

# 1.Félév

## 8. Szeminárium

Dr. Varga Balázs

DE ÁOK Farmakológia és Farmakoterápia tanszék

# 15-16-os Tétel


15.

- ▶ Az első passzázs effektus (first pass effect)
- ▶ Az acetilkolin (Ach) szintézis, tárolás, kiürülés és elimináció. Dale-féle kísérlet bemutatása
- ▶ Vérképzésre ható szerek
- ▶ Fülcseppek

16.

- ▶ A gyógyszerek eliminációja: I. - átalakulás (biotranszformáció)
- ▶ Non-adrenerg, non-kolinerg transzmisszió
- ▶ Véralvadásra ható szerek
- ▶ Orrcseppek

# Farmakokinetika

- ▶ „Szervezet hatása a gyógyszerre”
  - ▶ A gyógyszer sorsa 4 szakaszra bontható, amelyet az ‘ADME’ betűszó jelöl:
    - ▶ • Abszorpció az alkalmazás helyéről
    - ▶ • Disztribúció a szervezetben
    - ▶ • **Metabolizmus**
    - ▶ • Exkréció
- Invázió
- Elimináció
- 

Az első passzázs effektus  
(first pass effect)

# First pass effect

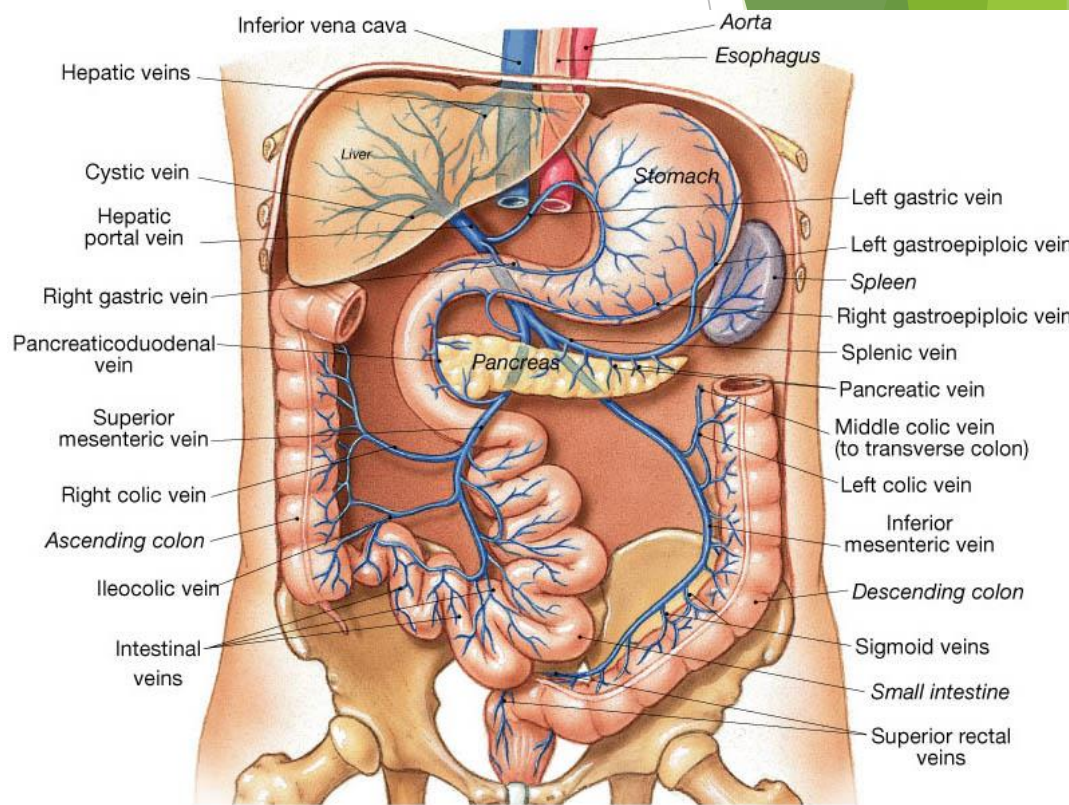
- ▶ A **first-pass effect** a metabolizmus egy jelensége:
  - ▶ A gyógyszer koncentrációja jelentősen csökken mielőtt elérné a szisztémás keringést („presisztémás metabolizmus”)
- ▶ Útvonal: Per os bevitel → abszorpció a máj kapuér rendszerébe (portalis véna) → gyógyszer a májba → A máj számos gyógyszert metabolizál. → gyógyszer bekerül a szisztémás keringésbe

Más mechanizmusok is szerepet játszanak:

- ▶ A first-pass effect négy fő meghatározó rendszere
  - ▶ A gasztrointesztinális lumen enzimek
  - ▶ Bélfali enzimek,
  - ▶ Bakteriális enzimek és
  - ▶ Máj enzimek

# A First pass effect következményei

- ▶ A gyógyszer biohasznosulása lecsökken
- ▶ Magasabb dózis kell orálisan, mint parenterálisan
- ▶ Jelentős egyéni különbségek vannak a first-pass metabolism mértékében



# Példák: jelentős first-pass metabolizmus

**Table 9.2** Examples of drugs that undergo substantial first-pass elimination

Aspirin	Metoprolol
Glyceryl trinitrate	Morphine
Isosorbide dinitrate	Propranolol
Levodopa	Salbutamol
Lidocaine	Verapamil

# A gyógyszerek eliminációja: I. - átalakulás (biotranszformáció)



# Definíció

“A gyógyszerek biotranszformációja **egy kémiai formából egy másikba való átalakítás.**”

► **szinoníma:** *metabolizmus*

# Biotranszformáció - alapok

- ▶ A lipid-oldékony gyógyszerek gyengén választódnak ki a vizeletbe
- ▶ Hajlamosak raktározódni zsírban és/vagy addig cirkulálni, amíg átalakítódnak
  - ▶ Vízoldékonyabb metabolitokká, (I. fázis biotranszformáció) vagy
  - ▶ Olyan metabolitokká, amik vízoldékony anyagokkal konjugálódnak (II. fázis biotranszformáció).
- ▶ A vízoldékony gyógyszerek könnyebben választódnak ki a vizeletbe.
  - ▶ (Metabolizálódhatnak, de általában nem a CYP enzim rendszer által.)

# A biotranszformáció eredményezheti:

## *A gyógyszer farmakológiai inaktivációját*

Aktív gyógyszer  Inaktív gyógyszer

**Pl:** Szalicil-sav  szalicilur-sav

## *Aktív metabolit egy inaktív gyógyszerből*

Inaktív (Prodrug)  Aktív

**Pl.** Captopril  Captoprilat

## *Nincs változás a farmakológiai aktivitásban*

Aktív  Aktív gyógyszer

**Pl.** kodein  morfin

# Gyógyszermetabolizáló szervek

- ▶ A metabolizmus központja a máj
  - ▶ Mert igen gazdag enzimekben.
- ▶ A metabolizáló szervek (csökkenő sorrendben):
- ▶ Máj > Tüdő > Vese > Belek > Placenta > Bőr > Agy > Herék > Izom > Lép

# I. Fázis reakciók (katabolikus)

1. **Mikroszomális (P450-függő) oxidáció**
2. **Nem-mikroszomális oxidáció**
3. **Redukció**
4. **Hidrolízis**
5. **Hidratáció**
6. **Izomerizáció**
7. **Kevert reakciók**

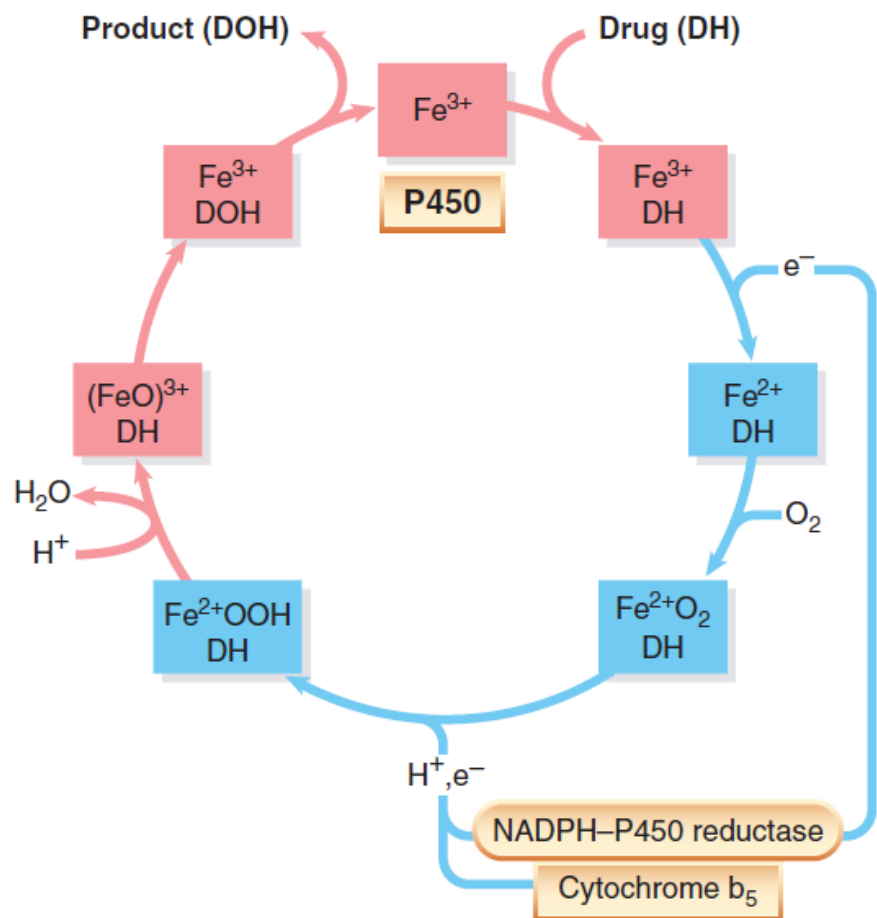
- ▶ I. Fázis reakciók gyakran végződnek reaktív funkciós csoport beépülésével (=‘funktionalizáció’)
- ▶ Ez a csoport támadási felületet jelent a II. fázis reakciók számára.
- ▶ A termékek gyakran kémiaailag reaktívabbak, és így, paradox módon néha toxikusabbak vagy karcinogénebbek, mint az alap vegyület.

# I. Fázis reakciók

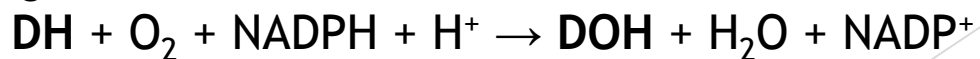
## 1. Mikroszomális oxidáció.

- ▶ Az ER-ban zajlik
- ▶ Az enzimek egy elektron-transzport lánc tagjai:
  - ▶ **Flavoprotein**, vagy NADPH:P450-reduktáz
  - ▶ **Hemoprotein** vagy **cytochrome P450**  
(ezek kevert funkciójú oxidázok)
- ▶ Redukált NADPH és  $O_2$  szükséges a működésükhöz
- ▶ A leggyakrabban katalizált mikroszomális oxidációs folyamat az ún. **monoxigenáz reakció**  
(cytochrome P450-rendszer = **monooxigenáz** rendszer)
- ▶ Egyéb reakciók: aromás/alifás oxidációk, epoxid képződés, N-, O- S- dealkilizáció, oxidatív dezamináció, S-, N- oxidáció, dehalogenizáció, alkohol-oxidáció

# A monooxygenáz reakció



A nettó hatás egész egyszerű = beépül 1 oxigén atom (oxigén molekulából) a gyógyszerbe úgy, hogy egy hidroxil csoport jön létre (termék, 'DOH'), a másik oxigén atom vízzé alakul



# A CYP-ek

- ▶ CYP = CYtochrome P450
  - ▶ Cyto = sejt; chrome = színes; P = pink → 450= 450nm spektrális elnyelés
- ▶ Ezek hemoproteinek = heme kofaktort tartalmaznak (ebben pedig egy vas atomot:  $\text{Fe}^{2/3+}$ )
- ▶ A CYP-ek kulcsfontosságúak a **metabolizmusban**
  - ▶ Mind endogén szubsztátok metabolizmusában
    - ▶ (pl. zsír savak, eicosanoidok, szerolok és szteroidok, epe savak, D-vitamin, retinoidok és uroporphyrógenek)
    - ▶ pl. a szteroid szintézis enzimeit mind CYP-ek
  - ▶ Mind idegen vegyszerek/gyógyszerek metabolizmusában (= detoxifikáció)
- ▶ Számok:
  - ▶ Több, mint 21000 különböző CYP fehérje ismert
  - ▶ ***Emberben 18 CYP-család létezik***
- ▶ Legfontosabbak a gyógyszer metabolizmusban a CYP 1, 2 és 3 alcsaládok:
  - CYP3A4 - A gyógyszerek 60%-ának a metabolizmusában vesz részt.
  - CYP2D6 - (20-25%)
  - CYP2C19 - (kisebb százalék, de néhány fontos interakció)
  - CYP1A2 - dohányzás (benzpirének) akutan gátolják (lefoglalják), krónikus indukálja
  - CYP2E1 - akut alkohol-fogyasztás inhibitor, krónikus alkohol-fogyasztás indukálja



# I. Fázis reakciók

## 2. Nem mikroszomális oxidáció.

- ▶ Mitokondriumban és sejtplazmában található NAD-kofaktorú enzimek végzik
- ▶ (alkoholdehidrogenáz, aldehyd-oxidáz, aromataz, amin-oxidáz)

## 3. Redukciós átalakítások

- ▶ mikroszómákban, citoplazmában vagy bélbaktériumok által
- ▶ (azo-reduktáz, nitro-reduktáz, epoxid redukció, heterociklikus vegyületek redukciója)

## 4. Hidrolízis

- ▶ Ászterázok végzik
- ▶ (észter, amid-, azid-hidrolízis)

## 5. Hidratáció

- ▶ H<sub>2</sub>O beépítése a molekulákba

## 6. Izomerizáció

- ▶ Egyik izomerből egy másikba alakítás

## 7. Keverő reakciók

- ▶ Gyűrűzáródások, gyűrű felnyílások, N-karboxiláció, dimerizáció, transzamináció, dekarboxiláció

## II. Fázis reakciók (anabolikus)

1. Glükuronid konjugáció
2. Metilálás
3. Acetilálás
4. Szulfát konjugáció
5. Aminosavakkal történő konjugáció (főleg glicin)
6. Glutation konjugáció
7. Cianid konjugáció

- ▶ A II. fázis reakciókban a szer funkciós csoportjaihoz endogén szubsztrátok kapcsolódnak (= 'konjugáció')
  - ▶ Ez gyakran az I. fázis reakciókban képződött új oldalcsoportokon történik
- ▶ A végtermék mindig nagyobb molekulatömegű
- ▶ A termékeke általában nagyon hidrofilek → vízoldékonyság nő → kiválasztás nő
- ▶ Az I. fázissal szemben a II. fázisban mindig csökken a gyógyszer-hatás
- ▶ Néha a konjugátumok tovább alakulhatnak (III. fázis)

# II. Fázis reakciók

## 1. Glükuronid konjugáció (=glükuronidáció)

- ▶ UDP-glükuronil-transzferáz által; UDP-glükuronsav szükséges
- ▶ A béta-glükuronidáz ellene dolgozik
  - ▶ Ilyen található a belekben (lásd enterohepatikus körforgás köv. szeminárium),
  - ▶ És az anyatejben (ami hozzájárul az újszülöttkori sárgasághoz)
- ▶ A molekulatömeg annyit nőhet, hogy a termék a glomerulusokon keresztül nem képes ürülni → bekerül az enterohepatikus körforgásba
- ▶ Endogén példák:
  - ▶ Mellékvese kortikoszteroidjai
  - ▶ bilirubin
    - ▶ A bilirubin-specifikus glükuronil-transzferáz hiány lehet az oka a **Gilbert-kór**nak, amire nem-konjugált hyperbilirubinaemia jellemző
    - ▶ A **Crigler-Najjar szindróma** egy még súlyosabb változat, amikor egyáltalán nincs enzimaktivitás (I. típ. Crigler-Najjar szindróma), vagy csak 10%-a a normálisnak (II. típ.)
- ▶ Exogén példák:
  - ▶ glükuronil-transzferáz enzim nincs a Felis fajokban, ezért egy sor szokatlan toxicitást képesek produkálni a macskák.
  - ▶ Újszülötteknél a glükuronil-transzferáz enzim alulműködhet, így májuk nem képes metabolizálni pl. az **kloramfenikol** antibiotikumot, ami az ún. **grey baby szindrómához** vezet

# II. Fázis reakciók

## 2. Metiláció (vagy metilezés)

- ▶ Metiltranszferázok végzik (az ER-ban és a citoplazmában),
- ▶ A metil-donor a S-adenozil-metionin (SAM)
- ▶ Tüdőkben, vesékben jellemző.

## 3. Acetiláció (vagy acetilálás)

- ▶ N-acetiltranszferáz,
- ▶ Kofaktor: AcCoA
- ▶ Máj, tüdők, vesék, belek.

## 4. Szulfát konjugáció

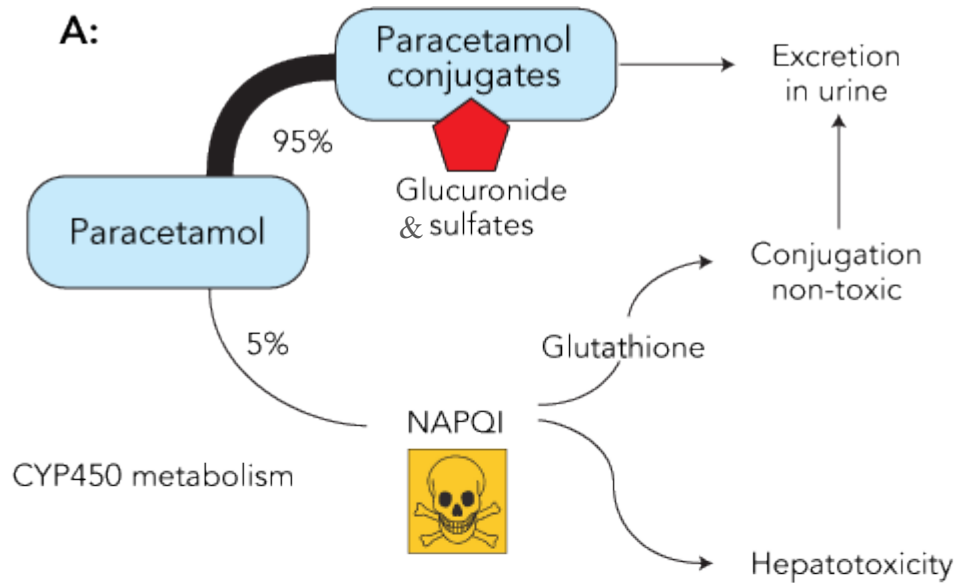
- ▶ Szulfotranszferáz enzimek végzik (citoplazmában),
- ▶ Kofaktor: 3'-phosphoadenosine-5'-phosphosulphate (PAPS).
- ▶ Nagyon oldékony, gyorsan kiválasztódó vegyületek keletkeznek
- ▶ Telíthető folyamat

## 5. Aminosav-konjugáció (főleg glicin)

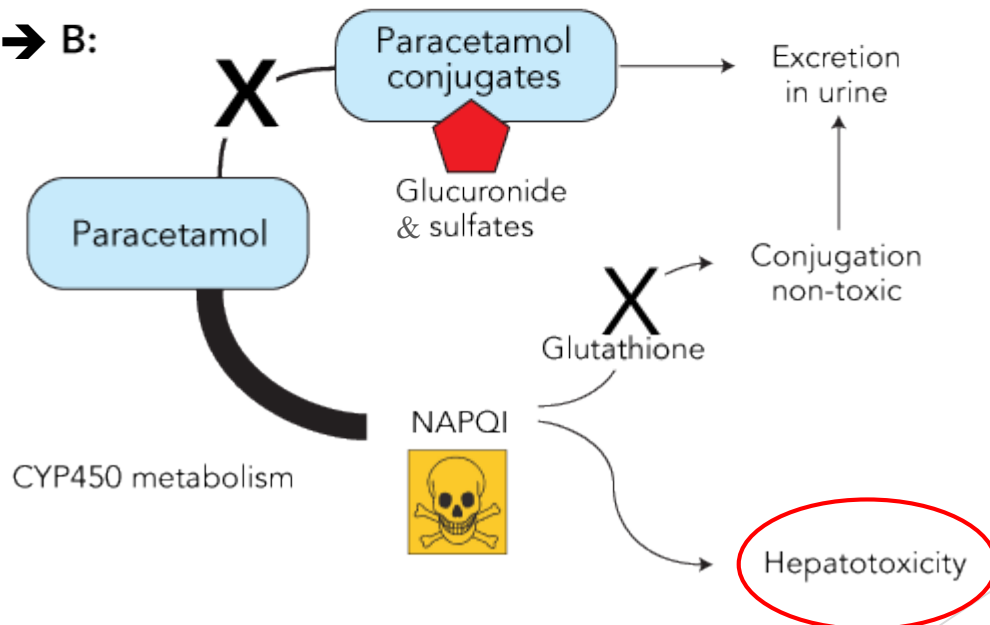
- ▶ Glicin a leggyakoribb, de taurin-, glutamin- ornitin-konjugátumok is képződhetnek

## 6. Glutation-konjugáció

- ▶ Glutation-S-transzferázok végzik



Túladagolás → **B:**



**NAPQI** = *N*-acetyl-*p*-benzoquinone imine

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

Fülcsepppek, orrcsepppek

# Cseppek

## Cseppszámra adagolt gyógyszerkészítmények:

- ▶ bevételre szánt/perorális cseppek - gutta
- ▶ orrcseppek- nasogutta
- ▶ fülcseppek - otogutta
- ▶ szemcseppek - oculogutta

# Fülcseppek - Otogutta

- ▶ **Def.:** A külső hallójáratnak, esetleg a középfülnek a kezelésére szolgáló oldatok, emulziók vagy ritkán szuszpenziók.
- ▶ Izotónia, izohidria általában nem követelmény.
- ▶ De középfül kezelése esetén izotonizálásra, sterilizésre és konzerválásra van szükség.
- ▶ Készítmények (FoNo VII.):
  - ▶ Otogutta borica (antisepticum) (acidum boricum, 70%-os alkohol)
  - ▶ Otogutta hydrogencarbonici (cerumen lágyító) ( $\text{NaHCO}_3$ , glicerín)
  - ▶ Otogutta peroxydi (antisepticum, desodorans) (gyakorlatilag 1,5%-os hidrogénperoxid oldat)
- ▶ **Alkalmazás (antisepticus fülcseppek):**
  - ▶ Váldékos fület megtisztítjuk
  - ▶ Fülcseppet testhőmérsékletre melegítjük
  - ▶ Fülbecseppentés (oldalfekvésben lévő vagy fejét oldalra hajtó beteg külső)
  - ▶ 10 perces nyugalom (változatlan fejtartás)
  - ▶ Felesleg kitörlése
  - ▶ Száraz vatta hallójáratba (ha átnedvesedik, cserélni kell)
- ▶ Egyéb fülben alkalmazott gyógyszerkészítmények:  
Gyógyszertartalmú zselatincsik, gyógyszerrel átitatott gézcsík, mikronizált por,



# Fülcseppek - gyári készítmények



- ▶ Gyulladáscsökkentő és fájdalomcsillapító hatású fülcsepp.

Bizonyos fajta fülgyulladások okozta fájdalom helyi kezelésére, **ép dobhártya** mellett:

- pangásos heveny középfülgyulladás,
- vírusos influenza okozta fülgyulladás,
- légnyomásbántalom okozta fülgyulladás esetén.

- ▶ FENAZON, LIDOKAIN



- A Ciloxan a szem külső felszíne és a szemkörnyék fertőzéseinek kezelésére, valamint akut külsőfül gyulladás (úszók fülbetegsége), és timpanosztómiás tubuson (a dobhártyába behelyezett szellőző tubuson) keresztül távozó, váladékozással járó középfülgyulladás akut fellángolásának gyógyítására alkalmas.
- CIPROFLOXACIN

# Fülcseppek - gyári készítmények



- ▶ A peroxidos Aurecon fülcsepp lágyítja és apró részekre bontja a megkeményedett fülzsírt, amely aztán egyszerűen eltávolítható a fülből. A fülcsepp használata sok esetben megelőzheti a fül felszúrását is.
- ▶ Hatóanyag: 5%-os urea és hidrogén-peroxid



A BORAMID fülcsepp tisztítja és fenntartja a külső hallójáratok átjárhatóságát, regenerálja és beforrasztja a hegeket. Használható a külső fülben lévő szennyeződések eltávolítására, továbbá a száraz hegek és a fülzsír maradványainak eltávolítására a külső hallójárat faláról. Ez előnyös mechanikai sérülések esetén, a külső fül ekcémás megbetegedésekor, külső fülgyulladás vagy felülfertőződéssel, vagy a nélkül járó fülirritáció esetében.  
**Bórsav, glicerín és fűzfakéreg kivonat**

# Orrcseppek - Nasogutta

- ▶ **Def.:** Az orrnyálkahártya kezelésére szánt oldatok, esetleg emulziók vagy szuszpenziók.  
Nagyobb mennyiségben alkalmazott oldatok az orröblítők.
- ▶ Készítésüknél izotónia és izohidria elérésére törekszünk, de a túréshatár nagyobb mint a szemöblítők esetében.
- ▶ Keserű ízű anyagok használatát kerülni kell.
- ▶ Készítmények (FoNo VII.):
  - ▶ Nasogutta ephedrini 1% és 2% (Vasoconstrictor, Decongestivum)
  - ▶ Nasogutta ephedrini pro infante (0,5%-os) (szoptatás előtt becseppenteni)
  - ▶ Nasogutta natrii chlorati (nyákoldásra, decongestivum (1,2%-os sóoldat))
  - ▶ Nasogutta natrii chlorati prof infante
- ▶ Alkalmazás:  
fekve, hátrahajtott (lógatott) fejjel becseppenteni (5p-ig így maradni)
- ▶ Ezen kívül az orrgyógyászatban használnak még:  
orrkenőcsöt, orrspray-t, tampont.

5-6 nap után  
néhány napos  
kihagyás ajánlott

# Orrcseppek - gyári készítmények

## Decongestansok





# Orrspray-k - gyári készítmények

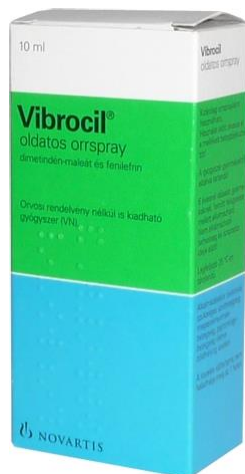
## Decongestants



# Orrcsepp, spray - nem alfa-agonista („tengervizes”)



# Orrcseppek, spray-k - gyári készítmények - - ALLERGIA





# Orrcseppek, spray-k - gyári készítmények - - Egyéb indikáció



Regeneráló hatással van az irritált, akutan vagy krónikusan károsodott orrnyálkahártyára. Kimutatható a hegesedés és varképződés csökkenése, a természetes váladékfilm megjelenése az orrnyálkahártyán, és a nyálkaáramlás szállító működésének a visszatérte



váladékoldás