

Neurotoxikológia III.



A gyógyszerkutatás toxikológiai vonatkozásai



Mi a gyógyszer?

- emberi vagy állati szervezettel molekuláris kölcsönhatásba lépő, betegség gyógyítására vagy tüneteinek enyhítésére vagy annak megelőzésére szolgáló vegyület vagy készítmény
- farmakológia = gyógyszertan
- európai gyógyszerkönyvben 769 hatóanyag entitás
- Magyarországon az OGYÉI (Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet) engedélyezi, tartja nyilván a gyógyszereket (2015. előtt OGYI)





AGE 0-4
AMOXICILIN

4-12
RITALIN

12-18
APPETITE
SUPPRESSANTS

18-24
NO-DOZ

24-38
PROZAC

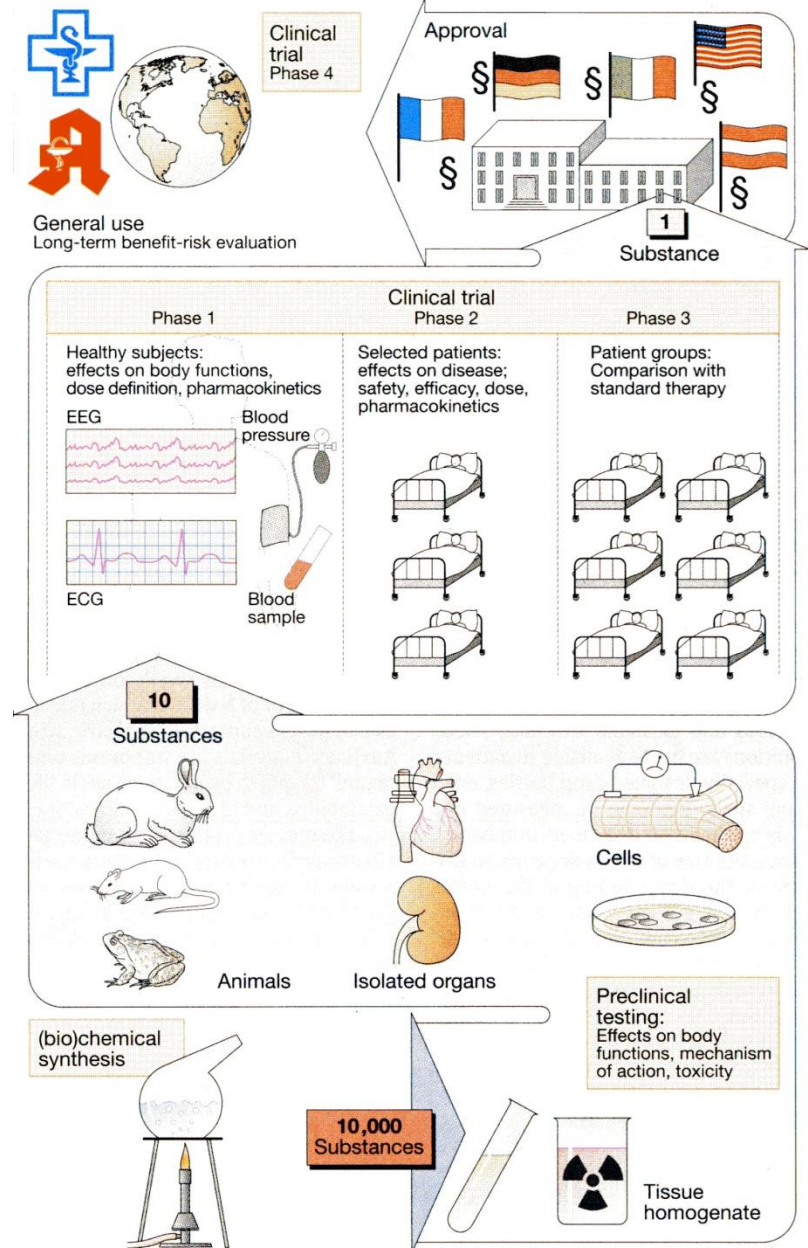
38-65
VIAGRA

65 —
EVERYTHING
ELSE



Gyógyszerfejlesztés lépései

1. a molekula felfedezése, azonosítása
2. preklinikai vizsgálatok (*in vitro* és *in vivo* toxikológiai és farmakológiai állatkísérletes illetve humán sejt/szövetkultúra modellek)
3. Klinikai vizsgálatok (humán fázis I-II-III vizsgálatok)
4. törzskönyvi benyújtás és elbírálás
5. fázis IV és poszt-marketing (PMS) vizsgálatok



Preklinikai vizsgálatok

Toxicológiai tesztek: ártalmatlanság bizonyítása, mérgező hatás kizárása

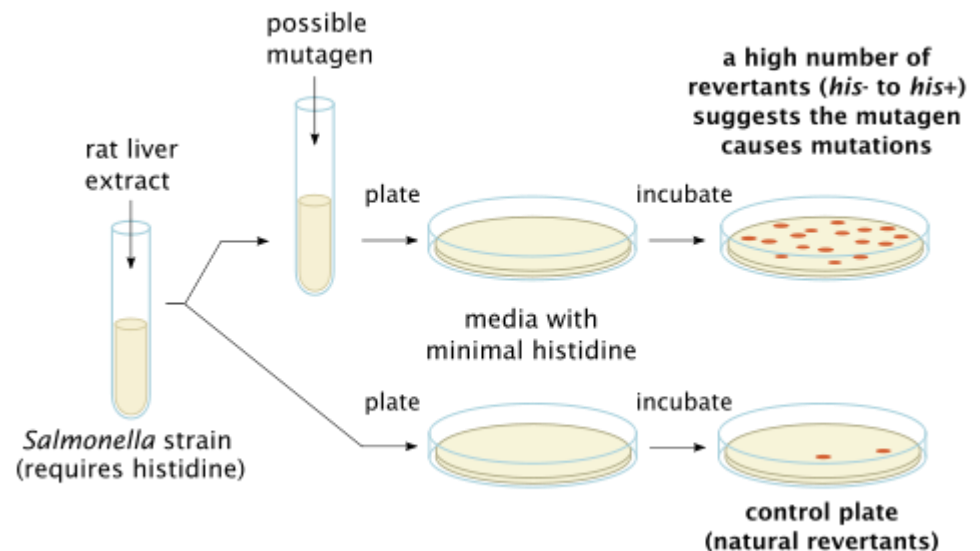
Farmakológiai tesztek: hatásosság bizonyítása

In vitro

- Biokémiai tesztek pl. célmolekulához kötődés
- Sejtenyészeteken végzett tesztek pl. mutagén hatás (Ames-teszt), sejtpusztulás...
- Izolált szerveken végzett tesztek

In vivo (állatkísérletek)

- Toxicológia: akut, krónikus mérgező hatások
Karcinogén hatás
Teratogén hatás
- Farmakológia: hatásosság vizsgálata betegség-modelleken, viselkedési tesztekben...



Klinikai humán vizsgálatok

Fázis I.

kisszámú, egészséges önkéntes, ált. férfiak (20-40 ember)

cél: viszonylagos ártalmatlanság bizonyítása

dózis: legérzékenyebb faj hatásos dózisának 50-ed része

Fázis II.

szelektált (jó vese- és májműködés), kis számú beteg (100 fő)

Cél: hatáserősség és farmakológia hatásprofil, napi adagolás beállítása

Fázis III.

multicentrikus vizsgálat (5-8 ezer beteg), vak és dupla-vak vizsgálatok

cél: jól kontrollált hatás és mellékhatás vizsgálata

Fázis IV.

piaci használat során felmerülő tapasztalatok

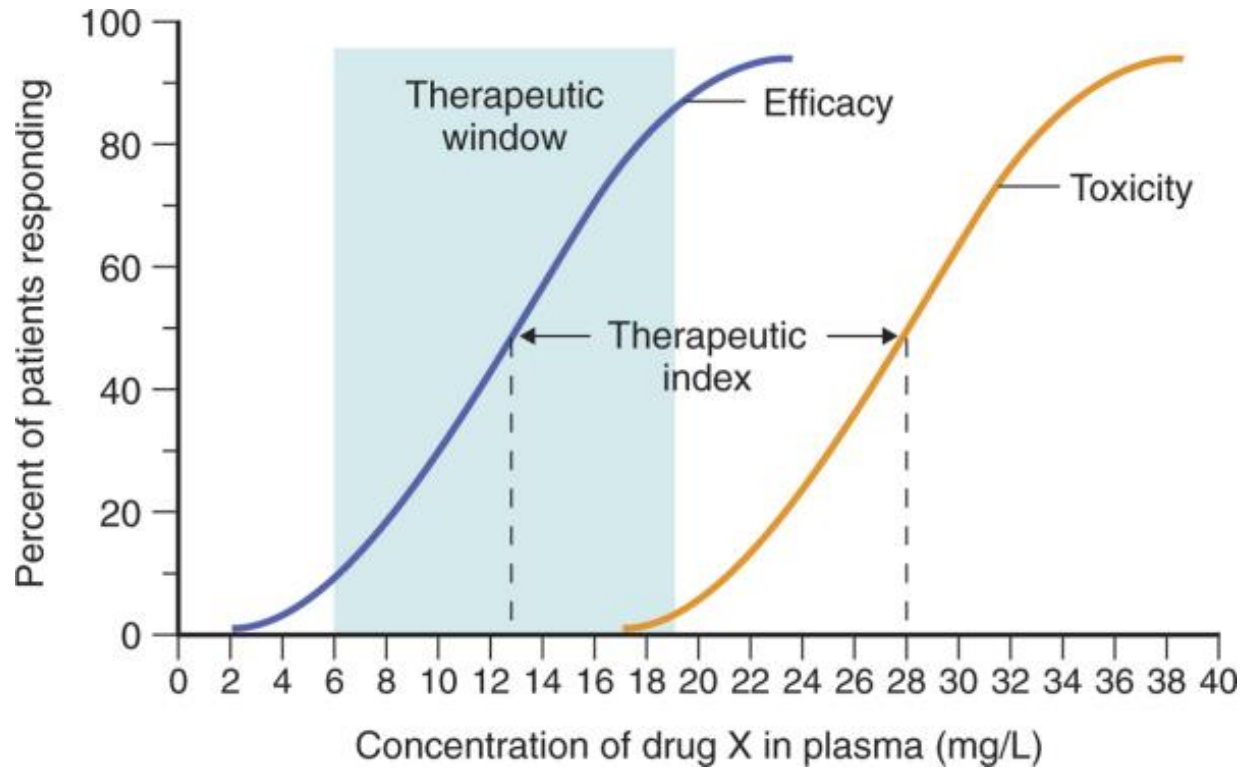
gyógyszerhatás és mellékhatás monitorozása

Farmakológia és toxikológia

“A dózis teszi a mérget.” (Paracelsus)



Gilbert, 2005

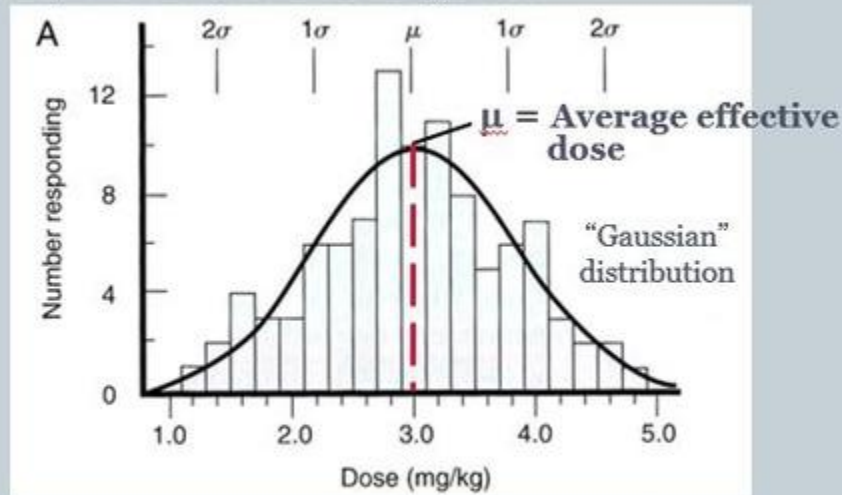


Kvantált vs. kumulatív dózis-hatás görbe

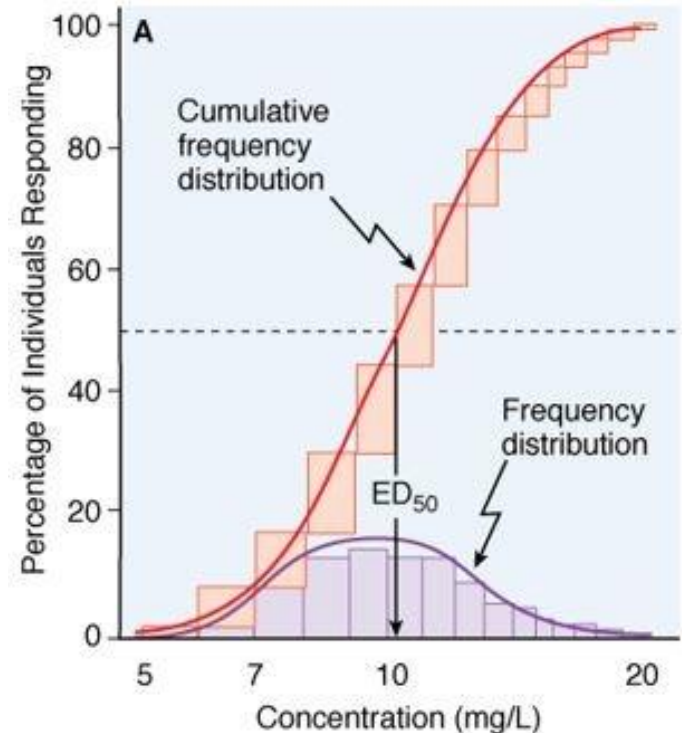
A gyógyszerre való érzékenységben / válaszkészségben egyedi különbségek vannak, normál eloszlás.

Egyénre szabott gyógyszeradagolás, plazmakoncentráció monitorozásának igénye.

Frequency distribution curve of drug doses



Determine the minimum dose required to produce a specified effect for each member of the population



Source: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC: Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th Edition: www.accessmedicine.com
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

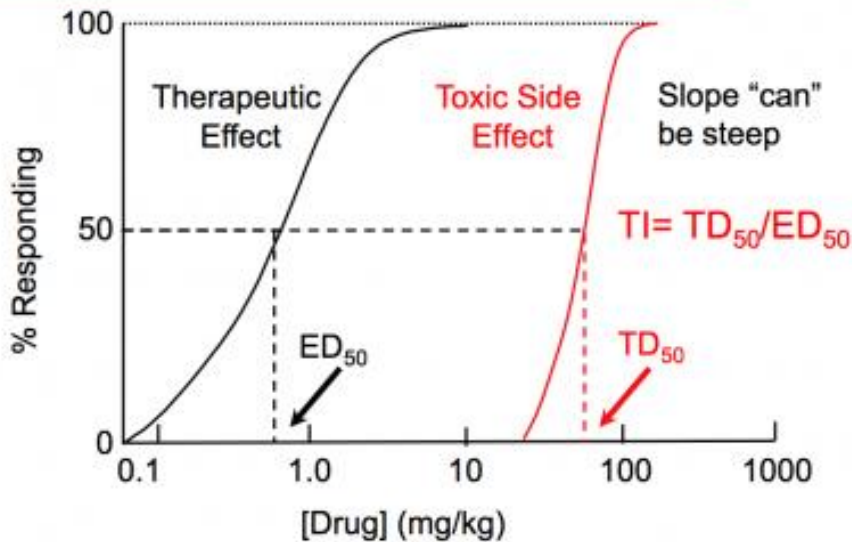
Farmakológia és toxikológia

Kívánt hatás elmaradása és mellékhatások megjelenése egyaránt probléma!

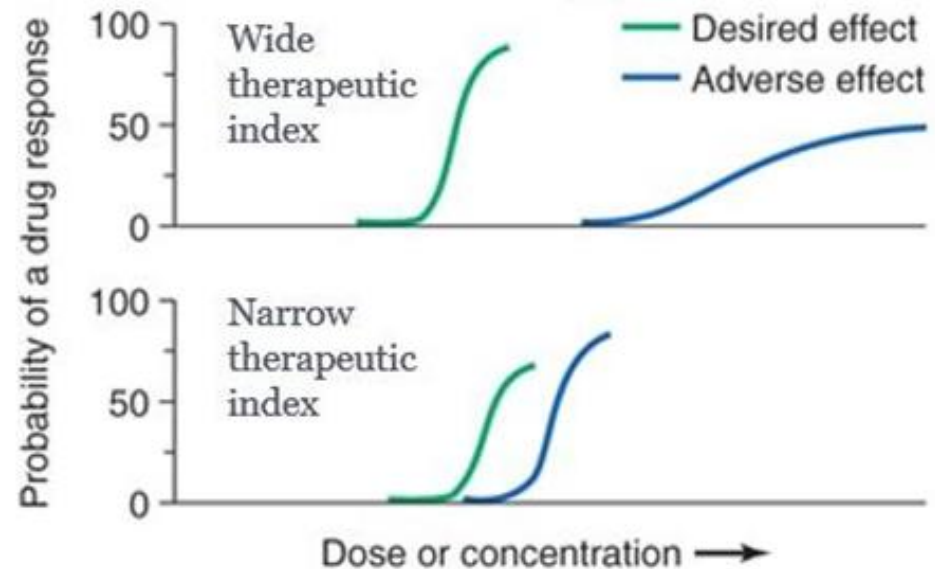
Terápiás ablak: az a plazmakoncentráció-tartomány, amelyen belül a gyógyszer a kívánt hatást kifejti, ártalmas mellékhatások nélkül

Terápiás index: átlagos toxikus dózis/átlagos terápiás dózis

Drug Safety - Therapeutic Index



tmedweb.tulane.edu



quizlet.com

Toxikus- és mellékhatások

Iatrogén ártalmak: orvosi beavatkozás vagy gyógyszer által okozott működési zavar, károsodás

Gyógyszermellékhatások incidenciája normál populációban 0,5-1%

Kórházi kezelés alatt állók körében \approx 15%!

Lehetséges okok:

- Gyógyszerkölcsonhatások
- Eltérő metabolizmus
- Speciális érzékenység (magzat, újszülött, idős, krónikus beteg...)
- Gyógyszerallergia
- Addikció (CNS serkentő, nyugtató szerek, szorongásoldók...)

Gyógyszerkölcsönhatások

Potencírozás vagy antagonizmus

Farmakokinetikai háttér

Kompetíció plazmafehérje-, specifikus transzporterhez kötődés

Kompetíció metabolikus enzimek szintjén, enzim-indukció/gátlás

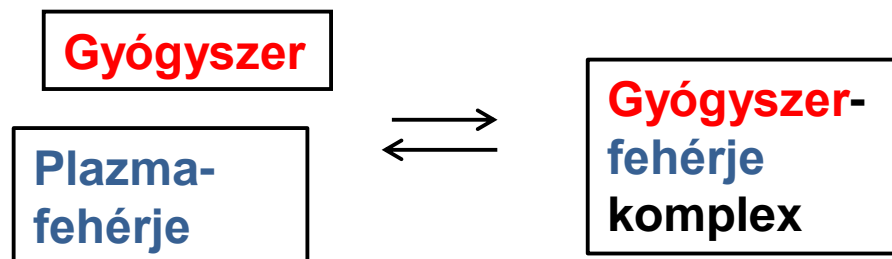
Kompetíció a vesében elimináló transzporterek szintjén

Farmakodinámiás háttér

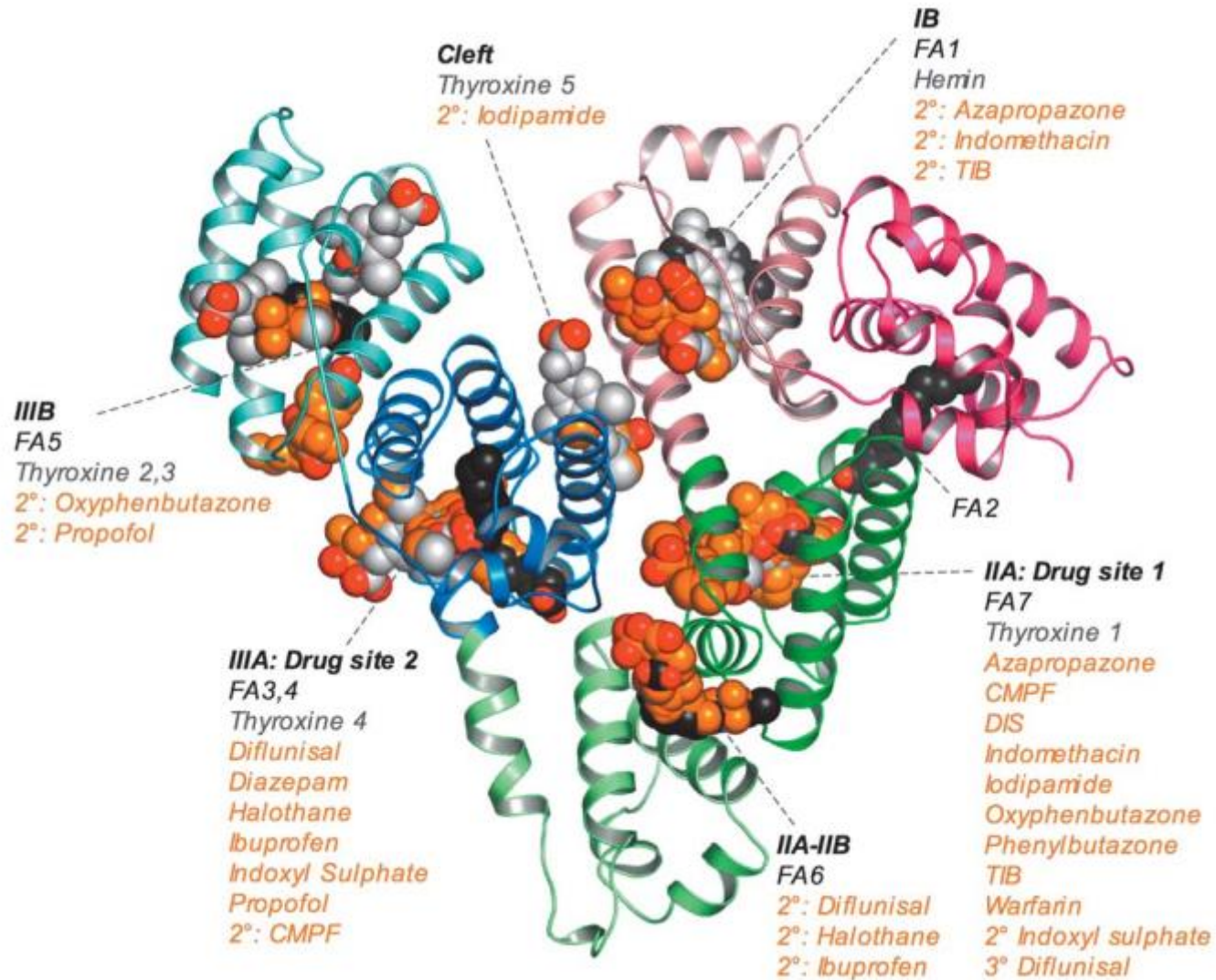
Azonos célmolekula/biokémiai folyamatba beavatkozás

Plazmafehérje-kötődés

- Albumin, globulinok, transferrin stb.
- Fehérjéhez kötött gyógyszer inaktív
- Raktárként működik, hosszabb hatástartam, lassabb metabolizmus, elimináció
- Nemspecifikus kötődés, gyógyszerek között kompetíció, leszoríthatják egymást
- Warfarin véralvadásgátló – 97%-ban kötött állapot!
- Vérplazma fehérjeszintjének csökkenése (éhezés, májkárosodás), vesebetegség megnövelheti a szabad gyógyszerkoncentrációt



Albuminhoz való kötődés



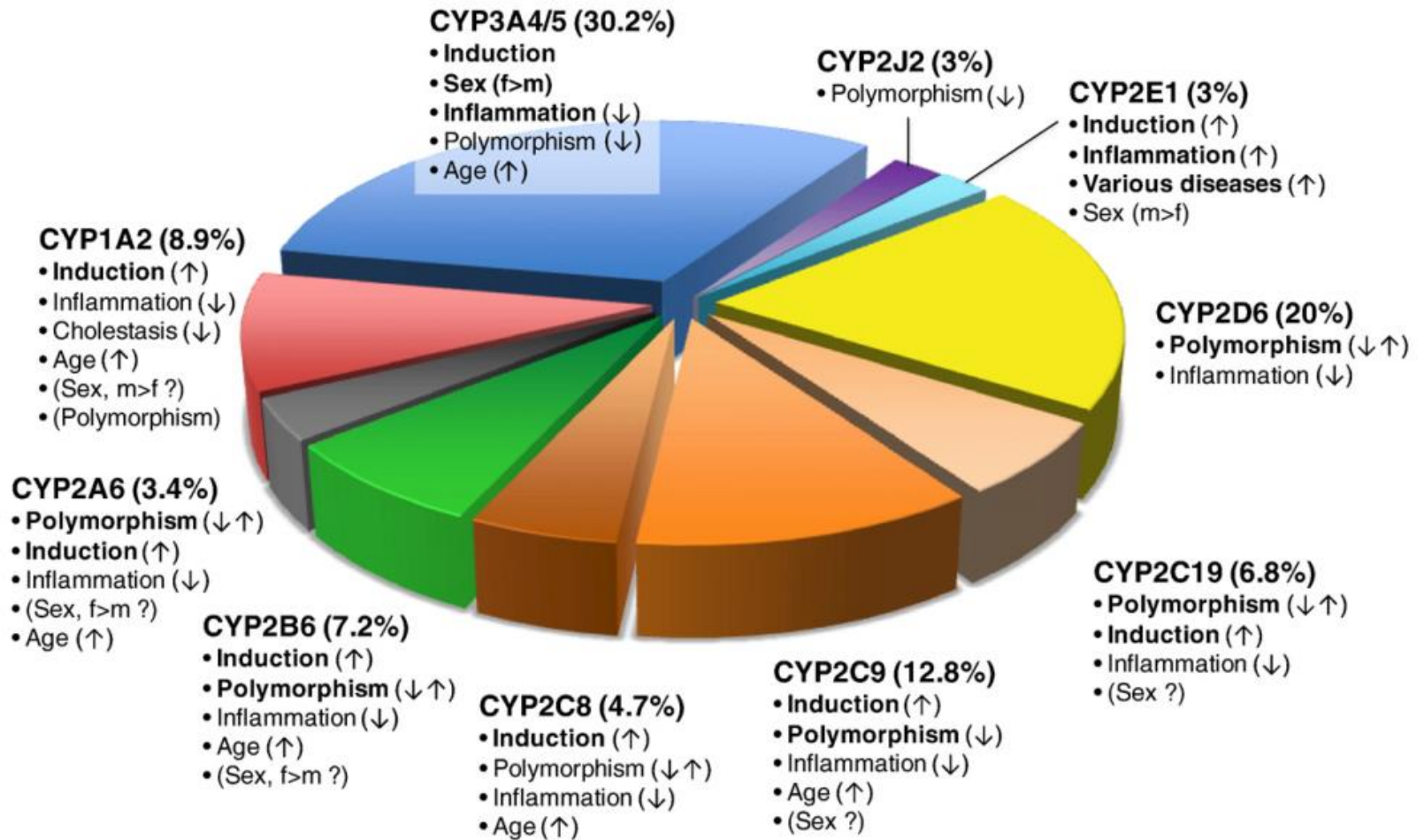
Metabolizmusbeli eltérések

- Enzimindukció / enzimgátlás
 - fázis I és fázis II enzimeket is érint
 - mechanizmus: “xenobiotikum szenzorok” (transzkripciós faktor ill. szteroidreceptor)
 - indukció: pl. karbamazepin (epilepsziaellenes szer) → felezési ideje néhány hét alatt töredékére csökkenhet → dózis növelése
 - krónikus alkoholfogyasztás indukálja a paracetamol toxikus metabolitját létrehozó CYP enzimet
 - gátlás: pl. eritromicin
 - gyógyszerkölcsonhatáshoz vezethet!

Metabolizmusbeli eltérések

- Genetikai változatosság, enzim-polimorfizmusok, izoformák
- Faj (állatkísérletek interpretációja!)
- Betegségek (máj, vese, emésztőszervrendszeri, fertőzés...)
- Nem (nőknél sok gyógyszer metabolizmusa lassabb)
- Életkor – csecsemőknél a májmetabolizmus sokkal lassabb, mint felnőttben (pl. koffein felezési ideje több nap, felnőttben 4 óra) ; idősek szintén lassabb metabolizmus (elimináció is, GFR↓)
- Környezeti tényezők, szennyezők (nehézfémek, PAH), táplálkozás

Metabolizmusbeli eltérések



CYP polimorfizmusok

Klinikai szempontból releváns polimorfizmusok: CYP2C, CYP2D

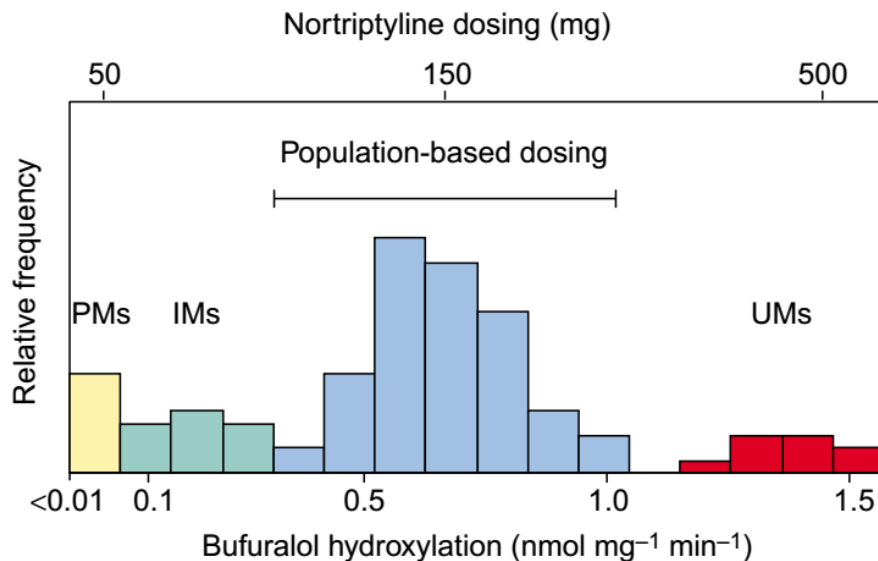
Lassú, közepes, gyors és ultragyors metabolizálók

Mellékhatás, ADR (adverse drug response) \leftrightarrow nincs hatás

Antidepresszánsok, antipszichotikumok, rákellenes szerek,

immunszuppresszánsok, antiepileptikumok...

Farmakogenetika, személyre szabott terápia!



TRENDS in Pharmacological Sciences

20–30 million subjects
have no CYP2D6
enzymes (PMs)

- Too slow drug metabolism
- Too high drug levels at ordinary dosage
- High risk for ADRs
- No response from certain prodrugs (e.g. codeine)

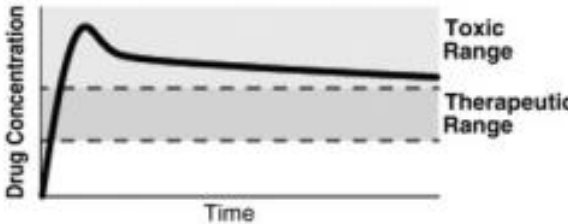
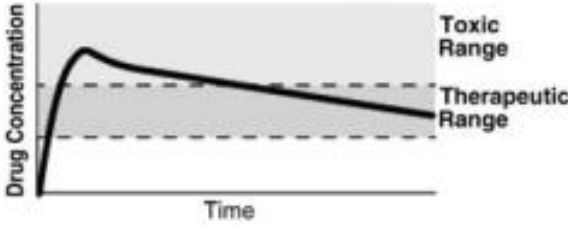
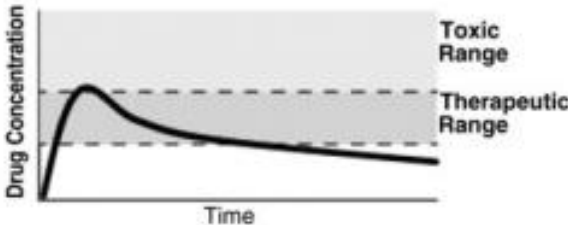
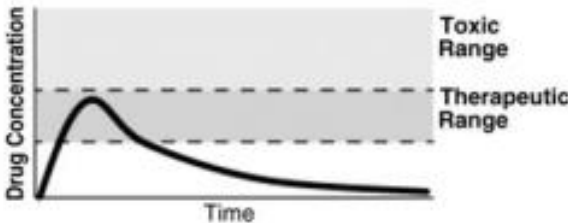
15–20 million subjects
have CYP2D6 gene
duplications (UMs)

- Too rapid drug metabolism
- No drug response at ordinary dosage (non-responders)

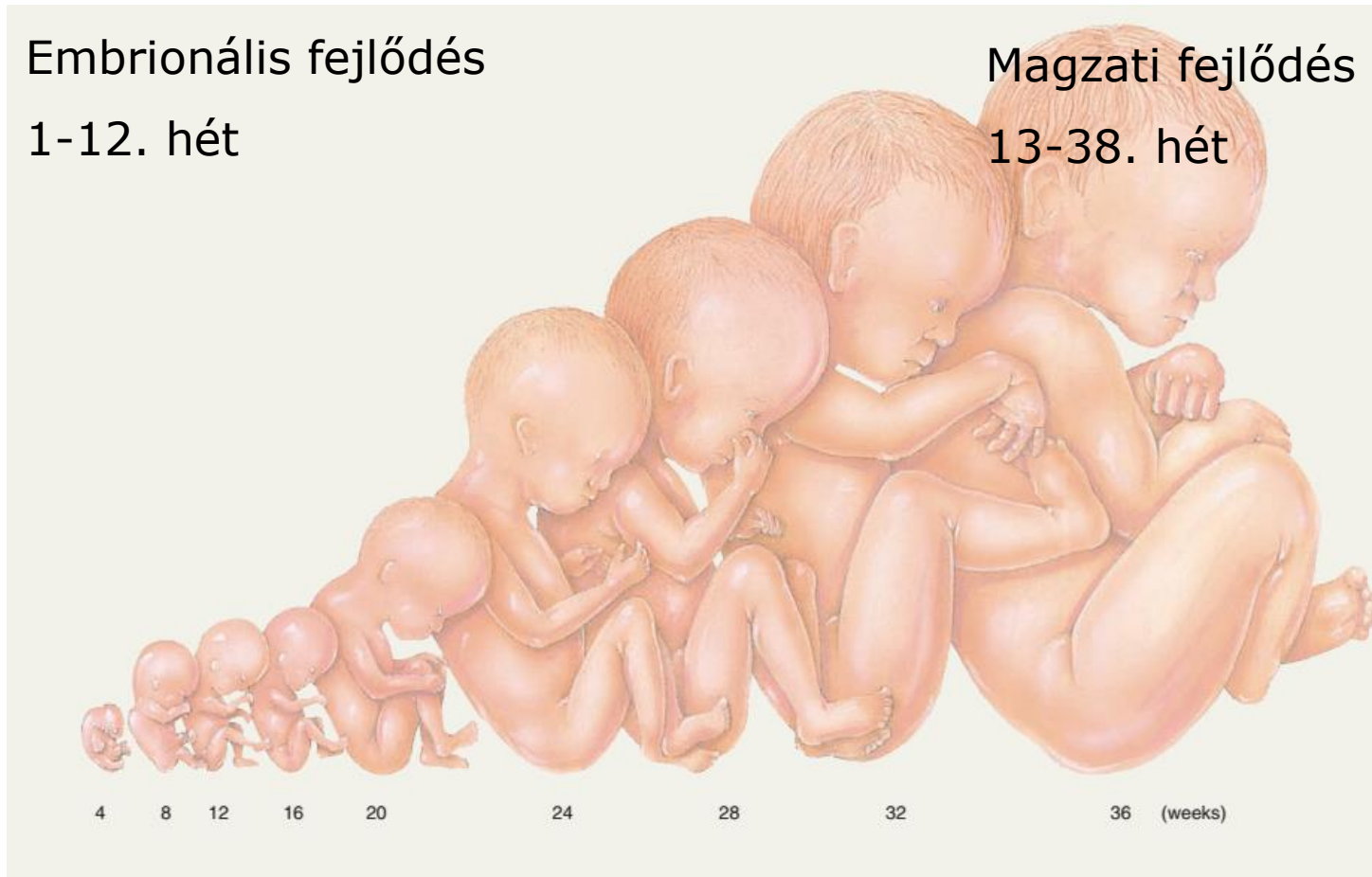
TRENDS in Pharmacological Sciences

Ingelman-Sundberg, 2004

CYP polimorfizmusok

| Phenotype | Genetic Mechanisms | Pharmacokinetic Effects |
|-------------------------------|--|---|
| Poor Metabolizer (PM) | 2 inactive alleles |  <p>Drug Concentration vs Time. The curve shows a high peak and a slow decline, with the concentration remaining above the therapeutic range for a long duration.</p> |
| Intermediate Metabolizer (IM) | 2 decreased-activity alleles OR one active allele <i>and</i> one inactive allele OR one decreased-activity allele <i>and</i> one inactive allele |  <p>Drug Concentration vs Time. The curve shows a moderate peak and a moderate decline, with the concentration remaining above the therapeutic range for a moderate duration.</p> |
| Extensive Metabolizer (EM) | 2 functional alleles (wild type) |  <p>Drug Concentration vs Time. The curve shows a low peak and a rapid decline, with the concentration remaining within the therapeutic range for a short duration.</p> |
| Ultrarapid Metabolizer (UM) | Gene duplication in the absence of inactive or decreased alleles |  <p>Drug Concentration vs Time. The curve shows a very low peak and a very rapid decline, with the concentration remaining within the therapeutic range for a very short duration.</p> |

Magzatkárosító hatások



Organogenezis



Súlyos torzfejlődés

Differenciáció, érés, növekedés



Kevésbé súlyos, késleltetett hatások

Tortora &
Derrickson, 2012

Magzatkárosító hatások

Teratogén: magzati fejlődést károsító anyag/hatás

- Ionizáló sugárzás – első trimeszter
- Különféle mérgező vegyi anyagok
- Élvezeti szerek: alkohol, dohányzás
- Kábítószeresek – kokain
- Antibiotikumok (tetraciklin)
- Véralvadásgátló szerek, rákgyógyszerek, antiepileptikumok, tiroid gyógyszerek, nemi hormonok, orális antidiabetikumok, fenobarbiturátok...

Sok gyógyszer nemcsak a terhesség, hanem a szoptatás alatt is veszélyt jelent, mert az anyatejbe is bejut!

Thalidomide (Contergan®)

- 1957-ben került piacra
- Nyugtató, szorongásoldó, hányingert csökkentő szer, várandósoknak is adták
- >10000 súlyos fejlődési rendellenesség világszerte, 1961-ben visszavonták a forgalomból
- Legnagyobb gyógyszer okozta tragédia → szigorúbb toxikológiai protokollok a gyógyszerfejlesztés során
- Manapság lepra, egyes rákfajták ellen használatos



www.toxipedia.org

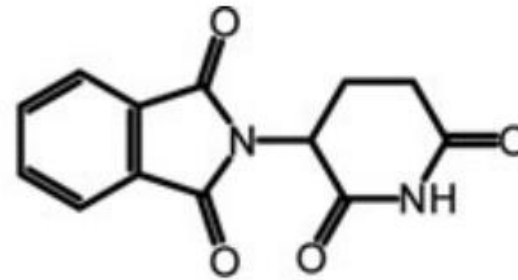


helix.northwestern.edu

Thalidomide (Contergan®)

Hatásmechanizmust még mindig kutatják:

- ROS termelés
- Érképződés gátlása
- S-sztereoizomer károsítja a DNS-t (R-S konverzió)
- Metabolizmusbeli eltérések
- Rágcsálók – rezisztensek
- Majom, nyúl, csirke, zebrahal – érzékeny
- Rágcsálóból izolált sejt/szövettenyészetek is érzékenyek! (ROS, véredény-hatás)



Thalidomide

Gyógyszerallergia

Túlérzékenységi reakció, a gyógyszer antigénként viselkedik, ellene antitest-termelés

Tünetek: bőrkiütés, -viszketés → → anafilaxiás sokk

Leggyakoribb: **penicillin** (kezelt betegek 10-15%-a, de ezek 80-90%-a nem bizonyítottan allergiás!)

Deszenzitizáció és reszenzitizáció lehetséges, bőrpróba!

Egykori penicillin-allergiások negatív bőrpróba esetén szinte sosem produkálnak újabb reakciót

Keresztallergia: rokon szerkezetű gyógyszerek, pl. amoxicillin, cefalosporinok – jelentősége vitatott

Penicillin-túlérzékenység

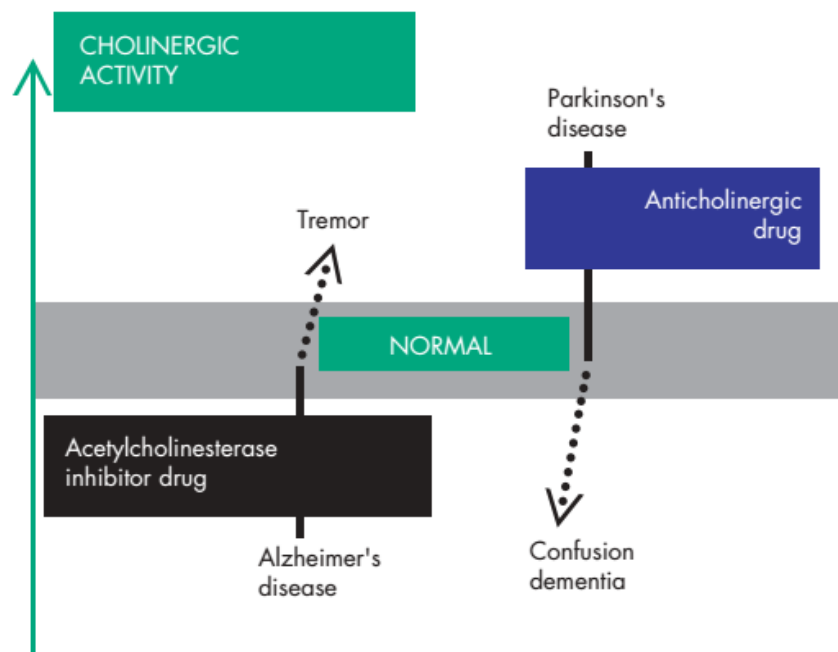
Table 2. Classification of Penicillin Reactions

| Classification | Time of Onset, h | Mediator(s) | Clinical Signs | Skin Testing Useful | Comments |
|-----------------------------|-----------------------------|------------------------------------|--|---------------------|--|
| Immediate (type I reaction) | <1 h | Penicillin-specific IgE antibodies | Anaphylaxis and/or hypotension, laryngeal edema, wheezing, angioedema, urticaria | Yes | Much more likely with parenteral administration than oral administration; fatal outcome in 1 per 50 000 to 1 per 100 000 treatment courses; some reactions occurring between 1-72 h of exposure may be IgE mediated (see text for details) |
| Late reactions | >72 after exposure | | | | |
| Type II | | IgG, complement | Increased clearance of red blood cells, platelets by lymphoreticular system | No | IgE not involved |
| Type III | | IgG, IgM immune complexes | Serum sickness, tissue injury | No | Tissue lodging of immune complexes; drug fever |
| Type IV | | | Contact dermatitis | No | |
| Other (idiopathic) | Usually > 72 after exposure | | Maculopapular or morbilliform rashes | No | 1% to 4% of all patients receiving penicillin |

Neurológiai mellékhatások

- Trombózis, stroke – orális fogamzásgátlók, hormonpótlás
- Kisagyi eredetű mozgászavarok – fenitoin (antiepileptikum), lítium
- Kognitív deficit – valproát, Parkinson-gyógyszerek (antikolinerg)
- Kolinerg túlsúly (pl. remegés, izgatottság, vegetatív tünetek) –

Alzheimer-gyógyszerek



Neurológiai mellékhatások

Szerotonin szindróma – ritka, de igen súlyos állapot, konfúzió, láz,

izzadás, izomgörcs, remegés, hányinger, hasmenés

Depressziós betegekben fordulhat elő, dózisémelés, második

szerotoninerg szer adása

SSRI, triciklikus antidepress., MAO-gátlók, szelegilin, orbáncfű

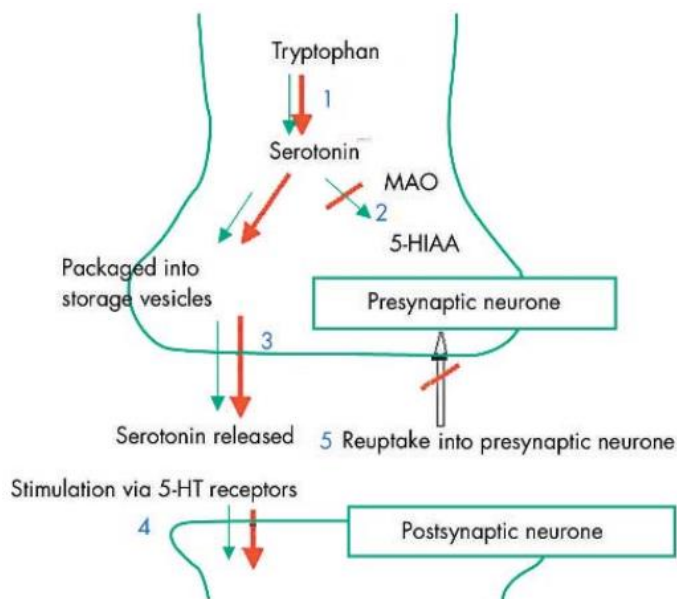


Table 2 Mechanisms of serotonin overstimulation

| Mechanism | Drugs |
|---|--|
| Drugs metabolised to serotonin or promoting serotonin release | Levodopa, lithium, MAOIs, tryptophan, trazodone, tetrabenazine |
| Inhibition of serotonin reuptake | SSRIs, TCAs, trazodone, tramadol, St John's wort, venlafaxine |
| Inhibition of serotonin metabolism | MAOIs (phenelzine, isocarboxid, selegiline), St John's wort |
| Postsynaptic receptor stimulation | Buspirone, triptans, lithium, carbamazepine |

MAOIs, monoamine oxidase inhibitors; SSRIs, selective serotonin reuptake inhibitors; TCAs, tricyclic antidepressants.

Neurológiai mellékhatások



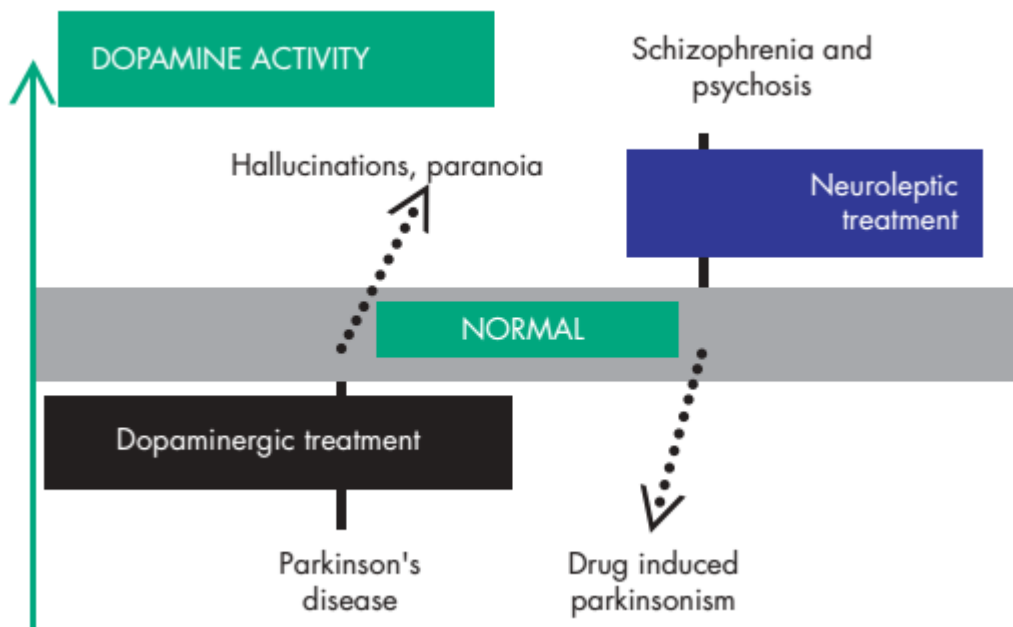
Fejfájás

- Páciensek akár 8%-ának fejfájását gyógyszer okozhatja!
- Értágítók, szimpatomimetikumok, vércukorszint-csökkentők, gyulladáscsökkentők, antidepresszánsok, antiepileptikumok, hormonális hatású szerek... mellékhatása lehet
- Fájdalomcsillapítók túlzott szedése – napi szinten évekig → krónikus fejfájás alakulhat ki, főleg migrénhajlam esetén
“medication overuse headache”, “rebound headache”

Neurológiai mellékhatások

Mozgászavarok

- Parkinson-esetek harmada gyógyszerre vezethető vissza!
- Neuroleptikumok, antidepresszánsok, valproát
- Parkinson-gyógyszerek (levodopa > DA-agonisták, szelegilin)



Neurológiai mellékhatások

Görcsök

- NSAID, antibiotikumok, lítium, triciklikus antidepresszánsok
- Antiepileptikus szerek gyakran interakcióba lépnek más gyógyszerekkel (CYP enzimek szubsztrátjai+ gátlói is) → koncentráció csökkenése miatt görcs
- Elvonási tünetként: barbiturát, benzodiazepin, baclofen

Perifériás neuropátia

- Kemoterápiás szerek, antibiotikumok

Mérgek és gyógyszerfejlesztés

Tradicionalis orvoslásban alkalmaztak természetes méreganyagokat

Modern gyógyszeripar XX. sz.

- Tubocurarin (kardiovaszkuláris mellékhatások) → atracurium
- Captopril – vérnyomáscsökkentő, kígyóméreg alapján
- Ziconotide – fájdalomcsillapítás, szintetikus konotoxin
- Hirudin – véralvadásgátlás
- Exenatide – antidiabetikum, gila nyálából
- Botulinumtoxin – dystonia, migrén, kozmetika



Jelenleg is több természetes méreg vagy származéka van preklinikai /
klinikai gyógyszerkutatósi fázisban