

Speciális esetek biofarmáciája

PTE Gyógyszertechnológiai és Biofarmáciai Intézet

A gyógyszer sorsát befolyásoló fiziológiás tényezők

- Szervezet működésének fiziológiás különbségei
- Egyéni eltérések (testtömeg, életkor)
 - Genetikai tényezők
 - Környezeti különbségek
 - Életmódbeli különbségek
 - Betegségek

Speciális esetek

A farmakokinetika megváltozásához vezethetnek...

- Terhesség
- Gyermekkor
- Időskor



Életkori különbségek

- Gyermekkor
- Időskor

Gyógyszerelés gyermekkorban

Korcsoportok felosztása:

- 0-27. nap: Újszülöttkor
- 28. nap- 23. hónap: Csecsemő- és kisgyermekkor
- 2-11. év: Gyermekkor
- 12-18. év: Serdülőkor

FoNo. VIII-ban:

- 27 napos korig: újszülött
- 1-23 hónapos korig: csecsemő és kisdéd
- 2- 6 éves korig: kisgyermek
- 7-14 éves korig: gyermek
- 15-17 éves korig: serdülő
- 18 év felett: felnőtt

Gyógyszerelés gyermekkorban

- Gyermeken - azon belül kortól függően is -, más lehet egy adott betegség megjelenési formája, lezajlása, prognózisa,
- A gyermek szervezetében eltérő lehet a hatóanyag kinetikája, metabolizmusa, eliminációja,
- A gyermek másképpen reagálhat a gyógyszer farmakodinámiás hatására,
- Eltérőek lehetnek mind megjelenési formában, mind súlyosságban a gyógyszer okozta nem-kívánt hatások.

Gyógyszerelés gyermekkorban

- A gyógyszerek sorsa a kiskorú szervezetben a felnőttekétől eltérő
- A gyógyszer-mellékhatások és a gyógyszertoxicitás veszélye fokozott
- Kevés adat áll rendelkezésre gyermekkorban mért farmakokinetikai és farmakodinámiai paramétereket illetően,
 - Etikai okok: lehetetlen megalapozott konszenzusra jutni vizsgálati adatok hiányában
 - Gyors változások (növekedés, érés következtében)
- Súlyos következményekkel járhat a gyógyszerelés

Gyógyszerelés gyermekkorban

Gyerekkori gyógyszerelés szempontjai:

- Gyógyszerészeti tényezők (adagolásmód)
- Farmakokinetikai tényezők (felszívódás, megoszlás, metabolizmus)
- Farmakodinámiás tényezők (eltérő gyógyszerérzékenység)
- Terápiás és toxikus hatások (a betegségi folyamat és gyógyszer interakciói különlegesek)

Gyógyszerelés gyermekkorban

1. Gyógyszerészeti tényezők:

- compliance
- tolerancia
- fájdalom
- nem-kívánt hatások

Gyógyszerelés gyermekkorban

2. Farmakokinetikai tényezők:

- újszülöttkorban fokozott érzékenység
- bőrön keresztüli bejutás változik
- toxikus hatások fiatal korban erősebben érvényesülnek
- összes víztartalom aránya az életkorral csökken szöveti zsír mennyisége és minősége változik
- plazma ferhérjekötése 1 év alatt kisebb
- vér-agy gát permeabilitás újszülöttben fokozott
- metabolizmus az adott kórállapottól függő
- elimináció a vesén keresztül újszülöttben gyengébb
- farmakodinámiás tényezők genetikailag befolyásoltak

Gyógyszerelés gyermekkorban

- A testtömeg a vízvesztés miatt születés után csökken, de az első 5 hónapban megkétszereződik, az első életév végére pedig megháromszorozódik.
- A testfelszín hozzávetőlegesen 200%-kal nő az első évben
- Újszülötteknél a hatóanyagok könnyebben jutnak be a központi idegrendszerbe
- A bőr magasabb permeabilitása miatt fokozott transzdermális felszívódásra kell számítani

Gyógyszerelés gyermekkorban

- A fehérje kötődés alacsony
- A máj és a vese méregtelenítő funkciója még kifejletlen
- A szervezet folyadék terei változnak:
 - Összvíztér csökken
 - Extracelluláris folyadéktér csökken
 - Intracelluláris folyadéktér kismértékben nő

Gyógyszerelés gyermekkorban

- A test zsírtartalma gyermekkorban az életkor előre haladásával növekszik

Oka:

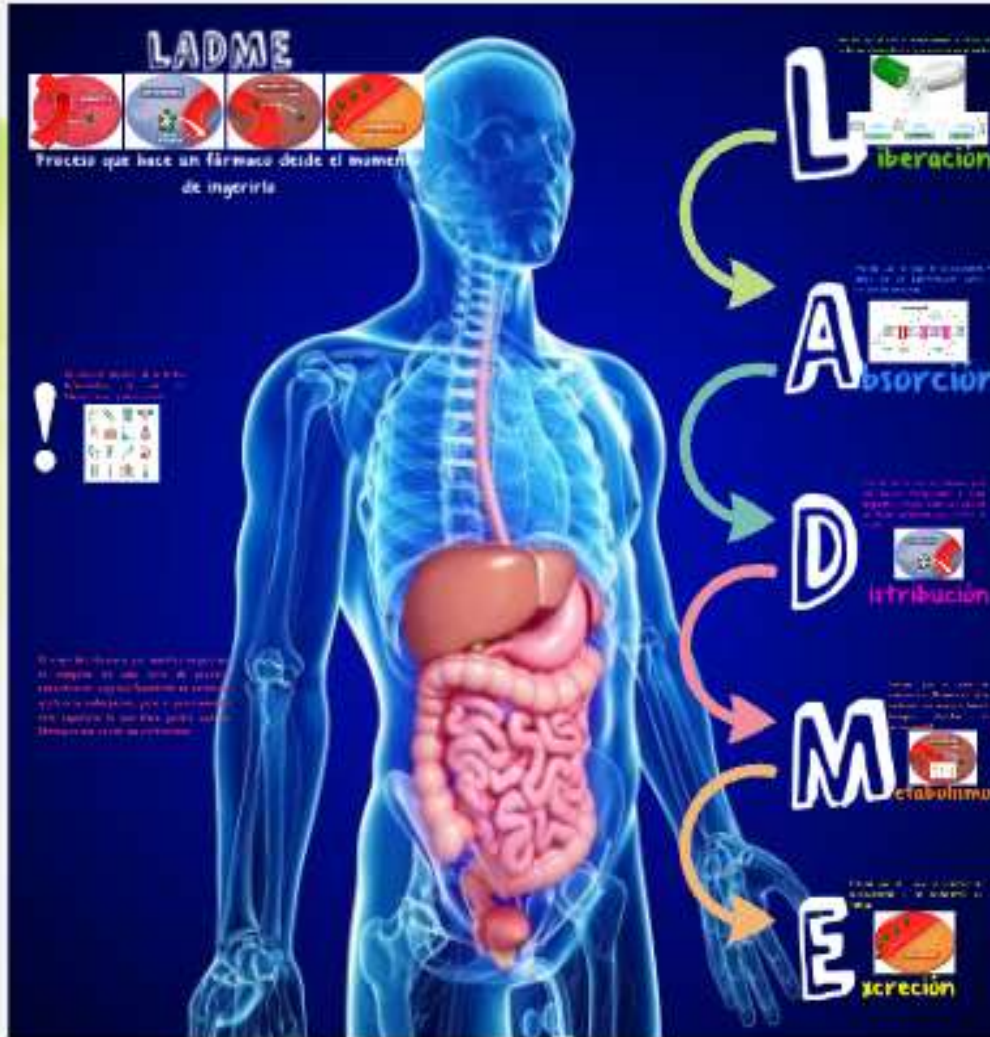
- A test víztartalmának csökkenésével járó arányváltozás
- A zsírszövet felszaporodása

Gyógyszerelés gyermekkorban

- A fehérjekötődés korlátozott
- A bilirubin és a gyógyszervegyületek vetélkednek a fehérje kötőhelyekért

Gyógyszerelés gyermekkorban

Néhány gyógyszer, mely adott életkorban hatásos és biztonságos, hatástalan vagy toxikus lehet más életszakaszban, ezért a fontos, hogy tisztában legyünk a farmakokinetikai változásokkal, melyek a gyógyszerhatásokat befolyásolják:

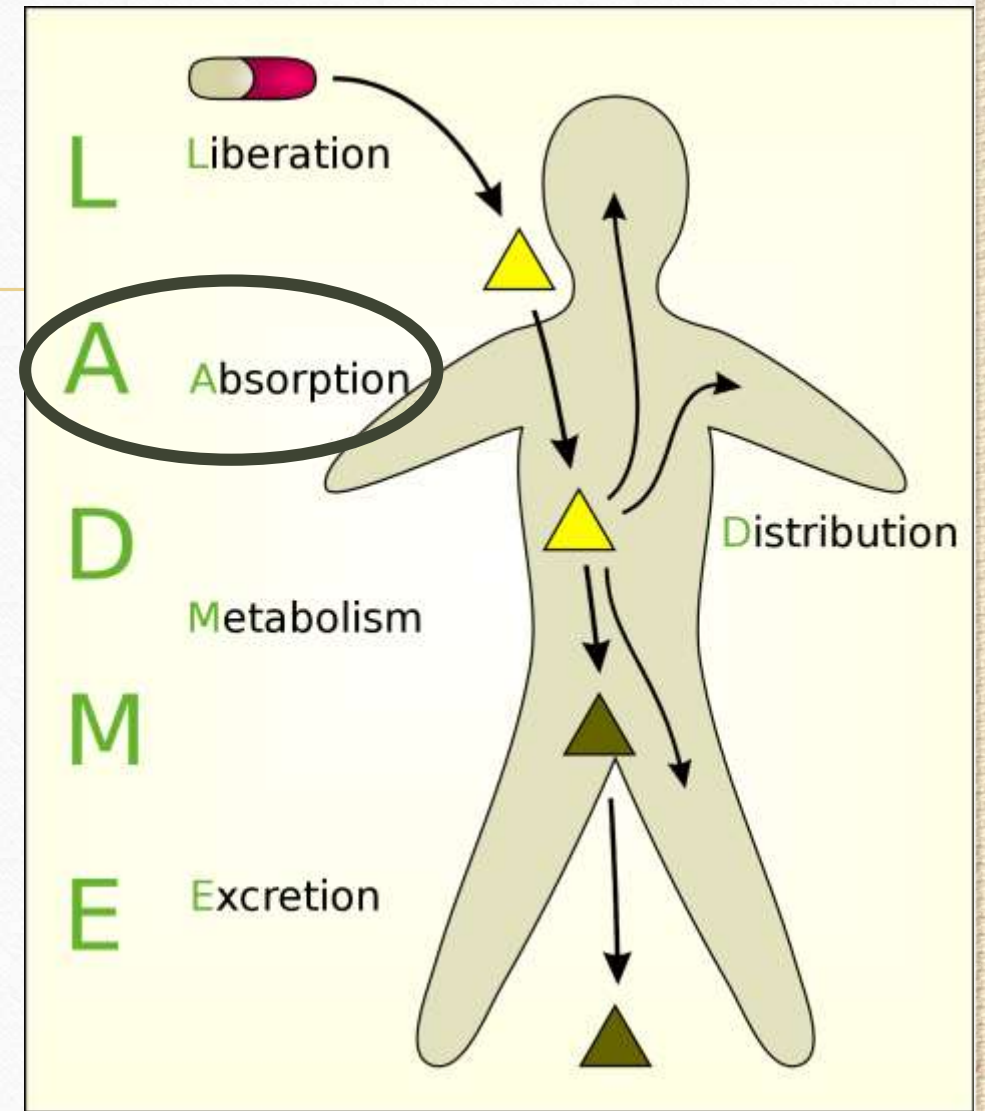


Gyógyszerelés gyermekkorban

Abszorpció:

Gyomorból történő felszívódást befolyásolja:

- pH és
- gyomorürülés



Gyógyszerelés gyermekkorban

Következmények:

- Magasabb szérumszintek sav-érzékeny anyagok esetén (penicillin, ampicillin, nafcillin)
- Alacsonyabb szérumszintek gyenge savak esetén (fenobarbitál)
- Gyomorürülés sebessége a 6-8. hónapban éri el a felnőttkori mértéket
- Gyomorból történő felszívódás a vártnál nagyobb mértékű
- Bélből felszívódó szerek hatása később kezdődik

Gyógyszerelés gyermekkorban

Abszorpció:

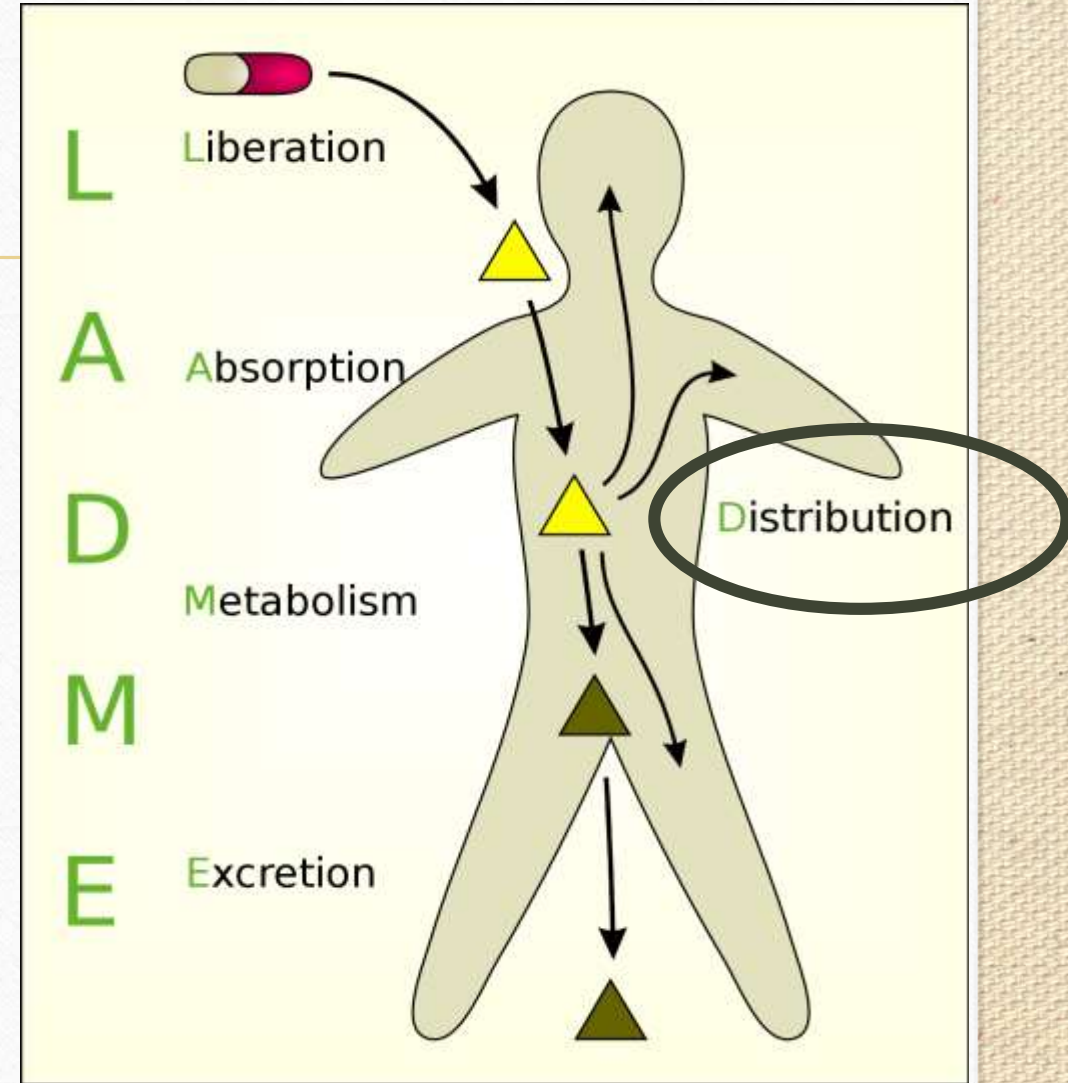
- Gasztrointesztinális enzimaktivitás:
- Újszülöttekben alacsonyabb, mint felnőttben
- Amiláz, lipáz, bétaglukoronidáz és glutation-peroxidáz aktivitás alacsony 4 hónapos korig.
- Újszülöttekben kis mennyiségben vannak jelen az epesavak és lipázok, ezért a zsíroldékony gyógyszerek felszívódása csökkenhet
- Bőr: Vékony, hidratált bőrön át a gyógyszerek jobban bejutnak a szisztémás keringésbe

Gyógyszerelés gyermekkorban

Disztribúció:

Gyógyszermegoszlást befolyásolja:

- Gyógyszer fizikai-kémiai tulajdonsága (pKa, molekula súly, megoszlási koefficiens stb.)
- Fiziológias körülmények (test víztartalma, fehérje kötődés, megoszlási térfogat)



Gyógyszerelés gyermekkorban

Disztribúció:

Test víztartalma:

- Magzatban 94%,
- Koraszülöttekben 85%,
- Érett újszülöttben 78%,
- Felnőttben 60%

Fehérje kötődés:

- Újszülöttek és csecsemők esetén alacsonyabb, szabad frakció aránya növekszik

Megoszlási térfogat:

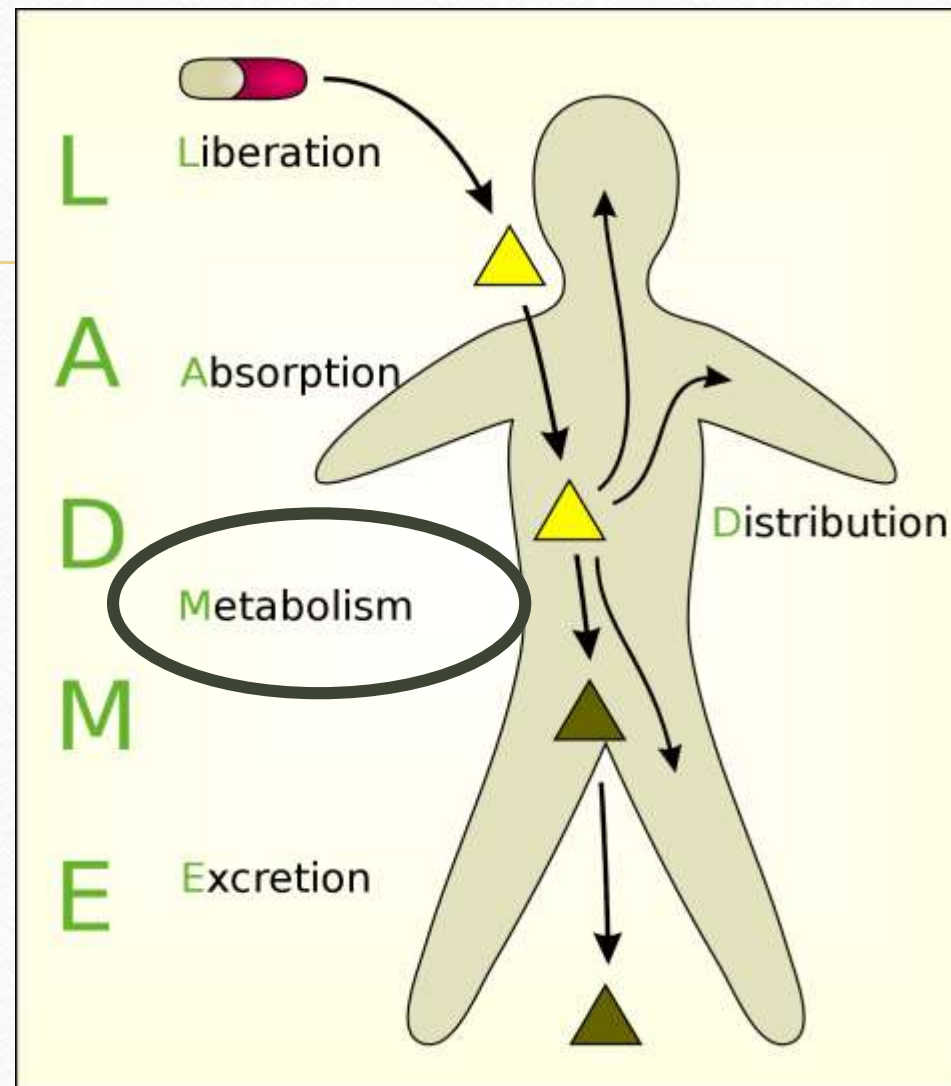
- Általánosságban a vízdékony h.a. megoszlási térfogata az életkorral párhuzamosan csökken,
- A lipid-oldékony anyagok megoszlási térfogata az életkorral növekszik

Gyógyszerelés gyermekkorban

Metabolizmus:

- Újszülöttekben lassúbb és éretlenebb, mint csecsemő vagy gyermekkorban:
 - Szulfatálás jól működik
 - Glükuronidáció éretlen (klóramfenikol – Grey baby syndrome)

Csökkent metabolizmus miatt bizonyos szerek dózisát csökkenteni kell: theophyllin, phenobarbital, phenytoin, diazepam



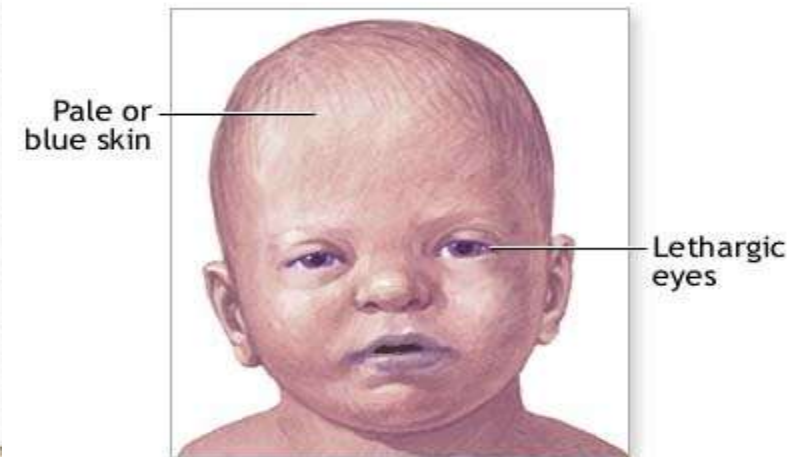
Gyógyszerelés gyermekkorban

Metabolizmus:

Születéskor korlátozott, születés után az I. fázisú metabolikus reakciók (oxidáció, redukció, hidroxiláció, hidrolízis) gyorsan kialakulnak

A glükuronil- transzferáz enzim aktivitása a felnőttkori 0-25%-a

Jellegzetes szubsztrátja a kloramfenikol, alkalmazása csecsemőkben „szürke bébi” szindrómát válthat ki.



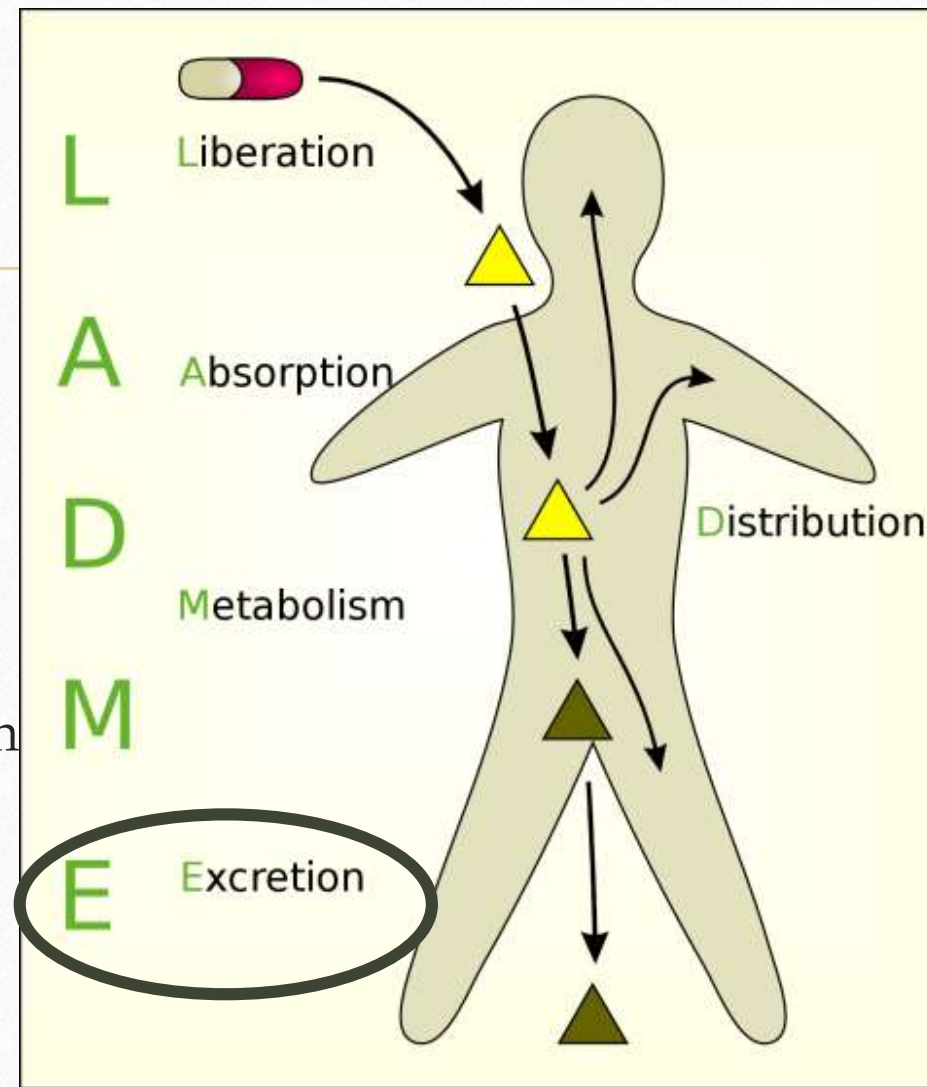
Gyógyszerelés gyermekkorban

Exkréció:

Renális exkréciót meghatározzák:

- Glomeruláris filtráció
- Tubuláris szekréció
- Tubuláris reabszorpció

Az első életév végére fejlődnek ki teljes mértékben (aminoglikozidok és klóramfenikol adása ellenjavallt újszülöttekben)



Gyógyszerelés gyermekkorban

- Dózis számolás
- Gyógyszerforma választás
- Betegség mértéke, kórállapot
- Nemkívánthatások megfigyelése
- Konzultáció

Gyógyszerelés gyermekkorban

Dózis számolás

Két fő tényező, mely a hatóanyag adagolását megszabja:

- A testfelszín(Body Surface Area)
- Az extracelluláris tértérfogata

Gyógyszerelés gyermekkorban

- Adagszámításnál a testfelszín vesszük figyelembe testtömeg helyett!
- A BSA értéket kiszámíthatjuk az alábbi empirikus képlet alapján:

$$BSA(m^2) = tts(kg) 0,5378 \times testmagasság (cm) 0,3964 \times 0,024265$$



Gyógyszerelés gyermekkorban

- Az előbbi egyenlet egyszerűsített formája:
- $BSA (m^2) = \frac{[magasság (cm) \times súly (kg)]^{1/2}}{60}$

60

- Az ismertett képletek nem alkalmasak a kora és érett újszülöttek dózisainak meghatározására, viszont minden egyéb gyermekgyógyászati korcsoportban alkalmazhatóak.

Gyógyszerelés gyermekkorban

- Testfelszín alapján
- testfelszín (m²) = tömeg (kg)^{0.425}+ magasság (cm)^{0.725}x 0.007184

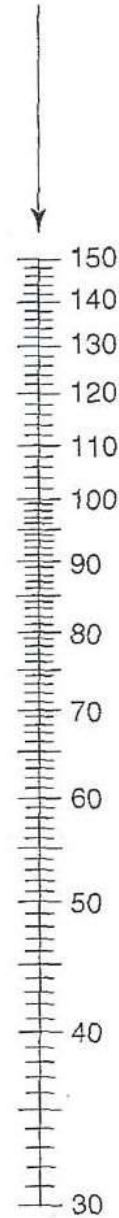
$$\text{gyermekadag} = \frac{\text{testfelszín (m}^2\text{)} \times \text{felnőtt adag}}{1.73 \text{ m}^2}$$

- (1.73 m²= átlagos felnőtt testfelszíne)

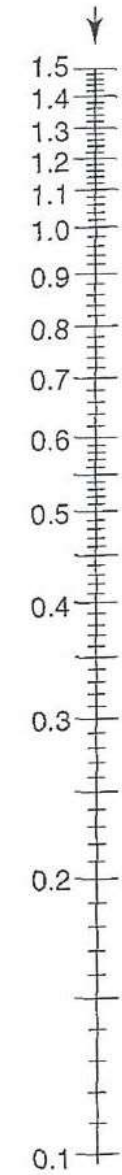
Gyógyszerelés gy

Testfelszín(dózis) kiszámolása nomogram alapján

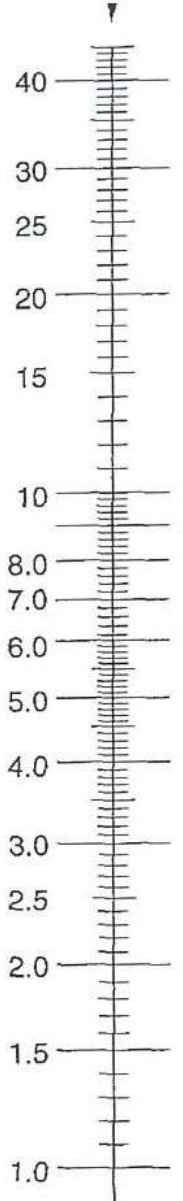
magasság
(cm)



testfelszín
(cm²)



tömeg
(kg)



Gyógyszerelés gyermekkorban

Összefüggés az életkor, a kornak megfelelő testtömeg, a magasság és testfelszín, valamint a felnőtt adag %-a között

Kor	Ideális testtömeg (kg)	Magasság (cm)	Testfelszín (m ²)	Felnőtt adag %-a
Újszülött	3.5	50	0.23	12.5
1 hónap	4.2	55	0.26	14.5
3 hónap	5.6	59	0.32	18.0
6 hónap	7.7	67	0.40	22.0
1 év	10	76	0.47	25.0
3 év	15	95	0.62	33.0
5 év	18	108	0.73	40.0
7 év	23	120	0.88	50.0
12 év	39	148	1.25	75.0

Gyógyszerelés gyermekkorban

Gyógyszerforma választás

Perorális adás:

- tabletta nem javasolt

Folyékony gyógyszerformák előnyben

Végbélen át:

- hatékony,
- gyors hatás,
- egyszerű adagolás

Külsőleges adagolás

Gyógyszerelés gyermekkorban

Újszülöttek, csecsemők

- A gyógyszerek felszívódása a bélből lassúbb lehet, mint a felnőttekben
- Bőrön át és s.c. adott gyógyszerek esetében gyors a felszívódás, pl. a bőrön át bejuttatott teofillin kiküszöbölheti az alvási apnoet

Gyógyszerelés gyermekkorban

Gyermek adag –vagy mégsem?

- Klindamicin
- Fenobarbitál
- Karbamazepin
- Teofillin

Gyermekekben a vízoldékony hatóanyagok gyorsabban eliminálódnak, mint a felnőttekben, gyermekekben a felnőtt adagok ritkán jutnak el a terápiás plazmaszintig a fenti esetekben!

Idős betegek

- A gyógyszerek klinikai és farmakológiai vizsgálatát általában fiatalabb egyéneken végzik
- Az így kidolgozott terápiás szabványok veszélyesek lehetnek az idős betegek számára

Idős betegek

- A felszívódás változik
- A test zsírtartalma nő (megoszlás)
- A metabolizmus változik
- Az I. fázisú redox-reakcióklassusznak, a hidrolízissel járó reakciók sebessége nő
- A II. fázisú reakciók intenzitása nem változik
- A kiválasztás változik (csökkent veseműködés)

Idős betegek

Vesekárosodás

Leginkább a kreatinin clearance értéke alapján becsülhetjük meg, melynek értéke 140-180l/nap -> 100-125 ml/perc

- Mérsékelt vesekárosodás esetében ez az érték 20-50 ml/perc
- Súlyos károsodás esetében kevesebb, mint 10 ml/perc

Idős betegek

Májkárosodás

- Jellemző érték az antipirin(AP) clearance, mely egyenesen arányos a májkárosodásmértékével
- Az AP eliminációs fél-életideje:
 - Egészséges emberben 12 óra
 - Cirrhózisban 36 óra
 - Krónikus hepatitisben esetén 26 óra

Várandósság

Sajátos helyzet (anya és magzat is érintett, de különböző mértékben).

Néhány gyógyszert biztonságosnak tartunk, de a gyógyszeresedés általában ellenjavallt.

Legtöbb nő szed gyógyszert a terhesség és szoptatás alatt (akut vagy krónikus panaszok).



Várandósság

Terhesség alatti fiziológias változások befolyásolják a gyógyszerek farmakokinetikai paramétereit, így hatásuk is módosulhat

A kialakuló gyógyszerhatás kevésbé megjósolható

Fiziológias változások módosíthatják a farmakokinetikai paramétereiket

Várandósság

Fiziológiás változás:

- 50%-kal megnő a plazmatérfogat és a test víztartalma

Farmakokinetikai változás:

- Vízdékony szerek megoszlási térfogata nagyobb, mint normál állapotban
- Dózis emelés válhat szükségessé

Nagyobb megoszlási térfogatot ellensúlyozhatja más farmakokinetikai paraméter megváltozása

Várandósság

Fiziológiás változás:

- Testsúly és testzsír növekedés (~14 kg)

Farmakokinetikai változás:

- Zsíroldékony szerek megoszlási térfogata megnő
- Zsírszövetben kialakuló raktárak miatt a gyógyszer tovább marad a szervezetben (zsírszövetből történő lassú felszabadulás)

Várandósság

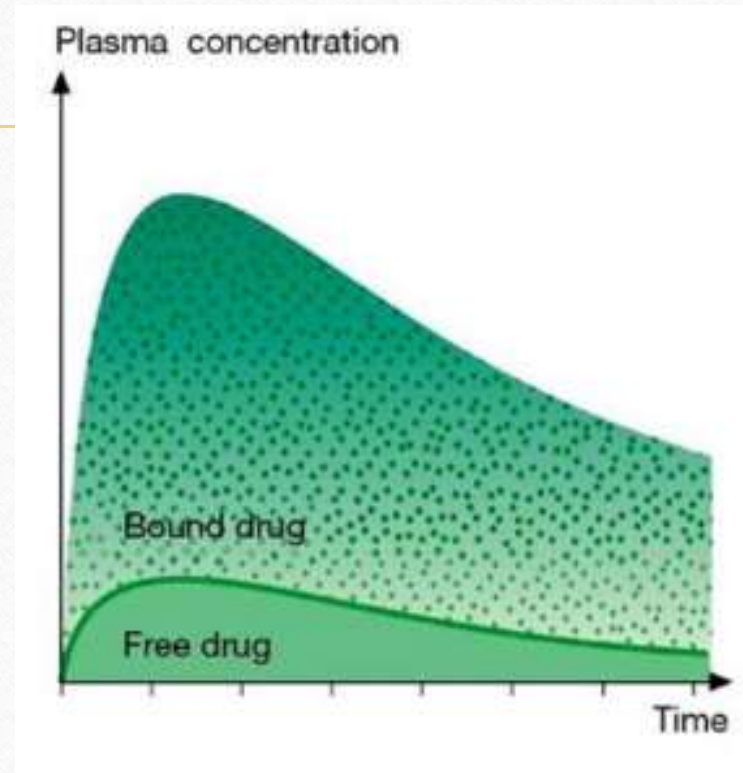
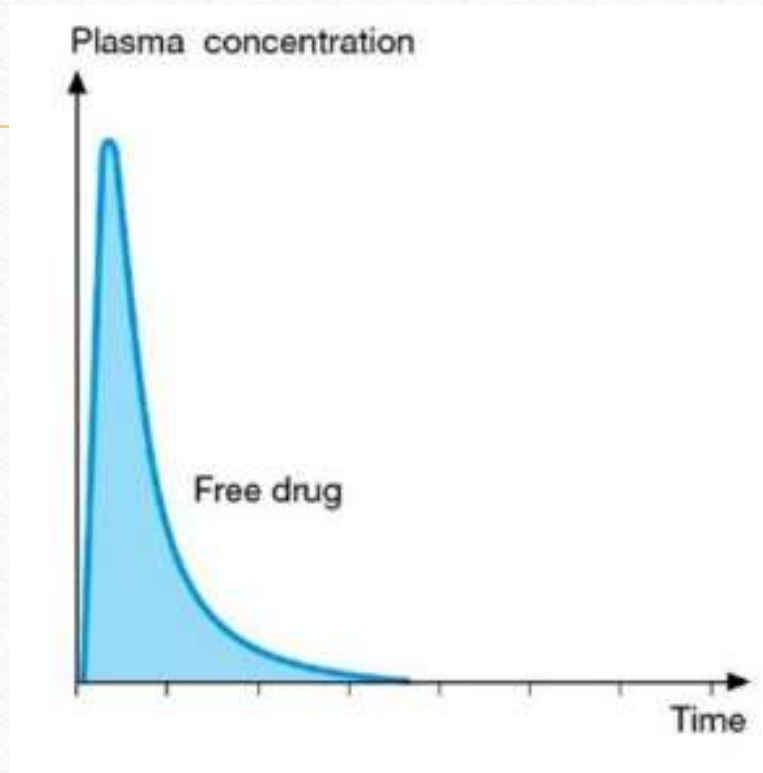
Fiziológiás változás:

- Megnövekedett albumin szintézis ellenére csökkent szérum albumin szint mérhető (plazmatérfogat növekedés)
- Plazma proteinek nagy része foglalt (megnövekedett hormonszintek)

Farmakokinetikai változás:

- „szabad” gyógyszer frakció növekedése (mellékhatások, toxikus dózisok, placentális transzport)
- Adott dózis valószínűleg nagyobb, erősebb gyógyszerhatást produkál, mint normál állapotban

Fiziológiás – Farmakokinetikai változások



A fehérjekötődés fontossága a gyógyszerhatás intenzitása és időtartama tekintetében.

Várandósság

Fiziológiás változás:

- Szív lökettérfogata megnövekszik
- Nő a renális vérátáramlás

Farmakokinetikai változás:

- Vesén keresztüli kiválasztás megnövekszik (gyógyszerek, mint digoxin, litium)
- Terhesség késői szakaszában az uterus mérete miatt a vese vérátáramlása csökken, így a vizelettel ürülő gyógyszerek exkréciója csökken, ami elhúzódó gyógyszerhatást eredményez

Várandósság

Anyai és magzati keringés

- Gyógyszerek főleg passzív transzporttal jutnak át a placentán.
- A placentán át történő transzport az 5. héttől indul
- Rendszeresen szedett gyógyszerek egyensúlyba kerülnek a magzati vérrel, ami az anyai koncentráció 50-100%-a lehet
- A magzati keringésbe jutott gyógyszerek nagy része „aktív”, ugyanis a magzati albumin szint alacsony, vagyis alacsony a kötött frakció aránya

Várandósság

Anyai és magzati keringés

- A gyógyszerek exkréciója két úton zajlik:
 - májon és
 - vesén keresztül.
- A magzati máj és vese éretlen, metabolizáló - kiválasztó képességük csekély
- A gyógyszerek a vesén keresztül ürülnek, melyek magzatvízbe jutnak, amit a magzat lenyelhet, így a gyógyszerek visszakerülnek a magzati keringésbe

Várandósság

- A keringő gyógyszerek az **agyba is eljutnak**, hiszen a **vér-agy gát még nem tökéletes**
- Az magzati artériák (a. umbilicalis) a **placenta felé** szállítják a vért, így a gyógyszerek egy része változatlan formában **visszajut az anyai keringésbe**.



Várandósság

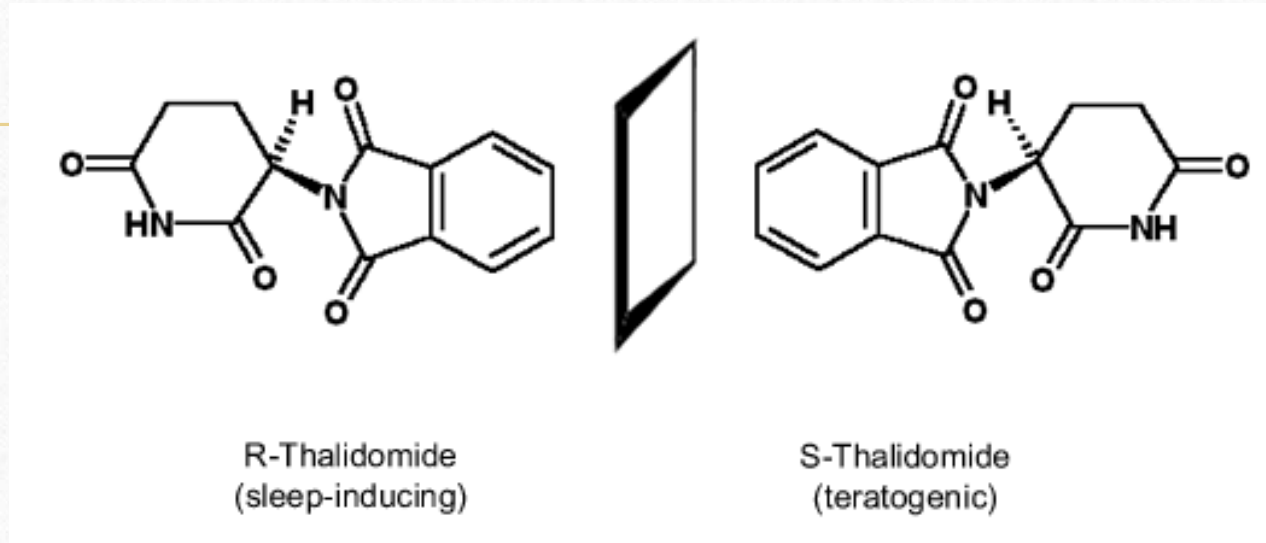
Gyógyszerek teratogén hatásokat fejthetnek ki a magzatra

Teratogének:

Azok az anyagok, környezeti hatások, melyek a magzatot károsíthatják

- Kémikáliák (gyógyszerek, alkohol)
- Vírusok (rubeola)
- Környezeti tényezők (sugárzás, hipertermia)

Magzatra kifejtett gyógyszerhatások



- ~60 éve engedélyezték Nyugat-Németországban
- Fájdalomcsillapító, nyugtató
- Terhességi rosszullétek

Magzatra kifejtett gyógyszerhatások



Várandósság

Fejlődési rendellenességek etiológiája

- 65-70%-ban ismeretlen,
- 20-25%-ban genetikai okokra vezethető vissza,
- 3-5%-ban intrauterin fertőzés következtében jön létre,
- kevesebb mint 1%-áért a gyógyszerek tehetők felelőssé.
- A legtöbb fejlődési rendellenesség és megbetegedés
- multifaktoriális eredetét számos vizsgálat igazolja.

Várandósság

Magzatra kifejtett gyógyszerhatások

Meghatározók:

1. A gyógyszer jellege és dózisa, beadási módja
2. A hatás idejének hossza
3. A magzati fejlettség szintje (gesztációs idő)

Várandóosság

Gyógyszer jellege

Töltés, lipidoldékonyság, molekulaméret jelentősége

- Magas lipid-oldékonyságú szerek könnyebben átjutnak a placentán, mint a vízoldékonyak
- Az ionizációs fok is jelentős, hiszen a töltéssel rendelkező molekulák számára a placenta nehezebben átjárható (pK érték)
- 500 Da alatt passzív transzporttal, diffúzió útján jutnak a gyógyszerek a magzatba (anyai vér gyógyszer-koncentrációja meghatározó)

Várandósság

Beadási mód

Parenterális adás:

- magas dózis, azonnali hatás, változatlan forma

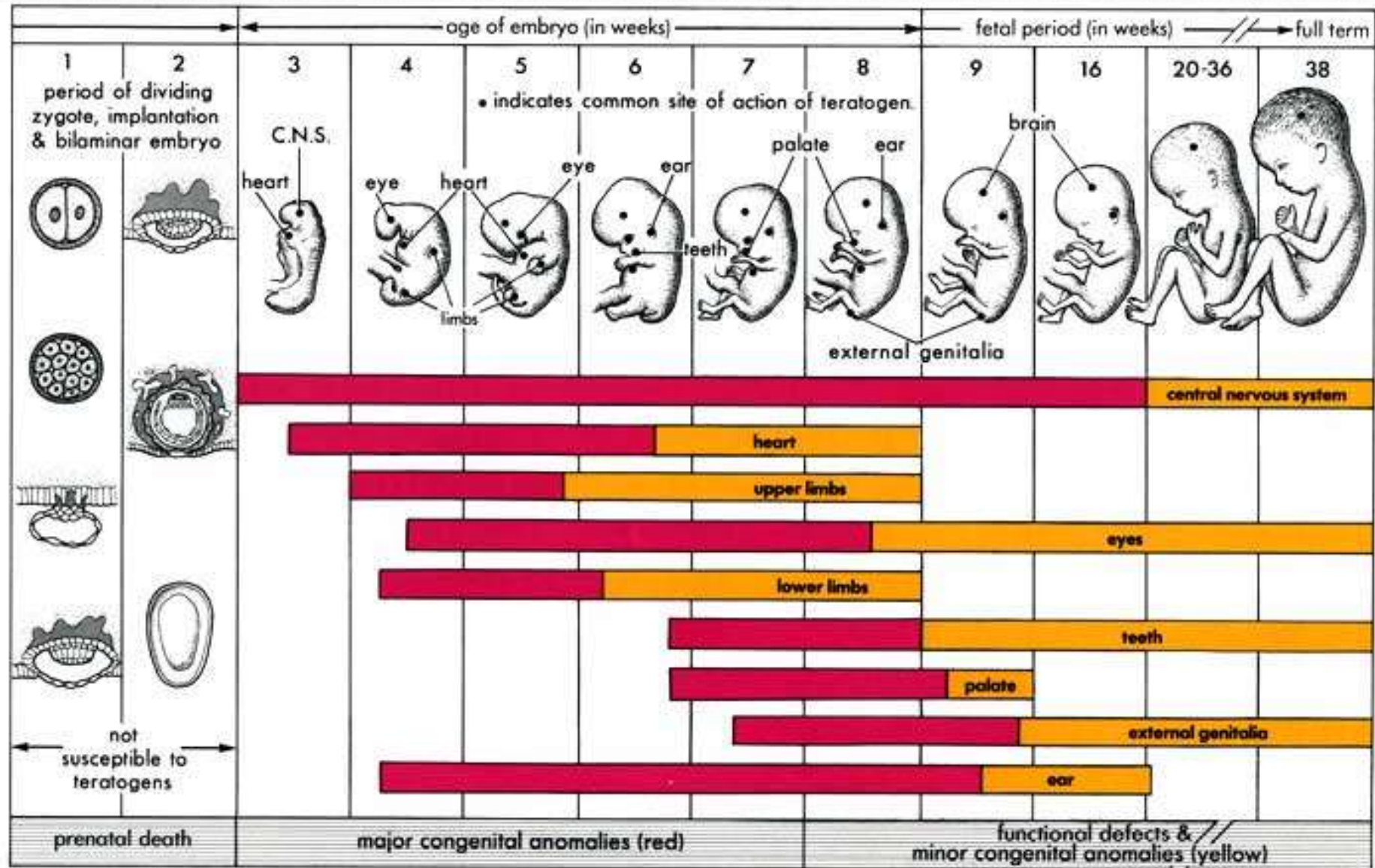
Perorális adás:

- first pass effektus, metabolitok, lassan emelkedő vérszint

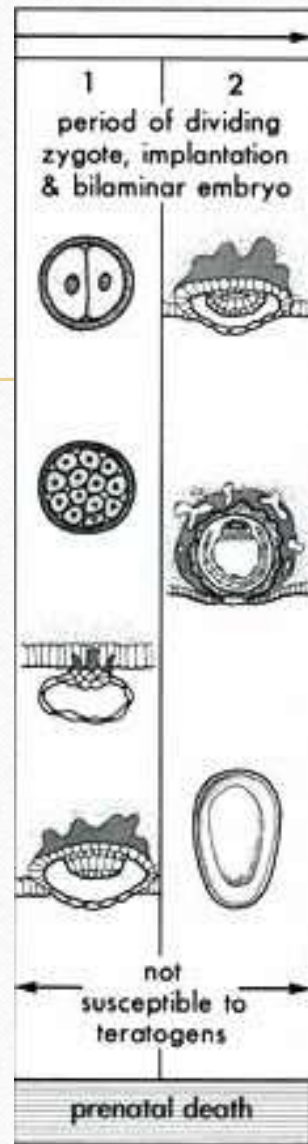
Külsőleges alkalmazás (bőr, fül, szem, orr):

- minimális szisztémás koncentráció
- DE: hüvelyi vagy végbélen át történő alkalmazás
- bizonytalan felszívódás

Gesztációs idő

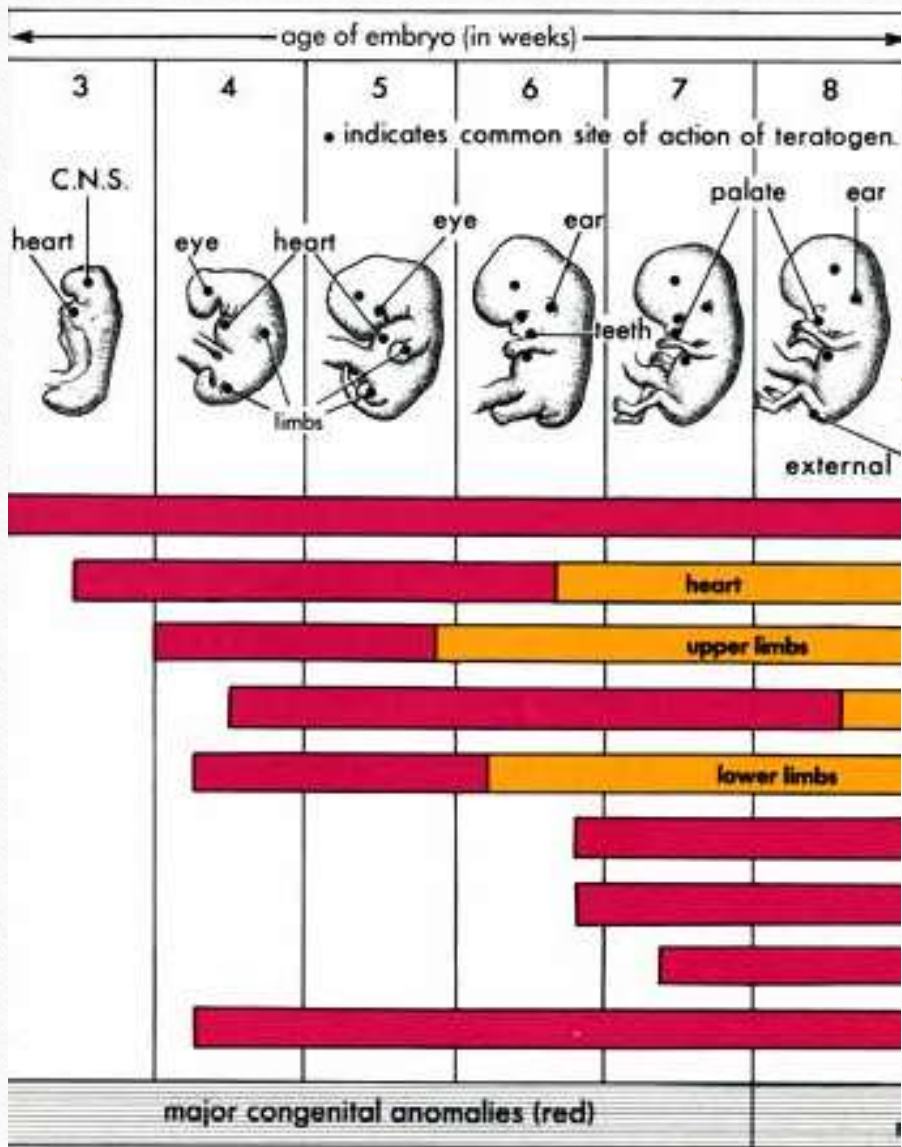


Gesztációs idő



1-2 hét: „minden vagy semmi” elv

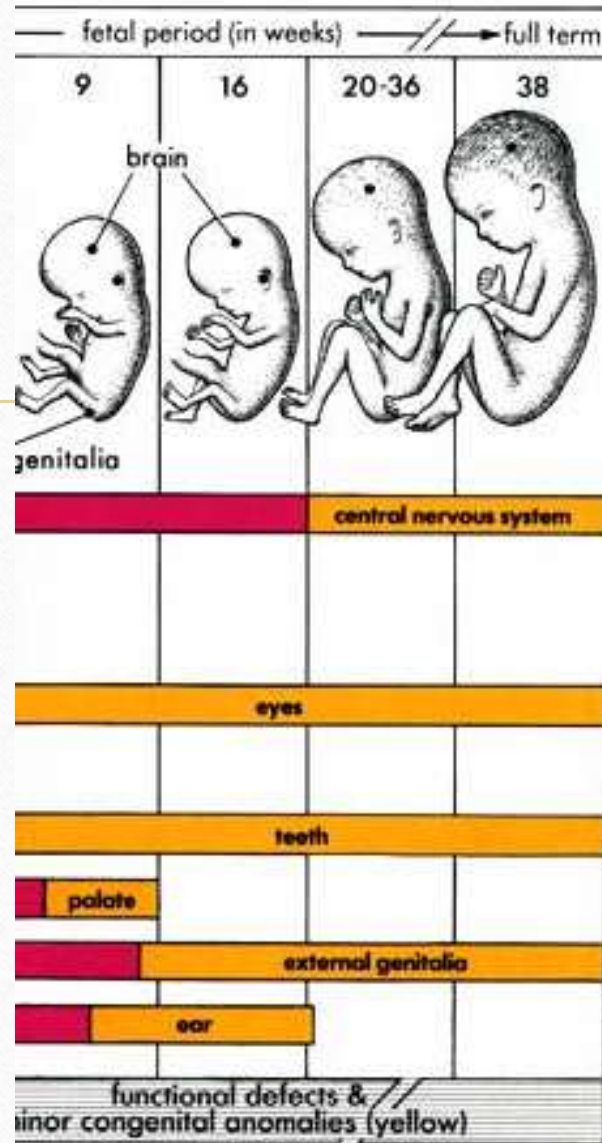
Gesztációs idő



Organogenesis (2-8 hét):

- Testformák fejlődése
- Súlyos fejlődési rendellenességek

Gesztációs idő



Embryogenesis (9-40. hét): funkcionális eltérések (mentális retardáció, alacsony születési súly, szervi funkciós betegségek)

Várandósság

Magzati terápia

Bizonyos esetekben azért kell az anyának gyógyszert szednie, hogy a magzati betegségeket gyógyítsák:

- Digoxin – magzati tachycardia vagy szívbetegség
- Levothyroxin – hipothyreosis
- Penicillin – magzat védelme, ha az anya szifilisz
- Betamethason – surfactant termelés elősegítése fenyegető koraszülés esetén

Várandósság

Terhességi gyógyszerelés irányelvei

- Csak akkor adjunk gyógyszert, ha feltétlenül szükséges mérlegelve a lehetséges kockázatokat
- Legkisebb hatásos dózis, legrövidebb ideig
- Gyógyszerválasztáskor vegyük figyelembe a magzati érettséget és a gyógyszer hatásmechanizmusát
- „Régebbi” gyógyszereket részesítsük előnyben

ORIGINAL FDA CLASSIFICATION OF DRUGS IN PREGNANCY

FDA CLASS	EXPLANATION
A	No harm
B	No harm but limited human studies
C	Animal studies suggest risk
D	Harmful
X	Absolutely contraindicated

Discontinued in the summer of 2015



Várandósság

Láz, fájdalom, fejfájás:

- Paracetamol
- Ibuprofen – a szülés megindulását késlelteti, lefolyását megnyújthatja
- Metamizol nátrium – a Botallo vezeték korai elzáródását okozhatja



Várandósság

Hasmenés:

- Kiszáradás megelőzése – orális folyadék és só pótlás
- Carbo activatus
- Smecta (diosmectit)



Várandósság

Székrekedés:

- Rostokban gazdag táplálék bevitele
- Elegendő folyadék
- Mozgás
- Laktulóz (Duphalac sir.)
- Glicerines kúp
- Klizma



Várandósság

Aranyér:

A széklet lágyítása

Várandósság

Gyomorégés:

- Alumínium-hidroxid – nem hosszútávon
- Magnézium-oxid – nem hosszútávon
- Famotidin – Quamatel mini – ellenjavallt!
- Rennie – Kalcium-karbonát, magnézium-karbonát – nincs kockázat



Várandósság

Hányinger:

- B6 vitamin



Várandósság

Köhögés:

Száraz köhögés:

- Dextrometorphan – Robitussin (1-3 hónapban kerülni kell, az utolsó 3 hónap alatt adott szer elvonási tüneteket okozhat az újszülöttnben, légzésdepressziót okozhat a terhesség végén.)
- Prenoxdiazin – Rhinathiol Tusso, Libexin

Nyáktermeléssel járó köhögés:

- Természetes eredetű szirupok



Várandósság

Megfázás, influenza:

- Köhögés
- Torokfájás,
- Nátha,
- eldugult orr,
- Láz

Várandóosság

Ajakherpesz:

- Cink-oxid
- Cink-szulfát

Várandóosság

Szoptatás alatti gyógyszerelés irányelvei

- A legtöbb szisztémásan adott szer bejut az anyatejbe (lipid-oldékonyság, dózis)
- Csak akkor, ha feltétlenül szükséges
- Ellenjavallt szerek esetében a szoptatást fel kell függeszteni!

Egyéb betegségek

- Kardiovaszkuláris betegségek –csökken a perctérfogat
- Égési sérüléseknél megnő a GFR, plazmavesztés az égett felszíneken –ebben az esetben akár dupla dózisú antibiotikummal kell kezelni a beteget

Köszönöm a figyelmet!
