

## Farmakodynamika

Eva Dražanová

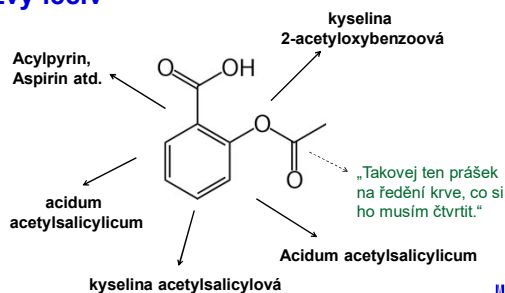
Farmakologický ústav LF MU Brno

## Opakování z přednášky – dotazy?

1. Definujte farmakologii.
2. Jaký je rozdíl mezi farmakologií a A) farmacií, B) toxikologií?
3. Jaký je rozdíl mezi obecnou a speciální farmakologií?
4. Který podobor farmakologie se věnuje mechanismům účinku, a který osudu léčiva v organismu?
5. Jaké další podobory farmakologie znáte a čím se zabývají?
6. Jaký je rozdíl mezi léčivou a pomocnou látkou?
7. Co je to léková forma? Proč používáme lékové formy?
8. Co je to léčivý přípravek? Jaké znáte druhy léčivých přípravků?
8. Jaký je rozdíl mezi léčivým přípravkem a lékem? Kolik léčivých látek obsahuje léčivý přípravek?

## Jaké znáte názvy léčiv?

## Názvy léčiv



## Jaké znáte názvy léčiv?

- **Chemický název** – systematické pojmenování podle platných pravidel IUPAC (kys. 2-acetoxybenzoová)
- **Generický název** – mezinárodně používané označení látky, uváděné např. v učebnicích farmakologie (kyselina acetylsalicylová)
- **Mezinárodní nechráněné názvy (INN)** – používané v literatuře a na obalech léků (acidum acetylsalicylicum)
- **Lékopisný název** – shodný nebo podobný INN, ale v latině, uveden v lékopise
- **Firemní názvy** – registrované obchodní názvy (ASPIRIN®)

## Klasifikace léčiv

- **Třídění podle chemické struktury**
  - barbituráty
  - benzodiazepiny
  - sulfonamidy (chemoterapeutika, antidiabetika)...
- **Třídění podle charakteru složky**
  - hlavní účinná látka (remedium cardinale)
  - vedlejší účinná látka (remedium adjuvans)
  - pomocná látka (vehiculum)
- **Třídění podle původu**
  - léčiva přírodního původu (digoxin, morfin, kokain, kolchicin, heparin...)
  - léčiva polosyntetická (oxykodon, hydromorfon, irinotekan)
  - léčiva syntetická (enalapril, acebutolol, cisplatin...)

## Klasifikace LP

- **Třídění podle způsobu přípravy**
  - hromadně vyráběná - HVLP
  - individuálně připravovaná - IPLP
- **Třídění podle způsobu výdeje**
  - vázaná na lékařský předpis
  - vázaná na lékařský předpis s modrým pruhem (OPL)
  - volně prodejná
  - vyhrazená
- **Třídění podle ATC skupiny**
  - **N02BA01 kyselina acetylsalicylová**
  - N – nervový systém
  - 02 – analgetika
  - B – analgetika-antipyretika
  - A – Acetylsalicylová kyselina a její deriváty
  - 01 - kyselina acetylsalicylová

MUNI  
MED

## Typy terapie

- psychoterapie
- fyzioterapie
- chirurgická terapie
- **farmakoterapie**
  - **kauzální** (ATB)
  - **substituční** (insulin, T4)
  - **symptomatická** (analgetika, antipyretika)
- placeboterapie
- homeopatie, alternativní terapie

MUNI  
MED

## Léčivo vyvolá farmakologický účinek INTERAKCÍ S ORGANISMEM

Nespecifické MŮ      Specifické MŮ

Založeny na fyzikálně-chemických vlastnostech léčiva

Založeny na interakci s konkrétní strukturou organismu

Osmóza, adsorbce, tvorba chelátů, precipitace bílkovin, oxidace/redukce, ovlivnění pH, přímá interakce s DNA...

**RECEPTOROVÉ MŮ**  
dané vazbou na specifický receptor

**NERECEPTOROVÉ MŮ**  
dané vazbou na specifickou proteinovou molekulu (enzym, iontový kanál, transportér...)

MUNI  
MED

## Nespecifické mechanismy účinku

= založeny na fyzikálně-chemických vlastnostech léčiva

Léčivo	Mechanismus účinku	Indikace
MANNITOL	osmoticky aktivní látka	diuretikum, edém mozku
DIOSMEKTIT	velký adsorpční povrch	antiulcerózum
SUKRALFÁT	mechanické krycí povrchu	Antiulcerózum / mukoprotektivum
PEROXID VODÍKU	oxidační činidlo	antiseptikum
<sup>131</sup> I radioaktivně značený jód	radionuklid, zdroj β záření	antithyreoidální látka
EDTA	chelatorvorná látka	intoxikace těžkými kovy
MgO	zásaditá reakce v roztoku	antacidum

MUNI  
MED

MUNI  
MED

## Specifické NERECEPTOROVÉ mechanismy účinku

Léčivo	Cílová struktura	Typ interakce	Indikace
LIDOKAIN	napětově řízený Na <sup>+</sup> kanál	blokáda	lokální anestetikum
NEOSTIGMIN	acetylcholinesteráza	reverzibilní inhibice	miotikum, myasthenia gravis
FLUOXETIN	serotoninový transportér	blokáda	antidepresivum
PAKLITAXEL	dělicí vřeténko	blok depolymerace	cytostatikum
KLARITROMYCIN	bakteriální ribozom	změna konformace	antibiotikum
HEPARIN	antitrombin III	změna konformace molekuly	antikoagulans

MUNI  
MED

## Specifické RECEPTOROVÉ mechanismy účinku

Léčivo	Cílová struktura	Typ interakce	Indikace
Benzodiazepíny	GABA <sub>A</sub> receptor	Alosterická modulace	Hypnotikum-sedativum
Fentanyl	μ-opioidní receptor	Agonistické působení	Opioidní analgetikum
Propranolol	β <sub>1</sub> a β <sub>2</sub> receptory	Antagonistické působení	Antihypertenzivum
Sumatriptan	5-HT <sub>1D</sub> receptor	Agonistické působení	Antimigrenikum

### Receptor-efektorový systém

= komplex dějů:

extracelulární signál → intracel. signální kaskáda → efektor (vlastní účinek)

- ✓ **receptor** = protein, který interaguje s molekulami ligandu
  - podílí se na transdukcí signálu
- ✓ **efektor** = enzym, iontový kanál, apod. vykonávající funkci vedoucí k účinku léčiva
- ✓ **ligand** (signální molekula) = specifická molekula schopná se vázat na receptor
  - **endogenní** - neuromediátory, hormony
  - **exogenní** - xenobiotika

### Receptor-efektorový systém

#### Afinita

- ✓ ochota ligandu vázat se na příslušný receptor
- ✓ Disociační konstanta (koncentrace, při které je obsazeno 50% receptorů) -  $K_d$
- ✓  $1/K_d$

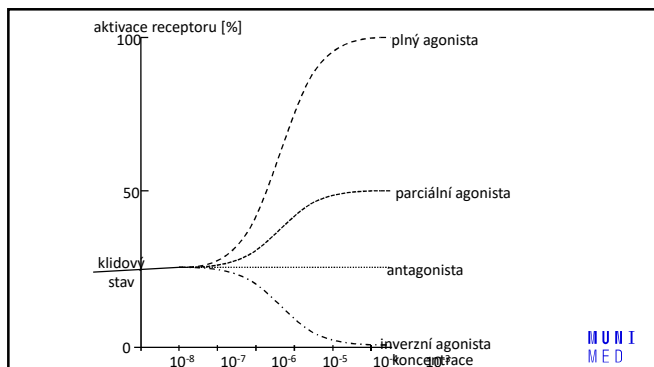
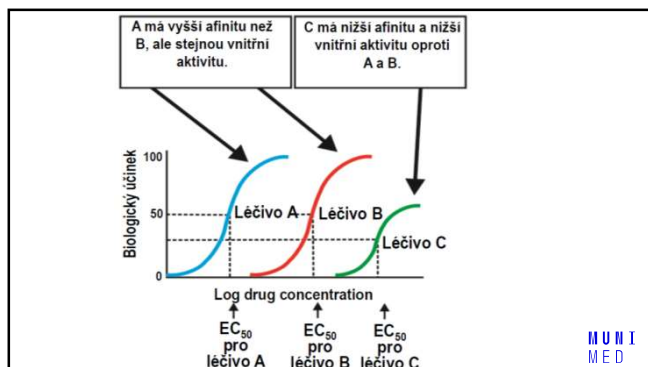
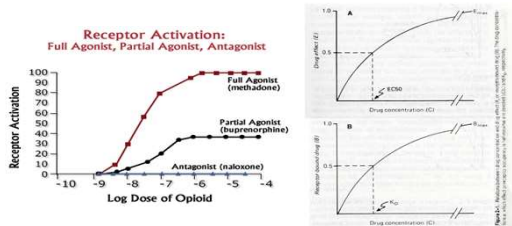
#### Vnitřní aktivita

- ✓ schopnost ligandu aktivovat signální kaskádu a vyvolat farmakologický nebo toxikologický účinek

!!! přítomnost dostatečného množství příslušných Rp je pro vyvolání farmakodynamického účinku stejně nezbytná jako dostatečný počet molekul ligandu !!!

### Receptor-efektorový systém

#### Vztah mezi dávkou a účinkem



### Receptor-efektorový systém

- Množství **receptorů** není stálé - může se měnit v závislosti na jejich aktivaci specifickým ligandem
- **Up-regulace** - počet receptorů se může zvyšovat při dlouhodobém nedostatku ligandu
- **Down-regulace** - počet receptorů se může snižovat při dlouhodobém nadbytku ligandů

### Klasifikace ligandů

#### Čistý agonista

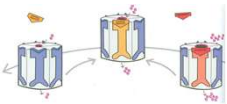
- vnitřní aktivita = 1

#### Agonista

#### Parciální agonista

- dualista
- vnitřní aktivita  $1 < \alpha < 0$

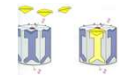
v přítomnosti agonisty se chová jako antagonistista



### Klasifikace ligandů

#### Antagonista

- ✓ vnitřní aktivita = 0
- ✓ brání vazbě agonistů



#### Inverzní agonista/superantagonista

- ✓ vnitřní aktivita = -1
- ✓ stabilizace receptoru v neaktivní formě



#### Antagonismus

- ✓ kompetitivní x nekompetitivní
- ✓ reverzibilní x ireverzibilní
- ✓ na úrovni receptorů x na úrovni funkce

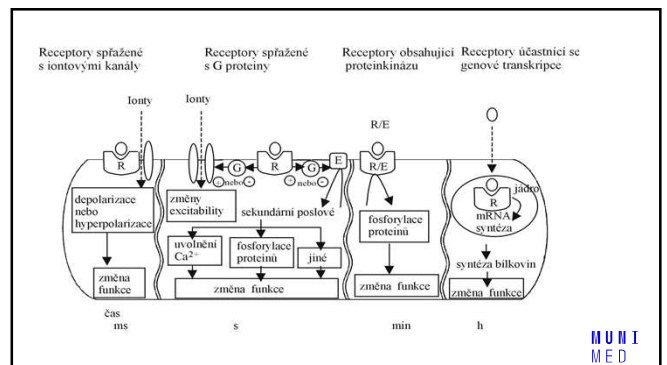
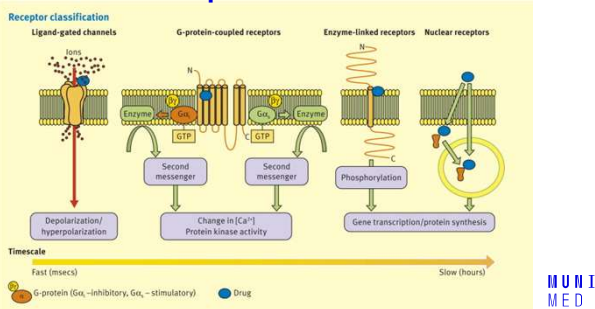
### Receptor-efektorový systém

- **Plný agonista** – je látka, která vyvolává maximální odpověď při obsazení všech receptorů
- **Parciální agonista** - vyvolává menší než maximální odpověď, i když jsou všechny receptory obsazeny. Afinita parciálního agonisty se může lišit, může být vyšší i nižší, je tak nezávislá na vnitřní aktivitě.
- **Inverzní agonista** – stabilizuje receptor v jeho inaktivní konformaci.

### Receptor-efektorový systém

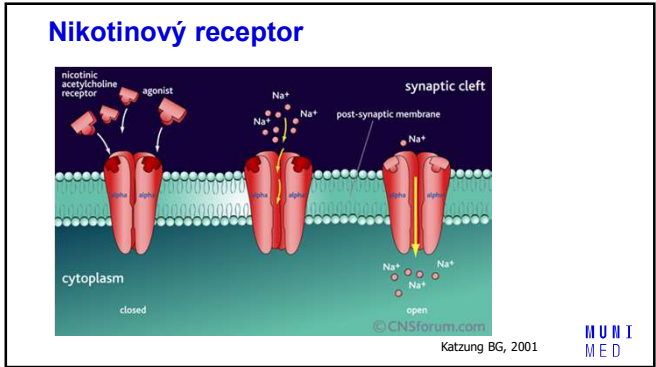
- **Směšené agonisté/antagonisté** – látky, které působí stimulačně na jeden typ receptoru a na druhý naopak inhibičně (např. buprenorfin působí jako agonista mí a antagonist kappo opioidních receptorů)
- **Duální agonisté** – látky působící agonisticky na dvou typech receptorů (např. pramipexol působí stimulačně na receptorech D2 a D3)
- **Duální antagonisté** – látky schopné antagonistického působení na dvou různých receptorech (např. bosentan působí antagonisticky na receptorech ETA a ETB)

### Klasifikace receptorů

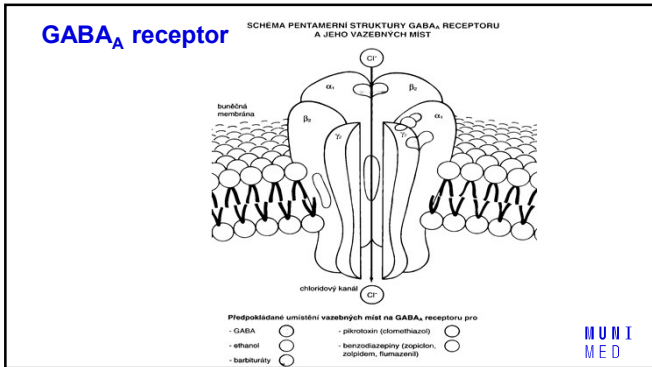


4 hlavní typy receptorů				
	Typ 1	Typ 2	Typ 3	Typ 4
	Receptory spřažené s iontovými kanály	Receptory spřažené s G-proteinem	S kinázou spřažené receptory	Nukleární receptor
Místo	Membrána	Membrána	Membrána	Intracelulární
Efektor	Iontový kanál	Kanál nebo enzym	Enzym	Transkripce genů
Vazba	Přímá	G-protein	Přímá	Přes DNA
Příklady	Nikotinový-cholinergní receptor, GABA receptor	Muskarinové-cholinergní, adrenoreceptory	Insulin, růstový faktor, receptor cytokinu	Steroidy, receptory thyroïdálních hormonů
Struktura	Oligomer složený z podjednotek obklopujících střed kanálu.	Monomer (někdy i dimer) obsahující ve své struktuře 7 transmembránových helikálních domén.	Jednotlivá transmembránová helikální doména propojená s extracelulárními kinázou.	Monomerní stavba s odděleným receptorem a DNA vazací doménou.

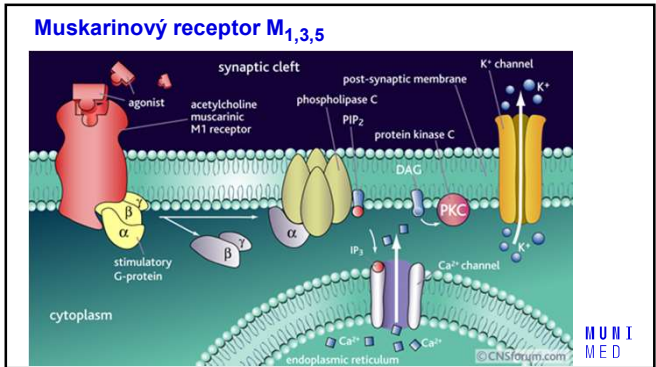
MUNI MED



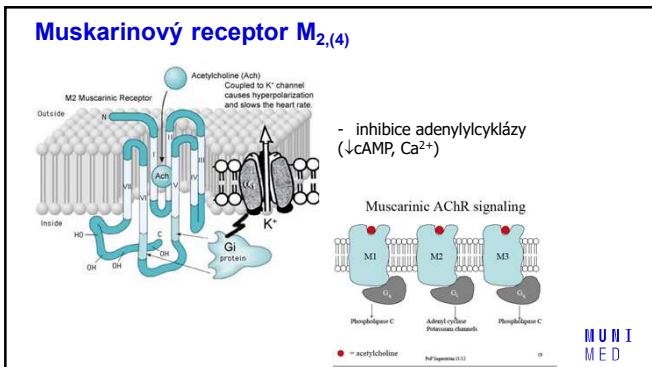
MUNI MED



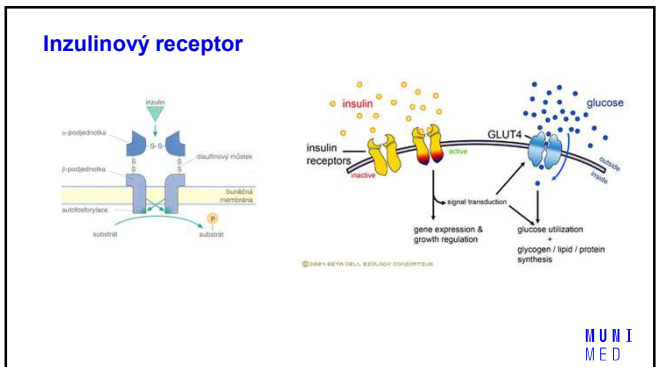
MUNI MED



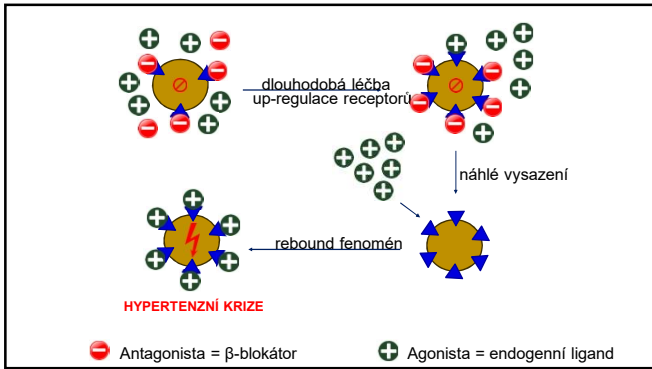
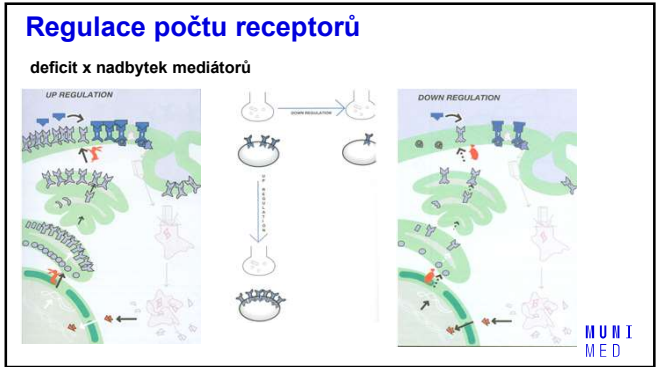
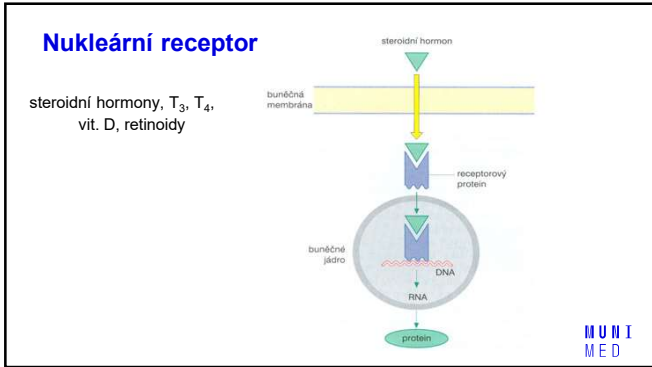
MUNI MED



MUNI MED



MUNI MED



### Typy dávek

MUNI MED

### Typy dávek

- DTS (dosis therapeutica singula)
- DTD (dosis therapeutica pro die)

— jednotlivá dávka denní dávka  
 — terapeutická dávka maximální dávka

$TI = \frac{\text{dávka toxická (letální) } TD_{50}}{\text{dávka efektivní } ED_{50}}$

Kde byste tyto dávky hledali?

MUNI MED

### Výpočet TI

- Paracetamol
- TD<sub>50</sub> = 10
- ED<sub>50</sub> = 1
- TI = ?

MUNI MED

## Farmakologie VNS

## Farmakologie VNS

- **VNS** - zabezpečuje převod vzruchů mezi centrálním nervovým systémem (CNS) a efektorovými tkáněmi nezávislými na kontrole vůlí (hladká svalovina, myokard, exokrinní žlázy atd.), přizpůsobuje reakce organismu změnám zevního a vnitřního prostředí
- **Hlavní funkce VNS** - kontrakce a relaxace hladkých svalů, funkce všech exokrinních a některých endokrinních žláz, srdeční rytmus, některé metabolické pochody, aj

## Sympatikus

- adrenergní systém
- thorakolumbální
- boj, útek
- mediátor noradrenalin
- $\alpha$  a  $\beta$  receptory

## Parasympatikus

- cholinergní systém
- kraniosakrální
- Klidový stav
- mediátor acetylcholin
- N a M receptory

## Pracovní list - VNS