

# **Klinikai vizsgálatok kézikönyve**

**Szerkesztette:**  
**Lakner Géza**  
**Renczes Gábor**  
**Antal János**

**Szerzők:**

**Antal János**  
**Ary Kornélia**  
**Harsányi László**  
**Kaló Zoltán**  
**Lakner Géza**  
**Papp István**  
**Renczes Gábor**  
**Reusz György**

**Séra Tamás**  
**Szabolcs Éva**  
**Szepesi Gábor**  
**Szijártó Attila**  
**Sztaniszláv Dániel**  
**Virányi Mariann**  
**Vizi János**  
**Vokó Zoltán**

**Orvosi szaklektor:**  
**Vas Ádám**

**Jogi szaklektor:**  
**Ilku Lívía**

**SpringMed Kiadó, 2009**

# Tartalomjegyzék

---

Tartalomjegyzék.....	2
A Magyar Kísérletes és Klinikai Farmakológiai Társaság szakmai ajánlása.....	5
A Magyarországi Klinikai Vizsgálatszervezők Társaságának szakmai ajánlása.....	5
Előszó (Kerpel-Fronius Sándor).....	5
Bevezetés (Lakner Géza, Renczes Gábor, Antal János).....	6
Jogszabályok jegyzéke.....	9

## Humán gyógyszerfejlesztés

<b>1 Innovatív gyógyszerfejlesztés – Preklinikai fázis (Lakner Géza).....</b>	<b>10</b>
1.1 <i>Molekulafelfedezés és -előállítás</i> .....	10
1.2 <i>Preklinikai, állatkísérletes vizsgálatok</i> .....	12
1.2.1 <i>Farmakológia</i> .....	12
1.2.2 <i>Toxicológia</i> .....	13
1.2.3 <i>Toxikokinetika</i> .....	15
<b>2 Innovatív gyógyszerfejlesztés – Klinikai fázis (Renczes Gábor).....</b>	<b>17</b>
<b>3 Beavatkozással nem járó vizsgálatok (Kaló Zoltán).....</b>	<b>17</b>
<b>4 Generikus gyógyszerfejlesztés, hasonló biológiai gyógyszerek (Lakner Géza).....</b>	<b>18</b>
4.1 <i>Generikus készítmények. Az egyenértékűség fogalma</i> .....	18
4.2 <i>Bioekvivalencia-vizsgálat</i> .....	19
4.3 <i>A biológiai egyenértékűség különleges esetei</i> .....	21
4.4 <i>Hasonló biológiai gyógyszerek</i> .....	23

<b>5</b>	<b><u>Gyermekgyógyászati gyógyszerfejlesztés (Reusz György)</u></b> .....	<b>25</b>
<b>6</b>	<b><u>Placebo alkalmazása a klinikai vizsgálatok során (Antal János)</u></b> .....	<b>25</b>
<b>7</b>	<b><u>Orvostudományi kutatás sebészeti szakterületeken (Harsányi László, Szijártó Attila)</u></b> .....	<b>25</b>

### A klinikai vizsgálatok körülményei

<b>8</b>	<b><u>A klinikai vizsgálatok etikai vonatkozásai (Szepesi Gábor, Vizi János)</u></b> .....	<b>25</b>
<b>9</b>	<b><u>A klinikai vizsgálatok jogi szabályozása (Vizi János, Szepesi Gábor)</u></b> .....	<b>25</b>
<b>10</b>	<b><u>A klinikai vizsgálatok szakmai szabályrendszere – a Helyes Klinikai Gyakorlat (GCP) (Papp István)</u></b> .....	<b>26</b>
<b>11</b>	<b><u>Minőségbiztosítás (Ary Kornélia)</u></b> .....	<b>26</b>
<b>12</b>	<b><u>Gyógyszerbiztonság, farmakovigilancia (Virányi Mariann)</u></b> .....	<b>26</b>
<b>13</b>	<b><u>A vizsgálattervezés és az eredmények értékelésének biostatistikai szempontjai (Sztaniszláv Dániel)</u></b> .....	<b>26</b>

### Szerepkörök a gyógyszerfejlesztésben

<b>14</b>	<b><u>Hatósági feladatkör (Szabolcs Éva)</u></b> .....	<b>27</b>
<b>15</b>	<b><u>Megbízó és klinikai vizsgálat (Antal János, Séra Tamás)</u></b> .....	<b>27</b>
<b>16</b>	<b><u>Vizsgálóhely és klinikai vizsgálat (Renczes Gábor)</u></b> .....	<b>27</b>

### Klinikai farmakológiai és határterületi vonatkozások

<b>17</b>	<b><u>A gyógyszerek sorsa a szervezetben (Lakner Géza)</u></b> .....	<b>28</b>
	<i>17.1 A gyógyszerválasz gyógyszerészeti fázisa</i> .....	<i>28</i>
	<i>17.2 A gyógyszerválasz farmakokinetikai fázisa</i> .....	<i>30</i>
	<i>17.2.1 Transzportfolyamatok</i> .....	<i>31</i>
	<i>17.2.2 „ADME”</i> .....	<i>31</i>
	<i>17.2.2.1 Felszívódás</i> .....	<i>31</i>
	<i>17.2.2.2 Megoszlás</i> .....	<i>33</i>
	<i>17.2.2.3 Metabolizmus</i> .....	<i>33</i>
	<i>17.2.2.4 Kiválasztás</i> .....	<i>35</i>
	<i>17.2.3 Egyensúlyi állapot, kumuláció</i> .....	<i>35</i>
	<i>17.2.4 A farmakokinetikai folyamatok linearitása</i> .....	<i>37</i>
	<i>17.3 A gyógyszerválasz farmakodinamikai fázisa</i> .....	<i>37</i>
	<i>17.3.1 A farmakológiai válasz kialakulása</i> .....	<i>37</i>
	<i>17.3.2 Dózis és hatás viszonya</i> .....	<i>38</i>
	<i>17.3.3 A farmakológiai válaszkészség változásának különleges formái</i> .....	<i>39</i>
	<i>17.3.4 Optikai izoméria és farmakológiai hatás</i> .....	<i>39</i>
	<i>17.4 A gyermekkor klinikai farmakológiája</i> .....	<i>40</i>
	<i>17.4.1 Felszívódás</i> .....	<i>40</i>
	<i>17.4.2 Megoszlás</i> .....	<i>40</i>
	<i>17.4.3 Metabolizmus</i> .....	<i>40</i>

17.4.4 <u>Kiválasztás</u> .....	41
17.4.5 <u>Farmakodinamika</u> .....	41
17.5 <u>Az időskor klinikai farmakológiája</u> .....	41
17.5.1 <u>Felszívódás</u> .....	41
17.5.2 <u>Megoszlás</u> .....	41
17.5.3 <u>Metabolizmus</u> .....	42
17.5.4 <u>Kiválasztás</u> .....	42
17.5.5 <u>Farmakodinamika</u> .....	42
17.6 <u>Kórállapotok klinikai farmakológiája</u> .....	42
17.7 <u>Farmakogenomika</u> .....	43
17.7.1 <u>Nemi különbségek</u> .....	43
17.7.2 <u>A genetikai változékonyság forrásai</u> .....	44
17.7.3 <u>A gyógyszerválasz polimorfizmusa</u> .....	44
17.8 <u>Terápiás gyógyszereszközök követés</u> .....	45
17.9 <u>Kronofarmakológia</u> .....	46
17.9.1 <u>Kronofarmakokinetika</u> .....	46
17.9.2 <u>Kronofarmakodinamika, kronoterápia</u> .....	47
17.10 <u>Megelőzhető gyógyszer eredetű betegségek</u> .....	47
17.10.1 <u>Gyógyszermellékhatások</u> .....	48
17.10.1.1 <u>A nemkívánatos gyógyszerhatások osztályozása</u> .....	48
17.10.1.2 <u>A gyógyszer toxicitás természete</u> .....	49
17.10.2 <u>Gyógyszerkölcsonhatások</u> .....	49
17.10.2.1 <u>A gyógyszerészeti fázis kölcsönhatásai</u> .....	49
17.10.2.2 <u>Farmakokinetikai kölcsönhatások</u> .....	50
17.10.2.3 <u>Farmakodinamikai kölcsönhatások</u> .....	50
17.10.2.4 <u>Élelmi interakciók</u> .....	50
17.10.2.5 <u>Gyógynövény-kölcsönhatások</u> .....	51
17.10.2.6 <u>Kölcsönhatások defibrillátorokkal</u> .....	51
17.10.3 <u>A beteg terápiás együttműködése</u> .....	51
<b>18 <u>Farmakoepidemiológia (Vokó Zoltán)</u></b> .....	<b>54</b>
<b>19 <u>Farmakoökonómia (Kaló Zoltán)</u></b> .....	<b>54</b>
<b>Ábramutató</b> .....	<b>55</b>
<b>Tárgymutató</b> .....	<b>56</b>

Kézirat lezárva: 2008. december 28.

**A Magyar Kísérletes és Klinikai Farmakológiai Társaság  
szakmai ajánlása**

---

**A Magyarországi Klinikai Vizsgálatszervezők Társaságának  
szakmai ajánlása**

---

**Előszó (Kerpel-Fronius Sándor)**

---

## Bevezetés (Lakner Géza, Renczes Gábor, Antal János)

---

A hazai klinikai farmakológia az ipari–kereskedelmi–szolgáltatási szektor szereplőiehez hasonlóan folyamatos versenyben áll a megbízók klinikai vizsgálataiért. Ebben a versenyben a legfontosabb tényező: a minőség. Kézikönyvünk, amely a klinikai vizsgálatokat helyezi tárgyalásának középpontjába, e minőség eléréséhez kívánja hozzásegíteni azokat, akik most kezdik el ennek az izgalmas témakörnek a tanulmányozását, vagy akik már több vizsgálatban részt vettek, és szeretnének rendszerezett tudás birtokába kerülni.

A *Klinikai vizsgálatok kézikönyve* megalkotásánál szembesültünk a magyar orvosi szaknyelv szinte megoldhatatlan kihívásával: megfelelni a Magyar Tudományos Akadémia hivatalos helyesírási szabályzatának, amely nemegyszer eltér a legújabb jövevényszavaink–szakkifejezéseink eredetéhez igazodó, döntően angolszász egybeírású–különírási, nagybetűzési, esetleg szokásjogi elvek szerint működő, „élő” szakmai nyelvhasználattól.

A Szerkesztők abban az őszinte hitben ajánlják a kézikönyvet az érdeklődőknek, hogy segítő szándékú kritikai visszajelzéseik nyomán néhány év elteltével egy újabb kiadás, egy hasonló kiadvány még maradéktalanabban teljesítheti majd a Tisztelt Olvasók elvárásait, s időközben a szakmai nyelv is egységesebbé válik.

---

A gyógyszerek felfedezése a kitűzött kutatási céltól eltérő, véletlen sikerrel járó próbálkozásoktól (serendipity) az ésszerű molekulatervezésig (rational drug design) nagyívű fejlődési utat járt be. A XIX. században a gyógyszerek mennyiségi előállítására választotta el a már középkortól működő, manufakturális jellegű gyógyszerüzemeket a kor mércéjével tömeges termelésű gyógyszerüzemeketől. Ezekből a nemegyszer családi tulajdonban levő kis üzemekből bontakozott ki a **modern gyógyszeripar**. Az 1970-es évektől látványos az iparág expanziója, míg az 1980-as évektől szembetűnő struktúraváltási elem a nagy összeolvadások időszaka: a fúziók és a felvásárlások legfőbb életrehívója – a növekvő költségek miatt – a gazdaságos működés megteremtése terjeszkedés, központosítás és tőkekoncentráció révén, mivel manapság egy 10 milliárd USD/év forgalmú gyár is legfeljebb néhány terápiás területet tud kézben tartani.

Az eladások alapján a terápiás területek jelenlegi rangsora: keringés, központi idegrendszer, anyagcsere, légzőrendszer és fertőzések. Ez az első öt helyezett kórcsoport szolgáltatja az iparág összes bevételének több mint kétharmadát. Az utóbbi évek legígéretesebb növekedését a citosztatikumok mutatták, ezenkívül mind a generikus, mind a biotechnológiai szektor fejlődése meghaladja a gyógyszeripar átlagos fejlődési ütemét. A modern biotechnológia az 1980-as évektől bontakozott ki. A „biotech” cégek régebben végigvezették a fejlesztéseket, újabban általában fázis II.-ig vezetik maguk a fejlesztést, majd a továbbiakra nagyobb gyógyszeripari céggel társulnak (outlicensing).

A vényköteles gyógyszerek forgalma 2006-ban elérte a 643 milliárd amerikai dollárt a világon: ennek 45%-át az Egyesült Államok adta, 30%-át Európa, míg a legnagyobb forgalomnövekedést a fejlődő piacok (Kína, Oroszország, Dél-Korea és Mexikó) könyvelhették el. A szektor vezető

szerepet tölt be a kutatás-fejlesztésben: bevételeinek 15%-át költi kutatás-fejlesztésre, s ez az ágazatok között kimagasló arány.

Az **innováció** igen erőforrás- és költségigényes: tízezer vegyületből mindössze egy kerül piacra tizenkét év (négy év preklinika és nyolc év humán) fejlesztési időszak elteltével és több száz millió USD költséggel. Az új molekulákra (new chemical entity = NCE) vonatkozó, DiMasi által 2003-ban számított 800 millió, jelenlegi árfolyamviszonyokkal akár 1 milliárd USD költség fele kézzelfogható kiadás – mind a sikeres molekula piacra vitelének, mint az időközben elbukott több ezer molekula kutatásának és fejlesztésének költsége –, másik, kisebb része ún. alternatív költség, amely a projektbe fektetett tőke hozammentes, többéves lekötöttségét fémjelzi, s a más befektetési lehetőségekből potenciálisan származó, elesett haszonnal egyenértékű. A nagy marketing- és adminisztrációs költségek mellett a kiadások fele a humán vizsgálatokkal kapcsolatos. A gyógyszeriparra jellemző 20+ évre szóló befektetések a más iparágakhoz viszonyítva hosszú, nemegyszer sikertelen fejlesztési vonalakból adódóan igen nagy alternatív költséggel járnak: tíz forgalmazott készítményből egy „**sikertermék**”, két termék szolgáltat profitot, hét pedig nagyjából a fejlesztési költségeit termeli ki. A fenti példában a piacra kerülő egy sikerterméket „blockbuster drug”-nak nevezik, ha árbevétele több mint 1 milliárd USD a bevezetés első évében, míg a „megabrand” évente legalább 1 milliárd USD-t, illetve a csúcsladási évben még ennél is többet hoz. Ezek az átütő piaci sikerű készítmények finanszíroznak minden egyéb sikertelen fejlesztési programot, s gyakran a fejlesztő cég bevételeinek akár 25–30%-át adják egymagukban. 1997-ben tizenhét, 2001-ben csaknem ötven, míg 2005-ben kilencvennégy készítmény ért el „blockbuster” státust. A földrajzi egyensúly eltolódását jelzi, hogy míg 1991-ben az átütő piaci sikerű készítmények 60%-a európai eredetű volt, addig 2001-ben már csaknem 70%-a egyesült államokbeli cégekhez köthető.

A gyógyszeripar sokáig kizárólag vertikális **szerveződésű** volt, azaz a cégen belül zajlott a kutatás-fejlesztés, gyártás, forgalmazás és marketing. Manapság sok esetben ezekre a feladatokra különálló, külső cégek szakosodnak. Ezt az új működési modellt a kisebb, innovatív biotechnológiai cégek honosították meg, több gyógyszeripari mamutcég pedig hamarosan követte. A hatóanyagok fejlesztésétől különvált a gyógyszer szállító rendszerek (drug delivery system) fejlesztése. Megszülettek a vegyületek fejlesztésének menedzselésére szakosodott céges formációk: Product Development Organisation (PDO), Contract Research Organisation (CRO), Site Management Organisation (SMO) stb. A hagyományos és a forráskihelyezésen alapuló (outsourcing) szerveződés, feladattól függően, akár egy cégen belül is keveredik.

A **klinikai vizsgálatok** legelső módszertani útmutatását Avicenna 1025-ben megjelent *Canon medicinae* című írásművében adta közre, megfogalmazva a gyógyszerek felfedezésének és hatásuk igazolásának alapvető szabályait. E csaknem ezeréves dokumentum alap gondolatai a modern gyógyszerfejlesztésre és a klinikai vizsgálatokra is mindmáig helytállóak:

- ◆ a gyógyszer mentes legyen idegen szennyeződéstől;
- ◆ ne összetett, hanem egyszerű betegségnél alkalmazzuk;
- ◆ a gyógyszert két ellenkező betegségtípuson kell kipróbálni, mert a gyógyszer az egyiket alapvető tulajdonságai alapján, a másikat véletlenszerűen gyógyítja meg;
- ◆ a kiválasztott gyógyszer feleljen meg a betegség súlyosságának;
- ◆ a hatás ideje megfigyelendő, hogy elkülöníthessük a szándékoltat és a véletlent;
- ◆ a gyógyszer hatását folyamatosan vagy több kóresetnél észlelnünk kell, ellenkező esetben a kifejtett hatás a véletlennek tulajdonítható;
- ◆ a vizsgálódás emberi szervezetben történjék, mert a gyógyszer kipróbálása oroszlánban vagy lóban nem bizonyít semmit emberre gyakorolt hatásáról.

Az első prospektív, többkarú, terápiás célú vizsgálatot James Lind végezte 1747-ben egy tengerjáró hajón. Tizenkét matrózt vizsgálva igazolta, hogy a skorbut megelőzhető narancs és citrom

rendszeres adásával. Az első placebokontrollos, kettős vak-, randomizált vizsgálatot 1944-ben végezték. A *Penicillium patulum* gomba termékének, a patulinnak a hatását vizsgálták meghűléses betegségben. A klinikai farmakológiai köztudatba valószínűleg azért nem került be ez az esemény, mert a kutatás eredménye negatív volt. 1948-ban került sor a szakmában jobban ismert, első szimpla vak-, aktív kontrollos, randomizált vizsgálatra ugyancsak az Egyesült Királyságban, s ismét a Medical Research Council égisze alatt: ekkor a streptomycin terápiás hatását igazolták pulmonalis tuberculosisban. Az elmúlt több mint hatvan évben számos szakterület, sőt, mondhatni, egész iparág fejlődött ki a klinikai vizsgálatok tervezésére, kivitelezésére, értékelésére és az eredmények hatósági benyújtására.

A klinikai vizsgálatok több szempontból osztályozhatók:

- ◆ A kutatók szerepvállalása alapján elkülönítjük a megfigyeléses (observational) és a beavatkozással járó (interventional) vizsgálatokat.
- ◆ A vizsgálat célkitűzése alapján az alábbi típusokat különböztetjük meg:
  - ◆ Prevenációs vizsgálat: a betegség kialakulását (primer prevenció) vagy a visszaesést (szekunder prevenció) megelőző új eljárások kipróbálása.
  - ◆ Szűrővizsgálatok: a kórállapotok felfedezésének leghatékonyabb módszereit kutatja.
  - ◆ Diagnosztikus vizsgálat: kórállapotok kimutatására, diagnózisára szolgáló eljárások fejlesztése.
  - ◆ Terápiás vizsgálat: kórállapotok kezelésére szolgáló gyógyszeres vagy nem gyógyszeres eljárások (pl. sebészeti beavatkozások, gyógyászati segédeszközök, sugárterápia) értékelése.
  - ◆ Életminőség-vizsgálatok: krónikus betegségben szenvedők jóllétének és életminőségének javítása.
  - ◆ Farmakoökonomiai vizsgálatok: a gyógyszerfelhasználás egészség-gazdaságtani elemzése.

A közeljövő klinikai farmakológiájának **kihívását** az időskorúak lélekszámának gyarapodása, az életmód–gyógyszerek problematikája, valamint a kiskorúak kezelése jelenti. A genomikai vívmányok elterjedésével, míg a nem is olyan távoli jövőben a nanotechnológia és a nanorobotok ígéretes fejlődése nyomán paradigmaváltás várható. Az új gyógyszerek és kezelési eljárások konkrét alkalmazási területüktől vagy előállítási technológiájuktól függetlenül, várhatóan a jelenlegi klinikai vizsgálati környezetben, annak mostanra kialakult – bár folyamatosan fejlődő-bonyolódó – szabályrendszere alapján végzett klinikai vizsgálatok révén kerülhetnek a gyógyítás fegyvertárába.

## Szakirodalom

- ◆ DiMasi, J.A., Hansen, R.W., Grabowski, H.G.: The price of innovation: new estimates of drug development costs. *Journal of Health Economics*; 2003, 22:151–185.
- ◆ Fischer, D., Breitenbach, J. (Ed.): Die Pharmaindustrie. Einblick – Durchblick – Perspektiven. ISBN 3827417325. Elsevier, 2007.
- ◆ Research and development in the pharmaceutical industry. *The Congress of the United States – Congressional Budget Office*, 2006.
- ◆ Statistics 2007 – Die Arzneimittelindustrie in Deutschland. *Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.*, 2007.
- ◆ The pharmaceutical industry in figures. *The European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA)*, 2007.



## Jogszabályok jegyzéke

---

# Humán gyógyszerfejlesztés

## 1 Innovatív gyógyszerfejlesztés – Preklinikai fázis (Lakner Géza)

---

### 1.1 Molekulafelfedezés és -előállítás

Egy gyógyszerjelölt hosszú utat jár be a felfedezéstől a gyógyszertárak polcáig. Ez tetemes időt, emberi és anyagi erőforrásokat igényel, mert minden lépésnél meg kell teremteni a hatékonyság és a biztonság optimális arányát. A tíz–tizenöt éves folyamat eredményeként a gyógyszerjelölt a forgalomba hozatali engedély birtokában gyógyszerként folytatja tovább életciklusát.

A **gyógyszerek** olyan anyagok vagy keverékek, amelyeket emberi betegségek megelőzésére vagy kezelésére állítanak elő, és farmakológiai, immunológiai vagy metabolikus hatások kiváltása révén az ember valamely élettani funkciójának helyreállítása, javítása vagy módosítása, illetve az orvosi diagnózis felállítása érdekében alkalmazhatók. A gyógyszerek esetenként testazonos (pl. hormonok), többnyire azonban testidegen anyagok, azaz **xenobiotikumok**. Bizonyos makromolekuláris készítményektől eltekintve a viszonylag kis molekulású, szerves vagy szervetlen vegyületekből kialakított **hagyományos gyógyszerek** mellett alig két évtizedes múltra tekintenek vissza a nemegyszer nagy humán kockázatúnak ítélt, ezért némileg eltérő szakmai-jogi szabályozók mentén fejlesztett modern **biológiai gyógyszerek** (l. [4.4 Generikus gyógyszerfejlesztés, hasonló biológiai gyógyszerek/Hasonló biológiai gyógyszerek](#)): rekombináns fehérjék, hormonok, citokinek, monoklonális antitestek, genetikailag módosított mikroorganizmusok, szomatikus sejtek génterápiája. A biotechnológia legújabb gyógyszeripari vívmányai egyebek között a humán rekombináns vagy transzgenikus állatokból származó biológiai gyógyszerek, ám a mikroorganizmusok anyagcseretermékeinek erjesztés (fermentáció) révén való élelmiszer-ipari hasznosítása a bortermeles és a sajtok előállításának igen régi keletű, alapvető „biotechnológiai” eljárása. A gyógyszeriparban a mikroorganizmusok vagy növények által termelt antibiotikumoknak (pl. penicillinek és aminoglikozidok), alkaloidoknak (pl. digitalis, codein és vinblastin) és vitaminoknak (pl. B<sub>12</sub>-vitamin, karotinok és riboflavin) sokáig nem volt vagy mindmáig nincs szintetikus előállítható alternatívájuk. A vér- és plazmakészítmények, a humán albumin, a nem rekombináns peptidhormonok (pl. inzulin), továbbá az **immunológiai gyógyszerek**, amelyek előtt kórokozóból vagy gyengített (attenuált) törzsekből származnak, továbbá a toxinok, illetve méregtelenített származékaik, a toxoidok felhasználásával készített, aktív immunizálásra szolgáló **vaksinák** és a passzív immunizálásra használatos **szérumok**, tágabb értelemben ugyancsak élő szervezetből származó biofarmakonok. Az **árva gyógyszerek** (orphan drug) ritkán előforduló kórképek (Egyesült Államok: < kétszáz ezer beteg az össznépességben; EU: < öt beteg/tízezer lakos) gyógyítására kifejlesztett hatóanyagok. Ilyen betegségek pl. a Huntington-chorea, a myoclonus, az amyotrophiás lateralsclerosis, a Tourette-szindróma és bizonyos izomdisztrófiák. Mivel a fejlesztési költségek egy szűk piacnak szánt készítménynél még monopolhelyzet esetén is aligha térülnek meg, az árva gyógyszerek fejlesztését különleges jogalkotással, a piaci

kizárólagosságot a hagyományos készítményeknél hosszabb ideig fenntartó, egyedi ösztönzőrendszerrel segítik.

A **gyógyszerfejlesztés „klasszikus” stádiumai** – a molekula felfedezése, előállítása, *in vitro* vizsgálatok, *in vivo* állatkísérletes modellek, humán preklinikai-klinikai vizsgálatok – jelenleg is a gyógyszerjelöltek életciklusának alappillérei, bár különösen az *in vivo* stádium előtti folyamatok hallatlan fejlődésen mennek keresztül a kombinatorikus kémia, a nagy teljesítményű technológiák megjelenése, a molekuláris biológia, a genomika-proteomika, valamint a bio- és kemoinformatika elterjedése révén.

A **modern gyógyszerfejlesztés** legelső lépése a potenciális gyógyszermolekula szintézise és hozzárendelése egy megfelelő biológiai folyamathoz/struktúrához (drug targeting). A korszerű *in silico*, számítógépes és *ex vivo/in vitro* molekulatervezési, -modellezési és -szűrési módszerek új távlatokat nyitottak a gyógyszerfejlesztés korai stádiumának átbocsátóképességében, másfelől megfontoltságra és józanságra intenek a továbbra is szűk keresztmetszetet jelentő *in vivo* állatkísérletes és különösen a humán kipróbálások terén, hiszen a **vezérmolekula-felfedezés** (lead discovery) és az esélyes molekulák szerkezeti módosítása (lead optimization) révén az évente kis strukturális eltéréssel szűrésre kerülő kémiai analógok száma a korábbi tízezresről milliós nagyságrendűvé vált. Az ígéretes vegyületek szintézis vagy kinyerés (extrakció) útján kerülhetnek a fejlesztési „csővezetékbe” (drug discovery pipeline). Az extrakció természetes forrásokból – pl. ásványi, növényi vagy állati alkotórészekből – történik, míg a szintézis a molekula mesterséges kialakításának módja. A **kombinatorikus kémia** – elméleti alapjainak kidolgozásában alapvető szerepe volt Furka Árpád professzornak (ELTE) – megteremtette a technológiai feltételeket egy reakcióterben akár több millió komponensű reakcióelegy elhelyezésére és a párhuzamosan zajló szintézisek sok millió végtermékét tartalmazó elegyének sikeres szétválasztására. A kombinációs vegyészeti olyan molekulakönyvtárakat és kémiai adatbázisokat hoz létre, amelyek szédítő léptékű szintézisek építőkockáiként szolgálnak. A biotechnológia és a klónozási technikák is hozzásegítenek e molekulakönyvtárak **nagy átbocsátóképességű szűréséhez** (high throughput screening), amelynek keretében jellemzik a molekula hatásosságát, agonista/antagonista jellegét, s összehasonlítják szelektivitását már meglevő vegyületekével. A **biológiai szűrés** (biological screening) állati szöveteken, izolált humán sejtvonalakon vagy klónozott receptorhelyeken történik *ex vivo/in vitro*, s a nyert eredményeket nemegyszer matematikai modellekkel erősítik meg. A későbbiekben élő állatokon, *in vivo* vizsgálják a betegségmodellt, a vegyület különféle szervrendszerekre gyakorolt hatását. A hatóanyag megismerése után az optimális **gyógyszerészeti formuláció kialakítása** és a készítmény stabilitásának vizsgálata a fejlesztés következő lépése. A készítmény az aktív hatóanyagon kívül különböző kiegészítő anyagokat tartalmaz, amelyek pl. per os készítmény esetén javítják az ízhatást, megteremtik a fizikai-kémiai stabilitást, szabályozzák a felszívódási viszonyokat, illetve helyi készítményekben meggátolják a baktériumok szaporodását. A laboratóriumi körülmények között kidolgozott eljárások nagyüzemi léptékre való **méretnövelése** (scale-up) a tömegtermelés elengedhetetlen technológiai kihívása. A **preklinikai vizsgálati fázis** sikeres lezárásával a vegyület **humán megmérettetése** a soron következő lépés.

A „klasszikus” gyógyszerkutatás hajdan arra épült, hogy az alapkutatást végzők egyfajta potenciális gyógyszerjelölt-portfoliót kínáltak a gyáraknak, hogy abból válasszák ki a legmegfelelőbb üzleti lehetőséget. Manapság egyre nagyobb szerepet kap a gyár marketingrésze: a szakmai képviselők egészségügyi közgazdász szakértőkkel karöltve jelölik ki azokat a területeket, ahol a gyógyszerjelöltek kutatása összpontosuljon (marketing driven research). A gyár tizenöt–húsz éves stratégiájának alappillére: mely területek kutatását támogatja vagy állítja le annak érdekében, hogy a társadalom egészségügyi szempontjai mellett a befektetők hosszú távú érdekei is érvényesüljenek.

## 1.2 Preklinikai, állatkísérletes vizsgálatok

A preklinikai tesztelés általános jellemzői:

- ◆ Időigényes (két–öt év a humán fázis I. vizsgálatokig) és költséges (kb. 40 millió USD/sikeres gyógyszer) folyamat.
- ◆ Az állatokon vizsgálatokat végző iparágak közül a gyógyszeripar különösen törekszik a felhasznált egyedek számának minimalizálására, azonban az élő állatokon végzett, szigorúan szabályozott vizsgálatok jelen tudásunk szerint teljességgel nem zárhatók ki (gondoljunk például a viselkedés, a kognitív funkciók stb. változásainak megfigyelésére).
- ◆ Lehetőség szerint azonos gyártási sorból származó gyógyszerjelöltet alkalmaznak a preklinikai és a humán fázis I. vizsgálatokhoz.
- ◆ Az állatfajok között igen nagy eltérések lehetnek mind farmakokinetikai (pl. a metabolikus fázis I. reakciók tizenhatszor intenzívebben zajlanak egérben, mint kutyában), mind farmakodinamikai szempontból (pl. a kutyák heves, kompenzatorikus szívfrekvenciánövekedéssel reagálnak a perifériás vérnyomáscsökkentőkre).
- ◆ Az állatkísérletes adatok humán megfeleltetésére különféle **allometriás** módszerek használatosak.
- ◆ A nagy kockázatú, összetett hatásmechanizmusukból adódóan számos szervrendszer működését befolyásoló biotechnológiai készítmények viselkedése még átgondolt preklinikai fejlesztési terv esetében sem mindig megjósolható, azaz az állatkísérletes adatok alkalmazása humán környezetben kritikus értékelést igényel (*l. a Tegenero TGN-1412 katasztrófája, „különleges megfontolást igénylő” hatóanyagok vizsgálata: [2.1.2 Innovatív gyógyszerfejlesztés – Klinikai fázis/Fázis I. vizsgálatok](#)*).

### 1.2.1 Farmakológia

- ◆ Célkitűzés: a hatóanyag farmakológiai sajátosságainak jellemzése, hatásvizsgálat.
  - ◆ **Elsődleges farmakodinamika:** a kívánt farmakológiai hatás elemzése.
  - ◆ **Másodlagos farmakodinamika:** a közvetlen terápiás céltól eltérő hatások értékelése.
  - ◆ **Biztonsági farmakológia:** a nemkívánatos hatások megfigyelése, jellemzése és hatásmechanizmusuk feltárása.
  - ◆ Megállapított jellemzők: dózis–hatás görbe meredeksége (a későbbi humán vizsgálatok dózisémlésének megállapításához), NOEL (*l. [1.2.2 Toxikológia](#)*).
- ◆ Adagolás: egyszeri adagolás; a beviteli mód megegyezik a klinikailag tervezett alkalmazással; a gyógyszerexpozíció mértéke eléri vagy meghaladja a tervezett humán alkalmazását.
- ◆ Módszer:
  - ◆ Vizsgálati rendszerek:
    - ◆ **ex vivo/in vitro:** pl. izolált szövetek és szervek, sejt kultúrák, sejtalkotórészek, receptorok, ioncsatornák, transzporterek és enzimek;
    - ◆ **in vivo:** nem altatott, esetenként betanított állatok, pl. telemetriás észleléssel.
  - ◆ Megfigyelt szervrendszerek/funkciók:
    - ◆ központi idegrendszer: pl. motoros funkció, viselkedés, koordináció, érző–mozgató kör, tanulás, elektrofiziológia, autonóm idegrendszer (szívfrekvencia-variabilitás, baroreflex, stb.);
    - ◆ keringés: pl. vérnyomás, szívfrekvencia, EKG, perifériás érellenállás és szívizomkontraktilitás; kiemelten fontos a QT-szakasz megnyúlásának, a kései kamrai repolarizációnak az értékelése (pl. a hERG [human Ether-a-go-go Related Gene] által kódolt ioncsatorna K<sup>+</sup>-áramlásának [I<sub>Kr</sub>] *in vitro* vizsgálata);
    - ◆ légzőrendszer: pl. légzésszám, légzési térfogatok, hemoglobin oxigénszaturációja, vérgázelemzés és arteria pulmonalis-vérnyomás;
    - ◆ kiválasztás: pl. vizelet fajsúlya, üledék, pH, maradék nitrogén, kreatinin és elektrolitok;

- ◆ emésztőrendszer: gyomornedv- és epe kiválasztás, béltranszidó, *in vitro* bélszűrés.
- ◆ Megjegyzések:
  - ◆ A biztonsági farmakológia eredményére van szükség a humán fázis I. vizsgálat elindításához.
  - ◆ Nincs szükség biztonsági farmakológiára helyi készítménynél, amelynek hatóanyaga gyógyszerként megfelelően jellemzett, s csekély a szisztémás keringésbe jutásának esélye.
  - ◆ A nagy receptorspecifitású biotechnológiai készítmények biztonsági farmakológiai vizsgálatát általában megfelelő végpontok meghatározásával a toxikológiai tesztekbe építik.

## 1.2.2 Toxikológia

A preklinikai toxikológiai vizsgálatok célja a vizsgált vegyület adagolása során fellépő minden, potenciálisan emberre káros tényező feltérképezése. A toxicitás tényének megállapítása után a kutatás annak részletes jellemzésére irányul:

- ◆ A dózisemelés fokozza-e a toxikus válaszreakció okozta eltérések súlyosságát?
- ◆ Esetleg a „minden vagy semmi” törvény érvényesül, azaz egy alsó határdózist meghaladva a káros hatás mindenképpen kialakul, és mértéke nem függ az alkalmazott dózistól?
- ◆ Egy adott dózisszint a vizsgált állatok hány százalékánál okozza a megfigyelt toxicitást?

A toxikológiai vizsgálatokat általában úgy tervezik, hogy a káros hatásból lehetőséget adjanak a **felépülésre** (recovery experiment). Ilyenkor a túlélő állatokból véletlenszerűen kiválasztott egyedeket további egy-három hónapig megfigyelik. A toxicitás mennyiségi jellemzésére történelmi jelentőségű a **medián halálos dózis** (lethal dose), az LD<sub>50</sub>, amelyet régebben nagy pontossággal, a teszttállatok felének elhullása alapján állapítottak meg. Manapság az LD<sub>50</sub>-et a vizsgálati egyedek kímélete érdekében extrapolációval számítják, illetve elterjedt az **approximatív maximális nem halálos dózis** (maximum non-lethal dose = MNLD) használata. A humán fázis I. vizsgálatok induló adagjait általában a **mellékhatásmentes** vagy a **hatásmentes dózis** (No Observed Adverse Effect Level = NOAEL, No Observed Effect Level = NOEL) 1/10–1/100 részében állapítják meg, míg a „különleges megfontolást igénylő” hatóanyagoknál fontos szerephez jut a **várható minimális biológiailag hatásos dózis** (Minimal Anticipated Biological Effect Level = MABEL) (l. [2.1.2. Innovatív gyógyszerfejlesztés – Klinikai fázis/Fázis I. vizsgálatok](#)).

### Akut toxikológia:

- ◆ Célkitűzés: heveny szervi toxicitás felderítése. Megállapított jellemzők: dózis–toxicitás görbe meredeksége, MNLD, NOAEL, maximális tolerálható adag (maximum tolerable dose = MTD) és toxikológiai paraméterek változása a beviteli út függvényében (a humán biohasznosulás előjelzésére).
- ◆ Adagolás: egyszeri adagolás vagy dóziseszkalációs elrendezés, két emlősfajban, általában két adagolási móddal.
- ◆ Módszer:
  - ◆ viselkedés, vegetatív működés (éhség, súlyváltozás, vizeletrend stb.) változásai;
  - ◆ laboratóriumi paraméterek;
  - ◆ kórtani eltérések: szervi elváltozások boncolásnál, szervsúlyok (makroszkópos), kórszöveti értékelés (mikroszkópos);
  - ◆ az elhullás körülményeinek megfigyelése (időviszonyok, élettani paraméterek és meghatározó szervrendszeri tünetek).

### **Szubakut és krónikus toxikológia:**

- ◆ Célkitűzés: hosszabb távú, kumulatív szervi toxicitás felderítése.
- ◆ Adagolás: ismételt adagolás két emlősfaj esetén (az egyik rágcsáló, a másik nem rágcsáló – általában patkány és kutya) legalább három dózisszinten:
  - ◆ legkisebb dózis – nem toxikus, de farmakodinamikailag már hatásos dózis, a tervezett humán klinikai terápiás dózis néhányszorosa;
  - ◆ legnagyobb dózis – toxicitás előidézésére (maximum repeatable dose = MRD);
  - ◆ köztes dózis – pl. a két szélső dózis közepértéke.
- ◆ Módszer: az akut toxikológiához hasonló megfigyelések.
- ◆ Megjegyzések:
  - ◆ A szubakut, négyhetes toxikológiai vizsgálat befejezése után elindulhat a humán fázis I. vizsgálat, az első humán adagolás.
  - ◆ A krónikus toxikológia időtartama a tervezett humán vizsgálatok időtartamával, indikációs körével és kiterjedtségével arányosan kerül meghatározásra: rágcsálókön legfeljebb hat hónap, egyéb emlősön legfeljebb kilenc hónap.

### **Genotoxicitás (mutagenitás):**

- ◆ Célkitűzés: a hatóanyag és a metabolitok DNS-károsító hatásának értékelése.
- ◆ Módszer: Pl. három vizsgálatból álló standard tesztkészlet:
  - ◆ mutagenitás vizsgálata baktériumokon (Ames-teszt);
  - ◆ emlőssejtek citogenetikai vizsgálata vagy egérlymphomateszt (*in vitro*);
  - ◆ kromoszómakárosodási teszt rágcsálók vérbélő rendszeri sejtjein (*in vivo*).
- ◆ Megjegyzés: a humán fázis II. vizsgálatok megkezdése előtt az eredményei már rendelkezésre állnak.

### **Karcinogenitás:**

- ◆ Célkitűzés: a hatóanyag és a metabolitok daganatkeltő hatásának értékelése.
- ◆ Adagolás: ismételt adagolás több dózisszinten általában rágcsálókön.
- ◆ Módszer: az apoptózis, sejtproliferáció és sejtközi kommunikáció változásainak megfigyelése, szövettani (morfológiai, hisztokémiai) és funkcionális jellemzők (pl. növekedésfaktor- és hormonszintek, szöveti enzimaktivitás) révén.
- ◆ Megjegyzések:
  - ◆ Klinikai környezetben legalább hat hónapig folyamatosan vagy rövidebb ideig, de ismétlődően, kúraszerűen (pl. allergia, depresszió kezelésére) alkalmazott gyógyszerjelölteknel kell elvégezni.
  - ◆ A genotoxikus anyagokat ellentmondó adat hiányában automatikusan karcinogéneknek tekintjük.
  - ◆ Az onkogenitási hatásvizsgálatok adatainak még nem feltétlenül kell rendelkezésre állniuk a humán fázisvizsgálatok megkezdésekor.

### **Reproduktív toxikológia:**

- ◆ Ismételt adagolású, két–négy hetes időtartamú vizsgálatok.
- ◆ **Fertilitási vizsgálat:** hím- és nőstény ivarú egyedeken; a nőstény fertilitási vizsgálatának eredményei szükségesek a fázis III. vizsgálatokhoz.
- ◆ **Teratológiai (teratogenitási) vizsgálatok:** általában rágcsálón és nyúlön (noha a nyulak érzékenyek a teratológiai hatásokra, az anyai-magzati placentaris egységük szöveti felépítése és működése eltér az emberétől):
  - ◆ Embryotoxicitás – szervfejlődési rendellenességek; fetotoxicitás – a szervfejlődést követő károsító hatások; perinatalis vizsgálatok – szülés és tejelválasztás időszaka.

- ◆ Eredményei a humán fázis I. vizsgálatok elindításához szükségesek, ha azokban fogamzóképes nők is részt vesznek.

### **Immuntoxikológia:**

- ◆ Célkitűzés: immunmoduláns hatás felmérése – immunszuppresszió és immunstimuláció.
- ◆ Adagolás: általában huszonnyolc napos vizsgálat rágszálókon, napi adagolással.
- ◆ Módszer:
  - ◆ **Standard** toxikológiai vizsgálatok során észlelhető immuntoxicitási gyanújelek értékelése: pl. a vér alakos elemeinek mennyiségi-alaki eltérései, nyirokszervek szövettani eltérései, szérumfehérjék változásai, fertőzési hajlam, tumorok halmozott előfordulása.
  - ◆ **Kiterjesztett**, célzott vizsgálatok: pl. IV. típusú (késői) túlérzékenység vizsgálata, mitogén- vagy antigénstimulált lymphocytaproliferáció, makrofágfunkció és elsődleges ellenanyagválasz T-sejt-függő antigénre.
- ◆ Megjegyzés: immuntoxicitási potenciálú hatóanyagok esetén szükség van az eredményeire a nagy beteglétszámú fázis III. vizsgálatok indítása előtt.

### **Helyi tolerabilitás:**

- ◆ Célkitűzés: irritatív, helyi szövetkárosító hatás értékelése.
- ◆ Módszer:
  - ◆ Egy állatfajon (általában nyúl) legfeljebb négyhetes kezelés, egyszeri és többszöri adagolás kötőhártyára, bőrre.
  - ◆ Irritatív hatás felmérése dermalis, rectalis vagy vaginalis gyógyszerformák esetén: pl. tengerimalacteszt és egér helyi nyirokcsomójának vizsgálata.
- ◆ Megjegyzés: kötelező parenterális és helyi (bőrgyógyászati, fül-orr-gégészeti, szemészeti stb.) készítmények esetén.

A **biotechnológiai gyógyszertermékek** preklinikai tesztelése eltér a „hagyományos” gyógyszerektől:

- ◆ hatásuk igazolásához speciális vizsgálatokra van szükség;
- ◆ általában nem szükségesek genotoxicitási vizsgálatok, részint a korlátozott alkalmazhatóságuk miatt, részint kevésbé valószínű, hogy e készítmények kölcsönhatásba lépnek a DNS-sel vagy a kromoszómákkal;
- ◆ hasonló okokból a karcinogenitási vizsgálatok sem szerepelnek a biotechnológiai termékek szokványos preklinikai paneljében, alkalmazásuk csak különleges esetben indokolt.

**Gyermekgyógyászati** klinikai vizsgálatokhoz a felnőtt humán populációból származó adatok eseti mérlegelést követően felhasználhatók. A preklinikai panelből a pediátriai vizsgálatok megkezdése előtt az összes reprodukív toxikológiai eredménynek és a genotoxicitási adatoknak rendelkezésre kell állniuk. Felnőtt humán, illetve állatpopulációból származó eredmények elégtelensége esetén mérlegelendő a preklinikai tesztelés fiatalokúakon. Hosszú távú gyermekkori kezeléseknél meg kell bizonyosodni a hatóanyag karcinogenitásának hiányáról.

### **1.2.3 Toxikokinetika**

- ◆ Célkitűzés: az állatokban elért **gyógyszer-expozíció**, azaz a vizsgált egyedekben a hatóanyaggal és/vagy metabolitjaival kiváltott helyi/szisztémás megterhelés és az alkalmazott dózisszintek összefüggéseinek értékelése.
- ◆ Módszer: farmakokinetikai adatok gyűjtése a toxikológiai vizsgálatok körében vagy kiegészítő vizsgálatok révén:

- ◆ **monitorozás:** mintavétel az adagolást követően viszonylag kevés, egy–három alkalommal a  $c_{max}$  és egyedi koncentrációértékek becsléséhez;
- ◆ **profil:** négy–nyolc mintavétel egy kezelési periódusban a  $c_{max}$  és egyedi koncentrációértékek becsléséhez, továbbá az *AUC* megállapításához (l. [17.2.2.1 A gyógyszerek sorsa a szervezetben/Felszívódás](#)).
- ◆ **Megjegyzés:** az akut toxikológiai vizsgálatoknál még nem feltétlenül áll rendelkezésre validált bioanalitikai módszer (így a minták legfeljebb későbbi értékelés céljára tárolhatók), viszont a többi toxikológiai vizsgálatnál már szükség van az időszerű toxikokinetikai értékelésre.

## Szakirodalom

- ◆ Barile, F.A.: Principles of toxicology testing. ISBN 0849390257. Informa Healthcare, 2007.
- ◆ Detection of toxicity to reproduction for medicinal products & toxicity to male fertility. ICH, Parent Guideline dated 24 June 1993, Addendum dated 9 November 2000 incorporated in November 2005.
- ◆ Dose selection for carcinogenicity studies of pharmaceuticals & limit dose. S1C(R1). ICH, Parent Guideline dated 27 October 1994 (Addendum on a Limit Dose dated 17 July 1997 incorporated in November 2005).
- ◆ Duration of chronic toxicity testing in animals (rodent and non rodent toxicity testing). S4. ICH, 2 September 1998.
- ◆ Genotoxicity: a standard battery for genotoxicity testing of pharmaceuticals. S2B. ICH, 16 July 1997.
- ◆ Griffin, J.P., O'Grady, J. (Ed.): The textbook of pharmaceutical medicine. ISBN 0727915231. BMJ Books, 2002.
- ◆ Immunotoxicity studies for human pharmaceuticals. S8. ICH, 15 September 2005.
- ◆ Kreis, W., Baron, D., Stoll, G.: Biotechnologie der Arzneistoffe. ISBN 3769223101. Deutscher Apotheker Verlag, 2001.
- ◆ Non-clinical safety studies. Maintenance of the ICH guideline on non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials for pharmaceuticals. M3(R1). ICH, 9 November 2000.
- ◆ Note for guidance on non-clinical local tolerance testing of medicinal products. CPMP/SWP/2145/00, 1 March 2001.
- ◆ Note for guidance on repeated dose toxicity. CPMP/SWP/1042/99, 27 July 2000.
- ◆ Note for guidance on toxicokinetics: the assessment of systemic exposure in toxicity studies. S3A. ICH, 27 October 1994.
- ◆ Preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals. S6. ICH, 16 July 1997.
- ◆ Safety pharmacology studies for human pharmaceuticals. S7A. ICH, 8 November 2000.
- ◆ The non-clinical evaluation of the potential for delayed ventricular repolarization (QT interval prolongation) by human pharmaceuticals. S7B. ICH, 12 May 2005.



## **2 Innovatív gyógyszerfejlesztés – Klinikai fázis (Renczes Gábor)**

---

## **3 Beavatkozással nem járó vizsgálatok (Kaló Zoltán)**

---

## 4 Generikus gyógyszerfejlesztés, hasonló biológiai gyógyszerek (Lakner Géza)

---

A klinikai gyakorlatban a gyógyszerelés költséghatékonyságát a **követő gyógyszerek** (follow-on, „me-too” drugs) számottevően javíthatják. Követő gyógyszerek

- ◆ az eredeti vegyülettel (pioneer, first-in-class, breakthrough drug) azonos terápiás osztályba tartozó, strukturálisan hasonló, molekuláris módosítással született vegyületek, azaz kémiai analógok (improved chemical entity);
- ◆ a generikus készítmények (commodity generics), a szupergenerikumok (supergenerics, differentiated/branded generics) és a
- ◆ hasonló biológiai gyógyszerek (biosimilar medicines).

A generikus szektor új keletű ága a **szupergenerikumok** előállítása. Ezek a készítmények – a „klón”-jellegű hagyományos generikumokkal szemben – lejárt szabadalmi jogú, generikus hatóanyagok hozzáadott technológiai értéket hordozó, új formulációi (reformulálás), esetleg különleges gyógyszer szállító rendszerrel ellátott termékek. A módosítások a készítmény biológiai hasznosulásának (l. [17.2.2.1 A gyógyszerek sorsa a szervezetben/Felszívódás](#)), kezelhetőségének és a beteg terápiás együttműködésének javítását szolgálják.

A WHO alapvető gyógyszerek listájában (Essential Drug List = EDL) a követő gyógyszerek aránya 60%-os. A követő gyógyszerek megítélése ellentmondásos: ellenzői azzal érvelnek, hogy e fejlesztések kevésbé ösztönzik a gyógyszeripar fejlődését, s elvonják az erőforrásokat az innovatív kutatási irányoktól. Támogatói szerint viszont szélesítik a terápiás választékot, és a betegek nem elhanyagolható részénél nyilvánvaló klinikai előnyük van, pl. az úttörő gyógyszernél kedvezőbb mellékhatásspektrum, míg antibiotikum esetében kedvezőbb rezisztenciaprofil révén. Egészséggazdasági szerepük az előnyösebb árban mutatkozik meg, noha akadnak ellenpéldák, amelyek a hatékonysággal negatívan korreláló árban öltenek képet. Az elérhető árú követő gyógyszerek különösen az érzékeny, fejlődő országokban töltenek be nélkülözhetetlen szerepet.

### 4.1 Generikus készítmények. Az egyenértékűség fogalma

A **generikum** az eredeti, szabadalmaztatott készítmény (originalitás, originátor, innovatív készítmény) szabadalmi és adatkizárolagossági jogának lejártja után forgalomba hozatalra engedélyezett, az originalitással **alapvetően hasonló** (essentially similar) termék,

- ◆ amelyben az eredetivel azonos az aktív hatóanyagok minőségi és mennyiségi összetétele;
- ◆ azonos vagy hasonló a gyógyszerészeti forma, vagy hatóanyagaik gyógyszerészeti alternatívák (l. *később*);
- ◆ az eredeti termékkel biológiai egyenértékű;
- ◆ tudományos ismereteink szerint sem biztonságosság, sem hatásosság terén nem különbözik az eredeti terméktől.

A **terápiásan egyenértékű** termékek

- ◆ azonos hatóanyagot tartalmaznak vagy gyógyszerészeti alternatívák;
- ◆ az új készítménynek az összehasonlítás alapjául szolgáló eredeti termékkel – amelynek hatásossága és biztonságossága már bizonyítást nyert – azonos a hatásossága és a biztonságossága.

A bioekvivalencia-vizsgálat a terápiás egyenértékűség igazolására szolgáló eljárás. Két gyógyszerkészítmény akkor tekinthető **biológiailag egyenértékűnek**, ha

- ◆ farmakológiailag ekvivalensek;
- ◆ farmakológiai alternatívák;
- ◆ azonos adagban alkalmazva biológiai hatásuk oly mértékben hasonló, hogy hatásaik – mind hatásosság, mind biztonságosság szempontjából – alapvetően azonosnak tekinthetők.

A **farmakológiailag egyenértékű** termékek azonos hatóanyag azonos mennyiségét tartalmazzák szabványosan kialakított azonos gyógyszerformában. A **farmakológiai alternatívák** azonos aktív hatóanyagot különböző kémiai formában (pl. só, észter), különböző hatáserősségben és/vagy formulációban (pl. retard készítmény a gyors kioldódású termék ellenében) tartalmaznak. Valamely hatóanyag különböző sóit, észtereit, étereit, izomerjeit, izomerkeveréseit, komplexeit vagy származékait tehát egyazon hatóanyagnak kell tekinteni, kivéve, ha tulajdonságaik számottevően különböznek biztonságosság, illetve hatásosság tekintetében. A generikus gyógyszerre minősítés szempontjából a különböző, azonnali hatóanyag-leadású orális gyógyszerformák egy és ugyanazon gyógyszerformának tekintendők.

A biológiailag egyenértékű készítmények azonos javallati körben a kezelés során egymással kicserélhetők, azaz **helyettesíthetők**: a gyógyszerelváltás sem a terápiás hatékonyságot, sem az alkalmazás biztonságát nem befolyásolja. Mindazonáltal e gyógyszercseréket a készítmények segédanyagainak eltérése és az egyéni érzékenység különbségei miatt orvosi felügyelettel tanácsos végrehajtani.

Az EU-ban a generikumok **egyszerűsített engedélyezéssel** kerülhetnek forgalomba: klinikai hatékonyságuk igazolására nincs szükség, hiszen az ilyen célú vizsgálatok az eredeti termék engedélyeztetése során már lezajlottak. A generikus termékek térhódítását költséghatékonyságuk – az eredeti termékénél 20–80%-kal alacsonyabb ár – magyarázza.

Sokszor felvetődik a generikumok **minőségének** kérdése: mind az innovatív, mind a generikus gyógyszergyártók szigorú minőségügyi követelmények, a GMP (Good Manufacturing Practice, Helyes Gyártási Gyakorlat) szerint állítják elő termékeiket, a piacról visszavont szarcsok ezért csekély mértékben fordulnak elő mindkét szektorban. A minőségi-szennyezettségi kérdések mellett az eltérő segédanyagok még kételkedést kelthetnek, azonban egyáltalán nem ritka, hogy a generikum formulálása technológiailag fejlettebb, ötletesebb az originátorénál: a hazai gyógyszeripar nem egy generikum alternatív előállítását licenszizálta az innovatív cégnek. (A generikum hatóanyaga természetesen már nem áll szabadalmi védelem alatt, de a formuláció előállításának eljárása szabadalmaztatható.) Az innovatív cégek a generikus rohamot technológiai (pl. nehezen utánozható, bonyolult térbeli struktúrájú gyógyszerekkel) és szabadalomjogi eszközökkel (pl. a védettség ideje alatt beterjesztett, a kizárólagosságot időben kiterjesztő újabb szabadalmakkal) igyekeznek feltartóztatni. Mivel a húszéves védettség az új molekula szabadalmaztatásával jóval a klinikai vizsgálatok megkezdése előtt kezdődik, az innovatív készítmény a forgalomba hozataltól számítva valójában alig fele ennyi ideig élvezheti a kizárólagosságot.

## 4.2 Bioekvivalencia-vizsgálat

A biológiai egyenértékűség (bioequivalence = BE) igazolására az **összehasonlító biohasznosulás-vizsgálat** szolgál. A BE-vizsgálatok egy vizsgálati centrumú, sajátos projektek, amelyeknek végrehajtására akkreditált fázis I. vizsgálóhelyen kerülhet sor hazánkban. E vizsgálatok különleges helyzetének az a magyarázata, hogy az eredeti hatóanyag forgalomba hozatali engedélyezését követő időszakban mintegy fázis IV. vizsgálatként hajtják végre őket, ám a hatóanyag most új készítményben szerepel, ezért követelményrendszerükben valójában fázis I vizsgálatok is.

Az összehasonlító biológiaihasznosulás-vizsgálat

- ◆ célja a referencia- és a tesztkészítmény koncentráció–idő görbéinek felvétele és a görbét jellemző farmakokinetikai paraméterek meghatározása;

- ◆ nem célja a készítmények terápiás vagy biztonsági profilja egyenértékűségének közvetlen igazolása, mert az összehasonlítás alapja az a feltételezés, hogy kapcsolat áll fenn a hatóanyag és/vagy metabolitjainak vérszintje és a terápiás/toxikus hatások között.

A formulációból adódó hatások („háttérzaj”) kiszűrésére a kétperiódusú, keresztezett (önkontrollos) **elrendezés** a legelterjedtebb. Párhuzamos vagy ismételt adagolással járó elrendezések is szükségessé válhatnak, például hosszú felezési idejű vagy nagy variabilitású készítmények (l. [4.3 A biológiai egyenértékűség különleges esetei](#)) esetén, az útmutatók szerint azonban általában elegendő az egyszeri adagolás.

Különböző hatáserősségű, nem retard per os készítményeknél elegendő egyetlen – általában a legnagyobb hatóanyag-tartalmú – változat bioekvivalenciájának igazolása. Ennek alapfeltétele, hogy a gyógyszer bejutása a szervezetbe lineáris, azaz arányos az alkalmazott dózissal (l. [17.2.4 A gyógyszerek sorsa a szervezetben/A farmakokinetikai folyamatok linearitása](#)), továbbá a gyártási folyamat és a gyártó, a készítmények minőségi összetétele és segédanyag-tartalma azonos, valamint *in vitro* kioldódási profiljuk összevethető. A legnagyobb hatáserősséggel végzett vizsgálatot egészséges részvevőknél a vegyület farmakodinamikai viselkedése árnyalhatja: pl. antiaritmiás készítmények és központi idegrendszeri hatóanyagok (pl. opiátok) esetén gyógyszerbiztonsági okokból mérlegelendő az alacsonyabb dózisszint megválasztása.

A BE-vizsgálatban részt vevő **önkéntesek** számának megállapítása biostatistikai módszerrel, elemszámbecsléssel történik (l. [13.3.6.1 A vizsgálattervezés és az eredmények értékelésének biostatistikai szempontjai/A szükséges elemszám becslése](#)). Ez általában huszonnégy–harminchat fő. A nagy egyéni variabilitást mutató készítmények vizsgálata ennél nagyobb, akár százfős létszámot is igényelhet. Az önkéntesek kiválasztásánál az alábbi szempontok mérvadók:

- ◆ az egészséges populáció részvétele minimalizálja a változékonyságot, s elősegíti a készítmények közötti eltérések észlelését;
- ◆ ha a gyógyszeradagolás az egészséges személyekre nézve elfogadhatatlan kockázattal jár – pl. daganatellenes készítmények és antiretrovirális szerek esetén –, a BE-vizsgálatot betegeken hajtják végre;
- ◆ a vizsgálati alanyok mindkét nem képviselői lehetnek, de a fogamzóképes nők részvételének kockázata mérlegelést igényel;
- ◆ tizennyolc–ötvenöt éves életkor;
- ◆ átlagos testalkat a testtömegindex alapján (pl. BMI = 20–25 kg/m<sup>2</sup>);
- ◆ alkohol- és drogabúzustól mentes, lehetőleg nem dohányzó személyek;
- ◆ ha enyhe dohányos (napi <tíz szál cigaretta) alanyok bevonását a protokoll lehetővé teszi, a vizsgálat eredményére gyakorolt potenciális hatásuk a vizsgálati jelentésben kifejtendő.

A részvevők egészséges voltának igazolására a szűrési periódusban körelőzmény felvétele, valamint különféle fizikális, laboratóriumi és műszeres vizsgálatok történnek, továbbá indokolt a részvevők farmakogenetikai tipizálása, ha felvetődik a hatóanyag polimorf metabolizmusa (l. [17.7.3 A gyógyszerek sorsa a szervezetben/A gyógyszerválasz polimorfizmusa](#)).

A **vizsgálat körülményeinek** szabványosítása a zavaró tényezők kiiktatása érdekében történik: meg kell tervezni az önkéntesek étrendjét, folyadékfelvételét és fizikai terhelésük megengedett mértékét. A könnyű étkezés a hétköznapi klinikai viszonyokat megbízhatóbban képezi le, bár retard készítmények vizsgálatánál az élelmi interakciók kizárására nemegyszer nagy zsírtartalmú étkezésre van szükség. Alapvető a vizsgálati készítmény metabolizmusában érintett gyógyszerbontó enzimek aktivitását befolyásoló (induktor vagy inhibitor hatású) anyagok tilalma. Kísérő gyógyszerelés nincs megengedve, kivéve heveny problémák (pl. fájdalom, görcsök és hányinger) megoldására, ám a potenciális gyógyszerkölsönhatások miatt az adásuk ekkor is megfontolandó. A

két kezelési periódus között a hatóanyag kiürülésére, az áthúzódó hatás (carry over effect) kiküszöbölésére öt–tíz felezési időnek megfelelő kimosási periódust iktatunk közbe.

A BE-vizsgálat során a **farmakokinetikai paraméterek** objektív jellemzők. A biztonságosság szubjektívabb elem, ezért az általános „Volt-e valamilyen panasz az elmúlt időszakban?” típusú kérdésen kívül tételesen ki kell térni a Vizsgálók Kézikönyvében potenciális mellékhatásként szereplő panaszokra. Alaphelyzetben az anyavegyület koncentrációadatai alapján értékeljük a biológiai hasznosulást és a bioekvivalencia teljesülését. Bizonyos esetekben metabolitok meghatározása merülhet fel a bioekvivalencia igazolására, ha az anyavegyület a mérést ellehetetlenítően csekély mennyiségben vagy igen gyors felezési idővel van jelen, vagy ha a metabolitok nagymértékben hozzájárulnak az anyavegyület farmakológiai hatásához, s az anyavegyület farmakokinetikája nem lineáris. Általában a plazmakoncentráció–idő görbe alaki megjelenésével és a görbe alatti terület értékével (*AUC*) dolgozunk. Azonos *AUC*, azaz számszakilag azonos mértékű biológiai hasznosulás esetén az összevetett termékek felszívódásának dinamikája – amelynek jellemző két paramétere a  $t_{max}$  és a  $c_{max}$  – eltérő lehet, ezért e paraméterek is a vizsgálati panel fontos elemei (l. [17.2.2.1 A gyógyszerek sorsa a szervezetben/Felszívódás](#)). A BE-vizsgálat bizonyos eseteiben a vizeletbeli kiválasztás elemzése is szóba jön. Az analitikai meghatározások a Helyes Laboratóriumi Gyakorlat (Good Laboratory Practice = GLP) szerint történnek, ellenőrzött (validált) módszerrel, amely szavatolja a mérések megbízható, pontos és megismételhető végrehajtását.

A biológiai egyenértékűség bizonyításához az adatok **statisztikai elemzésére** van szükség. Elsődleges két paraméter az *AUC* és a  $c_{max}$ , amelyeket logaritmikus transzformációval (l. [13.3.3.7 A vizsgálattervezés és az eredmények értékelésének biostatisztikai szempontjai/Transzformációk](#)) és a 90%-os konfidenciaintervallum (l. [13.3.3.10 A vizsgálattervezés és az eredmények értékelésének biostatisztikai szempontjai/A mintát jellemző paraméterek](#)) kiszámításával készítünk elő, majd varianciaanalízissel (analysis of variance = ANOVA) elemzünk (l. [13.3.5.2 A vizsgálattervezés és az eredmények értékelésének biostatisztikai szempontjai/Több minta összehasonlítása](#)). A biológiai egyenértékűség szokványos elfogadási tartománya az említett két farmakokinetikai paraméterre 80–125%. Kis terápiás szélességű hatóanyagoknál indokolt lehet az elfogadási tartomány szűkítése. Bizonyos esetekben más paraméterek – pl. a  $t_{max}$  – értékelése is szóba jön, de az előbb említett két paramétert alkalmazzuk leggyakrabban.

Noha a bioekvivalencia nem kommutatív fogalom, azaz pl. „A” referenciakészítmény és „B” tesztkészítmény egyenértékűségéből, továbbá „A” referenciakészítmény és „C” tesztkészítmény egyenértékűségéből nem következik feltétlenül a „B” és „C” készítmény bioekvivalenciája, az FDA több száz bioekvivalencia-vizsgálat utólagos elemzésekor mindössze 5%-on belüli ingadozást észlelt a teszt- és referenciakészítmények *AUC*-értékei között.

### **4.3 A biológiai egyenértékűség különleges esetei**

A „klasszikus”, farmakokinetikai végpontokat megfigyelő bioekvivalencia-vizsgálatok mellett *in vitro* vizsgálatok, állatkísérletes modellek és esetenként klinikai vagy farmakodinamikai végpontokkal tervezett humán vizsgálatok is szerephez jutnak a generikus gyógyszerfejlesztés során.

A bioekvivalencia kimondásához bizonyos esetekben **nem kell humán bioekvivalencia-vizsgálatot végezni**: a biológiai egyenértékűség *in vitro* kioldódási vizsgálatok alapján is elbírállható. Mentésülnek a humán vizsgálatától a széles terápiás tartományú és a biofarmakonok osztályozási rendszerében (Biopharmaceutical Classification System = BCS) I. osztályú, tehát nagy vízoldékonyságú és permeabilitású, gyorsan kioldódó hatóanyagok *per os*, nem retard gyógyszerformái, amelyeket nem buccalis vagy sublingualis használatra szánnak, kismérvű a „first

pass” metabolizmusuk (l. [17.2.2.1 A gyógyszerek sorsa a szervezetben/Felszívódás](#)), s adalékanyagaik érdemben nem befolyásolják a hatóanyag felszívódását.

**Helyi készítményeknél** (inhalációs, ocularis, rectalis, vaginalis stb.), amelyek nem szívódnak fel, vagy a plazmaszintek nem tükrözik a helyszíni gyógyszerkoncentrációt, a szisztémás paramétereken nyugvó bioekvivalencia nem értelmezhető, ehelyett farmakodinamikai vagy összehasonlító klinikai vizsgálatok jönnek szóba. Ezek a vizsgálatok olykor még az eredeti készítmény klinikai hatásossági vizsgálataival is összevethető léptékűek, nemegyszer több száz beteg részvételével zajlanak, s a hatóanyag teljes indikációs körében, akár minden kórállapot esetén, egyedi végrehajtásuk is szükségessé válhat. A helyi készítmények egyenértékűségének elbírálásában új vizsgálati módszerek a képalkotó eljárások, a célszövetekből való mintavétel, továbbá a biomarkerek alkalmazása.

A **szabályozott hatóanyag-felszabadulású készítményekre** vonatkozó előírások különböznek a gyors gyógyszerkiáramlású, „hagyományos” készítményektől, mert a farmakokinetikai változékonyság nagyobb lehet, a megnövekedett tranzitidő miatt gyakoribbá válhatnak a gasztrointesztinális mellékhatások, s az ismételt adagolás kapcsán könnyebben kialakulhat kumuláció. A bioekvivalencia kimutatása ilyen esetben többrétű, mert igazolni kell, hogy

- ◆ a formuláció farmakokinetikai viselkedése a hirdetettnek megfelelő, azaz a hatóanyag nem szabadul fel hirtelen a készítményből (nincsen „dose dumping”);
- ◆ az összehasonlított készítmények viselkedése egyszeri adagolásnál, egyensúlyi állapotban, éhokra és étkezés után is egyenértékű.

A fentiek bizonyítására több vizsgálatból álló csomag alkalmas, pl.:

- ◆ egyszeri adagolású, keresztezett, éhomi összehasonlító biohasznosulás-vizsgálat és
- ◆ egyszeri adagolású, ételmi interakciós vizsgálat és
- ◆ egyenértékűségi vizsgálat többszöri adagolással, egyensúlyi állapotban (steady state) (l. [17.2.3 A gyógyszerek sorsa a szervezetben/Egyensúlyi állapot, kumuláció](#)).

Az **egyensúlyi állapotban végzett bioegyenértékűségi vizsgálatnak** az alábbi esetekben van létjogosultsága:

- ◆ az említett módosított gyógyszerkiáramlású generikus készítményeknél;
- ◆ ha egyszeri adagolást követően az alacsony gyógyszer szintek miatt megbízhatóan nem határozhatók meg az analitikai paraméterek;
- ◆ nemlineáris farmakokinetika esetén;
- ◆ ha a hatóanyag öninduktor hatású (l. [17.2.2.3 A gyógyszerek sorsa a szervezetben/Metabolizmus](#));
- ◆ ha a hatóanyag a szervezetben könnyen kumulálódik;
- ◆ ha nagy a farmakokinetikai változékonyság (highly variable drug).

A **nagy egyéni változékonyságot mutató gyógyszereknél** (highly variable drug) a farmakokinetikai paraméterek 30%-os vagy azt meghaladó ingadozást mutatnak a kezelési ciklusokban. A nagy variabilitású gyógyszerek biológiai egyenértékűségének igazolása mind a gyógyszeripar, mind az engedélyező hatóságok által ismert és kézben tartott probléma.

**Szuprabioekvivalencia** (suprabioavailability): abban az esetben, ha a tesztkészítményből több szívódik fel, mint a referenciakészítményből, a bioekvivalencia igazolására újabb kísérletet kell tenni a tesztkészítmény kisebb hatóanyag-tartalmú újragyártása után. Ha a biológiai egyenértékűség kritériumai ekkor sem teljesülnek, a két termékéről nem állítható, hogy terápiásan egyenértékű, tehát



nem tekinthetők alapvetően hasonló terméknek. A tesztkészítmény új terméknek minősül, s klinikai vizsgálatokkal kell alátámasztani adagolási rendjét.

#### 4.4 Hasonló biológiai gyógyszerek

A **biológiai gyógyszerek** (l. [1.1 Innovatív gyógyszerfejlesztés – Preklinikai fázis/Molekulafelfedezés és -előállítás](#)) előállítása élő szervezetekben történik. A hagyományos kémiai gyógyszereknél jóval nagyobb, térbeli elrendeződésükben jóval összetettebb, változékonyabb anyagokról, általában fehérjékről van szó. A kémiai hatóanyagok 1 kilodaltonos molekulásúly-nagyságrendjével szemben 10–100 kDa nagyságrendűek. Szájon át általában nem adhatók, ezért kiszerezési formájuk injekciós. A kezelt személy szervezetében való megjelenésük immunreakciót indíthat el, ezért immunogenitásuk vizsgálata súlyponti kérdés a fejlesztés során. Előállításuk során sejtbe vagy mikroorganizmusba juttatják be a kívánt protein termelését kódoló gént. A fehérje bioreaktorban vagy fermentorban gyarapszik, majd dúsítási-tisztítási folyamatok következnek. A kivonás után biológiai gyógyszerkészítménnyé stabilizálják és formulálják a fehérjét.

Példák: erythropoietin, interferon, inzulin, granulocytakolónia-stimuláló faktor, növekedési hormon és véralvadási faktorok.

A **hasonló biológiai gyógyszerek** (biosimilar medicines) az eredeti biológiai gyógyszer védettségének lejártát követően utángyártott termékek. Hatásmechanizmusuk megegyezik az eredeti készítményével, s az innovatív termékkel azonos javallati körben használják fel őket. A generikus kémiai gyógyszertermékekkel ellentétben nem teljesülhet a teljes kémiai azonosság: az egyenértékűség megítéléséhez a hagyományos analitikai módszerek önállóan nem alkalmasak, hanem különböző bio- és immunoassay-k is szükségesek. Az összevetés azért nehéz, mert komplex molekulákról van szó, nemegyszer többes támadásponttal, továbbá a struktúra–klinikai kimenetel összefüggéseinek elemzése is problematikus. Ezeknél a hatóanyagoknál nem értelmezhető a biológiai ekvivalencia: a regisztrációhoz klinikai vizsgálatokkal kell igazolni a terápiás egyenértékűséget.

### Szakirodalom

- ◆ Annex to guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. *EMA/CHMP/BMWP/94528/2005, February 2006.*
- ◆ Blackstone, E.A., Fuhr, J.P. Jr.: Generic biopharmaceutical drugs: an economic and policy analysis. *Biotechnology Healthcare, February 2007, 43–48.*
- ◆ Delporte, J.P.: Les médicaments génériques. *Rev. Med. Liege, 2002, 57:1:13–22.*
- ◆ DiMasi, J.A., Paquette, C.: The economics of follow-on drug research and development. *Pharmacoeconomics, 2004, 22 Suppl. 2: 1–14.*
- ◆ Guidance oral extended (controlled) release dosage forms in vivo bioequivalence and in vitro dissolution testing. *FDA, Office of Generic Drugs Center for Drug Development Research.*
- ◆ Guideline on the clinical investigation of the pharmacokinetics of therapeutic proteins. *EMA/CHMP/89249/2004, July 2005.*
- ◆ Guidelines for bioavailability & bioequivalence studies. *Central Drugs Standard Control Organization, Directorate General of Health Services, Ministry of Health & Family Welfare, Government of India, New Delhi, 2005.*
- ◆ Ligne directrice à l'intention de l'industrie – Conduite et analyse des études de biodisponibilité et de bioéquivalence – Partie A: Formes pharmaceutiques orales de

médicaments à effets systémiques. *Santé Canada, Direction générale des produits de santé et des aliments, 1992.*

- ◆ Ligne directrice à l'intention de l'industrie – Conduite et analyse des études de biodisponibilité et de bioéquivalence – Partie B: Formes pharmaceutiques à libération modifiée. *Santé Canada, Direction générale des produits de santé et des aliments, 1992.*
- ◆ Note for guidance on modified release oral and transdermal dosage forms: Section II (Pharmacokinetic and clinical evaluation). *CPMP/EWP/280/96, 28 July 1999.*
- ◆ Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence. *CPMP/EWP/QWP/1401/98, 26 July 2001.*
- ◆ Stapff, M.: Arzneimittelstudien. *ISBN 9783886039128. W. Zuckschwerdt Verlag, 2007.*



**5 Gyermekgyógyászati gyógyszerfejlesztés (Reusz György)**

---

**6 Placebo alkalmazása a klinikai vizsgálatok során (Antal János)**

---

**7 Orvostudományi kutatás sebészeti szakterületeken (Harsányi László, Szijártó Attila)**

---

**A klinikai vizsgálatok körülményei**

**8 A klinikai vizsgálatok etikai vonatkozásai (Szepesi Gábor, Vizi János)**

---

**9 A klinikai vizsgálatok jogi szabályozása (Vizi János, Szepesi Gábor)**

---

**10 A klinikai vizsgálatok szakmai szabályrendszere – a Helyes Klinikai Gyakorlat (GCP) (Papp István)**

---

**11 Minőségbiztosítás (Ary Kornélia)**

---

**12 Gyógyszerbiztonság, farmakovigilancia (Virányi Mariann)**

---

**13 A vizsgálattervezés és az eredmények értékelésének biostatistikai szempontjai (Sztaniszláv Dániel)**

---

## **Szerepkörök a gyógyszerfejlesztésben**

**14 Hatósági feladatkör (*Szabolcs Éva*)**

---

**15 Megbízó és klinikai vizsgálat (*Antal János, Séra Tamás*)**

---

**16 Vizsgálóhely és klinikai vizsgálat (*Renczes Gábor*)**

---

# Klinikai farmakológiai és határterületi vonatkozások

## 17 A gyógyszerek sorsa a szervezetben (Lakner Géza)

A gyógyszerek sorsa a szervezetben és a **gyógyszerválasz** kialakulása a szervezet–gyógyszer–környezet sokrétű kölcsönhatásainak eredőjeként kialakuló, összetett folyamat. A gyógyszerválasz gyógyszerészeti, farmakokinetikai és farmakodinamikai fázisokra osztható.

### 17.1 A gyógyszerválasz gyógyszerészeti fázisa

A hatóanyag akkor válik gyógyszerré, ha adagolásához megfelelő formát nyer. A **gyógyszerforma**, más néven **formuláció** teszi lehetővé a készítmény kezelhetőségét és pontos adagolhatóságát, s meghatározza az adagolási módot, a hatóanyag felszabadulását és célszövetekhez juttatását (drug delivery). A gyógyszerforma ezért meghatározó tényező a terápiás hatékonyság és a biztonsági profil kialakításában, valamint a gyógyszeres kezelés beteg általi elfogadásában.

#### ◆ **Folyékony gyógyszerformák:**

- ◆ **Oldat:** vizes vagy alkoholos alapú oldószerben feloldott szilárd részecskék, porok.
- ◆ **Szuszpenzió:** nem vízdékony, szilárd halmazállapotú hatóanyagszemcsék vízben diszpergálva; 1 mikrométeres szemcseméret alatt kolloidról beszélünk.
- ◆ **Szirup:** finomított cukor forralással készített desztillált vizes, koncentrált vagy telített, esetleg ízesített oldata. Folyékony gyógyszerformák (pl. orális szuszpenziók) édes, viszkózus vehikuluma.
- ◆ **Emulzió:** két folyékony, olajos és vizes fázis elegye.
- ◆ **Cseppek** (per os cseppek, orrcsepp, szemcsepp): oldatok, amelyek orrcseppek esetében többnyire nagy viszkozitásúak.

#### ◆ **Szilárd halmazállapotú formulációk:**

- ◆ **Tabletta:** a hatóanyag és a segédanyagok összepréselésével alakítják ki. A segédanyagok lehetnek térfogatnövelő hatásúak, a gyógyszerforma összetapadásáért felelős anyagok, valamint a hatóanyag-felszabadulás ütemét szabályozó komponensek, továbbá meghatározzák a tabletták színét, ízét és eltarthatóságát.
- ◆ **Filmtabletták:** a hatóanyagból és segédanyagokból álló magot köpenyként védőréteg borítja, amelynek a bomlékony hatóanyag megóvása, a készítmény kellemetlen ízének vagy szagának elrejtése, a nyelés megkönnyítése és a felszívódás szabályozása a rendeltetése.
- ◆ **Kapszula:** a hatóanyagot por vagy granulátum formájában hosszúkás tokba (pl. zselatinba) zárva tartalmazza.
- ◆ **Pezsgőtabletták:** az efferveszcens tabletták préselt porok, alkalmazásuk előtt vízben feloldandók.

### **Főbb beviteli módok:**

- ◆ Az **oralis** kényelmes és gazdaságos beviteli mód, de nagymértékben függ a beteg együttműködésétől, s jellemző, hogy a biológiai hasznosulás (l. [17.2.2.1 Felszívódás](#)) változékony lehet. A folyékony halmazállapotú per os formulációkból a gyógyszer közvetlenül – akár már a gyomorból – teljesen felszívódhat. Szilárd halmazállapotú gyógyszerformákból a hatóanyag szervezeten belüli felszabadulása a készítmény szétesésével (**dezintegrációval**) és kioldódásával (**disszolúcióval**) kezdődik, s a tulajdonképpeni felszívódásra általában később, a bélben kerül sor. **A hatóanyag-felszabadulás (liberáció) a gyógyszerválasz gyógyszerészeti fázisának alapvető eleme.** Folyamata függ a gyógyszerformától és az alkalmazott segédanyagoktól.
- ◆ A gyógyszerbevitelt **nyálkahártyán át** (pl. conjunctiva, orr, garat, colon, húgyhólyag és vagina) többnyire helyi hatás elérése érdekében alkalmazzuk. Antidiuretikus hormon esetében viszont az ornyálkahártyáról való felszívódást követően a szisztémás hasznosulás a cél.
- ◆ **Parenteralis** alkalmazásra oldatok vagy kristályos szuszpenziók szolgálnak. A készítménynek mentesnek kell lennie kórokozóktól, lázkeltő és úszó szennyezésektől, valamint szövetkárosító hatástól. Az intravénás/intraartériás alkalmazás azonnali hatással jár, ezért a sürgősségi medicinában előnyös, bár a többi adagolási módhoz viszonyítva a mellékhatások kockázata is nagyobb. Alkalmasság nagy gyógyszer mennyiség és irritatív anyagok szervezetbe juttatására, de thrombosis veszélye miatt olajos keverékek vagy kevésbé oldékony anyagok bevitelére nem használható. Szubkután alkalmazással megoldható a rosszabbul oldódó anyagok bejuttatása vizes oldatban, pl. instilláció formájában. Elhúzódó felszívódás érhető el vazokonstriktor anyag (pl. adrenalin) hozzáadásával. Intramuszkulárisan közepes anyagmennyiség juttatható be akár olajos vivőanyaggal is. Antikoaguláns kezelésnél szöveti vérzésveszély miatt nem jön szóba, továbbá átmenetileg hamisan magas kreatininzsintet okozhat.
- ◆ A **kúp** rectalis vagy vaginalis formuláció, amely zsíros alapállományban tartalmazza a hatóanyagot. Szobahőmérsékleten szilárd halmazállapotú, de a testüreg magasabb hőmérsékletén ellágyul és elolvad. A keletkező olajos film bevonja a nyálkahártyát, ahonnan a gyógyszer felszívódik. Számos anyag ingerelheti a nyálkahártyát.
- ◆ **Pulmonalis, inhalációs** alkalmazásra az aeroszolok alkalmasak, amikor is folyékony vagy szilárd halmazállapotú részecskék vannak gáznemű hordozóban diszpergálva. Az aeroszolok biológiai hasznosulását a szemcseméret (minél kisebb, annál mélyebbre jut a légzőrendszerben) és a légzőhám aktivitása befolyásolja, amely az idegen anyagokat a kiválasztott nyálkával a gége felé visszashállítja (mucociliaris transzport). Az aeroszolok csekély felszívódás (pl. ipatropium és nátrium-kromoglikát) vagy számottevő „first pass” metabolizmus (l. [17.2.2.1 Felszívódás](#)) (pl. beclomethason és budesonid) miatt gyenge biohasznosulású hatóanyagok bevitelére különösen alkalmasak.
- ◆ **Gyógyszerbevitel a bőrön keresztül:**
  - ◆ A **bőrgyógyászati készítmények** részint bőrvédő hatásúak, részint a bőrbe vagy a szisztémás keringésbe felszívódó gyógyszerek hordozói. A lipofil készítmények nem moshatók le, meggátolják a víz távozását a bőrből, ezáltal óvnak a kiszáradástól és a rugalmasság elvesztésétől, de gátolják a verejtékezést, amely a bőr felmelegedésére vezethet. A hidrofil készítmények könnyedén lemoshatóak, s a szabad verejtékezés hűsítő érzetet kelt a betegben. A bőr zsíroldekony védőgátat képvisel, ezért kizárólag lipofil jellegű hatóanyagok tudnak a bőrbe penetrálni, onnan pedig a szisztémás keringésbe jutni. A hidrofil gyógyszerek a bőrfelületen rekednek, amely kívánatos lehet bőrfertőzések kezelésénél (pl. neomycin).
  - ◆ A **transzdermális tapaszok** a bőrfelületen gyógyszerdepóként szolgálnak. Tapaszként olyan hatóanyagok formulálhatók, amelyek képesek a bőrön át penetrálni, kis adagban

hatékonyak, s viszonylag nagy a terápiás szélességük, pl.: nitrátok (angina pectoris), nikotin (leszoktatás a dohányzásról), nemi hormonok (hormonpótló kezelés, fogamzásgátlás) és fentanyl (fájdalomcsillapítás).

**Szabályozott hatóanyag-felszabadulású készítmények** (controlled/extended/modified/slow release preparation):

- ◆ Savérzékeny hatóanyagok megóvására **bevonattal** (pl. cellulóz-acetáttal, akril polimerrel) látják el a formulációt: az intesztinoszolvens bevonatok a gyomor savas közegében ionizálatlanok, míg a lúgos kémhatású vékonybélben feloldódnak. A bevonat vastagságával a gyógyszer felszabadulása a disztális bélszakaszra is programozható. **Kapszuláknál** a gyors hatáskezdet és az elhúzódó hatástartam gyors és lassú felszabadulású pellet (gyöngy) keverékével oldható meg. **Mátrix típusú tablettákban** a hatóanyag inert (pl. polimer) rácsban helyezkedik el, ahonnan a gyomor-bél csatorna nedvei fokozatosan kimossák. Előnyük a kapszulákkal és a bevonattal ellátott tablettákkal szemben, hogy oszthatók.
- ◆ Mivel a szabályozott hatóanyag-felszabadulású készítményekkel akár huszonnégy óráig, egyenletes felszívódás érhető el, ritkább az adagolás, jobb a beteg együttműködése, kisebb a plazmaszint ingadozása az adagolások között, ezáltal növekszik a hatékonyság és csökken a toxicitás, amely szűk terápiás tartományú hatóanyagok esetében különösen előnyös.
- ◆ Per os módosított hatóanyag-felszabadulású formulációval találkozhatunk pl. carbamazepin, metoprolol, nifedipin és teofillin esetében. Szubkután injektábilis, pellet alapú készítményként forgalmazznak bizonyos peptideket, pl. a goserelint és a leuprorelint.

Céltartó **gyógyszertároló rendszerek** (drug delivery system), pl.:

- ◆ **Antitest-gyógyszer konjugátumok**, amelyek elsősorban tumorelles kezelésnél juttatják el szelektíven az aktív alkotórészt a hatás helyszínére.
- ◆ A **liposzómák** foszfolipidek vizes szuszpenziójának ultrahangos kezelésével keletkeznek: az apró hólyagocskák zsírban rosszul oldódó hatóanyagokkal feltölthetők, s a szervezetben a reticuloendothelialis, illetve tumorsejtek felveszik őket.
- ◆ **Gyógyszerbevonatú implantátumok**, pl. hormontartalmú intrauterin eszközök, alvadásgátló vagy antiproliferatív hatóanyaggal kezelt koszorúérstentek.

## 17.2 A gyógyszerelész farmakokinetikai fázisa

A gyógyszerelész alapvető összefüggését, a **dózis és a hatás viszonyát** célszerű dózis-koncentráció és koncentráció-hatás összefüggésekre szétválasztani. Ebben a viszonylatban **a farmakokinetika a dózis és a koncentráció kapcsolatát elemzi** („Mit tesz a szervezet a gyógyszerrel?”), míg **a farmakodinamika a koncentráció és a hatás összefüggését** („Mit tesz a gyógyszer a szervezettel?”) vizsgálja (l. [17.3.2 Dózis és hatás viszonya](#)). A koncentráció képviseli az összekötő láncszemet a farmakokinetika és a farmakodinamika között.

A gyógyszerjelölt kedvezőtlen farmakokinetikai sajátosságai a **fejlesztés** során leállítási kritériumként szerepelhetnek (*a szövegben szereplő fogalmak, paraméterek részletes kifejtését l. később*), pl.:

- ◆ túl rövid vagy túlságosan hosszú felezési idő;
- ◆ csekély vagy változó biológiai hasznosulás, különösen akkor, ha keskeny terápiás indexszel párosul;
- ◆ ismételt adagolásnál autoindukció révén felgyorsult clearance;
- ◆ a preklinikai vizsgálatokban fel nem derített metabolitok;
- ◆ az aktív metabolit felezési ideje jóval meghaladja az anyavegyületét.

Később, a **klinikai gyakorlatban** a gyógyszerek adagolási rendjének kialakításánál ismét szembesülünk a farmakokinetikai paraméterek jelentőségével:

- ◆ a látszólagos megoszlási térfogat határozza meg a dózis nagyságát, amellyel a célzott terápiás koncentrációt elérhetjük;
- ◆ a clearance szabja meg a fenntartó adagot;
- ◆ az eliminációs felezési idő megmutatja, hogy a fenntartó adagot milyen időzítéssel ismételjük a plazmakoncentráció elfogadható mértékű ingadozása érdekében.

### 17.2.1 Transzportfolyamatok

A gyógyszerek a hatás helyszínére eljutásuk során határrétegeken jutnak át. A sejtmembrán a gyógyszerek szervezeten belüli közlekedésének elemi egységét jelenti, s elválasztja egymástól a folyadéktereket, így a szervezetet különféle rekeszekre (kompartmentekre) osztja (l. [17.2.2.2 Megoszlás](#)). A kompartmentek közötti anyagforgalmat nem energiaigényes, a koncentrációkülönbség által szabályozott, s energiaigényes, a koncentrációkülönbség ellenében bekövetkező transzportfolyamatok teszik lehetővé.

### 17.2.2 „ADME”

Az angolszász szakirodalom az „ADME” betűszóval illeti a gyógyszerek szervezeten belüli sorsát meghatározó folyamatokat: Abszorpció (felszívódás), Disztribúció (megoszlás), Metabolizmus és Exkréció (kiválasztás). E folyamatokat megelőzi a hatóanyag már ismertett felszabadulása, a **liberáció**, amelynek révén a felszívódás számára hozzáférhetővé válik (l. [17.1 A gyógyszerészeti fázisa](#)). A betűszót ezért „LADME”-vé is bővíthetjük.

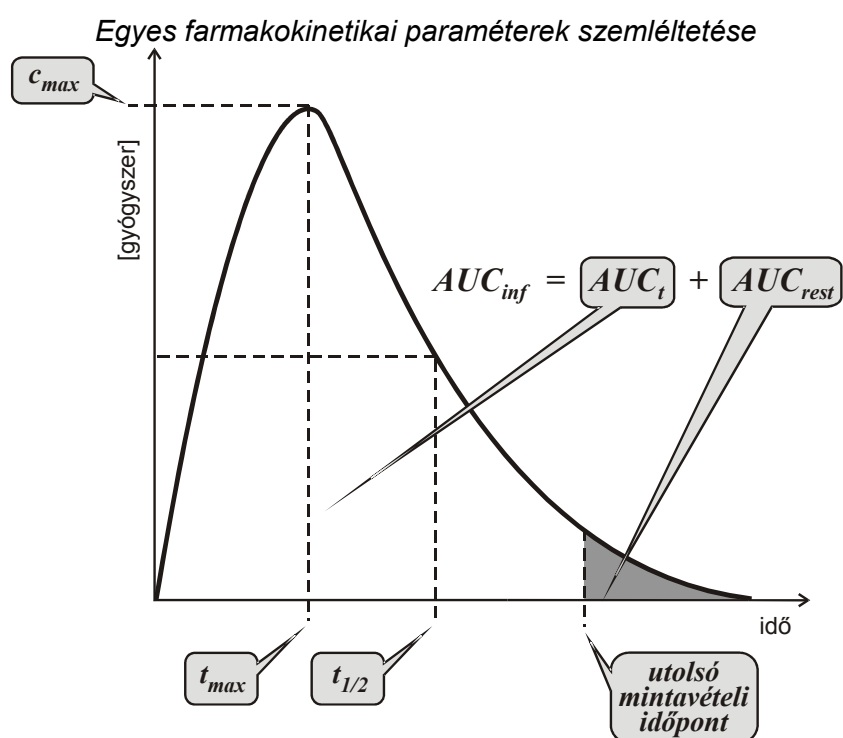
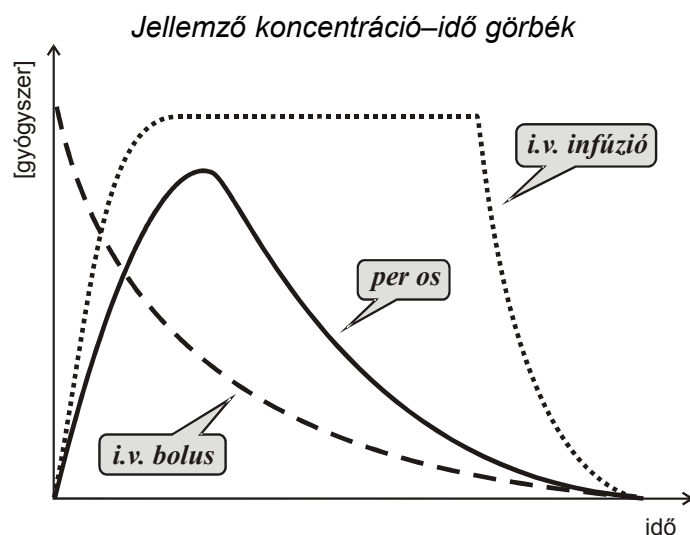
#### 17.2.2.1 Felszívódás

Nem közvetlenül az érpályába való adagolásnál a gyógyszerek a véráramba kerüléshez leküzdi a szervezet külső (pl. bőr, a tápcsatorna hámborítéka, légzőhám) és belső határrétegeit (pl. kapillárisok fala). A klinikai hatékonyságot e folyamatnak, a felszívódásnak a mértéke és üteme befolyásolja. A csekély vízdékonyságú molekulák felszívódása a bélből gyér és kiszámíthatatlan, mert a gyomor-bél huzamban nem képesek megfelelően szétessen, így liberációjuk korlátozott (pl. ketoconazol és phenytoin). Bizonyos gyógyszereket célszerűbb telt gyomorba bevenni, feltehetően a splanchnicus véráramlás serkentése miatt, míg mások inkább az üres gyomorból szívódnak fel (l. [17.10.2.4 Élelmi interakciók](#)).

A „first pass” metabolizmus a nem közvetlenül az érpályába juttatott gyógyszerek metabolizmusa, mielőtt elérnék a szisztémás keringést. Bekövetkezhet

- ◆ a gyomorsav révén (pl. lidocain és penicillin);
- ◆ enzimek által (pl. inzulin);
- ◆ a bélfalban (pl. katecholaminok);
- ◆ a bélhámsejtben (pl. clonazepam és chlorpromazin);
- ◆ a májban (pl. lidocain és morfin).

Mértéke per os adagolásnál a legjelentősebb, de pl. intraperitonealisnál sem elhanyagolható. A sublingualis, illetve a buccalis alkalmazás (pl. nitráttabletta és nifedipinspray) a vena azygos–vena cava superior elvezető rendszeren át kerül el a portális keringést. A rectalis alkalmazási mód ugyancsak kedvező e szempontból, hiszen a végbél alsó szakaszát ellátó vena rectalis inferior közvetlenül a vena cava inferiorba torkollik, így a hatóanyag elkerüli a vena portae rendszerét. Mivel a rectum felső kétharmadát ellátó vena rectalis superior és media már a vena portae gyűjtőterületéhez tartozik, az alkalmazott adag kb. 50%-ánál számítanunk kell „first pass” metabolizmusra.



A plazma **koncentráció–idő görbéje alatti terület** (area under curve = AUC) a beadott gyógyszerből a szisztémás keringésbe eljutó, azaz a biológiailag hozzáférhető gyógyszer mennyiség. Matematikailag a gyógyszer beadásától eltelt idővel ( $x$  tengely) szemben ábrázolt koncentráció ( $y$  tengely) görbe alatti területről van szó. Értéke 100%-os biohasznosulásnál a beadott dózissal egyenlő. Megkülönböztetjük alsó index „ $t$ ”, „ $inf$ ” (infinity) és „ $rest$ ” változatait. Az  $AUC_t$  az utolsó mérési pontig meghatározott AUC, míg az  $AUC_{inf}$  a végtelen időre extrapolált görbe alatti terület. Farmakokinetikai vizsgálatoknál az utolsó mérési pontot célszerű úgy megválasztani, hogy az extrapolációval számított maradványterület, az  $AUC_{rest}$  ne haladja meg a teljes  $AUC_{inf}$  10–20%-át.

A **biológiai hasznosulás** annak mértéke és sebessége, ahogyan egy formulációból az aktív hatóanyag felszabadul és változatlan formában a keringésbe kerül. A gyakorlatban biohasznosuláson az alkalmazott adagnak a szisztémás keringésbe változatlan formában jutó hányadát értjük. Az **abszolút** biohasznosulás ( $F_{abs}$ ) egy adott formuláció/beviteli mód és az



intravénás alkalmazás  $AUC$ -értékeinek aránya, míg a **relatív** biohasznosulás ( $F_{rel}$ ) két tetszőleges, nem intravénás gyógyszerforma  $AUC$ -értékeinek hányadosa:  $F = AUC_1/AUC_2$ . A nagymérvű (legalább 70–80%-os) biohasznosulás a megfelelő terápiás koncentráció elérése érdekében gyógyszertervezési kívánalom, ugyanis mértékét már a helytelen formulálás leronthatja: a gyomor-bél huzamban a gyógyszer nem képes szétetni és kioldódni, vagy a gyomorsavban, illetve a vékonybélnedvben elbomlik, esetleg a készítményre kevésbé permeábilis a bélhám, számottevő a „first pass” metabolizmus vagy az epeúti kiválasztás.

A felszívódást jellemző további két paraméter a  $c_{max}$  és a  $t_{max}$ , azaz a maximális plazmakoncentráció és az annak eléréséhez szükséges idő. Ezek különösen akut farmakológiai beavatkozást igénylő kórképeknél fontos jellemzők (pl. asthmás roham, heves fájdalom, heveny szívelégtelenség és hiperglikémiás kóma), míg az összes felszívódott gyógyszer mennyiségét jellemző  $AUC$  idült kezelési szituációkban fajsúlyosabb paraméter (pl. magas vérnyomás, idült szívelégtelenség és zsíryanagcsere-zavarok).

### 17.2.2.2 Megoszlás

A **megoszlás** a gyógyszer szervezeten belüli szétterjedése és eloszlása a szövetekben. Fizikai gátjaként például a vér-agy gát vagy a placenta említhető. A folyamatot a szövetek véráramlása és a fehérjekötődés határozza meg. A **fehérjekötődés** során a savas kémhatású gyógyszer molekulák döntően albuminhoz, míg a bázisosak lipo- és glükoproteidekhez kötődnek. A kémiai vizsgálómódszerek általában a teljes gyógyszerkoncentrációt határozzák meg, míg a farmakológiailag aktív szabad frakció mérésére bioassay-k alkalmasak. Nagymérvű, legalább 90%-os fehérjekötődésűek: pl. digitoxin, fenilbutazon, furosemid, nifedipin, propafenon, szalicilsav és warfarin.

A rekeszek (**kompartmentek**) a szervezet homogén koncentrációviszonyokkal jellemezhető folyadékterei. A legfontosabb és mérés technikailag leghozzáférhetőbb kompartment a plazmatérfogat. A szervezet fontosabb rekeszei és a bennük halmozódó vegyületek:

- ◆ **összvíztér** (0,6 l/kg): kis vízdoldékonyságú molekulák, pl. etanol;
- ◆ **extracelluláris víztér** (0,2 l/kg): nagyobb méretű, vízdoldékony molekulák: pl. gentamycin;
- ◆ **vér** (0,08 l/kg), **plazma** (0,04 l/kg): fehérjéhez erősen kötődő és nagy molekulák: pl. heparin;
- ◆ **zsírszövet** (0,3 l/kg): erősen lipoldékony molekulák, pl. morfin;
- ◆ **csontszövet** (0,07 l/kg): pl. tetracyclinek, ólom.

(l. [17.2.3 Egyensúlyi állapot, kumuláció](#))

A **látszólagos megoszlási térfogat** a gyógyszerek szöveti megoszlását jellemző mérőszám, amely a szervezetbe kerülő teljes gyógyszer mennyiség (dózis) és a megoszlási egyensúly kialakulása után a plazmában mért gyógyszer-koncentráció hányadosa:  $V_d = D/C$ . A zsírdoldékony vegyületek  $V_d$ -je nagy, míg a fehérjéhez kötődő anyagoké kicsi. Noha hajlamosak vagyunk a  $V_d$ -értéket anatómiai képletekkel, élettani folyadékterekkel és rekeszekkel azonosítani, ez a megfeleltetés többnyire nem helytálló.

### 17.2.2.3 Metabolizmus

A **gyógyszer-metabolizmus** a vegyületek kémiai szerkezetét átalakító folyamatok összessége, amelynek a kiürítés elősegítése a célja. A biotranszformáció spontán kémiai folyamatként is lebonyolódhat, de többnyire specifikus enzimek katalizálják. Noha a folyamat a xenobiotikumok inaktiválását célozza, a köztes és a végtermékek (**metabolitok**) farmakológiailag nem feltétlenül inaktívak. „**Pro-drugok**” esetében az átalakítás elengedhetetlen a terápiás hatás eléréséhez, máskor farmakológiailag potens, nemegyszer az anyavegyülettől eltérő hatású termékek keletkeznek:

- ◆ az anyavegyület inaktív:
  - ◆ „pro-drug”: pl. cyclophosphamid, D-vitamin és fenilbutazon;
  - ◆ igen gyors metabolizmus: pl. chloralhydrat;
- ◆ az anyavegyület és metabolitja farmakológiailag ekvivalens: pl. acetilszalicilsav, diazepam, lidocain, morfin, propranolol és warfarin;
- ◆ a metabolit farmakológiai hatása eltér az anyavegyületétől: pl. kodein–morfin;
- ◆ a metabolit felelős a toxikus tünetekért: pl. chloramphenicol, INH és paracetamol.

A **fázis I. reakciók** (pl. oxidáció, redukció, hidrolízis, alkiláció és dealkiláció) célja a molekula polárisabbá alakítása. Mivel a viszonylag gyors elimináció a pontos dózisztitrálás előfeltétele, a gyógyszerek sokszor „gyárilag beépítetten” tartalmaznak könnyen bontható, pl. észterkötések. Az észterszármazékok nemegyszer pro-drugok a felszívódás javítása (pl. enalapril és tesztoszteron) vagy a bélirritáció elkerülése (pl. erythromycin) érdekében. A **fázis II. reakciók** (pl. glükuronidáció, glutationkonjugáció, glicinkonjugáció és acetiláció) során az anyavegyület vagy az I. fázis során keletkező metabolit konjugálódik, amely még polárisabb, a szervezetből könnyebben eltávolítható termék kialakulását eredményezi. Ha már az I. fázisú reakciótermék kellően poláros, konjugáció nem szükséges, s végtermékként kiürülhet a szervezetből. Előfordulnak olyan molekulák, amelyek rögtön konjugálódnak: ekkor a fázis II. reakciótermék lesz a fázis I. reakció szubsztrátja (pl. isoniazid).

Az I. fázisú reakciók biotranszformáló enzimjei közül a **citokróm P450-rendszer** a legjelentősebb. Enzimjei hemtartalmú fehérjék a máj mikroszómáiban és mitokondriumaiban, de leírták előfordulásukat a bélben, a vesében, a tüdőben és az agyban is. Genetikai azonosságuk alapján családokat és alcsaládokat különítenek el: az emberi szervezetben jelenleg ismert tizenhét családból a CYP1, 2 és 3 működik közre a xenobiotikumok metabolizmusában, míg a többiek endogén anyagok (pl. epesavak, prosztaglandinok, szteroidok és zsírban oldódó vitaminok) forgalmában vesznek részt.

Az enzimcsalád klinikailag fontosabb tagjai: CYP1A2, 2C9, 2D6, 2E1 és 3A.

A citokróm P450-rendszer tagjai általában indukálhatók, gátolhatók és telíthetők: a metabolizáló kapacitás e változásai gyógyszerkölsönhatások forrásaként szerepelnek.

- ◆ **Enzimindukciókor** az enzimaktivitás fokozódásának hátterében leginkább fehérjeszintézis, az enzimek szervezeten belüli mennyiségének növekedése áll. Az indukció a clearance (*l. 17.2.2.4 Kiválasztás*) növekedését eredményezi. Az enzimaktivitás változása nem pillanatszerű, hanem fokozatos, és időbeli lefolyása függ az alkalmazott vegyülettől. Enziminduktor pl. a phenobarbital, phenytoin, rifampin, dohányfüst és a nyílt tűzön sült hús.
- ◆ **Enzimgátláskor** a szóban forgó enzim aktivitása, ezáltal a clearance-e csökken. Mivel az enzimgátláshoz nincs szükség fehérje-újdonképződésre, az indukciónál gyorsabban kialakulhat. Inhibitor hatású a cimetidin, grépfrút, éhezés, vasszegény vagy zsírdús étrend és a mesterséges táplálás.

Az enzimek működésének szabályozása hetero- vagy autoregulatív módon zajlik, tehát más szubsztrátok és maga a szubsztrát esetében is bekövetkezhet. Példák a **metabolikus autoregulációra**: öninduktor (autoinduktor) pl. a carbamazepin, phenytoin és a rifampin; autoinhibitor a ketoconazol és a lidocain.

A biotranszformáció fázis II. reakcióit pl. az UDP-glükuronil-transzferáz, a metiltranszferázok és a glutation-S-transzferázok katalizálják. Ezek az enzimek farmakokinetikai szempontból többnyire nem jelentenek szűk keresztmetszetet, ezért gyógyszer-interakciós potenciáljuk általában csekély.

#### 17.2.2.4 Kiválasztás

A **májon keresztüli elimináció** folyamatai az előbb tárgyalt metabolizmus, az epébe való kiválasztás és az **enterohepatikus körforgás**. Az utóbbi folyamat során a szájon át adagolt gyógyszer a portális keringéssel a májba jut, ahol epesavakkal konjugálódik. A konjugátumok döntően ionizált, poláros molekulák, amelyek a májsejtekből az epébe kiválasztódnak, majd onnan a bélbe kerülnek, ahol bakterális glükuronidázok bontják őket, ezáltal ismét felszívódhatnak. Az enterohepatikus körforgás a szervezetben fogva tartja a gyógyszermolekulákat, lassítja távozásukat, s megnyújtja hatástartamukat. Példák: digitoxin, etinil-ösztadiol, ezetimib, morfin és nonszteroid gyulladásgátlók.

A **vesén keresztüli kiválasztás** a xenobiotikumok legfontosabb eliminációs útja (pl. aminoglikozidok, digoxin és methotrexat). Folyamatai: filtráció, (aktív) tubuláris szekréció és (passzív) tubuláris reabszorpció. A gyenge savak exkréciója fokozódik alkális vizeletben, míg a gyenge bázisok eltávolítása savas vizeletben hatékonyabb.

A **széklettel** változatlan formában ürül a koleszterinkötő gyanta cholestyramin, a per os bélfertőtlenítő neomycin és az osteoporosisban használatos biszfoszfonátok (felszívódásuk mindössze 0,7%). E példavegyületeken kívül fel nem szívódó és a székletben változatlan formában megjelenő gyógyszer alig fordul elő.

A **clearance** a gyógyszerek eltávolításának mérőszáma, a metabolizmus és az exkréció függvénye: az a plazmamennyiség, amely adott eliminációs úton időegység alatt a xenobiotikumtól „megtisztul”. A clearance a hosszú távú gyógyszeres kezelés talán legfontosabb farmakokinetikai paramétere:  $CL = D/AUC$ , ahol  $D$  a dózis, az  $AUC$  a görbe alatti terület.

A **felezési idő** ( $t_{1/2}$ ) gyűjtőfogalom:

- ◆ **Plazmafelezési idő:** a gyógyszer plazmakoncentrációjának feleződéséhez szükséges időtartam, amely egyenesen arányos a megoszlási térral, s fordítottan arányos a clearance-szel:  $t_{1/2} = \ln 2 \cdot V_d/CL$ , ahol  $\ln 2 = 0,693$ ,  $V_d$  a látszólagos megoszlási térfogat,  $CL$  a clearance. (Kétrekeszes rendszerben, intravénás adagolásnál a koncentráció–idő görbe leszálló szára kétszakaszos: a görbe kezdeti szakasza meredeken esik, majd egy lankásabb lejtő követi. A kezdeti gyorsabb szakasz az eloszlást jellemzi, míg a második, terminális szakasz a lassúbb, eliminációs folyamatok leképezése. Ebben az esetben kétféle plazmafelezési idő is megadható, de a terminális szakaszra jellemző **eliminációs felezési idő** a mérvadó.)
- ◆ **Biológiai felezési idő:** a szervezetben fellelhető gyógyszer mennyiség feleződéséhez szükséges időtartam.
- ◆ **Farmakológiai felezési idő:** a farmakológiai hatás feleződéséhez szükséges idő.

A megoszlás során a plazmából viszonylag gyorsan eltűnő hatóanyagok szöveti raktárakban tartózkodhatnak, ahonnan idővel ismét a keringésbe kerülnek (l. [17.2.3 Egyensúlyi állapot, kumuláció](#)). Ilyenkor rövid plazmafelezési időhöz hosszú biológiai és farmakológiai felezési idő társul. A gyógyszer hatása a szervezetből való teljes kiürülést követően is megmaradhat, ami a farmakológiai felezési idő megnyúlását eredményezi a plazmafelezési idővel szemben, pl. a sejtmag szintjén, valamint a transzkripció-s-transzláció folyamatokra ható szteroidok vagy pajzsmirigyhormonok esetén.

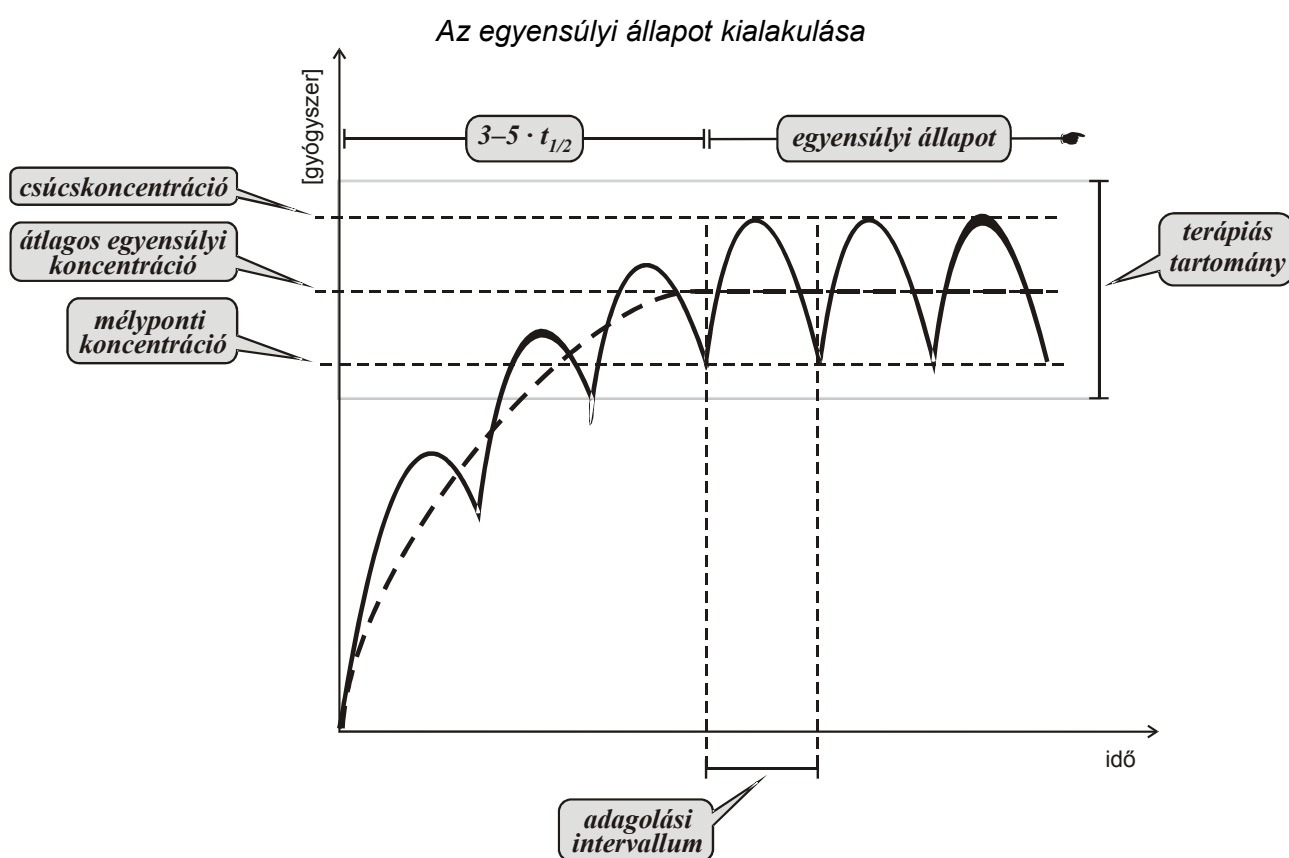
#### 17.2.3 Egyensúlyi állapot, kumuláció

Ismételt gyógyszeradagolás során, megfelelően választott adagolási intervallum esetén, a plazmaszint állandó határtékek – a csúcs- (peak) és a maradék-, mélyponti koncentráció (nadír, trough) – között ingadozik. Az **egyensúlyi állapot** (steady state) elérése után a gyógyszer-

koncentráció – az említett fluktuációtól eltekintve – állandó, mert a szervezetbe bejutó és távozó (lebomló, kiürülő) gyógyszer mennyiség megegyezik. Az egyensúlyi állapot elérésének időtartama kizárólag a készítmény eliminációs felezési idejétől függ: kb.  $3-5 \cdot t_{1/2}$  időtartamú adagolásra van szükség az egyensúlyi állapot eléréséhez, s ugyanennyi idő a leépítéséhez.

#### Az egyensúlyi állapot felépítése:

- ◆ Nem sürgető helyzetben a tartós kezelés szokványos, ún. **fenntartó adagokkal** történik a hatóanyag felezési idejével összemérhető adagolási intervallummal.
- ◆ Hosszú felezési idejű készítményeknél a napi többszöri adagolás kumulációra vezet, viszont fenntartó dózissal rendkívül hosszú ideig tartana az egyensúlyi állapot, tehát a tartós terápiás hatás elérése, ezért ilyenkor a fenntartó adagnál jóval nagyobb, egyszeri, ún. **telítő adaghoz, töltődózishoz** folyamodunk.
- ◆ Rövid felezési idejű, nem toxikus vegyületeknél választható a **maximáldózis-stratégia**: az adagolási intervallumot megnyújtjuk, viszont az alkalmankénti dózist növeljük. Így adagoljuk pl. nyolc–tizenkét óránként az amoxicillint, amelynek felezési ideje mindössze két óra.



A **kumuláció** xenobiotikum felhalmozódását jelenti valamelyik élettani rekeszben (l. [17.2.2.2 Megoszlás](#)). Noha a vegyület szöveten belüli mennyisége nő, plazmakoncentrációja a megoszlás révén csökken, s a tartós szöveti raktárakból, kötött helyzetéből meghatározott ütemben felszabadulva a véráramba kerülhet. Kumulációra kell számítani, ha az ismételt adagolás intervalluma kisebb, mint az eliminációs felezési idő háromszorosa–öttszöröse. A gyakorlatban akár napi egyszeri adás mellett is előszeretettel halmozódnak fel a benzodiazepinek, a szívglikozidok és a phenobarbital.

#### 17.2.4 A farmakokinetikai folyamatok linearitása

A gyógyszerek szervezeten belüli sorsa ideális esetben az **elsőrendű farmakokinetika** (first order kinetics) szerint alakul. Az ADME-folyamatoknál ilyenkor linearitás érvényesül: az alkalmazott dózissal egyenes arányban nő a gyógyszer-koncentráció, a vegyület koncentrációjának növekedése az elimináció fokozódását vonja maga után, s a gyógyszer plazmakoncentrációja a szervezetben jelen levő gyógyszer mennyiséggel arányos mértékben, míg az idővel exponenciálisan csökken. Az eliminációs felezési idő állandó és független a plazmakoncentrációtól.

**Nulladrendű felszívódási kinetikával** (zero order kinetics) találkozhatunk pl. szabályozott hatóanyag-felszabadulású készítményeknél, ahol a liberációt gyógyszer-technológiailag alakítják egyenletessé (l. [17.1 A gyógyszerválasz gyógyszerészeti fázisa](#)).

Ha a gyógyszer eliminációjának sebessége nem tud lépést tartani a plazmakoncentrációval, a gyógyszer sorsa **nulladrendű eliminációs farmakokinetikával** jellemezhető: a plazmakoncentráció a szervezetben jelen levő hatóanyag-mennyiségtől függetlenül időegységenként azonos mértékben csökken. Ezáltal számos, kedvező terápiás tulajdonságát elveszíti a gyógyszer, például az állandó eliminációs felezési időt – ezáltal a kiszámítható hatástartamot, ismételt adagolásnál az egyensúlyi állapot kiszámítható, három-öt felezési idő alatti felépülését –, ekképp a kiszámítható fenntartó kezelést és a biológiai hasznosulás lineáris dózisarányosságát. A terápia mindkét irányban téveteggé válhat: szubterápiás adagolás és gyógyszertoxicitás egyaránt felléphet.

**Dózisfüggő** nemlineáris kinetikánál (telítési vagy Michaelis–Menten-kinetikánál) a folyamatok **kapacitáslimitáltak**. A kisebb adagban még lineáris viselkedésű gyógyszer nagyobb adagban nemlineárisra válik, mert telítődnek az ADME-folyamatok (pl. aszkorbinsav, béta-laktám antibiotikumok, diazepam, phenytoin, szalicilsav és teofillin).

**Időfüggő** nonlinearitással találkozhatunk különböző időpontban alkalmazott, azonos mennyiségű adagoknál kronofarmakológiai sajátosságok vagy hetero-/autoregulatív enzimindukció/-gátlás miatt.

Más gyógyszereket a szervezet nagyobb mennyiségben is korlátok nélkül tud feldolgozni és eltávolítani. Ekkor a kiválasztás mértéke a vegyület eliminációs szervhez jutásának sebességétől, azaz a véráramlástól függ, s **perfúziólimitált eliminációról** beszélünk (pl. isoniazid, lidocain, morfin, propranolol és verapamil).

### 17.3 A gyógyszerválasz farmakodinamikai fázisa

#### 17.3.1 A farmakológiai válasz kialakulása

A gyógyszerválasz farmakodinamikai fázisában a hatóanyagok a szervezet makromolekuláival való kölcsönhatás révén fejtik ki hatásukat: az élettani folyamatokat mennyiségileg (mérték, ütem) és/vagy minőségileg (funkciómódosítás) befolyásolják.

**A gyógyszerhatás osztályozása:**

- ◆ hasznosság alapján:
  - ◆ kívánatos hatás: terápiás főhatás vagy terápiásan felhasználható egyéb hatás;
  - ◆ nemkívánatos hatás: mellékhatás, toxicitás;
- ◆ időbeliség alapján:
  - ◆ azonnali hatás;
  - ◆ késleltetett hatás: ha a hatás közvetítéséhez szükséges endogén anyag termelődése időigényes;

- ◆ kumulatív hatás: pl. az aminoglikozidok vesetoxicitása nem egyszeri alkalmazást követően nyilvánul meg, hanem a gyógyszer vesekéregben való felhalmozódása váltja ki.

#### A gyógyszerhatás molekuláris mechanizmusai:

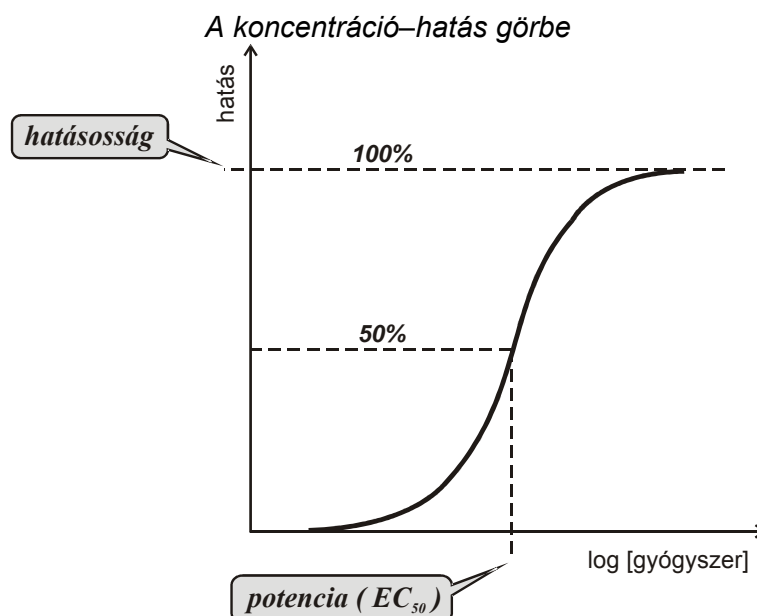
- ◆ receptorhatás:
  - ◆ receptoringerlés (pl. sympathomimeticumok);
  - ◆ receptorgátlás (pl. antihisztaminok);
- ◆ kölcsönhatás transzportfolyamatokkal:
  - ◆ ionszatórna-blokád (pl. kalciumcszatórna-blokkolók);
  - ◆ transzportfehérje gátlása (pl. kacsdiuretikumok);
  - ◆ aktív transzport gátlása (pl. szívqlikozidok);
- ◆ enzimaktivitás befolyásolása:
  - ◆ enzimgátlás (pl. nonszteroid gyulladásgátlók);
  - ◆ enzimaktiválás (pl. fémionok: Mg<sup>++</sup>, Ca<sup>++</sup> és Mn<sup>++</sup>);
- ◆ génműködés befolyásolása:
  - ◆ receptorkötődés a sejtmagban (pl. szteroid- és pajzsmirigyhormonok);
  - ◆ csalóka beépülés a DNS-be (pl. purin–pirimidin bázisanalógok);
- ◆ mikroorganizmusok anyagcseréjének gátlása:
  - ◆ sejtalszintézis (pl. β-lactam antibiotikumok);
  - ◆ fehérjeszintézis (pl. tetracyclinek);
  - ◆ folsavszintézis (pl. szulfonamidok);
  - ◆ DNS-szintézis (pl. kinolonok);
- ◆ kötődés molekulákhoz vagy ionokhoz receptorkötődés nélkül (pl. mérgezésék ellenszerei, antacidumok, mannitol ozmotikus hatása a folyadékterek redisztribúciójára, a káliumkötő gyanta resonium alkalmazása hyperkalaemiában stb.).

### 17.3.2 Dózis és hatás viszonya

A dózis–hatás viszonylatból (l. [17.2 A gyógyszerválasz farmakokinetikai fázisa](#)) a farmakodinamika a koncentráció–hatás összefüggést vizsgálja. Az igen változatos lefutású **koncentráció–hatás görbe** jellemzői:

- ◆ **Potencia:** a görbe helyzete a vízszintes koncentrációtengely mentén – az a koncentrációérték, amelynél a gyógyszer függőleges tengelyen ábrázolt hatása maximumának 50%-át eléri ( $EC_{50}$ ). Nem toxikus hatóanyag esetén nem helytálló az a nézet, hogy egy potens, azaz kisebb plazmakoncentrációban a kívánt hatást elérő gyógyszer szükségszerűen értékesebb: a potencia valójában olyan helyzetekben előnyös, amikor a terápiás dózis nem adagolható kényelmesen, azaz rontja a beteg együttműködését, vagy korlátozott a gyógyszerformából a szervezetbe juttatható hatóanyag mennyisége (pl. buccalis adagolás és transzdermális tapasz).
- ◆ **Hatásosság:** a függőleges tengelyen van a maximális hatás, amelyet a gyógyszer ki tud fejteni.
- ◆ **Lefutás:** a görbe íve fejezi ki a receptorkötődést, míg meredeksége a klinikai hatás eléréséhez használható terápiás vérszint-, következésképpen dózistartományt képezi le.





A **terápiás index** a gyógyszer hatás–mellékhatás szelektivitásának fokmérője, klasszikus definíciója szerint az  $LD_{50}$  (l. [1.2.2 Innovatív gyógyszerfejlesztés – Preklinikai fázis/Toxicológia](#)) és a populáció felénél hatásos dózis, az  $ED_{50}$  aránya. A **klinikai terápiás index**nél a toxikus, mellékhatást előidéző és a terápiás hatás létrehozásához szükséges gyógyszerdózis vagy -koncentráció arányát állapítják meg. Többes hatású gyógyszernél több terápiás index is értelmezhető (pl. a kodein köhögéscsillapító adagja kisebb, mint a fájdalomcsillapító adagja, ezért köhögéscsillapítóként szélesebb a terápiás tartománya, mint fájdalomcsillapítóként).

### 17.3.3 A farmakológiai válaszkészség változásának különleges formái

- ◆ **Tolerancia:** a gyógyszer hatása ismételt adagolásnál fokozatosan csökken, de nagyobb dózissal helyreállítható.
- ◆ **Refrakteritás:** a gyógyszer hatása ismételt adagolásnál fokozatosan csökken, és nagyobb dózissal sem állítható helyre.
- ◆ **Tachyphylaxia:** a gyógyszer hatása ismételt adagolásnál hirtelen, akár percekkel az adagolást követően szinte pillanatszerűen csökken.
- ◆ **Megvonási tünetegyüttes:** tartós farmakológiai kezelés hirtelen megszakítása után rövid időn (huszonnégy–hetvenkét órán) belül a kezelés előtti tünetek visszatérnek pl. antidepresszánsok, antiparkinson szerek és  $\beta$ -blokkolók alkalmazásakor:
  - ◆ **Visszacsapás (rebound):** a megvonást követően a tünetek a kezelés előtti szinten jelennek meg.
  - ◆ **Túlsapás (overshoot):** a kialakuló tünetek súlyossága meghaladja a kezelés előtti.
- ◆ **Rezisztencia:** a kezelés hatásosságának elvesztése pl. antimikrobiális vagy tumorelles kezelésnél.

### 17.3.4 Optikai izoméria és farmakológiai hatás

Az aszimmetrikus, azaz a vegyértékeihez eltérő funkciós csoportokat kötő szénatomot (kiralitáscentrumot) tartalmazó molekulákat **kiralis molekuláknak** nevezzük. A kiralitás optikai aktivitást eredményez: a módosulatok a lineárisan polarizált fény síkját balra vagy jobbra forgatják, míg a mezo alak optikailag inaktív. Kiralitáscentrumot tartalmazó molekula egymással fedésbe nem hozható, térbeli módosulatai (sztereoisomerjei) az **enantiomerek**.

Noha a biológiai folyamatok általában nagyfokú **sztereoszelektivitást** mutatnak, azaz a balra (L = levo, vagy S = sinister) és a jobbra (D vagy R = dexter) forgató izomerek között a szervezet enzimszerei különbséget tesznek, a gyógyszergyártás nem szükségszerűen enantioszelektív: a szintézis során sokszor optikailag inaktív, az enantiomereket egyenlő arányban tartalmazó molekulaelegyek – **racém keverékek** – keletkeznek. Az enantiomerek fizikai, kémiai és farmakológiai sajátosságai és hatásai egymástól gyökeresen eltérhetnek: az egyik alak hatástalan vagy akár toxikus is lehet, míg a másik módosulat hatékony farmakon (pl. a thalidomid teratogenitásaért egyik enantiomerje felelős, míg a másik enantiomer hányáscsillapító farmakon). Gyógyszereinknek több mint fele királis molekula: a humán farmakológiai és klinikai vizsgálatokban nemegyszer racém keveréküket használják, s a jelenlegi készítmények mindössze fele tartalmazza tiszta formában az aktív enantiomert (enantiopure). Racém keverék–aktív enantiomer termékpar pl.: cetirizin–levocetirizin, ofloxacin–levofloxacin, omeprazol–esomeprazol.

## 17.4 A gyermekkor klinikai farmakológiája

A kiskorúak élettani-fejlődéstani sajátosságait az [5.2 Gyermekgyógyászati gyógyszerfejlesztés/Élettani-kórélettani sajátosságok](#) című fejezet tárgyalja. Itt e változatos korcsoport klinikai farmakológiai jellemzésével foglalkozunk.

### 17.4.1 Felszívódás

- ◆ Az **oralis** gyógyszerhasznosulás bizonytalanabb. Csecsemőkorban a lassú ürülés miatt a gyomornyálkahártya huzamosabb ideig érintkezik a gyógyszerekkel, ami a felszívódás mértékét javítja, bár a renyhébb bélmotilitás miatt az üteme elhúzódóbb. Öt-hat éves korig a tablettanyelési képesség igen korlátozott, ezért szinte kizárólag folyékony formában adagolhatók a *per os* gyógyszerek.
- ◆ A **helyi készítmények** felszívódása a véráramba fokozottabb a felnőttkorinál, mert a testfelszín–testtömeg arányában nagyobb a potenciális felszívó felület, s eltérő a bőr szerkezeti összetevőinek aránya.
- ◆ A **rectalis** gyógyszeradagolás idősebb korú csecsemőknél és a gyermekkorban értékes beviteli út. Az intravénás adagolás kiváltására is alkalmas, ha nem áll rendelkezésre i.v. gyógyszerformuláció vagy az oralis adagolás nem kivihető (pl. hányás, megváltozott bélmotilitás és perioperatív állapot).
- ◆ **Intraossealis** alkalmazás: az első öt életévben a velőűrt gazdag érellátású vörös csontvelő tölti ki, amely a hatóanyagokat igen gyorsan juttatja a szisztémás keringésbe.

### 17.4.2 Megoszlás

- ◆ A **vízterek** a felnőttekre jellemző értéküket kisiskoláskorra érik el.
- ◆ A **zsírtartalom** az életkor előrehaladásával nő a test víztartalmának csökkenése és a zsírszövet felszaporodása miatt.
- ◆ **Fehérjekötés**: a kötőfehérjék éretlensége miatt a szabad gyógyszerfrakció az újszülöttkorban gyakran nagyobb (pl. ampicillin, diazepam, phenytoin és propranolol). A bilirubin és a gyógyszerek vetélkednek a kötőhelyekért: a szulfonamidok és a ceftriaxon alkalmazása a leszorításos farmakokinetikai interakciók miatt leghamarább három-hat hónapos korban merülhet fel.
- ◆ A **vér-agy gát** újszülöttkori éretlensége miatt fokozott a központi idegrendszeri penetráció.

### 17.4.3 Metabolizmus

- ◆ A máj mérete, véráramlása és metabolikus kapacitása az életkorral nő. Születéskor számos anyagcsereút éretlen, s ez metabolikus kerülőutakat (shunt) vagy toxikus metabolitok



felszaporodását eredményezheti. Később a **fázis I. metabolizmus** látványosan fejlődik, s a gyermekkorban nem egy izoenzim aktivitása meghaladja a felnőttkori szintet.

- ◆ **Fázis II. metabolizmus:** a glükuronil-transzferáz aktivitása kb. hároméves korra éri el a felnőttkori szintet. Csecsemőkben szubsztrátja, a chloramphenicol alkalmazása a potenciálisan fatális „szürkebébi”- („gray baby”) szindróma kialakulása miatt tilos.

#### 17.4.4 Kiválasztás

- ◆ A vese kiválasztó folyamatai a születéskor még éretlenek. Teljes kifejlődésük legkésőbb két-három éves korban következik be.
- ◆ A máj- és veseműködés fejlődése miatt a második-harmadik életévre sok gyógyszer testtömegarányos clearance-értéke meghaladja a felnőttkorit.
- ◆ Gyermekgyógyászati populáción a Cockcroft–Gault-képlet kevésbé megbízható a kreatinin-clearance becslésére, inkább Traub–Johnson vagy Schwartz módszere lehet mértékadó.

#### 17.4.5 Farmakodinamika

A gyógyszerválasz farmakodinamikai fázisát a kezelt kiskorú beteg életkora nemegyszer befolyásolja, például:

- ◆ cyclosporin: fokozott immunsuppressív hatás;
- ◆ midazolam: újszülöttekben fokozott sedatio;
- ◆ warfarin: fokozott antikoaguláns hatás.

### 17.5 Az időskor klinikai farmakológiája

A szépkorú betegcsoport jellemzői:

- ◆ Az életkor előrehaladásával mind több, potenciálisan gyógyszeres kezelést igénylő betegség egyidejű előfordulására számíthatunk.
- ◆ A nemkívánatos gyógyszerhatások előfordulási gyakorisága az életkorral (a hetvenedik életév felett kb. 20%) és az egyidejűleg szedett gyógyszerek számával (tizenegy–tizenöt gyógyszernél csaknem 30%) egyaránt nő.
- ◆ Az együttműködési készség kisebb.
- ◆ Az optimális kezelés kialakításánál a „nyers” terápiás haszonnal legalább egyenértékű az életminőségre kifejtett hatás.

#### 17.5.1 Felszívódás

- ◆ **Per os** formulációk sorsa: savas közeget igénylő gyógyszerek felszívódása kedvezőtlenebb időskori hypochlorhydriában (pl. ampicillin, ketoconazol és vas). A bélhuzam véráramlása romlik, a regionális neuronvesztés következtében renyhül a bélmotilitás.
- ◆ A **bőr** involúciós folyamatai változó mértékben rontják a transzdermális és subcutan gyógyszerhasznosulást.
- ◆ **Intramuscularisan** az izomtömeg csökkenése és az átáramlás romlása – pl. kardiovaszkuláris betegségben – kisebb biológiai hasznosulást eredményez.

#### 17.5.2 Megoszlás

- ◆ Időskorban a teljes **vízter** csökken, ezért a vízdékony anyagok megoszlási tere szűkül, míg a koncentrációjuk nő (pl. lítium és vancomycin). Vízhajtók és csökkent folyadékbevitel hatványozza az öregedés élettani változásait, s gyógyszertoxicitásra vezethet (pl. aminoglikozidok, digoxin, lítium és teofillin). A száraz testtömeg csökkenése az izomhoz és a fehérjékhez kötődő hatóanyagok megoszlási terét csökkenti.
- ◆ A szervezet relatív **zsírtartalma** gyarapszik, a lipofil gyógyszerek látszólagos megoszlási tere nő (pl. benzodiazepinek).

- ◆ A férfiaknál kisebb testtömegű nőknél az említett változások még határozottabban érvényesülnek.
- ◆ **Fehérjekötődés:** a gyógyszerek szabad frakciójának aránya általában az albuminszint csökkenésével fordított arányban nő: pl. diazepam, kumarin, teofillin és szalicilsav. A verapamil és a warfarin szabad frakciója lényegében változatlan marad.

### 17.5.3 Metabolizmus

- ◆ A máj tömege és vérátáramlása csökken.
- ◆ **Fázis I. metabolizmus:** a nagy hepatikus clearance-ű, perfúziólimitált anyagok (l. 17.2.4 A farmakokinetikai folyamatok linearitása) „first pass” metabolizmusa csökken. A kapacitáslimitált gyógyszerek (l. 17.2.4 A farmakokinetikai folyamatok linearitása) clearance-ét a csökkent májtömeg, a lényegében változatlan enzimaktivitás és a proteinkötés változásának eredője szabja meg, amely akár 25–30%-os clearance-csökkenésben is megnyilvánulhat. Emiatt óvatosan alkalmazható pl. a diazepam, levodopa, propranolol és teofillin.
- ◆ A **fázis II. reakciók** clearance-e nem romlik, ezért az ilyen reakcióúton metabolizálódó hatóanyagok rendelése kifejezetten előnyös.

### 17.5.4 Kiválasztás

- ◆ A vese involúciója mennyiségi (pl. a működőképes nephronok számának csökkenése) és minőségi (szöveti degeneratív jelek) jelekkel jár, továbbá a szerv véráramlása is csökken.
- ◆ A veseműködés életkorral összefüggő beszűkülése nem törvényszerű: a populáció egyharmadának változatlan marad a vesefunkciója, másik harmadánál közepes, míg fennmaradó harmadánál súlyos beszűkülés figyelhető meg.
- ◆ A kreatininclearance meghatározására szolgáló Cockcroft–Gault-képlet fenntartással alkalmazható: a maradék nitrogén és a szérum kreatininszintje nem mindig hű indikátora a vesefunkció változásainak. Elégtelen fehérjebevitel és csökkent izomtömeg megtévesztően kis értékeket eredményez, amely elfedi a glomerulusfiltrációs ráta csökkenését, s a kreatininclearance számszakilag változatlan marad.
- ◆ A clearance csökkenése szembeűnő pl. digoxin, enalapril, furosemid, gentamycin és ranitidin esetében. A szűk terápiás indexű hatóanyagok klinikai alkalmazása biztonságosabbá tehető terápiás gyógyszerszint-monitorozással.

### 17.5.5 Farmakodinamika

Általánosságban megfogalmazható, hogy időskorban kisebb adagokkal érhető el a fiatalokkal azonos mértékű gyógyszerhatás: „start low, go slow”, azaz nemcsak a kezdeti adagok megválasztásánál, hanem a dózisztitrálásnál is indokolt a mértékletesség.

## 17.6 Kórállapotok klinikai farmakológiája

A különböző betegségeknek a szervezet klinikai farmakológiai viszonyaira gyakorolt hatásának bemutatása túlnövi e munka kereteit. Ízelítőül néhány, az ADME-fázisokat érintő példa:

#### **Felszívódás:**

- ◆ A gyomor savas *pH*-ját és motilitását kedvezőtlenül érinti pl. a diabeteses neuropathia, a hypochlorhydria és a vészes vérszegénység.
- ◆ A felgyorsult bélmozgás pl. hasmenés esetében, valamint a malabszorpció ugyancsak a felszívódás tökéletlenségét eredményezi.

#### **Megoszlás:**

- ◆ Az elhízás a lipofil, míg az ascites a hidrofil gyógyszerek látszólagos megoszlási térfogatát módosíthatja.
- ◆ Nephrosis szindrómában az albuminkötés a hypalbuminaemia révén módosul, s a vese szöveve érzéketlenné válik bizonyos vízhajtókra (pl. furosemidre).

#### **Metabolizmus:**

- ◆ A krónikus májbetegségek a kapacitáslimitált eliminációjú gyógyszerek sorsát érinthetik kedvezőtlenül. A „first pass” metabolizmusban részt vevő gyógyszerek per os biológiai hasznosulása fokozódhat a beszűkült enzimekapacitás és a máj körül kialakuló keringési shuntök miatt.
- ◆ A perfúziólimitált metabolizmust a máj vérkeringésének romlása korlátozza, pl. szívelégtelenség vagy exsiccosis esetén.

#### **Elimináció:**

- ◆ Az idült vesebetegségek (pl. magas vérnyomás, cukorbetegség és érlemeszesedés esetén) hamar beszűkíthetik a vesefunkciót.
- ◆ Hypothermiában – amelyre az időskorúak különösen hajlamosak lehetnek – számos gyógyszer clearance-e csökken.

### **17.7 Farmakogenomika**

A gyógyszerek sorsa, a gyógyszerválasznak az emberi szervezetben való kialakulása mind farmakokinetikai, mind farmakodinamikai jellemzőit tekintve számottevő eltéréseket mutathat az egyének között. Manapság már tudjuk, hogy az előre meg nem jósolható – azaz a gyógyszer farmakodinamikai sajátosságaiból közvetlenül nem levezethető – B-típusú, idiosyncrasiás reakciók (l. [17.10.1.1 A nemkívánatos gyógyszerhatások osztályozása](#)) nagy hányada genetikai eredetű. A gyógyszerválasz változékonysága 20–95%-ban genetikailag meghatározott alkattól ered, s egyéb tényezők árnyalják, pl. életkor, kísérő gyógyszerelés, kísérő kórállapotok, diéta, életmód és környezeti hatások.

A genetikai változékonyságot tükröző, személyre szabott gyógyszerelés – és a hozzá vezető úton a gyógyszerfejlesztés – során a gyógyszerválaszt nem sorozatos klinikai próbálkozásokkal becsüljük, hanem előzetes fenotípus/genotípusvizsgálással mérjük fel. A személyre szabott gyógyszerelés a megfelelő gyógyszert a megfelelő beteggel párosítja: kiválasztja a biztonságos, válasz kész (responder) populációt és a hatékony gyógyszerdózist. A klinikai gyógyszerfejlesztés során a vizsgálati populáció farmakogenomikai szűrése ezért egyre elterjedtebb eljárás. Másfelől, a preklinikai stádiumban, a vezérmolekula-szűrésnél előnyt élvezhetnek a lehető legkisebb genetikai variabilitást mutató izoenzimekkel metabolizálódó vegyületek.

#### **17.7.1 Nemi különbségek**

Genetikailag determinált nemi különbségek a gyógyszerválasz számos vonatkozásában kimutathatók, azonban az eltérések klinikai jelentősége vitatott.

#### **17.7.2 A genetikai változékonyság forrásai**

A **farmakogenomika** (PGx) a gyógyszerválaszsal összefüggő genomikai biomarkerek változékonyságát vizsgálja. A **farmakogenetika** (PGt) a farmakogenomika részterülete, a DNS-szekvencia változásait vizsgálja a gyógyszerválasz viszonylatában. A két tudományágnak számos további definíciója van, s fogalmukat nemegyszer csereszabatosan is használják, tehát nincs kiforrott konszenzus az elkülönítésükre.

A **genomikai biomarkerek** DNS-sel vagy RNS-sel kapcsolatos jellemzők, pl. egynukleotidos polimorfizmusok, haplotípusok, DNS-kópiák száma a genomban és citogenetikai átrendeződések (pl. transzlokáció, duplikáció és inszerció-delécio [„indel”]).

Ha a népességben legalább 1%-os gyakorisággal fordul elő egy allél legritkább variánsára jellemző fenotípus, **genetikai polimorfizmus**ról beszélünk. A polimorfizmusok legjelentősebb csoportját a pontmutáció révén kialakuló **egynukleotidos polimorfizmusok** (single nucleotide polymorphism = SNP, ejtsd: „sznip”) alkotják. Ilyenkor a genom adott helyén a különböző egyénekben eltérő bázisok helyezkednek el. SNP a genom tetszőleges helyén előfordulhat, azonban szembeszökő bizonyos SNP-ek csoportos előfordulása: az egymáshoz közel fekvő SNP-ek osztódáskor nem válnak szét, hanem együttesen öröklődnek (linkage disequilibrium). Ezekből a csoportosan öröklődő allélblokkokból a teljes genomban mintegy kétszázezer fordul elő. A genetikai változékonyság tehát a lehetséges milliós nagyságrendű SNP-k szabad variációihoz képest jóval behatároltabb: a kialakuló genetikai mintázatot **haplotípusnak** nevezzük.

### 17.7.3 A gyógyszerválasz polimorfizmusa

A gyógyszerválaszt befolyásoló genetikai polimorfizmusok érinthetik:

- ◆ a gyógyszer-metabolizáló enzimeket;
- ◆ a transzportereket (pl. P-glikoproteid);
- ◆ a gyógyszer-célpontokat (pl. béta-2-adrenoceptor és ACE);
- ◆ vagy közvetetten eredményezik a gyógyszerválasz változékonyságát (pl. a polimorf apolipoprotein E vagy a koleszterinészter transzferprotein hatása a sztatinkezelés hosszú távú sikerére; a kongenitális hosszú QT-szindrómában előforduló polimorf ioncsatornák és a CYP3A-gátlással összefüggő „torsades de pointes” ritmuszavar; az alvadási faktorok polimorfizmusa miatt orális antikonceptív-szedéssel asszociált mélyvénás thrombosis).

A **polimorf gyógyszer-metabolizmus** a genetikai változékonyság klasszikus, behatóan kutatott formája. A CYP450 oxidatív enzimrendszer genetikai polimorfizmusai az alábbiak szerint befolyásolják a metabolikus aktivitást:

- ◆ **gyors (extenzív)**: az aktív enzimet kódoló gén két kópiája működik; szokványos gyógyszeradagokkal megfelelő gyógyszerválaszra számíthatunk;
- ◆ **ultragyors**: az aktív enzimet kódoló gén több mint két kópiája működik; szokványos gyógyszeradagokkal nem érhető el terápiás koncentráció, elmaradhat a terápiás válasz;
- ◆ **átmeneti (intermediér)**: az érintett személy homozigóta két csökkent aktivitású vagy heterozigóta egy inaktív és egy csökkent aktivitású alléllal; a gyógyszerválasz a lassú és a gyors fenotípus közötti;
- ◆ **lassú**: deficiens allélok; a szokványos gyógyszeradagok a vártnál nagyobb koncentrációt és potenciálisan mellékhatásokat okoznak.

Gyógyszer-előalakok, „pro-drugok” esetében az előbb ismertetett folyamatok ellenkező irányban értelmezendők.

A polimorfizmusok **felderítésénél** fenó- és genotipizáló megközelítéssel élhetünk: a genotípus meghatározása DNS-szekvenálással történik, míg a fenotípus meghatározása tesztsubsztrátok adása után a metabolitok mennyiségi meghatározásán alapul vérből vagy vizeletből. A próbaanyagok olyan ártalmatlan vegyületek, amelyeknek a lebontása kizárólag a vizsgált CYP-enzimmel valósul meg: többségük gyógyszerként már nincs forgalomban, de farmakogenetikai kutatásokhoz továbbra is hozzáférhetők. A fenotipizálás mellett szól, hogy naprakész adatokat szolgáltat a szóban forgó CYP-enzim működéséről, amelyben a genetikai konstitúción kívül a környezeti hatások is tükröződnek. A genotípus meghatározása e környezeti, „zavaró” tényezőktől mentes, és az életben elegendő egyszer meghatározni.

## 17.8 Terápiás gyógyszer szintkövetés

A **terápiás gyógyszer szintmérés** egyszeri, míg a **monitorozás** (therapeutic drug monitoring = TDM) többszöri koncentrációmérést jelent a szervezetben. Olyan analitikai eljárásról van szó, amely az ésszerű, biztonságos és hatékony gyógyszeres kezelés, a **terápiás gyógyszer menedzsment** (therapeutic drug management; ugyancsak TDM-nek rövidítik) eszköze, s közvetlen adatokat szolgáltat arról, hogy az alkalmazott adag a terápiás tartománynak megfelelő koncentrációviszonyokat idéz-e elő a szervezetben.

A **racióális gyógyszeres kezelés a célkoncentráció-stratégián alapszik** (target concentration intervention = TCI): a hatóanyaggal a terápiás tartományban megválasztott célkoncentrációval érjük el az optimális hatást. A terápia kezdetén a célkoncentrációt a terápiás tartomány biztonságosabb, alsó részén határozzuk meg. Nemelegyszer egyazon gyógyszernél különböző terápiás célokhoz különböző célkoncentráció tartozik. Például a digoxin terápiás tartománya 0,9–2,0 ng/ml: a szívelégtelenség 1,0 ng/ml-es koncentrációval már jól uralható, de a pitvarfibrilláció megszüntetéséhez szükséges lehet a tartomány felső szintjének, a 2,0 ng/ml-es célkoncentrációnak az elérése.

A TDM megbízható, bár rutinkörülmények között korántsem költséghatékony módszer a beteg együttműködésének felmérésére, ám „problematikus” helyzetekben a terápiás siker záloga lehet:

- ◆ szűk terápiás szélességű, toxikus hatóanyagok;
- ◆ nemlineáris farmakokinetikai viselkedés, társuló kórállapotok miatt beszűkült elimináció;
- ◆ a gyógyszerválasz interindividuális változékonysága;
- ◆ a toxicitás gyanújelei nem nyilvánvalók, összemosódnak az alapbetegség tüneteivel, vagy a toxicitás felismerésének késedelme visszafordíthatatlan következményekkel jár;
- ◆ a gyógyszerhatás nem értékelhető megbízhatóan noninvazív eljárással;
- ◆ kísérő gyógyszerelés vagy kísérőbetegségek nem kiszámítható módon változtatják meg a farmakokinetikát (különösen a clearance-t).

A TDM **javallati köre**:

- ◆ **különösen indokolt** az alábbi gyógyszereknél: pl. aminoglikozidok, carbamazepin, digoxin, lítium, methotrexat, phenytoin, teofillin, valproat és vancomycin;
- ◆ **nem javasolt**, ha igen nagy dózis adható be nyilvánvalóan toxicitás nélkül (pl. penicillin), vagy ha a gyógyszerhatás mérésére közvetlen módszer kínálkozik (pl. warfarinnál az INR meghatározása).

A **gyógyszertoxicitás diagnózisának felállítása** klinikai feladat: a koncentrációértékek ismerete fontos támpont, de önállóan nem elégséges sem a kórisméhez, sem az állapot elhárításához. A koncentrációadatok értelmezéséhez szükség van az alkalmazott gyógyszer összdózisának, az adagolások között eltelt időtartamnak, a beteg klinikai állapotának – különös tekintettel a gyógyszer-eliminációban részt vevő szervekre (vese- és májfunkciós paraméterekre) –, továbbá a kísérő gyógyszerelésnek az ismeretére. A TDM-rendszer számítógépes programja közreműködik a hatékony és biztonságos terápia megtervezésében is, mert számszaki és/vagy grafikus formában megjeleníti az optimális adagolás paramétereit és becsült farmakokinetikai jellemzőit.

## 17.9 Kronofarmakológia

A biológiai ritmusok alapvető feladata a megváltozott körülményekhez való sikeres alkalmazkodás. Az egy napnál hosszabb periódusidővel ismétlődő **infradian** ritmusok közül a menstruációs ciklus lunáris ritmus – a holdfázisok huszonnyolc napos váltakozását követi. Az évszaktól függő hangulatváltozás – az őszi-téli lehangoltság és a tavaszi-nyári vidámság – szélsőséges

megnyilvánulása a szezonális, affektív betegség. Az egy napnál rövidebb **ultradian** ritmusok példája a napközbeni fáradtságperiódusok kialakulása, illetve az alvás során elkülönülő gyors szemmozgási (Rapid Eye Movement = REM) periódusok. A csaknem huszonnégy órás periódusidejű **circadian** ritmusok legkézenfekvőbb példája az alvás–ébrenlét ciklus.

A **kronobiológia** a periodikusan változó tényezők élőlényekre, élőlénycsoportokra vagy akár teljes ökoszisztémákra gyakorolt hatását vizsgáló tudomány. A **kronofarmakológia** a biológiai ritmusok és a gyógyszerhatás összefüggéseit hivatott feltárni: a **kronofarmakokinetika** a gyógyszerek farmakokinetikai tulajdonságainak változásával, míg a **kronofarmakodinamika** a célszervek gyógyszerek iránti érzékenységének és a gyógyszer hatásának változásával foglalkozik. A megfigyelések gyakorlati megvalósítása a **kronoterápia**, amely a gyógyszeradagolás időzítésével a betegségek belső ritmusához igazítja a gyógyszerhatást. A hagyományos, szabályozott hatóanyag-felszabadulású, ún. **homeosztatisz készítményekkel** szemben, amelyek huszonnégy órán keresztül egyenletes hatóanyag-felszabadulást tesznek lehetővé, a **kronoterápiás gyógyszeradagoló rendszerek** a nap folyamán szabályozottan változó gyógyszer szintet hoznak létre.

Kronofarmakológiai szempontokat ismert hatóanyagok esetén elsősorban a vizsgálat tervezéskor, míg új kémiai entitások korai humán vizsgálata során a hatások–mellékhatások kritikai értékelésénél kell figyelembe venni. A gyógyszerbevitel szigorú időbeli standardizálása pl. egy bioekvivalencia-vizsgálatnál vagy a gyógyszerhatás időbeli jellemzése egy fázis III. vizsgálat során a kronofarmakológiai sajátosságok felderítését vagy a már meglévő ismeretek helyes alkalmazását célozza.

### 17.9.1 Kronofarmakokinetika

**Felszívódás:** reggel a bél fokozott véráramlása, a nagyobb epekoncentráció miatt fokozott bélmotilitás és a gyorsabb gyomorürülés kedvezőbb felszívódási viszonyokat eredményez pl. digoxin, enalapril, nifedipin, propranolol és nem szteroid gyulladásgátlók adagolásakor.

**Metabolizmus:** a máj kora reggel éri el véráramlásának csúcsát. A citokróm P450-rendszerben az enzimaktivitás napközben nagyobb, mint alváskor mind az oxidációs folyamatok, mind a glükuronidkonjugáció terén. A glutation- és szulfátkonjugáció viszont az éjszakai pihenésnél aktívabb.

**Kiválasztás:** a vizelet vegyhatása savas irányba tolódik alváskor, míg napközben inkább bázikus. Napszaki ingadozást figyeltek meg többek között a penicillin, a szalicilsav és a szulfonamidok kiválasztásánál.

### 17.9.2 Kronofarmakodinamika, kronoterápia

A **vérnyomás** legalacsonyabb értékét hajnali négy óra körül éri el, majd felkelésig lassan emelkedik: ez a vérnyomás mintázat a normo- és hipertenzív egyének 80%-ánál észlelhető. A népesség fennmaradó egyötödénél a hajnali vérnyomásesés elmarad, ők ún. „non-dipperek”. A béta-blokkolók vérnyomás- és szívfrekvencia-csökkentő hatása döntően nappal érvényesül, míg éjszaka lényegében hatástalanok.

A **heveny szív-ér rendszeri betegségek** (agyvérzés, angina pectoris és szívizominfarktus) hajnali-kora reggeli halmozódása a hajnali kóros vérnyomás-emelkedéssel („non-dipper”), az oxigén-igény fokozódásával és a vér áramlási viszonyainak romlásával áll összefüggésben. A szalicilátok csökkentik a reggeli órákban kialakuló miokardiális infarktusok incidenciáját, ám az este kifejlődő eseményekre kevésbé hatásosak. A folyamatosan, perfuzorral szervezetbe juttatott heparin az éjszakai-hajnali órákban a leghatásosabb, míg reggelre lecseng.

Az **asthma bronchiale** halmozott előfordulása a hajnali órákban várható, ezért a kronoterápiás elvek érvényesítése a teofillin és a kortikoszteroidok hatásmaximumának hajnali időzítésében rejlik.

**Allergiás rhinitis**ben az orrnyálkahártya duzzadása, a tüsszentés és az orrfolyás az esetek kétharmadában a kora reggeli órákra halmozódik, de számottevők az egyéni eltérések. A reggeli panaszcsúcsú betegeknél így az antihisztaminok esti adagolásával érhető el a leghatékonyabb enyhülés.

**Pepticus fekélybetegség**ben a maximális savelválasztáshoz és a fájdalmak éjszakai halmozódásához igazodóan célszerű a lefekvés előtti gyógyszerelés. A H<sub>2</sub>-receptor-blokkolók alkalizáló hatását az étkezés csökkenti, ezért is előnyös a vacsoraidőtől távolabbi, lefekvés előtti egyszeri alkalmazásuk.

**Mozgásszervi betegségek**nél elkülönítő diagnosztikai értékű, hogy rheumatoid arthritisben reggeli fájdalom és görcsösség-izommerevség észlelhető, míg osteoarthritisre a nap végén jellemző a panaszcsúcs. Reumás ízületi gyulladásban ezért a gyulladáscsökkentők-fájdalomcsillapítók esti adagolása javasolt, míg a másik kórképnél reggeli adagolással érhető el a legkifejezettebb enyhülés. A nem szelektív, nonszteroid gyulladásgátlóknak a gyomor-bél nyálkahártyáját irritáló mellékhatása este a legenyhébb, s a reggeli órákra tetőzik.

Az endogén koleszterintermelés csúcsa még éhomi állapotban is az esti órákra tehető, ezért **hiperkoleszterinémia** esetén általában esti gyógyszerelés javasolt.

### **17.10 Megelőzhető gyógyszer eredetű betegségek**

A megelőzhető gyógyszer eredetű betegségek (Preventable Drug-Related Morbidity = PDRM) az iatrogen ártalmak csoportjába tartoznak. Okaik sokrétűek:

- ◆ gyógyszermellékhatás (ismert mellékhatás kései észlelése vagy elmulasztása, esetleg váratlan mellékhatás);
- ◆ gyógyszerkölcsonhatás;
- ◆ nem megfelelő gyógyszerrendelés (akár a készítmény megválasztása, akár az adagolás – dózis és időzítés – vonatkozásában);
- ◆ hibás gyógyszerelés (pl. tablettacsere);
- ◆ a beteg elégtelen együttműködése.

A gyógyszermellékhatások témaköre ezért szorosan összefügg a gyógyszerkölcsonhatások és a beteg együttműködési készségének kérdésével, s a megoldás e problémakör komplex rendezésében rejlik.

#### **17.10.1 Gyógyszermellékhatások**

A klinikai kutatás során, különösen akkor, ha a **vizsgálati készítmény** terápiás dózistartományát még nem állapították meg, az alkalmazott adagtól függetlenül bármely káros és nem szándékosan előidézett szervezeti válaszreakció, amely összefüggésben áll a vizsgálati készítménnyel, **nemkívánatos gyógyszerhatásnak**, azaz **gyógyszermellékhatásnak** tekintendő.

Forgalomba hozatalra engedélyezett **gyógyszernél** a gyógyszer mellékhatás olyan káros és nem tervezett szervezeti választ jelent, amely egy betegség megállapítására, megelőzésére vagy kezelésére szolgáló, akár szokványos adagú gyógyszer alkalmazásakor lép fel.

A nemkívánatos gyógyszerhatás szükségessé teszi a gyógyszeradás felfüggesztését vagy az adagolás módosítását, kórházi felvételt vagy annak meghosszabítását teheti elengedhetetlenné, szupportív kezelést igényelhet, megnehezítheti a kórisme felállítását, kedvezőtlenül befolyásolhatja a kórkimenetelt, s esetleg átmeneti vagy maradandó károsodást, rokkantságot és halált, terhesség esetén pedig fejlődési rendellenességet okozhat.

A nemkívánatos gyógyszerhatás akkor tekinthető **váratlannak**, ha súlyossága és/vagy lefolyása nem felel meg a készítmény dokumentációjában – azaz forgalomba hozatali engedélyezését megelőzően a Vizsgálók Kézikönyvében, engedélyezett gyógyszernél pedig az Alkalmazási Előírásban – feltüntetettnek.

(l. [12.2 Gyógyszerbiztonság, farmakovigilancia/Definíciók és rövidítések](#))

#### 17.10.1.1 A nemkívánatos gyógyszerhatások osztályozása

Az adverz gyógyszerreakciók felosztása az **alkalmazott dózis viszonylatában**:

- ◆ **Dózisfüggő:**
  - ◆ **Mellékhatás:** ismert, kedvezőtlen gyógyszerhatás a terápiás dózistartományban.
  - ◆ **Túladagolási toxicitás:** a terápiás tartomány túllépéséből származó, ismert kórjelenség (pl. gyógyszerelési hiba és kumuláció).
- ◆ **Nem dózisfüggő:**
  - ◆ **Gyógyszerallergia:** egy megelőző expozíció kapcsán a szervezet által antigénként azonosított gyógyszermolekulával szemben kialakuló antitestes vagy sejtes immunválasz (pl. anaphylaxiás shock, bőrküítés, hemolitikus anaemia, hepatitis és thrombopenia).
  - ◆ **Idiosyncrasia:** a készítmény farmakológiai hatásaitól és az alkalmazott dózistól független, egyedi túlérzékenységen alapuló reakció. Gyakran súlyos, kiszámíthatatlan, kialakulási mechanizmusa lehet ismert (pl. genetikai polimorfizmus, közvetlen sejtkárosító hatás, káros immunreakció és anyagcsere-rendellenesség) vagy ismeretlen.

**Klinikai osztályozás:**

- ◆ **A-típusú reakció** („augmented”): a hatóanyag farmakológiai viselkedéséből megjósolható adverz reakciók, de felerősödött jelleggel. Többnyire dózisfüggők, ezért dóziscsökkentéssel megszüntethetők. Az összes mellékhatás kb. 70%-áért felelősek, s a forgalomba hozatali engedélyezés előtt általában felismerésre kerülnek.
- ◆ **B-típusú reakció** („bizarre”): idiosyncrasiás reakciók, amelyek a mellékhatások kb. 20%-áért felelősek.
- ◆ **C-típusú reakció** („chronic”): tartós gyógyszerelésnél fellépő események.
- ◆ **D-típusú reakció** („delayed”): későn manifesztálódó kórjelenségek, pl. karcinogén és teratogén hatások.
- ◆ **E-típusú reakció** („end of treatment”): a kezelés abbahagyásakor megjelenő mellékhatások: megvonási tünetegyüttes (l. [17.3.3 A farmakológiai válaszkészség változásának különleges formái](#)).
- ◆ **F-típusú reakció** („failure”): hatástalan gyógyszerelés pl. konkommittáns gyógyszeradásokor gyógyszerkölsönhatás révén vagy rezisztencia (l. [17.3.3 A farmakológiai válaszkészség változásának különleges formái](#)) kialakulása miatt.

#### 17.10.1.2 A gyógyszerteroxicitás természete

- ◆ **Parenchymás májkárosodás** (pl. izoniazid és halothan), **epeúti obstrukció** (pl. androgénhormonok).



- ◆ **Vesekárosodás** (pl. nonszteroid gyulladásgátlók: intersticiális nephritis).
- ◆ Több májkárosodást előidéző szer vesekárosító hatása is (pl. a paracetamol tubuluselhalást is okozhat).
- ◆ **Mutagenitás, karcinogenitás:** általában több mutáció vezet a sejt malignus elfajulására.
- ◆ **Magzati károsodás:** az FDA a gyógyszerek magzati kockázatát A, B, C, D és X betűjelű besorolással jellemzi, amely a biztonságosan alkalmazhatótól a terhességben ellenjavalltig terjed. Teratogén hatású a történelmi jelentőségű thalidomid, továbbá pl. az ACE-gátlók, citosztatikumok, phenytoin, szteroidhormonok és warfarin.

### 17.10.2 Gyógyszerkölsönhatások

A **gyógyszerkölsönhatás** gyógyszerek és más tényezők közötti kölcsönhatás, amely a gyógyszerválaszt befolyásolja. **Felosztás:**

- ◆ helyszíne szerint:
  - ◆ extracorporalis: gyógyszerészeti;
  - ◆ intracorporalis:
    - ◆ farmakokinetikai;
    - ◆ farmakodinamikai: antagonizmus, szinergizmus;
- ◆ részvevők szerint:
  - ◆ gyógyszer–gyógyszer (hatóanyag, segédanyag);
  - ◆ gyógyszer–környezet: pl. ételinterakciók és kölcsönhatás gyógynövényekkel;
  - ◆ gyógyszer–orvosi műszer: pl. defibrillációs küszöb megváltozása antiaritmiás kezelésnél.

Gyógyszerkölsönhatás **kialakulására hajlamosít**, ha

- ◆ meredek a dózis–hatás görbe, szűk a terápiás index;
- ◆ nagyon specifikus a gyógyszer hatása;
- ◆ problematikusak a farmakokinetikai viszonyok (pl. enziminduktor vagy -inhibitor);
- ◆ tartós a kezelés, ezért nagyobb eséllyel alakul ki kumuláció;
- ◆ nagy az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek száma.

Gyógyszerkölsönhatásokban **előszeretettel vesznek részt** pl. antacidumok, antiaritmiás gyógyszerek, antikoagulánsok, antidiabetikumok, antihipertenzívumok, citosztatikumok, pszichiátriai gyógyszerek, szívglikozidok és teofillin.

#### 17.10.2.1 A gyógyszerészeti fázis kölcsönhatásai

- ◆ A beadást megelőzően fizikai és kémiai inkompatibilitások léphetnek fel, amelyek a parenteralis készítmények elegyíthetőségét befolyásolják.
- ◆ Kölcsönhatásba léphetnek a készítmények az infúziós szereléssel, pl. kitapadás-kicsapódás az üvegen és műanyagban.
- ◆ Számos gyógyszer módosítja a laboratóriumi eredményeket, mert a vizsgálatra küldött biológiai mintában jelen levő gyógyszer reakcióba lép a reagenssel.
- ◆ A készítmény segédanyagaival kialakuló, gyógyszer-technológiai tervezett kölcsönhatások a hatóanyag biológiai hasznosulását javítják.

#### 17.10.2.2 Farmakokinetikai kölcsönhatások

- ◆ A **felszívódás**nál a nagy felületű (pl. antacidumok) vagy kötési képességű (pl. cholestyramin és resonium) gyógyszerek, a kelátképzők (pl. alumíniumion), a bélrendszer motilitását (pl. metoclopramid és narkotikumok) vagy a gyomor pH-ját befolyásoló vegyületek (pl. ketoconazol) jelentenek interakciós forrást. A kölcsönhatások elkerülhetők, ha legalább két óra késleltetéssel rendeljük el a készítmények bevitelét.

- ◆ **Megoszlás:** a gyógyszerek vetélkednek a plazmafehérje- és szöveti kötőhelyekért: a kötőhelyéről leszorított gyógyszer szabaddá válik, farmakológiai hatása fokozódik. A klinikailag megnyilvánuló leszorításos gyógyszer-interakciók tanulmányozása során fény derült arra, hogy a leszorító gyógyszer általában a leszorított hatóanyag eliminációját is gátolta. E kölcsönhatások részvevői a nagymértékben fehérjéhez kötött, kis terápiás indexű, kis látszólagos megoszlási térfogatú és hosszú eliminációs felezési idejű vegyületek, pl. kumarin leszorítása etakrinsav vagy fenilbutazon által: fokozott vérzésveszély; digoxin + chinidin: proarrhythmias hatás.
- ◆ Klinikailag fontos **metabolikus interakciók** a CYP 3A4, 2D6 és 1A2 esetében lépnek fel. Az enzimrendszer szubsztrátjainak és az aktivitásukat módosító – inhibitor, induktor – anyagoknak az ismerete elősegíti a potenciális interakciós források azonosítását (l. [17.2.2.3. Metabolizmus, 17.2.4 A farmakokinetikai folyamatok linearitása](#)).
- ◆ A vesében különféle folyamatok módosíthatják az **eliminációt**, pl. a tubuláris szekréció gátlása (pl. a probenecid gátolja a vesetubulusban a penicillin aktív szekrécióját, így kisebb penicillinadagokkal is hatékony baktericid koncentráció tartható fenn); a vizeletáramlás és a pH megváltozása (pl. a methotrexat eliminációját a vizelet alkalizálása fokozza, míg a szalicilsav gátolja).
- ◆ A **P-glükoproteid** transzporter funkcióját gátolja: pl. amiodaron, diltiazem, erythromycin, ketoconazol és verapamil. A digoxin eliminációja P-glükoproteid-függő folyamat, ezért a transzport gátlása akár toxikus digoxinszintet is eredményezhet.

### 17.10.2.3 Farmakodinamikai kölcsönhatások

A **szinergizmus** a gyógyszeregyütthatásnak az a formája, amikor az együtt adott gyógyszerek egyikének vagy mindegyikének a hatása nő. A szinergizmus klinikailag a fix gyógyszer-kombinációk kialakításánál hasznosítható. A hatásnövekedés lehet:

- ◆ **additív:** egyszerű összeadódás (pl. vérnyomáscsökkentő gyógyszer-kombinációk tagjai között);
- ◆ **potencirozó:** lényegesen nagyobb mértékű, mint az egyes gyógyszerek hatásának összege (pl. a központi idegrendszer depresszióját okozó szerek között: barbiturát + alkohol).

**Antagonizmus**nál az együtt adott gyógyszerek egyikének vagy mindegyikének a hatása gyengül. A kölcsönhatás lehet reverzibilis vagy irreverzibilis. Kialakulhat a receptorkötődés szintjén (pl. kompetitív és nem kompetitív), a(z) egymással ellentétes hatás(ok) szintjén (pl. funkcionális, élettani) vagy akár receptorkötődéstől függetlenül is (pl. inaktiváció kémiai reakcióban: mérgezések ellenszerei – antidotumok).

### 17.10.2.4 Élelmi interakciók

Az élelmiszerek a gyógyszerek biológiai hasznosulását az alábbi folyamatok révén befolyásolhatják:

- ◆ fizikai-kémiai kölcsönhatás a gyógyszerformával vagy a hatóanyaggal;
- ◆ gyomorürülés lassítása;
- ◆ epeelválasztás fokozása;
- ◆ gyomor-bél huzam pH-viszonyainak megváltoztatása;
- ◆ „first pass” metabolizmus módosítása.

A gyomor teltsége is hatással van a biohasznosulásra:

- ◆ **bevétele üres gyomorral javasolt:** pl. alendronát, ampicillin, felodipin, savcsökkentők és tiroxin;

- ◆ **bevétele étkezés közben javasolt:** pl. aspirin, carbamazepin, diclofenac, fibrátok és metronidazol.

#### 17.10.2.5 Gyógynövény-kölcsönhatások

A közfelfogás a gyógyszerekkel szemben a gyógynövényeket teljesen ártalmatlannak tartja. Valójában a gyógynövények farmakológiailag aktív hatóanyagai korántsem elhanyagolható interakciós forrást jelentenek a gyógyszeres kezelés során:

- ◆ Az **alvadási rendszert** befolyásolja, általában a vérzékenységet fokozza, illetve thrombocytáaggregáció-gátló hatású: pl. fokhagyma (*Allium sativum*), ginzeng (*Panax*) és ginkó (*Ginkgo biloba*).
- ◆ A **cardiovascularis** rendszert érintő kölcsönhatásokban vehet részt: aloé (*Aloë vera*), csikófark (*Ephedra*) és galagonya (*Crataegus*);
- ◆ **Fototoxicitást** okozhat fotoszenzibilizáló gyógyszerekkel együtt: kínai angyalgyökér (*Angelica sinensis*);
- ◆ Az orbáncfű (*Hypericum perforatum*) fő hatóanyaga, a hipericin a központi idegrendszerben a monoamino-oxidáz- (MAO-) rendszert gátolja, ezért tiraminban gazdag élelmiszerekkel együtt adni nem javasolt. Együttes alkalmazása antidepresszívumokkal szerotoninszindrómát provokálhat zavartsággal, izzadással és testszerte remegéssel.

#### 17.10.2.6 Kölcsönhatások defibrillátorokkal

- ◆ Kamrai tachycardiák megszüntetésénél a „cardioverter” pacemakerek hatásfokát az antiaritmiás gyógyszerek együttadása javíthatja a ritmuszavar lassítása révén.
- ◆ A gyógyszerek akár a cardioverter eszköz észlelési határa alá lassíthatják a ritmuszavart, amely így a készülék által felismeretlenül zajlik.

### 17.10.3 A beteg terápiás együttműködése

A **terápiahűség** fogalma két elemre osztható:

- ◆ **Együttműködési készség, kezelési fegyelem = adherencia** (compliance, adherence): az előírásnak megfelelő – a megfelelő időpontban és megfelelő adagban bekövetkező – gyógyszerbevételek aránya az összes előírt gyógyszerbevétel viszonylatában. Értéke százalékban fejezhető ki.
- ◆ **Állhatatosság, kitartás = perzisztencia** (persistence): az együttműködés időbeli hosszát fejezi ki a kezelés megkezdésétől az elhagyásáig. Értéke kifejezhető napokban vagy egy előre meghatározott időtartamra (pl. a klinikai vizsgálat kezelési periódusára) vonatkozó bináris paraméterként (perzisztens vagy nem perzisztens). A perzisztencia elemzésénél a hatóanyag farmakológiai jellemzőinek ismeretében előre meg kell határozni a kezelés időszakos kihagyásának megengedett, a betegségekimenetelt kedvezőtlenül nem érintő mértékét (permissible gap).

A kezelési hűségre **kedvezőtlen tényezők**:

- ◆ bonyolult vagy gyakran változtatott kezelési rezsim, nagyszámú készítmény, gyakori adagolás;
- ◆ fizikailag nehezen kezelhető, nehezen kinyitható gyógyszertároló;
- ◆ nehézkesen osztható gyógyszerforma (pl. cseppek) vagy intim beviteli mód (pl. transrectalis és transvaginalis kúp);
- ◆ különösen problematikus a kórházi elbocsátást követő időszak, amikor a kezelés során kórházi orvos által kezdeményezett számos változtatás érvényesül;
- ◆ nagy gyógyszerköltség;
- ◆ kognitív funkciózavar időskorban;

- ◆ betegségtagadás (menekülés a betegség problémája elől);
- ◆ elégtelen betegségismeret („nem fáj, tehát nem vagyok beteg”; „jobban érzem magamat gyógyszer nélkül”);
- ◆ alkoholfogyasztás.

**Klinikai vizsgálatok** során az adherencia két típusát különítjük el:

- ◆ vizitrend-adherencia (follow-up adherence): pontos megjelenés a viziteken;
- ◆ kezelési adherencia (regimen adherence): a vizsgálati gyógyszerelés betartása.

A **bevezető placeboperiódus** (placebo run-in) az előzetes kísérő gyógyszerelés hatásának „kimosásán” és a placeboreaktív személyek azonosításán kívül a kezelési adherencia „éles” vizsgálati kezelést megelőző, tájékoztató felmérését is jelenti (l. [2.2.6 Innovatív gyógyszerfejlesztés – Klinikai fázis/Kiegészítő kezelések](#)). A klinikai vizsgálatokra a protokoll előírhatja, milyen minimális kezelési compliance-érték (általában 80–85%) várható el a beteg további részvételéhez.

A terápiahűség szavatolása vizsgálati környezetben (patient retention program) személyes motiváció, kisebb tárgyi ajándékok, **méltányossági gyógyszerelés** (compassionate use; forgalomba hozatali engedéllyel nem ellátott gyógyszerjelölt klinikai vizsgálaton kívüli terápiás alkalmazása egyedi hatósági engedély birtokában), továbbá költségtérítés révén történhet. Az együttműködés lemerésére adminisztratív módszerek (tablettaszámlálás és betegnapló), komputerezált gyógyszeradagoló/számlálóeszközök és farmakokinetikai módszerek – terápiás gyógyszer szint-monitorozás – kínálóznak.

## Szakirodalom

- ◆ Barile, F.A.: Principles of toxicology testing. ISBN 0849390257. Informa HealthCare, 2007.
- ◆ Evans, W.E., McLeod, H.L.: Pharmacogenomics – Drug disposition, drug targets, and side effects. *New Engl. J. Med.*, 2003, 348(6):538–549.
- ◆ Gachályi, B. (szerk.): Bevezetés a klinikai farmakológiába. ISBN 9637922350. Springer Hungarica Kiadó, 1992.
- ◆ Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics. 11<sup>th</sup> ed. ISBN 0071422803. McGraw-Hill, 2006.
- ◆ ICH harmonised tripartite guideline: definitions for genomic biomarkers, pharmacogenomics, pharmacogenetics, genomic data and sample coding categories. E15. ICH, Current Step 4 version, 1 November 2007.
- ◆ Katzung, B.J. (ed.): Basic and clinical pharmacology. ISBN 0071451536. McGraw-Hill, 2006.
- ◆ Kerpel-Fronius, S. (szerk.): Farmakoterápia. ISBN 9789632261393. Medicina Könyvkiadó, 2008.
- ◆ Labrecque, G., Sirois-Labrecque, M. (ed.): Chronopharmacologie – Rythmes biologiques et administration de médicaments. ISBN 2760618420. Les Presses de l'Université de Montreal. 2003.
- ◆ Lakner, G., Gachályi, B., Singer, J.: Klinikai farmakológiai kislexikon – biostatistikai fogalomtárral. ISBN 9639456675. SpringMed Kiadó, 2005.
- ◆ Lakner, G., Gachályi, B.: Az időskor klinikai farmakológiai vonatkozásai. *Gyógyszereink*, 2007, 57(3):99–106.
- ◆ Rang and Dale's Pharmacology, 6<sup>th</sup> ed. ISBN 0443069115. Churchill Livingstone, 2007.
- ◆ Robiner, W.N.: Enhancing adherence in clinical research. *Contemporary Clinical Trials*, 26 (2005) 59–77.
- ◆ Smith, D.A., van de Waterbeemd, H., Walker, D.K., Mannhold, R., Kubinyi, H., Timmerman, H. (ed.): Pharmacokinetics and metabolism in drug design. Wiley-VCH Verlag GmbH, 2001.

- ◆ Szabó, I., Lakner, G., Gachályi, B.: A gyermekkor klinikai farmakológiai vonatkozásai. *Gyógyszereink*, 2007, 57(2):51–60.

**18 Farmakoepidemiológia (Vokó Zoltán)**

---

**19 Farmakoökonómia (Kaló Zoltán)**

---

# Ábramutató

---

Jellemző koncentráció–idő görbék 17.2.2.1

Egyes farmakokinetikai paraméterek szemléltetése 17.2.2.1

Az egyensúlyi állapot kialakulása 17.2.3

A koncentráció–hatás görbe 17.3.2

# Tárgymutató

---

## A, Á

adherencia 17.10.3  
ADME 17.2.2  
akut toxikológiai vizsgálat 1.2.2  
alapvetően hasonló termék 4.1  
allometria 1.2  
antagonizmus 17.10.2.3  
approximatív maximális nem halálos dózis 1.2.2  
árva gyógyszer 1.1  
AUC 17.2.2.1  
autoindukció 17.2.2.3  
autoinhibíció 17.2.2.3

## B

BCS 4.3  
bevezető placeboperiódus 17.10.3  
beviteli mód 17.1  
bioekvivalencia-vizsgálat 4.2  
biológiai egyenértékűség 4.1  
biológiai felezési idő 17.2.2.4  
biológiai gyógyszer 1.1  
biológiai gyógyszer 4.4  
biológiai gyógyszerek preklinikai tesztelése 1.2.2  
biológiai hasznosulás 17.2.2.1  
biológiai szűrés 1.1  
biotechnológia 1.1  
biztonsági farmakológiai vizsgálat 1.2.1

## C

célkoncentráció-stratégia 17.8  
citokróm P450 17.2.2.3  
CL 17.2.2.4  
clearance 17.2.2.4  
C<sub>max</sub> 17.2.2.1  
compliance 17.10.3

## D

dózis-hatás viszony 17.2

## E, É

egyensúlyi állapot 17.2.3  
egyensúlyi állapotban végzett bioegyenértékűségi vizsgálat 4.3  
egynukleotidos polimorfizmus 17.7.2  
eliminációs felezési idő 17.2.2.4  
elsőrendű farmakokinetika 17.2.4  
enantiomer 17.3.4  
enterohepatikus körforgás 17.2.2.4

enzimgátlás 17.2.2.3  
enzimindukció 17.2.2.3

## F

farmakogenetika 17.7.2  
farmakogenomika 17.7.2  
farmakokinetikai folyamatok linearitása 17.2.4  
farmakokinetikai paraméterek szemléltetése 17.2.2.1  
farmakológiai alternatívák 4.1  
farmakológiai felezési idő 17.2.2.4  
farmakológiai válasz 17.3.1  
farmakológiai válaszkészség 17.3.3  
farmakológiai vizsgálat (preklinikai) 1.2.1  
farmakológiailag egyenértékű termékek 4.1  
fázis I. reakció 17.2.2.3  
fázis II. reakció 17.2.2.3  
felezési idő 17.2.2.4  
felszívódás 17.2.2.1  
fenntartó adag 17.2.3  
fertilitási vizsgálat 1.2.2  
first pass metabolizmus 17.2.2.1  
follow-on drug 4  
formuláció 17.1

## G

generikum 4.1  
genetikai polimorfizmus 17.7.2  
genomikai biomarker 17.7.2  
genotoxicitási vizsgálat 1.2.2

## Gy

gyermekgyógyászati készítmények preklinikai vizsgálata 1.2.2  
gyógyszer 1.1  
gyógyszer-expozíció 1.2.3  
gyógyszer-metabolizmus 17.2.2.3  
gyógyszerforma 17.1  
gyógyszerköcsönhatás 17.10.2  
gyógyszer mellékhatás 17.10.1  
gyógyszerszállító rendszer 17.1  
gyógyszertoxicitás 17.10.1.2  
gyógyszertoxicitás diagnózisa 17.8  
gyógyszerválasz 17

## H

hagyományos gyógyszer 1.1  
haplotípus 17.7.2  
hasonló biológiai gyógyszerek 4.4



hatásmentes dózis 1.2.2  
hatásosság (farmakodinamikai) 17.3.2  
hatóanyag-felszabadulás 17.1  
helyi tolerabilitási vizsgálat 1.2.2  
homeosztatisz készítmény 17.9

## I, í

immunológiai gyógyszer 1.1  
immuntoxikológiai vizsgálat 1.2.2  
innovatív készítmény 4.1

## K

kapacitáslimitált elimináció 17.2.4  
karcinogenitási vizsgálat 1.2.2  
kiralitás 17.3.4  
kiválasztás 17.2.2.4  
klinikai terápiás index 17.3.2  
kombinatorikus kémia 1.1  
kompartment 17.2.2.2  
koncentráció–hatás görbe 17.3.2  
koncentráció–idő görbe 17.2.2.1  
koncentráció–idő görbe alatti terület 17.2.2.1  
követő gyógyszer 4  
krónikus toxikológiai vizsgálat 1.2.2  
kronofarmakodinamika 17.9  
kronofarmakokinetika 17.9  
kronofarmakológia 17.9  
kronoterápia 17.9  
kronoterápiás gyógyszeradagoló rendszer 17.9  
kumuláció 17.2.3

## L

LADME 17.2.2  
látszólagos megoszlási térfogat 17.2.2.2  
LD50 1.2.2  
liberáció 17.1  
liposzóma 17.1

## M

MABEL 1.2.2  
mátrix típusú tabletta 17.1  
maximális plazmakoncentráció 17.2.2.1  
maximális plazmakoncentráció eléréséhez szükséges idő  
17.2.2.1  
me-too drug 4  
medián halálos dózis 1.2.2  
megoszlás 17.2.2.2  
megvonási tünetegyüttes 17.3.3  
mellékhatásmentes dózis 1.2.2  
méltányossági gyógyszerelés 17.10.3  
méretnövelés 1.1  
metabolikus autoreguláció 17.2.2.3  
metabolit 17.2.2.3  
minden vagy semmi törvény 1.2.2  
MNLD 1.2.2  
mutagenitási vizsgálat 1.2.2

## N

nagy átbocsátóképességű szűrés 1.1  
nagy egyéni változékonyságot mutató gyógyszer 4.3  
NOAEL 1.2.2  
NOEL 1.2.2  
nulladrendű farmakokinetika 17.2.4

## O, ó

optikai izoméria 17.3.4  
originalitás 4.1

## Ö, ő

összehasonlító biohasznosulás-vizsgálat 4.2

## P

P-glükoproteid 17.10.2.2  
perfúziólimitált elimináció 17.2.4  
perzisztencia 17.10.3  
plazmafelezési idő 17.2.2.4  
polimorf gyógyszer-metabolizmus 17.7.3  
potencia 17.3.2  
preklinikai vizsgálat 1.2  
pro-drug 17.2.2.3

## R

racém keverék 17.3.4  
racionális gyógyszeres kezelés 17.8  
refrakteritás 17.3.3  
rekesz 17.2.2.2  
reproduktív toxikológiai vizsgálat 1.2.2  
rezisztencia 17.3.3

## Sz

szabályozott hatóanyag-felszabadulású készítmény 17.1  
szinergizmus 17.10.2.3  
sztereoselektivitás 17.3.4  
szubakut toxikológiai vizsgálat 1.2.2  
szupergenerikum 4  
szuprabioekvivalencia 4.3

## T

tachyphylaxia 17.3.3  
TDM 17.8  
telítő adag 17.2.3  
terápiás gyógyszermenedzsment 17.8  
terápiás gyógyszer szintmérés 17.8  
terápiás index 17.3.2  
terápiásan egyenértékű termék 4.1  
teratogenitási vizsgálat 1.2.2  
Tmax 17.2.2.1  
tolerancia 17.3.3  
toxikokinetikai értékelés 1.2.3  
toxikológiai vizsgálat 1.2.2  
túlcsapás 17.3.3

**V**

várható minimális biológiailag hatásos dózis 1.2.2

Vd 17.2.2.2

vezérmolekula-felfedezés 1.1

visszacsapás 17.3.3

**X**

xenobiotikum 1.1

