

Szegedi Tudományegyetem

Biofarmácia gyakorlatok gyógyszerészhallgatóknak

Szerkesztette:

Márki Árpád, Ph.D.

Szerzők:

Márki Árpád, Ph.D.

Seres Adrienn, Ph.D.

Sztojkov-Ivanov Anita, Ph.D.

Lektorálta:

Pál Szilárd, Ph.D.

Szeged, 2015.

A tananyag az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával készült, a TÁMOP-4.1.1.C-13/1/KONV-2014-0001 azonosítójú, „Az élettudományi-klinikai felsőoktatás gyakorlatorientált és hallgatóbarát korszerűsítése a vidéki képzőhelyek nemzetközi versenyképességének erősítésére.” című projekt keretében.

A tananyag semmilyen formában nem árusítható!

Tartalomjegyzék

Tartalomjegyzék.....	2
1. Alapfogalmak, gyógyszerbeviteli módok	6
1.1. Alapfogalmak	6
1.2. Gyógyszerbeviteli módok	7
1.3. Ellenőrző kérdések	9
2. Receptorok	10
2.1. Definíciók.....	10
2.2. Receptorok jellemzése.....	10
2.3. Receptorok csoportosítása.....	11
2.3. Ellenőrző kérdések	12
3. Dózis-hatás görbék	13
3.1. EC_{50} és E_{max} meghatározása	14
3.2. Potenciál és hatékonyság.....	16
3.3. Specifikus aktivitás meghatározása.....	16
3.4. Ellenőrző kérdések	17
4. Gyógyszerek felszívódása	18
4.1. Definíciók.....	18
4.2. Felszívódást befolyásoló tényezők.....	18
4.3. A hatóanyagok felszívódásában szerepet játszó transzport folyamatok	18
4.4. Gyógyszerek felszívódása különböző helyekről.....	19
4.4.1. Gyógyszerek felszívódása a szájüregből.....	19
4.4.2. Gyógyszerek felszívódása a gyomorból.....	19
4.4.3. Gyógyszerek felszívódása a belekből	19
4.4.4. Gyógyszerek felszívódása a tüdőből	20
4.4.5. Gyógyszerek felszívódása a bőrfelületről	20
4.4.6. Intramuszkulárisan ill. szubkután bevitt gyógyszerek felszívódása.....	20
4.5. Ellenőrző kérdések	21
5. A hatóanyagok megoszlása (disztribúció).....	22
5.1. Megoszlási víztér.....	22
5.2. A megoszlást befolyásoló tényezők	22
5.2.1. Lipofilitás	23
5.2.2. Ionizációs állapot.....	23
5.2.3. A biológiai membránok átjárhatósága.....	23
5.2.4. Lokális pH viszonyok.....	24
5.2.5. A hatóanyag egyes szövetekhez mutatott affinitása.....	25
5.2.6. Kötődés a vérplazma fehérjékhez	25

5.3. Különleges megoszlások	27
5.3.1. Vér-agy gát	27
5.3.2. Vér-liquor gát	27
5.3.3. A hatóanyagok placentán való átjutása	28
5.4. Számítógépes feladatok	29
5.4.1. Intravénás bevitel	29
5.4.2. Az eliminációs félidő ($t_{1/2}$) meghatározása	30
5.4.3. Megoszlási térfogat (V_d) kiszámítása	31
5.4.4. Clearance (Cl_T) számítása	32
5.4.5. Vérplazma görbe szerkesztése	32
5.5. Ellenőrző kérdések:	33
6. Gyógyszerek metabolizmusa.....	34
6.1. Definíciók.....	34
6.2. A gyógyszermetabolizmus fázisai.....	34
6.2.1. Fázis I. reakciók	34
6.2.2. Fázis II. reakciók	36
6.2.3. Fázis III. reakciók.....	36
6.3. Számítógépes feladat.....	36
6.4. Ellenőrző kérdések	40
7. A hatóanyagok eliminációja.....	41
7.1. Kiválasztás	41
7.1.1. Kiválasztás a vesén keresztül	41
7.1.2. Kiválasztás az epével	43
7.1.3. Kiválasztás a nyállal.....	43
7.1.4. Kiválasztás az anyatejjel	43
7.1.5. Kiválasztás a tüdőn keresztül	44
7.1.6. Kiválasztás a bőrön keresztül.....	44
7.2. Ellenőrző kérdések:	44
8. Infúzió és ismételt adagolás	45
8.1. Infúzió	45
8.1.2. Folyamatos infúzió tervezése	47
8.2. Ismételt hatóanyag bevitel.....	49
8.2.1. Számítógépes feladat.....	51
8.3. Ellenőrző kérdések:	52
9. Farmakokinetikai rekeszmodellek.....	53
9.1. Egyrekeszes modell rendszerek	53
9.1.1. Egyrekeszes intravaszkuláris modell	53

9.1.2. Egyrekeszes extravaszkuláris modell.....	55
9.2. Kétrekeszes modellrendszerek	58
9.2.1. Kétrekeszes intravaszkuláris modell	58
9.2.2. Kétrekeszes extravaszkuláris modell	61
9.3. Számítógépes feladat.....	64
9.4. Ellenőrző kérdések:	67
10. <i>AUC</i> meghatározása, dózisfüggése	68
10.1. A görbe alatti terület meghatározása	68
10.2. <i>AUC</i> számítása	69
10.2.1. <i>AUC</i> meghatározása trapéz módszerrel - feladat	70
10.2.2. <i>AUC_T</i> meghatározása a clearance alapján - feladat.....	71
10.2.3. <i>AUC</i> dózis-függésének vizsgálata.....	71
10.3. Fiziológiai és biológiai hasznosíthatóság meghatározása	72
10.3.1. Fiziológiai hasznosíthatóság	72
10.3.2. Biológiai hasznosíthatóság	73
10.3.3. Számítógépes feladat.....	74
10.4. Egyenértékűségek.....	74
10.5. Ellenőrző kérdések	75
11. Gyógyszeres interakciók	76
11.1. Rövid elméleti áttekintés	76
11.2. Kompetitív antagonizmus	76
11.3. Nem-kompetitív antagonizmus	80
11.4. Ellenőrző kérdések	84
12. Gyógyszerhatást befolyásoló tényezők	85
12.1. Testsúly, testmagasság	85
12.1.1. Elhízás	85
12.1.2. Életkor	86
12.1.3. Nemi különbségek.....	88
12.4. Várandósság	89
12.5. Alapbetegségek	90
12.6. Genetikai faktorok.....	91
12.7. Egyéb tényezők	91
12.8. Gyógyszeradagolás vesekárosodás esetén	91
12.9. Számítógépes feladat.....	92
12.9.1. Farmakokinetikai paraméterek meghatározása	92
12.9.2. fenntartó dózis számítása	93
12.9.3. Vérplazmagörbe különböző vesefunkció esetén	94

12.10. Gyógyszeradagolás májkárosodás esetén.....	98
12.10.1. Farmakokinetikai paraméterek meghatározása	98
12.10.2. Ismételt hatóanyag bevitel.....	100
12.10.3. Ismételt bevitel májbeteg esetén	102
12.11. Gyógyszeradagolás gyermek- és időskorban	105
12.11.2. Ismételt bevitel tervezése	108
12.11.3. Ismételt bevitel tervezése – telítő dózis alkalmazása	110
12.11.4. Ismételt bevitel tervezése – idős beteg.....	112
12.11.5. Ismételt bevitel tervezése – gyermek beteg.....	114
12.12. Ellenőrző kérdések:	116
13. Nem lineáris farmakokinetika	117
13.1. A Michaelis-Menten kinetika.....	118
13.1.1. A K_M és a v_{max} grafikus meghatározása.....	120
13.2. Számítógépes feladat.....	122
13.2.1. A hatóanyag kinetikai paramétereinek meghatározása	122
13.2.2. Ismételt adagolás tervezése elsőrendű elimináció szerint	122
13.2.3. Ismételt adagolás számítása Michaelis-Menten kinetika szerint.....	123
13.2.4. Telítő dózis alkalmazása	123
13.3. Ellenőrző kérdések:	124
14. A Phoenix WinNonlin program használatának rövid ismertetése	125
14.1. Új projekt létrehozása.....	125
14.2. Adat táblák létrehozása	126
14.3. Adatok megadása – táblázat oszlopainak létrehozása	127
14.4. A szükséges adatok bevitele.....	129
14.5. A megfelelő PK modell kiválasztása és beállítása	130
14.6. Az analízis futtatása	132

1. Alapfogalmak, gyógyszerbeviteli módok

1.1. Alapfogalmak

Farmakológia (Gyógyszertan): A gyógyszereknek a szervezetre gyakorolt hatásával foglalkozó tudományág (általános, részletes).

Farmakodinámia: A gyógyszerhatás azon törvényszerűségeivel foglalkozik, amelyet a gyógyszer indít meg a szervezetben (a gyógyszer hatása a szervezetre). pl. lázcsillapítás

Farmakokinetika: Az élő szervezetbe került gyógyszer sorsát vizsgálja, a gyógyszermolekulák azon törvényszerűségeit írja le, amelyeket a szervezet tesz a gyógyszerekkel (a szervezet hatása a gyógyszerre). pl. gyógyszermetabolizmus

Farmakon (Hatóanyag): Mindazon anyagok összessége, amelyek alkalmas adagban az élő szervezet működését rájuk jellemző módon befolyásolják; például megváltoztatják a vérnyomást, csökkentik a bélmotilitást, csillapítják a lázat. pl. nifedipin, atropin, paracetamol

Gyógyszer: Olyan anyagok, amelyek meghatározott adagban alkalmasak a betegség diagnosztizálására, megelőzésére, enyhítésére, leküzdésére, a normális fiziológiás állapot fenntartására vagy visszaállítására. Megfelelő technológiával állítják elő, segédanyagok hozzáadásával. pl. CORDAFLEX retard filmtabletta, ATROPINUM SULFURICUM oldatos injekció, RUBOPHEN tablettá

Méreg: Azok az anyagok, amelyek már igen kis mennyiségben is alkalmasak az egészség megromlására vagy az élet kioltására. pl. tetrodotoxin (Fugu hal toxinja), amanitin (gyilkos galóca mérge), arzén

Támadáspont: Az a hely az élő szervezetben, ahol a farmakon receptorja található. A támadáspont lehet szerv, szövet, sejtszövet, sejt, szubcelluláris alkotórész. pl. digitálisz glikozidok: miokardium; diuretikumok: vese; platina-származékok: DNS

Hatásmechanizmus: Azon reakciók, molekuláris folyamatok sorozata, amelyek révén a farmakonra jellemző hatás létrejön. pl. nifedipin: kalcium csatorna gátló vérnyomáscsökkentő; penicillin: bakteriális sejtfall szintézist gátló antibiotikum

A farmakon hatásai: főhatás, mellékhatás, toxikus hatás

Főhatás: A farmakon azon hatása, amiért azt a terápiában alkalmazzák. pl. morfin: fájdalomcsillapítás; atropin: pupillatágítás, szekréciócsökkentés, szerves foszfát mérgezés antidótuma

Mellékhatás: A gyógyszerek alkalmazása során terápiás dózisban jelentkező, az esetek nagy részében nem kívánt hatás. pl. morfin: légzésdepresszió; atropin: vizeletretenció.

Toxikus hatás: Terápiás dózist meghaladó adagolás (túladagolás) során jelentkező hatás. pl. digitálisz glikozidok: hányás, szemkáprázás; teofillin: szívritmuszavarok, görcsrohamok

Szisztémás (általános) hatás: A hatóanyag az alkalmazás helyéről a keringéssel a szervezet minden részébe eljut és kifejti hatását. pl. morfin: fájdalomcsillapítás, légzésdepresszió, pupillaszűkület

Lokális (helyi) hatás: A hatóanyag az alkalmazás helyén fejti ki a hatását. pl. LIDOCAIN kenőcs: helyi érzéstelenítő; TOBREX (tobramicin) szemcsepp: antibiotikum

1.2. Gyógyszerbeviteli módok

A gyógyszereket az alkalmazás helye alapján **enterálisan**, azaz a tápcsatornán keresztül vagy **parenterálisan**, azaz nem a gasztrointesztinális traktuson keresztül juttathatjuk be. Farmakokinetikai felosztás szerint a beviteli módokat aszerint csoportosíthatjuk, hogy a gyógyszer bevitelét követően van-e felszívódás vagy nincs. Ezek alapján megkülönböztetünk **intravaszkuláris** (ebben az esetben nem beszélhetünk felszívódásról) és **extravaszkuláris** (a gyógyszer bevitele az érpályán kívül történik, így történik felszívódás) beviteli módokat. A gyógyszerbejuttatás lehetőségeit az 1.1. és az 1.2. táblázatok mutatják be.

1.1. táblázat. Gyógyszerbeviteli módok.

A. Extravaszkuláris beviteli módok				
A.1. Enterális gyógyszerbeviteli módok				
Beviteli mód	Előny	Hátrány	Leggyakrabban alkalmazott gyógyszerforma	Korlátozások, példák
szublingvális	<ul style="list-style-type: none"> nincs „first pass” effektus → gyors fájdalommentes 	<ul style="list-style-type: none"> kevés hatóanyag alkalmas 	<ul style="list-style-type: none"> tabletta spray 	<ul style="list-style-type: none"> nifedipin nitroglicerín
bukkális	<ul style="list-style-type: none"> gyógyászatban: főleg helyi hatás fájdalommentes 	<ul style="list-style-type: none"> kevés hatóanyag alkalmas 	<ul style="list-style-type: none"> tabletta oldat 	<ul style="list-style-type: none"> fertőtlenítők nikotin (szisztémás)
perlingvális	<ul style="list-style-type: none"> helyi hatás fájdalommentes 	<ul style="list-style-type: none"> nem kívánt szisztémás hatás (nyelés) 	<ul style="list-style-type: none"> tabletta oldat spray 	<ul style="list-style-type: none"> fertőtlenítők antibiotikum
per os	<ul style="list-style-type: none"> leggyakoribb kényelmes biztonságos fájdalommentes gazdaságos 	<ul style="list-style-type: none"> felszívódást befolyásoló tényezők beteg compliance (gyermekek) „first pass” effektus gyomor savas pH-ja 	<ul style="list-style-type: none"> tabletta kapszula porok oldat, emulzió, szuszpenzió 	<ul style="list-style-type: none"> nyelőcső gyomor duodenum jejunum ileum kolon
rektális	<ul style="list-style-type: none"> alsó 1/3: nincs „first pass” effektus elkerüli a gyomor savas pH-ját hányás esetén eszméletvesztés esetén 	<ul style="list-style-type: none"> beteg compliance (kellemetlen) nyálkahártya irritáció 	<ul style="list-style-type: none"> kúp klizma 	<ul style="list-style-type: none"> diménhidrinát glicerin aminofenazon

A.2. Parenterális gyógyszerbeviteli módok

A.2.1. Bőrön keresztül történő gyógyszerbevitel

perkután	<ul style="list-style-type: none"> • lokális vagy szisztémás hatás • fájdalommentes 	<ul style="list-style-type: none"> • allergia 	<ul style="list-style-type: none"> • kenőcs • TD tapasz 	<ul style="list-style-type: none"> • lidokain • nikotin • fentanil
intrakután (intradermális)	<ul style="list-style-type: none"> • diagnosztika (allergia teszt) 	<ul style="list-style-type: none"> • allergia 	<ul style="list-style-type: none"> • oldat 	<ul style="list-style-type: none"> • 50-100 µl
szubkután	<ul style="list-style-type: none"> • inj/implantátum • felszívódás sebessége befolyásolható 	<ul style="list-style-type: none"> • fájdalom • nagy térfogat nem adható 	<ul style="list-style-type: none"> • oldat, emulzió, szuszpenzió 	<ul style="list-style-type: none"> • 1-2 ml-ig • inzulin • heparin
intramuszkuláris	<ul style="list-style-type: none"> • felszívódás sebessége befolyásolható • olajos készítmények is adhatók 	<ul style="list-style-type: none"> • fájdalom • szakképzett személy 	<ul style="list-style-type: none"> • oldat, emulzió, szuszpenzió 	<ul style="list-style-type: none"> • 1-10 ml • ketamin • metamizol

A.2.3. Gyógyszerbevitel egyéb nyálkahártyákról

nazális	<ul style="list-style-type: none"> • lokális vagy szisztémás hatás • fájdalommentes 	<ul style="list-style-type: none"> • beteg compliance 	<ul style="list-style-type: none"> • spray, csepp • por 	<ul style="list-style-type: none"> • dekongesztáns • kalcitonin
pulmonáris	<ul style="list-style-type: none"> • lokális vagy szisztémás hatás • gyors hatás • fájdalommentes 	<ul style="list-style-type: none"> • beteg compliance 	<ul style="list-style-type: none"> • spray, csepp • por 	<ul style="list-style-type: none"> • 2-5 µm • terbutalin • izoflurán
konjunktivális	<ul style="list-style-type: none"> • lokális hatás • fájdalommentes 	<ul style="list-style-type: none"> • beteg compliance 	<ul style="list-style-type: none"> • csepp • kenőcs 	<ul style="list-style-type: none"> • atropin • antibiotikum
vaginális	<ul style="list-style-type: none"> • lokális hatás • fájdalommentes 	<ul style="list-style-type: none"> • beteg compliance 	<ul style="list-style-type: none"> • kúp • tableta 	<ul style="list-style-type: none"> • antibiotikum • lactobacillus

B. Intravaszkuláris beviteli módok

intravénás	<ul style="list-style-type: none"> • gyors hatás • GI betegség • eszméletlen beteg • nagy térfogat • irritáló anyagok 	<ul style="list-style-type: none"> • fájdalom • szakképzett személy • nem visszafordítható 	<ul style="list-style-type: none"> • oldat 	<ul style="list-style-type: none"> • bolus: 1-10 ml • inf.: ~500 ml • CaCl₂
intraartériás	<ul style="list-style-type: none"> • diagnosztikai képalkotás 	<ul style="list-style-type: none"> • fájdalom • szakképzett személy • nem visszafordítható 	<ul style="list-style-type: none"> • oldat 	<ul style="list-style-type: none"> • kontrasztanyag • citosztatikum

1.2. táblázat. Speciális gyógyszerbeviteli módok.

C. Egyéb speciális beviteli módok	
Beviteli mód	Példák
intrakardiális	• adrenalin
intratekális	• helyi érzéstelenítő
peridurális	• helyi érzéstelenítő • ópium fájdalomcsillapító
intraciszternális	• antibiotikum
intraperitoneális	• főként állatkísérletekben
intraartikuláris	• szteroid gyulladásgátlók • hialuronsav
intraosseális	• vénabiztosítás sikertelensége esetén kritikus állapotú betegeknél
intraokuláris	• antibiotikum
intrakavernális	• alprostadil
intrauterin	• hormonális fogamzásgátlók

1.3. Ellenőrző kérdések

1. Definiálja a farmakodinámia fogalmát!
2. Írjon 2-2 példát hatóanyagra és gyógyszerre!
3. Hogyan definiálná a mérge fogalmát?
4. Egy farmakonnak milyen hatásai lehetnek?
5. Definiálja a lokális hatás fogalmát és írjon 1 példát rá!
6. Hogyan lehet csoportosítani a gyógyszereket a hatás helye alapján?
7. Mely beviteli módok esetén nem kell számolnunk a „first pass” effektus jelenségével? (többszörös választás)
 - A. szublingvális
 - B. per os
 - C. rektális (alsó harmad)
 - D. rektális (felső harmad)
 - E. intravénás
8. Jellemezze a pulmonáris beviteli módot (előny, hátrány, gyógyszerformák, példák)!
9. Mekkora térfogat adható be intramuszkulárisan?
10. Milyen hatóanyagokat alkalmazunk peridurálisan (2 példa)?

2. Receptorok

2.1. Definíciók

Receptor: Olyan makromolekula (általában fehérje), amely a sejtek közötti kémiai kommunikációban vesz részt. A receptor képes bizonyos szerkezetcsoportokat megkülönböztető módon felismerni, azaz szelektíven megkötni a ligandumot, a mediátor molekulát. A kapcsolódás hatására a receptor szerkezete megváltozik (pl. konformációváltozás, dimerizáció), ennek hatására különböző szignáltranszdukciós (jeltovábbítási) mechanizmusok aktiválódnak, melyek létrehozzák a biológiai választ. pl. α_1 adrenerg receptor, ösztrogén receptor, nikotinos acetilkolin receptor

Ligand: Azok a kis molekulatömegű anyagok, amelyeket a receptor megkülönböztető módon felismer és megköt, ezáltal biológiai választ vált ki. pl. adrenalin, acetilkolin, acetilszalicilsav

Agonista ligand: A receptorhoz való kötődést követően a biológiai választ létrehozó ligand. pl. természetes mediátorok (neurotranszmitterek, hormonok), farmakológiai agonisták (terbutalin hatása a β_2 adrenerg receptoron)

Antagonista ligand: A receptorhoz való kötődésével meggátolja az agonista ligand hatását. pl. farmakológiai antagonisták (az atropin gátolja az acetilkolin hatását a muszkarin receptoron)

Ligand-receptor kötődés ("kulcs-zár elmélet"): A ligand és a receptor közötti kötés kialakulásának alapvető feltétele, hogy a kapcsolódás energetikailag előnyös legyen mind a receptor, mind a ligand számára. Ez megvalósulhat kovalens, ionos, hidrogénion, van der Waals-kötéssel illetve hidrofób kölcsönhatás révén.

Ortosztatikus (primer) kötőhely: A receptornak az a kötőhelye, amelyhez az endogén ligand is kötődik.

Allosztérikus kötőhely: Mindazon egyéb specifikus kötőhelyek, amelyekhez a ligand bekötődni képes, de önmagában nem hoz létre hatást. Azonban ha a nem allosztérikus liganddal egyszerre kötődik a receptorhoz, akkor fokozni/csökkenteni képes a ligand hatását.

Csendes (néma) kötőhely: Azok a kapcsolódási pontok, amelyek képesek megkötni a gyógyszermolekulákat mindenféle farmakológiai hatás kialakulása nélkül. pl. vérfehérjék, zsírszövet

2.2. Receptorok jellemzése

Specifitás: Azt fejezi ki, hogy az adott receptor milyen mértékben képes különbséget tenni a hasonló szerkezetek, ligandumok között.

Affinitás: A ligand és a receptor közötti vonzási erőt jelenti. Kifejezi, hogy a ligand milyen erősen kötődik a receptorhoz.

Telíthetőség: A receptorok száma véges, így a hozzájuk kötődni képes ligandok száma is véges. Ez azt jelenti, hogy a létrehozható hatásnak maximuma van.

Reverzibilitás: Kifejezi, hogy a ligand koncentrációjának csökkenése a ligand-receptor komplex disszociációjához vezet-e (reverzibilis kötődés) vagy sem (irreverzibilis kötődés).

Kapcsoltság: A receptor a ligand kötődése által kiváltott jelet továbbítani képes (pl. másodlagos hírvivő mechanizmusok révén) a sejt effektor molekuláihoz.

2.3. Receptorok csoportosítása

A receptorok lokalizációjuk szerint lehetnek **intracellulárisan** elhelyezkedő (citoszolban pl. rianodin receptor vagy sejtmagban pl. androgén receptor), illetve **plazmamembránban lokalizált** receptorok.

A receptorokat a közös jelátviteli mód és/vagy azonos lokalizáció alapján **nagycsaládokba** soroljuk. Jelenleg négy receptor nagycsaládot ismerünk, melyek a következők:

1. Ioncsatorna alkotó (ionotróp) receptorok
2. G-fehérje kapcsolt receptorok
3. Intrinszik enzimaktivitású (enzimkapcsolt) receptorok
4. Intracelluláris receptorok

A receptor nagycsaládok legfontosabb jellemzőit a 2.1. táblázat foglalja össze.

2.1 táblázat. Receptor nagycsaládok legfontosabb tulajdonságai.

	Ioncsatorna alkotó (ionotróp) receptorok	G-fehérje kapcsolt receptorok	Intrinszik enzimaktivitású (enzimkapcsolt) receptorok	Intracelluláris receptorok
Szerkezet, felépítés	4 TM régió	7 TM régió	1 TM régió	heterogén szerkezet
Lokalizáció	sejtmembrán	sejtmembrán	sejtmembrán	citoszol vagy sejtmag
Jelközvetítés sebessége	másodpercek	másodpercek, percek	percek	órák
Kapcsolat típusa	közvetlen	G-fehérje + másodlagos hírvivők	közvetlen + MAP-kináz JAK/STAT	magreceptor: DNS-mediált
Példák	n Ach R GABA _A R GABA _C R 5-HT ₃ R glicin R	• G_s: β ₁ , β ₂ adrenerg R • G_i: α ₂ adrenerg R, GABA _B R • G_q: α ₁ adrenerg R, M ₁ , M ₃ ACh R	• szerin/treonin kináz: TGF-β R, aktivin • receptor tirozin kináz: inzulin R, EGFR • guanilát cikláz: ANP R • tirozin foszfatáz: CD45R • tirozin-kináz kapcsolt receptorok: citokin R	• magreceptor: androgén R ösztrogén R tiroid hormon R VDR RXR PPAR • citoplazma R: rianodin R IP ₃ R

R: receptor, TM: transzmembrán

A receptorokat az endogén ligandok alapján **családokba** soroljuk. pl. adrenerg receptorok, ópioid receptorok.

A receptor **típusokba, altípusokba** sorolás alapja a jelátviteli módok különbségei, szerkezeti, alegységbeli különbségek, eltérő ligandkötési, illetve loklizációs sajátságok lehetnek. pl. α_1 adrenerg receptor, M_3 muszkarinos acetilkolin receptor.

Előfordulhat olyan eset, amikor ugyanazon receptor család két tagja két különböző nagycsaládba tartozik. A muszkarinos acetilkolin receptor G-fehérje kapcsolt receptor, míg a nikotinos acetilkolin receptor ioncsatorna alkotó receptor.

2.3. Ellenőrző kérdések

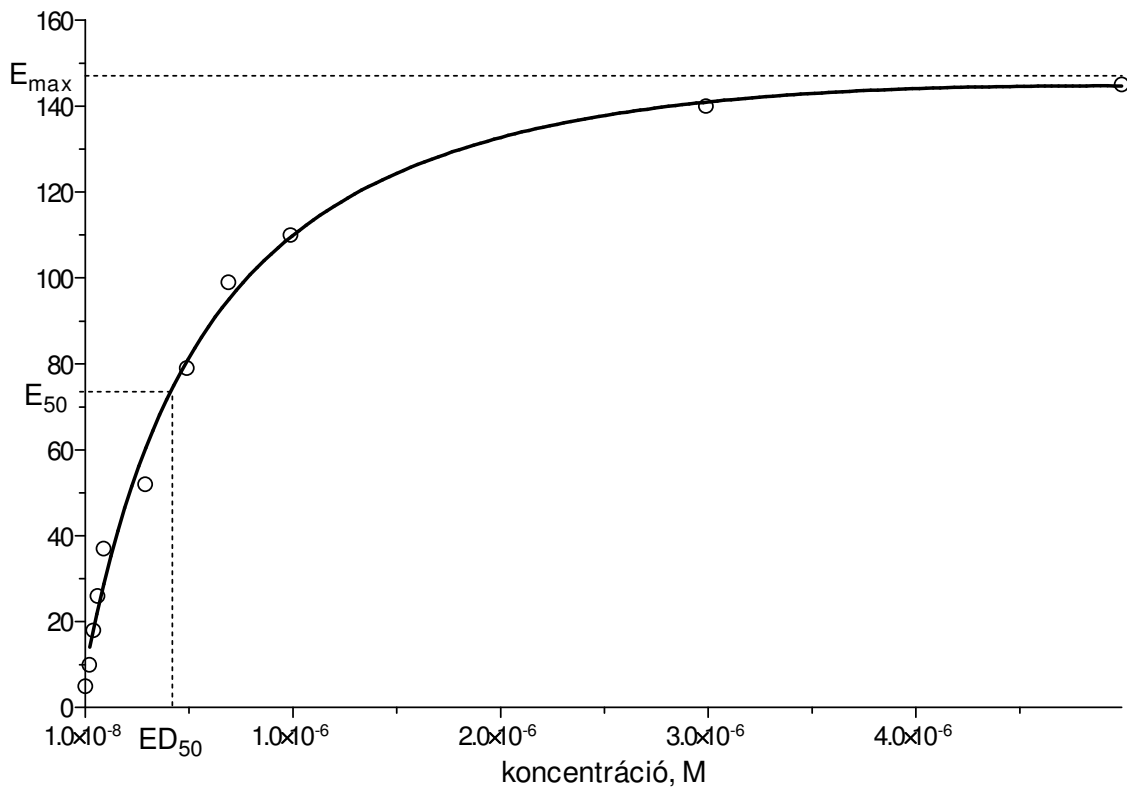
1. Definiálja a receptor fogalmát!
2. Definiálja az agonista ill. az antagonist ligand fogalmát!
3. Mely tulajdonságokkal jellemezhetjük a receptorokat?
4. Milyen tulajdonságok alapján soroljuk a receptorokat nagycsaládokba?
5. Sorolja fel a receptor nagycsaládokat!
6. Jellemezze az ioncsatorna alkotó (ionotróp) receptorokat (szerkezet, felépítés, lokalizáció, jelközvetítés sebessége, kapcsolat típusa)!
7. Írjon 2 példát G_i típusú G-fehérje kapcsolt receptorra!
8. Írjon 2 példát magreceptorra!
9. Mi a receptorok családokba történő sorolásának az alapja?
10. Milyen tulajdonságok alapján sorolhatjuk a receptorokat típusokba, altípusokba?

3. Dózis-hatás görbék

A fejezet megértéséhez szükséges – korábban tanult – fogalmak:

- ✓ hatóanyag
- ✓ receptor
- ✓ agonista
- ✓ potenciál
- ✓ hatékonyság

Amennyiben egy agonista vegyület a receptorához kapcsolódik, a rendszerre jellemző hatást hozza létre, mely hatás intenzitása többek között függ az agonista vegyület dózisától, illetve a receptort tartalmazó víztérben mért koncentrációjától. Az agonista által kiváltott hatásokat az alkalmazott dózis/koncentráció függvényében ábrázolva dózis-hatás görbét kapunk (3.1. ábra).



3.1. ábra. Tipikus dózis-hatás görbe.

A dózis-hatás görbe jellemzői:

- ✓ **telítési görbe**, mivel a vizsgált rendszer véges számú receptor fehérjét tartalmaz,
- ✓ ebből adódóan a görbe határértékhez közelít, amely értéket **maximális hatásnak** (E_{max}) nevezünk,

- ✓ a maximális hatás felének kiváltásához szükséges hatóanyag dózist vagy koncentrációt hatékony dózishatásnak vagy koncentrációnak nevezzük, jele ED_{50} vagy EC_{50} .

3.1. EC_{50} és E_{max} meghatározása

A 3.1. táblázat adatai alapján a Pharsight Phoenix program segítségével határozza meg egy hatóanyag EC_{50} és E_{max} értékeit!

3.1. táblázat.

c, mg/l	hatás, %
0,1	15
0,3	30
0,5	52
0,75	65
1	75
1,5	81
2	87
3	92
6	95
10	101

$E_{max} =$

$EC_{50} =$

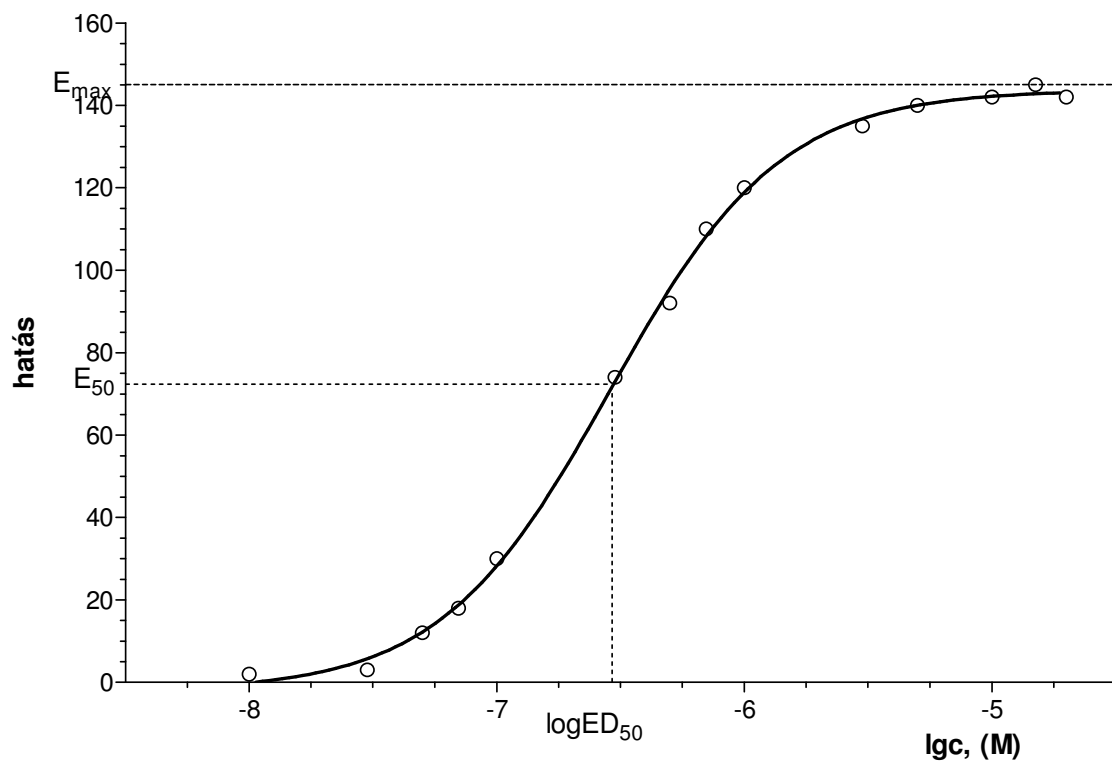
Az ED_{50} pontosabb és egyszerűbb meghatározása miatt leggyakrabban a szemilogaritmikus dózis-hatás görbét alkalmazzuk, amikor a dózis vagy koncentráció logaritmusa függvényében ábrázoljuk a kiváltott hatást (3.2. ábra).

A szemilogaritmikus dózis-hatás görbe alakja szigmoid, középső szakasza (~20% - 80% között) általában egyenes és a görbe inflexiós pontjának az abszcisszáról meghatározott értéke a $\log ED_{50}$, amely számológéppel könnyedén számítható.

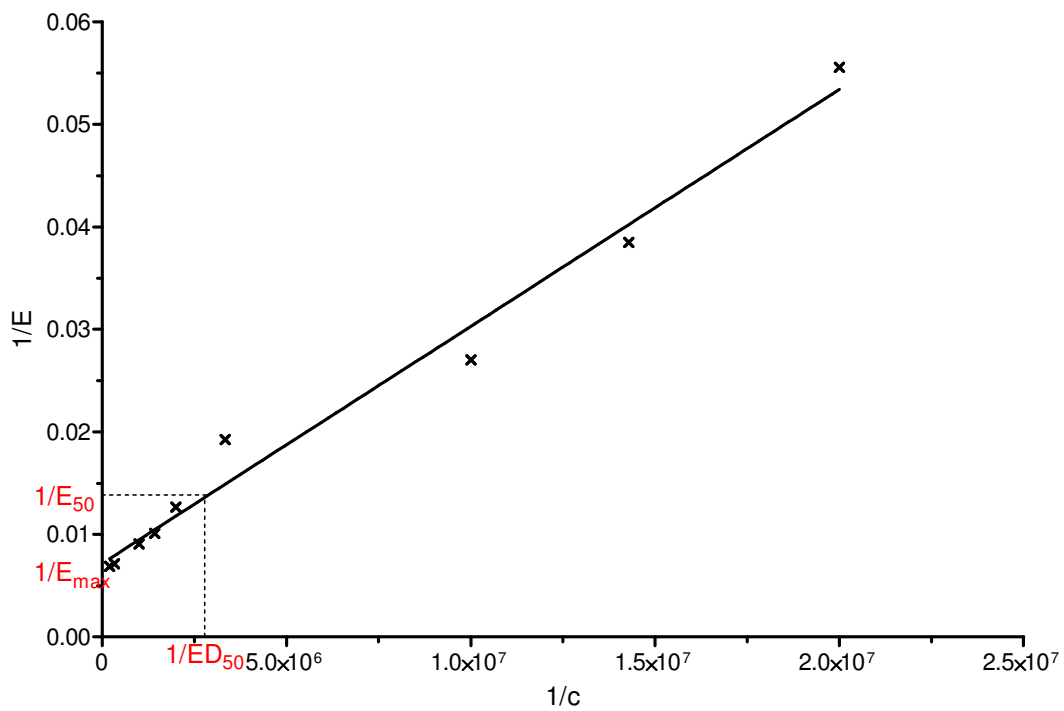
Az ED_{50} helyett alkalmazható annak negatív tízes alapú logaritmusa is, melynek jele pD_2 .

$$pD_2 = -\log ED_{50}$$

A dózis-hatás görbék harmadik, ritkán alkalmazott típusa a kettős reciprok ábrázolás (3. ábra). Nagy előnye, hogy a dózis-hatás összefüggés ebben az esetben egyenest ad, az E_{max} és ED_{50} (reciprok) értékeinek meghatározása egyszerű, azonban több hatóanyag esetén a görbék összehasonlítása nagy gyakorlatot igényel.



3.2. ábra. Tipikus szemilogaritmikus dózis-hatás görbe.



3.3. ábra. Tipikus kettős reciprok dózis-hatás görbe.

Azonos receptorhoz kapcsolódó agonista vegyületeket összehasonlíthatjuk a **potenciáljuk** és **hatékonyságuk** alapján. Az összevetés történhet a számadatokat vagy a dózis-hatás görbéket figyelembe véve is.

3.2. Potenciál és hatékonyság

Tanulmányozza a 3.2. táblázat adatait, illetve a 3.4. ábrán szereplő dózis-hatás görbéket és feleljen az alábbi kérdésekre:

1. **A** vagy **B** vegyület a potensebb?
2. **A** vagy **B** vegyület a hatékonyabb?
3. **F** vagy **G** vegyület a potensebb?
4. **F** vagy **G** vegyület a hatékonyabb?

3.2. táblázat

	ED ₅₀ , mg	E _{max}
A	3×10 ⁻⁷	99
B	3×10 ⁻⁸	74

3.3. Specifikus aktivitás meghatározása

Amennyiben egy agonista vegyület maximális hatása kisebb, mint a rendszerben létrehozható maximális hatás, akkor a hatóanyagot parciális agonistának nevezzük. Az agonista vegyületeket a specifikus aktivitás értékkel is jellemezhetjük, mely a következő képlettel számítható ki:

$$\alpha = \frac{E_{max}}{E_{max}^{ref}}$$

ahol E_{max} a vizsgált vegyület, míg E_{max}^{ref} a referencia vegyület maximális hatása. Ez utóbbi általában olyan agonista vegyület hatásmaximuma, mely képes a rendszerben kiváltható maximális hatás 100 %-át létrehozni. Így az α értéke leggyakrabban 0 és 1 között változik. A specifikus aktivitásuk alapján a következő hatóanyag csoportokat különböztetjük meg (az inverz agonistákat jelen esetben nem tárgyaljuk):

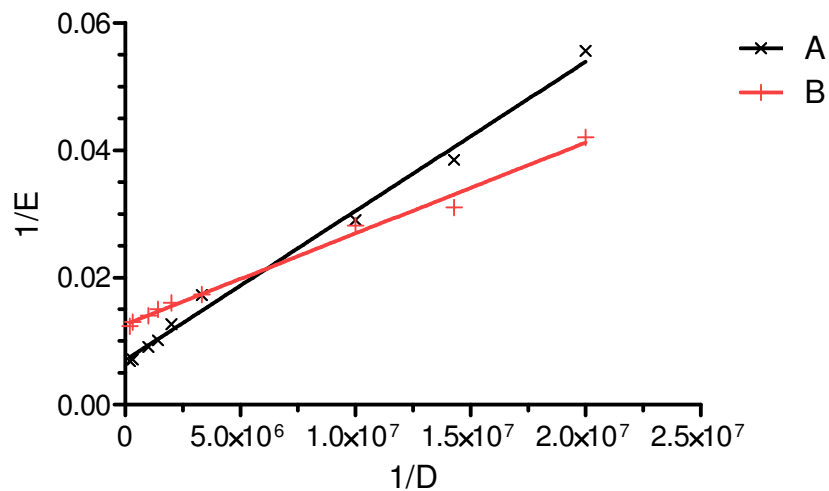
- $\alpha = 1$: teljes agonista
- $0 < \alpha < 1$: parciális agonista
- $\alpha = 0$: antagonist, vagy a vizsgált vegyület nem kapcsolódik a receptorhoz

Az 3.2. táblázat adatai alapján számítsa ki a **B** vegyület specifikus aktivitását feltételezve, hogy az **A** hatóanyag teljes agonista!

$\alpha =$

3.4. Ellenőrző kérdések

1. Amennyiben a hatóanyag dózisának függvényében ábrázoljuk a kiváltott hatást, milyen alakú görbét kapunk?
2. A görbéről hogyan határozható meg az ED_{50} ?
3. Definiálja az ED_{50} paramétert!
4. Ismertesse a szemilogaritmikus dózis-hatás görbe jellemzőit!
5. A szemilogaritmikus dózis-hatás görbe inflexiós pontja milyen paramétereket ad meg?
6. Az alábbi ábra tanulmányozását követően állapítsa meg, hogy **A** vagy **B** farmakon hatékonyabb, illetve potensebb!



7. Az **A** farmakon pD_2 értéke 7,5, míg **B** esetében ez a paraméter 8,2-nek adódott. Melyik hatóanyag a potensebb?
8. Mire használjuk a dózis-hatás görbéket?
9. Hogyan számítható ki a specifikus aktivitás?
10. Mekkora értéket vehet fel egy teljes agonista α értéke?

4. Gyógyszerek felszívódása

4.1. Definíciók

Felszívódás (abszorpció): A hatóanyagok nagy része nem az alkalmazás helyén, lokálisan fejti ki hatását, hanem a vérárammal jutnak el a hatás helyéig, szisztémás hatást létrehozva. Azt a folyamatot, amely során a hatóanyag az alkalmazás helyéről a vérkeringésbe eljut felszívódásnak nevezzük.

A felszívódás nem összekeverendő a **megoszlás** folyamatával, amely a vérből a hatás helyére, a szövetekbe történő transzportfolyamatot jelenti.

„First pass” effektus (FPE): A gyógyszerek felszívódásukat követően a vena portae-n keresztül először a májba jutnak. A májban jelentős hányaduk metabolizálódhat még azelőtt, hogy eljutna a hatás helyére.

Enterohepatikus körforgás: A májban metabolizált vegyületek az epeutakba kiválasztódnak és az epével a duodenumba ürülnek. A bélből egy részük (pl. hidrolízissel) újra szabaddá (lipidoldékonyá) válhat, így újra felszívódhat a bélből. pl. benzodiazepinek, nemi hormonok

4.2. Felszívódást befolyásoló tényezők

A felszívódás (és a megoszlás) során a gyógyszermolekuláknak biológiai membránokon kell átjutniuk.

1. A membránok lipid felépítéséből adódóan, a gyógyszerek átjutását **lipidoldékonyságuk** határozza meg. Ennek jellemzője a megoszlási hányados, amely azt fejezi ki, hogy az adott vegyület milyen arányban oszlik meg a két fázis között. A membránok a lipidoldékony hatóanyagok számára szabadon átjárhatók.
2. Az **ionizáció mértéke** befolyásolja a gyógyszerek lipid-víz megoszlási hányadosát, azaz a membránon való átjutásukat és így magát a abszorpciót is. A hatóanyagok lipidoldékony, nem ionizált frakciója számára szabadon átjárhatók a biológiai membránok.
3. A közeg **pH**-ja jelentősen befolyásolja a gyógyszermolekulák ionizáltságát, ezáltal a membránokon való átjutását is.
4. A hatóanyagok **kémiai szerkezete** (pl. só forma), **részecskemérete** is befolyásolja a felszívódásukat.
5. A felszívódást mindezekén túl számos **élettani paraméter** is befolyásolhatja (pl. perfúzió).

4.3. A hatóanyagok felszívódásában szerepet játszó transzport folyamatok

1. passzív diffúzió
2. aktív transzport
3. facilitált diffúzió
4. filtráció
5. ionpár transzport
6. „bulk flow”: a gyógyszerek tömeges szállítása a vérárammal
7. endocitózis
8. exocitózis

4.4. Gyógyszerek felszívódása különböző helyekről

4.4.1. Gyógyszerek felszívódása a szájüregből

A szájüreg bő vérellátása, vékony epitéliuma miatt, a viszonylag kis felülete ellenére is alkalmas a gyógyszerek felszívódására. A szájüreg pH-ja közel neutrális (pH=6), így az enyhén bázikus vegyületek (melyek nagy része disszociálatlan formában lesz jelen) jól felszívódhatnak a szájüregből. A szájüregből, elsősorban a szublingválisan történő felszívódás gyors, a gyógyszer azonnal a szisztémás keringésbe jut, nem kell a „first pass” effektussal számolni.

pl. nikotin, nitroglicerín, nifedipin szublingvális bevitele

4.4.2. Gyógyszerek felszívódása a gyomorból

A gyomor nagy felszíne és bő vérellátása kedvező feltételeket teremt a gyógyszerek felszívódásához. A gyomornedv pH-ja alacsony (pH=1-2), így a bázikus vegyületek ionizálódnak és nem tudnak felszívódni a gyomorból. Ellenben a savas karakterű hatóanyagok disszociációja visszaszorul a gyomor pH-ján és így azok képesek lesznek átjutni a gyomor nyálkahártyáján. A gyomorból történő felszívódást, a felszívódást befolyásoló egyéb tényezőkön túl, a gyomorürülés sebessége is befolyásolja, azaz hogy meddig tartózkodnak a gyomorban a hatóanyagok. A gyomor motilitása fokozódhat éhség ideje alatt ill. kolinerg szerek hatására, míg a jóllakottság, fekvő testhelyzet, antikolinerg szerek jelenléte csökkenti a gyomor motilitását.

4.4.3. Gyógyszerek felszívódása a belekből

A vékonybelek (duodenum, jejunum, ileum) nagy felszívó felületet jelentenek, amelyet a bélbolyhok jelenléte még inkább megnövel. A belek vérkeringése kiváló, pH-ja (pH=5-7) elsősorban a bázikus karakterű hatóanyagok felszívódásának kedvez. A belekből történő abszorpció során szinte valamennyi transzport folyamat szerepet játszhat, de leginkább a passzív diffúzió dominál. A duodenumban a bélszakasz rövidege miatt nem beszélhetünk számottevő felszívódásról, a jejunum szakaszán történik a fő felszívás. Bár az alsóbb bélszakaszok (pl. ileum) is alkalmasak a gyógyszerek felszívódására, az általában a jejunum felső szakaszán befejeződik.

A vastagbél (colon) jóval kisebb felszívó felületet jelent a vékonybelekénél. Mivel a gyógyszerek nagy része már nem jut el a vastagbélig - mivel már hamarabb felszívódik -, ezért a gyógyszerek felszívódásában akkor van jelentősége, ha a korábbi bélszakaszokban nem történt meg tökéletesen az abszorpció (pl. hasmenés). A vastagbél baktériumflórájának (pl. glükuronidáz aktivitással rendelkező baktériumok) jelentős szerepe van az enterohepatikus körforgás fenntartásában.

Bár a végbél (rectum) felszíne igen kicsi, az innen történő felszívódás igen fontos. Míg a colon felőli szakaszáról (kb. 1/3) a keringésbe felszívódott hatóanyag a portális keringésen keresztül a májba jut és átesik a „first pass” metabolizmuson, addig alsó 1/3 részéről a hatóanyag közvetlenül a szisztémás keringésbe jut, elkerülve a májat. A rectum középső 1/3 szakaszáról felszívódott vegyületek esetében bizonytalan a „first pass” effektus. A végbélből történő felszívódásnak kiemelkedő jelentősége van eszméletlen beteg, gyermekkorú beteg, hányinger, hányás ill. egyéb gasztrointesztinális betegségek esetén.

A belekből történő felszívódást, a felszívódást befolyásoló egyéb tényezőkön túl, a tranzitidó (pl. hasmenés, székrekedés), a táplálék jelenléte (pl. komplexképzők) és az alkalmazott gyógyszerforma (pl. oldott vagy szilárd) is befolyásolhatja.

4.4.4. Gyógyszerek felszívódása a tüdőből

A tüdő nagy felülete, vékony membránja és jó vérellátása kiváló felszívó felületet jelent a gyógyszermolekulák (gázok, aeroszolok, inhalációs anesztetikumok) számára. 2-5 µm részecskeméret a megfelelő a tüdőn keresztül történő gyógyszeradagolásra. A felszívódásban a passzív és a facilitált diffúzió, ill. az endo-, exocitózis játszhat szerepet. A tüdőből történő felszívódást jelentősen befolyásolja a vér és a levegő közötti megoszlási hányados, azaz a vegyület érben való oldódásának a mértéke. Ha például egy anesztetikum jól oldódik a vérben (nagy a vér-levegő megoszlási hányadosa), akkor hosszabb idő kell az egyensúly kialakulásához (a vegyület parciális nyomása megegyezik a vérben és a levegőben), ami hosszabb elalvási és ébredési idővel jár együtt.

4.4.5. Gyógyszerek felszívódása a bőrfelületről

A bőr nagy felülete és jó vérkeringése alkalmassá teszi a gyógyszermolekulák felszívódására, habár az elszarusodó laphám védőréteget képez és rontja a bőrrel történő felszívódást. A bőrön keresztül elsősorban a lipidoldékony gyógyszermolekulák jutnak át, de a szőrtüszők, verejték- és faggyúmirigyek környékéről a vízdékony hatóanyagok is felszívódhatnak. A bőrön keresztül történő felszívódást tapaszokkal (pl. párolgást gátló zárótapaszkokkal fokozva felszívódást), liposzómához kötött farmakonokkal - szisztémás hatást létrehozva - használhatjuk ki.

4.4.6. Intramuszkulárisan ill. szubkután bevitt gyógyszerek felszívódása

Mindkét beviteli mód igen gyors felszívódást eredményez (intramuszkuláris gyorsabb), de az általános befolyásoló tényezőkön túl számos paraméter befolyásolhatja a felszívódás folyamatát:

- farmakon viszkozitása, koncentrációja,
- a bevitt térfogat mennyisége,
- érszűkítő, értágító anyagok, hialuronidáz alkalmazása,
- alkalmazott gyógyszerforma (pl. olajos oldat, szuszpenzió), stb.

Intravénás bevétel esetén nem beszélhetünk felszívódásról, mivel ilyenkor a farmakont egyenesen a keringésbe juttatjuk.

4.5. Ellenőrző kérdések

1. Definiálja az abszorpció fogalmát!
2. Mit értünk enterohepatikus körforgás alatt?
3. Milyen tényezők befolyásolhatják a felszívódást (3 példa)?
4. Soroljon fel 3, a hatóanyagok felszívódásában szerepet játszó transzport folyamatot!
5. Írjon 2 hatóanyagot, amelyek megfelelő felszívódásuk révén alkalmasak szublingvális bevitelre!
6. Írjon 2 példát hogyan csökkenthető a gyomor motilitása!
7. Válassza ki az igaz állításokat! (többszörös választás)
 - A. A duodenumban számottevő felszívódással kell számolnunk.
 - B. A per os bevitt hatóanyagok elsősorban a jejunumból szívódnak fel.
 - C. A belekből történő abszorpció során csak passzív diffúzióval szívódhatnak fel a hatóanyagok.
 - D. A belekből történő felszívódást a tranzitidő is befolyásolhatja.
 - E. A rectumból nem történik felszívódás, itt csak lokális hatás váltható ki.
8. Jellemezze a tüdőből történő felszívódást!
9. Írjon 2 transzportfolyamatot, amelyek részt vehetnek a tüdőből történő felszívódásban!
10. Írjon 1 példát hogyan csökkenthető a szubkután bevitt hatóanyagok felszívódása?

5. A hatóanyagok megoszlása (disztribúció)

Megoszlás során a szisztémás keringésbe került farmakon a keringésből kijut a test egyéb vizeitereibe, a hatás helyére.

A megoszlást akkor kell figyelembe venni, ha a felszívódás és az elimináció idejéhez képest nem elhanyagolható az ideje.

5.1. Megoszlási víztér

A megoszlási víztér (V_d) a test vízterének az a része, amelyben a farmakon megjelenik és egyensúlyra jut (steady state, c_{ss} , egyensúlyi koncentráció).

A megoszlási víztér lehet: valóságos penicillin: $V_d = 0,43$ l/kg
 látszólagos digoxin: $V_d = 6$ l/kg

Az összvíztér egy 70 kg testtömegű ember esetén a testtömeg 60%-a, ami ~41-42 l (elhízottak esetén az arány 55%, soványak esetén 65%).

A szervezet vizeiterei :

Összvíztér	41 l
Intracelluláris víztér	29 l
(intracelluláris, intravazális	(2,5 l, a vér alakos elemeinek vizeitere))
Extracelluláris víztér	12 l
Extracell. intravazális	3 l (plazmavíztér)
Extracell. extravazális	9 l (intersticiális víztér)

Transzcéluláris víztér: belek, vese, szem csarnokvíz, likvor, pleurális, peritoneális, szinoviális folyadék, nehezen hozzáférhető a csontok vizeitere.

A V_d kiszámítása: $V_d = \frac{D}{c_p^0}$

ahol D a beadott dózis [mg], c_p^0 a látszólagos kiindulási koncentráció [mg/l]. A V_d mértékegysége [l] vagy [l/kg].

5.2. A megoszlást befolyásoló tényezők

- a hatóanyag fizikai, fizikokémiai tulajdonságai,
- lokális pH viszonyok,
- a biológiai membránok átjárhatósága,
- a hatóanyag egyes szövetekhez mutatott affinitása,
- plazmafehérjékhez való kötődés.

Hatóanyagok fizikai, fizikokémiai tulajdonságai

5.2.1. Lipofilitás

A lipofilitás számszerű jellemzésére elsősorban az adott vegyület *n*-oktanol/víz rendszerben mért megoszlási hányadosának logaritmusát (*logP*) szokás használni. Minél nagyobb a hatóanyag *logP* értéke, annál nagyobb a hatóanyag affinitása a lipid karakterű membránhoz és annál gyorsabban jut át a membránon passzív diffúzióval. A túl magas *logP* (>6) értékű vegyületek felhalmozódnak a lipid fázisban (membrán, zsírszövet). A túl alacsony *logP* értékű vegyületek hidrophil karakterük miatt nem jutnak át a membránon.

5.2.2 Ionizációs állapot

A gyógyszervegyületek nagy része gyenge bázis vagy gyenge sav. Egy hatóanyag ionizáltsági fokát a *pK_a* értéke és a közeg pH-ja határozza meg. A *pK_a* megmutatja, hogy egy adott hatóanyag milyen hányada ionizált a közeg pH-ján. Minél alacsonyabb a *pK_a* érték, annál savasabb karakterű a hatóanyag. A *pK_a* érték és a közeg pH-ja közötti összefüggést a Henderson-Hasselbalch egyenlet írja le.

A disszociációs egyensúly savak esetén:



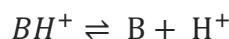
A disszociációs állandó:

$$K_a = \frac{[A^-][H^+]}{[AH]}$$

A Henderson-Hasselbalch egyenlet:

$$pK_a = pH + \log \frac{[AH]}{[A^-]}$$

A disszociációs egyensúly bázisok esetén:



A disszociációs állandó:

$$K_a = \frac{[B][H^+]}{[BH^+]}$$

A Henderson-Hasselbalch egyenlet:

$$pK_a = pH + \log \frac{[BH^+]}{[B]}$$

5.2.3. A biológiai membránok átjárhatósága

Az ér endotélien levő kisebb-nagyobb hézagokon (5-30 nm) a kisebb moláris tömegű (10.000-30.000 M) anyagok paracelluláris transzporttal könnyen átjutnak. A plazmafehérjékhez kötött hatóanyag frakció nem tud eltávozni a vérből a plazmafehérjék nagy moláris tömege miatt (MW > 60.000 M). Azonban ez a kötődés reverzibilis, a nagyobb affinitással kötődő szerek

kiszoríthatják a kisebb affinitásúakat a kötésből. Így megnő az utóbbi szabad frakciója, ami már kijuthat az érrendszerből.

Az albuminhoz kötődő Evans-kék és Geigi-kék nem jut ki az érpályából, ezért a plazma víztér meghatározására alkalmas szerek.

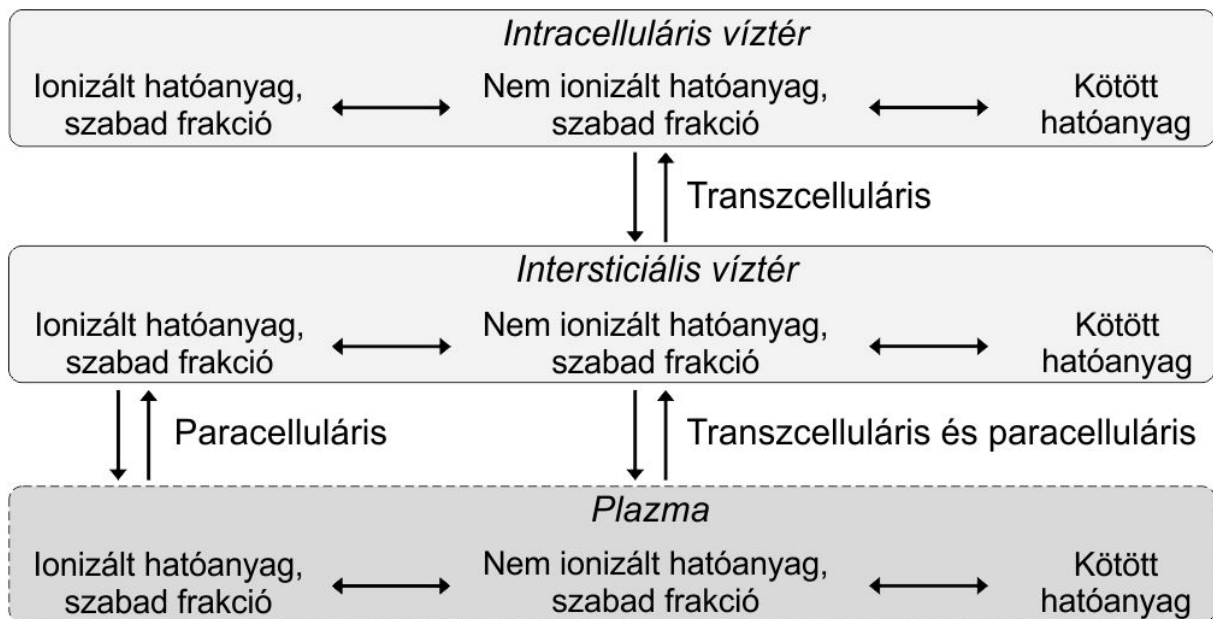
A lipofil, nem-ionizált hatóanyagok paracelluláris transzporttal vagy transzcelluláris passzív diffúzióval, míg a hidrophil karakterűek kizárólag paracelluláris transzporttal juthatnak át a kapilláris membránon.

Az ér endotélien gyorsan és intenzíven átdiffundáló hatóanyagok esetén a megoszlás mértéke függ a perfúziótól is (alacsony molekulatömegű, lipidoldékony anyagok).

Ha átjut a kapilláris falán az anyag, de nem tud bejutni az intracelluláris térbe, akkor az intersticiális térben marad. Ilyen anyagok az inulin, szacharóz, raffinóz, Cl^- , Br^- , SCN^- ionok, ezért ezeket az intersticiális víztér meghatározására használják.

Ha bejut az anyag az intracelluláris térbe is, akkor gyakorlatilag az összvíztérben megoszlik. Ilyen anyagok: nehézvíz, azofén, amidazofén és az alkohol, de ez utóbbi nem alkalmas az összvíztér meghatározására mivel gyorsan metabolizálódik. A megoszlás az egyensúly kialakulására törekszik az egyes vízterek között és kétirányú folyamat. A sejtmembránban található transzport proteineknek köszönhetően azonban előfordulhat, hogy egyes anyagok koncentrációja magasabb a sejteken belül, mint az intersticiális térben.

A plazmafehérjéhez kötött és a szabad hatóanyag frakció megoszlását szemlélteti az 5.1. ábra.



5.1. ábra. A plazmafehérjéhez kötött és a szabad hatóanyag frakció megoszlása a szervezet víztereiben.

5.2.4. Lokális pH viszonyok

Az emberi szervezetben a testnedvek pH értéke 1 és 8 közötti tartományba esik és az egyes területek pH-ja szűk határok között ingadozva közel konstans marad. A hatóanyagok ionizáltsági foka, lipidoldékonytsága függ a környezet pH értékétől. Ezért a homeosztázis felborulása, a vér, testnedvek, szövetek savasodása (acidózis) vagy lúgosodása (alkalózis) befolyásolhatja a hatóanyagok megoszlását.

5.2.5. A hatóanyag egyes szövetekhez mutatott affinitása

Számos hatóanyag - jellemzően a bázikus, lipofil karakterű vegyületek -, nagy affinitással kötődhet szöveti fehérjékhez, az erős kötődés az összvízternél nagyobb látszólagos térfogatot eredményez (pl. amfetamin $V_d \sim 3$ l/kg, amiodaron 60 l/kg). Különböző hatóanyagok egyes szövetekben való megoszlására sorol fel példákat az 5.1. táblázat.

5.1. táblázat.

Hatóanyagok megoszlása különböző szövetekben	
Szerv, szövet	Hatóanyagok
Máj	Kationos amfifil hatóanyagok (klorokin, antidepresszánsok) triciklusos Lizoszómákban halmozódnak (savas pH)
	Metotrexát Poliglutamát formában halmozódik fel a sejtekben
	Lipidoldékony vitaminok Májcsillagsejtekben halmozódnak fel
Tüdő	Kationos amfifil hatóanyagok: helyi érzéstelenítők (tetrakain, bupivakain), származékok, fenotiazin triciklusos antidepresszánsok, propranolol, heroin (ARDS), amiodaron (tüdőfibrózis), amfetamin <ul style="list-style-type: none"> • Surfactant negatív töltésű részeihez kötődnek • Mitokondrium negatív töltésű belsejében halmozódnak fel • Alveoláris makrofágok lizoszómáiban halmozódnak (savas pH)
Zsír szövet	Lipidoldékony hatóanyagok: amiodaron, D ₂ -vitamin, általános érzéstelenítők, antihisztaminok, triciklusos antidepresszánsok Akkumulálódhatnak, depót képezhetnek
Csontszövet	Tetraciklinek Nagy affinitással kötődnek a Ca ²⁺ ionokhoz
	Ca ²⁺ -hoz hasonló fémionok (Cd ²⁺ , Pb ²⁺ , Sr ²⁺) Ca ²⁺ ion helyére épülnek be
	Biszfoszfónátok Foszfátionok helyére épülnek be
Bőr	Fluorid ion Hidroxidionok helyére épül be
	Gombaellenes szerek (ketokonazol, terbinafin), As Nagy affinitással kötődnek a keratinhoz (keratofil vegyületek)

5.2.6. Kötődés a vérplazma fehérjékhez

A hatóanyagok nagy része plazmafehérjékhez kötődik, ez a kötődés reverzibilis. A plazmafehérjék kötőhelyei nem specifikusak. Általánosan elmondható, minél lipofilebb karakterű egy hatóanyag, annál nagyobb affinitással kötődik a plazmafehérjékhez. Az erős fehérjekötődés (>95%) a gyógyszerinterakciók kialakulásának gyakori oka.

A kötődés következménye:

- a kötődés a megoszlást befolyásolja, csak a szabad farmakon frakció hatásos terápiás szempontból, a kötött nem (csendes kötődési helyek)

- a kapillárisból kilépő szabad frakció a farmakon-fehérje komplex disszociációja révén pótlódik, a folyamat egyensúly kialakítására törekszik
- a veseglomerulusban csak a szabad farmakon filtrálódik
- ha nagy az affinitása a vérfehérjékhez, akkor a hatás helyére csak azok telítése után jut el
- a kötődés miatt depót képez, elnyúlhat a gyógyszerhatás
- nagyobb affinitású farmakon leszorítja a kötődésből a másikat, megnő a szabad fázisban a farmakon koncentráció, ami akár toxikus hatáshoz is vezethet

Fehérjekötésben szerepet játszik: albumin
lipoproteinek, globulinok
glikoproteinek (α_1 savas glikoprotein)

Albuminnak több hidrofób kötőhelye van:

- nagy affinitással köti a savas karakterű vegyületeket: szalicilsav, warfarin, penicillinek, szulfonamidok, barbiturátok, tetraciklinek, fenilbutazon.
- kisebb affinitással, de nagy kapacitással köti a bázikus karakterűeket: digitoxin, klóramfenikol, propranolol, kinin, szteptomycin.

A plazmafehérje mennyisége, így a plazmakötődés mértéke változhat:

Albumin mennyisége csökken: éhezés, alultápláltság, terhesség esetén, időskorban, gyomor-, bél-, máj-, vese- és daganatos betegségekben

Albumin mennyisége nő: hipotireózis, egyes idegbetegségekben, intenzív sportolás esetén.

A glikoproteinek közül az α_1 savas glikoprotein a legjelentősebb, ami jóval kisebb mennyiségben fordul elő a plazmában és csak egy hidrofób kötőhellyel rendelkezik, azonban nagyobb affinitással köti a bázikus karakterű hatóanyagokat, mint az albumin.

A 5.2. táblázatban egyes hatóanyagok plazmafehérjéhez való kötődése látható.

5.2. táblázat.

Hatóanyag	Plazma fehérje kötés (%)
Gentamicin	3
Digoxin	25
Lidokain	51
Fenitoin	89
Propranolol	93
Fenilbutazon, furoszemid, tolbutamid	98
Warfarin, diazepam	95-99

5.3. Különleges megoszlások

5.3.1. Vér-agy gát

A vér-agy gát az endothél sejtek szoros sejtkecsolatai (tight junction), az endothél sejteket körülvevő struktúra (pericyták, astrocyták és a bazálmembrán) valamint az itt található transzporterfehérjék és enzimek miatt a hatóanyagok szigorúan szabályozott transzportját engedélyezi.

A vér-agy gát anatómiája miatt a paracelluláris transzport lehetetlen, a hatóanyagok megoszlása az agyba transzcelluláris transzporttal vagy transzcitózissal történhet. A poláris vegyületek csak carrier mediált transzporttal juthatnak be az agyba, míg a lipidoldékony hatóanyagok passzív diffúzióval is. Az efflux transzporterek (P-gp, ABC, MRP) tovább nehezítik a hatóanyagok agyba történő penetrációját.

Agyba megoszló hatóanyagok pl. a benzodiazepinek, barbiturátok, triciklusos antidepresszánsok, intravénás anesztetikumok, levodopa, propranolol, koffein, klorokin, aciklovir, kloramfenikol, streptomycin, 5-fluorouracil, szulfonamidok.

Hiperozmoláris (1,4 M) mannitollal időlegesen átjárhatóvá tehető a vér-agy gát (agytumor kezelése). Efflux transzporter inhibitorok alkalmazásával (pl. ciklosporin, verapamil, probenecid) vagy az aktív molekulákat lipidoldékony carrierekhez kapcsolva szintén elősegíthető a farmakonok agyba juttatása.

Különböző kóros állapotok (pl. neurodegeneratív betegségek, cerebrovaszkuláris betegségek, fertőzések, agytumor) során a vér-agy gát permeabilitása megváltozhat pl. meningitis esetén a penicillin molekulák bejutnak az agyba is.

5.3.2. Vér-liquor gát

A hatóanyagok liquorba való bejutása korlátozott, a plexus choroideus epitél sejtjei közötti szoros sejtkecsolatok és az arachnoideális membrán jelentenek akadályt. A vér-liquor gát a vér-agy gáthoz képest jóval átjárhatóbb, kis molekulatömegű plazmafehérjék bejuthatnak a liquorba. A hatóanyagok paracelluláris vagy aktív transzporttal és passzív diffúzióval juthatnak át a vér-liquor gáton, a vér-agy gáthoz hasonlóan itt is efflux transzporterek nehezítik az agy-gerincvelői folyadékba való megoszlást.

5.3.3. A hatóanyagok placentán való átjutása

A lipidoldékony hatóanyagok placentán át történő passzív diffúziója méretszabályozott folyamat: az 500-nál kisebb moltömegűek könnyen átjutnak, 500-1000 moltömegűek kevésbé jól, az 1000 moltömeg feletti hatóanyagok nem jutnak át. Emiatt a nagyméretű és erősen poláris heparin biztonságosan adható antikoaguláns szer terhesség idején is, mivel nem jut át a placentán (a warfarin nem lenne jó választás, mivel bejut a magzati keringésbe és teratogén). Az anyai vér pH-ja 7,4, a magzati vér pH értéke pedig 7,3, emiatt a gyengén bázikus karakterű hatóanyagok ($pK_a > 7,4$) ionizáltabb állapotban lesznek a magzati víztérben és ott felhalmozódhatnak. Az ionizált vagy nagyobb méretű molekulák facilitált diffúzióval, aktív transzporttal vagy pinocitózissal kerülhetnek a magzati keringésbe. A boholyhám membránban található efflux transzporterek (P-gp, BCRP, MRP2) tovább limitálják a hatóanyagok placentán való átjutását.

A terhesség alatt alkalmazott hatóanyagok közvetlenül károsíthatják a magzatot teratogén (fejlődési rendellenességet okozó) vagy fetotoxikus (növekedést, szervműködést vagy mentális funkciókat befolyásoló) hatás révén. A megtermékenyítést követő első három hétben (blasztogenezis) a testidegen anyagok a "minden vagy semmi" törvény alapján vagy elpusztítják a magzatot, vagy nem érintik fejlődését. Az embrogenézis szakaszában, a 3-8. hét kritikus a fejlődési rendellenességek (teratogenitás) vonatkozásában. A terhesség harmadik hónapjától a szervfejlődés lezárult, fejlődési rendellenesség kialakulása kevésbé valószínű, viszont a már kialakult magzati szövetek-szervek szenvedhetnek növekedésbeli elmaradást vagy funkciózavart. Az 5.3. táblázat egyes hatóanyagok magzati hatásait mutatja be.

Terhesek terápiájában meg kell becsülni a terápiás kockázatot és a hasznot különösen az első 8-12 hétben.

5.3. táblázat.

Hatóanyag	Hatás
Nemi hormonok	Maszkulinizáció, feminizáció
Tetraciklinek	Fogak elszíneződése, csontfejlődési zavar
Kortikoszteroidok	Növekedési retardáció
Nem szteroid gyulladáscsökkentők (pl. aszpirin, indometacin)	Gesztációs idő kitolódása, központi idegrendszeri rendellenesség
Nyugtatók, általános érzéstelenítők	Magzati distressz szindróma, szülés időtartamának kitolódása
Benzodiazepinek	Hipotónia
Lítium	Szív- és érrendszeri rendellenességek
ACE inhibitorok	Vesekárosodás
Warfarin	Orr-hipoplázia, központi idegrendszeri károsodás, vérzések
Etanol	Magzati alkohol szindróma, központi idegrendszeri károsodás
Dohányzás	Növekedési retardáció, koraszülés, bölcsőhalál, perinatális komplikációk

5.4. Számítógépes feladatok

5.4.1. Intravénás bevitel

Az 5.4. táblázatban az intravénás bolusban alkalmazott 360 mg dóziséű hatóanyag plazma koncentráció értékeit tüntettük fel a mintavételi időpontok megadásával. Első lépésben számítsa ki a koncentráció értékek természetes alapú logaritmusát. Beszélje meg gyakorlatvezetőjével, hogy miért van erre szükség.

5.4. táblázat. A hatóanyag vérplazma koncentrációjának értékei.

idő (h)	c (mg/l)	ln(c)
0,1	12,2	
0,25	10,28	
0,5	8	
0,75	5,5	
1,0	4,3	
1,5	2,75	
2,0	1,47	
3,0	0,51	

Amennyiben az idő függvényében ábrázoljuk a koncentráció értékeket, milyen alakú görbét kapunk?

.....

Milyen lesz a görbe alakja, ha a koncentráció értékek természetes alapú logaritmusát ábrázoljuk az idő függvényében?

.....

A vizsgált hatóanyag koncentrációja monoexponenciális függvény szerint változik az idő függvényében, így a hatóanyag plazma koncentrációja a következő egyenlettel adható meg:

$$c_p = c_p^0 e^{-k_e t}$$

A fenti egyenletből fejezze ki az eliminációs konstanst, a kapott egyenletet jegyezze le:

$$k_e =$$

Számítsa ki az ön által megadott egyenletet alkalmazva a k_e értékét!

$$k_e = \dots\dots\dots \text{h}^{-1}$$

Szemilogaritmikus ábrázolás esetén a vérplazma koncentráció – idő görbe egy egyenes, melynek meredeksége megadja a értékét, míg az y-tengely metszete a értékkel egyezik meg. (A hiányzó paramétereket írja a pontozott részre!)

A fenti megállapítást felhasználva számítsa ki a hatóanyag eliminációs állandóját! A számításhoz a 0,5 és 3,0 óránál észlelt adatokat használja. Adja meg a számítás során alkalmazott egyenletet!

$$k_e =$$

Az eliminációs állandó számított értéke:

$$k_e = \dots\dots\dots \text{h}^{-1}$$

5.4.2. Az eliminációs félidő ($t_{1/2}$) meghatározása

Az eliminációs félidő ($t_{1/2}$) definíciója:

.....
.....
.....

Az eliminációs félidő egyszerűen számítható, amennyiben ismert a hatóanyag eliminációs állandója. Felhasználva az eliminációs félidő definícióját, a vérplazma görbe egyenletéből vezesse le a $t_{1/2}$ kiszámítására alkalmas formulát!

Formula:

$$t_{1/2} =$$

A formula ismeretében számítsa ki az 5.4.1 feladatban alkalmazott hatóanyag eliminációs félidejét! A mértékegység megadásáról se feledkezzen meg!

$$t_{1/2} = \dots\dots\dots$$

A felezési idő definícióját alkalmazva töltsse ki az alábbi táblázatot!

5.5. táblázat.

	bevétel után eltelt idő órában megadva	a szervezetben lévő hatóanyag mennyisége, mg
0	0	360
$1 \times t_{1/2}$		
$2 \times t_{1/2}$		
$3 \times t_{1/2}$		
$4 \times t_{1/2}$		
$5 \times t_{1/2}$		

5.4.3. Megoszlási térfogat (V_d) kiszámítása

Az oldott hatóanyag koncentrációja az alábbi egyenlettel számítható ki:

$$c = \frac{m}{V}$$

ahol c az oldott anyag koncentrációja, m a hatóanyag tömege, V pedig az oldat térfogata.

Amennyiben a hatóanyag a szervezetbe került, a fenti képlet a következőre módosul:

$$c_0 = \frac{D}{V_d}$$

ahol c_0 a látszólagos kezdeti koncentráció (mg/l), D a hatóanyag dózisa (mg), V_d pedig a hatóanyag megoszlási térfogata (l).

Számítsa ki az 5.4.1 feladatban alkalmazott hatóanyag megoszlási térfogatát! A feladat elvégzéséhez szükség van a látszólagos kezdeti koncentráció értékére is.

$c_0 = \dots\dots\dots$

$V_d = \dots\dots\dots$

5.4.4. Clearance (Cl_T) számítása

A hatóanyaggal kezelt élő szervezet eliminációs folyamatait jól jellemzi az egésztest clearance, mely megadja, hogy hány liter víztér tisztult meg a hatóanyagtól időegység alatt. A clearance igen fontos paramétere a modell-független farmakokinetikai számításoknak (10. fejezet).

$$Cl_T = k_e \cdot V_d$$

Számítsa ki a az alkalmazott hatóanyag egésztest clearance értékét, és adja meg a mértékegységét!

$Cl_T = \dots\dots\dots$

5.4.5. Vérplazma görbe szerkesztése

Az 5.4. táblázat adatai alapján a Pharsight Phoenix program segítségével szerkessze meg a intravénás bolusban alkalmazott 360 mg dózisú hatóanyag plazma koncentráció – idő görbét!

Első lépésben hozzon létre egy új projektet, majd nevezze el (pl. *iv bevitel*).

Ezt követően hozzon létre két munkalapot:

1. idő – koncentráció párokat tartalmazó táblázat (*cc*)
2. a hatóanyag dózisát és beadásának idejét tartalmazza (*dosing*)

Majd hozzon létre egy új munkafolyamatot (Workflow): válassza ki a megfelelő modellt (Workflow/WNL5 Classic modelling – PK Model) és adja meg a szükséges beállításokat. Részletek a 14. fejezetben.

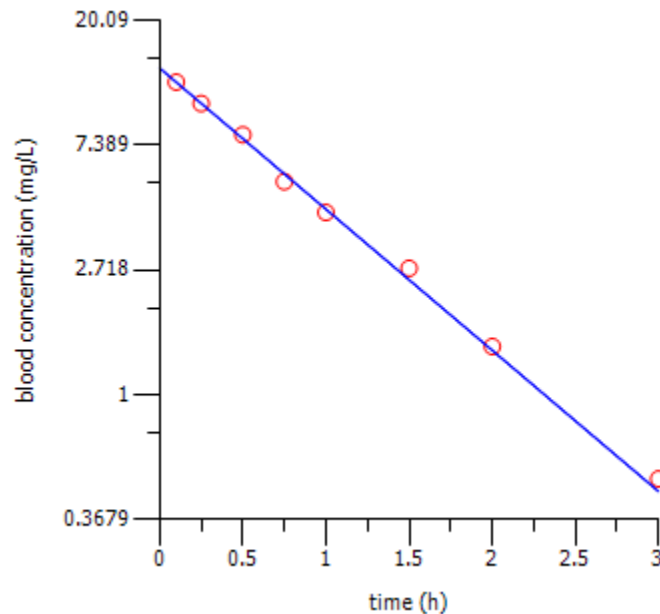
Végezetül indítsa el a szimulációt és a kapott paraméterek értékeit jegyezze fel az 5.6. táblázatba!

5.6. táblázat.

	számított értékek (5.1 – 5.4. feladatok)	Phoenix szoftver által meghatározott értékek
k_e		
$t_{1/2}$		
V_d		
Cl_T		
c_0		

Hasonlítsa össze a két módon meghatározott paraméterek értékeit! Talál jelentős különbséget? Ha igen, mi lehet az oka?

Amennyiben mindent helyesen elvégzett, a következő vérplazma görbét kaphatja (szemilogaritmikus ábrázolás):



5.2. ábra. Az intravénás bolusban alkalmazott hatóanyag vérplazmagörbéje szemilogaritmikus ábrázolás esetén.

5.5. Ellenőrző kérdések:

1. Mi a megoszlási víztér definíciója?
2. Hogyan számolható a megoszlási térfogat?
3. Milyen tényezők befolyásolják a hatóanyagok szervezetben belüli megoszlását?
4. Sorolja fel a szervezet egyes víztereit!
5. Milyen fizikai-kémiai tulajdonságokkal kell rendelkeznie egy hatóanyagnak, hogy ki tudjon lépni az érpályából?
6. Hogyan befolyásolja a fiziológiai környezet pH értéke a hatóanyagok megoszlását?
7. Milyen fizikai-kémiai tulajdonságokkal kell rendelkeznie egy hatóanyagnak ahhoz, hogy bejusson az agyba?
8. Soroljon fel példákat olyan hatóanyagokra, amelyek teratogének a magzatra nézve!
9. Hogyan és miért befolyásolja a hatóanyagok megoszlását a plazmafehérjékhez való kötődésük?
10. A páciensnek 150 mg-os dózisban, intravénásan adnak egy hatóanyagot. A látszólagos kiindulási plazma koncentráció 12,5 mg/l. Mekkora a hatóanyag megoszlási térfogata?

6. Gyógyszerek metabolizmusa

6.1. Definíciók

Xenobiotikumok: Az emberi szervezet számára idegen anyagok (pl. a gyógyszerek), melyek nem épülnek be a szerkezeti elemekbe, nem használódnak fel energiaforrásként, ezért a szervezet igyekszik megszabadulni tőlük.

Metabolizmus: Azon átalakító folyamatok összessége, amely a hatóanyagok gyorsabb eltávolítása érdekében (általában) csökkenti azok hatékonyságát ill. fokozza a vízdékonyságukat, megváltoztatva a hatóanyagok kémiai, fizikokémiai tulajdonságait.

Gyógyszer-metabolizáló enzimek: A hatóanyagok biotranszformációját végző enzimek, melyek legnagyobb mennyiségben a májban, kisebb mennyiségben a tüdőben, a vesében, a bélnyálkahártyában, a bőrben ill. a placentában találhatók meg.

Aktív metabolit: A metabolikus folyamatok során előfordulhat, hogy a képződő metabolit hatékonyabb (vagy azonos hatékonyságú), mint az eredeti vegyület.

pl. diazepam → nordazepam, oxazepam

Prodrug: Az eredeti gyógyszermolekula önmagában hatástalan, a szervezetben történő biotranszformációt követően válik aktív metabolittá és fejt ki hatását.

pl. levodopa → dopamin

CYP 450 enzimindukció: Bizonyos vegyületek hatására a CYP 450 enzimrendszer aktivitása megnő, ezáltal felgyorsul a saját (önindukció) vagy más vegyületek inaktivációja, így csökken a vegyületek hatástartama. Enziminduktorok pl. fenobarbitál, rifampicin, karbamazepin (öninduktor), fenitoin, krónikus alkoholfogyasztás, dohányzás

CYP 450 enziminhibíció: Bizonyos vegyületek hatására a CYP 450 enzimrendszer aktivitása lecsökken, így lelassul a vegyületek inaktivációja és megnő a hatástartamuk. Enziminhibítorok pl. cimetidin, eritromicin, ketokonazol, omeprazol, grépfrútlé.

6.2. A gyógyszermetabolizmus fázisai

6.2.1. Fázis I. reakciók

A fázis I. reakciók (nem szintetikus, funkcionáló) előkészítik a lipofil hatóanyagokat, hogy azok a további reakciók révén megfelelően hidrofíllé válhassanak. A farmakonok kémiai szerkezete változik meg, így válnak a hatóanyagok polárosabbá, a szervezet számára könnyebben eltávolíthatóvá. A mikroszómális oxidációs folyamatok az endoplazmatikus retikulumban zajlanak, míg a nem mikroszómális oxidáció a citoszolban játszódik le. Az I. fázisú reakciók típusait a 6.1. táblázat mutatja be.

6.1. táblázat. Fázis I. típusú metabolikus reakciók.

Fázis I. típusú metabolikus reakció	Példák
Mikroszómális oxidáció (CYP 450-függő)	
aromás oxidáció	fenobarbitál, fenitoin, warfarin
alifás oxidáció	ibuprofén, digitoxin
epoxidképzés	karbamazepin, aldrin
N-dealkilezés	morfin, koffein, teofillin, diazepam
O-dealkilezés	kodein, papaverin, difenhidramin
S-dealkilezés	6-metiltiopurin (merkaptopurin prodrug)
oxidatív dezaminálás	amfetamin, hisztamin, adrenalin, diazepam
S-oxidáció	cimetidin, klórpromazin
N-oxidáció	acetaminofen, nikotin, imipramin
deszulfurálás	heparin, tiopentál
Nem mikroszómális oxidáció	
alkohol-dehidrogenáz	etanol
aldehid-dehidrogenáz	etanol
flavin-monooxygenáz	klórpromazin, amitriptilin
amin-oxidáz	feniletilamin, adrenalin
aromatáz	tetrahidro-kannabinol, norgesztrel
Redukció	
aldehid redukció	metadon, naloxon
azoredukció	szulfaszalazin
nitroredukció	kloramfenikol, metronidazol
kénredukció	diszulfirám
dehalogénezés	halotán, karbromál, kloramfenikol
Hidrolízis	
észterhidrolízis	prokain, acetilszalícilsav, klofibrát, atropin
amidhidrolízis	prokainamid, lidokain, indometacin
azidhidrolízis	izonikotinsav hidrazid
glikozid hidrolízis	digoxin, digitoxin
epoxid hidrolízis	karbamazepin

Egyéb reakciók	
izomerizáció	acitretin
dekarboxilezés	α -metildopa, levodopa
gyűrűnyitás	warfarin

6.2.2. Fázis II. reakciók

A fázis II. reakciók (szintetikus, konjugációs) során a hatóanyag már meglévő vagy újonnan kialakult (fázis I. reakció során) funkciós csoportja valamilyen endogén szubsztáttal (pl. glükuronsav, glicin, szulfát) reagálva egy polárosabb (vízoldékonyabb) konjugátummá alakul, amely ezáltal a szervezetből könnyebben eliminálódik. A kapcsolódás enzimatis jellegű, energiaigényes folyamat. A konjugációs reakciók - néhány kivételtől eltekintve (pl. morfin-6-glükuronid) - szinte minden esetben megszüntetik a gyógyszerhatást. A konjugációs reakciók főként a citoszolban zajlanak. A fázis II. típusú metabolikus reakció típusait a 6.2. táblázat mutatja be.

6.2. táblázat. Fázis II. típusú metabolikus reakciók.

Fázis II. típusú metabolikus reakció	Enzim	Példák
glükuronid konjugáció	UDP-glükuronil-transzferáz	morfin, diazepam, acetaminofen, paracetamol, digoxin, meprobamat
szulfát konjugáció	szulfotranszferáz	α -metildopa, acetaminofen, paracetamol
metilezés	metiltranszferáz	dopamin, adrenalin, hisztamin, metadon
acetilezés	N-aciltranszferáz	szulfonamidok, izoniazid, klonazepam
aminosav konjugáció	aminosav-N-aciltranszferáz	glicinnel: szalicilsav, nikotinsav
glutation konjugáció	glutation-S-transzferáz	acetaminofen, etakrinsav, foszfomicin, buszulfán

6.2.3. Fázis III. reakciók

Bizonyos vegyületeknél előfordulhat, hogy a kialakult konjugátumok részlegesen tovább metabolizálódnak. pl. glutation konjugátum részleges hidrolízise, amikor a glutation három aminosavából kettő leszakad.

6.3. Számítógépes feladat

Extravaszkuláris hatóanyag bevitel esetén az elimináció mellett a felszívódás is befolyásolja a hatóanyag plazma koncentrációját. Ennek tanulmányozására kezeljünk egy beteget 1000 mg hatóanyaggal. A vérplazma – idő értékpárokat a 6.3 táblázat tartalmazza.

6.3. táblázat.

idő (h)	koncentráció (mg/l)	extrapolált cc (mg/l)	különbség cc (mg/l)
0,4	7,39	16,68	9,29
0,6	11,97	15,41	3,44
0,8	12,81	14,20	1,39
1,0	12,50	13,14	0,64
1,2	11,83		
1,4	11,07		
1,8	9,58		
2,0	8,89		
3,0	6,04		
4,0	4,06		
6,0	1,78		
12,0	0,13		

Az extravaszkulárisan alkalmazott hatóanyag koncentrációja az alábbi egyenlettel bármely időpontban számítható (feltételezzük, hogy a megoszlás elhanyagolhatóan rövid ideig tart a felszívódáshoz és az eliminációhoz képest):

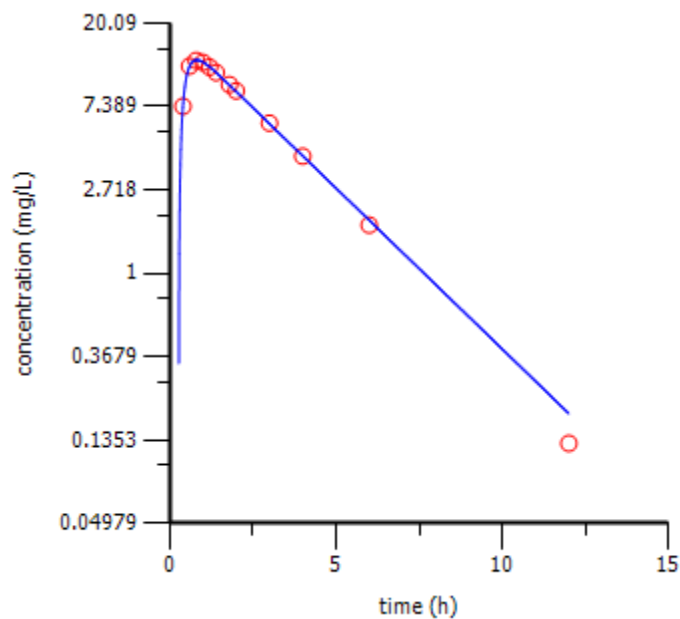
$$c_p = B \cdot e^{-k_e t} - A \cdot e^{-k_a t}$$

A fenti adatokat felhasználva hozzon létre egy új projektet a Phoenix szoftver segítségével és adja meg a k_a és k_e számított értékeit!

$$k_a = \dots\dots\dots \text{h}^{-1}$$

$$k_e = \dots\dots\dots \text{h}^{-1}$$

Amennyiben a modell megfelelően működik, a vérplazma görbe alakja a következő:



6.1. ábra. Extravaszkulárisan alkalmazott hatóanyag szemilogaritmikus vérplazma görbéje.

Javasoljon egy módszert, amivel az egyenletben szereplő A és B paraméterek értéke is meghatározható!

.....

.....

.....

.....

.....

.....

A Phoenix szoftver által meghatározott értékeket jegyezze le:

$A = \dots\dots\dots$ mg/l

$B = \dots\dots\dots$ mg/l

Adja meg az alábbi paraméterek értékeit és magyarázza meg a jelentésüket!

$c_{max} = \dots\dots\dots$ mg/l

.....

.....

$t_{max} = \dots\dots\dots$ h

.....

.....

$$t_{lag} = \dots\dots\dots \text{h}$$

.....
.....

$$V_d = \dots\dots\dots \text{l}$$

.....
.....

A t_{max} érték kiszámítása a felszívódási és eliminációs állandók ismeretében történhet:

$$t_{max} = \frac{1}{k_a - k_e} \cdot \ln \frac{k_a}{k_e}$$

Számítsa ki a t_{max} értékét!

$$t_{max} = \dots\dots\dots \text{h}$$

A vérplazma görbe egyenletéből számítsa ki a c_{max} értéket!

$$c_{max} = \dots\dots\dots \text{mg/l}$$

Hasonlítsa össze a Phoenix szoftver és az ön által számított t_{max} , c_{max} értékeket! Amennyiben jelentős eltérést tapasztal, írja le, hogy mi lehet az eltérés oka!

.....
.....

6.4. Ellenőrző kérdések

1. Definiálja a gyógyszermetabolizmus fogalmát!
2. Definiálja a prodrug fogalmát!
3. Írjon példát aktív metabolitra!
4. Jellemezze az I. fázisú metabolikus reakciókat!
5. Milyen fázis I. típusú metabolikus reakciókat ismer (főbb csoportok)?
6. Jellemezze a II. fázisú metabolikus reakciókat!
7. Mely enzim végzi a glutation konjugációt?
8. Válassza ki a II. fázisú metabolikus reakciókat! (többszörös választás)
 - A. mikroszómális oxidáció
 - B. izomerizáció
 - C. szulfatáció
 - D. hidrolízis
 - E. glükuronidáció
9. Írjon 2 példát metilezéssel metabolizálódó hatóanyagra!
10. Írjon példát III. fázisú metabolikus reakcióra!

7. A hatóanyagok eliminációja

Az elimináció azon folyamatok összessége, amely során a farmakon koncentrációja a szervezet víztereiben csökken, függetlenül attól, hogy a csökkenés milyen okból megy végbe.

Eliminációs mechanizmusok:

1. kiválasztás
2. metabolizmus
3. raktározódás

7.1. Kiválasztás

7.1.1. Kiválasztás a vesén keresztül

A hatóanyagok vesén keresztül történő kiválasztása a következő folyamatokon keresztül valósul meg:

- glomeruláris filtráció
- aktív tubuláris szekréció
- passzív tubuláris redisztribúció
- (aktív tubuláris reabszorpció)

Glomeruláris filtráció

A veseglomerulusok kapillárisai 20-60 nm átmérőjű pórusokkal rendelkeznek, a vizet és az oldott kis molekulákat a Bowman kapszulába filtrálják. A folyamat hajtóereje a filtrációs nyomás, ami a vérnyomásból ered. A filtráció méretszabályozott folyamat, az 5000 M-nál kisebb molekulák akadálymentesen átjutnak a bazális membrán pórusain, az 5000-50.000 M molekulák korlátozott mértékben, az 50.000 M-nál nagyobb molekulák (albumin, globulinok, vörösvértestek) pedig nem filtrálódnak. A plazmafehérjéhez kötődő farmakonok esetén csak a szabad frakció választódik ki glomeruláris filtrációval. A glomeruláris filtrátum gyakorlatilag a plazma fehérjementes szűrlete; az ultrafiltrátum és a vérplazma szabad farmakon koncentrációja megegyezik. A bazális membrán anionos fehérjei miatt a negatív töltésű, anionos vegyületek nehezebben filtrálódnak.

A vesén áthaladó vér mennyisége a perctérfogot 20%-a, kb. 1100-1200 ml/perc, ebből a vesén átáramló plazma mennyisége kb. 600-660 ml/perc (a vér kb. 55%-a plazma). Az átáramló plazma kb. 20%-a filtrálódik ki, azaz a glomeruláris filtrációs ráta (*GFR*) normál értéke kb. 120 ml/perc. A *GFR* tehát a vesében egy perc alatt filtrálódott plazma mennyiségét adja meg. Ez óránként kb. 7,2 l, naponta pedig kb. 173 l filtrátum képződését jelenti, ami óriási mennyiség. Ebből a víz nagy része, kb. 98% visszaszívódik a tubulusokban, hiszen naponta csak kb. 1,5 l vizelet keletkezik.

A farmakonok tubuláris transzportja kétirányú folyamat:

- passzív tubuláris rediffúzió (visszaszívás a vizeletből)
- aktív tubuláris szekréció („hozzáadás” a vizelethez)
- (aktív tubuláris reabszorpció)

Passzív tubuláris rediffúzió

A tubulusban a progresszív vízvisszaszívás miatt nő a filtrált anyagok és farmakonok koncentrációja, a filtrátum erősen bekonzentrálódik. A koncentrációgradiens a tubulus

lumenéből a vér felé mutat, ezért a lipidoldékony, nem ionizált molekulák passzív diffúzióval visszadiffundálnak a vérbe. A vizelet pH-ja 4,5-8,5 tartományban változhat (de általában savas), ami befolyásolja a filtrátumban lévő anyagok ionizáltsági fokát. Savas pH-n a savas karakterű vegyületek lipidoldékony formában vannak, így passzív reabszorpcióval visszaszívódhatnak a vérbe, míg a bázikus karakterű anyagok ionizáltak, nem tudnak visszaszívódni, hanem a vizelettel kiválasztódnak a szervezetből. A vizelet bázikus pH-ja pedig a bázikus karakterű vegyületek reabszorpciójának és a savas karakterű anyagok kiválasztódásának kedvez. Az NH_4Cl , acetyl-szalicilsav savasítja a vizelet pH-ját, míg az NaHCO_3 , CaCO_3 lúgosítja, így ezekkel a vegyületekkel a hatóanyagok kiválasztása befolyásolható. A fenobarbitál egy gyenge sav, túladagolásakor fokozható a kiürülése a vizelet lúgosításával.

Aktív tubuláris szekréció

A különböző vegyületek aktív tubuláris szekréciója ATP-függő folyamat, a koncentrációgradiens ellenében történik és az aktív transzport jellemzői igazak rá. A folyamat nagy kapacitású, nagyobb mennyiségű hatóanyagot és metabolitot juttat a vizeletbe, mint a glomeruláris filtráció. Nagy intenzitásánál fogva nullára csökkenti a vesén átáramló vér szabad farmakon koncentrációját, ami a kötött frakcióból pótlódik, azaz az aktív tubuláris szekréció „leszakítja” a plazmafehérje kötésből a hatóanyagokat. A transzporterek szubsztrátjai ionos, vízdoldékony vegyületek, ezért nagy affinitással szállítják a fázis II. reakciókban keletkezett konjugátumokat (ezek általában erősen kötődnek plazmafehérjékhez is). Az anionos és kationos vegyületek transzportja más-más transzporterekkel megy végbe: az organikus anion transzporterek (OAT, OATP) az ionizált állapotban lévő szerves savak, az organikus kation transzporterek (OCT) pedig az ionizált szerves bázisok szekrécióját végzik. Mivel számos vegyület aktív szekréciója ugyanazokkal a transzporterekkel történik, a szubsztrátok vetélkednek egymással az aktív szekréció során, ez a jelenség a gyógyszeres interakciók egyik oka lehet (pl. a probenecid gátolja a penicillin aktív tubuláris szekrécióját; a cimetidin gátolja a prokainamid aktív tubuláris szekrécióját). A folyamat a transzporter molekulák véges száma miatt telítendő, ezért a hatóanyagok nagy dózisánál eléri a platószakaszt, ami a vártnál magasabb plazmakoncentrációt eredményezhet. A H^+ ion (a vér pH értékének fenntartása szempontjából fontos), K^+ ion és a húgysav aktív szekrécióval választódik ki a szervezetből.

Aktív transzporttal ürülnek:

Anionok:	szalicilátok, NSAID	Kationok:	hisztamin, dopamin
	penicillin		kinin
	probenecid		prokainamid
	indometacin		neostigmin
	cefalosporinok		metformin
	para-aminohiappur sav (PAH)		cimetidin

Aktív tubuláris reabszorpció

Az aktív tubuláris szekréciót végző transzporterek (OAT, OATP, OCT) a filtrátumból endogén anyagokat (cukrok, aminosavak, húgysav, ionok – Na^+ , K^+ , Cl^- , HCO_3^-) vesznek vissza a vérbe aktív transzporttal a koncentrációgradiens ellenében. A glükóz 100%-a visszaszívódik a tubulusból aktív reabszorpcióval, az egészséges egyének vizelete nem tartalmaz glükózt. Az aktív reabszorpció gyógyszerekkel gátolható, így az endogén anyagok ürítése fokozható. A húgysav glomeruláris filtrációval és aktív szekrécióval ürül, jelentős része aktív reabszorpcióval visszakerül a vérbe. A köszvény terápiajában a húgysav aktív visszavételét probeneciddel gátolni lehet.

7.1.2. Kiválasztás az epével

A májban képződő metabolitok az epén keresztül is kiürülhetnek a szervezetből. A kiválasztásban a passzív diffúzió és az aktív transzport a jellemző mechanizmus. A carrier molekulák a hepatocitákban található anion és kation transzporterek, melyek szállítási kapacitása telíthető és a hasonló fizikai-kémiai tulajdonságú vegyületek versengenek a kiválasztásért. Mivel az epe vizes oldat, a hidrofil vegyületek jól oldódnak benne, tehát a poláris anyagok epeszekréciónja intenzív. A hatóanyagok nagyrészt glükuronid vagy szulfát konjugátum formájában ürülnek az epével (a fázis II. reakciók termékei erősen vízdékok). A micella képző epesavak pedig a lipidoldékony anyagok kiválasztását is lehetővé teszik. Az epével jellemzően az 500 M-nál nagyobb molekulatömegű vegyületek választódnak ki, mivel az ennél kisebbek visszaszívódnak, mielőtt a vékonybélbe jutnának. Naponta kb. 1 liter epe képződik és benne a hatóanyagok koncentrációja a plazma koncentráció többszöröse is lehet.

Az enterohepatikus körforgásra jellemző, hogy az epével kiválasztódott vízdékok farmakon-konjugátum az epével a bélbe kerül, majd a bélbaktériumok által termelt glükuronidáz és szulfatáz enzimek (bélbaktériumok) hatására lehasad a konjugátum és a molekula újra felszívódik, mivel újra lipidoldékony formába kerül. Majd a farmakonok a portális vénán keresztül újból a májba kerülnek és újból konjugálódnak, a folyamat a teljes eliminációig tart. Jellemző az enterohepatikus körforgás pl. a benzodiazepinekre, morfinra, warfarinra, indometacinra, a szívglikozidokra és számos antibiotikumra (pl. rifampicin, eritromicin, ampicillin, doxiciklin). Az enterohepatikus körforgásban résztvevő farmakonok plazmagörbéjének eliminációs szakasza nem csökken folyamatosan, hanem hullámzó tendenciát mutat. Fokozhatják az epével való kiválasztást az epehajtók (pl. epesavak dezoxicholsav, dehidrocholsav) és egyes gyógyszer-molekulák is (pl. spironolakton, fenobarbitál). A körforgás gátolható, ha az epével kiválasztott farmakont valamilyen úton megkötik (ioncserélő gyanták, adszorbensek). Egyes antibiotikumok a bélflóra kiirtásával is megakadályozhatják az enterohepatikus körforgást.

7.1.3. Kiválasztás a nyállal

A farmakonok nyállal történő kiválasztásában szerepet játszhat a passzív diffúzió, vagy az aktív transzport is. Egyes nem ionizált, lipidoldékony anyagok nyál és plazmakoncentrációja hasonló lehet. Alkalmassá lehet a nyálszint a gyógyszer-szint monitorozására, ha ismerjük a nyál/plazma koncentrációhányadost, így non-invazív módon megbecsülhető a vérszint. A kiválasztott hatóanyag nem ürül ki, hanem lenyeli a beteg. Sokszor a szájból a gyógyszerre jellemző íz érezhető. Nyálban választódik ki pl. a lítium, acetaminofen, prokainamid, fenitoin, diazepam, kinin, teofillin, tolbutamid, szulfonamidok, szalicilátok.

7.1.4. Kiválasztás az anyatejjel

A lipidoldékony, vérben nem ionizált és szérumban fehérjékhez nem kötött hatóanyagok szekretálódhatnak az anyatejbe. A fő transzport mechanizmus a passzív diffúzió és az aktív transzport. Mivel az anyatej pH értéke (6,5-6,8) alacsonyabb, mint a vér pH-ja (7,4), a bázikus karakterű vegyületek felhalmozódnak az anyatejben. Az eritromicin koncentrációja akár nyolcszor akkora lehet a tejben, mint a vérben. A tejbe kiválasztott anyagok az anyatej fehérjéihez kötődhetnek, a lipidoldékony molekulák a zsírfázisban, a vízdékok a vízfázisban találhatók. Az anyatejbe kiválasztódnak az alábbi anyagok: aspirin, etanol, morfin, metadon, nikotin, koffein, teofillin, teobromin, antihisztaminok, antikoagulánsok, benzodiazepinek, barbiturátok, tetraciklinek, szulfonamidok. Szoptató anyja lehetőleg ne fogyasszon gyógyszert, élvezeti szert, citosztatikumot, ha pedig gyógyszert szed, ne

szoptasson, mivel az anyatejben megjelenő hatóanyagoknak káros, toxikus hatása lehet a csecsemőre.

7.1.5. Kiválasztás a tüdön keresztül

A tüdő a gázok, illékony anyagok legfontosabb kiválasztó szerve. A hatóanyagok parciális nyomása határozza meg, hogy egy anyag a levegőből a vérbe, vagy a vérből a levegőbe kerül. A passzív diffúzió a jellemző transzportmechanizmus. A vérben rosszul oldódó gázok gyorsabban, míg a jól oldódók lassabban ürülnek ki a tüdön keresztül. Így kiválasztódó hatóanyagok az altató gázok, gőzök, éter, halotán, dinitrogénoxid, szulfanilamid, szulfapiridin, etanol.

7.1.6. Kiválasztás a bőrön keresztül

A verejtékmirigyeken keresztül kiválasztódott farmakon mennyisége elhanyagolható a beadott dózishoz képest. A kiválasztott anyagok a bőrön patológiás bőrreakciót okozhatnak, például a Br^- ion brómaknét, az amiodaron hosszabb kezelés után dermatopátiát okozhat. A verejtékben megtalálható például a karbamid, NaCl , illóanyagok (fokhagyma), morfin, amfetamin, kokain. A verejtékezést stimuláló anyagok (pl. aszpirin, koffein, teobromin) és a hőhatás fokozzák a bőrön keresztüli kiválasztást.

7.2. Ellenőrző kérdések:

1. Milyen fizikai-kémiai tulajdonságok kedveznek a hatóanyagok a) glomeruláris filtrációjának b) aktív szekréciójának c) passzív reabszorpciójának?
2. Az aktív szekréció miért telíthető és gátolható folyamat? Mik a következményei az aktív szekréció telítődésének és gátlásának?
3. Hogyan kell befolyásolni a vizelet pH-ját, ha a) gyenge savak b) gyenge bázisok kiválasztását szeretnénk fokozni?
4. Hogyan kell befolyásolni a vizelet pH-ját, ha a) gyenge savak b) gyenge bázisok kiválasztását szeretnénk gátolni?
5. Mik a hatóanyagok kiválasztásának vesén kívül történő útjai?
6. Milyen fizikai-kémiai tulajdonságú vegyületek eliminálódnak az epével?
7. Milyen típusú vegyületek vesznek részt az enterohepatikus körforgásban?
8. Milyen típusú vegyületek választódnak ki a tüdön keresztül?
9. A metotrexát egy gyenge savas karakterű vegyület, egyes daganatos, valamint autoimmun betegségek (pl. psoriasis, rheumatoid arthritis) kezelésére használatos antimetabolit. A hatóanyag elsősorban a vesén keresztül, glomeruláris filtrációval és aktív transzporttal ürül a szervezetből. A metotrexát oldhatósága rossz, ha a vizelet pH-ja alacsony, a hatóanyag a tubulusokban kicsapódik, ilyen esetekben nagyfokú folyadékbevitel biztosítása szükséges, NaHCO_3 -tal történő alkalizálással együtt. Egy metotrexát kezelés alatt álló betegnél akut veseelégtelenséget diagnosztizáltak. A páciens elmondása szerint a folyadékbevitelt nagy mennyiségű koffein mentes kólával biztosította. Hogyan befolyásolja ez a metotrexát vesén keresztül történő kiválasztását és miért okozott veseelégtelenséget?
10. Milyen fizikai-kémiai tulajdonságokkal rendelkező anyagok választódnak ki a bőrön keresztül?

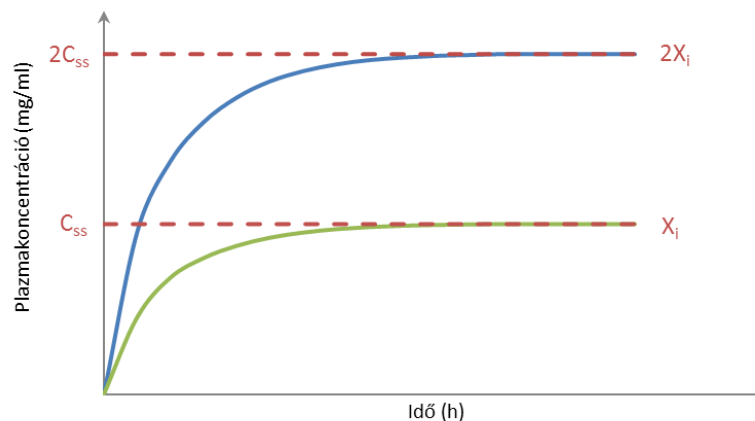
8. Infúzió és ismételt adagolás

A terápiás hatás kialakulásához a legtöbb esetben hosszabb ideig kell fenntartani a terápiás koncentrációt, mint amit egyetlen adag beadása biztosítana. Ilyenkor az infúzió vagy a hatóanyagok diszkrét adagokban és meghatározott időközönként történő ismételt adagolása a legcélravezetőbb, mivel ezekkel a módszerekkel lehet a farmakon plazmakoncentrációját viszonylag állandó szinten tartani a terápiás tartományon belül.

8.1. Infúzió

Az infúzió folyamatos gyógyszerbeviteli mód, ami közvetlenül a vénás érpályába történik lassan, viszonylag hosszú időtartam alatt. Az infúziós terápia célja folyadékok, elektrolitok, hatóanyagok, oldott tápanyagok szervezetbe juttatása. Stabil és állandó vérszintet biztosít, a hatóanyagok koncentrációja egyszerűen és pontosan kontrollálható.

A hatóanyagok gravitáció vagy infúziós pumpa segítségével juttathatók a szervezetbe. A bevitel mindkét esetben nulladrendű kinetika szerint történik, azaz időegység alatt mindig azonos mennyiségű hatóanyag jut a keringésbe, mivel időegység alatt állandó a cseppszám. Az elimináció pedig elsőrendű kinetikát követ: az elimináció mértéke arányos a hatóanyag koncentrációjával.



8.1. ábra. A hatóanyag plazmakoncentrációja folyamatos infúzió esetén.

Az infúzió indítását követően a farmakon koncentrációja a vérben folyamatosan emelkedik. Ahogy növekszik a farmakon mennyisége a szervezetben, úgy növekszik az elimináció mértéke is, egészen addig, amíg a bevitel mértékével azonos nem lesz. Ekkor a hatóanyag vérkoncentrációja elér egy plató értéket, ami az infúzió folytatása ellenére sem növekszik tovább. Az infúzió vérszint görbéje tehát egy tipikus telítési görbe (8.1. ábra).

A platószakasz egy egyensúlyi helyzetet jelent, az egyensúlyi koncentráció (c_{ss} , steady state concentration) azért alakul ki, mert az időegység alatt szervezetbe jutott hatóanyag mennyisége megegyezik az időegység alatt eliminálódó hatóanyag mennyiségével. Egyensúly esetén a farmakon koncentrációváltozása időegység alatt nulla ($dc_p/dt=0$), a platón az infúzió elvileg végtelen hosszú ideig folytatható a toxicitás veszélye nélkül.

Az infúziós ráta (X_i) az időegység alatt keringésbe juttatott hatóanyag mennyiségét adja meg.

$$X_i = Cl_T \cdot c_{ss}$$

ahol Cl_T az egésztest clearance [l/h], c_{ss} az egyensúlyi plazmakoncentráció [mg/l]. Az X_i mértékegysége: [mg/h].

Tehát az egyensúlyi plazmakoncentráció az infúziós ráta és az egésztest clearance értékétől függ. Minél nagyobb a hatóanyag egésztest clearance értéke, annál alacsonyabb egyensúlyi koncentráció valósítható meg. Így bármilyen tényező, ami a clearance csökkenését okozza máj- vagy vesebetegség az infundált hatóanyag egyensúlyi koncentrációjának csökkenését vonja maga után, és fordítva. Az infúziós ráta növelésével az egyensúlyi koncentráció egyenes arányban növekszik, ugyanakkor a plató eléréséhez szükséges idő nem változik (8.1. ábra).

Amennyiben a platót 100%-nak, azaz egységnyinek tekintjük, akkor a t idő alatt elérhető platófrakció (f):

$$f = 1 - e^{-k_e \cdot t}$$

ahol t a plató f frakciójának eléréséhez szükséges idő [h], k_e az eliminációs sebességi állandó [1/h].

Mivel az eliminációs sebességi állandó konstans, a platófrakció csak az időtől függ.

A plató 50%-ánál $f = 0,5$, tehát

$$0,5 = 1 - e^{-k_e \cdot t}$$

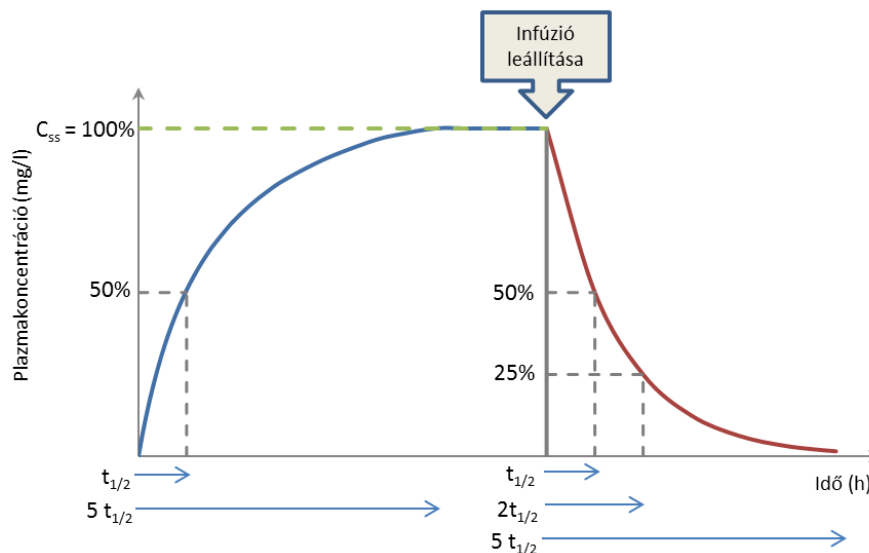
Átrendezve az egyenletet:

$$-0,5 = -e^{-k_e \cdot t}$$

Az időre megoldva az egyenletet:

$$\begin{aligned} \ln 0,5 &= -k_e t \\ -0,693 &= -k_e t \\ t &= \frac{0,693}{k_e} = t_{1/2} \end{aligned}$$

Ez azt jelenti, hogy egyszeres eliminációs felezési idő alatt érhető el a plató 50%-a (8.2. ábra).



8.2. ábra. A plazmakoncentráció időbeli alakulása infúziós beviteli mód esetén.

Vizsgáljuk meg, mennyi idő szükséges a plató 95%-ának eléréséhez:

$$0,95 = 1 - e^{-k_e \cdot t}$$

Átrendezve az egyenletet:

$$-0,05 = -e^{-k_e \cdot t}$$

Az időre megoldva az egyenletet:

$$\begin{aligned} \ln 0,05 &= -k_e t \\ -2,9957 &= -k_e t \\ t &= \frac{2,9957}{k_e} \end{aligned}$$

A $k_e = \frac{\ln 2}{t_{1/2}}$ összefüggést behelyettesítve a k_e helyére:

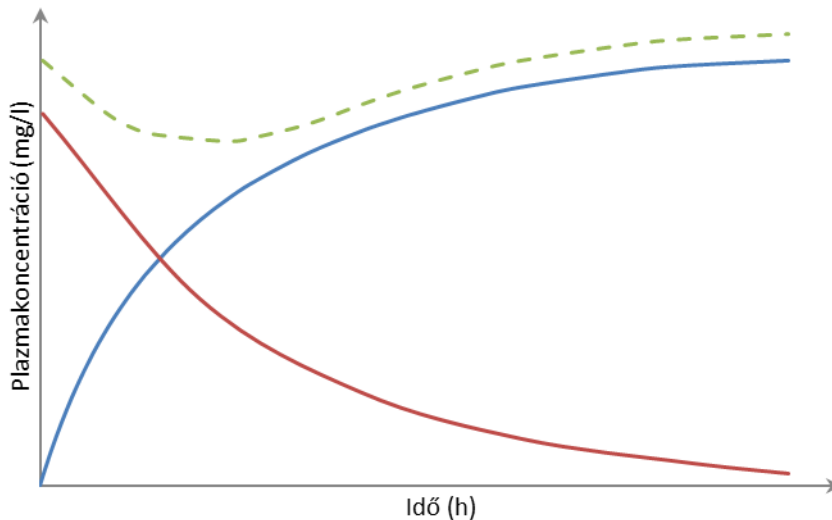
$$t = \frac{2,9957}{0,693} t_{1/2} = 4,32 \cdot t_{1/2} \sim 5 \cdot t_{1/2}$$

Egészen pontosan ötszörös felezési idő alatt a plató 97%-át érjük el, ami megközelítőleg a teljes platónak tekinthető. Miután a platón az infúziót abbahagyjuk, egyszeres eliminációs félidő alatt csökken az egyensúlyi koncentráció a felére és ötszörös eliminációs felezési idő múlva ürül ki a szervezetből (8.2. ábra). A rövid felezési idejű hatóanyagoknál a plató viszonylag hamar elérhető és az infúzió leállítása után az ilyen anyagok hamar eliminálódnak a szervezetből. Hosszú felezési idejű farmakonoknál viszont a plató eléréséhez hosszabb idő szükséges, ilyenkor a kezelést bólusz formában adott telítő adaggal ajánlott kezdeni, majd fenntartó adagolású infúzióval folytatni (8.3. ábra).

A telítő dózis kiszámítása infúzió esetén:

$$X_L = \frac{Cl_T}{k_e} \cdot c_{ss}$$

ahol X_L az infúzió telítő dózisa [mg].



8.3. ábra. Telítő bólusz alkalmazása az infúzió kezdetekor.

8.1.2. Folyamatos infúzió tervezése

Egy hatóanyag tartós terápiás hatásához 12 órán keresztül kell biztosítani a kívánt vérkoncentrációt. Ilyenkor az infúzió a legcélravezetőbb beviteli mód. Tervezze meg a hatóanyag adagját.

1. A hatóanyag kinetikai paramétereinek meghatározása

A 12 órás infúzió adagjának kiszámításához ismernünk kell a hatóanyag fő kinetikai paramétereit, amelyeket egy 200 mg dózisú rövid, 30 perces infúzió segítségével határozunk meg. A WinNonlin program segítségével vegye fel a hatóanyag vérszintgörbét a kezelést követően. A hatóanyag kinetikai paramétereit:

$$k_e = \dots\dots\dots \frac{1}{h}$$
$$t_{1/2} = \dots\dots\dots h$$
$$AUC_T = \dots\dots\dots \frac{h \cdot mg}{h}$$
$$Cl_T = \dots\dots\dots \frac{L}{h}$$
$$V_d = \dots\dots\dots l$$

Mekkora a hatóanyag minimális terápiás koncentrációja?

Mennyi ideig biztosítja a 200 mg dózisú fél órás infúzió a terápiás vérszintet?

2. A tartós infúzió adagjának meghatározása

Az 1. pontban számolt kinetikai paraméterek segítségével számolja ki a 12 órás tartós infúzió adagját, ha 4 mg/l terápiás plazmakoncentrációt szeretnénk elérni. Az infúziós ráta a következő képlettel számolható:

$$X_i = Cl_T \cdot c_{ss}$$
$$X_i = \dots\dots\dots \frac{mg}{h}$$

A 12 órás infúzió teljes adagja: mg

Az így számított adaggal állítsa elő a hatóanyag plazmagörbét a WinNonlin program segítségével.

- Mekkora a hatóanyag terápiás tartománya?
- Mennyi idő múlva éri el a plazmakoncentráció a minimális terápiás szintet?
- Az így kiszámított adaggal hányadik órában éri el a plazmakoncentráció a kívánt 4 mg/l-es értéket?

3. Telítő dózis számolása folyamatos infúzió esetén

Mivel a hatóanyag felezési ideje hosszú, a kívánt terápiás koncentráció eléréséhez hosszú idő szükséges. Ezért a kezelést célszerű egy magasabb dózisú rövid, 0,05 órás infúzióval kezdeni, majd a 2. pontban kiszámolt adagolási rend szerint folytatni. A telítő dózis meghatározásához használja a következő képletet:

$$X_L = \frac{Cl_T}{k_e} \cdot c_{ss}$$

$$X_L = \dots\dots\dots \text{ mg}$$

A WinNonlin program segítségével vizsgálja meg a hatóanyag plazmagörbáját és mondjon véleményt a telítő dózissal módosított adagolási rendről.

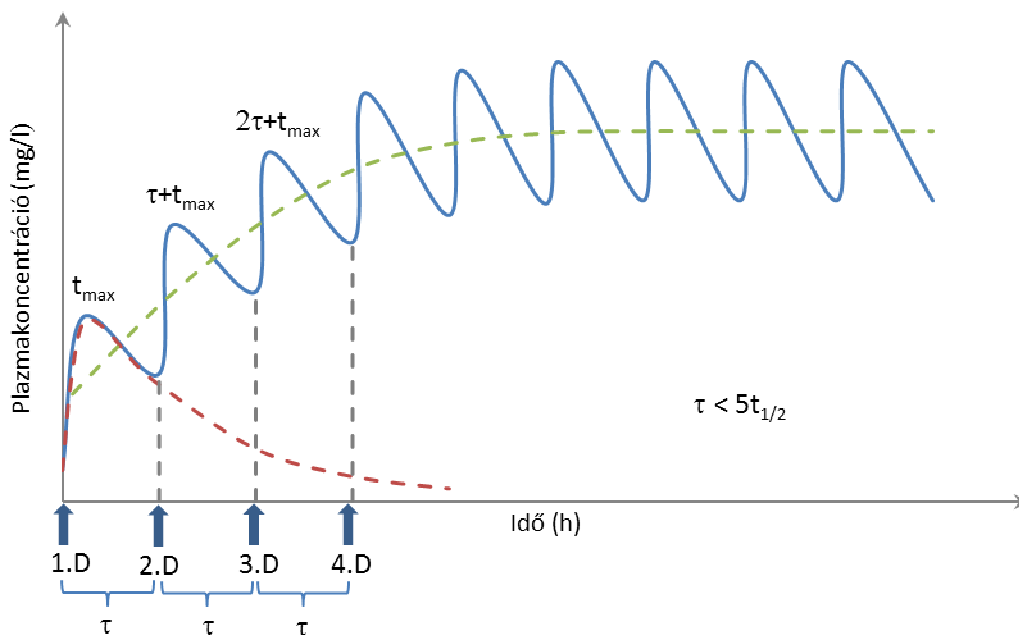
Mennyi idő múlva éri el a hatóanyag plazmakoncentrációja a kívánt terápiás szintet?

Mennyi idő múlva érhető el a platósztint?

8.2. Ismételt hatóanyag bevitel

A hatóanyagok ismételt, diszkrét adagolása általánosabban elterjedt módszer, mint az infúzió alkalmazása. Azonban, míg az infúzióra az egyenletes, konstans vérszint a jellemző, az azonos időintervallumokban ismételt intravaszkuláris vagy extravaszkuláris bevitel fluktuáló vérkoncentrációt eredményez.

Az első adag bevitele után a vérkoncentráció növekszik és egy maximum érték elérését követően csökken. Ha az eliminációs fázisban az adagot τ idő (adagolási intervallum) elteltével megismételjük, a hatóanyag koncentrációja ismét emelkedik, elér egy előbbinél magasabb maximumot, majd újra csökken. Az adagok ismétlésével a maximumok és minimumok egyre nagyobbak lesznek, megfelelő ismétlés után pedig értékük állandósul, ekkor a bevitel és az elimináció mértéke egyensúlyra jut. A maximum és minimum koncentrációk középértéke telítési görbének felel meg és a plató felé tart (8.4. ábra).

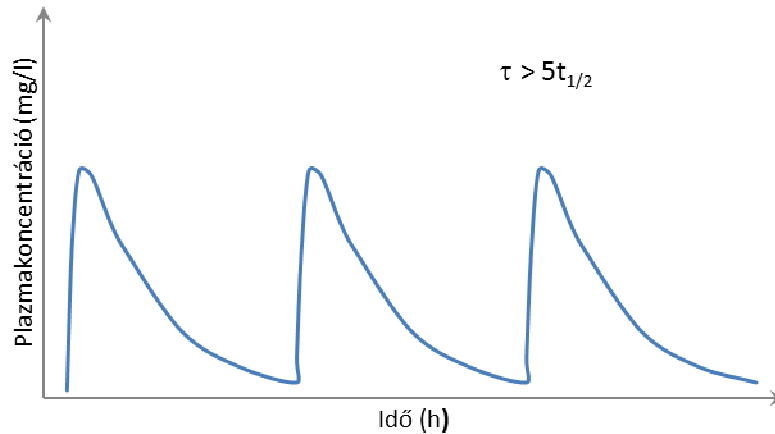


8.4. ábra. A plazmakoncentráció alakulása ismételt adagolás esetén.

Ismételt adagolás esetében a plató akkor alakul ki, ha a τ adagolási intervallum kisebb, mint az eliminációs felezési idő ötszöröse. Tehát az előző adag nem eliminálódott teljesen, hanem egy adott hányada még a szervezetben van, amikor a következő adag beadásra kerül. Az infúzióhoz hasonlóan az egyensúlyi koncentráció eléréséhez ismételt adagoláskor is a felezési idő ötszöröse szükséges. Ismételt hatóanyag bevitel esetén a fenntartó dózis kiszámítása:

$$D = \frac{D' \cdot c_{ss} \cdot \tau}{AUC_T} = Cl_T \cdot c_{ss} \cdot \tau$$

ahol D az ismételt fenntartó dózis [mg], D' az egyszeres dózis [mg], c_{ss} a tervezett egyensúlyi koncentráció [mg/l], AUC_T az egyszeres dózis görbe alatti területe [h·mg/l], τ az adagolási intervallum [h], és Cl_T az egésztest clearance [l/h].



8.5. ábra.

A plazmakoncentráció alakulása, ha az adagolási intervallum nagyobb, mint $5t_{1/2}$.

A plazmagörbe részletes felvételéhez célszerű a maximum és a minimum koncentrációkat mérni és ennek megfelelően megválasztani a mintavételi időpontokat. Ismételt adagolásakor az első csúskoncentráció a hatóanyag t_{max} időpontjában, az első mélykoncentráció pedig a második dózis beadásakor, τ idő elteltével mérhető. A második csúskoncentráció $t_{max} + \tau$ időpontban, a második mélykoncentráció 2τ idő elteltével jelentkezik és így tovább. A mintavételi időpontok általános sémája az 8.1. táblázatban látható.

8.1. táblázat. Mintavételi időpontok számítása a hatóanyagok ismételt adagolásakor.

Mintavétel	Időpont	Mintavétel	Időpont
1.	t_{max}	6.	3τ
2.	τ	7.	$3\tau + t_{max}$
3.	$\tau + t_{max}$	8.	4τ
4.	2τ	9.	$4\tau + t_{max}$
5.	$2\tau + t_{max}$	10.	5τ (stb.)

Ha az adagolási intervallum nagyobb, mint az eliminációs felezési idő ötszöröse, a hatóanyag vérkoncentrációja a maximum érték és nulla között ingadozik (8.5. ábra).

Amikor a hatóanyag bevitele meghaladja az elimináció mértékét, azaz a plató elérése utáni következő adag beadása hamarabb történik, mint az előző adag megfelelő része eliminálódott volna, akkor a hatóanyag bizonyos része a szervezetben marad az eliminációs kapacitás telítődése miatt. A folyamat ismétlődésekor a hatóanyag felhalmozódik (kumulálódik) a

szervezetben és a vérkoncentráció túllépheti a maximálisan tolerálható koncentrációt, ami toxikus tünetek kialakulásához vezet.

8.2.1. Számítógépes feladat

A hatóanyagok ismételt adagolásánál megfelelően kell megválasztani a hatóanyag dózist és az adagolási intervallumot. Az ismételt adagok kiszámításához ismerni kell a hatóanyag főbb kinetikai paramétereit.

1. A hatóanyag kinetikai paramétereinek kiszámítása

A hatóanyag kinetikai paramétereit egyszeri dózis bevétele után határozzuk meg. Egyszeri 200 mg dózis orális bevétele után vizsgálja meg a hatóanyag plazmagörbét a WinNonlin program segítségével és határozza meg a következő kinetikai állandókat:

$$k_e = 0,197 \text{ 1/h}$$

$$t_{1/2} = \dots\dots\dots \text{ h}$$

$$AUC_T = \dots\dots\dots \text{ h}\cdot\text{mg/l}$$

$$t_{max} = \dots\dots\dots \text{ h}$$

2. Ismételt adagolás tervezése

Az 1. pontban számolt kinetikai paraméterek ismeretében számolja ki a hatóanyag ismételt dózist. Tervezzen 24 óránként egy adagot, 7 mg/l egyensúlyi plazmakoncentráció fenntartásához. A számoláshoz a következő képletet használja:

$$D = \frac{D' \cdot c_{ss} \cdot \tau}{AUC_T}$$

ahol D a fenntartó adag [mg], D' az egyszeri terápiás adag [mg], AUC_T az egyszeri adaghoz tartozó görbe alatti terület [h·mg/l], c_{ss} a kívánt egyensúlyi plazmakoncentráció [mg/l], τ az adagolási intervallum [h].

Az ismételt adagoláshoz számolt fenntartó dózis:

$$D = \dots\dots\dots \text{ mg/24 h}$$

Az így kiszámolt dózist alkalmazva a WinNonlin szoftver segítségével vizsgálja meg a plazmakoncentráció alakulását egy hetes időszakban.

Mikor érte el a hatóanyag plazmakoncentrációja a minimális terápiás koncentrációt?

Mennyi idő múlva éri el a plazmakoncentráció a kívánt 7 mg/l értéket?

Mondjon véleményt a kezelésről! Megfelelő a terápia vagy tudna kedvezőbb adagolási rendet javasolni?

3. Telítő dózis alkalmazása

Célszerű lenne a kezelést telítő adaggal kezdeni, mivel a hatóanyag hosszú felezési ideje miatt a plató csak hosszú idő alatt érhető el a 2. pontban kiszámolt fenntartó dózis alkalmazásával.

Adjon a betegnek az első napon 12 óránként 3x320 mg telítő dózist, majd folytassa a kezelést a 2. pontban leírtak szerint.

Ellenőrizze a módosított terápiát a WinNonlin programmal és mondjon véleményt róla.

Mikor éri el a plazmakoncentráció a terápiás tartomány alsó határát?

Milyen maximum és minimum plazmakoncentrációkat lehet elérni a telítő dózissal módosított adagolással?

Mikor éri el a hatóanyag plazmakoncentrációja a tervezett 7 mg/l értéket?

8.3. Ellenőrző kérdések:

1. Mivel magyarázható a plazma kialakulása infúzió és ismételt adagolás esetén?
2. Infúzió esetén mitől függ az egyensúlyi plazmakoncentráció nagysága?
3. Mit jelent az infúziós ráta?
4. Mennyi idő szükséges a kívánt egyensúlyi koncentráció eléréséhez ismételt hatóanyag bevitel esetén?
5. Milyen esetekben szükséges a terápiát telítő adaggal kezdeni?
6. Mutassa be, mi történik, ha az adagolási intervallum nagyobb, mint az eliminációs felezési idő ötszöröse!
7. Mivel magyarázható a hatóanyagok kumulációja és milyen következményei lehetnek?
8. Számítsa ki egy 12 órás tartós infúzió telítő és fenntartó adagját 4 mg/l egyensúlyi koncentráció eléréséhez, ha a szer eliminációs félideje 1,2 óra, a megoszlási víztere 85,27 l!
9. Számítsa ki a 6 mg/l egyensúlyi koncentráció eléréséhez szükséges orális fenntartó dózist, ha a hatóanyagot naponta háromszor adagoljuk. Az egyszeri orálisan beadott 250 mg dózis görbe alatti területe 125,35 h mg/l!
10. Adja meg, milyen időpontokban lenne célszerű vérmintát venni a hatóanyag plazmagörbéjének felvételéhez, ha a terápia az első napon három·350 mg telítő dózissal kezdődik, majd ezután naponta egyszer adagolt 180 mg fenntartó dózissal folytatódik 3 napon keresztül! A hatóanyag t_{max} értéke 2 óra.

9. Farmakokinetikai rekeszmodellek

A gyógyszerhatás időbeli lefolyása, a hatóanyag felszívódása, megoszlása és eliminációja a rekeszmodellek segítségével követhető nyomon. A modellek alkalmazásával megjósolható a hatóanyagok koncentrációváltozása az idő függvényében és kiszámolhatók azok a kinetikai paraméterek, amelyek alapján meghatározható a legmegfelelőbb és legkisebb kockázattal járó adagolási rend.

A farmakokinetikai rekesz a szervezet víztereinek azon része, amelyben a farmakon koncentráció változása azonos kinetika szerint történik. A rekesz meghatározott térfogatú és benne a farmakon koncentrációja meghatározott értékű. Határai nem feltétlenül esnek egybe az anatómiai határokkal.

A modell rendszer állhat egy, kettő, három vagy több rekeszből is. A rekeszeket négyszöggel szimbolizáljuk, a hatóanyag rekeszek közötti mozgását nyilakkal jelezzük, a sebességi állandókat 'k' betűvel jelöljük, amelyeket indexekkel különböztetünk meg egymástól.

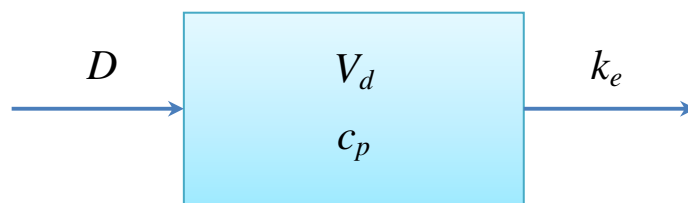
A farmakokinetikai modell rendszerek nyílt modellek, mivel a hatóanyagot kívülről visszük be a rendszerbe, ahol megoszlik és onnan eliminációval távozik a külvilágba.

9.1. Egyrekeszes modell rendszerek

Egyrekeszes modell esetén az egész test egy egységes megoszlási térfogatnak (rekesznek) fogható fel. A hatóanyag a beadást követően gyorsan, egy lépésben megoszlik a rendelkezésre álló megoszlási térfogatban és kialakul egy meghatározott egyensúlyi koncentráció, majd ez a koncentráció csökkenni kezd, a hatóanyag elsőrendű kinetika szerint eliminálódik. Egyrekeszes modellel jellemezhető hatóanyag pl. a penicillin, azofen, tetraciklinek és az etanol.

9.1.1. Egyrekeszes intravaszkuláris modell

A hatóanyag D dózisát intravaszkulárisan juttatjuk a szervezetbe, ebben az esetben nincs felszívódás, a beadott dózis 100%-a a keringésbe kerül. A hatóanyag gyorsan megoszlik a rendelkezésre álló vízterben (V_d) és ennek megfelelően az egyensúlyi koncentráció (c_p) gyorsan kialakul. Mivel a hatóanyag bevitel és a megoszlás időtartama az eliminációhoz képest elhanyagolható, az egyetlen meghatározó farmakokinetikai folyamat az elimináció. Az egyrekeszes intravaszkuláris rekeszmodell a 9.1. ábrán látható.



9.1. ábra. Az egyrekeszes intravaszkuláris modell vázlata.

Mivel elsőrendű elimináció esetén az elimináció mértéke, azaz az időegység alatt eliminálódó hatóanyag mennyisége arányos a hatóanyag koncentrációjával (minden egyes felezési idő alatt a szervezetben lévő hatóanyag mennyisége a felére csökken):

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

ahol c_p a farmakon koncentrációja a rekeszben [mg/l], k_e az eliminációs sebességi állandó [1/h].

Ha az összefüggést $t = 0$ és $t = \infty$ között integráljuk, akkor a következő egyenletet kapjuk:

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

ahol c_p^0 a farmakon látszólagos kiindulási koncentrációja a rekeszben a $t=0$ időpontban [mg/l].

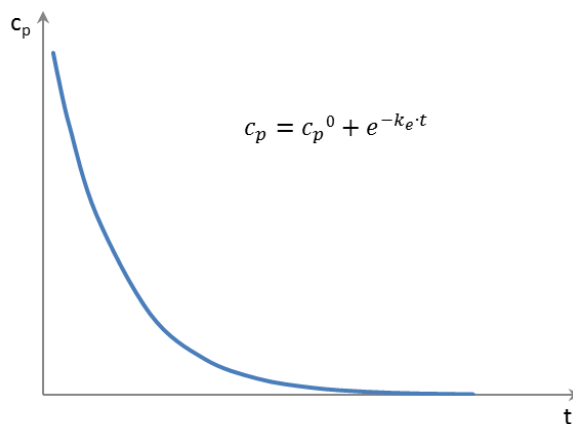
Ha a mért plazma koncentrációkat az idő függvényében ábrázoljuk, exponenciálisan csökkenő görbét kapunk (9.2. ábra). A kinetikai paraméterek grafikus meghatározása sokkal egyszerűbb, ha a görbét logaritmikus transzformációval egyenessé alakítjuk (9.3. ábra), azaz a koncentráció értékek természetes logaritmusát ábrázoljuk az idő függvényében (szemilogaritmikus ábrázolásmód). Az egyenes egyenlete:

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

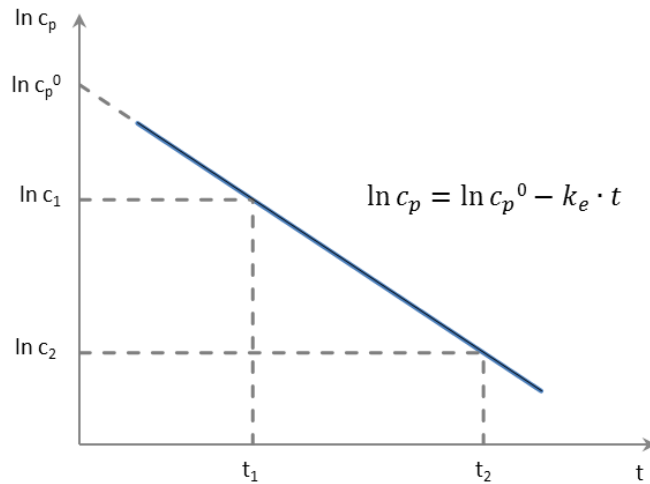
Az egyenes metszéspontja az y-tengelyen $\ln c_p^0$, az egyenes meredeksége pedig k_e . Az egyenes meredekségét az iránytangense fejezi ki, amely két tetszőlegesen kiválasztott t_1 és t_2 időpontban mért c_1 és c_2 koncentrációk esetében:

$$k_e = \operatorname{tg} \alpha = \frac{\ln c_1 - \ln c_2}{t_2 - t_1}$$

$$k_e = \operatorname{tg} \alpha = \frac{\ln c_1 - \ln c_2}{t_2 - t_1}$$



9.2. ábra. A plazmakoncentráció lefutása egyrekeszes intravaszkuláris modell esetén, lineáris ábrázolásmódban

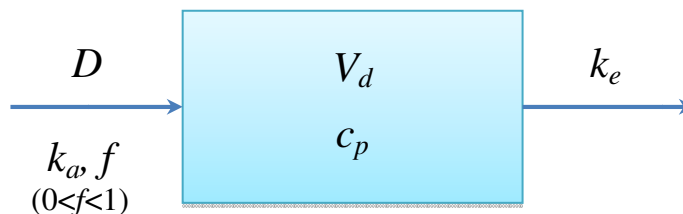


9.3. ábra. A plazmakoncentráció szemilogaritmusos ábrázolása egyrekeszes intravaszkuláris modell esetén.

A farmakon koncentrációja bármelyik t időpontra kiszámolható, ha ismerjük a c_p^0 és a k_e értékét.

9.1.2. Egyrekeszes extravaszkuláris modell

Extravaszkuláris bevitelkor a hatóanyag D dózisából csak egy bizonyos hányad (f) szívódik fel és kerül a keringésbe. A rekeszen belül a hatóanyag koncentrációját a felszívódás és az elimináció sebessége határozza meg, a megoszlás gyors lépés, az előbbi kettőhöz képest időben elhanyagolható. A modell vázlatát a 9.4. ábrán látható.



9.4. ábra. Az egyrekeszes extravaszkuláris modell vázlatát.

A farmakon plazmakoncentrációja a felszívódás mértékétől függően folyamatosan növekszik, majd miután elér egy maximum értéket (c_{max}), elsőrendű kinetika szerint eliminálódik. Ennek megfelelően az egyrekeszes extravaszkuláris modell vérszintgörbéje két szakaszra bontható: a maximális koncentráció előtti felszálló, felszívódási szakaszra és maximum érték utáni leszálló, eliminációs ágra (9.5. ábra). A görbe nem az origóból indul, mivel bizonyos idő szükséges ahhoz, hogy a hatóanyag mérhető koncentrációban jelenjen meg a vérben (késési idő - lag time). A felszívódási szakaszon a felszívódás és az elimináció egymással párhuzamosan zajlik, hiszen ahogy a hatóanyag bekerül a keringésbe, megkezdődik az eliminációja is, de a felszívódás az uralkodó folyamat. Így a c_{max} érték előtti eredő görbeszakasz a két részfolyamat különbségéből adódik. A görbe maximuma felé haladva az elimináció sebessége mivel elsőrendű kinetika szerint történik egyre inkább megközelíti a felszívódás sebességét, a t_{max} időpontban pedig a felszívódás és az elimináció egyensúlyban

vannak egymással. A maximális koncentráció elérése után az elimináció a domináns folyamat, a felszívódás addigra már befejeződött.

Extravaszkuláris bevitelnél a hatóanyag plazmakoncentrációja az egymás mellett futó felszívódási és eliminációs részfolyamatokkal írható le. Az eliminációs szakaszon a koncentráció az egyrekeszes intravaszkuláris modell szerint alakul, ha a hatóanyag D dózisát pillanatszerűen adtuk volna be, pillanatszerű megoszlás mellett ez a koncentráció alakult volna ki. Az extravaszkuláris görbe c_{max} utáni szakasza tehát megegyezik az ugyanolyan dózisban beadott hatóanyag intravaszkuláris görbéjének megfelelő részével. Ezek alapján az eliminációhoz tartozó koncentráció a következő összefüggéssel írható le:

$$c_p(E) = B \cdot e^{-k_e \cdot t}$$

ahol $c_p(E)$ az eliminációs részfolyamathoz tartozó plazmakoncentráció [mg/l], B az eliminálódott hatóanyag mennyisége [mg/l].

Az elsőrendű kinetikával jellemezhető felszívódást értelmezhetjük úgy, hogy a hatóanyag a beadás helyén lévő depóból elsőrendű kinetika szerint eliminálódik és így jut be a keringésbe. A felszívódáshoz tartozó koncentráció ugyanazzal az összefüggéssel adható meg, mint elimináció esetében, csak a k_e helyett a felszívódási sebességi állandót (k_a) alkalmazzuk:

$$c_p(F) = A \cdot e^{-k_a \cdot t}$$

ahol $c_p(F)$ a felszívódási részfolyamathoz tartozó plazmakoncentráció [mg/l], A a felszívódott hatóanyag koncentrációja [mg/l], k_a a felszívódási sebességi állandó [1/h].

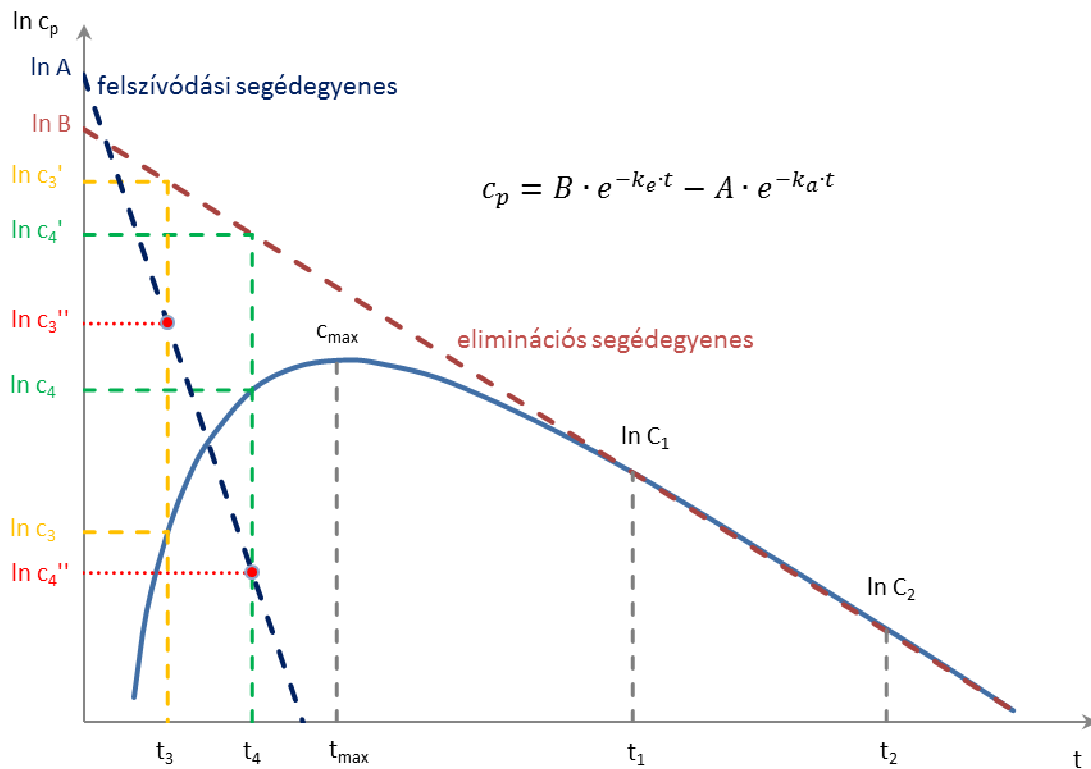
A két részfolyamat eredője, azaz az extravaszkuláris adagolás plazmagörbéje az eliminációs és a felszívódási részfolyamatok különbségeként számolható:

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

A $t = 0$ időpontra az egyenletet megoldva megállapítható:

$$c_p^0 = B - A$$

Az 9.5. ábrán jól látható, hogy ha a görbe eliminációs szakaszát meghosszabbítjuk, akkor az eliminációhoz tartozó görbe alatti terület nagyobb, mint a ténylegesen mért extravaszkuláris görbe alatti terület, emiatt az eliminációból a felszívódási részt ki kell vonni.



9.5. ábra. A plazmakoncentráció szemilogaritmusos ábrázolása egyrekeszes intravaszkuláris modell esetén, valamint a k_a , k_e , A és B állandók grafikus meghatározása.

A plazmagörbe eliminációs szakaszából a k_e és a B állandók az 9.1.1. fejezetben leírt módon határozhatók meg. A görbe eliminációs szakaszára illesztett eliminációs segédegyenes (9.5. ábra, bordó egyenes) meredeksége a k_e eliminációs sebességi állandó, ami a tangens szabályt alkalmazva:

$$k_e = tg\alpha = \frac{\ln c_1 - \ln c_2}{t_2 - t_1}$$

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

A k_a és A grafikus meghatározásához a görbe maximuma előtti felszívódási szakaszon kijelölünk két időpontot (t_3 és t_4), az ezeknél mért plazmakoncentráció c_3 és c_4 . Ezek a koncentrációk valós értékek, a felszívódási és eliminációs részfolyamatok eredőjét jelentik a t_3 és t_4 időpontokban. Ugyanezekhez az időpontokhoz az eliminációs segédegyenesen egy-egy extrapolált koncentráció érték is tartozik (c_3' és c_4'). A c_3' és c_4' koncentrációk csak az eliminációs részfolyamatot reprezentálják, azt az esetet, amikor kizárólag elimináció történne a rendszerben felszívódás nélkül. A k_a és A a felszívódásra jellemző állandók, meghatározásukhoz a felszívódási részfolyamathoz tartozó koncentrációkat kell ismernünk. Ehhez a plazmakoncentráció egyenletét írhatjuk egyszerűbb alakban:

$$c_p = c_p(E) - c_p(F)$$

Az egyenletből kifejezve a felszívódási koncentrációt és az egyenletet a t_3 és t_4 időpontokra alkalmazva:

$$c_p(F) = c_p(E) - c_p$$

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

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

A t_3 időpontban a c_3' felel meg a $c_p(E)$ eliminációs koncentrációnak, az aktuális, mért koncentráció pedig c_3 . A kettő különbsége megadja a felszívódási részfolyamatnak megfelelő értéket, amit c_3'' -vel jelölünk. A t_4 időpontban a c_4' az eliminációs koncentráció és c_4 a valós, plazmagörbén elhelyezkedő érték, különbségük a c_4'' felszívódási koncentráció. A felszívódási c_3'' és c_4'' koncentrációk természetes logaritmusát ábrázoljuk a t_3 és t_4 időpontoknál, majd illesztünk egy egyenest a két pontra. A felszívódási segédegyenes (9.5. ábra, kék egyenes) az y-tengelyt az $\ln A$ pontban metszi, ebből az A értéke kiszámítható. Az egyenes meredeksége pedig a k_a felszívódási sebességi állandó, ami a tangens szabály szerint:

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

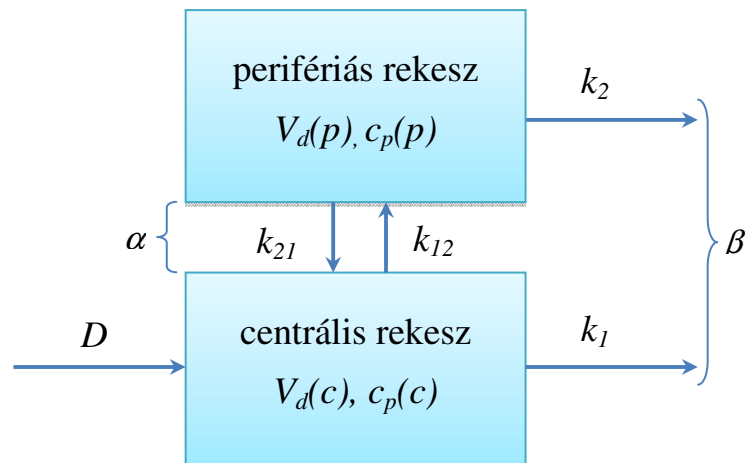
A k_a , k_e , A és B állandók ismeretében a farmakon koncentrációja bármelyik t időpontra kiszámolható.

9.2. Kétrekeszes modellrendszerek

Kétrekeszes modellel jellemezhetők azok a farmakonok, amelyek szervezeten belüli mozgása kétlépcsős. A farmakon az első lépésben gyorsan bejut a keringésbe és a "lágyszövetekbe" (vérrel jól ellátott szervek, pl. máj, vese, szív, tüdő, izmok). Ez a könnyen hozzáférhető centrális rekesz, amelyből sorozatban mintákat veszünk és amelyben a hatóanyag koncentrációváltozása jól követhető. Innen lassú lépésben megoszlik a gyengébb vérellátottságú "mély" szövetekbe (pl. bőr, csont, zsírszövet). Ez az úgynevezett perifériás rekesz: a testfolyadék, vagy a szöveti vízterek azon része, amely a hatóanyag számára nehezen hozzáférhető és az ide történő megoszlás időtartama nem elhanyagolható. Kétrekeszes modellel jellemezhető hatóanyag pl. a teofillin, koffein, digoxin, digitoxin és a lidokain.

9.2.1. Kétrekeszes intravaszkuláris modell

Intravaszkuláris adagolás esetében nincs felszívódás, a beadott D dózis 100%-a a centrális rekeszbe, azaz a keringésbe kerül. A hatóanyag megoszlik egy $V_d(c)$ térfogatban és kialakít egy $c_p(c)$ koncentrációt. Innen lassú lépésben megoszlik a perifériás rekeszbe, ahol a megoszlási térfogata $V_d(p)$, koncentrációja $c_p(p)$. A rekeszek között a hatóanyag mozgása kétirányú és a folyamat az egyensúly kialakítására törekszik. A megoszlás sebessége a k_{12} és k_{21} mikrokonstansokkal jellemezhető. A farmakon mindkét rekeszből elsőrendű kinetika szerint eliminálódik, k_1 és k_2 sebességi állandókkal. A modell vázlatát a 9.6. ábrán látható.



9.6. ábra. A kétrekeszes intravaszkuláris modell vázlata.

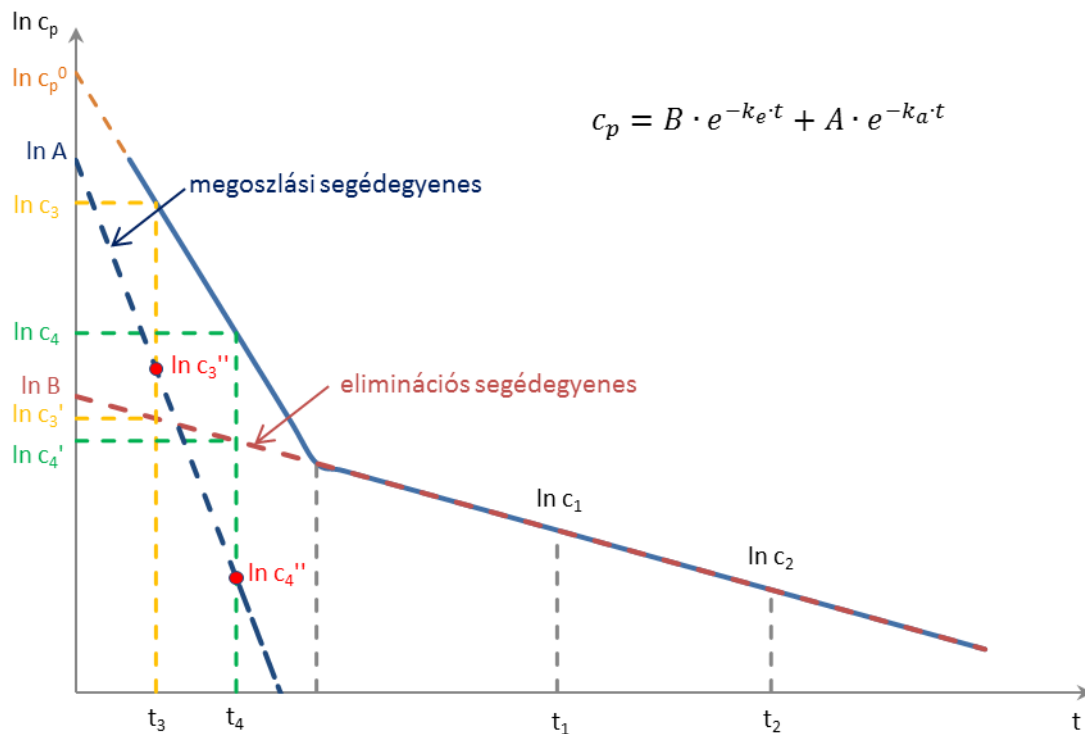
A plazmakoncentrációt ábrázoló görbe két szakaszra bontható (9.7. ábra). A töréspont előtti szakaszon a megoszlás és az elimináció párhuzamosan futnak egymás mellett, de a megoszlás a domináns folyamat. A görbe második része az eliminációs szakasz. Az eliminációs részfolyamathoz tartozó koncentráció:

$$c_p(E) = B \cdot e^{-\beta \cdot t}$$

ahol $c_p(E)$: az eliminációs részfolyamathoz tartozó plazmakoncentráció [mg/l], B az eliminálódott hatóanyag mennyisége [mg/l], β az eliminációs hibridkonstans [1/h].

Az eliminációs hibridkonstans a k_1 és k_2 mikrokonstansok összege:

$$\beta = k_1 + k_2$$



9.7. ábra. A hatóanyag plazmakoncentrációjának alakulása az idő függvényében kétrekeszes intravaszkuláris modell esetén (szemilogaritmikus ábrázolásmód).

A megoszlási részfolyamat a hatóanyag egyik rekeszből a másikba történő „felszívódásaként” is értelmezhető, ezért a megoszlási koncentráció ugyanazzal az összefüggéssel adható meg, mint a felszívódás:

$$c_p(M) = A \cdot e^{-\alpha \cdot t}$$

ahol $c_p(M)$ a megoszlási részfolyamathoz tartozó plazmakoncentráció [mg/l], A a megoszlott hatóanyag mennyisége [mg/l], α a megoszlási hibridkonstans [1/h].

Az a megoszlási hibridkonstans a k_{12} és k_{21} mikrokonstansok összege:

$$\alpha = k_{12} + k_{21}$$

Az eredő görbe, azaz az aktuális plazmakoncentrációt leíró egyenlet a két részfolyamat összege:

$$c_p = c_p(E) + c_p(M)$$

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

A $t = 0$ időpontban:

$$c_p^0 = A + B$$

A plazmagörbe eliminációs szakaszára illesztett eliminációs segédegyenes (9.7. ábra, bordó egyenes) metszéspontja $\ln B$, meredeksége pedig β -val egyenlő:

$$\beta = \frac{\ln c_1 - \ln c_2}{t_2 - t_1}$$

Az α és A állandók grafikus meghatározása hasonló elv alapján történik, mint a k_a meghatározása (9.1.2. fejezet). A vérszintgörbe megoszlási szakaszán kijelölünk két időpontot (t_3 illetve t_4), az itt mért valós hatóanyag koncentrációk c_3 és c_4 . Az időpontokhoz az eliminációs segédegyenesen egy-egy extrapolált koncentráció érték is tartozik (c_3' és c_4'). A megoszlási részfolyamat koncentrációja (c_3'' és c_4''):

$$c_p(M) = c_p - c_p(E)$$

Az egyenlet a t_3 és t_4 időpontokban mért és extrapolált koncentrációkra:

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

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

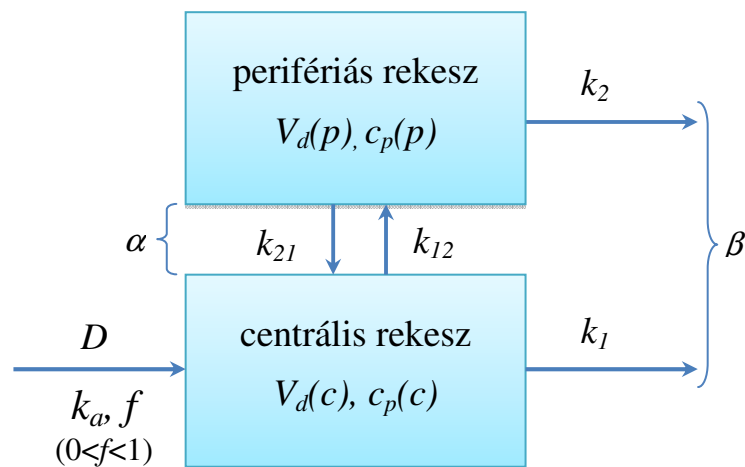
A c_3'' és c_4'' koncentrációkra illesztett megoszlási segédegyenes (9.7. ábra, kék egyenes) az y -tengelyt az $\ln A$ pontban metszi, az egyenes meredeksége α -val egyenlő:

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

Az α , β , A és B állandók ismeretében a farmakon koncentrációja bármelyik t időpontra kiszámolható.

9.2.2. Kétrekeszes extravaszkuláris modell

Az extravaszkulárisan adagolt hatóanyagoknak csak egy bizonyos hányada (f) szívódik fel, a felszívódás sebességét a k_a felszívódási sebességi állandó határozza meg. A farmakon gyorsan bejut a centrális rekeszbe, majd innen a megoszlása a perifériás rekeszbe lassú és kétirányú folyamat. Hasonlóan a kétrekeszes intravaszkuláris modellnél leírtakhoz, az elimináció itt is elsőrendű kinetikával történik mindkét rekeszből. A kétrekeszes extravaszkuláris modell sémáját a 9.8. ábra mutatja be.



9.8. ábra. A kétrekeszes extravaszkuláris modell vázlatja.

A maximális plazmakoncentráció és a leszálló ágon lévő töréspont alapján a vérszintgörbe felszívódási, megoszlási és eliminációs szakaszra osztható (9.9. ábra). A c_{max} előtti időpontokban a felszívódás a meghatározó folyamat és ezzel egy időben a megoszlás is megkezdődik, az elimináció elhanyagolhatóan kismértékű. A második, c_{max} és a töréspont közötti szakaszon a megoszlás dominál, de ezzel párhuzamosan az elimináció mértéke egyre növekszik, a felszívódás pedig befejeződött. A görbe utolsó szakaszán csak az eliminációt kell figyelembe venni.

Az plazmakoncentrációt leíró egyenlet a három részfolyamat eredője, a felszívódásra jellemző tag negatív előjellel kerül az egyenletbe:

$$c_p = c_p(E) + c_p(M) - c_p(F)$$

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

Az eliminációs szakaszra illesztett eliminációs segédegyenes (9.9. ábra, bordó egyenes) metszéspontja $\ln B$, meredeksége pedig β -val egyenlő:

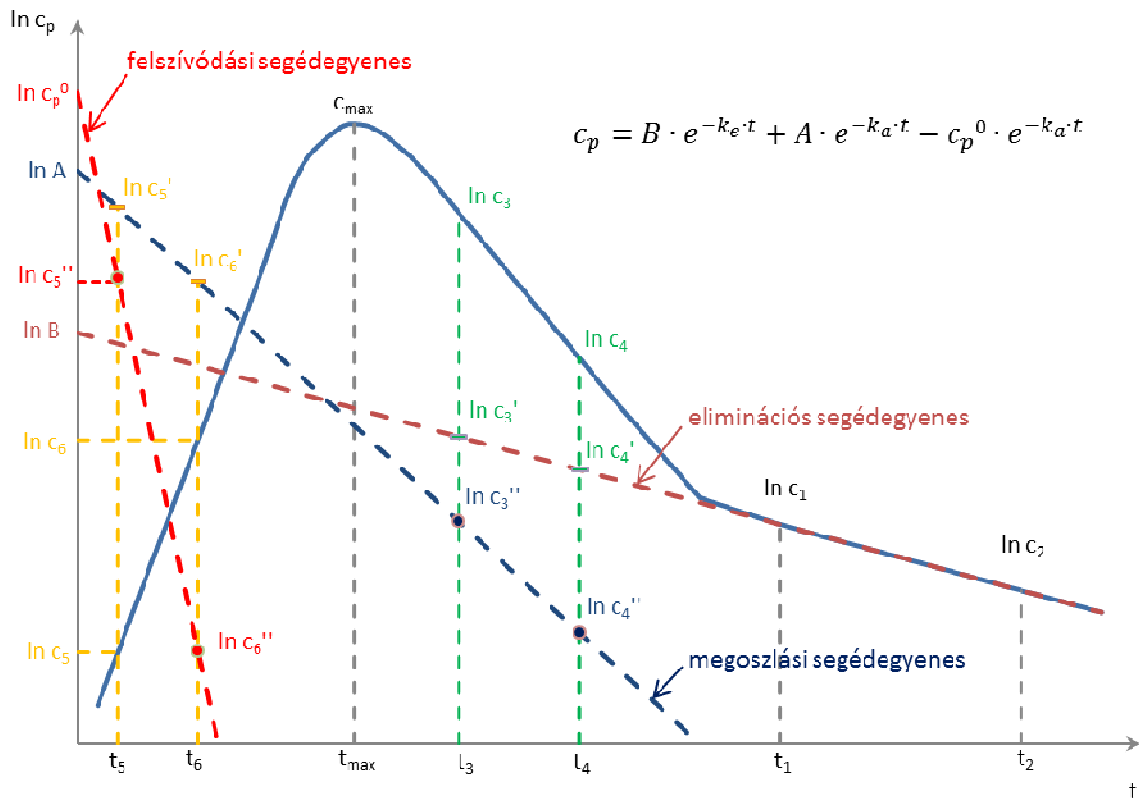
$$\beta = \frac{\ln c_1 - \ln c_2}{t_2 - t_1}$$

Az α és A állandók meghatározásához a görbe megoszlási szakaszán kijelölt t_3 és t_4 időponthoz tartozó valós hatóanyag koncentrációk c_3 és c_4 , az eliminációs segédegyenesen elhelyezkedő extrapolált koncentráció értékek c_3' és c_4' . Figyelembe véve, hogy ezen a szakaszon a felszívódás elhanyagolhatóan kismértékű, a megoszlási részfolyamat koncentrációi a t_3 és t_4 időpontokban (c_3'' és c_4''):

$$c_p(M) = c_p - c_p(E)$$

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

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



9.9. ábra. A kétrekeszes extravaszkuláris modellre jellemző plazmagörbe, szemilogaritmusos ábrázolásmódban.

A c_3'' és c_4'' koncentrációkra illesztett megosztási segédegyenes (9.9. ábra, kék egyenes) az y-tengelyt az $\ln A$ pontban metszi, az egyenes meredeksége α :

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

A görbe felszívódási szakaszából megadható a c_p^0 és a k_a állandók értéke. A t_{max} előtt kijelölt t_5 illetve t_6 időpontnál a mért értékek c_5 illetve c_6 , a megosztási segédegyenesen fekvő extrapolált koncentrációk c_5' és c_6' . Ezek különbsége megadja a felszívódási koncentrációkat (c_5'' és c_6''):

$$c_p(F) = c_p(M) - c_p$$

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

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

A c_5'' és c_6'' koncentrációkra illeszthető egyenes a felszívódási segédegyenes (9.9. ábra, piros egyenes), amely $\ln c_p^0$ pontban metszi az y-tengelyt és a meredeksége megadja a k_a értékét:

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

Az α , β , k_a , A , B és c_p^0 farmakokinetikai paraméterek grafikus meghatározásával a farmakon koncentrációja bármelyik t időpontra kiszámolható.

9.3. Számítógépes feladat

Egy nő beteget (50 kg, 168 cm) 4 mg/kg dózisú antiasztmatikummal kezeltek egyszeri intravaszkuláris bevitel mellett. Megfelelő időpontokban vérmintát vettek a betegtől és meghatározták a hatóanyag plazma koncentrációját. A kapott értékeket a 9.1. táblázatban tüntettük fel.

9.1. táblázat.

idő (h)	koncentráció (mg/l)
0,2	19,48
0,4	8,79
0,6	5,85
0,8	5,01
1,0	4,73
1,2	4,60
1,4	4,51
1,6	4,43
1,8	4,36
2,0	4,29
3,0	3,96
6,0	3,12
9,0	2,45
12,0	1,93

A Phoenix szoftver segítségével hozza létre a hatóanyag vérplazma görbét, majd válaszoljon az alábbi kérdésekre!

Hogyan számítható egy hatóanyag plazma koncentrációja bármely időpillanatban, két rekeszes intravaszkuláris modell esetén? Adja meg az egyenletet!

$$c_p =$$

Adja meg a modellezet hatóanyag paramétereit!

$$A = \dots\dots\dots \text{mg/l}$$

$$\alpha = \dots\dots\dots \text{h}^{-1}$$

$$B = \dots\dots\dots \text{mg/l}$$

$$\beta = \dots\dots\dots \text{h}^{-1}$$

Számítsa ki a hatóanyag plazma koncentrációját az alábbi időpontokban!

c_p a 20. percben = mg/l
a megoszlási tag értéke: mg/l
az eliminációs tag értéke: mg/l

c_p a 10. órában = mg/l
a megoszlási tag értéke: mg/l
az eliminációs tag értéke: mg/l

Hasonlítsa össze a különböző időpontokban kiszámított megoszlási illetve eliminációs tagok értékeit! Milyen következtetést tud levonni?

.....
.....
.....
.....
.....

Számítsa ki a c_p^0 értékét! Mi erre a legegyszerűbb módszer?

.....
 $c_p^0 = \dots\dots\dots$ mg/l

Adja meg a megoszlási és eliminációs félidők számítására alkalmas formulákat és számított értékeit!

$$t_{1/2}^{\alpha} = \text{---}$$

$$t_{1/2}^{\alpha} = \dots\dots\dots \text{ h}$$

$$t_{1/2}^{\beta} = \text{---}$$

$$t_{1/2}^{\beta} = \dots\dots\dots \text{ h}$$

A beadott dózis hány százaléka van jelen a szervezetben 26 óra elteltével?

.....

Mennyi ideig biztosít az alkalmazott hatóanyag (4 mg/kg) terápiás hatást?

.....

Hogyan számíthatjuk ki a megoszlási térfogatot? Adja meg az egyenletet és a számított értéket!

$$V_d = \text{-----}$$

$$V_d = \text{..... l}$$

Hogyan számíthatjuk ki az egésztest clearance értékét? Adja meg az egyenletet és a számított értéket!

$$Cl_T =$$

$$Cl_T = \text{..... l/h}$$

Mit jelent ez a számított érték?

.....
.....

Nézze meg a megoszlási mikrokonstansok értékeit (k_{12} , k_{21}) a Secondary Parameters táblázatban (Phoenix) és jellemezze a megoszlási folyamatot!

.....
.....
.....

9.4. Ellenőrző kérdések:

1. Mi a farmakokinetikai rekesz fogalma?
2. Mi a centrális rekesz fogalma?
3. Mi a periferiális rekesz definíciója?
4. Mi a különbség az egy- és kétrekeszes modellek között?
5. Jellemezze az egyrekeszes modelleket!
6. Jellemezze a kétrekeszes modelleket!
7. Hogyan számítható a plazmakoncentráció bármely időpontban, ha a hatóanyag egyrekeszes extravaszkuláris modellel jellemezhető?
8. Rajzolja le a plazmakoncentráció alakulását az idő függvényében szemilogaritmikus ábrázolásmódban, kétrekeszes intravaszkuláris modell esetén! Mutassa be, hogyan határozható meg az ábra alapján a kinetikai paraméterek!
9. Számolja ki, mennyi egy orálisan adagolt hatóanyag plazmakoncentrációja a beadás után két órával! A szer egyrekeszes extravaszkuláris modellel jellemezhető és ismertek a következő kinetikai paraméterek:

$$A = 50,11 \text{ mg/l}$$

$$k_d = 4,72 \text{ 1/h}$$

$$B = 18,62 \text{ mg/l}$$

$$k_e = 0,40 \text{ 1/h}$$

10. A páciens 200 mg teofillint kap intravaszkulárisan. Számolja ki, mennyi idő szükséges a minimális effektív plazmakoncentráció eléréséhez, ha a teofillin terápiás tartománya 10-20 mg/l. A hatóanyagra jellemző kinetikai állandók:

$$A = 59,3 \text{ mg/l}$$

$$\alpha = 7,21 \text{ 1/h}$$

$$B = 5,1 \text{ mg/l}$$

$$\beta = 0,09 \text{ 1/h}$$

10. AUC meghatározása, dózisfüggése

10.1. A görbe alatti terület meghatározása

Az idő – koncentráció görbe alatti terület (*AUC* – Area Under the Curve) nagyon fontos farmakokinetikai paraméter, ezért kulcsfontosságú feladat az *AUC* értékének meghatározása.

AUC – görbe alatti terület: az idő függvényében ábrázolt koncentráció értékek által meghatározott görbe egyenletének integrálja, amely megadja a keringésbe jutott hatóanyag mennyiségét.

A görbe alatti terület számértékének meghatározására számos módszer létezik. Néhány lehetséges eljárás:

- planimetria (elavult módszer)
- tömegmérés alapján (elavult módszer): analitikai milliméterpapíron ábrázolt idő-koncentráció görbét kivágjuk, a tömegét egységnyi felületű (pl. 1 cm²) darab tömegéhez hasonlítjuk.
- trapezoid módszer: a vérplazma görbét trapézokra (extravaszkuláris bevitel esetén az első síkidom derékszögű háromszög!) osztjuk, kiszámítjuk és összegezzük a trapézok területét. Egyszerű módszer.
- a vérszintgörbét leíró egyenlet integráljának számításával is megadható az *AUC* értéke.
- amennyiben ismerjük a hatóanyag dózisát és clearance értékét, a kettő hányadosaként megadható az *AUC*.

Gyakran előfordul, hogy a rendelkezésre álló idő – koncentráció adataink nem írják le a teljes görbét, a hatóanyag koncentrációja az utolsó mérési pontban nem nulla. Ebben az esetben – az integrál és a clearance értéken alapuló számításokat kivéve – nem kapjuk meg a teljes görbe alatti terület értékét. Az *AUC* matematikai definícióját alapul véve (levezetést ld. előadás) azonban a következő egyenlettel kiszámítható az utolsó mérési időpont és $t = \infty$ időpont közötti *AUC* érték:

$$AUC_T = \frac{c_p}{k_e}$$

Az egyes modellrendszerek esetében az *AUC* számítása a következő egyenletekkel is történhet:

egyrekeszes intravaszkuláris modell:

$$AUC_T = \frac{c_p}{k_e}$$

egyrekeszes extravaszkuláris modell:

$$AUC_T = \frac{B}{k_e} - \frac{A}{k_a}$$

kétrekeszes intravaszkuláris modell:

$$AUC_T = \frac{B}{\beta} + \frac{A}{\alpha}$$

kétrekeszes extravaszkuláris modell:

$$AUC_T = \frac{B}{\beta} + \frac{A}{\alpha} - \frac{c_p}{k_a}$$

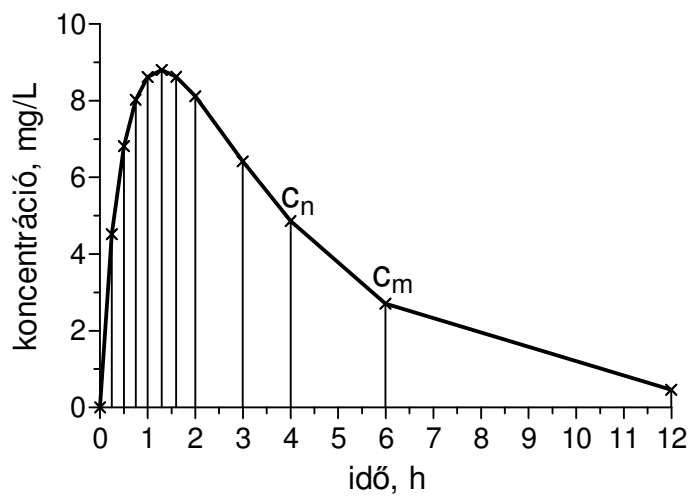
10.2. AUC számítása

Határozza meg az extravaszkulárisan 250 mg dózisban alkalmazott kanamicin AUC értékét a 10.1. táblázatban szereplő idő és koncentráció értékek ismeretében,

1. trapéz módszerrel,
2. a Cl_T ismeretében.

10.1. táblázat.

idő (h)	koncentráció (mg/l)
0,00	0,00
0,25	4,52
0,5	6,82
0,75	8,03
1,0	8,62
1,2	8,79
1,3	8,80
1,4	8,77
1,6	8,63
2,0	8,12
3,0	6,42
4,0	4,86



10.1. ábra. Görbe alatti terület meghatározása trapéz módszerrel.

10.2.1. *AUC* meghatározása trapéz módszerrel - feladat

Egy általános trapéz területét a következő módon számíthatja ki: a párhuzamos oldalak hosszát összeadja, elosztja kettővel, majd a kapott értéket megszorozza a trapéz magasságával.

$$T_{\text{trapéz}} = \frac{a + c}{2} m$$

A fenti képletet írja át vérplazma görbére:

$$T_{\text{trapéz}} =$$

Esetünkben milyen típusú a görbe felosztása után kapott első síkidom?

.....

Hogyan számítjuk ki a fenti síkidom területét? Adja meg a képletet!

$$T =$$

A 10.1. ábra segítségével töltse ki a 10.2. táblázatot 2 – 4. oszlopait és számítsa ki az így meghatározott síkidomok területeit (AUC_{n-m})!

10.2. táblázat.

	A oldal	B oldal	magasság	AUC_{n-m}
1.				
2.	4,52	6,82	0,25	
3.				
4.				
5.				
6.				
7.				
8.				
9.				
10.				
11.				
Σ				

Mivel a vérplazma görbe nem teljes, így a fenti adatok alapján a görbe alatti területet csak a 0 – 12 óra intervallumra tudjuk megadni. A teljes AUC érték meghatározása érdekében számítsa ki az utolsó mérési pont és a hatóanyag teljes eliminációjáig tartó görbeszakasz AUC értékét! A hatóanyag eliminációs félideje 2,50 óra, megoszlási térfogata pedig 20,09 liter.

$$AUC_{12-\infty} = \dots\dots\dots$$

Végül adja meg a teljes görbe alatti terület értékét!

$$AUC_T = \dots\dots\dots$$

10.2.2. AUC_T meghatározása a clearance alapján - feladat

A korábban megismert egyenletet felhasználva számítsa ki a fenti hatóanyag AUC_T értékét!

Milyen egyenlettel számítható a Cl_T értéke?

$$Cl_T =$$

$$AUC_T =$$

Megegyezik-e a két módszerrel meghatározott érték?

10.2.3. AUC dózis-függésének vizsgálata

Vizsgálja meg, hogy az **A** hatóanyag dózisének növelésével miként változik az AUC_T , illetve a 10.3. táblázatban szereplő farmakokinetikai paraméterek értéke! A 10.2. táblázatban látható adatokat felhasználva határozza meg a Pharsight Phoenix program segítségével a 10.3. táblázatban szereplő paraméterek értékeit mindkét dózis beadását követően!

10.3. táblázat.

idő, óra	200 mg A	600 mg A
	koncentráció, mg/l	koncentráció, mg/l
0,10	4,78	14,34
0,20	6,43	19,28
0,30	6,77	20,31
0,40	6,58	19,75
0,50	6,20	18,60
0,75	5,09	15,27
1,00	4,11	12,32
1,50	2,66	7,98
2,00	1,72	5,15
2,50	1,11	3,33
3,00	0,72	2,15
3,50	0,46	1,38
4,00	0,30	0,89
6,00	0,05	0,15

A szimulációt követően töltsse ki a 10.4. táblázatot!

10.4. táblázat.

	200 mg A	600 mg A	mértékegység
k_e			
$t_{1/2}$			
t_{max}			
C_{max}			
AUC_T			

10.3.Fiziológiai és biológiai hasznosíthatóság meghatározása

10.3.1. Fiziológiai hasznosíthatóság

A fiziológiai hasznosíthatóság (F) megmutatja, hogy a különböző beviteli kapuk esetén a hatóanyag milyen mértékben jut a keringésbe (felszívódás). Amennyiben a farmakont a keringésbe adjuk (intravaszkuláris bevitel) természetesen az alkalmazott mennyiség 100 % jut a vérbe. A fiziológiai hasznosíthatóság meghatározásakor a hatóanyag oldatát alkalmazzuk, és

nem gyógyszerformákat hasonlítunk össze, így a felszívódás mértéke kizárólag a beviteli módtól, a hatóanyag sajátságaitól és a beviteli kapu környezetének tulajdonságaitól (élettani paraméterek) függ. Az F érték kiszámításának célja az optimális beviteli mód meghatározása. Számítása a következő:

$$F = \frac{AUC_{ev}}{AUC_{iv}} 100$$

10.3.2. Biológiai hasznosíthatóság

Biológiai hasznosíthatóság (BA - bioavailability) meghatározásakor két vagy több gyógyszerkészítményt hasonlítunk össze az optimális gyógyszerforma vagy a biológiai egyenértékűség megadása céljából. Amennyiben számítása során intravaszkuláris bevitelhez hasonlítunk abszolút, extravaszkuláris bevétel esetén pedig relatív biológiai hasznosíthatóságról beszélünk. Mivel a különböző gyógyszerformák a hatóanyagot eltérő dózisban tartalmazzák, ezért számításakor ezt is figyelembe vesszük.

Abszolút biológiai hasznosíthatóság számítása:

$$BA_{abs} = \frac{AUC_{ev} \cdot D_{iv}}{AUC_{iv} \cdot D_{ev}} 100$$

ahol AUC_{ev} az extravaszkulárisan alkalmazott készítmény görbe alatti területe, AUC_{iv} az intravaszkulárisan alkalmazott készítmény (referencia) görbe alatti területe, D_{ev} az extravaszkulárisan alkalmazott készítmény dózisa, D_{iv} az intravaszkulárisan alkalmazott készítmény dózisa.

Relatív biológiai hasznosíthatóság számítása:

$$BA_{rel} = \frac{AUC_{ev} \cdot D_{ref}}{AUC_{ref} \cdot D_{ev}} 100$$

ahol AUC_{ev} az extravaszkulárisan alkalmazott vizsgálandó készítmény görbe alatti területe, AUC_{ref} az extravaszkulárisan alkalmazott referencia készítmény görbe alatti területe, D_{ev} az extravaszkulárisan alkalmazott vizsgálandó készítmény dózisa, D_{ref} az extravaszkulárisan alkalmazott referencia készítmény dózisa.

10.3.3. Számítógépes feladat

- a. Határozza meg az előző feladatban 200 mg dózisban alkalmazott **A** hatóanyagot tartalmazó oldat fiziológiai hasznosíthatóságát! Ugyanez az oldatot intravaszkulárisan alkalmazva a görbe alatti terület értéke 12,91 h×mg/l.

$$F = \dots\dots\dots$$

- b. A 4. táblázat adatai alapján számítsa ki a **B** hatóanyagot tartalmazó tablettá abszolút biológiai hasznosíthatóságát!

$$BA_{abs} = \dots\dots\dots$$

Milyen következtetést vonhat le a fenti érték alapján?

- c. A 4. táblázat adatai alapján számítsa ki a **B** hatóanyagot tartalmazó kúp relatív biológiai hasznosíthatóságát!

$$BA_{rel} = \dots\dots\dots$$

Milyen következtetést vonhat le a fenti érték alapján?

10.5. táblázat.

készítmény	<i>D</i> , mg	<i>AUC_T</i> , h mg/l
B injekció	80	132,58
B tablettá	240	92,34
B kúp	180	87,22

10.4. Egyenértékűségek

Gyógyszerészeti egyenértékűség. Két gyógyszerkészítmény gyógyszerészetileg egyenértékű, ha

- kémiaailag azonos hatóanyagot tartalmaznak,
- azonos dózisban,
- azonos gyógyszerformában,
- a készítmények azonos beviteli móddal alkalmazandók.

Néhány tulajdonságban különbözhetnek, pl.

- segédanyagok (illat, szín, tartósító anyagok, stb.),
- a kioldódás mechanizmusa,
- a gyógyszerforma alakja,
- stb.

Biológiai egyenértékűség. Két gyógyszerkészítmény bioekvivalens, ha

- gyógyszerészetileg egyenértékűek vagy egymás gyógyszerészeti alternatívái,
- biohasznosíthatóságuk megegyezik.

Terápiás egyenértékűség. Két gyógyszerkészítmény terápiásan egyenértékű, ha

- bioekvivalensek,
- ugyan abban a személyben,
- azonos feltételek mellett,
- ugyan azt a terápiás hatást hozzák létre.

Két készítmény terápiásan egyenértékű, ha

- gyógyszerészetileg egyenértékűek,
- hasonló klinikai hatással és biztonsági profillal rendelkeznek, amennyiben az előírat szerint alkalmazzák őket.

10.5. Ellenőrző kérdések

1. Adja meg az *AUC* jelentését!
2. Milyen módszerekkel határozható meg a görbe alatti terület?
3. Intravaszkuláris bevitel (egy rekeszes modell) esetén hogyan számítható ki az *AUC* értéke az utolsó mérési ponttól a hatóanyag teljes eliminációjáig?
4. Egy intramuszkulárisan alkalmazott hatóanyag fiziológiai hasznosíthatósága 100 %. Mit jelent ez?
5. Egy orálisan alkalmazott hatóanyag fiziológiai hasznosíthatósága 67 %. Mit jelent ez?
6. Mit értünk gyógyszerészeti egyenértékűség alatt?
7. Hogyan számítható a relatív biológiai hasznosíthatóság?
8. Mi a különbség a fiziológiai és biológiai hasznosíthatóságok között?
9. Kiszámítható egy intravaszkulárisan alkalmazott hatóanyag *AUC* értéke a következő egyenlettel?

$$AUC = \frac{c_p^0}{k_e}$$

Indokolja meg a válaszát!

10. Hogyan számítható ki az *AUC* értéke az egésztest clearance ismeretében?

11. Gyógyszeres interakciók

11.1. Rövid elméleti áttekintés

Élő szervezetben egy időben alkalmazott két vagy több hatóanyag egymás hatását többféle módon befolyásolhatja:

1. nincs kölcsönhatás,
2. egymás hatását fokozzák: szinergizmus,
3. egymás hatását gátolják: antagonizmus.

A kölcsönhatásba lépő hatóanyagok serkentő vagy gátló hatása megnyilvánulhat a farmakokinetikai, illetve farmakológiai folyamatok változásán keresztül. Ennek megfelelően a gyógyszeres interakciókat a következőképpen csoportosíthatjuk:

1. Farmakokinetika
 - a. felszívódás
 - b. megoszlás
 - c. metabolizmus
 - d. kiválasztás
2. Farmakológiai
 - a. szinergizmus
 - i. additív
 - ii. potenciáló
 - b. antagonizmus
 - i. kémiai
 1. sav-bázis reakciók
 2. komplex képződés
 3. precipitáció
 - ii. funkcionális
 - iii. specifikus
 1. kompetitív
 2. nem-kompetitív
 - a. irreverzibilis
 - b. allosztérikus

A különböző típusú interakciók részletes tárgyalása az előadáson történik. A mai gyakorlaton az antagonizmus két specifikus formáját, a kompetitív és nem-kompetitív antagonizmust dolgozzuk fel.

11.2. Kompetitív antagonizmus

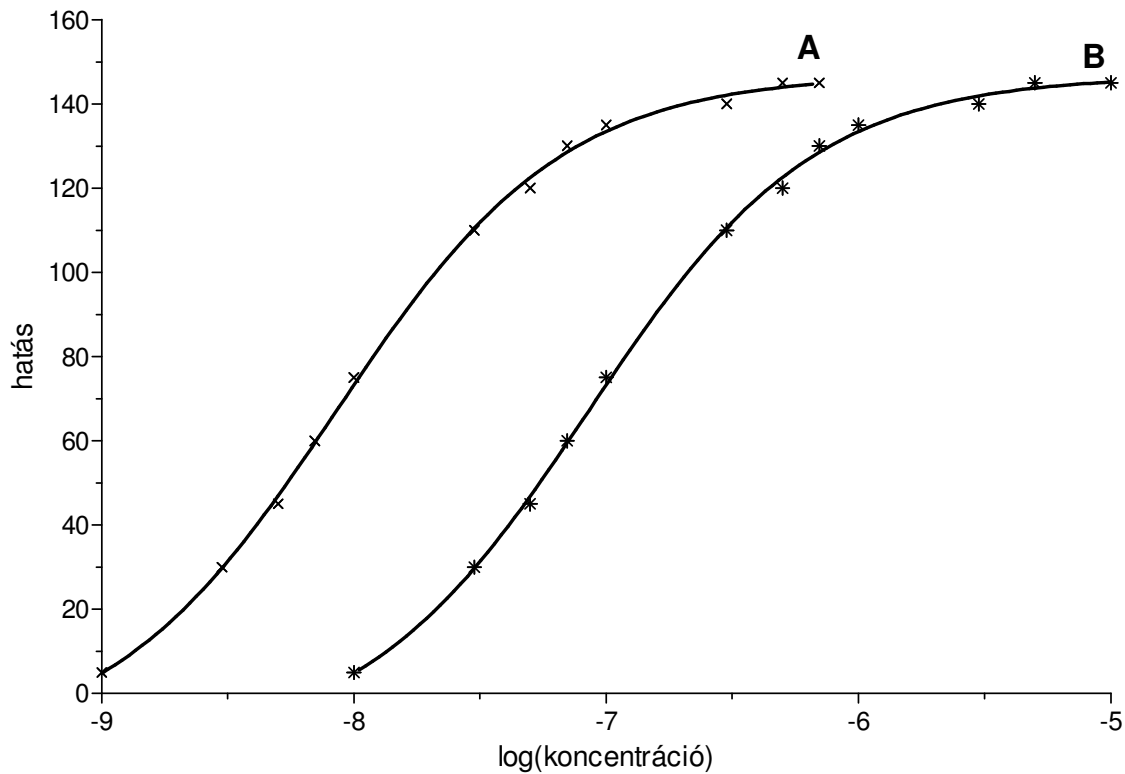
Kompetitív antagonizmus során az agonista és antagonistá vegyület egyaránt a receptor azonos kötőhelyével lép kölcsönhatásba, versengenek a kötőhelyért, leszorítják egymást a receptor kötőhelyéből. Egyensúlyi folyamatról lévén szó, a receptoron keresztül kiváltott hatás az agonista és antagonistá K_d értékétől és koncentrációjuk arányától függ. Azonos vagy közel azonos (egy nagyságrendbe tartozó) K_d értéket feltételezve a kiváltott hatás intenzitása csak a koncentráció arányának függvénye. Amennyiben az antagonistá állandó koncentrációja

mellett megmérjük az agonista különböző koncentrációi által kiváltott hatást és ezeket összehasonlítjuk a megfelelő agonista koncentrációk mellett, de az antagonistá távollétében mért hatásokkal, azt tapasztaljuk, hogy

- antagonista jelenlétében az agonista azonos koncentrációban kisebb hatást vált ki,
- megfelelően magas agonista koncentráció alkalmazásával kiváltható az agonistára jellemző maximális hatás.

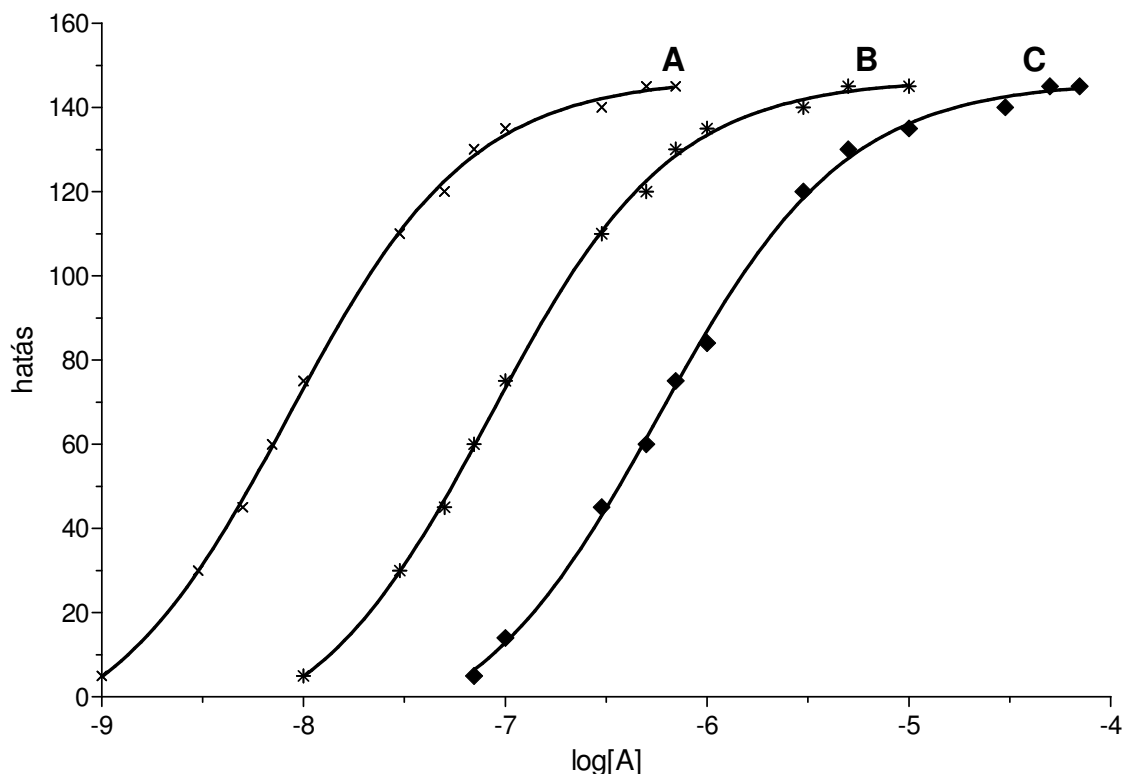
Amennyiben a fenti dózis-hatás értékpárokat szemilogaritmikus koordináta rendszerben ábrázoljuk, a két görbe következő sajátosságait figyelhetjük meg (11.1. ábra):

- hatásmaximumuk megegyezik,
- az antagonistá jelenlétében felvett görbe jobbra tolódott, tehát az agonista ED_{50} értéke nőtt.



11.1. ábra. Szemilogaritmikus dózis-hatás görbék kompetitív antagonizmus esetén.

Amennyiben a fenti kísérletet megismételjük kémiaailag eltérő, de azonos receptorhoz kötődő (azonos dózisban alkalmazott) kompetitív antagonistákkal, akkor a 11.2. ábrán látható görbéket kaphatjuk. Megállapítható, hogy az agonista hatását mindkét antagonistá kompetitív módon gátolta, és Z hatékonyabb, mint W.



11.2. ábra. Kompetitív antagonizmus különböző antagonisták jelenlétében. **A**: agonista önmagában; **B**: agonista + *W* kompetitív antagonista; **C**: agonista + *Z* kompetitív antagonista.

Ha számszerűsíteni kívánjuk a kompetitív antagonisták hatékonyságát, tételezzük fel, hogy az agonista abban az esetben vált ki azonos hatást antagonisták jelenlétében és távollétében, ha a receptorok azonos mennyiségéhez kötődött (pl. az E_{max} 50%-nak kiváltásához minkét esetben a receptorok 50 %-a köti az agonistát). Ezt felismerve Arunlakshana és Schild 1959-ben publikálta a máig alkalmazott Schild egyenletet:

$$\frac{[A']}{[A]} - 1 = \frac{[B]}{K_B}$$

ahol $[A']$ az agonista koncentrációja az antagonisták jelenlétében, $[A]$ az agonista koncentrációja antagonisták nélkül, $[B]$ az antagonisták koncentrációja, míg a K_B az antagonisták disszociációs állandója. Hangsúlyozandó, hogy $[A']$ és $[A]$ ugyan azt az intenzitású hatást hozza létre, függetlenül a körülményektől. Ebben az esetben tehát az általánosan megadott koncentrációk helyét választhatunk egy speciális, fontos jelentéssel bíró értéket, az ED_{50} -et.

Így a fenti egyenlet a következőre módosul:

$$\frac{ED_{50}^{A'}}{ED_{50}^A} - 1 = \frac{[B]}{K_B}$$

amit rendezve az alábbi egyenlethez jutunk:

$$pA_2 = pA_x - \log(x - 1)$$

ahol

$$pA_2 = -\log K_B$$

$$pA_x = -\log[\mathbf{B}]$$

$$X = ([ED'_{50}]/[ED_{50}])$$

Definíció szerint pA_2 a kompetitív antagonistá azon dózisának negatív tízes alapú logaritmusát jelenti, melyet alkalmazva az agonista ED_{50} értéke éppen a duplájára nő. pA_2 -t a kompetitív antagonistá affinitási konstansának is nevezzük.

A definícióból következik, hogy egy kompetitív antagonistá annál hatékonyabb, minél kisebb a pA_2 értéke.

Példák agonista – kompetitív antagonistá – receptor rendszerre:

- noradrenalin – prazosin – α_1 -adrenerg receptor
- hisztamin – loratadin – hisztamin 1 receptor
- progeszteron – mifepriston (RU486) – progeszteron receptor

A 11.1. táblázat adatai alapján a Pharsight WinNonlin programcsomag segítségével határozza meg az **A** agonista ED_{50} értékeit a **B** kompetitív antagonistá 0,10 μg -jának jelenlétében és nélküle! Számítsa ki a **B** hatóanyag pA_2 értékét!

11.1. táblázat.

[A], M	E	E'
$1,0 \times 10^{-8}$	5	2
$3,0 \times 10^{-8}$	30	3
$5,0 \times 10^{-8}$	45	12
$7,0 \times 10^{-8}$	60	18
$1,0 \times 10^{-7}$	75	30
$3,0 \times 10^{-7}$	110	74
$5,0 \times 10^{-7}$	120	92
$7,0 \times 10^{-7}$	130	110
$1,0 \times 10^{-6}$	135	120
$3,0 \times 10^{-6}$	140	135
$5,0 \times 10^{-6}$	145	140
$1,0 \times 10^{-5}$	145	143
$1,5 \times 10^{-5}$	-	145
$2,0 \times 10^{-5}$	-	146

pA_x :

X:

pD_2 :

pA_2 :

11.3. Nem-kompetitív antagonizmus

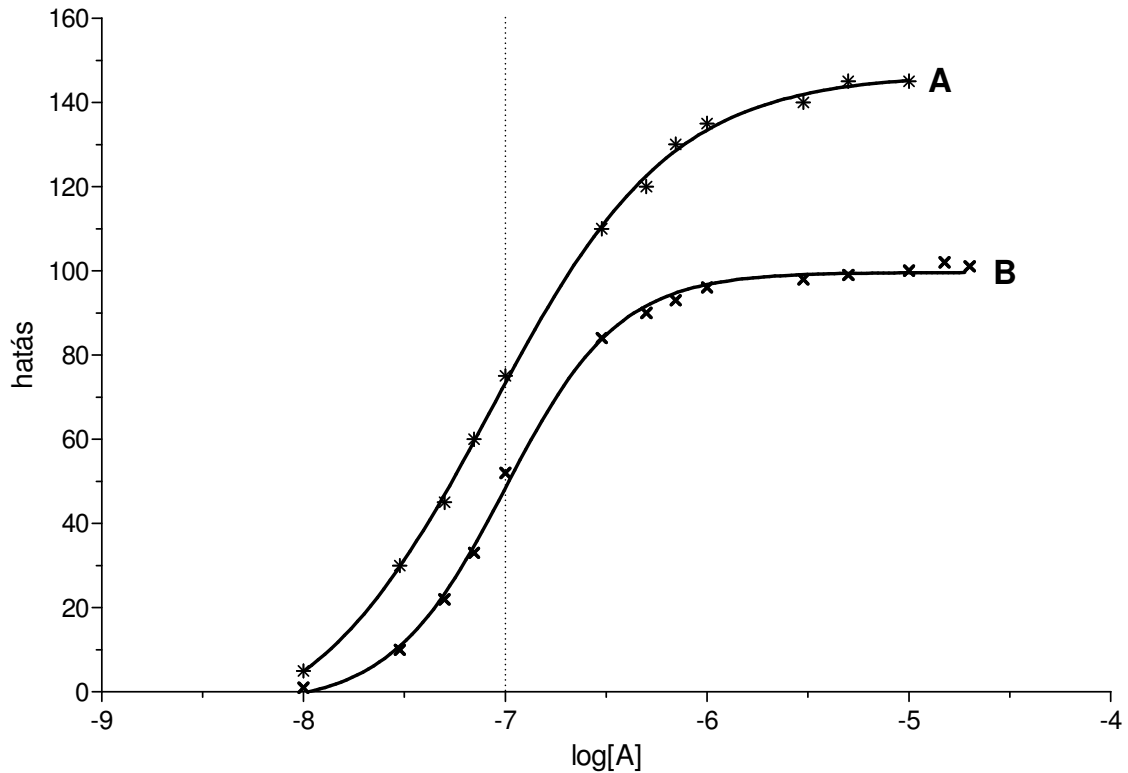
Nem-kompetitív antagonizmus esetében nem alakul ki versengés az agonista és antagonistá között. Ennek két változatát különböztetjük meg:

- az agonista és antagonistá azonos receptorális kötőhelyhez kapcsolódik, de az antagonistá kötése irreverzibilis/pszeudoirverzibilis,
- az antagonistá allostérikus kötőhelyhez kapcsolódik.

Mindkét esetben elmondható, hogy a hatás létrehozására alkalmas (agonistát kötni képes) receptorok száma csökken, így a nem-kompetitív antagonistá jelenlétében az agonista maximális hatásának csak töredéke jöhet létre.

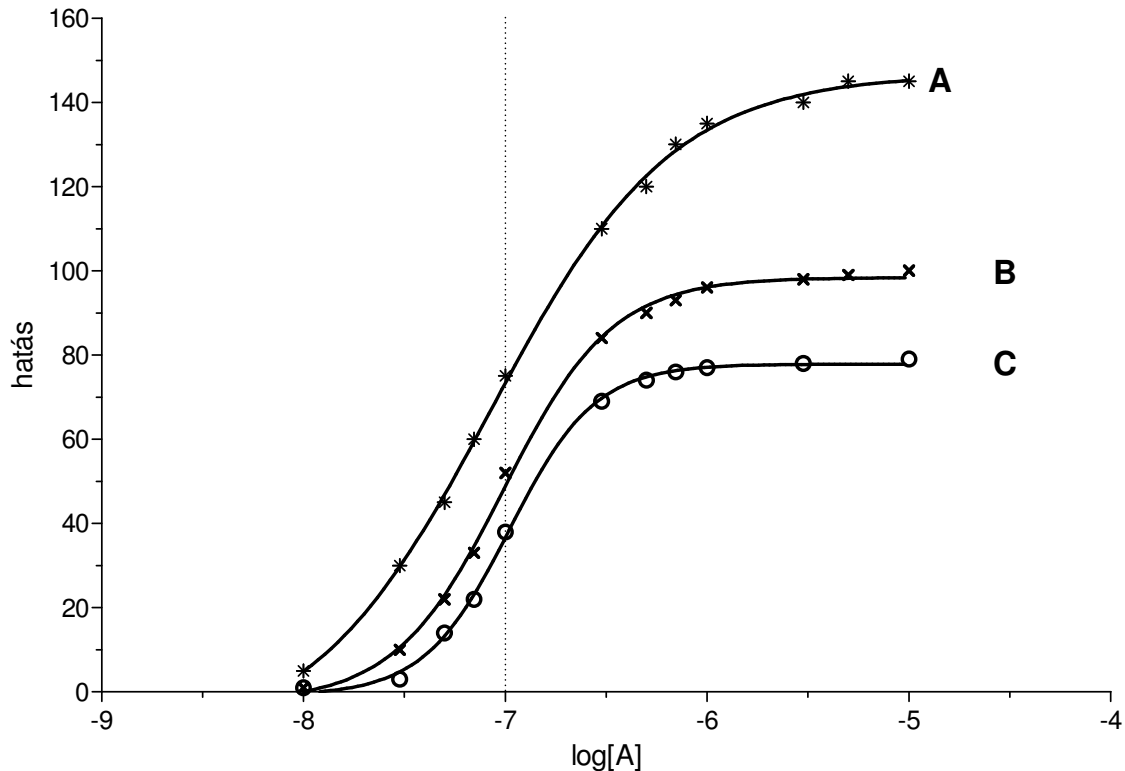
Amennyiben a fenti dózis-hatás értékpárokat szemilogaritmikus koordináta rendszerben ábrázoljuk, a két görbe következő sajátosságait figyelhetjük meg (11.3. ábra):

- nem-kompetitív antagonistá jelenlétében az agonista hatásmaximuma lecsökken,
- de ED_{50} értéke nem változik.



11.3. ábra. Nem-kompetitív dózis-hatás görbék. **A**: agonista önmagában; **B**: agonista + nem-kompetitív antagonistá.

Ha a fenti kísérletet megismételjük kémiaiag eltérő, de azonos receptorhoz kötődő (és azonos dózisban alkalmazott) nem-kompetitív antagonistákkal, akkor a 11.4. ábrán látható görbéket kaphatjuk. Megállapítható, hogy az agonista hatásmaximumát mindhárom antagonistá csökkentette, leghatékonyabbnak az *M*, míg legkevésbé hatékonynak a *K* antagonistá bizonyult.



11.4. ábra. Nem-kompetitív antagonizmus különböző antagonisták jelenlétében. A: agonista önmagában; B: agonista + K nem-kompetitív antagonista; C: agonista + M nem-kompetitív antagonista.

A következő egyenletet alkalmazva számszerűen jellemezhetjük a nem-kompetitív antagonistákat:

$$pD'_2 = pD_x - \log(x - 1)$$

ahol $X = (E_{max}/E'_{max})$, pD'_2 = a nem-kompetitív antagonista alkalmazott dózisának negatív, tízes alapú logaritmus.

FIGYELEM! pD'_2 nem azonos a pD_2 értékkel!

Definíció szerint pD'_2 a nem-kompetitív antagonista azon dózisának negatív tízes alapú logaritmusát jelenti, melyet alkalmazva az agonista E_{max} értéke éppen a felére csökken. A pD'_2 -t a nem-kompetitív antagonista affinitási konstansának is nevezzük.

Egy nem-kompetitív antagonista annál hatékonyabb, minél kisebb a pD'_2 értéke.

Példák agonista – nem-kompetitív antagonista – receptor rendszerre:

- noradrenalin – fenoxibenzamin – α_1 -adrenerg receptor – irreverzibilis kötődés
- glicin – sztrichnin – glicin receptor
- nikotin – d-tubokurarin – nikotinos acetilkolin receptor

A 11.2. táblázat adatai alapján a Pharsight WinNonlin programcsomag segítségével határozza meg az **A** agonista ED_{50} és E_{max} értékeit a **B** nem-kompetitív antagonistá 0,50 μg -jának jelenlétében és nélküle! Számítsa ki a **B** hatóanyag pD'_2 értékét!

11.2. táblázat.

[A], M	E	E'
$1,0 \times 10^{-8}$	5	1
$3,0 \times 10^{-8}$	30	3
$5,0 \times 10^{-8}$	45	3
$7,0 \times 10^{-8}$	60	5
$1,0 \times 10^{-7}$	75	7
$3,0 \times 10^{-7}$	110	25
$5,0 \times 10^{-7}$	120	43
$7,0 \times 10^{-7}$	130	58
$1,0 \times 10^{-6}$	135	70
$3,0 \times 10^{-6}$	140	87
$5,0 \times 10^{-6}$	145	95
$1,0 \times 10^{-5}$	145	97
$1,5 \times 10^{-5}$	146	102
$2,0 \times 10^{-5}$	1146	101

pD_x :

E_{max} :

E'_{max} :

X:

pD_2 :

pD'_2 :

11.4. Ellenőrző kérdések

1. Adja meg a pA_2 definícióját!
2. Igazolja a pA_2 definíciót a kiszámítására alkalmas egyenlet megfelelő megoldásával!
3. Jellemezze a kompetitív antagonizmus!
4. Milyen típusai vannak a farmakokinetikai interakcióknak?
5. Jellemezze a potenciáló szinergizmust!
6. Az **A** antagonistá pD'_2 értéke 3×10^{-7} M, míg ez az érték a **B** farmakon esetében 2×10^{-8} M. Melyik vegyület a potensebb antagonistá? Milyen típusú antagonistá **A** és **B**?
7. Jellemezze a nem-kompetitív antagonizmust!
8. Egy agonista vegyület dózis-hatás görbéje egy másik hatóanyag jelenlétében (állandó dózis) jobbra tolódott az önállóan alkalmazott agonista dózis-hatás görbéjéhez képest. Milyen kölcsönhatásról beszélhetünk? Mit tud mondani az agonista maximális hatásáról?
9. Hogyan számítható ki egy nem-kompetitív antagonistá affinitási konstansa?
10. Ismertesse a kémiai antagonizmust!

12. Gyógyszerhatást befolyásoló tényezők

A gyógyszerek alkalmazása során jelentős individuális különbségeket tapasztalhatunk a kiváltott terápiás hatás, mellékhatások ill. toxikus hatások tekintetében. A gyógyszerhatást, így a felszívódást, a megoszlást, az eliminációt számos tényező befolyásolja, ezek a következők lehetnek:

- testsúly, testmagasság (pl. elhízás)
- életkor (pl. újszülött, idős)
- nemi különbségek
- várandósság
- alapbetegségek (pl. vesebetegség, májbetegség, egyéb betegségek)
- genetikai faktorok
- egyéb (pl. dohányzás, gyógyszeres interakciók, beteg compliance)

12.1. Testsúly, testmagasság

A megoszlási víztér (V_d), a teljes víztér (TBW), az extracelluláris tér (ECF) és a testsúly között egyenes arányosság áll fenn. Továbbá minél nagyobb a megoszlási térfogat, annál kisebb lesz a farmakon koncentrációja, azaz a testtömeg és a hatóanyag koncentráció között fordított arányosság áll fenn.

12.1.1. Elhízás

Az elhízás során kialakult élettani, farmakokinetikai eltéréseket a 12.1. táblázat mutatja be.

12.1 táblázat. Az elhízás során kialakult élettani, farmakokinetikai eltérések.

Élettani, farmakokinetikai változások	Példa
zsírszövet aránya magasabb	• lipidoldékony hatóanyagok (fenitoin, diazepam) V_d értéke nagyobb lesz, a $t_{1/2}$ megnyúlik, azaz lassabban ürülnek
megoszlási víztér mennyisége nagyobb	• hatóanyag (koffein, teofillin) koncentráció alacsonyabb
fokozott kiválasztás (emelkedett GFR, RBF, Cl_T, Cl_R)	• $t_{1/2}$ lecsökken, a hatóanyag (cimetidin) gyorsabban eliminálódik a szervezetből
fokozott metabolizmus (nagyobb májméret, fokozott májkeringés, konjugáció)	• $t_{1/2}$ lecsökken, a hatóanyag gyorsabban metabolizálódik, így gyorsabban veszít hatékonyságából

12.1.2. Életkor

Az életkorral változó farmakokinetikai eltéréseket a 12.2. táblázat mutatja be.

12.2 táblázat. Az életkorral változó farmakokinetikai eltérések.

Farmakokinetikai eltérések	Újszülött-, csecsemő- és gyermekkor	Időskor
felszívódás	<ul style="list-style-type: none">• újszülöttekben csökkent• gyermekkorban már a felnőttekéhez hasonló	<ul style="list-style-type: none">• lassú, inkomplett• elhúzódó gyomorürülés• csökkent splanchnikus véráramlás• gyomor sósavtermelése csökkent (hipoaciditás)
megoszlás	<ul style="list-style-type: none">• bőr, nyálkahártya, vér-agy gát permeabilitása nagyobb• újszülöttekben kisebb a plazma albuminkoncentrációja (nagyobb szabad frakció)• EC víztér, összvíztér aránya nagyobb, IC víztér aránya kisebb• zsírszövet aránya kisebb	<ul style="list-style-type: none">• a plazma albuminkoncentrációja csökkent (nagyobb szabad frakció)• összvíztér aránya csökkent• zsírszövet aránya nagyobb• izomtömeg aránya csökkent
metabolizmus	<ul style="list-style-type: none">• születést követően az oxidációs folyamatok kisebb aktivitásúak• születést követően a redukációs folyamatok, metilációs átalakulások fokozottabbak• a fázis I. enzimek a 6. hónapban érik el a felnőtt szervezetre jellemző szinteket• az alkohol-dehidrogenáz csak az 5. életév körül éri el a felnőttekre jellemző értékeket• a glükuronidáció újszülöttekben csökkent aktivitású (pl. bilirubin-sárgaság)• a szulfát konjugáció újszülöttekben fokozott	<ul style="list-style-type: none">• májenzimek aktivitása csökkent• csökkent a máj mérete, véráramlása• a fázis I. folyamatok oxidatív reakciói lassulnak• a konjugációs folyamatok általában nem változnak
elimináció	<ul style="list-style-type: none">• <i>GFR</i>, RBF, tubuláris transzport csökkent	<ul style="list-style-type: none">• csökkent a vese véráramlása• csökkent a <i>GFR</i>• csökkent a tubuláris szekréció• a működő nefronok száma csökkent

Újszülött-, csecsemő- és gyermekkorban elsősorban a testfelszín (BSA: Body Surface Area) és az extracelluláris (EC) térfogat szabja meg a gyógyszerek adagolását, mivel ez a két tényező alapvetően eltér a felnőttekétől.

A testfelszín az alábbi képletekkel számíthatók ki:

Mosteller-formula:

$$BSA (m^2) = \frac{\sqrt{\text{testmagasság (cm)} \cdot \text{testtömeg (kg)}}}{60}$$

DuBois és DuBois formula:

$$BSA (m^2) = 0,20247 \cdot \text{testmagasság}^{0,725} (m) \cdot \text{testtömeg}^{0,425} (kg)$$

A gyermekadag kiszámítása a testfelszín alapján sokkal pontosabb, mint a testtömeg alapján, mivel a testfelszín szorosabb összefüggésben van a szív perctérfogatával, a vesén ill. májon átáramló vérmennyiséggel és a *GFR*-rel.

Mindezek alapján kiszámítható a gyermekadag (ChD: Children Dose):

$$ChD = \frac{\text{gyermek BSA (m}^2\text{)}}{\text{felnőtt BSA (m}^2\text{)}} \cdot \text{felnőtt dózis (mg/nap)}$$

A 70 kg-os 170 cm magas felnőtt esetén testfelszín 1,8 m²-nek adódik.

12.1.3. Nemi különbségek

A nemi különbségekkel változó farmakokinetikai paramétereket a 12.3. táblázat ismerteti.

12.3. táblázat. A farmakokinetikai paraméterek változása a nemi különbségek hatására; nők esetében.

Farmakokinetikai paraméterek	Nők
felszívódás	<ul style="list-style-type: none">• kisebb mértékű• kevesebb gyomor sósav termelődik• lassabb gyomorürülés
megoszlás	<ul style="list-style-type: none">• lipofil hatóanyagok esetén: -nagyobb megoszlási térfogat (hosszabb hatástartam)• hidrofil hatóanyagok esetén: -kisebb megoszlási térfogat (rövidebb hatástartam)• kisebb izomtömeg• albuminkoncentrációban nincs különbség
metabolizmus	<ul style="list-style-type: none">• kevesebb mikroszómális májenzim (pl. CYP3A), ezért a fázis I. típusú metabolikus folyamatok lassabbak• lassabb konjugációs folyamatok (pl. glükuronidáció, glicin konjugáció)• kevesebb alkohol-dehidrogenáz
elimináció	<ul style="list-style-type: none">• kisebb mértékű

12.4. Várandósság

A várandósság alatti farmakokinetikai változásokkal a 12.4. táblázat foglalkozik.

12.4. táblázat. Várandósság alatti farmakokinetikai változások.

Farmakokinetikai paraméterek	Várandósság alatti változások
felszívódás	<ul style="list-style-type: none">• lassabb gyomorürülés• csökkent a gyomor sósavtermelése• csökkent bélmotilitás
megoszlás	<ul style="list-style-type: none">• új vízterek jelennek meg• nő a látszólagos megoszlási térfogat• zsírszövet aránya magasabb, mint a nem terheseknél• csökkent albuminkoncentráció
metabolizmus	<ul style="list-style-type: none">• fokozott fázis I. reakciók• csökkent konjugációs reakciók
elimináció	<ul style="list-style-type: none">• emelkedett <i>GFR</i>• fokozott elimináció

12.5. Alapbetegségek

Az alapbetegségek során létrejövő farmakokinetikai változásokat a 12.5. táblázat mutatja be.

12.5. táblázat: Különböző alapbetegségek hatására bekövetkező farmakokinetikai változások

Alapbetegségek	Farmakokinetikai változások
vesebetegség	A vesekárosodás mértéke szerint (kreatinin clearance alapján): <ul style="list-style-type: none">• csökkent renális clearance• megnyúlt $t_{1/2}$• csökkent a vizelettel ürülő farmakonok eliminációja (pl. aminoglikozid antibiotikumok)
májbetegség	<ul style="list-style-type: none">• csökken a metabolizáló enzimek száma, aktivitása (lassabb metabolizmus)• csökken a májba jutó vér mennyisége, így csökken a májba jutó hatóanyag mennyisége is• csökkent "first pass" effektus• csökken az epesavak mennyisége, epepangás alakulhat ki (epével ürülő farmakonok eliminációja csökken pl. rifampicin)
kardiovaszkuláris betegség	<ul style="list-style-type: none">• csökken a perctérfogat• csökken a máj vérátáramlása• csökken a vegyületek hepatikus clearance értéke (pl. lidokain, verapamil, propranolol)
pajzsmirigybetegség	<ul style="list-style-type: none">• hipotireózis csökkenti a metabolikus folyamatok aktivitását, hipertireózis fokozza
égési sérülés	<ul style="list-style-type: none">• csökken a plazmamennyiség• csökken az albumin mennyisége• <i>GFR</i> fokozott
gasztrointesztinális betegség	<ul style="list-style-type: none">• hipoaciditás gátolja a savas karakterű farmakonok felszívódását a gyomorból• bélbetegségek következtében megváltozik az abszorpció, a bél baktériumflórája (pl. glükuronidáz aktivitás csökken)
fertőző betegségek	<ul style="list-style-type: none">• influenzavírus fertőzés gátolja a CYP 450 enzimrendszert

12.6. Genetikai faktorok

A genetikai jellegzetességek (pl. enzim polimorfizmus, receptor eltérések) meghatározhatják az egyén kezelésre adott biológiai és élettani válaszát, a mellékhatások megjelenését.

Példák:

- lassú (mutációt hordozó) ill. gyors acetilálók: izoniazid terápia során a lassú acetilálókban perifériás neuropátia fejlődhet ki
- extenzív ill. lassú metabolizálók: propafenon kezelés során a lassú metabolizálók körében a dózis emelésével jóval nagyobb plazmakoncentrációkkal kell számolni, mint az extenzív metabolizálóknál

12.7. Egyéb tényezők

Mindezekon túl, számos egyéb faktor, interakciók, külső tényezők is befolyásolhatják a gyógyszerhatást.

Példák:

- dohányzás:
 - indukálja a CYP 1A2 izoenzimet, így az ezen izoenzimmel metabolizálódó teofillin metabolizmusát fokozza, ezáltal csökkenti a teofillin hatástartamát
 - a perifériás érösszehúzódás miatt csökkenti az inzulin felszívódását, ezért az inzulindózisának emelésre lehet szükség
- táplálkozás:
 - zsírdús ételek fogyasztása megnöveli a zsírdékony vegyületek (pl. fenitoin) felszívódását a belekből
 - grépfrútlé (CYP 3A4 inhibitor) fogyasztása jelentősen megemeli az ezen izoenzimmel metabolizálódó vegyületek (pl. lovasztatin, szimvasztatin) biológiai hasznosíthatóságát
- beteg compliance:
 - a gyógyszert szedő betegek együttműködése az orvossal, a gyógyszerésszel, a terápia előírásainak a betartása

12.8. Gyógyszeradagolás vesekárosodás esetén

Vesekárosodás esetén csökken a vesén keresztül ürülő hatóanyagok eliminációja, ezáltal megváltoznak a hatóanyag farmakokinetikai paraméterei. Ennek ismerete különösen fontos olyan hatóanyagok esetén, amelyek vizelettel választódnak ki és önmagukban is nefrotoxikus mellékhatással rendelkeznek (pl. aminoglikozid antibiotikumok: gentamicin, amikacin; platinaszármazék citosztatikumok: ciszplatin, karboplatin). Ezen hatóanyagok esetében a gyógyszerek dózisát a kreatinin clearance vagy a glomeruláris filtrációs ráta alapján kell beállítani. A hatóanyag kumulációját a dózis csökkentésével és/vagy az adagolási intervallum meghosszabbításával tudjuk megelőzni.

12.9. Számítógépes feladat

12.9.1. Farmakokinetikai paraméterek meghatározása

A Phoenix WinNonlin program segítségével határozzuk meg „X” hatóanyagra jellemző farmakokinetikai paramétereket és a folyamatot leíró vérplazmagörbét, ha a gyógyszert 250 mg egyszeri dózisban intramuszkulárisan adagoltuk. A fenti adagolás mellett az alábbi időpontokban a következő plazmakoncentrációkat mértük:

idő (h)	plazmakoncentráció (mg/ml)		kiválasztott farmakon mennyisége (mg/h)	
	normál <i>GFR</i>	csökkent <i>GFR</i>	normál <i>GFR</i>	csökkent <i>GFR</i>
0,1	9,76	10,12	3,21	0,63
0,3	11,14	12,36	5,82	1,22
0,5	11,98	12,68	10,03	4,85
0,75	12,21	13,02	21,91	12,11
1	11,65	12,54	33,18	20,06
2	9,17	11,12	74,31	49,81
3	6,84	9,68	100,49	87,98
4	5,24	8,36	123,72	109,25
6	3,82	6,87	152,18	131,19
9	2,24	5,23	194,87	156,66
12	0,36	4,23	238,13	197,88

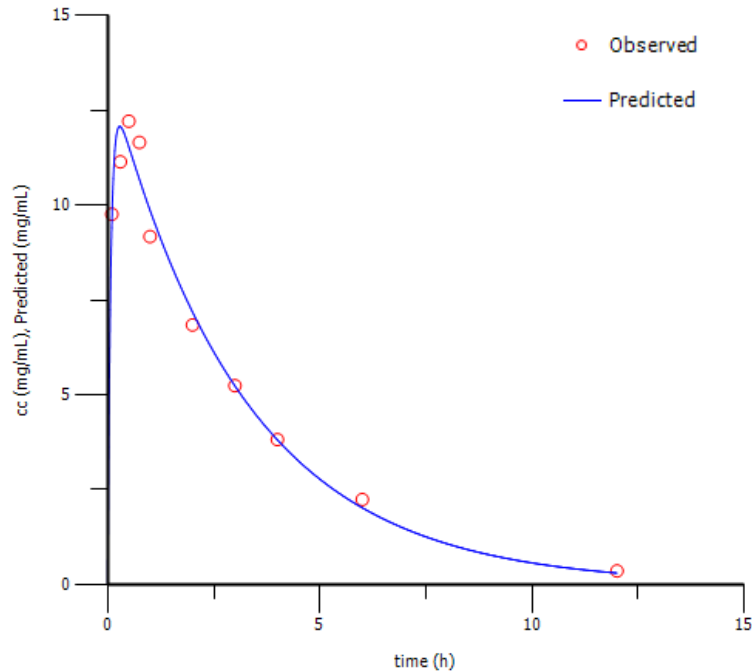
Adja meg az alábbi paramétereket!

k_e =..... 1/h

$t_{1/2}$ = h

AUC_T = 41,71 h·mg/ml

Cl_T = l/h



12.1. ábra „X” hatóanyag vérplazmagörbéje egyszeri *i,m*, bevitt követően.

Számítsuk ki az „X” hatóanyag vese clearance értékét a 4. és 6. óra közötti intervallumban, az alábbi képlet segítségével!

$$CL_R = \frac{x_u}{\bar{c}}$$

ahol:

- x_u : a vizeletben egységnyi idő alatt kiválasztott hatóanyag mennyisége (mg/h)
- \bar{c} : az átlagos plazmakoncentráció a vizsgált időszakban (mg/ml)

$CL_R = \dots\dots\dots$ l/h

Az 12.9.1. feladat alapján megállapíthatjuk, hogy „X” hatóanyagnak rövid a felezési ideje, ezért napi többszöri adagolás szükséges ahhoz, hogy „X” hatóanyag koncentrációja a terápiás tartományban (4-13 mg/ml) maradjon.

12.9.2. fenntartó dózis számítása

Számítsuk ki „X” hatóanyag fenntartó dózisát, melyet napi négyszer alkalmazva 6 mg/ml egyensúlyi koncentrációt képes fenntartani a vérben!

$$D = \frac{CL_T \cdot c_{ss} \cdot \tau}{f}$$

ahol f : felszívódott frakció (jelen példában $f=1$)

$D = \dots\dots\dots$ mg/ óra

12.9.3. Vérplazmagörbe különböző vesefunkció esetén

A program segítségével szerkesszük meg normál (7,5 l/h) és csökkent GFR (3 l/h) esetén az „X” hatóanyag vérplazmagörbét napi négyszeri adagolás mellett! A mintavételi időpontokat az alábbi táblázat tartalmazza:

	$GFR = 7,5$ l/h (normál)	$GFR = 3,0$ l/h (csökkent)
idő (h)	plazmakoncentráció (mg/ml)	plazmakoncentráció (mg/ml)
0,5	8,73	9,03
3	5,47	7,03
6	1,87	4,98
6,5	10,23	13,25
9	6,32	10,89
12	2,76	8,11
12,5	11,96	15,26
15	7,11	12,54
18	2,74	9,23
18,5	12,57	17,65
21	8,45	13,69
24	2,75	9,68
24,5	12,54	19,02
27	8,47	14,21
30	2,75	9,88
30,5	12,56	19,36
33	8,46	14,83
36	2,75	10,11
36,5	12,55	19,43
39	8,43	14,86
42	2,76	10,15
42,5	12,55	19,46
45	8,44	14,87
48	2,75	10,21

Számítsuk ki a veseelégtelenség (csökkent *GFR*) miatt megváltozott farmakokinetikai paramétereiket!

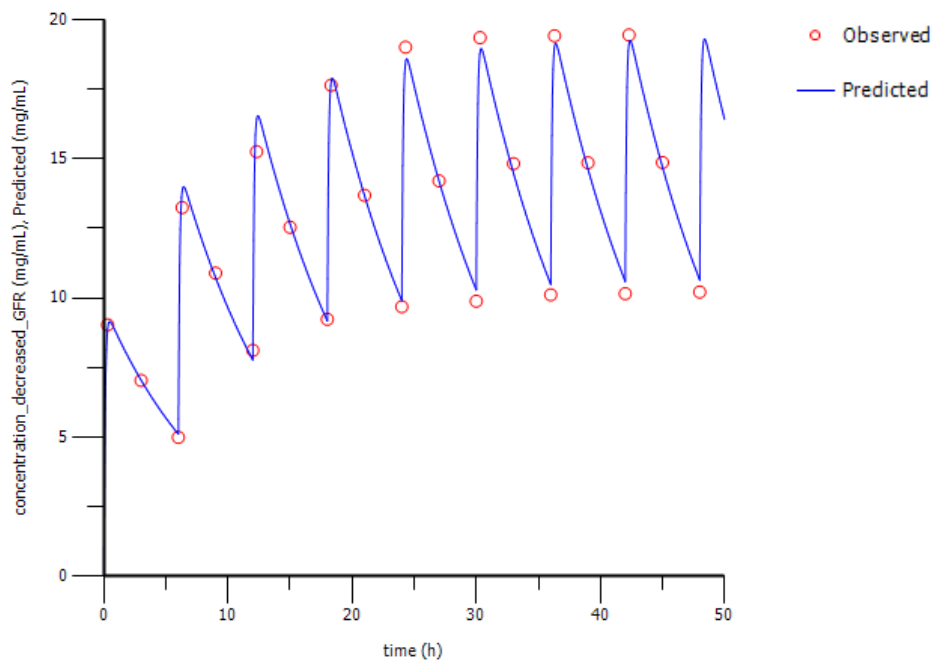
$k_e = \dots\dots\dots 1/h$

$t_{1/2} = \dots\dots\dots h$

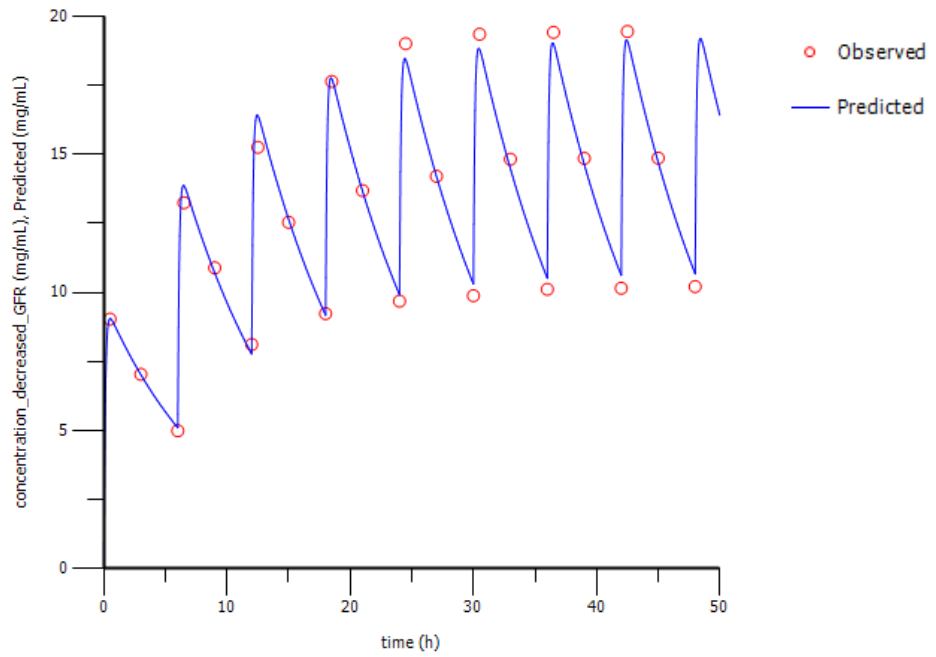
$Cl_T = \dots\dots\dots l/h$

$Cl_R = \dots\dots\dots l/h$

A számításhoz szükséges adatokat lásd az 12.9.1. feladat táblázatában! (4. és 6. óra közötti intervallumban)



12.2. ábra. „X” hatóanyag vérplazmagörbéje ismételt adagolást követően normál vesefunkciók mellett.



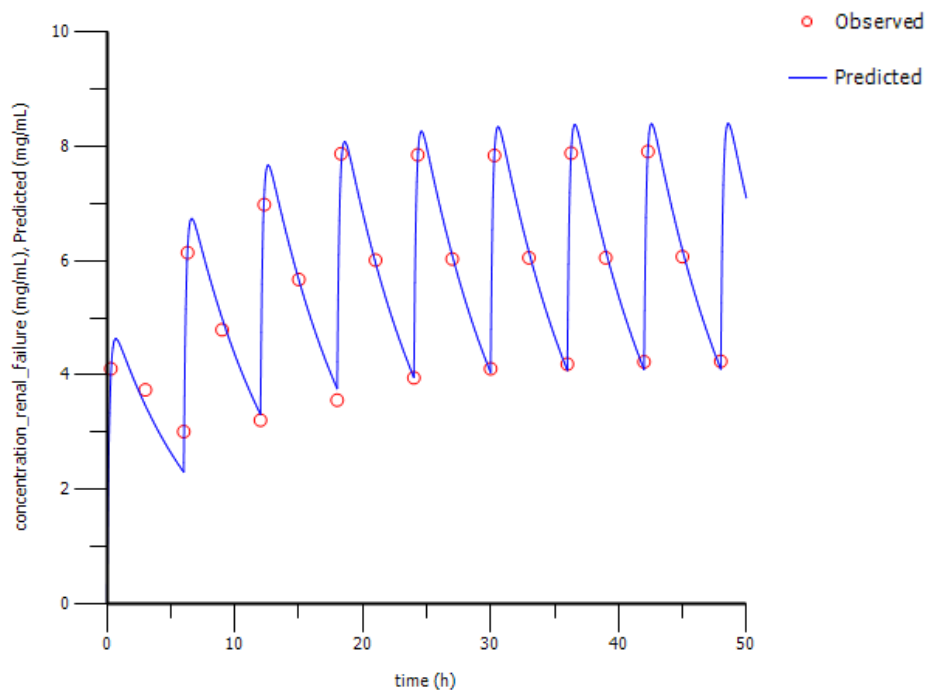
12.3. ábra. „X” hatóanyag vérplazmagörbéje ismételt adagolást követően csökkent vesefunkciók mellett.

Határozzuk meg a vesebeteg ($GFR=3$ l/h) számára a megfelelő fenntartó dózist!

$D = \dots\dots\dots$ mg/ óra

A Phoenix WinNonlin program segítségével szerkesszük meg a módosított adagolási renddel a vesebeteg vérplazmagörbéjét ismételt (6 óránként) adagolást követően, ha a kívánt egyensúlyi koncentráció 6 mg/l! A mintavételi időpontokat az alábbi táblázat tartalmazza:

idő (h)	plazmakoncentráció (mg/ml) <i>GFR = 3,0 l/h</i>
0,5	4,11
3	3,74
6	3,01
6,5	6,14
9	4,79
12	3,21
12,5	6,98
15	5,67
18	3,56
18,5	7,87
21	6,01
24	3,95
24,5	7,85
27	6,03
30	4,11
30,5	7,84
33	6,05
36	4,19
36,5	7,88
39	6,05
42	4,23
42,5	7,91
45	6,07
48	4,24



12.4. ábra „X” hatóanyag vérplazmagörbéje ismételt adagolást követően csökkentett dózis alkalmazása mellett vesebeteg páciensben.

12.10. Gyógyszeradagolás májkárosodás esetén

A májfunkció károsodása esetén csökken hatóanyagok metabolizmusa, ezáltal megváltoznak a hatóanyag farmakokinetikai paraméterei. Ennek ismerete fontos lehet olyan hatóanyagok esetén, amelyek májenzimek által metabolizálódnak és májtoxikus metabolitjaik révén tovább ronthatják a májfunkciót (pl. paracetamol, metotrexát, izoniazid). A hatóanyagok kumulációját a dózis csökkentésével és/vagy az adagolási intervallum meghosszabbításával tudjuk megelőzni.

12.10.1. Farmakokinetikai paraméterek meghatározása

A Phoenix WinNonlin program segítségével határozzuk meg „X” hatóanyagra jellemző farmakokinetikai paramétereket és a folyamatot leíró vérplazmagörbét, ha a gyógyszert egyszeri 650 mg dózisban orálisan adagoltuk (terápiás vérszint: 5-32 mg/ml). A fenti adagolás mellett az alábbi időpontokban a következő plazmakoncentrációkat mértük:

idő (h)	plazmakoncentráció (mg/ml)		kiválasztott farmakon mennyisége (mg/h)	
	normál májfunkció	csökkent májfunkció	normál májfunkció	csökkent májfunkció
0,1	2,16	10,12	24,92	14,68
0,2	3,68	12,36	59,97	29,34
0,3	5,46	12,68	124,52	58,98
0,4	6,95	13,02	203,73	102,69
0,5	8,01	12,54	287,49	168,36
1	7,41	11,12	364,96	213,65
2	4,63	9,68	401,78	296,45
3	2,28	8,36	479,14	376,23
6	0,97	6,87	585,28	454,83
12	0,29	5,23	603,15	491,67

$k_e = \dots\dots\dots 1/h$

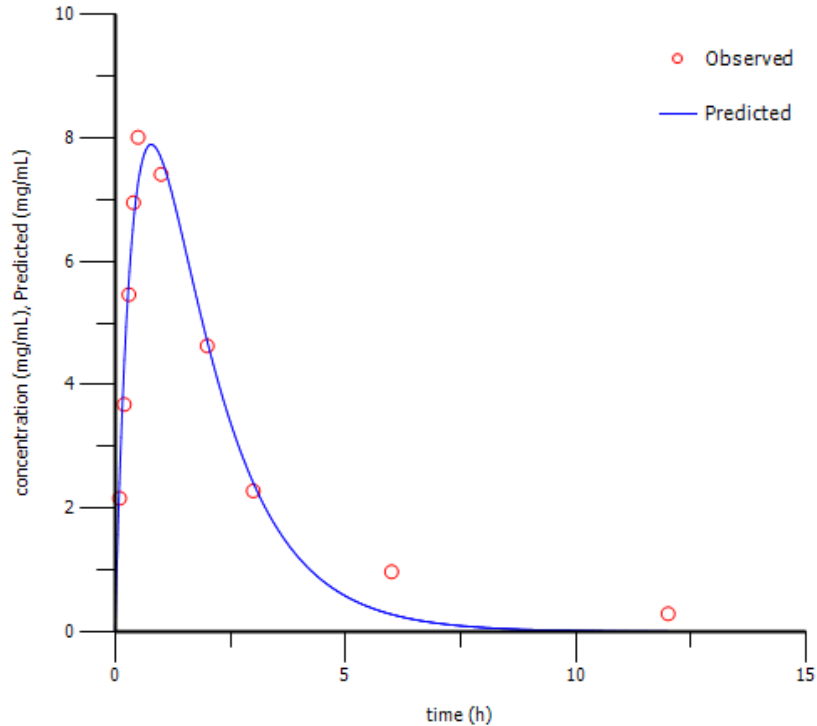
$t_{1/2} = \dots\dots\dots h$

$AUC_T = 19,25 \text{ h} \cdot \text{mg/ml}$

$t_{max} = \dots\dots\dots h$

$V_d = \dots\dots\dots l$

$Cl_T = \dots\dots\dots \text{ml/h}$



12.5. ábra „X” hatóanyag vérplazmagörbéje egyszeri p.o. bevétel követően.

Mennyi ideig biztosít terápiás vérszintet „X” hatóanyag?

Mekkora hányadot metabolizált a máj 6 óra alatt az 650 mg „X” hatóanyagból?

12.10.2. Ismételt hatóanyag bevétel

Számítsuk ki „A” hatóanyag ismételt adagját, melyet 6 óránként alkalmazva 10 mg/l egyensúlyi koncentrációt képes fenntartani a vérben 48 órán keresztül!

$$D = \frac{CL_T \cdot c_{ss} \cdot \tau}{f}$$

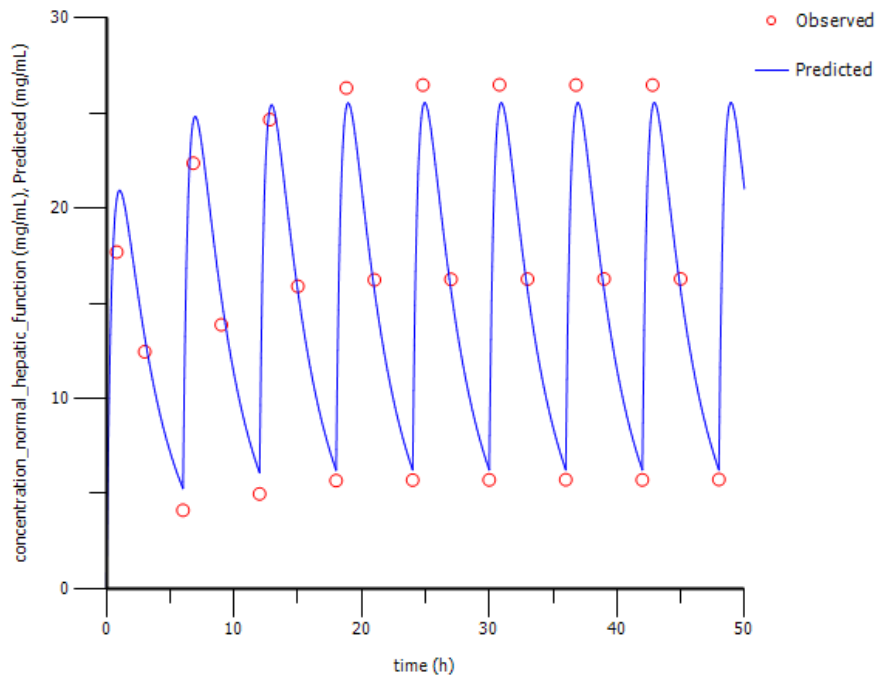
ahol:

f : felszívódott frakció (jelen példában $f=1$)

$D = \dots\dots\dots$ mg/ óra

Szerkesszük meg a program segítségével a beteg vérplazma görbét a fenti adagolási rend szerint (máj normál eliminációs frakciója: 1)! A mintavételi időpontokat az alábbi táblázat tartalmazza:

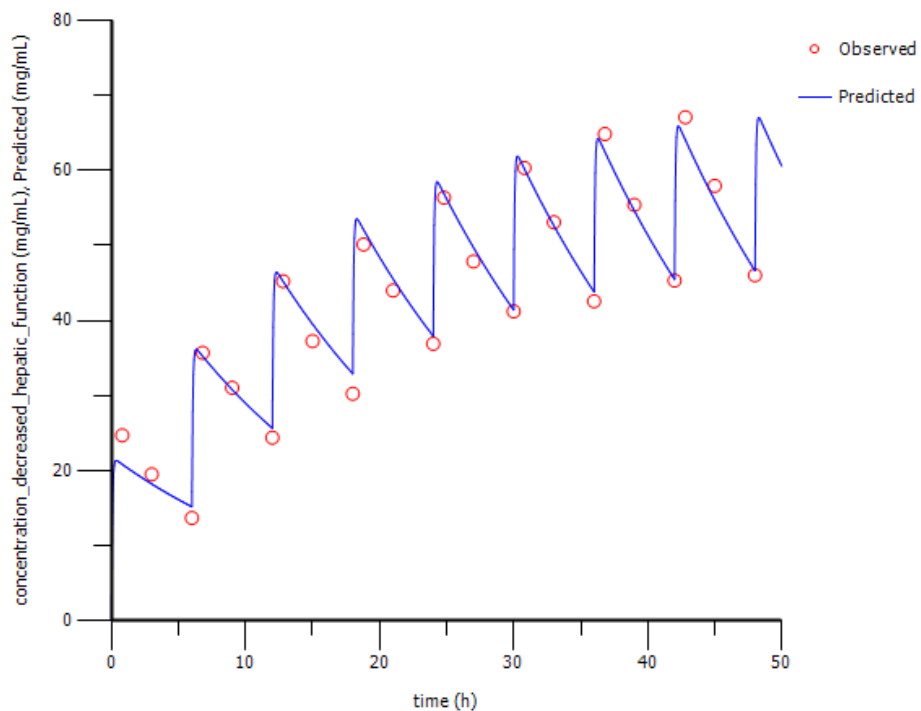
idő (h)	plazmakoncentráció (mg/ml) normál májfunkció	plazmakoncentráció (mg/ml) csökkent májfunkció
0,8	17,69	24,67
3	12,45	19,47
6	4,12	13,65
6,8	22,36	35,68
9	13,87	31,02
12	4,98	24,36
12,8	24,65	45,23
15	15,89	37,24
18	5,68	30,21
18,8	26,31	50,13
21	16,23	43,99
24	5,71	36,89
24,8	26,47	56,38
27	16,26	47,87
30	5,72	41,21
30,8	26,48	60,35
33	16,27	53,11
36	5,73	42,56
36,8	26,47	64,87
39	16,28	55,43
42	5,72	45,32
42,8	26,47	67,11
45	16,28	57,96
48	5,74	46,03



12.6. ábra. „X” hatóanyag vérplazmagörbéje ismételt adagolást követően normál májfunkció mellett.

12.10.3. Ismételt bevétel májbeteg esetén

A program segítségével szerkesztjük meg csökkent májfunkció (máj eliminációs frakció: 0,4) esetén az „X” hatóanyag vérplazmagörbéjét a 2. feladatban megadott adagolási rend mellett! Az ábrázoláshoz használjuk a 2. feladat táblázatában megadott paramétereket!



12.7. ábra. „X” hatóanyag vérplazmagörbéje ismételt adagolást követően csökkent májfunkció mellett.

Határozzuk meg a májelégtelenség (csökkent a máj eliminációs frakciója) miatt megváltozott farmakokinetikai paramétereiket!

$$k_e = \dots\dots\dots 1/h$$

$$t_{1/2} = \dots\dots\dots h$$

$$AUC_T = \dots\dots\dots h \cdot mg/ml$$

$$Cl_T = \dots\dots\dots ml/h$$

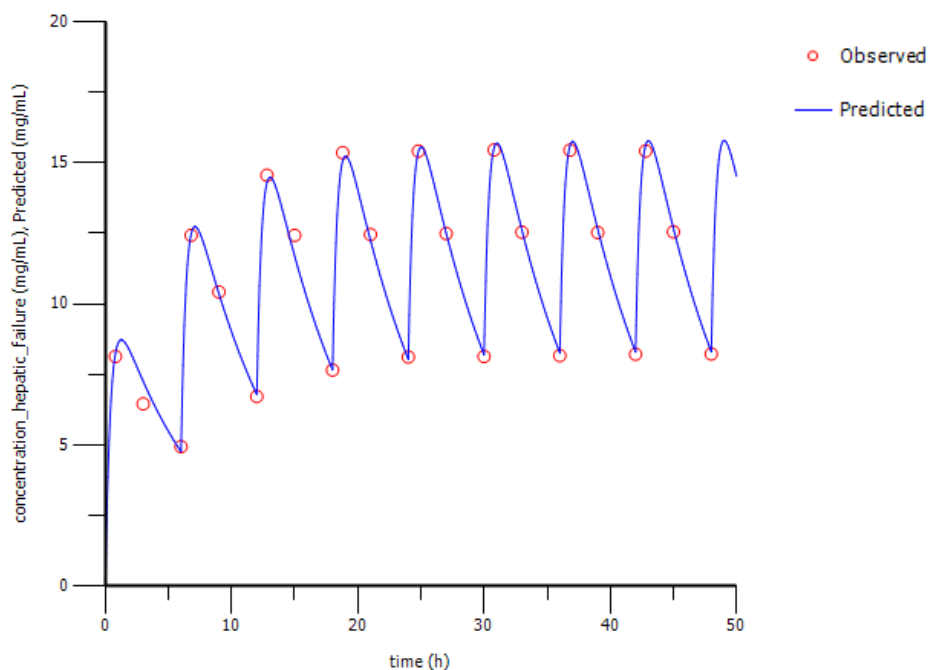
$$V_d = \dots\dots\dots l$$

Határozzuk meg a májbeteg számára a megfelelő fenntartó dózist!

$$D = \dots\dots\dots mg/ \quad \text{óra}$$

A Phoenix WinNonlin program segítségével szerkesszük meg a módosított adagolási renddel a májbeteg vérplazmagörbéjét ismételt (6 óránként) adagolást követően, ha a kívánt egyensúlyi koncentráció 10 mg/l! A mintavételi időpontokat az alábbi táblázat tartalmazza:

idő (h)	plazmakoncentráció (mg/ml) csökkent májfunkció
0,8	8,13
3	6,45
6	4,93
6,8	12,43
9	10,42
12	6,71
12,8	14,56
15	12,43
18	7,65
18,8	15,36
21	12,46
24	8,11
24,8	15,42
27	12,49
30	8,13
30,8	15,46
33	12,54
36	8,16
36,8	15,45
39	12,53
42	8,21
42,8	15,42
45	12,55
48	8,22



12.8. ábra. „X” hatóanyag vérplazmagörbéje ismételt adagolást követően csökkentett dózis alkalmazása mellett májbeteg páciensben.

12.11. Gyógyszeradagolás gyermek- és időskorban

Gyermek- és időskorban a nem megfelelő adagolási rend a megváltozott farmakokinetikai paraméterek következtében kumulációhoz vezethet. Ennek ismerete kiemelkedően fontos olyan hatóanyagok esetén, amelyek szűk terápiás tartománnyal rendelkeznek (pl. teofillin, digoxin, takrolimusz).

12.11.1. Farmakokinetikai paraméterek meghatározása

A Phoenix WinNonlin program segítségével határozzuk meg „X” hatóanyagra jellemző farmakokinetikai paramétereket és a folyamatot leíró vérplazmagörbét, ha a gyógyszert 0,25 mg egyszeri dózisban per os adagoltuk. A farmakon terápiás vérszintje 0,8-2,5 ng/ml. A fenti adagolás mellett az alábbi időpontokban a következő plazmakoncentrációkat mértük:

idő (h)	plazmakoncentráció (ng/ml)
0,05	0,66
0,1	1,07
0,15	1,36
0,2	1,57
0,3	1,69
0,4	1,76
0,5	1,80
0,6	1,83
1	1,72
2	1,49
3	1,27
6	0,97
12	0,46
24	0,27
48	0,19
72	0,12
96	0,09
120	0,05
144	0,03

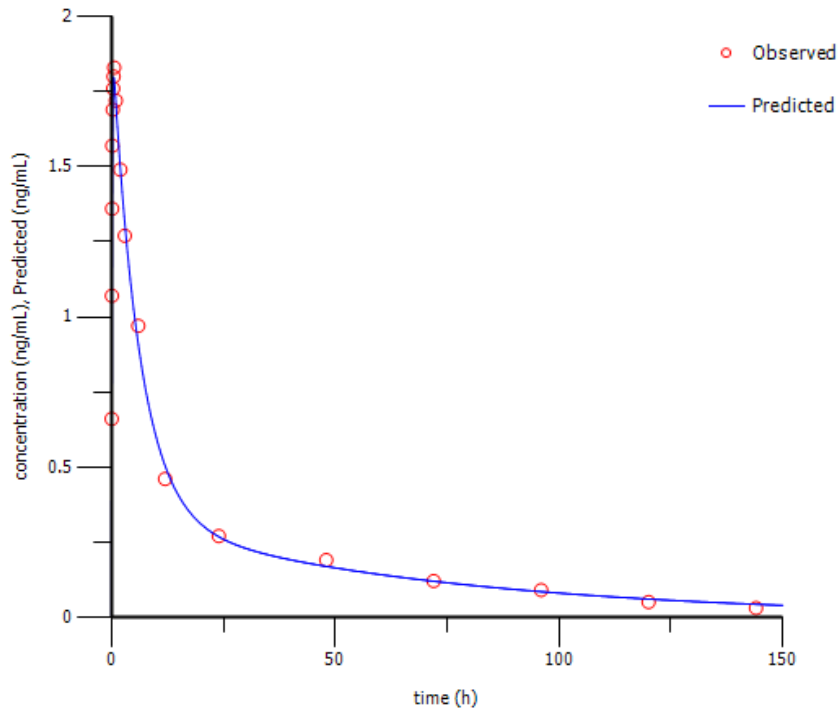
$\beta = \dots\dots\dots 1/h$

$t_{1/2} = \dots\dots\dots h$

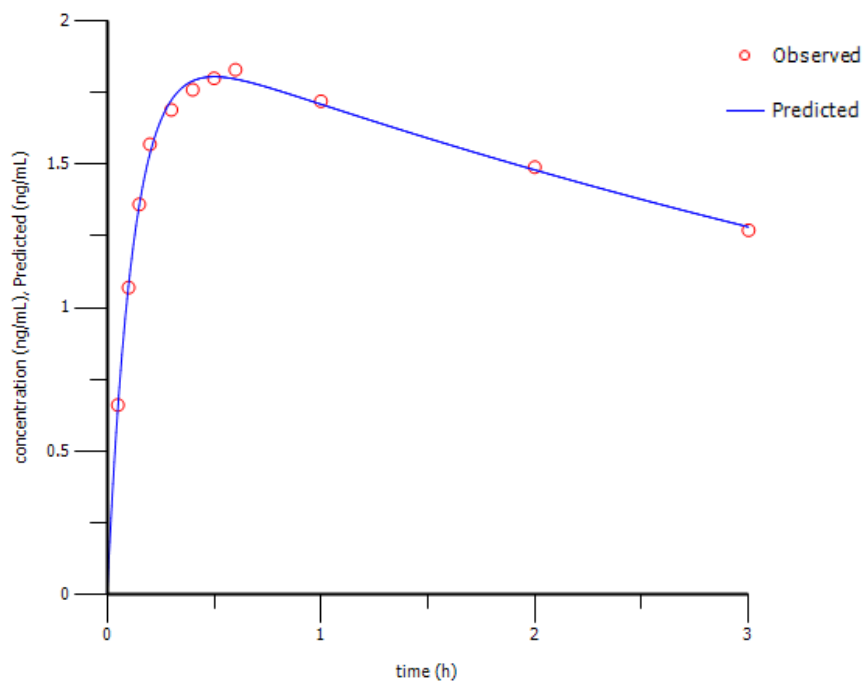
$AUC_T = \dots\dots\dots h \cdot ng/ml$

$Cl_T = \dots\dots\dots l/h$

$V_d = \dots\dots\dots l$



12.9. ábra. „X” hatóanyag vérplazmagörbéje egyszeri p.o. bevitelt követően.



12.10. ábra. „X” hatóanyag vérplazmagörbéjének felszívódást ábrázoló szakasza egyszeri p.o. bevitelt követően.

A feladat alapján megállapíthatjuk, hogy „X” hatóanyagoknak hosszú a felezési ideje, de a napi egyszeri adagolást követően a vérplazma koncentrációja gyorsan a terápiás tartomány alá esik, ezért napi többszöri adagolás szükséges.

12.11.2. Ismételt bevétel tervezése

Számítsuk ki „X” hatóanyag fenntartó dózisát, mely napi egyszer alkalmazás mellett 1,55 ng/ml egyensúlyi koncentrációt képes fenntartani a vérben!

$$D = \frac{CL_T \cdot c_{ss} \cdot \tau}{f}$$

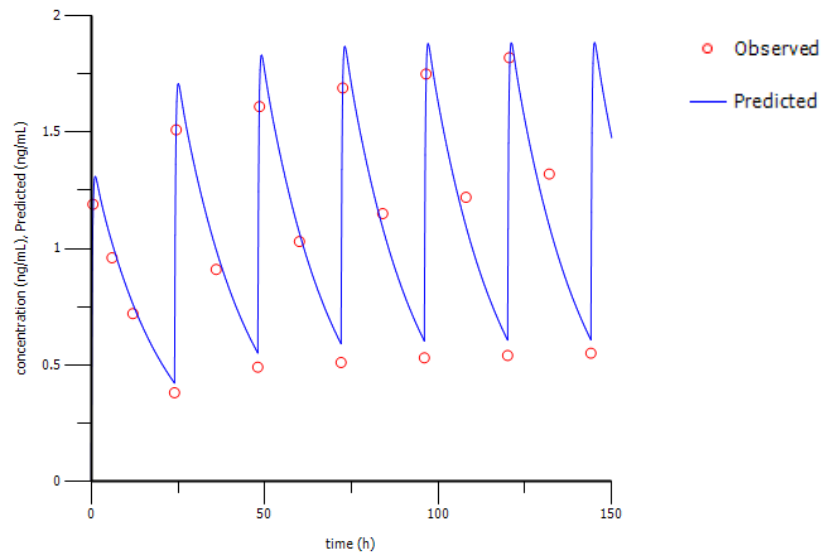
ahol:

f : felszívódott frakció (jelen példában $f=0,7$)

$D = \dots\dots\dots$ mg/ óra

Szerkesszük meg a program segítségével a beteg vérplazma görbét a fenti adagolási rend szerint! Az alábbi időpontokban a következő plazmakoncentrációkat mértük:

idő (h)	plazmakoncentráció (ng/ml)
0,5	1,19
6	0,96
12	0,72
24	0,38
24,5	1,51
36	0,91
48	0,49
48,5	1,61
60	1,03
72	0,51
72,5	1,69
84	1,15
96	0,53
96,5	1,75
108	1,22
120	0,54
120,5	1,82
132	1,32
144	0,55



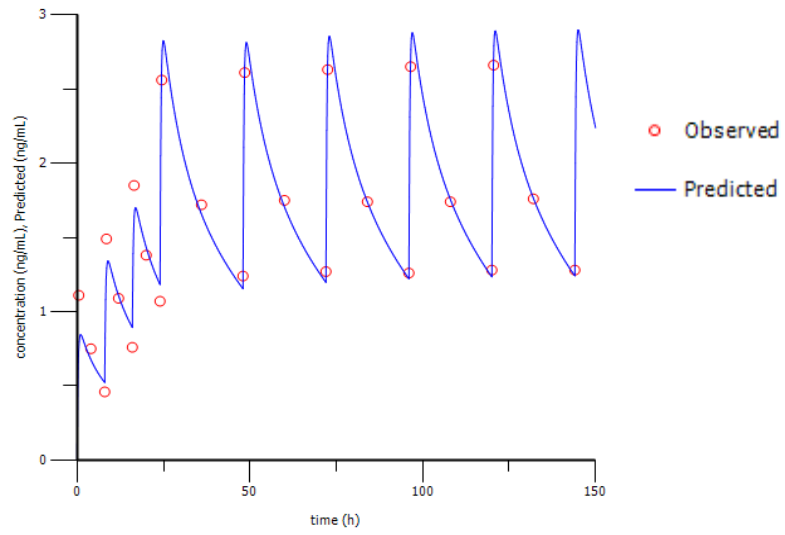
12.11. ábra. „X” hatóanyag vérplazmagörbéje ismételt adagolást követően.

A feladat alapján megállapíthatjuk, hogy „X” hatóanyag esetében túl hosszú idő elteltével érjük csak el a terápiás vérszint tartományt, ezért a terápiát célszerű telítő dózis adagolásával elkezdeni.

12.11.3. Ismételt bevétel tervezése – telítő dózis alkalmazása

A terápia első napján (24 óra alatt) adagoljunk a betegnek 3-szor 0,20 mg „X” hatóanyagot per os, telítő dózisként (8 óránként). Szerkesszük meg a program segítségével a beteg vérplazma görbáját a telítő dózisokkal módosított adagolási rend szerint! Az ábrázoláshoz használjuk az alábbi táblázatban feltüntetett idő- és koncentráció értékeket:

idő (h)	plazmakoncentráció (ng/ml)
0,5	1,11
4	0,75
8	0,46
8,5	1,49
12	1,09
16	0,76
16,5	1,85
20	1,38
24	1,07
24,5	2,56
28	2,01
36	1,72
48	1,24
48,5	2,61
54	1,97
60	1,75
72	1,27
72,5	2,63
84	1,74
96	1,26
96,5	2,65
108	1,74
120	1,28
120,5	2,66
132	1,76
144	1,28

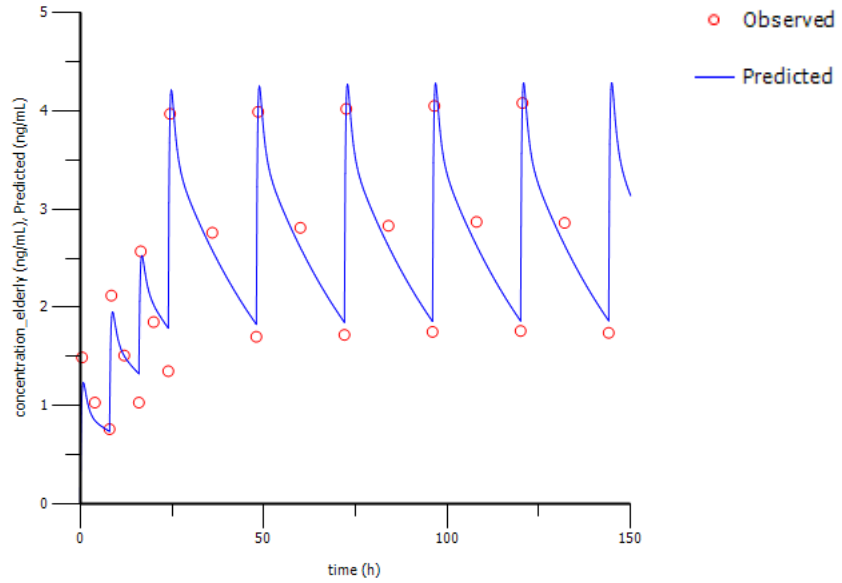


12.12. ábra. „X” hatóanyag vérplazmagörbéje ismételt adagolást követően telítő dózis alkalmazásával.

12.11.4. Ismételt bevétel tervezése – idős beteg

A Phoenix WinNonlin program segítségével a már megadott adagolási rend mellett ábrázoljuk „X” hatóanyag vérplazma görbéjét 78 éves 72 kg-os, 173 cm magas beteg esetén. Mit tapasztalunk?

idő (h)	plazmakoncentráció (ng/ml) (idős beteg)
0,5	1,49
4	1,03
8	0,76
8,5	2,64
12	1,51
16	1,03
16,5	2,76
20	1,85
24	1,35
24,5	3,97
28	3,41
36	2,76
48	1,70
48,5	3,99
54	3,57
60	2,81
72	1,72
72,5	4,02
84	2,83
96	1,75
96,5	4,05
108	2,87
120	1,76
120,5	4,08
132	2,86
144	1,74

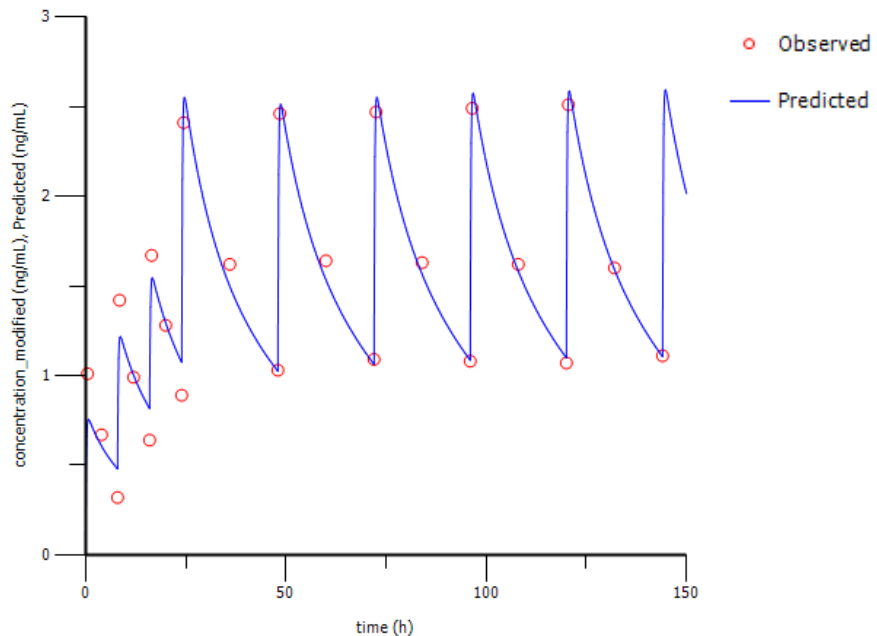


12.13. ábra. „X” hatóanyag vérplazmagörbéje a 78 éves páciens esetén ismételt adagolást követően telítő dózis alkalmazása mellett.

Módosítsuk a korábbi telítő és fenntartó dózisokat, csökkentsük mindkét értéket 45%-kal. Ábrázoljuk a módosításokat követően a vérplazmagörbét! Mit tapasztalunk?

$D_{telitő} = \dots\dots\dots$ mg

$D_{fenntartó} = \dots\dots\dots$ mg



12.14. ábra. „X” hatóanyag vérplazmagörbéje idős páciensben módosított telítő és fenntartó dózisok alkalmazása mellett.

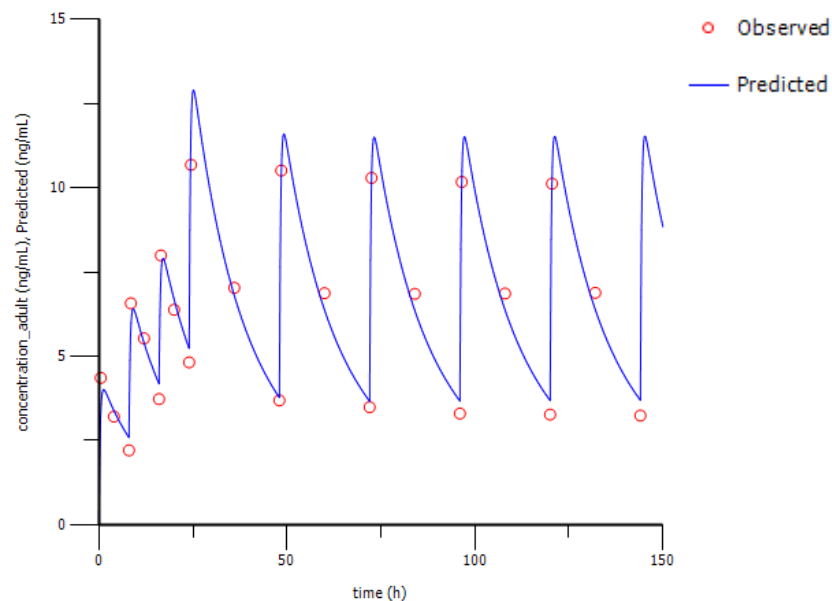
12.11.5. Ismételt bevétel tervezése – gyermek beteg

Tervezze meg „X” hatóanyag adagolását (ChD) egy 2 éves 13,1 kg páciens részére, akinek a testfelszíne 0,52 m². (Az előző adagolási rend 70 kg-os, 1,8 m² testfelszínű felnőttre vonatkozik.) Korrigáljuk mind testfelszín, mind testtömeg alapján a telítő és fenntartó dózisokat és a program segítségével ábrázoljuk a vérplazma görbéket! Mondjon véleményt, melyik korrekció a megfelelőbb?

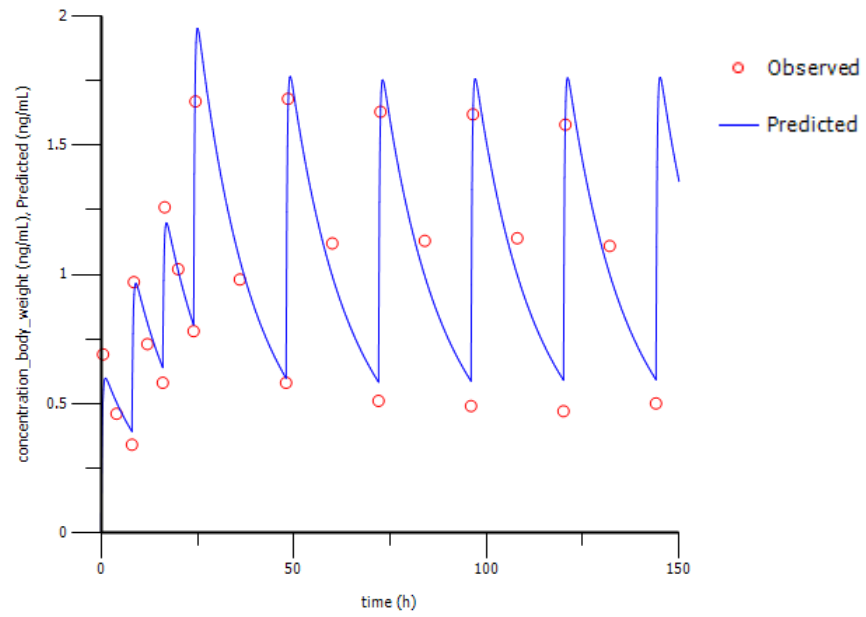
$$ChD = \frac{\text{gyermek testtömege}}{\text{felnőtt testtömege}} \cdot \text{felnőtt dózis}$$

$$ChD = \frac{\text{gyermek testfelszíne}}{\text{felnőtt testfelszíne}} \cdot \text{felnőtt dózis}$$

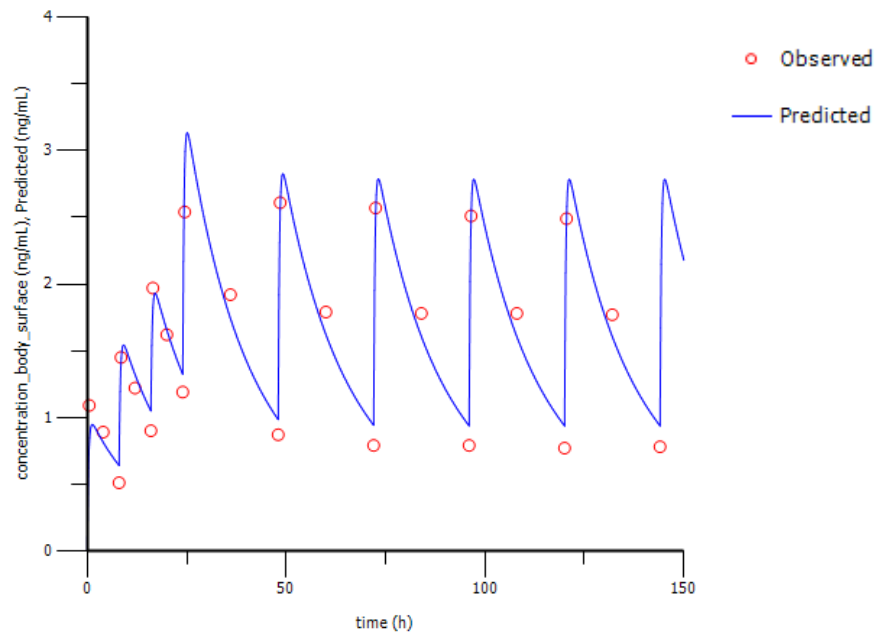
	Felnőtt dózis	ChD testtömegre korrigálva	ChD testfelszínre korrigálva
Telítő dózis			
Fenntartó dózis			



12.15. ábra. „X” hatóanyag vérplazmagörbéje gyermekben felnőtt dózisok alkalmazása mellett.



12.16. ábra. „X” hatóanyag vérplazmagörbéje gyermekben testtömegre korrigált dózisok adagolása mellett.



12.17. ábra. „X” hatóanyag vérplazmagörbéje gyermekben testfelszínre korrigált dózisok adagolása mellett.

12.12. Ellenőrző kérdések:

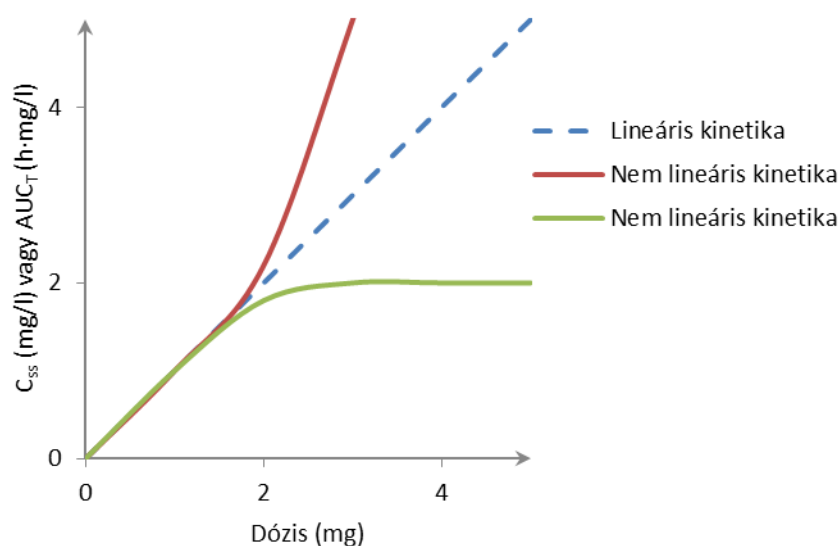
1. Hogyan befolyásolja az elhízás (a magasabb zsírszövet arány) a lipidoldékony farmakonok kinetikáját?
2. Az időskor hogyan befolyásolhatja a hatóanyagok felszívódását, hogyan változnak a felszívódás paraméterei?
3. Válassza ki az igaz állításokat! (többszörös választás)
 - A. Születést követően az oxidációs folyamatok kisebb aktivitásúak, mint felnőttekben.
 - B. A fázis I. enzimek a 2 éves korban érik el a felnőtt szervezetre jellemző szinteket.
 - C. A szulfát konjugáció újszülöttekben csökkent mértékű.
 - D. A glükuronidáció újszülöttekben csökkent aktivitású.
 - E. Az alkohol-dehidrogenáz csak az 5. életév körül éri el a felnőttekre jellemző aktivitást.
4. Számítsa ki egy 2 éves 87 cm magas, 12,7 kg súlyú kisfiúnak szükséges teofillin adagot, ha a felnőttek (70 kg, 170 cm) napi adagja 250 mg!
5. Írjon 2 példát, hogyan alakul a gyógyszerek metabolizmusa a nemi különbségek függvényében!
6. Hogyan befolyásolja a várandósság a gyógyszerek megoszlását?
7. Válassza ki a vesebetegséget kísérő farmakokinetikai változásokat jellemző igaz állításokat! (többszörös választás)
 - A. A vesekárosodás mértékét a kreatinin clearance alapján lehet meghatározni.
 - B. A vesén keresztül eliminálódó hatóanyagok eliminációs felezési ideje lecsökken, ezáltal a hatóanyag gyorsabban ürül a szervezetből.
 - C. A *GFR* nem változik.
 - D. A vizelettel ürülő hatóanyagok eliminációja csökken.
 - E. A vesekárosodás mértékének függvényében megemelkedhet az adott hatóanyag plazmakoncentrációja.
8. Írjon 1 példát, hogyan befolyásolhatja az acetilálás sebessége a hatóanyagok kinetikáját!
9. Írjon 2 példát, hogyan befolyásolhatja a dohányzás különböző hatóanyagok kinetikáját!
10. Hogyan befolyásolja zsírdús ételek fogyasztása a zsírdékony vegyületek belekből történő felszívódását?

13. Nem lineáris farmakokinetika

Az eddigiekben tárgyalt farmakokinetikai folyamatok eliminációja elsőrendű kinetikát követ. Elsőrendű elimináció esetén a plazmakoncentráció - idő görbe eliminációs szakasza exponenciálisan csökken, ami azt jelenti, hogy az elimináció mértéke arányos a mindenkori plazmakoncentrációval (minél nagyobb a koncentráció, annál nagyobb az elimináció mértéke, minden egyes felezési idő alatt az aktuális koncentráció feleződik). Ebben az esetben a felezési idő, az eliminációs sebességi állandó, a megoszlási térfogat és az egésztest clearance értéke állandó marad a dózis változtatásával. A plazmakoncentráció és a görbe alatti terület pedig egyenes arányban változik, ha a dózist változtatjuk. A hatóanyagok 95%-a elsőrendű kinetika szerint eliminálódik az alkalmazott terápiás koncentrációknál. A farmakológiában az elsőrendű kinetika szerint lejátszódó folyamatokat lineáris farmakokinetikai folyamatnak nevezzük, mivel az elimináció sebessége a hatóanyag koncentrációjával arányos. Ennek egy másik elnevezése a dóziszfüggetlen kinetika, utalva arra, hogy a kinetikai paraméterek nem változnak a dózis változtatásával.

Azonban vannak olyan hatóanyagok, amelyeknél a plazmakoncentráció a vártnál nagyobb vagy kisebb mértékben változik a dózis növelésével (13.1. ábra). A nem lineáris farmakokinetika oka valamely enzim katalizált vagy carrier mediált folyamat átmeneti telítődése, ilyenek a felszívódás, plazmafehérjékhez való kötődés, metabolizmus vagy az aktív tubuláris transzport. Telítődéskor a folyamatok rendűsége elsőrendűről nulladrendűvé válik. A nem lineáris vagy dóziszfüggő farmakokinetika általában túladagoláskor fordul elő, de néhány hatóanyagra terápiás adagoknál is jellemző.

Ha egy hatóanyag felszívódása carrier molekulák által történik és a felszívódás helyén a hatóanyag koncentrációja eléri azt az értéket, ahol a folyamat a carrier molekulák véges száma miatt telítődik, akkor a felszívódás mértéke nem nő tovább a dózis további növelésével. Ilyen esetben a plazmakoncentráció és az AUC_T az egyenes arányosságnál kisebb mértékben növekszik a dózis növelésével. Erre példa a per os adagolt amoxicillin, ami aktív és facilitált transzporttal szívódik fel a gasztrointesztinális traktusból.



13.1. ábra. A görbe alatti terület (AUC_T) és az egyensúlyi plazmakoncentráció (c_{ss}) dóziszfüggése lineáris és nem lineáris farmakokinetika esetén.

Ha a plazmafehérjékhez való kötődés vagy a vesetubulusokban az aktív reabszorpció egy bizonyos hatóanyag koncentráció felett telítődik és eléri a maximális kapacitását, akkor a további dózisznövelés következtében az elimináció mértéke nő, az AUC_T pedig az egyenes arányosságnál kisebb mértékben növekszik. A dizopiramid terápiás koncentrációknál is telíti a vérplazma fehérjét, ami a megoszlási térfogat növekedését eredményezi a dózis növelésével.

Ha az eliminációs folyamatok (metabolizmus vagy aktív szekréció) valamelyike a telíthető, akkor az eliminációs kapacitás telítődése után a további dózisznövelés hatására az elimináció mértéke nem növekszik, emiatt a Cl_T értéke csökken, ami az egyensúlyi plazmakoncentráció és az AUC_T érték aránytalanul nagy növekedéséhez vezet. Ilyen hatóanyag a dicloxacillin, amely aktív szekréciója telíthető folyamat, vagy az acetilszalicilsav, etanol és a fenitoin, amelyek metabolizmusa telítődik terápiás koncentrációknál.

A nem lineáris farmakokinetika esetében a terápiás dózist más összefüggésekkel kell számolni, mint amelyeket az eddigiek során megismertünk.

13.1. A Michaelis-Menten kinetika

A dózisfüggő folyamatokat a Michaelis-Menten kinetika segítségével értelmezhetjük, amelyet az metabolizmus példáján mutatuk be. Egy enzimek által katalizált folyamat általánosan a következő egyenlettel írható le:



Az enzim (E) az átalakítandó hatóanyaggal, azaz a szubsztráttal (S) egy intermedier komplexet képez (ES), ez a lépés gyors és reverzibilis. Ezután az ES komplex szétválik, a szubsztrát terméké (P) alakul és az enzim regenerálódik. A termék képződése a lassú, sebesség-meghatározó lépés és a folyamat irreverzibilis. A reakció sebessége az időegység alatt átalakult szubsztrát mennyiségével egyenlő:

$$v = \frac{d[S]}{dt} = \frac{v_{max} \cdot [S]}{K_M + [S]}$$

ahol v_{max} a maximális reakciósebesség, a metabolizáló enzimek maximális kapacitása, az időegység alatt eliminálódó hatóanyag maximális mennyisége [mg/h], K_M a Michaelis-Menten állandó [mg/l], $[S]$ a szubsztrát koncentráció [mg/l].

A hatóanyag pontos koncentrációja a metabolizmus helyén nem ismert, de mivel a vérkeringés szállítja a farmakont a májba, feltételezhetjük, hogy a szubsztrát koncentráció egyenlő a hatóanyag plazmakoncentrációjával:

$$v = \frac{d[S]}{dt} = \frac{dc_p}{dt} = \frac{v_{max} \cdot c_p}{K_M + c_p}$$

Ha ábrázoljuk a reakciósebesség koncentráció függését, tipikus telítési görbét kapunk (13.2. ábra). Kezdetben a reakció sebessége a hatóanyag koncentrációval arányos módon növekszik, majd ez a növekedés lelassul, magas szubsztrát koncentrációknál egy maximum értékhez tart és ezt elérve nem növekszik tovább. Ekkor az összes enzim molekula enzimszubsztrát komplex formájában van jelen, az enzimek kapacitása telítődött, a rendszer a maximális reakciósebességgel (v_{max}) működik.

Vizsgáljuk meg, mekkora a hatóanyag koncentrációja a maximális reakciósebesség felénél. Ekkor írhatjuk, hogy $v_{max} = 2$ és $v = 1$:

$$1 = \frac{2 \cdot c_p}{K_M + c_p}$$

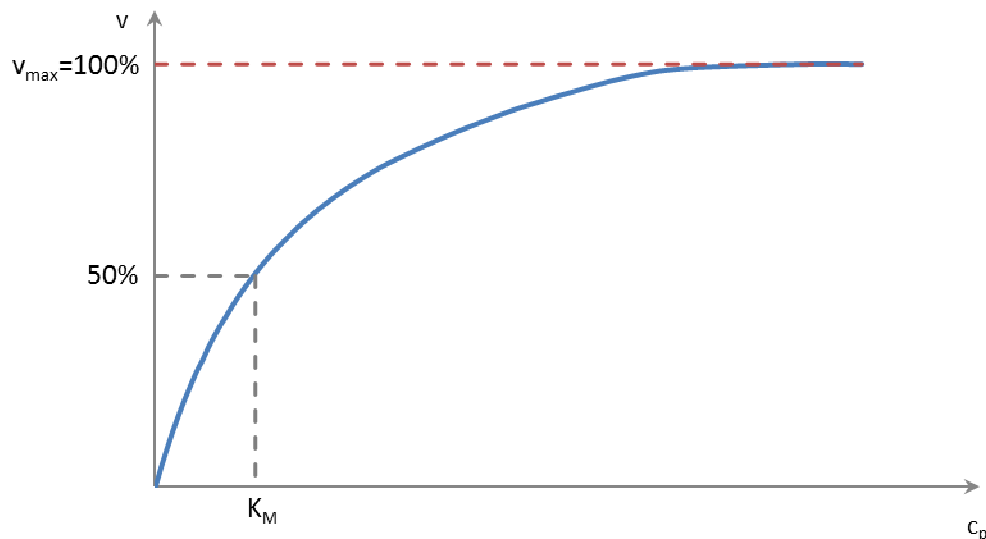
Átrendezve az egyenletet:

$$\begin{aligned} K_M + c_p &= 2 \cdot c_p \\ K_M &= c_p \end{aligned}$$

Tehát a Michaelis-Menten állandó (K_M) azt a hatóanyag koncentrációt jelenti, amelynél a reakció sebessége a maximális reakciósebesség 50%-a.

Alacsony szubsztrát koncentrációknál a Michaelis-Menten állandó sokkal nagyobb, mint az aktuális hatóanyag koncentráció ($c_p \ll K_M$). Ekkor a c_p a nevezőben elhanyagolható és a reakciósebesség a következőképpen alakul:

$$v = \frac{v_{max} \cdot c_p}{K_M} = \frac{v_{max}}{K_M} \cdot c_p = k' \cdot c_p$$



$$c_p \ll K_M$$

$$v = \frac{v_{max} \cdot c_p}{K_M} = k' \cdot c_p$$

Elsőrendű kinetika

$$K_M \ll c_p$$

$$v = \frac{v_{max} \cdot c_p}{c_p} = v_{max}$$

Nulladrendű kinetika

13.2. ábra. A reakciósebesség függése a hatóanyag plazmakoncentrációjától.

Mivel v_{max} és K_M értéke állandó, így a hányadosuk (k') is állandó. A Michaelis-Menten állandóhoz képest elhanyagolhatóan alacsony szubsztrát koncentrációknál tehát a reakció sebessége egyenesen arányos a hatóanyag koncentrációjával. A reakció a szubsztrátra nézve elsőrendű kinetikát követ. A hatóanyagok nagy részénél a terápiás koncentráció sokkal kisebb, mint a K_M értéke, így az eliminációjuk mindvégig elsőrendű kinetikával történik.

Amikor a hatóanyag koncentrációja jóval magasabb, mint a Michaelis-Menten állandó ($c_p \gg K_M$), a sebességi egyenletben a K_M -et hanyagolhatjuk el a nevezőben:

$$v = \frac{v_{max} \cdot c_p}{c_p} = v_{max}$$

Ilyenkor nincs több szabad enzim a rendszerben, minden enzim ES komplexbe kerül, a reakció sebessége eléri a maximális értékét és a hatóanyag koncentráció további növelésével a sebesség nem növelhető. Ez azt jelenti, hogy kellően nagy koncentráció tartományban a reakció sebessége nem függ a hatóanyag mennyiségétől, a reakció kinetikája a szubsztrátra nézve nulladrendű. A már említett etanol farmakológiai hatásért felelős koncentrációja jóval a K_M érték felett van, így nulladrendű kinetikával eliminálódik. A fenitoin metabolizmusa pedig terápiás dózisosknál is Michaelis-Menten kinetika szerint megy végbe. A fenitoin és más, kevert kinetikával eliminálódó hatóanyagok fenntartó dózisének kiszámítása az alábbi képlet szerint történik:

$$D = v_{max} \frac{c_{ss}}{c_{ss} + K_M} \tau$$

ahol c_{ss} az egyensúlyi plazmakoncentráció [mg/l].

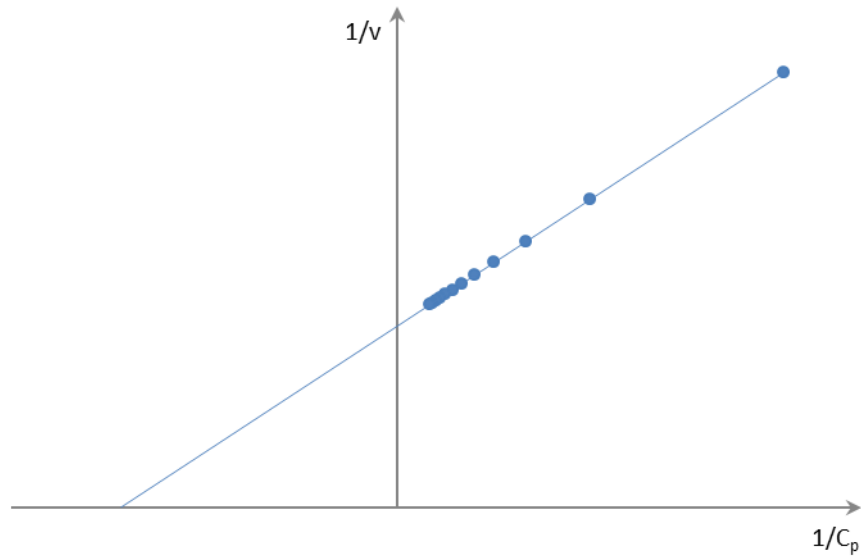
13.1.1. A K_M és a v_{max} grafikus meghatározása

A fő kinetikai paraméterek, tehát a K_M és a v_{max} értékek meghatározása elengedhetetlen az enzim katalizálta folyamatok kinetikájának jellemzéséhez. Számítógépek hiányában a hiperbolához való görbeillesztés igen nehézkes, a nem lineáris összefüggések kiértékelése pontatlan adatokat szolgáltat. Ezért a Michaelis-Menten kinetika sebességi alapegyenletének transzformálásával több olyan módszert is kidolgoztak, melyek segítségével egyszerű egyenes illesztéssel meghatározható a K_M és v_{max} értéke.

A Michaelis-Menten kinetikát leíró egyenlet legelterjedtebb linearizálása a bevezetőiről elnevezett Lineweaver-Burk ábrázolásmód. A transzformáláskor a reakciósebesség egyenletének reciprokát vesszük, így a következő egyenlethez jutunk:

$$\frac{1}{v} = \frac{K_M + c_p}{v_{max} \cdot c_p} = \frac{K_M}{v_{max}} \cdot \frac{1}{c_p} + \frac{1}{v_{max}}$$

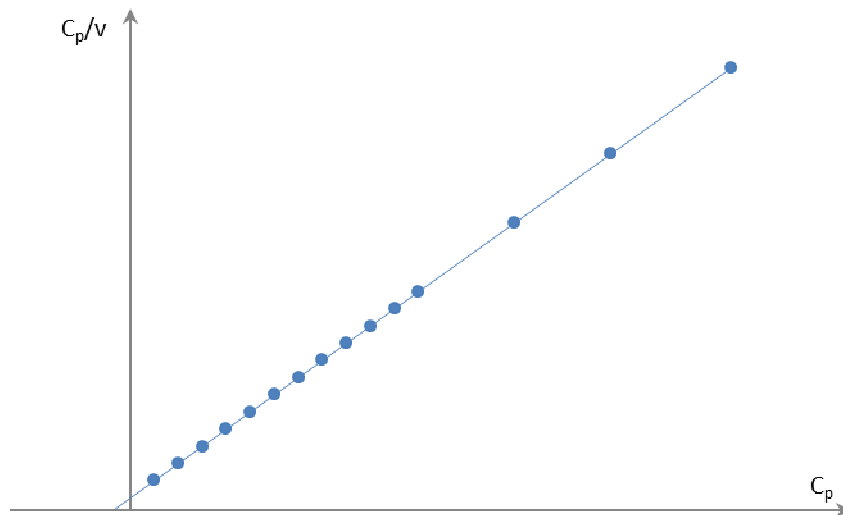
Ha a reakciósebesség reciprokát ábrázoljuk a hatóanyag koncentráció reciproka függvényében, egyenest kapunk (13.3. ábra). Az egyenes meredeksége a $\frac{K_M}{v_{max}}$ hányadossal egyenlő, a tengelymetszete pedig $\frac{1}{v_{max}}$. A kettős reciprok ábrázolásmód miatt azonban nem egyenletes ponteloszlást kapunk, a legkisebb szubsztrát koncentrációkhoz tartozó éppen ezért a legnagyobb mérési hibával meghatározott legkisebb sebességértékek lesznek a legnagyobb számértékű mérési adatok, ami az egyenes illesztéskor komoly hibákhoz vezethet.



13.3. ábra. Lineweaver-Burk ábrázolásmód.

$$\frac{c_p}{v} = \frac{K_M}{v_{max}} + \frac{1}{v_{max}} \cdot c_p$$

A $\frac{c_p}{v}$ hányadost ábrázolva a c_p függvényében egy egyenest kapunk, aminek a tengelymetszete $\frac{K_M}{v_{max}}$ és a meredeksége $\frac{1}{v_{max}}$. Ez a módszer egyenletes ponteloszlást biztosít, így az egyenes illesztés pontosabb eredményre vezet, mint a Lineweaver-Burk ábrázolás (13. 4. ábra).



13.4. ábra. Hanes-Woolf (Hanes-Langmuir) ábrázolásmód.

13.2. Számítógépes feladat

Számos hatóanyag kevert, vagy nem lineáris kinetika szerint eliminálódik, ami azt jelenti, hogy a hatóanyag kiürülése a szervezetből kis dózisok esetén elsőrendű kinetikát követ, magas dózisoknál pedig az elimináció kinetikája nulladrendűre változik. Ilyen esetekben fontos ismerni azt a hatóanyag koncentrációt, ahol a kinetika rendűsége megváltozik. A várttól eltérően alakuló elimináció miatt a korábbiakban megismert összefüggés nem alkalmazható az ismételt adagolás kiszámítására. A telíthető elimináció kinetikája a Michaelis-Menten modell segítségével értelmezhető és ez alapján megtervezhető a helyes gyógyszeradagolás.

13.2.1. A hatóanyag kinetikai paramétereinek meghatározása

A feladatban példaként szolgáló hatóanyag metabolizmusa telíthető folyamat. Vizsgálja meg a hatóanyag plazmakoncentrációjának és kinetikai paramétereinek alakulását 100 mg, 400 mg és 1000 mg egyszeri orális dózis beadása után és töltsse ki az alábbi táblázatot.

Kinetikai paraméter	A hatóanyag dózisa		
	100 mg	400 mg	1000 mg
k_e (1/h)			
$t_{1/2}$ (h)			
AUC_T (h·mg/l)			
Cl_T (l/h)			
Cl_R (l/h)			

Miben tér el egymástól a három különböző dózishoz tartozó plazmagörbe alakja?
Hogyan változik a hatóanyag eliminációs felezési ideje a dózis növelésével?
Milyen összefüggést vesz észre görbe alatti területek és a dózisok között?
Hogyan változik a hatóanyag egésztest clearance értéke a növekvő dózisokkal?
Változik-e a hatóanyag renális clearance értéke a dózis változtatásával?
Hogyan értelmezi ezeket a megállapításokat?

13.2.2. Ismételt adagolás tervezése elsőrendű elimináció szerint

Számolja ki a hatóanyag ismételt adagolásának dózisát a már korábban megismert képlettel, ha 15 mg/l egyensúlyi koncentrációt szeretnének fenntartani a betegben hat napon keresztül. A számoláshoz használja a 400 mg-os dózisonál kapott kinetikai paramétereiket.

A hatóanyag fenntartó dózisa

$D = \dots\dots\dots$ mg/24 óra

Készítse el a WinNonlin program segítségével a hatóanyag plazmagörbéjét.

Határozza meg a hatóanyag terápiás tartományát:

minimális effektív koncentráció: $\dots\dots\dots$ mg/l

maximális tolerálható koncentráció: $\dots\dots\dots$ mg/l

Mondjon véleményt az elsőrendű eliminációt feltételező adagolásról! Megfelelő-e így a terápia, vagy tudna kedvezőbbet javasolni?

13.2.3. Ismételt adagolás számítása Michaelis-Menten kinetika szerint

A Michaelis-Menten kinetika szerint eliminálódó hatóanyagok esetén az ismételt adagolás számításához új kinetikai paraméterekre van szükség:

$$v_{max} = 18 \text{ mg/h}$$

$$K_M = 5.7 \text{ mg/l}$$

$$c_{ss} = 15 \text{ mg/l}$$

A fenntartó adag számolása a következő képlet alapján történik:

$$D = v_{max} \cdot \frac{c_{ss}}{c_{ss} + K_M} \cdot \tau$$

ahol v_{max} : a hatóanyag metabolizmusának maximális sebessége [mg/h], K_M a Michaelis-Menten állandó [mg/l], c_{ss} az egyensúlyi plazmakoncentráció [mg/l].

Michaelis-Menten kinetika szerint számolt fenntartó dózis:

$$D = \dots\dots\dots \text{ mg/24 h}$$

Készítse el a plazmagörbét a WinNonlin program segítségével és mondjon véleményt a terápiáról.

13.2.4. Telítő dózis alkalmazása

Mivel a kívánt egyensúlyi koncentráció a 3. pontban számolt fenntartó dózis adagolásával csak lassan érhető el, kezdje a terápiát telítő dózissal. Adjon a betegnek a terápia első napján 700 mg hatóanyagot, 12 órás időintervallumokban, majd folytassa a kezelést a 3. pontban kiszámolt fenntartó adagolással.

Módosítsa a mintavételi időpontokat a telítő dózis beadási idejének megfelelően.

Vizsgálja meg a telítő adagolással kiegészített plazmagörbét és mondjon erről is véleményt.

13.3. Ellenőrző kérdések:

1. Mit jelent az elsőrendű kinetika szerint történő elimináció?
2. Hogyan változnak a kinetikai paraméterek (felezési idő, az eliminációs sebességi állandó, a megoszlási térfogat és az egésztest clearance) a dózis változtatásával elsőrendű kinetika szerint történő elimináció esetén?
3. Hogyan változik a görbe alatti terület (AUC_T) és az egyensúlyi plazmakoncentráció (c_{ss}) a dózis növelésével elsőrendű elimináció esetén?
4. Mit jelent a nulladrendű kinetika szerint történő elimináció?
5. Hogyan változik a görbe alatti terület (AUC_T) és az egyensúlyi plazmakoncentráció (c_{ss}) a dózis növelésével nulladrendű elimináció esetén?
6. Mik a nem lineáris kinetikai lehetséges okai?
7. Hogyan változik a görbe alatti terület (AUC_T) a dózis növelésével, ha a hatóanyag metabolizmusa a telíthető folyamat?
8. Mi a Michaelis-Menten állandó?
9. Hogyan alakul az enzimkatalizálta reakciók sebessége magas hatóanyag koncentrációknál ($c_p \gg K_M$)?
10. Milyen módszereket ismer a K_M és a v_{max} kinetikai paraméterek grafikus meghatározására? Melyik módszer alkalmazható nagyobb pontossággal és miért?

14. A Phoenix WinNonlin program használatának rövid ismertetése

A biofarmácia gyakorlati kurzus során a farmakokinetikai adatok elemzése Certara® Phoenix® platform WinNonlin program segítségével történik. A gyártó megfogalmazása szerint a Phoenix WinNonlin szoftver egyike a világon széles körben alkalmazott farmakokinetikai programcsomagnak, ipari standard a PK/PD modellezés és szimuláció tekintetében. Azt gondoljuk, hogy a program még ily alapszintű megismerése is növelheti a végzett hallgatóink versenyképességét az munkaerőpiacon.

A Certara® Phoenix® platform összetettsége miatt a gyakorlatok során csak arra törekszünk, hogy a hallgató az alapvető farmakokinetikai funkcióit sajátítsa el.

Ebbe a rövid fejezetben egy intravénás bolusban alkalmazott hatóanyag kinetikai paramétereinek meghatározását mutatjuk be. A segédanyag alapos áttanulmányozását és végrehajtását követően a hallgató képes lesz a Phoenix WinNonlin szükséges funkcióit felhasználni.

Sajnos a szoftver nem rendelkezik magyar nyelvi környezettel, így angol nyelvű felületet fogjuk ismertetni. A magyar nyelv hiánya magával von egy nagyon fontos következményt is: az adatok megadása során a tizedes jegyek elválasztására pontot (.) kell használni, tizedes vessző alkalmazásakor a program futási hibát jelez. E mellett a számítógép operációs rendszerében (Windows 7 vagy 8) is át kell állítani a tizedes jegyek elválasztására szolgáló jeget vesszőről (,) pontra (.). Ennek elmulasztása szintén hibajelzéshez vezet.

14.1. Új projekt létrehozása

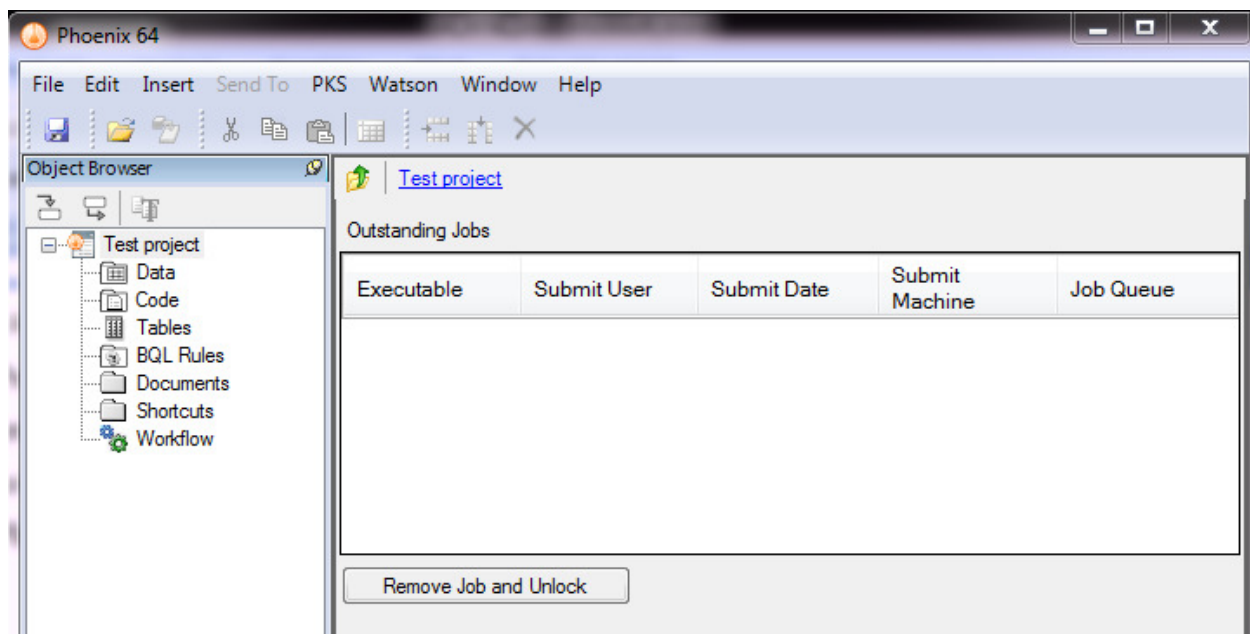
A projekt magában foglalja az összes adatot, a modellezéshez/szimulációhoz szükséges bináris állományokat és a felhasználó által írt programkódokat is. A projekt kiemelkedő előnye, hogy könnyen áttekinthetővé és elmenthetővé teszi még a komplex vizsgálatokat is. Az egyes projektek elmentése projekt fájlokba történik, melyek kiterjesztése *.phxproj.

A Phoenix projekt a következő összetevőket tartalmazza (mivel a program angol nyelvű, ezért az egyes funkciók ismertetése során az angol megnevezéseket adjuk meg, ezt követi a magyar megfelelője):

- „Data” mappa (Adat könyvtár) a munkalapok, táblázatok számára
- „Code” mappa (Program kód könyvtár) – a félév során nem használjuk
- „BQL rules” (BQL szabályok) – a félév során nem használjuk
- „Documents” mappa (Dokumentumok mappa) – a projekthez társuló dokumentumok tárhelye, a félév során nem lesz rá szükség
- „Workflow” mappa a különböző eljárások, modellek számára

Új projekt létrehozásának a lépései:

1. Indítsa el a Phoenix platformot Windows Start menüjéből: válassza ki a Pharsight mappát majd kattintson a Phoenix ikonra. A program elindítható az asztalra kihelyezett Phoenix ikonra történő dupla kattintással is.
2. Hozzon létre új projektet a File menüben (File/New Project) vagy nyomja le a Ctrl+N billentyű kombinációt. Ezt követően adjon nevet a projektnek, pl. **Test project** (14.1. ábra). Az esetleges problémák elkerülése miatt használjunk ékezet nélküli karaktereket. Mentse el - a még üres - projektet. A mentett fájl neve a projekt nevével egyezik meg, ha nem írjuk át.



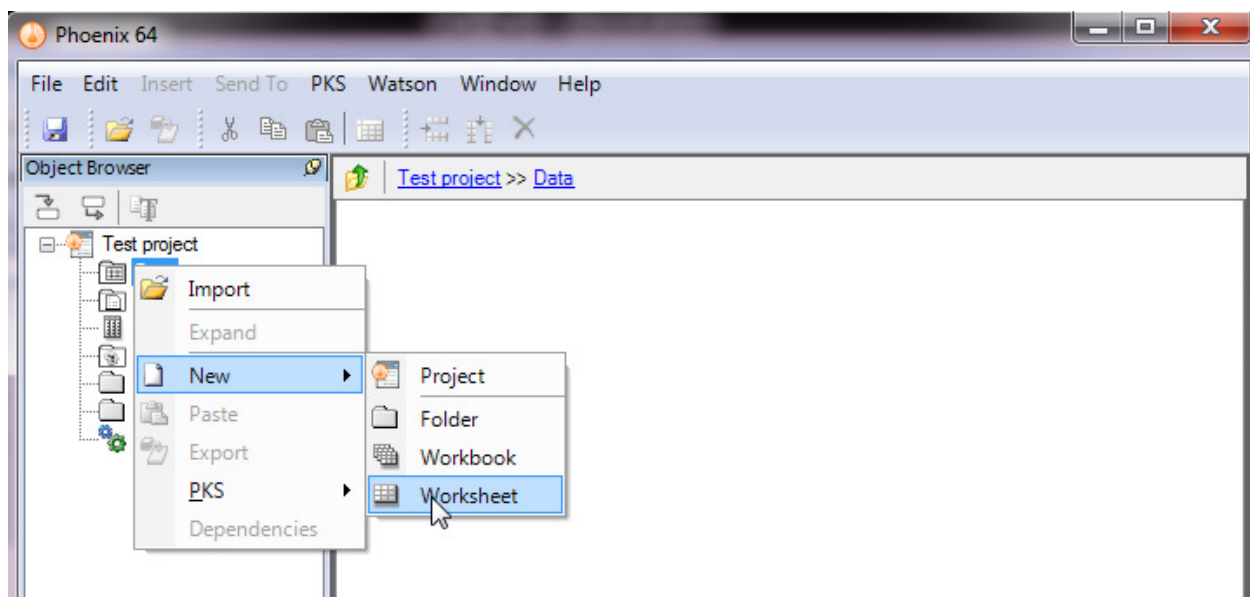
14.1. ábra. Új projekt létrehozása.

14.2. Adat táblák létrehozása

Tanulmányaink során – egy-két kivételtől eltekintve – farmakokinetikai adatok elemzését végezzük el, melyek általában idő és koncentráció adatpárookra épülnek. Ennek megfelelően az első lépésben ezen adatpárokat kell megadnunk. Ez történhet kézi bevittel, más programokból (pl. MS Excel) történő másolással, vagy egyéb fájlokból importálással. Mi minden esetben a kézi bevittet fogjuk alkalmazni.

Ahogy az előző alfejezetben említettük, adatainkat a Data mappában tárolhatjuk.

1. Első lépésként hozzuk létre a szükséges munkalapokat. Klikkeljünk a Data mappára jobb egérgombbal, majd válasszuk a New/Worksheet opciót (14.2. ábra).



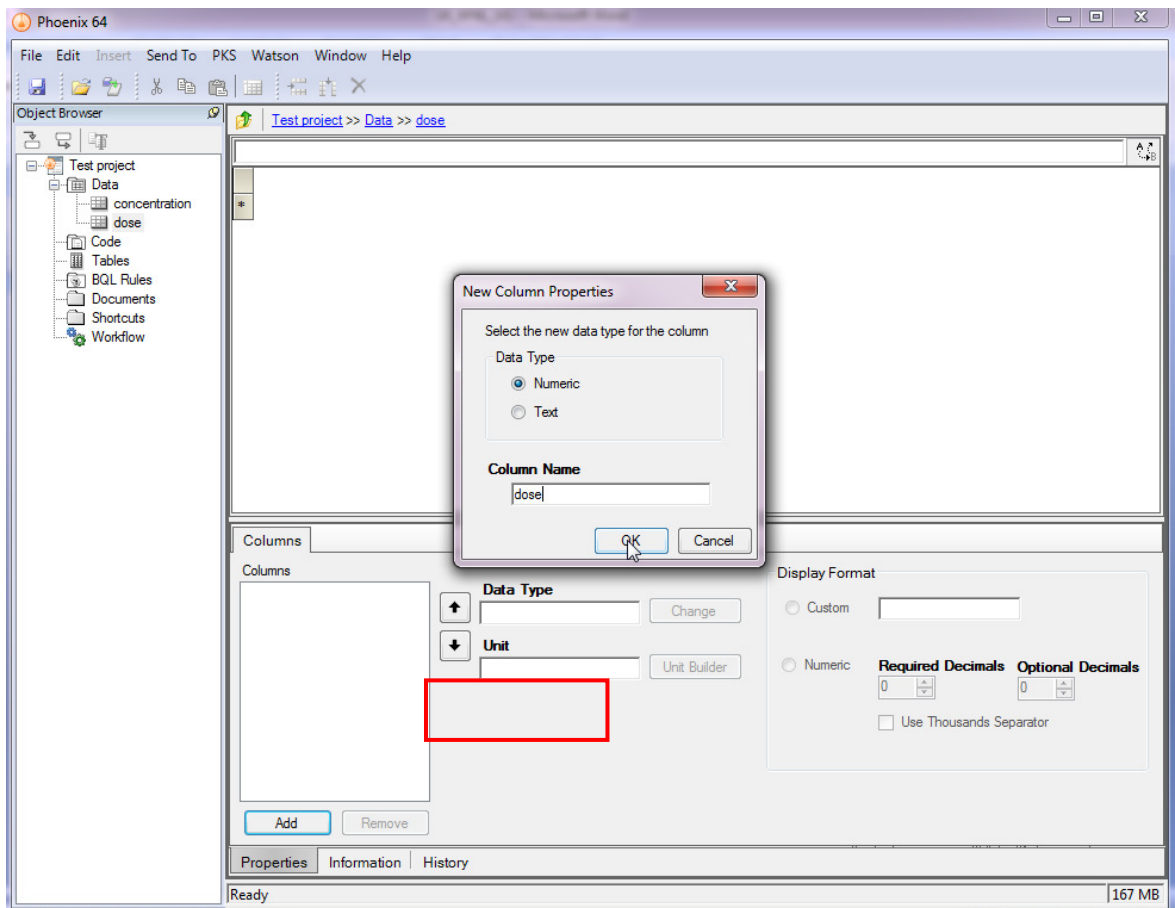
14.2. ábra. Új munkalap létrehozása.

2. Nevezzük el a munkalapot (pl. **dose**) az igényeinknek/feladatnak megfelelően. Farmakokinetikai elemzések során legalább két munkalapra van szükségünk. Az egyikben a hatóanyag dóziséval kapcsolatos információkat, a másikban pedig az idő – koncentráció adatpárokat tároljuk.
3. Hozzon létre egy másik munkalapot a 2. lépés ismétlésével és nevezze el (pl. **concentration**).

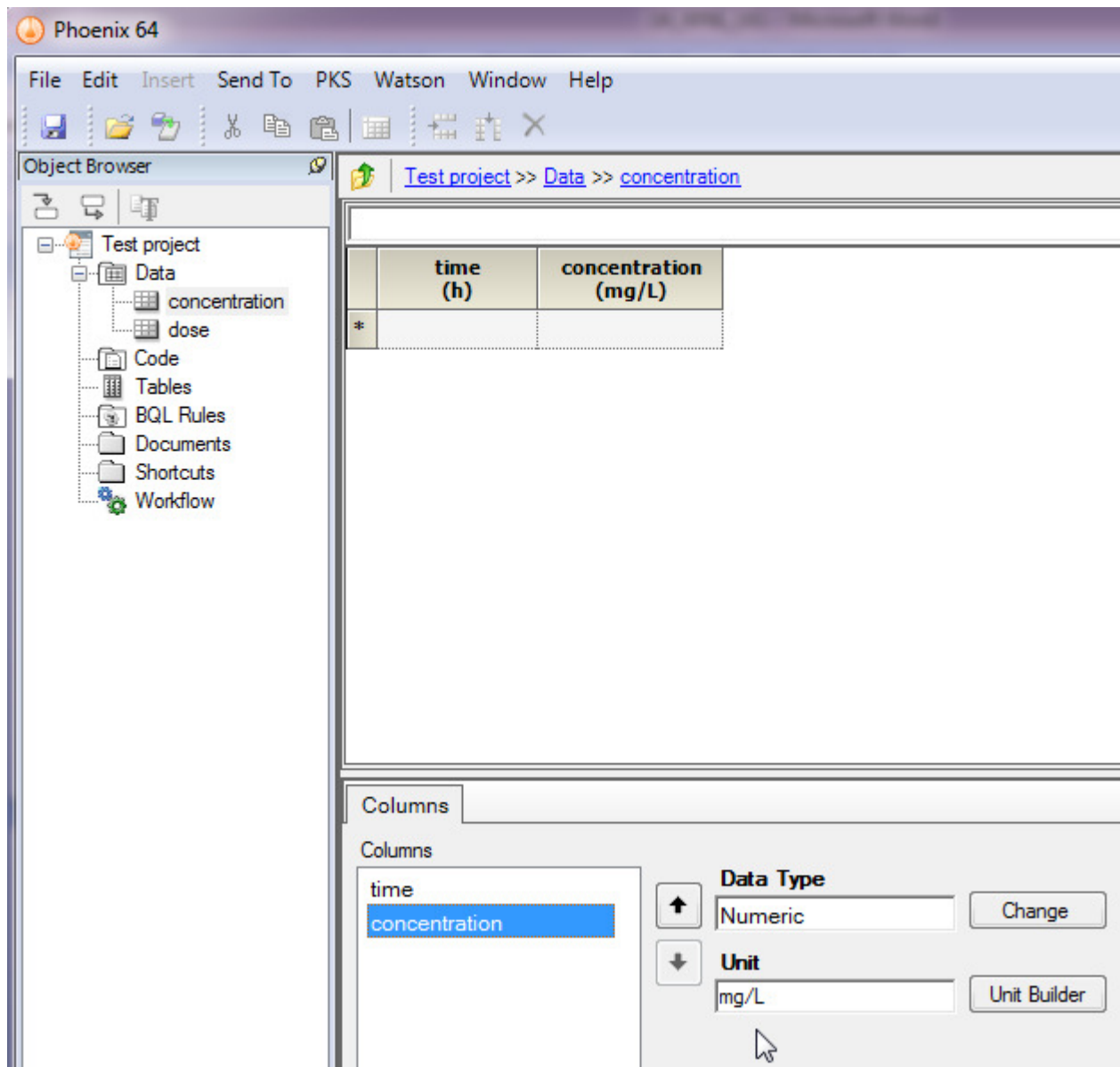
14.3. Adatok megadása – táblázat oszlopainak létrehozása

A munkalapok létrehozása után az adatok megadása következik. Ehhez elsőként adat oszlopokat kell létrehoznunk a munkalapokon belül.

1. Kiklikkeljen a **dose** nevű munkalapra, majd tanulmányozza a jobb oldali alsó panelt. Itt található az egyes oszlopok specifikációit. Mivel még nem hoztunk létre egyetlen oszlopot sem, minden mező üres.
2. Kiklikkeljen a **Columns** mező alatt található **Add** gombra, majd a megjelenő ablakban válassza ki az oszlop adatainak típusát (szöveg/szám) és adja meg az oszlop nevét, pl. **dose** (14.3. ábra) és kiklikkeljünk az **OK** gombra. Ezt követően adjuk meg a létrehozott oszlopban szereplő adatok mértékegységét a **Columns** mezőtől jobbra, a **Data Type** mező alatt lévő **Unit** mező kitöltésével (pl. **mg**). A vizsgálat szempontjából az is fontos, hogy a hatóanyag mikor került beadásra, így a dózist tartalmazó oszlop mellett egy időpont(okat) tartalmazó oszlop létrehozása is szükséges. Ezért ismételjük meg a 2. lépést azzal a különbséggel, hogy az oszlop neve **time**, a mértékegység pedig **h** (óra) legyen (14.4. ábra). Az oszlop neveinek helyes megválasztása lehetővé teszi az adatok automatikus társítását a kiválasztott modellben. Például a **concentration** helyes, míg a **cc**. nem. Természetesen megtehetjük, hogy tetszőlegesen nevezzük el az oszlopainkat, de ekkor saját magunk kell az adatok társítását elvégezni (ld. később).



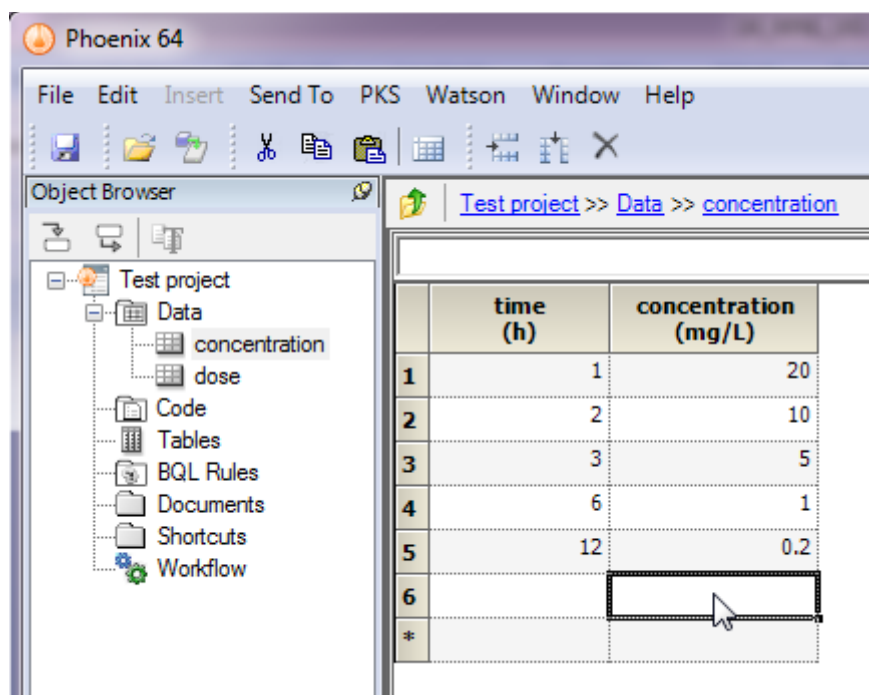
14.3. ábra. Oszlop hozzáadása a kiválasztott munkalaphoz.



14.4. ábra. A koncentráció – idő adatpárokat tartalmazó munkalap oszlopainak helyes elnevezése.

14.4. A szükséges adatok bevitele

Ahogy az eddig említettük, az adatokat más programokból másolással, vagy importálással is megadhatjuk, mi azonban kézi bevittel oldjuk meg ezt a feladatot. Kiklikeljük a jobb oldali panel Data mappájában a megfelelő munkalagra (pl. concentration), majd az első oszlop (time) első cellájára klikkelve gépeljük be az első időpontot (14.5. ábra). Másik cellára vagy az **enter** billentyű lenyomásával vagy az egérrel történő klikkeléssel léphetünk. Ügyeljünk arra, hogy tizedes jegyek elválasztása NE vesszővel (,) történjen! A **dose** munkalap kitöltése során –egyszeri bevétel esetén– csak két cella kitöltése szükséges. A **dose** oszlopban adjuk meg a hatóanyag dózisát (pl. 200 mg), majd a **time** oszlopba írunk nullát (0), hiszen a vizsgálat a hatóanyag beadásával veszi kezdetét. Használja a 14.5. ábrán látható adatokat.



14.5. ábra. Adatok kézi bevitele.

Ne felejtse el menteni a munkáját, mivel a program nem tartalmaz automatikus mentés funkciót!.

14.5. A megfelelő PK modell kiválasztása és beállítása

A következő lépés a problémát legjobban leíró modell kiválasztása. Jelen esetben egy rekeszes intravaszkuláris modellt fogunk alkalmazni.

1. A projekt elmentését követően a jobb oldali panelben kattikljen a jobb egérgombbal a **Workflow** mappára, majd navigáljon végig a következő opciókon: **New/WNL Classic Modeling/PK Model**.
2. A Workflow mappában megjelenik egy új modell nevezze el (pl. 1 rekesz iv).
3. Vegye észre, hogy a jobb oldali panel megváltozott, az új modell beállításához szükséges mezők, opciók jelentek meg. A felső ablak a **Setup, Results, és Verification** füleket és a hozzájuk tartozó mezőket tartalmazza. Az alsó ablak a következő fülekre van osztva: **Model Selection, Weighting/Dosing Options, Parameter Options, Engine Settings, and Plots**.
4. Elsőként az alsó ablakban (**Model Selection**) válasszuk ki a megfelelő modellt: 1, IV Bolus (14. 6. ábra). Jobb oldalon a megfelelő doboz modell és a plazmakoncentráció – idő görbe egyenlete látható.

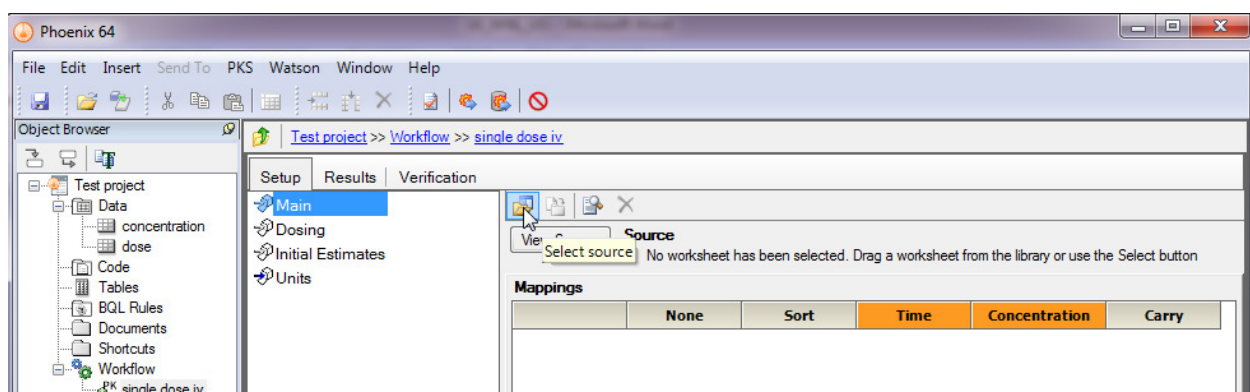
Model Selection							Weighting/Dosing Options		Parameter Options		Engine Settings		Plots	
Selected	Number	Input	Compartments	MicroMacro	LagTime	Elim								
<input checked="" type="checkbox"/>	1	IV-Bolus	1	-	No	1st or								
<input type="checkbox"/>	2	IV-Infusion	1	-	No	1st or								
<input type="checkbox"/>	3	1st Order	1	-	No	1st or								
<input type="checkbox"/>	4	1st Order	1	-	Yes	1st or								
<input type="checkbox"/>	5	1st Order	1	K10=K01	No	1st or								

Clearance
 $C(T) = D/V * \text{EXP}(-K10 * T)$
 Simulation

14.6. ábra. Model Setup fül.

5. A felső ablak **Setup** fülön elvégezhetjük az adatok modellhez rendelését. A bal oldali ablak négy mappát tartalmaz, ezek: **Main**, **Dosing**, **Internal Estimates** és **Units**. A jobb oldali ablak mappánként változik.

a. **Main** mappa: itt választhatjuk ki a modell számára szükséges adatainkat. Az ablak felső sorában négy ikon látható (14.7. ábra) Az első a “**Select source**” funkció. Kiklikeljen rá, majd válassza ki a “**concentration**” munkalapot. Amennyiben az oszlopokat megfelelően nevezte el, az adatok társítása automatikusan megtörténik (narancssárga oszlopok a jobb oldali ablakban) (14.8. ábra). A biztonság kedvéért ellenőrizze le. Amennyiben ez a lépés elmaradt, akkor önnek kell a megfelelő adatokat a Time és Concentration oszlopokhoz rendelnie.



14.7. ábra. A Main mappához tartozó beállítások.

Mappings					
	None	Sort	Time	Concentration	Carry
time	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
concentration	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>

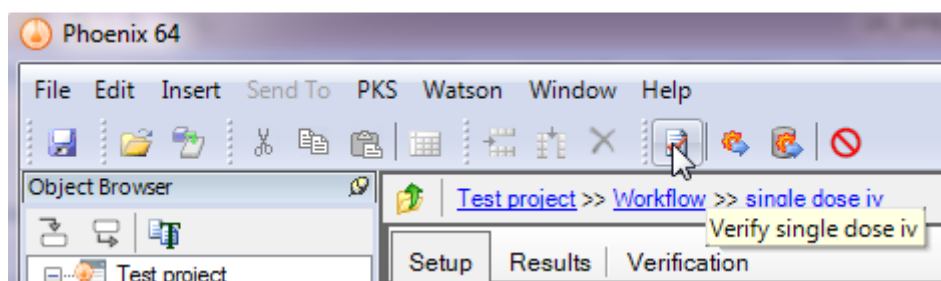
14.8. ábra. A megfelelő adat hozzárendelés.

b. Mentést követően klikkeljen a **Dosing** mappára, és ismételje meg az “a” lépést azzal a különbséggel, hogy most a **dose** munkalapot válassza ki.
 c. Ebben a modellben az **Initial Estimates** és **Units** mappák beállítása nem szükséges.

6. Az alsó ablakban található **Weighting/Dosing Options**, **Parameter Options**, **Engine Settings** beállításait ritkán változtatjuk meg a félév során. Amennyiben erre szükség lesz, a gyakorlatvezető felhívja rá a figyelmet.
7. Az alsó ablak utolsó fülén (**Plots**) kiválaszthatja, hogy milyen ábrákat állítson elő a szoftver.

14.6. Az analízis futtatása

A beállítások elvégzését követően, és még a szimuláció előtt lehetőség van a beállítások ellenőrzésére a **Verify** ikon segítségével (14.9. ábra). Amennyiben a modell beállításai nem helyesek egy felugró ablakban hibaüzenet jelenik meg. A részletesebb leírást a **Verification** fülön (**Results** mellett) tekintheti meg.

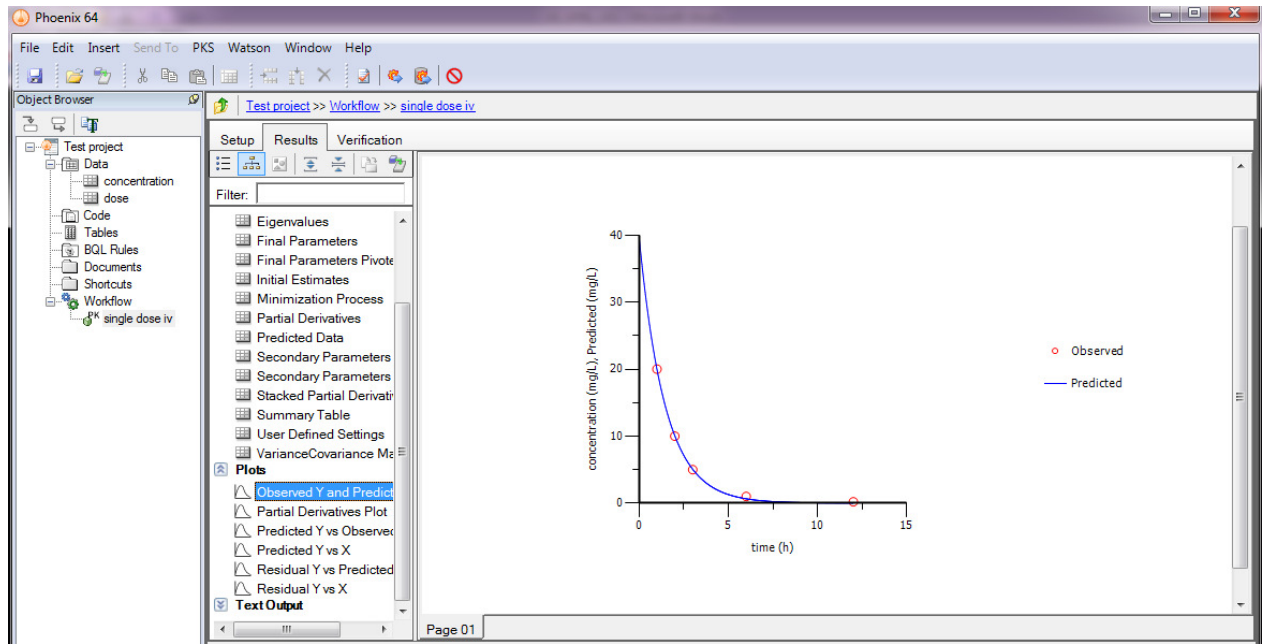


14.9. ábra. A **Verify** ikon helye a menüsorban.

Ezt követően a szimuláció elindítható a **Verify** ikon mellett található **Run** ikon segítségével. A számítások végeztével az eredményeket a **Results** fül alatt találhatjuk három részre osztva. Az első rész tartalmazza a különböző számított és előre definiált értékeket és egyéb paramétereket táblázatosan (**Output Data**). A második mappa a különböző ábrák gyűjteménye (**Plots**) és végül a szöveges eredmények következnek (**Text Output**).

A számszerű eredményeket a **Final Parameters** és **Secondary Parameters** táblázatokban találhatjuk.

A vérplazma görbe a **Plots** mappa első ábráján látható (**Observed Y and Predicted Y**) (14.10. ábra).



14.10.ábra. A mérési pontokra illesztett vérplazma görbe.

NE FELEJTSE MENTENI A MUNKÁJÁT!

SZÉCHENYI  2020



Európai Unió
Európai Szociális
Alap

