

1. Félév

2. szeminárium

Dr. Varga Balázs

DE ÁOK Farmakológia és Farmakoterápia tanszék

3-4. tétel

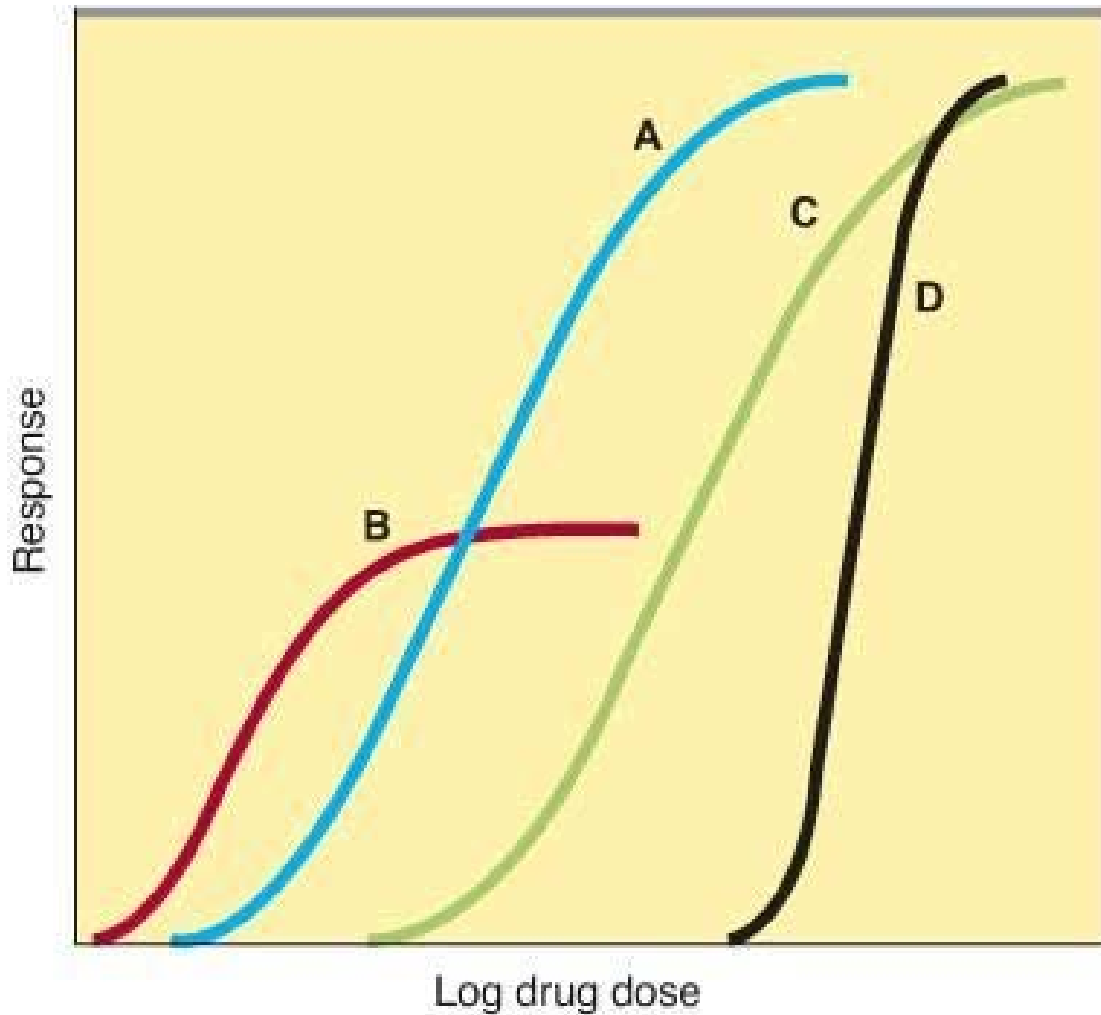
3.

- ▶ Folyamatos és kvantális dózis-hatás összefüggések. A terápiás index, módosított terápiás indexek valamint a terápiás tartomány
- ▶ Paraszimpatikus bénítók
- ▶ Centrális támadáspontú szimpatolitikumok
- ▶ Gyógyszerkönyv, gyógyszerertár, gyógyszerészi nevezéktan

4.

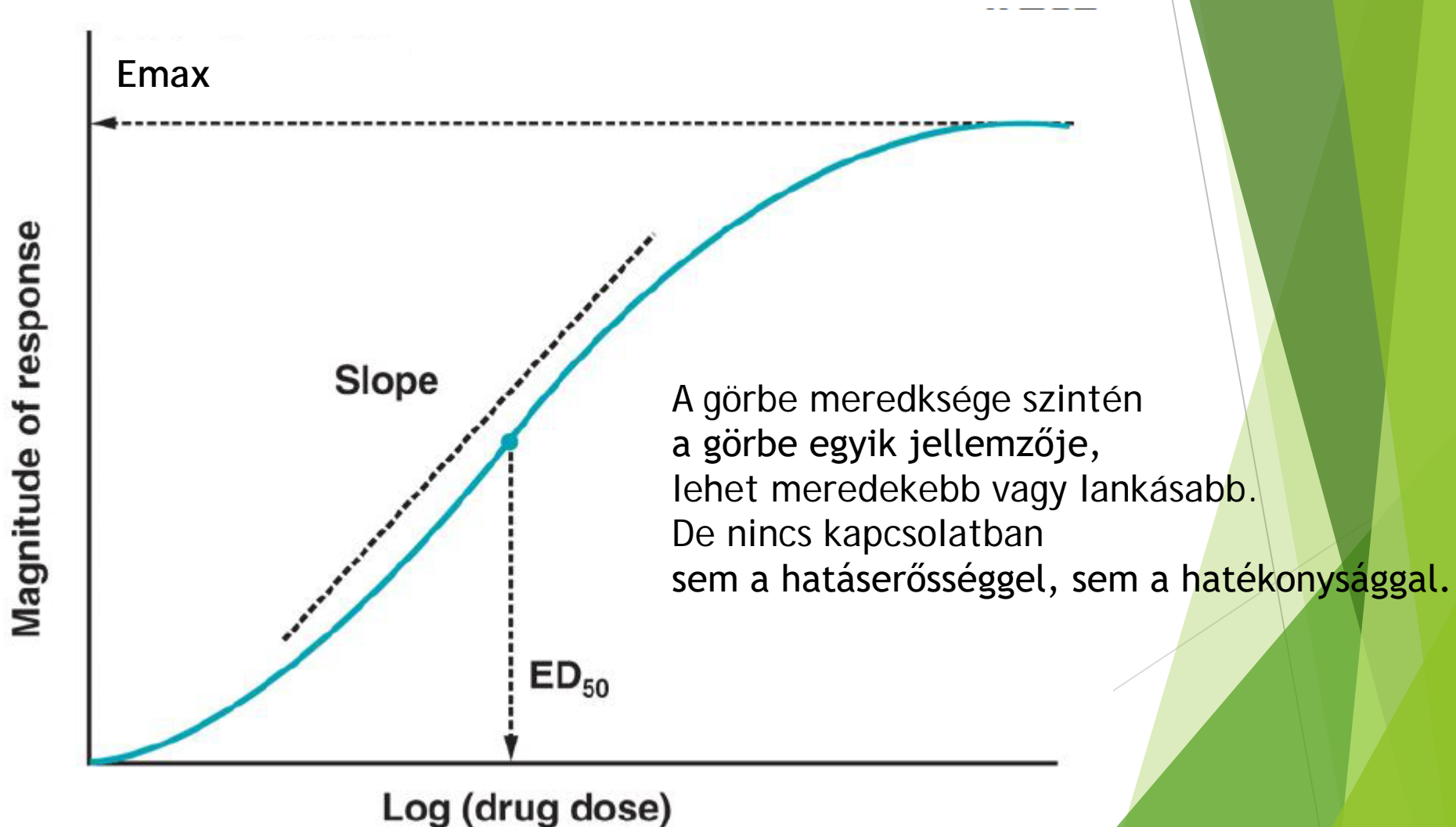
- ▶ Agonisták és antagonisták általános jellemzése. Receptoriális szinten létrejövő antagonizmus
- ▶ Szimpatikus izgatók
- ▶ A renin-angiotenzin rendszert befolyásoló gyógyszerek
- ▶ A vény részei

Ismétlés



Melyik szer hatékonysága (efficacy) nagyobb?
Melyik szer potenciálja (potency) nagyobb?

Folyamatos dózis-hatás összefüggés



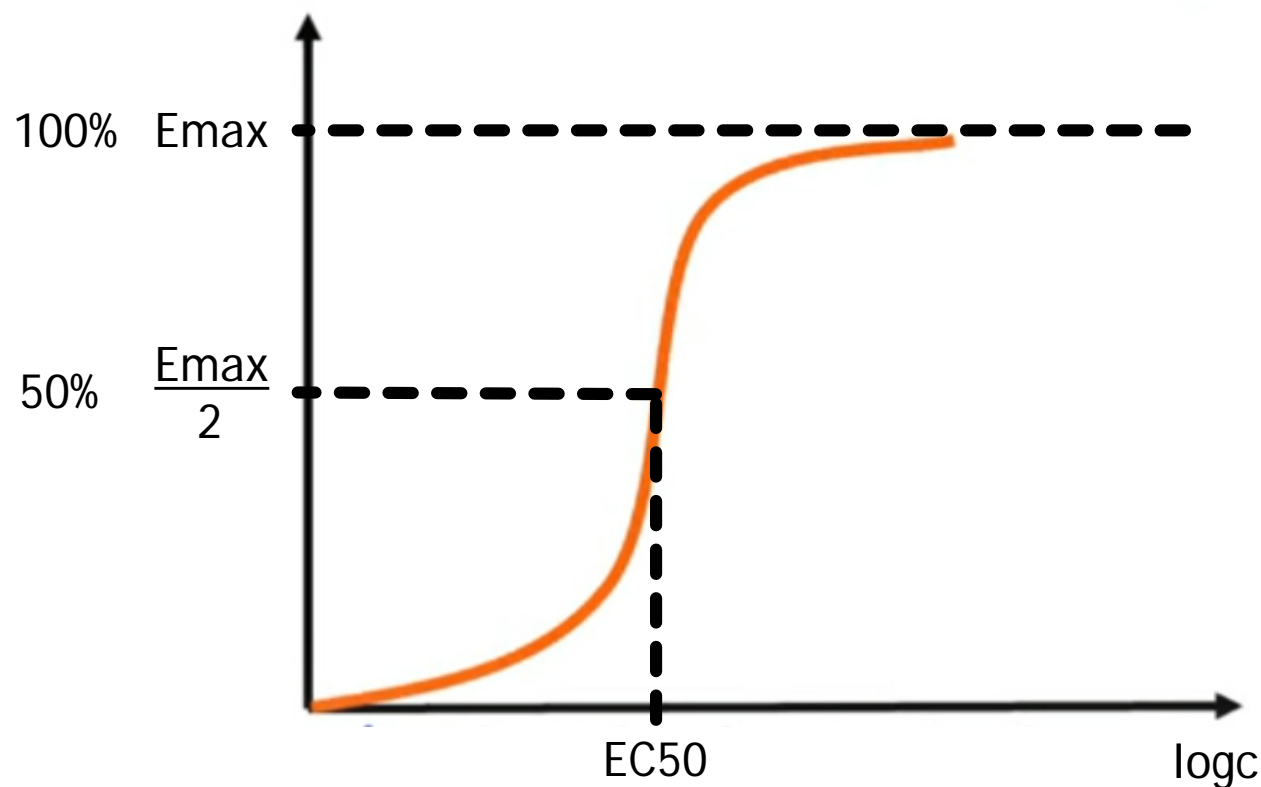
Folyamatos és kvantális dózis-hatás összefüggések.
A terápiás index, módosított terápiás indexek
valamint a terápiás tartomány

Dózis-hatás görbék típusai

- ▶ Folyamatos dózis-hatás görbe
- ▶ Kvantális dózis-hatás görbe

Folyamatos dózis-hatás görbe

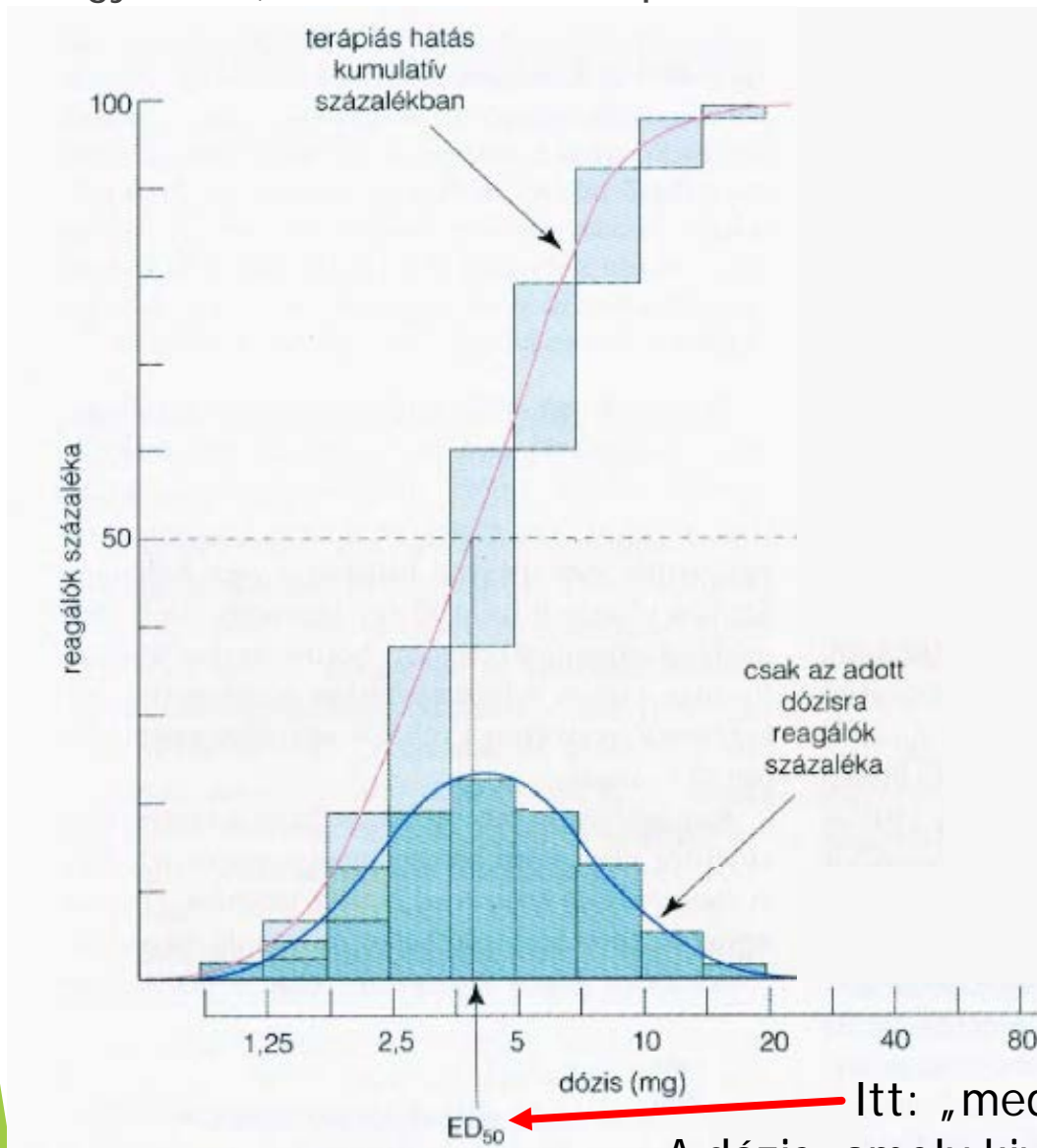
- ▶ Itt a hatás fokozatosan növekszik a dózissal egy maximumig és mértékegységgel jellemzhető (= "paraméteres")



- ▶ A folyamatos dózis-hatás görbe → egyetlen egyénre vonatkozik
- ▶ populáció szinten → kvantális dózis-hatás görbe

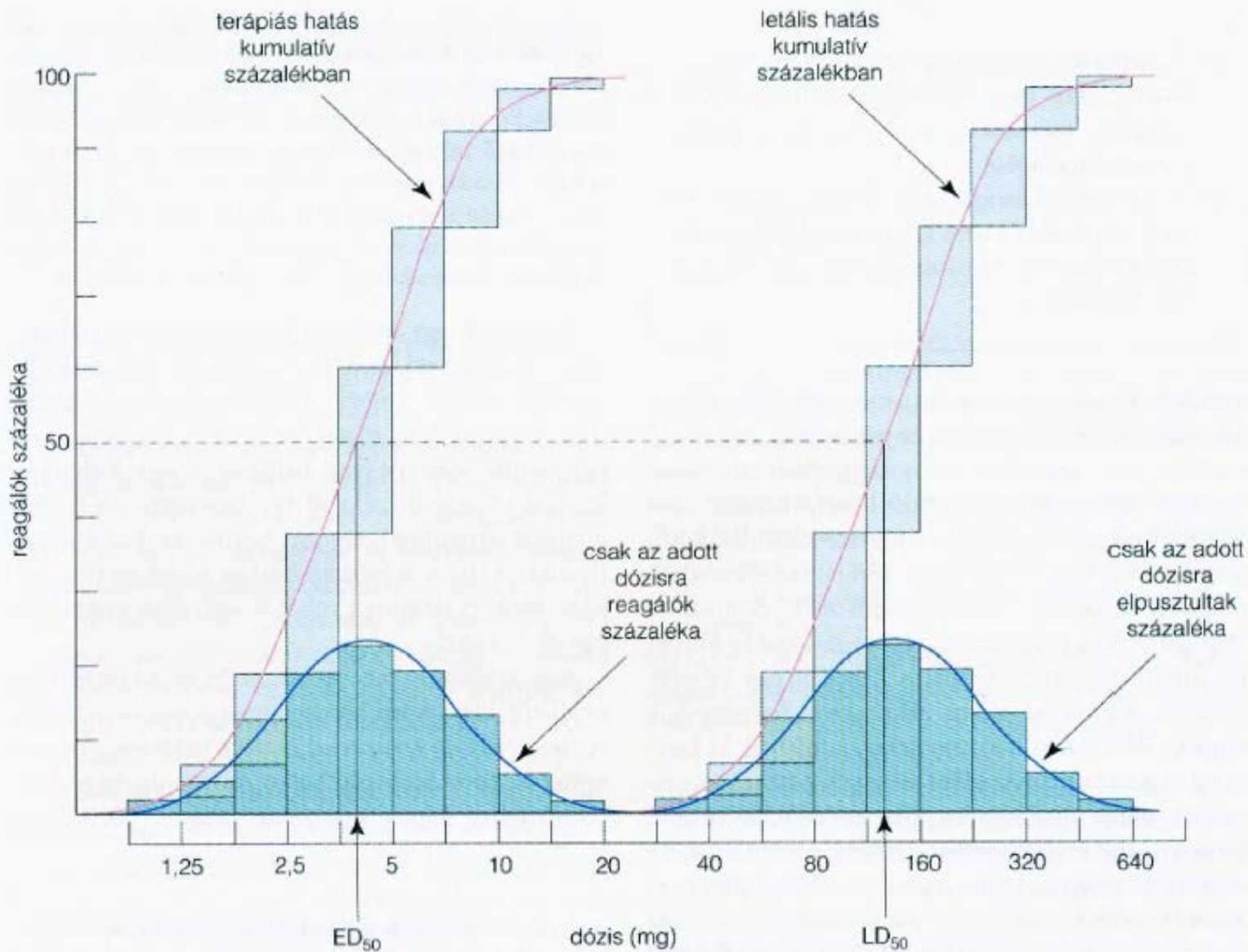
Kvantális dózis-hatás görbe

- Itt a hatás minden-vagy-semmi jellegű, hogy teljesül egy adott kritérium vagy sem (=kvantális, "nem-paraméteres", nincs mértékegysége)

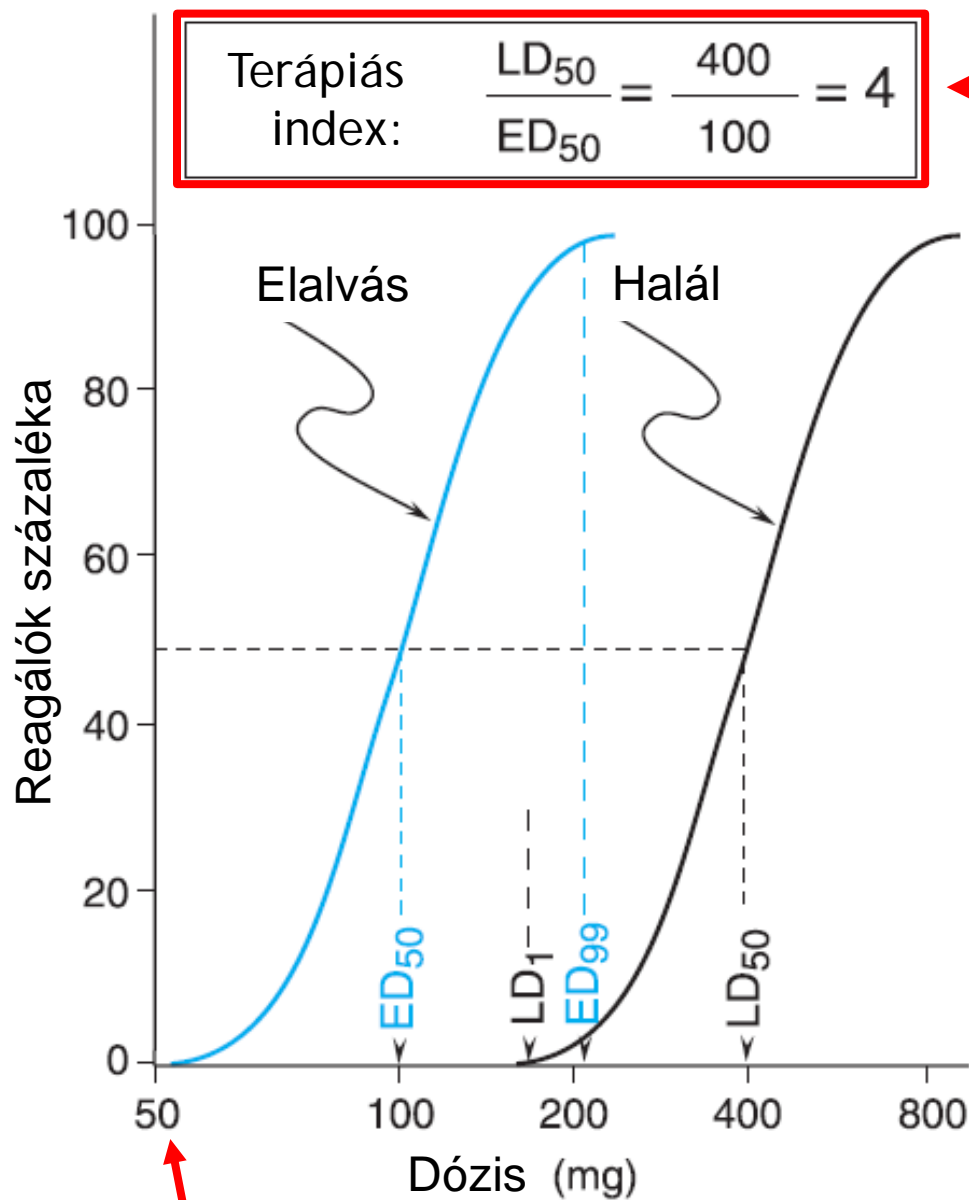


Itt: „medián effektív dózis 50”
A dózis, amely kiváltja a hatást a reagálók 50%-ában.

Az ED50-hez hasonlóan létezik: TD50 vagy LD50 is (= medián toxikus/letális dózis 50)



Terápiás index



A gyógyszerek preklinikai vizsgálatakor megállapítják a *medián letális dózist* (LD50) állatkísérletekből

Klinikai vizsgálatokban

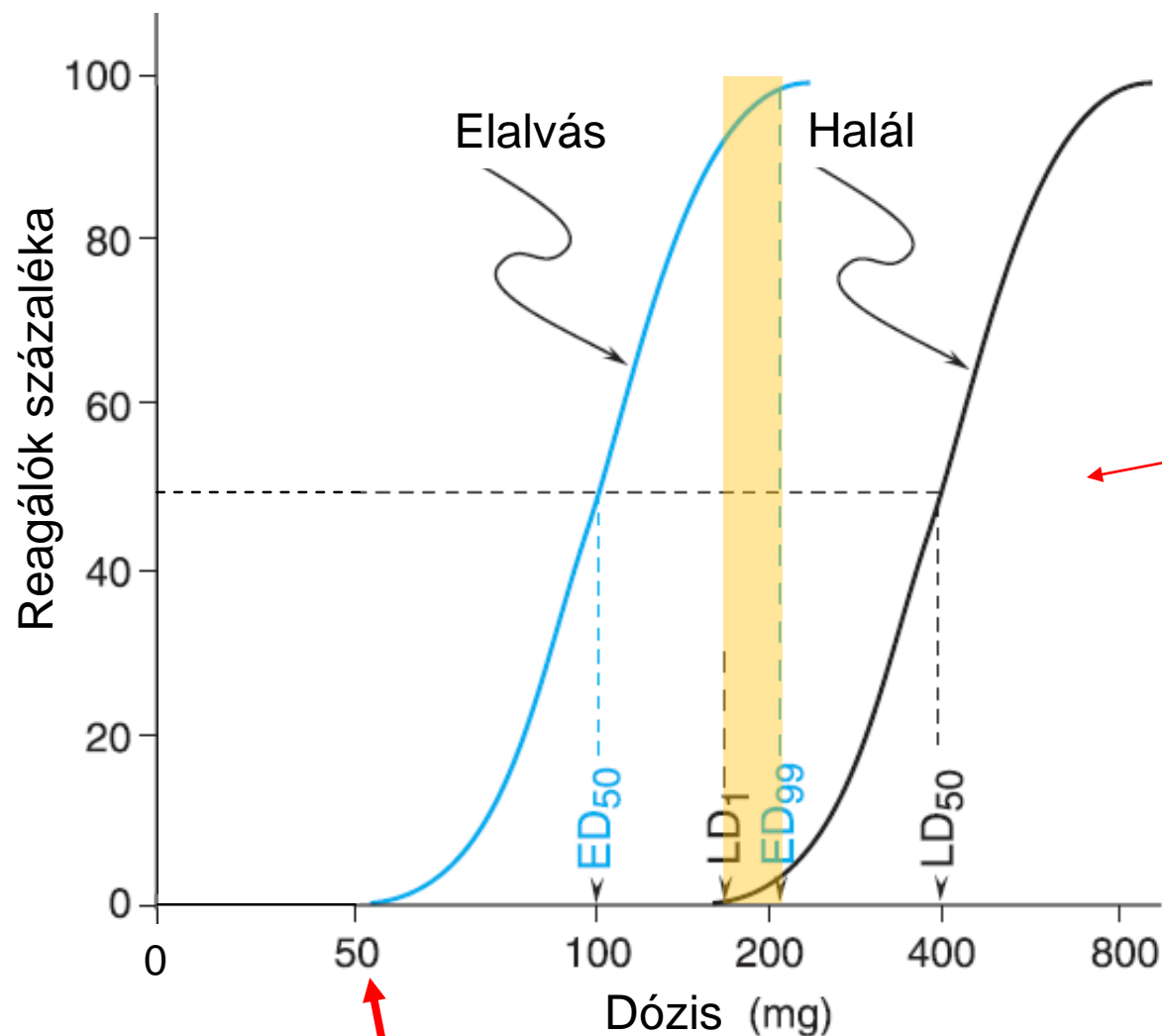
$$\text{Klinikai terápiás index: } \frac{TD_{50}}{ED_{50}}$$

ED99 = A populáció nagy részében hatékony

ED1 = csak néhány egyedre hatásos
(ez alatti dózis nem hatásos a populációban = minimális dózis)

Hasonlóan van TD/LD-vel is

Egyéb mutatók



Biztonsági Zóna: $\frac{LD_1}{ED_{99}}$
(Biztonsági arány)

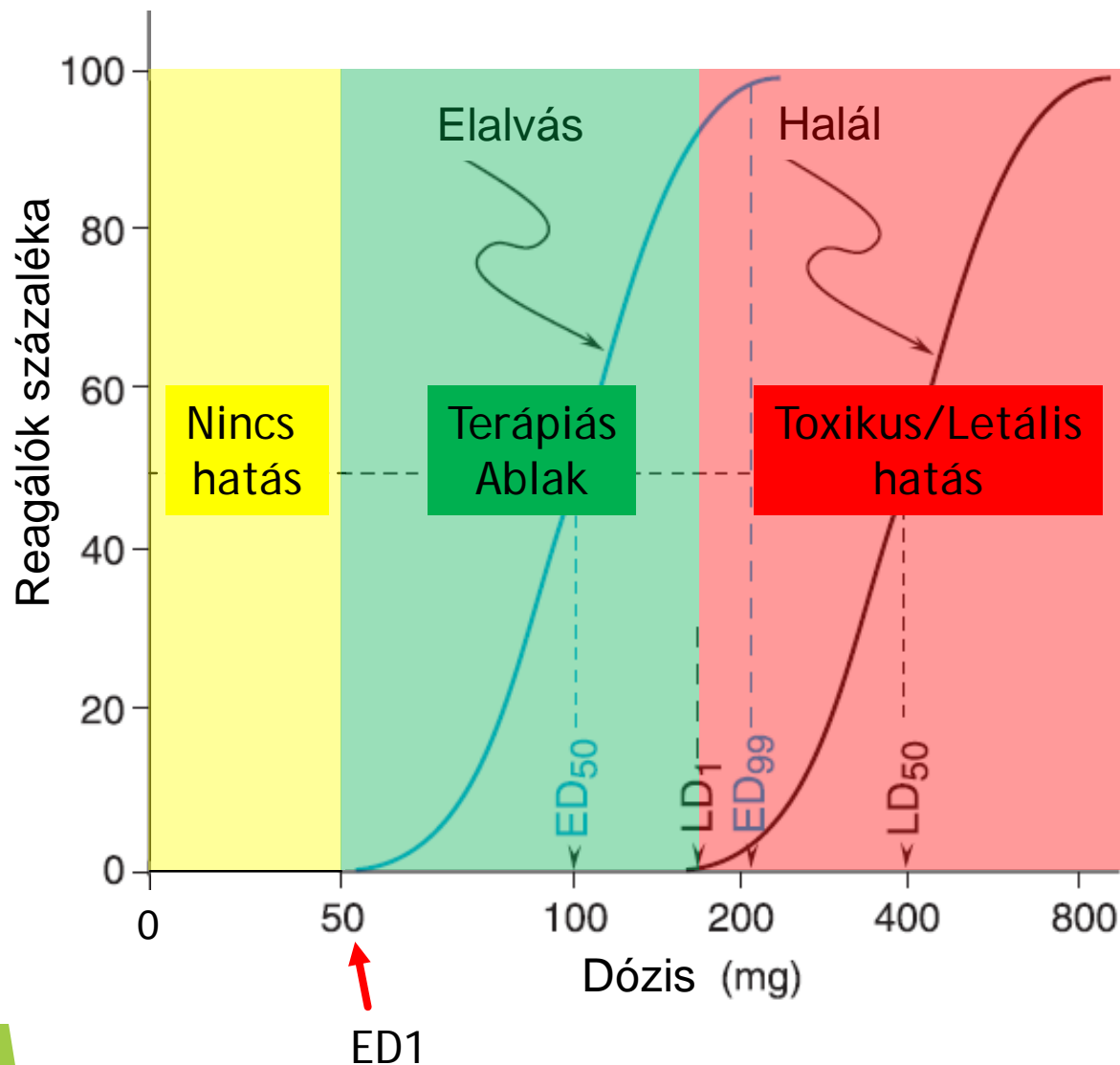
Ha kisebb, mint 1,
akkor nincs biztonsági zóna
mint itt

ED₉₉ = A populáció nagy részében
hatékony

ED₁ = csak néhány egyedre hatásos
(ez alatti dózis nem hatásos a
populációban = minimális dózis)

Hasonlóan van TD/LD-vel is

Egyéb mutatók



Terápiás ablak =
Dózis az ED1-től
a TD1-ig (vagy LD1-ig)

Ez valójában a
populációs terápiás ablak
(y tengely a:
reagálók százaléka)

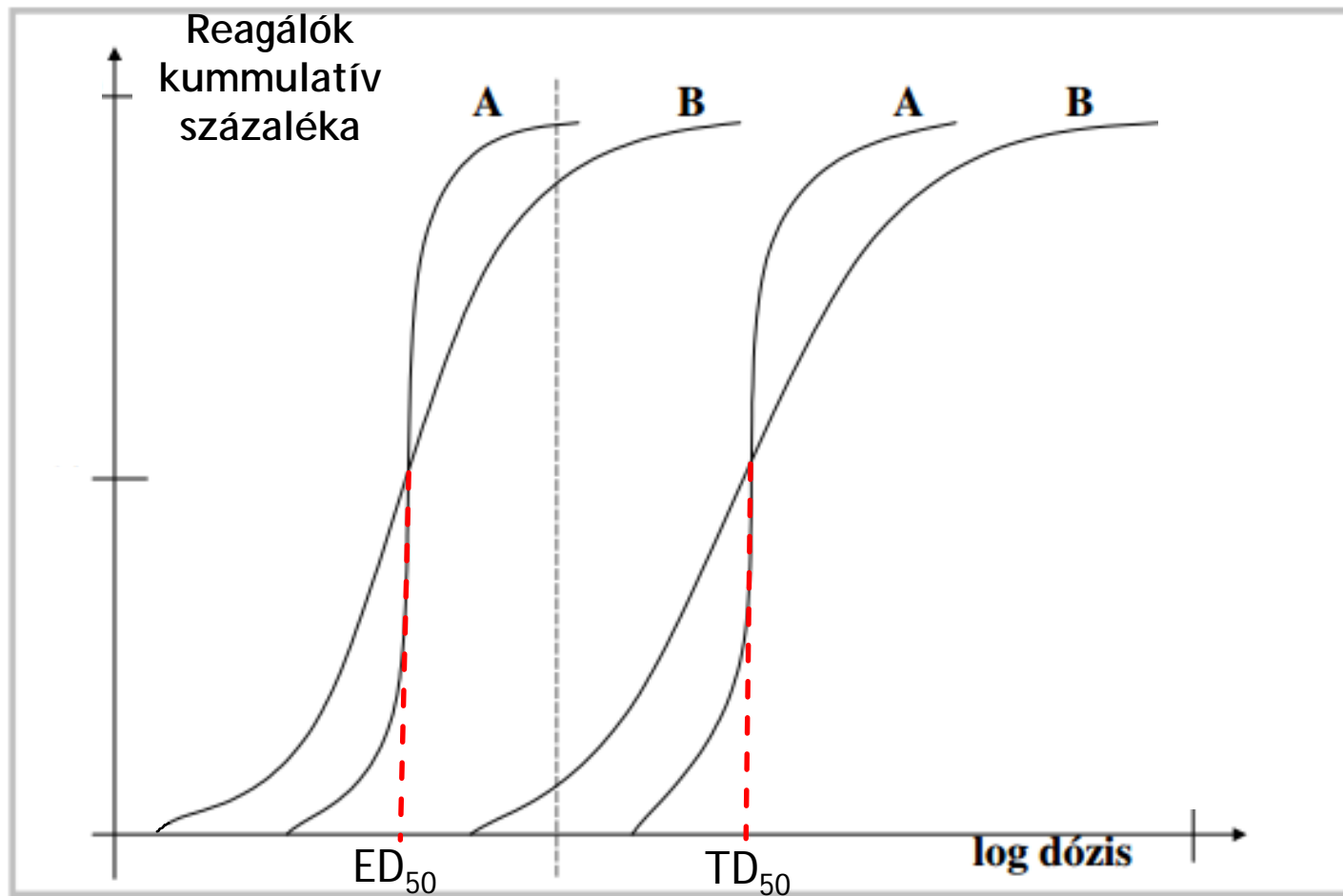
egy olyan koncentrációs
tartomány, amin belül a
hatásosság valószínűsége nagy
és a mellékhatások
valószínűsége kicsi

ED99 = A populáció nagy részében
hatékony

ED1 = csak néhány egyedre hatásos
(ez alatti dózis nem hatásos a
populációban = minimális dózis)

Hasonlóan van TD/LD-vel is

A görbe meredekségének fontossága



Terápiás Index $A=B$

Terápiás Ablak $A \sim B$

Biztonsági zóna $A \gg B$

A szűk terápiás indexű gyógyszerek

- ▶ az adagolás szempontjából kritikus készítmények részhalmazát jelentik
- ▶ Narrow Therapeutic Index → $TI < 2,0$
- ▶ Ezeknek a gyógyszereknek az engedélyeztetésük is szigorúbb

Példák:

- ▶ Biztonságos, azaz **nagy terápiás indexű** gyógyszerek: penicillin, béta-receptor agonisták, tiazid diuretikumok.
- ▶ **Kis terápiás indexűek**: digoxin, fenitoin, teofillin, lítium

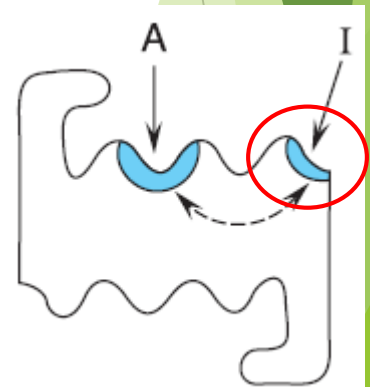
Agonisták és antagonisták
általános jellemzése. Receptoriális
szinten létrejövő antagonizmus

Agonisták

Agonista: = aktiváló jellegű ligand,

- ▶ kötődve megváltoztatja a receptor konformációját és ezzel aktiválja a receptorra jellemző jelátviteli kaszkádot
- ▶ Származás: endogén VAGY exogén
 - ▶ az endogén ligand szinte mindig agonista
- ▶ Kötődés: reverzibilis VAGY irreverzibilis
- ▶ Kötődés helye: (az endogén ligandhoz viszonyítva) ortosztérikus VAGY allosztérikus
 - ▶ Ortosztérikus = ugyanahhoz a kötőhelyéhez kapcsolódik, ahová az endogén agonista is
 - ▶ Allosztérikus = más kötőhelyhez kapcsolódik

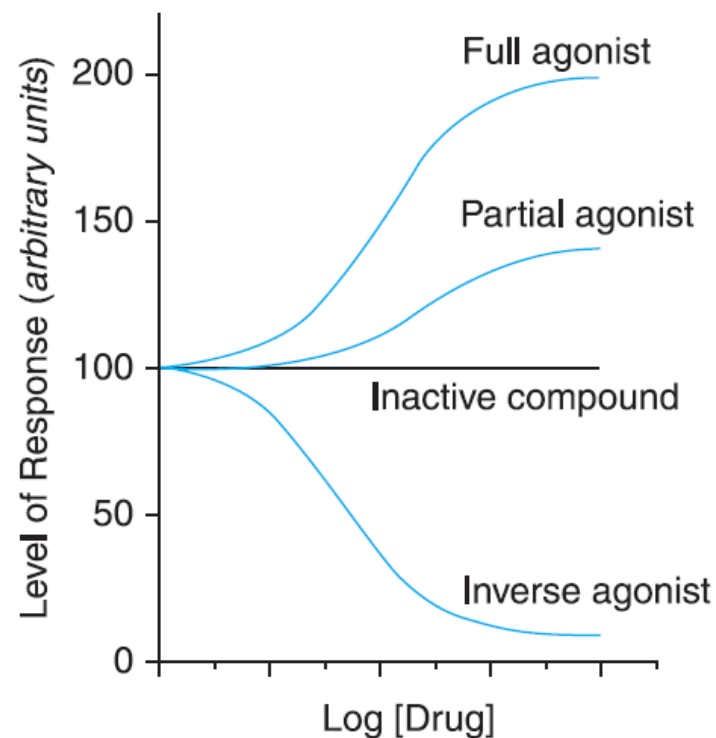
Az allosztérikus enhancer vagy modulátor olyan ligand, ami önállóan nem vált ki hatást, de fokozza egy (másik helyre) bekötődött agonista hatását.



Allosztérikus kötőhely

Agonisták (folyt.)

- ▶ A válasz nagysága szerint:
teljes (full) VAGY parciális
- ▶ A kiváltott válasz „iránya” alapján:
„rendes” VAGY inverz
 - ▶ Inverz: olyan receptorok esetén, amelyek konstitutívan aktívak (ligand nélkül is) → gátolja a spontán aktivitást
 - ▶ megváltoztatja a receptor konformációját (=agonista), de másképp, így jelátvitelt aktivál, de azt is másképp



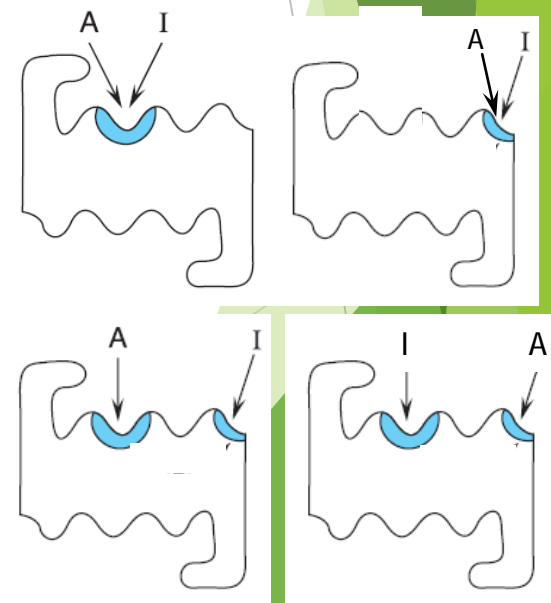
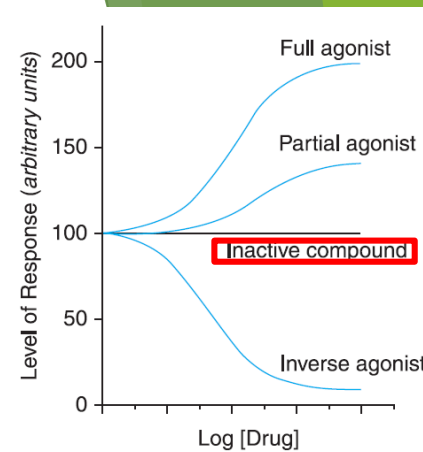
Antagonisták

Antagonista: = nem aktiváló ligand

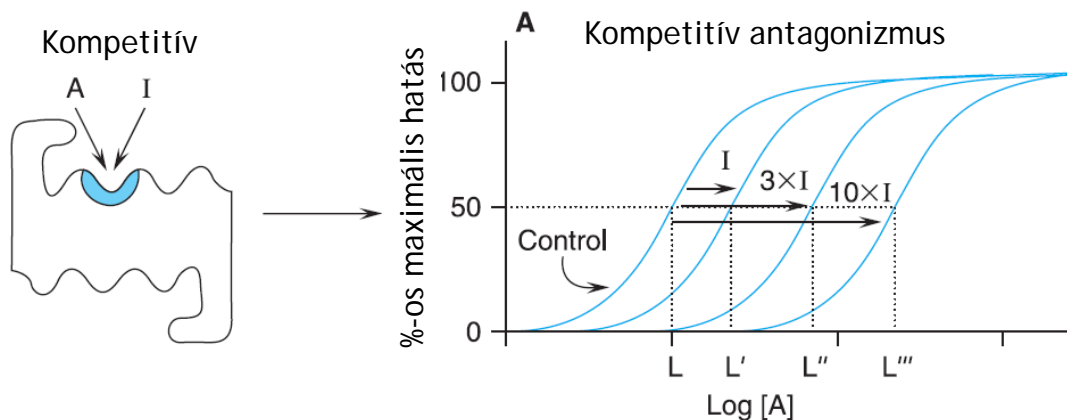
- ▶ Kötődése nem okoz a receptorra jellemző konformáció-változást és jeltovábbítást

(okozhat másfajta konformáció-változást, ami viszont nem okoz sejten belüli jelátvitelt (pl. allosztérikus antagonisták. Itt a konformáció-változás csak az ortosztérikus kötőhelyet torzítja el, deformálja))

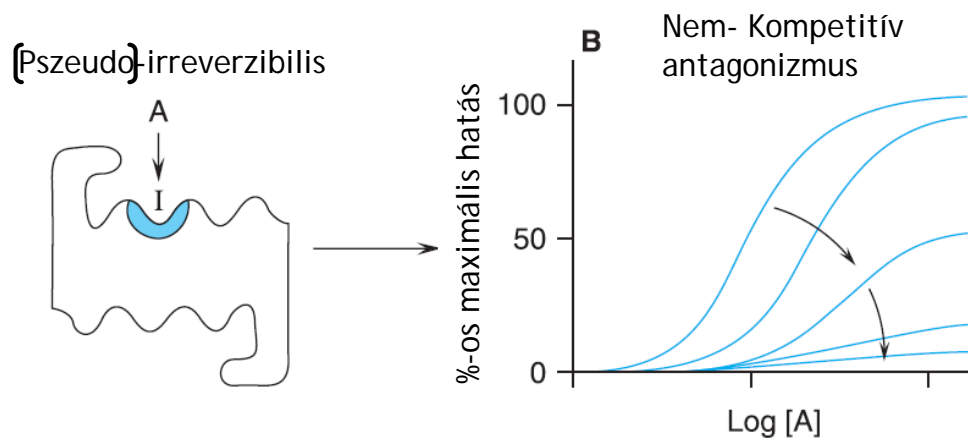
- ▶ Kötődés: reverzibilis VAGY irreverzibilis
- ▶ Kötődés helye: (az endogén ligandhoz viszonyítva) ortosztérikus VAGY allosztérikus
- ▶ Kötődés helye: (az agonistához viszonyítva) szintópikus VAGY allotópikus
- ▶ Agonista és antagonisták viszonya: kompetitív VAGY nem-kompetitív (köv 2 dia)



Receptoriális szinten létrejövő antagonizmus



Növekvő antagoista konc. az agonista E/c görbéje jobbra tolódik → EC_{50} emelkedik.

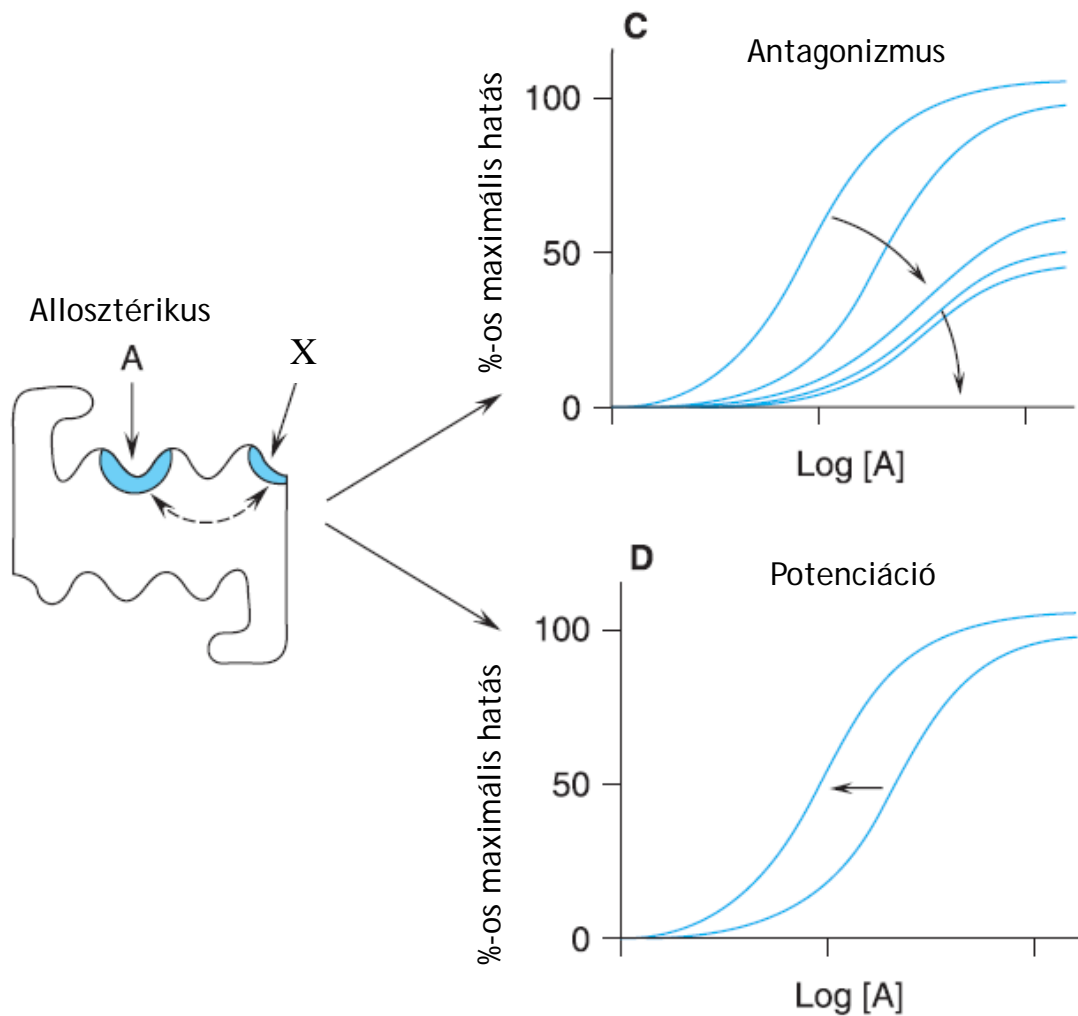


Irrev. = kovalens kötés
(receptor-turnoverig
megmarad)

Pseudo = lassú disszociáció,
nincs kovalens kötés

Növekvő antagoista konc. az agonista E/c görbéje lehasal az X-tengelyre → E_{max} csökk.

Egyéb receptoriális kölcsönhatások

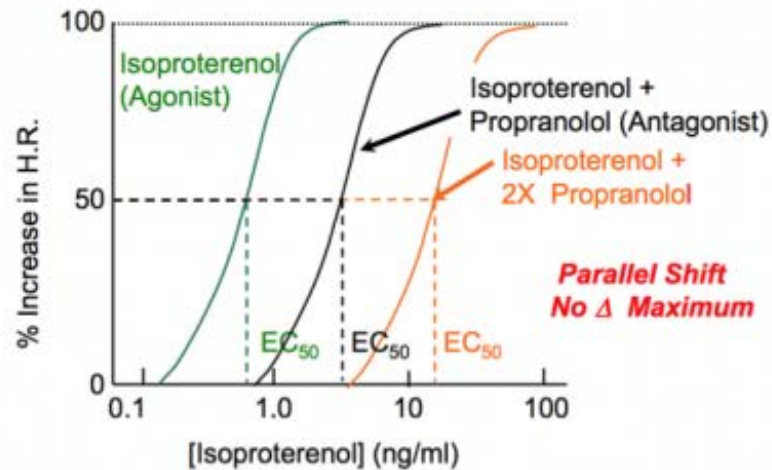


Nincs versengés →
úgy viselkedik, mint a
nem-kompetitív antagonizmus

Konkrét példa

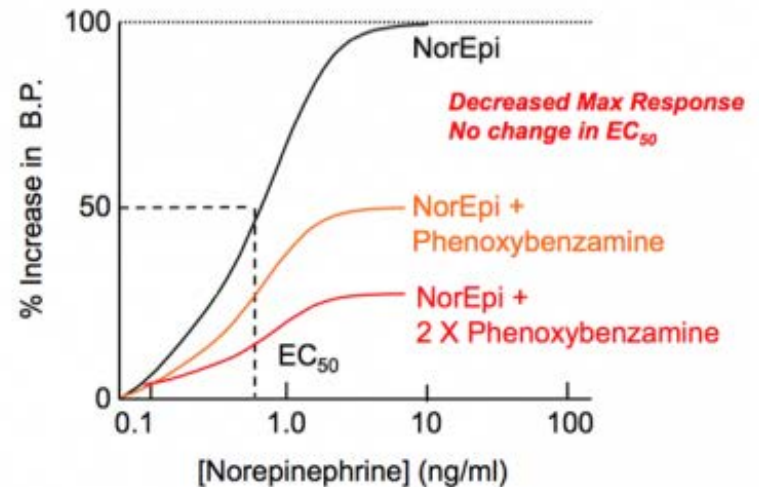
A

Competitive Inhibition



B

Noncompetitive Inhibition



Gyógyszerkönyv, gyógyszertár, gyógyszerészi nevezéktan

A gyógyszerészet változó szabványai

- ▶ Pharmacopoea Hungarica (Ph.Hg.)
- ▶ European Pharmacopoeia
- ▶ Formulae Normales (FoNo)
- ▶ International Pharmacopoeia (WHO)
- ▶ United States Pharmacopoeia-National Formulary (USP - NF)
- ▶ Martindale: The Extra Pharmacopoeia
- ▶ Pharmindex, Kompendium

Pharmacopoea Hungarica

- ▶ Pharmacon= gyógyszer; poeia=készítés (görög)
- ▶ „A gyógyszerkönyv a gyógyszerkészítés, a gyógyszerminőség, a gyógyszerellenőrzés és a gyógyszerminősítés általános szabályait, valamint az egyes gyógyszerek minőségét és összetételét tartalmazó, jogszabállyal kihirdetett hivatalos kiadvány.”

(Az emberi felhasználásra kerülő gyógyszerekről szóló 1998. évi XXV. törvény definíciója a Magyar Gyógyszerkönyvre.)

Előzmények

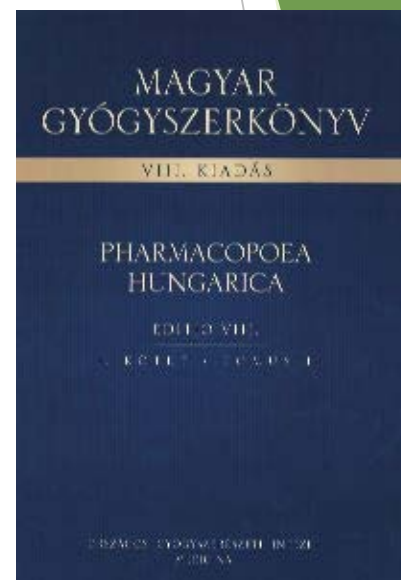
- ▶ 1780-ig Bécsi Gyógyszerkönyv
- ▶ 1774 Pharmacopoea Austriaco-provincialis
- ▶ 1812 Pharmacopoea Austriaca
- ▶ 1871 Pharmacopoea Hungarica

Magyar gyógyszerkönyvek

Megnevezés	Megjelenés éve	Szerkeszt bizottság elnöke	Cikkelyek száma	Terjedelem (lapszám)
Ph.Hg. I.	1871	Than Károly	513	581
Ph.Hg. II.	1888	Than Károly	514	716
Ph.Hg. III.	1910	Bókay Árpád	511	430
Ph.Hg. IV.	1934	Vámosy Zoltán	565	435
Ph.Hg. V.	1954	Schulek Elemér	820	1627
Ph.Hg. VI.	1968	Schulek Elemér	815	1546
Ph.Hg. VII.	1987	Végh Antal	720	2206
Ph.Hg. VIII.	2006	Paál Tamás		2504 (I. II.)

Pharmacopoea Hungarica Editio VIII.

- ▶ 2006.aug. 1. lépett hatályba
- ▶ 4 kötetes
- ▶ A kötetek időben elhúzódva jelentek meg (2002-2011)
- ▶ Az Európai Gyógyszerkönyv fordítása
 - ▶ Viszont a PhEur 3évente rendszeresen jelenik meg → 4-eset kezdték fordítani, a végén már 6-os volt, 2017-től már a 9. kiadás van érvényben
- ▶ Mindegyik kötet az előző javításait is tartalmazza, illetve az új PhEur módosításait
- ▶ Az OGYÉI évente 3x frissítéseket ad ki
- ▶ Legfrissebb tartalomjegyzék: 2019-es (OGYÉI honlapjáról letölthető)



Pharmacopoea Hungarica

Editio VIII. tartalma

- ▶ Általános fejezetek:
 - ▶ Alapelvek (= mi micsoda a gyxkönyvben)
 - ▶ analitikai módszerek
 - ▶ gyógyszeres tartályok és előállításukhoz használt anyagok
 - ▶ Reagensek
 - ▶ általános előírások (pl. sterilítésre vonatkozó előírások stb.)
- ▶ Általános cikkelyek
 - ▶ az egyedi cikkelyek csoportjainak leírása, vizsgálata, minőségi követelményei
 - ▶ (pl. Illóolajok, gyógyszeranyagok, vakcinák stb.)
- ▶ Egyedi cikkelyek listája
 - ▶ az egyes gyógyszerkészítéshez felhasználható anyagok leírása, vizsgálata, minőségi követelményei
 - ▶ Kémiai gyógyszeranyagok cikkelyei (pl. acetyl-ciszteine, midazolám, oxytocin)
 - ▶ Gyógynövény-, illóolaj-, kivonat- és tinktúra-cikkelyek (pl. kakukkfűolaj, páfrányfenyőlevél stb.)
 - ▶ Zsíros olajok cikkelyei (pl. csukamájolaj)
- ▶ Gyógyszerformák
 - ▶ leírása, vizsgálata, minőségi követelményei
 - ▶ (pl. tabletták, kapszulák, porok stb.)

Gyógyszertár

- ▶ A gyógyszertár a gyógyszerellátásra irányuló egészségügyi szolgáltató tevékenységet (ideértve a gyógyszer-kiskereskedelmet is) végző egészségügyi intézmény (csak másodlagosan „magánvállalkozás”).

(2005. évi XCV. Törvény)

- ▶ Egészségügyi szolgáltató tevékenységek, amelyet a gyógyszertár végez:

- ▶ Gyógyszerkészítés
- ▶ Gyógyszer-kiskereskedelem
- ▶ Gyógyszerkiadás
- ▶ Gyógyszerészi gondozás
- ▶ Gyógyszerek ellenőrzése biztonságosság és hatásosság szempontjából
- ▶ Gyógyszerinformáció nyújtása

- ▶ A lakossági gyógyszerellátást a különböző gyógyszertárak végzik, amelynek során az egészségügyi szolgáltató a gyógyszert és az alkalmazásával összefüggő szakmai információt a betegek részére közvetlenül biztosítja.

(41/2007. (IX. 19.) EüM rendelet)

Gyógyszertár típusai

- ▶ Közforgalmú gyógyszertár
 - ▶ A lakosság közvetlen és teljeskörű gyógyszerellátását végzi.
- ▶ Fiókgyógyszertár
 - ▶ Közforgalmú gyxtárhoz („anyapatika”) kapcsolódik
 - ▶ Kis településeken
 - ▶ Redukált szolgáltatásokkal
- ▶ Kézi gyógyszertár
 - ▶ legkisebb településeken a háziorvosok látják el betegeiket a szükséges gyógyszerekkel
 - ▶ Orvos kérelmezi, ő személyéhez kötött
 - ▶ Létfontosságú gyógyszereket tart
 - ▶ Közforgalmú gyxtárhoz tartozik
- ▶ Kórházi/intézeti gyógyszertár
 - ▶ Belső gyógyszerellátást végez a kórház számára.
- ▶ Vényforgalmú gyógyszertár
 - ▶ Kórházi gyógyszertár lakossági ellátást végző része.
- ▶ Állatgyógyszertár
 - ▶ állatgyógyászati termékekre szakosodott
 - ▶ (humán) gyógyszertárban állatgyógyszer forgalmazására külön engedély kell

Megszűnik, ha
létesül közforgalmú

Hogyan juthat a járóbeteg gyógyszerhez?

- ▶ Gyógyszertárból
- ▶ Más üzletek, töltőállomások
 - ▶ Külön engedély kell hozzá
 - ▶ Egyes vény nélkül kapható szerek
- ▶ Gyógyszer-Nagykereskedő
 - ▶ Orvosi oxigén (palackos)
 - ▶ Folyamatos ambuláns peritoneális dializáló (CAPD) oldat
- ▶ Internetről
 - ▶ vény nélkül kiadható gyógyszer
 - ▶ csomagküldés révén
 - ▶ CSAK gyógyszertár végezhet ilyen!

Honnan vehet gyógyszerár gyógyszer?

- ▶ Gyógyszer-nagykereskedelmi engedély jogosultjától
- ▶ Mástól (pl. másik gyógyszerártól) **nem!**
- ▶ Igény esetén minden gyógyszert be kell szereznie. Ha nem tudja azonnal kiadni, tájékoztatni kell a beszerzés legkorábbi időpontjáról



Minden nagyon szabályozott



Gyógyszertárak szabályozása

- ▶ Létesítés: szabályozott
- ▶ Tulajdonlás: szakember
- ▶ Működtetés: szakember (személyi jog)
- ▶ Szabályozás: megosztva állam és szakma között
- ▶ Engedélyezés: állam
- ▶ Ellenőrzés: állam
- ▶ Szankcionálás: állam

Gyógyszertár működésének engedélyezése

Szükséges:

- ▶ létesítési engedély
 - ▶ lakosságszám, távolság
- ▶ működési engedély
 - ▶ Tárgyi feltételek
 - ▶ helyiségek pl: betegforgalmi/gazdasági bejárat, officina, labor stb.
 - ▶ eszközök pl: patendula, pistilus, manipulátor stb.
 - ▶ Személyi feltételek
- ▶ közforgalmú gyógyszertár esetén:
 - ▶ személyi joggal rendelkező gyógyszerész (=gyxtár-vezető)
 - ▶ felelősségbiztosítás

Személyi jog

- ▶ Személyes gyógyszertár-működtetési (személyi) jog:
- ▶ megfelelő gyakorlattal rendelkező gyógyszerész részére, közforgalmú gyógyszertár (ide nem értve intézeti gyógyszertár lakossági gyógyszerellátást végző részlegét) vezetésére jogosító engedély,
- ▶ az ÁNTSZ Országos Tisztifőorvosi Hivatal - Országos Tisztifőgyógyszerész adja
- ▶ Az adott közforgalmú gyógyszertár vezetésére jogosít
- ▶ Büntetésként 5 évre visszavonható

A vény részei

Orvosi vény

- ▶ **Mi a vény?**

Hivatalos okmány, mellyel az arra jogosult orvos a gyógyszeres terápia vagy a betegség megelőzése céljából gyógyszert, diagnosztikumot, kötőőszert vagy gyógyászati segédeszközt rendel (a gyógyszerésztől).

- ▶ **A vény formája:**

A vény lehet kézzel írott vagy nyomtatott.

- ▶ **A vény nyelve**

Lehet az ország anyanyelve. A magyar vény esetében a hivatalos nyelv részben a latin, részben a magyar.


- ▶ ***Receptura* (latin)**


Gyógyszerrendeléstani. A receptszerkesztés szabályainak és a gyógyszerformák ismeretének összessége

Receptírás Magyarországon

- ▶ A receptírás jogosultságának feltételeit, valamint a gyógyszerrendelés módját jogszabály írja elő
- ▶ Az orvos által rendelt készítmények lehetnek **vénkötelesek** illetve recept nélkül kiadhatóak (OTC= Over the Counter)
 - ▶ Ártalmatlan, nem keresztes szereket az orvos szóbelileg is rendelhet. Erős hatású szerek csak vényen rendelhetők.
- ▶ Vényírás alkalmával az orvos köteles az erre rendszeresített és az Országos Egészségbiztosítási Pénztár (OEP) által kiadott személyre szóló, személyi kóddal (vonalkód) ellátott receptet használni.
- ▶ A recept hitelesítése: orvos aláírása és pecsétje
 - ▶ Hibajavítás esetén mégegyszer aláírás és pecsét
- ▶ Az orvos 1 vényen csak 1 gyógyszert rendelhet (de az állhat több komponenből is (lásd később *Formula magistralis*))

► 1. Inscriptio

- | ORSZÁGOS EGÉSZSÉGBIZTOSÍTÁSI PÉNZTÁR ORVOSI VÉNYE | | | |
|--|--|---|--|
| Az orvos adatai:
Dr. Orvos Pál
infomix Kft teszt praxis
1027 Budapest II.
Bem rkp 53.
T:214-5063
Ág.kód.:010099999 | | 
(21)0801234500119117 | |
| Beteg neve, címe:

Infomix Teszt
1027 Budapest II. Bem rkp. 53. | | Születési dátum:
<div style="border: 1px solid black; width: 100px; height: 20px; margin-bottom: 5px;"></div> 1 9 9 0 | |
| ENY: | | <div style="border: 1px solid black; width: 100px; height: 20px; margin-bottom: 5px;"></div> | |
| EU: | | <div style="border: 1px solid black; width: 100px; height: 20px; margin-bottom: 5px;"></div> | |
| Tartózkodásihelyi azonosító jel (TAJ)-szám:
0 1 2 0 1 3 0 1 4 | | Költségi kód:
2 0 1 2 0 2 2 8 | |
| Jogcímkód:
<input checked="" type="checkbox"/> X | | <input type="checkbox"/> Gyermek
<input type="checkbox"/> Idős
<input type="checkbox"/> Kísérő
<input type="checkbox"/> Családi
<input type="checkbox"/> Elvonult
<input type="checkbox"/> Elhunyt
<input type="checkbox"/> Más | |
| Szakorvosi javaslatra vonatkozó adatok: | | Bejegyzés száma szerinti azonosító (számszerű):
0 0 2 2 8 1 0 0 3 | |
| Rp.
ABILIFY 15 MG TABLETTA 56x
<u>Scat.orig. No unam (I)</u>
D.S.: naponta 2x1 tabletta | | | |
| Kiváltható : 2012.02.28-tól | | Ellátva : 2012.03.27-ig | |
| <div style="text-align: right; margin-top: 20px;">P.H.</div> | | | |
| beteg aláírása | | termék átvételének aláírása | |
| orvos aláírása | | | |
| Kiadás dátuma:
A termék kiadásának kézigysége:
A receptet végző kézigysége: | | | |
| Extra vonalkód: | | | |
|  | | | |

100

Érdekesség

► Az amerikai recept szignatúrája (bár ez a betegnek íródik) *latin* rövidítéseket tartalmazhat (ezek benne vannak a köztudatban). (Egyébként az amerikai receptírás nyelve angol.) :P

Abbreviations	Full form	Meaning
Po	Per os	Through the mouth
Prn	Pro re nata	As necessary
Ac	Ante cibum	Before meal
Cc	Cum cibo	With food
Pc	Post cibum	After meal
Sid	Semel in die	Once a day
Bid	Bis in die	Twice a day
Tid	Ter in die	Three times a day
Qid	Quarter in die	Four times a day
Qqd	Quaque die	Daily
Qqh	Quaque hora	Hourly
Ss	Semis	Half