1.Félév9. Szeminárium

Dr. Varga Balázs

DE ÁOK Farmakológia és Farmakoterápia tanszék

17-18-19-es Tételek

17.

- A gyógyszerek metabolizmusát befolyásoló tényezők
- Uptake mechanizmusok, szubsztrátok, gátló szerek
- Az ulcus betegség farmakoterápiája
- Belső használatra szánt osztott porok

18.

- A gyógyszerek eliminációja: II. kiválasztás
- α2 szimpatikus izgatók és a "hamis transzmitter" fogalma
- Hashajtók, obstipánsok. Gyulladásos bélbetegségek gyógyszeres kezelése.
 Elhízás kezelésében használatos szerek
- A FoNo ismertetése

19.

- A gyógyszerhatást befolyásoló tényezők.
 Gyógyszer kifejlesztésének preklinikai fázisa (következő szemináriumon)
- Szívglikozidák farmakológiája
- Prokinetikumok, hánytatók és hányáscsillapítók.
- A Pharmindex ismertetése

A gyógyszerek eliminációja: II. - kiválasztás

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

Exkréciós útvonalak

- Az exkréció a kémiailag változatlan gyógyszer vagy metabolitjainak eltávolítása a szervezetből; kiválasztás
- Fő útvonalak:
 - A vesék
 - A hepatobiliáris rendszer
 - A tüdők (főként illékony/gáz anesztetikumok esetén fontos)
- Egyes gyógyszerek bizonyos mértékben kiválasztódhatnak a nyálba, verítékbe vagy anyatejbe

Vesén keresztüli kiválasztás

- Három alapvető folyamat befolyásolja a vese gyógyszerkiválasztását:
 - ▶ 1. glomeruláris filtráció
 - 2. tubuláris szekréció
 - > 3. passzív diffúzió a tubuláris epitheliumon keresztül

Vesén keresztüli kiválasztás -Glomeruláris filtráció

- Molekula tömeg < 20kDa → átjut a glomeruláris filtrátumba</p>
 - a legtöbb gyógyszer szabadon halad át (kivétel: makromolekulák (pl. heparin, biológiai termékek))
- A filtráció izozmotikus mozgás
 a gyógyszer vízzel együtt filtrálódik

A gyógyszer koncentrációja a filtrátumban megegyezik a plazmakoncentrációjával

Nem befolyásolja a szabad gyógyszer-koncentrációt a plazmában

- A plazma albumin (~68kDa) gyakorlatilag képtelen átjutni a szűrletbe
 - → Ha egy gyógyszer albuminhoz kötődik, csak a szabad gyógyszer filtrálódik
 - → Ha fehérje-kötött, a gyógyszer nagyon lassan ürül filtrációval (= csökkent a clearance-e)
- A vesén átáramló vér maximum 20%-a filtrálódik a glomerulusokban

Vesén keresztüli kiválasztás

- Tubuláris szekréció

- A vese vérátáramlásának a maradéka (80%), ami nem filtrálódott, a proximális tubulus ún. peritubuláris kapillárisaiba kerül
- → itt: tubuláris szekréció:
 - Szerves (organic) kation transzporterek (OCT-k) → szerves bázisokat transzportálnak (carrier mediált diffúzió)
 - Szerves anion transzporterek (OAT-k) → szerves savakat transzportálnak (másodlagosan aktív transzport)
- A carrier-ek csak a gyógyszert transzportálják, a vizet nem
 - Csak a szabad molekulák választódnak ki a plazmából
 - ► A szabad gyógyszerkoncentráció lecsökken→
 - A kötött gyógyszerek leválnak a plazma albuminról →
 - Így gyakorlatilag a gyógyszer 100%-a, kötött és szabad, a carrier-ek rendelkezésére áll →
 - Még ha fehérje-kötött is a gyógyszer, gyorsan kiválasztódik tubuláris szekrécióval (=maximális clearance)

Table 9.4 Important drugs and related substances secreted into the proximal renal tubule by OAT or OCT transporters

OAT	ост	
<i>p</i> -Aminohippuric acid	Amiloride	
Furosemide	Dopamine	
Glucuronic acid conjugates	Histamine	
Glycine conjugates	Mepacrine Morphine Pethidine	
Indometacin		
Methotrexate		
Penicillin	Quaternary ammonium compounds	
Probenecid		
Sulfate conjugates	Quinine	
Thiazide diuretics	5-Hydroxytryptamine (serotonin)	
Uric acid	Triamterene	

© Rang and Dale 7th edition

Vesén keresztüli kiválasztás

- Passzív diffúzió a tubuláris epitheliumon keresztül (=reabszorpció)
 - A víz visszaszívódik a tubulusokból →
 a vizelet térfogata = 1%-a a filtrálódott térfogatnak
 (szűrletnek)
 - a gyógyszerkoncentráció nő
 - Lipid-oldékony gyógyszerek → 99%-ban passzívan visszaszívódnak a magas koncentráció grádiens miatt (= passzív diffúzió a tubuláris epitheliumon keresztül) → kiválasztódásuk gyenge
 - Poláris gyógyszerek → a lumenben maradnak → exkréciójuk jó
 - Az ionizáció pH-függő ÉS a legtöbb gyógyszer gyenge sav/bázis
 - > pH hatása a diffúzióra (lásd 4. szeminárium)
 - lon-csapda (lásd 7. szeminárium)

Biliáris (epeúti) exkréció és enterohepatikus körforgás

- Kiválasztás az epébe
 - Máj által
 - Carrier-mediált transzportereken keresztül (OAT-k és OCT-k)
 - Hidrofil gyógyszer-konjugátumok (különösen a glükuronidáltak)
 - ▶ Epébe → belekbe
- Enterohepatikus körforgás:
 - Epeúti kiválasztás
 - Glükuronid-konjugátumok hidrolízise bakteriális béta-glükuronidáz enzimek által
 - Aktív gyógyszer a bélben
 - Reabszorpció a bélből (a máj portális vénájába)
 - Máj
- A hatása → a recirkuláló gyógyszer 'rezervoár'-t képez (a szervezetben lévő gyógyszer 20%-a) → meghosszabbítja a gyógyszer hatását
- Pl.: morfine, etinilösztradiol, indometacin, digitoxin stb.

Tüdőn keresztüli kiválasztás

A tüdőn keresztüli abszorpció ellentéte:

- Főleg gázok és illékony folyadékok (anesztetikumok) valamint alkohol (változatlan formában) kiválasztása jelentős
- Egyéb ritka példák: szulfapiridin, szulfanilamid
- Passzív diffúzió
- Befolyásolják:
 - Parciális nyomás az alveoláris levegőben
 - Légzési frekvencia
 - Tüdő-keringés
 - Oldékonyság (ha vízoldékonyabb, hosszabb időbe telik a tüdőn keresztüli kiválasztás)
 - Itt az illékonyság fontosabb, mint a polaritás!

Egyéb exkréciós mechanizmusok

- Nyál mirigyek (passzív diffúzió)
 - Ezen az útvonalon kereszütl nem könnyen választódnak ki gyógyszerek, mivel a nyálat lenyeljük ("nyál-körforgás")
 - Gyógyszer moitorozásra viszont alkalmas
 - ▶ Pl. koffein, teofillin, fenitoin, metronidazol
 - Pl. keserű/fémes íz a gyógyszer elfogyasztása után
- Veríték (passzív diffúzió)
 - Nem sok gyógyszer választódik ki így (pl. B6 vitamin, amfetamin, morfin, kokain, alkohol) → gyógyszer-monitorozásra
- Anyatej (passzív diffúzió)
 - Lipofil, nem-ionos anyagok kiválasztása jelentős lehet!
 - Ion-csapda mechanizmus is van (tej pH-ja 6.8 ⇔ plazma pH 7.4)
 - ▶ Pl. eritromicin
 - Egyéb példák: heroin, metadon, tetraciklin, diazepam

A gyógyszerhatást befolyásoló tényezők.

Egyénenkénti eltérések (variabilitas)

- A variabilitás komoly probléma, következménye lehet:
- hatástalanság vagy nemvárt mellékhatás.
 - A variabilitás típusai:
 - farmakokinetikai
 - farmakodinámiás
 - idioszinkrázia
 - A variabilitás fő okai:
 - életkor
 - terhesség
 - patológiás állapotok (pl. vese vagy máj betegség)
 - immunológiai faktorok
 - genetikai faktorok
 - gyógyszer interakciók (lásd köv. szeminárium)

Életkor

- eltérések a farmakodinámiás érzékenységben:
 - Fiziológiai faktorok
 - (pl. megváltozott kardiovaszkuláris reflexek)
 - Patológiai faktorok
 - (pl. hypothermia, rossz tápláltság), amik gyakoriak időskorban
 - ► Több betegség (idősekben)
- eltérések a farmakokinetikai állapotban:
 - Az elimináció kevésbé hatékony újszülettekben és idősekben → a gyógyszerek nagyobb és elnyújtottabb hatást produkálhatnak (t_{1/2} hosszabb)
 - Exkréció
 - újszülöttekben a Glomeruláris filtrációs ráta (GFR) a felnőtt 20%-a;
 a tubuláris funkció szintén kevesebb
 - Az újszülöttek metabolizációja fejletlen (különösen, ha koraszülött)
 - Máj mikroszomális oxidázok, glükuronil-transzferázok, acetiltranszferáz és plazma észterázok → újszülöttkori sárgaság (& kern-icterus) és grey baby szindróma (lásd előző Szeminárium)
 - Ezeknek az enzimeknek 8 vagy több hét kell, hogy elérjék a felnőttkori aktivitást

Életkor hatása az eliminációs t1/2 -

Drug	Mean or range of half-life (h)			
	Term neonate ^a	Adult	Elderly person	
Drugs that are mainly excreted unchanged in the urine				
Gentamicin	10	2	4	
Lithium	120	24	48	
Digoxin	200	40	80	
Drugs that are mainly metabolised				
Diazepam	25-100	15–25	50–150	
Phenytoin	10–30	10–30	10–30	
Sulfamethoxypyridazine	140	60	100	

^aEven greater differences from mean adult values occur in premature babies.

(Data from Reidenberg 1971 Renal function and drug action. Saunders, Philadelphia; and Dollery 1991 Therapeutic drugs. Churchill Livingstone, Edinburgh.)

Terhesség

A terhesség fiziológiai változásokat okoz, amik megváltoztatják többek között a gyógyszer-eloszlást.

- ► Anyai plazma-albumin koncentráció csökken → befolyásolja a gyógyszerek fehérje-kötését.
- Perctérgfogat nő → megnövekedett veseátáramlás és
 GFR → gyógyszerek eliminációja nő
- A magzat egy új eloszlási tér
 - Lipofil molekulák gyorsan áthaladnak a vér-placenta gáton, míg hidrofil molekulák átjutása lassú, ami csökkenti a magzati gyógyszer-expozíciót egy egyszeri anyai dózis után

Betegségek miatti eltérések

Farmakokinetikai eltérések:

- Abszorpció:
- gyomor stasis (pl. migrénben)
- felszívódási zavar (pl. steatorrhoea hasnyálmirigy hypothermia elégtelenségben)
- vékonybél nyálkahártya ödéma
 (pl. szívelégtelenség, nefrotikus szindróma).
- Disztribúció:
- megváltozott plazma fehérje kötődés (pl. a fenitoiné megváltozik krónikus vese elégtelenségben)
- sérült vér-agy gát (pl. penicillinre meningitis esetén).

- Metabolizmus:
- krónikus máj betegség

- Exkréció:
- akut és/vagy krónikus vese elégtelenség

Farmakodinámiás eltérések:

- a receptorokban (pl. myasthenia gravis, familiáris hypercholesterinaemia).
- A jelátvitelben (pl. pseudohypoparathyroidizmus, familiális korai pubertás).
- Ismeretlen mechanizmusok (pl. megnövekedett petidin-érzékenység hypothyreozisban).

Idioszinkráziás reakciók

- Def.: Az idioszinkrázis reakció egy abnormális, és általában káros gyógyszerhatás ami az egyének kis hányadánál jelentkezik
- Idioszinkrázia = indokolatlan túlérzékenység
- Immunológiai mechnizmusok képezhetik az alapját sok idioszinkráziás reakciónak. A hajlam ezekre genetikailag determinált.

Például:

- Kloramfenikol aplasztikus anémiát okoz kb. 50000-ből 1 betegnél
- A malignus hyperthermia egy metabolikus válaszreakció egyes gyógyszerekre, mint pl. a suxamethonium és különféle inhalációs anesztetikumok és antipszichotikumok

Genetikus eltérések (+etnicitás)

A genetikus eltérések fontos forrásai a farmakokinetikai variabilitásnak.

- Gyógyszer választ befolyásoló genetikai eltérések:
- gyors/lassú acetilálók (hidralazin, prokainamid, isoniazid)
- plazma kolinészteráz variánsok (suxamethonium)
- hidroxiláz polimorfizmus (debrisoquine).

Farmakogenetika/genomika

- Farmakogenetika: egyedi gén-gyógyszer kölcsönhatások tanulmányozása, általában egy vagy két géné amelyeknek kifejezett hatásuk van a gyógyszer hatására (EGYSZERŰ kapcsolat)
- Farmakogenomika: a genom gyógyszerválaszra gyakorolt hatását vizsgálja, gyakran nagy-áteresztőképességű módszerekkel kinyerhető adatokat használ (szekvenálás, SNP csip, expresszió-analízis, fehérje-analízis KOMPLEX kölcsönhatások)

Metabolizáció és genetika

- 1. Lassú (gyenge) metabolizálók (PM) \rightarrow sok mellékhatás/toxiditás
- 2. Intermedier metabolizálók (IM) \rightarrow néhány mellékhatás
- 3. Gyors (extenzív) metabolizálók (RM) \rightarrow normál válasz
- 4. ultra-gyors metabolizálók (UM) \rightarrow magas kockázat interakciókra

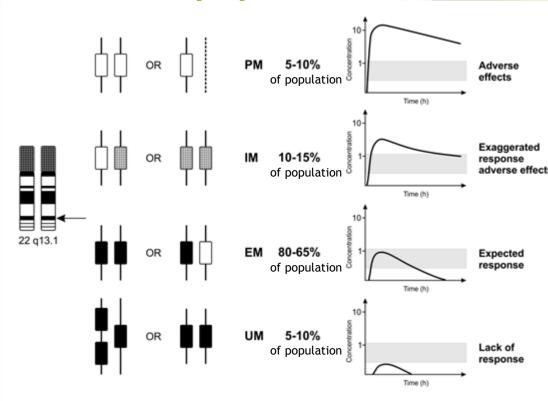
CYP2D6 fenotípusok a kaukázusi populációban

Fehér = Null allél = mutációk, amelyek nem-funkcionáló fehérjékhez vezetnekvagy egyáltalán nem vezetnek fehérjéhez

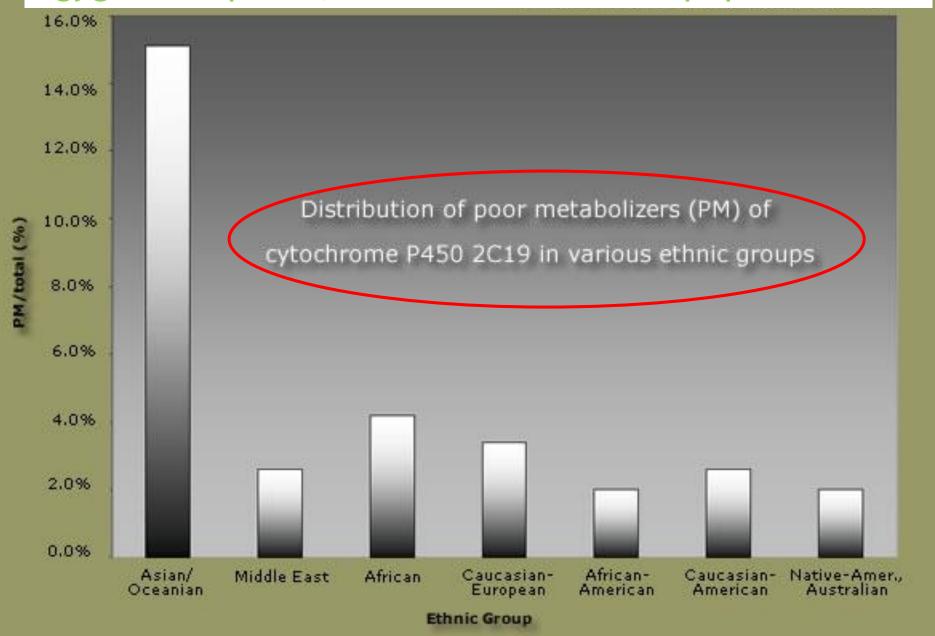
Szürke = csökkent enzim aktivitás

Fekete = vad típusú allél = normális

Duplikáció (vagy töbszöröződés) →



Egyg másik példa, nem csak kaukázusi populációban



A jövő - személyre szabott medicina

A közeljövőben, lehetséges lesz, hogy a beteg genotípusa alapján szeméyre szabjuk a terápiáját

GeneChip technika alkalmazása: CYP-esszé (alkalmazott farmakogenomika)

- Egy mátrix a csipen (nagy sűrűségű oligonukleotid miniatürizált esszé) ami azonosítani képes a beteg CYP fenotípusát
- Már 2000-ben is a CYP2D6 és CYP2C19 18db ismert mutációját tudtunk gyorsan detektálni
- 2005-ben a költség kb In \$950 de a költségek idővel csökkenni fognak...
- Valami hasonló a kezdeti beteg-szűrés részévé is válhat a közeljövőben

Belső használatra szánt osztott porok

Porok - pulvis (ismétlés)

- Def.(FoNoVII): A porok (pulveres) bevételre vagy külső használatra szánt osztatlan vagy adagokra osztott, szilárd, por alakú gyógyszerkészítmények.
- Egyszerű porok: a gyógyszeranyagból porítással kapott készítmények.
- Porkeverékek: egyszerű poroknak egymással, esetleg kis mennyiségű folyadékokkal készült keverékei.
- A porok felhasználásuk szerint lehetnek:
 - Külső használatra szánt porok (lásd 3. szeminárium)
 - Belső használatra szánt porok
 - Utóbbiak adagolásuk szerint lehetnek:
 - Osztatlan porok (lásd 4. szeminárium)
 - □ Osztott porok (lásd itt)

Belső használatra szánt osztott porok

- Az erős hatású szereket adagolva kell rendelni.
- Felírás lehet: diszpenzált (gyakoribb), dividáló
- ▶ 1 por tömege legyen: 0,3 1,0 g
- Ha a hatóanyag nem éri el a 0,3g-ot, akkor "hígítani" kell szacharózzal (Saccharum (PhHg VIII.)) vagy laktózzal (Lactosum monohydricum (PhHgVIII.)) trituratio = porhígítás
- Kiszerelés: összehajtogatott viaszpapírban
 - Kellemetlen íz esetén ostyakapszulában (ritka): Detur ad capsulas amylaceas

Osztott porok

- Görcsoldó és fájd. csill. Porkeverék (osztott)
- Acetilszalicilsavat is tartalmazó porkeverék hűléses, lázas megbetegedés kezelésére (osztott)
- Káliumsó rendelése osztott formában

Görcsoldó és fájd. csill. Porkeverék (diszpenzált forma)

Rp./

- Belladonnae folium extractum siccum normatum
 - ▶ 0.05 g
- Papaverini hydrochloridum
 - ▶ 0,10 g
- Metamizolum natricum
 - 0,5 g

Belladonnae folii extracti sicci normati

centigrammata quinque (g 0,05)

Papaverini hydrochloridi

centigrammata decem (g 0,10)

Metamizoli natrici

gramma semis (g 0,5)

Misce fiat pulvis.

Dentur tales doses No X (decem).

Da ad capsulas ceratas.

S.: Fájdalom esetén 1 port bevenni!

Görcsoldó és fájd. csill. Porkeverék (dividáló forma)

- Belladonnae folium extractum siccum normatum
 - 0.05 g
- Papaverini hydrochloridum
 - ▶ 0,10 g
- Metamizolum natricum
 - ▶ 0,5 g

Rp./

Belladonnae folii extracti sicci normati

gramma semmis (g 0,5)

Papaverini hydrochloridi

gramma unum (g 1,0)

Metamizoli natrici

gammata quinque (g 5,0)

Misce fiat pulvis.

Divide in doses aequales No X (decem).

Da ad capsulas ceratas.

S.: Fájdalom esetén 1 port bevenni!

Acetilszalicilsavat is tartalmazó porkevere hűléses, lázas megbetegedés kezelésére (diszpenzált forma)

- Acidum acetylsalicylicum
 - ▶ 0,10 g
- Acidum ascorbicum
 - ▶ 0,05 g

Acidi acetylsalicylici
centigrammata decem (0,10)
Acidi ascorbici
centigrammata quinque(0,05)
Misce fiat pulvis.
Dentur tales doses No X (decem).
Da ad capsulas ceratas.
S.: Meghűlés, láz esetén 1 port bevenni!

Acetilszalicilsavat is tartalmazó porkevere hűléses, lázas megbetegedés kezelésére (dividáló forma)

- Acidum acetylsalicylicum
 - ▶ 0,10 g
- Acidum ascorbicum
 - ▶ 0,05 g

Acidi acetylsalicylici
gramma unum (g 1,0)
Acidi ascorbici
gramma semmis (0,50)
Misce fiat pulvis.
Divide in doses aequales No X (decem).

S.: Meghűlés, láz esetén 1 port bevenni!

Da ad capsulas ceratas.

Káliumsó rendelése osztott formába (diszpenzált forma)

- Kalii citras
 - ▶ 20,0 g

Rp./

Kalii citratis

Gramma unum (1,0)

Misce fiat pulvis

Dentur tales doses No XX (viginti)

Detur ad capsulas ceratas et ad scatulam

Signetur: Naponta 2x1 port vízben feloldva bevenni. Káliumpótlásra.

Káliumsó rendelése osztott formában (dividáló forma)

- Kalii citras
 - ▶ 20,0 g

Rp./

Kalii citratis

Grammata viginti (20,0)

Misce fiat pulvis.

Divide in doses equales No XX (viginti)

Da ad capsulas ceratas et ad scatulam

Signetur: Naponta 2x1 port vízben feloldva bevenni. Káliumpótlásra.

A FoNo ismertetése

A FONO ismertetése

- Formulae Normales
- Formulae Normales (FoNo) : Szabványos vényminták
- Kiadásai:
- gyógyszerészi (FoNo VII)
- orvosi (FoNo VII)
- állatorvosi (FoNo Veterinariae, FoNo Vet II)
- A hivatalos receptgyűjteményből a több komponensből álló gyógyszerkészítmény nevét írja fel az orvos.

Az orvosi kiadás néhány jellemzője:

- A vénymintákat hatástani csoportok szerint közli, követve az ATC rendszer szerinti beosztást.
- Az előiratok neve előtt feltünteti a készítmény keresztjelzését, azaz hatáserősségét (+,++, #, ##).
- Feltünteti a készítmény megengedett rövidítését.
- A gyógyszeres összetételeket latinul és recept formában adja meg.
- Az osztott gyógyszerformáknál egy adag összetételét, tehát a diszpenzált formát adja meg.
- Közli az összetevők szokásos és legnagyobb adagjait.
- Ismerteti a gyógyszer alkalmazási módját.
- Útmutatót ad inkompatibilitás esetén a gyógyszerek elkészítésére.
- Szükség esetén a mellékhatásokra, interakciókra és genetikai problémákra, valamint a baleseti veszéllyel járó munkát végzők kezelésére is ad felvilágosítást.

FONO

- A FoNo VII. számos új vénymintát tartalmaz, míg több ma már kevésbé használatos készítmény kimaradt a gyűjteményből. Kimaradt továbbá néhány, ritkán rendelt gyógyszerforma is (inhalasolum, pilula). Azonban ezek a gyógyszerformák magisztrálisan még rendelhetők, így nem kell lemondanunk a alkalmazásukról.
- Kereszttel (keresztekkel) jelölt szert tartalmazó készítmények "dosim" módon történő rendelése esetén a vényen a pontos használati utasítást minden esetben fel kell tüntetni. Ez alól kivételnek számítanak a külső használatra szolgáló készítmények.

FONO

- Ha a FoNo-ban feltüntetett használati utasítástól eltérő módon történik a gyógyszer rendelése, egyéni használati utasítást kell feltüntetni.
- Amennyiben a gyógyszer mennyisége nem megfelelő, annak többszöröse is rendelhető. Ilyenkor természetesen a "dosim I (unam)" helyett a "doses II (duas), III (tres)" stb. kerül feltüntetésre. Kevesebb mennyiség "dosim semis"jelöléssel rendelhető.
- Az individuális gyógyszerrendelésre itt is lehetőség nyílik, hiszen a recept végén az "adde" vagy "cum" jelölésekkel bővíthető az összetétel, míg a "sine" szó alkalmazásával az egyik vagy másik összetevő elhagyható a készítményből.

A Pharmindex ismertetése

A Pharmindex ismertetése

- PHARMINDEX Zsebkönyv
- Megtalálható benne a Magyarországon forgalomban levő gyógyszerek rövidített leírása,
- árak,
- támogatás,
- rendelhetőség és a
- receptfelíráshoz szükséges BNO-kódok.
- PHARMINDEX Zsebkönyv 2015/2 címmel 2015. november 25-én jelent meg
- Félévente jelenik meg



PHARMINDEX Mobil

A PHARMINDEX® Mobil alkalmazás a PHARMINDEX adatokon alapuló gyógyszerinformációs tudástár. Az alkalmazás Android és iOS operációs rendszerű készülékeken érhető el jelenleg.



PHARMINDEX Kompendium

- A forgalomban levő gyógyszer-készítmények hivatalos alkalmazási előírását tartalmazza.
- Az eligazodást az ATC-szerinti osztályozást, hatóanyagbesorolást és a gyártók/képviseletek jegyzékét tartalmazó fejezetek segítik.
- Összesen 3498 db alkalmazási előírást ad közre, 4786 készítmény 6809 kiszerelési egységéről tájékoztat

