

# GYÓGYSZERÉSZET

LXVII. évfolyam

A Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság lapja

## Állati eredetű gyógyszerek



**Kínai aranyhórcsög**

**2023/7.**

Rekombináns fehérjék  
mint gyógyszerek

Gyógyszerek forgalomból  
történő kivonása

Az antibiotikum-  
felhasználás kórházi-  
klinikai gyakorlata

Transzdermalis tapaszok  
lehetőségei

Beszámoló az LVIII.  
Rozsnyay Mátyás  
Emlékversenyéről

Legnagyobb forgalmú  
gyógyszerek 2022

Aktualitások a prosztatárák  
szűréséről



# GYÓGYSZERÉSZET

A Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság lapja

2023/7.

GYÓGYSZERÉSZET LXVII. ÉVFOLYAM  
GYÓGAI 67: 337–392  
ISSN 0017-6036

Kiadja

Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság  
1085 Budapest, Gyulai Pál u. 16.

A szakfolyóirat megjelenését gondozza

szerepel a

a LifeTime Media Kft. egészségügyi divíziója

Felolvasó kiadó

Prof. dr. Székő Éva

Szerkesztőség

1085 Budapest, Gyulai Pál u. 16.  
telefon: 483-1466  
e-mail: szerkesztoseg@mgyt.hu  
honlap: www.mgyt.hu

Főszerkesztő

Dr. Laszlovszky István

Felolvasó szerkesztő

Dr. Varga László

Szerkesztők

Dr. Bódis Áttila  
Dr. Horváth Zoltán  
Dr. Süle András  
Dr. Tólessy István  
Dr. Vajda Péter

Olvasószerkesztő

Kulcsár Gabriella

Szerkesztőbizottság

Dr. Árnósné Tünde, dr. Biczó Ágnes,  
dr. Csapár Dezső, dr. Dérmuth Balázs,  
dr. Lengyel Mikéna, dr. Marosi Anikó,  
dr. Minorics Renáta, dr. Szakanyó Gerő,  
dr. Takács Gábor, dr. Újhelyi Zoltán,  
dr. Vida Róbert, dr. Viola Réka

Tördelőszerkesztő

Oláh Csaba

## TARTALOM

### Továbbképző közlemények

- Duda Ernő:** Rekombináns fehérjék mint gyógyszerek ..... 339
- Herczeg Diána Ildikó:** Gyógyszerek forgalomból történő kivonása vagy forgalmazásfelfüggesztése magyarországi gyakorlatának elemzése ..... 346
- Hotzi Judit, Buchholz Gyula:** Az antibiotikum-felhasználás kórházi-klinikai gyakorlata egy hazai kérdőíves felmérés tükrében ..... 357

### BrAIN Pályázat

- Kocsis Máté:** Transzdermalis tapaszok lehetőségei jelenleg és a jövőben ..... 362

### Aktuális oldalak

- Varga László:** Legnagyobb forgalmú gyógyszerek 2022 ..... 369
- Beszámoló az LVIII. Rózsnay Mátyás Emlékversenyről ..... 372

### Praxis

- Varga László:** Aktualitások a prosztaták szűréséről ..... 375
- Szatmári Péter:** Gyógyszerszint-monitorozás a hatékonyabb terápiaért ..... 382

### Hírek

- ..... 385



#### Állati eredetű gyógyszerek: Kínai aranyhörcsög

A kínai aranyhörcsög (*Cricetus barabensis griseus*) rágcsáló teste általában 8–13 cm, farka 2–3 cm hosszú. Gyógyászati szempontból annak van jelentősége, hogy a kínai hörcsög ovarium (*Chinese hamster ovary, CHO*) sejtvonalon, rekombináns DNS-technológiával állítanak elő monoklonális antitesteket (monoclonal antibody, mAb), amelyek hatóanyagai a mai biológiai terápiás készítményeknek. A monoklonális antitestek olyan specifikus ellenanyagok, amelyeket egyetlen fehérje, az antigén ellen termel egy klónozott sejtvonalon. Miután az antitest szerkezetileg egységes (monoklonális), így egy bizonyos antigén, egyetlen bizonyos epitópjához kötődik. Ilyen mAb hatóanyag például a bevacizumab, brentuximab, dupilumab, tocilizumab, trastuzumab is, és még számos más hatóanyaggal folytathatnánk a felsorolást. (Forrás: 123rf.com)

Belfizetés, szerzői útmutató: [www.mgyt.hu](http://www.mgyt.hu) Előfizetési díj: egész évre 32 400 Ft + 5% áfa; egy példány ára: 2700 Ft + 5% áfa.

A kéziratok és mellékleteinek átvételét vagy visszaküldését nem vállaljuk. A Gyógyszerészetben megjelent közlemények (illetve részletek) másodközléséhez a Gyógyszerészeti Szervezetnek előzetes hozzájárulása szükséges.

A Gyógyszerészetben megjelent híradások, beszámolók átvétele a forrás megjelölésével lehetséges.

A lapban megjelenő információk egészségügyi szakembereknek szólnak, a tudomány aktuális állását igyekeznek tükrözni, és nem helyettesítik az orvossal, gyógyszerésszel történő konzultációt. Terápiás és gyógyszeralkalmazási kérdésekben a vonatkozó eljárásrendi és az alkalmazási előírásban foglaltak a mérvadók. Nyomdai kivételzés: Pauer Nyomda Kft., felelős a nyomda vezetője.

Hirdetési felvétel: [hirdetes.gyogyszereszet@gmail.com](mailto:hirdetes.gyogyszereszet@gmail.com); tel.: +36-31) 780-3423

Előfizetésben közzesíti a Magyar Posta Zrt. (1900 Budapest). Közbeszélgetéssel kapcsolatos információk: (06-1) 767-8262.



Szatmári Péter

# Gyógyszerszint-monitorozás a hatékonyabb terápiaért

A terápiás gyógyszerszint-monitorozás (therapeutic drug monitoring, TDM) egy klinikai laboratóriumi gyakorlat, mely során a betegben az adott gyógyszer koncentrációját mérik meghatározott időközönként, ezzel biztosítva a megfelelő dózisbeállítást. Az individuális különbségek miatt a gyógyszerek farmakológiai és farmakokinetikai profija eltérhet még azonos dózisok esetében is, emiatt a szűk terápiás tartományú gyógyszerek kiemelt figyelmet igényelnek. A TDM célja, hogy optimalizálja az adagolási rendet, elkerülve az alú- vagy túladagolásokat és hozzájáruljon a személyre szabott, hatékony és biztonságos gyógyszeres terápiahoz.

**Kulcsszavak:** terápiás gyógyszerszint-monitorozás, farmakokinetika, gyógyszer-koncentráció

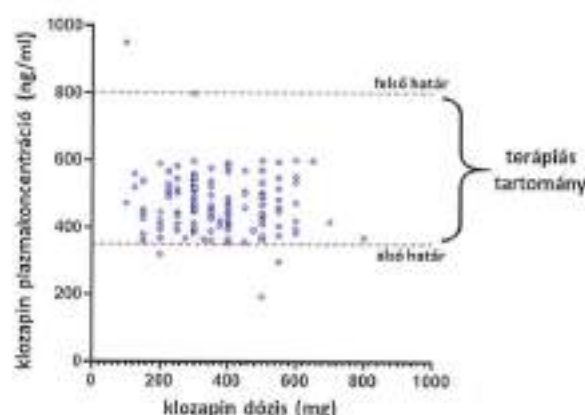
## BEVEZETŐ

A klinikusok rutinszerűen mérnek fiziológiai paramétereket a terápiás válaszok függvényében, melyek magukba foglalják a lipidkoncentráció, vércukorszint, vérnyomás vagy véralvadási értékek meghatározását, azonban számos gyógyszer esetében ezen módszerekkel nem lehet megfelelő hatást meghatározni [1]. A gyógyszerek egy részére a széles terápiás tartomány jellemző és a különböző gyógyszercegek is az ezen típusú hatóanyagok fejlesztését helyezik előtérbe. Azért, mert ennek köszönhetően olyan adagolást lehet beállítani, amely a betegek nagy részénél kiváltja a terápiás hatást még az interindividuais különbségek ellenére is. Ez a gyakorlatban azt jelenti, hogy a terápiás tartomány felső határának közelében határozzák meg a dózist, amelynek köszönhetően a betegek nagyobb adagokat kapnak, mint amennyire sokaknak szüksége lehet. Ezen érték még bőven a terápiás tartományon belül mozog, ezért a tolerálhatóság is kielégítő, azonban ez a szűk terápiás ablakú gyógyszerek esetében nem, vagy csak nehezen kivitelezhető [2]. Ha egy gyógyszer adott dózisa minden betegben ugyanazt a plazmakoncentrációt érné el, akkor nem lenne szükség gyógyszerszint-meghatározásra. Azonban az emberek között igen nagy egyéni különbségek vannak a különböző farmakokinetikai folyamatokban (abszorpció, megoszlás, metabolizmus, elimináció), így a plazmakoncentrációk is változnak (1. ábra). Ezenkívül a gyógyszerek fórmu-

## Therapeutic drug monitoring for the more effective therapy

Therapeutic drug monitoring (TDM) is a clinical laboratory practice of determine drug concentration at designated intervals to reach the appropriate dosage setting. Individual variability of patients can affect the pharmacology and pharmacokinetic profile of drugs even at same dose, therefore narrow therapeutic index drugs need special attention. The aim of TDM is to optimize individual dosage regimens avoid under- or overdosing and contribute the personalized, effective and safe pharmacotherapy.

**Keywords:** therapeutic drug monitoring, pharmacokinetic, drug concentration



1. ábra Individuális különbségek a klozapin plazmakoncentrációjában ugyanazon dózisok beadása után [3]

lációja, a betegek genetikai háttere és egészségi állapota, a környezeti hatások, az alapbetegségek vagy a gyógyszerkölcsönhatások is befolyásolják ezen folyamatokat. Többek között ezek miatt ütközik kihívásokba a kívánt gyógyszer-koncentráció megfelelő szinten tartása, ezért válik szükségessé az egyéni dózisbeállítás és monitorozás [1, 3].

## TERÁPIÁS GYÓGYSZERSZINT-MONITOROZÁS

A terápiás gyógyszerszint-monitorozás (therapeutic drug monitoring, TDM) jellemzően a gyógyszerszintek vérben, plazmában vagy különböző biológiai folyadékokban történő méréséből, valamint klinikai és farmakológiai értelmezésből áll, de a gyógyszeraktivitáshoz kapcsolódó endogén vegyületek meghatározására



Szatmári Péter 2022 júliusában szerzett gyógyszerészdoktor diplomát a Szegedi Tudományegyetem Gyógyszerésztudományi Karán. Jelenleg doktorendiszként vesz részt a kor Gyógyszerhatászati és Biopharmáciai Intézet munkájában. Kutatási témakörében placentáris ABC transzporterekkel foglalkozik.

is használható. Tulajdonképpen egy biológiai közegben végzett gyógyszeranalitikai vizsgálatról beszélünk, melynek célja a hatásos, de még nem toxikus gyógyszer-szint állandó értéken tartása a terápia során [4].

Az 1960-as években terjedt el egy új szemlélet a klinikai gyakorlatban, mely során a különböző farmakokinetikai elméleteket összekapcsolták matematikai modellekkel, majd az 1970-es évek elejére létrejött a klinikai farmakokinetika, mint diszciplína. Az ezt követő években az első gyógyszer-szint-monitorozások a váratlan eseményekre összpontosítottak.

Megállapították, hogy ha képesek kialakítani megfelelő gyógyszer-szinteket a betegekben, akkor a különböző váratlan események előfordulása is csökkenhet [1]. Ezen felismeréseknek és a fejlődő analitikai technológiáknak köszönhetően, széles körben elfogadott lett az egészségügyi szakemberek körében és a klinikai gyakorlatban is előtérbe került [5].

A TDM alapja a beadott dózis és a biológiai minta gyógyszer-koncentrációjának meghatározható kapcsolata. Kutatások során felismerték, hogy a gyógyszer testnedvekben mért koncentrációja összefüggésbe hozható a farmakológiai aktivitással, emiatt a koncentráció alapú megközelítés megfelelőbb, mint a dózis alapú és előnyösebb is mind a hatékonyság, mind a toxicitás mérésére. Azonban a TDM megbízhatósága erősen függ az adott analitikai módszer szenzitivitásától és specifitásától [1, 4, 6].

Ahhoz, hogy a TDM megfelelően működjön és hogy pontos és megfelelő gyógyszer-koncentrációt határozzanak meg a betegben, több tudományterület együttműködésére van szükség. Ezt a szemléletet egy

multidiszciplináris csapat tudja biztosítani, melynek tagja többek között az orvos, a gyógyszerész, az ápoló és a kutató. A tudományterületek és a vizsgálatot elvégző csapat mellett a megfelelő időpontban történő mintavétel és az alkalmazott analitikai módszerek is kiemelt fontosságúak. Jelenleg a klinikumban többféle módszert alkalmaznak a gyógyszer-szint-monitorozáshoz, melyek közül a legjelentősebbek a kromatográfiás (HPLC, LC-MS, GC) és az immunoassay (EMIT, ELISA, FPIA) módszerek. Manapság az immunoassay eljárások elterjedtebbek, mivel egyszerűbb a használatuk, gyorsabbak, nem igényelnek bonyolult mintaelőkészítést és olcsóbbak is, mint a folyadék-kromatográfiás technológiák [1, 7].

### MIKOR INDOKOLT A TDM?

A gyógyszer-szint-monitorozásnak több oka is lehet. Amikor elkezdünk egy terápiát, előnyös lehet a gyógyszer plazmakoncentrációjának megmérése, így személyre szabottan beállítható a megfelelő dózis. Ezen irányelv alkalmazható bármely gyógyszerre, de főként a szűk terápiás tartományú gyógyszerek esetében jelentős, mint például a fenitoin, teofilin, tobramicin, digoxin, ciklosporin vagy a vorikonazol (I. táblázat) [8, 10]. Az egyik leggyakoribb eset, amikor az adott hatóanyag hatékonyságát és megfelelőségét kívánják követni időben, ugyanis ezzel biztosítják, hogy a gyógyszer koncentrációja a megfelelő tartományba essen és így a megfelelő terápiás hatást fejtsse ki elkerülve az aluldozozást és ezáltal a terápia hatástalanságát vagy a túladagolást, ami a toxikus mellékhatások kialakulását eredményezheti. Felmerülhetnek gyógyszer kölcsönhatások is a terápia során, ilyen esetben az elkerülésük vagy kimutatásuk miatt lehet szükség a TDM-re, de bizonyos terápiák leállítása előtt is fontos lehet a plazmakoncentráció meghatározása, valamint a beteg együttműködési hajlandósága is megállapítható [1].

Amennyiben az adagolási rendet meg kell változtat-

I. táblázat Néhány gyakran monitorozott hatóanyag [3, 8, 9, 10, 11]

Terápiás csoport	Hatóanyagok
antiasztmatikum	teofilin
antibiotikumok	amikacin, gentamicin, tobramicin, vankomicin
antidepresszánsok	lítium, imipramin, amitriptilin, fluoxetin
antiepileptikumok	fenitoin, fenobarbitál, karbamazepin, lamotrigin
antimikotikumok	vorikonazol, pozakonazol
antipszichotikumok	klozapin, olanzapin, kvetiapin, szulpirid
immunszuppresszánsok	ciklosporin, szirolimusz, takrolimusz
szívgyógyszerek	digoxin, lidokain, kinidin
monoklonális antitestek	rituximab, infliximab, adalimumab

ni a terápia folyamán – például máj- vagy veseelégtelenség során –, a plazmakoncentráció mérése indokolt lehet. Gyenge klinikai válasz mellett következtetni lehet az alulkezelésre, míg jelentősebb mellékhatások esetén a túladagolásra, de akár kábítószer-használatra is. Amennyiben profilaktikus terápiát alkalmazunk, ott nem lehet monitorozni a terápiás választ. Számos gyógyszernek – mint például a fenitoinnak – van klinikai hatása toxikus dózisban, így nem szükséges a plazmakoncentrációt megmérni a diagnózishoz, viszont a későbbi dózisbeállításához segítséget nyújthat. Azonban vannak olyan gyógyszerek, mint a digoxin, melyeket össze lehet téveszteni más hatásokkal is (digoxinmérgezés olyan lehet, mint valamilyen szívbetegség), így ilyen esetekben a plazmakoncentráció megmérése előnyös lehet a helyes következtetések levonásához. Amennyiben gyógyszerkölcsönhatás fordul elő a betegben – például diuretikumot adunk szűk terápiás tartományú hatóanyaggal – a plazmakoncentráció mérése segítségével módosíthatjuk az előzetes dózisokat [1]. Gyógyszer-rezisztens betegség esetén szintén praktikus lehet a TDM alkalmazása, mivel a korai beavatkozás kizárhatja a további gyógyszer-rezisztencia kialakulását [12].

### A GYÓGYSZERSZINT-MONITOROZÁS JELENTŐSÉGE

Kutatások kimutatták, hogy a dózis beállítása a plazmakoncentrációk alapján csökkentette a különböző toxikus események előfordulását. A gyógyszer-szint-monitorozással azonosíthatók az individuális farmakokinetikai variabilitások, melyek ismeretében beállítható az egyéni adagolási rend [12]. A terápiás gyógyszer-szint-monitorozással folyamatosan információt lehet biztosítani a gyógyszer szintjéről a keringésben. Az orvos nyomon követheti a gyógyszer koncentrációját a betegben a terápia során, így elérheti a maximális terápiás hatást, illetve minimalizálhatja a toxicitás rizikóját, ezzel hozzájárulva az egyén személyre szabott gyógyszeres terápiájához [1]. A TDM alkalmazásával a beteg gyógyulása felgyorsulhat, így az egészségügyi ellátórendszerben kevesebb időt kell eltöltenie és ezzel együtt a gyógyszeres kezelés időtartama is lerövidülhet, így mind a gyógyszerfelhasználás, mind a költségek mértéke csökkenhet. Ez különösen igaz olyan ese-

tekben, amikor az alacsony gyógyszer-expozíció életveszélyes az alulkezelés miatt, ami nem fog megfelelő klinikai választ kiváltani (szervtranszplantáció után alacsony dózisu immunszuppresszáns mellett kilökődik a szerv), míg a magas gyógyszer-expozíció toxicitást eredményez [10].

### ÖSSZEFOGLALÁS

A terápiás gyógyszer-szint-monitorozás jelenleg is a szerves részét képezi a klinikai gyakorlatnak, főként a szűk terápiás tartományú gyógyszerek esetében. Jellemzően vérből, plazmából vagy különböző folyékony halmazállapotú biológiai mintákból határozzák meg a páciens gyógyszer-koncentrációját, melynek ismeretében a klinikusok be tudják állítani az egyéni adagolási rendet. Így csökkenthetőek a nemvárt mellékhatások és növelhető a terápia hatékonysága, ami elősegíti a személyre szabott terápia tervezését és felépítését.

### Irodalom

1. Ju Seop Kang, Min Ho Lee, Overview of therapeutic drug monitoring, *Korean J. Intern. Med.* 2009 Mar;24(1):1-10. doi: 10.3904/kjim.2009.24.1.1. – 2. Richard W. Peck, Precision Dosing: An Industry Perspective, *Clin. Pharmacol. Ther.* 2021 Jan; 109(1): 47–50. doi: 10.1002/cpt.2064. – 3. Kenneth H. Williams et al. Combining Therapeutic Drug Monitoring and Pharmacokinetic Modeling Deconvolutes Physiological and Environmental Sources of Variability in Clozapine Exposure, *Pharmaceutics* 2021 Dec; 27,14(1):47. doi: 10.3390/pharmaceutics1401047. – 4. Filippo Perruzio et al. Current Status of Therapeutic Drug Monitoring in Mental Health Treatment: A Review, *Pharmaceutics* 2022 Dec; 14,12:2674. doi: 10.3390/pharmaceutics14122674. – 5. Linan Zeng et al. The guideline for therapeutic drug monitoring guidelines development, *J. Evid. Based. Med.* 2022 Sep;15(3):272-283. doi: 10.1111/jebm.12486. – 6. H. Ceren Ates et al. On-Site Therapeutic Drug Monitoring, *Trends Biotechnol.* 2020 Nov;38(11):1262-1277. doi: 10.1016/j.tbiotech.2020.03.001. – 7. Ibrahim A. Darwish, Immunoassay Methods and their Applications in Pharmaceutical Analysis: Basic Methodology and Recent Advances, *Int. J. Biomed. Sci.* 2006 Sep; 2(3): 217–235. – 8. Robert Ranagan et al. Therapeutic drug monitoring (TDM), *CPD Bulletin Clinical Biochemistry* 2008 9(1):3-21. – 9. Kably Benjamin, Antifungal Drugs TDM: Trends and Update, *Therapeutic Drug Monitoring* 44(1):p. 166-197, February 2022. doi: 10.1097/FTD.0000000000000952. – 10. J. Smith et al. Voriconazole Therapeutic Drug Monitoring, *Antimicrob. Agents Chemother.* 2006 Apr; 50(4): 1570–1572. doi: 10.1128/AAC.50.4.1570-1572.2006. – 11. Chiyo K. Inamura, Therapeutic drug monitoring of monoclonal antibodies: Applicability based on their pharmacokinetic properties, *Drug Metab. Pharm.* (34) 2019, pp. 14–18, <https://doi.org/10.1016/j.dmpk.2018.11.003>. – 12. Charles A. Peloquin, Therapeutic drug monitoring in the treatment of tuberculosis, *Drugs* 2002;62(15):2169–83. doi: 10.2165/00003495-200262150-00001.

Szegedi Tudományegyetem, Gyógyszerésztudományi Kar, Gyógyszerhatástani és Biofarmáciai Intézet  
5516 Körösladány, Arany János u. 18.  
szapeti40@gmail.com