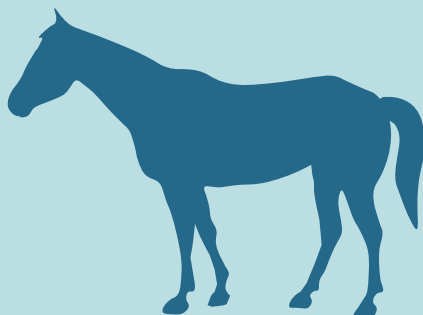
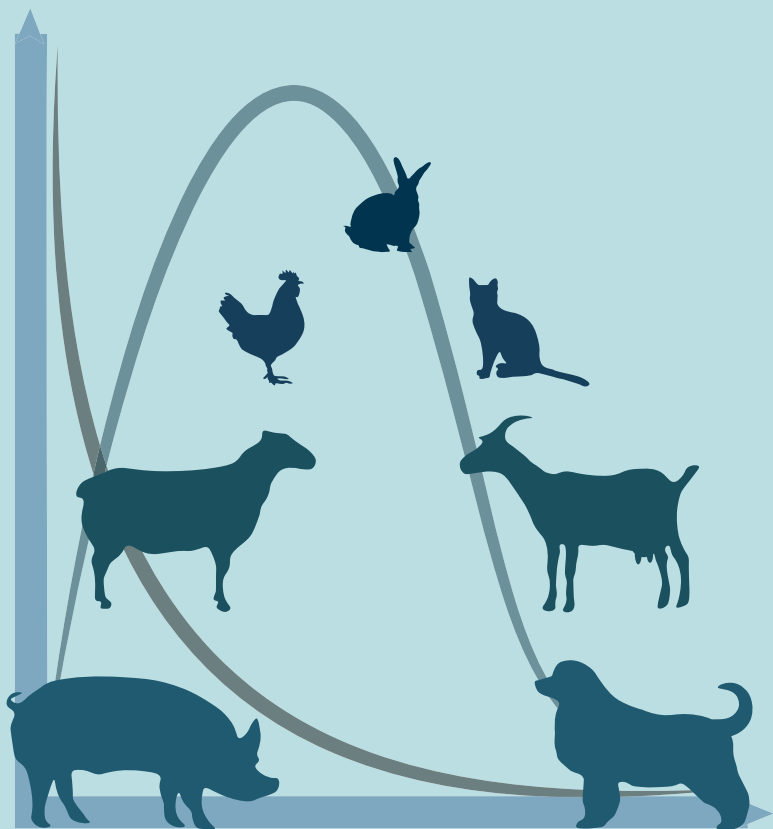


DR. CSIKÓ GYÖRGY

ÁLLATORVOSI ÖSSZEHAISONLÍTÓ FARMAKOKINETIKA ÉS GYÓGYSZERMETABOLIZMUS



„Ad perpetuam rei memoriam”

*Tisztelettel adózva mindazoknak,
akik sokat tettek a magyar állatorvoslás
hazai és nemzetközi elismertetéséért.*



Szerző:

Dr. Csikó György

Szakmai lektorok:

Dr. Kalász Huba, Dr. Zupkó István, Dr. Mátis Gábor

Felelős szerkesztő:

Dr. Csikó György

Fedélterv és tördelés:

Lukács Gergely

A kézirat lezárva:

2024. december 01.

© dr. Csikó György

A könyv teljes terjedelme, beleértve az ábrákat a szerző tulajdona.

Minden szerzői jog fenntartva. A könyv egészének vagy részeinek sokszorosítása és terjesztése a szerző előzetes engedélye nélkül tilos.

Felelős kiadó:

Állatorvostudományi Egyetem

ISBN 978-963-7149-46-7



NEMZETI KUTATÁSI, FEJLESZTÉSI
ÉS INNOVÁCIÓS HIVATAL



**AZ NKFI ALAPBÓL
MEGVALÓSULÓ
PROJEKT**

A MEC_K 141191 számú projekt az Innovációs és Technológiai Minisztérium Nemzeti Kutatási Fejlesztési és Innovációs Alapból nyújtott támogatásával, a Tudományos kiadványok megjelentetése MEC_K_21 pályázati program finanszírozásában valósult meg.

*Állatorvosi összehasonlító
farmakokinetika
és gyógyszermetabolizmus*

Előszó

A farmakokinetika a gyógyszerek felszívódásának, megoszlásának, átalakulásának és kiürülésének mindazon vonatkozásait tárgyalja, amelyek a gyógyszer szervezetben belüli sorsának a nyomon követéséhez szükségesek, és a gyógyszeres terápiában jelentőséggel bírnak. A könyv célja az állatorvosi farmakokinetika konvencionális és a legújabb tudományos ismereteinek részletes bemutatása. A gyógyszerek alkalmazása során figyelembe kell venni minden olyan szempontot, amely módosíthatja a gyógyszerek hatásosságát és biztonságosságát. Az állatfajok jelentősen eltérnek egymástól anatómiai és élettani szempontból. Emellett a gyógyszerek farmakokinetikai sajátosságaira jelentős hatással lehet a fajta, az egyedi genetikai eltérések, az ivar, az életkor és az egészségi állapot, valamint a takarmányozás. A könyv részletezi az említett és további tényezők hatását a farmakokinetikai folyamatokra. Megismerésük révén hatékonyabb és biztonságosabb gyógyszerhasználat válik lehetővé. Az ismeretanyag bemutatásával további fontos cél a szermaradványmentes állati eredetű élelmiszerek előállításának elősegítése és az antimikrobiális rezisztencia kialakulásának csökkentése, a még szakszerűbb gyógyszerhasználat révén. A megfelelő és részletes farmakokinetikai ismeretek birtokában a kísérletes kutatómunka is hatékonyabban végezhető, ami a pontosabb eredmények elérésén túl állatvédelmi szempontból is kiemelten fontos lehet. A könyv értékes lehet mind a hazai, mind a határon túli magyar anyanyelvű, a kutatás területén vagy a gyakorlati munkában dolgozó szakemberek számára, mint például az állatorvosok, állattenyésztők, kutató orvosok, gyógyszerészek, biológusok. Továbbá, segítséget nyújt az egyetemi oktatók munkájához, valamint az egyetemi hallgatók (állatorvos, gyógyszerész, biológus) felkészüléséhez is.

A könyv szerzője több mint három és fél évtizede végez oktatási és kutatási tevékenységet a szakterületen. Több, a témához kapcsolódó szakcikk, egyetemi jegyzet, szakkönyv írója, társszerkesztője. Az állatorvosi farmakokinetika területén a saját kutatásaiból és irodalmi forrásból származó jelentős tudásanyagot halmozott fel, melyet e könyvben kíván közzétenni.

A szerző

Budapest, 2024. decembere



A könyv elkészítésében közreműködő szakemberek és feladatuk

Balázs Katalin, grafikus

- a könyv egyes ábráinak elkészítése

Dr. Csikó Kristóf György, onkológus szakorvos

- szakmai irányítás az ábrák készítéséhez
- szöveg előzetes lektorálása

Dr. Palócz Orsolya, biológus, PhD

- szakirodalom összerendezés, publikációs lista elkészítése
- függelék elkészítése
- ábrák fejlesztése
- szöveg fejlesztése és előzetes lektorálása

A könyv szakmai lektorai

Prof. Dr. Kalász Huba, MTA doktora, Habilitált Dr.

- Semmelweis Egyetem
- Általános Orvostudományi Kar
- Farmakológiai és Farmakoterápiás Intézet

Prof. Dr. Zupkó István, MTA doktora, Habilitált Dr.

- Szegedi Tudományegyetem
- Gyógyszerésztudományi Kar
- Gyógyszerhatástani és Biofarmáciai Intézet

Dr. Mátis Gábor, PhD, Habilitált Dr.

- Állatorvostudományi Egyetem
- Élettani és Biokémiai Tanszék
- Biokémiai Osztály

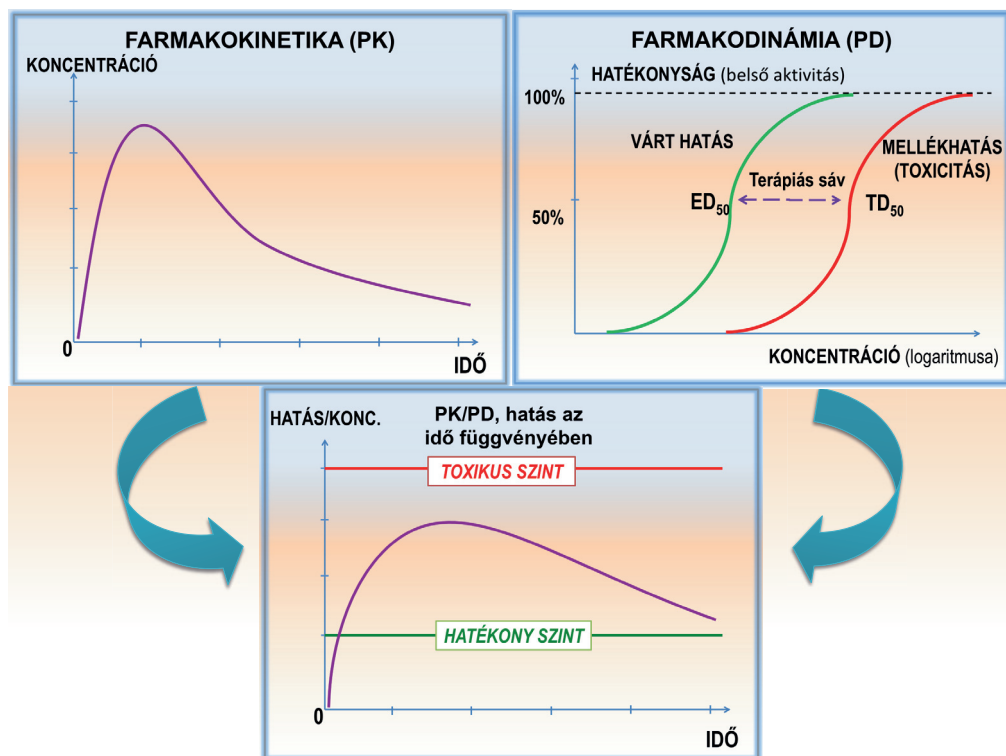
Tartalomjegyzék

1. Bevezetés, a farmakokinetika rövid bemutatása	11
2. Történeti áttekintés, farmakokinetikai ismeretek alkalmazásának fontosabb szakterületei	14
3. A gyógyszerek transzportmechanizmusai	21
3.1. Transzcelluláris gyógyszertranszport mechanizmusok	23
3.2. Paracelluláris gyógyszertranszport	28
4. A gyógyszerek felszívódása (absorptio)	30
4.1. Biológiai hasznosulás	34
4.2. Gyógyszerbeadási módok	39
4.3. A gyógyszerek felszívódásának állatfaji sajátosságai	57
5. A gyógyszerek megoszlása (distributio)	69
5.1. Megoszlási térfogat	79
5.2. A gyógyszerek megoszlásának állatfaji sajátosságai	83
6. A gyógyszerek lebomlása a szervezetben (metabolisatio)	87
6.1. Fázis I reakciók	88
6.2. Fázis II reakciók	98
6.3. A gyógyszeranyagcserét befolyásoló tényezők	101
6.4. A gyógyszerek lebomlásának állatfaji sajátosságai	101
7. A gyógyszerek kiürülése a szervezetből (excretio)	107
7.1. A gyógyszerek kiválasztása a vesékkel	107
7.2. A gyógyszerek kiválasztása az epével	112
7.3. A gyógyszerek kiválasztása a bélsárral	115
7.4. A gyógyszerek kiválasztása a légutakon/tüdőn át	116
7.5. A gyógyszerek kiválasztása a tejjel	116
7.6. További gyógyszerkiválasztási utak	117
7.7. Gyógyszerek clearance-e	119
7.8. Eliminációs felezési idő és átlagos tartózkodási idő	122
7.9. A gyógyszerek kiürülésének állatfaji sajátosságai	124
8. Farmakokinetikai modellek	131
8.1. Lineáris és nem lineáris farmakokinetika	132
8.2. Nem rekeszes farmakokinetikai elemzés	138
8.3. Rekeszes farmakokinetikai elemzés	142
8.4. Élettani alapú farmakokinetikai elemzés	154

8.5. Osztott paraméterű modellen alapuló elemzés (Distributed Parameter Model).....	156
8.6. Gyógyszerek szöveti eliminációja	157
9. Farmakoterápiás ismeretek.....	162
9.1. Állandósult plazmakoncentráció (steady state).....	162
9.2. Telítő és fenntartó dózis	165
9.3. Infúziók alkalmazása.....	167
10. Farmakokinetikai-farmakodinámiai elemzés (PK/PD-analízis).....	173
11. Függelék.....	182
11.1. Rövidítések jegyzéke.....	182
11.2. Táblázatok jegyzéke.....	185
11.3. Ábrák jegyzéke	187
11.4. Hatóanyagok névmutatója	191
11.5. Irodalomjegyzék	197

1. Bevezetés, a farmakokinetika rövid bemutatása

A **farmakokinetika (PK)** a gyógyszerek szervezetben belüli sorsával, mozgásával foglalkozó tudományág. Leírja, modellezi a biológiai szervezeteknek az alkalmazott gyógyszerekre kifejtett hatását az eltelt idő függvényében. A farmakokinetikai folyamatok modellezése gyakran viszonylag egyszerű matematikai módszerrel történik. Ezek segítségével megbecsülhető, hogy a hatóanyagok milyen szinteket érnek el és meddig tartózkodnak a szervezetben, valamint adott esetben mikor és milyen gyakorisággal kell azokat újra alkalmazni. Természetesen ehhez szükséges a hatóanyagok **farmakodinámiai (PD)** tulajdonságainak (belső aktivitás, potenciál) egyidejű ismerete is. A farmakokinetika és farmakodinámia, a gyógyszer tudományon belül didaktikai szempontból bár elkülönülő területek, de a klinikai, gyakorlati szempontból szorosan összetartoznak, egy dinamikus egységet alkotnak (1. ábra).



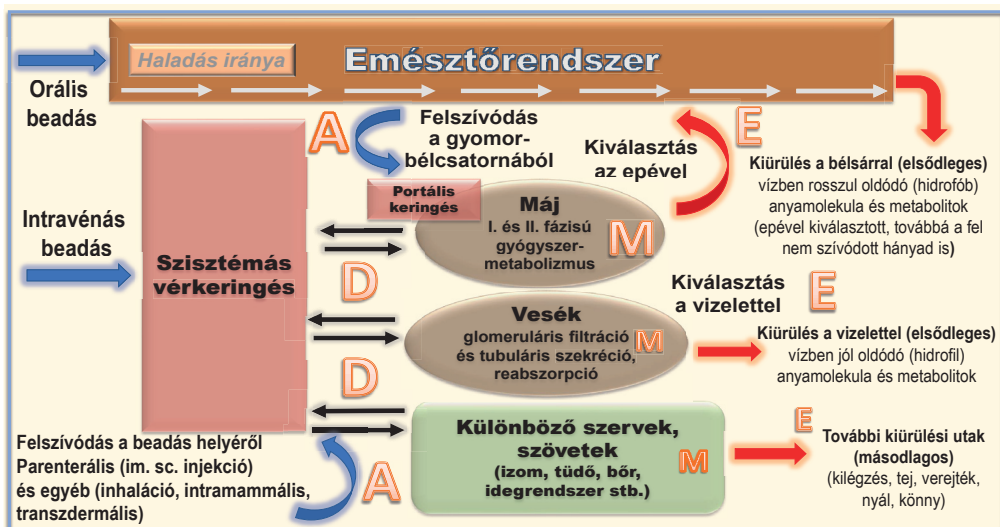
1. ábra

(Müller et al., 2001). alapján)

A két fontos farmakológiai terület, a farmakokinetika és a farmakodinámia kombinált alkalmazása (részleteket lásd még „PK-PD analízis” c. 10. fejezet)

A komplex farmakokinetikai és farmakodinámiai megközelítés rendkívül jelentős az antibiotikumok szakszerű használata során is, amivel csökkenthető az antibiotikumokkal szembeni bakteriális rezisztencia kialakulásának és terjedésének veszélye (lásd 10. fejezet).

Ahhoz, hogy az élő szervezetekben kifejthessék a hatásukat, a gyógyszerek hatóanyagainak a beadás helyéről el kell jutniuk a megfelelő célszervekbe, illetve célreceptorokhoz. A gyógyszerhatóanyagokat eltérő gyógyszerformákban adják be, amelyekből a beadást követően ki kell szabadulniuk (*liberatio*). Ezt követően tudnak felszívódni (*absorptio*) és megoszlanı a szervezetben (*distributio*). A gyógyszerek hatása a szervezetben teljesen azok kiürülésével szűnik meg (*excretio*). Ahhoz, hogy a kiürülésük hatékonyabb legyen, számos esetben a gyógyszermolekulákat a szervezetnek át kell alakítania (*metabolisatio*). Míg az első három folyamat a gyógyszerbeadást követően meghatározó, és együttesen hozzák létre a gyógyszerek inváziós periódusát, addig az utóbbi két történés, a gyógyszerek eliminációja időben később domináns, miután a gyógyszerek már kifejtették a hatásukat. A fenti latin kifejezések kezdőbetűi együtt adják a LADME rövidítést, amelyet gyakran alkalmaznak a farmakológiában. Korábban csak a négy betűs ADME rövidítést használták, a LADME modernebb, hangsúlyozza a gyógyszerformákból történő kiszabadulás fontosságát is. A folyamatok összefüggéseit és rövid ismertetését a következő ábra és táblázat foglalja össze (2. ábra és 1. táblázat).



2. ábra

Az ADME rendszer folyamatábrája

A kék nyilak a véráramba való felszívódást, a fekete nyilak a véráram és a szervek közötti kétirányú megoszlást, míg a piros nyilak a kiürülést jelzik.

1. táblázat
A „LADME” séma, a fázisok rövid jellemzése

	Szakasz	Fázis	Leírás/jellemzés	
	L	Invázió	Felszabadulás	Beadás, szétesés és kioldódás
	A	Invázió	Felszívódás	A beadás helyéről a véráramba történő bejutás (intravénás/intravazális gyógyszerbeadásnál nincs)
	D	Invázió	Megoszlás	Transzport a hatás helyére, főleg vérárammal, szállítófehérje +/-. Elsődleges, másodlagos és harmadlagos (tartós szöveti kötődés) megoszlás
	M	Elimináció	Átalakulás	Főleg a máj és további szövetek (vese, tüdő, bőr, bélhám stb.) I. fázisú reakciók (pl. oxidáció, redukció). II. fázisú reakciók (konjugáció)
	E	Elimináció	Kiválasztás	Vesék → passzív glomeruláris filtráció vagy aktív tubuláris szekréció, plusz reabszorpció. Májsejtek → epe → bélsár, plusz enterohepatikus körforgás (recirkuláció) Továbbá tej, verejték, könny stb. útján (kisebb)

2. Történeti áttekintés, farmakokinetikai ismeretek alkalmazásának fontosabb szakterületei

A farmakokinetika kifejezés két ógörög szó a *pharmakon* (φάρμακον) és a *kinetikos* (κινητικός) összevonásából származik. Előbbi jelentése gyógyszer, míg utóbbié mozgás, mozgatás. A farmakokinetika nemzetközileg elfogadott és gyakran használt rövidítése „PK”. A téma első angol nyelvű áttekintése a „Gyógyszerfelszívódás, -megoszlás, -anyagcsere és -kiválasztás kinetikája” címet kapta, azonban nem tartalmazza a farmakokinetika szót (Nelson, 1961). Magát a farmakokinetika kifejezést első alkalommal **F.H. Dost** használta egy 1953-ban megjelent közleményben (*Der Blütspiegel-Kinetic der Konzentrationsabläufe in der Frieslaufflüssigkeit*), jöllehet a szó megalkotása előtt már jóval korábban is készültek publikációk a témával kapcsolatban. Andrew Buchanan skót orvos már 1847-ben közzétette megfigyeléseit, amelyben az inhalációs anesztézia során alkalmazott éter koncentrációváltozását vizsgálata a ki-, illetve belélegzett levegőben. Két német kutató 1913-ban adta közre az enzimkinetikai folyamatok leírását, amelyet ma Michaelis-Menten egyenletként ismerünk. Napjainkban a farmakokinetikában ugyanez az egyenlet alkalmazható például az etanol (kis dózis), a szalicilát, a fenitoin és számos más gyógyszer eliminációs kinetikájának leírására. A svéd Widmark és Tandberg 1924-ben írták le az egyrekeszes kinetikai modell képletét egyszeri intravénás (iv. bolus) és egyenletes időközönként megismételt intravénás gyógyszerbeadást, valamint állandó sebességű intravénás infúzió alkalmazását követően. Ugyanebben az évben az amerikai Hagard az éter szervezetben való megoszlásával és eliminációjával kapcsolatban tett fontos megállapítást. Kimutatta, hogy nagyobb vérellátottsága miatt az éter a központi idegrendszerben gyorsabban éri el az állandósult szintet, mint más szervekben pl. az izomban. A szintén amerikai Moller (1929), valamint Jolliffe és Smith (1931) vezették be a gyógyszerek renális clearance-ének fogalmát. A korábban már említett Widmark (1932) megállapította, hogy a nagy dózisú etanol kiürülése a szervezetből nulladrendű eliminációval történik. Dominguez (1934) vezette be a látszólagos megoszlási térfogat fogalmát, és elsőként írta le és alkalmazta a gyógyszerek felszívódására vonatkozó egyenletet. 1937-ben a svéd fiziológus és biofizikus Teorell két figyelemreméltó munkát publikált, amelyeket ma sokan a modern farmakokinetika alapjának tulajdonítanak. Elsőként alkalmazta az élettani alapú farmakokinetikai modellt. A biológiai hasznosulás jelentőségének felismerése és az azzal kapcsolatos első tudományos megállapítások közléte Oser és Melnick nevéhez fűződik (1945). A szintén amerikai Boxer és Jelinek

(1948) fontos ismereteket adott közre a sztreptomycin intravénás és izomba történő ismételt alkalmazását követően tapasztalható maximális és minimális koncentrációk meghatározásáról.

A múltszázad 50-es éveitől az amerikaiak mellett számos európai kutatónak is megjelentek fontos farmakokinetikai közleményei. A francia Lapp felhívta a figyelmet a kinetikai ismeretek fontosságára a klinikai gyakorlatban, a brit Bray munkatársaival számos gyógyszerhatóanyag kinetikáját írta le. A holland DeJong és Wijans, valamint Van Gemert és Duyff az adagolás matematikai összefüggéseit vizsgálták és adták közre. Ezek az első olyan közlemények, amelyek a gyógyszerek adagolásának optimalizálásával foglalkoznak. A 60-as évektől a farmakokinetika kutatása és az abból született közlemények száma rohamosan növekedett és számos tudományos folyóiratot alapítottak a publikációk tematikus közzétételére (Wagner, 1981). A közlemények számának folyamatos emelkedése napjainkban is tart, jelezve a téma fontosságát (2. táblázat).

2. táblázat

A farmakokinetika témakörével kapcsolatban a különböző időszakokban megjelent publikációk száma

Időszak	Publikációk száma (ezer darab)
1961-ig	1,73
1961-1970	10,03
1971-1980	31,78
1981-1990	78,31
1991-2000	115,28
2001-2010	155,88
2011-2020	194,23
2021-2024	~70,0

Forrás <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>

A „pharmacokinetics” keresőszó beírásával kapott találatok száma

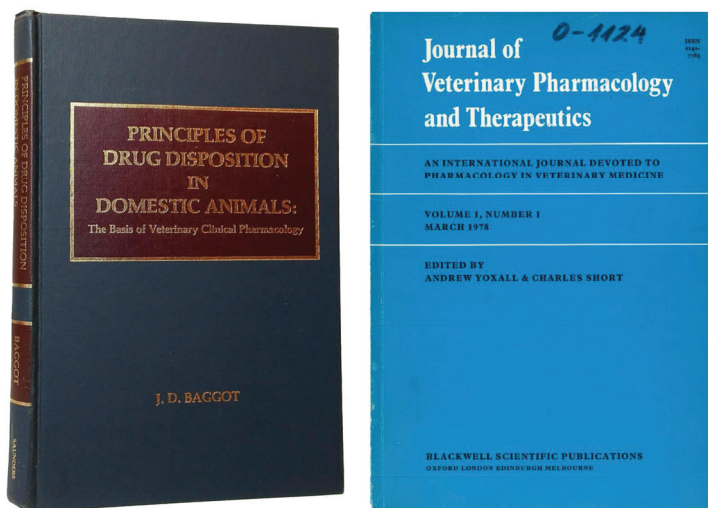
Az 1970-es évek elejétől a növekvő számú folyóiratcikk mellett megjelentek az első, farmakokinetikai ismereteket összefoglaló és azokat részleteiben is bemutató szakkönyvek. Ilyen korai művek például;

- **Drug Dosage Form Design and Bioavailability (Swarbrick, 1973)**
- **Pharmacokinetik (Gladtké and von Huttingberg, 1973)**
- **Drug Disposition and Pharmacokinetics with a Consideration of Pharmacological and Clinical Relationships (Curry, 1974)**
- **Biopharmaceutics and Pharmacokinetics (Notari, 1975)**
- **Pharmacokinetics (Gibaldi and Perrier, 1975)**
- **Pharmacokinetics (Schöfeld, 1978)**
- **Pharmacokinetics, An Introduction (Gladtké, 1979)**

Az első, állatorvosi farmakokinetikai ismereteket összefoglaló könyv „Principles of Drug Disposition in Domestic Animals” (3. ábra) 1977-ben jelent meg. A monográfia szerzője J. D. Baggot (1939-2016) ír származású állatorvos, aki hazája az Amerikai Egyesült Államok és Ausztrália számos egyetemén kutatott és oktatott. Munkássága korai időszakában főleg lógyógyászattal foglalkozott. Később szakosodott az állatorvosi farmakológiára, amely kapcsán jelentős számú farmakokinetikai témájú cikke, szakkönyve és könyvfejezete jelent meg. Ő tekinthető az állatorvosi farmakokinetika egyik alapító atyjának. Eredményei, szakmai iránymutatása jelentősen mozdította elő az állatorvosi farmakokinetika és a szakterületet művelő kutatók újabb generációinak fejlődését. 1978-tól kerül kiadásra a „*Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*” nevű folyóirat (JVPT), melyben napjainkban is túlnyomóan (bár nem kizárólag) állatorvosi farmakokinetikai témájú tudományos közleményeket jelentetnek meg (Riviere & Lees, 2003). A JVPT 1978-as első számának legelső tudományos közleményének (*Some aspects of clinical pharmacokinetics in veterinary medicine*) a szerzője szintén Baggot volt. (3. ábra)

Az állatorvosi farmakokinetikai tárgyú kutatás és a tudományos közlemények korai időszakát fémjelzi továbbá az amerikai Power és Rivier, a holland van Miert a belga de Rick, a dán Rasmussen a spanyol Anadón és az izraeli Ziv professzorok munkássága, akiknek az említett folyóirat korai számaiban szintén számos esetben jelentek meg publikációik. Továbbá, szakmai vezetésükkel számos európai és tengerentúli állatorvosképző intézményben alapítottak és vezettek farmakokinetikai ku-

tatócsoportokat. Munkásságuk nagyban hozzájárult az állatfaji különbségek megismeréséhez a gyógyszerek farmakokinetikai tulajdonságainak vonatkozásában (Lees *et al.*, 2021).



3. ábra

A „Principles of Drug Disposition in Domestic Animals” című könyv első kiadásának (1977), és a Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics (JVPT) első számának (1978) fedőlapjai.

A frissen indult folyóirat sorrendben az első, farmakokinetikai témájú tudományos közleményének szerzője J.D. Baggot. További érdekesség, hogy a szintén farmakokinetikával foglalkozó második cikk egyik társzerzője Romváry Attila, az Állatorvostudományi Egyetem Gyógyszertani és Méregtani Tanszék korábbi munkatársa

A farmakokinetikai ismeretek alkalmazása napjainkban alapvetően három nagy szakterületen történik.

- **Farmakokinetikai vizsgálatok a gyógyszerkutatás és -fejlesztésben (DR&D)**
- **Populációs farmakokinetika**
- **Klinikai farmakokinetika**

Az új gyógyszerhatóanyagok és az azok felhasználásával készült gyógyszerformák engedélyeztetése elképzelhetetlen a róluk nyert részletes farmakokinetikai adatok bemutatása nélkül. Farmakokinetikai vizsgálatokat egyaránt végeznek a gyógyszerfejlesztés preklinikai és klinikai fázisában. Előbbi során szöveti modellekkel

(mikroszóma frakció, májsejttenyészet, izolált szövetek, szervek stb.), valamint kísérleti (laboratóriumi) állatokkal (egér, patkány, nyúl, kutya, törpesertés stb.) végeznek vizsgálatokat. Ezek az úgynevezett *in vitro*, *ex vivo*, és *in vivo* farmakokinetikai tesztek kötelezően előzik meg a gyógyszerkutatás, -fejlesztés klinikai fázisát. Kiegészítik, valamint alátámasztják a gyógyszerek hatékonyságának és ártalmatlanságának megismerésére végzett preklinikai tesztek eredményeit. Az embergyógyászati célú gyógyszerfejlesztés klinikai fázisban a hatékonyság és ártalmatlanság igazolását célzó kísérleteken túl, egészséges és beteg alanyokon egyszeri és megismételt gyógyszeradagokkal végeznek farmakokinetikai vizsgálatokat. A generikus gyógyszerek engedélyeztetése során is kiemelt jelentőségűek a vérplazma kinetikai tesztek (*in vivo* bioekvivalencia vizsgálatok), amelyek eredménye kedvező esetben alátámaszthatja a biológiai egyenértékűséget a teszt és referencia készítmények között. Az R&D során a kinetikai vizsgálatokat a nemzetközi (európai közös) jogszabályoknak és irányelveknek megfelelően, a preklinikai fázisban a GLP (Good Laboratory Practice) a klinikai fázisban a GCP (Good Clinical Practice) szerint kell elvégezni, validált módszerek és kalibrált eszközök igénybevételével. A követelmények szerint a vizsgálatokat homogén populáción, egészséges, teljesen kifejlett, fiatal kísérleti állatokon vagy adott esetben önkéntes személyeken végzik. Az így kapott kinetikai értékek bizonyíthatóan nem fogják reprezentálni a teljes populáció adatait. A populációs farmakokinetika hatékony farmakostatisztikai módszer a gyógyszermegoszlás vizsgálatára klinikai körülmények között. A **populációs farmakokinetikai** vizsgálatok elsődleges célja, hogy azonosítsák és számszerűsítsék a gyógyszerkoncentráció variabilitását a betegpopulációban. Ehhez nagy számú eltérő életkorú, nemű, betegségi állapotú klinikai beteget kezelnek, és vérmintát gyűjtenek a farmakokinetikai elemzéshez. A kapott adatokat nem lineáris vegyes hatásmodell segítségével értékelik. A populációs farmakokinetikai vizsgálatokat egyre inkább használják a gyógyszerfejlesztésben. Különösen jelentős, ha gyanítható, hogy a gyógyszer farmakokinetikai értékei nagy változást mutatnak a populáción belül.

A gyakorlati gyógyító munka során amellet, hogy a gyógyszerek kedvező hatást fejtenek ki a kezelt egyedekre, számos esetben károsná, mérgezővé válhatnak. A nemkívánt, kedvezőtlen gyógyszerhatás (adverse drug reaction, ADR) megelőzésének egyik fontos módja a túlzott adagok adásának elkerülése. Túladagolás nem csak az adag helytelen meghatározása miatt következik be. A kezelési időszak alatt megváltozhat az egyed testtömege, a folyadékterek nagysága, aránya, a beteg klinikai állapota és belső szerveinek (máj, vese) működése. Ez az adott gyógyszer relatív túladagolá-

sához vezethet. A túladagolás szempontjából a legkritikusabbak az alacsony terápiás indexű (TI) gyógyszerek. (A TI a vizsgált populáció egyedeinek felében, azaz 50%-ban mérgező és/vagy letális adagjának és az 50%-ban hatékony adagjának az aránya.)

A klinikai gyakorlatban gyakran túladagolt és kedvezőtlen hatással bíró gyógyszereket a következő táblázat (3. táblázat) mutatja be.

3. táblázat

**Példák a gyakorlatban könnyen túladagolható
gyógyszercsoportokra és hatóanyagokra.**

Ezeknél a gyógyszereknél a farmakokinetikai módszerek segítségével egyedi terápiai gyógyszeresztintek (hatékony, de még nem ártalmas) kialakítása és fenntartása a cél.

Gyógyszercsoport	Gyakran alkalmazott hatóanyagok
Antiepileptikum	Fenitoin, Karbamazepin, Valproát, Lamotrigin, Fenobarbital, Primidon
Szívgyógyszerek	Digoxin, Lidokain
Immunszuppresszáns	Ciklosporin, Takrolimus, Mikofenolát
Antibiotikum	Gentamicin, Tobramicin, Amikacin, Vankomicin
Bronchus tágító	Teofillin
Citosztatikum	Metotrexát, 5-Fluorouracil, Irinotekán
Antivirális szer	Efavirenz, Tenofovir, Ritonavir

Ezen gyógyszerek használatakor fontos a vérplazma gyógyszeresztintjeinek ellenőrzése az adott klinikai betegben.

A **klinikai farmakokinetikai elemzés** során a páciensről sorozatvérvétellel nyert mintákból, megfelelő analitikai eljárás (pl. HPLC, LC-MS) segítségével állapítják meg a gyógyszeresztint időbeli változását és kiszámolják a fontosabb farmakokinetikai paramétereket (pl. felezési idő, maximális plazmasztint, clearance). Amennyiben a gyógyszeresztintek például magasabbak a szükségesnél, a gyógyszermérgezés elkerülése érdekében a dózist és/vagy a beadás gyakoriságát csökkenteni kell (Lásd 9. „Farmakoterápiás ismeretek” c. fejezet).

A farmakokinetikai modellek és számítási eljárások az orvoslás további területein is felhasználásra kerülnek. Erre egyik példa a mérgezőanyagok szervezetben belüli moz-

gásával foglalkozó toxikokinetika. Másik példa a belső szervek, mint a vese vagy a máj kóros működésének ellenőrzésére szolgáló eljárások, mint például a PAH-(para-amino-hippursav)-teszt, kreatinin-clearance teszt vagy a PABA-(para-amino-benzoesav)-teszt.

Rövid áttekintés

A farmakokinetika a gyógyszerek szervezetben belüli sorsával, mozgásával foglalkozó tudományterület.

Viszonylag egyszerű matematikai modellek segítségével határozza meg, hogy a gyógyszerek milyen szintet érnek el és mennyi ideig állnak rendelkezésre a szervezetben.

Gyakorlati szempontból a farmakokinetikai adatokat a gyógyszerek farmakodinámiai értékeivel együtt kell értelmezni.

A farmakokinetikai (PK) folyamatokat röviden az ADME rövidítéssel szokták helyettesíteni, ahol az „A” a felszívódás, a „D” a megoszlás, az „M” a gyógyszer metabolizáció (biotranszformáció), míg az „E” a kiválasztás folyamatát jelöli.

A farmakokinetika tudományterülete a múlt század 60-as éveitől kezdve rohamosan fejlődik.

A farmakokinetika jelentőségét az is jelzi, hogy a témában megjelenő tudományos közlemények száma folyamatosan, nagy mértékben növekszik.

A farmakokinetikai ismeretek alkalmazásának fontosabb területei a gyógyszerkutatás, a populáció kinetika és a klinikai farmakokinetika.

3. A gyógyszerek transzportmechanizmusai

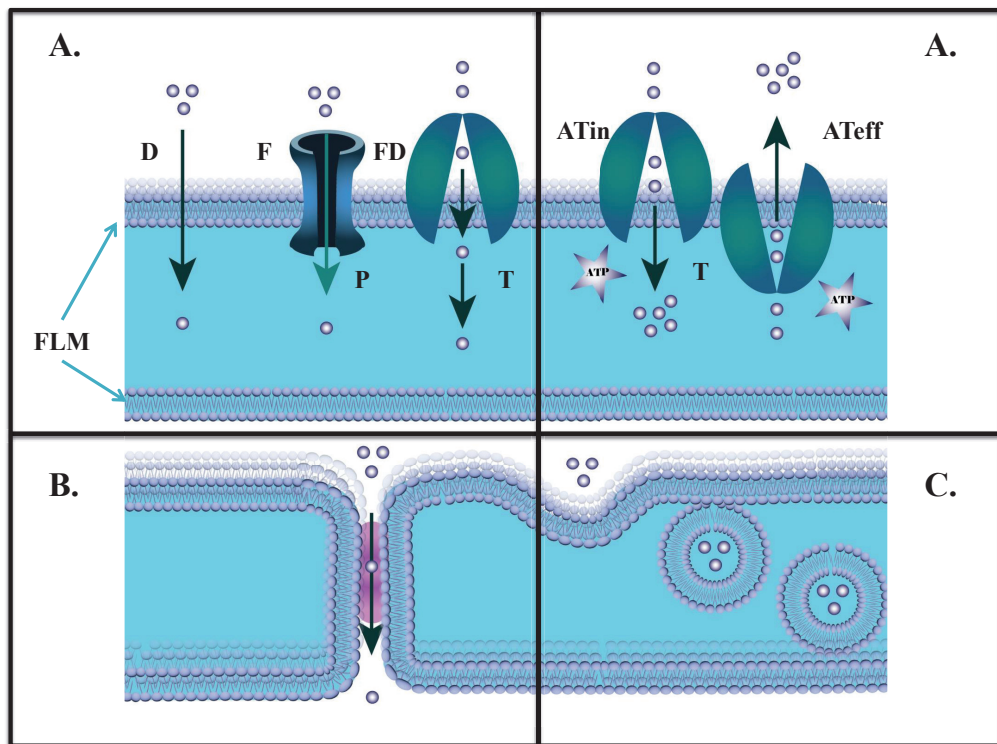
A farmakokinetikai folyamatok (ADME) során a gyógyszermolekulák a szerveket, illetve a sejteket határoló természetes biológiai gáton (hártyák, membránok), a kóros elváltozásokban pedig különböző úgynevezett patológiás barriereken (például gyuladt szövetek, tályogfal) jutnak át. Ezt a folyamatot nevezik összefoglalóan a gyógyszerek transzportmechanizmusának. A gyógyszerek biológiai membránokon át történő transzportját számos faktor befolyásolja. Ilyenek például a membrán két oldalán lévő oldatok nyomása, koncentrációja, valamint a membrán áteresztő képessége. A membrán áteresztő képessége továbbá függ a gyógyszermolekula méretétől, oldódásától és további fiziko-kémiai tulajdonságaitól.

A gyógyszertranszport mechanizmusokat több szempont szerint osztályozhatjuk. A gyógyszerek átjutása a membránokon történhet passzívan vagy aktívan. Előbbi esetben a molekulák átjutását azok Brown-féle mozgása és az ozmotikus viszonyok határozzák meg. Mindig a koncentráció gradiens mentén, azaz a nagyobb koncentráció felől a kisebb irányába zajló transzportot jelent, és a folyamat addig zajlik, amíg a membrán két oldalán a gyógyszerkoncentráció egyenlő lesz. Az aktív transzport során a hatóanyagok átjutása a membránokon ATP-ből nyert energiát igénylő folyamat révén megy végbe. A transzport a koncentráció gradiens ellenében, tehát az alacsonyabb koncentráció irányába is történhet (4. ábra). A gyógyszerek ritkán másodlagos vagy kapcsolt aktív transzporttal is átjutnak a membránokon szinporter (kotranszporter) és antiporter (cseretranszporter) hordozó fehérjék segítségével.

A **gyógyszerek transzportja** további csoportosítás szerint lehet **transzcelluláris** vagy **paracelluláris** (intercelluláris) folyamat. Az első esetben a hatóanyagok a (sejt) membránon vagy membránpóruson keresztül jutnak át például diffúzió, filtráció, facilitált diffúzió, illetve aktív transzport, továbbá vezikuláris transzport révén. A **paracelluláris** gyógyszertranszport esetében a sejtek (endoteliális és epiteliális sejtek) közötti réseken (csatornákon) jutnak át. Nagyobb méretű gyógyszermolekulák **vezikuláris** transzporttal, fagocitózis és pinocitózis révén is bekerülhetnek a sejtekbe, illetve átjuthatnak rajtuk és kijuthatnak azokból (endocytosis, exocytosis, transcytosis). A többi aktív és passzív gyógyszertranszport mechanizmushoz hasonlítva ez a folyamat lényegesen ritkábban fordul elő.

Ebben a fejezetben csak a gyógyszertranszport mechanizmusok csoportosítása, általános jellemzése és összehasonlítása (4. táblázat) történik. A gyógyszerek transz-

portjával kapcsolatos további részletek a felszívódásról, megoszlásról és kiválasztásról szóló fejezetekben találhatóak (lásd 4. 5. és 7. fejezetek).



4. ábra

(Cocucci et al. 2018. alapján)

Jelentősebb gyógyszertranszport mechanizmusok

A. Transzcelluláris transzport, B. Paracelluláris transzport, C. Vezikuláris transzport

A függőleges vonaltól balra a passzív, jobbra az aktív transzportfolyamatok láthatók.

A sejteket határoló kétrétegű foszfolipid membrán (FLM) szemipermeábilis. A membrán mindkét felületén a hidrofíl foszfát fej kifelé irányul, míg a hidrofób zsírsav láncok befelé fordulnak. A kettős lipidrétegbe azon átérő protein- és lipoproteinelemek ágyazódnak be (fluid mosaic model).

A passzív transzportmechanizmus során a foszfolipid kettősmembrán elsősorban a kis molekulatömegű, töltés nélküli gyógyszerhatóanyagok számára átjárható diffúzió (D) révén. A membránban lévő fehérjeelemek szerkezetük változtatása révén csatornákat képeznek (porinok) (P), amelyeken az ionok jutnak át filtráció révén (F). A facilitált diffúzó (FD) passzív, csak hordozót (T), míg az aktív transzport (AT) transzporterek mellett energiát (ATP) is igénylő folyamat. Utóbbi befelé (influx)(ATin) és kifelé is irányulhat (efflux)(ATEff), és a passzív transzportfolyamatokkal ellentétben koncentráció grádiens ellenében is folyhat. A paracelluláris transzport diffúzió és filtráció révén is megvalósulhat (D/F). (További részleteket lásd még a szövegben.)

4. táblázat

A transzcelluláris gyógyszertranszport mechanizmusok összehasonlítása

NÉV/TÍPUS	Passzív diffúzió			Aktív transzport
	Lipidek	Hidrofil anyagok	Facilitált diffúzió	
Energia igény	nem (passzív)	nem (passzív)	nem (passzív)	igen (aktív)
Koncentráció gradiens	mentén	mentén	mentén	ellenében
Írány	kétirányú	kétirányú	kétirányú	egyirányú
Telíthetőség	nem	nem	igen	igen
Transzporter molekula	nincs	nincs	van	legtöbbször van
Egyéb szempontok	lipofil, nem ionizált molekulák	kisebb, hidrofil molekulák ionizáltak is	szelektív bizonyos molekulák számára	cukrokra, aminosavakra és nukleozidokra hasonlító gyógyszer-molekulák

3.1. Transzcelluláris gyógyszertranszport mechanizmusok

Diffúzió: A biológiai membránokon át a leggyakoribb és legfontosabb transzport-folyamat a nem ionizált gyógyszerek diffúziója. Ez a folyamat passzív, koncentráció-gradiens mentén zajlik és a nem ionizált molekulák koncentrációjának kiegyenlítéséig tart. Adott időpillanatban a membrán mindkét oldalán a koncentráció azonos (equilibrium). A diffúzió mértékét jelentősen befolyásolja az anyag lipoid-víz megoszlási hányadosa, azaz a szerves oldószerben (például oktanol) és a vízben történő

oldódás aránya. A lipoidoldékonyság növekedésével a passzív diffúzió hatékonysága fokozódik.

A passzív diffúzió folyamata a Fick-egyenlet segítségével írható le.

$$v \sim D \times A \times K/L$$

ahol: v a transzport sebessége; D a diffúziós koefficiens; L a membrán vastagsága; A a membrán területe; K a megoszlási hányados.

A diffúziót befolyásoló további faktorok a sejtmembrán környezetében lévő koncentráció-gradiens, a membrán vastagsága és területének nagysága. Fontos megjegyezni, hogy **diffúzió révén csak a nem ionizált gyógyszerek jutnak át a membránokon.**

Gyenge savak és bázisok ionizációjának (disszociációjának) mértéke a gyógyszer savi disszociációs állandójának (pK_a) értékétől, valamint a környezet pH -értékétől függ. Számítása a Henderson-Hasselbalch egyenlet szerint történik.

Gyenge sav (A) esetében:

$$\begin{aligned} HA &\rightleftharpoons H^+ + A^-, \\ pH &= pK_a + \log [A^-]/[HA], \text{ és} \\ \log [A^-]/[HA] &= pH - pK_a \end{aligned}$$

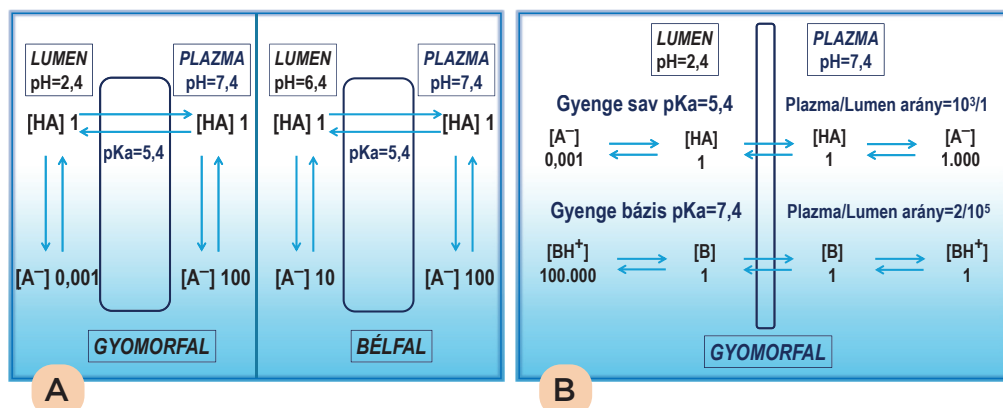
ahol, HA a protonált (nem ionizált) sav, az A^- pedig a nem protonált (ionizált) sav.

Gyenge bázis (B) esetében:

$$\begin{aligned} BH^+ &\rightleftharpoons H^+ + B, \\ pH &= pK_a + \log [B]/[BH^+], \text{ és} \\ \log [B]/[BH^+] &= pH - pK_a \end{aligned}$$

ahol, a BH^+ a bázis protonált (ionizált) alakja és a B a nem protonált (nem ionizált) bázis.

A biológiai közeg pH -ja, amelyben a gyógyszermolekula kioldódott vagy tartózkodik, hat az ionizáció mértékére, és ezáltal nagy mértékben befolyásolja a passzív diffúziós transzport mértékét (5. ábra). Amennyiben a gyógyszer pK_a -értéke megegyezik a környezet pH -értékével, a disszociáció 50%-os, tehát az ionizált és a nem



5. ábra.

A savi disszociációs állandó (pKa) és a környezet pH értékének hatása a gyógyszerek passzív diffúziójára

A. Egy gyenge savi karakterű gyógyszer pKa értéke 5,4, a gyomortartalom pH-értéke 2,4 és a vér pH-értéke 7,4. Mivel egyszerű diffúzióval csak a nem disszociált gyógyszer-molekula képes átjutni a biológia barriereken, a gyógyszer nem ionizált (HA) és ionizált (A⁻) koncentrációjának hányadosa a gyomorban 1/0,001 és a vérben 1/100 lesz, míg az összes hatóanyag (disszociált és nem disszociált) aránya a vérben mintegy 100-szorosa lesz a gyomorban lévőknek. A bélnedv pH-értéke 6,4 (a vér pH-értéke 7,4), ezért a HA és A⁻ koncentrációjának hányadosa a bélben 1/10 és a vérben 1/100 lesz. Így az összes hatóanyag (disszociált és nem disszociált) aránya a vérben mintegy 10-szer nagyobb, mint a belekben.

B. A mérsékelt bázikus gyógyszer-molekula (pKa=7,4) a gyomorban (pH=2,4) nagyon nagy hányadban disszociált (10⁵:1) szemben a gyenge savi karakterű gyógyszerrel (pKa értéke 5,4) amely alig ionizálódott (10⁻³:1). A vérplazmában a mérsékelt bázikus vegyület 50%-ban lesz disszociált (pKa=pH). Az alacsony pH-jú környezetben a bázikus gyógyszer-hatóanyagok felhalmozódnak, ez az ioncsapda jelenség (lásd 4. és 5. fejezetben is).

ionizált molekulák aránya egyenlő. Az erősebb savakat kisebb pKa-érték; míg az erősebb bázisokat nagyobb pKa-érték jellemzi. Az eltérő pKa-értéket mutató gyógyszerek diffúziója a membránokon eltérő mértékű.

A fent leírtak alapján a mérsékelt savas kémhatású és egyben lipofil gyógyszerek felszívódása passzív diffúzióval már a gyomorból is jelentős lehet, szemben a bázikus gyógyszerekkel, amelyek alacsony pH-n nagy hányadban disszociált formában vannak jelen. Figyelembe véve azonban a felület méretét (bélbolyhok) és az áthaladási idő tartamát, a felszívódás a vékonybél szakaszaiban lesz a legkifejezettebb mind

a savas, mind a lúgos hatóanyagok tekintetében. (Részletesen lásd még 4. „A gyógyszerek felszívódása” c. fejezetben és ezen belül a 4.2 „Gyógyszerbeadási módok” c. alfejezetben). A továbbiakban a vérplazma pH-neutrálisabb közege jobban kedvez a gyengén bázikus hatóanyagok passzív transzportjának, mivel ezen a pH értéken a savas karakterű hatóanyagok disszociációja lesz kifejezettebb. (Részletesen lásd még 5. „A gyógyszerek megoszlása” c. fejezetben.)

Hidrofil diffúzió (ionpártranszport): Kis molekulatömegű, hidrofil gyógyszerek felszívódásában szerepet játszó folyamat, melynek hajtóereje a koncentráció-gradiens. A folyamat során az erősen poláros vegyületek ionpárt képeznek a tápcsatorna mucinjával, amely elfedi azok polaritását, így alkalmassá válnak a koncentráció gradiens irányában történő passzív diffúzióra.

A **transzcelluláris filtráció** során a gyógyszermolekula transzportja a membránporusokon és az intracelluláris réseken keresztül folyik. Főleg kis molekulatömegű anyagok (100 Dalton) – organikus, inorganikus elektrolitok az oldószerrel együtt – képesek átjutni. Ritkán valamivel nagyobb molekulatömegű vegyületek (például kis fehérjék) is filtrálódhatnak. A transzporthoz szükséges energia forrása az ozmotikus gradiens. A filtráció mértékét a koncentráció-gradiens határozza meg.

A **facilitált diffúzió** a gyógyszeranyagok olyan mozgása a koncentráció-gradiens mentén, amely hordozómolekulát igényel. A transzportmechanizmus specifikus és telíthető, energiát azonban nem igényel (például B₁₂-vitamin transzport).

Az **aktív gyógyszertranszport** energiát igénylő folyamat, amely a koncentráció-gradiens ellenében is hathat. A gyógyszerek felszívódásának folyamatában az aktív transzport viszonylag ritka. A szervezetben lévő cukrok, aminosavak, nukleozidok kémiai szerkezetéhez és a vitaminokhoz hasonló vegyületek (például 5-fluorouracil, diaminopirimidinek) transzportjában lehet szerepe. Az aktív transzportfolyamat során a szállításban legtöbbször transzporterfehérjék is részt vesznek. Az aktív transzport általában egyirányú (például efflux vagy influx), specifikus és telíthető. A gyógyszertranszporterek integrált membránfehérjék, amelyek jelentős szereppel bírnak a gyógyszerek diszpozíciójában. Befolyásolják a felszívódást, a megoszlást és a kiválasztást. A gyógyszereket (valamint az endogén molekulákat és toxinokat) a membránokon keresztül ATP hidrolízissel vagy ion/koncentráció gradiens segítségével szállítják. Általánosságban elmondható, hogy a gyógyszertranszporterek minden szövetben expresszálnak, de főként a belekben, a vesékben, a májban és az agyban nagy a koncentrációjuk. A transzporterek elsődleges szekvenciájuk és mechanizmusuk alapján az ATP-kötő kazetta (ABC), a Solute-Linked Carrier (SLC) és a Solute Carrier Organic

anion (SLCO) (korábban SLC21 családként ismert) szupercsaládokra oszthatók (Roberts, 2021).

Az ABC-transzporterek (ATP-binding cassette transporter) membránhoz kötött fehérjék, melyek a prokariótáktól az emlősökig valamennyi fajban jelen vannak. Az ABC proteinek adenozin-trifoszfát (ATP) megkötésére és hidrolizálására képes sejtmembránhoz rögzített transzportfehérjék, melyeket jellemzően több transzmembrán domén (TMD) és intracelluláris ATP-kötő domének (ABC) alkotnak. Az ABC-fehérjék jellemzően két transzmembrán és két ATP-kötő doménnel rendelkeznek (Sarkadi et al., 2006). A négy fő egységet jellemzően egy polipeptid lánc alkotja, ekkor „teljes transzporterről” beszélünk. A „fél transzporterek”, olyan polipeptid láncok, melyek egy TMD részből és egy ABC részből állnak. Ezek egy másik „fél transzporterrel” homo- vagy heterodimereket formálva képesek működő ABC transzportfehérjét létrehozni. Az ABC-fehérjéknek felépítésüknek köszönhetően rendkívül széles a szubsztrátspektrumuk, melyek túlnyomórészt hidrofób molekulák, ugyanakkor amfipatikus anionok és kationok transzportjára is képesek. Számos endogén és exogén szubsztrát átjuttatását végzik, nagy jelentőségük van a gyógyszer-molekulák transzportjában, mind a felszívódás, a gyógyszer-megoszlás, és a gyógyszer-kiválasztás fázisában (Sissung et al., 2014). Az ABC transzporter család tagjainak számos daganattípus gyógyszerrezisztenciájának kialakulásában meghatározó szerepe van (5. táblázat).

5. táblázat

Az ABC transzporterek csoportosítása és szubsztrátjaik

Név	ABCB1	ABCC1	ABCC2	ABCC4
Szinonima	MDR1	MRP1	MRP2	MRP4
Szubsztrát	amoxicilin, ivermektin, klaritromicin, rifampicin, tetraciklin, morfin, bromokriptin	fluorokinolonok, makrolidok, ciprofloxacín, difloxacín, doxorubicin	szerves anionok, ampicillin, azitromicin, ceftriaxon	betalaktámok, tetraciklinek, fluorokinolonok
Név	ABCC8	ABCC11	ABCG2	
Szinonima	MRP8	MRP8	BCRP	
Szubsztrát	szulfonilurea	glutathion konjugátumok, szteroid szulfátok	ivermectin, moxidectin, fluorokinolonok	

A fehérjecsalád elsőként felfedezett tagja a P-glikoprotein (ABCB1), amelyet először tumorsejtek membránján mutattak ki, így daganatspecifikus multidrug rezisztencia (MDR) fehérjének tartották, élettani funkciójára később derült fény (Juliano & Ling, 1976). A P-glikoprotein egy efflux-fehérje, amely főként a szervezet hámsejtjeinek apikális membránjában helyezkedik el, szubsztrátjait a sejtek citoplazmájából az apikális membránon keresztül a sejtközi térbe pumpálja. Valamennyi élettani határon megtalálhatóak, úgymint a májsejtek kanalikuláris (apikális), a vékony- és vastagbélhám apikális, a vese proximális tubulusainak lumenális (apikális) membránjában, valamint a vér-agy és a vér-here gát kapilláris endothel-sejtjeinek membránjában. A collie (skótjuhász) és más fajtájú kutyák ivermektin túlérzékenysége a P-glikoprotein hiányára vezethető vissza. (További részletes bemutatást lásd a 5. „A gyógyszerek megoszlása” c. fejezet 5.2 alfejezetében az állatfaji különbségek ismertetésénél.)

Az SLC-szupercsaládon belül számos transzporter-család vesz részt a gyógyszerek szállításában. Az SLC szupercsalád tagjai olyan másodlagos aktív transzporterek, amelyek elektrokémiai vagy koncentrációs gradiens mentén működnek. Ugyanakkor közvetett módon képesek felhasználni az ATP-függő ionpumpa által generált iongradiensből származó energiát. Részletes szerkezeti felépítésük jelenleg még nem ismert. Számos nagyméretű, 300 Da feletti tömegű molekula szállításáért felelősek, mint például az epesavak sói, a prosztaglandinok és xenobiotikumok. Például az SLC7A5-SLC3A2 az aminosav típusú gyógyszerek, az SLC10 a szteroidok és egyes gyógyszerek az SLC15 több klinikailag is jelentős gyógyszer kicserélődésében vesz részt. Az SLC22 transzporter családot azért fontos megemlíteni, mert magában foglalja a szerves anionos transzportereket (Organic Anionic Transporters - OAT) és szerves kationos transzportereket (Organic Cationic Transporters - OCT), amelyek a gyógyszerek, metabolitok és toxinok szállításáért is felelősek. Az SLC35F2 az egyetlen olyan tag, amelyről ismert, hogy daganatellenes gyógyszereket képes szállítani. Végül, az SLC47 nagyszámú gyógyszer és toxikus vegyület eltávolításáért (multidrug and toxic compound extrusion - MATE) felelős családként ismert (Roberts, 2021).

3.2. Paracelluláris gyógyszertranszport

A folyamat a sejtek közötti csatornákon, illetve szoros kötőkapcsolatok (tight junctions) hidrofil pórusain át zajlik, főleg hidrofil és viszonylag kisméretű molekulák

számára elérhető (például levotiroxin). A transzcelluláris folyamatokhoz képest lényegesen ritkább. Perszorpció révén szilárd részecskék, permeációval folyadékok vagy oldatok jutnak át. A folyamat passzív, a koncentráció gradiens mentén történik.

Rövid áttekintés

A gyógyszerek transzportja lehet aktív vagy passzív folyamat, további csoportosítás szerint lehet transzcelluláris vagy paracelluláris (intercelluláris) folyamat.

A biológiai membránokon át a leggyakoribb és legfontosabb transzportfolyamat a gyógyszerek passzív diffúziója.

Diffúzió révén csak a nem ionizált gyógyszerek jutnak át a membránokon.

A facilitált diffúzió a gyógyszeranyagok olyan mozgása a koncentráció-gradiens mentén, amely hordozómolekulát igényel.

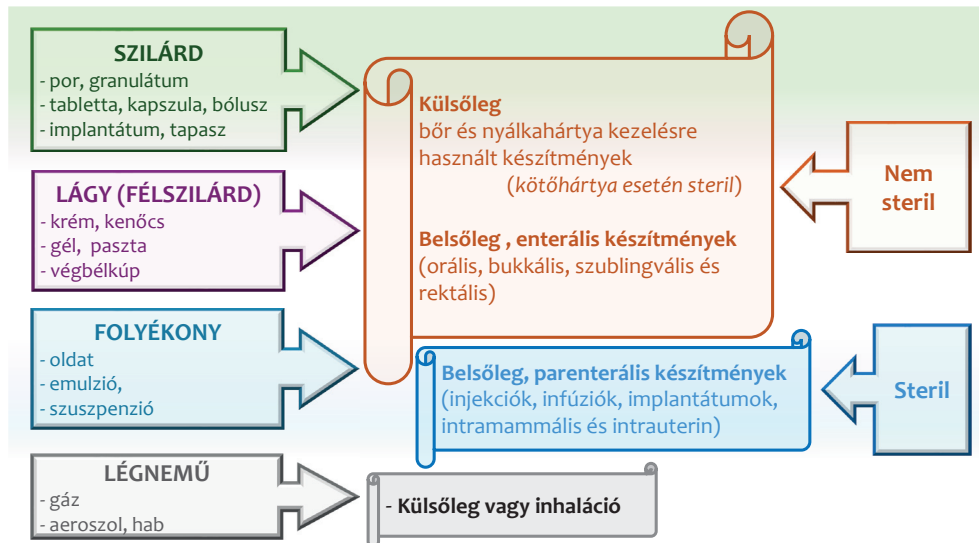
Az aktív gyógyszertranszport energiát igénylő folyamat, amely a koncentráció-gradiens ellenében is hathat.

4. A gyógyszerek felszívódása (absorptio)

A gyógyszerek **felszívódása (absorptio)** alatt azt a farmakokinetikai folyamatot értjük, amely során az alkalmazott gyógyszerhatóanyagok a beadás helyéről a vérkeringésbe jutnak. A hatóanyagok többségénél ez közvetlenül az érhalózat kapillárisain át történik. Egyes gyógyszerként adott nagyméretű fehérjék, lipidek és nanorészecskék azonban közvetett módon a vékonybél (p.o. beadás) vagy vázizomzat (im. vagy sc. beadás) nyirokrendszerén keresztül is eljuthatnak a vérkeringésbe (Trevaskis et al., 2008; Zhang et al., 2021). A felszívódás nem értelmezhető abban az esetben, ha a gyógyszert közvetlenül az erekbe (vénába) adjuk be, például intravénás injekció (bó-lusz) vagy infúzió útján. A felszívódás folyamata el is maradhat, illetve rendkívül kismértékű lehet, amennyiben a gyógyszer a beadás helyéről nem képes felszívódni, mivel a biológiai hasznosulása nagyon kedvezőtlen. Más esetben a hatóanyag felszívódása nagyon hatékony lehet (pl. intraperitonealis, intramuscularis injekciók), ilyenkor a biológiai hasznosulása megközelítheti a 100%-ot (részleteket lásd a 4. fejezet 4.1 alfejezetben).

A gyógyszerek felszívódása során számos lépést különböztetünk meg. Ezek a gyógyszer alkalmazása, a hatóanyag kijutása a hordozó közegből, feloldódása a beadás helyén lévő biológiai közegben, a molekulák határoló felülethez való eljutása és az azokon át történő penetrációja. A gyógyszerfelszívódás folyamata során a hatóanyagnak először ki kell jutnia az alkalmazott gyógyszerformából. Ezt a jelenséget nevezzük a **hatóanyag felszabadulásának (liberatio)**. Ez a lépés annyira meghatározhatja a gyógyszerek további farmakokinetikai és farmakodinámiai tulajdonságát, hogy jelenleg már elkülönített lépésnek tekintik (ADME vs. LADME, lásd korábban 1. fejezet, 1. táblázat). A gyógyszereket legtöbb esetben meghatározott gyógyszerformában adják be. A gyógyszerformák ható- és segédanyagokból megfelelő technológiai eljárással készülő, közvetlen felhasználásra alkalmas gyógyszerkészítmények. Hatóanyagnak nevezzük a gyógyszerkészítmény minden olyan összetevőjét, amelyet valamely betegség diagnózisában, kezelésében vagy megelőzésében farmakológiai vagy egyéb közvetlen hatást fejt ki. Vannak úgy nevezett egyszerű gyógyszerformák, amelyek csak hatóanyagot tartalmaznak. Ezek általában por állagú anyagok. Az állatorvógyászatban gyógyszerként például egyes antibiotikumokat (amoxicillin, doxiciklin stb.) segédanyagok alkalmazása nélkül, 100%-os jelzéssel ellátva hoznak forgalomba. Segédanyagnak nevezzük – a hatóanyagon kívül minden olyan összetevőt, amelyet a gyógyszerkészítmény tartalmaz, vagy amelyet előállításához felhasznál-

nak. Megfelelő segédanyagok felhasználásával számos összetett gyógyszerformát állítanak elő. A gyakorlatban alkalmazott gyógyszerformákat több szempont alapján csoportosítják, például halmazállapotuk, adagolásuk helye, sterilitás alapján (6. ábra).



6. ábra

A gyógyszerformák csoportosítása

Gyógyszerészeti szempontból lényeges meghatározó tulajdonság a halmazállapot, míg a beadás, az alkalmazás módja a klinikai gyakorlat számára is meghatározó sajátosság. A parenterálisan és konjunktíván alkalmazott gyógyszerek esetében előírt a sterilitás, amit a gyógyszeres termékek előállításánál és azok beadásánál (antiszeptikák) egyaránt figyelembe kell venni.

A szájon át alkalmazott szilárd, összetett gyógyszerformák használata nagyon gyakori. A hatóanyag vérplazmába történő bejutását megelőzi a szilárd gyógyszerformából a gyomor-bél csatorna folyadéktartalmába történő kioldódás és a membránon való átjutás. A kioldódás arányát (időegység alatt kioldódott hatóanyag tömeg, dW/dt) a Noyes-Whitney egyenlet írja le az alábbiak szerint:

$$\frac{dW}{dt} = \frac{D \times A \times (C_s - C)}{L}$$

ahol, A a szilárd gyógyszerforma felületének területe, C a szilárd anyag koncentrációja a teljes kioldódási közegben, C_s a szilárd anyag koncentrációja a diffúziós hártya környezetében, D a diffúzió koefficiense, L a diffúziós hártya vastagsága.

Azonos hatóanyagot tartalmazó gyógyszerformák gyakran eltérőek a kioldódás tekintetében. A generikus gyógyszerek fejlesztésének egyik alapja lehet a kioldódás vizsgálata. Amennyiben az eredeti és generikus készítmény az *in vitro* vizsgálat szerint statisztikai szempontból megegyező kioldódást mutat, várhatóan klinikai hatékonyságuk is egyforma lesz. A gyógyszeres hatóanyagok felszívódása a különböző gyógyszerformákból a gyógyszerfejlesztés (DR&D) egyik meghatározó szempontja, mivel ez a folyamat a hatás kialakulásának előfeltétele. Egy adott szer farmakokinetikai sajátosságait a felszívódási tulajdonságai közvetlenül befolyásolják. A gyógyszerek hatóanyagainak felszívódását jelentősen megváltoztatja, ha az adott gyógyszerforma módosított hatóanyagleadást tesz lehetővé. A módosított hatóanyagleadású gyógyszerformák csoportjait és azok rövid jellemzését az alábbi táblázat (6. táblázat) mutatja be.

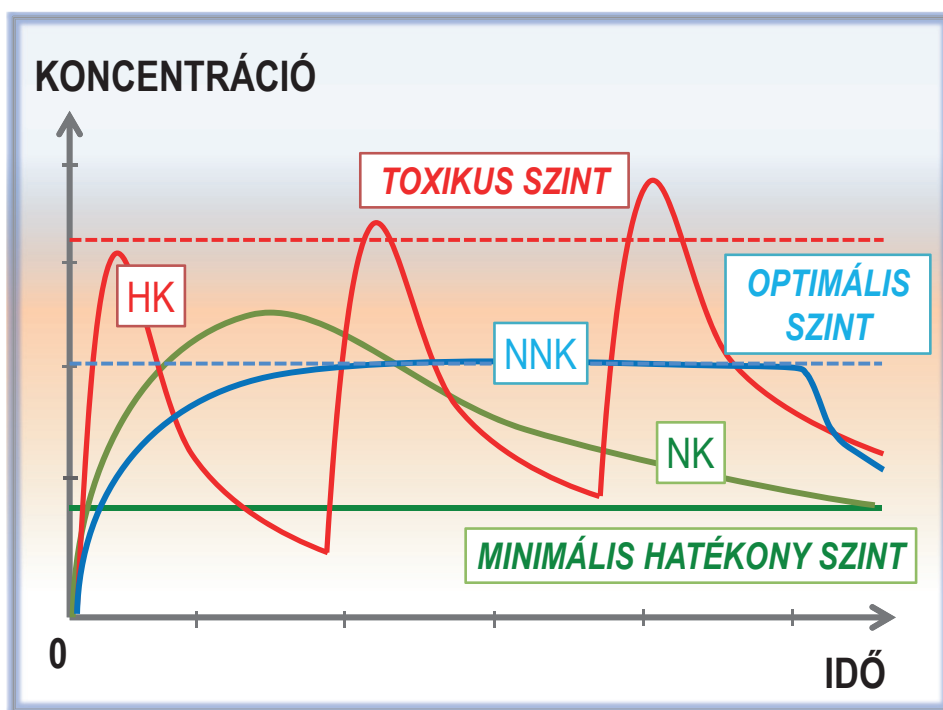
A kioldódás sebessége és módja meghatározó a gyógyszer hatásának kialakulásában és a hatás időtartamában. A nyújtott hatóanyag leadás a nem módosítottéhoz képest lényegesen megváltoztatja a gyógyszerek szervezetben elért maximális koncentrációját ($C_{\max}$), az annak eléréséhez szükséges időt ($t_{\max}$), valamint a hatás időtartamát, ezáltal az adagolás gyakoriságát (τ), amint azt a következő ábra (7. ábra) szemlélteti. Amennyiben a készítmény kioldódása időben elnyújtott, a hatás egyenletesebb és tartósabb lesz. Ennek a haszna az, hogy a kezelések gyakorisága csökkenthető. Ezek a módosított hatóanyagleadású formák jól biztosítják azt, hogy a biológiai fázisban a hatóanyag koncentrációja tartósan és egyenletesen a terápiás sávban (a gyógyszer-szint nagyobb, mint nem hatékony, de kisebb, mint káros, mérgező) legyen, szemben a gyors, illetve szabályozatlan hatóanyagleadású formákkal. Az utóbbinál a plazmában nagyon magas koncentrációjú csúcsok (közvetlen beadás után) és nagyon alacsony értékek is lehetnek (az ismételt alkalmazást megelőzően).

6. táblázat

Módosított hatóanyagleadású gyógyszerformák jellemző típusai

Típus	Példák	Rövid jellemzés
Elnyújtott	- Kioldódás-szabályozott rendszerek - Diffúzió-szabályozott rendszerek - Kioldódás- és diffúzió-szabályozott rendszerek - Ioncserélő gyanta-gyógyszer komplex rendszerek - pH-függő rendszerek - Ozmózisnyomás-vezérelt rendszerek	a hatóanyag felszívódása lényegesen elnyújtottabban zajlik, elkerülhető a kezdeti túl nagy gyógyszer szint (toxicitás veszélye csökken), tartósabb hatás, ritkább újra adagolás szükséges, pl. napi 3-szori beadás helyett napi egyszeri, heteken, hónapokon át tartó külső (nyakörv) vagy belső parazita ellenes kontroll (bendőbólsz)
Késleltetett	Bevont tabletták, kapszulák, pelletek	gyomornedv-ellenálló bevonat, szétesés, kioldódás csak a vékonybélben, nincs gyomor nyálkahártya irritáció, savérzékeny hatóanyagok védelme
Szakaszos	Multipartikuláris rendszer Intraruminális bólsz - biodegradábilis membránon alapuló vagy - mikrocip vezérlésen alapuló - időzítő rendszerek	a gasztrointesztinális traktus különböző szakaszaiban felszabaduló különböző kioldódású frakciók. Pl. az indító és a fenntartó adag együtt kerül beadása. rendszeres időközrel pl. havonta kiszabaduló adag, legeltetett állatok rendszeres belső parazita ellenes kontroll

(Prajapat et al., 2022; Shinde et al., 2019 alapján)



7. ábra

(Jethara et al., 2014; Paolini et al., 2019 alapján)

Módosított hatóanyagleadású gyógyszerformák hatása a hatóanyag vérplazmaszint változására

A terápiás gyógyszer szint eléréséhez és fenntartásához a nyújtott hatóanyagleadású gyógyszerformákhoz (NK, NNK) képest a hagyományos kioldódásúakat (HK) rövidebb időközönként kell beadni. Nagyobb a hatóanyagkoncentráció ingadozása, és a csúcskoncentráció elérheti akár a toxikus szintet is. A nyújtott hatóanyagleadású gyógyszerformák esetében a nulladrendű kinetikát követő (idealizált) hatóanyag felszívódás (NNK) még állandóbb plazmaszintet eredményez, mint az elsőrendű kinetikát követő (NK). (A nulladrendű és elsőrendű kinetika részletes leírását a 8. fejezet 8.1 alfejezete mutatja be.)

4.1. Biológiai hasznosulás

A biológiai hasznosulás (hosszaférhetőség) azt a mértéket jelenti, amellyel az aktív rész (gyógyszerhatóanyag) belép a szisztémás keringésbe, és ezáltal el tud jutni a hatás helyére. A gyógyszer hasznosulását nagymértékben befolyásolja a gyógyszerforma tulajdonsága (lásd előbb) és a beadás, az alkalmazás módja és főként a szájon át történő alkalmazás esetén az állat faja (lásd 4.2 és 4.3 alfejezetek). A biológiai hasznosulás farmakokinetikai jele a nagy F betű.

Az **abszolút biológiai** hasznosulás egy adott hatóanyag hasznosíthatóságát vizsgálja nem intravénás alkalmazást követően pl. *oralis*, *rectalis*, *transdermalis*, *subcutan* alkalmazáskor összehasonlítva azt az iv. alkalmazással. Intravénás beadás esetében nincs felszívódás, ilyenkor a biológiai hasznosulás konvencionálisan 100%, azaz $F=1$.

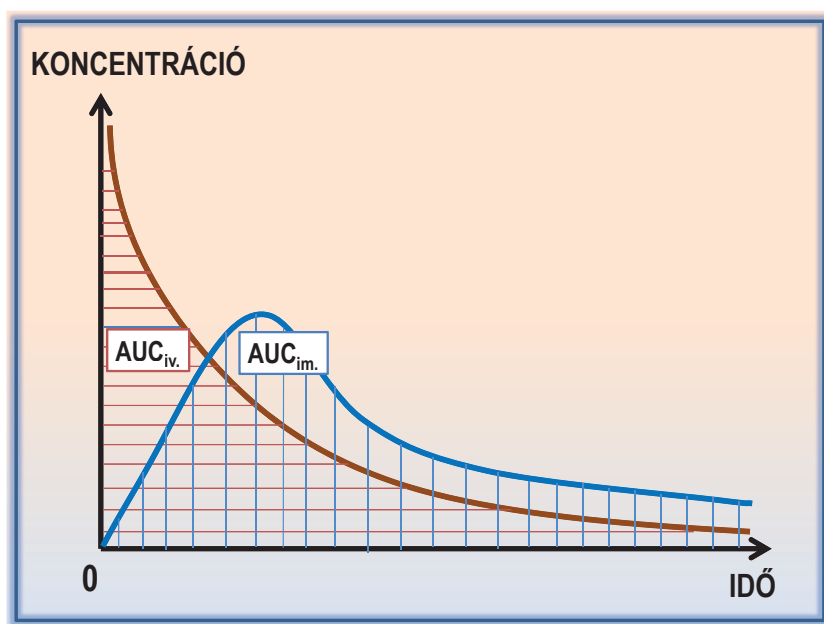
A biológiai hasznosulás számításához el kell végezni az adott gyógyszer farmakokinetikai vizsgálatát intravénás, valamint a nem intravénás beadási móddal. A kísérlet során meghatározzuk a vérplazma gyógyszerkoncentrációjának alakulását az idő függvényében, kiszámítjuk a plazmakoncentráció-idő görbe alatti területet (*area under the curve=AUC*) mind az intravénás, mind az extravazális beadás kapcsán. (Az AUC meghatározásának részleteit a 8. fejezet ismerteti.) A görbék alatti területek nagyságát össze kell vetni egymással (8. ábra).

Az F érték meghatározása az alábbi képlet segítségével történik:

$$F = \frac{[AUC]_{\text{oralis}} \times \text{dózis}_{\text{iv.}}}{[AUC]_{\text{iv.}} \times \text{dózis}_{\text{oralis}}}$$

A számítás során dóziskorrekciót is végeznek, ha az adagok eltérőek voltak. Amennyiben az iv. és nem iv. dózisok nem térnek el, egyszerűsíthető a képlet (nem írjuk fel a dózisokat).

Miután, megegyezés alapján, az intravénás beadást követően az $F=1$, a nem intravénásan alkalmazott gyógyszerek esetében a biológiai hasznosulás értéke egyenlő vagy kisebb, mint egy. A gyakorlatban alkalmazott csoportosítás szerint, ha $F>0,6$ jó, kedvező a gyógyszer felszívódása. Amennyiben az $F=0,3-0,6$ közepes és $F<0,3$ alacsony felszívódásról beszélünk.



8. ábra

Biológiai hasznosulás (F) meghatározása

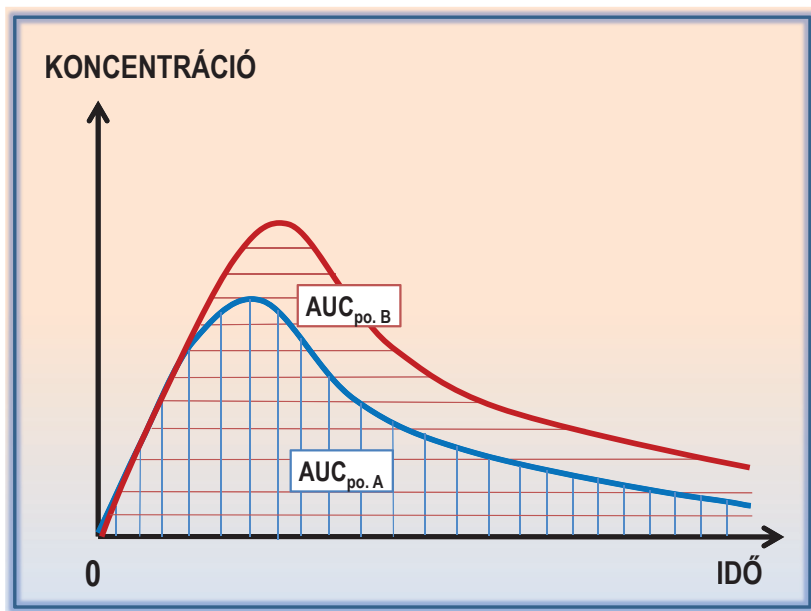
az „area under the curve” (AUC) értékek összehasonlításával

Az abszolút biológiai hasznosulás meghatározása úgy történik, hogy a nem intravénás beadás, például intramuszkuláris (im.) után kapott AUC értékét (bordó vízszintes csíkkal jelölt terület) elosztják az intravénás (iv.) AUC értékével (kék függőleges csíkkal jelölt terület). Ebben a példában a két terület nagysága közel egyező, tehát az im. beadást követően a biológiai hasznosulás megközelítőleg 100% ($F \cong 1$)

A relatív biológiai hasznosulás adott hatóanyag eltérő összetételeinek és/vagy alkalmazási módjainak biológiai hasznosulását hasonlítja össze. Jelölésére az F_{rel} betűkódot használják. Ezzel a módszerrel össze lehet hasonlítani a biológiai hasznosulását például eltérő segédanyaggal készített orális és injekciós formulákat (9. ábra). Az összevetés alapját képező formát (A) tekintjük standardnak, ehhez hasonlítjuk az újabb formulát (B). A dózisok felírása ennél a formulánál is csak akkor szükséges, ha azok eltérnek egymástól.

$$F_{rel} = \frac{[AUC]_A \times \text{dózis}_B}{[AUC]_B \times \text{dózis}_A}$$

A biológiai hasznosulás értékét számos tényező befolyásolja. Ezek a faktorok részben faj-, fajta- és egyedfüggők, de egy adott egyedben is az időben módosul-



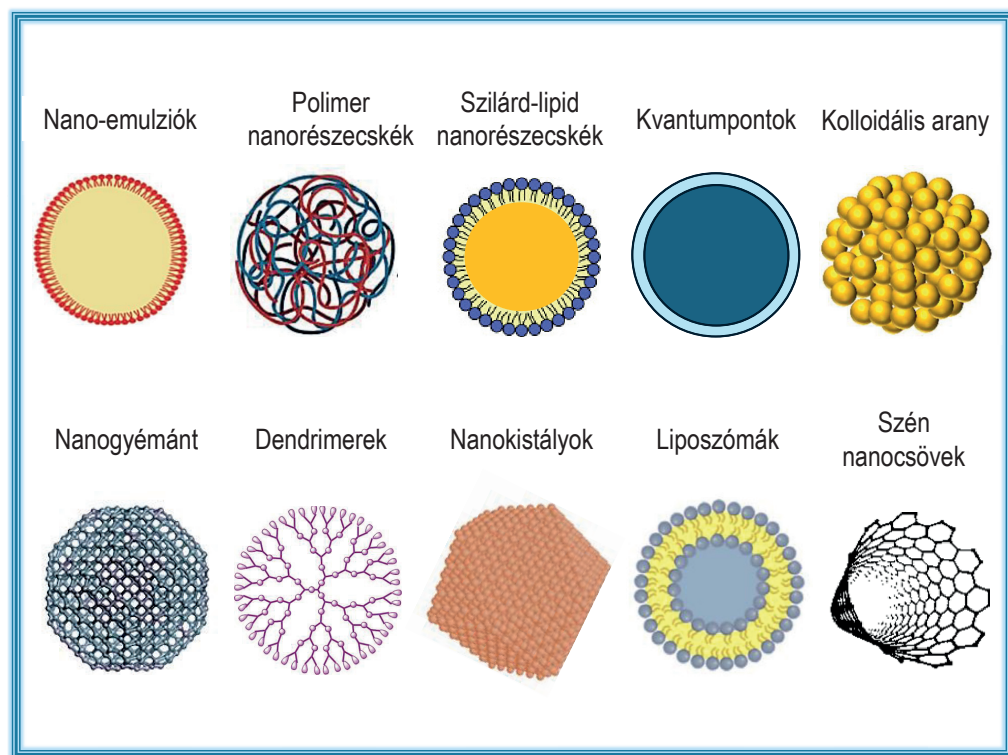
9. ábra

Relatív biológiai hasznosulás

Az eredeti összetételű (A, kék) tabletta AUC értékét (kék függőleges vonal) és a változtatott összetételű (B, piros) tabletta AUC értékét (piros vízszintes vonal) vetjük össze. Az összetétel változása ebben a példában kedvező, mert az új összetétel növelte a hatóanyag biológiai hasznosulását, amint az a megnövekedett görbe alatti terület nagyságából (AUC) látható.

hatnak. Gyakori jelenség, hogy az adott hatóanyag eleve rosszul szívódik fel a beadás helyéről vagy ott lebomlik, továbbá intenzív az elsődleges gyógyszerlebomlás vagy metabolizmus (*first-pass effect* lásd 4.2 alfejezet). Gátolja a hasznosulást, amennyiben a gyógyszerhatóanyag nem képes a beadás helyén az adott biológiai közegben oldódni, emiatt összetömrődik vagy kicsapódik (Martinez et al., 2013). Orális beadásnál további befolyással bíró tényező a takarmány összetétele, a tápcsatorna telítettsége, másik gyógyszer egyidejű adása (interakció a felszívódásban), olyan betegségek, amelyek megváltoztatják a máj és a gyomor-bélcsatorna aktivitását. A belek megváltozott aktivitása, egyrészt befolyásolja a gyógyszer kioldódását és annak időtartamát, másrészt hatással lehet a bélbaktériumok által végzett kémiai lebontás mértékére. A következő táblázat (7. táblázat) kedvezőtlen orális hasznosulású gyógyszerekre ad példát, bemutatva a kedvezőtlen orális F érték okát.

A viszonylag új területnek számító nanogyógyászat a nanotechnológia orvosi célú felhasználását jelenti. A nanomedicina egyik alkalmazási területe a gyógyszerhatóanyagok nanorészecskéinek (nanogyógyszerek) előállítása és felhasználása. A múlt század hetvenes éveitől számos módszert dolgoztak ki a nanogyógyszerek előállítására. Kialakíthatók nanokristályok, nanokapszulák (például liposzóma, polimer, szilárd lipidburokkal rendelkező), szén-nanocső alapú stb. típusok (Fornaguera & Solans, 2017) (10. ábra). A nanoformulált gyógyszerek jelentősen megváltoztatják az alkalmazott hatóanyagok farmakokinetikai sajátosságait. Gyakran kedvezőbb a felszívódás és a megoszlás, ami növelheti a gyógyszerek a klinikai hatékonyságát.



10. ábra

Gyakrabban alkalmazott nanomedicina típusok sematikus ábrázolása

7. táblázat

**Néhány példa az orálisan kedvezőtlen
biológiai hasznosulást (F) mutató gyógyszerekre**

Hatóanyag	Csoport	F	Magyarázat
Bromokriptin	dopamin receptor agonista	0,05-0,1	intenzív lebomlás a májban
Budezonid	kortikoszteroid	0,11	intenzív lebomlás a májban
Gentamicin	aminoglikozid antibiotikum	<0,01	nagyon limitált felszívódás
Ketamin	általános érzéstelenítő	0,2	intenzív lebomlás a máj- és bélhámsejtekben
Lidokain	helyi érzéstelenítő	0,03	intenzív lebomlás a májban
Mebendazol	féregellenes benzimidazol-karbamát	0,05-0,1	rossz oldódás és felszívódás, intenzív lebomlás a májban
Morfin	kábító fájdalomcsillapító	0,2-0,3	intenzív lebomlás a máj- és bélhámsejtekben
Benzilpenicillin	bétalaktám antibiotikum	<0,01	lebomlás a gyomorban
Piridostigmin	acetilkolin-észteráz gátló	0,14	rossz felszívódás
Terbutalin	béta2-receptor adrenerg agonista	0,09-0,2	intenzív lebomlás a májban és rossz felszívódás

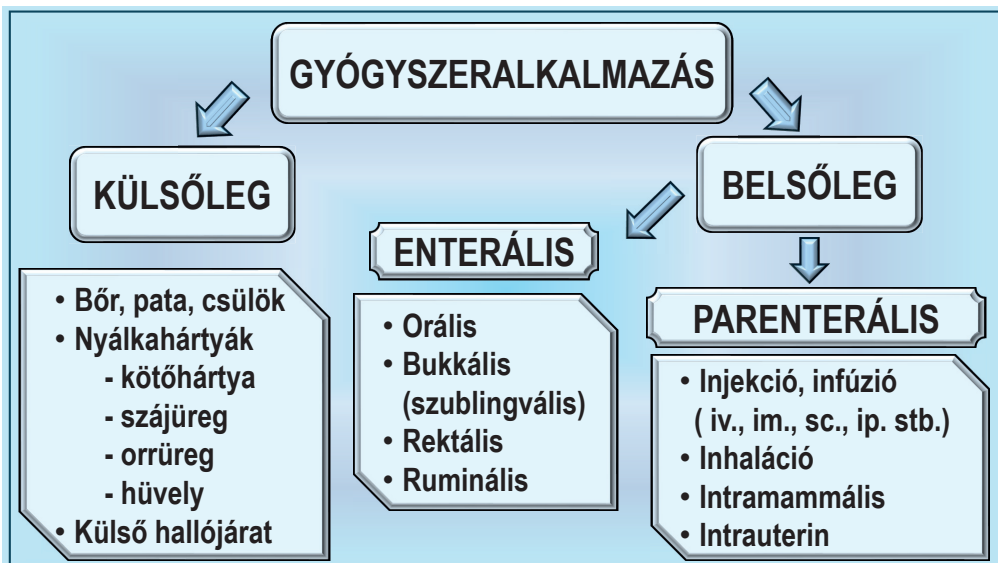
(Patel et al., 2020)

4.2. Gyógyszerbeadási módok

A gyógyszerbeadási módok azok az eljárások, amely során a felhasználásra kész gyógyszerformákat a kezelendő állat szervezetébe (szövetekbe, természetes és egyéb testüregekbe) és/vagy testfelszínére (bőr, nyálkahártya) adagolják. Mielőtt egy adott hatóanyag a hatását a biológiai fázisban kifejti, a véráramba kell kerülnie ahhoz, hogy a célszervekhez eljuthasson. Ennek során nyálkahártyákkal fedett felületeken kell átjutnia (pl. bélből történő felszívódás esetén gyomor-bélcsatorna nyálkahártyája). A ha-

tóanyag gyenge oldódása, kémiai instabilitása (pl. a gyomorban), a biológiai membránokon történő áthatolási képesség hiánya olyan tényezők, amelyek rontják a beadott gyógyszer felszívódását. Azokat a hatóanyagokat, amelyek az alkalmazást követően a beadás, alkalmazás helyéről rosszul hasznosulnak, a szisztémás hatás elérésének érdekében intravénásan szükséges alkalmazni.

Hagyományosan a gyógyszerbeadás módjait két nagy csoportra, külsőleges és belsőleges alkalmazásra osztjuk fel. A gyógyszeralkalmazási módok csoportjait és fontosabb típusait a következő ábra (11. ábra) szemlélteti. A belsőleges gyógyszerbeadás további két típusát különböztetjük meg. Az enterális alkalmazás során a gyógyszereket az emésztő traktusba közvetlenül juttatjuk be, legtöbbször orálisan, úgy, hogy a kezelt egyedek az adagot le is nyelik. A belsőleges gyógyszeralkalmazás másik típusánál a beadás elkerüli a gyomor-bélcsatornát, tehát parenterálisan történik. A parenterális gyógyszeralkalmazások esetében legtöbbször valamilyen injekciós beadási módot értünk. Megjegyzendő, hogy a nagyállatok nőtényi egyedeiben viszonylag gyakori intaruterin és a tejelő tehenekben végzett intramammális gyógyszerbeadás belsőleges kezelésnek tekinthető és szintén elkerüli az emésztőtraktust, tehát parenterális.



11. ábra

A gyógyszerbeadási módok csoportosítása

Külsőleges gyógyszeralkalmazás esetén a gyógyszereket a bőrön, a szaruhártya képleteken, illetve az úgy nevezett külső (látható) nyálkahártyákon adagoljuk helyileg

(topikálisan), ráhintéssel (hintőpor), bekenéssel (kenőcsök, krémek, gélek stb.) vagy ecseteléssel, csepegtetéssel, ráöntéssel (folyékony gyógyszerformák). Az itt felsorolt, alkalmazásra szánt gyógyszerek esetében közös tulajdonság, hogy a termékek csomagolásán és a róluk írt recepten egyaránt fel kell tüntetni a „Külsőleg” („Ad usum externum”) kifejezést.

A topikális kezelésektől általában helyi hatást várunk, például a gyulladás, irritáció, viszketés és fájdalom csökkentése, vagy a helyi fertőzések visszaszorítása a kezelt területeken.

Farmakokinetikai szempontból fontosabb, amikor a bőrről, illetve nyálkahártyákról felszívódott hatóanyagok szisztémás gyógyszerhatást okoznak. Az állatgyógyászatban használt hatóanyagok közül például az eprinomectint, amely a belső és külső parazitákat is elpusztító (endectocid) makrociklusos lakton, kérdőzőkön és macskán ráöntő (pour on) vagy rácsepegtető (*spot on*) oldatban a bőrön alkalmazzák. Egy másik példa a nemszteroid gyulladáscsökkentők csoportjába tartozó flunixin-meglumin, amelyet szarvasmarhán ráöntő oldatként is alkalmaznak a szisztémás láz-, fájdalom- és gyulladáscsökkentő hatás elérése érdekében. Fentanil hatóanyagot tartalmazó perkután tapasz esetében jelentős alulfajfaj különbségeket találtak a felszívódás során (részleteket lásd következő 4.3 alfejezet). Az orrnyálkahártyán alkalmazott dezmozopresszin (szintetikus antidiuretikus hormon analóg) és oxitocin, valamint hüvely nyálkahártyán adott triptorelin (GnRH-analóg) és gesztagén hatású hormonanalógok (medroxiprogesztéron-acetát, fluorogesztón) jól hasznosulnak és kifejtik az adott hormonra jellemző szisztémás élettani hatást. Amellett, hogy kiváltható az injekciós (invazív) beadási mód az oxitocin és a triptorelin esetében a nyálkahártyán történő alkalmazás további lényeges előnye, hogy szájon át adva ezek a vegyületek a gyomor-bélcsatornában elbomlanának.

A gyógyszerek külsőleges alkalmazása során helyi szöveti reakció (irritáció, allergia, gyulladás) mellett nem várt szisztémás mellékhatások is kialakulhatnak. A glükokortikoid hatóanyagot tartalmazó külsőleges formulák hosszú ideig és relatíve nagy testfelületen adva iatrogén Cushing-szindrómát idézhetnek elő (Al-Khenaizan & Al Alwan, 2008; Matejek et al., 2022). A háziállatok közül, elsősorban a macskák nagyon gyakran és intenzíven nyalják, tisztogatják a szőrzetüket. Ennek során a külső paraziták ellen adott topikális szereket szájon át is felvehetik, ami nyálzással, hányással, hasmenéssel, hatóanyagtól függően ritkán súlyosabb tünetekkel, pl. izomremegés, görcsök járhat. Egymás és önmaguk tisztítása (nyalása) tehenek esetében szintén meg-

figyelhető. A ráöntő oldat formájában adott ivermektint a nem kezelt állatok is felvehetik, amely élelmiszerbiztonság szempontjából aggályos, mert nem várt gyógyszer szermaradvány képződik a tejben és ehető szövetekben (Laffont et al., 2001).

Belsőleg a gyógyszereket enterálisan és parenterálisan adjuk. Ezeknél a beadási módoknál a gyógyszerektől kevés kivételtől eltekintve szisztémás hatást várunk. A beadás helyéről a gyógyszer felszívódik, majd a vérplazmával az elvárt szervbe, szövetbe, azaz a hatás helyére kerül. Az enterális kezelés során a gyógyszereket a gyomor-bélszatórna a felszívódás szempontjából kedvező szakaszába juttatjuk, közvetlenül vagy közvetve. Az enterális beadás lehet orális, szublingvális, rektális, de történhet oro- vagy nazogasztrikus szondázással, ritkán intraruminális injekcióval.

Szájon át történő gyógyszerbeadás (orális, *oralis*, *per os*, *p.o.*) Az orális gyógyszeralkalmazás gyakori, gazdaságos, jól kivitelezhető, ezért kedvelt beadási mód; a legtöbb gyógyszer esetében megbízható és biztonságos. A szájon át történő gyógyszerbeadás során a gyógyszert lenyelik és a nyelöcsőből előbb a gyomorba majd az emésztőtraktus további részeibe kerül. Egyedi kezelések során a beadott tablettát, kapszulát lehetőség szerint egyben, szétrágás nélkül kell a kezelt állatokkal lenyeletni. A gyomorban a vizes közegben megkezdődik a formuláció szétesése és a hatóanyag kioldódása. A kioldódás módja meghatározó a gyógyszer hatásának kialakulásában és a hatás időtartamában. Azonos hatóanyagot tartalmazó gyógyszerformák gyakran eltérőek a kioldódás tekintetében (lásd korábban, módosított hatóanyag leadású gyógyszerformák). A gyomorsósav és pepszin bizonyos hatóanyagokat elbonthatnak. Amennyiben a ragaszkodunk a szájon át történő alkalmazáshoz, akkor enteroszolvens (gasztrorezisztens) gyógyszerformát kell használni, például bevonattal ellátott intesztinoszolvens kapszulát vagy filmtablettát. Ezekből a gyógyszerformákból a hatóanyag csak a vékonybél pH-ján, az ott lévő enzimek hatására oldódik ki (lásd 6. táblázat).

A haszonállat-gyógyászatban a gyógyszereket gyakran takarmányba keverve vagy ivóvízbe elegyítve alkalmazzák. A csoportos beadás előnye, hogy egyszerre sok állat, viszonylag kevés élömlunkaerő ráfordítással kezelhető. Ilyenkor a hatóanyagok vagy már oldott állapotban vannak, vagy például egyszerű porok esetében nincs szükség a formula szétbomlására. A kioldódást követően a hatóanyag gyorsan fel tud szívódni. Ezeknél a beadási módoknál hátrányos, ha a gyógyszer rossz íze miatt csökken a takarmány- és ivóvízfogyasztás, ami bizonytalanná teszi a kezelés hatékonyságát. A gyógyszerek kellemetlen ízének elfedése az adott állatfaj által preferált ízt biztosító formulázási se-

gédanyagok hozzáadásával oldható meg. Sertés esetében például a vanília, lovak esetében az alma- és barackíz előnyös. Kutyák és lovak orális kezelésénél az édes íz szintén kedvező, míg kutyák és macskák gyógyszerbeadásánál jó lehet, ha a gyógyszerkészítmény hús, máj vagy hal ízű, illetve szagú.

Szopósmalacok úgy is kezelhetők enterálisan, hogy az orrnyílásokon keresztül 1-2 ml híg folyadékot adunk be. Ilyenkor a gyógyszer az orrüregben át a garatba jut, kiváltja a nyelési reflexet és az állat lenyeli.

A kvantitatív gyógyszerfelvétel biztosítására orvosi kezelések és állatkísérletek során, továbbá azokban a fajokban, amelyek a szájon át történő kezelésnek gyakran ellenállnak (neofóbia) a gyógyszereket megfelelő szonda segítségével közvetlenül a gyomorba juttathatjuk. Orogasztrikus szondázás alkalmazható rágcsáló fajok, nyulak és sertés esetében. Lovakban a nyelőcső szondát az orrüregben keresztül vezetjük be, ezt a módszert nazogasztrikus szondázásnak nevezik. Kérődzőkben ororuminális, madarakban pedig nyelőcső-begyszondázás útján is tudunk gyógyszert beadni (12. ábra).



12. ábra

Orogasztrikus- és nyelőcső-begyszondázás nyúlon és arapapagájon

A nazogasztrikus szondázás kivitelezése lovon

Az eljárás során a lovakat megfelelő módon rögzíteni kell. Továbbá kritikusan el kell kerülni, hogy a szonda és ez által a gyógyszer a légcsőbe majd a tüdőbe jusson. A helytelen kivitelezés miatt súlyos aspirációs pneumónia alakulhat ki, ezért csak gyakorló állatorvos végezheti a beavatkozást.

(A fényképeket dr. Pappné Horváth Hajni, Talpas kisállat rendelő Budapest, készítette.)

A gyomorból azok a vegyületek szívódnak fel közvetlenül, amelyek lipofilok, és gyenge savi karakterűek, a gyomor alacsony pH-értékén alig disszociálódtak. Gyenge bázisok gyakorlatilag nem szívódnak fel a gyomorból, mert főleg protonált állapotban vannak jelen a gyomor alacsony pH-értékén. Ezt a jelenséget hívják ioncsapdának („ion-trapping” pl. makrolid antibiotikumok). A vékonybél a gyógyszerfelszívódás legfontosabb helye. Nagyon nagy felszínnel rendelkezik, a részlegesen ionizált savak és bázisok egyaránt képesek a bél falán átdiffundálni. A savas karakterű hatóanyagok egységnyi időre vetítve a vékonybélből kisebb hatásfokkal szívódnak fel, mint a gyomorból. Mivel a vékonybélben a pH 7-nél nagyobb, a savas hatóanyagok jobban disszociáltak (részleteket lásd korábban 3. fejezet „Diffúzió” részben és az ahhoz kapcsolódó 5. ábrán). Ez a szabály a húsevő fajok esetében nem alkalmazható, mivel a gyomorsósav a viszonylag rövid vékonybélszakaszra pH-csökkentő hatással van (lásd 4.3 alfejezet lentebb).

A gyomor-bélcsatornából történő felszívódást befolyásolja a gyomor ürülési ideje és a gyógyszer továbbjutása a belek irányába, ami a gyomortartalomtól és a bélmozgásoktól is függhet. A gyomor csökkent ürülése alapvetően lassítja a felszívódást, mert a felszívódás fő helye a p.o. adott szerek többsége esetén a vékonybél (8. táblázat). A gyomor-bélcsatorna vérrellátása szintén fontos szereppel bír. A kedvező perfúziós arány biztosítja a molekulák folyamatos koncentráció-gradiens irányába történő mozgását a bélhámsejteken keresztül. A kisméretű, erősen lipofil karakterű vegyületek felszívódását a véráramlás „limitálja”, míg a nagyobb méretű, erősen poláros molekulák hasznosulása a perfúzió sebességétől független. A szájon át adott gyógyszerek felszívódása, az emésztőrendszer működésének változása miatt, az életkor előrehaladtával szintén módosulhat. Nagyon fiatal és idős egyedekben a gyomorsav termelődése kisebb, a gyomor ürülése lassabb. Főként a bázikus gyógyszerhatóanyagok hasznosulása így kedvezőbb lehet, mint a többi életkorban, ahol az alacsonyabb pH-jú közegben nagyobb hányaduk ionizált. Kérdő állatfajok fiatal szopós életkorú egyedeinek gyomor-bélműködése jobban hasonlít az együregű gyomrú fajokéra. A tejtáplálást követően, az előgyomrok morfológiai és funkcionális kifejlődése jelentős mértékben átalakítja a gyógyszerfelszívódási folyamatot (bővebben lásd 4.3 alfejezet).

A gyomor-bélcsatornából történő felszívódást befolyásolhatja még az esetleges interakció a takarmány összetevőkkel, egyéb szájon át adott gyógyszerrel, a bélcsatornában található mikroorganizmusokkal (Deng et al., 2017). Mivel telt gyomor esetén a hatóanyag felszívódása romolhat, meghatározott gyógyszerek orális alkalmazását etetés, takarmányozás előtt kell végezni (például pimobendán, ciklosporin, robenakoxib). Kuttyák esetében a

grapiprant orális biohasznosulása éhomi állapotban 89%, míg táplálékkal történő bevétel esetén 33%; emellett megfigyelhető, hogy az átlagos C_{max} érték a negyedére, illetve az AUC érték a felére csökken. Ezzel ellentétben a mavakoxib biológiai hasznosulása (F%) kutyában telt gyomor esetében 87%, míg üres gyomor mellett csak 46%. A koplaltatás, a gyomor-bélcsatorna előzetes kiürítése nagy mértékben növelheti például a féregellenes kezelésre használt benzimidazol-karbamátok orális felszívódását is, amint az igazolást nyert lovak (McKellar et al., 2002), borjak (Sánchez et al., 1997) és juhok esetében is (Alvarez et al., 2010).

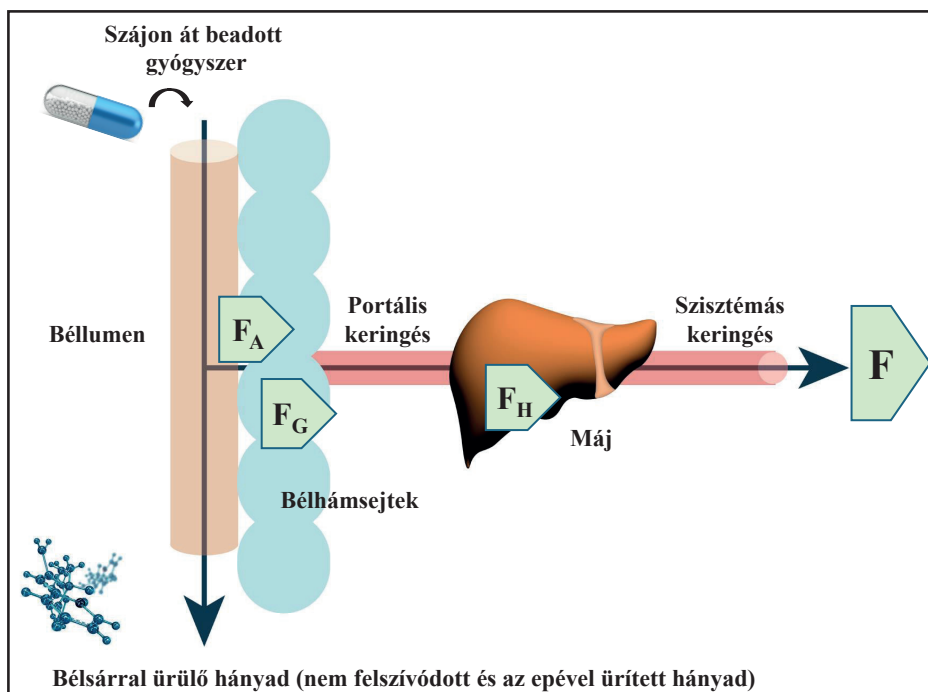
Más esetben egyes takarmány összetevők javítják a felszívódást. Például a gombaellenes grizeofulvin és pozakonazol, valamint a féregellenes albendazol, mebendazol esetében a több lipidet (zsírok, olajok) tartalmazó tápok jelentősen javítják a felszívódást. A klasszikus tetraciklinek (oxitetra-ciklin, klórtetraciklin) és egyes fluorokinolonok orális adása során el kell kerülni, hogy a takarmány nagy koncentrációban tartalmazzon kalciumot vagy egyéb két- és háromértékű fémiont, mivel ezek kelátképzés révén a hatékonyságot és a hasznosulást is jelentősen csökkentik. A fentieken túl a takarmány nyersrosttartalma szintén befolyásolja az orális felszívódást. (Részleteket lásd még a 4.3 alfejezetben.)

8. táblázat

A gyomor-bélcsatorna egyes szakaszainak összehasonlítása a gyógyszerek felszívódása szempontjából monogasztrikus emlősfajokban

Szakasz	pH	Membrán	Perfúzió	Felszín nagysága	Áthaladás időtartama	Máj „first-pass”
Szájüreg	7	vékony	jó	kicsi	rövid	nincs
Nyelőcső	5-6	vastag	közepes	kicsi	rövid	nincs
Gyomor	1-3	normál	jó	kicsi	viszonylag rövid	van
Duodenum	6-6,5	normál	jó	nagy	viszonylag rövid	van
Vékonybél további szakaszok	7-8	normál	jó	nagyon nagy	hosszú	van
Vastagbél	5,5-7	változó	jó	nagy	hosszú	részben

Az **elsődleges lebontó (first-pass)** hatás lényegesen befolyásolja a gyógyszerek orális hasznosulását. A gyomorból, a vékonybélből és a vastagbél kezdeti és középső szakaszaiból a felszívódott gyógyszerhatóanyagok a portális keringés révén először a májba kerülnek (13. ábra). Ezt megelőzően a gyógyszermolekulának gyógyszer-transzport-mechanizmus révén át kell jutnia a bélnyálkahártya barrieren (bélhámsejt, bazális membrán, kapilláris fal). A gyógyszer a májszövetben jelentős mértékben átalakulhat, aktivitását vesztheti mielőtt a szisztémás keringésbe eljut (vagy kiürülhet az epével). Ha a máj metabolizáló enzimkapacitása jelentős, az alkalmazott szer csak kismértékben értékesül. Ez az egyik fő oka a kedvezőtlen orális biológiai hasznosulásnak. Néhány gyógyszer olyan nagy mértékben metabolizálódik a májban, hogy a p.o. alkalmazás szisztémás hatás elérésére gyakorlatilag kivitelezhetetlen. A májszövet mellett a bélhámsejtek gyógyszerátalakító hatása is kifejezett lehet, például a benzodiazepinek esetében. (Lásd még később 7. „A gyógyszerek lebomlása a szervezetben (*metabolisatio*)” fejezet.)



13. ábra

(Parodi et al., 2021)

Elsődleges lebontó (first-pass) folyamat hatása a gyógyszerek biológiai hasznosulására

A nettó biológiai hasznosulás (F) a bélfalon átjutott (F_A) a bélhámsejtekben (F_G) és a májsejtekben (F_H) nem metabolizálódott gyógyszer mennyiség hányad.

Ha a gyógyszer felszívódásának sebessége a bélhám- és a májsejtek elimináló sebességéhez képest alacsony, akkor a vegyület plazmakoncentrációja alacsony marad. Az orális biológiai hasznosulás olyan kicsi lehet, hogy ezzel a beadási móddal nem is érhető el szisztémás gyógyszerhatás.

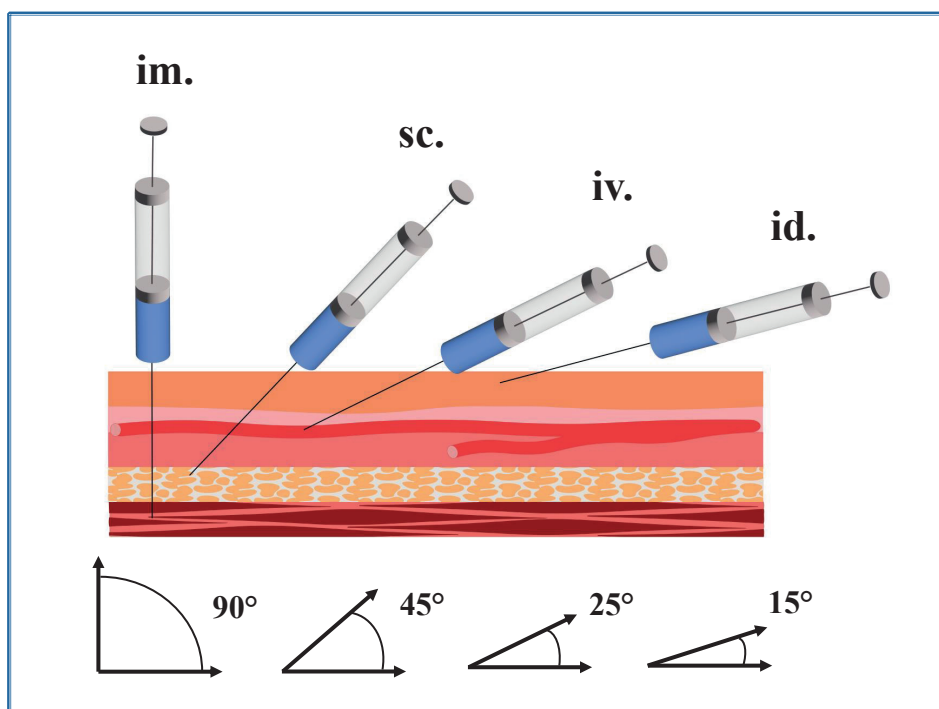
A **bukkális** vagy **szublingvális** enterális beadási mód esetén kisebb térfogatú folyékony gyógyszert (pl. cseppeket, spray-eket) vagy géleket, pasztákat alkalmazunk a kezelt egyedek szájnyálkahártyáján. A beadási mód előnye, hogy a szájból felszívódott hatóanyagok közvetlenül a központi keringésbe jutnak. A hatás gyorsabban alakul ki, és a májban intenzíven lebomló hatóanyagok nem a májba jutnak először. Elkerüljük a máj elsődleges lebontó hatását. Ez nagymértékben növeli a beadott hatóanyagok biológiai hasznosulását. Állatgyógyászatban egyes opioid fájdalomcsillapítók, például tramadol (buprenorfin és fentanil nem előírás szerinti használatban), valamint nyugtató hatású vegyületek, például acepromazin, detomidin és dexmedetomidin ezzel az alkalmazási móddal is adhatók. Az oromukozális gélek, paszták formulázási segédanyagai elősegítik a nyálkahártyához történő jobb tapadást, késleltetik a lenyelést, ezáltal a felszívódásra hosszabb idő áll rendelkezésre. Állattartók gyakran elkövetik azt a hibát, hogy takarmányba, eleségbe keverve próbálják ezeket a gyógyszerformákat beadni. Így szeretnék elkerülni a kezelt állat agresszivitásából eredő sérüléseket és harapást. A felszívódás ilyenkor elhúzódóbb, a hatás később, és a máj elsődleges lebontó hatása miatt csökkent mértékben alakul ki, esetleg el is marad.

A **rektális gyógyszerbeadás** során folyékony vagy félszilárd (végbélkúp) gyógyszerformát adunk be a végbélnyíláson keresztül. Lokális hatás céljából adott kezelés esetén a hatóanyagok fájdalomcsillapítást, gyulladáscsökkentést, érszűkítést stb. okoznak, de ezzel a beadással hashajtó vegyületek alkalmazása is lehetséges. A szisztémás hatással bíró rektálisan alkalmazott hatóanyagok, például altatók, nyugtatók, láz- és fájdalomcsillapítók, hányáscsillapítók részben a máj portális keringését elkerülve is fel tudnak szívódni. Nincs vagy kisebb mértékű a first-pass hatás. Ezért a hatás kialakulása gyorsabb és kisebb dózis is elegendő. A rektális beadás gyakorlatias lehet hányás, hányinger esetén is. Állatgyógyászatban fokozott jelentőséggel bír a diazepamot tartalmazó oldat rektális beadása kutyában és macskában. Epilepsziás roham esetén a tulajdonos is könnyen kivitelezheti a kezelést, amely hatására a görcsroham gyorsan megszűnik.

A **parenterális gyógyszerbeadás** alatt sokszor valamilyen injekciók beadását értjük a test különböző pontjain. A három leggyakrabban alkalmazott mód az **intravénás** (iv.), az **intramuszkuláris** (im.), valamint a **szubkután** (sc.) injekció. Ezek kivitelezésének általános elveit a következő ábrák mutatják be (14. és 15. ábrák).

Intravénás alkalmazás során a gyógyszer közvetlenül felszívódás nélkül kerül a véráramba (100%-ban hasznosul). Az intravénás beadással lehet a leggyorsabban a kívánt gyógyszerhatást elérni, ami nagyon fontos lehet vészhelyzetben. A tartós, folyamatos iv. adagolás történhet ismételt kis bóluszok vagy cseppinfúzió segítségével (részleteket lásd 9. fejezetben). Az intravénás beadás a testfelszínhez közeli nagy vénákba történik (például v. *brachialis*, v. *femoralis*, v. *jugularis*). Sertésen és nyúlón a marginális fülvéna is használható beadásra. Teheneken a tőgy körüli nagyobb bőrérek is alkalmasak lehetnek.

Az érrendszerbe az artériákon keresztül vagy közvetlenül a szívbe juttatva is beadhatunk gyógyszert intraarteriális (ia.) vagy intrakardiális (ic.) injekcióval. Ezek nagyon ritkán igénybe vett, az állatok újraélesztése, speciális diagnosztikai készítmények beadása esetleg eutanázia során használt injekcióbeadási módok.



14. ábra

Gyakoribb injekciós beadási módok,

intravénás (iv.), intramuszkuláris (im.), szubkután (sc.)

Az intradermális (id.) beadást csak speciális esetekben alkalmazzák.

Az ábrán továbbá a tű és a testfelszín által bezárt optimális szög látható.

Az intramuszkuláris adagolás során a gyógyszert az izmokba injektálják, ahonnan az fokozatosan és általában gyorsan szívódik fel a véráramba. A beadásra kiterjedt, nagy tömegű izmokat (far, comb, nagyobb állatokban nyak) használunk. A felszívódási sebesség és hatékonyság változhat az adott gyógyszer tulajdonságaitól és az izom állapotától (aktivitás) függően (részleteket lásd a 3. fejezet 3.6 alfejezetben).

A szubkután adagolás során a gyógyszert a bőr alá injektálják. A gyógyszer általában lassabban szívódik fel a szubkután szövetekből a véráramba. Ezáltal általában lassabb hatáskialakulást eredményez, amely azonban az adott gyógyszermolekula fiziko-kémiai tulajdonságaitól és a szervezet állapotától függően változhat.

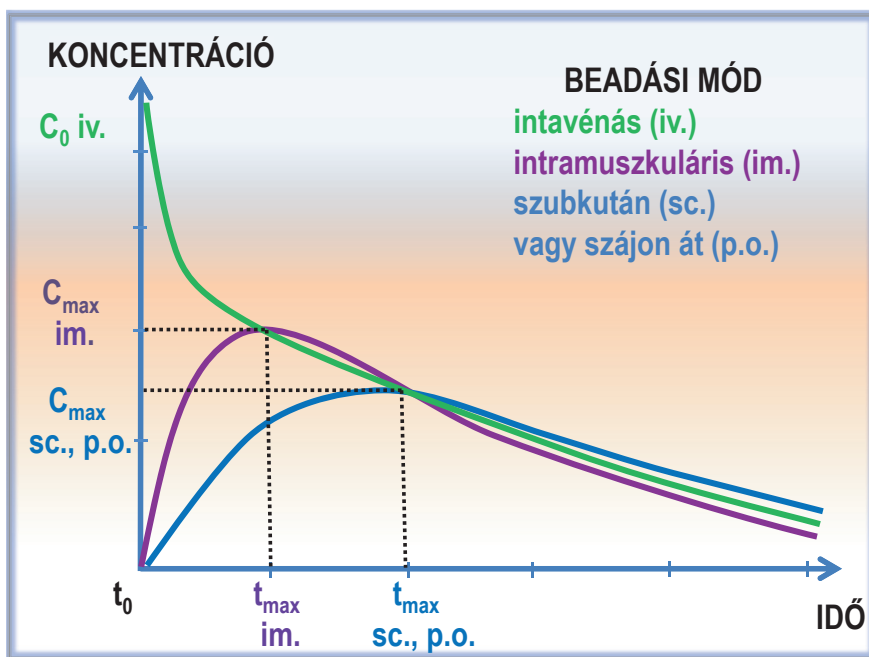


15. ábra

Injekció szakszerű beadása nyúlban

A bal felső képen látható fülvénák közül a külső szélén futó vénát (v. auricularis marginalis) veszik igénybe injekció beadásra (jobb felső kép). A bal alsó képen szubkután (oldal, hát bőre alá), a jobb alsón pedig intramuszkuláris (combizom) beadás látható. (A fényképeket dr. Pappné Horváth Hajni, Talpas kisállat rendelő Budapest, készítette.)

A szubkután és az intramuszkuláris applikációt követően a hatóanyagok gyakran a paracelluláris filtráció révén nagy hatásfokkal jutnak a központi rekeszbe. Az orális alkalmazáshoz viszonyítva ilyenkor gyakran kedvezőbb lehet a biológiai hasznosulás is. A gyógyszer szint jellegzetes változását a vérplazmában a különböző injekciós és p.o. beadási módok esetén a következő ábra (16. ábra) mutatja be.



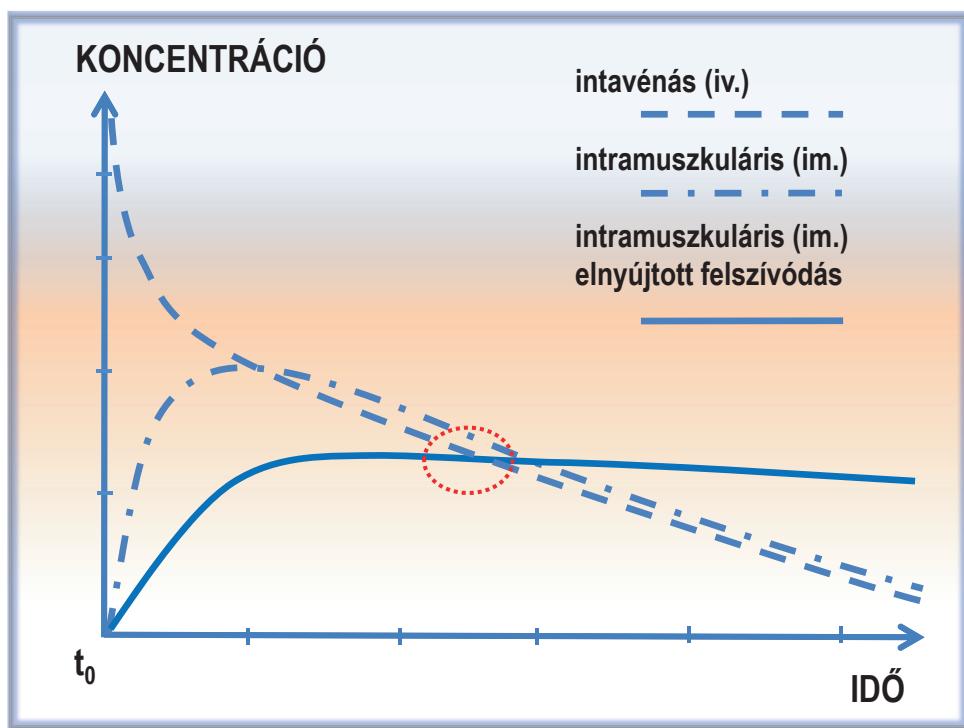
16. ábra

A gyógyszerhatóanyagok koncentrációjának változása a vérplazmában különböző beadási módokban

Intravénás alkalmazást követően a maximális plazmaszint (C_0) szinte azonnal kialakul, majd gyorsan csökken, a hatás gyorsabban szűnik meg. (A C_0 értékének meghatározása extrapolációval történik). Az intramuszkuláris beadás esetében a koncentráció maximuma ($C_{\max}$) nagyobb és a felszívódást követően gyorsabban alakul ki, míg a szubkután vagy p.o. alkalmazás után valamivel lassabban jön létre (hosszabb $t_{\max}$). A hatás általában tovább fennmarad, mint iv. beadást követően (Ez a tendencia a hatóanyagok vizes bázisú, nem elnyújtott felszívódású készítményeire vonatkozik, azonos adag mellett.)

A sc. és im. beadás esetén előfordul, hogy az alkalmazás helyén az oldatból a hatóanyag kicsapódik és ez lelassítja a felszívódást. Szintén elnyújtja a hasznosulást, ha im. beadás során az injekció véletlenül az izmok közötti pólyákba jut. A gyógyszer-gyártás során gyakran a hatóanyagot eleve olyan só vagy észter származék formájában veszik igénybe, ami vízben nem oldódik (például benzilpenicillin-prokain, prednizolon-acetát), ily módon szuszpenziót vagy emulziót képez. Ezen származékok segítségével, vagy arra alkalmas formulázási segédanyagok felhasználásával tartós hatású úgynevezett „depó” injekciós készítmények állíthatók elő, az elnyújtott, meghosszabbított hatás elérése céljából. Ezeket az úgy nevezett „long-acting” (LA) injekciós formulákat az állatgyógyászatban szívesen adják, mivel tartós alkalmazás esetén

ritkább adagolás szükséges. Ezáltal csökkenthető az állattartásban az élőlátás ráfordítás igénye. Példának említhetők az oxitettraciklint vagy az amoxicillint tartalmazó antibiotikum injekciók. Ezek alapvetően rövid felezési idővel bíró hatóanyagok. Amikor vizes bázisú oldatos injekcióban alkalmazzák őket, naponta 1-2 alkalommal kell adni. Az elnyújtott felszívódású, depósított készítményeik 2-3 napig tartó hatékony vér és szöveti szintet biztosíthatnak. A felszívódás késleltetése jellemzően változtatja meg a farmakokinetikai görbe lefutását. Ezt a jelenséget nevezzük „flip-flop” farmakokinetikának (Toutain & Bousquet-Mélou, 2004; Yáñez et al., 2011). A folyamat során az azonos hatóanyagot tartalmazó és megegyező dózisban beadott depó és nem depó készítmények görbéi keresztezik egymást, nem pedig párhuzamos lefutásúak. Ezt a jelenséget az idézi elő, hogy a nyújtott felszívódású formula esetében a felszívódás felezési ideje rendkívül hosszú, a hagyományos formulához képest (17. ábra).

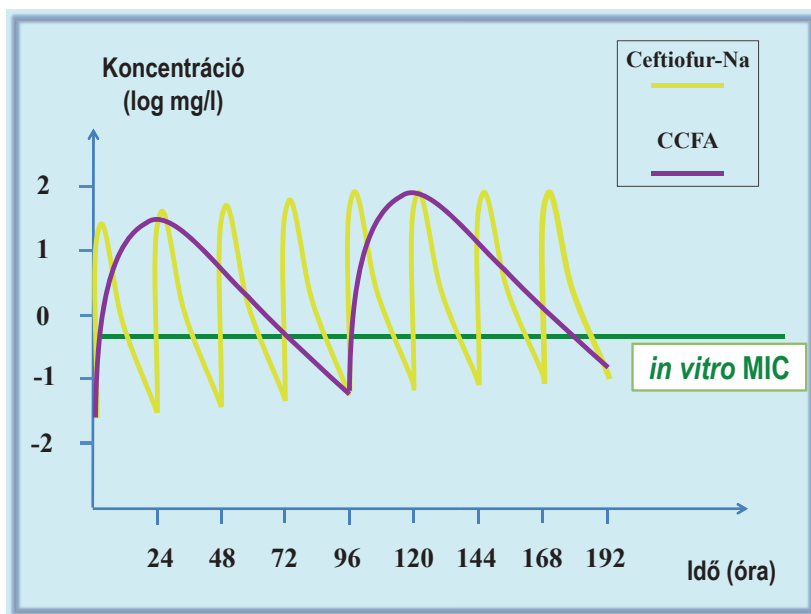


17. ábra

A gyógyszer szint változása a vérplazmában „flip-flop” kinetika esetén

A nyújtott felszívódású injekció intramuszkuláris beadását követően annak farmakokinetikai görbéje keresztezi (piros jelölés) az iv. és az im. nem nyújtott felszívódású injekciót. A nyújtott felszívódású formula esetében a kiürülési fázis lényegesen később kezdődik.

A ceftiofur egy harmadik generációs cefalosporin antibiotikum. Az állatgyógyászatban injekció formájában alkalmazzák szarvasmarha, sertés és ló bakteriális kórképeiben. Nátrium sója vízben jól oldódik. Intramuszkuláris beadást követően az alkalmazás helyéről gyorsan szívódik fel. A maximális plazmakoncentráció már egy óra elteltével kialakul a beadás után. A ceftiofur kristályos szabad sav (ceftiofur crystalline free acid - CCFA) származéka vízben csak mérsékelten oldódik. Ez hozzájárul az injekciós formából történő mérsékeltebb kioldódáshoz a beadás helyén. Ennek következtében a hatóanyag az alkalmazást követően csak lassan szívódik fel. A CCFA hatóanyagú injekció esetében a t_{max} értéke mintegy egy nap. Az elnyújtott felszívódás azzal a gyakorlati haszonnal jár, hogy a CCFA-t tartalmazó injekciót az érzékeny kórokozók ellen elegendő három naponta beadni, szemben a ceftiofur nátriumsót tartalmazó injekcióval, amit 24 óránként kell (Collard et al., 2011; Dechant et al., 2013; Rivera-Garcia et al., 2014). A következő ábra (18. ábra) a ceftiofur nátrium sójának és a ceftiofur kristályos szabad sav származéknak a farmakokinetikai profilját hasonlítja össze.



18. ábra

(újra alkotva (Collard et al., 2011 alapján))

A ceftiofur-nátrium (Cef-Na) (NAXCEL®) injekció és a ceftiofur kristályos szabad sav (CCFA) (EXCEDE®) injekció farmakokinetikai görbéi lóban

A ceftiofur nátrium sóját tartalmazó injekció esetén a gyors felszívódást követően már 24 óra elteltével, míg a lényegesen elnyújtottabb felszívódást mutató CCFA-származékot tartalmazó injekció beadásakor csak 96 óra után csökken a hatóanyag szintje.

Egyes gyógyszerhatóanyagok a hashártyáról is jól felszívódnak, ezért intraperitoneális (ip.) injekció formájában is alkalmazhatók. Madarak és hullók esetén nincs elkülönülő hasüreg, mivel ezekben a fajokban hiányzik a rekeszizom (diaphragma). Ezeknél a rendszertani csoportoknál a közös mell- és hasüregbe történő intracölómális (icoe.) beadás lehetséges. Fontos szempont, hogy az ip. (icoe.) adott készítmények nem okozhatnak irritációt. A beavatkozásnál rendkívül körültekintően kell eljárni. El kell kerülni a hashártya mikrobákkal történő kontaminációját. Az ip. beadási mód következtében a felszívódás folyamata gyorsabb lehet, mint az im. vagy sc. adott injekciók esetében. Emellett a maximális plazmaszint ($C_{\max}$) is gyakran nagyobb. Ez a beadási mód jól alkalmazható kisméretű egzotikus társállatok, valamint laboratóriumi rágcsálók és nyulak műtéti altatásánál, valamint bármely állatfaj fiatal egyedében folyadék- és elektrolitpótlás alkalmával. Az előbb említett terápiás célokra az ip. beadás helyett, elsősorban újszülött egyedekben, **intraosseális (io.) injekció** is adható. Az ip. alkalmazáshoz hasonlóan, az io. beadás esetében is magas hatóanyag szintek érhetőek el viszonylag gyorsan. Itt is kerülendő az irritációt okozó gyógyszerek adása, az alkalmazásnál pedig fokozottan figyelni kell az antiszepszis szabályainak betartására.

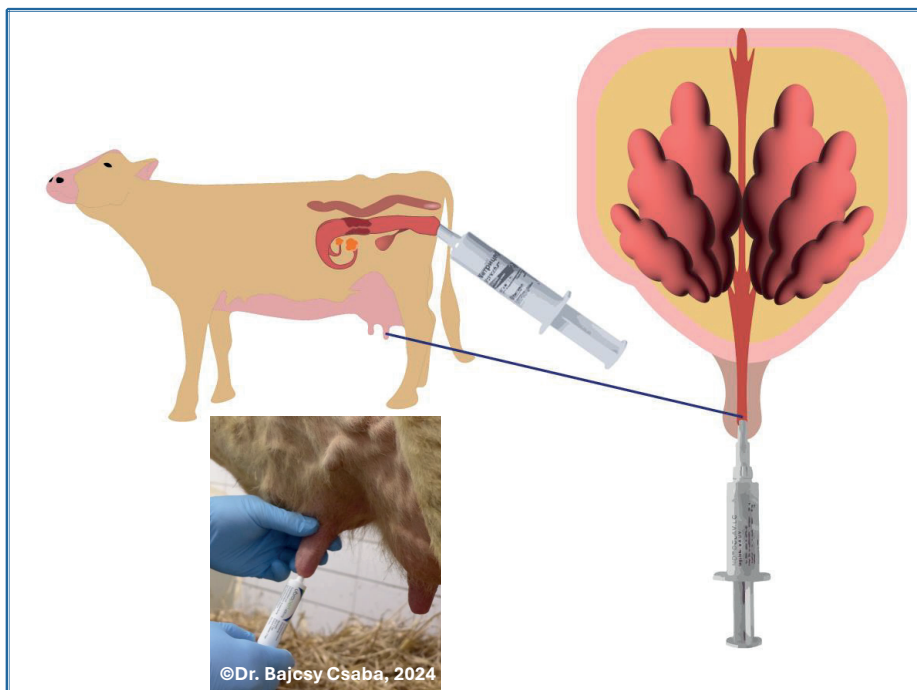
A gyógyászatban számos további injekció beadási hely, illetve mód lehetséges. A gyógyszereket adhatjuk a mellüregbe (*intrathoracalis*, *intrapleuralis*), az ízületbe fecskendezve (*intraarticularis*) vagy a subarachnoidalis térbe (koponya-, ill. gerincvelő üregbe) (*intratechalis*) cisterna magnába juttatva (*suboccipitalis*), valamint a szemgolyóba (*intraocularis*), a kötőhártyába (*intraconjunctivalis*) a herébe (*intratesticularis*) és kóros képletbe (*intralaesionalis*) adva. Ezeket a beadási módokat ritkábban, speciális terápiás céllal veszik igénybe. A beadott hatóanyagtól sokszor csak az adott szövetre, szervre kifejtett hatást várják. Az eljárások farmakokinetika szempontból nem egységesek, általános jellemzésük nem lehetséges.

Tejelő tehenek tüdőgyulladásának (*mastitis*) és tehenek, kancák, kocák, anyajuhok stb. méhgyulladásának (metritis) kezelésére helyileg, **intramammálishan és intrauterin** is adhatunk be gyógyszereket (19. ábra). Előbbi esetben félfolyékony (krémek, gélek) és folyékony, utóbbiban az említettekén kívül szilárd (speciális alakú tabletta) gyógyszerformákat adnak. Ezek a beadási módok szintén a parenterális gyógyszeralkalmazás körébe sorolhatók. Az így beadott méh- és tüdőinfúziók steriliek, alkalmazásuk szakértelmet és az antiszepszis szabályainak betartását igénylik.

A tüdő, illetve az emlő anatómiai felépítése nem minden állatfaj esetében teszi lehetővé a gyógyszerek intramammális beadását. Míg teheneken gyakran, addig juhokon, kecskéken elvétve alkalmazzák ezt a beadási módot. Lovakon, szamarakon, bár elvben

lehetséges lenne, ezt a beadási módot nem javasolják. Utóbbi fajok, valamint kocák, szukák és nőténymacskák esetében a masztitisz kezelése ezért szisztémásan történik.

Az intramammálisan és intrauterin alkalmazott gyógyszerek hatóanyagai a tejmirigy epiteliális sejtein, illetve az endometriális sejteken, a vér-tej, illetve vér-placenta gáton át felszívódhatnak (lásd még 5. „A gyógyszerek megoszlása” című fejezet). A szisztémás keringésbe jutott hatóanyagok az ehettő szövetekbe juthatnak. Ezért számos esetben az így használt gyógyszerek alkalmazását követően élelmezésegészségügyi várakozási idő előírása szükséges.



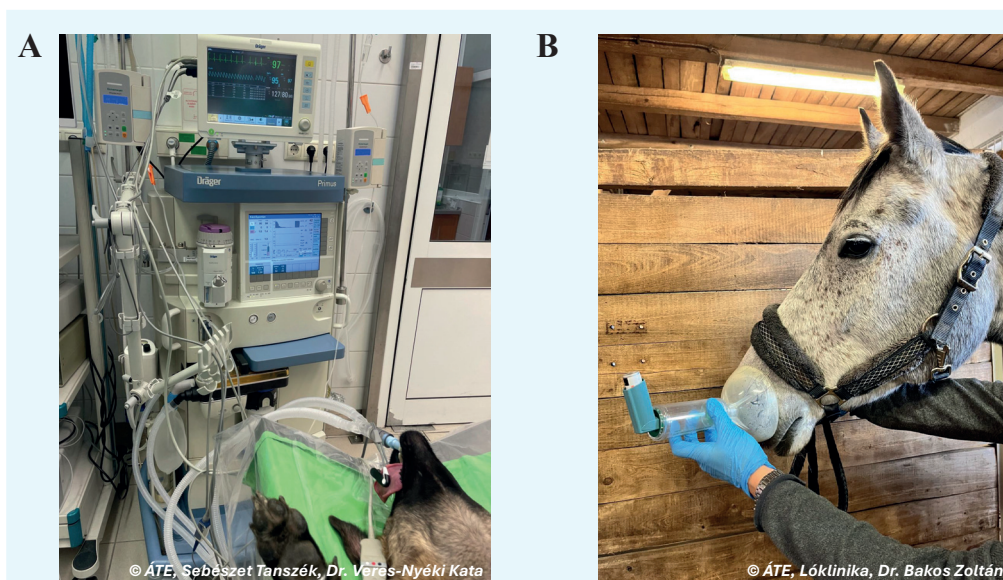
19. ábra

Intramammális és intrauterin kezelés tehenén

Ezeknek a beadási módoknak a célja a tejmirigyek és a méhüreg fertőzéseinek helyi kezelése. A lokálisan adott hatóanyagok felszívódva megjelenhetnek a vérplazmában és a tejen kívül egyéb szövetekben (máj, vese, izom stb.), ami élelmszerbiztonsági kockázatot jelent. A kezelt tehenek esetében élelmezésegészségügyi várakozási idő (É.E.V.I.) megállapítása szükséges.

Gáz halmazállapotú hatóanyagokat vagy illékony, alacsony gőztenziójú folyadékok páráját, valamint aeroszoloikat közvetlenül a légutakba, **inhalációval** adhatunk be. Az inhaláció a légutak viszonylag nagy felszíne és az alveolusok jó vérellátása követke-

tében gyors és hatékony felszívódást biztosít. Az inhaláció az inhalációs általános érzéstelenítők alkalmazásának kizárólagos módja. Az anesztetikumoknak kedvező vér:gáz és víz:oktanol megoszlási hányadossal kell rendelkezniük. Ezáltal biztosított ugyanis, hogy a beadás helyéről gyorsan és nagy hatásfokkal a központi idegrendszerbe jussanak és ott kifejtsék hatásukat. Az inhalációs alkalmazás jelentős még azon gyógyszerek esetében, amelyek alkalmazásával közvetlenül a légutakra kívánunk hatni, anélkül, hogy jelentősebb szisztémás hatást fejtsenek ki. Ilyenek például az asthma bronchiale vagy a légutak krónikus beszűkülésével járó krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD) kezelésére béta kettő adrenerg szerek, glükokortikoidok, antihisztaminok stb. Az inhalációs glükokortikoidok lipofil karakterük révén a légutakból jól felszívódnak. Ideális esetben erősen kötődnek a tüdő szövetéhez. A keringésbe csak kisebb arányban jutnak és hamar lebomlanak. Ezáltal jelentősen csökken a szisztémás mellékhatásaik száma és súlyossága (Derendorf et al., 1998; Hübner et al., 2005; Williams, 2018). Az inhalációs gyógyszeralkalmazás speciális eszközöket (20. ábra), az inhalációs anesztézia pedig megfelelő szakmai ismereteket is igényel.



20. ábra

Az inhalációs gyógyszerbeadás eszközei

A. Állatorvosi altatógép

B. Porlasztókészülék lovak számára

A leggyakoribb gyógyszerbeadási módok fontosabb előnyös és hátrányos jellemzőit a következő táblázat (9. táblázat) foglalja össze.

9. táblázat

Gyakoribb gyógyszerbeadási módok összehasonlítása

MÓD	ELŐNYÖK	HÁTRÁNYOK
p.o.	Olcsó, kényelmes, sterilitás nem fontos, számos gyógyszerforma (tabletta, gélek, folyadékok), módosított (lassú/szakaszos) hatóanyagleadású készítmények	Jelentős anatómiai, élettani, takarmányozási különbségek, betegség (hányás), nehezen kezelhető paciens, neofóbia, first-pass hatás
iv.	Nincs felszívódás, hatás kialakulás rendkívül gyors (vészhelyzet, életmentő beavatkozás)	Bonyolultabb kivitelezés, a beadott adag általában nem korrigálható (túladagolás)
im.	Egységesebb felszívódás, mint p.o. vagy sc., beadásnál megbízható (pl. eszméletlen páciens, vagy hányás esetén), elnyújtott, depó-hatás lehet.	Fájdalom, szövetirritáció A beadott adag általában nem korrigálható (túladagolás)
sc.	Érszűkítő hatású adjuváns elnyújthatja a hatás időtartamát Esetenként tulajdonos is kivitelezheti (pl. inzulin beadás társállatokban, galamb vakcinázás)	Ugyanazok a szempontok, mint az im. injekciónál plusz változékonyabb vérperfúzió (dehidratáltság, meleg és hideg külső hőmérséklet, stressz stb.)
külső	Egyszerű, fájdalommentes (csoportos kezelés is – gazdasági haszonállatok) Főként a bőr és külső nyálkahártya elváltozások kezelése – kevesebb szisztémás (mellék) hatás.	Bőrelváltozások, irritáció, változó a vérperfúzió, a paciens nyalja magát vagy társait (<i>per os</i> nem kívánt felszívódás)

4.3. A gyógyszerek felszívódásának állatfaji sajátosságai

Különböző állatfajok esetében az abszorpciós folyamat jellemzői változhatnak, ami befolyásolhatja a gyógyszerek hatékonyságát és biztonságosságát.

A külsőleges gyógyszeres kezelésektől legtöbbször helyi hatást várunk. A felszívódás részleges vagy teljes hiánya miatt a kezelt állatokban ilyenkor fajhoz köthető farmakokinetikai eltéréseket ritkábban tapasztalunk. Előfordul, hogy a kezelés helyéről a külsőleg alkalmazott gyógyszert az állatok lenyalják, a hatóanyag az emésztőtraktuson át felszívódik és szisztémás hatást, akár mérgezést is okoz. Azok a fajok, például macska, amelyek intenzíven tisztogatják a szőrzetüket, jobban kitettek ennek a nem kívánt hatásnak. Egyes gyógyszerhatóanyagok, nagyon jól penetrálódnak a bőrön át, és ezért használatuk nem várt (nem tervezett) szisztémás hatást is előidézhethet. Ilyen hatóanyagok például a glükokortikoidok, melyek tartós lokális adagolása Cushing-kór szerű tüneteket okozhat (lásd korábban). A kis testtömegű és arányaiban nagy testfelszínnel rendelkező fajokon (hörcsög, degu, tengerimalac stb.) ez többször fordul elő, mivel nagy hatóanyag koncentrációt tartalmazó külsőleges gyógyszereket, a testfelszín jelentős hányadán használnak. Eredetileg ezeket a gyógyszereket nagyobb testű állatfajokra vagy emberre engedélyezték. Kisebb hatóanyag koncentrációval, például a termék felhasználást megelőző hígításával, és kizárólag az elváltozás területére történő gyógyszeralkalmazással csökkenthető a mellékhatások veszélye.

A külsőlegesen alkalmazott gyógyszerektől bizonyos esetekben eleve szisztémás hatást várnak. Ilyenkor a hatóanyagok, például opioidok, nem szteroid gyulladáscsökkentők (*nonsteroidal anti-inflammatory drugs*, NSAID-ok) a kezelt bőrfelületről szívódnak fel és jutnak el a keringéssel a hatás helyére.

Az egyes állatfajok esetében a kültakaró felépítésében úgy, mint a bőr (*epidermis*), rétegeinek vastagságában, valamint a szőrtüszők számában jelentős különbségek tapasztalhatók (10. táblázat). Emellett a különböző testtájon (hát, has, lapocka, fül) lévő bőrterületek perfúziója is lényegesen különbözik az egyes fajokban (Monteiro-Riviere et al., 1990) (11. táblázat). Az adatok alapján elmondható, hogy a macska és nyúl esetében a hám vékonyabb, míg szarvasmarha és sertés esetén kifejezetten vastag. Továbbá, bár van állatfaji eltérés, a vizsgált bőrterületek közül a legintenzívebb az alhas és a fül bőrének perfúziója, míg a far, lapocka és hát területén kisebb. Ezek a faji eltérések jelentősen befolyásolhatják azoknak a külsőlegesen alkalmazott hatóanyagoknak a felszívódását, amelyeket szisztémás hatás elérése céljából juttatnak az állatok testfelszínére.

Kérődzők (szarvasmarha, juh, kecske) esetében a belső paraziták (bélférgek, tüdő-
férgek) ellen a hát bőrén kiterjedten, ráöntő oldatot (*pour on-t*) használnak, míg húse-
vő fajokon hasonló céllal kisebb térfogatú rácseppentő oldatokat (*spot on*). Neofőb
fajok, mint például a macskák esetében a szájon át történő beadás helyettesítésére is
jól igénybe vehetőek a bőrön át adható gyógyszerkészítmények. Erre példaként említ-
hető a mirtazapin (Mirataz[®]) nevű hatóanyag, amit transzdermális kenőcs formájában
a kezelt egyedek fülbőrén alkalmaznak. Az állatgyógyászati készítményt helyileg, a
fülkagyló belső felületén kell alkalmazni naponta egyszer, 14 napon keresztül étvágy-
javítás céljából. Kutya esetében hánytató hatású hatóanyagokat a konjunktíván (apo-
morfin) vagy az orrnyálkahártyán (ropinirol) is alkalmaznak orrcsepp (Clevor[®]) illetve
szemcsepp formájában.

10. táblázat

Állatfaji különbségek a bőr felépítésében

Faj	Epidermis vastagsága (Qm)	Stratum corneum vastagsága (Qm)	Sejtrétegek száma
Macska	12,97 ± 0,93	5,84 ± 1,02	1,28 ± 0,13
Kutya	21,16 ± 2,55	5,56 ± 0,85	1,89 ± 0,16
Tehén	36,76 ± 2,95	8,65 ± 1,17	2,22 ± 0,11
Ló	33,59 ± 2,16	7,26 ± 1,04	2,50 ± 0,25
Sertés	51,89 ± 1,49	12,28 ± 0,72	3,94 ± 0,13
Nyúl	10,85 ± 1,00	6,56 ± 0,37	1,22 ± 0,11
Patkány	21,66 ± 2,23	5,00 ± 0,85	1,83 ± 0,17

11. táblázat

Állatfaji különbségek egyes bőrterületek perfúziójában (ml/perc/100 g)

Faj	Far	Fül	Lapocka	Hát-ágyék	Alhas
Macska	1,82 ± 0,59	6,46 ± 2,30	1,86 ± 0,70	2,39 ± 0,35	6,19 ± 0,94
Kutya	2,21 ± 0,67	5,21 ± 1,53	5,52 ± 1,31	1,94 ± 0,27	8,78 ± 1,40
Tehén	6,03 ± 1,84	6,98 ± 2,19	5,51 ± 2,32	5,49 ± 1,49	10,49 ± 2,13
Ló	3,16 ± 1,22	---	6,76 ± 1,49	2,99 ± 0,86	8,90 ± 1,46
Sertés	3,08 ± 0,48	11,70 ± 3,02	6,75 ± 2,09	2,97 ± 0,56	10,68 ± 2,14
Nyúl	3,55 ± 0,93	8,38 ± 1,53	5,38 ± 1,06	5,46 ± 0,94	17,34 ± 6,31
Patkány	4,20 ± 1,05	9,13 ± 4,97	6,22 ± 1,47	9,56 ± 2,17	11,35 ± 5,53

A transzdermális tapaszok a külsőlegesen gyógyszerformák olyan jellegzetes típusai, amelyek bőrön keresztül lassú, folyamatos hatóanyag felszívódást és elnyújtott hatást tesznek lehetővé. Az opioidok csoportjához sorolt fentanil hatóanyag szintén alkalmazható transzdermális tapasz formájában (21. ábra), például műtétek utáni fájdalomcsillapítás céljára. Ennek az alkalmazásnak fő előnye az, hogy fájdalom kontrollja mintegy 72 órán át fennmarad. Mivel az egyes állatfajok bőrfelépítése különbözik, a felszívódás sebessége a bőrön át változó lehet. Macskában, hasonlóan az emberhez, már 12 óra elteltével jelentkezik a fájdalomcsillapító csúcshatás. Ezzel szemben kutyán csak 24 óra elteltével (Hofmeister & Egger, 2004). A felszívódás sebességét befolyásolhatja az is, hogy az állat testének melyik bőrtérületre (hát, mellkas, nyak stb.) helyezték a tapaszt (Mills et al., 2004).



21. ábra

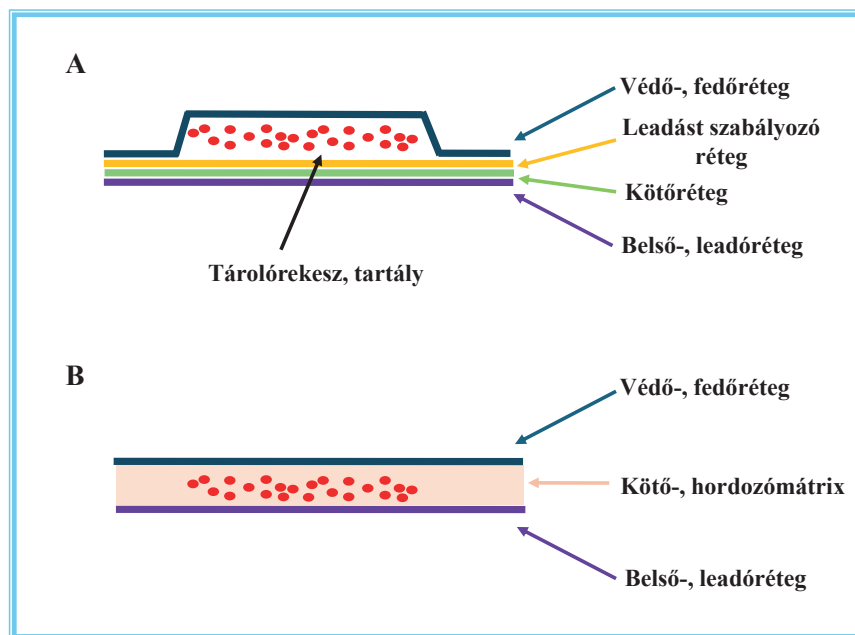
A fentanil hatóanyagú transzdermális tapasz

különböző hatáserősségű (mikrogramm/óra) kiszerelései

Állatokban a felhelyezés előtt a területet sérülésmentesen szőrteleníteni kell.

Kis testtömegű állatok (például macska) esetében még a legkisebb 12 mikrogramm/óra hatáserősségű kiszerelés is opioid túladagolást, ennek következtében súlyos légzési elégtelenséget okozhat. Ennek elkerülése úgy oldható meg, ha a felesleges hányadot ragtapasszal (orvosi kétoldalas ragasztószalaggal) fedjük le. Például, ha a szükséges dózis 8 mikrogramm/óra, akkor a 12 mikrogramm/óra hatáserősségű tapasz felületének egyharmadát kell lefedni. (A képet dr. Csikó Áron gyógyszerész készítette.)

Fontos megemlíteni, hogy a transzdermális tapaszok felépítése különböző lehet. A tapasz típusa szintén jelentősen befolyásolhatja a hatóanyagleadás folyamatát, ezáltal a klinikai hatást. A kioldódási vizsgálatok alapján úgy tűnik, hogy a mátrixtípusú tapaszok hatékonyabb hatóanyagleadást biztosítanak, mint a tartálytípusúak (22. ábra) (Kim et al., 2015).



22. ábra

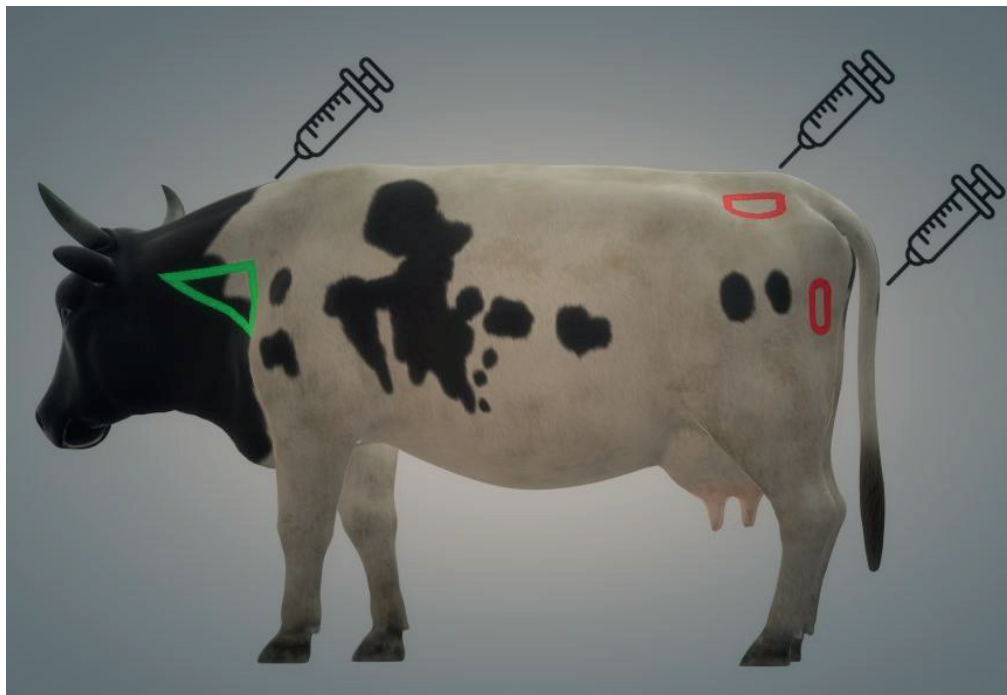
A tartálytípusú (A) és a mátrixtípusú (B) transzdermális tapaszok

A nagyon hasonló szövettani felépítésnek köszönhetően, az **injekcióban adott hatóanyagok felszívódásában** az állatfajok tekintetében általában nincsenek jelentős farmakokinetikai különbségek. Nagytestű háziállatfajok esetében szövetizgató hatású gyógyszereket, a nagy beadási térfogat miatt is, érdemes több (2-3) helyre elosztva beadni. Ezáltal a szövetirritáció mérsékelhető, ami a felszívódás szempontjából is kedvező.

Szintén a nagytestű háziállat fajok esetében előfordulhat, hogy nagyon hideg környezetben a bőr alá adott injekciók hatóanyagai lassabban szívódnak fel, mert az alacsony hőmérséklet hatására a bőrerek szűkülnek, ami csökkenti a bőr szöveti perfúzióját.

Izomba történő injekció beadása esetében fontos lehet az állat tartási módja. A legelőn sokat mozgó egyedek comb és farizmába adott hatóanyagok biológiai haszno-

sulása kedvezőbb, szemben lényegesen kevesebbet mozgó, istállóban tartott társaikkal (23. ábra). Az utóbbiaknál a nyakizomba történt beadás esetén mértek kedvezőbb biológiai hasznosulást (Nouws & Vree, 1983; Rutgers et al., 1980). Ennek magyarázata, hogy a táplálék felvétel és rágás miatt a csak istállóban tarott egyedek nyakizma relatív módon aktívabb, mint a legelőre is kijáró társaiké.



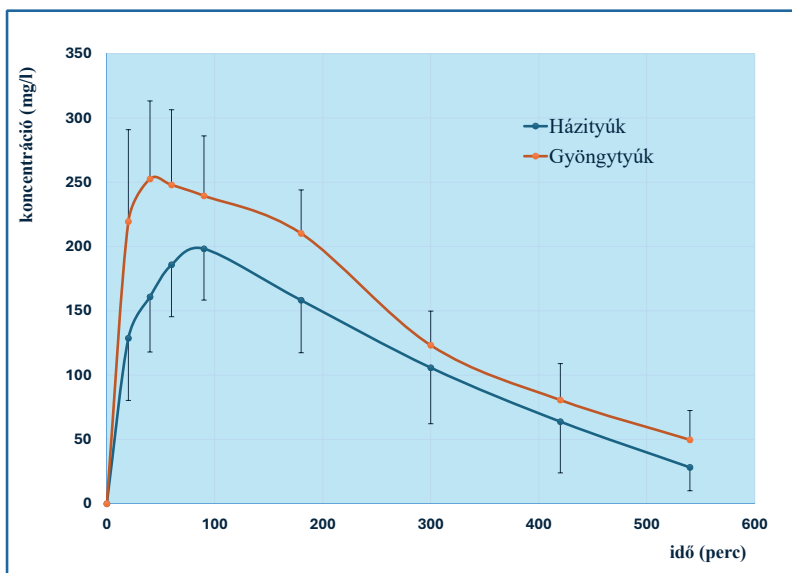
23. ábra

Intramuszkuláris injekcióbeadás helyei szarvasmarhában

Az állatok tartásmódja befolyásolhatja az im. beadott gyógyszerek biológiai hasznosulását (lásd szöveg). A húsmarhatartók a fartájékot és combot (ábrán pirossal jelölve) kevésbé javasolják injekciózásra, mint a nyakat (ábrán zölddel jelölve), mert az utóbbi kevésbé értékes húsrész.

Az izomcsoportok eltérő fejlettsége és aktivitása a különböző madárfajok esetében jelentősen befolyásolja az intramuszkulárisan beadott hatóanyagok felszívódását. A fejlettebb és/vagy aktívabb izomzatból kedvezőbb lehet a hatóanyagok felszívódása, ami magasabb $C_{\max}$ és nagyobb AUC értékeket eredményez (24. ábra) (Csikó et al., 2018). Hüllők és madarak intramuszkuláris kezelésekor továbbá figyelembe kell venni a vesék portális keringését. A hátsó testfélbe (combizom, *coccygealis* izom) adott víz-

ben jól oldódó hatóanyag gyorsabban választódhat ki (lásd még 7. fejezet). Ez az első testfélbe adott (mellizom, mellső végtag izmai) injekcióhoz képest eltérő gyógyszer-megoszlást és gyorsabb kiürülést tesz lehetővé (lásd még 5. és 7. fejezetek), így kisebb lehet az AUC és a biológiai hasznosulás értéke (Palócz et al., 2018).



24. ábra

A szulfaklórpiridazin-nátrium koncentráció változása házityúk és gyöngytyúk vérplasmájában, 10%-os steril oldat egyszeri 10 mg/ttkg dózisban combizomba tör-tént alkalmazását követően

A gyöngytyúk esetében rövidebb felszívódási időt és magasabb C_{max} -ot, valamint szig-nifikánsan jobb biológiai hasznosulást tapasztalunk.

A nem állandó testhőmérsékletű fajok esetében (halak, kételtűek, hüllők) a környe-zet (levegő, víz) hőmérséklete nagy mértékben befolyásolja az injekcióban adott ható-anyagok felszívódását, ami hideg környezetben jelentősen lelassulhat. A gyógyszeres kezelések idején ezeket a fajokat célszerű a faj számára optimális hőmérsékleten tar-tani (*preferred optimum temperature zone* /POTZ/). A hőmérséklet ezeknél a fajoknál egyben befolyásolja a gyógyszermetabolizmus és kiürülés sebességét is (lásd későbbi fejezetek) (Sykes & Greenacre, 2006).

Az **orálisan adott gyógyszerek felszívódásában** gyakran nagy állatfaji különbség ta-pasztalható. Ennek alapvető oka az, hogy a bélcsatorna anatómia felépítése és követke-zésképpen annak élettani működése lényegesen eltér. Egyes gyógyszerek (pl. NSAID-ok, antibiotikumok) felszívódásának intenzitása (F) állatfajonként jelentősen változhat.

A gyógyszerkutatás preklinikai fázisában több laborállatfajon (egér, patkány, kutya, NHP stb.) is vizsgálják a gyógyszerfelszívódást. Az adatok sokszor eltérőek a különböző fajokban, és nehéz kvantitatív előrejelzést adni arra vonatkozólag, hogy az emberekben milyen mértékű lesz az orális hasznosulás (Musther et al., 2014). A következő táblázat (12. táblázat) néhány példával támasztja alá ezt a tényt.

12. táblázat

Egyes hatóanyagok orális biológiai hasznosulása laboratóriumi állatfajokban és emberben

Hatóanyag	pKa	Átlagos orális biológiai hasznosulás (F%)			
		Egér	Patkány	Kutya	Ember
Aciklovir	bázikus	NA	2,2	90,7	54,2
Amlodipin	bázikus	100	100	88	64
Azitromicin	bázikus	NA	46	97	37
Etinil-ösztadiol	neutrális	NA	3	8,1	41,9
Flukonazol	neutrális	75	80	100	90
Furoszemid	savi	NA	28,9	46,5	58,3
Ganciklovir	neutrális	NA	10	100	8,8
Lanzoprazol	neutrális	NA	30,5	26,5	81
Midazolám	neutrális	2,3	14,9	15,1	33,8
Naltrexon	neutrális	0,8	91,5	NA	100
Oxazepam	Zwitterion	72,3	40	22,1	92,8
Penicillin-V	savi	29	11,6	11	48,1
Propranolol	bázikus	NA	19	6,8	22
Szildenafil	bázikus	17	33,5	54	40,4
Trovaflaxacin	Zwitterion	NA	68	58	89,1
Verapamil	bázikus	NA	4,1	21,1	50

NA=nincs adat

A háziállatok esetében szintén nagy faji eltérések állapíthatók meg a gyógyszerek orális felszívódásában. A tetraciklinek közül a *per os* alkalmazott klórtetraciklin pulykában 10%-ban, míg sertésben 30%-ban szívódik fel. A doxiciklin házityúkban 50%-os, ugyanakkor kutyaiban 90%-os orális felszívódást mutat. Ez alapján a p.o. adott klórtetraciklin madarakban nem alkalmas szisztémás hatás elérésére, és sertés-

ben is csak nagyobb adagban alkalmazva éri el azt. Ezzel szemben a doxiciklin *per os* adása esetében minden fajban kedvező felszívódással és szisztémás antimikrobiális hatással számolhatunk. Kutyaiban a *p.o.* adott cefaklór 60 %-a, borjúiban csak 30 %-a szívódik fel. Lóban a cefaklór és cefadroxil felszívódása annyira csekély, hogy ebben az állatban nem alakul ki terápiai értékű vérszint (Toutain et al., 2010). Jelentős faji eltérések tapasztalhatók az aminopenicillinek (ampicillin és amoxicillin) orális biológiai hasznosulásában is (13. táblázat).

13. táblázat

Az ampicillin és az amoxicillin orális hasznosulása különböző fajokban

Faj	Per os biológiai hasznosulás (F%)	
	Ampicillin	Amoxicillin
Ló	0-1%	5-10%
Kutya	20-45%	64-77%
Házityúk	23-26%	30-40%
Ember	30-60%	90-100%

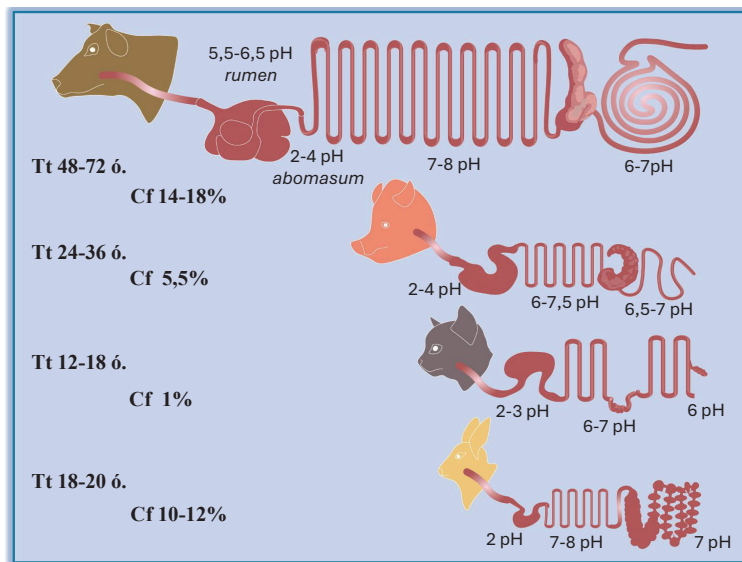
A fenti táblázat (13. táblázat) alapján lovakban a szájon át adott ampicillin és amoxicillin olyan kis mértékben hasznosul, hogy ebben a fajban ezzel a beadási móddal szisztémás antibakteriális hatást nem képes egyik hatóanyag sem kialakítani. Fontos felhívni a figyelmet arra, hogy a lovak gyomor-bélcsatornájában felhalmozódó gyógyszerhányad súlyos, életet veszélyeztető diszbakteriózist, valamint következményes álhártyás vastagbélgyulladást (*pseudomembranosus colitis*) okoz. Ezért lovakban ezt a két hatóanyagot nem javasolt szájon át alkalmazni.

A gyógyszerek felszívódásában fontos szerepet játszik a tápcsatorna hossza, a gyomor, belek átmérője és térfogata, az egyes szakaszokra jellemző pH-érték, a felvett és részben emésztett takarmány mennyisége és összetétele, valamint ezzel összefüggően a bélmikróbák száma és aktivitása (25. ábra).

A növényevő fajok takarmánya jelentősen több rostot tartalmaz, mint a húsevő fajoké. Az eleséggel felvett nyersrost számos hatóanyag felszívódását befolyásolja. A megváltozott orális hasznosulás miatt csökkent vagy egyes esetekben felerősödött hatást is eredményezhet (Fernandez et al., 2012). A tejelő és tojástermelő egyedek takarmányban adott két- és háromértékű fémionok, elsősorban a kalcium, nagy mértékben rontja a hagyományos tetraciklinek felszívódását (Toutain, 2018).

A takarmány és a vele együtt a tápcsatornába került gyógyszerek húsevő fajokban lé-

nyegesen rövidebb ideig tartózkodnak a belekben, sertésben hasonlóan az emberekhez az áthaladási idő egy-másfél nap, növényevőkben akár több nap is lehet. A túl gyors áthaladás miatt adott esetben kevesebb idő jut a gyógyszerformák szétesésére, ami főleg a bevonattal ellátott, nyújtott hatóanyagleadású gyógyszerek esetében okozhat gondot. Húsevő fajok egyedeiben súlyos hasmenéskor lehetséges, hogy az intesztinoszolvens bevonattal ellátott vagy nyújtott hatóanyagleadású szilárd gyógyszerformák teljes egészében, intakt formában, vagy csak részlegesen szétesve (dezintegrálódva) ürülnek a bélsárral. Természetesen, ez a gyógyszerhatás részleges vagy teljes elmaradását okozza.



25. ábra

Jellemző gyomor-bélcsatorna típusok és fontosabb tulajdonságaik

(Bergmann, 2017; Hatton et al., 2015; Maresca, 2013; Merchant et al., 2011; Telles et al., 2022)

A húsevő fajokhoz és a sertéshez viszonyítva a növényevő fajok relatíve hosszabb vékonybél és vastagbél szakaszokkal bírnak, ami jelentősen elnyújtja az áthaladási időt (transit time - Tt). A felszívódás felezési ideje hosszabb, a C_{max} alacsonyabb lehet.

A növényevő fajok és a sertés bélszakaszaiban inkább magasabb pH (semleges vagy lúgos kémhatás) uralkodik, a húsevőkben mérsékelt alacsony pH-t (savasabb kémhatás) találunk, ami csökkentheti a bázikus gyógyszerek hasznosulását (jobban disszociáltak). A jellemző pH értékek az ábrán az adott szakasz mellett láthatók.

A különböző fajok takarmánya eltérő mennyiségben tartalmaz rostot (Crude fibre, Cf.), ami szintén befolyásolja a gyógyszer hatóanyagok orális hasznosulását részben közvetlenül, részben a bélbaktériumok enzimaktivitása révén.

A koprofágia húsevő fajok esetében, jellemzően kutyákban fordul elő gyakran. A bélsárral ürített gyógyszerhatóanyagot ilyenkor újra felveszik, ami kettős koncentráció maximumot okoz. A vérplazma kinetikai görbén ilyenkor egy helyett akár kettőzött (dupla) csúcs is megjelenhet (Chicoine et al., 2020; Toutain et al., 2010) (lásd még 7. fejezet 7.2 és 7.3 alfejezetek).

Az abszorpciós fázis sajátosságai a kérődzők és lovak esetében jelentősen eltérhetnek más állatfajoktól. Szarvasmarhában az előgyomrok, míg lovakban a vakbél nagy térfogattal rendelkezik. Az azokban feloldódott hatóanyagok kinetikája lényeges eltérést mutathat, például lényegesen hosszabb lehet a felszívódási fázisban a felezési idő és a t_{max} értéke. Kérődzők esetében, az abszorpciós folyamatot befolyásolja a bendő működése. A bendőben található mikroorganizmusok, a bendő nagy térfogata és tartalmának lassú ürítése a további előgyomrokon és valódi gyomron át a belek irányába jelentős hatással van a gyógyszerek felszívódásának sebességére és a hasznosulásra.

A következő táblázat (14. táblázat) a p.o. alkalmazott fenbendazol felszívódásának állatfaji eltéréseit mutatja be két monogasztrikus és két kérődző faj esetében.

14. táblázat

A fenbendazol felszívódásának hossza (t_{max}) és biológiai hasznosulása (F) egyes állatfajokban, orális beadást követően

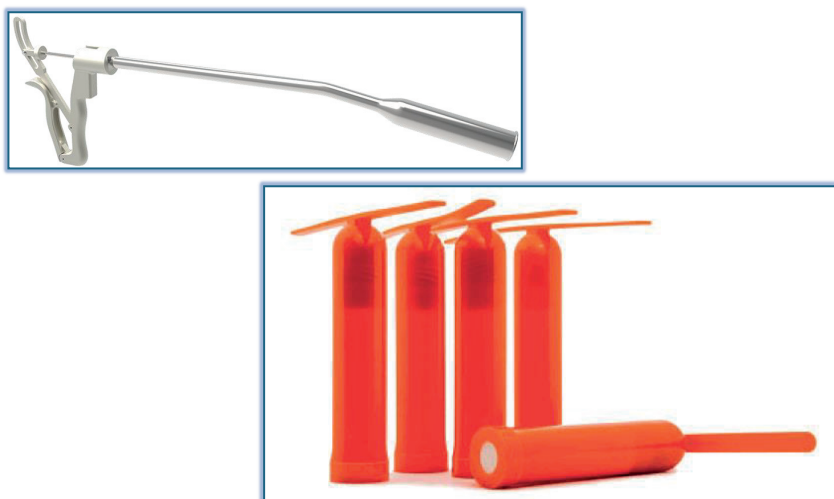
Állatfaj	Adag mg/ttkg	Farmakokinetikai paraméter			Hivatkozás
		t_{max} (óra)	AUC (mg/l)×óra	F (%)	
Sertés	10	3,75	1,0	27,1	(Petersen & Friis, 2000)
Ló	10	8	0,61	NA	(McKellar et al., 2002)
Szarvas-marha	7,5	36	10,9	NA	(Sanyal, 1994)
Bivaly	7,5	36	6,79	NA	(Sanyal, 1994)

Megállapítható, hogy a sertéshez képest a lovakban a fenbendazol felszívódása több mint kétszer, a kérődzőkben pedig mintegy tízszer hosszabb ideig tart, ami első sorban a nagyobb térfogattal és hosszabb áthaladási idővel magyarázható.

Az előgyomrok megléte miatt, kérődző állatokban bizonyos gyógyszerek eleve nem szívódnak fel, mivel a bendőmikroorganizmusok lebontják, inaktívjá alakítják azokat

(pl. nitroxinil). Az ilyen gyógyszereket injekcióban szükséges adni. A kérődzők kifejezett bendőműködéssel rendelkező egyedeinek szintén csak injekcióban adhatunk antibiotikumokat, mert azok károsítják a bendő mikroorganizmusait.

Tartós, több hónapon át tartó gyógyszeralkalmazás kérődzőkben, főleg szarvasmarhában, ritkábban juhokban olyan módon is lehetséges, ha a bendőben hosszú ideig tartózkodó gyógyszert, nyújtott hatásidejű bendőbóluszt adnak be. Típustól függően ezek szakaszosan, például havonta egyszer, vagy hosszan elnyújtottan adják le a hatóanyagot. Használatukkal akár több hónapig tartó, az egész legeltetési szezont lefedő parazitaellenes prevenció oldható meg (Cardinal, 2000) (lásd korábban, 6. táblázat). A következő ábrán (26. ábra) intraruminális bólusz (Kexxtone) és bóluszbeadó eszköz látható. Az ábrán lévő bendőbólusz hatóanyaga a monenzin és tehénben ketózis megelőzésére adják.



26. ábra

Intraruminális bólusz beadóeszköz és Kexxtone® bólusz

A termék átlagosan naponta 335 mg-os monenzin adagot biztosít, körülbelül 95 napon keresztül.

Madarakban a begy megléte és annak aktuális fiziológiai állapota szintén hatással lehet egyes gyógyszerek biológiai hasznosulására. Az intenzív begytáplálás ideje alatt a galambok begyében nagy számú laktobacillus kolonizál. Ezek a *per os* adott tetraciklin antibiotikumokat inaktíválják. A bázikus makrolid antibiotikumok (pl. eritromicin, tilozin) az alacsony pH miatt zömében ionizált állapotba kerülnek, és ioncsapda hatás jön létre (Toutain et al., 2010). Bázikus hatóanyagok kapcsán ez a jelenség a húsevő fajok gyomrában lévő nagyon alacsony pH esetében is létrejöhethet.

Rövid áttekintés

A gyógyszerek felszívódása (absorptio) alatt azt a farmakokinetikai folyamatot értjük, amely során az alkalmazott gyógyszerhatóanyagok a beadás helyéről a vérkeringésbe jutnak.

A gyógyszerfelszívódás folyamata során a hatóanyagnak először ki kell jutnia az alkalmazott gyógyszerformából. Ezt a jelenséget nevezzük a hatóanyag felszabadulásának (liberatio).

Az abszolút biológiai hasznosulás egy adott hatóanyag hasznosíthatóságát vizsgálja nem intravénás alkalmazást követően pl. orális, rectalis, transdermalis, subcutan alkalmazáskor összehasonlítva azt az iv. alkalmazással.

A relatív biológiai hasznosulás adott hatóanyag eltérő összetételeinek és/vagy alkalmazási módjainak biológiai hasznosulását hasonlítja össze.

Külsőleges gyógyszeralkalmazás esetén a gyógyszereket a bőrön, a szaruhártya képleteken, illetve az úgy nevezett külső (látható) nyálkahártyákon adagoljuk helyileg (topikálisan).

Belsőleg a gyógyszereket enterálisan és parenterálisan adjuk. Ezenél a beadási módoknál kevés kivételtől eltekintve szisztémás hatást várunk.

Az elsődleges lebontó (first-pass) hatás lényegesen befolyásolja a gyógyszerek orális hasznosulását.

A parenterális gyógyszerbeadás alatt legtöbb esetben valamilyen injekciók beadását értjük a test különböző pontjain.

A nagyon hasonló szövettani felépítésnek köszönhetően, az injekcióban adott hatóanyagok felszívódásában az állatfajok tekintetében általában nincsenek jelentős farmakokinetikai különbségek.

Az izomcsoportok eltérő fejlettsége és aktivitása a különböző fajoknál bizonyos esetekben jelentősen befolyásolja az intramuszkulárisan beadott hatóanyagok felszívódását.

Az orálisan adott gyógyszerek felszívódásában gyakran nagy állatfaji különbség tapasztalható, mivel a bélcsatorna anatómia felépítése és következtében annak élettani működése lényegesen eltér.

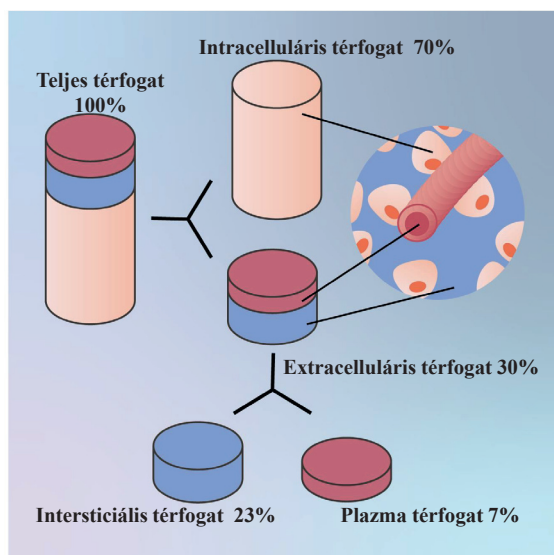
5. A gyógyszerek megoszlása (distributio)

Megoszlás alatt a farmakokinetikában azt a reverzibilis folyamatot értjük, amely során korábban a szisztémás keringésbe került gyógyszer elhagyja a vérkeringést és más szövetekbe kerül, beleértve a célszerve(ke)t is. Másik megközelítés szerint a farmakokinetikai megoszlás a gyógyszernek a szervezetben a véráramon keresztül történő terjedésének mechanizmusa és mértéke. Klinikai szempontból a gyógyszer-megoszlás kritikus folyamat, mivel ez határozza meg egy adott időpontban a hatás helyén mekkora gyógyszer mennyiség áll rendelkezésre, valamint a hatóanyag mekkora mennyisége éri el a hatás helyétől eltérő szöveteket. A gyógyszermegoszlás mintázata befolyásolja a gyógyszerek eliminációs felezési idejét és ezáltal hatásosságuk mértékét is.

Amint egy gyógyszer a véráramba került, a vér a test különböző részeibe szállítja. Ahhoz, hogy a gyógyszer a megfelelő helyen fejtse ki hatását, a hatóanyagmolekuláknak általában el kell hagyniuk a vérkeringést (ez alól kivétel például, ha a hatóanyag a közvetlen a vérre hat), ahová azonban később visszakerülnek, mivel a gyógyszertranszport folyamat alapvetően kétirányú. A gyógyszer hatóanyagoknak a vér és az *extravascularis* szövetek közötti reverzibilis átvitelét gyógyszermegoszlásnak nevezik. A legtöbb gyógyszer megoszlása általában megfelelő gyorsással megy végbe. A folyamat gyakran lényegesen gyorsabb, mint a gyógyszer eliminációja. Ez biztosítja, hogy a hatóanyagok kellő ideig és koncentrációban legyenek jelen a célszervekben. A gyógyszerek elsődlegesen a szervezet nagy folyadéktereiben (*intravascularis* vs. *interstitialis*, *extracellularis* vs. *intracellularis*) oszlanak meg. A következő ábra (27. ábra) szemlélteti a folyadékterek egymáshoz viszonyított arányát.

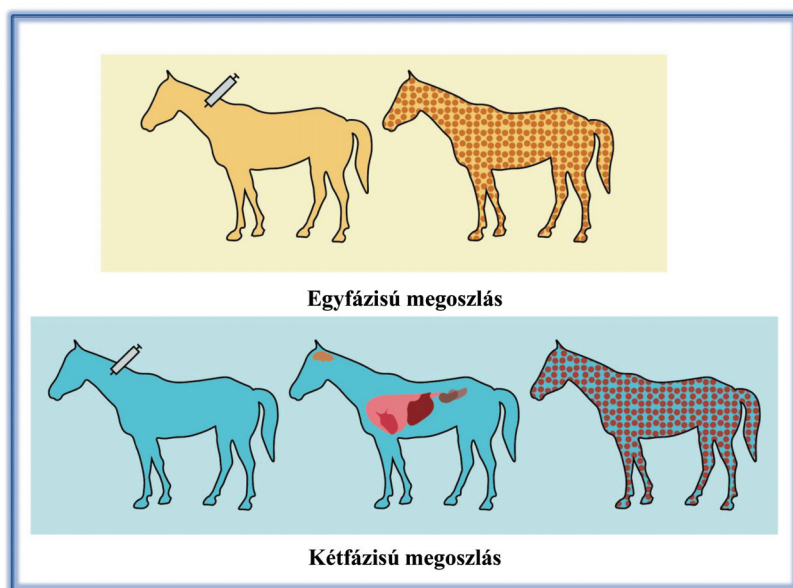
A gyógyszerek kezdetben a nagyobb véráramlású szervekbe és szövetekbe (például agy, máj, vese, tüdő) kerülnek, majd ezt követően a kisebb véráramlású szövetekbe és szervekbe (például bőr, zsír, csont) jutnak. Az elsődleges megoszlást az úgynevezett másodlagos (egyes esetekben esetleg harmadlagos) szöveti megoszlás követi (28. ábra). Ennek modellezésére alkalmazható a többrekeszes (két vagy három) farmakokinetikai elemzés (lásd 8. fejezet).

Az újramegoszlást követően a hatóanyagok a gyógyszerhatás szempontjából közömbös szövetekbe is kerülhetnek, amelyek vagy a hatás csökkenéséhez, megszűnéséhez vezetnek, vagy adott esetben mellékhatások, nem kívánt reakciók alakulnak ki.



27. ábra

Élettani folyadékterek és azok aránya



28. ábra

A gyógyszerek egy-, illetve kétfázisú megoszlása a szervezetben

Egyfázisú megoszlás során a beadást követően a gyógyszer gyorsan és egyenletesen oszlik meg a folyadéktérben, míg a kétfázisú folyamat során előbb a vérrel jól ellátott szervekben (máj, vese, tüdő, agy) oszlik meg, majd ezt követően a kevésbé perfundáltakban (izom, bőr).

Miután a gyógyszerek kifejtették a rájuk jellemző hatást, a célszervek eliminálják azokat. Ez a már említett módokon aktív vagy passzív gyógyszertranszport mechanizmusok segítségével történik. Lehetséges, hogy bizonyos szövetek tartósan megkötik, akkumulálják a gyógyszermolekulákat, például a zsírszövet a lipofil vegyületeket, a nagy kalcium tartalmú szervek (csont, porc) a tetraciklineket, továbbá a vesék kéregállománya az aminoglikozid antibiotikumokat. A gyógyszerek adott szövethez akár annyira tartósan kötődhetnek, hogy tartós szermaradványt hoznak létre. Ilyenkor a kezelt állatok vagy emberek szerveiből, szöveteiből hónapok, esetleg évek elteltével is kimutathatók (Gehring et al., 2005; Warner et al., 2022).

A gyógyszermegoszlás mértéke és sebessége számos tényező eredője. Függ a hatóanyagok **fizikai-kémiai tulajdonságaitól** (molekulaméret, ionizációs fok, lipidoldékonyság), a gyógyszer azon tulajdonságától, hogy **kötődik-e a plazmafehérjékhez**, a vér alakos elemeihez vagy intracellulárisan a különböző szervek sejtjeihez.

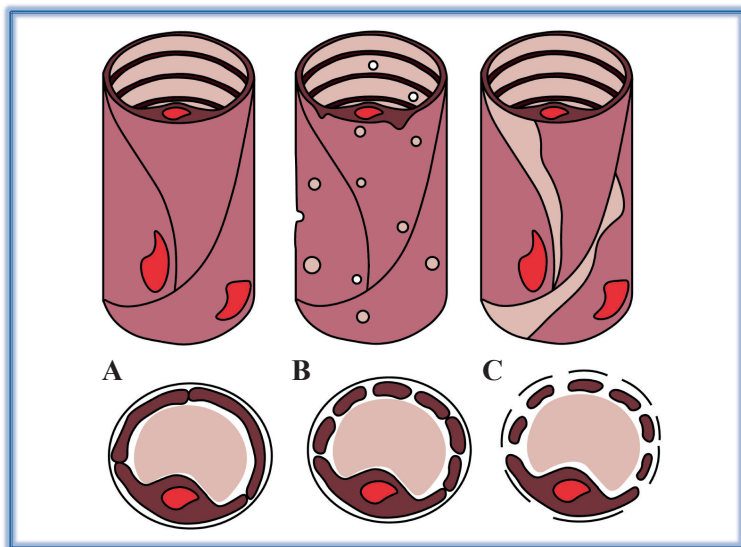
A megoszlást **élettani tényezők** is meghatározzák, úgy, mint a szöveteket határoló membránok jellege, felépítése, az adott szervben futó **erek** falának átteresztő képessége, illetve regionális **véráramlása** (perfúziója) és a perctérfogata, valamint a **szövetek pH** értéke. A következő táblázat (15. táblázat) az egyes szervek vérellátásának paramétereit hasonlítja össze.

15. táblázat

A különböző szervek és szövetek vérellátása emberben

Szerv/ Szövet	Testtérfogat %	Vérátáramlás ml/perc	Szív kibocsátás %	Perfúzióarány ml/perc/ml
I. Nagy perfúzió				
1. tüdő	0,7	5000	100	10,2
2. vese	0,4	1250	25	4,5
3. máj	2,3	1350	27	0,8
4. szív	0,5	200	4	0,6
5. agy	2,0	700	14	0,5
II. Közepes perfúzió				
6. izmok	42	1000	20	0,034
7. bőr	15	350	7	0,033
III. Kis perfúzió				
8. zsír	10	200	4	0,01
9. csont	16	250	5	0,02

Az adatokból látható, hogy adott szervnek/szövettípusnak a test térfogatához viszonyított aránya sokszor nem áll egyenes arányban a vérátáramlással. Az izmok, a csontok a bőr és zsírszövet képviselik a legnagyobb térfogat hányadot. A perfúzió aránya viszont lényegesen elmarad az olyan belső szervekétől, mint a tüdő, vese, máj vagy az agy. A vérellátás intenzitása mellett az adott szervre jellemző kapilláris típusa is meghatározó a gyógyszerek diszpozíciója szempontjából. A kapilláris típusokat és hogy mely szervekre jellemző a jelenlétük a következő ábra mutatja be (29. ábra).



29. ábra

Kapillárístípusok és jellemző előfordulásuk a szervezetben

A. Folyamatos („valódi”) - váz- és simaizom, kötőszövet, bőr, tüdő

B. Fenesztrált - vese, vékonybél, belsőelválasztású mirigyek

C. Szinuszoid - máj, csontvelő, lép

Egyes betegségek befolyásolhatják a szervek perfúzióját és ezáltal gyógyszerek diszpozícióját. Ilyen kóros állapot például a szívizom csökkent működése, az erek részleges elzáródása, szűkülete és egyéb okokra visszavezethető lelassult vagy csökkent vérátáramlás.

A **hatóanyag fizikai-kémiai tulajdonságai** meghatározzák, hogy az milyen transzportmechanizmus révén lesz képes a szöveteket szerveket határoló membránokon átjutni. A **vízben jól oldódó gyógyszerek** nehezen tudnak áthatolni a foszfolipidekből felépülő **kétrétegű** membránokon, és általában a megoszlási térfogatuk

kisebb, lényegében az extracelluláris víztérre korlátozódik. A viszonylag kisméretű, nem ionizált és egyben lipofil vegyületek általánosságban kedvező megoszlást mutatnak, mivel passzív diffúzióval képesek hatékonyan átjutni számos élettani (vér-agy gát, vér-tej gát, placenta) valamint patológiás (pl. tályogfal) barrieren. A hidrophil vegyületek, makromolekulák számára az átjutás transzporter molekulák segítségével passzív vagy aktív transzportfolyamat révén lehetséges (lásd 3. fejezet).

Jelentős hatással lehet a gyógyszerek megoszlására, ha a hatóanyag savi disszociációs együtthatója (pK_a) és a biológiai közeg vegyértéke (pH) között jelentős különbség van. Ilyenkor a vérplazmából a szövetekbe vagy a sejtek citoplazmájába bejutott és disszociálódott hatóanyagok nem képesek passzívan visszajutni a keringésbe. Ezt a jelenséget nevezzük ioncsapda (*ion trapping*) mechanizmusnak (lásd még 3. fejezet).

Alacsony pK_a értékkel bíró nemszteroid gyulladáscsökkentők NSAID-ok (pl. Aszpirin) a gyomor alacsony pH -ján (~ 2) kisebb hányadban vannak ionizált formában, mint a fedősejtekben (parietális sejtek), amelyek citoplazmájában a pH 7.4. A mérsékelten bázikus közegben a molekulák jobban disszociáltak és akkumulálódnak a parietális sejtekben. Ez fokozza a gyomornyálkahártya-károsodás és fekélyképződés veszélyét (Bjarnason et al., 2018). A bázikus makrolid-típusú azitromicin az ioncsapda mechanizmus révén képes a fehérvérsejtekben akkumulálódni, ami növeli a fertőzések elleni hatékonyságát.

A gyógyszereket megkötő fehérjék és vérkomponensek

A vérplazmába került gyógyszerhatóanyagok egy része szabadon kering a vérárammal, míg további hányaduk a vérplazma fehérjéhez és a vörösvértestek összetevőihöz laza, reverzibilis kötéssel kötődik. A gyógyszertranszport folyamat során a fehérjéhez kötött gyógyszermolekulák nem képesek passzívan átjutni a biológiai barrieren, ezeken csak nem kötött formában juthatnak át passzívan. Ez nem csak a biológiai hatásaikra, de az eliminációjukra is kihat. Amennyiben a hatóanyag hidrophil vegyület és nagy százalékban kötődik a vérplazma fehérjéhez, az a későbbiekben kedvezőtlen szöveti megoszlást, alacsony V_d értéket (lásd 5.1 alfejezet lentebb) eredményezhet. Lipofil gyógyszermolekulák esetén a gyógyszermegoszlás a kifejezett szöveti kötődés miatt kedvezőbb lehet (Thomson, 2004).

A plazmafehérjéhez kötött gyógyszerek nem tudnak eljutni a máj metabolikus enzimeihez, és nem tudnak átjutni a vesékben a glomeruláris filtrációs gáton, azonban aktív transzporttal a vesetubulusokon át kiválasztódhatnak (lásd 6. és 7. fejezet).

A fehérjekötés fő meghatározói (1) a rendelkezésre álló kötőhelyek száma (azaz fehérjekoncentráció), (2) a gyógyszermolekulák száma (vagyis a gyógyszerkoncentráció) (3) a gyógyszer és a kötőhely asszociációs állandója (K), (4) a gyógyszer lipofilitása és pKa-értéke (a lipidoldékony gyógyszerek általában jobban kötődnek a fehérjékhez) és végül (5) hasonlóság a transzportfehérjék endogén ligandumaihoz.

A gyógyszereket megkötő plazmafehérjék fontosságuk csökkenő sorrendjében az albumin, az α -1 savas glikoprotein, a lipoproteinek és a globulinok. A felsoroltak közül az albumin hat gyógyszerkötőhellyel bír, és nagyon sokféle, savas kémhatású hatóanyagot képes megkötni. Az α -1 savas glikoprotein szintén nagyszámú hatóanyagot köt meg, ezek többségükben bázikus kémhatásúak. Lipoproteinek néhány zsír-oldékony gyógyszert, például kannabinoidok és ciklosporin, a globulinok kevesebb gyógyszerhatóanyagot, főként a zsírban oldódó vitaminokat, karotint kötnek meg. Specifikus transzportfehérjék a tiroxin-kötő globulin és a transzkortin (kortikoszteroid-kötő globulin), amelyek képesek a szintetikus szteroid és tiroxin hatóanyagok megkötésére is (16. táblázat).

16. táblázat

Példák a plazmafehérjékhez nagyobb arányban kötődő hatóanyagokra

Fehérje típus		
Albumin	α -1 savas glikoprotein	Globulin
Barbiturátok, Benzodiazepinek, Nemszteroid gyulladáscsökkentők, Penicillinek, Szulfonamidok, Tetraciklinek, Tolbutamid, Warfarin	Béta-blokkolók, Bupivakain, Lidokain, Imipramin, Metadon, Prazozin, Verapamil	Szteroidok, Tiroxin, Cianokobolamin, A, D, E és K vitaminok, Karotinoidok

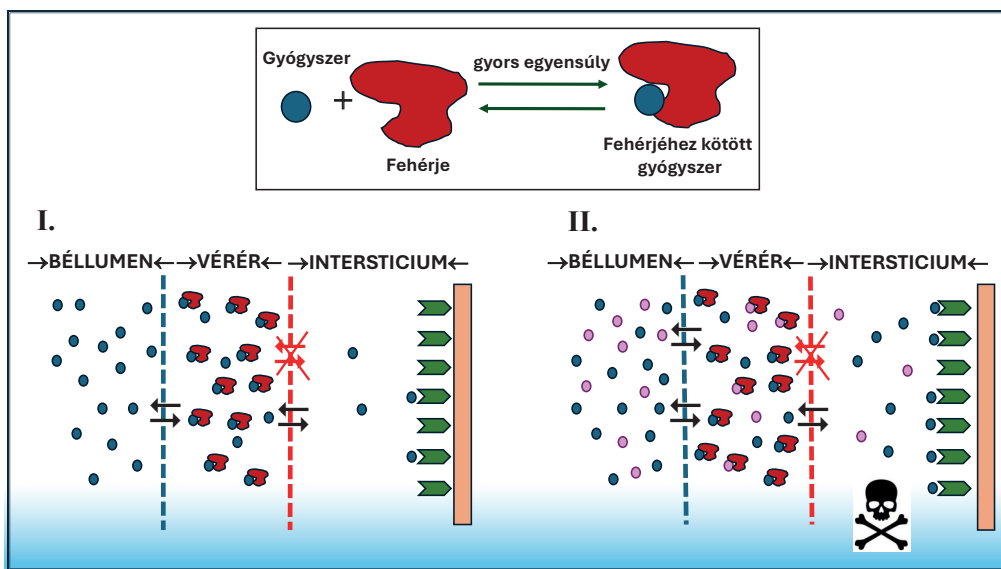
A további vérkomponensek közül a vörösvértestek membránja a klórpromazint és imipramint, a hemoglobint a pentobarbitált, fenitoint és fenotiazinokat, míg a karboanhidráz az acetazolamidot és a klórtalidont képes megkötni.

Mivel a vérfehérjékhez kapcsolódva a gyógyszer passzív diffúzióval nem tud eljutni a hatás helyére, a plazmafehérjék mennyiségének csökkenése vagy kötő aktivitásuk változása közvetlenül hat a gyógyszerek megoszlására és klinikai ha-

tásaira. A pH megváltoztatja a gyógyszerek lipidoldékonyságát és befolyásolja fehérjekötődését. A fehérjeszint nyilvánvalóan befolyásolja a fehérjekötést, mivel ez befolyásolja az összes elérhető kötőhely számát. Különböző betegségek, életkori változások a vérfehérjék mennyiségét, illetve azok arányát is megváltoztatják. A megváltozott testhőmérséklet, lázas állapot is befolyásolja a gyógyszerek fehérjekötését. Fiatal korban az albumin aránya nagyobb, tehát a savas karakterű hatóanyagok nagyobb hányada lesz kötött. Időskorban pont fordítva van, a bázikus hatóanyagoknak lesz kisebb a szabad frakciója. A nagyarányú testtömegvesztés és rossz kondíció (kahexia) a vérfehérjék mennyiségének jelentős csökkenését idézi elő. Ezért hipoproteinémiában, különösen az intenzíven kötődő gyógyszerek esetében nagyon megnövekedhet a szabad molekulák aránya a kötöttekhez képest. Ez relatív gyógyszer-túladozashoz, mellékhatásokhoz és gyógyszer-toxicitáshoz is vezethet (például digoxin, klozantel). Az ilyen hatóanyagok beadásánál nem csak a testtömeget, hanem az általános kondíciót vagy a plazmafehérjék koncentrációját is figyelembe kell venni az adag megállapításakor.

Az azonos fehérjéhez kötődő gyógyszerek esetében versengés állhat fent a fehérjekötőhelyekért. Ezeket a hatóanyagokat egyszerre alkalmazva, kompetitív módon leszoríthatják egymást a fehérje kötőhelyéről. Az így megnövekedett szabad molekulafrakció mellékhatásokat, toxicitást okozhat. Az ismertetett folyamat a farmakokinetikai gyógyszer-gyógyszer interakció egyik gyakori típusa (30. ábra).

Klinikai szempontból a gyógyszerhatóanyagoknak a vérplazma fehérjéhez való intenzív kötődése kedvező is lehet. A gyógyszerek fehérjéhez kötött hányada depóként szolgálhat, ami lassabb hatóanyag kiürülést tesz lehetővé. Egyszeri adagolást követően jelentősen meghosszabbodik a gyógyszer klinikai hatása. Egyik ilyen példa a cefovecin (Convenia®), ami egy állatgyógyászati 3. generációs cefalosporin. Az injekció beadását követően kutyában a cefovecin plazmafehérjéhez kötött hányada >96%. Elsősorban ennek köszönhetően, az egyszeri injekciós beadás 14 napig tartó hatékony gyógyszer-szintet eredményez ($t_{1/2el}$ 5,5 nap). Egy további példa a koxibok csoportjába sorolt mavakoxib (Trocantil®) nevű hatóanyag. Kutyák esetén 98%-os plazmafehérje kötődést és akár 39 napig tartó elimináció felezési időt is detektáltak (idős kutyán). Ennek köszönhetően tablettás készítményét először két hét elteltével, majd havonta kell újra adagolni.



30. ábra

Farmakokinetikai gyógyszerinterakció a megoszlási fázisában

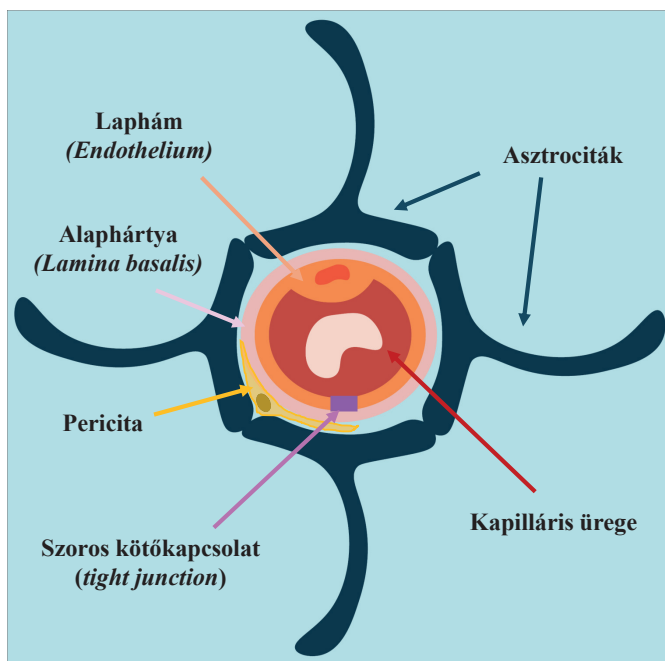
I. A plazmafehérjékhez nagy arányban kötődő gyógyszermolekula (kék golyó) nem képes átmenni az intersticiális térbe, csak annak kis hányada, a kötetlen frakciója, ami kiváltja az elvárt hatást.

II. Két gyógyszer együttes adásakor a másik gyógyszer (rózsaszín golyó) a fehérjekötőhelyek egy részét elfoglalja, ezért az első gyógyszer (kék golyó) szabad frakciójának aránya megnő a vérplazmában. Ennek eredményeként az intersticiális térben is nő a koncentráció, és ezáltal több receptor aktiválódik. Ennek következtében az első gyógyszer túladagolásszerű tüneteket, mérgezést okozhat.

Biológiai barrierek

A szövetek, szervek védelmét az exogén és endogén metabolitokkal és szubsztrátokkal szemben a vérerek irányából speciális gátak, úgynevezett barrierek védik. A barrier felépítése kevésbé összetett, például a máj, izom, vesék, tüdő, bőr esetében, és nem akadályozzák jelentős mértékben a gyógyszerek átjutását ezekbe a szervekbe. Más területeken, mint például agy, placenta, tejmirigy, szem, prosztata esetében összetettebb barriereket találunk, amelyek szelektívebben átjárhatóak, azaz a gyógyszer-hatóanyagoknak csak meghatározott típusai képesek átmenni ezeken.

A **vér-agy gát** részben strukturális elemekből, részben funkcionális elemekből álló anatómiai egység, amely jelentősen korlátozza bizonyos anyagok bejutását a központi idegrendszerbe (KIR) (31. ábra).



31. ábra

A vér-agy gát sematikus ábrázolása

Az agyi kapillárisok falának átjárhatósága több hatóanyag számára is jelentősen kisebb, mint a szervezet bármely más területén. Ennek következtében bizonyos gyógyszerek nem tudnak bejutni a központi idegrendszerbe. A szoros kötőkapcsolatok nem tartalmaznak pórusokat. A hidrofíl vegyületek csak hordozó-mediálta transzcelluláris transzporttal tudnak átlépni a vér-agy gáton.

A vér-agy gát védelmet biztosít az agy számára a különböző testidegen anyagoktól (xenobiotikumok, mint a gyógyszerek, mérgek), és a test különböző területeiről származó endogén szubsztátóktól.

A KIR kapillárisai alig fenesztráltak és az asztrociták, illetve periciták pedig egy további fedőréteget képeznek a kapillaris külső oldalán. Másrészt az endotél sejtek luminális membránjában nagyszámú efflux pumpa (főként ABC fehérjék) található, például a P-glikoprotein (P-gp), *multidrug resistance associated protein* (MRP) és a *breast cancer resistance protein* (BCRP), amelyek visszapumpálják a vérbe a központi idegrendszerbe bejutott xenobiotikumokat (lásd. 3. fejezet, 5. táblázat).

A transzportfolyamatok közül a paracelluláris transzport a vér-agy gát felépítése miatt lehetetlen. Erősen lipofil vegyületek (például anesztetikumok és altató-nyugtatók) transzcelluláris transzporttal képesek átmenni a barrieren a KIR-be. Kóros állapotokban

(pl. meningitisz) a vér-agy gát barrier funkciója sérül, és átjárhatóbbá válhat kisebb hidrofíl gyógyszermolekulák (pl. penicillinek) számára is. Ez a terápiában még kedvező is lehet, mivel a meningitiszek egy részét penicillinérzékeny kórokozók okozzák.

A vér-agy gát működése a magzati és újszülött korban éretlen, ami a felnőttekkel összehasonlítva szintén több hatóanyag KIR-be történő bejutását teszi lehetővé. Az efflux-fehérjék csökkent működése, például mutáció következtében (lásd 5. fejezet 5.2 alfejezet), vagy efflux-pumpa gátló hatású gyógyszerrel (például kinidin) való együttes alkalmazás, szintén bizonyos gyógyszerek vér-agy gáton való átjutását és KIR-i akkumulációját idézhetik elő. Egyik ilyen példa a loperamid, ami egy mű-receptor agonista hatású opioid vegyület. Hasmenéscsillapítás céljából adható, vény nélkül beszerezhető gyógyszer. Megfelelő efflux-aktivitás mellett nem hozza létre az opioidokra jellemző KIR-i gátló hatást. Amennyiben a P-gp aktivitás csökken, központi idegrendszeri mellékhatásokat, például aluszékonyságot, súlyosabb esetben légzésgátlást is okozhat. A transzporterek szerepe a vér-agy gáton keresztüli anyagáramlás szabályozásában nemcsak a káros anyagok kiszűrésében és a károsodások megelőzésében fontos, hanem a terápiás gyógyszerek agyba juttatásában is. Ezért a vér-agy gátban található transzporterek gyakran kulcsszerepet játszanak a gyógyszerek hatékonyságában és elérhetőségében a központi idegrendszerben.

A vér-agy gáthoz hasonló gátak vannak jelen a szervezet más területein is. Az **agy-gerincvelői** folyadékot szintén barrier védi, amely lehetővé teszi bizonyos anyagok célzott alkalmazását, például helyi érzéstelenítők, opioidok, ketamin a spinális anesztézia során.

A **placenta barrier** a magzat és az anyai szervezet között található. A placenta gát azonban jobban átjárható a gyógyszerek és a különféle anyagok számára, mint a vér-agy gát. A lipofil, kisméretű (<500 Da) hatóanyagok passzív diffúzióval könnyen bejutnak a magzati keringésbe, míg a közepes méretű (500-1000 Da) vegyületek és ionok kisebb mértékben jutnak át. Az ionizált és nagyobb méretű gyógyszermolekulák egyéb transzportmechanizmusokkal (pl. facilitált diffúzió, aktív transzport) jutnak be a magzatba.

A **vér-tej gát** a szoptató és a tejtermelés céljára alkalmazott nőstény állatok esetében is jelentős. Azokat a hatóanyagokat, amelyek képesek átjutni ezen a barrieren az anyatejjel táplált újszülöttek is felveszik. Másrészt, a tejben lévő gyógyszer szermaradvány élelmiszeripari és élelmiszerbiztonsági szempontból aggályos. Tejelő tehenek gyakori megbetegedése a bakteriális tőgygyulladás. A kórokozók ellen szisztémásan (értsd injekcióban) adható antibiotikumok köre azonban meglehetősen korlátozott. Az *in vitro* érzékenységi adatok alapján számos tőgypatogén baktérium érzékeny a bé-

ta-laktám antibiotikumokkal szemben, ezek azonban többségükben nem, vagy csak korlátozottan jutnak át a vét-tej gáton.

A **patológias barriere**k egyik példája a tályogok fala. A szulfonamidok alacsony hatékonyságának egyik oka a tályogok kezelésében, hogy a penetrációjuk nagyon korlátozott (Key, 2009). Ezzel szemben a linkóزامidok csoportjába tartozó klindamicin ezen tulajdonsága jóval kedvezőbb (Williams et al., 2011).

5.1. Megoszlási térfogat

A megoszlási térfogat (V_d) nem fiziológiai paraméter, ami a gyógyszer szervezetben való megoszlásának mértékéről ad információt. Klinikai farmakokinetika szempontjából a megoszlási térfogat (V_d) a második legfontosabb farmakokinetikai paraméter a plazma clearance (Cl) mellett. Matematikai megközelítés alapján a megoszlási térfogat a dózis és az intravénásan egy alkalommal beadott gyógyszer nulla időpontra extrapolált plazmakoncentrációja (C_0) közötti arány, az alábbi képletnek megfelelően.

$$V_d = \frac{\text{beadott gyógyszer mennyiség (mg)}}{\text{kezdeti plazmakoncentráció (mg/l)}} = \frac{\text{Dózis}}{C_0}$$

A megoszlási térfogat mértékegysége liter (l) vagy liter/kilogramm (l/kg), amennyiben a dózist nem mg-ban, hanem mg/ttkg-ban adják meg.

Amikor a gyógyszert ismételt adagokban folyamatosan alkalmazzák, a megoszlási térfogatot az állandósult plazmaszint (C_{pss}) segítségével is meghatározhatjuk, az alábbi képlet segítségével.

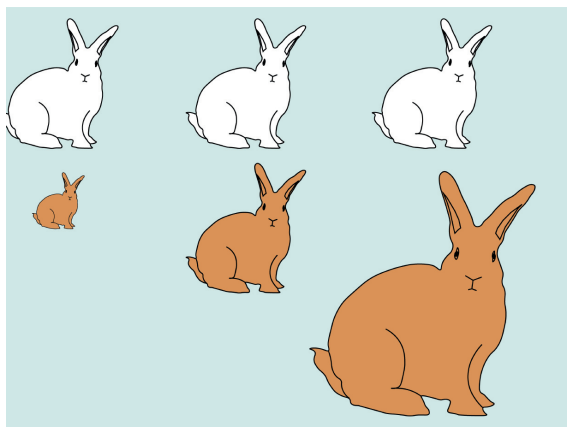
$$V_{dss} = \frac{\text{a gyógyszer mennyiség (mg) a szervezetben a kiegyenlítődés után}}{\text{állandósult plazmakoncentráció (mg/l)}} = \frac{X}{C_{pss}}$$

Nem rekeszes farmakokinetikai elemzés során pedig ezzel a képlettel adható meg a megoszlási térfogat (V_z). A dózis ebben az esetben is mg-ban vagy mg/ttkg-ban adható meg. (A további részleteket a 8. fejezet mutatja be.)

$$V_z = \frac{\text{Dózis}}{\text{AUC}_{0 \rightarrow \infty} \times \lambda_z}$$

A megoszlási térfogat tehát arról ad információt, hogy az adott hatóanyag mennyire hagyta el a központi rekeszt (vérplazma) és mekkora hányada található az interstitiális

és/vagy az intracelluláris folyadékterekben. A V_d értéket gyakran nevezik látszólagos megoszlásnak (*apparent volume of distributio*) is, mert az egyes szervekben lévő hatóanyagkoncentráció pontos meghatározását nem teszi lehetővé. Inkább csak a megoszlás arányát, jellegét tükrözi. A számítással kapott érték akár sokszorosa is lehet, mint a szervezet valós teljes víztartalma (17. táblázat és 32. ábra).



32. ábra

A testtömeg és a látszólagos megoszlási térfogat aránya

A fehér szín az egységnyi testtömeget (például 1 kg) reprezentálja, míg a barna az elméletben rendelkezésre álló megoszlási térfogatot kis, közepes és nagy V_d esetén (balról jobbra haladva) ugyanabban az egyedben.

17. táblázat

A különböző megoszlási térfogat értékek értelmezése

Forgatókönyv	Folyadékterek	V_d l/kg
Gyógyszersmegoszlás kizárólag a vérplazmában.	Vértérfogat=a testtömeg 7%-a Vérplazma = a vértérfogat 55%-a	0,038
Gyógyszersmegoszlás kizárólag az extracelluláris folyadéktérben, egyenletesen.	Extracelluláris folyadék térfogat = a testtömeg 25%-a	0,25
Gyógyszersmegoszlás az intra- és extracelluláris folyadékban egyenletesen.	Intracelluláris folyadék térfogat = a testtömeg 40%-a	0,65
Egyenletes gyógyszersmegoszlás az extracelluláris és koncentrált (3x) az intracelluláris térben.	Extracelluláris folyadék + 3-szor az intracelluláris folyadék	1,45

A következő táblázat (18. táblázat) néhány fontosabb hatóanyag(csoport) megoszlási térfogat (V_d) szerinti csoportosítására ad példát.

18. táblázat

Néhány hatóanyag csoportosítása a látszólagos megoszlási térfogatuk alapján

Hatóanyagok kis V_d értékkel (<0,3 l/kg)	Hatóanyagok közepesen nagy V_d értékkel (> 0,3 - < 1 l/kg)	Hatóanyagok nagy V_d értékkel (>1 l/kg)
penicillinek, cephalosporinok, aminoglikozidok, nemszteroid gyulladáscsökkentők	fenobarbital, szulfonamidok, prednizolon, rifampin, diazepám	makrolidok, tetraciklinek fluorokinolonok, klóramfenikol, metronidazol, trimetoprim, dexametazon, furoszemid, ketamin, firocoxib

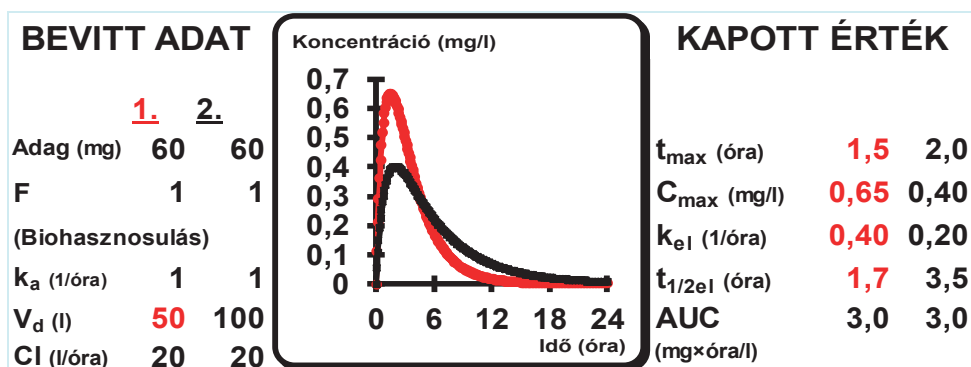
A gyógyszermegoszlás folyamatán belül a megoszlási térfogat értékét számos további tényező módosíthatja. Ezek például az állat életkora, neme, tápláltsági állapota, az esetleges vemhesség, valamint egyes betegségek vagy fertőzés megléte (Modric & Martinez, 2011). A felsoroltak hatnak például a folyadékterek nagyságára, a szövetek perfúziójára, a szervezet zsír-víz arányára. Az életkor előrehaladtával a szervezet víztartalma csökken. Az izmok tömege is kisebb, ami jelentősen csökkenti a szöveti kötőhelyek arányát. Idősebb korban a gyógyszermolekulák plazmafehérjékhez történő kötődése is csökken.

A vízben oldódó hatóanyagok esetében a megoszlási térfogat (V_d) kisebb lehet nőivarú egyedekben, mint hímekben az eltérő test víz:zsír arány következtében. Vemhesség alatt test víz- és zsírtartalma egyaránt növekszik, ezért a legtöbb gyógyszer esetében nő a V_d , ami még tovább emelkedhet a magzatvízbe és a magzatba való lehetséges megoszlás esetében.

A kórképek közül a kiterjedt ödéma képződéssel járó állapotot érdemes kiemelni, amely a vízben oldódó hatóanyagoknál okoz jelentős megoszlási térfogat növekedést. Ezzel ellentétben a túl nagy testzsír arány (*obesitas*) a lipofil gyógyszerhatóanyagok esetében okoz emelkedést a V_d értékében. A két utóbbi példával kapcsolatban érdemes megemlíteni, hogy a megoszlási térfogat emelkedése terápiai szempontból nem kedvező, hiszen a megváltozott megoszlás során nem

a célszervbe jutott a hatóanyag. Az egyes fajok közötti különbségeket e fejezetben belül az 5.2 alfejezet mutatja be.

A megoszlási térfogat változása kihatással van a többi farmakokinetikai paraméterre, úgy, mint a maximális plazmakoncentráció ($C_{\max}$) és annak eléréséhez szükséges idő ($t_{\max}$), valamint az eliminációs konstans (k_{el}) és eliminációs felezési idő ($t_{1/2el}$) értékeire. A V_d értékének csökkenésekor a $C_{\max}$ és a k_{el} növekszik, míg a $t_{\max}$ és $t_{1/2el}$ csökken. (33. ábra) A farmakokinetikai paraméterek meghatározását és kiszámításuk módjait a 8. fejezet mutatja be.



33. ábra

Eltérés a farmakokinetikai görbe lefutásában és a farmakokinetikai paraméterekben a V_d értékének megváltozását követően

A megoszlási térfogat csökkenése lerövidíti a gyógyszerfelszívódás és a gyógyszerkiürülés folyamatát. Emellett jelentősen megnő a maximális plazmakoncentráció. A megemelkedett gyógyszer szint mellékhatások létrejöttét, esetleg gyógyszer toxicitást is kiválthat.

A megoszlási térfogat változásával kapcsolatban leírtak a gyakorlatban közvetlenül befolyásolják a gyógyszerek adagolását. A fiatal állatok relatíve nagyobb víztere jobb megoszlást tesz lehetővé a hidrofíl gyógyszerek esetében, következésképpen a biofázisban kisebb gyógyszerkoncentrációt eredményez. Ezért célszerű testtömeg kilogrammra vonatkoztatva nagyobb adagban, de hosszabb időközzel adagolni a gyógyszert. Ha egy gyógyszert naponta két vagy három alkalommal lehetne adagolni, a fentiek alapján azokban az egyedekben, amelyekben kedvezőbb (nagyobb) a megoszlási térfogat a napi 30 mg/ttkg dózist 2 alkalommal 15-15 mg/ttkg-ban érdemes beadni, míg csökkent V_d esetében 3 alkalommal adott 10 mg/ttkg adása kedvezőbb. Így jobb hatékonyság érhető el, és várhatóan kevesebb mellékhatás fog jelentkezni.

5.2. A gyógyszerek megoszlásának állatfaji sajátosságai

Az életkor előrehaladtával a test víz és test zsír aránya minden fajban változik. Ez azonban fokozottan igaz sertés esetében, ahol az átlagosnál is nagyobb eltérés van a fiatal és idős egyedek között. Idős sertésben ezért a lipofil gyógyszerek lényegesen nagyobb V_d értékkel bírnak, mint a fiatalokban (Ayuso et al., 2020).

A társállatok közül a felnőtt macskák dehidratáltabbak, mint a kutyák. Ennek az oka, hogy kevesebb vizet isznak, mint az a testtömegük alapján várható lenne. Ennek következtében kisebb vízterekkel rendelkeznek, a hidrofил hatóanyagok kisebb folyadékterben tudnak megoszlani. Ezt tapasztalhatjuk egyes ragadozó madarak esetében is, mivel sokszor ezek a fajok elsődlegesen a zsákmány elfogyasztása révén jutnak vízhez, nem pedig ivással.

A P-glikoprotein (lásd. 3.1 alfejezetben) szubsztrátjainak meghatározásához számos kísérleti modellt alakítottak ki. Schinkel és mtsai 1994-ben inzerciós mutációval létrehoztak egy genetikailag módosított *mdr1a* ($-/-$) „knockout” egértörzset, ezek az egerek külsejük, halálozási arányuk, továbbá élettani, anatómiai és szövettani tulajdonságaik alapján nem különböztek a vad típusú *mdr1a* ($+/+$) egyedektől. Egy szerencsés véletlennek köszönhetően derült ki, hogy az *mdr1a* ($-/-$) egyedek rendkívül érzékenyek az ivermektinre. Atkafertőzés miatt az egereket hígított ivermektin-oldattal permetezték le, amelynek következtében az *mdr1a* ($-/-$) egyedek egy része petyhüdt bénulás tüneteit mutatva elpusztult. Ezekben az egerekben az ivermektin koncentrációja az agyszövetben 87-szerese volt a vad típusú egyedekhez képest. A skótjuhász kutyák ivermektin-túlérzékenysége már korábban ismert volt, ennek során a gyógyszer felhalmozódik az agyszövetben, és már a normál egyedekre ártalmatlan 0,4 mg/ttkg adagban is elhullást okoz. Párhuzamot vonva *mdr1a* ($-/-$) genotípusú egerekben megfigyelt ivermektin-toxicitással, a skótjuhász kutyában is hasonló P-glikoproteinhiányt feltételeztek (Schinkel et al., 1994). A genetikai hibát kutyában először 2001-ben (Mealey et al., 2001) írták le. Kiderült, hogy az ABCB1 génben egy négy bázispár hosszú delécio (*nt230(del4)*) okozza a P-glikoprotein hiányát. Az olvasási keret eltolódása következtében a 91-es helyen aminosav helyett egy korai stop kodon olvasódik le, így egy jelentősen csökolt, működésképtelen fehérje képződik. Az örökletes ABCB1-gén rendellenességet számos állatfajban és az emberekben is kimutatták, azonban egyes kutyafajták esetében nagyon gyakran előfordul. Ilyen fajták a collie (skótjuhász) mellett a border collie, szakállas collie, keleti agár, hosszúszőrű whippet, óangol pásztorkutya, McNab, valamint az angol, shetlandi, svájci fehér, és ausztrál

juhászkutya, továbbá ezek keverékei. Irodalmi adatok alapján egyes populációk érzettségük akár az 55–60%-ot is elérheti (19. táblázat).

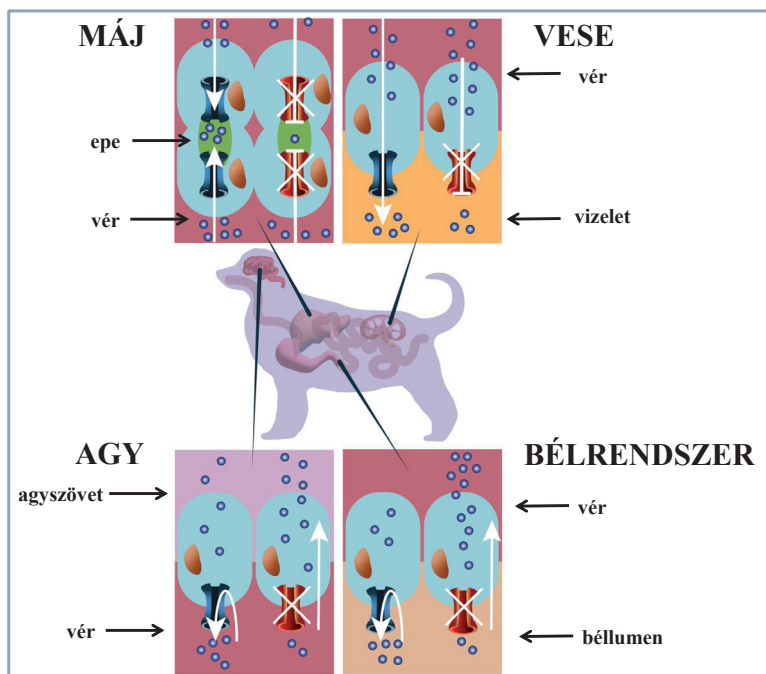
19. táblázat

P-glikoprotein hiányának előfordulási gyakorisága egyes kutyafajták esetében

Fajta	Gyakoriság %
Skót juhász (Collie)	70
Hosszúszőrű whippet	65
Ausztrál juhászkutya	50
Angol juhászkutya	15
Shetlandi juhászkutya	15
Német juhászkutya	10
Óangol juhászkutya	5
Border collie	< 5

Az említett érzékeny fajták egyedei, továbbá azok keverékei is az állatgyógyászatban egyébként biztonságosan alkalmazott gyógyszerek beadását követően gyorsan kialakuló, súlyos mérgezési tüneteket mutatnak (ataxia, bágyadság, idegrendszeri görcsök). Ezek a nem várt káros gyógyszerhatások számos olyan hatóanyag esetében kialakulhatnak, amelyek a P-glikoprotein szubsztrátjai, mint például az acepromazin, az apomorfin, a butorfanol, a doramektin, az ivermektin, a loperamid, a milbemicin a moxidektin, a paklitaxel és a szelamektin. Fontos megjegyezni, hogy több hatóanyag esetében a terápiás adag beadásakor azonban nincs toxikus reakció. A felsoroltak közül az ivermektin kivétel, mert ennek már a jellemző adagja (0,2 mg/ttkg) is elhullást okozó gyógyszermérgezést idéz elő az érzékeny egyedekben (Palocz et al., 2018).

A 34. ábra a P-glikoprotein hiány vagy csökkent működés következtében, a gyógyszertranszporttal kapcsolatos farmakokinetikai változásokat mutatja be (Geyer & Janko, 2012).



34. ábra

A P-glikoprotein (Pgp) hiányának és/vagy csökkent működésének hatása a gyógyszertranszport folyamatokra a különböző szervekben

A hatóanyagok felhalmozódnak az agyszövetben, illetve nem választódnak ki a májon át az epébe, a veséken keresztül a vizeletbe. A gyomor-bélcsatorna esetében a gyógyszerek felszívódása fokozódik. (A kékekkel ábrázolt transzporterek az aktívak, míg a pirossal jelzetek a nem termelődött fehérjék.)

További, az állatokban is jelentős ABC-fehérjéket érintő genetikai elváltozásokról is van tudomásunk. A **macska ABCG2** gén megszekvenálása során négy macskaspecifikus aminosav változást azonosítottak az ABCG2 konzervált régióiban (Ramirez et al., 2011). Ezek az aminosav módosulások hibás szállító funkciót okoznak a fehérjében, így a macskák fokozott érzékenységet mutathatnak az ABCG2 szubsztrát gyógyszerekre. Az ABCG2 szállító funkció hiánya felelős a fluorokinolonok által kiváltott retinotoxicitásért macskákban. Az enrofloxacin injekcióban nagy adagban adva retina elfajulást és vakságot okozott macskában (Gelatt et al., 2001).

Az ABCG2 transzporter nem csak a vér-retina gáton, hanem a vér-tej gáton is jelentős. A **szarvasmarha ABCG2** gén polimorfizmusai befolyásolhatják a gyógyszerek tejbe történő kiválasztását. Pozitív korrelációt mutattak ki az ABCG2 Y581S polimorfizmus okozta elváltozás és az antimikrobiális danofloxacin fokozott tejbe való

kiválasztódása között, ez a tőgygyulladás kezelése során, a tejben megemelkedő antibiotikum maradékanyag koncentráció miatt hosszabb élelmezés-egészségügyi várakozási idő meghatározását vonja maga után (Otero et al., 2016).

Részben a transzportfolyamatok miatt létrejövő, klinikailag jelentős gyógyszerinterakció áll fenn a klaritromicin és a rifampicin antimikrobás gyógyszerek között. A klaritromicin és a rifampicin kombinációja rendkívül hatékony a *Rhodococcus equi* által okozott súlyos bronchopneumoniában szenvedő **csikók** kezelésében. A rifampicin az ABCB1 hatékony inhibitora, a makrolid klaritromicin pedig szubsztrátja ennek a transzporternek. A rifampicin ismételt adagolása megnöveli az **ABCB1** expresszióját a bélhám és a májban. Ennek következményeként a klaritromicin abszolút biohasznosulása 40%-ról 5% alá csökkent a rifampicinnel történő kombináció ismételt adagolása során. Ez ahhoz vezetett, hogy a klaritromicin szintje a plazmában és az alveoláris epiteliális sejtekben a kórokozó baktériumok növekedésének 90%-os gátlásához szükséges minimális koncentráció alá esett (Berlin et al., 2016). Ezek a megfigyelések magyarázatot adhatnak a csikók tüdőbetegségei során alkalmazott terápia kudarcaira.

Rövid áttekintés

A farmakokinetikai megoszlás a gyógyszernek a szervezetben a véráramon keresztül történő terjedésének mechanizmusa és mértéke.

A gyógyszerek kezdetben a nagyobb véráramlású szervekbe és szövetekbe (például; agy, máj, vese, tüdő) kerülnek, majd ezt követően a kisebb véráramlású szövetekbe és szervekbe (például bőr, zsír, csont) jutnak.

A vízben jól oldódó gyógyszerek nehezen tudnak áthatolni a foszfolipidekből felépülő kétrétegű membránokon, és általában a megoszlási térfogatuk kisebb, lényegében az extracelluláris víztérre korlátozódik.

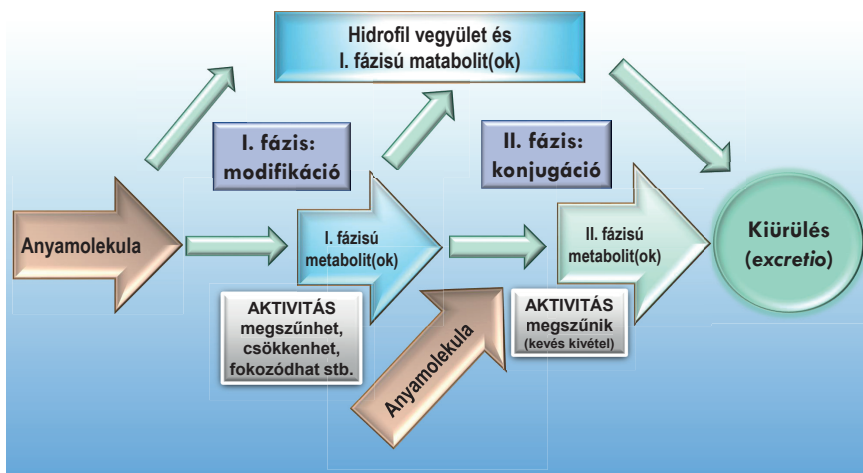
A vér-agy gát védelmet biztosít az agy számára a különböző testidegen anyagoktól (xenobiotikumok, mint a gyógyszerek, mérgek), és a test különböző területeiről származó endogén szubsztrátoktól.

Klinikai farmakokinetikai szempontból a megoszlási térfogat (V_d) a második legfontosabb farmakokinetikai paraméter a plazma clearance (CI) mellett.

6. A gyógyszerek lebomlása a szervezetben (metabolisatio)

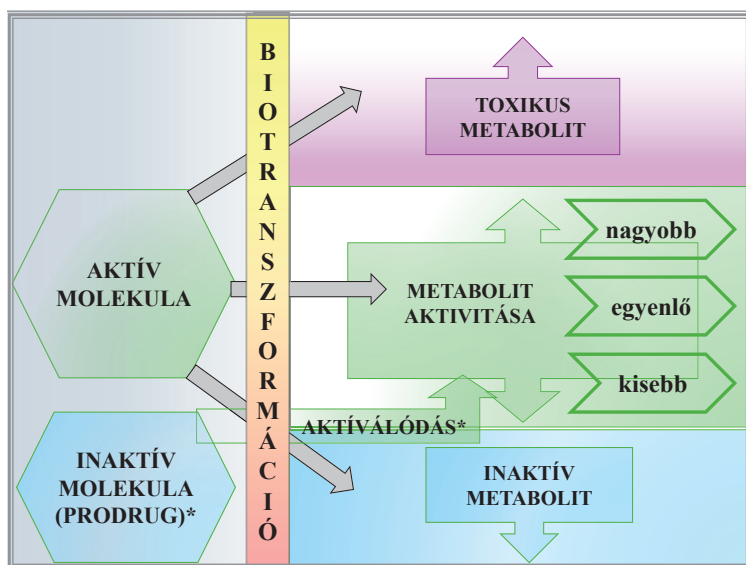
A gyógyszerlebomlás (gyógyszermetabolizmus, gyógyszerbiotranszfomáció) folyamata során a gyógyszerek a szervezetben belül olyan átalakításon mennek keresztül, amely során a legtöbb esetben vízzoldékonyabb vegyületekké alakulnak, így a szervezetből történő kiürülésük jobban lehetővé válik. A gyógyszermetabolizmus két fázisát különböztetjük meg. Az első fázisban a xenobiotikus vegyületekhez enzimreakciók során funkciós csoport vagy csoportok kötődnek vagy fedődnek fel. Az első fázis végére az anyamolekulából aktív vagy inaktív metabolit képződik. A második fázis során az első fázisban képződött metabolitokhoz konjugációs enzimek segítségével endogén szubsztrátok kötődnek, mely fokozza azok vízzoldékonyágát és a veséken keresztüli kiürülését. A gyógyszerhatóanyagok konjugátumai, kevés kivételtől (például morfin-6-glükuronid) eltekintve farmakológiai szempontból inaktívak. Azok a gyógyszerek, amelyek eleve vízzoldhatóak, a szervezetben nem, vagy csak kis hányadban metabolizálódnak. Változatlan formában ürülnek a fő kiválasztási útvonalak valamelyikén (lásd 7. fejezet) (35. és 36. ábrák).

A metabolizmus folyamata elsősorban a májban zajlik, a gyógyszermolekulák módosítását számos enzim katalizálja. A legtöbb metabolikus enzim a májban található, azonban ezek az enzimek jelen vannak más szövetekben is, mint a bélrendszer, tüdő, vesék, ezeknek a szervrendszereknek szintén jelentős szerepük van a gyógyszerek biotranszformációjában.



35. ábra

A gyógyszermetabolizmus folyamatábrája



36. ábra

A gyógyszermetabolizmus lehetséges hatásai a gyógyszerek farmakológiai aktivitására

A gyógyszermetabolizmusban részt vevő valamennyi enzim működését lehet indukálni, valamint gátolni. Az enzimgátlás lehet kompetitív, amely esetben mind az inhibitor, mind a szubsztrát ugyanahhoz a kötőhelyhez képes bekötni, tehát a két anyag verseng egymással a kötőhelyért. Nem kompetitív gátlás esetén az inhibitor kizárólag az enzim-szubsztrát komplexhez képes kötődni. Kevert típusú gátlás esetén az inhibitor mind a szabad enzimhez mind az enzim-szubsztrát komplexhez hozzá tud kapcsolódni. Továbbá, a gátlóhatás lehet reverzibilis vagy irreverzibilis. Irreverzibilis gátlás esetén az inhibitor molekula az enzim kötőhelyéhez kapcsolódik, majd azzal stabil komplexet képez, ezzel tartósan gátolva az enzim működését. A gyógyszermetabolizmus a farmakokinetika rendkívül összetett és kritikus lépése, amely meghatározza a gyógyszerek sorsát a szervezetben. Az I. és II. fázisú enzimek genetikai, fiziológiai és környezeti tényezők által befolyásolt kölcsönhatása határozza meg a farmakoterápia hatékonyságát és biztonságosságát. Ezen metabolikus utak megértése elengedhetetlen a gyógyszertervezés optimalizálásához, a gyógyszerkölcsönhatások előrejelzéséhez és a kezelések specifikus, adott beteghez való igazításához.

6.1. Fázis I reakciók

Az első fázisú reakciók során legtöbb esetben oxidáció, redukció vagy hidrolízis történhet. Ezeket a reakciókat számos enzim katalizálja beleértve a citokróm P450 oxidázt, flavin-mo-

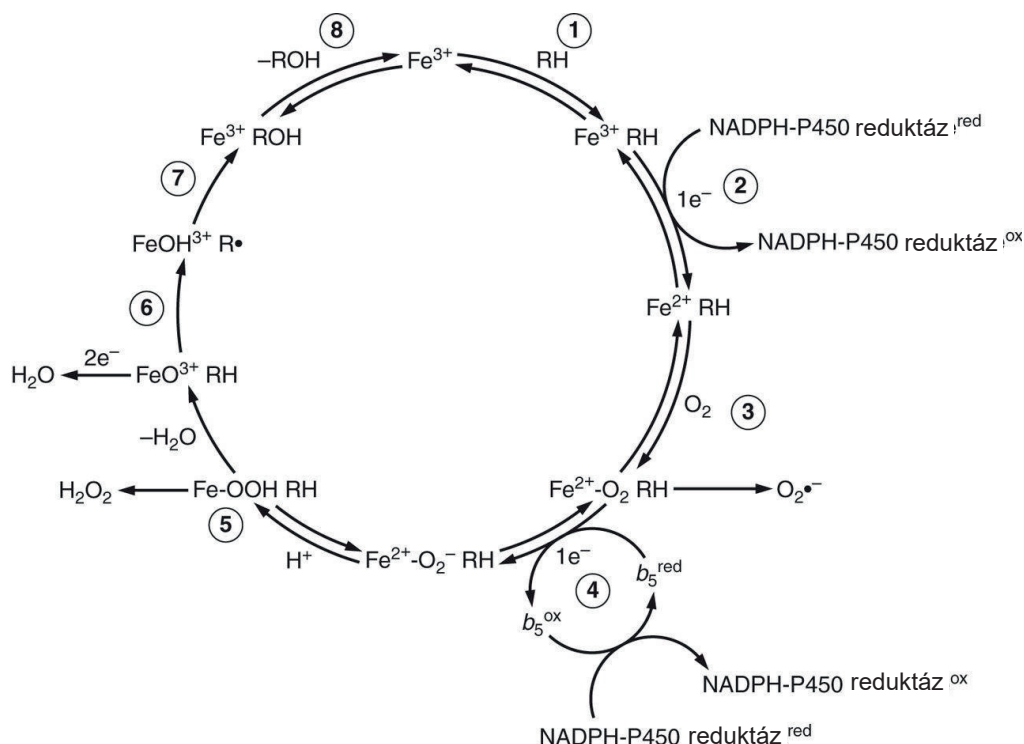
nooxigenázt, amin-oxidázt, xantin-oxidázt, nitroreduktázt, azoreduktázt, molibdén-hidroxilázt, epoxid-hidrolázt, észterázokat, alkohol-dehidrogenázt és aldehid-dehidrogenázt.

Citokróm P450 enzimek (CYP-ek)

A CYP450 enzimesalád a gyógyszermetabolizmus legfontosabb enzimescsoportja. Ezek az enzimek hem-tiolát tartalmú monooxygenázok, amelyek a szerves anyagok oxidációját katalizálják (Esteves 2021). A CYP enzimek sejten belüli helye a simafelszínű endoplazmatikus retikulum membránja. A CYP450 enzimesaládot rendkívül nagyszámú enzim alkotja, amelyek minden tagja egyedi spektrumú gyógyszerek biotranszformációját katalizálja, némi átfedéssel a szubsztrát specificitásokban. A CYP enzimek valamennyi fajban megtalálhatóak, a prokariótáktól az emlősökig minden faj egyedi enzimkészlettel rendelkezik. Gerinces szervezetekben a CYP450 enzimek elsődleges helye a máj, amely a legnagyobb specifikus enzimaktivitással és a legmagasabb teljes aktivitással rendelkezik, de ezen kívül különböző CYP450 formák expresszálódnak más szervekben és szövetekben is, mint például a vese, az emlő, a prosztata, a bőr és az orr nyálkahártyája, a nemi mirigyek, a méhlepény, az agy, a tüdő, a lép, a hasnyálmirigy és a gyomor-bél traktus. Az extrahepatikus metabolizmus egyik példája a propofol intravénás anesztetikum, amely jelentős mértékben hidroxilálódik a CYP enzimek által, illetve glükuronidálódik a tüdőszövetben (Kuipers et al., 1999). Továbbá fontos tudni, hogy a vékonybél CYP enzimek működésük során számos szájon át alkalmazott gyógyszer biológiai hasznosulását csökkentik, ennek mértéke elérheti akár az 50%-ot is, például a ciklosporin és a midazolám esetében (Xie et al., 2016). A gyógyszermetabolizmusban legmeghatározóbb CYP izoenzimek a CYP1-3 családokba tartoznak. Szerkezetüket tekintve a CYP450 enzimek tartalmaznak egy központi hem prosztetikus csoportot, amely megköti az oxigént, elősegítve egy oxigénatom átvitelét a szubsztráthoz (gyógyszerhez), míg a másik oxigénatom vízzé redukálódik. A következő ábra bemutatja a CYP enzimek által katalizált oxidációs reakciók általános sémáját (37. ábra).

A 37. ábráról leolvasható, hogy a folyamathoz szükség van kofaktor molekulára, ez a NADPH, amely az elektront biztosítja, valamint CYP450-reduktáz enzimre, amely a NADPH-t redukálja.

A CYP enzimek számos reakciótípust képesek katalizálni, ilyenek például; az alifás-, aromás-hidroxilezés, a N-, O-, S-dezalkilezés, a gyűrűzárás, a gyűrűhasítás, a karboxiláció, a dekarboxiláció, a transzamidáció, az izomerizáció, az azocsoportok, epoxidok, N-oxidok redukciója, valamint a hidrolitikus hasítás (20. táblázat).



37. ábra

A CYP450 enzimek katalitikus ciklusa (Dorokhov et al., 2015) alapján

A katalitikus ciklus lépései a következők:

1. Fe^{3+} -CYP450 megkötö a szubsztrátot (RH)
2. Fe^{3+} -CYP450-szubsztrát komplex redukálódik, az elektronátadást a NADPH-ról a NADPH-P450-reduktáz végzi.
3. Fe^{2+} -CYP450 komplex O_2 molekulát köt meg.
4. Fe^{2+} -szuperoxid-anion komplex keletkezik
5. Vas-peroxi-CYP komplexszé redukálódik, az elektront a NADPH-P450 reduktáz adja, és a citokróm-b5 szállítja. A peroxid heterolitikus hasadása vízkilépéssel.
6. Az aktivált oxigén a szubsztráthoz kötődik
7. Hidroxilált termék (ROH) kialakulása
8. A termék felszabadulása az enzim aktív helyéről.

Az egyes reakciók végén képződő metabolit lehet az anyamolekulával megegyezően aktív, kevésbé aktív vagy aktívabb, illetve számos esetben inaktív metabolit képződik. Néhány esetben a kiindulási molekulából toxikus metabolit képződik, ezeknek minden esetben klinikai jelentőségük van.

20. táblázat

A CYP450 enzimek által katalizált példareakciók

Reakciótípus	Anyamolekula	Képződő metabolit
C-hidroxiláció aromás szénatomon	Fenitoin	4'-hidroxi-fenitoin
C-hidroxiláció alifás szénatomon	Ibuprofen	2-hidroxi-ibuprofen
Epoxidáció	Karbamazepin	karbamazepin-10,11-epoxid
N-demetiláció	Diazepam	Nordiazepam
N-demetiláció	Teofillin	1-metilxantin
O-demetiláció	Dextrometorfán	Dextrorfán
O-demetiláció	Kodein	Morfin
Oxidatív deszulfurizáció	Tiopentál	Pentobarbitál
Dehidrogénezés	Paracetamol	N-acetil-p-benzokinon-imin

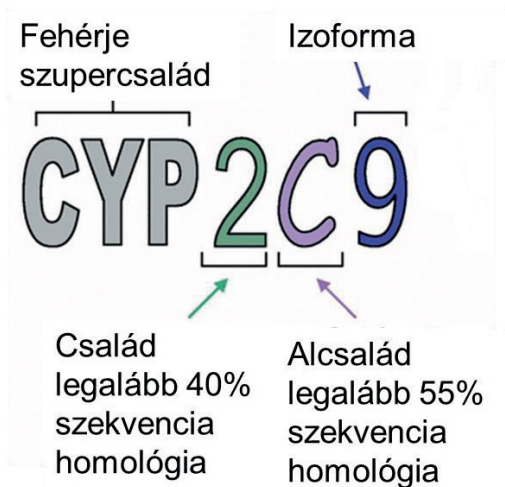
A CYP450 enzimes család számos enzimet tartalmaz, ezeket az enzimeket CYP izoformának azaz „fehérje variáns”-nak nevezzük. Az egyes izoenzimek viszonylag szűk szubsztrátspektrummal rendelkeznek, azonban egy szervezet teljes CYP enzimmérete rendkívül széles szubsztrátspektrummal bír, így szinte bármely molekula átalakítására képesek. Az egyes izoenzimek szubsztrátspecifitása között átfedés lehet, így egy molekulatípus módosítása egyszerre egy időben többféle enzim által akár eltérő reakcióval történhet. Megjegyzendő, hogy a CYP450 enzimek végzik az endogén szubsztrátok metabolizmusát is, bár a szervezet saját anyagainak átalakítását általában más izoenzimek végzik, mint a xenobiotikumok biotranszformációját, ugyanakkor a funkcióban átfedés lehet. Tehát bizonyos gyógyszerek befolyásolhatják az endogén molekulák anyagcseréjét. Továbbá, a CYP450 enzimeket különböző gyógyszerek és anyagok indukálhatják (növekedett expresszió vagy aktivitás) vagy gátolhatják (csökkent aktivitás) (23. táblázat). Az indukció a gyógyszerek plazmakoncentrációjának csökkenéséhez vezethet, ami potenciálisan csökkenti azok hatékonyságát, míg a gátlás a gyógyszer szintek és a toxicitás növekedéséhez vezethet. A CYP enzim induktorok elsősorban nem közvetlenül az enzim kötőhelyén fejtik ki hatásukat, hanem általában a transzkripció vagy a transláció folyamatára vannak serkentő hatással, így a folyamat végén többlet enzim képződik. A CYP enzim gátló anyagok általában az enzim kötőhelyén hatnak. Amennyiben az inhibitor molekula az enzim kötőhelyéhez képes

kötődni, akkor maga is szubsztrátja az enzimnek, azonban egy másik szubsztrát molekula lebomlását gátolja, ezért nevezzük inhibitornak. Bizonyos molekulák nagyobb affinitással képesek kötődni az enzimhez, mint más molekulák, így a nagyobb affinitással rendelkező molekula enzimgátlóként viselkedik.

A CYP enzimek aktivitását számos tényező befolyásolhatja, beleértve a genetikai polimorfizmusokat, a környezeti tényezőket, a gyógyszerek és más xenobiotikumok kölcsönhatásait, valamint az életmódbeli szokásokat. Például, a genetikai változékony-ságok bizonyos CYP enzimek aktivitásában befolyásolhatják egyénenként a gyógyszerek anyagcseréjét és hatékonyságát.

Fontos megjegyezni, hogy a CYP enzimek potenciálisan komplex kölcsönhatásokba léphetnek más gyógyszerekkel, amelyek befolyásolhatják a gyógyszer-anyagcserét és hatékonyságát. Ezért fontos, hogy az egészségügyi szakemberek figyelembe vegyék ezeket a kölcsönhatásokat a gyógyszeres kezelés során, és szükség esetén alkalmazzák a megfelelő dózismódosításokat vagy alternatív terápiás megközelítéseket.

A különböző fajokban eltérő CYP enzim izotípusok találhatók, a CYP450 enzimcsalád magában foglalja az élőlényekben található valamennyi izoenzimet. Az egyes izoenzyme elnevezése a CYP betűkből, ezt követően egy számból, egy betűből majd még egy számból áll, például, CYP3A6. Az első szám az enzimcsaládot jelöli 40%-os szekvenciahasonlóság alapján, a betű az alcsaládot jelöli, a szekvencia azonosság az alcsalád tagjain belül 55%, az utolsó szám az izoformát jelöli (38. ábra).



38. ábra

A CYP450 enzimcsalád nevezéktana

Az egyes fajokban különböző CYP izoenzimek fejeződnek ki (21. táblázat), azonban szubsztrátspektrumuk átfedésben van a fajok között. Az egyes izoenzimeknek viszonylag szűk a szubsztrátspektruma, azonban egy egyed teljes izoenzimkészlete széles szubsztrátspektrumot fed le. Az enzimes család szinte valamennyi metabolizálható endogén vagy exogén szubsztrát módosítására képes, számos különböző reakciót katalizál. A madarakban a legtöbb exogén szubsztrát átalakítását a CYP2C alcsalád végzi, míg ugyanezt a funkciót emlősökben a CYP3A alcsalád látja el.

21. táblázat

A gyógyszermetabolizmusban meghatározó citokróm P450 enzimek az egyes fajokban

Faj	Ember	Kutya	Macska	Házinyúl	Házi sertés
Izo-enzimek	CYP3A4/5	CYP3A12/26	CYP3A131/132	CYP3A6	CYP3A22/29/46
	CYP2E1	CYP2E1	CYP2E1/2	CYP2E1	CYP2E1
	CYP2C8/9	CYP2C21	CYP2C21/41	CYP2C16	CYP2C42
	CYP2A6	CYP2A13	CYP2A13	CYP2A11	CYP2A19
	CYP2B6	CYP2B11	CYP2B6	CYP2B4	CYP2B6B

Faj	Ló	Szarvas-marha	Juh	Kecske	Házi tyúk
Izo-enzimek	CYP3A94/95	CYP3A4/5	CYP3A24	CYP3A24	CYP3A80
	CYP2E1	CYP2E1	CYP2E1	CYP2E1	CYP2C23a/b
	CYP2C21/42	CYP2C18/19	CYP2C19	CYP2C18/19	CYP2C18
	CYP2A13	CYP2A13	CYP2A6	CYP2A13	
	CYP2B4	CYP2B6	CYP2B4	CYP2B4	

A CYP enzimek relatíve alacsony szubsztrátspecifitással rendelkeznek. Előfordul, hogy egy gyógyszermolekula biotranszformációját több alcsaládba tartozó enzim is képes katalizálni. Ilyen hatóanyag például a diklofenák, diazepam és a ketokonazol, amint azt a következő táblázat (22. táblázat) kutya izoenzimjeinek vonatkozásában bemutatja.

Az egyes enzimek aktivitását lehet erősíteni, valamint csökkenteni, az egyes gyógyszerek, amelyek ugyanannak a CYP enzimnek szubsztrátjai, egymás lebontását gátolják. A gátlóhatás legtöbb esetben az enzim kötőhelyén valósul meg, míg a serkentő

hatás nem a kötőhelyhez kötött, hanem a fehérje- vagy a génexpresszió serkentésének következménye, melyben sokszor különböző transzkripciós faktorok játszanak kiemelkedő szerepet. Bármely adott gyógyszer specifikusan indukálhatja az egyes CYP izoenzimeket vagy egy adott enzimsoportot.

22. táblázat

Néhány példa gyógyszereszubsztrát a kutya CYP450 izoenzimeken

CYP1A2	CYP3A12/26	CYP2C21	CYP2A13	CYP2B11	CYP2D15
Fenacetin	Dexametazon	Diklofenák	Fenacetin	Atipamezol	Celecoxib
Koffein	Diazepám	Ketokonazol		Diazepám	Dezipramin
Teofillin	Diklofenák	Midazolám		Diklofenák	Dextrometorfán
	Eritromicin			Ketamin	Imipramin
	Ketokonazol			Ketokonazol	Ketokonazol
	Midazolám			Medetomidin	Loperamid
				Midazolám	
				Mikonazol	
				Propofol	
				Temazepám	

Az egyes gyógyszerek által kiváltott indukció a gyógyszerkölsönhatások egyik legfontosabb forrása farmakológiai szempontból. Egy gyógyszer indukálhatja saját metabolizmusát, és más gyógyszerek lebomlása is felgyorsulhat az eredetileg indukált CYP enzim által. Néhány, a gyakorlatban is jelentős CYP-aktivitást gátló és CYP-aktivitást indukáló gyógyszerhatóanyagot a következő táblázat (23. táblázat) mutat be.

A CYP450 enzimaktivitás kompetitív vagy nem kompetitív gátlása más gyógyszerek vagy endogén szubsztrátok csökkent metabolizmusát eredményezheti. A kompetitív gátlás azt jelenti, hogy két anyag közvetlenül verseng az adott CYP enzim katalitikus helyéért. Nem kompetitív gátlásról akkor beszélünk, amikor a szubsztrátok a CYP fehérjék más részeihez kötődnek, ami konformációs változásokat eredményez. Az enzimgátlást számos általánosan használt gyógyszer okozhatja. A legmagasabb kockázat a gyógyszertoxicitás szempontjából az egyidejű gyógyszerhasználat során az olyan gátlószerekhez kapcsolódik, amelyek olyan reaktív metabolitok keletkezését idézik elő, amelyek visszafordíthatatlanul kötődhetnek az egyes CYP enzimekhez, és megszüntethetik azok működését (öngyilkos gátlás).

23. táblázat

Klinikailag jelentősebb CYP-enzim indukáló és gátló hatóanyagok

CYP család	Szubsztrát	Induktor vegyületek	Gátlószerek
CYP1	koffein teofillin paracetamol albendazol tiabendazol mebendazol	omeprazol füstölt, grillezett étel, dohányfüst, digoxin, indol-3-karbinol (káposzta, brokkoli)	ciprofloxacín fluvoxamin cimetidin aciklovir
CYP2	fenitoin, warfarin, omeprazol, diazepám, antidepresszánsok, β -blokkolók, halotán, paracetamol	fenobarbitál, rifampicin, etanol, isoniazid	terbinafin, flukonazol
CYP3	benzodiazepinek klaritromicin, eritromicin, szteroid hormonok, kodein, fentanil	fenobarbitál, fenitoin karbamazepin rifampicin dexametazon	azol gombaellenes szerek: ketokonazol, pleuromutilinek, makrolid antibiotikumok: eritromicin grapefruitlé: naringenin, bergamottin

Széles körben ismert, hogy a makrolid antibiotikumok képesek más gyógyszerek biotranszformációjával kölcsönhatásba lépni. A makrolidok képesek saját biotranszformációjukat indukálni, mely során nitrozoalkánok keletkeznek. A nitrozoalkánok ezt követően inaktív komplexeket képeznek a CYP enzimek vas régiójával, ami a CYP3A enzimek által közvetített katalitikus aktivitás gátlásához vezet. Ez az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek biotranszformációs sebességének csökkenéséhez vezet. A karbamazepinnel, ciklosporinnal és teofillinnel való gyógyszerkölcsönhatások a makrolid antibiotikumokkal leggyakrabban előforduló kölcsönhatások közé tartoznak.

Korábbi tanulmányokban, amelyek a makrolidok és pleuromutilin relatív CYP3A gátló hatékonyságát vizsgálták kecske és szarvasmarha mikroszomális frakcióiban, a tiamulin és a triacetil-oleandromicin hatékony CYP450 aktivitás gátlóknak bizonyultak. A tilozin-tartarát tipikus komplexképződést mutatott, és gyenge gátlónak bizonyult a CYP3 által katalizált tesztoszteron-hidroxilációban.

A tiamulin, amely egy pleuromutilin antibiotikum, főként a májban metabolizálódik, és CYP450-mediált toxikus kölcsönhatásokat okoz más hatóanyagokkal és takarmány adalékokkal, például az ionofór kokcidiosztatikumokkal és kémiai antioxidánsokkal. A brojlercsirkék és pulykák takarmányában alkalmazott ionofór antibiotikumok, elsősorban a monenzin vagy narazin esetében, a tiamulin egyidejű adagolása az ionofórok felhalmozódásához, következésképpen halálos mérgezéshez vezet, ami károsítja a májat és más szöveteket, és a madarak halálát okozza. Tehát az ionofór kokcidiosztatikumok és a pleuromutilin antibiotikumok együttes adása tilos, mivel az interakció következtében a terápiás adag alkalmazása letális toxicitáshoz vezet. Más gyógyszer-gyógyszer kölcsönhatásokat is megfigyeltek, például egyes tetraciklinekkel a tiamulin fokozott aktivitást mutatott, feltehetőleg a csökkent lebomlás miatt.

Flavin monooxygenázok (FMO-k)

Az FMO-k az I. fázisú enzimek egy másik csoportját alkotják, amelyek a gyógyszerek oxidációjában vesznek részt, különösen a nitrogént, ként vagy foszfort tartalmazókéban. A CYP450-tól eltérően az FMO-k nem igényelnek NADPH citokróm P450 reduktázt, hanem NADPH-ra és molekuláris oxigénre támaszkodnak az oxidációs reakciók katalizálásához. Az FMO-k olyan flavoproteinek, amelyek flavin-adenin-dinukleotid (FAD) kofaktort tartalmaznak. A CYP enzimekhez hasonlóan a sejten belül a SER membránon helyezkednek el. A FAD elengedhetetlen a monooxygenáz aktiváláshoz, ami jellemzően N-oxidok, S-oxidok és P-oxidok képződését eredményezi. Az FMO-k szubsztrátspecifitása szélesebb a CYP450-hez képest, de különösen fontosak az aminosavat tartalmazó gyógyszerek, valamint a tioétereket tartalmazó gyógyszerek metabolizmusában. Az FMO-k által katalizált gyógyszerek például a nikotin, morfin, atropin, klórpromazin, imipramin, metimazol, valamint a ranitidin. A citokróm P450-hez képest az FMO által metabolizált gyógyszerek kisebb valószínűséggel okoznak toxicitást és káros gyógyszer-gyógyszer kölcsönhatásokat, mivel az FMO fehérjék kevésbé vannak kitéve indukáló- vagy gátlóhatásnak (Başaran & Can Eke, 2017).

Monoamin-oxidázok (MAO-k)

A monoamin-oxidáz (MAO) család tagjai különféle aminoszubsztrátokat oxidálnak, beleértve a kis molekulájú monoaminokat és poliaminokat, valamint a fehérjékben lévő módosított aminosavakat. A MAO családba tartozó enzimek

FAD-kötő doménekkel rendelkeznek. A monoamin-oxidázok a külső mitokondriális membránban lokalizálódnak, két izoenzimjüket különítjük el, melyek a monoamin-oxidáz A (MAO-A) és a MAO-B (Gaweska & Fitzpatrick, 2011). A MAO-A és MAO-B primer, szekunder és tercier aminok, köztük számos neurotranszmitter oxidációját katalizálják a megfelelő iminekké; az oxidált termékeket nem enzimatikusan hidrolizálják aldehidekké vagy ketonokká. A MAO-A a szerotonint, a noradrenalin és az adrenalin dezaminálja, valamint az étrendi vazopresszorokat, például a tiramint, a MAO-B a dopamint, benzil-amint és a fenetil-amint dezaminálja.

Mivel az antidepresszáns gyógyszerek csoportjába tartozó MAO gátlókat (MAOI), ilyen például a szelegilin, a klinikai gyakorlatban is alkalmazzák ezért számos a MAO enzimet érintő gyógyszer interakcióról van tudomásunk. A MAOI hatóanyagok nem alkalmazhatók együtt triciklikus és egyéb antidepresszánsokkal, fájdalomcsillapítókkal, benzodiazepinokkal, barbiturátokkal, fenotiazinokkal, szimpatomimetikumokkal és serkentő gyógyszerekkel, továbbá linezolid antibiotikummal sem (Kumar et al., 2017).

Észterázok

Az észterázok katalizálják a gyógyszermolekulákon belüli észterkötések hidrolízisét, polárisabb metabolitokat hozva létre. Ezek az enzimek széles körben elterjedtek a szervezetben, különböző szövetekben vannak jelen, mint a máj, a vér és a gyomor-bél traktus. A fő észterázcsaládok közé tartoznak a karboxil-észterázok, kolinészterázok (például acetil-kolinészteráz) és paraoxonázok. A karboxilészterázok (CES) egy több génből álló családot foglalnak magukban, amelyek géntermékei számos szövet endoplazmatikus retikulumában (ER) lokalizálódnak. Ezek az enzimek hatékonyan katalizálják különféle észter- és amidtartalmú molekulák, valamint gyógyszerek (beleértve a prodrugokat) megfelelő szabad savakká történő hidrolízisét (Di, 2019). Részt vesznek különféle gyógyszerek, környezeti toxikus és rákkeltő anyagok méregtelenítésében vagy metabolikus aktiválásában. Kulcsfontosságúak a gyógyszer-anyagcserében, hidrolizálják az olyan gyógyszereket, mint az aszpirin és az előgyógyszereket (prodrug), mint az enalapril és a ramipril. Az észterázok úgy működnek, hogy egy vízmolekulát adnak át egy észterkötésen, ami alkohol és sav képződéséhez vezet. Ez a reakció jellemzően vízdékonyabb terméket eredményez, amely könnyen kiválasztódik.

Molibdén-tartalmú enzimek

A molibdén-tartalmú enzimek a xantin-oxidáz (XO), a szulfit-oxidáz (SOX), az aldehid-oxidáz (AO) é a mitokondriális amidoxim-redukáló komponens (mARC). Az első molibdéntartalmú oxidáló enzim, a xantin-oxidáz (XO) létfontosságú a purinok húgysavvá történő katalizálásában (Pacher et al., 2006). A XO ismert inhibitora az allopurinol, amelyet kutyaiban a leishmaniázis kezelésére alkalmaznak (Jesus et al., 2022). Az aldehid-oxidáz az elsődleges katalizátor az exo- és endogén eredetű N-heterociklusos vegyületek metabolizmusában. Az AO ismert gátlószere a cimetidin, amelyet gyomorfekély kezelésére alkalmaznak, ez a hatóanyag bizonyos CYP enzimek működését is gátolja (Dalvie & Di, 2019). A szulfit-oxidáz elengedhetetlen szerepet játszik a metionin (Met) és cisztein (Cys) aminosavak lebontásában. A legutóbb felfedezett molibdén-tartalmú gyógyszer-metabolizáló mARC nemcsak az N-hidroxilált prodrugokat képes aktiválni, hanem az alcsoportok N-OH kötéseinek beépülésén alapuló anyagokat is inaktíválja.

Egyéb enzimek

Az alkohol-dehidrogenázok (ADH-k) katalizálják az alkoholok dehidrogénezését, hogy aldehideket képezzenek. A karbonil-reduktázok (CR-ek) katalizálják a szekunder alkoholok dehidrogénezését ketonokká. Ezek az enzimek a fordított reakciókat is katalizálják az aldehidek (ADH-k) és a ketonok (CR-ek) alkoholokká redukálására (Schober et al., 2023). A xenobiotikus aldehideknek és ketonoknak nincs funkciós csoportja a II. fázisú gyógyszer-metabolizáló enzimek számára. Ezen xenobiotikumok redukciója során azonban bekerül a hidroxil funkciós csoport; ezért ezeket a metabolitokat a II. fázisú enzimek képesek tovább metabolizálni. Az aldehid-dehidrogenázok (ALDH-k) katalizálják az aldehidek karbonsavvá történő oxidációját, a létrejövő karboxil csoport bizonyos II. fázisú enzimek számára funkcionális csoportként szolgál.

6.2. Fázis II reakciók

A II. fázisú metabolizmus olyan konjugációs reakciókat foglal magában, amelyek során a gyógyszert vagy annak I. fázisú metabolitját endogén szubsztráttal kapcsolják, hogy tovább növeljék vízoldhatóságát. Ezeket a reakciókat transzferáz enzimek katalizálják.

lizálják, és magukban foglalják a glükuronidációt, szulfatálást, acetilezést, metilezést és glutation-konjugációt.

A gyógyszermetabolizmus második fázisának fontosabb reakció típusait az abban résztvevő enzimeket és néhány tipikus szubsztrát vegyületet a következő táblázat (24. táblázat) foglalja össze.

24. táblázat

Összefoglaló táblázat a gyógyszermetabolizmus II. fázisáról

Reakció	Enzim (Helyeződés)	Koszubsztrát	Szubsztrát
Glükuronid konjugáció	UDP-glükuronil-transzferáz (ER-membrán)	UDP-glükuronsav	OH-, COOH-: morfin, klóramfenikol, oxazepám, diklofenák, furoszemid
Szulfát-konjugáció	Szulfotranszferáz (citoszol)	3'-foszfoadenozin-5'-foszfoszulfát (PAPS)	OH-, COOH-: paracetamol, propofol, tiroxin
Glutation-konjugáció	Glutation-S-transzferáz (citoszol)	Glutation	Elektrofil C: epoxidok
Aminosav konjugáció	Acetil-CoA - szintetáz + aminosav-N-acetiltranszferáz (mitokondrium)	ATP + CoA + aminosav (glicin, glutamin, ornitin, arginin)	COOH-: szalicilsav, benzoésav, nikotinsav
Acetilezés	N-acetil-transzferáz (citoszol)	Acetil-CoA	NH ₂ :- szulfametoxazol, szulfametazin
Metiláció	Metiltranszferáz (citoszol)	S-adenozil-metionin	OH-, N-, SH-: hisztamin, nikotin

UDP-glükuronil-transzferázok (UGT)

Az UGT-k a legjelentősebb II. fázisú enzimek, amelyek számos gyógyszer, endogén szubsztrátok (például bilirubin) és I. fázisú metabolitok glükuronidációját katalizálják. Az UGT-k glükuronsav részt visznek át az uridin-difoszfat-glükuronsavból (UDP-GA) a gyógyszermolekulába. Ez a reakció vízben jól oldódó glükuronidokat termel, amelyek könnyen kiválasztódnak a vizelettel vagy az epével. Az UGT-k a sejtek endoplazmatikus retikulumában találhatók. Az UGT-k olyan gyógyszereket metabolizálnak, mint a morfium,

a klóramfenikol, diklofenák, furoszemid és bizonyos antipszichotikumok. A transzferázok közül a glükuronil-transzferáz az egyetlen, amelynek aktivitása szubsztátokkal fokozható.

Szulfotranszferázok (SULT)

A SULT-ok katalizálják egy szulfonilcsoport átvitelét az univerzális donor 3'-foszfo-adenozin-5'-foszfoszulfátról (PAPS) egy gyógyszermolekulára, szulfátkonjugátumot képezve. A SULT-ok részt vesznek a gyógyszerek, például a paracetamol, propofol, valamint az endogén vegyületek, például a hormonok (pl. tiroxin) és a neurotranszmitterek metabolizmusában (Vietri et al., 2000).

N-acetil-transzferázok (NAT-ok)

A NAT-ok felelősek a gyógyszerek, különösen az aromás amin- vagy hidrazincsoportokat tartalmazó gyógyszerek acetilezéséért. Két fő típusa van, a NAT1 és a NAT2, ahol a NAT2 polimorf módon fejeződik ki a populációban. A NAT-ok olyan gyógyszereket metabolizálnak, mint az izoniazid és a szulfonamidok. Érdekes módon a NAT enzimek teljesen hiányoznak a kutyákból, a kutyafélék nem rendelkeznek sem NAT1 sem NAT2 kódoló génnel (Trepanier et al., 1997). A macskafélékből a NAT2 kódoló gén hiányzik, így kizárólag NAT1 enzimmel rendelkeznek.

Metiltranszferázok

A metiltranszferázok katalizálják a metilcsoport átvitelét az S-adenozil-metioninről (SAM) a gyógyszermolekulára, ami metilált metabolitokhoz vezet. Ilyen például a katekol-O-metiltranszferáz (COMT), amely a katekolaminokat metilálja, és a tiopurin-metiltranszferáz (TPMT), amely a tiopurin gyógyszereket, például az azatioprint metabolizálja (Weinshilboum et al., 1999).

Glutation-S-transzferázok (GST)

A GST-k részt vesznek a gyógyszerek és toxikus elektrofilek konjugálásában a glutathionnal, egy tripeptiddel, amely antioxidánsként működik. A GST-k elősegítik a glutathion tiolcsoportjának nukleofil támadását a gyógyszerek elektrofil központjai ellen, méregtelenítve azokat és megkönnyítve kiválasztódásukat.

Aminosav konjugáció

Az aminosavkonjugáció a méregtelenítés legfontosabb módja, nemcsak sok xenobiotikus karbonsav, hanem az endogén savak esetében is. Az ilyen reakciókban a leggya-

koribb aminosav a glicin, prototipikus szubsztrátja pedig a benzoésav, pontosabban a benzil-CoA kofaktora. A folyamatban részt vevő enzimek az acetyl-CoA-szintetáz és az aminosav-N-acetyltransferáz. Az aminosavkonjugációs enzimek, elsősorban a máj és a vese mitokondriumaiban találhatók.

6.3. A gyógyszeranyagcserét befolyásoló tényezők

A gyógyszeranyagcserét számos tényező befolyásolhatja, beleértve a fajok közötti különbséget, a fajon belüli genetikai variabilitást, az életkort, a nemet, az étrendet, a betegségi állapotokat és a más gyógyszerekkel való kölcsönhatásokat.

Általánosságban elmondható, hogy a növényevő fajok xenobiotikum anyagcseréje általában gyorsabb, míg a húsevő fajoké lassabb (részleteket lásd 6.4 fejezetben). A gyógyszermetabolizáló enzimek genetikai különbségei, különösen a CYP450-ekben és a NAT-okban, az egyedek közötti gyógyszerválasz eltéréseihez vezethetnek. Például a CYP2D6 polimorfizmusai a gyógyszerek, például a kodein gyenge, közepes, kiterjedt vagy rendkívül gyors metabolizmusát eredményezhetik.

Az életkor jelentősen befolyásolhatja a gyógyszeranyagcserét, az újszülötteknél és az időseknél gyakran csökkent enzimaktivitás. Például a plazma észteráz aktivitás újszülött egyedekben nagyon alacsony. Hasonlóan alacsony a nagyon fiatal egyedekben esetében a CYP-enzim aktivitás és a glükuronil-transferáz aktivitás is. A hím és a nőivarú egyedek között is eltérések lehetnek a különböző enzimek kifejeződése és aktivitása között.

Bizonyos élelmiszerek, illetve környezeti szennyezőanyagok szintén befolyásolják az enzimek működését. A különböző betegségek, különösen a májbetegségek ronthatják a máj gyógyszer lebontó kapacitását, ami felhalmozódáshoz és potenciális toxicitáshoz vezethet. A vesekárosodás befolyásolja a különböző metabolitok eliminációját.

Több gyógyszer együttes alkalmazása esetén a különböző hatóanyagok ugyanazon metabolizáló enzimek kötőhelyéért versenyezhetnek, ami megváltozott anyagcseréhez vezet. Például két CYP3A4 által metabolizált gyógyszer egyidejű alkalmazása ahhoz vezethet, hogy az egyik gyógyszer gátolja a másik metabolizmusát, ami megnövekedett plazmaszintet eredményez.

6.4. A gyógyszerek lebomlásának állatfaji sajátosságai

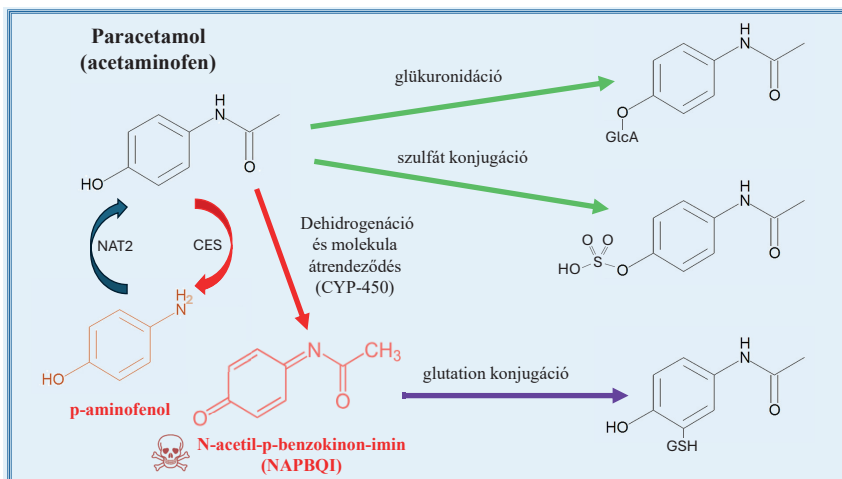
A gyógyszermetabolizmus folyamatában számos állatfaji sajátosság különíthető el. A célállatfajokban vizsgált készítmények biztonságosan alkalmazhatóak az adott fajba

tartozó betegekben, azonban olyan készítmények alkalmazása során, amely egy másik állatfajban vagy emberi alkalmazásra van engedélyezve az állatorvosoknak tisztában kell lenniük az esetleges, olykor súlyos mellékhatásokkal.

A madarak rendkívül érzékenyek számos NSAID gyógyszerrel szemben. Bizonyos országokban a szarvasmarhát nem fogyasztják, azonban ezeket az állatokat számos esetben diklofenákkal kezelték, majd tetemeiket dögevő madárfajok fogyasztották el. A keselyűk veseelégtelenségben pusztultak el néhány napon belül a diklofenákkal szennyezett szöveteknek való kitettség után, és a boncolás során kiterjedt zsigeri köszvényt találtak a szervezetükben (Oaks et al., 2004). Ez a diklofenák mérgezés az indiai és pakisztáni keselyűfajok populációinak jelentős kipusztulását okozta, amely majdnem teljes fajkihaláshoz vezetett több keselyűfaj esetében is (Becker, 2016). Hosszú ideig ennek a rendkívüli érzékenységnek az oka nem volt ismert. Azonban újabb vizsgálatok kimutatták, hogy az óvilági keselyűk érzékenysége a diklofenákra a CYP2C19 enzim hiányára vezethető vissza, ez az enzim képes a diklofenák átalakítására. Egy korai stop kodon jelenléte a keselyűk CYP2C19 génjében megakadályozza a gén funkcionális enzimmé történő transzlációját, ezáltal az óvilági keselyűk szervezetéből az NSAID-ok nulladrendű kinetika (lásd 8. fejezet 8.1 alfejezet) szerint eliminálódnak (Adawaren et al., 2024).

A paracetamol emberekben széleskörben alkalmazott láz- és fájdalomcsillapító, amely terápiás adagban alkalmazva kutyákban és különösen macskákban jelentős met-hemoglobinémiát és az eritrociták károsodását (Heinz testes vérszegénység) okozza. A paracetamol molekula a szervezetbe bekerülve egyszerre bomlik az UGT, CYP, SULT és CES enzimeken. Emberekben és számos más állatfajban az UGT-k dominanciája miatt nem okoz terápiás adagban mellékhatást. Amennyiben azonban paracetamol túladagolás történik, akkor a CYP enzimeken történő reakció során képződő rendkívül toxikus N-acetil-p-benzokinon-imin (NAPBQI) metabolit mennyisége megnő, amely akut májkárosodást idéz elő. A NAPBQI-t általában a glutation konjugáció méregteleníti, de ha a glutation készletek kimerülnek (túladagolást követően), a NAPBQI sejtkárosodást okoz. A paracetamol hepatotoxicitását általában a glutation prekursor N-acetilcisztein beadásával kezelik. A kutyákban és főként macskákban megfigyelhető methemoglobinémiát és a vele együtt járó Heinz testes anémiát egy másik metabolit a CES enzim által katalizált reakció során képződött para-aminofenol okozza, ez a molekula oxidálja a hemoglobint, így methemoglobin képződik (McConkey et al., 2009). A p-aminofenol molekulát a NAT2 enzim képes vissza acetilálni paracetamollá, azonban ez az enzim mind kutyában mind macskában hiányzik, így ezen fajok eritrocitáiban felhalmozódik a p-aminofenol. Ennek a metabolitnak az eltávolítása a szervezetből egyéb konjugációs

reakciók során a GST és a SULT segítségével történhet. A macskák még érzékenyebbek a paracetamol toxikózisra, mint a kutyák, mivel számos UGT hiányzik belőlük, beleértve az UGT1A6-ot és az UGT1A9-et (Court, 2013), amelyek nélkülözhetetlenek a paracetamol glükuronidációval történő hatékony eltávolításához (39. ábra).



39. ábra

A paracetamol (acetaminofen) biotranszformációjának ismert lépései

A paracetamol biotranszformációja során a glükuronid és szulfát konjugáció (zöld nyíllal jelzett lépések) hiányos működése következtében toxikus metabolitok képződnek (piros nyíllal jelzett lépések). (További részleteket lásd a szövegben.)

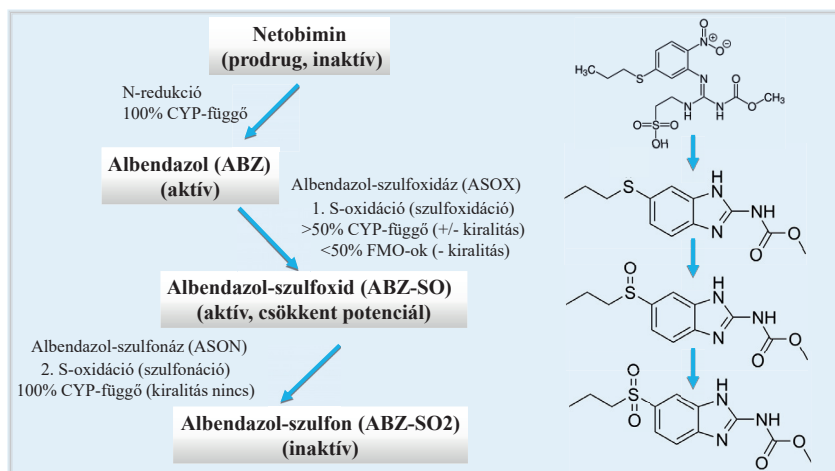
Az UGT enzimek részleges hiánya miatt a macskákban a glükuronidációs reakciók rendkívül lassan mennek végbe. Számos NSAID hatóanyaggal, mint például diklofenák, ibuprofen, aszpirin, szembeni túlérzékenységük részben erre vezethető vissza.

Általánosságban igaz, hogy a nyulak és a kecskék nagyobb CYP alap enzimaktivitással rendelkeznek, mint a többi állatfaj. Ennek oka arra vezethető vissza, hogy mind a nyulak mind a kecskék hajlamosak magas alkaloid tartalmú növényeket fogyasztani. A gyorsabb testidegen anyag lebontó képesség evolúciós előnyt jelent ezeknek a növényevő fajoknak, hiszen a véletlenszerűen elfogyasztott mérgező növények toxikus hatásaira kevésbé érzékenyek.

A metabolikus enzimek működésében fellépő különbségek lehetnek nem csak a fajok között, de egy fajon belül az egyes fajták, vérvonalak között is. Az állatorvosok, illetve az agár kutya fajták tenyésztői számára már régóta ismert tény volt, hogy az ezen fajtákhoz tartozó egyedek nehezebben térnek magukhoz bizonyos anesztetikumok alkalmazását követően, mint például a tiopentál és a propofol. Kezdetben feltételezték, hogy ez az

érzékenység az agár kutyafajták természetesen alacsony testzsírtartalmának a következménye, ami korlátozhatja a lipofil érzéstelenítő szerek agyból a perifériás zsírszövetekbe történő újraeloszlását, és késlelteti a tudat visszatérését. Azonban farmakokinetikai vizsgálatok kimutatták, hogy a tiopental, a tiamilál és a propofol eliminációja lassabb agarakban, mint a keverék kutyákban. Amikor CYP induktort, fenobarbitált adtak az agár egyedeknek a tiopental gyorsabban kiürült a szervezetükből, és hamarabb felébredtek az altatásból. Mindezek arra utalnak, hogy a CYP enzimek jelentős szerepet játszanak ezeknek a gyógyszereknek a lebontásában, és valószínűsíthetően az agár fajtákban egy (vagy több) CYP enzim hiányzik. A propofol lebontásában a propofol-4-hidroxilációnak van jelentősége, kimutatták, hogy az agár máj mikroszóma propofol-4-hidroxiláz aktivitása alacsonyabb, mint a beagle máj mikroszómaé. A kutya CYP2B11 az egyik enzim, amely propofol-4-hidroxiláz aktivitással rendelkezik, és bár az agár kutyák CYP2B11 génjében nem találtak mutációt, továbbá a génről átiródott mRNS mennyisége is megegyezett a többi kutyafajtánál mért mennyiséggel, ugyanakkor az agarakban csökkent CYP2B11 fehérjemennyiséget mértek (Martinez et al., 2020).

Az albendazol a szulfid típusú benzimidazolok csoportjába tartozó belső paraziták elleni szer, amelyet kérődzőkben gyakran használnak, mert viszonylag biztonságos hatóanyag és széles féregellenes spektruma van. Szájon át történt beadását követően a felszívódása korlátozott, a biológiai hasznosulása mintegy 10%. A felszívódott hányad májban több lépésben metabolizálódik (40. ábra).



40. ábra

Az albendazol biotranszformációja

(További részleteket lásd a szövegben)

Az albendazol biotranszformációjának első fázisban oxidáció következik be a kénatomon (szulfoxidáció). Az így képződött metabolit az albendazol-szulfoxid aktív, féregellenes hatású, bár a potenciálja kisebb, mint az anyamolekuláé. Ezt az első oxidációs metabolikus lépést CYP- és FMO- enzimek katalizálják. A szulfoxid metabolit egy további, második oxidációs lépésben albendazol szulfonná-alakul (szulfonáció). Ez a metabolit féregellenes hatás szempontjából inaktív molekula (Marques et al., 2002). Az epével a bélcsatornába jutó albendazol-szulfon molekulák a bélbaktériumok enzimjeinek redukáló hatása következtében visszaalakulhatnak albendazol-szulfoxiddá és albendazzollá is. Ezek a molekulák újra felszívódhatnak és ezáltal klinikai szempontból kedvezően, elnyújtottá válik a féregellenes kezelés hatása (first-pass hatás, lásd még 4. fejezet 4.2 alfejezet). Az albendazol a szervezetben is képződhet netobimin (prodrug) kezelést követően CYP-ek katalizálta N-redukció révén.

A kérődzők közül az albendazol szulfoxidáz enzim aktivitása tehenekben nagyobb, juhokban kisebb. Emiatt a tehenekben a dózis nagyobb 10-12 mg/ttkg, szemben a juhokéval, ahol az érték 7,5-10 mg/ttkg. Ez a tény azért fontos, mert a rendszertanilag közelálló fajok esetében a kisebb testtömegű és ezért relatíve nagyobb testfelülettel bíró élőlények esetében jellemző módon nagyobb a gyógyszer eliminációs aktivitás. Ennek következtében jellemzően a kisebb testtömegű fajok esetében kell testtömeg kilogrammra vonatkoztatva a nagyobb adagot alkalmazni (McKellar et al., 1995).

Rövid áttekintés

A gyógyszerlebomlás (gyógyszermetabolizmus, gyógyszerbiotranszfomáció) folyamata során a gyógyszerek a szervezeten belül olyan átalakításon mennek keresztül, amely során a legtöbb esetben vízdékonyabb vegyületekké alakulnak, amely elősegíti a szervezetből történő kiürülésüket.

Az első fázisú reakciók során legtöbb esetben oxidáció, redukció vagy hidrolízis történhet.

A CYP450 enzimcsaládot rendkívül nagyszámú enzim alkotja, amelyek minden tagja egyedi spektrumú gyógyszerek biotranszformációját katalizálja, némi átfedéssel a szubsztrát specifitásokban.

Több gyógyszer együttes alkalmazása esetén a különböző hatóanyagok ugyanazon metabolizáló enzimek kötőhelyéért versenyezhetnek, ami megváltozott biotranszformációhoz vezet.

A tiamulin főként a májban metabolizálódik, és CYP450-mediált toxikus kölcsönhatásokat okoz más anyagokkal, például kokcidiosztatikumokkal, mint az ionofór antibiotikumok, elsősorban a monenzin vagy narazin esetében, ami az ionofórok felhalmozódásához, következésképpen halálos mérgezéshez vezet.

A növényevő fajok xenobiotikum anyagcseréje általában gyorsabb, míg a húsevő fajoké lassabb.

A II. fázisú metabolizmus olyan konjugációs reakciókat foglal magában, amelyek során a gyógyszert vagy annak I. fázisú metabolitját endogén szubsztráttal kapcsolják, hogy tovább növeljék vízdékonyságát.

Részben a gátolt lebomlás miatt a madarak rendkívül érzékenyek számos NSAID gyógyszerrel szemben, amelyek következtében súlyos urikózis alakul ki.

A paracetamol kutyákban és főként macskákban methemoglobinémiát és a vele együtt járó Heinz testes anémiát okoz.

A metabolikus enzimek működésében fellépő különbségek lehetnek nem csak a fajok között, de egy fajon belül az egyes fajták, érvonalak között is.

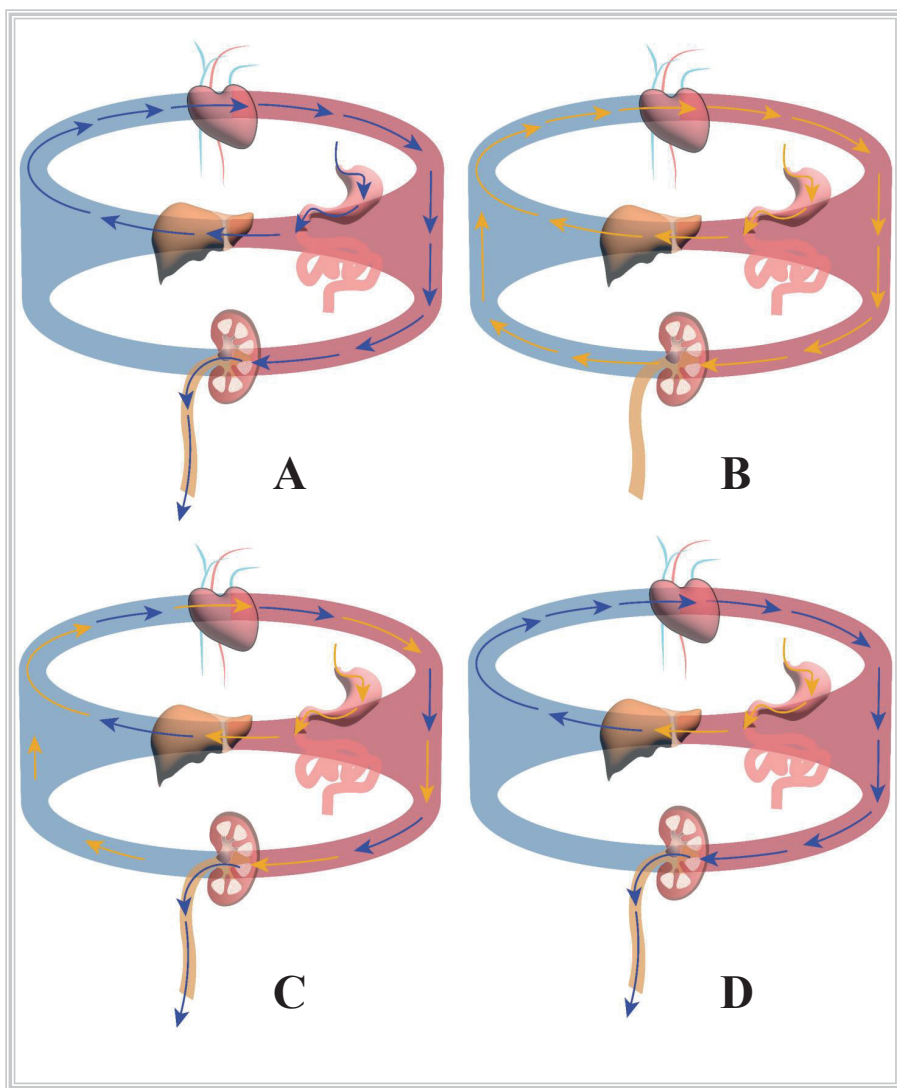
7. A gyógyszerek kiürülése a szervezetből (excretio)

A gyógyszerelimináció a farmakokinetikai folyamatok utolsó fontos lépése, ami a szervezetből a gyógyszerek kiválasztását és végleges eltávolítását jelenti. Az eliminációs folyamatok magukba foglalják a szervezetben végbemenő mindazon eseményeket, amelyek a hatóanyagok koncentrációjának a szervezet plazmavízterében történő, általában visszafordíthatatlan csökkenését idézik elő. A lehetséges eliminációs utak közé tartozik a kiválasztás (exkréció), a metabolizmus és néhány ritka esetben a szöveti raktározás (tartós depozit képződés, lásd 5. fejezet). Az elimináció fázisában kezdetben vízben jobban oldódó metabolitok képződnek (lásd 6. fejezet) és ezeket, valamint az eleve hidrofil jellegű anyamolekula hányadot a kiválasztás során a különböző szervek (például vese, máj, tüdő, nyál-, verejték- és emlőmirigyek) szekréciós folyamatok segítségével eltávolítják a szervezetből (41. ábra). Ez a folyamat határozza meg azt, hogy mennyi idő alatt ürül ki egy adott gyógyszer a beadást követően, és milyen módon történik az eltávolítás. A kiválasztás (exkréció) leggyakrabban a vesén keresztül történik, de számos hatóanyag kiürülésében más eliminációs útvonalak is, például az epén át a máj vagy a tüdő is fontos szereppel bírnak. A hatóanyag/metabolit molekulamérete meghatározó a kiválasztás szempontjából. A 300-500 Da vagy kisebb molekulák főleg vesén át, a 850 Da vagy nagyobbak szinte mindig az epén át eliminálódnak (Riviere & Papich, 2018).

7.1. A gyógyszerek kiválasztása a veséssel

A gyógyszerek és metabolitjaik tekintetében leggyakoribb eliminációs út a vese, amelyen keresztül kiválasztódnak és a vizelettel együtt távoznak a szervezetből, azaz kiválasztódnak (exkréció) és véglegesen kiürülnek. A vesén keresztüli kiválasztás két legfontosabb mechanizmusa a glomeruláris filtráció és a tubuláris szekréció. E mellett a vese tubulusaiban tubuláris visszaszívódás (reabszorpció) is zajlik (42. ábra) (Dhondt et al., 2020).

A **glomeruláris filtráció** a Bowmann-tokban történik, amely körülveszi a relatíve nagy pórusokkal rendelkező kapillárisok halmazát. Ezek falán, valamint a bazális membránon a víz és az abban oldott, kis molekulatömegű anyagok szabadon átjutnak. Filtráció révén a nem illékony, alapvetően vízdékony, kis molekulatömegű ($M_w < 500$ Da) gyógyszer-molekulák és metabolitjaik akadálymentesen választódnak ki a vesén keresztül. Ez a kiválasztási út nem, vagy csak korlátozottan áll rendelkezésre a nagyobb molekulák számára.



41. ábra

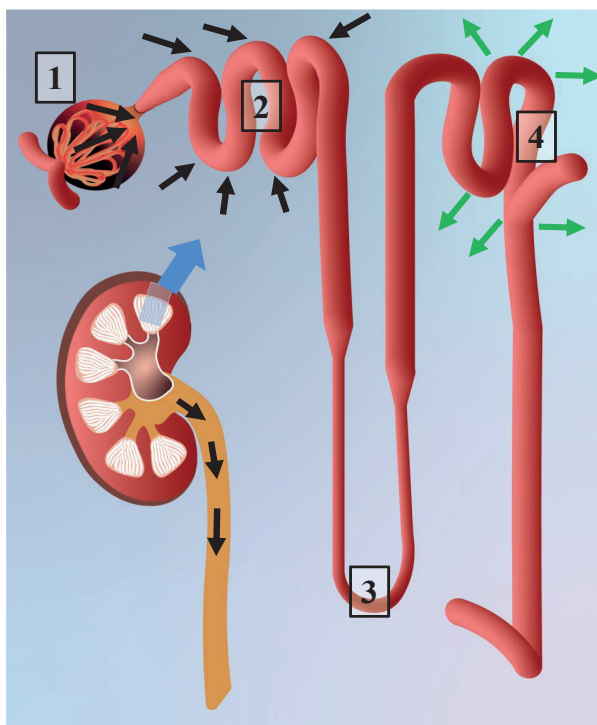
A hidrofil és lipofil gyógyszerek eliminációja a szervezetből

A hidrofil molekulákat a kék, a lipofileket a sárga nyilak reprezentálják.

A. A hidrofil vegyületek gyorsan, és metabolizáció nélkül eliminálódnak

B. A lipofil vegyületek biotranszformáció hiányában nem, vagy csak nagyon lassan eliminálódnak

C. és D. A lassan, illetve gyorsabban lebomló vegyületek a biotranszformációjuk alapján lassabban (C) vagy gyorsabban (D) képesek eliminálódni.



42. ábra

A nephron felépítésének egyszerűsített ábrázolása és az egyes részek szerepe a gyógyszerek kiválasztásában

1. Bowman tok a glomerulussal (artériás hajszálér gomolyag), a gyógyszerek passzív filtrációjának helyszíne
2. Elsődleges (proximális) kanyarulat csatorna (tubulus contortus proximalis), a gyógyszerek aktív exkréciójának helyszíne
3. Henle kacs (tubulus rectus proximalis, tubulus intermedius, tubulus rectus distalis), a gyógyszerek exkréciójában nincs lényeges szerepe
4. Másodlagos (disztális) kanyarulat csatorna (tubulus contortus distalis) és a vese gyűjtőcsatorna (tubulus renalis colligens), a gyógyszerek reabszorpciójának helyszíne (többségében passzív transportmechanizmus révén)

A fekete nyilak a gyógyszerhatóanyagok és metabolitok kiválasztását mutatják a vizeletelvezető rendszer irányába, míg a zöld nyilak a visszaszívódást a szövetek irányába (részleteket lásd a szövegben).

A **tubuláris szekréció** során a gyógyszermolekulák az érpályából transzcelluláris úton a hámsejteken át a tubulus lumenébe kerülnek. Ez a folyamat aktív transzporttal, ritkábban passzív diffúzióval is létrejöhet. Az aktív tubuláris szekréció nagy kapacitású,

nagyobb mennyiségű hatóanyagot és metabolitot juttat a vizeletbe, mint a glomeruláris filtráció. A transzporterek szubsztrátjai ionos, vízdékony vegyületek. A transzportfehérjék a proximális tubulus sejtjeinek bazolaterális és apikális membránjában is megtalálhatóak. Számos gyógyszerhatóanyag kiválasztása során két transzporter együttműködve távolítja el az adott hatóanyagot a szervezethez (pl. fexofenadin, adefovir). Az uptake-transzporterek (OAT: *organic anion transporters* – szerves anion transzporterek, OCT: *organic cation transporters* – szerves kation transzporterek) végzik a hatóanyagoknak a vérből a tubuláris sejtbe történő bejuttatását. Az efflux-transzporterek (MATE: *multidrug and toxin extrusion protein* - több gyógyszert és mérgeanyagot kipumpáló fehérje, ABC-transzporterek, közéjük tartoznak az MRP: *multidrug resistance-associated protein family* – több gyógyszerrel szembeni rezisztenciával összefüggő fehérjecsalád,) pedig a tubuláris sejtből a tubulus lumenébe szállítják a molekulákat. Az OAT transzporterek általában az MRP transzporterekkel működnek együtt, míg az OCT2 transzporter a MATE1 fehérjével (Nigam et al., 2015).

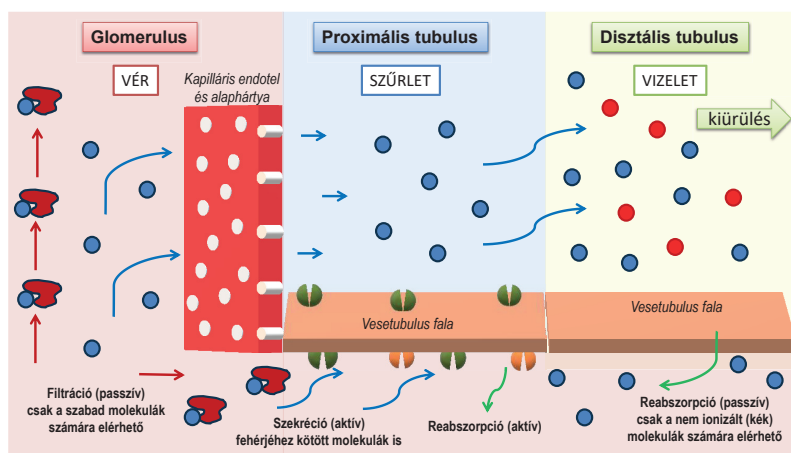
A tubuláris exkréció során az együtt alkalmazott (egyszerre beadott) hatóanyag esetében versengés alakulhat ki a szállító fehérjék kötőhelyeiért, ami interakcióhoz vezethet. A következő táblázat (25. táblázat) néhány ismert interakciót és annak következményét mutatja be (Taft, 2009).

25. táblázat

Gyógyszer-gyógyszer transzporter interakciók a vesében

Transzporter	Hatóanyag	Gátlóanyag	Interakció hatása
OAT (organic anion transporter)	Penicillin-G	Probenecid	Penicillin hosszabb hatásidő
	Metotrexát	NSAID-ok	Metotrexát toxicitás, megnövekedett koncentráció miatt
	Furoszemid	Probenecid	Furoszemid csökkent diuretikus aktivitás
OCT (organic cation transporter)	Lamivudin	Trimetoprim	Lamivudin megnövekedett plazmaexpozíció
	Prokainamid	Cimetidin	Prokainamid toxicitás, megnövekedett koncentráció miatt
	Metformin	Cimetidin	metformin megnövekedett plazmaexpozíció
ABCB1	Digoxin	Kinidin	Digoxin toxicitás, megnövekedett koncentráció miatt

A gyógyszerhatóanyagok passzív diffúzió révén **reabszorbeálódhatnak a vese tubulusokban**. Bár a gyakorlati jelentősége kicsi, megemlítendő, hogy a gyógyszerek aktívan transzporterek segítségével is reabszorbeálódhatnak a proximális tubulusokban. A Henle-kacs területén és a disztális tubulusban nagymértékű vízvisszaszívás történik az érpályába, amely koncentrálja a filtrátumot. A gyógyszerek szintje a vizeletben nagyobb lesz, mint a vérplazmában. Így az oldott vegyületek számára a tubulus lumenéből az érpálya felé mutató koncentrációgradiens alakul ki. Ennek következtében a lipidoldékony, nem ionizált molekulák passzív diffúzióval visszajutnak a szisztémás keringésbe. A vizelet pH-ja egyaránt lehet semleges, savas vagy lúgos, ezért a gyógyszerek a pKa értéküktől függően különböző arányban kerülnek visszaszívásra alkalmas formába. A vizelet pH-ja nagymértékben függ a táplálkozástól, más gyógyszerek, anyagok adásától, betegségtől stb. A vizelet pH megváltoztatásával a gyenge savas, illetve bázikus hatóanyagok kiválasztását tudjuk befolyásolni. Például nátrium-hidrogén-karbonát adása lúgosítja a vizeletet. Hatására az acetil-szalicilsav ionossá válik, egyben lipidoldékonysága csökken, ugyanakkor exkréciós sebessége növekszik. A különböző állatfajok esetében a vizelet egyaránt lehet savas (húsevők) vagy lúgos (növényevők). Ennek jelentőségét a későbbiekben a 7.9 alfejezet ismerteti. A veséken át történő gyógyszerkiválasztás fázisait és az azok során jellemző transzportmechanizmusok részleteit a következő ábra (43. ábra) foglalja össze.



43. ábra

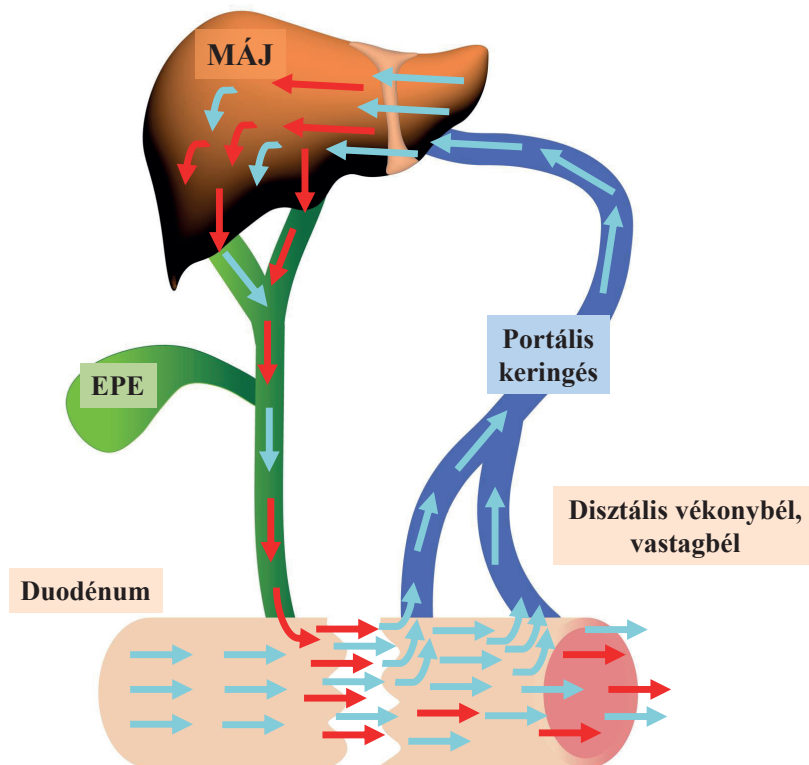
Vesén át történő gyógyszerkiválasztás és kiürülés folyamatábrája és az egyes fázisokra jellemző transzportmechanizmusok

A piros nyilak a fehérjéhez kötött gyógyszermolekulák vérben történő mozgását, a kék a filtrációs vagy szekréciós folyamatokat, a zöldek pedig a reabszorpciót mutatják.

7.2. A gyógyszerek kiválasztása az epével

A hatóanyagok orális beadást követően a gyomor-bélcsatornából felszívódva a portális keringéssel közvetlenül a májba jutnak. Emellett az egyéb módon beadott és felszívódott hatóanyagok is nagy arányban jutnak a májszövetbe, a szerv nagy filtrációs rátája következtében (lásd korábban 4. és 5. fejezet). A gyógyszerek koncentrálnak az epében és kiválasztódnak a bélbe. A molekulák gyakran nem eredeti állapotukban, hanem metabolitjaik formájában kerülnek kiválasztásra. A hatóanyagok glükuronidos konjugátuma például nagy arányban ürül az epével. Előfordul, hogy ugyanannak a hatóanyagnak az anyamolekulája a vizelettel, metabolitja az epével ürül, például ilyen hatóanyag az atropin. A mérsékelt bázikus hatóanyagok gyakran ürülnek az epével. A szerves anionok és szerves kationok aktív transzporttal jutnak az epébe. A folyamatban azokhoz hasonló hordozórendszerek vesznek részt, mint a vesetubulusban történő kiválasztás során. A szállító rendszer nem szelektív, ezért a hasonló elektromos töltésű ionok versenyeznek ugyanazon szállítási mechanizmusokért. A szerves kationok transzportja a szerves anionokéhoz képest kisebb. A pH semleges vegyületek külön hordozórendszer útján ürülnek. Ez a harmadik hordozórendszer ivarfüggő, és a szteroidok, valamint azokhoz hasonló molekulák epébe történő aktív transzportjában tölt be szerepet. Ellentétben a vesébe zajló kiválasztással, azok a gyógyszerek, amelyek egyszerre mind poláris, mind apoláris tulajdonságokkal bírnak, előnyösebben ürülnek az epével. Az epével kiválasztott gyógyszerek általában a bélrendszeren keresztül a bélsárral fognak véglegesen eltávozni a szervezetből. Az epével történő kiválasztódást befolyásoló tényezők közé tartoznak: a gyógyszer jellemzői (kémiai szerkezet, polaritás és molekulaméret), a szinuszos plazmamembránon és a csatornácák membránjain való transzport, a biotranszformáció és az intrahepatikus epevezetésekből való esetleges reabszorpció. Amikor a hatóanyagok az epével nagy koncentrációban ürülnek a duodénium üregébe, a továbbiakban reabszorbeálódhatnak a belekből. A bél lumenébe jutott gyógyszermetabolitok eljutnak a vékonybelek további szakaszaiba, illetve a vastagbélbe. Az ott lévő nagy számú mikroba és egyéb enzimek hatására visszaalakulhatnak az eredeti gyógyszermolekulává. Tipikus példaként a glükuronsavas konjugátum hidrolízissel történő újraaktiválódását említhetjük, de lehetséges például oxidáció vagy redukció révén is gyógyszer molekula visszaalakulás. Az így ismét aktívvá vált gyógyszerhatóanyag hányad újrahasznosulhat. Ezt a folyamatot enterohepatikus körforgásnak nevezzük (44. ábra). A folyamat intenzitása függ minden olyan faktortól, amelyek egyébként is hatnak a gyógyszerek farmakokinetikái

sajátosságaira, úgy, mint a faj, az életkor, egyes betegségek, az élettani állapot stb. Az enterohepatikus recirkuláció jelentős hatással lehet a gyógyszerek farmakokinetikai paramétereire. A biológiai hasznosulás növekedhet, mivel az epében kiválasztódó gyógyszer másodlagos forrásként szolgál a gyógyszer felszívódásához.

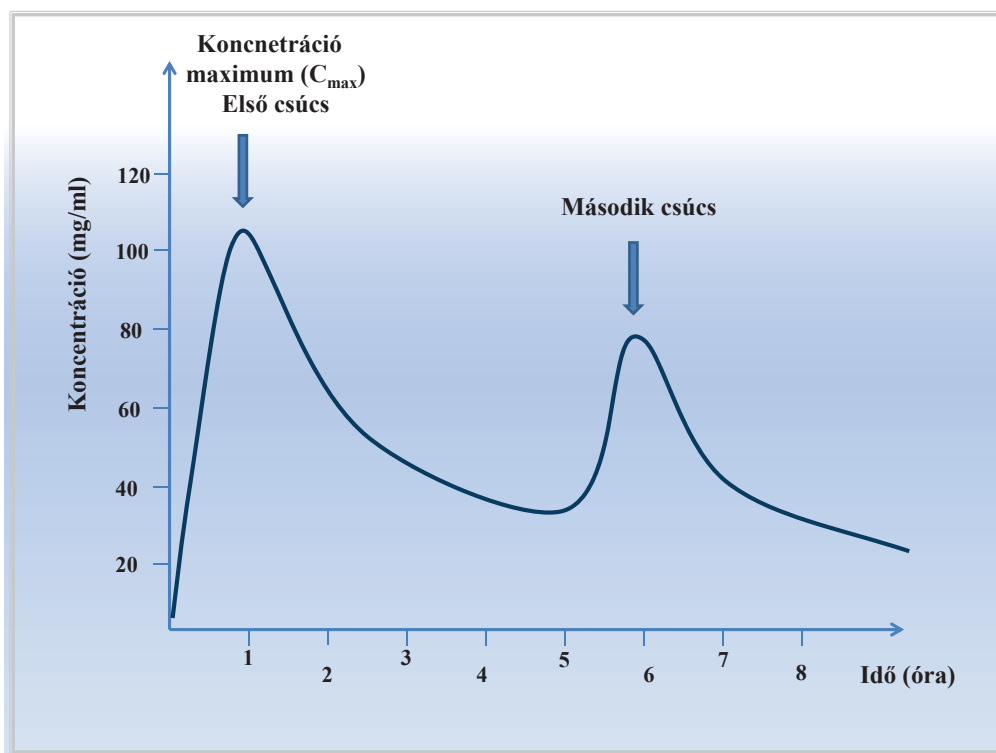


44. ábra

Az enterohepatikus körforgás folyamata

A máj által a duodénumba kiválasztott hatóanyagok és vízdékony metabolitok, konjugátumok (piros nyilak) az alsóbb bélszakaszokba kerülve a bélmikrobiota enzimatisuk aktivitásának hatására visszaalakulnak lipidoldékony vegyületekké (kék nyilak). Ennek a hányadnak az ismételt felszívódását nevezik a gyógyszerek enterohepatikus körforgásnak. A metabolitok túlságosan hidrofílek, ezért nem képesek újra felszívódni.

Az enterohepatikus recirkuláció következtében csökkenhet a gyógyszer szervezetből történő kiürülésének sebessége. Ezek a tényezők jelentős hatással lehetnek a gyógyszerek klinikai hatékonyságára vagy biztonságosságára. A recirkuláció bizonyos esetekben olyan intenzív lehet, hogy a plazmakoncentráció időbeni lefutását ábrázoló görbén akár kettős csúcs megjelenése is előfordul (45. ábra).



45. ábra

Kettős koncentráció maximumot (csúcskoncentrációt) mutató farmakokinetikai görbe

A kettős csúcs az egy alkalommal történt gyógyszerbeadást követően egy második felszívódási fázis meglétére utal. Megjelenése jellemző intenzív enterohepatikus recirkuláció esetén, de a koprofágia révén a bélsárral újra felvett hatóanyag következtében is kialakulhat. (További részletek a 4. fejezet 4.3 alfejezet és a 7. fejezet 7.3 alfejezetben)

A recirkuláció tartós, egyenletes plazmaszintet eredményezhet (például NSAID-ok; szulindák), de a kettős csúcs növelheti a gyógyszerhatóanyagok toxicitását (Roberts et al., 2002). A következő táblázat (26. táblázat) az enterohepatikus recirkuláció szempontjából klinikailag jelentősebb hatóanyagokat mutatja be.

26. táblázat

**Példák az enterohepatikus recirkuláció szempontjából
fontosabb gyógyszerhatóanyagokra**

Hatóanyag	Csoport	Hatóanyag	Csoport
Amiodaron	benzofurán	Morfin	opioid
Ampicillin	aminopenicillin	Novobiocin	aminokumarin
Cefixim	cefalosporin (3. gen.)	Ösztadiol	szteroid
Cefazolin	cefalosporin (1. gen.)	Petidin	opioid
Klindamicin	linkózamid	Pivampicillin	aminopenicilin
Diazepam	benzodiazepin	Rifampicin	rifamicin
Digoxin	digitális glikozid	Spironolakton	szteroid
Fenitoin	hidantoin	Szulfametoxazol	szulfonamid
Doxiciklin	tetraciklin	Szulindák	aril-alkánsav
Glibenklamid	szulfonilurea	Szulbaktám	béta-laktám
Imipramin	TCA	Tiamfenikol	amfenikolok
Lorazepám	benzodiazepin	Tolfenaminsav	antranilsavak
Metotrexát	diaminopirimidin	Troglitazon	tiazolidin-dion
Metronidazol	nitroimidazol	Warfarin	kumarinok

gen.= generáció; TCA=triciklikus antidepresszáns

7.3. A gyógyszerek kiválasztása a bélsárral

Egyes szájon át adott gyógyszerek (például neomicin, kolisztin) nem, vagy csak elenyészően kis arányban hasznosulnak, ezért változatlan formában ürülnek a bélsárral. A máj által az epén át kiválasztott hatóanyagmolekulák és azok metabolitjai szintén a bélsárral ürülnek véglegesen. A bélsárral ürülnek továbbá azok a hatóanyag maradványok is, amelyeket a szervezet ugyan átalakított, és esetleg a bélbaktériumok enzimjeinek hatására visszaalakultak az eredeti hatóanyaggá, de már nem szívódtak fel újra. A koprofágia révén bizonyos fajok (például kutya, csirke, nyúl) esetében a bélsárral már kiürített gyógyszer újra felvételre kerül és felszívódik a gyomor-bélcsatornából. Ennek következtében a plazmakoncentráció időbeni lefutását ábrázoló görbén akár kettős csúcs megjelenése is lehetséges (lásd még 4. fejezet 4.3 alfejezet és 7. fejezet 7.2 alfejezet is).

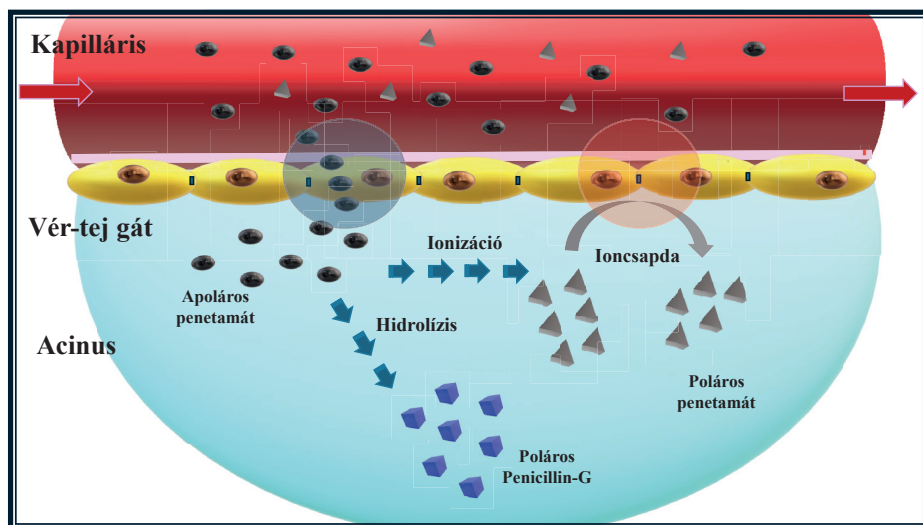
7.4. A gyógyszerek kiválasztása a légutakon/tüdőn át

Néhány gyógyszer a tüdőn keresztül a kilélegzett levegő segítségével is kiválasztódik. A légutak nagy felszíne, a bronchiolusok és az alveolusok egyrétegű hámja és a nagy perfúziós ráta elősegíti a folyamatot, ami a passzív diffúzió szabályait követve megy végbe. Az aktív transzport ennél a kiválasztási útnál nem jellemző. Az inhalációs anesztetikumok (például izoflurán, szveoflurán) és számos szerves oldószer (pl. alkohol, éter) fő eliminációs útja a tüdőn keresztüli kiválasztás. Ezen kívül illékony anyagok (például illóolajok) is képesek a tüdőn át ürülni. A légzési térfogat és/vagy a tüdőkeringés sebességének változása alapvetően megváltoztathatja a hatóanyagok tüdőn keresztüli eliminációját.

7.5. A gyógyszerek kiválasztása a tejjel

Amikor az anyaállatokat gyógyszerrel kezelik, egyes gyógyszerek átjuthatnak az anyatejbe. Az átjutás számos hatóanyag részére a vér-tej gát miatt korlátozott (lásd 5. fejezet). A hatóanyagok anyatejbe történő kiválasztása egyrészt passzív diffúzióval történik, amely hajtóereje a plazma és az anyatej közötti pH különbség, valamint ismertek aktív transzporttal kiválasztódó vegyületek is. Mivel az anyatej kémhatása alacsonyabb ($\text{pH}=7,0$) mint a plazma kémhatása ($\text{pH}=7,45$), a gyenge bázisos karakterű hatóanyagok felhalmozódnak és magasabb koncentrációt érnek el az anyatejben. Az anyatejbe kiválasztott hatóanyagok fehérjéhez kötődhetnek, a lipidoldékony vegyületek a zsírfázisban, a vízóldékony vegyületek a vizes közegben jelennek meg. Néhány hatóanyag, amely kiválasztódik az anyatejbe, például a koffein, atropin, morfin, digitálisz glikozidok, orális antikoagulánsok, teofillin, antihisztaminok és szulfonamidok. Állatorvosi szempontból fontosak azok az antibiotikumok, amelyek képesek intramuszkuláris beadást követően a tejjel kiválasztódni. A penetamát vagy a marbofloxacin hatóanyagú injekciók izomba történő beadást követően megfelelő ideig hatékony antibakteriális szintet érnek el a tejben. Ezeknek az antibiotikumoknak az injekciós készítményei ezért az érzékeny kórokozók okozta heveny bakteriális tőgygyulladás kezelésére is engedélyezettek.

A penicillin származékok többségében hidrofil vegyületek. Közülük a penetamát-hidrojodid (benzilpenicillin-dietilaminoetil-észter-hidrojodid) az egyetlen, amely nagyobb koncentrációban is képes átjutni a vér-tej gáton és viszonylag nagy koncentrációt tud elérni a tejmirigyekben. Ennek magyarázata, hogy a mirigyek üregében lévő tejben a molekulák ionizálttá válnak és nem képesek visszaáramlani a vérplazma irányába (46. ábra).



46. ábra

A penetamát-hidrojodid felhalmozódása a tejtermelő tehének tejmirigyében

A nem ionizált penetamát lipofil jellegénél fogva passzív diffúzióval át tud lépni a vér-tej gáton. A folyamat a koncentrációgrádiens irányában zajlik. A tejmirigy üregében a tej pH-ján az ionizált molekulák száma megnő (ioncsapda jelenség lásd 3. fejezet 3.1 alfejezet), továbbá hidrolízis révén a penetamát molekulák nagyrészt bezilpenicillinné alakulnak, amely hidrofíl karaktere miatt a barrieren át nem képes visszajutni a vérbe.

A tejbe kiválasztódó hatóanyagok bekerülnek a tejjel táplált utódok gasztrointesztinális rendszerébe, ahonnan felszívódnak a szisztémás keringésbe és akár mellékhatást vagy toxicitást is okozhatnak. A szopós életkorú állatok bélcsatornájába az anyatejjel bejutott antibiotikum szermaradvány az egészséges bél mikrobióta károsodását idézheti elő. A tejből a belekbe viszonylag kis koncentrációban bejutó antimikrobás hatóanyagok elősegíthetik a rezisztens kórokozók szelekcióját és a rezisztencia terjedését. További gondot jelent, hogy a tejben megjelenő gyógyszerek és származékaik szermaradványt idézhetnek elő az élelmiszertermelés céljára tartott tejelő állatok tejében és az abból előállított termékekben. Ezért az ilyen egyedek kezelését követően, a vonatkozó jogszabályokban meghatározott élelmezés-egészségügyi várakozási időt kell betartani.

7.6. További gyógyszerkiválasztási utak

Bár normál körülmények között nem számottevő a mennyiség, a **gyógyszerek bőrön keresztül is kiválasztódnak**. A kiválasztás történhet a bőr verejékmirigyei, faggyúmi-

rigyei és a szőrtüszők révén egyaránt. Egyes hatóanyagok esetében (például amitriptilin, klomipramin, karbamazepin) a verejtékben mérhető hatóanyag szintek nagyságrendje elérheti a vérplazmában lévő átlagos szinteket, annak akár negyede, ötöde is lehet (Zlateva et al., 2007). A kiválasztódás legintenzívebb azokban a fajokban, amelyek képesek izzadni. A bőrön keresztüli kiválasztás verejtékezést kiváltó, lokális hiperémiát előidéző vegyületekkel fokozható. Ilyen vegyületek: kapszaicin, koffein, aszpirin és illóolajok. A faggyúmirigyek révén történő gyógyszerkiválasztás jelenlegi ismereteink alapján kisebb jelentőségű (Peng et al., 2014; Taft, 2009). A fipronil és a piriproxifen társállatokon alkalmazott, GABAA-receptor gátló hatású külső paraziták (bolha, kullancs) ellenes hatóanyagok. A bőrön, rácséppentő oldatként alkalmazva feldúsulnak a faggyúmirigyekben és a szőrtüszőkben egyaránt, ami az inszekticid, akaricid és repellens hatásuk alapját képezi (Arisov et al., 2019). A bőrön át kiválasztott gyógyszerhatóanyagok beépülhetnek a szőrzetbe. Versenylovakban illegálisan, dopping céljára adott hatóanyagok az alkalmazást követően alacsony (ppb, ng/g) koncentrációban akár fél év elteltével is kimutathatók a sörényből, vagy a farokszőrzetből, mivel ezek a szőrtípusok hosszabb ideig nőnek, nem váltódnak gyorsan (Wong et al., 2018).

A már említetteken kívül a nyálmirigyek révén a **nyállal is történhet gyógyszerkiválasztás**. Az orális gyógyszeralkalmazástól függetlenül, a nyálba kiválasztott vegyületek jellegzetes „gyógyszeríz” okoznak a szájban. Macskákban ez intenzív, nehezen múló nyálzást és a nyál habzását váltja ki (cat foaming). A macska a neofób állatfajok közé tartozik (lásd még 4. fejezet 4.2 alfejezet). Nehezen fogadja az új dolgokat, például a gyógyszerek kellemetlen ízét, szagát, ami számos hatóanyag vagy az azokból előállított gyógyszerkészítmény sajátossága. A rossz íz mellett, sokszor a megismételt gyógyszeralkalmazás során, az olfaktorikus ingerek hatására már a gyógyszer szagától is létre jön a nyálzás (47. ábra). Ilyenkor az állat gyakran megpróbál ellenállni a további kezelésnek. Eközben súlyos sérüléseket okozhat a kezelést végző és az abban segédkező személynek is.



47. ábra

Gyógyszeres kezelés okozta nyálzás macskában

A gyógyszerek szájon át történő beadásakor gyakori, de az injekciók hatóanyaga (pl. metamizol) a nyállal kiválasztódva szintén kiválthatja a reakciót. A szájüreg alapos átöblítése vízzel csökkentheti, esetleg meg is szüntetheti a tünetet.

7.7. Gyógyszerek clearance-e

A clearance a gyógyszer szisztémás keringésből való visszafordíthatatlan eliminációjának hatékonyságát írja le. A clearance rövid meghatározása, az egységnyi idő alatt a gyógyszertől megtisztított vérplazma térfogata. Egy másik megközelítés szerint a clearance egy arányossági állandó, amely leírja a gyógyszerhatóanyag adott időpontban mért eliminációs sebessége (időegységenként ürülő mennyisége) és az adott biológiai közegben mért koncentrációja közötti összefüggést. A clearance-t úgy is meghatározhatjuk, hogy az a hipotetikus vérplazma vagy szérum (egyéb biológiai folyadék) térfogat, amelyből a gyógyszer egységnyi idő alatt teljesen és visszafordíthatatlanul kiürül (Mehvar, 2018).

Fontos szempont, hogy a gyógyszer clearance és az elimináció bár összetartozó fogalmak, de nem tekinthetők egymás szinonimájának. Az eliminációt úgy definiálhatjuk, mint adott időtartam alatt meghatározott gyógyszer mennyiség visszafordíthatatlan eltávolítása a szervezetből, a clearance pedig mint időegység alatt a gyógyszertől megtisztított folyadék mennyisége. A clearance egy független elsődleges farmakokinetikai paraméter, amely, bár összefügg vele, de nem a gyógyszer eliminációjának a mértéke. A fenti meghatározásoknak megfelelően az előbbi, a clearance egy elméleti vérplazma térfogat, amely adott időegység alatt megtisztul a gyógyszertől (l/óra vagy ml/perc), olyan érték, amely nincs közvetlen összefüggésben a gyógyszer dózisával vagy a koncentrációjával. Utóbbi fogalom az eliminációs ráta az időegység alatt a szervezetből eliminált hatóanyag mennyisége (mg/óra). Ugyanazon gyógyszer eliminációs rátája és clearance-e eltérő lehet. Elsőrendű kinetikában az eliminációs ráta arányos a dózissal. Minél nagyobb a dózis, annál nagyobb az elimináció. A clearance értéke azonban dózisfüggetlen marad. Az alábbi képlet az eliminációs ráta és a clearance kapcsolatát mutatja be (lásd még 8. és 9. fejezet).

Eliminációs ráta = Koncentráció a vérplazmában (C_p) × Clearance

$$\text{mg/óra} = \text{mg/l} \times \text{l/óra}$$

A teljes test (Cl_B) vagy szisztémás clearance (Cl_S), az összes clearance összege, ami az elimináció folyamatában részt vevő szervek clearance-éből adódik össze. Elméletben egyszerűen kiszámolható az alábbi képlettel.

$$Cl_B = Cl_R + Cl_H + Cl_E$$

Ahol Cl_R a renális (vese) clearance, Cl_H a hepatikus (máj) clearance és a Cl_E az egyéb szervekben történő clearance.

A legfontosabb clearance értékek a renális és a hepatikus clearance, mivel a vese és a máj felelősek az eliminációs folyamatok 90%-ért.

Egy meghatározott szerv clearance értéke a szerven átfolyó plazmamennyiség és a szerv eliminációs hatékonyságának függvénye. A gyakorlatban, kísérleti körülmények között a Cl_B és a Cl_R határozható meg legkönnyebben. A vese esetében a szervi clearance az alábbi képlet segítségével, mérés útján nyert adatok alapján számítható ki. Ahol a C_u a hatóanyag vizeletben mért koncentrációja, a V a vizelet térfogata és a C_p a gyógyszer plazmakoncentrációja.

$$Cl_R = \frac{C_u \times V}{C_p}$$

A vese clearance megállapítása ennél az összefüggésnél tehát a valós koncentrációk és vizelettérfogat mérésével történik.

A Cl_R meghatározásához használt fenti egyenlet az alábbiak szerint módosul, abban az esetben, ha a hatóanyag a mérések alapján részben a plazmafehérjéhez kötött (lásd 5. fejezet) állapotban van.

$$Cl_R = \frac{C_u \times V}{(1-P) \times C_p}$$

Ahol, a P a hatóanyag fehérjéhez kötött hányadát jelenti.

A máj clearance értéke nagymértékben függ a májsejtek metabolizáló képességétől, ami a belső clearance (intrinsic clearance – Cl_{int}) segítségével számszerűsíthető. A Cl_{int} értékének meghatározása alábbi módon lehetséges.

$$Cl_{int} = \frac{V_{max}}{K_M}$$

Ahol, a V_{max} az enzimreakció maximális sebessége és a K_M a Michaelis-Menten állandó.

A máj belső clearance értékének (Cl_{int}) és a szerv perfúziós rátájának (Q_H) ismeretében kiszámolható a hepatikus clearance (Cl_H) értéke az adott gyógyszerhatóanyag vonatkozásában. Ennek képlete a következő.

$$Cl_H = Q_H \times \frac{P_u \times Cl_{int}}{Q_H + P_u \times Cl_{int}}$$

Ahol, P_u a hatóanyag szabad, plazmafehérjéhez nemkötött frakciója.

A teljes test clearance (Cl_B) értéke a gyakorlat számára viszonylag egyszerű módon kiszámítható az ismert és/vagy farmakokinetikai elemzéssel meghatározott farmakokinetikai paraméterek alkalmazásával. Ezeket a kinetikai értékeket a gyógyszerkoncentrációnak a vérplazmában történő időbeni változása alapján, tehát ténylegesen megmért gyógyszer szintek segítségével határozzák meg (részleteket lásd a 8. fejezetben). A teljes test clearance számítása az alábbi egyenletek egyikével lehetséges.

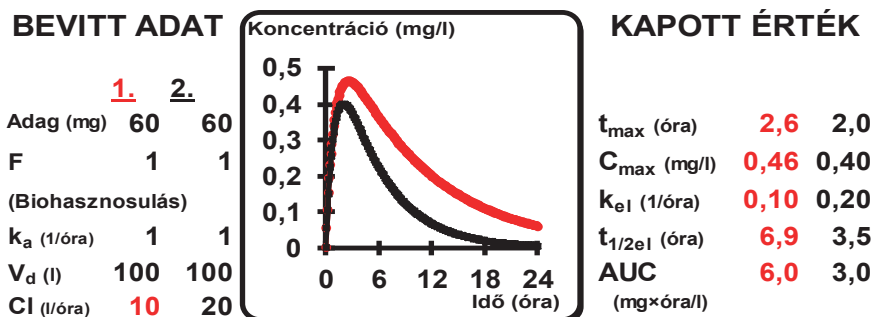
$$Cl_B = \frac{D}{AUC}$$

ahol a D a gyógyszer dózisa, az AUC a plazma vs. koncentráció görbe alatti terület

$$\text{vagy} \quad Cl_B = V_d \times k_{el} \quad \left| \quad k_{el} = \frac{\ln 2}{t_{1/2el}} \right.$$

ahol, a V_d a látszólagos megoszlási térfogat, a k_{el} a gyógyszerkiürülés sebességi együtthatója. (Továbbá, a $t_{1/2el}$ az elimináció felezési ideje és $\ln 2 = 0,69315$.)

A második összefüggésből következtethető, hogy amennyiben a megoszlási térfogat változatlan, az eliminációs konstans értékének csökkenésével (azaz az eliminációs felezési idő növekedésével) arányosan csökken a clearance értéke. Ezt a jelenséget gyakran tapasztaljuk a kiválasztásban és a gyógyszermetabolizmusban fontos szerepet játszó szervek, a vese vagy a máj csökkent működésekor például betegség, idős életkor, gyógyszerinterakciók hatására. A változás a klinikai gyakorlatban hatással lesz a gyógyszerdiszpozíciót és kiürülést reprezentáló szinte összes farmakokinetikai paraméterre (48. ábra).



48. ábra

A clearance értékének és a fontosabb farmakokinetikai paraméterek változásának összefüggése (a megváltozott értékek piros színnel jelölve)

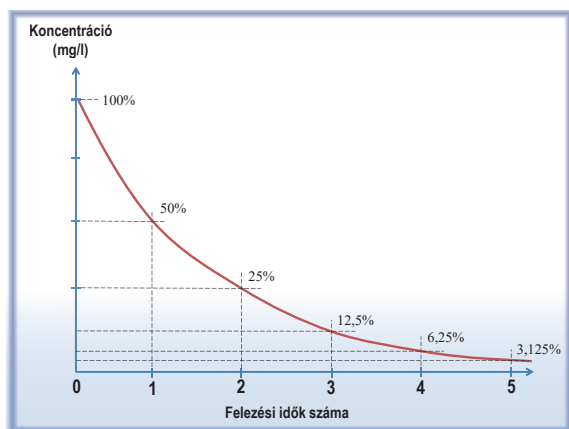
A clearance értékének ötven százalékos csökkentése nem csak az eliminációs felezési időt és az AUC-t növeli meg mintegy a kétszeresére, de megnöveli a maximális plazmakoncentrációt, valamint meghosszabbítja a felszívódási fázist.

Bizonyos élettani és egyéb hatásokra (életkor, takarmányozás, másik gyógyszer együttes adása stb.) a máj és a további gyógyszerlebontásban szerepet játszó szervek/szövetek gyógyszerlebontó hatása fokozódhat (enzimindukció lásd 6. fejezet). Ilyenkor éppen az ellenkező hatást fogjuk tapasztalni. A megnövekedett eliminációs konstans és a rövidebb eliminációs felezési idő esetében nagyobb lesz a clearance értéke. Tehát megnő az a hipotetikus plazmatérfogat, ami meghatározott egységnyi időtartam alatt teljesen megtisztul a gyógyszertől.

7.8. Eliminációs felezési idő és átlagos tartózkodási idő

Az eliminációs felezési idő ($t_{1/2el}$) és az átlagos tartózkodási idő (*mean residence time* – MRT) a gyógyszerek eliminációs folyamatát leíró, annak időtartamát megjelenítő két további fontos farmakokinetikai érték.

A definíció szerint az eliminációs felezési idő (vagy más néven félidő) alatt azt az időtartamot értjük, amely alatt a hatóanyag szintje a megelőző időpontban mért érték felére csökken (Andrade, 2022; Holford, 2016). Mivel a gyógyszerek kiürülése az esetek zömében elsőrendű (exponenciális) egyenlettel írható le, a matematikai összefüggés alapján azonos időtartam alatt az eredeti szint mindig azonos arányban csökken. Ennek köszönhetően bár a felezési idő állandó, az ürülő hatóanyag mennyisége folyamatosan csökken, mégpedig mindig a felére. Az alkalmazott matematikai összefüggés alapján, elvben a gyógyszer szint soha nem lesz nulla. Bár a gyakorlatban ez nem így van, elméletben a kiürülési görbe a végtelenben találkozik az x-tengellyel. Az elmondottak alapján továbbá az is megállapítható, hogy a gyógyszer beadását követően öt felezési idő elteltével a gyógyszerhatóanyag közel 97%-a eliminálódik a szervezetből (49. ábra).



49. ábra

A gyógyszerhatóanyagok kiürülése a szervezetből állandó eliminációs felezési időtartam (elsőrendű kinetika) esetében

Az eliminációs felezési időt elsőrendű kinetikai folyamat esetében legegyszerűbben úgy számolhatjuk ki, ha $\ln 2$ értékét (0,693) elosztjuk az eliminációs sebességi együtthatóval, rekeszes farmakokinetikai modell esetében a k_{el} -vel, nem rekeszes elemzésnél k_{λ} -val (Sobol & Bialer, 2004) (részleteket lásd 8. fejezet).

Fontos megjegyezni, hogy a gyógyszerek eliminációja, bár sokkal ritkábban, de történhet nulladrendű kinetikával is (lásd 8. fejezet, 8.1 alfejezet). Ilyenkor egy időegység alatt mindig azonos mennyiségű hatóanyag fog eltávozni a szervezetből. Az ürített mennyiségek meghatározott egységnyi idő alatt azonosak, például 10 mg minden órában, de a felezési idő hossza folyamatosan csökken. Ennél a példánál maradva, ha a kezdeti gyógyszer szint a vérplazmában 100 mg, az első felezési idő, amely alatt a gyógyszer szint a felére csökken 5 óra. ($5 \times 10 \text{ mg} = 50 \text{ mg}$). A következő felezési idő már csak két és fél óra lesz ($2,5 \times 10 \text{ mg} = 25 \text{ mg}$), és így tovább. Az eliminációs felezési idő kiszámításának módszere az alkalmazott farmakokinetikai modelltől is függ (részleteket lásd 8. fejezet).

Az átlagos tartózkodási idő (más szavakkal átlagos benntartózkodási idő) (MRT) azt az időtartamot reprezentálja, amely alatt a szervezetbe beadott hatóanyagmolekulák 63,2%-a eliminálódik a szervezetből. Másik definíció szerint az MRT az az időtartam, amit a gyógyszer molekulák a beadást követően átlagosan a szervezetben töltenek (Plusquellec & Houin, 1993). Ezt a definíciót véve alapul, az MRT értékét elvben úgy lehetne megállapítani, ha ismernénk minden egyes hatóanyagmolekula szervezetben való tartózkodásának időtartamát, ahogy az alábbi példa szemlélteti.

Ez alapján az MRT az egyes molekulák benntartózkodási idő értékeinek az átlaga. Ennél a megközelítésnél előbb meg kellene mérni molekulánként az időtartamot, ami a gyakorlatban nem megvalósítható. Ezért az átlagos tartózkodási idő kiszámítását más matematikai módszerrel végzik. Elsőrendű kinetika esetében, egyszeri intravénás alkalmazást követően az MRT értéke egyenlő az eliminációs konstans (k_{el}) reciprokával (Sobol & Bialer, 2004). A gyakorlatban az MRT értékét gyakran úgy számolják ki, hogy az első pillanat görbe alatti terület (*area under the first moment curve* - AUMC) értéket osztják a koncentráció–

Molekula sorszáma	Benntartózkodás időtartama (óra)
1.	5
2.	3
3.	5
4.	2
5.	4
6.	3
7.	4
8.	6
9.	5
10.	4
MRT	4 óra

idő görbe alatti terület (*area under curve* - AUC) értékével (Banakar, 1986). Az AUC jelentőségét a gyógyszerek biológiai hasznosulásával kapcsolatban egy korábbi fejezet már ismertette (lásd 4. fejezet 4.1 alfejezet). Az AUMC és AUC értelmezését és meghatározásuk módszerét a továbbiakban még a 8. fejezet mutatja be.

7.9. A gyógyszerek kiürülésének állatfaji sajátosságai

A vizelet pH értéke az egyes állatfajok esetében eltérő. Ennek elsődleges oka az etetett takarmányok eltérő összetétele, jellege. A húsevő fajok (kutya, macska, vadászgörény) vizeletének pH értéke alacsonyabb, inkább savas kémhatású (5,5-6,8), a növényevőké (kérődzők) lúgosabb (pH 7,2-8,0), míg a sertés esetében közel semleges (nagyon enyhén savas vagy lúgos). A lovak a vizeletének pH értéke viszonylag tág határok között változhat. Nyugalomban, legeltetett állatok esetében lúgos (8,0-8,5), de intenzív mozgítás, verseny hatására savas is lehet. A vizelet pH értékének jelentős hatása van a könnyen ionizálódó gyógyszerek és metabolitjaik vizelettel történő ürülésére. Bázikus molekulák a savas kémhatású vizeletben nagyobb arányban lesznek ionizált állapotban, ezért a vese disztális tubulusaiból a passzív diffúzióval történő visszaszívódásuk aránya kisebb lesz. Ennek következtében ürülésük a vizelettel relatíve gyorsabb lesz, mint lúgos vizelet esetében. A savas kémhatású gyógyszerek esetében pedig pont fordított lesz a folyamat. Ürülésüket a lúgosabb vizelet segíti elő jobban, mivel a gyenge savak a magasabb pH esetén nagyobb arányban disszociáltak (Abdullah & Baggot, 1983).

A penicillinek és cefalosporinok savas kémhatású vízoldható hatóanyagok. A veséken át tubuláris szekrécióval, változatlan formában (metabolizáció nélkül), gyorsan ürülnek. Eliminációs félidejük szinte minden faj esetében 0,5 és 1,5 óra között van. Amennyiben a vizelet savas kémhatású, vagy például aszkorbinsav, ammónium-klorid, DL-metionin stb. adásával savanyítjuk, a vizeletben lévő molekulák kisebb arányban lesznek disszociált formában, ezért valamennyire képes reabszorbeálódni. Ezáltal a hatékony gyógyszer szint tovább tartható fenn, a hatásidőtartam kissé hosszabb lehet. Ez a hatás még kifejezettebb azoknál a hatóanyagoknál, amelyek a bétalaktám antibiotikumokhoz képest lipofilebbek, mint például a szulfonamidok (Baggot, 2001).

Lovakban a fenilbutazon renális clearance a teljes clearance 10%-a, azonban lúgos vizelet esetében az érték megemelkedik, mivel a vizeletben lévő hatóanyag molekulák disszociálttá válnak. A nemszteroid gyulladáscsökkentők mellett a barbiturát származékok is fokozottabban képesek eliminálódni alkalikus vizelet hatására. Ezzel szemben a

nyugtatók, hörgőtágítók, helyi érzéstelenítők bázikus vegyületek és a savas pH-jú vizelet segíti elő a vizelettel történő kiválasztásukat lovakban (Stanley et al., 1995)1995.

A vesefunkció az emlősfajok között jól konzervált, jelentősebb anatómiai és fiziológiai különbségek nélkül. Faji eltérés a koncentráló képesség esetén tapasztalható, ami a vesevelő eltérő fejlettségével kapcsolatos. Sertéseknél alacsony a koncentráló képesség (vizelet plazmakoncentráció aránya 3:1), macskáknál pedig viszonylag magas (vizelet/plazma koncentrációarány 10:1). A nagy koncentráló képesség és az alacsony vizelet-pH a macskákat hajlamosítja az oxalát kristályok kicsapódására (Toutain et al., 2010). A szulfonamid típusú hatóanyag acetilsoporttal képzett konjugátumai szintén az alacsony pH-jú és koncentráltabb vizelet esetében csapódnak ki (50. ábra). A kicsapódott szulfonamid metabolit kristályok, kifejezett mechanikus irritációt okoznak a vesetubulusokban, ami akár súlyos vesekárosodást is okozhat (kristálynefrózis). Ennek megelőzésére a szulfonamidokkal kezelt pacienseket bőségesen kell itatni, és szükség esetén a vizeletet lúgosítani kell (például iv. adott nátrium-hidrogén-karbonát) (Azencot et al., 2024).



50. ábra

Búzakéve szerű vagy csíkozott gömbre emlékeztető szulfonamid kristályok a vizeletben

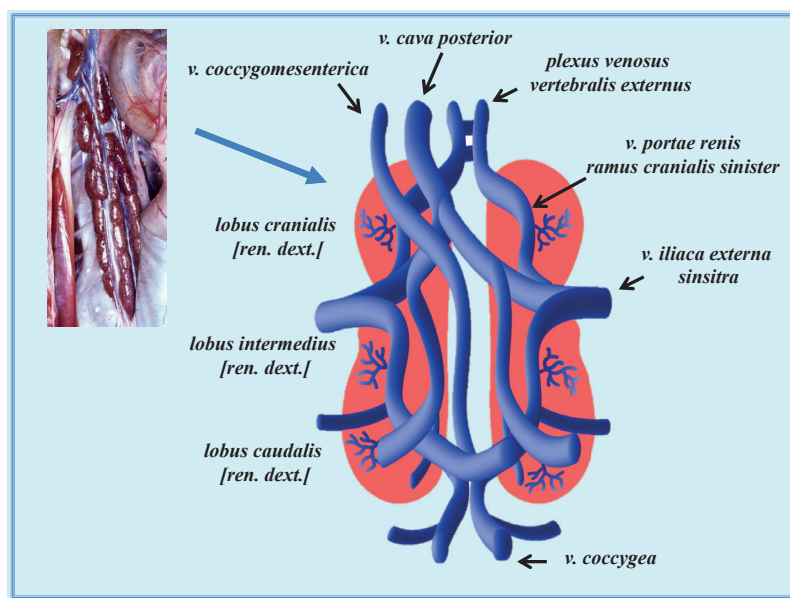
Képződésük szulfonamidokkal történt kezelés alatt gyakrabban fordul elő, ha a páciens túl kevés folyadékot fogyaszt vagy más okból dehidratált.

A macskák evolúciós okok miatt a többi fajhoz képest kevesebb vizet isznak, élettani alapon részlegesen dehidratáltak. Ezen kívül, a glükuronidos konjugáció részleges hiányának ellensúlyozására, a gyógyszerek lebontása során az acetiláció kifejezettebb. A szulfonamidokkal történő kezelés alatt, a kristályvizezés és a vesekárosodás megelőzése céljából macskapaciensekben akár erőltetve is fokozni kell a folyadékbevitelt. Kutyaik esetében, bár a vizelet általában savas kémhatású, az acetilációs gyógyszermetabolizációs folyamatok részleges hiánya miatt lényegesen kisebb a szulfonamid kristályvizezés veszélye (lásd még 6. fejezet).

Az állatfajonként eltérő vizelet pH csak kis mértékben befolyásolja az aminoglikozid antibiotikumok közé tartozó gentamicin eliminációját. Ez a hatóanyag metabo-

lizáció nélkül főleg glomeruláris filtráció révén ürül. A gentamicin átlagos eliminációs felezési ideje 1-2 óra között van a legtöbb fajban. A $t_{1/2el}$ értéke lóban 1,9, számban 2,5 óra. Az érték valamivel rövidebb kerdőkben, 1,4-1,8 óra, és kutyák, macskák esetében 1,25 és 1,36 óra. Madaraknál, fajtól függően akár már a 3 órát is meghaladhatja az eliminációs félidő. Viszont a nem állandó testhőmérsékletű fajokban, nagyon hosszúra nyúlik az elimináció, harcsa esetében 12 óra, hüllők esetében akár 51 óra is lehet a felezési idő hossza (Baggot, 2001).

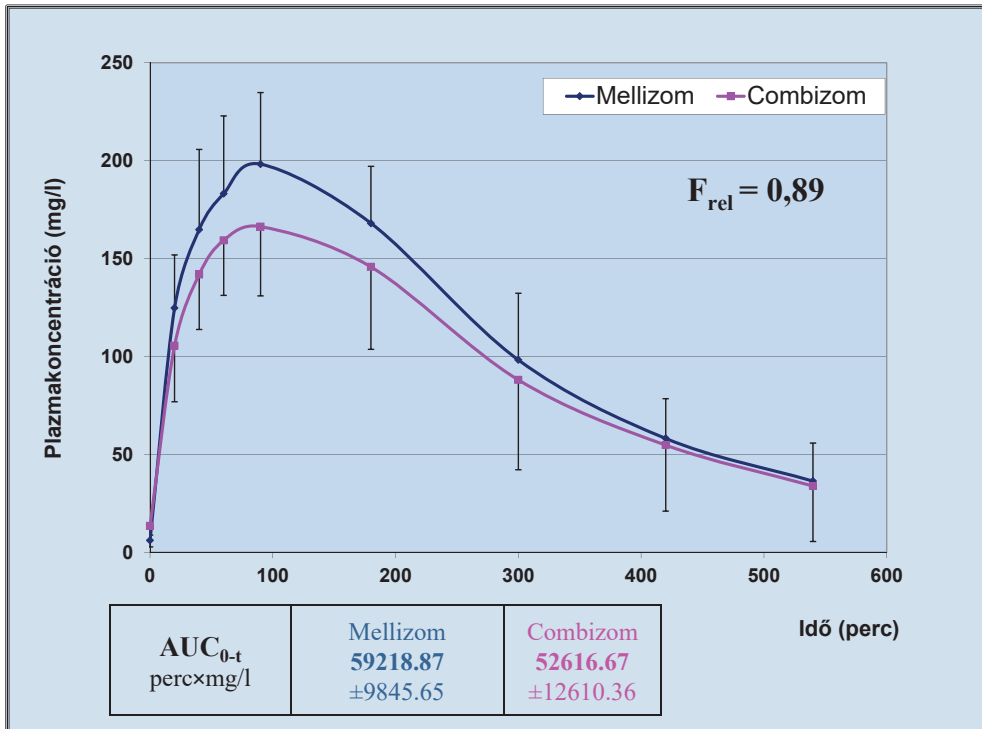
Madarak, hüllők, kételtű fajok és halak anatómiai jellegzetessége a vese portális keringési rendszere (Holz, 2020) (51. ábra).



51. ábra

Madárvese portális keringésének egyszerűsített képe

Farmakokinetikai szempontból a vese portális keringési rendszerének az a jelentősége, hogy a hátsó testfélbe (combizom, farokizom) beadott gyógyszerek hatóanyagai gyorsan és nagy koncentrációban kerülnek a veseszövetbe, ahol biotranszformációjuk (lásd 6. fejezet) és eliminációjuk hamarabb elkezdődhet (Blackburn & Prashad, 1990). Ez elsősorban olyan hatóanyagokra jellemző, amelyek a veséssel nagy hányadban, nagyrészt változatlan formában ürülnek, mint például a bétalaktám, aminoglikozid antibiotikumok, szulfonamidok. A vese portális keringése miatt ezekben az állatfajokban különbség tapasztalható a hátsó és első testfélbe beadott injekciók hatóanyagainak relatív biológiai hasznosulásában és a farmakokinetikai paraméterekben, amint azt a következő ábra (52. ábra) szemlélteti.



52. ábra

(Palócz et al., 2018)

A gyógyszer-koncentráció változása az idő függvényében házilúdban, a szulfaklórpi-ridazin-nátrium steril oldatának mellizomba vagy combizomba 300 mg/ttkg adagban egy alkalommal történt beadását követően

A combizomba történt beadáshoz képest a mellizom esetén mintegy 10%-kal kedvezőbb a biológiai hasznosulás.

Az epével ürülő gyógyszerek esetében az ürülés sebességét az időegység alatt kiválasztott epe mennyisége is befolyásolja. Az epetermelés intenzitása azonban jelentős állatfaji eltéréseket mutat (27. táblázat). Ez közvetlenül befolyásolhatja az epén át ürülő gyógyszerek eliminációjának mértékét és sebességét. A táblázatból látható, hogy az epetermelés sebessége kiemelkedően magas nyúlban, rágcsáló fajokban és juhban, míg a többi faj esetében alacsonyabb, és a fajok közötti különbség kisebb.

27. táblázat
Faji különbség az epetermelésben

Faj	Epe (ml/perc/testtömeg kg)
Egér	78
Ember	5-7
Házityúk	20
Juh	43
Kutya	4-10
Macska	11
Nyúl	90
Patkány	50-80
Póni (ló)	19
Sertés	9

(Riviere & Papich, 2018)

A patkányokat gyakran használják a gyógyszerek preklinikai vizsgálata során hatóanyag-diszpozíciós vizsgálatokban. Nem minden membrántranszporter ortológ, vagyis a transzportfehérjék aminosavszekvenciája fajonként eltérő. A patkányok és az emberek összehasonlításakor jelentős különbséget mutattak ki az OAT-transzporterek esetében a két faj között. Továbbá, az MRP2 által közvetített epével történő hatóanyag/metabolit kiválasztás patkányoknál jelentősen hatékonyabb, mint emberben (Taft, 2009).

Egyes hatóanyag csoportok, mint például a nem szteroid gyulladáscsökkentők (NSAID) esetében jelentős állatfaji eltérés tapasztalható a clearance és az eliminációs felezési idő értékeiben. Ez gyakran még a rendszertanilag egymáshoz közel álló fajok esetében is tapasztalható. Tehenekben a fenilbutazon clearance lényegesen kisebb (1,24-2,9 ml/óra/kg) és eliminációs felezési ideje pedig hosszabb (42-65 óra), mint kecskében (13 ml/óra/kg és 16 óra). Hasonlóan nagy eltéréseket tapasztaltak a lovak és szamarak esetében kapott értékek esetében is. Lovaknál a fenilbutazon clearance-e 16,3-26, míg szamarakban 170 ml/óra/kg volt. A felezési idő pedig 4-6 és 1-2 óra (Lees et al., 2004). A következő táblázat (28. táblázat) néhány a gyakorlatban gyakrabban alkalmazott nem szteroid gyulladáscsökkentő (NSAID) eliminációs felezési idejét mutatja be a különböző fajokban.

28. táblázat

Gyakoribb NSAID-ok eliminációs felezési ideje (óra) különböző fajokban, egyszeri iv. beadást követően

Faj	Szalicilát	Flunixin	Meloxicam	Carprofen	Tolfenamát
Ló	1,0-3,0	1,6-2,1	3	16	7,3
Tehén	0,5 3,7 (p.o.*)	8	13	37	11,3
Sertés	5,9	-	4	-	3,1
Kutya	8,6	3,7	12-36	8	5,3
Macska	22-45	-	37	15	10,8
Ember	3,0 (p.o.*)	-	20-50	12 (becsült)	-

*p.o. a beadás száján át történt

Meg kell jegyezni azonban, hogy bár a vizelet pH-ja és további, a kiválasztást érintő állatfaji sajátosságok elősegítik a jelentős különbség kialakulását a felezési időkből, mégis a gyógyszerle bomlásban tapasztalható nagy különbségek lesznek a meghatározók (lásd 6. fejezet).

Az emberek és kutyák között jelentős különbségek figyelhetők meg az epilepsziás roham megelőzésére alkalmazott hatóanyagok eliminációs felezési idejében (29. táblázat).

29. táblázat

Egyes epilepszia ellenes hatóanyagok felezési ideje (óra) emberben és kutyában

Hatóanyag	Ember	Kutya
Fenobarbitál	96	64
Fenitoin	15-24	3,5-4,5
Valproát	14	2
Karbamazepin	15	1,5
Klonazepám	24-36	1,5-2,5
Diazepám	33	8

Amint az adatokból látható, számos hatóanyag eliminációs felezési ideje jóval rövidebb kutyában, mint emberben. Ezek a hatóanyagok nem minden esetben kellően

hatékonyak. Az előző táblázatban szereplő hatóanyagok közül kutyák idiopátiás epilepsziájában a rohamok megelőzésére csak a hosszú felezési időtartammal bíró fenobarbitál megbízható. A jelenség oka, hogy még kellő gyakorisággal végzett ismételt adagolás esetén sem kiegyenlített, illetve nagy a plazma gyógyszer szintjének fluktuációja (lásd 9. fejezet 9.1 alfejezet). Ezért a rövid felezési idővel bíró hatóanyagok adása kutya paciensekben csak kombinációs kezelésben, más epilepsziaellenes szerrel együtt adva javasolt. Emellett a diazepam iv. vagy rektális adása klinikai jelentőséggel bír a toniko-klonikus görcsroham esetén, mivel ez a hatóanyag nagyon hatékony a központi idegrendszeri eredetű konvulzív állapot megszüntetésére. Macskában és lóban a diazepam eliminációs felezési ideje kutyához viszonyítva jelentősen hosszabb, 15-20 óra. Ezért ezekben a fajokban nem csak a görcsös állapot megszüntetésére, de a roham megelőzésére is javasolják használatát (Baggot, 2001).

Rövid áttekintés

A gyógyszerelimináció a farmakokinetikai folyamatok utolsó fontos lépése, ami a szervezetből a gyógyszerek kiválasztását és végleges eltávolítását jelenti.

A kiválasztás (exkréció) leggyakrabban a vesén keresztül a vizelettel történik, de számos hatóanyag kiürülése az epével történik. Esetenként jelentősek további eliminációs útvonalak is, például a tüdő, bőr, verejték és a nyál.

A gyógyszerhatóanyagok passzív diffúzió révén reabszorbeálódhatnak a vese tubulusokban.

Az enterohepatikus recirkuláció következtében csökkenhet a gyógyszer szervezetből történő kiürülésének sebessége.

A clearance a gyógyszer szisztémás keringésből való visszafordíthatatlan eliminációjának hatékonyságát írja le. A clearance rövid meghatározása, az egységnyi idő alatt a gyógyszertől megtisztított vérplazma térfogata.

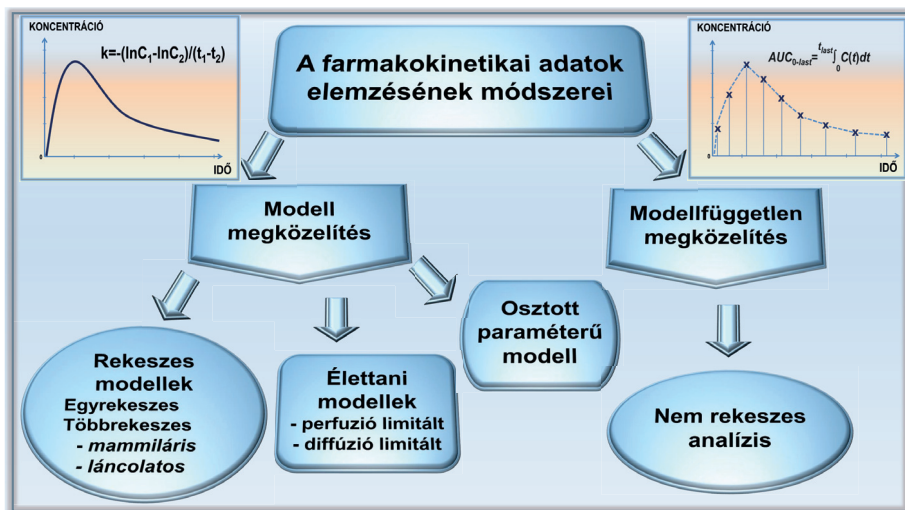
A vizelet pH értéke az egyes állatfajok esetében eltérő. Ennek elsődleges oka az etetett takarmányok eltérő összetétele, jellege.

Madarak, hüllők, kételtű fajok és halak anatómiai jellegzetessége a vese portális keringési rendszere.

8. Farmakokinetikai modellek

A farmakokinetikai elemzés annak leírása a matematika segítségével (egyenletek, képletek), hogy mi történik egy gyógyszerrel a szervezetbe történt beadását követően. A cél olyan viszonylag egyszerű matematikai formulák felállítása, amelyek a hatóanyagok plazma vagy szöveti koncentrációjának időbeni változását képesek megfelelően leírni, valamint lehetőséget nyújtanak az úgynevezett farmakokinetikai paraméterek meghatározására. A farmakokinetikai elemzés az idő függvényében végbemenő gyógyszerkoncentráció-változás mérésén alapul. A hatóanyag koncentrációja bármely időpillanatban a bevitt dózis és a mintavétel időpontja függvényében változik. A szervezetben belüli gyógyszerdinamikát leíró adatok az adott gyógyszer beadását követően *in vivo* kísérletből nyert vérplazma koncentrációk meghatározásából származnak. A vér, ritkábban szövetminták gyógyszerhatóanyag szintjeinek méréséhez megfelelően specifikus és érzékeny analitikai módszereket kell alkalmazni (például HPLC, GC, LC/MS) (Whiteley & Hardman, 2020).

A farmakokinetikai adatok elemzésének módszereit több módon is csoportosíthatjuk. A felosztás egyik lehetséges módja a modell alapú és a nem-modell alapú (modellfüggetlen) elemzés típusokra történő felosztás. Előbbire tipikus példa az úgynevezett rekeszes (kompartmentális) farmakokinetika elemzés, míg utóbbi alatt nem rekeszes (nem kompartmentális) elemzést értjük (53. ábra).



53. ábra

A farmakokinetikai adatok elemzésének jellemző módszerei

8.1. Lineáris és nem lineáris farmakokinetika

Nulladrendűként definiálható az a kinetikai folyamat, amelynek sebessége független a reakcióba kerülő hatóanyag koncentrációjától, azaz a reakciósebesség nem növelhető tovább a hatóanyagok koncentrációjának növelésével, azaz nem lineáris. Az elsőrendű kinetikai folyamat sebessége egyenesen arányos a reakcióba lépő hatóanyag koncentrációjával, azaz minél nagyobb a koncentráció, annál gyorsabb a reakció, azaz lineáris. A legtöbb farmakokinetikai folyamat (felszívódás, megoszlás és elimináció) elsőrendű, de ismertek nulladrendű kinetikával eliminálódó és/vagy felszívódó vegyületek is.

Nulladrendű elimináció során állandó mennyiségű (például 10 mg (milligramm)) gyógyszer eliminálódik egységnyi idő alatt (például 1 óra) (54. ábra). Ennél az eliminációs típusnál a felezési idő ($t_{1/2}$) nem állandó érték, a gyógyszerkoncentráció csökkenésével változik, gyakorlati jelentősége kicsi. A nulla rendű egyenletek nem igényelnek logaritmikus transzformációt. Nulladrendű elimináció során a gyógyszer mennyiségét (A) adott időpillanatban (t) a következő egyenlet segítségével határozhatjuk meg.

$$A = A_0 \times t \times -k^*$$

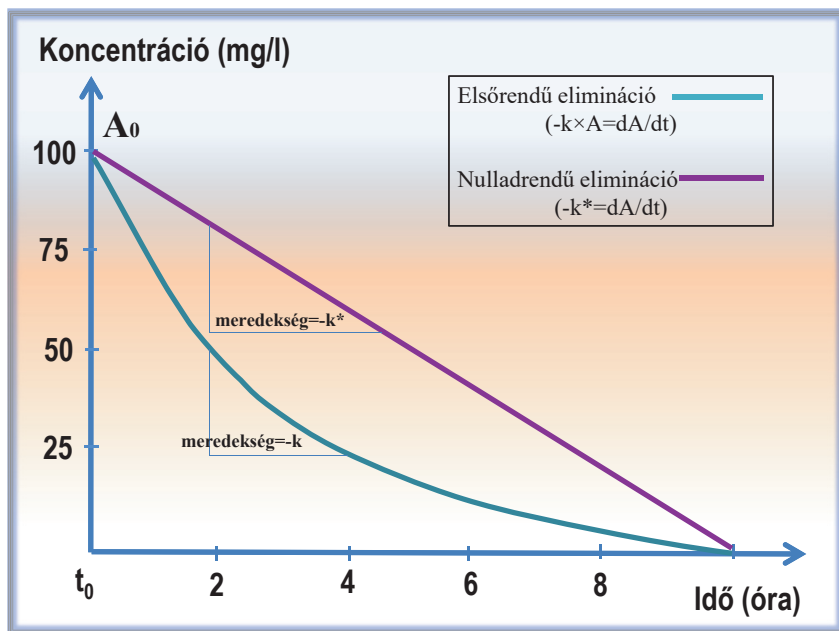
ahol, a k^* a nulladrendű sebességi állandó, az A_0 a hatóanyag mennyisége a nulla időpontban (amely megegyezik a dózissal iv. bólusz esetén). A sebességi állandó számításának módja nulladrendű elimináció esetén:

$$k^* = dA/dt$$

A nulladrendű ADME folyamat következtében a gyógyszer plazmaszintek változása nem arányos a beadott gyógyszer adagjával. A jelenség oka az, hogy a túlzottan nagy gyógyszer-szintek miatt a kiválasztásért, lebontásért felelős enzimek, transzportmechanizmusok (szállító fehérjék) telítetté válnak. A folyamat olyan hordozók vagy enzimek esetében jön létre, amelyek szubsztrátspecifikusak és meghatározott kapacitással rendelkeznek, és magas gyógyszerkoncentrációnál telítődhetnek (azaz kapacitáskorlátozottak). A felszívódás folyamata szintén lehet nulladrendű, a felszívódásban szerepet játszó hordozó fehérjék szaturációja miatt (például folsav, metotrexát, esetében).

Elsőrendű elimináció alatt azt a folyamatot értjük, amikor egy meghatározott időegység alatt (1 óra) szervezetben lévő gyógyszer állandó hányada (például az 50%-a) eliminálódik. Az elsőrendű folyamatban annak sebessége egyenesen arányos a reakcióba lépő hatóanyag koncentrációjával, azaz minél nagyobb a koncentráció, annál gyorsabb a reakció. A folyamatot logaritmikus függvény írja le (54. ábra). Ilyenkor minden enzim

és kiürülési mechanizmus jóval a maximális kapacitása alatt működik, és a gyógyszer-elimináció sebessége egyenesen arányos a gyógyszerkoncentrációval. Ilyenkor beszélünk lineáris farmakokinetikáról. Ennek során az ADME folyamat következtében a plazmakoncentráció változása arányos a beadott gyógyszer adagjával. Például, ha a dózist megkétszerezzük, akkor az átlagkoncentráció, AUC, $C_{\max}$ a duplájára nő, a koncentráció lineárisan arányos a dózissal. Az elsőrendű (lineáris) farmakokinetika esetében a fő farmakokinetikai paraméterek, mint például a felezési idő, a teljes test clearance és a megoszlási térfogat állandóak, és nem függenek a gyógyszerkoncentrációtól vagy az adagtól.



54. ábra

Az elsőrendű és nulladrendű eliminációs farmakokinetikai görbék összehasonlítása

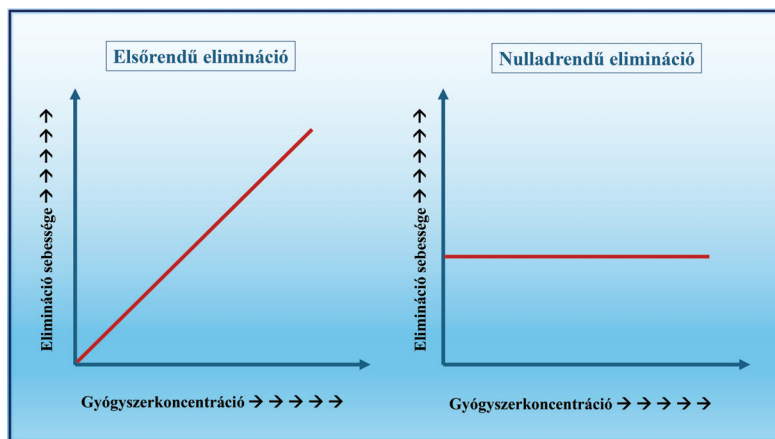
Az elsőrendű elimináció esetén a gyógyszer szint változása egy lefelé irányuló hiperbolával, a nulladrendű eliminációban egy lefelé irányuló egyenessel ábrázolható.

Elsőrendű elimináció során a gyógyszer mennyisége (A) adott időpillanatban (t) a következő egyenlet segítségével határozható meg.

$$\ln(A) = \ln(A_0) - k \times t$$

ahol, a k az elsőrendű sebességi állandó, az A_0 a hatóanyag mennyisége a nulla időpontban (amely megegyezik a dózissal iv. bólusz esetén) (Wagner, 1976).

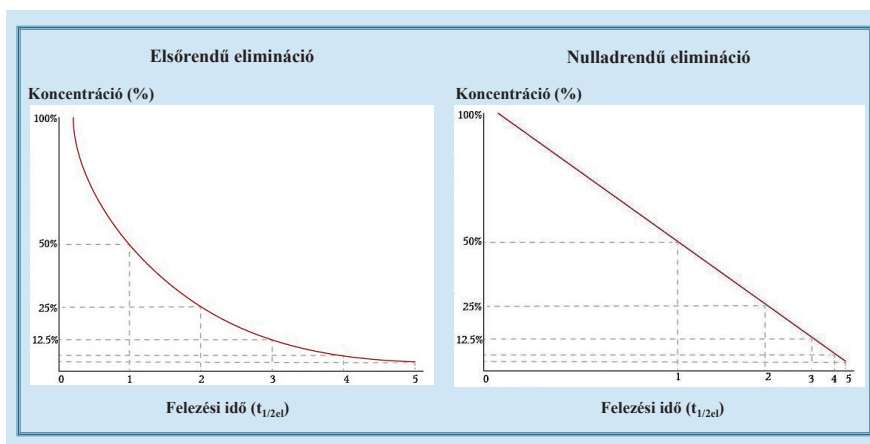
Az elsőrendű elimináció a mindenkor plazmakoncentrációtól függő folyamat, azaz minél nagyobb a koncentráció, annál gyorsabb a kiürülés, míg a nulladrendű eliminációs sebesség független a koncentrációtól (55. ábra).



55. ábra

A gyógyszerkoncentráció és az elimináció arányának összefüggése elsőrendű és nulladrendű gyógyszerelimináció során

Más szavakkal, amíg az elsőrendű kinetika esetében a meghatározott időegység alatt eliminálódó hatóanyag aránya ugyan nem változik, de az ürített mennyiség idővel csökken, addig nulladrendű kinetikában ugyanolyan arányú csökkenéshez (például 50%) egyre rövidebb idő szükséges, mivel az időegységenként eliminálódott hatóanyag mennyisége állandó (56. ábra).



56. ábra

Az elsőrendű és nulladrendű gyógyszerelimináció hatása a felezési időre Az x-tengelyen a felezési idők sorszáma (hányadik) látható.

Az eddigiek alapján elsőrendű farmakokinetika esetében, ha a szervezetbe beadott gyógyszer dózisát megkétszerezzük, az elimináció egy felezési idővel ($t_{1/2}$) hosszabb lesz. Amennyiben ezt ismét megduplázzuk, az elimináció már két felezési idővel lesz hosszabb. Ez az eljárás a gyakorlatban azonban nem alkalmazható a gyógyszerek hatásának meghosszabbítására. Egyrészt a kis terápiás indexű gyógyszerek esetében könnyen elérhetjük a toxikus szintet, hiszen például a három felezési idővel történő hatásmeghosszabbításhoz, már az eredeti adag nyolcszorosát kellene beadni. A másik ok, hogy a túlzottan nagy adagok esetén az ADME folyamatok hosszabb vagy rövidebb ideig már nem lineárisak.

A lineáris folyamattal kapcsolatos szempontok értelmezhetőek a felszívódás folyamatára is (elsőrendű felszívódás).

A gyógyszerek alkalmazását követően lehetséges az is, hogy a folyamat során, egymást követően nulladrendű és elsőrendű (kevert) eliminációt és/vagy felszívódást tapasztalunk. Ez akkor fordul elő, amikor adott gyógyszer kezdeti koncentrációja magas. Ennek gyakori oka, hogy például tévedés következtében a hatóanyag túlzottan nagy adagját adják be. Közvetlenül a beadást követően a kinetikai folyamat nulladrendűként zajlik, mivel a kezdeti nagy koncentrációk esetében a szállító mechanizmusok, lebontásért felelős enzimek telítettek. Később a gyógyszer szint csökkenésével a felszívódási és/vagy kiürülési folyamatok újra az elsőrendű kinetika szerint folytatódnak. A gyakorlatban legtöbbször ezt értjük nem lineáris kinetika alatt. A nem lineáris farmakokinetika jelensége egyaránt bekövetkezhet a felszívódással (grizeofulvin, riboflavin), az elsődleges metabolizmussal (propranolol, hidralazin), a plazmafehérje kötődéssel (fenilbutazon), szöveti kötődéssel (fentanil, tiopentál), a kiválasztódással (penicillin G) és a biotranszformációval (karbamazepin) kapcsolatos folyamatok során. A nem lineáris farmakokinetikát a legjobban a Michaelis-Menten egyenlet segítségével lehet leírni.

$$\frac{dC}{dt} = - \frac{V_{\max} \times C}{K_M + C}$$

ahol, C a gyógyszer koncentráció, dC/dt : a gyógyszerkoncentráció csökkenésének mértéke az időben, $V_{\max}$ a folyamat elméleti maximális sebessége, K_M a Michaelis állandó

A fenti egyenlet bizonyos esetekben tovább egyszerűsíthető. Amennyiben a K_M lényegesen nagyobb érték, mint a C , ezt a formulát lehet alkalmazni.

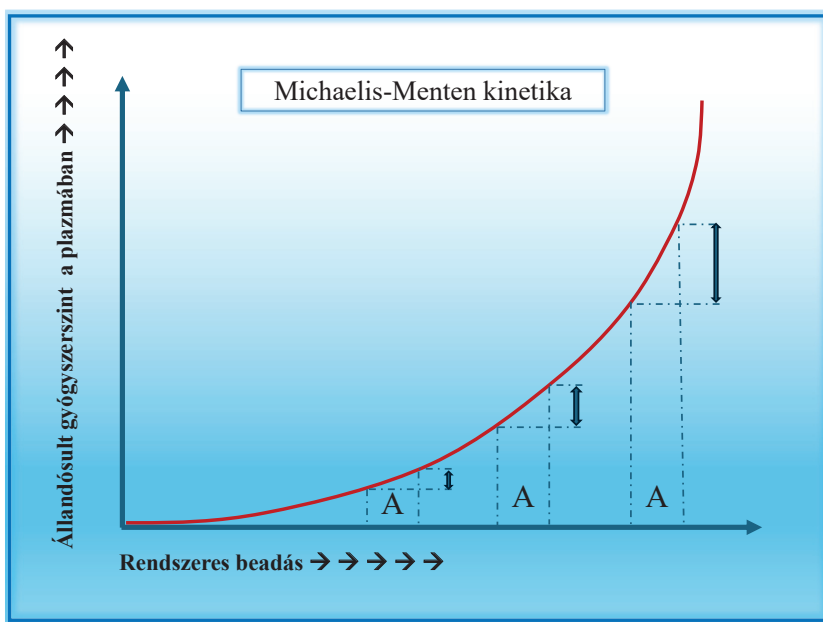
$$\frac{dC}{dt} = - \frac{V_{\max} \times C}{K_M}$$

Előfordul az is, hogy a hatóanyagokat párhuzamosan mind a két típusú, elsőrendű és nem lineáris folyamatok együttesen eliminálják. Ilyen esetekben az egyenletet ki kell bővíteni a kizárólag elsőrendű eliminációs folyamatot leíró résszel, ahol k_{el} az elsőrendű (lineáris) kiürülést leíró egyrekeszes farmakokinetikai modell szerinti eliminációs felezési idő együtthatója.

$$\frac{dC}{dt} = - \frac{V_{max} \times C}{K_M + C} - k_{el} \times C$$

A nem lineáris farmakokinetikai modellt a humán gyógyászatban fejlesztették ki, azzal a céllal, hogy a szűk terápiás indexű gyógyszerek egyéni adagolását pontosítsák. Ez a módszer különösen hasznosnak bizonyul akkor is, ha nagy az egyedek közötti variabilitás, vagy azokban az esetekben, amikor a betegség vagy maga a gyógyszer jelentős hatást gyakorol a kinetikai folyamatokra. A nem lineáris megközelítés az állatgyógyászatban alkalmas a kis gyakorisággal vett vér- vagy szövetminták analizálására, és hasznos az olyan farmakokinetikai kovariánsok hatásának feltárása, mint az életkor, a nem és a betegségi állapot. Az elmúlt évtizedekben számos olyan állatgyógyászattal kapcsolatos tudományos közlemény jelent meg, amely módszertanában nem lineáris kinetikai elemzést alkalmaz. Példaként említhető számos hatóanyag, mint a topiramát epilepsziás kutyákban, a nem szteroid gyulladáscsökkentő szerek (NSAID-ok) oszteoarthritisz esetén kutyákban és macskákban, a tobramicin lovakban, a valnemulin és cefkvinom sertésekben, a tultatromicin laktáló kecskében; és a penicillin G szarvasmarhában és sertésben. A nem lineáris kinetika további felhasználása lehet az élelmezésegészségügyi várakozási idő megállapítása a gyógyszerengedélyezés folyamatában vagy a használati utasítástól jelentősen eltérő gyógyszeradagolás esetében (Bon et al., 2018) (lásd még 8. fejezet 8.6 alfejezet).

A nem linearitás a felszívódásban, a biológiai hasznosulásban és az eliminációs folyamatokban a gyógyszerkoncentráció előre nem kiszámítható változását okozhatja. A dózis módosításához képest a megváltozott koncentrációk aránytalanul magasak vagy alacsonyak lehetnek. Nem lineáris elimináció esetén alacsony gyógyszer szint mellett a plazma koncentráció először lineárisan, majd a küszöbszint elérése után exponenciálisan nő, mely váratlan hatásfokozódáshoz vezet. Nem-lineáris abszorpció esetén a küszöbszint elérése után a plazmaszint emelkedése gyakran elmarad a számított értékhez képest. Az eliminációs útvonalak részleges telítettsége a Michaelis-Menten modellre jellemző jól ismert hatást eredményezheti. A dózis vagy az adagolási sebesség mérsékelt változtatása (például az infúzióknál) akár nagyobb eltérést is létrehozhat az állandósult plazmakoncentrációban (C_{pss}) (57. ábra) (Ludden, 1991).



57. ábra

A gyógyszeradag változtatásának hatása az állandósult plazmakoncentrációra (C_{pss})

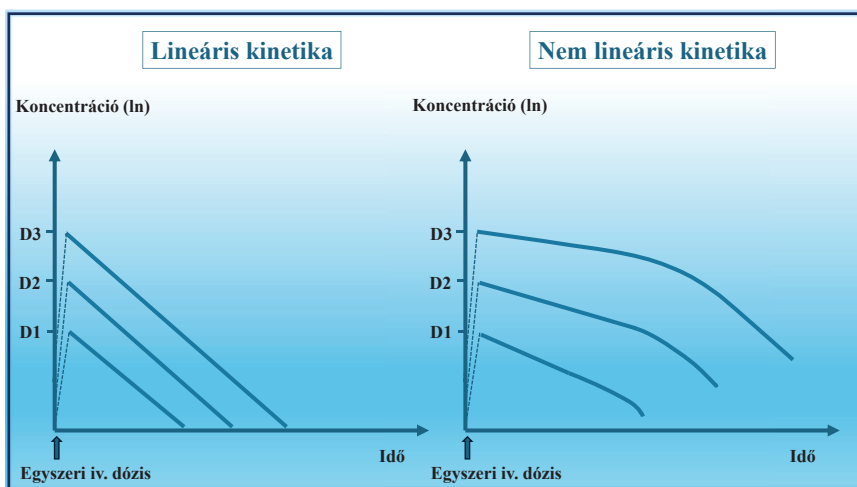
Ugyanakkora adagnövekedés hatására (A) nagy állandósult plazmakoncentráció (C_{pss}) esetében a koncentráció emelkedés lényegesen nagyobb, mint a kis C_{pss} esetében. (Lásd nyilak mérete közötti különbség.)

A következő táblázat (30. táblázat) és ábra (58. ábra) a lineáris és nem lineáris kinetika fontosabb tulajdonságait mutatja be és hasonlítja össze.

30. táblázat

A lineáris és nem lineáris farmakokinetika összehasonlítása

Lineáris PK „adag/koncentráció független”	Nem lineáris PK „adag/koncentráció függő”
Minden ADME lépés elsőrendű folyamat	Legalább egy ADME folyamat telített
AUC és C_{max} a dózissal arányos	AUC és C_{max} a dózissal nem arányos
Cl , V_d , k , $t_{1/2}$ értékei állandók, nem függenek a dózistól	Cl , V_d , k , $t_{1/2}$ értékei közül legalább az egyik dóziszfüggő
A koncentráció-idő görbék minden dózis esetében megfeleltethetők egymásnak	A koncentráció-idő görbék eltérőek lesznek a különböző dózisok esetében



58. ábra

A lineáris és nem lineáris farmakokinetika összehasonlítása

(D2 és D3= a D1-hez képest azonos mennyiséggel növekvő dózisek)

8.2. Nem rekeszes farmakokinetikai elemzés

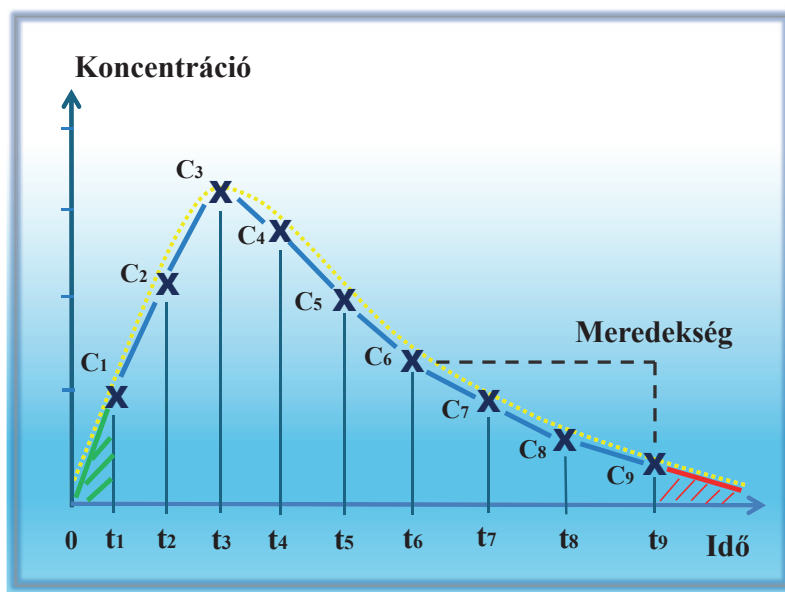
A nem rekeszes elemzést eredetileg a sugárzó anyagok bomlásának modellezésére fejlesztették ki. Használata napjainkra széleskörben elterjedt és alkalmazott a fizika és biológiai tudományok területén. A nem rekeszes elemzést modellfüggetlen módszernek is nevezik, mivel nem igényli hipotetikus rekeszek (kompartmentek) felállítását. A nem kompartmentális analízis abból a feltételezésből indul ki, hogy kinetikai szempontból a szervezet egy homogén egység. Ebből a szempontból kissé hasonlít az egyrekeszes modellhez (lásd lentebb). A nem rekeszes elemzés továbbá azt feltételezi, hogy a gyógyszer vérplazmakoncentrációja tükrözi a többi szövetben lévő koncentrációt, és a gyógyszer eliminációja a vérplazmából egyenesen arányos a hatóanyag szervezetben lévő koncentrációjával. A nem rekeszes elemzés segítségével számos fontos farmakokinetikai paraméter határozható meg, mint például a biológiai hasznosulás, a clearance és a látszólagos megoszlási térfogat. A módszer a gyógyszer felezési idejének, felszívódási sebességének és elsőrendű abszorpciós sebességi állandójának meghatározásában is alkalmazható. A nem lineáris kinetikai folyamatok (lásd korábban) elemzésére azonban nem felel meg. A nem rekeszes elemzés elvégzése egyszerű és gyors, és amennyiben elegendő számú mérési pont áll rendelkezésre kellően pontos és megbízható farmakokinetikai értékeket szolgáltat. A nem kompartmentális

módszer, miközben értékes információkat szolgáltat a gyógyszer farmakokinetikai jellemzőiről, kevésbé bonyolult és költséghatékonyabb, mint a kompartmentális modellezés. A nem rekeszes elemzés fő hátránya, hogy kellő mintavételi pont hiányában csak korlátozott információval szolgál a plazma gyógyszerkoncentráció-idő profiljáról, valamint alkalmazhatósága a lineáris kinetikai folyamatokra korlátozódik.

A nem rekeszes kinetika a plazmakoncentráció-idő görbén kapott meredekségek, magasságok, területek és időpillanatok (Slopes, Heights, Areas and Moments - SHAM) matematikai elemzésére alapul. A plazmakoncentráció vs. idő görbe alatti terület (AUC) a gyógyszerek teljes szisztémás expozíciójának mértéke. Az idő-koncentráció görbe alatti terület (AUC) a legmegfelelőbb módon, a trapéz alakú részek területének összegéből határozható meg. Ez az úgy nevezett trapezoid módszer azért is jelentős, mert jelenleg a gyógyszerengedélyező hatóságok ezt írják elő a bioekvivalencia vizsgálatok során. Az AUC értéke ebben az esetben az alábbi matematikai formulával határozható meg (Barnett et al., 2018).

$$AUC = \sum_{n=1}^N \frac{C_n + C_{n+1}}{2} \times (t_{n+1} - t_n)$$

Az algoritmus N számú trapezoid összegzése, n+1 számú adatpont esetén. A gyakorlatban általában az utolsó t_n időpontban mért plazmakoncentráció (C_n) nem nulla, és emiatt a trapéz módszerrel kiszámolt görbe alatti terület értéke nem a teljes, csak a részleges görbe alatti területet jelenti ($AUC_{0 \rightarrow t_{last}}$). Az utolsó mérési pontot követően a trapezoid második szárának nincs magassága (háromszög), ahogy azt a következő ábra (59. ábra) mutatja. Ennek a területét ($AUC_{t_n \rightarrow \infty}$) extrapolációval állapítják meg, feltételezve, hogy a plazmakoncentráció csökkenését csak az elsőrendű elimináció befolyásolja. Ez az utolsó koncentráció értékeknél mért, egymással jó korrelációt mutató meredekségek eredője. Fontos kikötés, hogy az AUC ezen részének kisebbnek kell lennie, mint a teljes AUC 20%-a.



59. ábra

A plazmakoncentráció-idő görbe felosztása trapézokra a görbe alatti terület (AUC) kiszámításához nem rekeszes farmakokinetikai elemzés során

A t_9 -tól t_∞ -ig terjedő terminális szakasz (pirossal jelölt) meredekségét a megelőző szakaszok meredekségének extrapolációjából, a 0-tól t_1 -ig terjedő kezdeti szakaszhoz tartozó terület nagyságát (zölddel jelölt háromszög) külön egyenlettel (lásd a szövegben) számítják ki.

A maradék görbe alatti terület integrálással számolható, így a teljes, $t = 0$ és $t = \infty$ közötti AUC-t leíró egyenlet a következő:

$$AUC_{0 \rightarrow \infty} = AUC_{0 \rightarrow t_{\text{last}}} + \frac{C_{\text{last}}}{\lambda_z}$$

ahol, C_{last} az utolsó megfigyelt koncentráció és λ_z (Lambda-Z) a terminális sebességi állandó.

A hatóanyag extravaszkuláris (például *per os*) beadása esetén az első síkidom szintén nem trapéz (az előző ábrán zölddel jelölt terület), hanem derékszögű háromszög, aminek a területe az alábbi egyenlettel számolható.

$$AUC_{t_0 \rightarrow t_1} = \frac{C_1 \times t_1}{2}$$

Az AUC a plazmakoncentráció változási sebességének integráljaként is meghatározható az idő függvényében a következő képlet segítségével.

$$\text{AUC}_{0-\text{last}} = \int_0^{t_{\text{last}}} C(t) \times dt$$

Az AUMC az első pillanatban a görbe alatti teljes terület. Az első pillanat görbe esetében a koncentráció szorozva az idővel ($C \times t$) értéket ábrázoljuk az idő (t) függvényében. Ennek matematikai formulája az alábbi.

$$\text{AUMC}_{0-\text{last}} = \int_0^{t_{\text{last}}} C(t) \times t \times dt$$

Az átlagos tartózkodási idő (*Mean Residence Time* - MRT) a gyógyszereknek a szervezetben való általános fennmaradását jelenti, tehát az az átlagos idő, ameddig a hatóanyagok a szervezetben maradnak. Az MRT úgy is értelmezhető, hogy az az időtartam, amely ahhoz szükséges, hogy a gyógyszer 63,2%-a kiürüljön a szervezetből. Az átlagos tartózkodási idő legegyszerűbben az alábbi módon számítható ki (Baynes et al., 2012; Karol, 1990).

$$\text{MRT} = \frac{\text{AUMC}}{\text{AUC}}$$

A számítás kissé bonyolultabb, ha az iv. bólusztól eltérő adagolási módot alkalmaznak, mert számolni kell azzal az idővel, amely ahhoz szükséges, hogy a gyógyszer bejusson a szervezetbe. Ezt gyakran átlagos bemeneti időnek (MIT) vagy másként átlagos felszívódási időnek (MAT) nevezik. Ebben a helyzetben a következő egyenletet használjuk.

$$\text{MRT} = \frac{\text{AUMC}}{\text{AUC}} - \text{MAT}$$

A MAT kiszámítása elsőrendű kinetikai folyamatban az alábbi képlettel történik.

$$\text{MAT} = k_a^{-1}$$

ahol, k_a a felszívódás sebességi együtthatója.

Amennyiben a felszívódás nulladrendű folyamat a MAT a felszívódás teljes időtartamának a fele, azaz az időtartam osztva kettővel.

A következő táblázat (31. táblázat) a nem rekeszes elemzés során meghatározható további farmakokinetikai paramétereket és azok egyenleteit mutatja be.

31. táblázat

A nem rekeszes elemzéssel nyert fontosabb farmakokinetikai paraméterek és egyenleteik

Paraméter jele	Paraméter rövid meghatározása	Meghatározás módja
Cl_B	Teljes test clearance	$Cl_B = \frac{\text{Dózis}}{AUC}$
C_0	Nulla időpontra extrapolált koncentráció, csak iv. beadásnál	Az első két vagy három adatpont regressziójával határozzák meg.
$t_{1/2}$	Felezési idő az eliminációs fázisban	$t_{1/2} = \ln 2 \times MRT$
$t_{1/2a}$	A felszívódás felezési ideje	$t_{1/2a} = \ln 2 \times MAT$
$t_{1/2\lambda}$	Felezési idő a terminális fázisban	$Cl_B = \frac{\text{Dózis}}{AUC}$
V_{dSS}	Megoszlási térfogat az állandósult plazmakoncentrációnál	$V_{dSS} = Cl_B \times MRT$
V_z	Megoszlási térfogat a terminális fázisban	$V_z = \frac{\text{Dózis}}{AUC_{0 \rightarrow \infty} \times \lambda_z}$

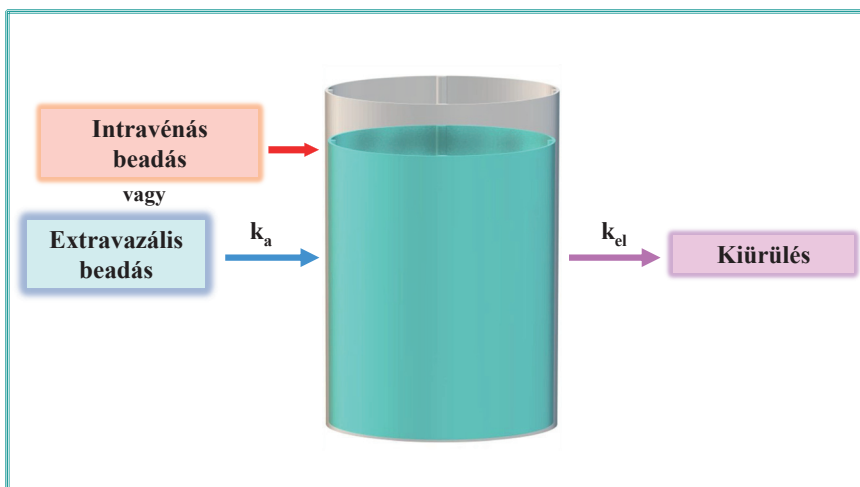
$\ln 2 = 0,693$

8.3. Rekeszes farmakokinetikai elemzés

A rekeszes vagy kompartmentális elemzés a gyógyszer sorsát úgy írja le a szervezetben, hogy a teljes szervezetet egy egységként kezeli (egyrekeszes módszer), vagy több részre, rekeszekre, virtuális terekre osztja (többrekeszes módszer). Egy rekesz több szervet vagy szövetet foglal magába, és kinetikai tulajdonságai alapján homogén. A különböző rekeszeknek nincs közvetlen anatómiai vagy fiziológiai megfelelése. Más szavakkal, a hasonló véráramlással és gyógyszeraffinitással rendelkező szöveteket vagy szövetek halmazát nevezzük kompartmenteknek, még akkor is, ha nem tényleges fiziológiai vagy anatómiai régiók. A kompartmentális módszerekben a gyógyszerkoncentráció időbeli változásait matematikai modellek segítségével határozzák meg. A rekeszes elemzés előnye a nem rekeszessel szemben az, hogy előbbieket szélesebb körben felhasználhatjuk, például a kompartmentális modell segítségével az adagolási rend módosítható, szimulált koncentráció-idő profilokat hozhatunk létre, amelyek segítségével előre jelezhető az adag megváltoztatásának hatása. A kompartmentális

modellek nem csak a farmakokinetikai paraméterek becslésére használhatók, hanem az egyedek közötti variabilitás előrejelzésére is a populációs farmakokinetikai elemzések során.

Az egyrekeszes modell az összes szervet és szövetet egyetlen egységnek tekinti, amely a hatóanyag által elérhető. Nincs elkülönített központi rekesz és perifériás rekesz(ek). A gyógyszer kívülről jut be a központi rekeszbe, majd az eliminációs folyamatok révén elhagyja a központi rekeszt. Emiatt a modell teljes neve „egyrekeszes nyitott modell”, ahol a nyitottság azt jelenti, hogy a beadás után a szervezetből a hatóanyag folyamatosan és szabadon ürül. Az egyrekeszes nyitott farmakokinetikai modell sematikus ábrázolását a következő ábra (60. ábra) mutatja be.

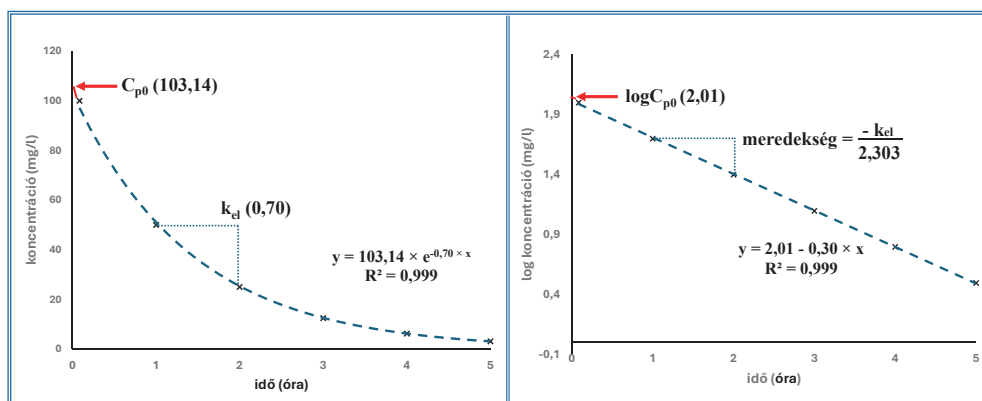


60. ábra

Egyrekeszes nyitott farmakokinetikai modell sémája

Farmakokinetikai szempontból minden szerv, illetve szövet, amelyet a gyógyszer elér, hasonló tulajdonságokkal bír, egy egységként (rekesz/kompartment) funkcionál.

Az egyrekeszes modell esetében az tapasztaljuk, hogy a gyógyszer az iv. beadása után azonnal elkeveredik a vérben, majd a gyógyszer eloszlik a szervezetben, gyorsan elérve az egyensúlyt azokban a szövetekben, amelyekbe a gyógyszer belép. Nem történik meg a gyógyszer újramegoszlása a különböző szervek vagy szövetek között (lásd 6. fejezet, „A gyógyszerek megoszlása”). Ennél az modellnél az is előfeltétel, hogy a kinetikai folyamatok (ADME) minden lépése elsőrendű, azaz lineáris legyen (lásd korábban 8. fejezet 8.1 alfejezet, „Lineáris és nem lineáris farmakokinetika”). A gyógyszer szint a beadás után folyamatosan, exponenciálisan csökken (Fan & de Lannoy, 2014; Hinderliter & Saghir, 2014) (61. ábra).



61. ábra

A vérplazma gyógyszer szint változását ábrázoló farmakokinetikai görbe, egyrekeszes nyitott modell esetén, egyszeri iv. bólusz beadását követően

A jobb oldalon a koncentráció értékek 10-es alapú logaritmusa látható (félig logaritmikus, „linearizáló” ábrázolás). Az ábrán látható farmakokinetikai értékek 70 mg/testtömeg kg benzilpenicillin egyszeri beadása során várható szimulált farmakokinetikai adatok. A bevitt clearance érték 0,5 liter/óra/kg.

A fenti ábra (61. ábra) alapján adott szakasz meredekségének kiszámításával meghatározható a gyógyszer ürülésének sebességi együtthatója (k_{el}) az alábbi matematika formulával.

$$\frac{k_{el}}{2,303} = \frac{(\log C_1 - \log C_2)}{t_2 - t_1}$$

ahol, $\log C_1$ a gyógyszerbeadás utáni első óra (t_1) $\log C_2$, a második óra (t_2) elteltével vett vérminták gyógyszerkoncentrációinak tízesalapú logaritmusa.

A mennyiben a koncentrációk természetes logaritmusát ($\ln$) használják, ez az egyenlet alkalmazható.

$$k_{el} = \frac{(\ln C_1 - \ln C_2)}{t_2 - t_1}$$

Egyrekeszes farmakokinetikai modell esetében a vérplazmában egy adott időpillanatban (t) lévő hatóanyag koncentrációja (C_{pt}) az alábbi egyenlet segítségével határozható meg.

$$C_{pt} = C_{p0} \times e^{-k_{el} \times t}$$

ahol, a C_{p0} az elméleti legnagyobb koncentráció a beadás pillanatában (az előbbi 60. ábrán a görbe vagy egyenes metszéspontja az y-tengelyen), k_{el} az elimináció sebességi együtthatója, t a beadást követően eltelt idő.

Az előző képlet a koncentrációk természetes logaritmusának behelyettesítésével így is felírható.

$$\ln C_{pt} = \ln C_{p0} - k_{el} \times t$$

A definíció szerint azt az időtartamot, amely alatt a kezdeti koncentráció a felére csökken a vérplazmában a gyógyszer eliminációs felezési idejének nevezzük ($t_{1/2el}$). Ha az előző egyenletben az $\ln C_{pt}$ -t helyettesítjük $\ln C_{p0}/2$ -vel, az egyenlet átrendezésével és egyszerűsítésével megkapjuk a $t_{1/2el}$ kiszámításának módját.

$$\ln C_{p0}/2 = \ln C_{p0} - k_{el} \times t_{1/2el}$$

$$\ln 1/2 = -k_{el} \times t_{1/2el}$$

$$\ln 2 = k_{el} \times t_{1/2el}$$

$$\text{azaz } t_{1/2el} = \frac{\ln 2}{k_{el}} \text{ és } k_{el} = \frac{\ln 2}{t_{1/2el}} \quad (\ln 2 = 0,693)$$

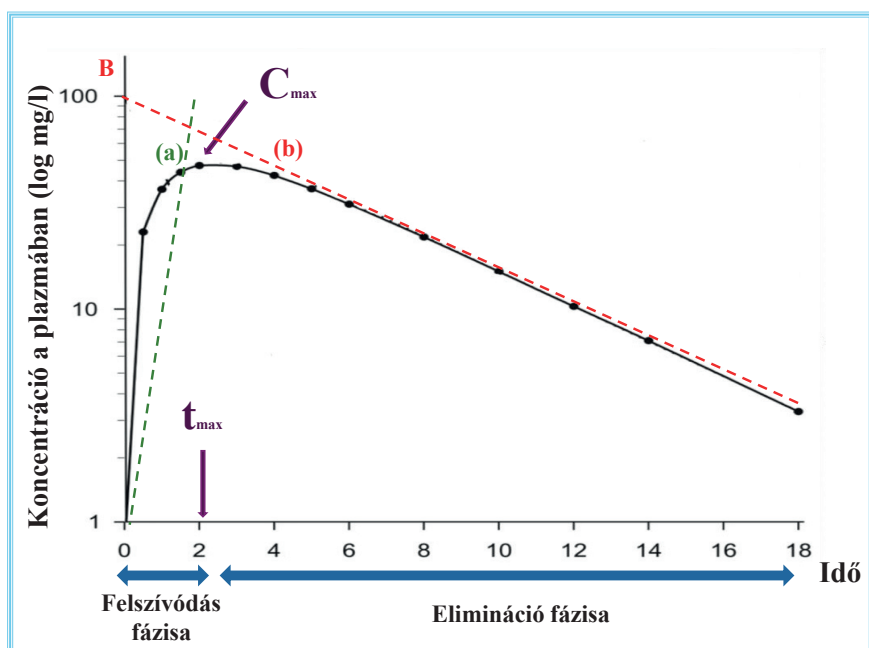
Amennyiben a gyógyszert nem közvetlenül a keringésbe (gyakorlatban szinte mindig iv. beadás) alkalmazzák, a gyógyszerformula szétesését és/vagy a kioldódási folyamatot követően a hatóanyagnak először fel kell szívódnia.

Extravazális beadáskor kétfázisú görbét kapunk. Az első fázisban a hatóanyag koncentrációja a plazmában folyamatosan növekszik, majd a második fázisban folyamatosan csökken (62. ábra).

A nem iv. adott gyógyszerek esetében egyrekeszes farmakokinetikai modell segítségével a vérplazmában egy adott időpillanatban (t) lévő hatóanyag koncentrációja (C_{pt}) az alábbi egyenlet segítségével határozható meg (Tarek, 2015).

$$C_{pt} = -A \times e^{-k_a \times t} + B \times e^{-k_{el} \times t}$$

ahol, k_a a felszívódás sebességi együtthatója, A a hatóanyag kiindulási szintje a beadás helyén, ami megegyezik az effektív dózissal ($F \times D$), a a felszívódás szakasza, B az elimináció szakaszának b metszéspontja az y tengelyen.



62. ábra

A vérplazma gyógyszer szint változását ábrázoló farmakokinetikai görbe, egyrekeszes nyitott modell esetén nem iv. (extravazális) beadását követően

A görbe kétfázisú, ami az elkülönülő felszívódási és a kiürülési fázisok eredője.

Mivel a felszívódás szakasza, hasonlóan az eliminációhoz exponenciális folyamat, a már korábban ismertetettek szerint meghatározható a felszívódás sebességi együtthatójának (k_a) és a felszívódás felezési idejének ($t_{1/2a}$) értéke egyaránt.

$$\text{azaz } k_a = \frac{\ln 2}{t_{1/2a}}, \text{ valamint } t_{1/2a} = \frac{\ln 2}{k_a}$$

A p.o. beadott gyógyszerek esetében a vérplazma pillanatnyi gyógyszerkoncentrációja az alábbi számítással is meghatározható (Fan & de Lannoy, 2014).

$$C_{pt} = \frac{k_a \times F \times \text{Adag}}{V_d \times (k_a - k_{el})} \times (e^{-k_{el} \times t} - e^{-k_a \times t})$$

ahol, az Adag az orális adagot, az F és a V_d a biológiai hasznosulást és az eloszlási térfogatot jelentik.

A fentiekből levezetve, a $C_{\max}$ és a $t_{\max}$ meghatározásához pedig ezek az egyenletek alkalmazhatók.

$$C_{\max} = \frac{F \times \text{Adag}}{V_d} \times e^{-k_a \times t_{\max}}$$
$$t_{\max} = \frac{\ln \frac{k_a}{k_{el}}}{k_a - k_{el}}$$

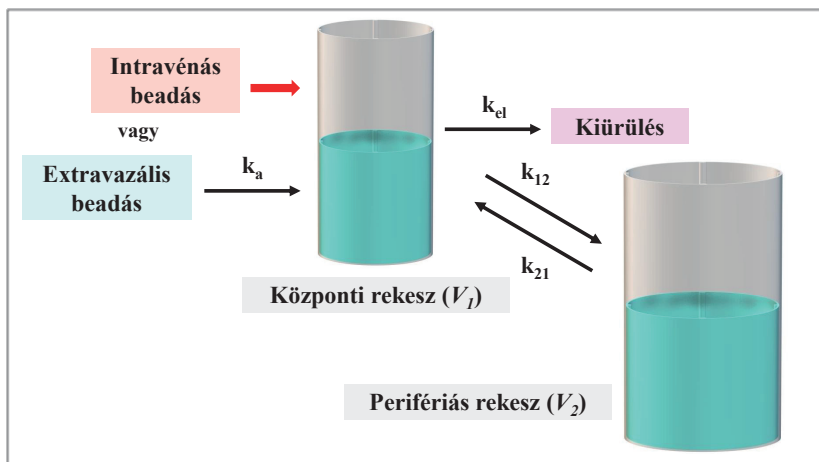
Az egyrekeszes módszer esetén alkalmazott további farmakokinetikai paramétereket azok meghatározását és kiszámításuk módját a következő táblázat (32. táblázat) mutatja be.

32. táblázat
Az egyrekeszes elemzés során kapott további farmakokinetikai paraméterek

Paraméter jele (mértékegység)	Paraméter rövid meghatározása	Meghatározás módja
AUC (mg×óra/l)	Koncentráció-idő görbe alatti terület	$AUC = \frac{D}{Cl_B}$
Cl_B (ml/perc vagy l/óra)	Teljes test clearance	$Cl_B = k_{el} \times V_d$ vagy $Cl_B = \frac{D}{AUC}$
V_d (l vagy l/kg)	Látszólagos megoszlási térfogat	$V_d = \frac{D}{C_0}$
V_{dSS} (l)	Megoszlási térfogat az állandósult plazmakoncentrációnál	$V_{dss} = \frac{X}{C_{pss}}$

(D=dózis /mg vagy mg/kg/, X = a gyógyszer mennyiség (mg) a szervezetben az állandósult plazmaszint kialakulása után)

A kétrekeszes farmakokinetikai modell esetében a szervek és szövetetek összessége két részre (kompartment) oszlik meg, az úgynevezett központi és perifériás rekeszre. A beadást követően a gyógyszer először a központi rekeszbe jut, majd transzportfolyamatok révén reverzibilisen a perifériás rekeszbe (63. ábra).



63. ábra

Kétrekeszes nyitott farmakokinetikai modell sémája

Farmakokinetikai szempontból a szervezet két egymástól eltérő tulajdonságú részre oszlik. A központi rekesz (V_1) a vérellátott szervek, illetve szövetek, míg a perifériás rekesz (V_2) a szervezet többi része. A k_{12} és k_{21} a kétirányú gyógyszertranszport sebességi állandói, úgy nevezett mikrokonstansok. Meghatározzák a gyógyszermozgás sebességét az 1. rekeszből a 2. rekeszbe (k_{12}), illetve a visszaáramlást a 2. rekesztől 1. rekeszbe (k_{21}), amely utóbbiból a gyógyszer akadálymentesen és folyamatosan eliminálódik.

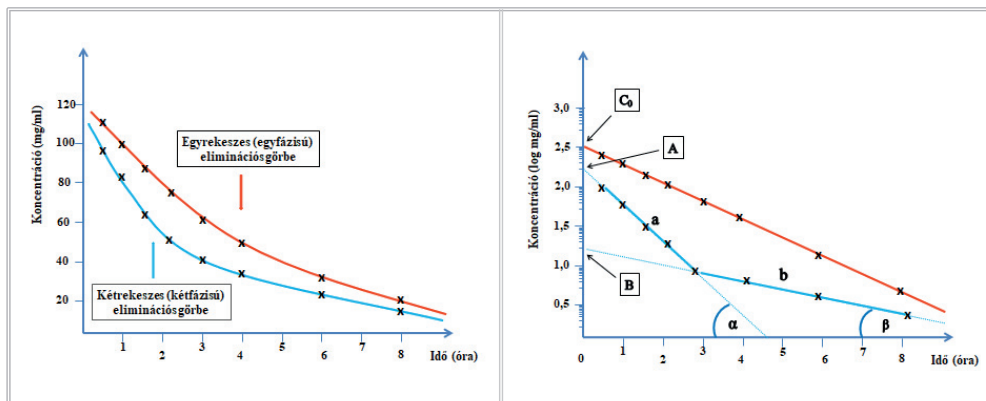
A legtöbb kétrekeszes modell azt feltételezi, hogy az elimináció a központi részből történik. Ez azért van így, mert a fő gyógyszerelimináció helyei a vesék (kiválasztás) és a máj (gyógyszermetabolizmus) olyan szervek, amelyek vérellátásban nagymértékben átjártak.

A központi és perifériás rekesz közötti megoszlást nem kizárólag a szövetek perfúziójának eltérő mértéke és aránya határozza meg. A lipofil hatóanyagok jobban átjutnak a szöveti sejtek lipid típusú membránján. Ezért nem csak az intravazális és intersticiális térbe jutnak el, hanem az intracelluláris térbe is. Mivel a gyógyszerek többsége lipofil vegyület és gyenge sav vagy bázis, amely a test pH-ján csak kis mértékben diszociálódott, ezért a kétrekeszes modell gyakran a legmegfelelőbb a farmakokinetikai folyamatok elemzésére (lásd 5. „A gyógyszerek megoszlása” című fejezet).

A kétrekeszes modell grafikus ábrázolása során az egyszeri intravénás alkalmazást követően a gyógyszerhatóanyag koncentrációja a vérplazmában két fázisban csökken.

Az első fázisban a görbe meredekebb, ez az úgy nevezett megoszlási (disztribúciós) fázis. A második görbe meredeksége kisebb, ezt hívjuk kiürülési (eliminációs) fázisnak. A kiürülést ábrázoló görbe a két exponenciális szakasznak köszönhetően, az egyrekeszes

hiperbolához viszonyítva törést (mélyülést) mutat. Ez még kifejezettebben látható akkor, amikor az y-tengelyen a koncentráció értékek logaritmusát adjuk meg (64. ábra).



64. ábra

A vérplazma gyógyszer-szint-változását ábrázoló farmakokinetikai görbe, kétrekeszes nyitott modell esetén, egyszeri iv. bóluszt beadását követően

A jobb oldalon a koncentráció értékek 10-es alapú logaritmusai láthatók (félig logaritmusos, „linearizáló” ábrázolás). Az első szakasz (a) nagyobb szöget (α) zár be az x-tengellyel, mint a második szakasz (b), melynek kisebb a szöge (β), ami a sebességi együtthatók értékével mutat korrelációt ($\alpha > \beta$). A gyakorlatban ez azt jelenti, hogy a felezési idő a megoszlási fázisban rövidebb, mint az eliminációsban ($t_{1/2\alpha} < t_{1/2\beta}$).

Kétrekeszes modell esetében a vérplazmában egy adott időpillanatban (t) lévő hatóanyag koncentrációja (C_{pt}) az alábbi egyenlet segítségével határozható meg.

$$C_{pt} = A \times e^{-\alpha \times t} + B \times e^{-\beta \times t}$$

ahol, A a megoszlási fázist leíró szakasz metszéspontja az y-tengelyen, B az eliminációs fázist leíró szakasz metszéspontja az y-tengelyen. Az alfa és béta a megoszlás, illetve az elimináció sebességi együtthatói, úgy nevezett hibridkonstansok. A hibridkonstansok (α , β) és a mikrokonstansok (k_{12} , k_{21}) közötti matematikai összefüggés az alábbiak szerint adható meg.

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

továbbá

$$\alpha \times \beta = k_{21} \times k_{el}$$

ahol k_{el} a központi rekeszből történő elimináció együtthatója.

A kétrekeszes farmakokinetikai számítási modellben az A és a B összege adja meg C_0 értékét.

$$C_0 = A + B$$

Az A és a B értékének meghatározásához az alábbi egyenleteket használják.

$$A = \frac{Adag \times (\alpha - k_{21})}{V_1 \times (\alpha - \beta)}$$

és

$$B = \frac{Adag \times (k_{21} - \beta)}{V_1 \times (\alpha - \beta)}$$

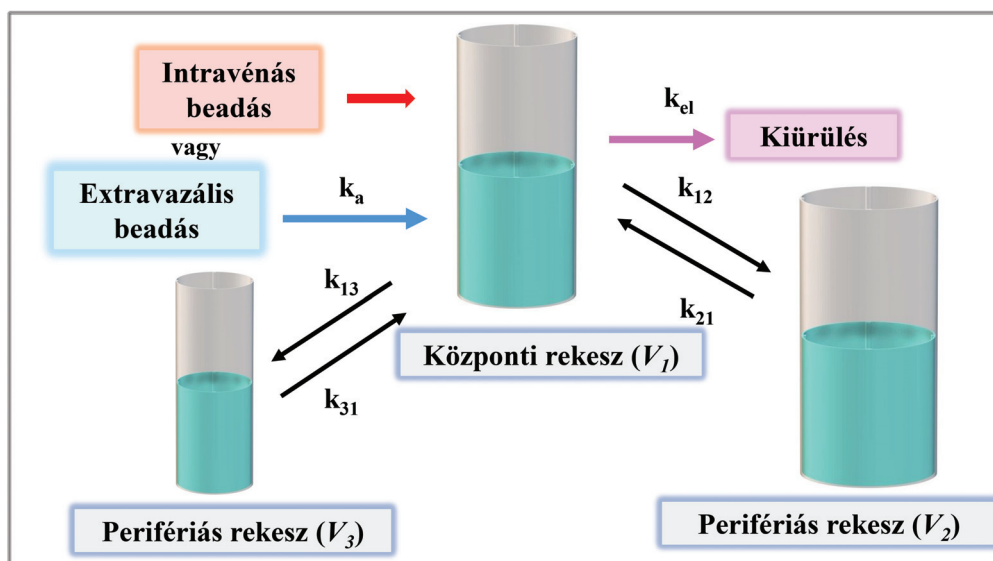
ahol, V_1 a központi rekesz megoszlási térfogata.

Amennyiben a gyógyszert nem intravénásan adják, a farmakokinetikai görbe háromfázisúvá válik. A megoszlási és eliminációs szakaszokat megelőzi a felszívódás szakasza, amely a leggyakrabban lineáris farmakokinetikai folyamatok esetében elsőfokú egyenlettel írható le. A koncentráció a C_{max} eléréséig folyamatosan, exponenciálisan nő. Ezt követően két fázisban (disztribúciós és eliminációs fázis) csökken. Extravazális beadást követően kétrekeszes modellt feltételezve a vérplazmában adott időpillanatban (t) lévő hatóanyag koncentrációja (C_{pt}) az alábbi egyenlet segítségével határozható meg.

$$C_{pt} = A \times e^{-\alpha \times t} + B \times e^{-\beta \times t} - C \times e^{-ka \times t}$$

ahol, ka a felszívódás sebességi együtthatója, C a hatóanyag kezdeti szintje a beadás helyén.

Három rekeszes modell esetén a központi rész a plazmát képviseli (V_1), az erősen perfundált rekesz a vér által jobban ellátott szerveket és szöveteket (V_2), végül az alig perfundált rekesz a vér által kevésbé átjárt szerveket és szöveteket jelenti (V_3). A háromrekeszes nyitott farmakokinetikai modell sematikus ábrázolását a következő ábra (65. ábra) mutatja be.

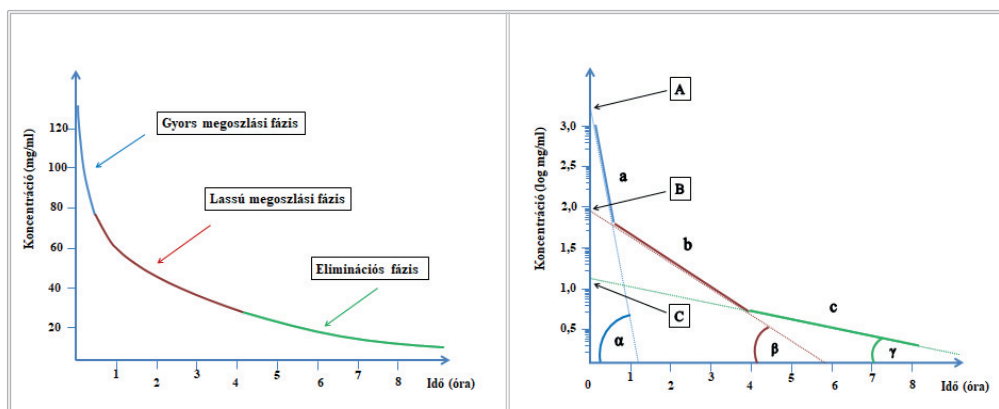


65. ábra

Háromrekeszes nyitott farmakokinetikai modell sémája

A V_1 a központi rekeszt, azaz a vérplazmát (intravazális tér), V_2 az erősen perfundált rekeszt, a vér által jobban ellátott szerveket és szöveteket, végül a V_3 az alig perfundált rekeszt, a vér által kevésbé átjárt szerveket és szöveteket jelenti. A k_{12} , k_{21} a kétirányú gyógyszertranszport sebességi állandói, úgy nevezett mikrokonstansok. Meghatározzák a gyógyszermozgás sebességét a központi rekeszből (V_1) az első (V_2) és a második (V_3) perifériás rekeszekbe (k_{12} és k_{13}), illetve az azokból történő visszaáramlást a központi rekeszbe (k_{21} és k_{31}).

A háromrekeszes modell grafikus ábrázolása során az egyszeri intravénás alkalmazást követően a gyógyszerhatóanyag koncentrációja a vérplazmában három fázisban csökken. Az első fázisban a görbe meredekebb, ez az úgy nevezett gyors megoszlási (disztribúciós) fázis. A második görbe meredeksége kisebb, ezt hívjuk lassú megoszlási fázisnak. És végül a harmadik fázisban a görbe szinte teljesen ellaposodik, szinte párhuzamos az x-tengellyel. Ez nevezik kiürülési (eliminációs) fázisnak. A kiürülést ábrázoló görbe a három elkülönülő exponenciális szakasznak köszönhetően, az egyrekeszes hiperbolához viszonyítva (lásd korábban) két töréspontot mutat. Félig logaritmusos ábrázolásban három jól elkülönülő szakasz látunk, a, b és c. Ezek képzeletbeli meghosszabbítása adja az A, B és C jelű metszéspontokat az y-tengelyen (66. ábra).



66. ábra

A vérplazma gyógyszerkonzentrációját ábrázoló farmakokinetikai görbe, háromrekeszes nyitott modell esetén, egyszeri iv. bólusz beadását követően

A jobboldali ábrarészen a koncentráció értékek 10-es alapú logaritmusai láthatók (félig logaritmusos, „linearizáló” ábrázolás). Az első szakasz (a) nagyobb szöget (α) zár be az x-tengellyel, mint a második szakasz (b), melynek kisebb a szöge (β). A harmadik szakasz (c) szinte párhuzamos az x-tengellyel, ennek szöge (γ) a legkisebb. A szögek mérete a sebességi együtthatók értékével mutat korrelációt ($\alpha > \beta > \gamma$). A gyakorlatban ez azt jelenti, hogy a felezési idő az első megoszlási fázisban a legrövidebb, a második megoszlási fázisban hosszabb, az eliminációs fázisban az előzőekhez viszonyítva jelentősen hosszabb ($t_{1/2\alpha} < t_{1/2\beta} < t_{1/2\gamma}$).

Háromrekeszes modell esetében a vérplazmában egy adott időpillanatban (t) lévő hatóanyag koncentrációja (C_{pt}) az alábbi egyenlet segítségével határozható meg.

$$C_{pt} = A \times e^{-\alpha \times t} + B \times e^{-\beta \times t} + C \times e^{-\gamma \times t}$$

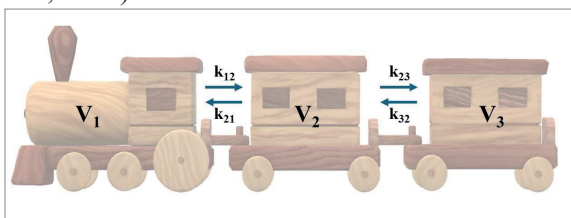
ahol, az A a gyors megoszlási fázist leíró szakasz (a) metszéspontja az y-tengelyen, a B a lassú megoszlási fázist leíró szakasz (b) metszéspontja az y-tengelyen, és a C az eliminációs fázist leíró szakasz (c) metszéspontja az y-tengelyen. Az alfa és béta a gyors és a lassú megoszlási fázis, a gamma az eliminációs fázis sebességi együtthatói.

A C_0 értékét az A, B és C értékeinek összeadásával kapjuk meg.

$$C_0 = A + B + C$$

A háromrekeszes modell jól alkalmazható egyes intravénásan alkalmazott anesztetikumok (propofol, tiopentál stb.), valamint a fentanil és származékai (alfentanil, szufentanil remifentanil) esetében, mivel a központi rekesz mellett jól reprezentálja a gyors (izom) és a lassú (zsír) újraeloszlást mutató szövetek meglétét. Az intravénás bősűz beadása után azonnal elkezdődik a gyorsmegoszlás fázisa (elsődleges megoszlás), amit a gyógyszer nagyon gyors mozgása jellemez a plazmából a vérrel jól átjárt szövetekbe. A második fázis során a központi rekeszből a lassan feltelítődő (vérrel kevésbé ellátott) szövetek irányába történik a gyógyszermozgás, miközben a gyors ekvilibriumot mutató szövetek felől a gyógyszer visszaáramlik a központi rekeszbe. Ez a gyakorlatban például azt eredményezi, hogy viszonylag rövid idő elteltével megszűnik az anesztetikus hatás, mivel a központi idegrendszerből eliminálódott a hatóanyag. A háromrekeszes farmakokinetikai modell jól írja le még az aminoglikozid antibiotikumok (például gentamicin) eliminációs folyamatait is. Mivel ezeknek a hatóanyagoknak erős a kötődése perifériás szövetekben (elsősorban a vese kéregállományában), a harmadik szakasz, azaz az eliminációs fázis időben nagyon hosszú (Lees & Toutain, 2012)2012.

A többrekeszes (multikompartmentális) rendszerek esetében a kompartmentek kapcsolódásának két lehetséges típusát különítik el. Megkülönböztetjük az úgynevezett láncolatos (catenary) és a mammiláris modelleket. Előbbinél a rekeszek a vasúti kocsikhoz hasonlóan egymást követik (67. ábra). Ezzel ellentétben a mammiláris modell esetében minden perifériás rekesz közvetlenül a központi kompartmenttel áll kapcsolatban (lásd korábban, 65. ábra). A láncolatos modell kevésbé terjedt el, és alkalmazása csak speciális esetekre korlátozódik. A mammiláris modell sok esetben realisztikusabb, mivel a gyakorlatban a szervek többsége a keringés, azaz a vérplazma (központi kompartment) révén kerül egymással kapcsolatba (de Biasi, 1989; Kuhn de Chizelle & DiStefano, 1994).



67. ábra

A láncolatos (catenary) farmakokinetikai modell sematikus ábrázolása

A rekeszek láncolatot alkotnak. A központi kompartmenttel (V_1) közvetlenül csak a második rekesz (V_2) kapcsolódik, a további kompartmentek (V_3 , stb.) már nem. A k_{12} , k_{21} , valamint a k_{23} és k_{32} a rekeszek közötti megoszlás és visszaáramlás sebességi együtthatói.

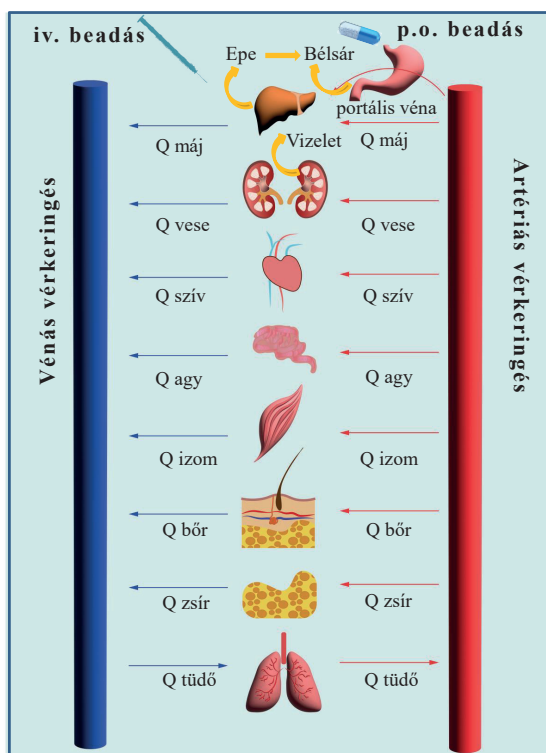
8.4. Élettani alapú farmakokinetikai elemzés

Az élettani alapú kinetikai (physiology based pharmacokinetic - PBPK) modelleket „realisztikus”, életszerű modellnek is nevezik. Ez a megközelítés alapvetően eltér az eddig tárgyaltaktól, mivel az élettani modelleket a szervezetet az érrendszerrel egybekötött szervek és szövetek sorozataként határozzák meg. Gyakorlatilag olyan multikompartmentális rendszernek tekinthető, ahol az egyes rekeszek maguk a valós anatómiai és élettani egységek. A fiziológiai modellezés célja a fiziológiai folyamatokról rendelkezésre álló ismeretek integrálása a vizsgált xenobiotikum fizikai-kémiai jellemzőivel. Ennek segítségével előre tervezhető és/vagy szimulálható a hatóanyag koncentráció a különböző szövetekben és testnedvekben (Lin & Wong, 2017). A PBPK modellezés során a gyógyszerbeadást követően mintákat gyűjtenek mind a vér-plazmából, mind a megoszlás, kiválasztás és gyógyszerhatás szempontjából egyaránt meghatározó szervekből és szövetekből. A modell magába foglalja az összes szervet, amelyek az ADME szempontjából szerepet játszanak az adott gyógyszer kinetikai tulajdonságaiban, úgy, mint a keringés, máj, vesék, gyomor-bélcsatorna, tüdő, vázizomzat, bőr stb. A többi szerv, ami toxikológiailag vagy farmakokinetikailag kevésbé fontos, a „test többi része”-ként egybegyűjthető. A PBPK modellezés továbbá fiziológiai paramétereket is magába foglal, mint például a testsúly, a szervek térfogata és a véráramlás sebessége bizonyos szövetekben. Az elemzés során fontos továbbá még a gyógyszer plazma és szerv közötti megoszlásának ismerete is (Joyner et al., 2016).

A PBPK modell fejlesztését szakirodalmi kutatással kell kezdeni, és a rendelkezésre álló irodalmi információk alapján meg kell tervezni a modell szerkezetét. Miután a modellszerkezet létrejött, a komplex fiziológiai, biokémiai, fizikokémiai és farmakokinetikai folyamatok számítógépes kódba fordíthatók megfelelő matematikai egyenletek és szoftverplatformok segítségével. További lépésként a modell paraméterezését és validálását kell elvégezni. Ezt követően ismert adatokkal tesztelik a felállított modell működését. Ennek során elemzik a módszer paraméter érzékenységét és a bizonytalansági, variabilitási faktorokat. Végül azt ellenőrzik, hogy a modell teljes-e, valamint mennyire vihető át egyik programozási nyelvről egy másikra (Lin & Wong, 2017).

A hatóanyagoknak a vérből a szöveti kompartmentekbe történő szállítása és átjutása a határoló membránokon perfúzió-korlátozott (véráramlás-korlátozott) vagy permeabilitás-korlátozott (más néven diffúzió-korlátozott) lehet. A perfúzió-korlátozott modellek esetében a gyógyszermolekulák vérből a szövetekbe történő szállítási sebessége csak a véráramlási sebességtől függ. Ez akkor jellemző, amikor a hatóanyag

könnyen áthatol a szöveti membránokon, mint például a kis lipofil vegyületek. A permeabilitás-korlátozott modellek jellemzően a nagyobb méretű, poláris molekulákra alkalmazhatók, ahol a hatóanyag szövetben való eloszlását elsődlegesen a sejtmembrán átjárhatósága fogja korlátozni. Ezekben a modellekben minden szövet két részre van osztva, amelyek az intracelluláris és az extracelluláris teret képviselik, és amelyeket a sejtmembrán gát választ el. A hatóanyagok koncentrációja a permeabilitás-korlátozott modellekben is egyensúlyi állapotba kerül, de az egyensúly elérésének ideje az anyag specifikus permeabilitásától, nem pedig a véráramlástól függ. A fentiek alapján a szövetek hatóanyagfelvételét leíró matematika formulák eltérőek lesznek a diffúzió-korlátozott és a permeabilitás-korlátozott PBPK elemzés során (Deepika & Kumar, 2023; Utembe et al., 2020). Az élettani alapú farmakokinetikai elemzés lehetséges sémáját a következő ábra (68. ábra) mutatja be.



68. ábra

Élettani alapú farmakokinetikai modell (PBPK) felépítése, a vérplazmában, és a különböző vérellátással rendelkező szervekben történt gyógyszerdiszpozíció során

Q a szervek véráramára utal. A szervezetből való kiürülés a veséből a vizelettel, a májból és a bél lumenéből a széklettel történik.

Az élettani alapú kinetikai modelleket széles körben alkalmazzák a toxikológiai vizsgálatokban. Ennek során, a laboratóriumi állatokon gyűjtött adatokat extrapolálják az emberekre. (Lin & Wong, 2017) megállapítása szerint PBPK modellezés tudományosan megalapozott megközelítésnek bizonyul az élelmezésegészségügyi várakozási idők pontosabb becslésére (részleteket lásd a 8. fejezet 8.6 alfejezetben). Az elmúlt évtizedben nagyszámú tanulmány jelent meg, amelyekben a fiziológiai alapú kinetikai elemző módszert tekintik lényegesnek az antibiotikumok szervezeten belüli eloszlásának pontosabb megismeréséhez. A PBPK elemzés előnyös az antibiotikumok dózisének pontosításához, ami létfontosságú a sikeres klinikai eredmények biztosításához és a rezisztens baktériumtörzsek terjedésének megakadályozásához. Ugyanakkor több szerző elismeri, hogy a jelenlegi PBPK-modellek csak korlátozottan alkalmasak a szöveti koncentrációk előrejelzésére, és felvetik annak igényét, hogy a jelenlegiekénél pontosabb modellekre van szükség (De Sutter et al., 2023; Ferreira et al., 2021). Bár a rekeszes modellekhez képest az élettani modellek kifinomultabbak, hátrányuk, hogy nagy mennyiségű adat egyidejű feldolgozását igénylik, amelyek nagy részét nem saját vizsgálatokból, hanem irodalmi hivatkozásokból kell összegyűjteni. A gyakorlatban jellemzően csak vénás vérmintát vesznek. Az élettani alapú modellek esetében feltételezik, hogy az artériás vérben a gyógyszer szint magasabb, mint a vénás vérben. A módszer a szervek átlagos vérperfúzióján alapul, nem veszi figyelembe az élettani és kóros eltéréseket.

8.5. Osztott paraméterű modellen alapuló elemzés (Distributed Parameter Model)

Ez a modell szintén realiztikus és alapvetően egy továbbfejlesztett élettani modell, amely figyelembe veszi a kóros folyamatok során bekövetkező változásokat is, például a vér áramlásában vagy a gyógyszer diffúziójában egy adott szerv vonatkozásában (Roy et al., 1996). Ez a modell nem elterjedt, de kifejezetten hasznos lehet gyógyszerkoncentráció regionális különbségeinek felderítésére, például a daganatok vagy nekrotikus szövetek esetében. Az osztott paraméterű modell abban különbözik a fiziológiai modelltől, hogy a matematikai egyenletek még összetettebbek, és a gyógyszerkoncentráció-adatok gyűjtése nehezebb. Számos esetben a többrekeszes (multikompartmentális) modellek (lásd korábban) is elegendő közvetett adatot szolgálnak a megváltozott diffúziójú szövetekkel kapcsolatban (Weiss, 2016).

8.6. Gyógyszerek szöveti eliminációja

Az élelmiszertermelő állatok kezelése, betegségmegelőzése során a gyakorló állatorvosok egyedi vagy csoportos gyógyszeradagolást végeznek. A hatóanyagok és/vagy bomlástermékeik a kezelések befejezését követően hosszabb, vagy rövidebb ideig még az élelmiszertermelés céljára tartott egyedek szervezetében maradnak. Mivel a levágott állatok szervei a későbbiekben már nem választják ki és ürítik a gyógyszereket, ezek szermaradványt (reziduumot) okozhatnak az állati eredetű élelmiszerekben. A vágás időpontját úgy kell meghatározni tehát, hogy a gyógyszer vagy metabolitjainak a szintje minden ehető szövetben (izom, máj, vese, bőr és zsír) az MRL (maximum residue limit) érték alatti legyen. A hatóanyagok MRL értékeit a gyógyszerhatóságok (például, EMA, EFSA, FDA) teszik közzé. Az MRL megállapítása a NOEL (no observed effect level) és ADI (acceptable daily intake) értékek meghatározását követően, számítással történik. Jelenlegi ismereteink alapján a gyógyszerek szöveti eliminációja elsőrendű kinetikai folyamat (lineárisan kinetika) szerint megy végbe. Az egyrekeszes nyitott kinetikai modellt alapul véve a szövetek aktuális gyógyszer és/vagy metabolit szintje adott időpillanatban (t) az alábbi egyenlettel számítható ki (Vranic et al., 2003).

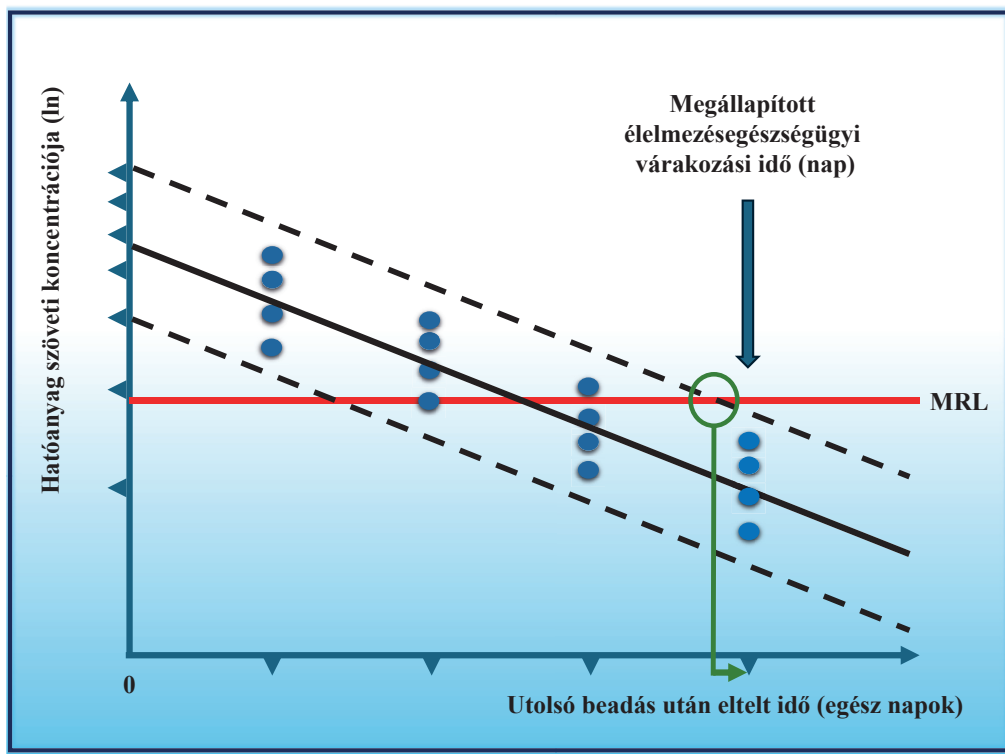
$$C_t = C_0 \times e^{-k_e \times t}$$

ahol, C_t a szövet hatóanyag/metabolit koncentrációja t időpillanatban. A C_0 a kezelés befejezését követően elért elméleti maximális szöveti koncentráció és a k_e a szöveti elimináció sebességi együtthatója. A C_0 meghatározása a kezdeti érték nulla időpontra történő extrapolálásával történik.

Meg kell jegyezni azonban, hogy amennyiben az adott hatóanyag plazmakinetikája többkompartmentes modellel írható le, akkor a számításokhoz a terminális eliminációs fázis értékeit (lásd. többrekeszes farmakokinetikai modell) kell alapul venni (Lees & Toutain, 2012).

Ezzel a számítási módszerrel határozható meg a gyógyszerek élelmezéségségügyi várakozási ideje (É.E.V.I.), amely az az időtartam, aminek legalább el kell telnie az utolsó gyógyszerbeadás és az állatok élelmiszertermelés céljára történő levágása között.

A gyógyszerhatóságok által előírt maradékanyag-kiürülési vizsgálatok során, a megállapított É.E.V.I. minimális ideje az, amikor a marker reziduum (hatóanyag és/vagy metabolitok) minden vizsgált szövetmintában az MRL érték alá csökken 95%-os tűréshatárral, 95%-os konfidenciaintervallum mellett, ahogy azt a következő ábra (69. ábra) mutatja.



69. ábra

A szöveti szermaradvány eliminációja élelmiszertermelő állatok ehető szöveteiből

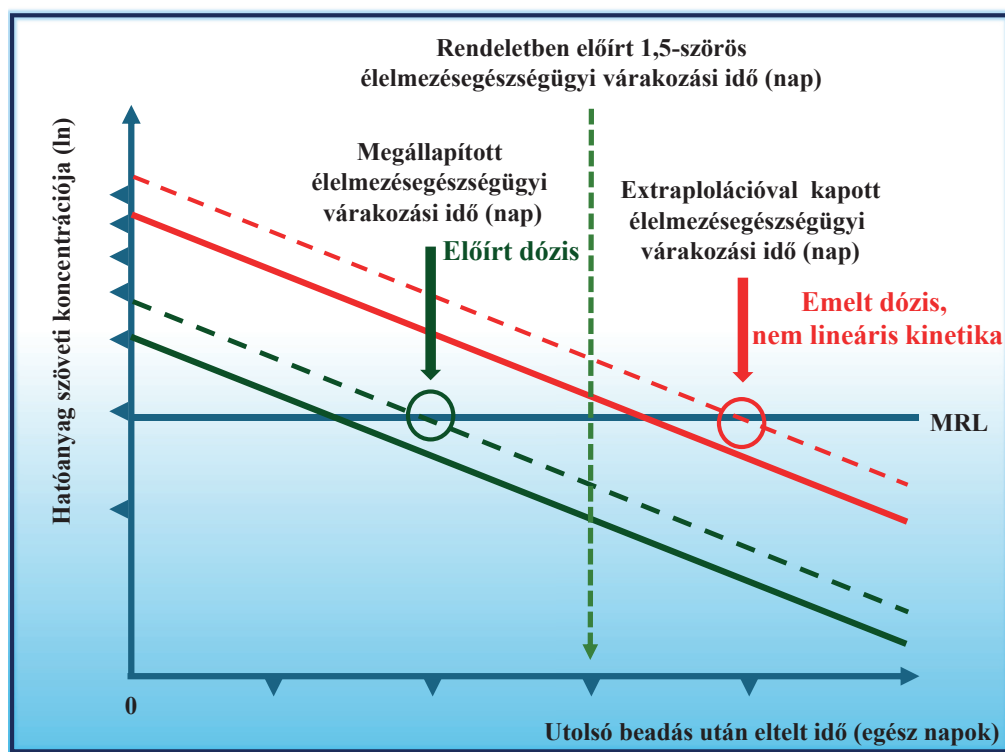
A kék pontok a mért szöveti koncentrációt jelölik. A zöld kör jelöli azt az időpontot, ahol 95%-os valószínűséggel minden állat vizsgált szövetmintájában az MRL-szint (piros vonal) alá csökkent a szermaradvány koncentráció. Ez a megállapított ételmezezőegészségügyi várakozási idő alapja. Nem teljes nap esetén felfelé kell kerekíteni (zöld nyíl). További fontos szempont, hogy a reziduum vizsgálat során, az utolsó méréskor minden állat mintájában a hatóanyag szintnek az MRL-értéke alatt kell lennie. A várakozási idő hosszát a leglassabban elimináló szövet limitálja. Tehát, ha az izomban és a májban 3 nap, a vesében 5 és a zsírban csak 7 nap alatt csökken az MRL-értéke alá a reziduum szint, akkor a megállapított É.E.V.I. 7 nap lesz a teljes állatra vonatkozólag.

A jelenlegi szakmai rendeletek, előírások szerint a gyógyszerkutató és -fejlesztés számos vizsgálati típusánál, beleértve a marker maradékanyag-kiürülési vizsgálatokat is, csak egészséges állatokat szabad használni. A rendelkezések nem veszik figyelembe azt, hogy a betegségek esetén a kórélettani állapot jelentősen eltér a normális-tól (élettanitól). A kísérleti állatoknál kapott gyógyszer szermaradvány eliminációs adatok nem extrapolálhatóak minden esetben az állatorvosi klinikai gyakorlatban

kezelt állatokra. Amint azt az előző fejezetek részletezték (lásd 6. és 7. fejezet), a betegségek, különösen a vese és a máj betegségei meghosszabbíthatják a gyógyszerek kiürülését, mivel ilyenkor a gyógyszerek metabolizmusa és kiválasztása lelassul. Kóros állapotban változás állhat be a megoszlási térfogatban is. Annak növekedése arányosan meghosszabbíthatja a felezési időt. Mindezek gyakorlati következménye az lehet, hogy a szükségesnél rövidebb élelmezésegészségügyi várakozási időt állapítanak meg. A gyógyszer használati utasításában megadott időtartam alatt a gyógyszer és/vagy metabolitjai nem ürülnek ki kellő mértékben a szövetekből. Ezért az adott helyzet figyelembevételével az É.E.V.I.-t mindenkor a praxisengedéllyel és megfelelő szakmai ismerettel rendelkező állatorvosnak kell megállapítania (Csikó, 2023). Az élettani alapú farmakokinetikai modellek realiztikusabb képet adhatnak a szövetek gyógyszereliminációjáról a különböző betegségekben. A gyógyszerhatóságok jelenleg vizsgálják a modellek pontosításának és bevezetésének lehetőségét a reziduum kinetika vizsgálatok céljára (Bon et al., 2018; Lin et al., 2016).

Amennyiben a gyógyszereket nem a használati előírás szerint alkalmazzák, például más élelmiszertermelő fajban, vagy azonos fajon, de hosszabb ideig, vagy nagyobb dózisban, a vonatkozó hazai és Európai Unió állatgyógyszerekkel kapcsolatos jogszabályok (128/2009 sz. FVM és 2019/6 sz. EU rendeletek) az eredetileg megállapított leghosszabb É.E.V.I. másfélszeresét írják elő. Ez az általánosítás csak részben elfogadható, mivel az állatfajok között 50%-ot lényegesen meghaladó eltérés is előfordul a gyógyszerek eliminációja tekintetében. További szempont, hogy amennyiben a hatóanyagok felszívódása, megoszlása és eliminációja elsődrendű kinetika szerint történik, kétszeres adag beadását követően a várakozási idő hosszabb lesz, mivel a hatóanyag szintje egy felezési idővel ($t_{1/2el}$) több eltelté után csökken az MRL értéke alá. Amennyiben a túlzottan nagy adag miatt az eliminációs mechanizmusok telítődnek (nem lineáris kinetika), akkor arányaiban még hosszabb időt vesz igénybe a gyógyszer szermaradvány kiürülése az élelmiszertermelő egyedek szövetéből (lásd korábban 8. fejezet 8.1 alfejezet, „Lineáris és nem lineáris farmakokinetika”) (70. ábra).

Fontos megjegyezni, hogy a hatás a jogszabályokban mindig minimális élelmezésegészségügyi várakozási időt említ. Amennyiben a gyakorló állatorvosok alapos és részletes farmakokinetikai ismerettel rendelkeznek, annak felhasználásával képesek lehetnek kellően hosszú, az élelmiszerbiztonság szempontjából kielégítő élelmezésegészségügyi várakozási időtartamot megállapítani. Viszont gazdaságossági szempontból el kell kerülniük, hogy indokolatlanul hosszú É.E.V.I.-t határozzanak meg.



70. ábra

Az élelmezésegészségügyi várakozási idő (É.E.V.I.) meghosszabbodása az adag kétszerezését követően nem lineáris gyógyszerelimináció következményeként

A várható elimináció időtartamához képest, a vonatkozó rendeletben előírt másfélszeres érték (zöld szaggatott nyíl) túl rövid lehet, a tényleges extrapolációval nyert értéknél (piros nyíl). (Részleteket lásd a szövegben.)

A jelenség az előírtnál nagyobb dózis alkalmazása nélkül is bekövetkezhet, amennyiben a biotranszformációban és/vagy a gyógyszer kiválasztásban fontos szerepet játszó szervek (máj, vese) megbetegedése miatt a clearance érték jelentősen csökken.

Rövid áttekintés

Elsőrendű eliminációs kinetika: a hatóanyag állandó hányada (pl. százalék) eliminálódik egységnyi idő alatt.

Nulladrendű eliminációs kinetika: állandó mennyiségű (pl. ennyi milligramm) gyógyszer eliminálódik egységnyi idő alatt.

A Michaelis-Menten kinetika olyan folyamatokat ír le, ahol a maximális reakciósebesség akkor érhető el, ha a gyógyszerkoncentráció eléri a 100%-os telítettséget.

A nemlineáris elimináció során a gyógyszer alacsony koncentrációban elsőrendű kinetika, magas koncentrációknál pedig nulladrendű kinetika szerint ürül ki.

A kompartment modellek szimulálják a gyógyszer felszívódási eloszlását és eliminációját. Kényelmes túlegyszerűsítést jelentenek, amellyel megjósolható a gyógyszer koncentrációja bármely adott időpontban bármely adott testfolyadékban vagy szövetben.

Az egyrekeszes modell a legkevésbé pontos, mivel feltételezi a gyógyszer homogén eloszlását a szervezetben.

A legtöbb gyógyszer farmakokinetikája kétrekeszes modell segítségével adható meg.

A háromrekeszes modell a leghasznosabb az általános érzéstelenítő hatóanyagok esetében, mivel különbséget tesz a gyorsan újraelosztó szövetek (izom) és a lassú szövetek (zsír) között.

Az élettani alapú kinetikai (physiology based pharmacokinetic - PBPK) modelleket „realisztikus”, életszerű modellnek is nevezik. Az élettani modellek a szervezetet az érrendszerrel egybekötött szervek és szövetek sorozataként határozzák meg.

Az élelmiszertermelő állatok kezelése, betegségmegelőzése során a gyakorló állatorvosok feladata az É.E.V.I. meghatározása, az állati eredetű élelmiszerek gyógyszermaradvány mentességének biztosításához. Ehhez elengedhetetlen a farmakokinetikai ismeretek alapos elsajátítása.

9. Farmakoterápiás ismeretek

Farmakoterápia alatt a betegségek (túlnyomórészt, de nem kizárólagosan) gyógyszerek adásával történő kezelését értjük. Ahhoz, hogy a hatóanyagok a hatás helyén megfelelő koncentrációban és elegendő ideig jelen legyenek átfogó farmakokinetikai ismeretek szükségesek. A gyógyszeradag és az adagolási időközök helyes meghatározásához figyelembe kell venni minden olyan, a korábbi fejezetekben már részletesen megbeszélte szempontot, amely hathat a hatóanyagok felszívódására, megoszlására és eliminációjára. Minden olyan tényező, mint például a betegségek, életkori sajátosságok, faji, fajta és egyedi eltérések befolyásolják az ADME folyamatokat, és ezáltal közvetlen hatást gyakorolnak a gyógyszerek adagjára, adagolási rendjére egyaránt.

9.1. Állandósult plazmakoncentráció (steady state)

A gyakorlatban a gyógyszerek többségét nem egyszeri adagban alkalmazzák, hanem hosszabb ideig, megismételt adagok adásával, kúraszerűen. Ennek során a vérplazmában az első intravénás beadás után szinte rögtön, extravazális alkalmazáskor a felszívódási szakasz végén kialakul a maximális koncentráció (C_0 vagy $C_{\max}$). A plazma hatóanyag szintje ezt követően, folyamatosan csökken a következő adag beadásáig, ami előtt a minimális szint ($C_{\min}$) detektálható. Minél hosszabb az adagolási intervallum a felezési idővel arányosan, annál nagyobb a koncentráció ingadozása az adagok között. Szabályos, és az eliminációs felezési időtartamhoz képest nem túl hosszú időközzel adott új dózisok esetén kezdetben mind a $C_{\max}$, mind a $C_{\min}$ értékek enyhe emelkedést mutatnak, ami az ötödik beadásig tart. Amennyiben a beadás utáni maximumok és az azok előtti minimum értékek közötti átlagkoncentrációkat egy vonallal összekötjük, akkor kezdetben egy emelkedő majd az x-tengellyel párhuzamosan futó vonalat, úgynevezett plató hatóanyag szintet kapunk. Amennyiben a beadásokat a már említett módon szabályos időközökkel végzik, a plató fázis a negyedik és ötödik ismételt beadás között fog kialakulni (71. ábra). Az így kapott állandósult értéket nevezik állandósult plazmaszintnek, steady state koncentrációnak (C_{pss}).

Ahhoz, hogy a vérplazma és a szövetek gyógyszer szintje állandó lehessen, a szervezetbe beadott gyógyszer beadási sebességének arányban kell állni az abból eliminálódó mennyiséggel. Ez alapján az alábbi egyszerű összefüggés adható meg.

A korábban már megadott (lásd 8. fejezet) összefüggésekből ismert, hogy

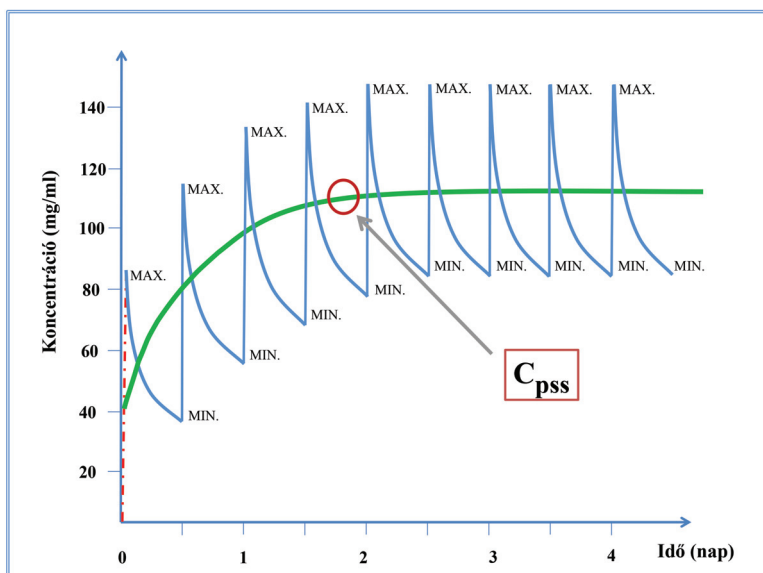
$$Cl_B = k_{el} \times V_d$$

$$\text{valamint, } t_{1/2el} = \frac{\ln 2}{k_{el}}$$

Az állandósult plazmakoncentráció (C_{pss}) kiszámításához ezért, a megfelelő behelyettesítések után az alábbi képletet lehet használni.

$$C_{pss} = \frac{1,44 \times D \times F \times t_{1/2el}}{V_d \times \tau}$$

ahol D az adag (mg/kg), F a biológiai hasznosulás (iv. beadás esetén 1), $t_{1/2el}$ az elimináció felezési ideje, V_d a látszólagos megoszlási térfogat és τ az adagolás intervalluma.



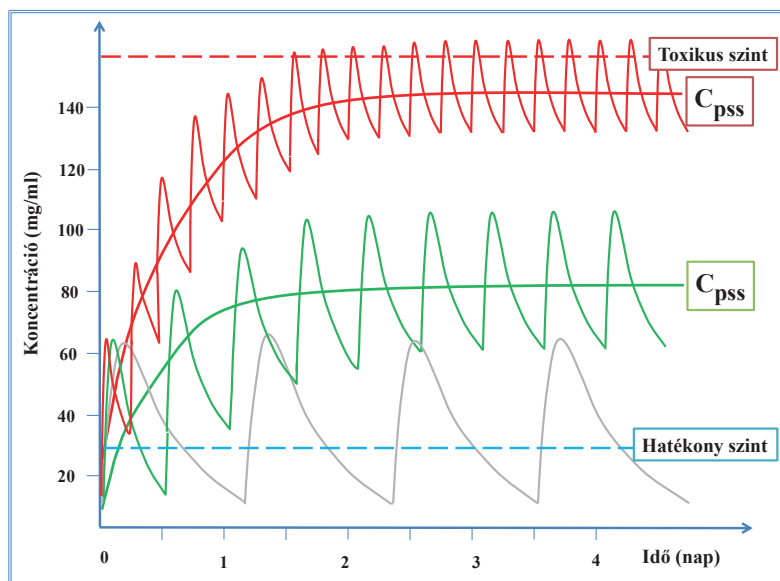
71. ábra

Az állandósult plazmakoncentráció (C_{pss}) kialakulása ismételt gyógyszerbeadás esetén

Az állandósult plazmakoncentráció a negyedik és ötödik gyógyszerbeadás között alakul ki (piros körrel jelölt). Nem feltétlenül egyenlő 4-5 eliminációs felezési idővel, mivel a gyógyszereket attól eltérő időközökkel is alkalmazhatják. A kék színű görbe a gyógyszer szint időbeni változását, a zöld színű a minimum és maximum értékek közötti átlagos gyógyszer szinteket mutatja a vérplazmában.

Az előbbi képlet alapján elmondható, hogy amennyiben a gyógyszer eliminációs félideje megegyezik az adagolások közötti időintervallummal, akkor az állandósult plazmaszint 1,44-szer lesz nagyobb, mint a kezdeti maximális plazmakoncentráció (C_0), mivel ez az érték felírható a dózis (D) és a megoszlási térfogat (V_d) hányadosaként.

Amennyiben az újraadagolás intervalluma jelentősen rövidebb mint az eliminációs félidő, az állandósult plazmakoncentráció nagyobb lesz, nem pedig az eredeti maximum 1,44-szerese. Bár a maximumok és a minimumok közötti fluktuáció csökken, a beadás utáni csúcskoncentrációk akár a toxikus szintet is elérhetik. Amikor az újra beadás intervallumai jelentősen hosszabbak, mint az eliminációs felezési idő, a maximum és minimum értékek közötti távolság nagy lesz. A hatóanyag szint hosszabb időre kritikusán alacsony lehet, nem éri el a minimálisan hatékony szintet sem. A túl ritka újra beadás esetén nem alakul ki állandósult plazmaszint (72. ábra).



72. ábra

Az állandósult plazmakoncentráció alakulása a felezési időhöz képes túl gyakori és túl ritka gyógyszeradagolás esetében

A zöld színű görbe azt az állandósult plazmakoncentrációt mutatja be (C_{pss} zöld négyszögben), amikor a gyógyszerbeadás gyakorisága megegyezik a felezési idővel. Az ennél gyakoribb beadás (piros görbe) túl magas állandósult plazmakoncentrációt okoz (C_{pss} piros négyszögben), míg a túl ritka ismételt beadás (szürke görbe) esetében az állandósult plazmaszint ki sem alakul.

9.2. Telítő és fenntartó dózis

A telítő dózis alatt általában azt a gyógyszer mennyiséget értjük, amely beadásával az adott páciens esetében egy lépésben (egy beadással) el lehet érni a kívánt terápiás hatóanyag szintet a szervezetben. Azoknál a gyógyszereknél, amelyeket egyszeri adagban szükséges adagolni, a biztos hatás elérése érdekében a telítő adag beadása szükséges. Amennyiben a gyógyszert megismételt adagolásban alkalmazzák, a telítő dózis adásának az a célja, hogy az állandósult plazmaszintet (C_{pss} , lásd előző 9. fejezet 9.1. alfejezet) a lehető leggyorsabban elérjék. Hasonló elv miatt alkalmazható a feltöltő dózis infúzióban adott gyógyszerek esetében is (lásd 9. fejezet 9.3 alfejezet). A szükséges feltöltő adag nagyságát elsősorban az határozza meg, hogy a szervezetbe bejutott hatóanyag mennyisége mekkora látszólagos térfogatban (V_d) fog megoszlani, azaz az adag (A) a megoszlási térfogattal egyenesen arányos és az alábbi képlettel számítható.

$$A \text{ (mg)} = C_{pss} \text{ (mg/l)} \times V_d \text{ (l)}$$

Amennyiben a gyógyszert nem intravénásan alkalmazzák, és a biológiai hasznosulása (F) kisebb, mint egy, az egyenlet jobb oldalán lévő értékeket el kell osztani az F értékével.

A szervezetben már kialakult és megfelelően hatékony gyógyszer szint fenntartását további adagok rendszeres időközönként történő beadásával végzik. Ezt nevezik adagolási rátának (adagolás sebességnek).

$$\text{Adagolási ráta (D) (mg/óra)} = \text{Adag (mg)} / \text{Időintervallum (óra)}$$

A kedvező gyógyszer hatás fenntartásához az adagolási rátának egyezni kell az elimináció sebességével. Azaz, a fenntartó dózis egyenesen arányos a teljes test clearance-szel (Cl_B) és az alábbi egyenlettel határozható meg.

$$D \text{ (mg/óra)} = C \text{ (mg/l)} \times Cl_B \text{ (l/óra)}$$

Amennyiben a gyógyszert nem intravénásan alkalmazzák, és a biológiai hasznosulása (F) kisebb, mint egy, az egyenlet jobb oldalán lévő értékeket el kell osztani az F értékével.

A telítő dózis és a fenntartó dózis értéke főként a kiürülés sebességétől, a megoszlási térfogattól és a biológiai hasznosulástól függ. Ezek megváltozása betegség, kóros ál-

lapot esetén szükségessé teszi a gyógyszer adagolási rendjének módosítását. Az alábbi táblázat (33. táblázat) összefoglalja azokat az állapotokat, amelyek a fenntartó dózis és a telítő dózis megváltoztatását teszik szükségessé.

33. táblázat
Betegségek hatása a telítő dózusra és a fenntartó dózisa

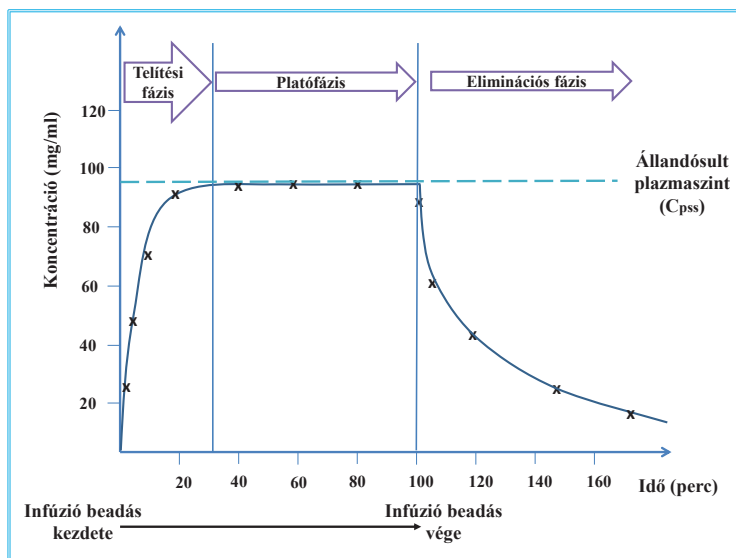
Változó	Kóros állapot (példák)	Hatás a telítő és fenntartó dózisa
Megoszlási térfogat (V_d)	Megnövekedett V_d • túlzott folyadékbevitel • megnövekedett testzsír arány	A telítő dózis és a fenntartó dózis növelése vagy sűrűbb adagolás
	Csökkent V_d • hipovolémia • nagymértékű kondíció romlás	A telítő dózis és a fenntartó dózis csökkentése vagy ritkább adagolás
Clearance (Cl_B)	Csökkent vese clearance • csökkent vese véráramlás • vese parenchyma károsodása	Csökkentett fenntartó dózis, esetleg megnövelt adagolási intervallum A feltöltő adag változatlan maradhat
	Megnövekedett vese clearance • hiperdinámiás állapot (például korai szepszisben)	Megnövelt fenntartó dózis, esetleg rövidebb adagolási intervallum A feltöltő adag változatlan maradhat
	Csökkent máj clearance • csökkent máj véráramlás • gátolt májenzim-működés	Csökkentett fenntartó dózis, esetleg megnövelt adagolási intervallum Az orális feltöltő adag csökkentése szükséges, a csökkent elsődleges lebontó hatás miatt.
	Megnövekedett máj clearance • fokozott máj véráramlás • megnövekedett (indukált) májenzim-működés	Megnövelt fenntartó dózis, esetleg rövidebb adagolási intervallum Az orális feltöltő adag növelése indokolt, a fokozott elsődleges lebontó hatás miatt.
Biológiai hasznosulás (F)	Csökkent fehérjekötődés és/vagy kompetíció a fehérje kötőhelyekért (interakció) • súlyos kondícióromlás • csökkent plazma összfehérje	Szabad frakció aránya nő - emelkedett clearance - gyógyszerhatás fokozódás (relatív túlادagolás) esetleg mellékhatás, toxicitás
	Csökkent felszívódás a gyomor bélcsatornából • csökkent zsigeri véráramlás • rövidebb tranzitidő (például a perisztaltika fokozódása miatt)	Az egyébként helyesen számított orális telítődózis esetében változó, előre nem meghatározható felszívódás

9.3. Infúziók alkalmazása

A gyógyszerek infúzióban történő alkalmazása során a páciensek szervezetébe a vénákon keresztül állandó cseppszámmal vagy infúziós sebességgel juttatunk be gyógyszert. A hatóanyagkoncentráció a vérplazmában kezdetben növekszik. Ez a telítődési szakasz, amely során arra törekszünk, hogy a bevitel egyenletes legyen, például minden 5 percben 2 mg/testtömeg kg hatóanyag. A 8. fejezet 8.1 alfejezetben leírtak szerint ilyenkor a gyógyszer szint emelkedése nulladrendű egyenlettel írható le.

A második fázis a plató. Ilyenkor a szervezetbe beadott és abból eliminálódó hatóanyag mennyisége egyensúlyban van. Ilyenkor egyenletesen, fluktuáció mentesen, hosszabb ideig tartható fent a terápiás hatóanyag szint a szervezetben.

Végül, az infúzió beadás befejezését követően a központi rekeszben a hatóanyag szint folyamatosan, és kevés kivételtől eltekintve, exponenciálisan csökken (73. ábra).



73. ábra

A hatóanyag szint változása a vérplazmában a gyógyszerek infúzióban történő alkalmazásakor

Az infúzió beadásának megkezdése után az idő előrehaladásával a hatóanyag bevitel folyamatos, a hatóanyag plazmakoncentrációja a szervezetben növekszik, de a bevitel sebessége nem változik, az állandó cseppszám vagy az adott értékre beállított infúziós pumpa működése következtében. Tehát a folyamat sebessége állandó és független a hatóanyag plazmakoncentrációjától, ellentétben az elsőrendű folyamatokkal.

A hatóanyag bevitel sebessége az infúziók esetében egy sebességi állandóval (k_0) határozható meg. A folyamat egyszerűen az alábbi matematikai egyenlettel írható le.

$$A_i = A_0 + k_0 \times t$$

ahol, A_i a szervezetbe infúzióval beadott hatóanyag mennyisége és az A_0 a hatóanyag mennyisége a plazmában a $t = 0$ időpillanatban.

Például egy folyamatos intravénás infúzió elindításakor a hatóanyag mennyisége a plazmában nulla és a k_0 értéke 5 mg/h, akkor $t = 2$ óra múlva a szervezetbe bevitt hatóanyag mennyisége 10 mg, $t = 5$ óra múlva 25 mg és $t = 8$ óra múlva 40 mg. Megjegyzendő, hogy a gyakorlatban ez az egyenes arányosság a bevitt hatóanyag mennyisége és az idő között csak addig áll fenn, amíg a bevitellel párhuzamosan zajló elimináció mértéke nem befolyásolja lényegesen a hatóanyag plazmakoncentrációját. Közvetlenül az infúzió bevitelének elindítása után a hatóanyag szervezetbe történő bejutásának mértéke nagyobb, mint az elsőrendű eliminációja, ezért a hatóanyag plazmakoncentrációja folyamatosan növekszik. Folyamatosan alkalmazott infúzió esetén a két folyamat, a telítődés és az elimináció kiegyenlítődik, és a hatóanyag plazmakoncentrációja nem növekszik tovább. Más szóval, az egységnyi idő alatt a szervezetbe jutott hatóanyag mennyisége megegyezik az egységnyi idő alatt a szervezetből eliminálódott mennyiséggel. A plazmaszint ekkor egy állandó értékre áll be. Ez az intravénás infúzió plató értéke, plazmakoncentráció-idő görbéjének a maximuma. Ezt a koncentrációt nevezhetjük állandósult plazmakoncentrációnak (C_{pss}) az infúziók esetében is, azzal a megköttéssel, hogy a 9. fejezet 9.1 alfejezetben leírtakkal ellentétben, ilyenkor nincs ingadozás (nincsenek minimum és maximum értékek). A plató érték mindaddig állandó, ameddig nem áll be valamilyen változás a rendszerben, például cseppszám vagy az infúziós pumpa értékének változtatása. Az infúzió beviteli sebességének megfelelő megválasztása után a folyamatos intravénás infúzió adagolása a mellékhatások és gyógyszerterüladagolás veszélye nélkül tartósan folytatható.

A bevitt hatóanyag mennyiségének változása a plazmában folyamatos intravénás infúzióval történő kezelés alatt a következő egyenlettel írható le.

$$\frac{dA_i}{dt} = k_0 - k_{el} \times A_i$$

ahol, dA_i/dt a bevitt hatóanyag mennyiségének a változása a plazmában egységnyi idő alatt, a k_0 az infúziós ráta és a $k_{el} \times A_i$ az elsőrendű elimináció mértéke.

Az előbbi egyenlet integrált formában is megadható.

$$A_i = \frac{k_0}{k_{el}} \times (1 - e^{-k_{el} \times t})$$

Az egyenlet alapján elmondható, hogy a bevitt hatóanyag mennyiségét csak az általunk választott infúziós ráta és az infúzió időtartama befolyásolja. Továbbá egy adott időpillanatban a gyógyszer hatóanyag plazmában mérhető mennyisége arányos az általunk választott infúziós rátával. Miután az adag (A_i) megadható a megoszlási térfogat (V_d) és a plazmakoncentráció (C_p) szorzataként is, az előbbi képlet felírható a következő formában is.

$$C_p = \frac{k_0}{V_d \times k_{el}} \times (1 - e^{-k_{el} \times t})$$

Amennyiben az egyenlet baloldalán a platófázisban elérni kívánt koncentráció (C_{pss}) szerepel, ennek eléréséhez elméletileg végtelenül hosszú idő szükséges (t_∞). Ekkor az $e^{-k_{el} \times t}$ értéke egyenlő lesz nullával, tehát az egyenlet felírása így lehetséges.

$$C_{pss} = \frac{k_0}{V_d \times k_{el}}$$

A fenti összefüggés alapján, a k_0 értékének kiszámítása a gyakorlatban az alábbi formulával lehetséges.

$$k_0 = Cl_B \times C_{pss}$$

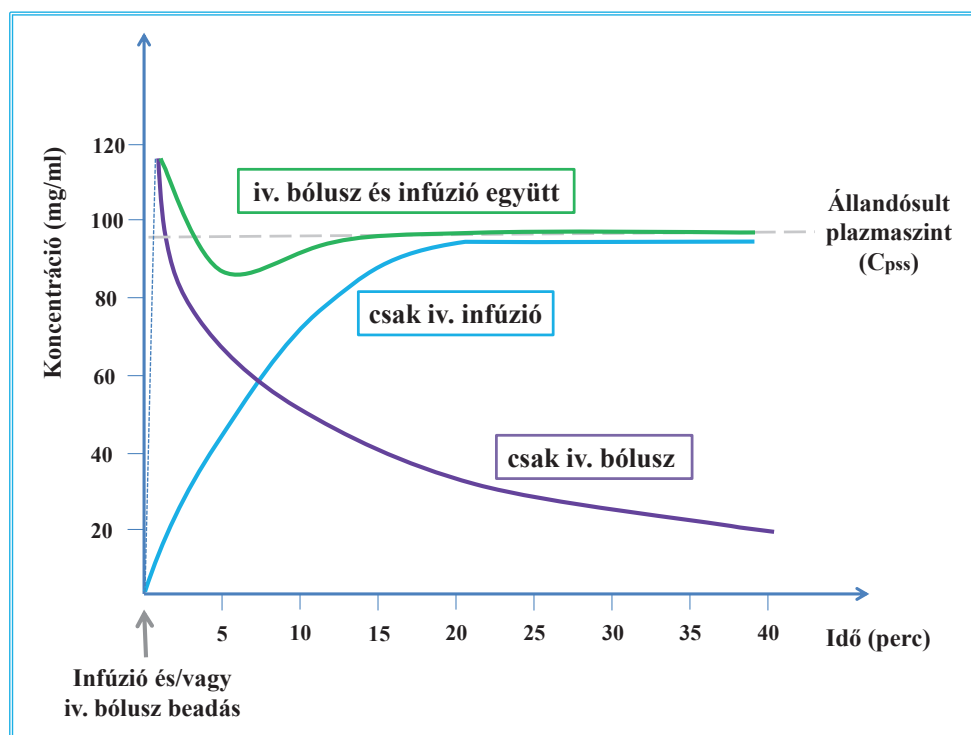
Amennyiben a folyamatos intravénás infúzió alkalmazása során azt szeretnénk kiszámítani, hogy adott pillanatban a plató mekkora hányadát (részét, frakcióját - f) érte már el a bevitt hatóanyag plazmakoncentrációja, akkor a következő egyenletet alkalmazhatjuk.

$$f = \frac{C_p}{C_{pss}} = \frac{\frac{k_0}{V_d \times k_{el}} \times (1 - e^{-k_{el} \times t})}{\frac{k_0}{V_d \times k_{el}}} = 1 - e^{-k_{el} \times t}$$

Az infúzió beadásának leállítását követően, a továbbiakban már nem történik hatóanyag bevitel. Ezután csak a hatóanyag elsőrendű eliminációja befolyásolja a ható-

anyag plazmakoncentrációjának alakulását. Az elsőrendű elimináció jellemzői alapján (lásd 8. fejezet 8.1 alfejezet) a folyamatos intravénás infúzió leállítását követően a hatóanyag plazmakoncentrációja egy időtartam alatt a platón tapasztalható plazmakoncentráció felére fog csökkenni. Valamint $5 \times t_{1/2}$ időtartam eltelte után a hatóanyag plazmakoncentrációja gyakorlatilag nulla lesz.

A hosszú felezési idejű gyógyszerek esetében kedvezőtlenül hosszú ideig tarthat a platókoncentráció (C_{pss}) létrejötte. Ezekben az esetekben az egyenletes adagolási rátájú infúzió beadásának kezdete előtt érdemes telítő dózist alkalmazni iv. bólusz formájában, ahogy azt a következő ábra (74. ábra) is szemlélteti. A telítő dózis meghatározása a korábbiakban (9. fejezet 9.2 alfejezet) leírt egyenlet segítségével történik (Hill, 2004).



74. ábra

Az intravénás bólusz és infúzió kombinált, együttes adásának előnyös hatása a vérplazma hatóanyag szintjére

A következő táblázat (34. táblázat) az intravénás bólusz és infúzió fontosabb tulajdonságait hasonlítja össze farmakokinetikai és terápiás szempontok alapján.

34. táblázat

Az intravénás bólusz és infúzió tulajdonságainak összehasonlítása

Szempont	IV bólusz	IV infúzió
Definíció	Amikor meghatározott mennyiségű steril gyógyszerkészítményt, folyékony gyógyszert vagy gyógyszeroldatot adnak be egyszerre, rövid idő alatt, általában 1-30 percen belül injekciós tű és fecskendő segítségével, IV bólusznak nevezzük.	Amikor nagy térfogatú steril gyógyszerkészítményt, folyékony gyógyszert vagy gyógyszeroldatot adnak be vénán keresztül a vérbe, lassan és folyamatosan állandó (nulladrendű) sebességgel, hosszú időn keresztül, általában több mint 30 perctől több óráig tartó időtartamon át, IV infúciónak nevezzük.
Beadási idő	1-30 percen belül	Több mint 30 perc-több óra
Beadási sebesség	Nem állandó, értéke: mg/min	Állandó, értéke: mg/h
Beadás módja	Gyors	Lassú és folyamatos
Hatás kialakulása	Gyors	Lassú
Hatás időtartama	Rövid	Elnyújtott
Alkalmazás célja	Vészhelyzetben és a kívánt plazmaszint gyors eléréséhez.	Folyamatos és hosszan tartó plazma gyógyszer szint eléréséhez és annak pontosabb szabályozásához.
Térfogat	Kicsi	Nagy
Adagolás ellenőrzése	Nincs precíz kontroll.	Precíz kontroll.
Nem kívánt hatás	Nagyobb az anafilaxiás sokk vagy káros hatás esélye.	Kisebb az anafilaxiás sokk vagy káros hatás esélye.
Rossz közérzet	Kevésbé	Valószínűbb
Elővigyázatosság	Több szükséges	Kevesebb szükséges
Kivitelezés	Könnyebb	Nehezebb
Típusok	Alkalmazás gyakorisága szerint: A. Egyszeri B. Többszöri	Alkalmazás módja szerint: A. Megszakított B. Folyamatos A beadási sebesség szerint: A. Nagy cseppszám B. Kis cseppszám
Példák	Edrofónium, morfin	Adrenalin, dopamin

Rövid áttekintés

Megismételt gyógyszeralkalmazást követően az állandósult plazmakoncentráció a negyedik és ötödik beadás között alakul ki.

Amennyiben a beadás intervalluma megegyezik a felezési idővel, az állandósult plazmakoncentráció értéke az első beadás utáni maximális szint 1,44-szerese.

A gyakori beadás túl magas, akár toxikus állandósult plazmaszintet hozhat létre. Túl ritka ismételt alkalmazás esetén a gyógyszer szint váltakozása nagy, és nem jön létre állandósult gyógyszer szint.

Telítődózis esetében egy lépésben kívánjuk elérni a terápiás gyógyszer szintet a szervezetben. Az adagot a megoszlási térfogat változásával arányosan kell növelni vagy csökkenteni.

A fenntartó dózis a terápiás gyógyszer szint tartós biztosítását szolgálja. Ilyenkor az adagot a gyógyszer ürülés mértékével arányosan kell növelni vagy csökkenteni.

Állandó sebességű infúzió beadásakor kezdetben, ameddig az eliminációs folyamatok még nem válnak meghatározóvá, a gyógyszer szint nullarendű módon nő. Ezt követően a telítődés meredeksége csökken és kialakul a platófázis.

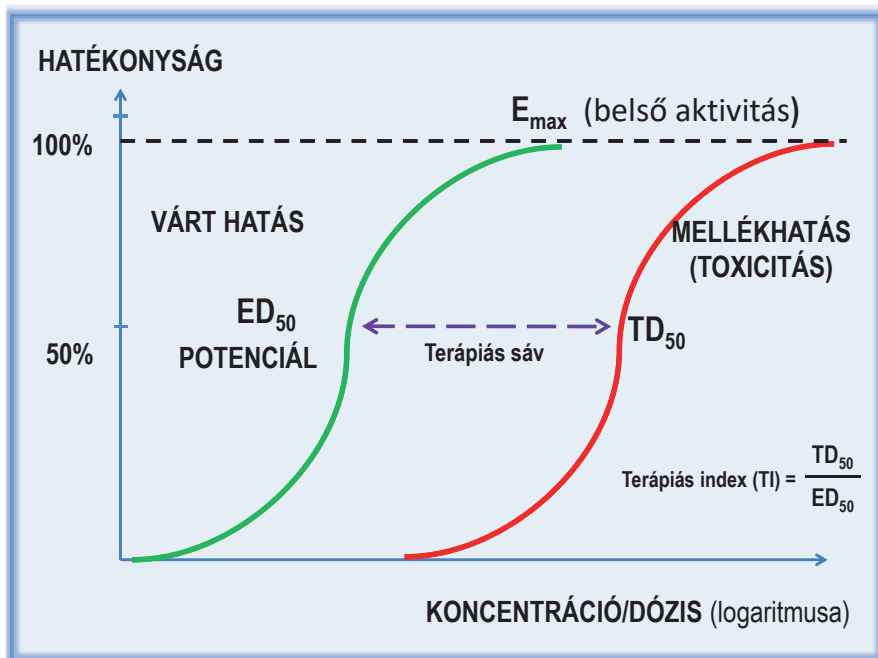
Infúziók adásakor a platófázisban a szervezetbe beadott és abból eliminálódó hatóanyag mennyisége egyensúlyban van.

Az adagolás befejezését követően a gyógyszer elimináció elsőrendű kinetikával történik.

A platófázisban az állandósult plazma szint kialakulása rendkívül hosszú ideig tart. Célszerű először telítő adagot alkalmazni iv. bólusz segítségével, majd azt követően az állandósult plazmaszintet állandó sebességű infúzióval fenntartani.

10. Farmakokinetikai-farmakodinámiai elemzés (PK/PD-analízis)

A gyógyszer koncentrációjának időbeli változását a test különböző folyadéktereiben a farmakokinetika vizsgálja (PK). Amint az a korábbi fejezetekben részletesen bemutatásra került, a gyógyszer a beadást követően farmakokinetikai folyamatokon (abszorpció, eloszlás, metabolizmus és kiválasztás ADME) megy keresztül, amelyek meghatározzák a gyógyszer diszpozícióját és a koncentráció-idő profilját. A folyamat olyan farmakokinetikai paraméterekkel jellemezhető, mint például a teljes test clearance, megoszlási térfogat, állandósult vérplazmaszint, eliminációs felezési idő vagy biológiai hasznosulás. Egyszerű megfogalmazásban a vizsgálat tárgya az, hogy „mit tesz a szervezet a gyógyszerrel”. Ha a gyógyszer a kívánt koncentrációban eléri a hatás helyét, a rá jellemző hatásmechanizmussal kiváltja a kívánt hatást, amit a farmakodinámia (PD) vizsgál. A farmakodinámiai tulajdonságok olyan paraméterekkel jellemezhetőek, mint például maximális hatékonyság ($E_{\max}$), 50%-ban hatékony (ED_{50}) vagy toxikus (TD_{50}) dózisok. Egyszerűen megfogalmazva, a farmakodinámia a gyógyszerkoncentráció és a farmakológiai hatások (kedvező vagy kedvezőtlen) közötti kapcsolatot adja meg (75. ábra).



75. ábra

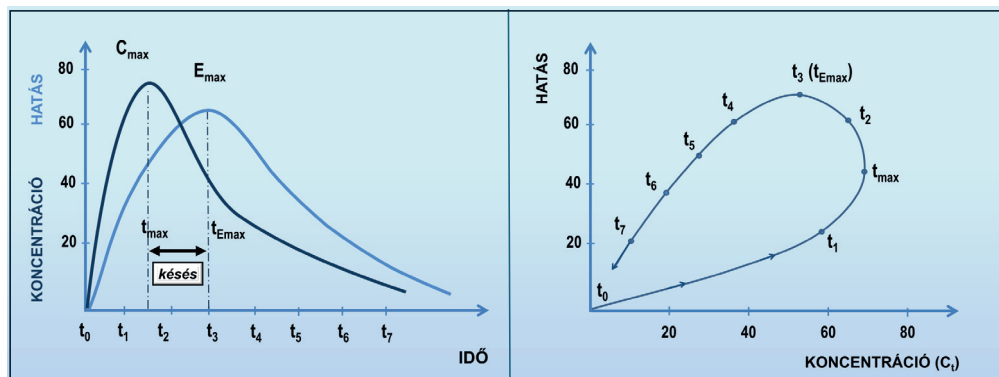
Dózis-hatás görbe és a fontosabb farmakodinámiai (PD) paraméterek

A fenti ábra (75. ábra) kapcsán fontos megállapítani, hogy az 50%-ban hatékony adag (ED_{50}) valójában nem valódi farmakodinámiai érték, ez ugyanis valójában az EC_{50} (50%-ban hatékony koncentráció) lesz. Az ED_{50} valójában sokkal inkább a PK/PD-elemzés szerinti kevert (hibrid) értéknek tekinthető, ami az alábbi képlettel adható meg.

$$ED_{50} = \text{Clearance} \times EC_{50} / F \text{ (biológiai hasznosulás)}$$

Klinikai szempontból, amennyiben a farmakokinetikai a farmakodinámiai szempontokat egymástól elkülönítve értékeljük, a PK vizsgálatok gyakorlati hasznossága jelentősen korlátozott. A PK/PD megközelítés kapcsolatot teremt a klinikai farmakológia két klasszikus tudománya között azáltal, hogy összekapcsolja az idő kontra koncentráció profilt a válasz intenzitásával. A PK/PD együttes vizsgálata alapvető szempont a terápiás hatások maximalizálása és a gyógyszer mellékhatások minimalizálása érdekében (Asín-Prieto et al., 2015; Roberts et al., 2016).

A gyógyszerek beadását követően a felszívódás és megoszlás folyamata viszonylag gyors folyamat. A hatóanyag okozta gyógyszerhatás legtöbb esetben késéssel követi a koncentráció változását, ahogy azt a következő ábra (76. ábra) szemlélteti.



76. ábra

(Toutain, 2002; Toutain & Lees, 2004)

A farmakokinetikai és farmakodinámiai folyamatok együttes ábrázolása és hiszterézis görbéje

A hatóanyag koncentráció változását a kiváltott hatás időben eltolódva követi, a hiszterézis görbén (jobb oldali ábrarész) ez az óramutató járásával ellentétes irányú körrel ábrázolható. A t_{max} a maximális plazmakoncentráció a t_{Emax} a maximális hatás időpontja.

A PK/PD klinikai gyakorlatban való hasznosságának egyik korai példája volt annak felismerése, hogy a nifedipin infúziós sebessége fontos meghatározója a vér-

nyomáscsökkentő hatásának. A reflexmechanizmusok miatt ugyanaz a dózis, amelyet gyors felszabadulású készítmény formájában adnak be, sokkal kevésbé hatékony, mint a lassú hatóanyagleadású készítmény esetében. Hasonló összefüggéseket írtak le a kedvező és kedvezőtlen hatások tekintetében az 5-fluorouracil esetében; a folyamatos infúzió kedvezőbb hatás/mellékhatás arányt eredményezett, mint a bólusz beadás. A gyógyszerkutatás és fejlesztés során a farmakokinetikai adatok a különböző fajok egészséges egyedein végzett vizsgálatokból származnak. A populációs farmakokinetikai vizsgálatok fő célja, hogy PK-adatokat gyűjtsön a kezelendő célpopulációt képviselő betegektől, megpróbálja azonosítani és megmagyarázni a variabilitás okait, és kvantitatív becslést adjon a megmagyarázhatatlan variabilitásról. Ez a megközelítés különösen hasznos a fiziológiás és kóros állapotok PK-ra gyakorolt hatásának meghatározására a betegek célcsoportjában a PK/PD analízisek során (Müller et al., 2001).

A PK/PD modellépítési módszereknek alapvetően három típusa van: *in vitro*, *ex vivo* és *in vivo*. A három megközelítés alapelveit, előnyeit és hátrányait a következő táblázat (35. táblázat) foglalja össze.

35. táblázat

A PK/PD modellek csoportosítása és rövid jellemzése

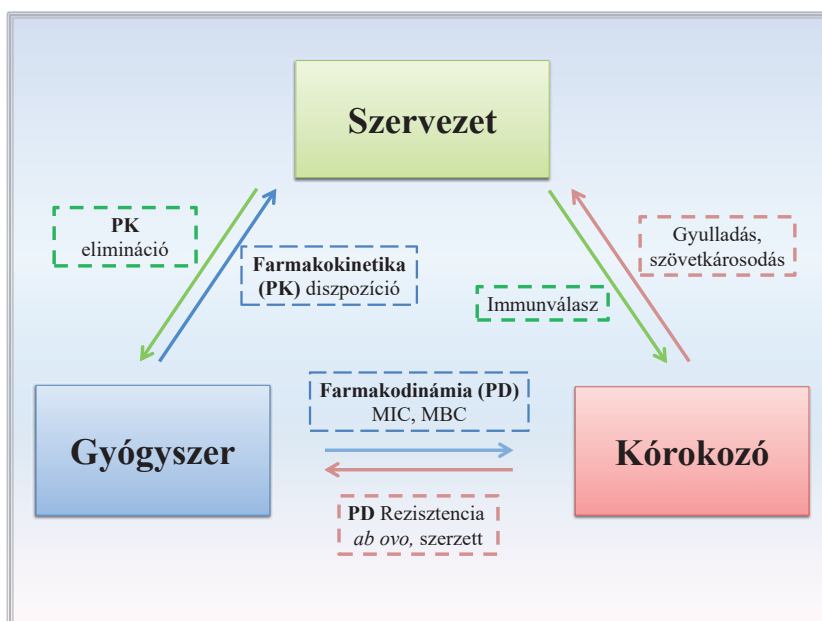
PK/PD modellek	Alapelvek	Előnyök	Hátrányok
<i>In vitro</i>	Összefüggés tanulmányozása az antibakteriális szer koncentrációja és a baktériumok száma között egy <i>in vitro</i> rendszerben	A kapcsolat pontos meghatározása gyógyszerek és baktériumok között; kevesebb felhasznált állat és kisebb költség	Pontatlanság
<i>In vivo</i>	A gyógyszerek és a baktériumok közötti kölcsönhatás tanulmányozása <i>in vivo</i> állatbetegség-modell létrehozásával	Eredetiség Nehezen határozható meg a hatékony gyógyszerkoncentráció a célszövetekben	Jelentős állathasználat és nagy költségek
<i>Ex vivo</i>	A gyógyszerek és a baktériumok közötti kölcsönhatás tanulmányozása <i>in vivo</i> PK és <i>in vitro</i> PD kombinálásával	Hitelesség; kevesebb állat felhasználása és alacsonyabb költség	Pontatlanság

PK, Farmakokinetika; PD, Farmakodinamika (Luo et al., 2019)

A farmakokinetikai-farmakodinámiai elemzések a vonatkozó szakirodalom alapján döntő hányadban, de nem kizárólag a fertőzés elleni szerek PK/PD-analízisére fókuszálnak. A módszer a klinikai gyakorlatban azonban fontos lehet más hatóanyag csoportok esetében is. Erre egyik példa a nemszteroid gyulladáscsökkentő (NSAID) hatóanyagok. Az idetartozó gyógyszerek farmakokinetikai szempontból általában jó biológiai hasznosulással bírnak, akár orális alkalmazás esetén is. Emellett nagymértékű kötődés a plazmafehérjékhez és alacsony látszólagos megoszlási térfogat jellemzi ezeket a vegyületeket. Továbbá, gyorsan és hatékonyan oszlanak meg az akut gyulladásos szövetekben, de ezekből az eliminációjuk elhúzódó. A PK/PD elemzések számára lényeges szempont, hogy az adott hatóanyag clearance és eliminációs felezési idő értékeiben jelentős állatfaji eltérések tapasztalhatók, valamint a vizelet pH-ja jelentősen befolyásolja az aktív hatóanyagok és metabolitjaik kiürülését. Farmakodinámiai szempontból szintén nagy eltérések vannak a ciklooxygenáz-1 (COX1) és ciklooxygenáz-2 (COX2) szelektivitásban, illetve az 50%-os enzimgátló koncentrációk (IC_{50}) IC_{50} -COX1 és IC_{50} -COX2 arányában. Az enzimgátló hatás fajonkénti különbözősége mellett további eltérés lehet még azok különböző enantiomerjei esetében is (Lees et al., 2004).

A fertőzéssel szemben (antibiotikumok, antimikrobás szerek) alapvető elvárás, hogy alkalmazásukat követően a szervezetben hatékony koncentrációt érjenek el a fertőzés helyén. A PK/PD elemzése tehát az antimikrobiális gyógyszereknek a fertőző mikroorganizmusra gyakorolt hatása (PD), ami jellemzően *in vitro* adatokon (MIC, MBC) alapul, a szervezet *in vivo* gyógyszerrel történt expozíciója (PK) és a gazdaszervezet fertőző ágens közötti kapcsolat hármasszoros kölcsönhatását írja le (Labreche et al., 2015), ahogy azt a következő ábra (77. ábra) ábrázolja.

A gyógyszerhatóanyagok, beleértve az antimikrobás szereket is, szervezeten belüli megoszlása számos tényező (beadás módja, adag, biológiai hasznosulás, szervek vérellátása, életkor, betegség stb.) együttes eredője. Fontos szempont továbbá a gyógyszermolekula fiziko-kémiai sajátossága. Farmakokinetikai szempontból a vízben oldódó (hidrofil) valamint a zsírokban, zsírszerű anyagokban oldódó (lipofil) vegyületek jelentős különbségeket mutatnak. Ez alapvetően meghatározza a lényeges sajátosságait, mint a felszívódás, megoszlás és elimináció (36. táblázat). Ezek a farmakokinetikai sajátosságok ugyanakkor, megfelelő modell alkalmazásával jó korrelációt mutatnak a vérplazmában mérhető hatóanyag szabad (f) frakciójának szintjével. A PK/PD modellezésben a hatást kifejező változó a hatóanyag plazmakoncentráció profilja.



77. ábra

A beteg, a fertőző ágens és a gyógyszer hármasszoros kapcsolatrendszerének folyamatábrája a PK/PD-analízis során

36. táblázat

A hidrofíl és lipofíl antibiotikumok fontosabb klinikai farmakokinetikai sajátosságának összehasonlítása

Szempont	Hidrofilek	Lipofilek
Orális biológiai hasznosulás	gyenge, mérsékelt	jó, kiváló
Megoszlási térfogat (V_d)	kicsi	nagy
V_d változása szépszisben	jelentős növekedés	mérsékelt változás
Megoszlás jellege	főleg extracellulárisan	intracelluláris is
Elsődleges eliminációs út	vesével, változatlanul	metabolizáció a májban
Példák a hatóanyagokra	betalaktámok, aminoglikozidok, glikopeptidok, kolisztin	makrolidok, fluorokinolonok, tetraciklinek, fenikolok, rifampicin

Kimutatták, hogy a fertőzésellenes szerek beadására adott klinikai válasz eltérő a különböző fertőzés elleni gyógyszerek esetében. Megállapítható volt, hogy a β -laktá-

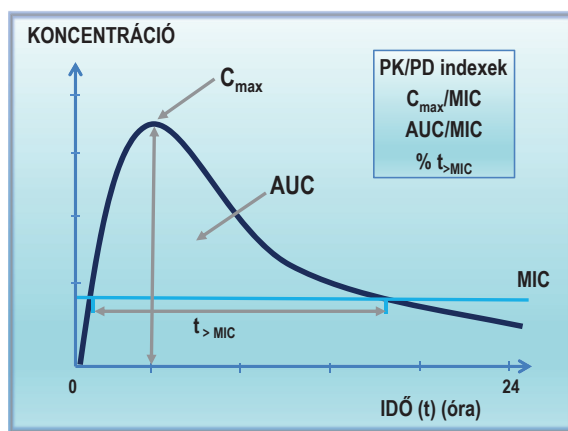
mok és aminoglikozidok esetében két eltérő farmakokinetikai érték segítségével jellemezhető a terápia eredményessége. A bétalaktámok esetében a plazmakoncentráció MIC feletti időtartama ($t > \text{MIC}$), az aminoglikozidok esetében pedig a $C_{\text{max}}/\text{MIC}$ arány. Ebből a tényből kiindulva a fertőzés ellenes hatóanyagok esetében a PK/PD analízis alapját a meghatározott farmakokinetikai paraméterek (C_{max} , AUC, időtartam (t)) értékeinek viszonyítása a minimális gátlókoncentrációhoz (MIC) képezi (Jessen et al., 2018; Müller et al., 2001) (37. táblázat), (78. ábra).

37. táblázat

Az antibiotikumok csoportosítása PK/PD indexük alapján

Csoport	Példa	Terápiás cél	PK/PD index típusa
Elhúzódó koncentráció-függő hatás	Aminoglikozidok, Fluorokinolonok, Metronidazol	A gyógyszer szint maximalizálása	$C_{\text{max}}/\text{MIC}$
Korlátozott tartamú időfüggő hatás	Cefalosporinok, Penicillinek, Eritromicin	Annak az időtartamnak a maximalizálása, ameddig a gyógyszer szintje a MIC értékét meghaladja	$t > \text{MIC}$
Közepes időtartamú időfüggő hatás	Azitromicin, Klindamicin, Tetraciklinek	A gyógyszer mennyiségének maximalizálása az időben	AUC/MIC

Összességében a PK/PD elemzés segít a klinikusoknak a jelenleg rendelkezésre álló antimikrobiális szerek szakszerűbb felhasználásában. Emellett további fontos szerepet játszhat új antimikrobiális szerek fejlesztésében vagy a régebbi hatóanyagok hatékonyabbá tételében. A PK/PD analízis a rezisztencia leküzdésének egyik fő eszköze lehet, az új és a régi antibiotikumok adagolásának optimalizálásával. Alkalmazásával növekedhet a sikeres fertőzés elleni farmakoterápia valószínűsége, és csökkenthető a rezisztencia, valamint a gyógyszerek ártalmas hatásainak megjelenése.



78. ábra

Az antimikrobiális hatóanyagok három, különböző farmakokinetikai/farmakodinámiai (PK/PD) indexe

MIC = minimális gátló koncentráció (minimum inhibitory concentration), **AUC** = koncentráció-idő görbe alatti terület, **C_{max}** = maximális plazmakoncentráció

A következő táblázat (38. táblázat) egyes antimikrobiális szerek PK/PD indexeit, valamint a sikeres klinikai hatékonysághoz szükséges célértékek nagyságát mutatja be (Valero et al., 2021).

38. táblázat

Egyes antibiotikumok PK/PD indexe és célértéke

Antimikrobiális hatóanyag	PK/PD index	Célérték
Amikacin	C_{max}/MIC	> 10
Aztreonam	$\%ft > MIC$	> 60
Ceftazidim	$\%ft > MIC$	> 70
Ciprofloxacin	$fAUC_{24}/MIC$	> 125
Kolisztin	$fAUC_{24}/MIC$	> 25-35
Imipenem	$\%ft > MIC$	> 40
Piperacillin/tazobaktám	$\%ft > MIC$	> 50
Tobramicin	C_{max}/MIC	> 10
Időfüggő antibiotikum, infúziós beadás	$C_{ss} > 4 \times MIC$	

- $\%ft > MIC$ az időtartam százaléka ameddig a hatóanyag szabad frakciójának koncentrációja nagyobb, mint az *in vitro* MIC
- $fAUC_{24}$ a szabad gyógyszerfrakció koncentráció idő görbe görbe alatti területe a beadástól 24 órán át

Figyelembe véve a kórokozó érzékenységet, a PK/PD töréspontok alkalmazása lényeges útmutatást adhat a fertőző betegségek leküzdésében. A PK/PD analízis kombinációja a populációs PK modellezéssel és Monte Carlo szimulációval nagy jelentőségű a klinikai praxisban dolgozó szakemberek számára, mivel folyamatosan lehetővé teszi a sikeres antimikrobiális terápiát (Asín-Prieto et al., 2015; Mouton et al., 2012). A Monte Carlo szimulációt a célbeteg-populációban az általánosan alkalmazott adagolási rendekben az antimikrobiális szer expozíciójának becslésére használják. Ez a módszer lehetőséget ad nagy számú (több tízezer) számítógépes (in silico) szimuláció elvégzésére. Ezzel a módszerrel lehetővé válik, hogy a fertőzésellenes szerek terápiás cél szerinti hatásának valószínűsége jó közelítéssel megbecsülhető legyen a különböző betegcsoportokban (Jitree et al., 2019).

Nem szabad azonban figyelmen kívül hagynunk a PK/PD analízis lehetséges korlátait sem. A PK/PD megközelítés főbb nehézségei, hogy előbb megfelelő modelleket kell kifejleszteni. Ezt követően ellenőrizni kell a helyettesítő végpontok érvényességét, valamint ezeket a modelleket el kell fogadtatni az engedélyező hatóságokkal (Toutain, 2002). Farmakodinámiai oldalról az elemzések alapját képező MIC értéket általában mesterséges tenyésztési közegben (táptalajon) határozzák meg. Annak ellenére, hogy újabban többen próbálkoznak a szervezetet jobban reprezentáló, komplexebb tenyésztési módszerekkel, a valóságban az élő szervezet sokkal összetettebb, ami jelentősen befolyásolhatja a kórokozó és a fertőzésellenes szer viszonyát. Állatorvosi farmakokinetikai szempontból az egyes fajok között nagy különbség tapasztalható a PK-értékekben, és még továbbiak észlelhetők az eltérő fajtájú, életkorú, ivarú és egészségi állapotú egyedekben. Hasznos lenne olyan megközelítés, amelyben a PK és PD adatokat ugyanabból a kísérletből nyerik, és amelyben gyógyszer plazmakoncentrációi szolgálnak alapul a PD paraméterek számértékeinek meghatározásához (Toutain & Lees, 2004). Fertőzéses állatkísérletekből nyert adatokkal például jobban elősegítik a pontosabb PK/PD-elemzést, ezáltal a fertőzés elleni gyógyszerek fejlesztését és a várható klinikai értékük előjelzését (Zhao et al., 2016).

Rövid áttekintés

A farmakokinetikai-farmakodinámiai (PK/PD) modellezés a gyógyszerhatás (PD) lefolyásának leírása és magyarázata a plazmakoncentráció időbeli változásának (PK) függvényében.

A PK/PD elemzés alkalmas eszköz a legkedvezőbb adagolási rend (dózis, adagolási intervallum) kiválasztására.

A megfelelő PK/PD modellépítési módszer kiválasztása kritikus fontosságú a legmegfelelőbb adagolási sémák meghatározásakor.

A PK/PD analízist kiterjedten alkalmazzák a fertőzések elleni terápia optimalizálására azzal a céllal, hogy maximalizálják az új és régi antibiotikumok hatékonyságát és csökkentse a mellékhatásokat, valamint minimalizálják a rezisztencia kialakulását.

Azon antibiotikumok esetén, amelyek koncentrációfüggő ölhatalással és hosszú posztantibakteriális hatással bírnak, az AUC/MIC és a C_{max}/MIC a legalkalmasabb PK/PD indexek.

Azon antibiotikumok esetében, amelyek időfüggő baktériumellenes hatást mutatnak és posztantibiotikus hatásuk rövid, az az időtartam (az adagolási intervallum százalékában kifejezve), ameddig a gyógyszerkoncentráció meghaladja a MIC értéket ($\%T > MIC$) a fő paraméter a hatékonyság meghatározásához.

Az általánosan használt adagolási sémák esetében, a célpopulációban az antimikrobiális szer expozíciójának becslésére gyakran Monte Carlo szimulációt alkalmaznak.

11. Függelék

11.1. Rövidítések jegyzéke

ABC	ATP-binding cassette transporter
ADH	Alkohol-dehidrogenáz
ADI	Acceptable daily intake
ADME	Absorption distribution metabolism and excretion
ADR	Adverse drug reaction
ALDH	Aldehyd-dehidrogenáz
AO	Aldehyd-oxidáz
ATP	Adenozin-trifoszfát
AUC	Görbe alatti terület
BCRP	Breast cancer resistance protein
CCFA	Ceftiofur crystalline free acid
CES	Karboxilészteráz
Cf	Crude fiber
Cl	Clearance
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
COX	Ciklooxygenáz
CR	Karbonil-reduktáz
CYP/CYP450	Citokróm P450
EC	Effective concentration
ED	Effective dose
ÉÉVI	Élelmezésegészségügyi várakozási idő
EFSA	European Food Safety Authority
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration (US)
FMO	Flavin monooxygenáz
GC	Gázkromatográfia
GCP	Good Clinical Practice
GLP	Good Laboratory Practice

GnRH	Gonadotrop-releasing hormon
GST	Glutation-S-transzferáz
HPLC	Nagy teljesítményű folyadékkromatográfia
ia.	intraarteriális
IC	Inhibitory concentration
ic.	intrakardiális
id.	intradermális
im.	intramuszkuláris
INN	International Nonproprietary Name – nemzetközi szabadnév
io.	intraosseális
iv.	intravénás
KIR	Központi idegrendszer
LADME	Liberation, absorption, distribution, metabolism and excretion
LC-MS	Folyadékkromatográfia - Tömegspektrometria
MAO	Monoamin-oxidáz
mARC	Mitochondriális amidoxim-redukáló komponens
MAT	Mean absorbance time
MATE	Multidrug and toxin extrusion protein
MBC	Minimum bactericidal concentration
MIC	Minimum inhibitory concentration
MRL	Maximum residue limit
MRP	Multidrug resistance-associated protein
MRT	Mean residence time
NA	Nincs adat
NADPH	Nikotinamid-adenin-dinukleotid-foszfát
NAT	N-acetil-transzferáz
NHP	Non-human primates
NOEL	No observed effect level
NSAID	Nonsteroidal anti-inflammatory drug – nem szteroid gyulladáscsökkentő
OAT	Organic anion transporter
OCT	Organic cation transporter
p.o.	per os

PBPK	Physiology based pharmacokinetic
PD	Farmakodinámia
P-gp	P-glikoprotein
PK	Farmakokinetika
sc.	szubkután
SER	Simafelszínű endoplazmatikus retikulum
SLC	Solute-Linked Carrier
SOX	Szulfít-oxidáz
SULT	Szulfotranszferáz
TI	Terápiás index
Tt	Transit time
ttkg	testtömeg kilogramm
UDP	Uridin-difoszfát
UGT	UDP-glükuronil-transzferáz
XO	Xantin-oxidáz

11.2. Táblázatok jegyzéke

Sorszám	Cím	Oldal
1	A „LADME” séma, a fázisok rövid jellemzése	13
2	A farmakokinetika témakörével kapcsolatban a különböző időszakokban megjelent publikációk száma	15
3	Példák a gyakorlatban könnyen túlادagolható gyógyszercsoportokra és hatóanyagokra.	19
4	A transzcelluláris gyógyszertranszport mechanizmusok összehasonlítása	23
5	Az ABC transzporterek csoportosítása és szubsztrátjaik	27
6	Módosított hatóanyagleadású gyógyszerformák jellemző típusai	33
7	Néhány példa az orálisan kedvezőtlen biológiai hasznosulást (F) mutató gyógyszerekre	39
8	A gyomor-bélcsatorna egyes szakaszainak összehasonlítása a gyógyszerek felszívódása szempontjából monogasztrikus fajokban	45
9	Gyakoribb gyógyszerbeadási módok összehasonlítása	56
10	Állatfaji különbségek a bőr felépítésében	58
11	Állatfaji különbségek egyes bőrterületek perfúziójában (ml/perc/100 g)	58
12	Egyes hatóanyagok orális biológiai hasznosulása laboratóriumi állatfajokban és emberben	63
13	Az ampicillin és az amoxicillin orális hasznosulásra különböző fajokban	64
14	A fenbendazol orális felszívódása és hasznosulása egyes állatfajokban	66
15	A különböző szervek és szövetek vérellátása emberben	71
16	Példák a plazmafehérjékhez nagyobb arányban kötődő hatóanyagokra	74
17	A különböző megoszlási térfogat értékek értelmezése	80
18	Néhány hatóanyag csoportosítása a látszólagos megoszlási térfogatuk alapján	81

19	P-glikoprotein hiányának lehetséges gyakorisága egyes kutyafajták esetében	84
20	A CYP450 enzimek által katalizált példareakciók	91
21	A gyógyszermetabolizmusban meghatározó citokróm 450 enzimek az egyes fajokban	93
22	Néhány példa gyógyszersubstrát a kutya CYP450 izoenzimeken	94
23	Klinikailag jelentősebb CYP-enzim indukáló és gátló gyógyszerhatóanyagok	95
24	Összefoglaló táblázat a gyógyszermetabolizmus II. fázisáról	99
25	Gyógyszer-gyógyszer transzporter interakciók a vesében	110
26	Példák az enterohepatikus recirkuláció szempontjából fontosabb gyógyszerhatóanyagokra	115
27	Faji különbség az epetermelésben	128
28	Gyakoribb NSAID-ok eliminációs felezési ideje (óra) különböző fajokban, egyszeri iv. beadást követően	129
29	Egyes epilepszia ellenes hatóanyagok felezési ideje (óra) emberben és kutyában	129
30	A lineáris és nem lineáris farmakokinetika összehasonlítása	137
31	A nem rekeszes elemzéssel nyert fontosabb farmakokinetikai paraméterek és egyenleteik	142
32	Az egyrekeszes elemzés során kapott további farmakokinetikai paraméterek	147
33	Betegségek hatása a telítő dózisa és a fenntartó dózisa	166
34	Az intravénás bólusz és infúzió tulajdonságainak összehasonlítása	171
35	A PK/PD modellek csoportosítása és rövid jellemzése	175
36	A hidofil és lipofil antibiotikumok fontosabb klinikai farmakokinetikai sajátosságának összehasonlítása	177
37	Az antibiotikumok csoportosítása PK/PD indexük alapján	178
38	Egyes antibiotikumok PK/PD indexe és célértéke	179

11.3. Ábrák jegyzéke

Sorszám	Cím	Oldal
1	A két farmakológiai terület, a farmakokinetika és a farmakodinámia kombinált alkalmazása	11
2	Az ADME rendszer folyamatábrája	12
3	A „Principles of Drug Disposition in Domestic Animals” című könyv első kiadásának (1977), és a Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics (JVPT) első számának (1978) fedőlapjai.	17
4	Jelentősebb gyógyszertranszport mechanizmusok	22
5	A savi disszociációs állandó (pKa) és a környezet pH értékének hatása a gyógyszerek passzív diffúziójára	25
6	A gyógyszerformák csoportosítása	31
7	Módosított hatóanyagleadású gyógyszerformák hatása a hatóanyag vérplazmaszint változására	34
8	Biológiai hasznosulás (F) meghatározása az „area under the curve” (AUC) értékek összehasonlításával	36
9	Relatív biológiai hasznosulás	37
10	Gyakrabban alkalmazott nanomedicina típusok sematikus ábrázolása	38
11	A gyógyszerbeadási módok csoportosítása	40
12	Orogasztrikus- és nyelőcső-begyszondázás nyúlön és arapapagájön, A nazogasztrikus szondázás kivitelezése lovon	43
13	Elsődleges lebontó (first-pass) folyamat hatása a gyógyszerek biológiai hasznosulására	46
14	Gyakoribb injekciós beadási módok, intravénás (iv.), intramuszkuláris (im.), szubkután (sc.)	48
15	Injekció szakszerű beadása nyúlön	49
16	A gyógyszerhatóanyagok koncentrációjának változása a vérplazmában különböző beadási módokban	50
17	A gyógyszer szint változása a vérplazmában „flip-flop” kinetika esetén	51

18	A ceftiofur-nátrium (Cef-Na) (NAXCEL®) injekció és a ceftiofur kristályos szabad sav (CCFA) (EXCEDE®) injekció farmakokinetikai görbéi lóban	52
19	Intramammalis és intrauterin kezelés tehénen	54
20	Az inhalációs gyógyszerbeadás eszközei	55
21	A fentanil hatóanyagú transzdermális tapasz különböző hatáserősségű (mikrogramm/óra) kiszerezései	59
22	A tartálytípusú (A) és a mátrixtípusú (B) transzdermális tapaszok	60
23	Intramuszkuláris injekcióbeadás helyei szarvasmarhában	61
24	A szulfaklórpiridazin-nátrium koncentráció változása háztínyók és gyöngytyúk vérplazmájában, 10%-os steril oldat egyszeri 10 mg/ttkg dózisban combizomba történt SLC alkalmazását követően	62
25	Jellemző gyomor-bélcsatorna típusok és fontosabb tulajdonságaik	65
26	Intraruminális bólusz beadóeszköz és Kexxtone® bólusz	67
27	Élettani folyadékterek és azok aránya	70
28	A gyógyszerek egy, illetve kétfázisú megoszlása a szervezetben	70
29	Kapilláristípusok és jellemző előfordulásuk a szervezetben	72
30	Farmakokinetikai gyógyszerinterakció a megoszlási fázisában	76
31	A vér-agy gát sematikus ábrázolása	77
32	A testtömeg és a látszólagos megoszlási térfogat aránya	80
33	Eltérés a farmakokinetikai görbe lefutásában és a farmakokinetikai paraméterekben a V_d értékének megváltozását követően	82
34	A P-glikoprotein (Pgp) hiányának és/vagy csökkent működésének hatása a gyógyszertranszport folyamatokra a különböző szervekben	85
35	A gyógyszermetabolizmus folyamatábrája	87
36	A gyógyszermetabolizmus lehetséges hatásai a gyógyszerek farmakológiai aktivitására	88
37	A CYP450 enzimek katalitikus ciklusa	90
38	A CYP450 enzimcsalád nevezéktana	92
39	A paracetamol (acetaminofen) biotranszformációjának ismert lépései	103

40	Az albendazol biotranszformációja	104
41	A hidrofil és lipofil gyógyszerek eliminációja a szervezetből	108
42	A nephron felépítésének egyszerűsített ábrázolása és az egyes részek szerepe a gyógyszerek kiválasztásában	109
43	Vesén át történő gyógyszerkiválasztás és kiürülés folyamatábrája és az egyes fázisokra jellemző transzportmechanizmusok	111
44	Az enterohepatikus körforgás folyamata	113
45	Kettős koncentráció maximumot (csúskoncentrációt) mutató farmakokinetikai görbe	114
46	A penetamát-hidrojodid felhalmozódása a tejtermelő tehenek tejmirigyében	117
47	Gyógyszeres kezelés okozta nyálzás macskában	118
48	A clearance értékének és a fontosabb farmakokinetikai paraméterek változásának összefüggése	121
49	A gyógyszerhatóanyagok kiürülése a szervezetből állandó eliminációs felezési időtartam (elsőrendű kinetika) esetében	122
50	Búzakéve szerű vagy csíkozott gömbre emlékeztető szulfonamid kristályok a vizeletben	125
51	Madárvese portális keringésének egyszerűsített képe	126
52	A gyógyszer-koncentráció változása az idő függvényében házilúdban, a szulfaklórpiridazin-nátrium steril oldatának mellizomba vagy combizomba 300 mg/ttkg adagban egy alkalommal történt beadását követően	127
53	A farmakokinetikai adatok elemzésének jellemző módszerei	131
54	Az elsőrendű és nulladrendű eliminációs farmakokinetikai görbék összehasonlítása	133
55	A gyógyszerkoncentráció és az elimináció arányának összefüggése elsőrendű és nulladrendű gyógyszerelimináció során	134
56	Az elsőrendű és nulladrendű gyógyszerelimináció hatása a felezési időre	134
57	A gyógyszeradag változtatásának hatása az állandósult plazmakoncentrációra (C _{ps})	137
58	A lineáris és nem lineáris farmakokinetika összehasonlítása	138
59	A plazmakoncentráció-idő görbe felosztása trapézokra a görbe alatti terület (AUC) kiszámításához nem rekeszes farmakokinetikai elemzés során	140
60	Egyrekeszes nyitott farmakokinetikai modell sémája	143

61	A vérplazma gyógyszer szintváltozását ábrázoló farmakokinetikai görbe, egyrekeszes nyitott modell esetén, egyszeri iv. bólusz beadását követően	144
62	A vérplazma gyógyszer szintváltozását ábrázoló farmakokinetikai görbe, egyrekeszes nyitott modell esetén nem iv. (extravazális) beadását követően	146
63	Kétrekeszes nyitott farmakokinetikai modell sémája	148
64	A vérplazma gyógyszer szintváltozását ábrázoló farmakokinetikai görbe, kétrekeszes nyitott modell esetén, egyszeri iv. bólusz beadását követően	149
65	Háromrekeszes nyitott farmakokinetikai modell sémája	151
66	A vérplazma gyógyszer szintváltozását ábrázoló farmakokinetikai görbe, háromrekeszes nyitott modell esetén, egyszeri iv. bólusz beadását követően	152
67	A láncolat (catenary) farmakokinetikai modell sematikus ábrázolása	153
68	Élettani alapú farmakokinetikai modell (PBPK) felépítése, a vérplazmában, és a különböző vérellátással rendelkező szervekben történt gyógyszerdiszpozíció során	155
69	A szöveti szermaradvány eliminációja élelmiszertermelő állatok ehető szöveteiből	158
70	Az élelmisze-gészségügyi várakozási idő (É.E.V.I.) meghosszabbodása az adag kétszerezését követően lineáris és nem lineáris gyógyszerelimináció esetén	160
71	Az állandósult plazmakoncentráció kialakulása ismételt gyógyszerbeadás esetén	163
72	Az állandósult plazmakoncentráció alakulása a felezési időhöz képes túl gyakori és túl ritka gyógyszeradagolás esetében	164
73	A hatóanyag szint változása a vérplazmában a gyógyszerek infúzióban történő alkalmazásakor	167
74	Az intravénás bólusz és infúzió kombinált, együttes adásának előnyös hatása a vérplazma hatóanyag szintjére	170
75	Dózis-hatás görbe és a fontosabb farmakodinámiai (PD) paraméterek	173
76	A farmakokinetikai és farmakodinámiai folyamatok együttes ábrázolása és hiszterézis görbéje	174
77	A beteg, a fertőző ágens és a gyógyszer hármas kapcsolatrendszerének folyamatábrája a PK/PD-analízis során	177
78	Az antimikrobiális hatóanyagok három farmakokinetikai/farmakodinámiai (PK/PD) indexe	179

11.4. Hatóanyagok névmutatója

Hatóanyag	INN név	Oldal
Acepromazin	Acepromazine	47, 84
Aciklovir	Aciclovir	63, 95
Albendazol	Albendazole	45, 95, 104, 105
Amikacin	Amikacin	19, 179
Amitriptilin	Amitriptyline	118
Amoxicillin	Amoxicillin	30, 64
Ampicillin	Ampicillin	27, 64, 115
Apomorfin	Apomorphine	58, 84
Atipamezol	Atipamezole	94
Atropin	Atropine	96, 112, 116
Azatioprin	Azathioprine	100
Azitromicin	Azithromycin	27, 63, 73, 178
Aztreonam	Aztreonam	179
Benzilpenicillin	Benzylpenicillin	39, 50, 116, 144
Benzilpenicillin-prokain	Benzylpenicillin-procaine	50
Bromokriptin	Bromocriptine	27, 39
Budezonid	Budesonide	39
Bupivakain	Bupivacaine	74
Butorfanol	Butorphanol	84
Cefadroxil	Cefadroxil	64
Cefaklór	Cefaclor	64
Cefazolin	Cefazolin	115
Cefixim	Cefixime	115
Cefkvinom	Cefquinome	136
Cefovecin	Cefovecin	75
Celecoxib	Celecoxib	94

Ciklosporin	Cyclosporine	19, 44, 74, 89, 95
Cimetidin	Cimetidine	95, 98, 110
Ciprofloxacin	Ciprofloxacin	27, 95, 179
Danofloxacin	Danofloxacin	85
Dexametazon	Dexamethasone	81, 94, 95
Dexmedetomidin	Dexmedetomidine	47
Dextrometorfán	Dextromethorphan	91
Dezipramin	Desipramine	94
Diazepám	Diazepam	81, 91, 93, 94, 95, 115, 129, 130
Digoxin	Digoxin	19, 75, 95, 110, 115
Diklofenák	Diclofenac	93, 94, 99, 100, 102, 103
Doramektin	Doramectin	84
Doxiciklin	Doxycycline	30, 63, 64, 115
Edrofónium	Edrophonium	171
Efavirenz	Efavirenz	19
Enalapril	Enalapril	97
Enrofloxacin	Enrofloxacin	85
Eritromicin	Erythromycin	67, 94, 95, 178
Fenacetin	Phenacetin	94
Fenilbutazon	Phenylbutazone	124, 128, 135
Fenitoin	Phenytoin	14, 19, 91, 95, 115, 129
Fenobarbital	Phenobarbital	19, 81, 95, 129, 130
Fentanil	Fentanyl	41, 47, 59, 95, 135, 153
Fipronil	Fipronil	118
Flukonazol	Fluconazole	63, 95
Flunixin meglumin	Flunixin meglumine	41, 129
Fluorogeszton	Fluorogestone	41

Fluvoxamin	Fluvoxamine	95
Furoszemid	Furosemide	63, 81, 99, 100, 110
Ganciklovir	Ganciclovir	63
Grapiprant	Grapiprant	45
Gentamicin	Gentamicin	19, 39, 125, 126, 153
Glibenklamid	Glibenclamide	115
Grizeofulvin	Griseofulvin	45, 135
Hidralazin	Hydralazine	135
Imipramin	Imipramine	74, 94, 96, 115
Irinotekán	Irinotecan	19
Ivermektin	Ivermectin	27, 28, 83, 84
Izoflurán	Isoflurane	116
Karbamazepin	Carbamazepine	19, 91, 95, 118, 129, 135
Ketamin	Ketamine	39, 78, 81, 94
Ketokonazol	Ketoconazole	93, 94, 95
Kinidin	Quinidine	78, 110
Klaritromicin	Clarithromycin	27, 86, 95
Klindamicin	Clindamycin	79, 115, 178
Klomipramin	Clomipramine	118
Klonazepám	Clonazepam	129
Klóramfenikol	Chloramphenicol	81, 99, 100
Klórtetraciklin	Chlortetracycline	45, 63
Klozantel	Closantel	75
Kodein	Codeine	91, 95, 101
Koffein	Caffeine	94, 95, 116, 118
Kolisztin	Colistin	115, 177, 179
Lamotrigin	Lamotrigine	19
Lanzoprazol	Lansoprazole	63
Levotiroxin	Levothyroxine	29

Lidokain	Lidocaine	19, 39, 74
Linezolid	Linezolid	97
Loperamid	Loperamide	78, 84, 94
Lorazepám	Lorazepam	115
Marbofloxacin	Marbofloxacin	116
Mavakoxib	Mavacoxib	45, 75
Mebendazol	Mebendazole	39, 45, 95
Medetomidin	Medetomidine	94
Medroxiprogesteron	Medroxyprogesterone	41
Metadon	Methadone	74
Metformin	Metformin	110
Metotrexát	Methotrexate	19, 110, 115, 132
Metronidazol	Metronidazole	81, 115, 178
Midazolám	Midazolam	63, 89, 94
Mikofenolát	Mycophenolate	19
Mikonazol	Miconazole	94
Milbemicin	Milbemycin	84
Monenzin	Monensin	67, 96, 106
Morfin	Morphine	27, 39, 91, 96, 99, 115, 116, 171
Moxidektin	Moxidectin	27
Mirtazapin	Mirtazapine	58
Naltrexon	Naltrexone	63
Narazin	Narasin	96, 106
Netobimin	Netobimin	104, 105
Nifedipin	Nifedipine	174
Omeprazol	Omeprazole	95
Oxazepám	Oxazepam	63, 99
Oxitetraciklin	Oxytetracycline	45, 51
Oxitocin	Oxytocin	41

Ösztradiol	Estradiol	63, 115
Paklitaxel	Paclitaxel	84
Paracetamol	Paracetamol	91, 95, 99, 100, 102, 103, 106
Penetamát	Penetamate	116, 117
Petidin	Pethidine	115
Pimobendán	Pimobendan	44
Piperacillin	Piperacillin	179
Piridostigmin	Pyridostigmine	39
Piriproxifen	Pyriproxyfen	118
Pivampicillin	Pivampicillin	115
Pozakonazol	Posaconazole	45
Prazozin	Prazosin	74
Prednizolon	Prednisolone	50, 81
Primidon	Primidone	12
Probenecid	Probenecid	110
Propranolol	Propranolol	63, 135
Propofol	Propofol	89, 94, 99, 100, 103, 104, 153
Ramipril	Ramipril	97
Rifampin/Rifampicin	Rifampin/Rifampicin	27, 81, 86, 95, 115, 177
Ritonavir	Ritonavir	19
Robenakoxib	Robenacoxib	44
Spironolakton	Spironolactone	115
Szelamektin	Selamectin	84
Szelegilin	Selegiline	97
Szevoflurán	Sevoflurane	116
Szildenafil	Sildenafil	63
Szulbaktám	Sulbactam	115
Szulfaklórpiridazin	Sulfachlorpyridazine	62, 127
Szulfametazin	Sulfamethazine	97

Szulfametoxazol	Sulfamethoxazole	99, 115
Szulindák	Sulindac	114, 115
Takrolimusz	Tacrolimus	19
Tazobaktám	Tazobactam	179
Temazepám	Temazepam	94
Tenofovir	Tenofovir	19
Teofillin	Theophylline	19, 91, 94, 95, 116
Terbutalin	Terbutaline	39
Tiabendazol	Thiabendazole	95
Tiamfenikol	Thiamphenicol	115
Tiamilál	Thiamylal	104
Tiamulin	Tiamulin	95, 96
Tilozin	Tylosin	67, 95
Tiopentál	Thiopental	91, 103, 104, 135, 153
Tiroxin	Thyroxine	74, 99, 100
Tobramicin	Tobramycin	19, 136, 179
Tolbutamid	Tolbutamide	74
Tolfenaminsav	Tolfenamic acid	115
Trimetoprin	Trimethoprim	81, 110
Triptorelin	Triptorelin	41
Trovaflloxacin	Trovaflloxacin	63
Tulatromicin	Tulathromycin	136
Valnemulin	Valnemulin	136
Valproát	Valproate	19, 129
Vankomicin	Vancomycin	14
Verapamil	Verapamil	63, 74
Warfarin	Warfarin	74, 95, 115

11.5. Irodalomjegyzék

- Abdullah, A. S., & Baggot, J. D. (1983). Pharmacokinetics of imidocarb in normal dogs and goats. *J Vet Pharmacol Ther*, 6(3), 195-199. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.1983.tb00464.x>
- Adawaren, E. O., Labuschagne, C., Abera, A., & Naidoo, V. (2024). A premature stop codon in the CYP2C19 gene may explain the unexpected sensitivity of vultures to diclofenac toxicity. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 482, 116771. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.taap.2023.116771>
- Al-Khenaizan, S., & Al Alwan, I. (2008). Topical steroid-induced Cushing syndrome. *Ann Saudi Med*, 28(4), 300-302. <https://doi.org/10.5144/0256-4947.2008.300>
- Alvarez, L., Entrocasso, C., Lifschitz, A., Manazza, J., Ceballos, L., Borda, B., & Lanusse, C. (2010). Albendazole failure to control resistant nematodes in lambs: lack of effect of fasting-induced improvement on drug absorption. *J Parasitol*, 96(6), 1204-1210. <https://doi.org/10.1645/GE-2524.1>
- Andrade, C. (2022). The Practical Importance of Half-Life in Psychopharmacology. *J Clin Psychiatry*, 83(4). <https://doi.org/10.4088/JCP.22f14584>
- Arisov, M. V., Indyuhova, E. N., & Arisova, G. B. (2019). Pharmacokinetics of combination antiparasitic drug preparation for dogs and cats in the form of spot-on solution. *J Adv Vet Anim Res*, 6(1), 25-32. <https://doi.org/10.5455/javar.2019.f308>
- Asín-Prieto, E., Rodríguez-Gascón, A., & Isla, A. (2015). Applications of the pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) analysis of antimicrobial agents. *J Infect Chemother*, 21(5), 319-329. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2015.02.001>
- Ayuso, M., Buysens, L., Stroe, M., Valenzuela, A., Allegaert, K., Smits, A.,...Van Cruchten, S. (2020). The Neonatal and Juvenile Pig in Pediatric Drug Discovery and Development. *Pharmaceutics*, 13(1). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13010044>
- Azencot, R., Saint-Jacques, C., Haymann, J. P., Frochot, V., Daudon, M., & Letavernier, E. (2024). Sulfamethoxazole-induced crystal nephropathy: characterization and prognosis in a case series. *Sci Rep*, 14(1), 6078. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-56322-9>
- Baggot, J. D. (2001). Pharmacokinetic terms: symbols and units. *J Vet Pharmacol Ther*, 24(2), 81-82. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2885.2001.00340.x>

- Banakar, U. V. (1986). A Closer Look at the Mean Residence Time (MRT) Concept Based on Statistical Moments. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 12(11-13), 1675-1683. <https://doi.org/10.3109/03639048609042602>
- Barnett, H. Y., Geys, H., Jacobs, T., & Jaki, T. (2018). Optimal Designs for Non-Compartmental Analysis of Pharmacokinetic Studies. *Statistics in Biopharmaceutical Research*, 10(4), 255-263. <https://doi.org/10.1080/19466315.2018.1458647>
- Baynes, R. E., Dix, K. J., & Riviere, J. E. (2012). Chapter 6 – Distribution and Pharmacokinetics Models*.
- Başaran, R., & Can Eke, B. (2017). Flavin Containing Monooxygenases and Metabolism of Xenobiotics. *Turk J Pharm Sci*, 14(1), 90-94. <https://doi.org/10.4274/tjps.30592>
- Becker, R. (2016). Cattle drug threatens thousands of vultures. *Nature*. <https://doi.org/10.1038/nature.2016.19839>
- Bergmann, G. T. (2017). Microbial community composition along the digestive tract in forage- and grain-fed bison. *BMC Vet Res*, 13(1), 253. <https://doi.org/10.1186/s12917-017-1161-x>
- Berlin, S., Spieckermann, L., Oswald, S., Keiser, M., Lumpe, S., Ullrich, A.,... Siegmund, W. (2016). Pharmacokinetics and Pulmonary Distribution of Clarithromycin and Rifampicin after Concomitant and Consecutive Administration in Foals. *Mol Pharm*, 13(3), 1089-1099. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.5b00907>
- Bjarnason, I., Scarpignato, C., Holmgren, E., Olszewski, M., Rainsford, K. D., & Lanas, A. (2018). Mechanisms of Damage to the Gastrointestinal Tract From Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Gastroenterology*, 154(3), 500-514. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.10.049>
- Blackburn, R., & Prashad, D. (1990). The avian renal portal system: a model for studying nephrotoxicity of xenobiotics. *Toxicology Letters*, 53(1), 219-221. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0378-4274\(90\)90131-5](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0378-4274(90)90131-5)
- Bon, C., Toutain, P. L., Concordet, D., Gehring, R., Martin-Jimenez, T., Smith, J.,... Mochel, J. P. (2018). Mathematical modeling and simulation in animal health. Part III: Using nonlinear mixed-effects to characterize and quantify variability in drug pharmacokinetics. *J Vet Pharmacol Ther*, 41(2), 171-183. <https://doi.org/10.1111/jvp.12473>

- Cardinal, J. R. (2000). Chapter 3 - Intraruminal controlled release boluses. In M. J. Rathbone & R. Gurny (Eds.), *Controlled Release Veterinary Drug Delivery* (pp. 51-82). Elsevier. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-044482992-4/50022-8>
- Chicoine, A., Illing, K., Vuong, S., Pinto, K. R., Alcorn, J., & Cosford, K. (2020). Pharmacokinetic and Safety Evaluation of Various Oral Doses of a Novel 1:20 THC:CBD Cannabis Herbal Extract in Dogs. *Front Vet Sci*, 7, 583404. <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.583404>
- Collard, W. T., Cox, S. R., Lesman, S. P., Grover, G. S., Boucher, J. F., Hallberg, J. W.,...Brown, S. A. (2011). Pharmacokinetics of ceftiofur crystalline-free acid sterile suspension in the equine. *J Vet Pharmacol Ther*, 34(5), 476-481. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2011.01266.x>
- Court, M. H. (2013). Feline drug metabolism and disposition: pharmacokinetic evidence for species differences and molecular mechanisms. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 43(5), 1039-1054. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2013.05.002>
- Csikó, G. (2023). Chapter 6 - Residues relating to the veterinary therapeutic or growth-promoting use and abuse of medicines. In M. E. Knowles, L. E. Anelich, A. R. Boobis, & B. Popping (Eds.), *Present Knowledge in Food Safety* (pp. 96-113). Academic Press. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819470-6.00028-7>
- Csikó, G., Nagy, G., & Palócz, O. (2018). Interspecies differences in antimicrobial drug pharmacokinetics in birds Ninth International Conference on Antimicrobial Agents In Veterinary Medicine, Rome, Italy.
- Dalvie, D., & Di, L. (2019). Aldehyde oxidase and its role as a drug metabolizing enzyme. *Pharmacol Ther*, 201, 137-180. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2019.05.011>
- de Biasi, J. (1989). Four open mammillary and catenary compartment models for pharmacokinetics studies. *J Biomed Eng*, 11(6), 467-470. [https://doi.org/10.1016/0141-5425\(89\)90041-1](https://doi.org/10.1016/0141-5425(89)90041-1)
- De Sutter, P. J., De Cock, P., Johnson, T. N., Musther, H., Gasthuys, E., & Vermeulen, A. (2023). Predictive Performance of Physiologically Based Pharmacokinetic Modelling of Beta-Lactam Antibiotic Concentrations in Adipose, Bone, and Muscle Tissues. *Drug Metab Dispos*, 51(4), 499-508. <https://doi.org/10.1124/dmd.122.001129>
- Dechant, J. E., Rowe, J. D., Byrne, B. A., Wetzlich, S. E., Kieu, H. T., & Tell, L. A. (2013). Pharmacokinetics of ceftiofur crystalline free acid after single and multiple

subcutaneous administrations in healthy alpacas (*Vicugna pacos*). *J Vet Pharmacol Ther*, 36(2), 122-129. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2012.01395.x>

- Deepika, D., & Kumar, V. (2023). The Role of „Physiologically Based Pharmacokinetic Model (PBPK)” New Approach Methodology (NAM) in Pharmaceuticals and Environmental Chemical Risk Assessment. *Int J Environ Res Public Health*, 20(4). <https://doi.org/10.3390/ijerph20043473>
- Deng, J., Zhu, X., Chen, Z., Fan, C. H., Kwan, H. S., Wong, C. H.,...Lam, T. N. (2017). A Review of Food-Drug Interactions on Oral Drug Absorption. *Drugs*, 77(17), 1833-1855. <https://doi.org/10.1007/s40265-017-0832-z>
- Derendorf, H., Hochhaus, G., Meibohm, B., Möllmann, H., & Barth, J. (1998). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol*, 101(4 Pt 2), S440-446. [https://doi.org/10.1016/s0091-6749\(98\)70156-3](https://doi.org/10.1016/s0091-6749(98)70156-3)
- Dhondt, L., Croubels, S., De Paepe, P., Wallis, S. C., Pandey, S., Roberts, J. A.,...Devreese, M. (2020). Conventional Pig as Animal Model for Human Renal Drug Excretion Processes: Unravelling the Porcine Renal Function by Use of a Cocktail of Exogenous Markers. *Front Pharmacol*, 11, 883. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00883>
- Di, L. (2019). The Impact of Carboxylesterases in Drug Metabolism and Pharmacokinetics. *Curr Drug Metab*, 20(2), 91-102. <https://doi.org/10.2174/1389200219666180821094502>
- Dorokhov, Y. L., Shindyapina, A. V., Sheshukova, E. V., & Komarova, T. V. (2015). Metabolic methanol: molecular pathways and physiological roles. *Physiol Rev*, 95(2), 603-644. <https://doi.org/10.1152/physrev.00034.2014>
- Fan, J., & de Lannoy, I. A. (2014). Pharmacokinetics. *Biochem Pharmacol*, 87(1), 93-120. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2013.09.007>
- Fernandez, N., Lopez, C., Díez, R., García, J. J., Díez, M. J., Sahagun, A., & Sierra, M. (2012). Drug interactions with the dietary fiber *Plantago ovata* husk. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 8(11), 1377-1386. <https://doi.org/10.1517/17425255.2012.716038>
- Ferreira, A., Lapa, R., & Vale, N. (2021). PBPK Modeling and Simulation and Therapeutic Drug Monitoring: Possible Ways for Antibiotic Dose Adjustment. *Processes*, 9(11), 2087.
- Fornaguera, C., & Solans, C. (2017). Methods for the In Vitro Characterization of Nanomedicines-Biological Component Interaction. *J Pers Med*, 7(1). <https://doi.org/10.3390/jpm7010002>

- Gaweska, H., & Fitzpatrick, P. F. (2011). Structures and Mechanism of the Monoamine Oxidase Family. *Biomol Concepts*, 2(5), 365-377. <https://doi.org/10.1515/bmc.2011.030>
- Gehring, R., Haskell, S. R., Payne, M. A., Craigmill, A. L., Webb, A. I., & Riviere, J. E. (2005). Aminoglycoside residues in food of animal origin. *J Am Vet Med Assoc*, 227(1), 63-66. <https://doi.org/10.2460/javma.2005.227.63>
- Gelatt, K. N., van der Woerdt, A., Ketring, K. L., Andrew, S. E., Brooks, D. E., Biros, D. J.,...Cutler, T. J. (2001). Enrofloxacin-associated retinal degeneration in cats. *Vet Ophthalmol*, 4(2), 99-106. <https://doi.org/10.1046/j.1463-5224.2001.00182.x>
- Geyer, J., & Janko, C. (2012). Treatment of MDR1 mutant dogs with macrocyclic lactones. *Curr Pharm Biotechnol*, 13(6), 969-986. <https://doi.org/10.2174/138920112800399301>
- Hatton, G. B., Yadav, V., Basit, A. W., & Merchant, H. A. (2015). Animal Farm: Considerations in Animal Gastrointestinal Physiology and Relevance to Drug Delivery in Humans. *J Pharm Sci*, 104(9), 2747-2776. <https://doi.org/10.1002/jps.24365>
- Hill, S. (2004). Pharmacokinetics of drug infusions. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain*, 4(3), 76-80. <https://doi.org/10.1093/bjaceaccp/mkh021>
- Hinderliter, P., & Saghir, S. A. (2014). Pharmacokinetics. In P. Wexler (Ed.), *Encyclopedia of Toxicology* (Third Edition) (pp. 849-855). Academic Press. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-386454-3.00419-X>
- Hofmeister, E. H., & Egger, C. M. (2004). Transdermal fentanyl patches in small animals. *J Am Anim Hosp Assoc*, 40(6), 468-478. <https://doi.org/10.5326/0400468>
- Holford, N. (2016). Absorption and Half-Life. *Transl Clin Pharmacol*, 24(4), 157-160.
- Holz, P. H. (2020). Anatomy and Physiology of the Reptile Renal System. *Veterinary Clinics: Exotic Animal Practice*, 23(1), 103-114. <https://doi.org/10.1016/j.cvex.2019.08.005>
- Hübner, M., Hochhaus, G., & Derendorf, H. (2005). Comparative pharmacology, bioavailability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of inhaled glucocorticosteroids. *Immunol Allergy Clin North Am*, 25(3), 469-488. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2005.05.004>
- Jessen, L., Damborg, P., Spohr, A., Goericke-Pesch, S., Langhorn, R., Houser, G.,...Guardabassi, L. (2018). *Antibiotic Use Guidelines for Companion Animal Practice* (2 nd edition).

- Jesus, L., Arenas, C., Domínguez-Ruiz, M., Silvestrini, P., Englar, R. E., Roura, X., & Leal, R. O. (2022). Xanthinuria secondary to allopurinol treatment in dogs with leishmaniosis: Current perspectives of the Iberian veterinary community. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*, 83, 101783. <https://doi.org/10.1016/j.cimid.2022.101783>
- Jethara, S. I., Patel, M. R., & Patel, A. D. (2014). Sustained Release Drug Delivery Systems: A Patent Overview.
- Jitaree, K., Sathirakul, K., Houngsaitong, J., Asuphon, O., Saelim, W., Thamlikitkul, V., & Montakantikul, P. (2019). Pharmacokinetic/Pharmacodynamic (PK/PD) Simulation for Dosage Optimization of Colistin Against Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* and Carbapenem-Resistant *Escherichia coli*. *Antibiotics (Basel)*, 8(3). <https://doi.org/10.3390/antibiotics8030125>
- Joyner, M. L., Manning, C. C., Forbes, W., Maiden, M., & Nikas, A. N. (2016). A physiologically-based pharmacokinetic model for the antibiotic ertapenem. *Math Biosci Eng*, 13(1), 119-133. <https://doi.org/10.3934/mbe.2016.13.119>
- Juliano, R. L., & Ling, V. (1976). A surface glycoprotein modulating drug permeability in Chinese hamster ovary cell mutants. *Biochim Biophys Acta*, 455(1), 152-162. [https://doi.org/10.1016/0005-2736\(76\)90160-7](https://doi.org/10.1016/0005-2736(76)90160-7)
- Karol, M. D. (1990). Mean residence time and the meaning of AUMC/AUC. *Biopharm Drug Dispos*, 11(2), 179-181. <https://doi.org/10.1002/bdd.2510110210>
- Key, J. A. (2009). The classic: Sulfonamides in the treatment of chronic osteomyelitis. 1944. *Clin Orthop Relat Res*, 467(7), 1662-1669. <https://doi.org/10.1007/s11999-009-0797-7>
- Kim, T. S., Jin, S.-E., Sun, B., Kim, M.-S., & Hwang, S.-J. (2015). Comparison of adhesion and dissolution of fentanyl patches: Fentadur® and Durogesic DTrans®. *Journal of Pharmaceutical Investigation*, 45(5), 475-480. <https://doi.org/10.1007/s40005-015-0195-y>
- Kuhn de Chizelle, A.-N. B., & DiStefano, J. J. (1994). MAMCAT: An expert system for distinguishing between mammillary and catenary compartmental models. *Computers in Biology and Medicine*, 24(3), 189-204. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0010-4825\(94\)90015-9](https://doi.org/10.1016/0010-4825(94)90015-9)
- Kuipers, Jette A., Boer, F., Olieman, W., Burm, Anton G. L., & Bovill, James G. (1999). First-pass Lung Uptake and Pulmonary Clearance of Propofol : Assessment with a

Recirculatory Indocyanine Green Pharmacokinetic Model. *Anesthesiology*, 91(6), 1780-1780. <https://doi.org/10.1097/00000542-199912000-00032>

- Kumar, B., Gupta, V. P., & Kumar, V. (2017). A Perspective on Monoamine Oxidase Enzyme as Drug Target: Challenges and Opportunities. *Curr Drug Targets*, 18(1), 87-97. <https://doi.org/10.2174/1389450117666151209123402>
- Labreche, M. J., Graber, C. J., & Nguyen, H. M. (2015). Recent Updates on the Role of Pharmacokinetics-pharmacodynamics in Antimicrobial Susceptibility Testing as Applied to Clinical Practice. *Clinical Infectious Diseases*, 61(9), 1446-1452. <https://doi.org/10.1093/cid/civ498>
- Laffont, C. M., Alvinerie, M., Bousquet-Mélou, A., & Toutain, P. L. (2001). Licking behaviour and environmental contamination arising from pour-on ivermectin for cattle. *Int J Parasitol*, 31(14), 1687-1692. [https://doi.org/10.1016/s0020-7519\(01\)00285-5](https://doi.org/10.1016/s0020-7519(01)00285-5)
- Lees, P., Landoni, M. F., Giraudel, J., & Toutain, P. L. (2004). Pharmacodynamics and pharmacokinetics of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in species of veterinary interest. *J Vet Pharmacol Ther*, 27(6), 479-490. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2004.00617.x>
- Lees, P., Pelligand, L., Giraud, E., & Toutain, P. L. (2021). A history of antimicrobial drugs in animals: Evolution and revolution. *J Vet Pharmacol Ther*, 44(2), 137-171. <https://doi.org/10.1111/jvp.12895>
- Lees, P., & Toutain, P.-L. (2012). The role of pharmacokinetics in veterinary drug residues. *Drug Testing and Analysis*, 4(S1), 34-39. <https://doi.org/10.1002/dta.1374>
- Lin, L., & Wong, H. (2017). Predicting Oral Drug Absorption: Mini Review on Physiologically-Based Pharmacokinetic Models. *Pharmaceutics*, 9(4), 41. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics9040041>
- Lin, Z., Gehring, R., Mochel, J. P., Lavé, T., & Riviere, J. E. (2016). Mathematical modeling and simulation in animal health - Part II: principles, methods, applications, and value of physiologically based pharmacokinetic modeling in veterinary medicine and food safety assessment. *J Vet Pharmacol Ther*, 39(5), 421-438. <https://doi.org/10.1111/jvp.12311>
- Ludden, T. M. (1991). Nonlinear pharmacokinetics: clinical Implications. *Clin Pharmacokinet*, 20(6), 429-446. <https://doi.org/10.2165/00003088-199120060-00001>

- Luo, W., Chen, D., Wu, M., Li, Z., Tao, Y., Liu, Q.,...Xie, S. (2019). Pharmacokinetics/ Pharmacodynamics models of veterinary antimicrobial agents. *J Vet Sci*, 20(5), e40. <https://doi.org/10.4142/jvs.2019.20.e40>
- Maresca, M. (2013). From the gut to the brain: journey and pathophysiological effects of the food-associated trichothecene mycotoxin deoxynivalenol. *Toxins (Basel)*, 5(4), 784-820. <https://doi.org/10.3390/toxins5040784>
- Marques, M. P., Takayanagui, O. M., & Lanchote, V. L. (2002). Albendazole metabolism in patients with neurocysticercosis: antipyrine as a multifunctional marker drug of cytochrome P450. *Braz J Med Biol Res*, 35(2), 261-269. <https://doi.org/10.1590/s0100-879x2002000200016>
- Martinez, M. N., Antonovic, L., Court, M., Dacasto, M., Fink-Gremmels, J., Kukanich, B.,... Trepanier, L. (2013). Challenges in exploring the cytochrome P450 system as a source of variation in canine drug pharmacokinetics. *Drug Metab Rev*, 45(2), 218-230. <https://doi.org/10.3109/03602532.2013.765445>
- Martinez, S. E., Andresen, M. C., Zhu, Z., Papageorgiou, I., & Court, M. H. (2020). Pharmacogenomics of poor drug metabolism in Greyhounds: Cytochrome P450 (CYP) 2B11 genetic variation, breed distribution, and functional characterization. *Scientific Reports*, 10(1), 69. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-56660-z>
- Matejek, N., Hoos, J., Holterhus, P. M., Bettendorf, M., & Choukair, D. (2022). Topical glucocorticoid application causing iatrogenic Cushing's syndrome followed by secondary adrenal insufficiency in infants: two case reports. *J Med Case Rep*, 16(1), 455. <https://doi.org/10.1186/s13256-022-03659-2>
- McConkey, S. E., Grant, D. M., & Cribb, A. E. (2009). The role of para-aminophenol in acetaminophen-induced methemoglobinemia in dogs and cats. *J Vet Pharmacol Ther*, 32(6), 585-595. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2009.01080.x>
- McKellar, Q. A., Coop, R. L., & Jackson, F. (1995). The pharmacokinetics of albendazole metabolites following administration of albendazole, albendazole sulfoxide and netobimin to one-month- and eight-month-old sheep. *International Journal for Parasitology*, 25(10), 1207-1212. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0020-7519\(95\)00053-5](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0020-7519(95)00053-5)
- McKellar, Q. A., Gokbulut, C., Muzandu, K., & Benchaoui, H. (2002). Fenbendazole pharmacokinetics, metabolism, and potentiation in horses. *Drug Metab Dispos*, 30(11), 1230-1239. <https://doi.org/10.1124/dmd.30.11.1230>

- Mealey, K. L., Bentjen, S. A., Gay, J. M., & Cantor, G. H. (2001). Ivermectin sensitivity in collies is associated with a deletion mutation of the *mdr1* gene. *Pharmacogenetics*, 11(8), 727-733. <https://doi.org/10.1097/00008571-200111000-00012>
- Mehvar, R. (2018). Clearance Concepts: Fundamentals and Application to Pharmacokinetic Behavior of Drugs. *J Pharm Pharm Sci*, 21(1s), 88s-102s. <https://doi.org/10.18433/jpps29896>
- Merchant, H. A., McConnell, E. L., Liu, F., Ramaswamy, C., Kulkarni, R. P., Basit, A. W., & Murdan, S. (2011). Assessment of gastrointestinal pH, fluid and lymphoid tissue in the guinea pig, rabbit and pig, and implications for their use in drug development. *Eur J Pharm Sci*, 42(1-2), 3-10. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2010.09.019>
- Mills, P. C., Magnusson, B. M., & Cross, S. E. (2004). Investigation of in vitro transdermal absorption of fentanyl from patches placed on skin samples obtained from various anatomic regions of dogs. *Am J Vet Res*, 65(12), 1697-1700. <https://doi.org/10.2460/ajvr.2004.65.1697>
- Modric, S., & Martinez, M. (2011). Patient variation in veterinary medicine--part II--influence of physiological variables. *J Vet Pharmacol Ther*, 34(3), 209-223. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2010.01249.x>
- Monteiro-Riviere, N. A., Bristol, D. G., Manning, T. O., Rogers, R. A., & Riviere, J. E. (1990). Interspecies and interregional analysis of the comparative histologic thickness and laser Doppler blood flow measurements at five cutaneous sites in nine species. *J Invest Dermatol*, 95(5), 582-586. <https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12505567>
- Mouton, J. W., Brown, D. F., Apfalter, P., Cantón, R., Giske, C. G., Ivanova, M., Kahlmeter, G. (2012). The role of pharmacokinetics/pharmacodynamics in setting clinical MIC breakpoints: the EUCAST approach. *Clin Microbiol Infect*, 18(3), E37-45. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03752.x>
- Musther, H., Olivares-Morales, A., Hatley, O. J., Liu, B., & Rostami Hodgegan, A. (2014). Animal versus human oral drug bioavailability: do they correlate? *Eur J Pharm Sci*, 57(100), 280-291. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2013.08.018>
- Müller, M., Müller-Zellenberg, U., Hochhaus, G., & Derendorf, H. (2001). Current concepts in pharmacokinetics and their implications for clinical medicine. *Wien Klin Wochenschr*, 113(15-16), 566-572.

- Nelson, E. (1961). Kinetics of drug absorption, distribution, metabolism, and excretion. *J Pharm Sci*, 50, 181-192. <https://doi.org/10.1002/jps.2600500302>
- Nigam, S. K., Wu, W., Bush, K. T., Hoenig, M. P., Blantz, R. C., & Bhatnagar, V. (2015). Handling of Drugs, Metabolites, and Uremic Toxins by Kidney Proximal Tubule Drug Transporters. *Clin J Am Soc Nephrol*, 10(11), 2039-2049. <https://doi.org/10.2215/cjn.02440314>
- Nouws, J. F., & Vree, T. B. (1983). Effect of injection site on the bioavailability of an oxytetracycline formulation in ruminant calves. *Vet Q*, 5(4), 165-170. <https://doi.org/10.1080/01652176.1983.9693891>
- Oaks, J. L., Gilbert, M., Virani, M. Z., Watson, R. T., Meteyer, C. U., Rideout, B. A.,...Ahmed Khan, A. (2004). Diclofenac residues as the cause of vulture population decline in Pakistan. *Nature*, 427(6975), 630-633. <https://doi.org/10.1038/nature02317>
- Otero, J. A., García-Mateos, D., de la Fuente, A., Prieto, J. G., Álvarez, A. I., & Merino, G. (2016). Effect of bovine ABCG2 Y581S polymorphism on concentrations in milk of enrofloxacin and its active metabolite ciprofloxacin. *J Dairy Sci*, 99(7), 5731-5738. <https://doi.org/10.3168/jds.2015-10593>
- Pacher, P., Nivorozhkin, A., & Szabó, C. (2006). Therapeutic effects of xanthine oxidase inhibitors: renaissance half a century after the discovery of allopurinol. *Pharmacol Rev*, 58(1), 87-114. <https://doi.org/10.1124/pr.58.1.6>
- Palocz, O., Major, K. B., Csigo, B., & Csika, G. (2018). Prevalence of ABCB1/MDR1 gene mutation in certain Hungarian canine population. *Magyar Allatorvosok Lapja*, 140(8), 495-500.
- Palócz, O., Nagy, G., & Csikó, G. (2018). Injection site dependence of pharmacokinetics of antimicrobials in goose Ninth International Conference on Antimicrobial Agents In Veterinary Medicine, Rome, Italy.
- Paolini, M. S., Fenton, O. S., Bhattacharya, C., Andresen, J. L., & Langer, R. (2019). Polymers for extended-release administration. *Biomedical Microdevices*, 21(2), 45. <https://doi.org/10.1007/s10544-019-0386-9>
- Parodi, A., Buzaeva, P., Nigovora, D., Baldin, A., Kostyushev, D., Chulanov, V.,...Zamyatnin, A. A., Jr. (2021). Nanomedicine for increasing the oral bioavailability of cancer treatments. *J Nanobiotechnology*, 19(1), 354. <https://doi.org/10.1186/s12951-021-01100-2>

- Patel, R., Barker, J., & ElShaer, A. (2020). Pharmaceutical Excipients and Drug Metabolism: A Mini-Review. *Int J Mol Sci*, 21(21). <https://doi.org/10.3390/ijms21218224>
- Peng, Y., Cui, X., Liu, Y., Li, Y., Liu, J., & Cheng, B. (2014). Systematic review focusing on the excretion and protection roles of sweat in the skin. *Dermatology*, 228(2), 115-120. <https://doi.org/10.1159/000357524>
- Petersen, M. B., & Friis, C. (2000). Pharmacokinetics of fenbendazole following intravenous and oral administration to pigs. *Am J Vet Res*, 61(5), 573-576. <https://doi.org/10.2460/ajvr.2000.61.573>
- Plusquellec, Y., & Houin, G. (1993). Mean residence time in multicompartmental models with time delays. *Journal of Biomedical Engineering*, 15(3), 240-246. [https://doi.org/10.1016/0141-5425\(93\)90121-E](https://doi.org/10.1016/0141-5425(93)90121-E)
- Prajapat, P., Agrawal, D., & Bhaduka, G. (2022). A brief overview of sustained released drug delivery system. *Journal of Applied Pharmaceutical Research*, 10, 05-11. <https://doi.org/10.18231/jjoapr.2022.10.3.5.11>
- Ramirez, C. J., Minch, J. D., Gay, J. M., Lahmers, S. M., Guerra, D. J., Haldorson, G. J.,... Mealey, K. L. (2011). Molecular genetic basis for fluoroquinolone-induced retinal degeneration in cats. *Pharmacogenet Genomics*, 21(2), 66-75. <https://doi.org/10.1097/FPC.0b013e3283425f44>
- Rivera-Garcia, S., Angelos, J. A., Rowe, J. D., Byrne, B. A., Wetzlich, S. E., Van Liew, D. B., & Tell, L. A. (2014). Pharmacokinetics of ceftiofur crystalline-free acid following subcutaneous administration of a single dose to sheep. *Am J Vet Res*, 75(3), 290-295. <https://doi.org/10.2460/ajvr.75.3.290>
- Riviere, J., & Lees, P. (2003). JVPT 25 years on. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 26(1), 1-2. [https://doi.org/https://doi.org/10.1046/j.1365-2885.2003.00470.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2885.2003.00470.x)
- Riviere, J. E., & Papich, M. G. (2018). *Veterinary pharmacology and therapeutics* (Tenth edition ed.). John Wiley & Sons Inc.
- Roberts, A. G. (2021). The Structure and Mechanism of Drug Transporters. *Methods Mol Biol*, 2342, 193-234. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-1554-6_8
- Roberts, J. A., Taccone, F. S., & Lipman, J. (2016). Understanding PK/PD. *Intensive Care Med*, 42(11), 1797-1800. <https://doi.org/10.1007/s00134-015-4032-6>

- Roberts, M. S., Magnusson, B. M., Burczynski, F. J., & Weiss, M. (2002). Enterohepatic circulation: physiological, pharmacokinetic and clinical implications. *Clin Pharmacokinet*, 41(10), 751-790. <https://doi.org/10.2165/00003088-200241100-00005>
- Roy, A., Weisel, C. P., Lioy, P. J., & Georgopoulos, P. G. (1996). A distributed parameter physiologically-based pharmacokinetic model for dermal and inhalation exposure to volatile organic compounds. *Risk Anal*, 16(2), 147-160. <https://doi.org/10.1111/j.1539-6924.1995.tb00773.x>
- Rutgers, L. J. E., Van Miert, A. S. J. P. A. M., Nouws, J. F. M., & Van Ginneken, C. A. M. (1980). Effect of the injection site on the bioavailability of amoxycillin trihydrate in dairy cows. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 3(3), 125-132. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.1980.tb00417.x>
- Sanyal, P. K. (1994). Pharmacokinetic behaviour of fenbendazole in buffalo and cattle. *J Vet Pharmacol Ther*, 17(1), 1-4. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.1994.tb00513.x>
- Sarkadi, B., Homolya, L., Szakács, G., & Váradi, A. (2006). Human multidrug resistance ABCB and ABCG transporters: participation in a chemoinnity defense system. *Physiol Rev*, 86(4), 1179-1236. <https://doi.org/10.1152/physrev.00037.2005>
- Schinkel, A. H., Smit, J. J., van Tellingen, O., Beijnen, J. H., Wagenaar, E., van Deemter, L.,...te Riele, H. P. (1994). Disruption of the mouse *mdr1a* P-glycoprotein gene leads to a deficiency in the blood-brain barrier and to increased sensitivity to drugs. *Cell*, 77(4), 491-502. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(94\)90212-7](https://doi.org/10.1016/0092-8674(94)90212-7)
- Schober, L., Dobiašová, H., Jurkaš, V., Parmeggiani, F., Rudroff, F., & Winkler, M. (2023). Enzymatic reactions towards aldehydes: An overview. *Flavour Fragr J*, 38(4), 221-242. <https://doi.org/10.1002/ffj.3739>
- Shinde, S., Nehe, P., Mahale, N., & Chaudhari, S. (2019). Formulation, Development and Evaluation of Sustained Release Matrix tablets of Ropinirole HSCI.
- Sissung, T. M., Goey, A. K., Ley, A. M., Strobe, J. D., & Figg, W. D. (2014). Pharmacogenetics of membrane transporters: a review of current approaches. *Methods Mol Biol*, 1175, 91-120. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-0956-8_6
- Sobol, E., & Bialer, M. (2004). The relationships between half-life ($t_{1/2}$) and mean residence time (MRT) in the two-compartment open body model. *Biopharm Drug Dispos*, 25(4), 157-162. <https://doi.org/10.1002/bdd.396>

- Stanley, S. D., Sams, R. A., Harkins, J. D., Mundy, G. D., Boyles, J., Woods, W. E., & Tobin, T. (1995). Frequency distribution of post race urine pH from standardbreds compared with thoroughbreds: research and regulatory significance. *Equine Vet J*, 27(6), 471-473. <https://doi.org/10.1111/j.2042-3306.1995.tb04429.x>
- Sykes, J. M., & Greenacre, C. B. (2006). Techniques for Drug Delivery in Reptiles and Amphibians. *Journal of Exotic Pet Medicine*, 15(3), 210-217. <https://doi.org/https://doi.org/10.1053/j.jepm.2006.06.007>
- Sánchez, S. F., Alvarez, L. I., & Lanusse, C. E. (1997). Fasting-induced changes to the pharmacokinetic behaviour of albendazole and its metabolites in calves. *J Vet Pharmacol Ther*, 20(1), 38-47. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2885.1997.00810.x>
- Taft, D. R. (2009). Chapter 9 - Drug Excretion. In M. Hacker, W. Messer, & K. Bachmann (Eds.), *Pharmacology* (pp. 175-199). Academic Press. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-369521-5.00009-9>
- Tarek, A. A. (2015). Pharmacokinetics of Drugs Following IV Bolus, IV Infusion, and Oral Administration. In A. A. Tarek (Ed.), *Basic Pharmacokinetic Concepts and Some Clinical Applications* (pp. Ch. 3). IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/61573>
- Telles, N. J., Simon, B. T., Scallan, E. M., Gould, E. N., Papich, M. G., He, Y.,...Katherine Tolbert, M. (2022). Evaluation of gastrointestinal transit times and pH in healthy cats using a continuous pH monitoring system. *J Feline Med Surg*, 24(10), 954-961. <https://doi.org/10.1177/1098612x211062096>
- Thomson, A. (2004). Back to basics: Pharmacokinetics. *Pharmaceutical journal*, 272(7304), 769-771.
- Toutain, P.-L. (2018). Mechanism of drug action and pharmacokinetics/pharmacodynamics integration in dosage regimen optimization for veterinary medicine.
- Toutain, P.-L., Ferran, A., & Bousquet-Mélou, A. (2010). Species Differences in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. In F. Cunningham, J. Elliott, & P. Lees (Eds.), *Comparative and Veterinary Pharmacology* (pp. 19-48). Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-642-10324-7_2
- Toutain, P. L. (2002). Pharmacokinetic/pharmacodynamic integration in drug development and dosage-regimen optimization for veterinary medicine. *AAPS PharmSci*, 4(4), E38. <https://doi.org/10.1208/ps040438>

- Toutain, P. L., & Bousquet-Mélou, A. (2004). Volumes of distribution. *J Vet Pharmacol Ther*, 27(6), 441-453. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2004.00602.x>
- Toutain, P. L., & Lees, P. (2004). Integration and modelling of pharmacokinetic and pharmacodynamic data to optimize dosage regimens in veterinary medicine. *J Vet Pharmacol Ther*, 27(6), 467-477. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2004.00613.x>
- Trepanier, L. A., Ray, K., Winand, N. J., Spielberg, S. P., & Cribb, A. E. (1997). Cytosolic arylamine N-acetyltransferase (NAT) deficiency in the dog and other canids due to an absence of NAT genes. *Biochem Pharmacol*, 54(1), 73-80. [https://doi.org/10.1016/S0006-2952\(97\)00140-8](https://doi.org/10.1016/S0006-2952(97)00140-8)
- Trevaskis, N. L., Charman, W. N., & Porter, C. J. (2008). Lipid-based delivery systems and intestinal lymphatic drug transport: a mechanistic update. *Adv Drug Deliv Rev*, 60(6), 702-716. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2007.09.007>
- Utembe, W., Clewell, H., Sanabria, N., Doganis, P., & Gulumian, M. (2020). Current Approaches and Techniques in Physiologically Based Pharmacokinetic (PBPK) Modelling of Nanomaterials. *Nanomaterials (Basel)*, 10(7). <https://doi.org/10.3390/nano10071267>
- Valero, A., Rodríguez-Gascón, A., Isla, A., Barrasa, H., Del Barrio-Tofiño, E., Oliver, A.,..., Solinís, M. (2021). *Pseudomonas aeruginosa* Susceptibility in Spain: Antimicrobial Activity and Resistance Suppression Evaluation by PK/PD Analysis. *Pharmaceutics*, 13(11). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13111899>
- Vietri, M., De Santi, C., Pietrabissa, A., Mosca, F., & Pacifici, G. M. (2000). Inhibition of human liver phenol sulfotransferase by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Eur J Clin Pharmacol*, 56(1), 81-87. <https://doi.org/10.1007/s002280050725>
- Vranic, M. L., Marangunich, L., Fernández Courel, H., & Fernández Suárez, A. (2003). Estimation the withdrawal period for veterinary drugs used in food producing animals. *Analytica Chimica Acta*, 483(1), 251-257. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0003-2670\(03\)00257-5](https://doi.org/10.1016/S0003-2670(03)00257-5)
- Wagner, J. G. (1976). Linear pharmacokinetic models and vanishing exponential terms: implications in pharmacokinetics. *J Pharmacokinet Biopharm*, 4(5), 395-425. <https://doi.org/10.1007/bf01062829>
- Wagner, J. G. (1981). History of pharmacokinetics. *Pharmacol Ther*, 12(3), 537-562. [https://doi.org/10.1016/0163-7258\(81\)90097-8](https://doi.org/10.1016/0163-7258(81)90097-8)

- Warner, A. J., Hathaway-Schrader, J. D., Lubker, R., Davies, C., & Novince, C. M. (2022). Tetracyclines and bone: Unclear actions with potentially lasting effects. *Bone*, 159, 116377. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2022.116377>
- Weinshilboum, R. M., Otterness, D. M., & Szumlanski, C. L. (1999). METHYLATION PHARMACOGENETICS: Catechol O-Methyltransferase, Thiopurine Methyltransferase, and Histamine N-Methyltransferase. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 39(Volume39,1999),19-52. <https://doi.org/https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.39.1.19>
- Weiss, M. (2016). Comparison of distributed and compartmental models of drug disposition: assessment of tissue uptake kinetics. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*, 43(5), 505-512. <https://doi.org/10.1007/s10928-016-9484-y>
- Whiteley, W. J. D., & Hardman, J. G. (2020). Pharmacokinetic analysis. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*, 21(9), 471-473. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.mpaic.2020.06.007>
- Williams, D. J., Cooper, W. O., Kaltenbach, L. A., Dudley, J. A., Kirschke, D. L., Jones, T. F.,...Creech, C. B. (2011). Comparative effectiveness of antibiotic treatment strategies for pediatric skin and soft-tissue infections. *Pediatrics*, 128(3), e479-487. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-3681>
- Williams, D. M. (2018). Clinical Pharmacology of Corticosteroids. *Respir Care*, 63(6), 655-670. <https://doi.org/10.4187/respcare.06314>
- Wong, J. K. Y., Choi, T. L. S., Kwok, K. Y., Lei, E. N. Y., & Wan, T. S. M. (2018). Doping control analysis of 121 prohibited substances in equine hair by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 158, 189-203. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jpba.2018.05.043>
- Xie, F., Ding, X., & Zhang, Q. Y. (2016). An update on the role of intestinal cytochrome P450 enzymes in drug disposition. *Acta Pharm Sin B*, 6(5), 374-383. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2016.07.012>
- Yáñez, J. A., Remsberg, C. M., Sayre, C. L., Forrest, M. L., & Davies, N. M. (2011). Flip-flop pharmacokinetics--delivering a reversal of disposition: challenges and opportunities during drug development. *Ther Deliv*, 2(5), 643-672. <https://doi.org/10.4155/tde.11.19>
- Zhang, Z., Lu, Y., Qi, J., & Wu, W. (2021). An update on oral drug delivery via intestinal lymphatic transport. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 11(8), 2449-2468. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.apsb.2020.12.022>

- Zhao, M., Lepak, A. J., & Andes, D. R. (2016). Animal models in the pharmacokinetic/pharmacodynamic evaluation of antimicrobial agents. *Bioorg Med Chem*, 24(24), 6390-6400. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2016.11.008>
- Zlateva, S., Marinov, P., & Sabeva, Y. (2007). Determination of toxic substances in sweat secret of severe forms of poisoning - toxic coma. clinical meaning *Journal of IMAB Book* *Journal of IMAB Book*



Nyomda:

EPC nyomda

2040 Budaörs, Baross u. 77.

ISBN 978-963-7149-46-7

A farmakokinetika a gyógyszerek felszívódásának, megoszlásának, átalakulásának és kiürülésének mindazon vonatkozásait tárgyalja, amelyek a gyógyszer szervezetben belüli sorsának a nyomon követéséhez szükségesek, és a gyógyszeres terápiában jelentőséggel bírnak. A könyv célja az állatorvosi farmakokinetika konvencionális és a legújabb tudományos ismereteinek részletes bemutatása.

