

SZEGEDI EGYETEM  
FOGORVOSTUDOMÁNYI KAR

SZTE-ÁOK  
FARMAKOLÓGIAI ÉS FARMAKOTERÁPIAI INTÉZET  
IGAZGATÓ: Prof. Dr. Varró András MD, DSc

## ÁLTALÁNOS FARMAKOLÓGIA

Jegyzet III. éves fogorvostan hallgatók részére

Írta: DR. med. habil. Pataricza János MD, PhD  
egyetemi docens

SZEGED

2009

**INDEX**

<b>1. Általános farmakológia</b>	<b>2</b>
1.1. Alapelvek	2
1.2. Farmakodinamika	2
1.2.1. Receptorok	3
1.2.2. Effektorok	4
1.2.3. Dózis-hatás görbék	4
1.2.3.1. Agonisták és antagonisták	4
1.2.3.2. Terápiás index (TI)	7
1.2.4. Egyéni különbségek a gyógyszerekre adott válaszban	8
1.3. Farmakokinetika	9
1.3.1. Felszívódás (abszorpció)	9
1.3.2. Megoszlás (disztribúció)	10
1.3.2.1. Plazmaproteinhez történő gyógyszerkötődés	10
1.3.2.2. Szöveti megoszlás	11
1.3.3. Gyógyszermetabolizmus (biotranszformáció)	12
1.3.3.1. Genetikai eltérések az enzimaktivításban	13
1.3.3.2. Májbetegség hatása a biotranszformációra	13
1.3.3.3. Enzimindukció és enzimgátlás	13
1.3.4. A gyógyszerek kiválasztása (exkréció)	14
1.3.5. Farmakokinetikai paraméterek, a gyógyszer adagjának beállítása	15
1.3.5.1. A felezési idő	15
1.3.5.2. A clearance ('megtisztulás')	18
1.3.5.3. A biológiai hasznosíthatóság ('bioavailability')	18
1.4. Gyógyszerek mellékhatásai	19
1.5. Gyógyszerek közötti interakciók	21

## 1. Általános farmakológia

A farmakológia (gyógyszertan) általános része a gyógyszerek szervezetre gyakorolt hatásának minőségi és mennyiségi jellemzőivel foglalkozik. Méri, hogy egy gyógyszer milyen szerven (sejten) mennyire hatásos. Foglalkozik továbbá azzal is, hogy a gyógyszer miként jut el a célszervhez és hatásának kifejtése után hogyan távozik a szervezetből. Az általános farmakológia tárgyalja a gyógyszerek mellékhatásainak főbb típusait és több gyógyszer együttes alkalmazásának következményeit is.

### 1.1. Alapelvek

Mi a gyógyszer (farmakon)? Minden olyan molekula, amely képes a szervezet funkcióit megváltoztatni, és ezáltal valamely betegséget gyógyítani vagy megelőzni.

Milyen módon hat egy gyógyszer? Általában a gyógyszer-molekulák a sejt felszínén vagy a sejt belsejében lévő makromolekulákhoz, ún. receptorokhoz kötődnek, és valamilyen közvetítő, ún. effektor rendszer által megváltoztatják a sejt működését. Ezt tárgyalja a farmakodinamika.

Hogyan jut el a gyógyszer a célszervhez? Általában a legtöbb gyógyszer vízben jól oldódik, és nem ionizált alakban lipoidoldékonyvá válik. Ezen tulajdonsága révén jut át a sejtmembránokon, és jut el az alkalmazás helyétől a célszervig. Ezzel foglalkozik a farmakokinetika.

### 1.2. Farmakodinamika

A gyógyszerek általában a szövetekben, sejtekben található makromolekulákhoz kötődnek, amelyeket receptoroknak nevezünk.

Kivéve:

A/ azokat a gyógyszereket, melyek fizikai hatást gyakorolnak a szervezetre, pl. ozmótikus diuretikumok

B/ melyek kémiai kötést képeznek, pl. protamin heparinnal, desferoxamin vassal

### 1.2.1. Receptorok

A receptorok olyan speciális makromolekulák, melyek legtöbbször valamilyen jelközvetítő, ún. effektor rendszerrel állnak kapcsolatban.

A receptorok felosztása:

#### A/ transzmembrán enzimek

Sejtmembránt keresztező proteinek, melyeknek extracelluláris része receptor, intracelluláris része enzim. Specifikus hormon vagy gyógyszer a receptorhoz kötődve az enzimet aktív konformációba alakítja. Pl.: inzulin a receptorhoz kötődve tirozin kinázt aktivál, amely a fehérjék tirozin aminosavát foszforilálja.

#### B/ G-proteinhez kapcsolt receptorok

Szintén transzmembrán proteinek, melyeknek extracelluláris része a receptor, intracelluláris része egy másik proteinnel áll kapcsolatban (G-protein). A G-protein által felerősített jel intracelluláris enzimet aktivál. Pl.: az adrenalin beta adrenerg receptorhoz kötődik, majd a G-protein adenilil cikláz enzimet aktivál, melynek révén ATP-ből ciklikus AMP képződik. Ez utóbbi mint második hírtovábbító (second messenger) intracelluláris folyamatokat befolyásol.

#### C/ ioncsatornák

A sejtmembránt áthidaló protein vagy glikoprotein csatornák, melyek ionok diffúzióját teszik lehetővé. Extracelluláris receptor részükhöz neurotranszmitter vagy gyógyszer kötődik, amely hatással van az ionnak a csatornán keresztül történő mozgására. Pl.: gamma-aminovajsav mint neurotranszmitter fokozza a klorid ion beáramlását az intraneuronális térbe, amely a neuron membránjának hiperpolarizációját okozza. Az ioncsatornák esetében nincs mindig effektor (jelközvetítő), mert a csatornán áthaladó ion legtöbbször csak helyileg módosítja a membrán potenciálját.

#### D/ intracelluláris receptorok

Egyes hormonok, gyógyszerek a fokozott lipoidoldékonyságuk révén bediffundálnak a sejtbe, intracelluláris organellekbe, és ott kötődnek receptorhoz. Pl.: glukokortikoidok a sejtbe jutva DNS-hez kötődnek (receptor), és lipokortin termelődést indukálnak (effektor), amely részben felelős a gyulladásos folyamatok mérsékléséért.

E/ egyéb célmolekulák: intracell. enzimek, struktúrfehérjék, ionpumpák

Ezekben az esetekben hiányzik az effektor; mivel a receptor gyógyszer általi megváltozása maga a hatás. Pl.: a monoamino-oxidáz enzimet gátló selegilin (Jumex) az aminok lebomlását gátolja, s így azok intraaxonális koncentrációjának növekedése antidepresszív hatású; a colchicin a tubulinhoz kötődve gátolja annak polimerizációját, és ezáltal az immunkompetens sejtek migrációját; a digoxin gátolja a Na/K-ATP-ázt, s ennek következtében a sejtmembrán hiperpolarizációját.

### 1.2.2. Effektorok

Az agonista receptorhoz történő kötődését követően (ennek erősségére utal az ED<sub>50</sub> vagy a pD<sub>2</sub>) gyakran aktiválódnak intracelluláris kémiai folyamatok, melyek kiváltják a sejt működésének megváltozását. Ezek közé az intracelluláris közvetítők (másodlagos messengerek) közé tartozik: a kalcium ion, a ciklikus adenzin-monofoszfát (cAMP), az inozitol-1,4,5-trifoszfát (IP<sub>3</sub>), a diacil-glicerol (DG). A messengerek általában intracelluláris kinázok aktivációját idézik elő, melyek azután valamely fehérjét (pl. enzimet, ioncsatorna fehérjét) foszforilálnak. Így jön létre a fiziológias válasz, pl. izomkontrakció.

### 1.2.3. Dózis-hatás görbék

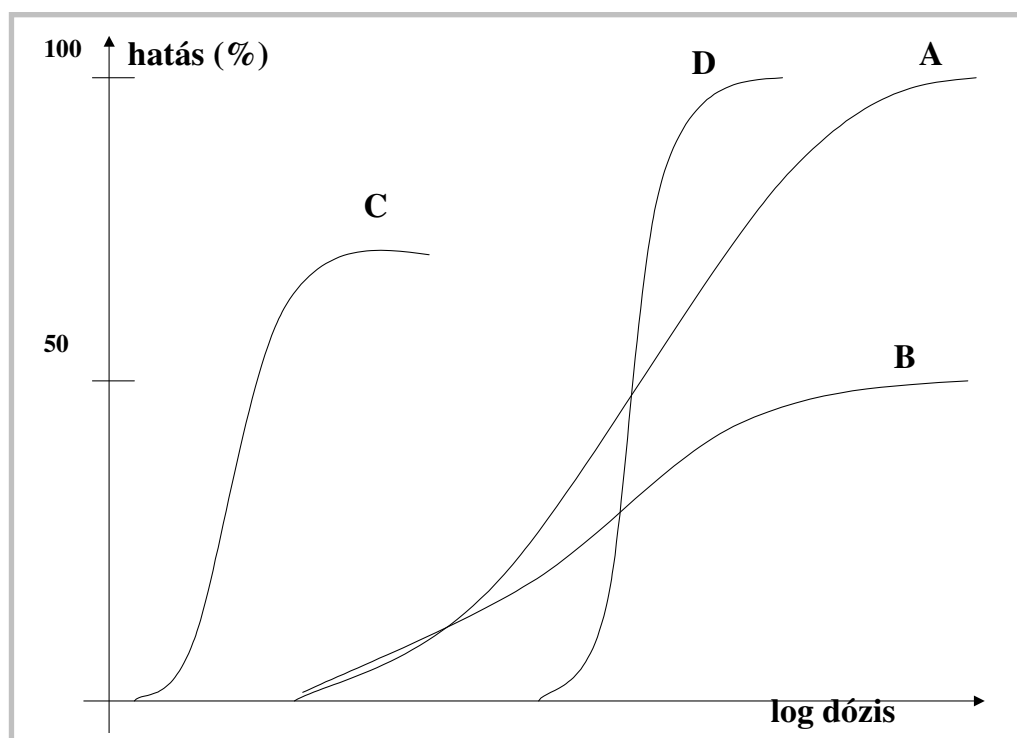
#### 1.2.3.1. Agonisták és antagonisták

A gyógyszer által kifejtett hatást a dózis-hatás görbével jellemezzük. Ha a gyógyszer a receptorhoz kötődve hatást fejt ki, agonistának nevezzük. Ha a gyógyszer a receptorhoz kötődve nem fejt ki hatást, de megakadályozza egy agonista kötődését, akkor antagonistának nevezzük.

Az agonista által kiváltott hatást koordináta rendszerben ábrázoljuk, ahol az abszcisszán az agonista dózist vagy koncentrációját tüntetjük fel, leggyakrabban logaritmus alakban (10-es alapú). Az ordinátán a hatás

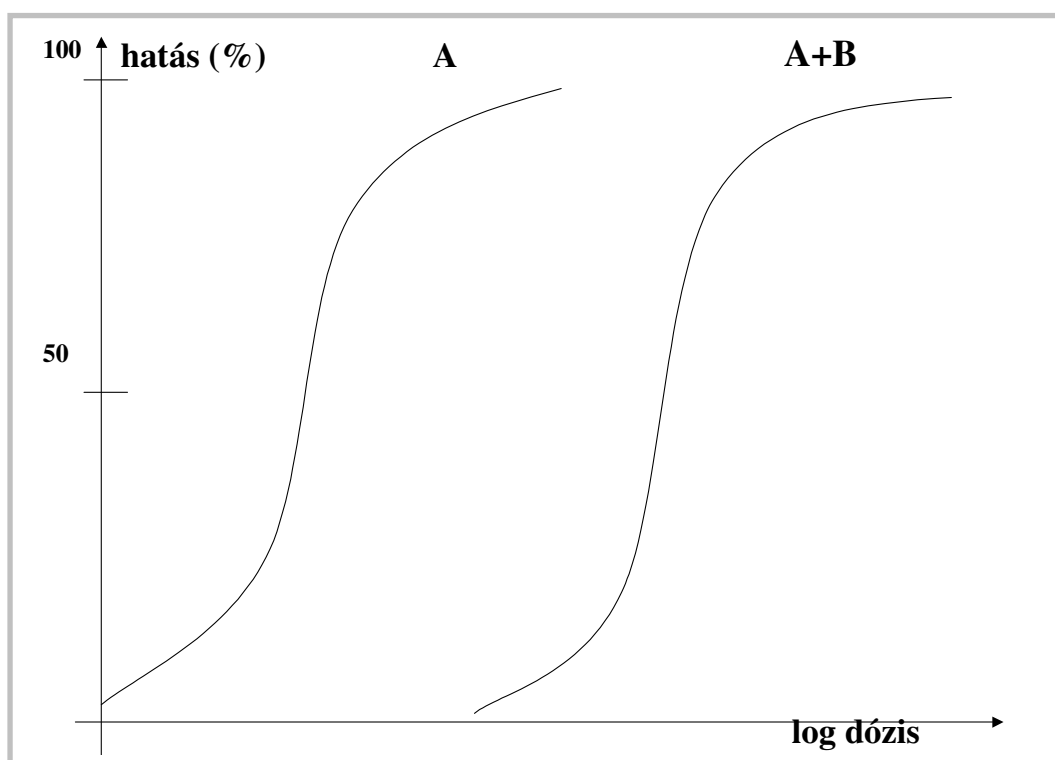
mértékét, leggyakrabban százalékban. Így a dózis emelésével egy S-alakú görbét kapunk, amelynek maximuma ( $E_{max}$ ) asszimptotikusan illeszkedik a 100 %-os értékhez. Az  $E_{max}$ -ot alfa értéknek is nevezzük, amely az agonista gyógyszer hatásereőségét (angolul: efficacy) jellemzi. Az  $E_{max}$  felét kiváltó dózis vagy koncentráció - az 50 %-os hatásos dózis vagy koncentráció ( $ED_{50}$  ill.  $EC_{50}$ )- az agonista másik jellemző paramétere. Ez a hatásosság, hatékonyság (angolul: potency), melynek negatív logaritmus a  $pD_2$  érték. Az  $E_{max}$  a gyógyszerhatás maximális mértékét jelöli, a  $pD_2$  az agonista-receptor kötődés nagyságára utal, azaz az affinitást mutatja.

Példák: az acetilkolin simaizom kontrakciót okoz izolált ileumon, a butirilkolin az acetilkolin  $E_{max}$  értékének csak a 40 %-át képes kiváltani. Az acetilkolin agonista (alfa=1,0), a butirilkolin parciális agonista (alfa=0,4). Az acetiltiokolin maximálisan ugyanakkora simaizom kontrakciót hoz létre mint az acetilkolin. Az alfa tehát mindkét esetben 1,0; mind a kettő agonista. A  $pD_2$  érték azonban acetilkolin esetében 7, acetiltiokolinnál viszont 5. Ez azt jelenti, hogy az  $EC_{50}$ , azaz a maximális hatás ( $E_{max}$ ) 50 %-át kiváltó koncentráció acetilkolin esetén kisebb:  $10^{-7}$  mol/l, acetiltiokolinnál  $10^{-5}$  mol/l. A két agonista közül tehát az acetilkolinnak 100x nagyobb az affinitása a bélizomzat muszkarin receptorához.



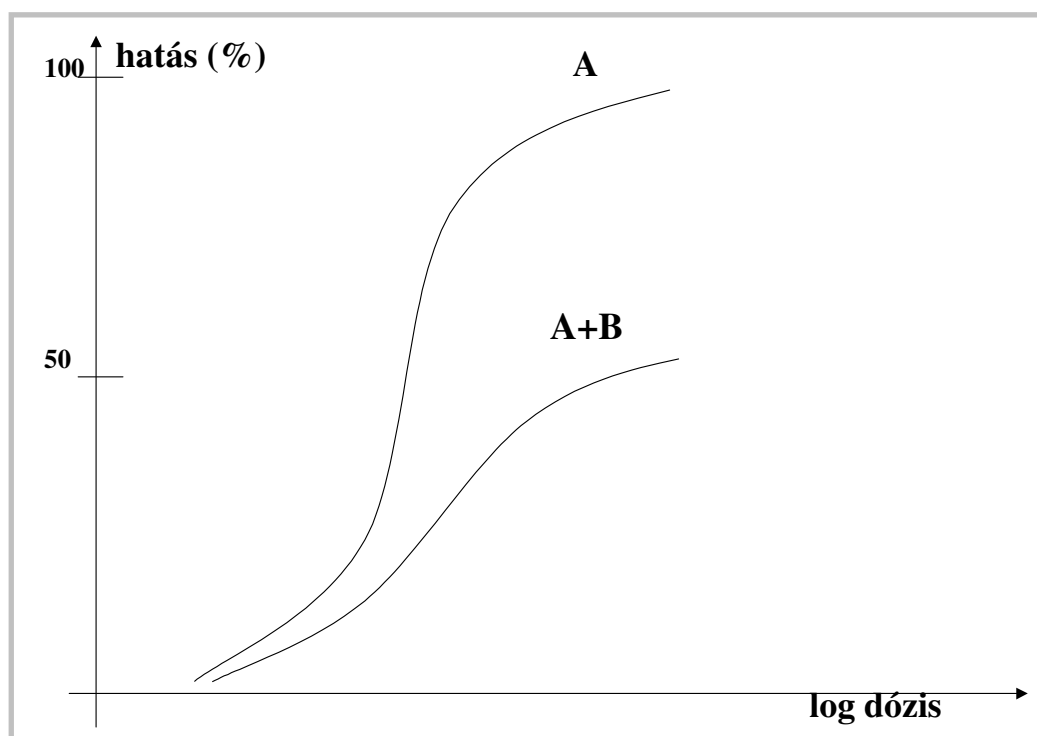
1.ábra. Mit állapíthatunk meg a négy dózis-hatás görbe összevetéséből? Válasz: A gyógyszer agonista, B gyógyszer parciális agonista. A és B hasonló affinitásúak (hasonló  $EC_{50}$  ill.  $pD_2$ ), de A hatásereősége ( $E_{max}$  ill. alfa) nagyobb B-énél. C 'potenciája' nagyobb mint A-é és B-é. D-nek mind a hatásereősége mind a hatásossága A-hoz hasonló, de a dózis-hatás görbéje meredekebb.

Az antagonisták lehetnek: kompetitívek és nem kompetitívek. A kompetitív antagonisták reverzibilisen kötődnek a receptorhoz, ezért az agonista koncentrációjának emelésével leszoríthatók a receptorról.



2. ábra Agonista és kompetitív antagonistá együtt jelenlétében (A+B) az agonista (A) dózis-hatás görbéje PÁRHUZAMOSAN jobbra tolódik. Pl.: az adrenalin (agonista) dózis-függő módon növeli a szívfrekvenciát (A). Béta receptor blokkoló propranolol (antagonista) jelenlétében az adrenalin szívfrekvenciát növelő hatása csak nagyobb dózisokban érvényesül (B). Fontos: A+B esetben az Emax ugyanakkora mint A esetben, tehát az agonista nagy dózisa képesek kiváltani a maximális hatást, leszorítva az agonistát a receptorról.

A nem kompetitív antagonistá erősebben –részben vagy teljesen irreverzibilis módon- kötődik a receptorhoz. Az agonista dózisának emelése nem képes a gátlást teljesen megszüntetni úgy mint a kompetitív antagonistá esetén.

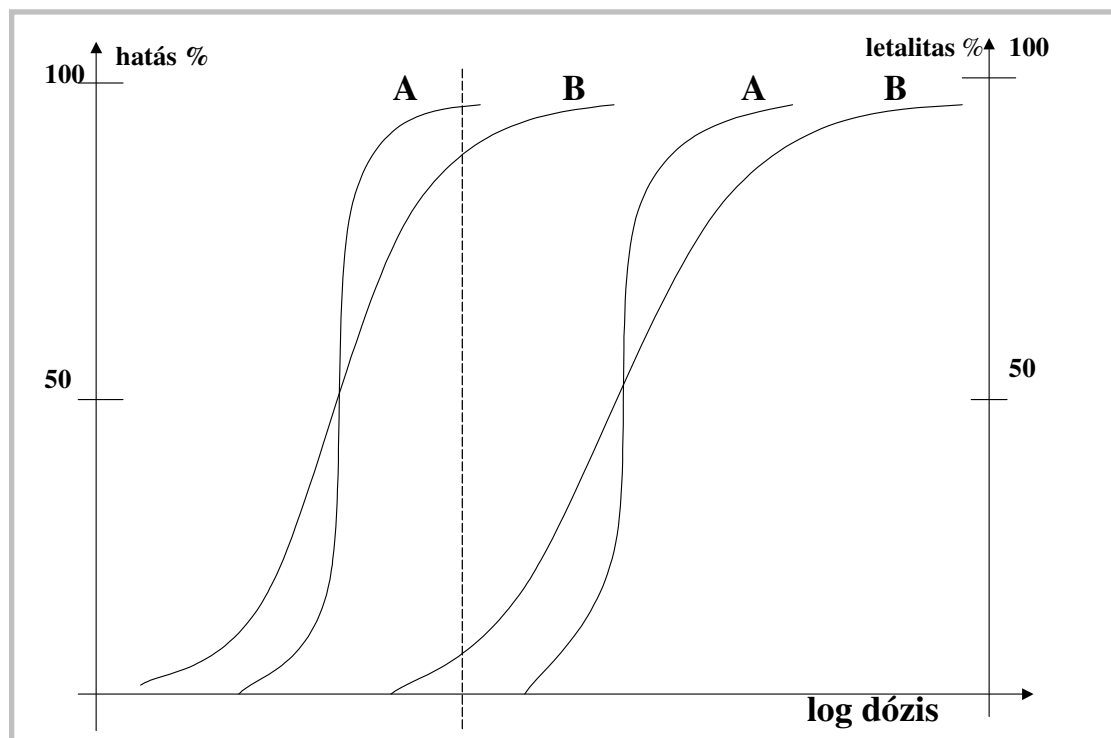


3. ábra. Agonista és nem kompetitív antagonistá együttés jelenlétében (A+B) az agonista dózis-hatás görbéje (A) NEM PÁRHUZAMOSAN tolódik el jobbra. Pl.: a hisztamin (agonista) dózis-függő módon növeli a gyomornyálkahártya sósavválasztását (A). Omeprazol (Losec) jelenlétében (antagonista) a hisztamin nagy dózisai sem képesek maximális sósavválasztást előidézni (A+B).

#### 1.2.3.2. Terápiás index (TI)

Ha egy gyógyszer adagját emeljük, előbb-utóbb mellékhatások, majd toxikus hatások lépnek fel. A terápiás index két dózis-hatás görbe összevetése, amely megmutatja, hogy egy gyógyszer mennyire biztonságos. Az egyik dózis-hatás görbe abszcisszáján a terápiás dózisok, a másikén a toxikus vagy – állatkísérletben- a halálos (letális) dózisok szerepelnek. Leggyakrabban a terápiás index (TI) az  $LD_{50}$  vagy  $TD_{50}$  (50 %-ban halálos vagy 50 %-ban toxikus) dózis és az  $ED_{50}$  ( $EC_{50}$ ) hányadosa. A terápiás szélesség vagy terápiás ablak pedig a kettő különbsége. Az TI érték értelemszerűen 1-nél nagyobb kell hogy legyen. Biztonságos, azaz nagy terápiás indexű gyógyszerek: penicillin, béta-receptor agonisták, tiazid diuretikumok. Kis terápiás indexűek: digoxin, fenitoin, teofillin, lítium.





4.ábra. Mi olvasható ki A és B gyógyszer dózis-hatás és dózis-letalitás görbéjének összevetéséből? Megfigyelhető, hogy A és B gyógyszer terápiás indexe ugyanakkora, ha az  $LD_{50}/ED_{50}$  hányadost tekintjük. Amíg A szer  $E_{max}$ -hoz tartozó dózisa egyáltalán nem okoznak halált, addig B gyógyszer  $E_{max}$ -hoz tartozó dózisa a kísérleti állatok kb. 10%-ának elhullását okozzák. Ezért a terápiás indexet úgy is meg kell adni mint  $LD1/ED99$  hányadost.

#### 1.2.4. Egyéni különbségek a gyógyszerekre adott válaszban

A különböző egyének szervezetében a hormonok és neurotranszmitterek koncentrációja eltérő. Ezek az ún. endogén mediátorok számos receptor ligandjai (receptorral kötésbe lépő anyagok); koncentrációjuk egy adott egyén esetében is időről időre változhat.

A receptorok száma valamint a kapcsolódó effektor rendszerek aktivitása megváltozhat. Okai nem mindig ismertek. Ha csökken, akkor down-regulációról beszélünk (ez az alulszabályozottság a gyógyszer-tolerancia egyik formája), ha nő, akkor up-regulációról van szó (felül szabályozottság). Ilyenkor a gyógyszerre a célszerv fokozott választ ad (gyógyszer hiperszenzitivitás egyik formája)

Farmakodinamikai tolerancia adódhat tehát a receptorszám csökkenéséből vagy az effektor aktivitás csökkenéséből. Receptor down-reguláció alakulhat ki a benzodiazepin szerkezetű nyugtatók rendszeres szedését követően, amikor a gamma-aminovajsav receptorok száma csökken (feltételezések szerint). Ilyenkor egyre több nyugtató szükséges ugyanolyan mértékű szedatív hatás eléréséhez. Effektor aktivitás csökkenés fordulhat elő a morfin rendszeres szedését követően, mivel ilyenkor a receptorszám nem

változik. A morfinistáknál (heroinistáknál) olyan mértékű tolerancia alakulhat ki a kábítószerrel szemben, hogy a 'narkósok' a halálos adag többszörösét is beszedhetik. Általában véve agonista tulajdonságú gyógyszerek vagy mérgek rendszeres alkalmazása okoz down-regulációs jelenséget.

Up-regulációt általában antagonistá vegyületek okoznak. Béta-blokkolók hosszantartó adását követően nő a szív béta-receptorainak száma. Ezeknek a gyógyszereknek a hirtelen elhagyása 'visszacsapásos vérnyomáskiugrást' eredményezhet ('rebound hipertónia').

A gyógyszerekkel szembeni egyéni érzékenység különbségeinek nem csak farmakodinamikai, hanem farmakokinetikai okai is lehetnek (lásd a következő fejezetet).

### 1.3. Farmakokinetika

Ha a farmakodinamikát úgy definiáljuk, hogy 'a gyógyszer mit tesz a szervezettel', akkor a farmakokinetika: 'a szervezet mit tesz a gyógyszerrel'. A szervezet eljuttatja a gyógyszert a hatás helyére, majd eltávolítja. Az esetek legnagyobb részében a gyógyszereket per os (szájon át) adjuk, ritkábban transcutan, intracutan, subcutan, intramuscularis, intravenas, intraarterialis injekció formájában, rectalis, sublingualis adagolással, még ritkábban intralumbalis, epi- vagy periduralis, subarachnoidealis, intrathecalis úton. Ezeket az alkalmazási módokat gyógyszerbeviteli formáknak is nevezzük.

A bevitt követően a gyógyszer sorsát két farmakokinetikai folyamat vezérli: az invázió és az evázió. Az invázió a gyógyszer felszívódását és szervezetben való eloszlását, az evázió a gyógyszer metabolizmusát és kiválasztását foglalja magába. Az evázió rokonértelmű az elimináció kifejezéssel, mely utóbbit gyakrabban alkalmazzák a szakirodalomban.

#### 1.3.1. Felszívódás (abszorpció)

Felszívódás: a legtöbb gyógyszer szisztémásan hat, ezért a bevitt helyéről a hatás helyére kell jutnia, azaz, fel kell szívódnia. Számos kivétel akad; ezek a lokálisan (topikálisan) ható szerek, pl.: szemcsepp, inhalációs gyógyszer, helyi érzéstelenítő, bőrgyógyászati kenőcs.

A gyógyszer át kell hogy jusson a legkülönbözőbb sejtek membránján (bélhám, érendotél, neurilemma) azért, hogy a célszervet elérje. Ennek a transzportmechanizmusnak egyik legfontosabb kritériuma a gyógyszer lipoidoldékonysága. A legtöbb gyógyszer gyenge sav vagy gyenge bázis, így a szervezet legkülönbözőbb pH értékein minden egyes gyógyszernek jelen van valamennyi nem ionizált, azaz lipoidoldékony formája.

Mennyi?

A gyógyszerek pKa értéke azt a pH-t jelöli, amelyen a szer fele ionizált másik fele nem ionizált formában van jelen.

A Henderson-Hasselbalch egyenletek szerint  
gyenge sav esetén :

$$\text{pH} = \text{pKa} + \log (\text{ionizált koncentráció/nem ionizált koncentráció})$$

Pl. az aszpirin pKa értéke 3,5, a gyomornedvé 2,5, így a log ionizált/nem ionizált arány 0,1 (antilog -1). Azaz tized annyi az ionizált forma mint a nem ionizált forma, vagyis kb. 90 %-a a szernek nem ionizált, lipoidoldékony formában van jelen. Az aszpirin tehát a gyomorból jól felszívódik.

gyenge bázis esetén:

$$\text{pH} = \text{pKa} + \log (\text{nem ionizált koncentráció/ionizáltkoncentráció})$$

Pl. a lidokain pKa értéke 8, a gyomornedvé 2,5, így a log nem ionizált/ionizált arány 0,000003 (antilog-5,5). Azaz milliomod résznyi a nem ionizált forma az ionizálthoz képest. A lidokain tehát a gyomorból gyakorlatilag nem szívódik fel.

A lipoidoldékonyság mellett a felszívódást befolyásolja a/ a felszívó felület nagysága (a beleké nagyobb mint a gyomoré, így onnan gyorsabb), b/a felszívó felülettel való kontaktus ideje (gastroenteritisben kevesebb, ezért kevesebb szívódik fel a szerből), c/ a véráramlás mértéke (bélschaemiában kisebb, ezért romlik a felszívódás), d/ a gyógyszer biológiai hasznosíthatósága (angolul: bioavailability; a gyógyszer azon hányada, mely a szisztémás keringésbe változatlanul kerül be).

### 1.3.2. Megoszlás (disztribúció)

#### 1.3.2.1. Plazmaproteinhez történő gyógyszerkötődés

A felszívódást követően a gyógyszer a szervezetben eloszlik (megoszlik, azaz disztribúció révén a célszerven kívüli helyekre is elkerül). A per os adott gyógyszer a gyomor-és/vagy bélfalon átjutva a véráramba kerül. A vérben a savi karakterű vegyületek albuminhoz kötődnek, a bázikus karakterűek főleg az alfa-savanyú glikoproteinhez. Ezt a fehérjekötést 'csendes kötőhelynek' is nevezik, mert a gyógyszer ezzel a kötődéssel nem vált ki hatást. A fehérjekötés reverzibilis, a szabad és kötött gyógyszerfrakció a kötődés erősségétől függően dinamikusan változik. Ez azt jelenti, hogy ha a szabad frakció mennyisége csökken, pl. a szer tovább diffundál a célszerv felé, vagy a májban elbomlik,

akkor a kötött frakcióból felszabadul az egyensúlynak megfelelő gyógyszer mennyiség. Ha a plazmaprotein szint patológiás körülmények esetén jelentősen csökken (pl. albumin májcirrhosisban) vagy nő (pl. alfa1-glikoprotein fertőzések során), akkor ennek megfelelően csökken vagy nő a kötött gyógyszer mennyisége, ugyanakkor a gyógyszer összkoncentrációja esetleg nem változik (összkoncentráció= szabad+kötött frakció mennyisége). Ennek az ismerete azért fontos, mert a diagnosztika a legtöbb esetben csak a gyógyszer összkoncentrációját tudja megmérni, amiből nyilvánvaló, hogy a szabad, azaz a terápiás hatás szempontjából számításba jövő frakció nagysága csak akkor becsülhető meg pontosan, ha ismerjük a plazmafehérjék koncentrációját is.

Több mint 90%-ban kötődik a plazmafehérjékhez a Syncumar, a Phenylbutazon, a Seduxen. Kevésbé kötődik a plazmafehérjékhez: a Digoxin, a gentamycin, a teofillin (kis betűvel írjuk a gyógyszer kémiai és generikus nevét, nagy betűvel a gyári márkaneveket).

#### 1.3.2.2. Szöveti megoszlás

A vérből a gyógyszer szabad frakciója tovább diffundál a szervezet intercelluláris víztereiben, többek között a célszerv felé. Az a gyógyszer mennyiség, amely bizonyos szövetekben felhalmozódik hozzávetőlegesen megbecsülhető a szer lipoidoldékonyságából és az illető szövet véráramlásának mértékéből. Pl. az altatószer, tiopental (Trapanal) erősen lipofil, és így a magas lipidtartalma, jó véráramlású agyszövetben halmozódik fel. A gentamycin viszont hidrofil, poláros vegyület, ezért nehezen penetrál a sejtmembránon. Nagy koncentrációban halmozódik fel a gyengébb vérellátású izomszövetben, mert annak porózus kapillárisain a kismolekulájú, nem lipoidoldékony anyagok is átjutnak.

A szövetekben a gyógyszerek különböző makromolekulákhoz kötődhetnek, melyek közül az 'elsődleges kötődési hely' az a receptor, amely révén egy gyógyszer a célszervre hatást fejt ki. Ebből a megfogalmazásból kiderül, hogy vannak másodlagos kötőhelyek –pl. struktúrfehérjék-, melyek nem közvetítenek hatást, ezért ezeket nem receptoroknak nevezzük, hanem ún. 'nem specifikus kötőhelyeknek'. Ilyenek a plazmaproteinek is. Pl. amíg az aszpirin főleg a keringésben tartózkodik, addig a depresszió kezelésében használatos gyógyszerek többsége erősen kötődik 'nem specifikus' szöveti kötőhelyekhez, s így a szervezetben még akkor is sok marad belőlük, mikor a vérből már eltűnnek. Ez utóbbi esetben a vér- ill. plazmakoncentráció nem tükrözi a szervezetben lévő hatásos gyógyszer mennyiséget. Ezért bevezették a látszólagos megoszlási tér (angolul: apparent volume of distribution) meghatározást, ami a gyógyszer szöveti kötődésének mértékére utal. Azért látszólagos, mert azt a folyadékmennyiséget (víztér térfogatot) jelöli, melyben egy gyógyszer a plazmakoncentrációjának arányában eloszlana, feltéve, hogy az adott víztérben az eloszlás egyenletes.

Képlete:

VD (volume of distribution)= bevitt gyógyszer mennyiség (mg)/a gyógyszer vérplazmában mért koncentrációja (mg/l).

A VD tehát a szervezet azon literben megadott virtuális víztere, amelyben a gyógyszer tartózkodik vagy tartózkodhatna homogén eloszlásban. Pl. a heparin a vérpályán belül marad, VD értéke a vér mennyiségével nagyjából azonos (3-5 liter), a lidokain intravénásan adva eléri az idegszövetet (VD értéke 10 liter is lehet), de gyorsan leválik a kötőhelyekről és kiürül a szervezetből. Az antidepresszáns gyógyszerek némelyike viszont olyan nagy VD értékkel rendelkezik (lehet 200 liter is!), ami nem lehet valóságos, mivel egy ember összvíztere csak testsúlyának 60%-a (kb. 50 liter). 5 g alkohol bevitele után 0,1 g/l maximális vérkoncentráció mérhető (=1 tízezrelék véralkohol szint= 1 dl sör, melynek nyolcszorosa már a szabálysértési határon van=0,8 ezrelék), ami 50 liter VD értéket jelent. Az alkohol tehát az összvízterben egyenletesen oszlik meg. Lássunk egy másik példát! A malária gyógyítására alkalmas Delagil szintén erősen kötődik a szövetekhez. 3 mg Delagil beadását követően a vérplazmában 30 mikrogramm/l koncentráció mérhető.  $VD = 3 \text{ mg} / 0,03 \text{ mg per liter}$ . A Delagil VD értéke tehát 100 liter. A Delagil tehát nagyrészt a vérpályán kívüli szövetekhez kötődik, s ez gyakorlatilag arra utal, hogy Delagillal történő mérgezés esetén kicsi az esélye annak, hogy a vérplazma dialysisével a gyógyszer eltávolítható lesz a szervezetből. Ezzel ellentétben a gyulladáscsökkentő nátrium szalicilát okozta mérgezésben a dialysis sikeres lesz, mert a VD érték 7 körül van, utalva arra, hogy a szalicilát főleg a vérplazmában tartózkodik.

### 1.3.3. Gyógyszermetabolizmus (biotranszformáció)

A szervezet a gyógyszereket, melyek nagyrészt testidegen anyagok, 'méregteleníti', azaz átalakítja vízoldékony formákká, amelyek azután kiürülnek a szervezetből. Ez az átalakulás (metabolizmus, biotranszformáció) elsősorban a májban megy végbe, de vannak kivételek. Pl. a kontraceptív szteroid hormonok biotranszformációjának fő helye a bélfal, a szukcinilkolin pedig a plazmában metabolizálódik. A gyógyszermetabolizmus a májban I.-es és II.-es fázisú kémiai reakciókkal megy végbe. Vannak azonban olyan gyógyszerek –pl. a gentamycin- melyek átalakulás nélkül ürülnek ki a szervezetből. A teofillin csak az I.-s fázis, a morfin csak a II.-es fázisú reakciókkal alakul át. A legtöbb gyógyszer viszont mindkét fázisban transzformálódik.

Az I.-es fázis fő kémiai reakciói: oxidáció, redukció, hidrolízis. Közülük az oxidáció a leggyakoribb, amelyben a katalizátor szerepét a citokrom P450

enzimcsalád tölti be. A II. fázis vegyi folyamatai konjugációs reakciók. Ezekben a reakciókban a gyógyszerhez endogén anyagok (glukuronát-, szulfát-, acetyl csoport) kapcsolódnak.

Mind az I.-es mind a II.-es fázis reakciói a gyógyszereket polárosabbá, vízdékönyebbá teszi, de ez nem jelenti minden esetben a gyógyszer hatásának csökkenését. Sőt! Vannak gyógyszerek, melyek csak a biotranszformációt követően válnak hatásos vegyületté. Ilyen ún. 'prodrug' (előanyag) az enalapril, amely oxidáció után válik hatékony vérnyomáscsökkentővé. Más gyógyszerek metabolizmusa mérgező (toxikus) vegyületet eredményezhet. Erre példa a lázcsillapító paracetamol, amely az I. fázisban mérgező terméké is átalakul.

Általában elmondhatjuk, hogy a konjugációs, tehát a II. fázis reakcióit követően a gyógyszerek nagy többsége már inaktív, erősen hidrofíli anyag. Ritka kivétel a morfin, amely glukuronid konjugációt követően is megtartja fájdalomcsillapító tulajdonságát.

#### 1.3.3.1. Genetikai eltérések az enzimaktivitásban

Bizonyos metabolizáló enzimek az egyes emberek között jelentős genetikai eltérést mutathatnak. Ez az enzimaktivitás nagymértékű eltéréssel járhat, amit genetikai polimorfizmusnak is nevezünk. A tuberculosis kezelésében alkalmazott izoniazid acetyláció révén metabolizálódik. A betegek egy részében ez a folyamat gyors, így ők a 'gyors acetylálók'; míg mások 'lassú acetylálók'. Az utóbbi betegek szervezetéből az izoniazid lassabban ürül ki, ezért a vegyület toxikus hatásai (neuropathia) ezeken a betegeken gyakrabban lépnek fel. A szukcinilkolin egy izomrelaxáns hatású gyógyszer, melyet a plazma pszeudo(butiril)-kolinészteráz enzime bont le. Genetikai okból csökkent kolinészteráz aktivitás miatt az izomrelaxáns hatás elhúzódik, s ez olyan mértékű lehet, hogy apnoe miatt a beteget mesterségesen kényszerülünk hosszabb ideig lélegeztetni.

#### 1.3.3.2. Májbetegség hatása a biotranszformációra

A máj betegségei miatt a gyógyszerek biotranszformációja csökkenhet. Pl. a morfin lelassult metabolizmusa ilyen esetekben növeli a légzésdepresszió mint mellékhatás kialakulásának veszélyét.

#### 1.3.3.3. Enzimindukció és enzimgátlás

Egyes gyógyszerek képesek növelni vagy csökkenteni a biotranszformációban részt vevő enzimek aktivitását, ezáltal más gyógyszerek metabolikus átalakulását fokozni vagy csökkenteni. Az enziminduktor hatású

fenobarbitál (altató hatású és epilepszia elleni gyógyszer) fokozza a Syncumar lebomlását, így az utóbbi szer véralvadást gátló hatása elégtelen lesz. Az enzimgátló cimetidin (peticus ulcus gyógyszere) képes növelni bizonyos gyógyszerek hatását azzal, hogy gátolja a biotranszformációjukat. Az enziminduktor és enzimgátló vegyületek ritkán terápiásan is felhasználhatók. A fenobarbitál képes fokozni az koraszülött glukuronát konjugációs reakcióit a májban, s így a bilirubin kiürülését elősegíteni. Az újszülött icterusa ezen a módon mérsékelhető. Olyan gyógyszerkombinációt is kifejlesztettek, ahol az egyik gyógyszerkomponens a másik metabolizmusát gátolja. Az L-dopa-ból a Parkinson-kóros beteg gyógyításához kevesebb is elegendő, ha az L-dopa átalakulását katalizáló dopa dekarboxiláz enzimet karbidopával gátoljuk. A két vegyület kombinációja a Madopar nevű gyógyszer. Induktorok: rifampicin (Tubocin), karbamazepin (Tegretol), fenitoin (Diphedan), a fent említett fenobarbitál (Sevenal); inhibitorok: erythromycin (Eryc), ciprofloxacín (Cyprobay), a fent említett cimetidin (Histodil).

#### 1.3.4. A gyógyszerek kiválasztása (exkréció)

A gyógyszerek általában a vesén át, a vizelettel ürülnek előzetes biotranszformációt követően vagy anélkül. Az aminoglikozid típusú antibiotikumok, vagy például a szívelégtelenség gyógyszere, a digoxin metabolikus átalakulás nélkül ürül. Ezeknél a szereknél a gyógyszerhatást a kiürülés mértéke lényegesen befolyásolja. Vesebetegség olyan mértékben csökkentheti a kiürülést, hogy toxikus hatások lépnek fel. Ezzel ellentétben a gyógyszerek többségénél, melyeknél a hatás a metabolizáció révén jelentősen csökken, a kiürülés mértéke lényegesen nem befolyásolja a gyógyszerhatást.

A vese kiválasztási mechanizmusai: a glomerularis filtráció, a tubuláris szekréció és a tubuláris reabszorpció. A fehérjéhez nem kötött, 70 kD vagy ennél kisebb molekulák filtrálódnak. A proximális kanyarulat csatornák a viszonylag erősen savas és bázikus gyógyszereket aktív szekrécióval ürítik (pl. penicillin). Tubuláris reabszorpcióval ismét visszakerül a keringésbe a gyógyszerek lipoidoldékony frakciója, az a frakció, amely a vizelet pH-ján nem ionizált formában van jelen. Savi karakterű vegyületekkel (pl. szalicilátok) történő mérgezésnél tehát a vizelet pH-jának növelése (lúgosítás) nátrium bikarbonáttal fokozza a szer ionizált frakciójának mennyiségét, így az kevésbé reabszorbeálódik. A mérgezés ilyen módon kezelhető.

Gyógyszerek ritkábban az epén át is ürülhetnek (biliáris kiválasztás). Így ürül az ösztradiol, az ampicillin, melyek végül a székletbe kerülve távoznak a szervezetből. A bélbaktériumok képesek lehidrolizálni a glukuronid, szulfát konjugátumokat egyes gyógyszerekről, így azok ismét felszívódnak a bélhámán át. Ezt a folyamatot enterohepatikus recirkulációnak nevezzük. Az amoxicillin

képes meggátolni az orális kontraceptívumok ösztrogén komponensének enterohepatikus recirkulációját, ezért a fogamzásgátlás hatástalanná válhat.

A gyógyszerek és mérgek kiválasztása némely esetben történhet a nyálba (Klion), verejtékbe (nehézfémek), kilélegzett levegőbe (halothan), anyatejbe. Mivel a magzat a gyógyszerek hatásaira érzékenyebb mint az anya, ezért a tejben megjelenő gyógyszernek toxikus hatása lehet (nyugtató-légzési elégtelenség).

### 1.3.5. Farmakokinetikai paraméterek, a gyógyszer adagjának beállítása

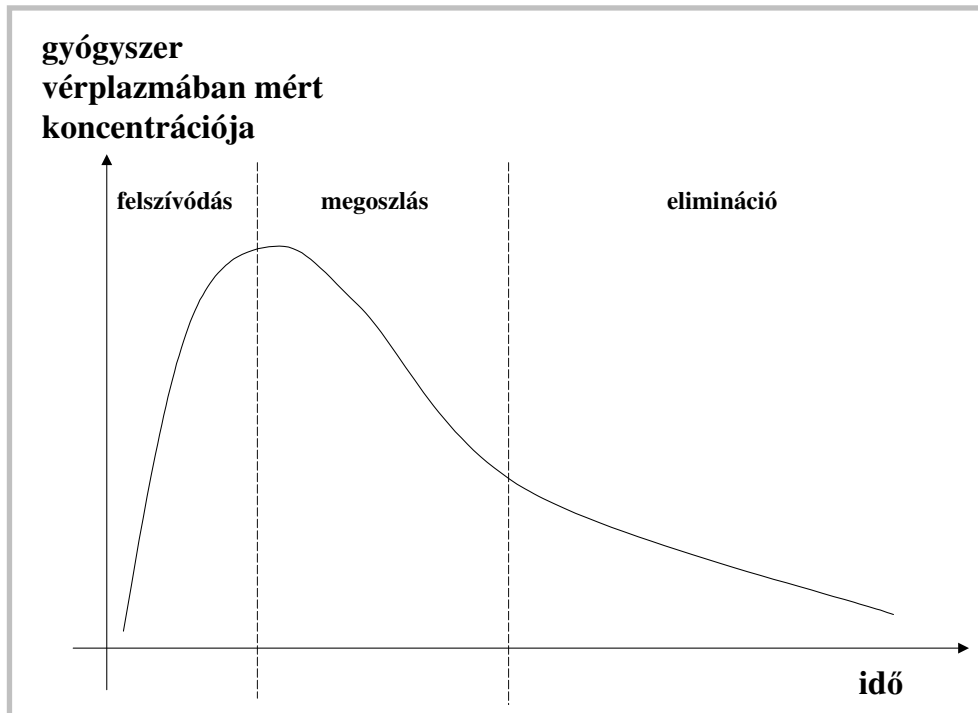
Egy gyógyszer beadását megelőzően előre fel kell tudnunk mérni, hogy egy beteg szervezetnek milyen reakciói lesznek egy bizonyos gyógyszeradagra. Legtöbbször nincs arra szükségünk, hogy kiszámoljuk minden alkalommal a legoptimálisabb gyógyszerdózist és a gyógyszer hatásának várható időtartamát. A kézikönyvekből ismert a gyógyszerek szokásos dózisa és a dózis adásának gyakorisága, ami a mindennapi gyakorlatban általában elegendő. Az egyedi reakcióképesség azonban ritkán extrém módon eltérhet a szokásostól (kor, genetikai eltérés, a gyógyszer nagyon kicsiny terápiás indexe miatt), és ezért néhány számszerűsíthető, ún. farmakokinetikai paraméterrel tisztában kell lennünk. Ezek: a felezési idő, a clearance, a biológiai hasznosíthatóság és a megoszlási tér. A megoszlási tér kiszámítását az 1.3.2.2. (Szöveti megoszlás) fejezetben már tárgyaltuk.

#### 1.3.5.1. A felezési idő

Egy gyógyszer felezési ideje ( $t_{1/2}$ ) az az időtartam (általában percben vagy órában kifejezve), amely idő alatt a gyógyszer plazmakoncentrációja a felére csökken. Ez a farmakokinetikai paraméter határozza meg, hogy ismételt gyógyszerzedések esetén a következő adagot mennyi idő múlva adjuk be. Arra a kérdésre ad választ, hogy pl. naponta egyszer vagy többször is kell adni a gyógyszerből ahhoz, hogy viszonylag egyenletes, terápiás vérszintet lehessen biztosítani. Így elkerülhető, hogy szubterápiás vagy épp ellenkezőleg, toxikus gyógyszer mennyiség legyen jelen a szervezetben.

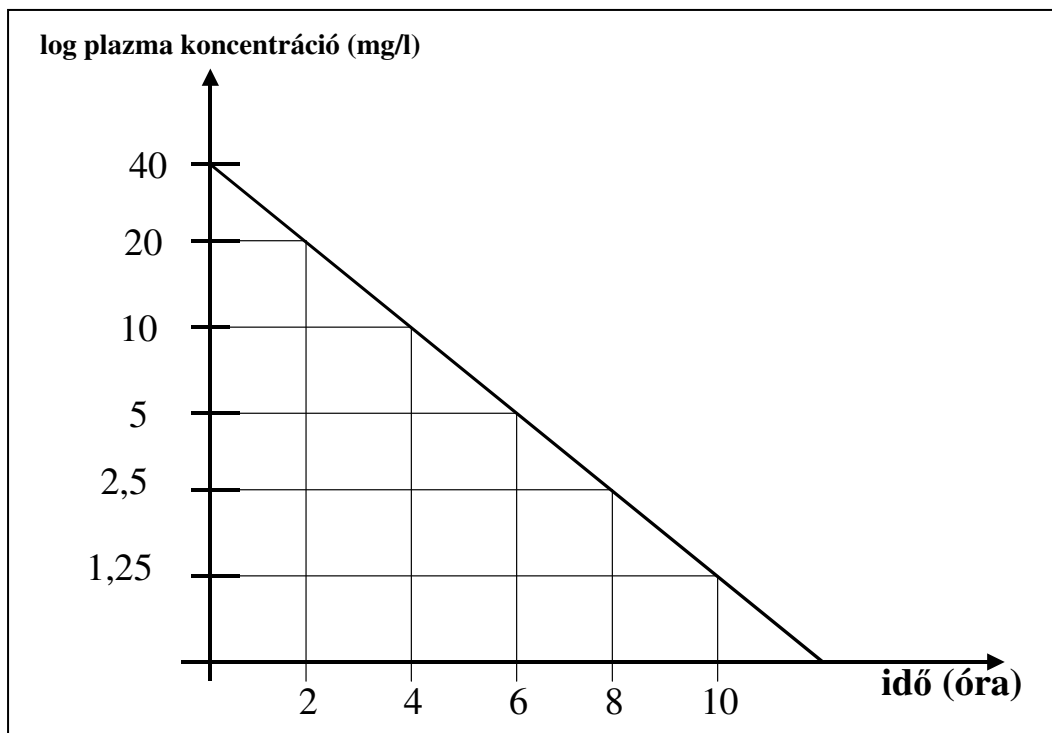
A gyógyszer eváziós, azaz eliminációs félidejét szoktuk a megadni, ami a gyógyszer megoszlását követően a szervezetből való kiürülésének sebességét mutatja. Az eliminációs fázis per os adott gyógyszer esetében jól látszik az idő-plazmakoncentráció görbén.





5. ábra. Per os adott gyógyszer plazmakoncentrációjának változása az idő függvényében. Az első szaggatott vonalig tart a felszívódás fázisa. A következő szaggatott vonalig a megoszlási fázis zajlik, ami a gyógyszer viszonylag gyors eltávozása a vérből a szövetek felé. Ezután az elimináció fázisa következik, azaz a gyógyszer kiürülése a szervezetből.

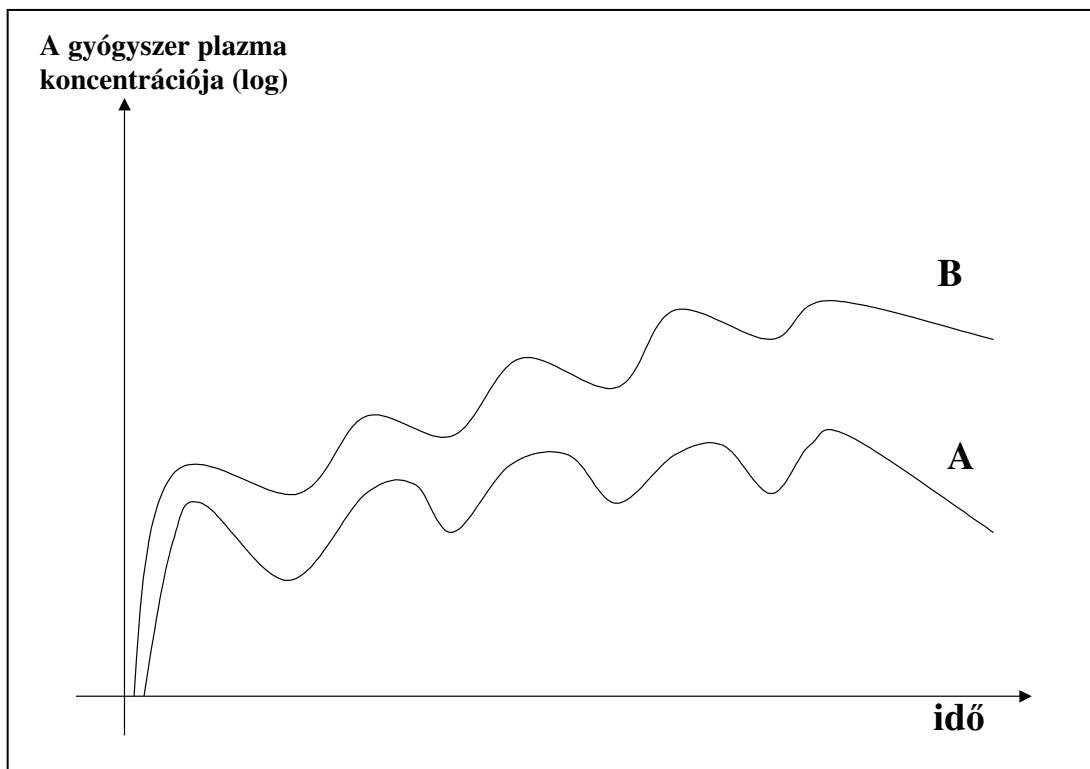
Az eliminációs fázis a görbe 3. exponenciális szakasza, melyet lineárisra alakíthatunk, ha az ordinátán a gyógyszer plazmakoncentrációját logaritmikus léptékben tüntetjük fel.



6. ábra. Az elimináció sebessége a  $t_{1/2}$  érték kiszámításával jellemezhető. Az ordináta logaritmikus ábrázolása mellett a  $t_{1/2}$  értéke könnyen leolvasható, időben állandó. A fenti példában a gyógyszer eliminációs felezési ideje 2 óra.

Két gyógyszer azonos időközönként történő adagolása esetén természetesen annak lesz nagyobb a plazmakoncentrációja, amelynek nagyobb a féleletideje. A 7. ábrán látható, hogy A gyógyszer 5. adagja utáni plazmakoncentrációk maximuma alig nő a 4. adag hasonló értéke fölé. Ezt úgy mondjuk, hogy a gyógyszer a vérplazmában elérte az egyensúlyi koncentrációt (steady-state koncentráció).

Ha egy gyógyszert ismételtén úgy adagolunk, hogy a következő adagot mindig a felezési idő elteltével adjuk, akkor : 1 adag után a steady state koncentráció 50%-a, 2 adag után 75%-a, a 3. után 88%-a, a 4. után 94%-a, az 5. után 97 %-a mérhető ki a vérplazmából. Fontos tudni, hogy ez a szabály a gyógyszeradag nagyságától független. A steady-state koncentráció nagysága viszont függ a dózistól. Gyakorlatilag tehát a terápiás vérszint eléréséhez  $5 t_{1/2}$  idő kell, amit hamarabb elérhetünk, ha gyakrabban adjuk a gyógyszert (7. Ábra, B), ekkor viszont könnyen a toxikus vérszinttartományba juthatunk.



7.ábra. Ugyanolyan időközönként történő adagolással A gyógyszer már az 5. adag után elérte a steady-state plazmakoncentrációt, B gyógyszer később fogja elérni, és nagyobb steady-state plazmakoncentráció értéken. Mi ennek az oka? A gyógyszert  $t_{1/2}$  időközönként adtuk, B gyógyszert rövidebb időközönként mint a  $t_{1/2}$  értéke. (FONTOS: B  $t_{1/2} >$  A  $t_{1/2}$ )

### 1.3.5.2. A clearance ('megtisztulás')

A clearance (Cl) azt a vértérfogatot (plazmatérfogatot) jelenti, amelyből a gyógyszer időegység alatt eltűnik.

Képlete:

$Cl = V_D \times K_{el}$ , ahol  $V_D$  a látszólagos megoszlási térfogat,  $K_{el}$  pedig az adott gyógyszer eliminációs konstansa.

Mivel a  $t_{1/2} = 0,693/K_{el}$ , ezért a fenti képletet behelyettesítve:

$$t_{1/2} = 0,693 \times V_D / Cl$$

Ha egy gyógyszer metabolizáció után a vesén át ürül, akkor a clearance a metabolikus ( $Cl_m$ ) és renális 'megtisztulás' ( $Cl_r$ ) összege.

### 1.3.5.3. A biológiai hasznosíthatóság ('bioavailability')

A biológiai hasznosíthatóság (F) azt fejezi ki, hogy a gyógyszer hányad része kerül be a szisztémás keringésbe. F értéke 1 intravénás injekciót követően, mert a szer 100%-a kerül be a szisztémás keringésbe.

Per os adagolást követően az F mindig kisebb mint 1, betegről betegre változik, mert a gyógyszer keringésbe jutása a lipoidoldékonyságon (farmakodinamikai tulajdonság) kívül még számos tényezőtől függ. A farmakokinetikai tényezők közül a májon át történő első átjutás ('first pass') a döntő akkor, ha a gyógyszer a májban nagymértékben metabolizálódik (pl. lidokain, nitroglicerín). A 'first pass' metabolizmus mértéke nitroglicerín esetében olyan nagy, hogy F értéke közel van a nullához, ezért a szer per os hatástalan. Mivel lipoidoldékonysága igen nagy, ezért sublingvális tabletták formájában gyorsan felszívódik a vena cava-n át a szisztémás keringésbe, elkerülve a portális keringést, tehát a májat.

Az F értékét kiszámíthatjuk a gyógyszer dózisából és a vérkeringésbe bejutott mennyiségből. F értéke a gyógyszer adagolási intervallumának kiszámításához szükséges.

adagolási intervallum =  $F \times \text{dózis} / Cl \times \text{a gyógyszer vérplazmakoncentrációja}$

#### 1.4. Gyógyszerek mellékhatásai

Bármely gyógyszer, amely terápiásan hatékony, mellékhatásokkal is rendelkezhet. A kórházi beutalások 5%-a valamely szer mellékhatásának köszönhető (ebből ~0.5 % halálos). A fogorvosi gyakorlatban a mellékhatások előfordulása kevésbé gyakori mint az általános orvosi prakszisban. Gyakran a fogorvos lehet az első észlelője egy mellékhatásnak; pl. ilyen a szájnyálkahártya ulcerációja agranulocitózis során. Másrészt –a fogászati kezelés részeként- a fogorvos felírhat olyan gyógyszert, amelyre a páciens mellékhatással reagál (antibiotikumok). Gyógyszerek, melyek a leggyakrabban okoznak mellékhatásokat: antikoagulánsok, antihipertenzív szerek, nem-szteroid gyulladásgátlók, digoxin, kortikoszteroidok, citotoxikus szerek.

A mellékhatások főleg újszülötteken és idősökön gyakoriak. Nők –úgy tűnik- gyakrabban reagálnak mellékhatással mint a férfiak (az ok nem ismert). Előzetes allergiás anamnézis mellett a beteg más gyógyszerekre is allergiás reakciót mutathat. Csökkent elimináció (máj vagy vese betegsége), genetikus eltérések, sőt, eltérő népcsoportok, emberfajták is predisponáltak gyógyszerek mellékhatásaira.

A mellékhatásoknak két fő típusa van: A és B típus. Amint azt az 1.2.3.3. fejezetben (Terápiás index) tárgyaltuk, a gyógyszer túladagolása súlyos mellékhatásokat ill. még súlyosabb, toxikus hatásokat okozhat (a legsúlyosabb a halál). Ezek A típusú reakciók, melyek a gyógyszer dózisának nagyságától függenek. A B típusú reakciók ritkábbak- ám gyakran súlyosabbak-, és jellemzőjük, hogy nem függenek a szerek dózisának nagyságától.

Az A típusú mellékhatások a gyógyszer ismert farmakodinamikai jellemzőiből kikövetkeztethetőek: pl. az antihisztaminok (H-1 receptor blokkolók) megelőzik illetve gyógyítják az allergiát. Nagy dózisaik viszont

nyugtató (szedatív) hatásúak, ami nemkívánatos mellékhatás lehet. A páciensek egy része (lásd 1.2.4. fejezet) már kis dózis antihisztaminra is szedált lesz. Nem csak farmakodinamikai jellegű, A típusú mellékhatások léteznek. A gyógyszerek előállításakor (formuláció) alkalmazott eltérő adalékanyagok, majd az alkalmazás során az ebből adódó farmakokinetikai variabilitás is okozhat dózistól függő, tehát A típusú mellékhatást.

Az A típusú mellékhatások nem teljesen váratlanok, mert leggyakrabban túladagolás következményei. A diagnózis azonban legtöbbször nehéz. Mivel a szerveink korlátozott módon válaszolnak a károsító hatásokra, a betegség és a gyógyszer indukálta mellékhatás között a különbség nem nyilvánvaló. A fogak elszíneződését okozhatják: klórhexidin (fertőtlenítő), vaskészítmények, tetraciklinek (antibiotikumok), fogamzásgátlók, fémek (réz, higany, ólom, ezüst). Gingiva hiperpláziát okozhat: ciklosporin (tumor kemoterápeutikum), kalcium csatorna blokkolók (antihipertenzív szerek), fenitoin (antiepileptikum).

A B típusú mellékhatásokat 'bizar' vagy idioszinkráziás reakcióknak is nevezik. Ezek a hatások nem következtethetők ki a gyógyszer ismert farmakológiai hatásaiból. Leggyakoribb az allergiás reakció, amely a szer második expozíciója során jelentkezik. Kevésbé gyakori, mikor a beteg valamely genetikai eltéréssel rendelkezik. Pl. a dapson (lepra elleni szer) hemolízist okozhat glukóz 6-foszfát dehidrogenáz deficiencia esetén. Ez a reakció típus –az allergiás reakcióval ellentétben– a gyógyszer első alkalmazása során bekövetkezhet.

A fogorvos számára a legsürgősebb kezelést a súlyos, akut allergiás reakció képezi: az anafilaxiás sokk. A klinikai kép kipirulással és a bőr erős viszketésével kezdődik, majd a broncho- és/vagy laryngospasmus miatt légzési nehézség támad. Ezt követi a súlyos vérnyomásesés, gyors, gyenge-gyakran tapinthatatlan- pulzus. Az állapot igen gyorsan fatális lehet, ha nem alkalmazunk adrenalin.

Az anafilaxiás sokk számos rutin beavatkozást igényel. A beteget vízszintes helyzetbe állított fogorvosi székbe vagy egyszerűen a padlóra fektetjük. Ha légzésdepresszió jelentkezik, akkor oxigént lélegeztetünk vagy szájból szájba levegőt fújunk. Utána 0.5 ml 1:1000 (1 mg/ml) adrenalin oldatot adunk szubkután vagy intramuszkuláris injekció formájában (SOHA NEM INTRAVÉNÁSAN!) Ezt követi 100 mg hidrokortizon intravénásan. További adrenalin adása válhat szükségessé 5 percenként, amíg a tünetek mérséklődése meg nem kezdődik. Maximálisan 1.5 ml adrenalin adható 15 perc alatt. Ez az az adag, ami biztonsággal, mellékhatástól mentesen még alkalmazható. Ismételten hangsúlyozni kell, hogy az adrenalin nem kerülhet a véráramba (fecskendő dugattyúját visszahúzni!), mivel fatális kamrafibrilláció alakulhat ki, ha vénába jut a szer.

## 1.5 Gyógyszerek közötti interakciók

Egy gyógyszer megváltoztathatja a farmakodinamikai vagy farmakokinetikai tulajdonságát egy másik gyógyszernek, ha együtt adják a betegnek. Farmakodinamikai interakció lehet szinergizmus vagy antagonizmus a gyógyszer receptorán vagy effektor rendszerén. Farmakokinetikai interakció történhet az abszorpció, disztribúció, biotranszformáció vagy exkréció szintjén.

### Farmakodinamikai:

A szinergizmus lehet additív pl. két analgetikum között vagy egy aminoglikozid antibiotikum és egy nem depolarizáló izomrelaxáns között. A szinergizmus potencírozó jellegű, mikor két gyógyszer együttes hatása nagyobb mint az egyes hatások összege. Ilyen pl. a digoxin (szívelégtelenség gyógyszere) és a glukokortikoidok (plazma kálium csökken) kombinációja vagy egy antikoaguláns együtt adása acetilszalicilsavval (vérzési idő nő).

Az antagonizmust (kompetitív és nem kompetitív) az 1.2.3.2. fejezetben tárgyaltuk. A funkcionális antagonizmus is ide tartozik, amikor is két gyógyszer ellentétes hatást vált ki, de nem ugyanazon a receptoron. Pl. Szimpatomimetikum és paraszimpatomimetikum a szívfrekvencián vagy a digoxin és a kálium spóroló diuretikumok a szérum kálium szintjén.

### Farmakokinetikai :

Interakció a felszívódás (abszorpció) szintjén bekövetkezhet úgy, hogy a beteg csak egy gyógyszert vesz be, ami táplálékkal léphet kölcsönhatásba. Az étel fokozhatja a felszívódást (pl. a beta-blokkoló metoprolol vagy a diuretikus spironolakton), vagy csökkentheti azt (pl. az ACE-gátló kaptopril vagy az antidiabetikum glibenklamid). A gyomornedv pH-ja szintén befolyásolja az abszorpciót (pl. antacidumok gátolják a savi karakterű gyógyszerek felszívódását). Két gyógyszer nem felszívódó komplexet alkothat (pl. a lipidcsökkentő kolesztiramin acetilszalicilsavval).

A megoszlás (disztribúció) szintjén gyakran előfordul a plazma proteinekhez erősen kötődő gyógyszerekkel. Egy szer leszoríthat egy másikat a fehérje kötésből (pl. a kemoterápiás szulfonamid az antikoaguláns Syncumart, az antiepileptikus fenitoin a tumor kemoterápeutikum methotrexatot).

A metabolizmus (biotranszformáció) szintjén bekövetkező gyógyszer interakciókat az 1.3.3.3. fejezetben tárgyaltuk.

A kiürülés (exkréció) során két gyógyszer leggyakrabban a tubuláris szekrécióért verseng (pl. a penicillin a szalicilátokkal, a dopamin a neuromuszkuláris gátló neosztigminnel). A vizelet pH-jának csökkenése fokozza a bázikus (pl. a pszichostimuláns amfetaminét vagy a morfinét) és csökkenti a savas karakterű gyógyszerek kiürülését (pl. a hipnotikus barbiturátokét vagy a szalicilátokét