban a májkárosodás súlyosságától függ. Nincsenek olyan egyértelmű markerek a májkárosodás farmakokinetikára gyakorolt hatásának meghatározására, mint vese elégtelenségénél a clearance vagy a GFR. Ezért farmakokinetikai vizsgálatot májbetegben olyan esetben végeznek, ha a hatóanyagot várhatóan májelégtelenségben szenvedők is használni fogják, ha májkárosodás jelentősen befolyásolja a farmakokinetikai (pl. metabolizmus, aktív metabolitok) paramétereit és ez az adagolás módosítását teszi szükségessé.

A májbetegség súlyosságának felmérése érdekében a Child-Pugh skálát használják. Az alábbi diagnosztikai kritériumok alapján (15.4. táblázat), amelyek a súlyosságot pontokkal (1-3) értékelik, három osztályba sorolják a betegeket.

A-osztály (5-6 pont): Enyhe rendellenesség, a betegek gyakorlatilag tünetmentesek, ez a kompenzált fázis. A nyelőcső-vénákban és a vérvizsgálatok eredményeiben már kimutatható a rendellenesség.

B-osztály (7-9 pont): Mérsékelt rendellenesség.

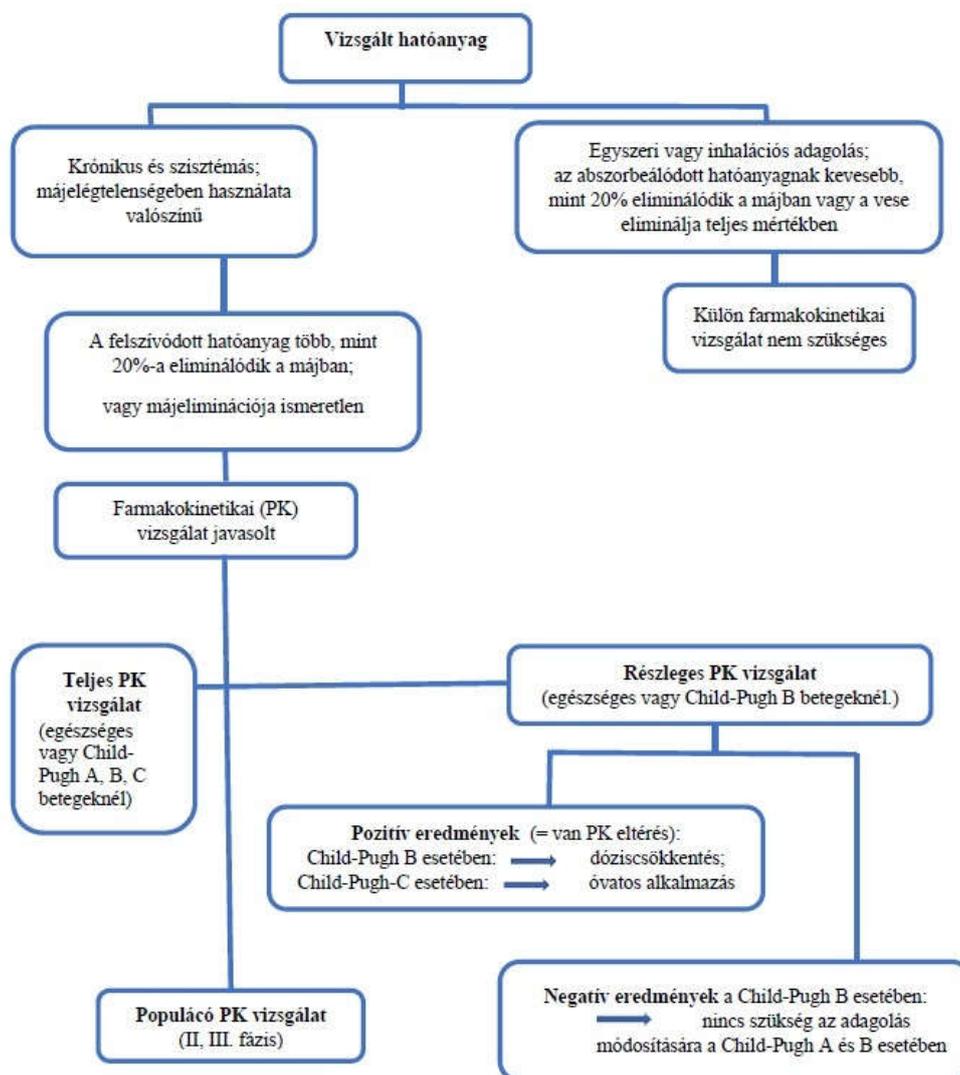
C-osztály (10-15 pont): Súlyos májelégtelenség.

15.4. táblázat. Májbetegség Child-Pugh osztályozása.

Kritérium	Pontérték
<b>Encefalopátia</b>	1 = nincs 2 = enyhe/közepes 3 = súlyos
<b>Ascites</b>	1 = nincs 2 = enyhe/közepes 3 = súlyos
<b>Bilirubin koncentráció (µmol/L)</b>	1 = ≤ 34 2 = 34–50 3 = > 50
<b>Protrombin index (INR)</b>	1 = ≤ 1,7 2 = 1,7–2,2 3 = > 2,2
<b>Albumin koncentráció (g/L)</b>	1 = ≥ 35 2 = 28–35 3 = < 28

Ha egészségeseken végzett vizsgálatokból ismert, hogy a hatóanyag és aktív metabolitjaira lineáris és idő független farmakokinetika jellemző, akkor elegendő a kinetikai vizsgálatot egy dózissal végezni. Ha ismert, hogy a hatóanyag alacsony first pass effektussal rendelkezik a májelégtelenség súlyosságától függetlenül ugyanazt a dózist lehet alkalmazni, ha nagy a first pass effektus akkor a különböző csoportokban csökkenteni kell a dózist. Több dózist akkor kell vizsgálni a hatóanyagból, ha ismert, hogy nemlineáris vagy időfüggő farmakokinetikát mutat.

Májkárosodásban csökkenhet az eliminációs félidő. A minták (plazma, vizelet) vizsgálatokor meg kell határozni azokat a metabolitokat, amelyek egészségesekben nem okoznak problémát, de rossz májműködés miatt megemelkedhet a koncentrációjuk és mellékhatásokat, toxikus reakciókat okoznak. Meg kell határozni a terápiás szempontból nagyon lényeges szabad és kötött hatóanyag arányát. Királis molekulák esetében vizsgálni kell az egyes enantiomerek metabolikus profilját, ami eltérő lehet májelégtelenségben.



15.3. ábra. Döntési fa májkárosodás esetén klinikai vizsgálatokban.

A klinikai vizsgálatok II. és III. fázisában a résztvevő betegek adatainak analízisével populációs farmakokinetikai vizsgálatot lehet végezni (15.3. ábra). A populációs kinetikai vizsgálatoknak magukba kell foglalnia a genetikai polimorfizmus (pl. CYP2D6, CYP2C19) vizsgálatokat. A vizsgálatok tervezésénél az alábbi adatok meghatározhatóságára kell törekedni:

- a plazmakoncentráció görbe alatti terület (AUC) nagysága;
- a csúcskoncentráció ( $c_{max}$ );
- a felezési időt ( $t_{1/2}$ ) mind az alapvegyület, mind a metabolitok esetében;
- a hatóanyag clearance-e;
- többdózisú vizsgálatoknál a minimális és maximális koncentrációt ( $C_{min}$ ,  $C_{max}$ );

- a szabad és plazmafehérjéhez kötött gyógyszerkoncentrációt.

A vizsgálatok célja, hogy a farmakokinetikai adatok ismeretében, az optimális hatás és minimális mellékhatás elérése érdekében meghatározzuk a megfelelő terápiás dózist.

**Alkalmazott rövidítések**

ABC	ATP-kötő kazetta transzporterek
ACE	angiotenzin-konvertáz
ADR	adverz gyógyszerhatás
ANP	atriális natriuretikus peptid
AUC	görbe alatti terület
AUC <sub>T</sub>	teljes görbe alatti terület
AUMC	első momentum görbe alatti terület
BH	biológiai hasznosíthatóság
BNP	B-típusú natriuretikus peptid
BSA	testfelület
c(p)	koncentráció a perifériás rekeszben
cGMP	ciklikus guanozin-monofoszfát
Cl	clearance
Cl <sub>creat</sub>	kreatinin clearance
Cl <sub>GF</sub>	glomeruláris clearance
Cl <sub>H</sub>	hepatikus clearance
Cl <sub>R</sub>	renális clearance
Cl <sub>T</sub>	teljes test clearance
c <sub>max</sub>	plazma csúskoncentráció
c <sub>min</sub>	minimális plazmakoncentráció
CNP	C-típusú natriuretikus peptid
COMT	katekolamin-O-metiltransferáz
COX	ciklooxygenáz
c <sub>p</sub>	plazmakoncentráció
c <sub>u</sub>	farmakon koncentrációja a vizeletben
c <sub>ss</sub>	egyensúlyi plazmakoncentráció
D	dózis
D <sub>L</sub>	telítő dózis
ED <sub>50</sub>	effektív dózis 50%
EHC	enterohepatikus cirkuláció
F	felszívódási tényező
f	platófrakció
FF	filtrációs frakció
FH	fiziológiai hasznosíthatóság
GDP	guanozin-difoszfát
GEF	guanin nukleotid kicserélő faktor
GFR	glomeruláris filtrációs ráta
GPCR	G-fehérje kapcsolt receptor
GSH	glutation
GSSG	glutation-diszulfid
GTP	guanozin-trifoszfát
HNMT	hisztamin-N-metiltransferáz
k <sub>10</sub>	eliminációs mikrokonstans
k <sub>12</sub>	megoszlási mikrokonstans
k <sub>21</sub>	redistribúciós mikrokonstans
k <sub>a</sub>	felszívódási sebességi állandó

$K_D$	disszociációs konstans
KIR	központi idegrendszer
$k_{kiv}$	kiválasztási sebességi állandó
$k_{met}$	metabolikus sebességi állandó
LD <sub>50</sub>	letális dózis 50%
MAPK	mitogén aktivált protein kináz
MAT	átlagos felszívódási idő
MEC	legkisebb hatékony koncentráció
MED	minimálisan effektív dózis
MRT	átlagos benntartózkodási idő
MT	metiltranszferáz
MTC	legkisebb toxikus koncentráció
MTD	maximum tolerált dózis
mTOR	mammalian target of rapamycin
MTT	az átlagos áthaladási idő
NAT	N-acetil-transzferáz
NNMT	nikotinamid-N-metiltranszferáz
NSAID	nem-szteroid gyulladásgátló
p	hatóanyag fehérjéhez kötött hányada
PAD	farmakológiai aktív dózis
PAPS	3'-foszfoadenozin-5'-foszfoszulfát
PI3K	foszfatidilinozitol-3-kináz
PKB	protein-kináz B
PKC	protein-kináz C
PKG	protein-kináz G
PNMT	fenil-etanolamin-N-metiltranszferáz
RBF	renális vérátáramlás
RPF	renális plazmaátáramlás
SLC	solute carrier szállítófehérje
SNP	egy pontos nukleotid polimorfizmus
SULT	szulfotranszferáz
$t_{1/2}$	eliminációs felezési idő
$t_{1/2a}$	felszívódási felezési idő
TDM	terápiás gyógyszerszint monitorozás
$t_{max}$	maximális plazmakoncentráció időpontja
TPMT	tiopurin-S-metiltranszferáz
V	térfogat
V(c)	centrális rekesz térfogata
V(p)	perifériás rekesz térfogata
V <sub>D</sub>	megoszlási térfogat
$X_i$	infúziós ráta
$\alpha$	megoszlási hibridkonstans; specifikus aktivitás
$\beta$	eliminációs hibridkonstans
$\tau$	adagolási intervallum

**Felhasznált irodalom**

- Brunton L, Knollman B, Hilal-Dandan R: *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. McGraw-Hill Education (2018)
- Ceckova-Novotna M, Pavek P, Staud F: P-glycoprotein in the placenta: expression, localization, regulation and function. *Reprod Toxicol* **22**: 400-410 (2006)
- Chu T: Gender differences in pharmacokinetics. *US Pharm* **29**: 40-43 (2014)
- Coleman JJ, Pontefract SK: Adverse drug reactions. *Clin Med* **16**: 481-485 (2016)
- Dallmann A, Liu XI, Burckart GJ, van den Anker J: Drug transporters expressed in the human placenta and models for studying maternal-fetal drug transfer. *J Clin Pharmacol* **59 Suppl 1**: S70-S81 (2019)
- Delgado-Charro MB, Guy RH: Effective use of transdermal drug delivery in children. *Adv Drug Deliv Rev* **73**: 63-82 (2014)
- Fuentes N, Silveyra P: Estrogen receptor signaling mechanisms. *Adv Protein Chem Struct Biol* **116**: 135-170 (2019)
- Garg D, Ng SSM, Baig KM, Driggers P, Segars J: Progesterone-mediated non-classical signaling. *Trends Endocrinol Metab* **28**: 656-668 (2017)
- Garland EM, Biaggioni I: Genetic polymorphisms of adrenergic receptors. *Clin Auton Res* **11**: 67-78 (2001)
- Glaria E, Letelier NA, Valledor AF: Integrating the roles of liver X receptors in inflammation and infection: mechanisms and outcomes. *Curr Opin Pharmacol* **53**: 55-65 (2020)
- Ieiri I, Takane H, Hirota T, Otsubo K, Higuchi S: Genetic polymorphisms of drug transporters: pharmacokinetic and pharmacodynamic consequences in pharmacotherapy. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* **2**: 651-74 (2006)
- Jambhekar SS, Breen PJ: *Basic Pharmacokinetics*. Pharmaceutical Press (2012)
- Joshi AA, Vaidya SS, St-Pierre MV, Mikheev AM, Desino KE, Nyandeghe AN, Audus KL, Unadkat JD, Gerk PM: Placental ABC transporters: Biological impact and pharmaceutical significance. *Pharm Res* **33**: 2847-2878 (2016)
- Kazma JM, van den Anker J, Allegaert K, Dallmann A, Ahmadzia HK: Anatomical and physiological alterations of pregnancy. *J Pharmacokinet Pharmacodyn* **47**: 271-285 (2020)
- Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE: Developmental pharmacology - drug disposition, action, and therapy in infants and children. *N Engl J Med* **349**: 1157-1167 (2003)
- Kéry Á: Hatás, mellékhatás, kölcsönhatás a fitoterápiában. Az orbáncfű. *Családvorosi Fórum* **2**: 56-60 (2005)

- Krezel W, Ruhl R, de Lera AR: Alternative retinoid X receptor (RXR) ligands. *Mol Cell Endocrinol* **491**: 110436 (2019)
- Lakner G, Renczes G, Antal J: *Klinikai vizsgálatok kézikönyve*. SpringMed Kiadó (2009)
- Lim SY, Pettit RS: Pharmacokinetic considerations in pediatric pharmacotherapy. *Am J Health Syst Pharm* **76**: 1472-1480 (2019)
- Lorigo M, Mariana M, Lemos MC, Cairrao E: Vascular mechanisms of testosterone: The non-genomic point of view. *J Steroid Biochem Mol Biol* **196**: 105496 (2020)
- Mi H, Thomas PD, Ring HZ, Jiang R, Sangkuhl K, Klein TE, Altman RB: PharmGKB summary: dopamine receptor D2. *Pharmacogenet Genomics* **21**: 350-356 (2011)
- Mirza AZ, Althagafi, II, Shamshad H: Role of PPAR receptor in different diseases and their ligands: Physiological importance and clinical implications. *Eur J Med Chem* **166**: 502-513 (2019)
- Mooij MG, de Koning BA, Huijsman ML, de Wildt SN: Ontogeny of oral drug absorption processes in children. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* **8**: 1293-1303 (2012)
- Nicolaides NC, Chrousos G, Kino T: *Glucocorticoid Receptor*. Endotext (2000, Updated 2020) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279171/>
- Pandit NK, Soltis RP: *Introduction to the Pharmaceutical Sciences: An Integrated Approach*. Lippincott Williams & Wilkins (2011)
- Pratt VM, Scott SA, Pirmohamed M, Esquivel B, Kane MS, Kattman BL, Malheiro AJ: *Medical Genetics Summaries*. National Center for Biotechnology Information (2012)
- Rosenbaum SE: *Basic Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: An Integrated Textbook and Computer Simulations*. John Wiley & Sons (2017)
- Ruiz-Garcia A, Bermejo M, Moss A, Casabo VG: Pharmacokinetics in drug discovery. *J Pharm Sci* **97**: 654-690 (2008)
- Scibona P, Angriman F, Vazquez C, Ferreyro BL, Perelsztein AG, Simonovich VA, Jauregui JR, Musso CG, Belloso WH: Individualization of drug therapy in older people. *Rev Clin Gerontol* **24**: 145-157 (2014)
- Shargel L, Yu ABC: *Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics*. McGraw-Hill Companies (2016)
- Sinha R, Yen PM: *Cellular Action of Thyroid Hormone*. Endotext (2000, Updated 2018) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285568/>
- Starkey ES, Sammons HM: Practical pharmacokinetics: what do you really need to know? *Arch Dis Child Educ Pract Ed* **100**: 37-43 (2015)
- Staudinger JL: Clinical applications of small molecule inhibitors of Pregnane X receptor. *Mol Cell Endocrinol* **485**: 61-71 (2019)

- Tang XL, Wang Y, Li DL, Luo J, Liu MY: Orphan G protein-coupled receptors (GPCRs): biological functions and potential drug targets. *Acta Pharmacol Sin* **33**: 363-371 (2012)
- Toomula N, Sathish K, Kumar A, Phaneendra M: Role of pharmacokinetic studies in drug discovery. *J Bioequivalence Bioavailab* **3**: 11 (2011)
- Turnheim K: Drug therapy in the elderly. *Exp Gerontol* **39**: 1731-1738 (2004)
- weboldal: A biológiailag hasonló gyógyszerek helyzete az EU-ban. Tájékoztató egészségügyi szakemberek számára. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals\\_hu.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_hu.pdf) (elérés: 2021)
- weboldal: Clinical Pharmacokinetic Studies of Pharmaceuticals. <http://www.nihs.go.jp/phar/pdf/CIPkEng011122.pdf> (elérés: 2021)
- weboldal: FDA Pregnancy Categories - FDA Pregnancy Risk Information: An Update. <https://www.drugs.com/pregnancy-categories.html> (elérés: 2021)
- weboldal: Generic and hybrid medicines. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/generic-hybrid-medicines> (elérés: 2021)
- weboldal: Generic Drug Facts. <https://www.fda.gov/drugs/generic-drugs/generic-drug-facts> (elérés: 2021)
- weboldal: Guideline on the evaluation of the pharmacokinetics of medicinal products in patients with decreased renal function. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-pharmacokinetics-medicinal-products-patients-decreased-renal-function\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-pharmacokinetics-medicinal-products-patients-decreased-renal-function_en.pdf) (elérés: 2021)
- weboldal: Guideline on the evaluation of the pharmacokinetics of medicinal products in patients with impaired hepatic function. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-pharmacokinetics-medicinal-products-patients-impaired-hepatic-function\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-pharmacokinetics-medicinal-products-patients-impaired-hepatic-function_en.pdf) (elérés: 2021)
- weboldal: Peng H, Cheung B: A review on pharmacokinetic modeling and the effects of environmental stressors on pharmacokinetics for operational medicine: Operational pharmacokinetics. <https://apps.dtic.mil/sti/pdfs/ADA509469.pdf> (elérés: 2021)
- weboldal: Pharmacokinetic Studies in Man. Directive 75/318/EEC as amended. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/pharmacokinetic-studies-man\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/pharmacokinetic-studies-man_en.pdf) (elérés: 2021)
- Williams L, Davis JA, Lowenthal DT: The influence of food on the absorption and metabolism of drugs. *Med Clin North Am* **77**: 815-829 (1993)
- Wrighton SA, Stevens JC: The human hepatic cytochromes P450 involved in drug metabolism. *Crit Rev Toxicol* **22**: 1-21 (1992)

### A tananyag elsajátítása után elvárt tanulási eredmények

Jelen elektronikus tananyag Szegedi Tudományegyetem gyógyszerészképzésének *Biofarmácia előadás* kurzusának (kurzuskód: GYTKm241) támogatására íródott. A kurzus, ill. a tananyag elsajátítása után a gyógyszerészhallgatótól az alábbi tanulási eredmények várhatók el.

Tudás	Képesség	Attitúd	Autonómia-felelősség
Ismeri a gyógyszerhatás kialakulásának elemi lépéseit, egyes időbeli fázisait.	Képes a gyógyszerhatás során tapasztalható jelenségek, történések felismerésére, értelmezésére.	Törekszik arra, hogy a gyógyászatban használt készítmények a lehető legnagyobb terápiás előny és legkisebb kockázat elve alapján kerüljenek a beteghez.	Önállóan alkot szakmai véleményt egy gyógyszeres terápia optimalizálásával kapcsolatban.
Tisztában van a gyógyszeres interakciók mechanizmusával és lehetséges következményeivel.	Képes felismerni a gyógyszeres interakciók veszélyeit. El tudja háritani a felismert kockázatot: alternatív szert ad vagy javasol.	Aktívan keresi a lehetőségeket a gyógyszeres terápia hatékonyságának és biztonságának fokozására.	Önállóan képes kiválasztani az optimális gyógyszerhatás elérésére alkalmas készítményt.
Tisztában van a nem várt gyógyszerhatások lehetőségével, azok mechanizmusával és veszélyeivel.	Képes felismerni és értelmezni a nem várt gyógyszerhatásokat. Képes bizonyos ezekre vonatkozó kockázati tényezőket azonosítani.	Elkötelezett a nem várt gyógyszerhatások megelőzésére, ill. korai felismerésére. Keresi a lehetőséget a betegek ezirányú tájékoztatására.	Javaslatokat, ajánlásokat fogalmaz meg a terápia biztonsága érdekében. Ez fokozottan érvényes a korábban nem várt hatást produkáló betegek esetén.