Alapfogalmak. Farmakodinámia, farmakokinetika.

**Gyógyszertan**= farmakológia

Az élő rendszerek és a működésüket befolyásoló anyagok

kölcsönhatásaival foglalkozó tudomány.

**Farmakodinámia**

azokkal az eseményekkel foglalkozik, amelyet a gyógyszer indít

meg a szervezetben, gyógyszerek hatása, hatásmechanizmusa

**Farmakokinetika**hogyan hat a szervezet a bejutó gyógyszerre *a gyógyszer szervezeten belüli sorsa*

***A gyógyszer fogalma***

minden olyan anyagot gyógyszernek tekintünk, amelyet gyógyászati cél elérésére valamilyen módon az élő szervezetbe juttatunk

* betegség megelőzésére
* gyógyítására
* amellyel befolyásolni kívánják a szervezet felépítését, működését

*A gyógyszerek támadáspontja 1.*

● receptor hatás

● ingerlés (pl. adrenerg szerek)

● gátlás (pl. H2 -antagonista savcsökkentők)

● kölcsönhatás transzportfolyamatokkal

● ioncsatorna-blokád (pl. Ca++ csatorna-blokkolók)

● transzportfehérje gátlása (pl. kacs diuretikumok)

● aktív transzport gátlása (pl. szívglycosidok)

*A gyógyszerek támadáspontja 2.*

● enzimaktivitás befolyásolása

- enzimgátlás (pl. nonszteroid gyulladásgátlók)

- enzimaktiválás (pl. fémionok Mg++, Ca++)

● mikroorganizmusok anyagcseréjének gátlása

- sejfal-szintézis (pl. penicillin)

- fehérjeszintézis (pl. tetracyclinek)

- folsavszintézis (pl. szulfonamidok)

- DNS-szintézis (pl. kinolonok)

*Farmakológiai receptor*

olyan intracelluláris vagy membránfehérje, amelyhez kapcsolódva

a gyógyszer (ligandum) hatást vált ki:

● kívánatos (= therapiás)

● nemkívánatos

● mellékhatás

● toxikus hatás

● dózis-hatás összefüggése

● therapiás index

***Gyógyszer hatás***

Egy adott molekula megkötődik a sejtmembránon-az elveszti eddigi jellegét, változáson megy át-ezzel a sejt is változik.

***Elsődleges kötődési hely (támadáspont)***

Ahol a gyógyszer a kívánt hatást hozza létre

***Másodlagos kötődési hely***

Itt jönnek létre a mellékhatások

***Csendes kötődési hely***

A gyógyszer molekula megkötődik, de farmakológiai hatás nincs

***Receptor-nagycsaládok***

genetikai és funkcionális meghatározók alapján

*ionotrop receptorok*

* az ioncsatorna a receptor szerves részét képezi (nikotinos Ach-receptor, a GABA-receptor)
* a csatornanyitási mechanizmus gyors jeltovábbítást biztosít

*G-fehérje kapcsolt receptor (*G-proteinek)

a jeltovábbítás mechanizmusa kétféle lehet:

- másodlagos kémiai jelhordozók(second messengerek. pl. a cAMP, az enzim effektorok az adenilil-cikláz vagy a foszfolipáz A2 és C)

- a jeltovábbításban csatorna moduláció játszik szerepet (pl.adrenerg receptorok, a muszkarin jellegű Ach-receptor)

*enzimkapcsolt receptorok*

* enzimaktivitással is rendelkeznek (pl. a növekedési faktor, az inzulin)
* a membránreceptorok többsége vagy a membránban, vagy annak felszínén helyezkedik el
* vannak transzmembrán receptorok is, óriásmolekulák, melyek külső része kilóg a sejtből, míg belső felük belelóg a citoplazmába (pl. az inzulinreceptor)

*citoszol-receptorok* (intracelluláris)

* aktiválásukhoz a ligandnak át kell haladnia a sejtmembránon, míg a sejtmagreceptorok esetében a ligandnak el kell érnie a nukleoluszt, hogy a DNS-átíródást befolyásolhassa (pajzsmirigyhormonok)

A nagycsaládokba sorolt receptorok további csoportosítása

családokba az endogén ligand alapján történik.

Megkülönböztethetünk

* acetilkolin,
* dopamin,
* adrenerg,
* szerotonin,
* opioid,
* prosztanoid receptor-családokat.

**Kötődés**

a kötődő ligand és a makromolekula komplementer szerkezeti

elemei között megfelelő sorrendben lezajló kölcsönhatás

***Kötődés jellemzői***

* *Szelektivitás:* a receptor hányféle ligand molekulát tud megkötni
* *Affinitás:* milyen valószínűséggel, gyorsan, tartósan kötődik a ligand

**Agonisták**

Teljes agonisták az adott receptoron maximális biológiai hatást váltanak ki.

**Antagonisták**

Tiszta farmakológiai antagonista az a vegyület, amely ugyanahhoz a receptorhoz kötődik, mint az endogén ligand és csökkenti vagy gátolja annak hatását.

* *Kompetitív*
* *Nem-kompetitív*

*Kompetitív reverzibilis antagonizmus*

* az endogén ligand és az antagonista ugyanahhoz a receptorhoz kötődik, de egymással ellentétes hatást hoz létre
* a két vegyület egymással versenyez ugyanazért a kötőhelyért
* a két anyag közül az fog a receptorhoz kötődni, amelyiknek nagyobb az affinitása
* a kapcsolódás reverzibilis, tehát a kisebb affinitású anyag koncentrációját többszörösére növelve ez leszorítja a nagyobb affinitásút a receptorról
* kompetitív, reverzibilis antagonisták alkalmazásával lehetséges a maximális hatás kifejtése, de ehhez sokkal nagyobb adagra van szükség

*Kompetitív i*rreverzibilis antagonista

* erős kémiai kötéssel kapcsolódik olyan erősen, hogy az agonisták töménységének a növelésével sem szorítható le
* az antagonista hatása csak akkor szűnik meg, ha a receptor-ligand komplex a sejtben lebomlik

*Nem kompetitív antagonizmus*

* az antagonista nem az agonista kötődési helyéhez kapcsolódik, hanem a receptor vagy a másodlagos hírvivő rendszerek egy bizonyos részéhez, és ezáltal a normális működést teljesen vagy részlegesen gátolják

**Szinergizmus**

* több gyógyszer együttes adagolása során létrejöhetnek potencírozó gyógyszerhatások

*addíció*

* összeadódó szinergizmust jelent, két vagy több vegyület együttes adásakor hatásuk matematikailag összeadódik

*szupraadditív szinergizmus*

* két vagy több szer hatása nem egyszerűen összegződik, hanem a kialakuló hatás nagyobb a matematikailag várhatónál
* speciális formája, amikor az anyag egy olyan hatást potencíroz, amivel önmaga nem rendelkezik

***Enzimek***

* a hatás helyét képezhetik
* olyan katalitikus fehérjék, amelyek a szervezetben lezajló kémiai reakciókat befolyásolják
* az enzimhatásra a ligandban szerkezeti változás következik be
* szerepe a hozzá kapcsolódó vegyület átalakítása
* számos gyógyszer hat enzimgátlás révén, és ezáltal az élettani anyagok szintézise, elbomlása módosul vagy az ionok aktív transzportja változik
* *ACE, MAO, Ach-észteráz, COX*

***Ioncsatornák***

* nagymértékben befolyásolják a membránpotenciált
* a ligandfüggő ioncsatornák az ionotrop receptorokhoz kapcsolódnak
* jellemzőjük a gyors jeltovábbítás
* elsősorban a neuronok és a harántcsíkolt izmok szintjén helyezkednek el
* amikor agonista típusú ligand kapcsolódik, ez a csatorna aktiválódását, konformáció változást eredményez (BDZ)
* *Na-csatornák* (helyi érzéstelenítők, antiarrhytmikumok)
* *Ca-csatornák* (vérnyomáscsökkentés, antiarrhytmikumok)
* *K-csatornák* (vérnyomáscsökkentés, antiarrhytmikumok)
* *Cl-csatornák* (benzodiazepinek)

***Transzportproteinek***

* olyan membránfehérjék, amelyek sajátos szállító transzporter működést fejtenek ki

kolintranszporter,

neuronális noradrenalin re-uptake transzporter,

a vesetubulusban található transzporter,

nátrium-kálium-klór-kotranszporter a Henle-kacsban,

a Na+/K+ pumpa,

a gyomornyálkahártyában található protonpumpa.

**Ingerület átvivő anyagok = TRANSZMITTEREK**

***GÁTLÓ TRANSZMITTEREK (GABA és GLICIN)***

**GABA** (gamma-aminovajsav)

* a központi idegrendszer fő gátló transzmittere (anxiolitikumok, szedatohipnotikumok, izomrelaxánsok, anesztetikumok)
* RECEPTOR: **benzodiazepin receptor**

***SERKENTŐ TRANSZMITTEREK: GLUTAMÁT, ASPARTÁT***

* **NMDA-receptorok (**Neurodegeneratív folyamatok)

***KOLINERG TRANSZMITTERRENDSZER***

**ACETILCHOLIN** (Ach)

* a vegetatív idegrendszer fő transzmittere
* RECEPTOR: nikotin és **muszkarin**

**BIOGÉN AMINOK TRANSZMITTER RENDSZERE**

***DOPAMIN***

* mozgás koordinációban
* táplálékfelvétel szabályozásában
* hányásreflex kialakításában
* pszichózisok, Parkinson kór

RECEPTOR: dopamin

***NORADRENALIN***

* *elsősorban vegetatív idegrendszer*
* hangulatszabályozás (a gyógyszerfüggőség kialakulása)
* fájdalomcsillapítás
* depresszió kialakulása
* vérnyomás, neuroendokrin működések, táplálékfelvétel szabályozása

RECEPTOR: alpha, ß

***SZEROTONIN***

* csökkent mennyisége depresszió
* túlzott szerotonin szint szorongáskeltés
* pszichózis, hallucináció
* agresszivitás (erőszakos típusú öngyilkossági késztetés)
* alvás/ébrenlét szabályozása
* migrén, hányás, táplálékfelvétel szabályozása
* RECEPTOR: szerotonin ***5-HT***

**HISZTAMIN**

* H1-receptorok gátlás szedáció, álmosságérzés, hányáscsillapítás
* H2-receptorok gátló hatás (gyomorsav termelés csökkenés)
* H3-receptor hisztamin felszabadulását gátolja
* RECEPTOR: hisztamin H1, H2, H3
* A gyógyszerek sorsa a szervezetben
* *Gyógyszerészeti fázis*
* ● hatóanyag felszabadulása a gyógyszerf ormulációból (szétesés, kioldódás)
* *Farmakokinetikai fázis*
* ● Abszorpció (felszívódás)
* ● Disztribúció (megoszlás)
* ● Metabolizmus (lebomlás)
* ● Elimináció/exkréció (kiürülés)
* *Farmakodinamikai fázis*
* ● klinikai hatás
* ● mellékhatás, toxikus hatás

***Parenterális***

* tápcsatorna megkerülésével történő injekciós bevitel
* steril oldat, gyors hatás

***Intravénás***

* azonnali gyógyszerhatást eredményez
* közvetlenül az érpályába, gyors hatás elérése, folyamatos adagolás biztosítása (infúzió)
* nagy térfogatok alkalmazásakor
* az intravénás injekciót lassan kell adni
* veszély túladagolás
* izotóniás, hipertóniás inj. 1-2 perc
* fel nem oldott gyógyszerszemcsék emboliát is okozhatnak
* a fertőzés veszélye is fennáll

***Intramuscularis***

izomba, jó vérellátás***,*** olajos és szuszpenziós injekció is adható

(nincs embólia veszély)

***Subcutan***

*bőr alá,* oltóanyagok, inzulinok

***Intracutan***

bőr rétegei közé, lassú felszívódás, pl. allergiás bőrpróbáknál

***Intraarteriális***

ha az arteriás területen kívánt a hatás

***Intrakardialis***

szívbe

***Intraarticularis***

*ízületbe,* csak steril körülmények között

***Intratekális***

gerincsatorna burkai közé, liquor térbe, pl. érzéstelenítők

*Alkalmazási módok*

* ORÁLIS (PER OS)
* INHALÁCIÓS
* TRANSZMUCOSÁLIS (szublingualis, nazális, rektális etc.)
* TRANSDERMÁLIS
* TOPIKÁLIS (v. lokális) alkalmazás (bőrre, szembe, nazálisan stb.) ha lokális hatás a cél → a szisztémás felszívódás nem kívánatos!
* Az orálisan beadott gyógyszermennyiség nem feltétlenül jut be teljes mértékben a szisztémás keringésbe!
* BIOHASZNOSULÁS, BIOAVAILABILITY :

a beadott dózisnak a szisztémás keringést elérő hányada

i.v. adás esetén 100%

* BIOEGYENÉRTÉKŰSÉG, BIOEKVIVALENCIA: amennyiben ugyanazt a hatóanyagot, ugyanakkora dózisban tartalmazó gyógyszerek bioegyenértékűsége megegyezik, akkor hatásukat azonosnak tekinthetjük

*Részleges biohasznosulás lehetséges okai:*

* rossz gyógyszer formuláció:

- a hatóanyag nem teljesen szabadul fel a tablettából

- a hatóanyag rossz oldékonysága (csak oldott anyagok tudnak felszívódni)

- a hatóanyagot az emésztőenzimek lebontják

- alacsony diffuzibilitás (erős sav, erős bázis, állandó töltéssel rendelkező molekula)

Orálisan gyengén biohasznosuló gyógyszerek:

- propranolol 30%, metoprolol 12%, morfin 30%, fentanyl 30%, verapamil 20%, isosorbid-dinitrát 20%

Per os adás esetén, ennek megfelelően kell növelni a dózist

pl. ha 30%, i.v. 10 mg → p.o. 30 mg

DE: ha toxikus metabolitok keletkezhetnek, akkor NEM szabad orálisan adni pl. lidocain!

**FELSZÍVÓDÁS/ABSZORPCIÓ:**

alkalmazás helyéről a véráramba jutás

***A felszívódást befolyásoló tényezők***

* Biológiai membránok tulajdonságai (ezeken jut át a gyógyszer)
* A gyógyszerek fizikokémiai tulajdonságai
* A gyógyszerek bejuttatásának módja, helye
* Gyógyszer formája
* Gyógyszer vivőanyagai, segédanyagai
* Alkalmazás helye

***ELOSZLÁS/DISZTRIBÚCIÓ***

* a gyógyszer a vérből a hatás helyére, a szövetekbe jut
  + a vérkeringés sebessége révén a szívhez közeli és távoli szervek szinte egyszerre kapják meg – a vérellátástól függően – a vérből a gyógyszerkínálatot
  + a szervek mennyit vesznek fel ebből a kínálatból, a szövetek permeabilitási, kötési és egyéb tulajdonságaitól függ
* a gyógyszermolekulák kötődhetnek plazmafehérjékhez vagy

szöveti fehérjékhez

* + a kötődés befolyásolja a gyógyszer eloszlását, kiürülését, metabolizmusát, a makromolekulákhoz kapcsolódó vegyület nem tudja elhagyni a vérpályát, nem jut el a hatás és a metabolizmus helyére
* a fehérjekötésből felszabadulva jut el a célszervhez és ott fejti ki a

hatását

* A gyógyszerek a legritkább esetben oszlanak el EGYENLETESEN a vízterekben!
* ***Disztribúciót befolyásoló tényezők***

*Gyógyszer tulajdonságai :*

• a nagy molekulák + a plazmafehérjéhez erősen kötődő molekulák a plazmában,

• a hidrofil hatóanyagok az extracelluláris térben,

• a lipofil hatóanyagok az össz-víztérben,

• szöveti felhalmozódás/ nagyon lipofil hatóanyagok a zsírszövetben maradnak.

MEGOSZLÁSI TÉRFOGAT (Vd):

az a VIRTUÁLIS térfogat, amit a gyógyszer elfoglalna, ha a

szervezetben mindenhol a plazmakoncentrációval azonos lenne a

koncentrációja.

PLAZMAFEHÉRJE-KÖTŐDÉS (*albumin*: savak, *glikoprotein:* bázisok)

az erős plazmafehérje-kötődés csökkenti a gyógyszer eloszlását,

mert csak a „szabad” molekulák tudnak a szövetekbe diffundálni →

csak a „SZABAD” gyógyszer koncentráció tud hatást kifejteni - a

kötőhelyek telíthetők, ezért kompetíció alakulhat ki! →

gyógyszer interakció veszélye.

*ELSŐDLEGES ÉS MÁSODLAGOS ELOSZLÁS/REDISZTRIBÚCIÓ*

* *Elsődleges eloszlás*: az eloszlás első fázisa, amelyet az egyes szövetek VÉRÁTÁRAMLÁSA befolyásol

-magas vérátáramlású szervek: tüdő, szív, agy, vese, máj

- gyorsan kialakul a csúcskoncentráció

- alacsony vérátáramlás → zsírszövet, bőr, vázizom (nyugalomban)

* *Másodlagos disztribúció* vagy re-disztribúció: a gyógyszerek SZÖVETI AFFINITÁSA befolyásolja pl. nagyon lipofil hatóanyag → zsírszöveti akkumuláció

*Eloszlás függ*

* Bejuttatás helyétől, módjától
* A vér fehérjéihez való kötődéstől
* A szövetek vérellátásától
* A gyógyszer diffúziós lehetőségeitől (vér-agy gát, méhlepény)
* A gyógyszer szelektív felhalmozódásától (különböző koncentráció egyes szervekben)
* a gyógyszerek a szervezet vízterében oszlanak el
* a *vese* a keringésből a perctérfogat 20–25%-át kapja
  + a szív jobb kamrájából az összes vér átáramlik a *tüdőn,* ezért a tüdő gyógyszerkínálata a legbőségesebb
  + ha egy adott gyógyszer esetében a hatáshoz a célszervben magas gyógyszerszintre van szükség, a zsírszövetben történő gyors raktározódás hamar a hatás megszűnéséhez vezet
  + a Ca++-al komplexet képző gyógyszerek lerakódhatnak a növekvő csontokban, és gyermekekben csontképződési zavarokat idézhetnek elő.
* a vízoldékony vegyületek bejutása sokkal rosszabb a *központi idegrendszerbe*, mint más szövetekbe
* a központi idegrendszert ellátó kapillárisok endothelje tömöttebb, mint más kapillárisoké
* az endothelnek ezt a visszatartó funkcióját ***vér–agy gátnak*** (blood-brain barrier) nevezzük
* gyulladás vagy bakteriális fertőzés következtében gyengülhet a kapillárisendothel barrier funkciója, és olyan gyógyszerek is bejuthatnak az agyba, amelyeket egyébként a vér–agy gát visszatart
* magzatban vagy újszülöttben a vér–agy gát még nem teljesen funkcionál, ezért olyan gyógyszerek is bejuthatnak az agyba, amelyek felnőttkorban már nem penetrálódnak
* a *placenta* is rendelkezik barrier funkcióval
* egyes gyógyszereket nem enged bejutni a magzatba
* minél nagyobb az anyai gyógyszerdózis, annál nagyobb a magzati koncentráció
* a placenta az anyai perctérfogat 10%-át kapja, ami 500 ml vér/perc, így jelentős a magzat gyógyszerkínálata
* a magzati máj még nem rendelkezik jelentős metabolizáló, inaktiváló képességgel
* az anyára veszélytelen gyógyszermennyiségek könnyen lehetnek toxikusak a magzatra

***METEBOLIZMUS/LEBOMLÁS***

* a gyógyszerek a szervezet számára testidegen anyagok, nem épülnek be a szerkezeti elemekbe és nem hasznosíthatóak energiaforrásként
* felszívódásuk, majd eloszlásuk után kémiai szerkezet átalakuláson mennek át, fizikai-kémiai tulajdonságai megváltoznak
* megakadályozza a potenciálisan toxikus anyagok felhalmozódását a szervezetben
* minden esetben fokozza a szer polaritását, és ezáltal elősegíti annak kiürülését
* csökkenti vagy megszünteti a gyógyszerhatást

***Metabolizmus***

* a gyógyszerek metabolikus átalakulását enzimrendszerek váltják ki
* a májsejtek különösen gazdagok gyógyszer-metabolizáló-enzimekben. Emiatt és a szerv nagy tömege miatt ez a gyógyszer-metabolizáció alapszerve
* ***egyéb helye:*** tüdő, vese

***Metabolizáló enzim***

* CYP450 –cytochrome-P450 (közülük 6 féle metabolizálja a gyógyszerek 90%-t)
* Egyes gyógyszerek növelhetik az aktivitását: **enzimindukció** (gyógyszerhatás rövidül, ki sem alakul)
* Egyes gyógyszerek csökkenthetik a hatását: **enziminhibíció** (gyógyszerhatás nyúlik, felerősödik)
* ha két gyógyszer ugyanazon lebontó enzimért verseng, a „vesztes” később bomlik le, hatásideje meghosszabbodik, vagyis klinikailag egy szer fokozza a másik hatását a metabolizmusának akadályozásával.

*Az enzimindukció toxikológiai jelentősége*

Pl.: A krónikus alkoholfogyasztás indukálja a CYP2E1 enzimet, amely egyben felelős a paracetamol toxikus metabolitjának a keletkezéséért is.

Krónikus alkoholisták nagyobb veszélynek vannak kitéve a paracetamol tartalmú készítmények használata esetén.

*Az enzimindukció gyógyszer-interakció forrása is lehet*

antibiotikum-fogamzásgátló

***Metabolizmus***

* két fázisban megy végbe
* az első fázis reakciók néha hatékonyabb, toxikusabb, adott esetekben karcinogén termékeket eredményezhetnek
* a második fázis alatt a konjugációs reakciók mennek végbe. A folyamat végén általában inaktív, vízoldékony metabolitok keletkeznek
* egyes konjugált termékek bekerülhetnek az enterohepatikus körforgásba, és így ismételten felszívódhatnak

***Metabolitok***

* hatékonyabb, mint az eredeti vegyület: ***aktív metabolit***
* a gyógyszermolekulák, amelyek önmagukban hatástalanok, hatásukat metabolitjaik útján fejtik ki:***„prodrug”***
* növekedhet az eredeti vegyület toxicitása

***Kiürülés/ Elimináció***

* bizonyos hatás vagy hatástalanság után a gyógyszerek a

szervezetből kiürülnek

* a kiürülési folyamatban a gyógyszernek ugyanúgy, mint a

felszívódásnál, biológiai membránokon kell áthaladniuk

***Elimináció***

* Változatlan formában - kis rész
* Kémiai átalakulás után a szervezet anyagcsere folyamatába bekapcsolódva alakul át
* Legfontosabb szerve a vese

***Elimináció helye: vese***

* a kiürülés nagy része itt történik
* függ a szűrletképződés gyorsaságától és a tubulusok szekréciós

működésétől

* meghatározza: glomerulus filtráció, aktív tubuláris szekréció, passzív tubuláris rediffúzió
* a glomerulusfiltráció (GFR) során a glomerulus kapillárisok a vizet és a benne oldott kis molekulákat a vese tubulusokba filtrálják
* a glomerulus folyadékban a gyógyszerek koncentrációja megegyezik a plazma gyógyszer-szintjével
* befolyásolja: életkor, vesebetegségek
* Az aktív szekréció ATP-függő. Az aktív szekréció nagy intenzitásánál fogva nullára csökkenti a vér szabad-gyógyszerszintjét.
* A passzív reabszorbció vagy passzív tubuláris redisztribució során a lipoidoldékony, nem ionizált gyógyszerek a passzív diffuzió szabályai szerint a vérbe visszadiffundálhatnak.

***Elimináció helye: epe***

* a májban metabolizálódott gyógyszermolekulák nagy töménységben kerülhetnek ide, innen a béltraktusba, jelentős mennyiség vissza is szívódhat

***Elimináció helye: tüdő***

* a tüdőben lévő parciális nyomás határozza meg
* függ a légzés frekvenciájától
* gázok, illékony anyagok, alkohol
* a gázok változatlan állapotban ürülnek
* ha egy gáz rosszul oldódik a vérben (pld: nitrogénoxidul), a tüdőn keresztül átfolyó vér teljesen megtisztul tőle.
* ha egy anyag jól oldódik a vérben, a tüdőn keresztül való ürülése lassú és elhúzódó, mint pl. az alkohol

***Elimináció helye: testnedvek***

* izzadság és nyálmirigyek, anyatej
* kiválasztás passzív diffúzióval történik
* fontos a vér és az exkrétum közötti pH különbség
* a nyálmirigyeken keresztül kiválasztódó anyagok nem minden esetben ürülnek ki, mert a nyálat a beteg lenyeli
* az izzadságmirigyeken keresztül kiválasztódó gyógyszerek mennyisége elhanyagolható
* az anyatejben megjelennek az anya szervezetében jelenlevő egyes gyógyszerek. A lipoidoldékony, nem ionizált szerek passzív diffúziója a tejbe nagyon intenzív.
* a mezőgazdaságban használt szerek egy része a tehéntejjel bejuthat az emberi szervezetbe is
* A gyógyszermolekula felszívódásának, eloszlásának és

kiürülésének sebességét jellemző kinetikai paramétereket a

gyógyszerfejlesztés során meghatározzák.

Farmakokinetika célja:

a gyógyszeradagok helyes megválasztásának a biztosítása

A legfontosabb közvetlenül mérhető és származtatott

farmakokinetikai paraméterek:

● *maximális plazmakoncentráció* (cmax)

● *maximális plazmakoncentráció eléréséhez szükséges idő* (tmax)

● *látszólagos megoszlási térfogat* (Vd)

● *plazma koncentráció-időgörbe alatti terület* (AUC = Area Under Curve)

● *eliminációs felezési idő* (t1/2) : adott helyen a gyógyszer koncentráció felére csökkenéséhez szükséges időtartam

● *clearance* (CL): az a plazmamennyiség, amely egy adott eliminációs úton időegység alatt a gyógyszertől “megtisztul

***Felezési idő***

* az az időtartam, amíg a gyógyszer plazmakoncentrációja a felére

csökken

* a gyógyszerkiürülés sebességének paramétere
* amennyiben újabb adagot nem juttatunk be, a felezési idő négyszerese alatt a kiürülés 93%-os, míg hétszerese alatt 99%-os lesz

***Teljes test clearence (Cl)***

* a gyógyszer eliminációs sebességét jellemző konstans
* a kiürülési sebesség a legtöbb gyógyszer esetében egyenesen arányos a plazmaszinttel
* két jelentős kivétel az etanol és a fenilhydantoin – a kiürülés nem a plazmaszinttől, hanem az időtől függ

Az alkoholnál időegység alatt nem a bevitt mennyiség egy bizonyos százaléka, hanem egy meghatározott adag távozik.

Ez teszi lehetővé az alkoholfogyasztás mennyiségének a meghatározását, ha ismerjük egy adott időpontban a vér alkoholszintjét és az alkoholfogyasztás hozzávetőleges időpontját.

*maximális plazmaszint (Cmax)*

a plazmaszint-időgörbe legmagasabb pontján mért érték,

a maximális terápiás adag nem haladhatja meg ezt a szintet,

a mellékhatások mértéke ilyenkor a legnagyobb,

.

*minimális plazmaszint (Cmin)*

ismételt adagolás esetén közvetlenül a következő adagolás előtt mért plazmaszint,

amikor a plazmaszint ennél alacsonyabb, a terápia hatástalan.

*egyensúlyi plazmaszint (Steady State*)

infúziós adagolás esetén az infúzió sebességétől függő állandó, ismételt adagolás esetén az átlagos gyógyszerszintnek kell megfelelnie.

*Egyensúlyi állapot*

* ismételt gyógyszeradagolás esetén, megfelelően megválasztott adagolási időintervallum esetén a plazmaszint gyakorlatilag állandónak tekinthető
* a szervezetbe belépő és távozó (lebomló, kiürülő) gyógyszermennyiség egyenlő
* kumuláció (felhalmozódás): digitalis, benzodiazepinek, nehézfémsók, barbiturátok
* a steady state állapot általában öt felezési idő után áll be
* a farmakoterápiában általában többszöri gyógyszerbevitelre van szükség
* fontos a megfelelő dózisok megválasztása és az adagok közötti időtartamok meghatározása
* lehet gyorsítani kezdeti, ún. támadó adagok alkalmazásával. Támadó adagot addig szoktunk adni, míg beáll a steady state állapot, ugyanis a támadó adagok összessége adja a telítő adagot.
* ezt követően már csak napi fenntartó adagokat viszünk be, ennek mennyisége egyenlő a naponta kiürülő gyógyszermennyiséggel
* a terápiás sáv a fenntartó gyógyszeradagolás célja, vagyis, hogy a plazmaszint nagyobb legyen, mint a Cmin de ne legyen magasabb, mint a Cmax

**Gyógyszerbevitel során észlelhető jelenségek**

**Tolerancia**

* csökken a válaszkészség az adott szer iránt
* egyre nagyobb dózisokra van szükség

***Ok***

* fokozott metabolizáció
* receptorok affinitása megváltozik
* a gyógyszerhatással szemben a szervezet ellentétes hatású

folyamatokat indít el

**Rezisztencia**

* a gyógyszer hatásának csökkenése vagy megszűnése
* Pl. antibiotikumok, kemotherápia

a kórokozó, a sejt olyan tulajdonságokat fejleszt ki magában, amellyel ellenáll a gyógyszer hatásának

**Gyógyszermegszokás (habituáció)**

* a beteg megszokja a gyógyszer hatását, valamilyen működése függővé válik a gyógyszer beviteltől
* A páciens a gyógyszernek hiányát érzi, de ez nem okoz megvonási tüneteket.
* tipikus példa: hashajtók, altatók

**Idioszinkrázia**

* a beteg az átlagostól eltérő választ mutat a gyógyszerrel szemben
* ok: eltérő metabolizmus, allergiás folyamatok miatt

**Gyógyszerhozzászokás**

***Dependencia***

* *Pszichés:* a szer által kiváltott nyugalom, közömbös állapot, eufória váltja ki a szer megszerzésére irányuló vágyat. Az egyén önmaga kielégülésére, örömére használja a szert.
* *Fizikai:* a szer megvonása jellegzetes elvonási vagy absztinencia szindrómát idéz elő. Akkor lép fel, ha egy szert sokáig alkalmaznak

A pszichés dependencia megelőzi a fizikait, de nem vezet

szükségszerűen ahhoz!!

***Addikció***

olyan súlyos függőségi állapot, amelyben fizikai és pszichés

dependencia együtt van

***Keresztdependencia***

* + azonos vagy hasonló hatású gyógyszercsoportok egyes tagjai

között

* + az egyik szer képes a másik által okozott elvonási tüneteket

gátolni

***Gyógyszerallergia***

* Túlérzékenységi reakció
* A szer ismételt bevételénél lép fel, de első bejutáskor is kialakulhat
* Immunológiai mechanizmus szerint jöhetnek létre

Antigén: az allergiát kiváltó anyag

Antitest: a szervezetben keletkező ellenanyag

* Jellemző a keresztallergia (ugyanazon kémiai szerkezetű gyógyszer alkalmazása tilos!)
* Minimális mennyiségű gyógyszer is kiválthatja
* Leggyakoribbak:penicillinek, szalicilátok, aminophenazon
* Mindig rá kell kérdezni
* előfordulhat allergiás reakció az első adagolásnál is, ilyenkor a szervezet hasonló jellegű allergénnel már találkozott, és keresztezett allergia alakult ki
* az allergia oka az, hogy a szervezet antitesteket termel a gyógyszerrel, vagy a plazmafehérjéhez kötött gyógyszerrel szemben
* fontos megkülönböztetni, hogy a szenzibilizáló hatás főleg a bőrrel való érintkezés, a légutakba jutás kapcsán vagy a szisztémás keringésbe kerülve érvényesül

***Gyógyszerfelhalmozódás= kumuláció***

* Oka: fokozott affinitás a receptorhoz,

lassú metabolizáció

* Eredmény: lassú kiürülés
* Szokásos adagolásnál a gyógyszer felhalmozódik a szervezetben, toxikus vérszintet érhet el
* A kumulálódásra hajlamos gyógyszerek hatásukat lassan fejtik ki, így telítő dózist kell alkalmazni. Ezután az adagot csökkenteni kell, ez lesz a fenntartó kezelés

***Placebo hatás***

hatóanyag nélküli gyógyszer, pszihés úton mégis hat

***Mérgezés***

* gyógyszer okozta betegség
* *Bekövetkezhet*:

szándékosan (öngyilkosság)

véletlenül

*Ok*

* az előírt adagnál nagyobb mennyiségű gyógyszer bevitele a szervezetbe
* valamely ok folytán lelassul vagy egyáltalán nem következik be a kiürülés
* a szervezet túltelítődik a gyógyszer anyagával
* veszélyeztetettek: gyermekek, idősek
* kiváltója:

gondatlan tárolás/gyermekeknél

feledékenység/időskorúban

* a gyermekek érdeklődését felkeltik a különböző színű, mintázatú tabletták, sokszor hasonlítanak bizonyos cukorkákhoz

***Életkor***

* a gyógyszerek adagja és terápiás bevizsgálása általában középkorú felnőttekre (20-60 év közöttiek) vonatkozik
* a fiatalabb és idősebb páciensek esetében farmakokinetikai és farmakodinámiás eltérések figyelhetők meg
* a kor előre haladtával változik a testtömeg, a szervezet víztartalma, a máj enzimrendszerének működése, vese kiválasztó funkciója
* gyermekek esetében kerülni kell bizonyos ható- és segéd anyagokat (benzoesav, propilénglikol)
* újszülött-, csecsemő- és gyermekkorban farmakokinetikai eltéréseket figyelhetünk meg, úgy a felszívódásra, mint az eloszlásra, a metabolizmusra és a kiválasztásra vonatkozóan
* a felszívódást az befolyásolja, hogy gyerekeknél a felszívóhámok még kevésbé fejlettek, mint felnőtteknél
* az eloszlásbeli különbségek abból adódnak, hogy egyrészt az albumin koncentrációja kisebb, másrészt pedig a vízterek megoszlása sem azonos
* a metabolizáció sem azonos a felnőttben végbemenő lebontó folyamatokkal, hiszen a máj és a szükséges enzimkészlet is egyaránt fejletlenebb
* ugyanez jellemző a kiválasztásra is
* a 65 év feletti populáció gyógyszerelése (geronto farmakológia) azért fontos mert ők fogyasztják a legnagyobb mennyiségű gyógyszert
* az időskori farmakokinetika minden fázisában lassúbb és kevésbé hatékony, mint felnőttkorban, és nő a zsírszövet mennyisége is
* főként a toxicitás, a túladagolás jelentenek komoly veszélyt ebben a korosztályban

***Hormonok***

* Egyes gyógyszerek hatása eltérő lehet nőkben és férfiakban
* Fogamzásgátló szedése mellett, terhességben megváltozhat a gyógyszerek metabolizációja

***Neonatális és csecsemő farmakokinetika***

*Felszívódás:*

* a gyomor pHja, amely újszülött esetében semleges vegyhatású, csak a 3-4. hónapra éri el a felnőtthöz hasonló értéket
* a kisgyermekkori perisztaltika gyakran irreguláris, a megnövekedett perisztaltika (hasmenés esetén) csökkenti a felszívódó gyógyszer mennyiségét, míg a lelassult perisztaltika miatt bekövetkező lelassult gyomorürülés következtében a felszívódó gyógyszer mennyisége megjósolhatatlan, esetenként intoxikációt okozhat
* a gastrointestinális enzimek aktivitása újszülöttben gyengébb. Az amiláz és más hasnyál-enzimek aktivitása 4 hónapos korig csökkent, ugyanakkor alacsonyabb az epesavak és a lipáz szintje, ami tovább csökkenti a zsíroldékony szerek felszívódását.
* a tüdőből való felszívódás is eltéréseket mutat a felnőttkorhoz képest. A gázhalmazállapotú szerek felszívódása gyorsabb, mint felnőttekben, a magasabb szívfrekvenciának köszönhetően
* parenterális – intramuscularis adagolás esetén a felszívódás nagymértékben függ a terület vérellátásától. Beteg gyerek esetében ez jelentősen csökkenhet, ugyanakkor az izomtömeg is jóval kisebb, mint felnőtteknél.
* figyelni kell arra, hogy az izomszövet gyógyszerraktárt képez, és a keringés javulásával hirtelen jelentős gyógyszermennyiség kerülhet be a keringésbe

*Eloszlás :*

* a gyógyszer-megoszlás függ: a teljes test víztartalmától, a zsírszövet mennyiségétől, a szérumban jelenlevő gyógyszerkötő fehérjék mennyiségétől, a vérátáramlástól, a test méreteitől és a membrán permeabilitástól
* a teljes víztartalom, újszülött esetében 70-75%, a felnőtt extracelluláris víztere a testsúly 20%-a, míg ehhez képest újszülöttnél 40%
* a fehérjékhez való kötődés a plazmában újszülöttek esetében kisebb, ennek következében a szabad gyógyszerszint megnő, és toxikus hatás alakulhat ki
* az újszülöttek esetében a vér-agy gát éretlen, ezért bizonyos gyógyszerek magicterust okozhatnak, mert kiváltják a bilirubin agyba való bejutását, sőt újszülött- és kisgyermekkorban olyan gyógyszerek is bejuthatnak az agyba, amelyek felnőttkorban már nem tudnak áthatolni a barrieren

*Metabolizmus*

* az enzimműködés újszülött korban elégtelen, ezért az egyes gyógyszerek felezési ideje jelentősen megnyúlik

*Elimináció*

* a vese működése 12 hónapos korra éri el a felnőttkori értéket, ez megnyújthatja újszülöttben a gyógyszer hatásának az idejét

***Táplálkozás***

* Tartós éhezésnél csökkenhet a metabolizáció
* A táplálék egyes anyagai befolyásolhatják a felszívódást
* A gasztrointesztinális traktus teltsége befolyásolja a felszívódást, kiválasztást
* Sok növény befolyásolja egyes gyógyszerek metabolizmusát

(Syncumar-K betűsek, grapefruit-antiarrythmiás szerek, statinok)

***Genetikai tényezők***

genetikusan meghatározott enzimműködési zavarok esetén eltérő

gyógyszerhatás

***Gyógyszerek***

Egyidejű adáskor egymás hatását módosíthatják: INTERAKCIÓ

*Additív szinergizmus*:

hatás összegződés (vérnyomás csökkentők)

*Potencírozó szinergizmus*:

hatás felerősítés, a kialakuló hatás nagyobb, mint az

matematikailag várható (coffein+fájdalom csillapító)

*Antagonizmus:*

hatás csökkentés (pszichotróp anyagok)

***Betegségek***

ha egy szerv károsodott (vese, máj, szív), akkor a gyógyszer dózisán módosítani kell, csökkentett adagot kell alkalmazni

***Máj***

* sok gyógyszer metabolizmusát befolyásolhatják
* alkoholos hepatitis, cirrhosis, haemochromatosis, krónikus aktív hepatitis, biliaris cirrhosis, akut virális vagy gyógyszer indukálta hepatitis
* a hepaticus gyógyszer-metabolizáló enzimek funkciója károsodik; csökken a gyógyszerek eliminációs sebessége, fél életidejük megnő

***Gastrointestinalis betegségek***

* befolyásolhatják a gyógyszerek kinetikáját
* gátolhatja a savi karakterű, illetve a savban oldódó gyógyszerek gyomorból való felszívódását
* gastrectomia után az intrinsic faktor hiányában a B12-vitamin nem tud felszívódni, megaloblastos anaemia alakulhat ki
* coeliakia esetén károsodik a bélhámsejtek metabolizáló képessége
* bélresectio után károsodik a felszívódás, sok életfontosságú anyag (például vitaminok) nem képes abszorbeálódni

***Vese***

* amennyiben a vese eliminációs képessége csökken, a vizelettel kiválasztódó gyógyszerek (vancomycin), metabolitok toxikus szintet érhetnek el a plazmában
* vesebetegség esetén a prosztaglandinok tágítják az afferens arteriolákat

a nem-szteroid gyulladáscsökkentők gátolják a prosztaglandin keletkezését, csökkentik a glomerularis filtrációt és így a vesén keresztüli gyógyszer-eliminációt is

***Pajzsmirigy***

* a hypothyreosis csökkenti, a hyperthyreosis fokozza a metabolikus folyamatokat

***Fertőző betegségek***

* befolyással lehetnek az aktuális farmakokinetikai tényezőkre
* egyes vírusfertőzések gátolják a citokróm P-450 enzimrendszert, az interferon termelődés indukciója miatt
* a gyógyszerek plazmaszintjének monitorozása jelenti a legjobb megoldást arra, hogy megelőzzük a toxikus gyógyszer-koncentráció miatt létrejövő súlyos mellékhatásokat

**Biológiai válasz**

* függ: dózistól/koncentrációtól, a beadás után eltelt időtől
* lehet a dózissal *fokozatosan növekedő* (egy lehetséges maximumig), vagy *minden vagy semmi jellegű*

***Hatékonyság*** (effektivitás, efficacy)

* az anyag milyen mértékben képes létrehozni egy biológiai választ
* részben a ligandum affinitásától részben az aktivitástól függ
* két gyógyszer közül az a hatékonyabb, amely ugyanazt a hatást kisebb adagban fejti ki

***Hatáserősség*** (potencia, potency)

a gyógyszer az adott biológiai hatást milyen adagban vagy

koncentrációban képes létrehozni

*Gyógyszerek dózishatás összefüggése*

* az adag növelésével arányosan növekszik a vegyület terápiás hatása
* a maximális hatás elérése után az adagot hiába emeljük, mert a terápiás hatás nem fokozható csak, esetleg a mellékhatások
* *Dosis curativa*/ **Terápiás adag:** a hatást kifejtő legkisebb
* gyógyszer dózis
* *Dosis tolerata*/ **Tűrt adag:** amíg nem okoz károsodást
* *Dosis toxicata****/* Toxikus adag:** mérgezés
* ***Dosis letalis***: halálos dózis
* ***Hatásszélesség:*** különbség a terápiás és tűrt adag között
* ***Terápiás index:*** terápiás és halálos adag hányadosa

**Aminek van hatása, annak van mellékhatása!!!!**

**Minden gyógyszernek van mellékhatása.**

* Leggyakoribb azoknál a szerveknél, amelyek a gyógyszer felszívódása, metabolizációja, kiválasztása során fokozott gyógyszerhatásnak vannak kitéve (gyomor-bél traktus, máj, vese)
* Nagyon gyakori, gyakori, ritka
* Dózis függő is lehet
* Évekkel később is kialakulhat (ACE-gátló)
* Teratogén (magzatkárosító, pl. fájdalomcsillapítók)
* Fotoszenzitív (NSAID-ok, citosztatikumok)
* Egy adott gyógyszer alkalmazása csak abban az esetben indokolt, ha nagyobb a várható előny, mint a lehetséges kockázat
* Nemkívánatos hatás: velejárója a gyógyszer hatásának, de nincs rájuk szükség