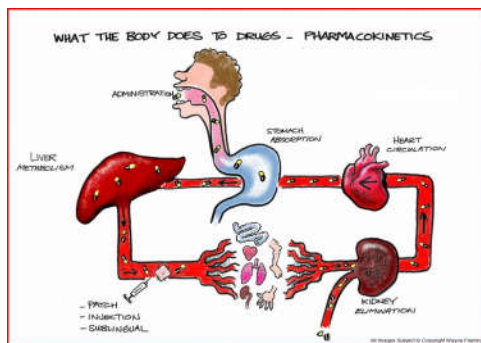


# Toxikokinetika

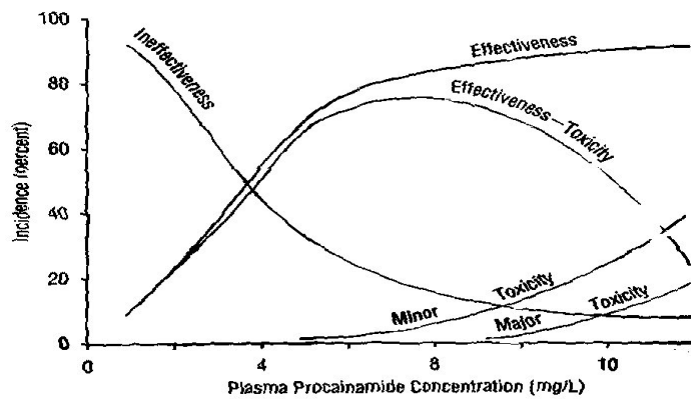


Tóthfalusi László Ph.D.  
SE Gyógyszerhatástani Intézet

1

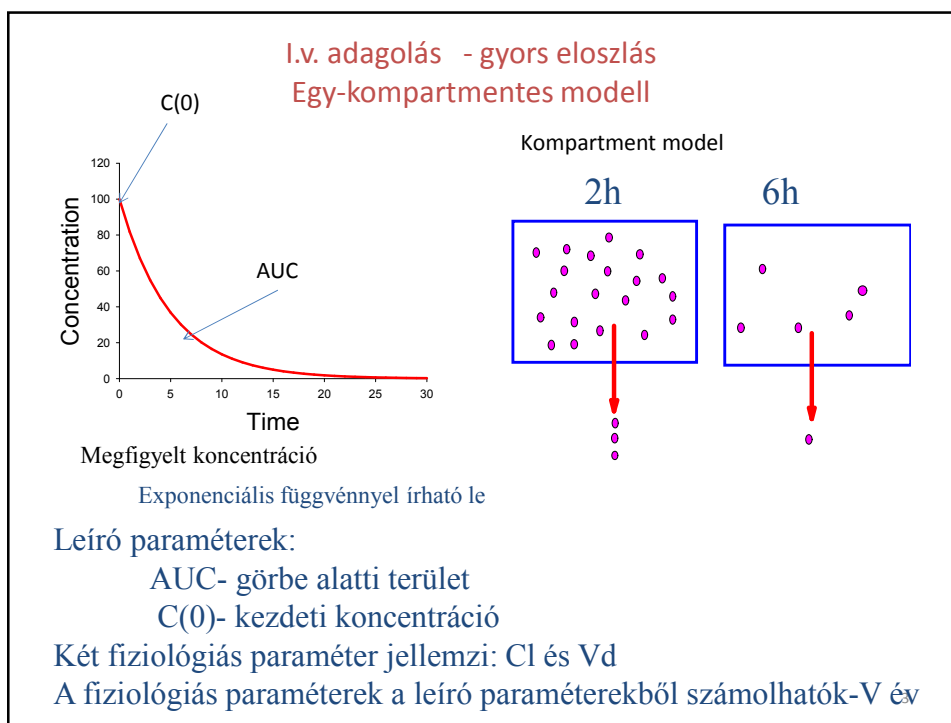
1

## Fogalmak: Terápiás ablak



2

2



3

## Paraméterek: Cl

### Definíció

A kiürülés sebessége és a plazma koncentráció közötti, a gyógyszer molekulára jellemző együttható

### Lineáris kinetika

Kiürülés sebessége lineárisan függ a koncentráció:  $(\text{mol/idő}) = Cl \cdot [C]_{\text{plasma}}$

Szemléletes

Rendezve a Cl dimenziója (L/h) - ennyi liter plazmát tisztít meg a szervezet

4

4

Paraméterek: Látszólagos eloszlási térfogat  $V_d$

### Definíció

A szervezetben található adott időpontban található gyógyszer mennyiség és a plazma koncentráció közti adott gyógyszerre jellemző együttható

$$\text{Mennyiség} = V_d \cdot [C]_{\text{plasma}}$$

### Szemléletes

Egy-kompartmentes modell esetén  $V_d$  a "kompartment térfogatával" egyenlő

5

5

## Felezési idő

Definíció : Ennyi idő alatt feleződik meg a plazma koncentráció

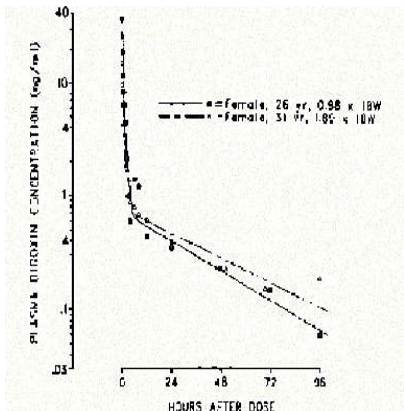
### Meghatározás

Származtatott paraméter: értéke a  $T_{1/2} = 0.69 \cdot V_d / Cl$

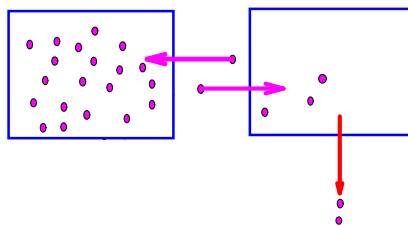
6

6

I.v. adagolás és lassú eloszlás = iv. két-kompartmentes modell



Megfigyelt koncentráció



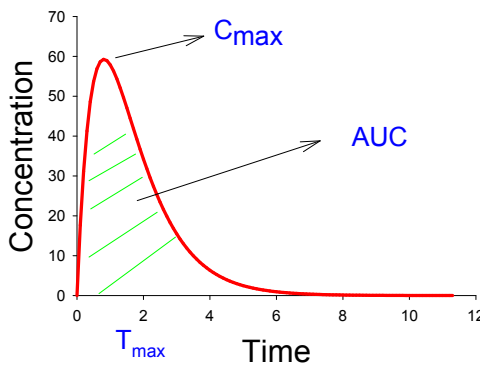
Kétkompartmentes modell

7

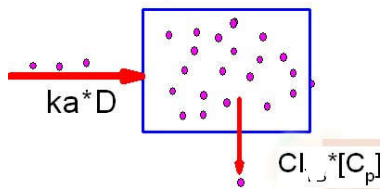
7

Orális adagolás -Egy-kompartmentes modell

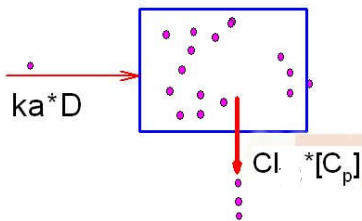
Megfigyelt koncentráció



Absorption > Elimination



Absorption < Elimination



$k_a$  – abszorpciós sebesség konstans

$D$  – Dózis (mg)

$F = AUC_{peros} / AUC_{iv} =$  Biológiai értékesíthetőség

8

8

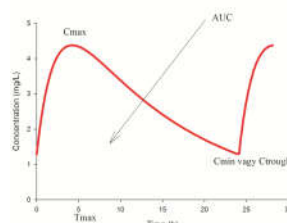
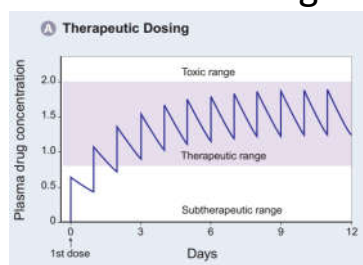
## Orális adagolás jellemzői

- Az AUC ( plazma koncentráció görbe alatti területe) jellemzi a felszívódás mértékét
- Biohasznosulás (F) : hány százaléka éri el a plazmát az orális adagoláshoz képest  $AUC_{peros}/AUC_{iv}$
- A maximális plazma koncentráció (Cmax) gyakran a toxicitásra is utal
- A felszívódás sebességét azaz időpont jellemzi (Tmax) amikor a maximális koncentráció megfigyelhető

9

9

## Fenntartó adagolás- steady-state kialakulás



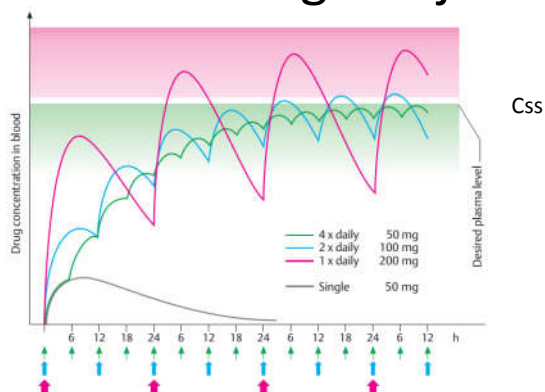
Ha egy gyógyszert azonos időintervallumban adok akkor a vérszint eleinte nő. De minél magasabb a vérszint annál több ürül ki mert a kiürülés a plazma koncentrációval arányos. Amikor bevitt (konstans) mennyiség egyenlővé válik a kiürülés sebességével akkor steady-state vérszint alakul ki. A steady-state 5 felezési idő múlva áll be.

Leíró paraméter  
Minimális konc: Cmin vagy Ctrough

10

10

## Fenntartó adagolás jellemzése



A steady-state ben az átlag koncentráció ( $C_{ss}$ ) arányos a bevitt napi mennyiséggel azaz  $1 \times 200 \sim 4 \times 50$ . De jobban fog ingadozni

11

## Paraméterek (Összefoglalás)

- Kinetikai paraméterek :  $Cl$  (vagy  $Cl_{TB}$ ),  $V_d$ ,  $F$
- Megfigyelt paraméterek-
  - AUC- Görbe alatti terület. A felszívódott mennyiséggel arányos
  - $C_{max}$  – Csúcskoncentráció,  $C(0)$  kezdeti koncentráció iv adagolás
  - $T_{max}$ - Csúcskoncentráció ideje
  - Felezési idő
  - $C_{trough}$  ( $C_{min}$ , „maradék koncentráció”)
  - $C_{ss}$ - átlag koncentráció fenntartó esetén

### A paramétereket a kezelési útmutató közli !

- Kérdés
  - De minek, mire jók ezek a paraméterek ?

12

12

## Mire jó ha meghatározzák a $Cl_{TB}$ ?

### Metabolizmus:

A metformin változatlan formában ürül a vizelettel. Emberben metabolit nem volt kimutatható.

### Elimináció:

A metformin vese clearance- $e > 400$  ml/perc, ami arra utal, hogy a metformin glomeruláris filtrációval és tubuláris szekrécióval választódik ki. Egyszeri orális adagot követően, a látszólagos terminális eliminációs felezési idő mintegy 6,5 óra.

13

13

## Mire jók a paraméterek- koncentráció becslés i.v. adás után

$V_d$  és  $T_{1/2}$  adott

$V_d = 40L$  és  $T_{1/2} = 6h$

Mi lesz a plazma szint a i.v. beadás után 0, 6 és 12 órával ?

$C(0) = 100mg/40L = 2.5$  mg/L

$C(6) = 0.5 * C(0) = 1.25$  mg/L

$C(12) = 0.5 * C(6) = 0.625$  mg/L

14

14

## Általánosítás: Átlagkoncentráció és dózisképlet

Az átlag vérszint ( $C_{SS}$ ) fenntartó adagolás az alábbi képlettel becsülhető

Biológiai értékesíthetőség

Adagolási időköz

$$C_{SS} = \frac{F * Dózis}{T_m * Cl_{TB}}$$

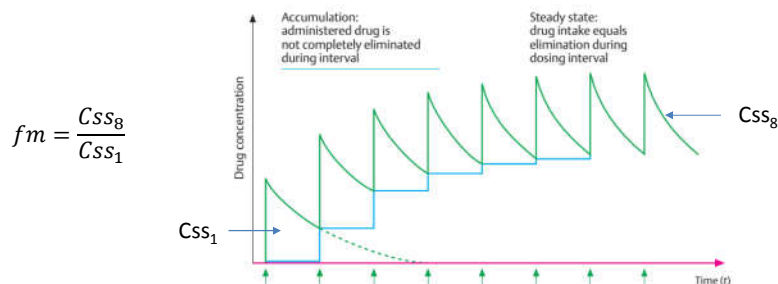
Klirensz

15

15

## Az akkumulációs index ( $f_m$ )

$f_m$  = hányszorosa az átlagkoncentráció fenntartó adagolás esetén az első adagoláshoz képest az adagolási időközben



Mitől függ :

A felezési idő és az adagolási időintervallum arányától (mástól nem)

Pld :

$t_{1/2} = 1$  nap, Napi egyszer,  $f_m = 2$

$t_{1/2} = 60$  nap, Napi egyszer,  $f_m = 33$  !

16

16

Az akkumuláció mértékét a gyógyszer útmutatója közli

#### 5.2. Farmakokinetikai tulajdonságok

##### Felszívódás és biológiai hasznosulás:

A per os beadást követően a moxifloxacin gyorsan és gyakorlatilag teljes mértékben felszívódik. Az abszolút biológiai hasznosulása mintegy 91%.

50-800 mg egyszeri per os adag után, valamint 10 napon át adott napi egyszeri legfeljebb 600 mg adagig a farmakokinetikai paraméterei lineárisan változnak. Egyszeri 400 mg beadását követően a 3,1 mg/l csúcskoncentráció 0,5-4 óra múlva alakul ki. Folyamatos, napi 400 mg kezeléskor a csúcs, ill. maradék szér:mkoncentráció átlagban 3,2 mg/l, ill. 0,6 mg/l értékben volt mérhető. Egyensúlyi állapotban a szervezetben felhalmozódó gyógyszer mennyisége mintegy 30%-kal magasabb, mint az első adag bevétele után.

Megosztás:

17

17

### Alkalmazás: steady-state prediktálása egyszeri adagolási adagolás után

Digoxin:

$T_{1/2} = 1.5$  nap (Ez az egy adat ami kell !!)

Kérdés: Mennyi idő után érjük el a steady state szintet ha a beteg naponta egyszer szedi ?

Válasz :  $5 * T_{1/2} = 5 * 1.5 = 7.5$  nap

Kérdés: Mennyi idő után ürül ki a szervezetből ?

Válasz: Ugyanaz a válasz,  $5 * T_{1/2} = 7.5$  nap

18

18

# Még egy gyakorlati alkalmazás..

Pharmacokinetics Could Save Maria Sharapova

**Bruce Y. Lee, CONTRIBUTOR**  
 I cover the intersection of business, health and public health. FULL BIO

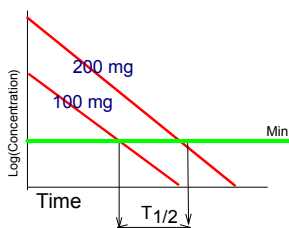
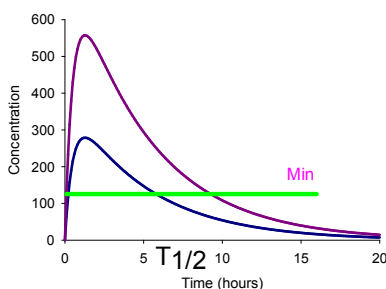
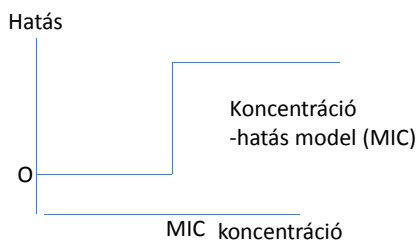


- Kannabisz:** 7-30 napig a vizeletben, 90 napig a hajban, 14 napig a vérben
- Kokain:** 3-4 napig a vizeletben, 90 napig a hajban, 1-2 napig a vérben
- Heroin:** 3-4 napig a vizeletben, 90 napig a hajban, kb. fél napig a vérben
- LSD:** 1-3 napig a vizeletben; 3 napig a hajban; kevesebb mint 5 óráig a vérben
- MDMA (ecstasy):** 3-4 napig a vizeletben, 90 napig a hajban, 1-2 napig a vérben
- Metamfetamin:** 3-6 napig a vizeletben, 90 napig a hajban, 1-3 napig a véráramban

19

19

## Alkalmazás: PK/PD összefüggések Ha a dózist megduplázom akkor a hatás $T_{1/2}$ - vel nő



20

20

### Fiziológiás interpretációja a kinetikai paramétereknek

#### Megoszlás:

A moxifloxacin 400 mg beadása után a vérből igen gyorsan kijut az extravascularis térbe, és egy 35 mg\*óra/l AUC értéket eredményez. A folyamatos kezelés szakaszában a megoszlási térfogat (Vss) mintegy 2 lttkg. *In vitro* és *ex vivo* vizsgálatokban a fehérjékhez való kötődés mértéke a koncentrációtól függetlenül kb. 40-42%. A moxifloxacin elsősorban a szérum albuminhoz kötődik. Egyszeri 400 mg moxifloxacin dózis per os beadása után a következő csúcskoncentrációk voltak mérhetők (mérési középérték) az egyes szövetekben:

21

21

### Néhány gyógyszer eloszlási térfogata L/70 kg

- Erythropoetin 5
- Ibuprofén 10
- Diazepam 70
- Verapamil 300
- Digoxin 500
- Amiodarone 5000
- Chloroquine 15000

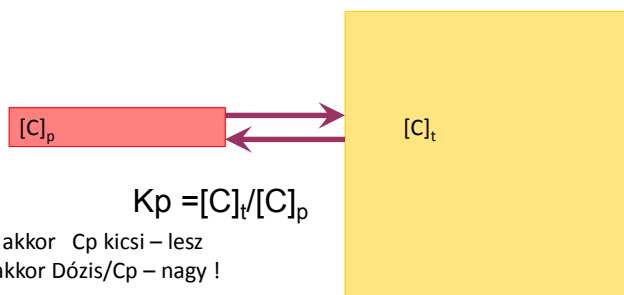
22

22

## Eloszlási térfogat - fiziológias értelmezés

Eloszlási térfogat :  $V_d = \text{Mennyiség a szervezetben} / [C]_p$

Realisztikus model: figyelembe veszi hogy a plazma és szöveti koncentráció nem azonos. Legyen  $K_p$  egy konstans ami mutatja , hogy mennyivel jobban kötik a szövetek a gyógyszert mint plazma (fehérjékkel együtt)



$$K_p = [C]_t / [C]_p$$

Ha  $K_p$  nagy akkor  $C_p$  kicsi – lesz  
Ha  $C_p$  kicsi akkor Dózis/ $C_p$  – nagy !

Ha nagy vízteret kapok ez annyit jelent hogy a szövetek jobban kötik mint plazma  
Ellentét Ha víztér kb 5 L – gyakorlatilag a plazmában marad gyógyszer

23

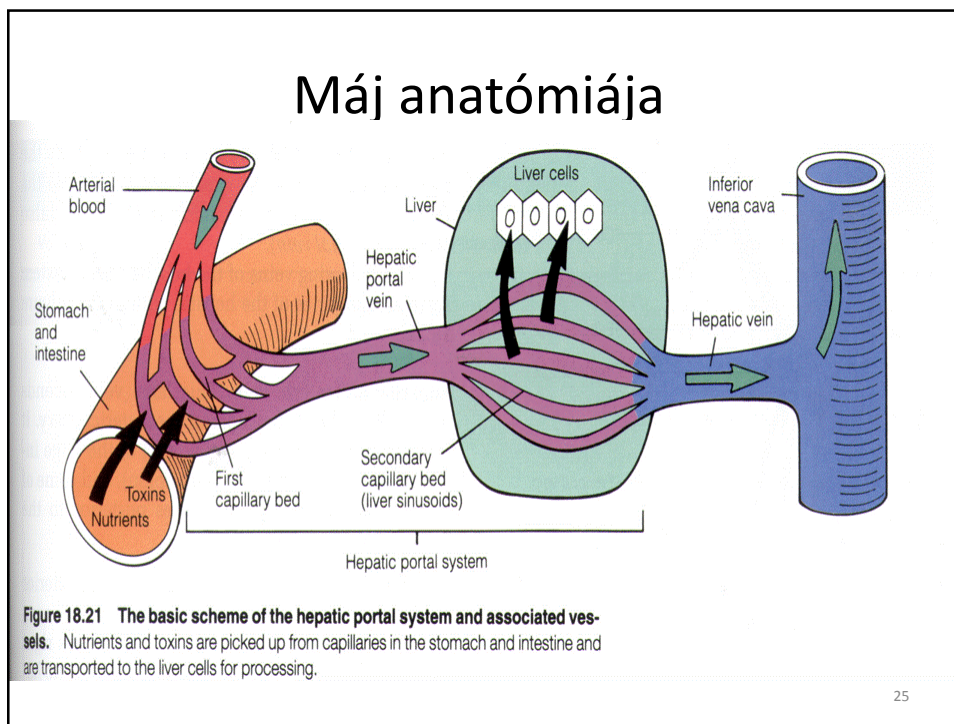
23

## Az extrakciós hányados

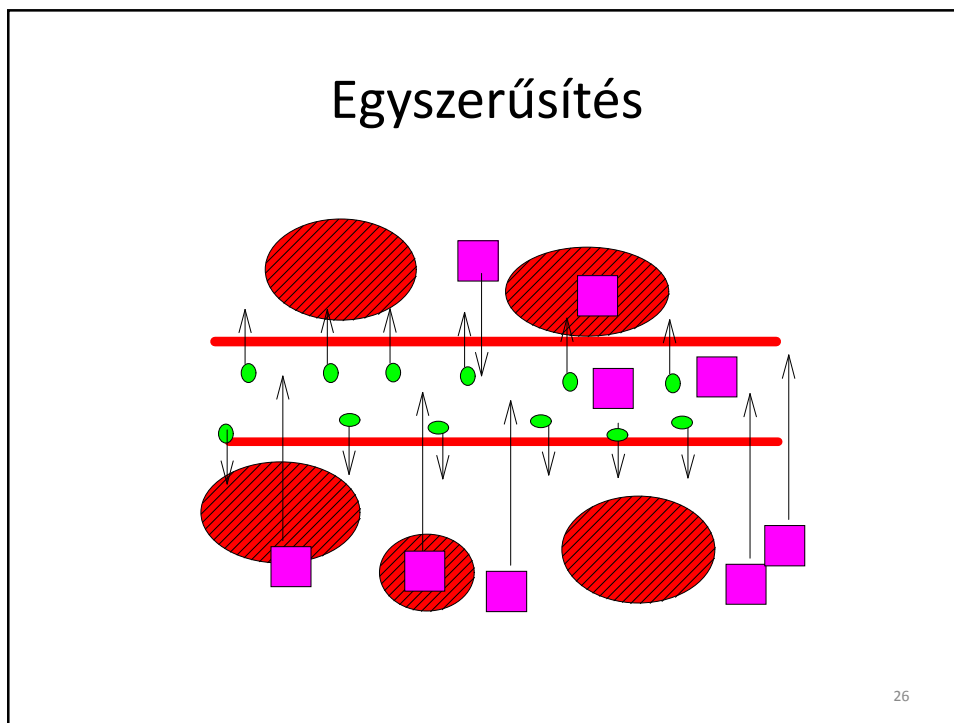
A ropivakain közbelső hepaticus extrakciós hányadosa 0,4 körüli érték. Ez főként a savas  $\alpha_1$ -glükoproteinhez kötődik a plazmában a szabad frakció aránva kb. 6%.

24

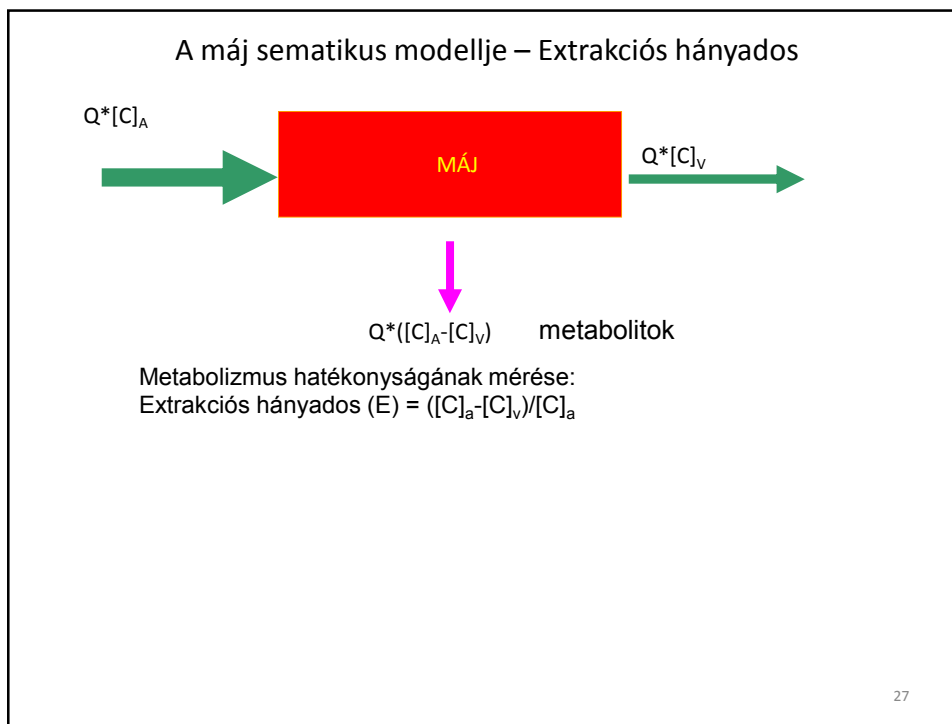
24



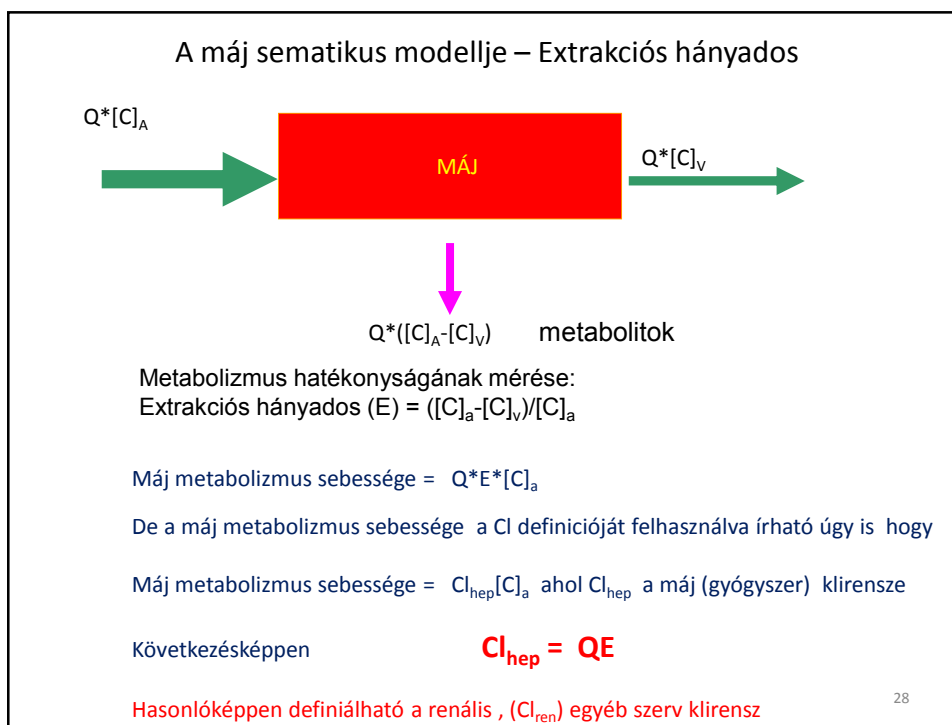
25



26



27



28

## Teljes teszt klirensz és a szerv klirenszek közti kapcsolat

Elimináció sebessége = máj + vese + ... más szervek eliminációja

Helyettesítve a szerv klirenszekkel:

Eliminációs sebessége =  $(Cl_{\text{hep}} + Cl_{\text{ren}} + Cl_{\text{..}}) \cdot [C]_a$

Definíció  $Cl_{\text{TB}} = \text{Szerv klirenszek összege}$

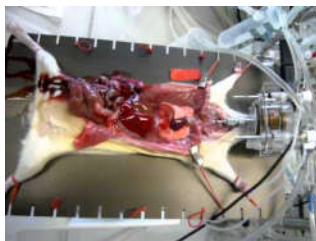
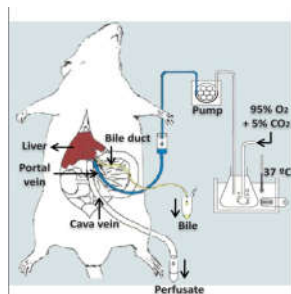
$$Cl_{\text{TB}} = Cl_{\text{hep}} + Cl_{\text{ren}} + Cl_{\text{other}}$$

$Cl_{\text{TB}}$  meghatározható i.v. adagolás esetén: Dózis/AUC

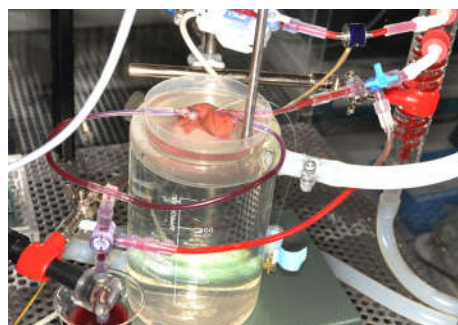
29

29

## Az extrakciós együttható "in - vitro" meghatározható



A máj benne marad



Izolálják

30

## Az extrakciós hányados jelentősége

- Ha egy gyógyszernek magas az extrakciós hányadosa ( $E > 0.7$ ) akkor a perfúzió szabja meg a metabolizmust és független a plazma fehérje kötéstől
- Alacsony extrakciós hányados esetén ( $E < 0.3$ ) a máj metabolizáló enzimek szabják meg a sebességet és függ a plazma fehérje kötéstől.
- Egy gyógyszernek vagy magas vagy alacsony az extrakciós hányadosa, kevés a köztes érték (0.3 - 0.8)
- Ha first-pass metabolizmus szabja meg a biológiai értékesíthetőséget akkor  $F = 1 - E$

31

31

## Néhány példa:

$E < 0.3$	$0.3 < E < 0.7$	$E > 0.7$
Carbamazepine	Aspirin	Alprenolol
Diazepam	Quinidine	Cocaine
Indomethacin	Codeine	Desipramine
Naproxen	Nifedipine	Lidocaine
Nitrazepam		Meperidine
Phenobarbital		Morphine
Phenytoin		Nicotine
Procainamide		Nitroglycerin
Theophylline		Pentazocine
Valproic Acid		Propranolol
Propoxyphene		

32

32

## Az extrakciós hányados klinikai jelentősége

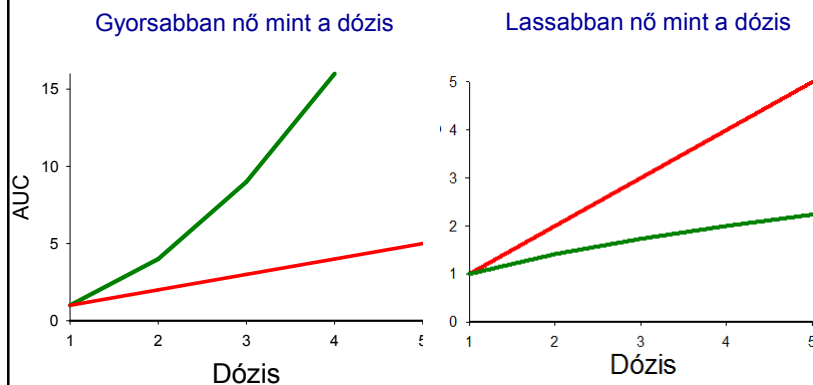
- Kardiális dekompenzáció esetén - > máj perfúzió csökken -> magas extrakciójú gyógyszerek dózisát csökkenteni kell
- Enzimindukciónak csak az alacsony extrakciójú gyógyszerek esetén van jelentősége

33

33

### Lineáris és nemlineáris farmakokinetika

#### Lineáris farmakokinetika jellemzése: dupla dózis dupla koncentráció (piros)

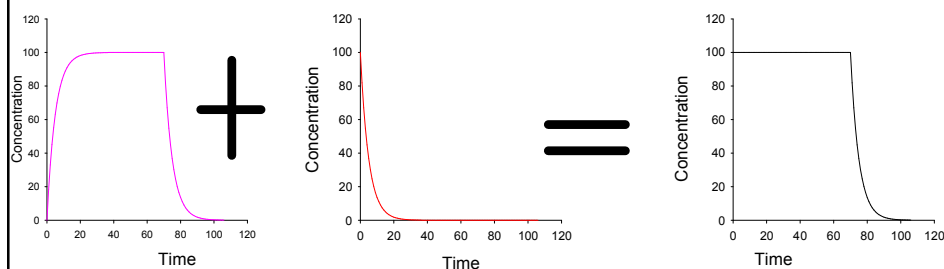


Egyéb paraméterek mint  $T_{1/2}$ ,  $C_{max}$  szintén függhetnek a dózistól

34

34

## A linearitás alkalmazása (telítő dózis + infúzió)



35

35

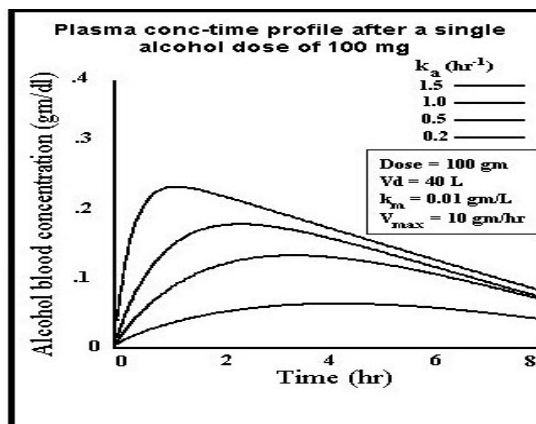
### A nemlinearis farmakokinetikai viselkedés oka

- A felszívódás mértéke csökken – oldékonyság
- Plazma fehérje kötés telitődik
- Enzim indukció : carbamazepin
- Metabolizáló enzim gátlása: valproát
- Kapacitás limitál elimináció (máj, vese)

36

36

Példa a nemlineáris farmakokinetika alkalmazására: hogyan  
őrizzük meg józanságunkat:  
(számítógépes szimuláció)



37

37

## Aktuális adatok

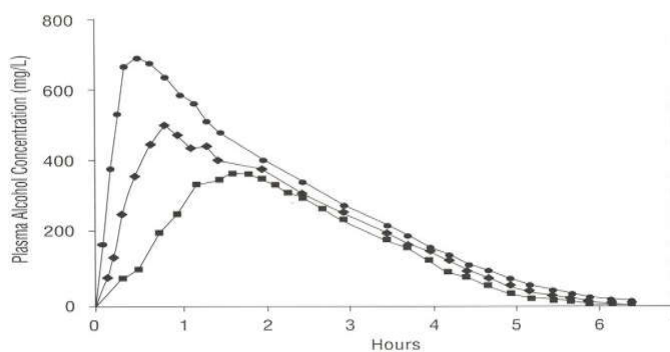
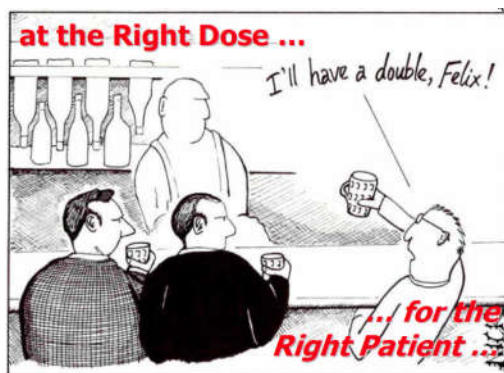


Fig. 22-12. A decrease in the absorption rate of alcohol, produced by slowing gastric emptying, causes peak concentrations and *AUC* to decrease and time to reach the peak to increase. The effect differs from that expected of first-order kinetics by the observed decrease in *AUC*. This observation is explained by a constant rate of elimination at almost all concentrations, as illustrated schematically in Fig. 22-13. Alcohol, 45 mL of 95% ethanol in 105 mL of orange juice, was administered 10 min after 240 mL of tap water (●); 240 mL of light cream (◆) or 240 mL of a 33% glucose solution (■) (1 mg/L = 22.0  $\mu\text{M}$ ). (Redrawn from data of Sechman, A. J., Wilkinson, P. K., Sakinar, E., Weidler, D. J., and Wagner, J. C.; Food effects on absorption and metabolism of alcohol. Reprinted by permission, from *Journal of Studies on Alcohol*, Vol. 37, pp. 1197-1214, 1976. Copyright by Journal of Studies on Alcohol, Inc., Rutgers Center of Alcohol Studies, New Brunswick, NJ 08903.)

38

38

## Individualis tényezők



39

39

## Toxikus hatást befolyásoló tényezők

- Táplálkozás
- Kor
- Sex (Nem)
- Betegség
- Genetikai faktorok

40

40

### Toxikus hatást módosító tényezők - preklinika

- Állatfaj
  - Faj : pld patkány nem tud hányni
- Nem
  - Hím patkány gyorsabban metabolizálja 2,4 dinitrotoluent
  - Jobban rákkeltő a hím állatokban
  - Kasztráció megszünteti
- Kor
  - Nagyon fiatalok általában érzékenyebbek mert
    - hiányzik a metabolizáló enzim
    - bőrön jobban felszívódik
    - per os jobban felszívódhat
    - vér-agy gát átteszt
- Táplálkozás
  - Protein szegény táplálék: csökkentheti a  $CCL_4$  karcinogentását de paracetamol toxicitás nő (GSH faktor hiányzik)
  - Kóvér egerek érzékenyebbek (zsírraktár)

41

41

### Toxikus hatást módosító tényezők- Táplálkozás

- Aktiválja a metabolizáló enzimeket(barbacue,koffein)
- Vegetáriánusoknak lassabb a metabolizmusa pld: amidazophen
- Gyökfogók : E vitamin C-vitamin

42

42

## Csecsemő és gyerekkor

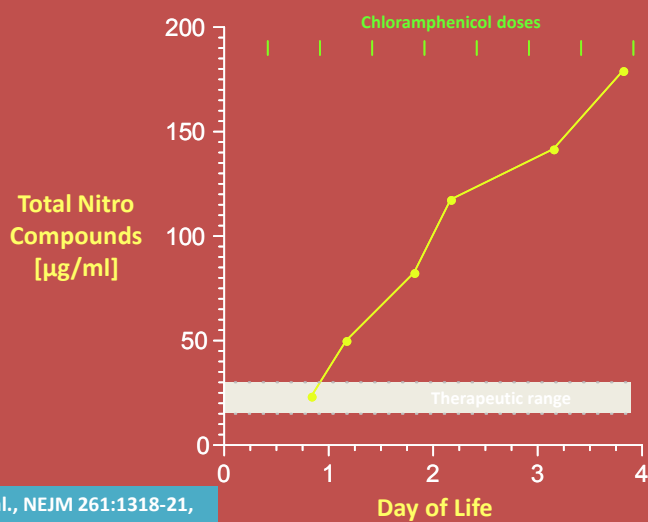
1950 es évek chloramphenicol standard terápia koraszülöttek kezelésére Egy klinikai vizsgálat eredménye:

	Kezelték száma	Meghalt
Nincs kezelés	32	6
Penicillin	33	6
Chloramfenikol	30	19
Penicillin + Chloramfenikol + Streptomycin	31	21

43

43

## Chloramphenicol Blood Levels



Burns et al., NEJM 261:1318-21, 1959

44

44

### Eltérések a csecsemő és a gyerek gyógyszerválaszában

- Kevésbé savas gyomor (penicillin p.os jobban felszívódik ,első három hónap),
- Gyomor ürítés késleltetett első 180 nap rendszertelen bélmozgás
- Alacsonyabb plazma fehérjekötés (pld digoxin 3x több a szívizom sejtekben)
- Eloszlási térfogat vízben oldódó gyógyszereknek nagy zsírban oldódóaknak kicsi
- Vér-agy gát – orrcsepp érszűkítője bejut

45

45

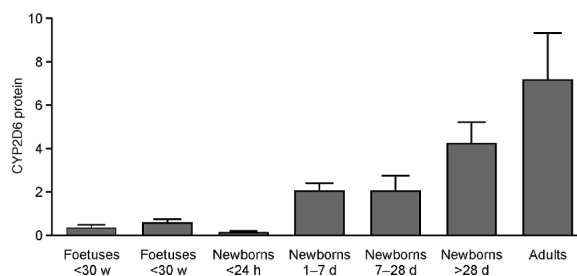
### Metabolizmus - kiürülés

- Glukoronidizáció 3 éves korig alacsony
- Oxidatív reakciók első 5 nap (pld  $t_{1/2}$  phenytoin 200 hrs vs 50 h (30 nap)
- Alkohol dehidrogenáz 5 éves korig alacsony
- Szulfatálás megszületéskor magas

46

46

## Illusztráció – CYP2D6 és kor



**Figure 11.1** Age-related variation of CYP2D6 protein in human liver. Results are the mean  $\pm$  s.e. mean of individual values. (After Treluyer *et al.* 1991)

47

47

## Gyógyszerek amelyek toxicitása fokozott gyerekkorban (pld)

- Aspirin                      Reye szindróma
- Glucortikoidok            Növekedést gátolják

48

48

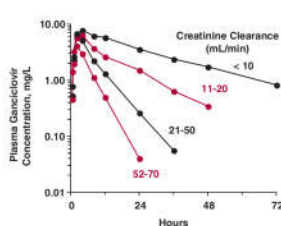
## Betegség- vese

- Főleg ha glomerulus filtrációval ürül
- A vese funkciót a GFR – jellemzi
- A GFR úgy mérjük hogy
  - Megméri a plazma kreatinin Cr szintjét.
  - A kreatinin szintből számolják a GFR-t de mivel ez becsült ezért ezt „eGFR” is szokták jelölni
  - Többféle képlet van hogy hogyan kell a kreatinin szintből a GFR –t becsülni. A képletek nagyon nem térnek el egymástól és különböző neveken futnak mint: Cockroft-GAULT, MDRD stb
  - A képletek mindegyik figyelembe veszi a kort, a nemet, a súlyt .
  - Miért ? Azért mert a vérszint kreatin szintje függ az izomtömegetől !

49

49

## Betegség-Vese



### CMV fertőzés/reaktiváció megelőzése

*Ajánlott kezdő adag:* Az 5 mg/kg-os adagot infúzió formájában kell beadni 12 óránként (10 mg/kg/nap) 7-14 napig.

*Ajánlott fenntartó adag:* Intravénás infúzió formájában 6 mg/kg naponta egyszer 5 napig hetente, vagy 5 mg/kg naponta egyszer 7 napig hetente a javasolt adag.

### Speciális adagolási előírások

#### Veseelégtelenségű betegek

A szérumszinteket, vagy a kreatinin clearance-t rendszeresen ellenőrizni kell. A kezdő és fenntartó adagot a kreatinin clearance szerint kell megállapítani a 2. táblázat szerint (lásd 4.4 és 5.2 pont).

A kreatinin clearance (ml/min) a mért szérumszint alapján számítható ki a következő képlet alapján:

$$\text{Férfi: } Cl_{\text{kreat}} = \frac{(140 - \text{életkor [évek]} \times \text{testsúly [kg]})}{72 \times (0,011 \times \text{szérumszint kreatinin } [\mu\text{mol/l}])} \quad \text{ml/min}$$

$$\text{Nő: } Cl_{\text{kreat}} = 0,85 \times \text{a férfi érték}$$

2. táblázat: Cymevene adagolása a kreatinin clearance alapján

Kreatinin clearance (ml/min)	Kezdeti terápia		Fenntartó terápia	
	Adag (mg/kg)	Adagolási intervallum (h)	Adag (mg/kg)	Adagolási intervallum (h)
≥70	5,0	12	5,0	24
50 – 69	2,5	12	2,5	24
25 – 49	2,5	24	1,25	24
10 – 24	1,25	24	0,625	24
<10	1,25	3 x hetente*	0,625	3 x hetente*

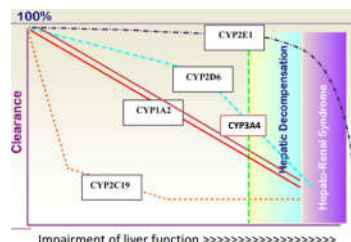
\* hemodialízis után

Veseelégtelenségi kategóriák

50

## Májmegbetegedés

- Nem minden májmegbetegedés:
  - cirrhosis és krónikus aktív hepatitis probléma
  - de pld a hepatitis, epeút elzáródás általában nem probléma..
  - Egyes CYP enzimekre eltérően hat
- Miért
  - Shunt alakul ki (elkerüli)
  - Rossz a máj oxigenizációja
  - Csökken a fehérje kötés
- Milyen probléma jelentkezhet:
  - Magasabb lehet a szabad koncentráció (fehérje kötés)
  - Kevésbé metabolizálódik
  - Ha „prodrug” nem lesz hatékony



51

51

## Májbetegség- mit látunk az útmutatóban ?

- **Nincs utalás Miért ?**
  - „A metformin-hidroklorid változatlan formában ürül a vizelettel. Emberben metabolit nem volt kimutatható”
- **Nincs adat**
  - Eddig nem vizsgálták a májelégtelenség hatását a finaszterid farmakokinetikájára
- **Tiltás – dózis csökkentés**
  - A Raloxibone 60 mg (raloxifene) filmtablettát nem szabad májkárosodás esetén alkalmazni (lásd 4.3 pont).
  - **Miért ?** A raloxifen first pass átalakulása igen kifejezett, a glükuronid-konjugáció eredményeképp raloxifen-4'-glükuronid, raloxifen-6'-glükuronid, illetve raloxifen- 6',4 -diglükuronid képződik.

52

52

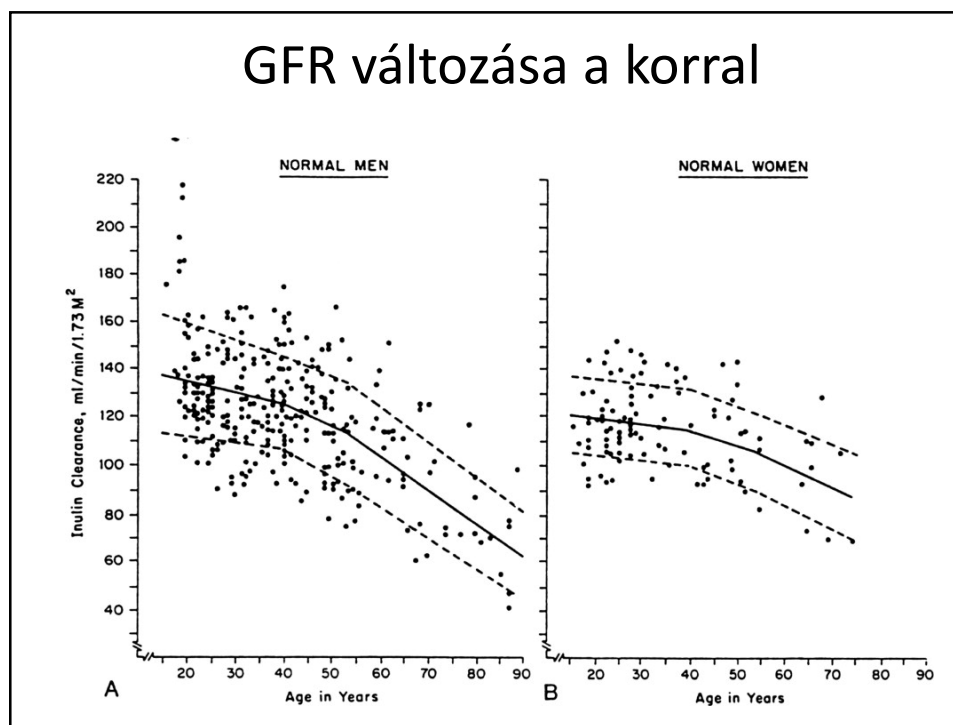
## Időskor hatása

- Ki az idős 65 felett
- Csökkenő funkciók:
  - Érzékszervek látás , hallás
    - Nem tudja követni az utasításokat
  - Légzés (kevésbé reagál a CO<sub>2</sub> növekedésre)
    - Légzés depresszánsok fokozott hatás
  - Alvászavar
    - Altatók paradox hatás
  - Székrekedés
    - Lassabb felszívódás fokozott gyomorirritáló hatás
  - GFR mindig csökken !

53

53

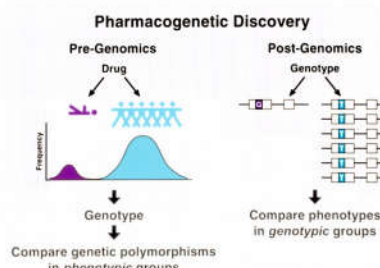
## GFR változása a korrall



54

## Farmakogenetika és Farmakogenomika

- Nincs éles különbség de
- Farmakogenetika
  - Régi elnevezés (kb 2000 előtt)
  - Cél: Az öröklődés hatása a gyógyszerválaszra
  - Eszköz: Tudnak vérszintet mérni és egyes enzimek aktivitását mérni- főleg a metabolizáló enzimekre koncentrálnak
  - Lényegében a fenotípusból következtet a „génekre
  - PK: A populációt „lassú” (PM), átlagos (IM, EM) , nagyon gyors( UM) csoportokra ossza.
- Farmakogenomika
  - Új terminológia
  - DNS szekvenciából alapján nézi hogy van e fenotípusban eltérés !
  - Nemcsak az öröklődést hanem mutálódási változás is nézi
  - A gén(variánsból) ból következtet a fenotípusrafenotípusra



55

55

## DNS- változások

- SNP- single nucleotid polymorphism
- CV –Copy Variant – hány működő gén van
- Frameshift - + nukleotids vagy nukleotid törlése – értelmetlen kód \_(3 mal nem osztható)
- Splice variant - proRNS-> alternatív hasítás RNS

56

56

## Az egyes genomikai variánsok erős rassz függést mutatnak !

**TABLE 5-1** Major alleles and frequencies in African, Asian, and European populations.

Gene	Allele(s)	dbSNP <sup>1</sup> Number	Amino Acid	Function	Activity	Fraction in African Populations	Fraction in Asian Populations	Fraction in European Populations
<i>CYP2D6</i>	*1	Reference	—	Normal	1.0	0.39	0.34	0.52
	*1xN	Gene duplication or multiplication	Increased expression	Increased	1.0 × N	0.014	0.0031	0.0077
	*2	rs16947, rs1135840	R296C, S486T	Normal	1.0	0.20	0.12	0.27
	*2xN	Duplication or multiplication	Increased expression	Increased	1.0 × N	0.015	0.0042	0.013
	*3	rs35742686	Frameshift	None	0.0	0.00030	0.00	0.013
	*4	rs1065852, rs3892097	P34S, Splicing defect	None	0.0	0.033	0.0045	0.18
	*5	—	No enzyme	None	0.0	0.060	0.058	0.028
	*6	rs5030655	Frameshift	None	0.0	0.00	0.0002	0.0091
	*10	rs1065852, rs1135840	P34S, S486T	Decreased	0.5	0.067	0.42	0.028

A referens („wild” ) standard allél az \*1

57

57

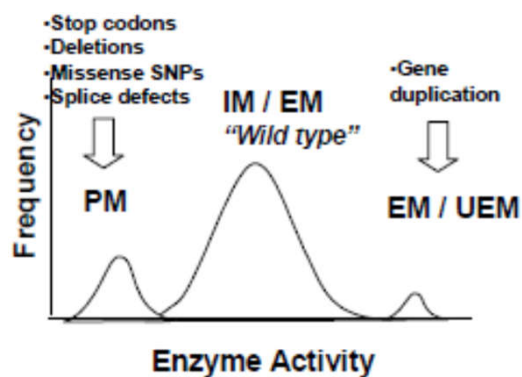
## DNS – változás következménye

- PK -Mégváltozott farmakokinetika (metabolizmus)
- PD-
  - Mégváltozott hatásosság
    - Csak akkor hat ha van ilyen genetikai eltérés
    - Mégváltozott érzékenység (más dózis)
  - Öröklött vagy mutált -> rák kemoterápia !
- Mégváltozott toxicitás

58

58

Pld PK eltérés : metabolizáló enzim polimorfizmusok genotípus és fenotípus összefüggések



A PM és az UM egyaránt fenotípus, mindegyikhez sok genotípus tartozhat

59

59

## Fenotípus csoportok következménye (metabolizmus)

- Ha metabolizáló enzim a hatóanyagot hatástalanítja akkor
  - PM – toxicitás növekedés
  - UM – (ultrafast) – hatás csökkenés
- Ha prodrug
  - PM- hatás elmarad
  - UM – hatás fokozódik

60

60

## Fontosabb klinikai relevanciával járó PK farmakogenetikai eltérések

- PK (metabolizáló enzimek és transzporterek)
  - **N-acetil transferáz 2 (NAT2)**
  - **CYP2D6 és CYP2C9**
  - Thiopurin metiltranszferáz
  - **UGT1A1**
  - Pseudocholinészteráz

61

61

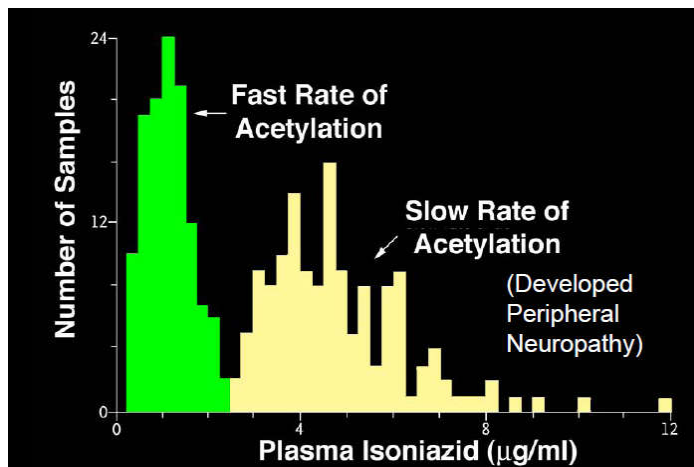
## Példa 1 NAT 2 polimorfizmus

- 1940 es évek: Perifériás neuropathia TBC betegek
- NAT2 enzim két fenotipusa van :lassú és gyors
- Szubsztrátok pld :Koffein, Izonikotinsav (INH)

62

62

## NAT2 fenotípus eloszlás

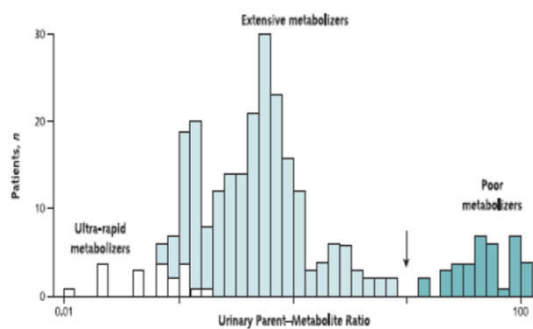


63

63

## CYP2D6- EU lakosság

- Genotípus több mint 100 variáns
- 7% hiányzik az európai lakosságban



Metabolizmus sebesség eloszlása egy CYP2D6 metabolizáló próba vegyületnek- „EM” a standard ehhez viszonyítok.  
 Sebesség mérés: Anyavegyület/metabolit koncentráció a vizeletben.

64

64

## CYP 2D6 példa- propafenon

PM (rosszul metabolizáló) betegben nagyon hatékony

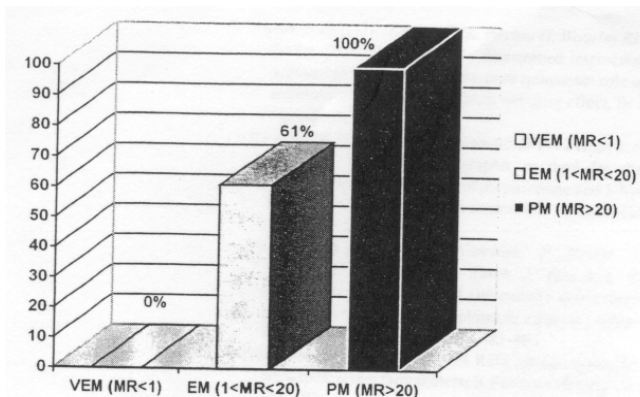


Figure 2. Antiarrhythmic efficacy (%) of PPF in patients with paroxysmal atrial fibrillation (PM, EM, VEM) treated with propafenone for 3 months.

65

65

## Nehéz beállítani a dózist !

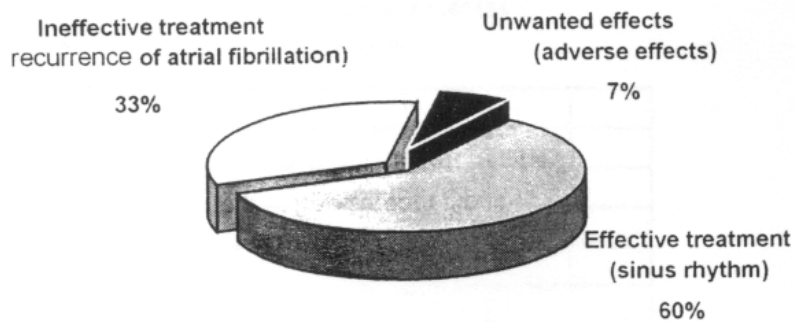


Figure 1. Antiarrhythmic efficacy of PPF in patients with paroxysmal atrial fibrillation treated with propafenone during 3-month therapy.

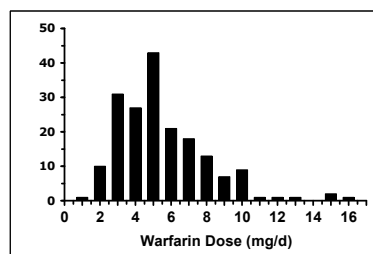
PM – toxikus, UM – nem hatékony

66

66

## PD eltérés- megváltozott érzékenység (öröklött)

- Warfarin úgy hat hogy gátol egy enzimet aminek a neve VKOR- (K vitamin dependens epoxy reductase)
- Warfarin túldozírozása súlyos vérzéshez vezet (stroke)
- A dózist egyénileg állítják be a vérzési idő alapján. (Titrálni monitorzni)



67

67

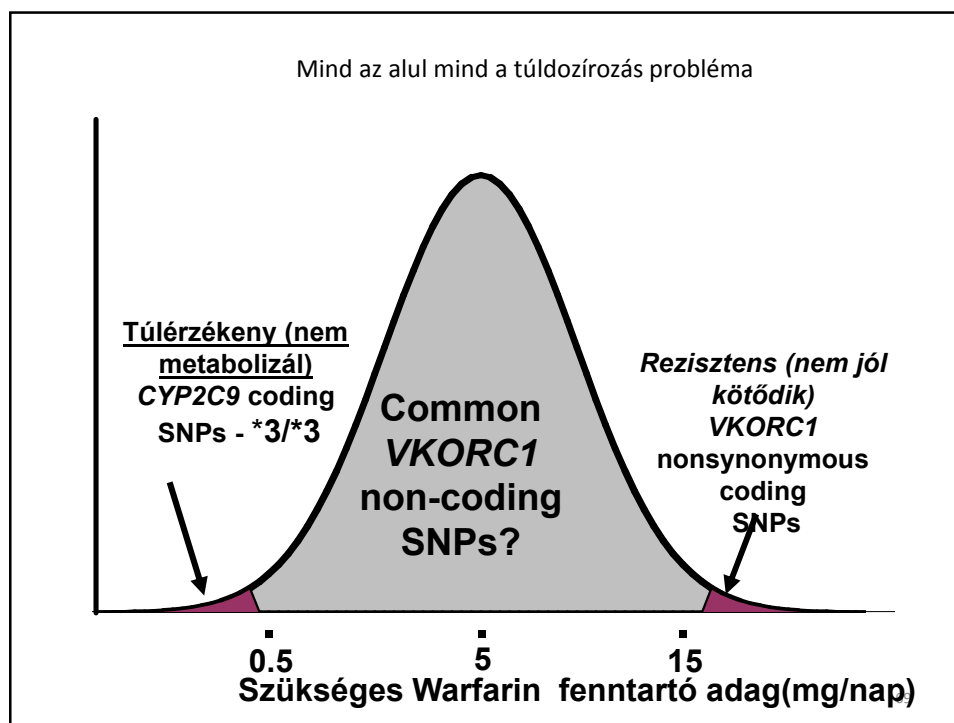
## SNP analízis

Haplotype Identification Code	Haplotype Sequence	Frequency of Haplotype in Primary Patient Sample (n)	Average Maintenance Dose for Homozygous Patients (mg/d)*	p-value
H1	CCGATCTCTG	0.12 (43)	2.9 (2.2 – 3.7)	0.0001
H2	CCGAGCTCTG	0.24 (88)	3.0 (2.5 – 3.6)	0.001
H3	CCGGTCCCCG	0.01 (2)	NA	NS
H4	CCGGTCCGTG	0.00 (1)	NA	NS
H5	TCGAGCTCTG	0.00 (1)	NA	NS
H6	TCGGTCCGCG	0.00 (0)	NA	NS
H7	TCGGTCCGCA	0.35 (132)	6.0 (5.2 – 6.9)	0.0001
H8	TAGGTCCGCA	0.08 (28)	4.8 (3.4 – 6.7)	0.76
H9	TACGTTCGCG	0.21 (77)	5.5 (4.5 – 6.7)	0.05

A dózis variancia 25%magyarázza meg

68

68



69

## Gyógyszeradagolás terhességben Az anya vonatkozásában

- Testtömeg 45% ban megnő (Vd) )de szüléskor hirtelen leesik
- CYP2D6 indukció
- Plazma albumin 50 -266%
- Késve szívódik fel

Leggyakrabban szedett gyógyszerek::      Antihypertenzív  
,Antidepresszáns, Asztma

70

70

## Gyógyszeradagolás terhességben

A magzat vonatkozásában : Teratológia

- 3% a gyerekeknek jelentős születési szünetik
    - Kromoszóma 5%
    - Genetikai öröklődő 20%
    - Ismeretlen 65%
    - Környezeti 10%
    -
- 3% infekció  
 2% anya betegség.  
 5% Kémia-gyógyszer
- 

71

71

## Teratogén hatás jellemzői

- Specifikus hatás
- Dózis - hatás görbe jellemző
- A foetusba el kell hogy jusson a gyógyszer
- A hatás a fejlődési állapottól függ
- Az anya és a magzat genotípusa befolyásolja

72

72

## Teratogén kategóriák (FDA)

- A kontrollált vizsgálat bizonyította, hogy nincs ilyen hatása
- B állaton nincs ilyen hatás vagy ha van, humánon igazolva van hogy nincs
- C állaton garantált hatás, csakis indokolt esetben
- D nagyvalószínűséggel károsít de ritkán mégis
- X SOHA

73

73

## Példák

- Antiepileptikumok: Phenytoin, Carbamazepin, Valproát -C
- Etanol (30% az alkoholisták nőknél) X
- Retinoidok X
- Tetracyclinek D
- Lithium D
- Warfarin D
- Cocain, Morfin elvonási tünetekkel születik
- Thalidomide (szabad gyöktől függ) X
- ACE gátlók X
- rubeola vakcina X
- fogamzásgátlók osztradiol X

74

74