

1. Félév

1. szeminárium

Dr. Varga Balázs

DE ÁOK Farmakológia és Farmakoterápia tanszék

1-2. tétel

1.

- ▶ A gyógyszerhatás alapvető mechanizmusai. Gyógyszer receptorok, receptor altípusok
- ▶ A paraszimpatikus idegrendszer általános jellemzése farmakológiai szempontból (neurotranszmitter, receptor)
- ▶ A tiazid diuretikumok antihypertenzív hatásának mechanizmusa, mellékhatások, ozmotikus diuretikumok
- ▶ Gyógyszerek felosztása eredetük szerint és tisztasági fokuk alapján

2.

- ▶ Dózis-hatás összefüggés: hatékonyság (efficacy) és hatáserősség (potency) fogalma
- ▶ Direkt paraszimpatikus izgatók
- ▶ Kalcium csatorna blokkolók
- ▶ Gyógyszerek felosztása hatáserősségük alapján

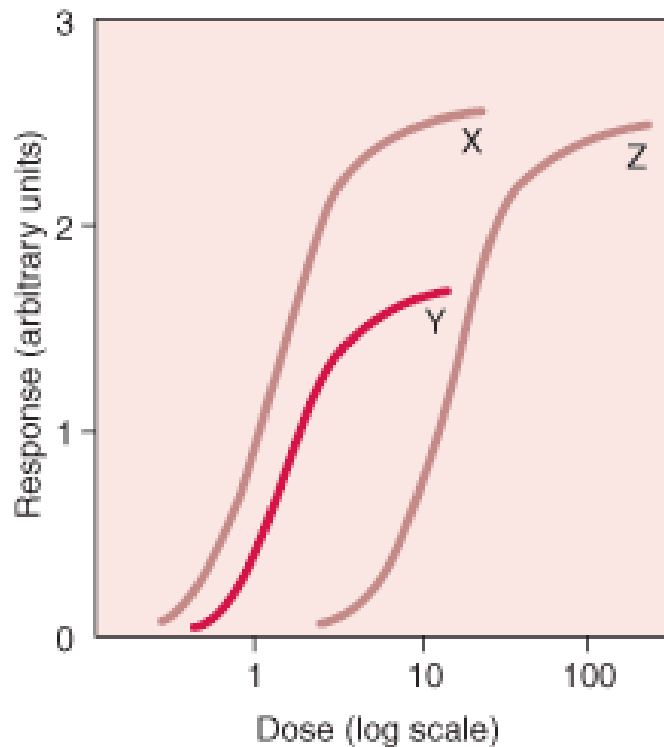
Mi a farmakológia?

- ▶ Farmakon = hatóanyag, „gyógyszer”
- ▶ ...-lógia = ...-tan
- ▶ A gyógyszerstan (farmakológia) az élő szervezetek és az élő szervezetek működését befolyásoló anyagok (farmakonok) között fellépő kölcsönhatásokat tanulmányozó tudományág.

Két fő ága van:

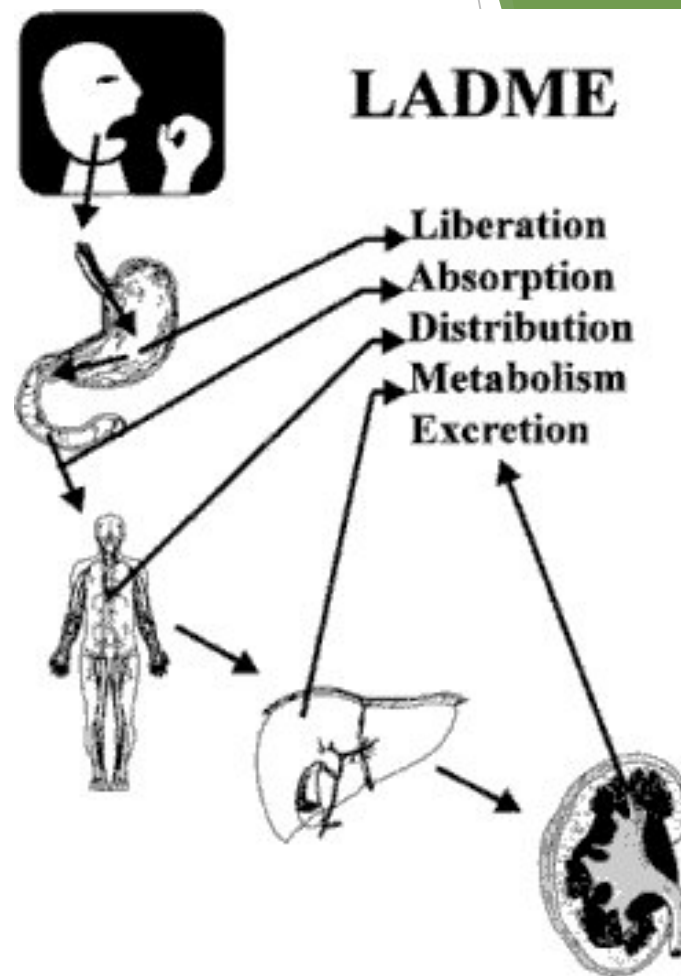
- ▶ Farmakodinámia (farmakodinamika, gyógyszerhatástan):
hogyan hat a farmakon a szervezetre (dózis-hatás)
- ▶ Farmakokinetika: a gyógyszer útja/sorsa a szervezetben,
vagyis hogyan hat a szervezet a gyógyszerre (LADME)

Farmakodinámia



„ Az ACE-gátlók igen szelektív vegyületek, hatásukat a karboxipeptidáz-A gátlásával az angiotenzin I→angiotenzin II átalakulás bénításával, a bradykinin lebomlásának gátlásával fejtik ki”

Farmakokinetika



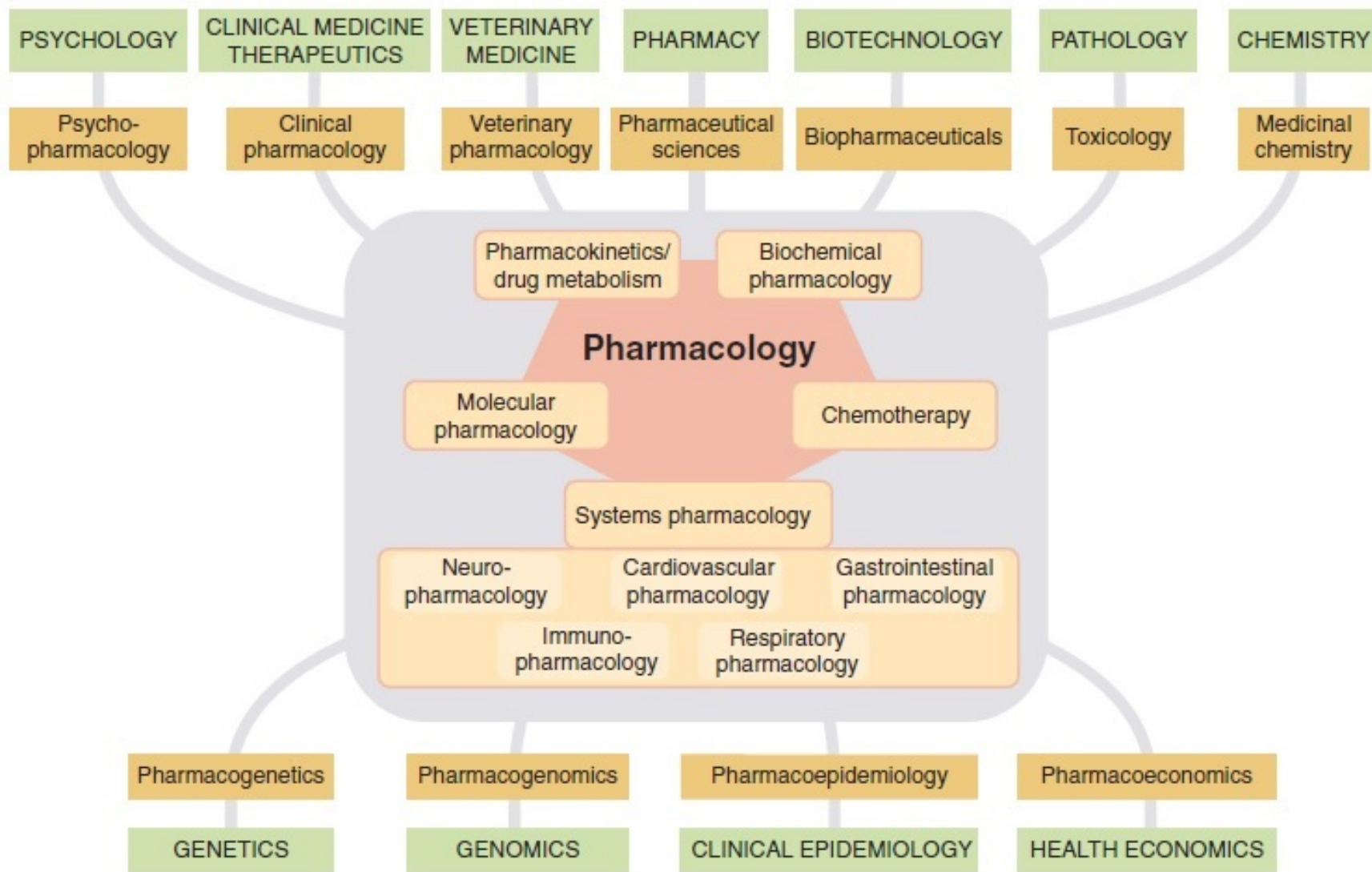


Fig. 1.2 Pharmacology today with its various subdivisions. Interface disciplines (brown boxes) link pharmacology to other mainstream biomedical disciplines (green boxes).

Rang and Dale's Pharm. Sevent Ed.

Alapfogalmak

- ▶ Gyógyszer: „bármely anyag, vagy azok keveréke, amelyet betegségek megelőzésére, kezelésére, vagy diagnosztika céljal az emberi vagy állati szervezetben alkalmaznak” (Ph.Hg.)
- ▶ Farmakon: az a molekula, amely az élő szervezet működését már kis koncentrációban is számottevően befolyásolni képes - tudományos fogalom \Leftrightarrow a gyógyszer egyben jogi kategória is.
- ▶ Gyógyszerkészítmény: egy vagy több hatóanyag plusz segédanyagok - beadásra alkalmas formába hozva a beteg részére

Hogyan hat egy gyógyszermolekula?

- ▶ El kell jutnia a kérdéses szövethez, megfelelő koncentrációban
- ▶ interakció a szervezet valamely saját makromolekulájával
- ▶ Célmolekulák:
 - ▶ Fehérje
 - ▶ Receptor
 - ▶ Enzim
 - ▶ Carrier molekula
 - ▶ Ioncsatorna
 - ▶ Lipid
 - ▶ DNS, RNS
 - ▶ (kivétel: antibiotikumok, biszfoszfonát, biológiai terápiák)

Mi a receptor?

- ▶ Receptor:
 - ▶ Makromolekula
 - ▶ bizonyos ligandok specifikus megkötése révén jelfelismerésre képes (kognitív funkció),
 - ▶ másrészt az aktiváló jellegű ligand (agonista) bekötődése után valamilyen változást hoz létre az őt hordozó/tartalmazó sejt működésében (transzducer funkció; hatásgenerálás)
- ▶ Tágabb értelemben minden jelfogó molekulára használják, pl. a fesz.függő Na^+ ion csatorna a lidocain molekula „receptora”

Receptor típusok, nagy családok

Receptor osztályozás I.

Elhelyezkedés szerint:

- Perifériás membrán proteinek
- transzmembrán proteinek
- intracellularis receptorok

Funkció szerint:

- Metabotrop receptors : metabolikus változást indukálnak.
Lehetnek:
 - * G-protein-kapcsolt
 - *indirekten, enzimeken keresztül hatnak
 - *maga a G-protein ion-csatornát szabályoz
 - *saját enzimfunkció
- Ionotrop receptors : ligand-vezérelt ioncsatornák

Receptor osztályozás II.

A leggyakrabban használt nevezéktan:

lokalizáció, szerkezeti felépítés, jel továbbítási mód és endogén ligand alapján

- ▶ Receptor nagycsaládok, ezen belül
- ▶ Receptor családok
- ▶ Receptor osztályok
- ▶ Receptor típusok
- ▶ Receptor altípusok

Pl.: G-fehérje kapcsolt receptorok (nagycsalád), acetil-kolin-receptorok (osztály), Muszkarinos acetil-kolin-receptorok (típus), M_1 -ACh-receptor (altípus)

Receptor osztályozás III.

Receptor nagycsaládok

Jellemző tulajdonságok	1. Ionotrop (ioncsatorna-alkotó)	2. G-protein-kapcsolt	3. Enzim-kapcsolt	4. Sejtmag-receptor
Lokalizáció	sejtmembrán	sejtmembrán	sejtmembrán (vagy intracellul.)	sejtmag vagy intracellulárisan
Effektor	ioncsatorna	enzim vagy ioncsatorna	enzim	géntranszkripció
Kapcsolat típusa	közvetlen	G-protein, egyéb	közvetlen	DNS-mediált
Példák	nAChR GABA _A	mAChR adrenerg receptorok	inzulin receptor ANF-receptor TGF-receptor	szteroid hormon-receptorok thyroidhormon-receptor

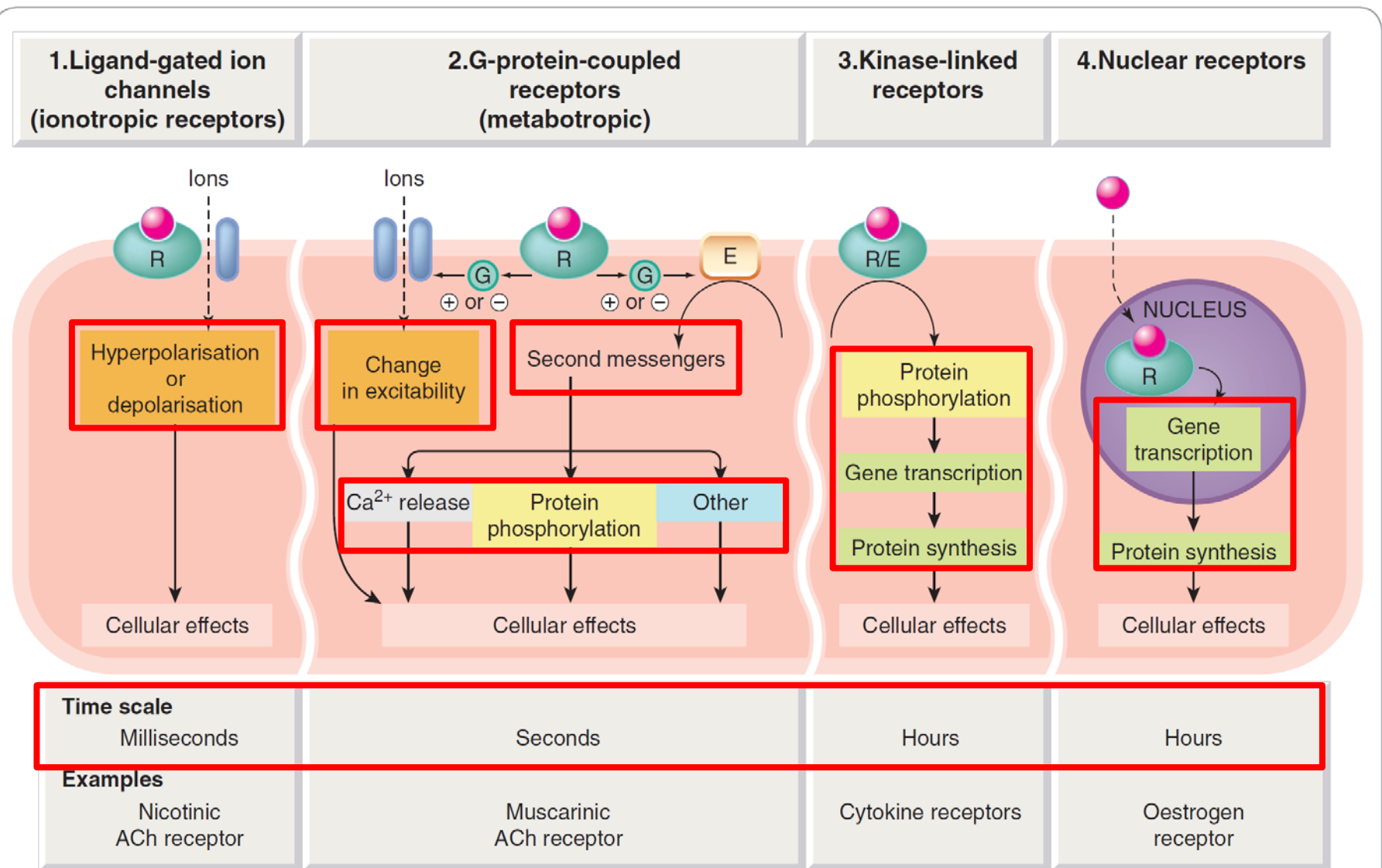
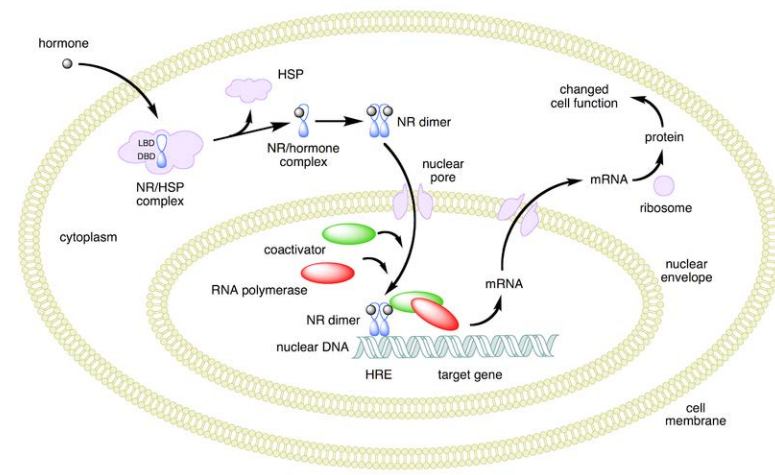
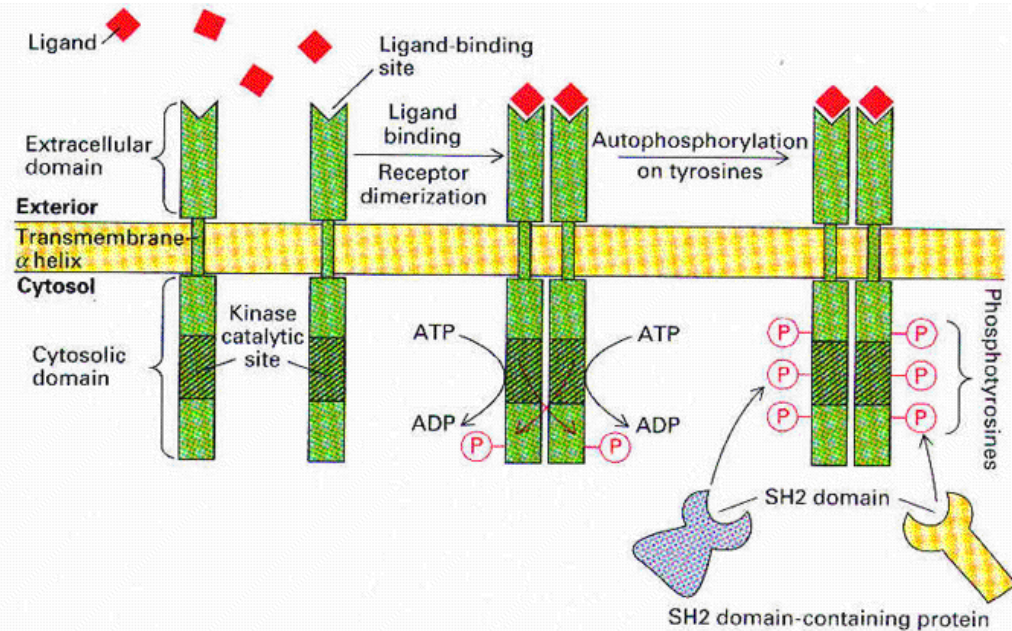
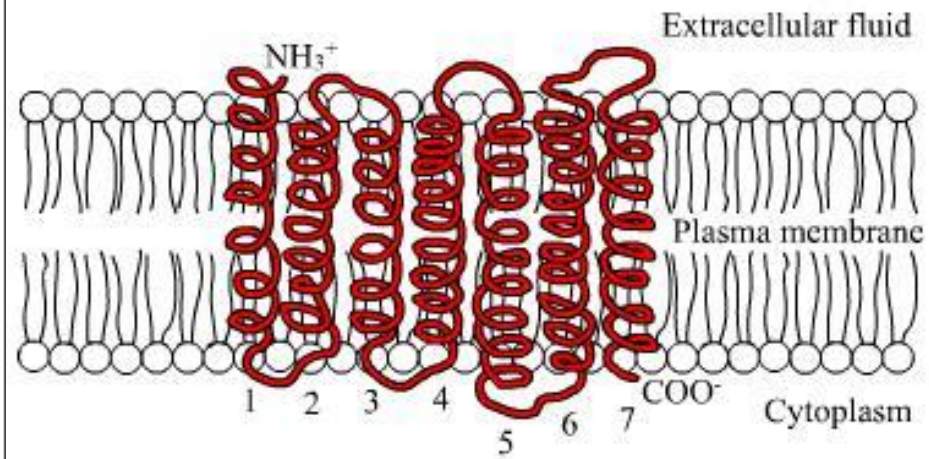
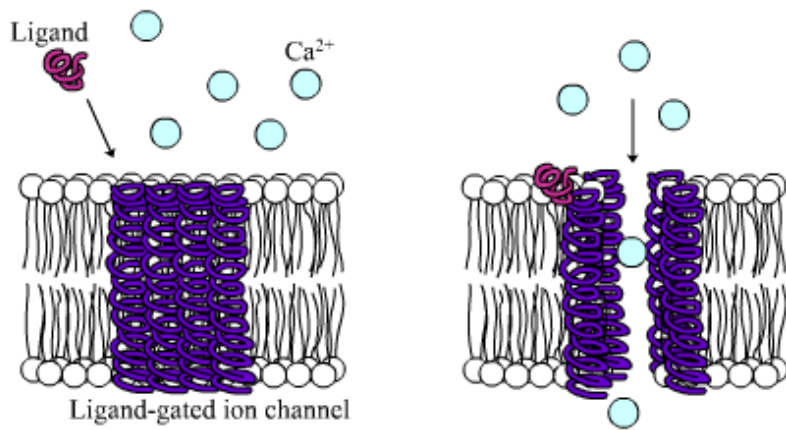
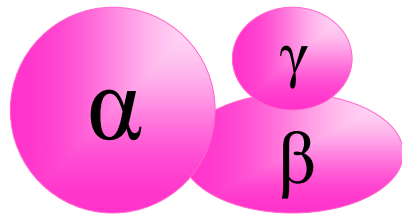


Fig. 3.2 Types of receptor–effector linkage. ACh, acetylcholine; E, enzyme; G, G-protein; R, receptor.

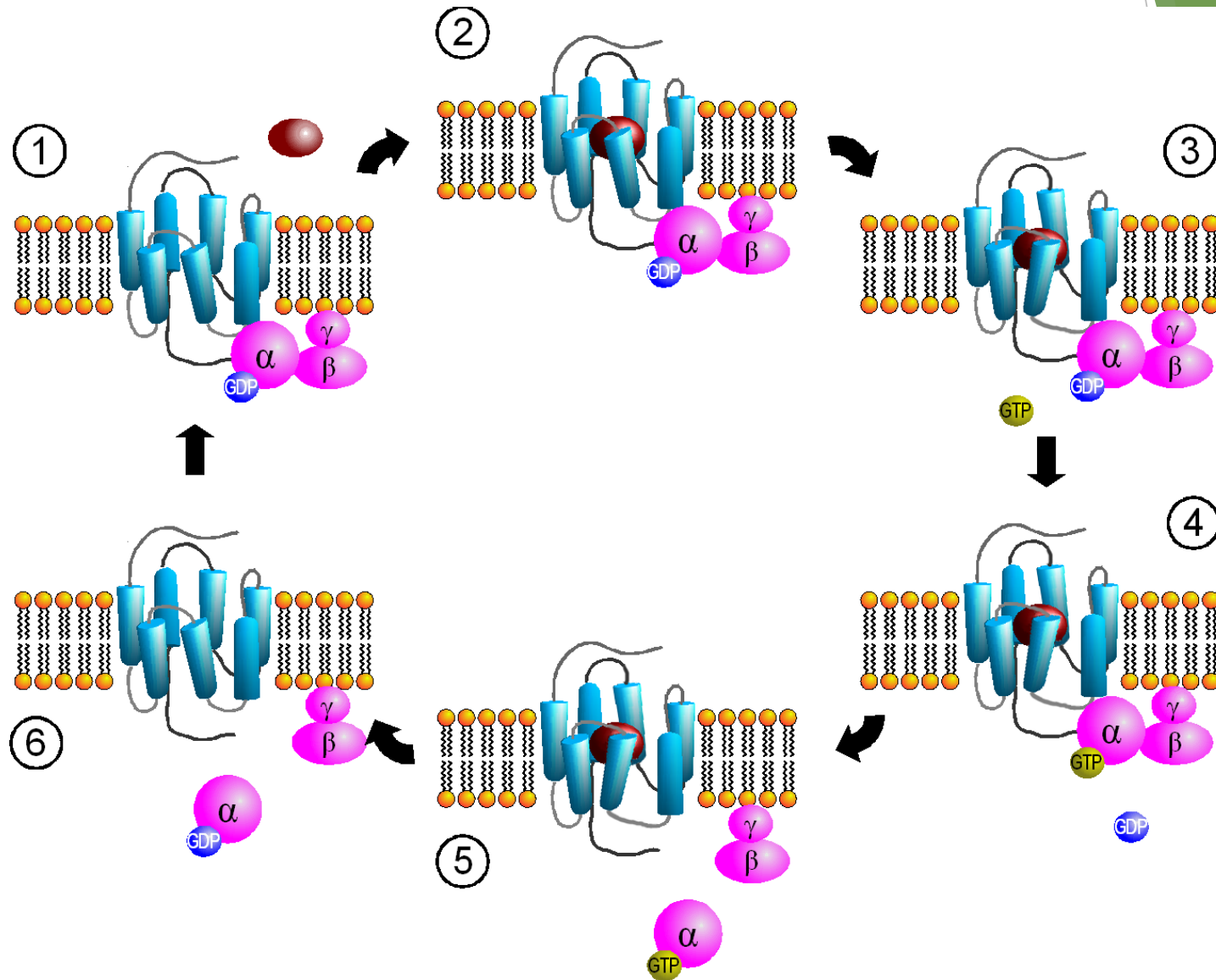


G-fehérje-kapcsolt receptorok I.

- ▶ Receptor = 7TM Domén receptor
- ▶ A 7TMD belső felszínéhez kötődik egy G-fehérje.
- ▶ G-fehérje = guanine nucleotide binding protein
- ▶ A G-fehérje a GTPáz enzimek közé tartozik
- ▶ A G-fehérje G_α és a szorosan összekapcsolt $G_{\beta\gamma}$ alegységekből áll.



G-fehérje-kapcsolt receptorok II.



G-protein-kapcsolt receptorok III.

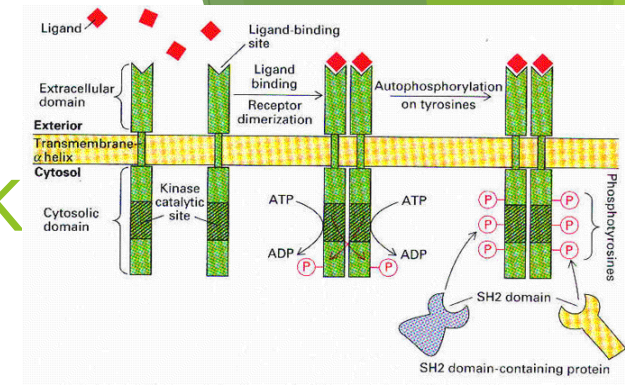
▶ G α alegység:

- ▶ Gs: stimulálja az adenilát ciklázt (ATP \rightarrow cAMP) = [cAMP] \uparrow \rightarrow PKA-aktiváció \rightarrow ...
- ▶ Gi: gátolja az adenilát ciklázt [cAMP] \downarrow
- ▶ Gq/11: stimulálja a membrán-kötött foszfolipáz C-t (ami PIP2-t bont IP3-ra és DAG-ra)
 - ▶ \rightarrow IP3-kapcsolt Ca-csatorna nyílik az ER-en \rightarrow [Ca $^{2+}$] \uparrow \rightarrow PKC-aktiváció (együtt a DAG-al)
 - ▶ \rightarrow DAG \rightarrow PKC-aktiváció (magában vagy együtt a Ca $^{2+}$ -mal)
- ▶ G12/13: RhoGEF nagycsalád fehérjéin keresztül sejtváz-remodellinget irányít így a sejt-mozgást szabályozza

▶ G $\beta\gamma$ alegység:

- ▶ Aktiválhat pl. L-típusú Ca $^{2+}$ ion csatornát

Enzim-kapcsolt receptorok



Az enzimkapcsolt receptorok transzmembrán enzimek:
extracelluláris ligand-kapcsolódás → intracelluláris enzimaktivitás

► Típusok:

- tirozin-kináz aktivitás: pl. inzulin-receptor, leptin-receptor, növekedési faktor receptorok stb
- szerin/threonin kináz: pl. tumor növekedési faktor beta (TGF_{β}) receptor
- Guanilát cikláz: pl. atriális natriuretikus faktor (ANP) receptor

autofoszforiláció

GTP → cGMP →
[cGMP] ↑ → PKG

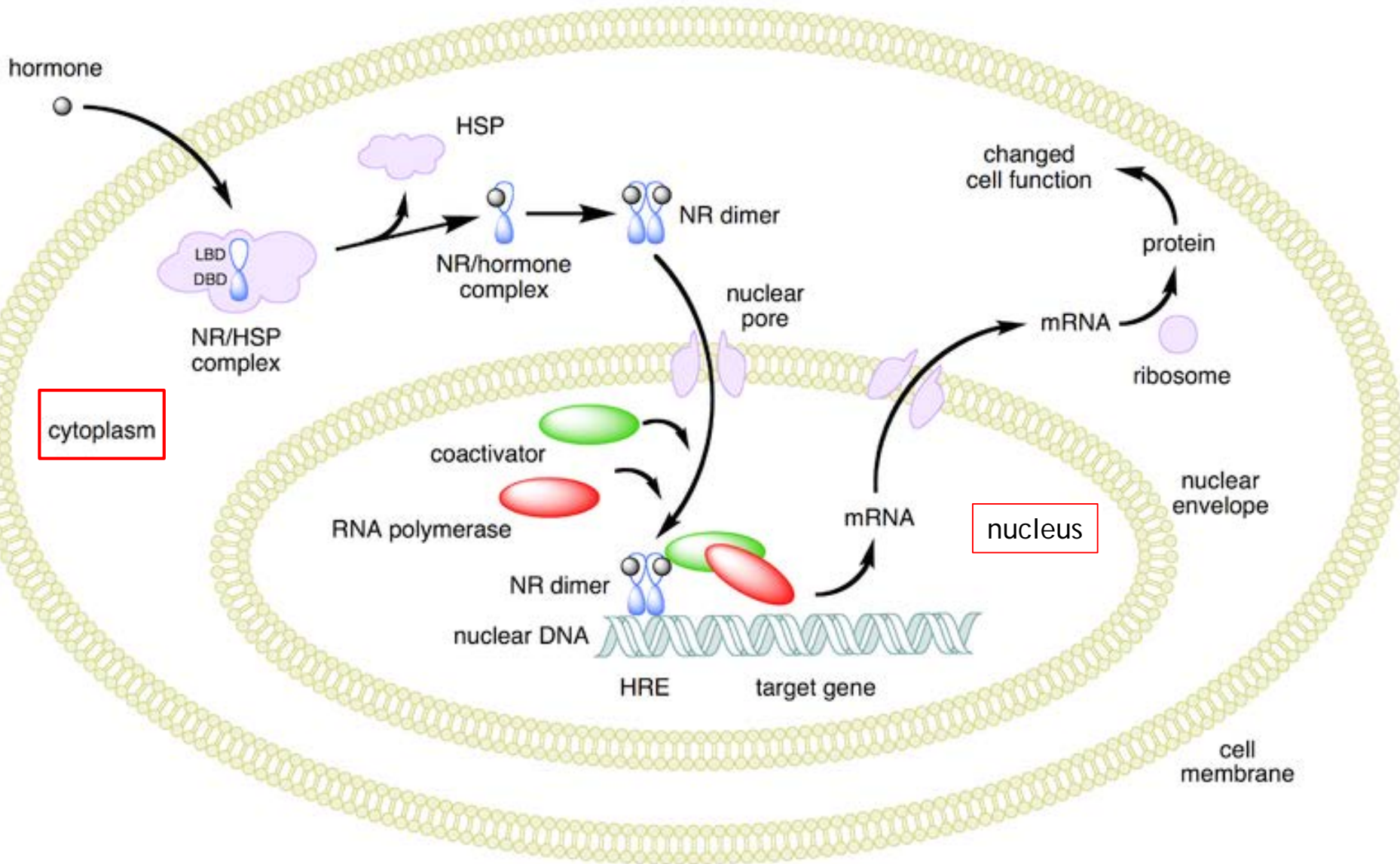
Jelenleg két fő jeltovábbítási láncot ismerünk:

a Ras/Raf/MAP kináz (növekedési fakt.-ok) útvonalat és

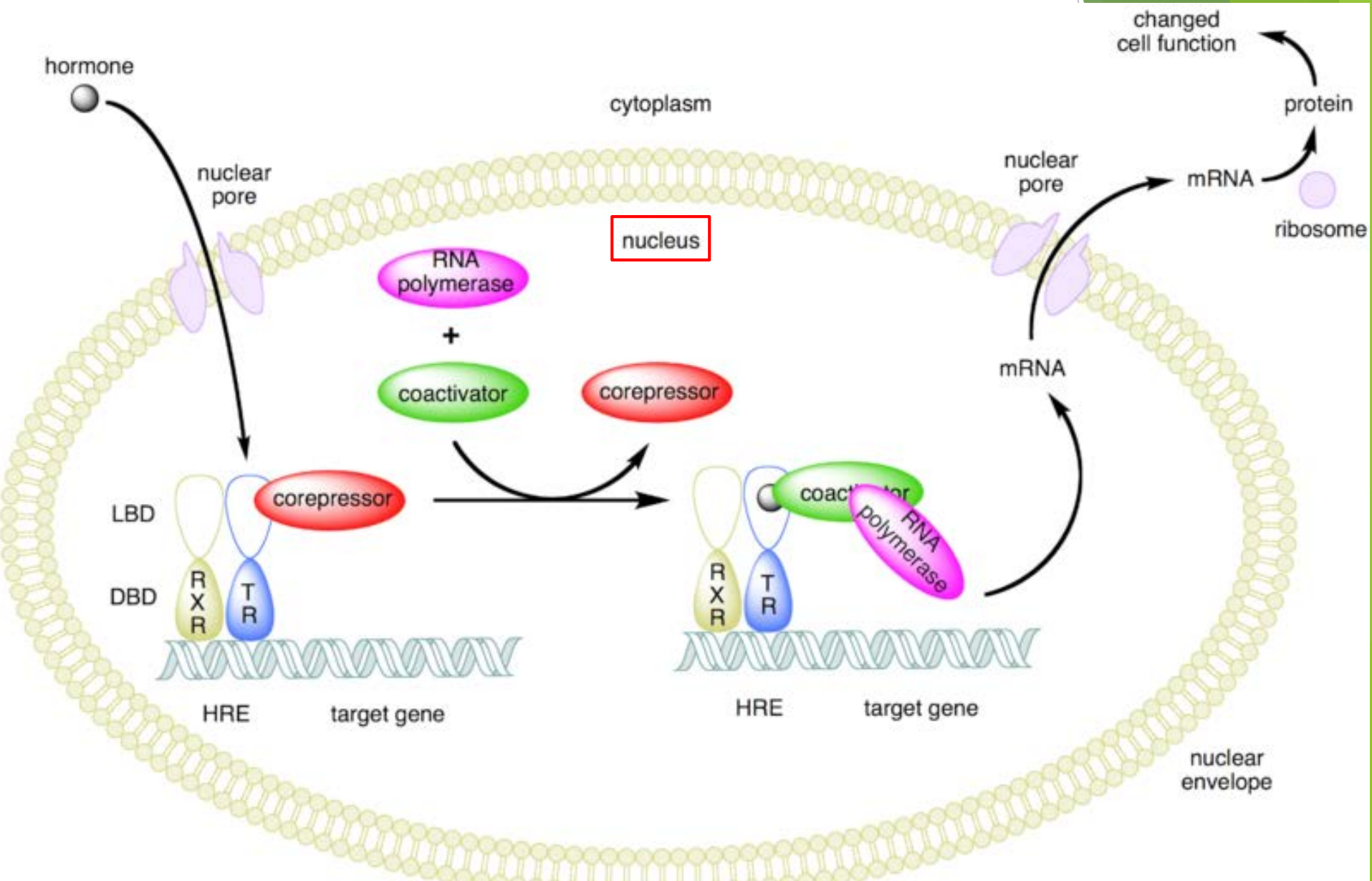
a Jak/Stat (citokinek) utat

Megj.: Szolubilis (nem transzmembrán) guanilát cikláz = NO-receptor

Action of type I Nuclear receptors



Action of type II Nuclear receptors



(For the purpose of illustration, the nuclear receptor shown here is the thyroid hormone receptor (TR) heterodimerized to the RXR.)

Dózis-hatás összefüggés,
hatékonyság (efficacy) és
hatáserősség (potency)
fogalma

Farmakodinámiai alapfogalmak

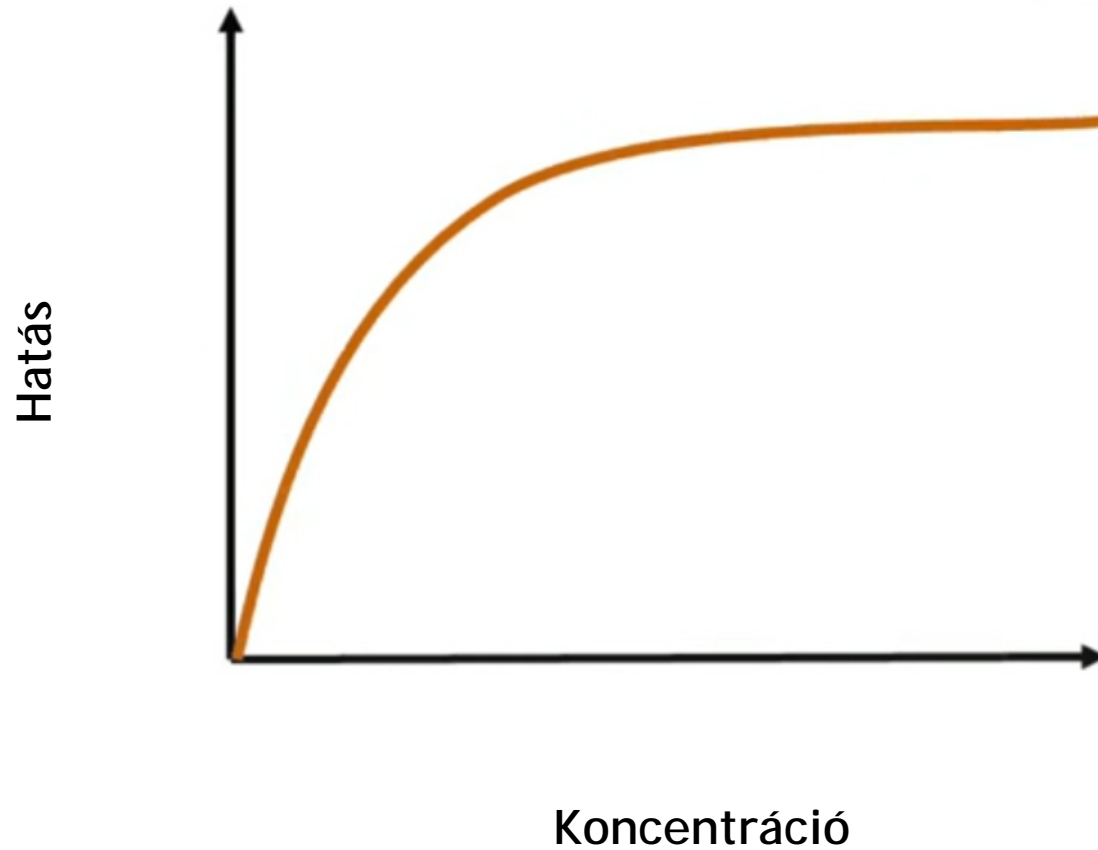
- ▶ Dózis (D) (koncentráció (c)): az a mennyiség, amelyet a farmakonból bejuttatunk a biológiai rendszerbe (ált: D: g, c: mmol/l).
- ▶ Biol. hatás, effektus (E): a kiváltott válasz (amit a kísérletes farmakológus próbál mérni)

Dózis-hatás görbe

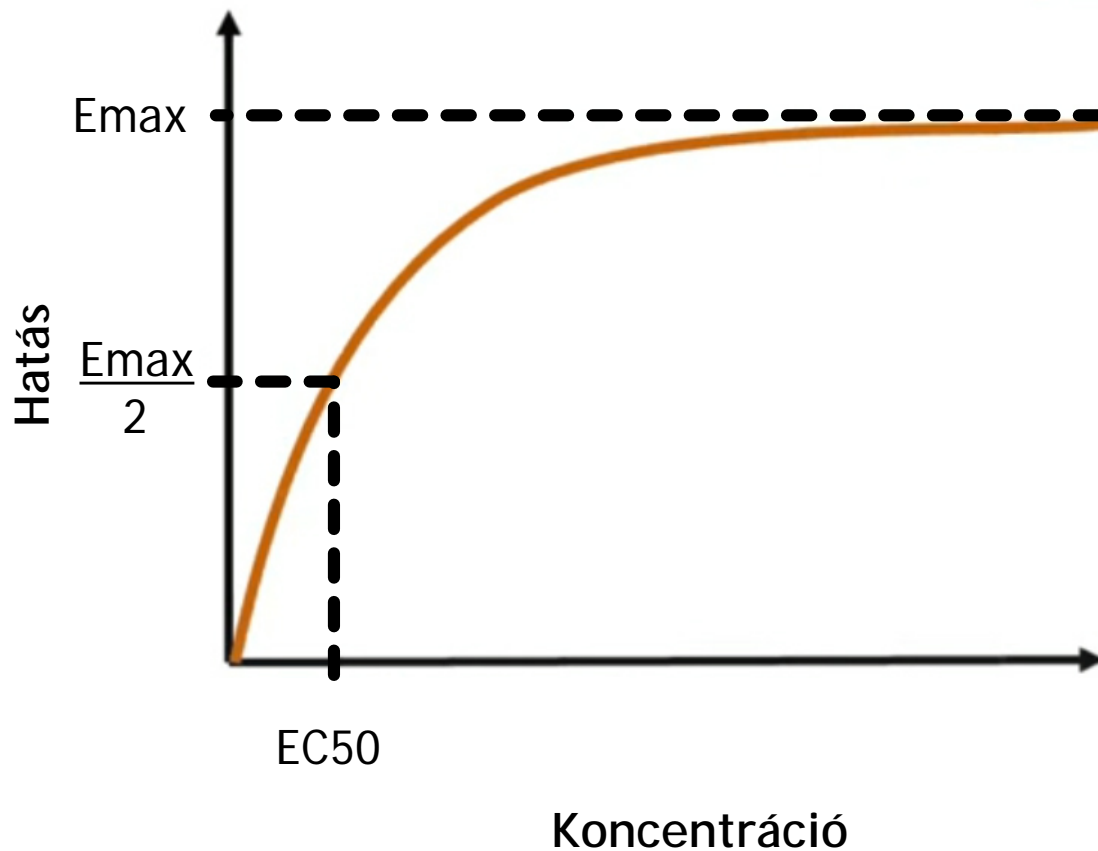
A farmakon által kiváltott hatás matematikai megjelenítése, ahol

- ▶ dózis (D) (koncentráció (c)) a független változó, az x tengelyen ábrázoljuk
- ▶ kiváltott hatás (E), a függő változó, az y tengelyen jelöljük
 - ▶ Lehet folyamatos vagy kvantális (lásd későbbi szemináriumon)
 - ▶ (A kiváltott hatás időfüggő is, hogy ettől függetlenítsük, egyensúlyi koncentrációt használunk)

Dózis-hatás görbe



Dózis-hatás görbe



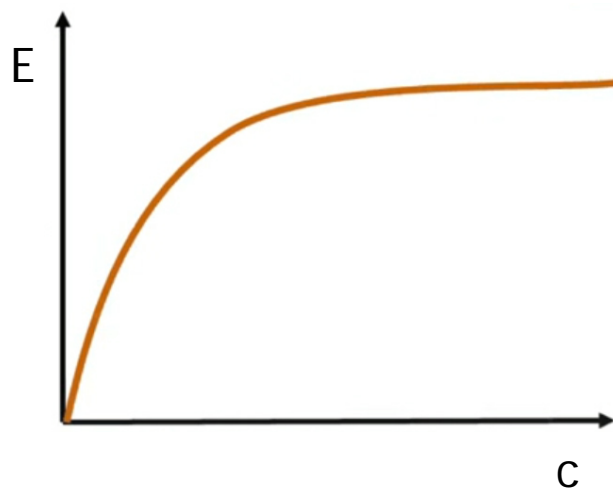
E_{max} = a gyógyszer által kiváltható maximális hatás

EC50 (vagy ED50) = a maximális hatás 50%-ának kiváltásához szükséges koncentráció (vagy dózis)

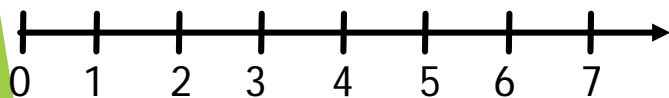
Különböző gyógyszerek összehasonlítására.

Dózis-hatás görbe

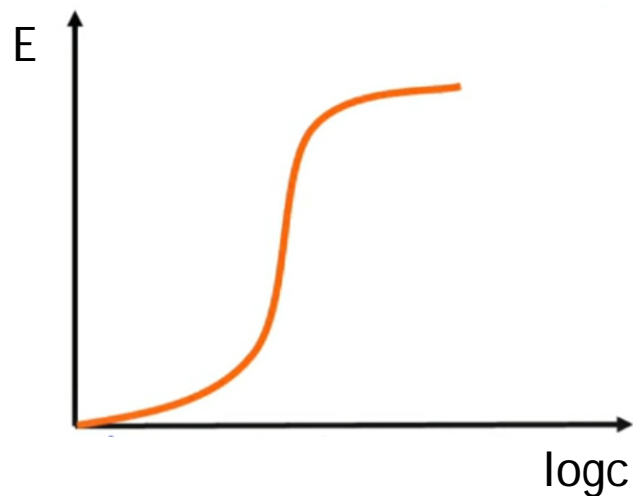
Lináris ábrázolás
Hiperbolikus görbe



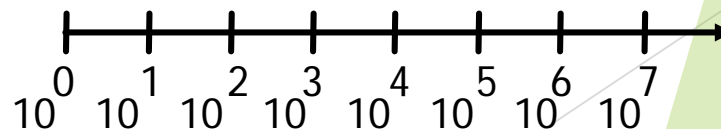
Koncentráció lineáris beosztással



Szemilogaritmikus ábrázolás
Sigmoid görbe

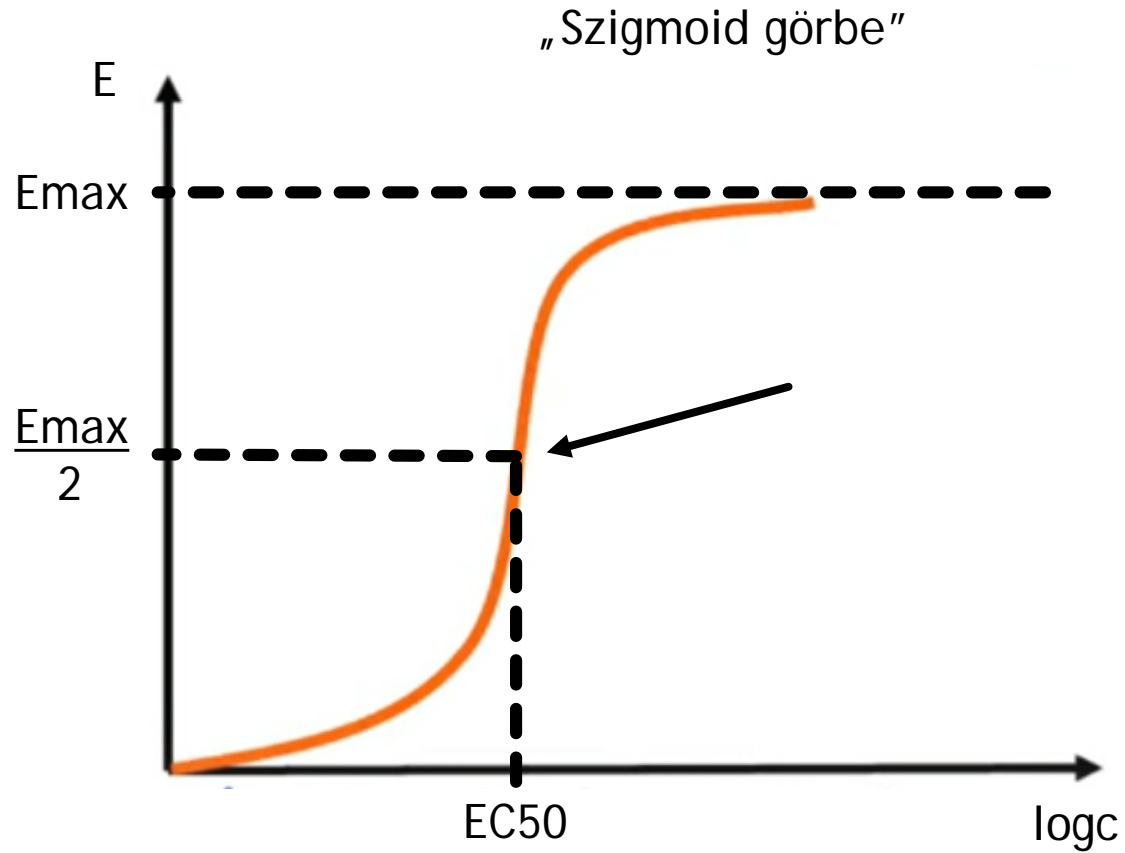


Koncentráció logaritmikus beosztással



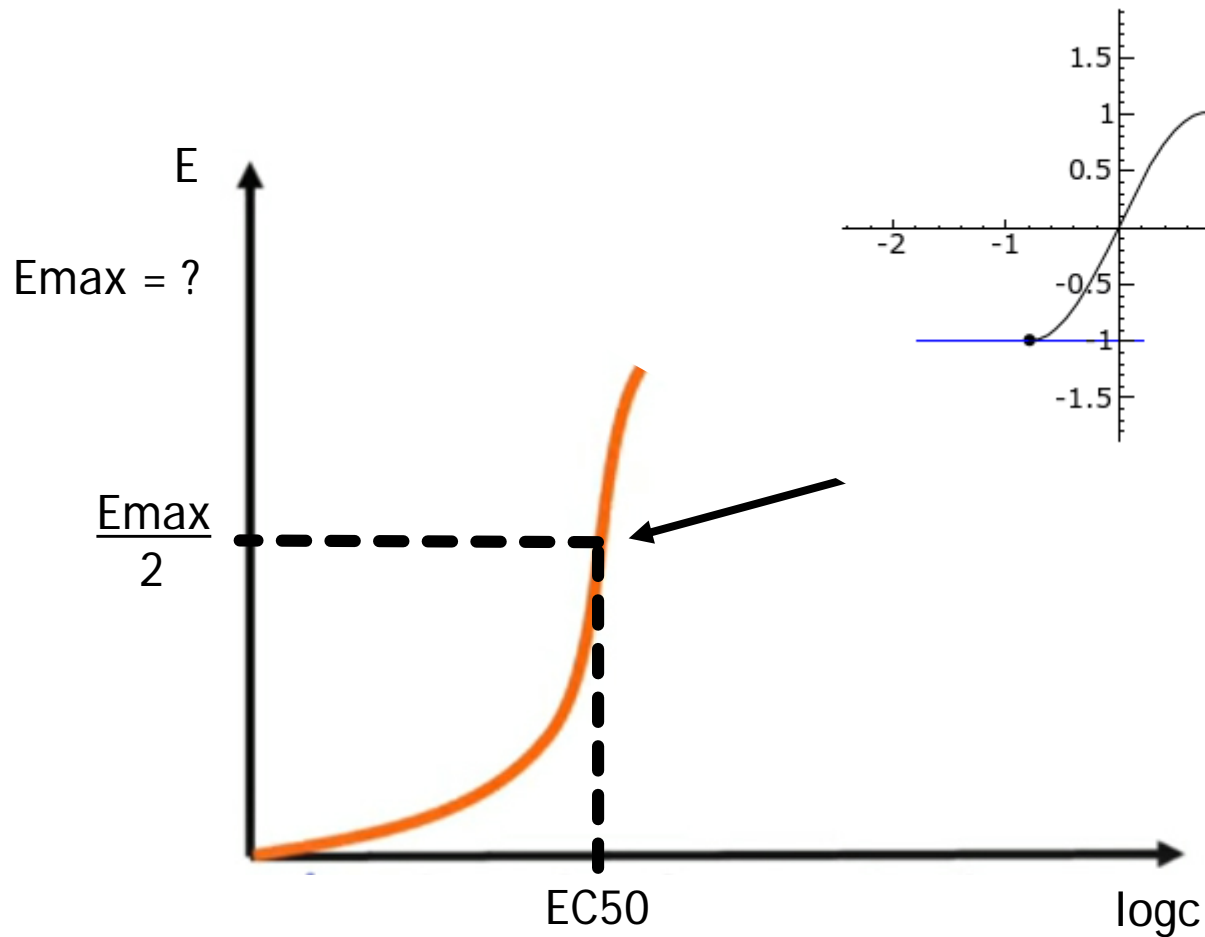
Itt 10-es alapú logaritmust használtunk, de bármilyen alapú logaritmust használhatunk

Dózis-hatás görbe



Miért jobb? →

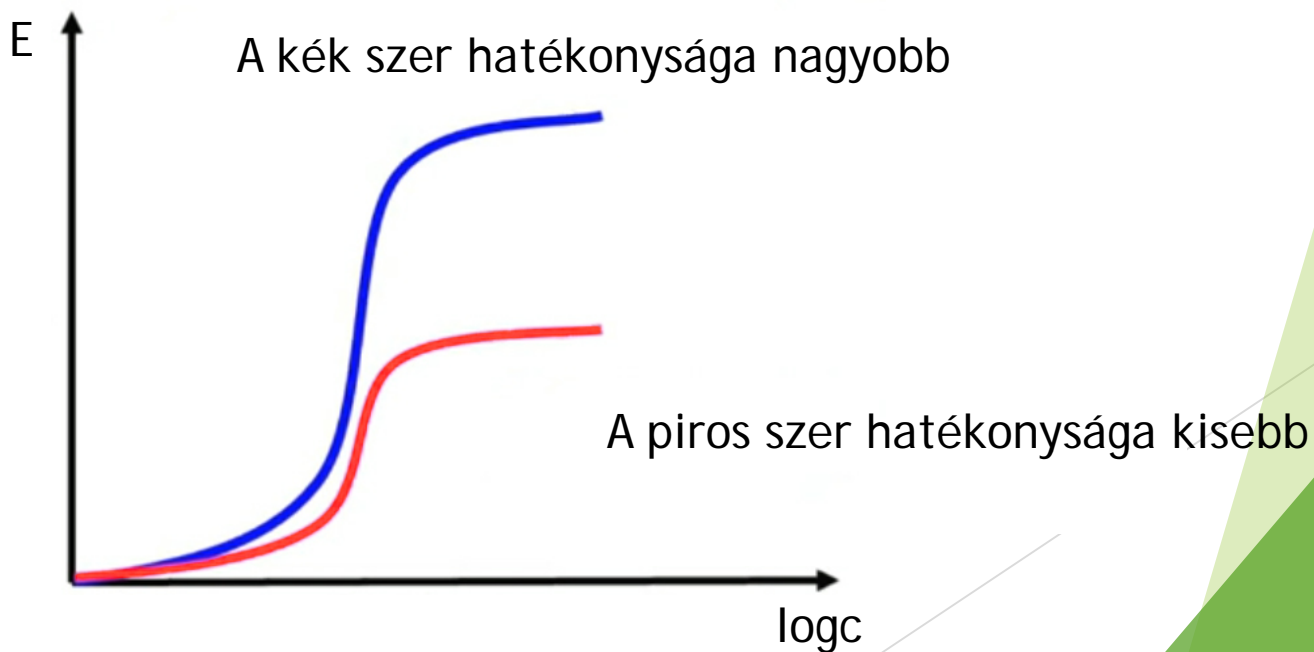
Dózis-hatás görbe



Miért jobb? ➔ nem kell megmérnünk az E_{\max} -ot
Ki tudjuk számolni az EC_{50} -t az inflexiós pontból

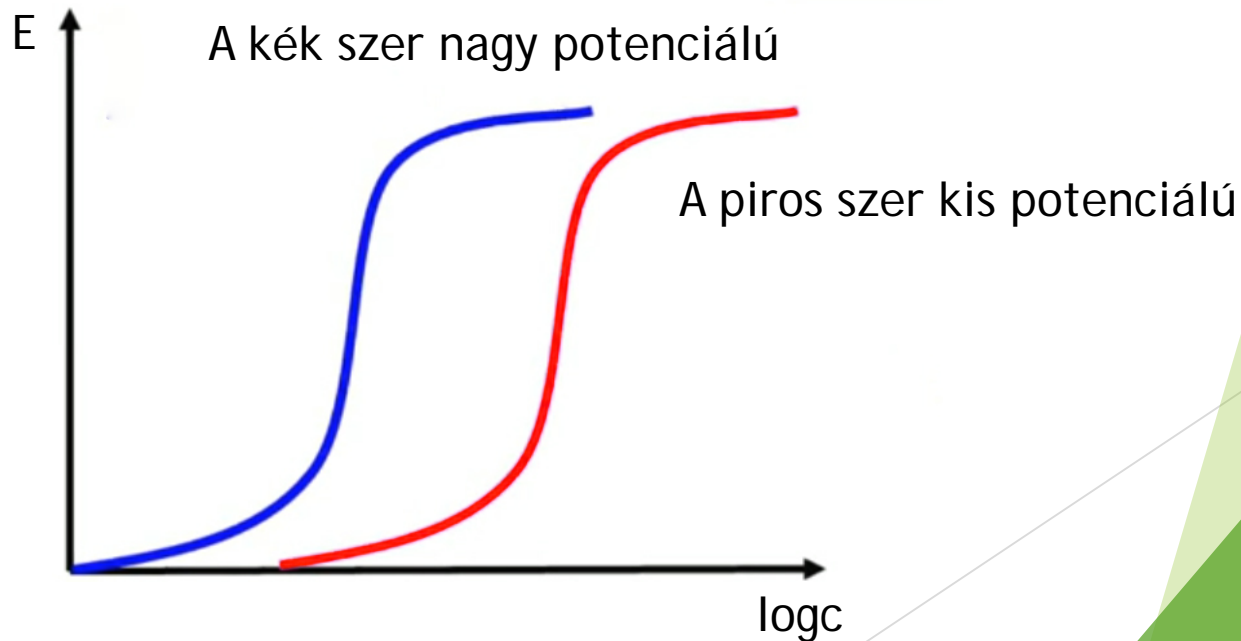
Efficacy - Hatékonyság és Potency - Hatáserősség

- ▶ **Hatékonyság (Efficacy):** a hatással (effect) van összefüggésben.
Minél nagyobb a hatás, annál **hatékonyabb** (efficacious) a gyógyszer.



Efficacy - Hatékonyság és Potency - Hatáserősség

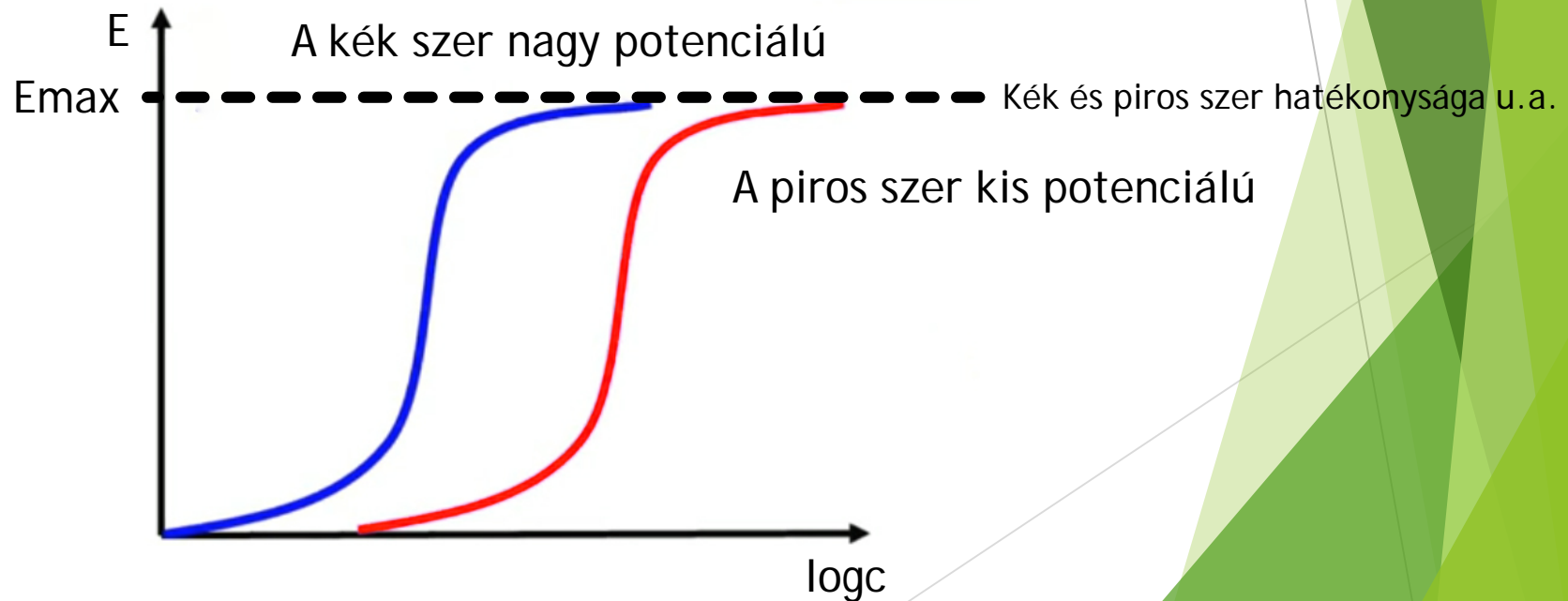
- ▶ **Hatáserősség/Potencia (Potency):** a koncentrációval van összefüggésben.
Minél kisebb koncentráció szükséges, annál **erősebb hatású**/potensebb (potent)/nagyobb potenciálú a szer.

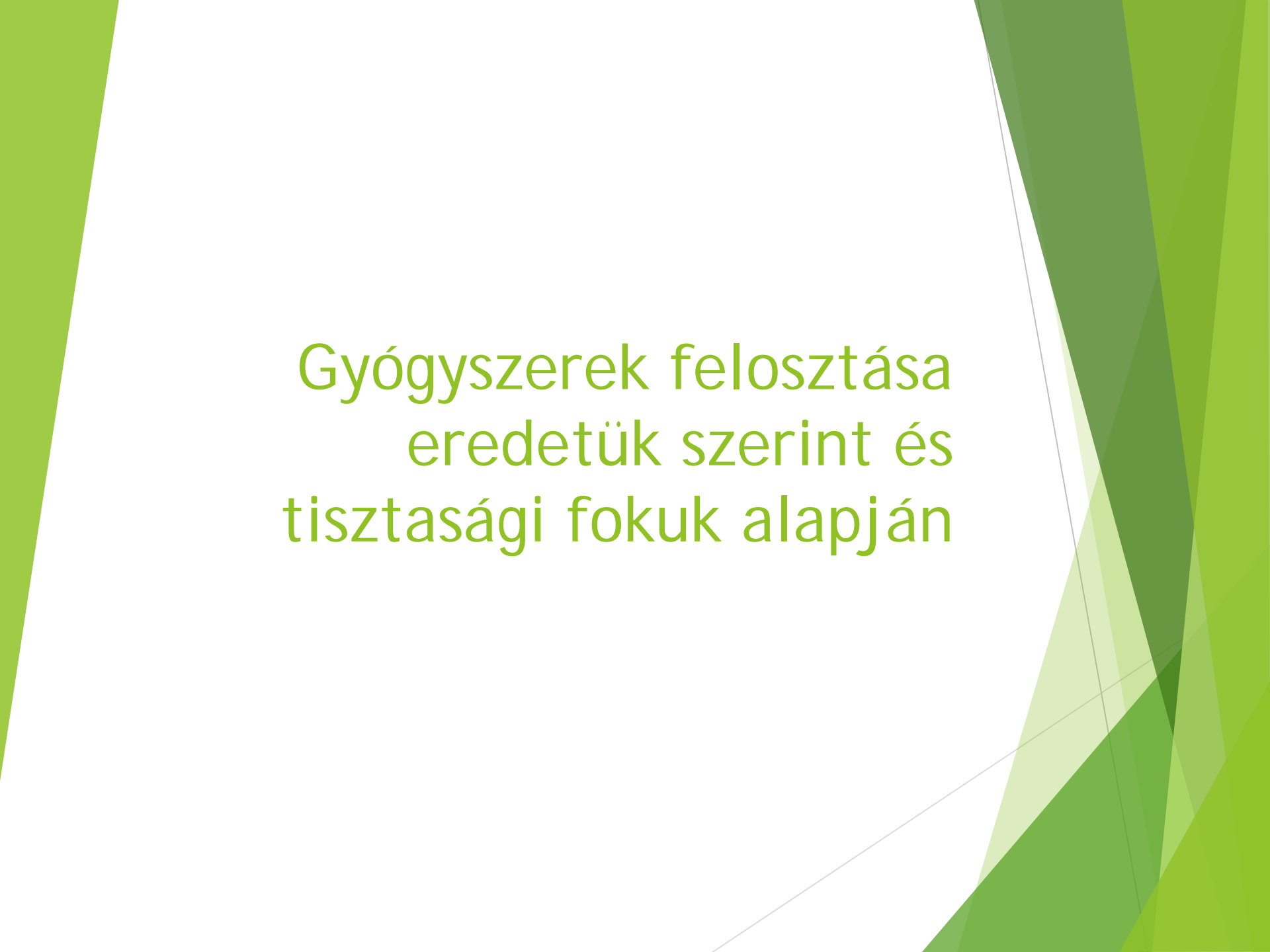


Efficacy - Hatékonyság és Potency - Hatáserősség

- ▶ **Hatáserősség/Potencia (Potency):** a koncentrációval van összefüggésben.

Minél kisebb koncentráció szükséges, annál **erősebb hatású**/potensebb (potent)/nagyobb potenciálú a szer.



The background of the slide features abstract, overlapping green geometric shapes, primarily triangles and polygons, in various shades of green, creating a modern and dynamic visual effect.

Gyógyszerek felosztása eredetük szerint és tisztasági fokuk alapján

Gyógyszerek felosztása eredetük szerint

Táblázat: A gyógyszerek osztályozása

Szempont	Csoport	Megjegyzések, példák
Előfordulás szerint	a. fiziológiás	A szervezetben is termelődnek (kortizol, inzulin, adrenalin)
	b. xenobiotikus anyagok	A szervezetben nem termelődnek (penicillin)
Eredet szerint	a. természetes	pld. Extractum Belladonnae siccum
	b. szemisztetikus	pld. penicillinum
	c. szintetikus	pld. ranitidin

Másik példa:

Természetes alkaloid: morfin

Félszintetikus: heroin

Szintetikus: loperamid

Eredet szerint

Természetes:

- ▶ Ásványi eredetű: vazelin, paraffin, fehér agyag
- ▶ Állati eredetű: pepszin, csukamájolaj, méhviasz
- ▶ Növényi eredetű: kamillavirág, csipkebogyó, macskagyökér (drog: a növény gyógyászati célra használt része)
- ▶ Biokémiai eredetű: antibiotikumok, B12 vitamin

Természetes/Mesterséges (?):

- ▶ Biotechnológiai eljárással készült: inzulin
- ▶ Géntechnológiai eljárással készült: vírus vektorba csomagolt terápiás DNS

Gyógyszerek tisztasági foka

Jelölés	Jelentés	Tulajdonság
crudum; techn.	nyers, technikai	eredetileg előállított állapotú, nem tisztított
depuratum	tisztított	egyszer tisztított
purum; t.	tiszta	szennyeződést alig tartalmaz; preparatív, oktatási, általános feladatokra megfelelő
purissimum; puriss; extra pure; at.	analitikailag tiszta, legtisztább, vegytiszta	szennyező anyagot csak nyomokban tartalmaz; analitikai munkához, egyéb speciális és preparatív feladatokhoz alkalmas
pro analysi; a.lt.	analitikailag legtisztább	szennyező anyagot nem tartalmaz; analitikai reagensekként, nagy pontosságú feladatokhoz, kísérletekhez használható
spec.pur.	spektroszkópiai	speciálisan spektroszkópiai mérésekhez használható
Ph.Hg.VII.	gyógyszerkönyvi minőség	egészségkárosító anyagot nem tartalmaz; tisztaságát a Magyar Gyógyszerkönyv előírásai tartalmazzák

Gyógyszerek felosztása hatáserősségük alapján

Gyógyszerek felosztása hatáserősségük szerint

2013/1 OGYI közlemény:

A gyógyszerkészítmények hatáserősségére, korlátozott adagolására utaló jelölések

- ▶ úgynevezett „erős hatású” ható-anyagokat és gyógyszerkészítményeket +-tel, ill.
- ▶ a pszichotróp anyagokat #-tel,
- ▶ a méregszekrényben tartandó hatóanyagokat és gyógyszerkészítményeket ++-tel, ill.
- ▶ a méregszekrényben elkülönítve tartandó kábítószereket ##-tel kell jelölni. „

Gyógyszerek felosztása hatáserősségük szerint

- ▶ *"Dosis sola facit venenum. Bizonyos adagban minden gyógyszer méreg."* Paracelsus 1538
- ▶ kereszt nélküliek (általában grammos nagyságrend az egyszeri adag, azaz 1-10 g) pl. NaHCO_3
- ▶ erős hatású szerek (+) (általában tizedgrammos-centigrammos nagyságrend az egyszeri adag, azaz 0,1 - 0,01 g) pl. metamizol
- ▶ altatók (#) az altató hatást (általában tizedgrammos-centigrammos nagyságrend az egyszeri adag, azaz 0,1 - 0,01 g) pl. fenobarbitál
- ▶ mérgek(++) a nagyon kicsiny egyszeri adag (általában milligrammos nagyságrend, azaz 0,001 g) pl. atropin-szulfát
- ▶ a kábítószereknél (##) a testi és lelki függőséget okozó hatás (jogsabály határozza meg, hogy mi tekintendő kábítószernek) pl. Morphini hydrochloridum