

# **FARMAKODYNAMIKA**

- **Farmakodynamika** se zabývá účinkem léčiva na organismus.
  - lze ji definovat jako studium biochemických, biofyzikálních a fyziologických účinků léčiv a mechanismu účinku těchto léčiv
  - zabývá se tedy studiem toho „co léčivo dělá s organismem“.
- **Obecná farmakodynamika** se zabývá studiem a popisem obecně platných zákonitostí týkajících se účinků a mechanismů působení léčiv.
- **Speciální farmakodynamika** se zabývá studiem a popisem účinků a jejich mechanismů u konkrétních skupin léčiv nebo u jednotlivých léčiv.

- Mechanismus působení léčiv je dán biochemickými a biofyzikálními pochody, které jsou vázány na specifické receptory nebo probíhají nereceptorovým mechanismem.
- Pro vyvolání účinku se musí většina léčiv v organismu navázat na svého reakčního partnera. Účinek těchto léčiv je dán receptorovým mechanismem, tedy specifickou interakcí s biologickými systémy (receptory) = RECEPTOROVÝ MECHANISMUS.
- Účinky některých léčiv (rentgenově kontrastní látky, trávicí enzymy, osmoticky aktivní látky) jsou dány pouze jejich fyzikálně-chemickými vlastnostmi = NERECEPTOROVÝ MECHANISMUS .

# RECEPTOR

- **RECEPTOR** je proteinová makromolekula, lokalizovaná v buněčné membráně nebo v buňce (cytosol, jádro) na kterou se váže ligand.
- **LIGAND** (efektor) je látka interagující s receptory. Může jim být látka endogenní - hormony, růstové faktory, nebo látka exogenní – **léčivo**.
- Po vazbě ligandu (léčiva) na receptor dochází k aktivaci **EFEKTOROVÝCH SYSTÉMŮ**, které zajišťují přenos signálu a jeho transformaci na účinek - postreceptorové reakce .

- Látky, které aktivují receptory podobně jako endogenní látky působí jako **agonisté**.
- Látky, které brání účinkům endogenních látek a agonistů působí jako **antagonisté**.

# Receptorové mechanismy

- **AFINITA**

- Charakterizuje schopnost látky vázat se při určité koncentraci na daný receptor

- **VNITŘNÍ AKTIVITA**

- Maximální agonistický účinek
- Vyjadřuje schopnost látky vyvolat na receptoru změny spouštějící příslušnou reakci a lze ji charakterizovat maximálním dosažitelným účinkem dané látky
- Její velikost se určuje arabskými číslicemi (max. účinnost = 1)
- Dle kvantitativních hodnot vnitřní aktivity se látky označují jako:

- **AGONISTA**
- **ANTAGONISTA**
- **PARCIÁLNÍ AGONISTA**

## **AGONISTÉ**

- Jsou látky, které se vážou na receptor (mají vysokou afinitu a vysokou vnitřní aktivitu)
- Agonista s vnitřní aktivitou blízkou hodnotě 1 se označuje jako plný agonista

## **ANTAGONISTÉ**

- Interagují s receptory a inhibují tím účinek agonistů, ale sami o sobě žádný vlastní účinek neiniciují

### **1. Kompetitivní antagonist**

- Reversibilně se váže na stejné receptory jako agonista, ale neaktivuje je (mají vysokou afinitu , nemá vnitřní aktivitu)
- Blokuje v závislosti na koncentraci část receptorů, takže agonista ztrácí na účinnosti
- Vysoká koncentrace antagonisty účinky agonisty zcela blokuje a naopak
- Koncentrace agonisty, potřebná k vyvolání daného účinku v přítomnosti určité koncentrace kompetitiv. Antagonisty, je větší než koncentrace agonisty, která je potřebná k vyvolání téhož účinku v nepřítomnosti antagonisty
- Příklad: Acetylcholin – atropin , histamin - antihistaminika

## 2. Nekompetitivní antagonist

- Ireversibilně se váže na stejný receptor jako agonisté
- Zvýšeným přívodem agonisty se antagonistický účinek nedá překonat
- Ireversibilní antagonisté snižují maximální efekt, jenž může agonista dosáhnout (ani vysoká koncentrace agonisty nemůže vyvolat odpověď srovnatelnou s předchozí maximální odpovědí)

## 3. Alosterický antagonismus

- Váže-li se antagonist v sousedství vlastní vazebné oblasti receptoru, může změnit specifickou sterickou konformaci receptorového proteinu natolik, že agonista mu již svým sterickým uspořádáním neodpovídá optimálně a že jeho účinnost je oslabena

## 4. Funkční antagonismus

- Agonista a antagonist působí na rozdílné cílové struktury, jejichž protichůdné účinky se však projevují na témže orgánu

## 5. Chemický antagonismus

- Chemická reakce mezi zúčastněnými látkami: heparin/protamin



## PARCIÁLNÍ AGONISTÉ

- Vyvolávají nižší odpověď při plném receptorovém obsazení než čisté agonisté
- Mají malý agonistický účinek ( $>0$  a  $<1$ ) při samostatném působení a při současném působení se silnějšími agonisty kompetitivně antagonizují jejich účinky
- Mají malou vnitřní aktivitu, ale afinita je vysoká

- **Přenos signálu cytoplazmatickými receptory**

- Některé látky (endogenní i exogenní) jsou velmi lipofilní, takže relativně snadno prostupují plazmatickou membránou do nitra buňky, kde se vážou na specifické cytoplazmatické nebo jaderné receptory.
- Tyto receptory jsou obsazovány např. glukokortikoidy, mineralokortikoidy, pohlavními hormony, vitaminem D či hormony štítné žlázy. Jejich společným rysem je dlouhodobé působení, které nastává s určitou latencí a trvá hodiny až dny, což je podmíněno tím, že tyto látky stimulují transkripci genu v jádře.

- **Přenos signálu membránovými receptory**

- Velká část látek (hormony, neurotransmitery, exogenní léčiva) reaguje s receptory umístěnými v plazmatické membráně.
- V důsledku aktivace těchto receptorů dochází k aktivaci efektorových systémů, což vede k tvorbě nitrobuněčných signálů (tzv. druhých poslů) nebo nahromadění některých iontů ( $\text{Ca}^{2+}$ ) zodpovědných za konečné fyziologické a farmakologické účinky.

## **Základní vlastnosti receptorů:**

- mají specifické vazebné místo, které umožňuje vazbu pouze určitého ligandu (neurotransmiteru)
- po spojení receptoru s efektem receptor změni konformaci, popř. funkční stav a dojde k vyvolání farmakologické odpovědi

**Podle stavby receptorového proteinu a přenosu signálu rozlišujeme 4 typy receptorů:**

- 1. Iontové kanály řízené ligandem**
- 2. Receptory spřažené s G-proteinem**
- 3. Receptory s enzymovou aktivitou**
- 4. Receptory regulující transkripci DNA**

Molekulární mechanismy transmembránového přenosu signálu:

- přechod ligandu primárně rozpustného v tucích přes membránu a jeho působení na intracelulární receptory
- intracelulární enzymatická aktivita transmembránově; lokalizované receptorové bílkoviny je alostericky regulována ligandem, který se naváže extracelulárně;
- transmembránový iontový kanál, jehož propustnost pro ionty je ovlivňována vazbou ligandu;
- transmembránová receptorová bílkovina, která umožňuje stimulaci GTP-senzitivního vazebného proteinu (G protein), jehož prostřednictvím se signál transformuje na produkci intracelulárního druhého posla.

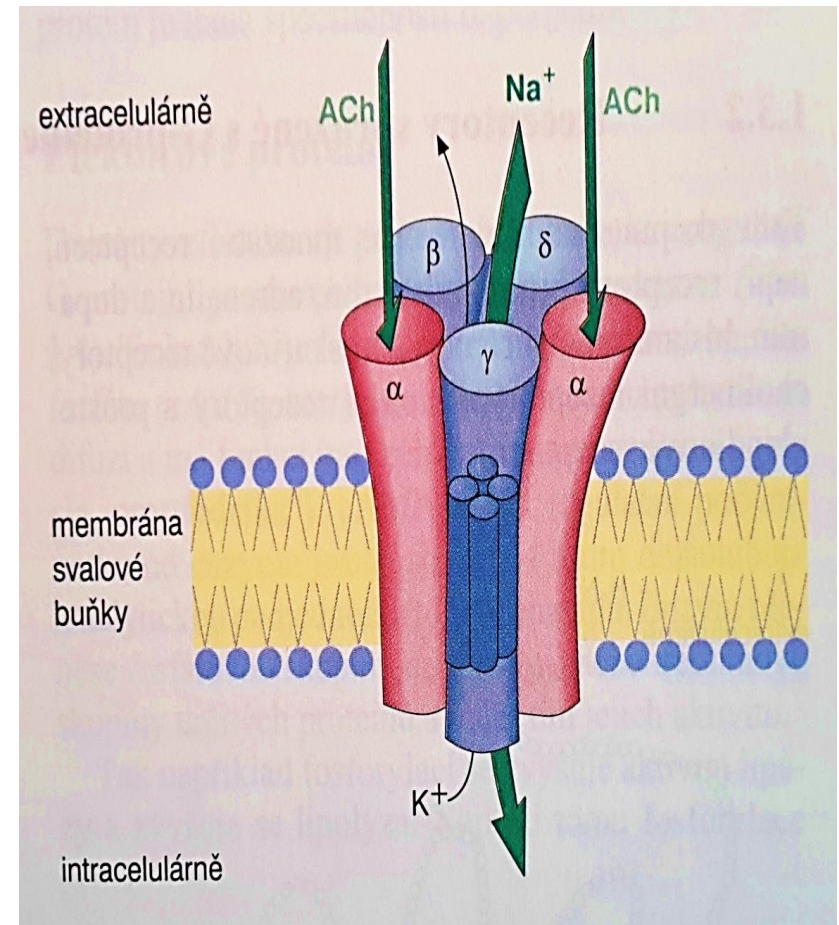
# 1. Receptory spřažené s iontovými kanály - **receptor je přímo spřažen s efektoem, kterým je iontový kanál**

Iontové kanály řízené vazbou ligandu

- Některá léčiva simulují nebo blokují účinek endogenních ligandů regulujících průtok iontů skrz iontové kanály, které mění membránový elektrický potenciál.
- Přirozené ligandy: neurotransmitery - acetylcholin, gama-aminomáselná kyselina a excitační aminokyseliny (glycin, aspartát, glutamát).

# 1. Receptory spřažené s iontovými kanály - receptor je přímo spřažen s efektem, kterým je iontový kanál

- **Nikotinový acetylcholinergní receptor na motorické ploténce kosterního svalu**
  - Je pentamer ve fosfolipidové membráně , složený ze 4 podjednotek
  - Středem pentameru probíhá transmembránový kanál
  - Po uvolnění acetylcholinu ze zakončení motorického nervu a po obsazení 2 podjednotek  $\alpha$  se otevře iontová kanál.
  - $\text{Na}^+$  proudí do buňky,  $\text{K}^+$  ven z buňky
  - Funkčně rozhodující je influx  $\text{Na}^+$ : způsobí depolarizaci nervosvalové ploténky  $\rightarrow$  akční potenciál a jeho šíření.
  - Vzniká excitační potenciál na nervosvalové ploténce
  - K otevření iontových kanálů dojde teprve po navázání 2 molekul Ach.
- **GABA interakcí s  $\text{GABA}_A$ -receptorem** – vytváří iontový kanál pro  $\text{Cl}^-$ . GABA zvyšuje průnik  $\text{Cl}^-$  do buňky  $\rightarrow$  hyperpolarizace  $\rightarrow$  vznik inhibičního postsynaptického potenciálu



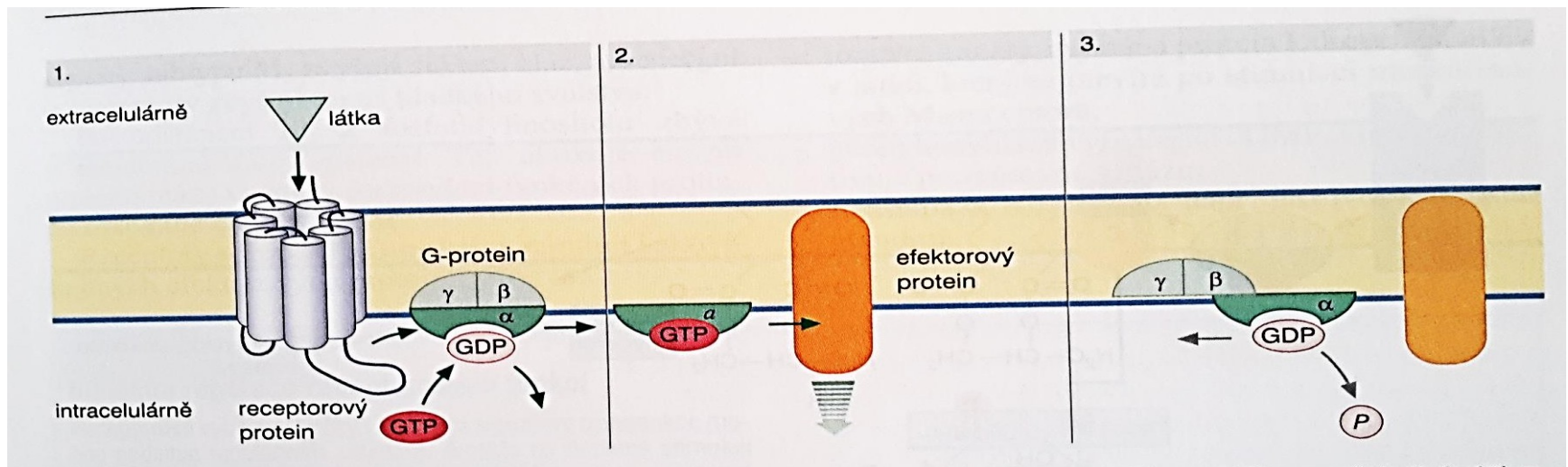
## 2. Receptory spřážené s G-proteinem

G proteiny a systémy druhých poslů

- Zvýšení nitrobuněčné koncentrace druhých poslů – cAMP, ionty vápníku, fosfoinositidy.
- Všechny G proteiny jsou složeny ze tří podjednotek ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ).
- Extracelulární ligand je rozeznán specifickým povrchovým receptorem. Receptor spustí aktivaci G proteinu, který je na cytoplazmatické straně buněčné membrány. G protein mění aktivitu efektorové složky (např. enzym nebo iontový kanál), prostřednictvím efektoru pak dojde ke změně intracelulární koncentrace druhého posla (adenylátcykláza a cAMP).

## 2. Receptory spřážené s G-proteinem

- Tato skupina zahrnuje velké množství receptorů, např. receptory pro noradrenalin, adrenalin, dopamin, histaminové receptory, muskarinové, cholinergní, opioidní receptory
- Ve formě  $\alpha$ -šroubovice 7x prochází fosfolipidovou matrix. Je zde umístěno vazebné místo pro transmitter
- Transdukci signálu zajišťuje – **G-protein**
  - Skládá se ze 3 podjednotek, za klidového stavu je na  $\alpha$ -podjednotku vázán GDP.
  - Navázání transmitteru  $\rightarrow$  GDP se uvolní a naváže se GTP
  - $\alpha$ -podjednotka se uvolní od ostatních podjednotek a dostane se do styku s efektorovým proteinem a změní jeho funkční stav
  - $\alpha$ -podjednotka má také GTPázovou aktivitu (oddělení 1 fosfátové skupiny a vzniká opět GDP). Nato se  $\alpha$ -podjednotka uvolní od efektorového proteinu a naváže opět spojení s podjednotkami  $\beta$  a  $\gamma$ . Situace se vrací do původního stavu.





## Efaktorové proteiny:

- **ADENYLÁTCYKLÁZA**

- Může být aktivována pomocí G-proteinů stimulačních nebo inhibována (G-proteiny inhibiční)
- V dalších kaskádách působí adenylátcykláza prostřednictvím cAMP a proteinkinázy A
- Katalyzuje tvorbu cAMP = intracelulární messenger
- cAMP působí na proteinkinázu A a ta dále fosforyluje určité proteiny a mění jejich aktivitu

- **FOSFOLIPÁZA C**

- uvolňuje IP3 = intracelulární messenger – stimuluje ER k výdeji kalciových iontů do cytosolu a zvyšuje tak sekreci žláz nebo tonus hladkých svalů (receptory M3 – sekrece žláz,  $\alpha$ 1-receptory – zvyšují tonus hladkého svalstva
- Po odštěpení IP3 se uvolní diacylglycerol – aktivuje proteinkinázu C, která fosforylací funkčních proteinů ovlivňuje činnost buněk

- Iontové kanály, zejména protein kaliového kanálu v srdci, který se otevírá po stimulaci muskarinových M2-receptorů

- **FOSFOLIPÁZA A2** – uvolňuje kyselinu arachidonovou pro syntézu prostaglandinů

- Guanylátcykláza vytvářející cGMP, který opět aktivuje proteinovou kinázu

## Druzí poslové

- cAMP – zprostředkovává účinky beta-adrenomimetických katecholaminů, vasopresinu, parathormonu, glukagonu, histaminu, serotoninu
- vápník a fosfoinositidy – acetylcholin (muskarinové receptory), angiotensin, destičkový růstový faktor,  $\alpha 1$  katecholaminy, serotonin, thyrotropin uvolňující hormon, vasopresin. Významný je membránově lokalizovaný enzym – fosfolipáza C, mechanismy aktivace  $\text{Ca}^{2+}$  a proteinkináza C
- cGMP – pouze u několika typů buněk (střevní sliznice, hladká svalovina cév)

### 3. Receptory s enzymovou aktivitou

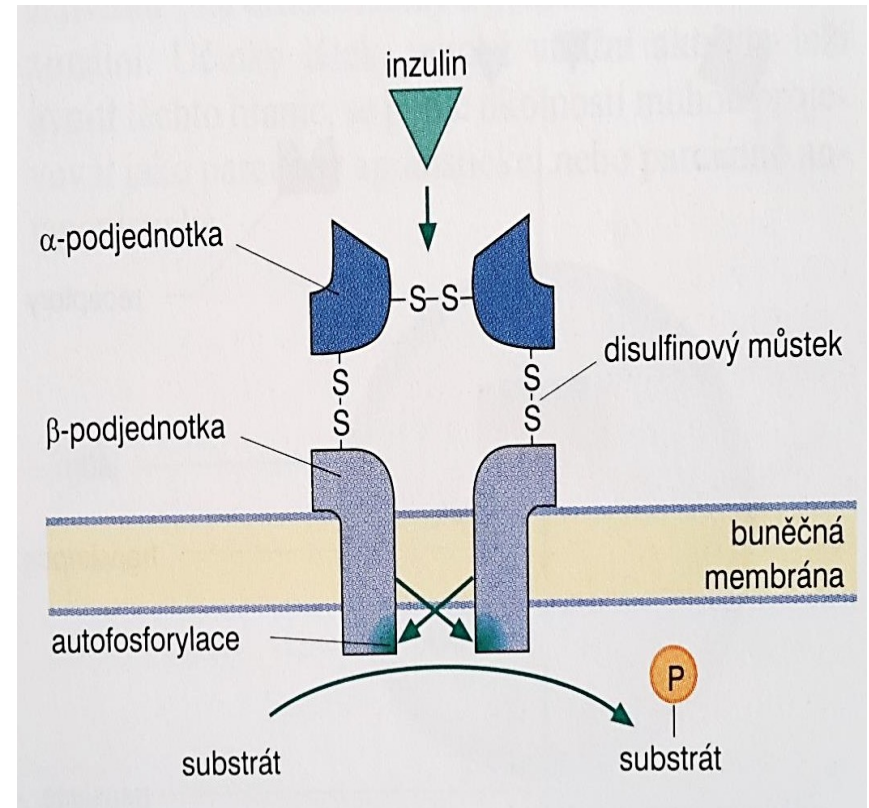
Transmembránové enzymy řízené vazbou ligandu (tyrosinproteinkinázy, tyrosinkinázy)

- Zprostředkují první stupeň přenosu signálu u inzulínu, epidermálního růstového faktoru (EGF, epidermal growth factor), destičkového růstového faktoru (PDGF, platelet derived growth factor), přenos signálu je zahájen vazbou hormonu na extracelulární doménu receptoru. Změna konformace vede ke vzájemnému spojení dvou receptorových domén, které vede k přiblížení dvou tyrosinkinázových domén a jejich přechodu do enzymaticky aktivního stavu. Tyto receptory z větší skupiny proteinkináz fosforylují tyrosin. Tyrosinkinázová aktivita přetrvává i po např. uvolnění inzulínu z vazebného centra.

### 3. Receptory s enzymovou aktivitou

- Inzulinový receptor (a receptory pro různé růstové faktory)
  - Jde o glykoprotein sestávající ze 2 podjednotek  $\alpha$  a dvou  $\beta$
  - Na extracelulárně lokalizovaných  $\alpha$  podjednotkách je vazebné místo pro inzulin
  - Navázáním inzulinu se změni konformace intracelulárně uložených  $\beta$ -podjednotek, což odstartuje **tyrozinkinázovou aktivitu**
  - Tyrozinkináza katalyzuje fosforylaci  $\beta$ -podjednotek (autofosforylace). Potom se fosforylují i další buněčné proteiny

### Inzulinový receptor



## 4. Receptory regulující transkripci DNA

Intracelulární receptory ovlivňující genovou expresi

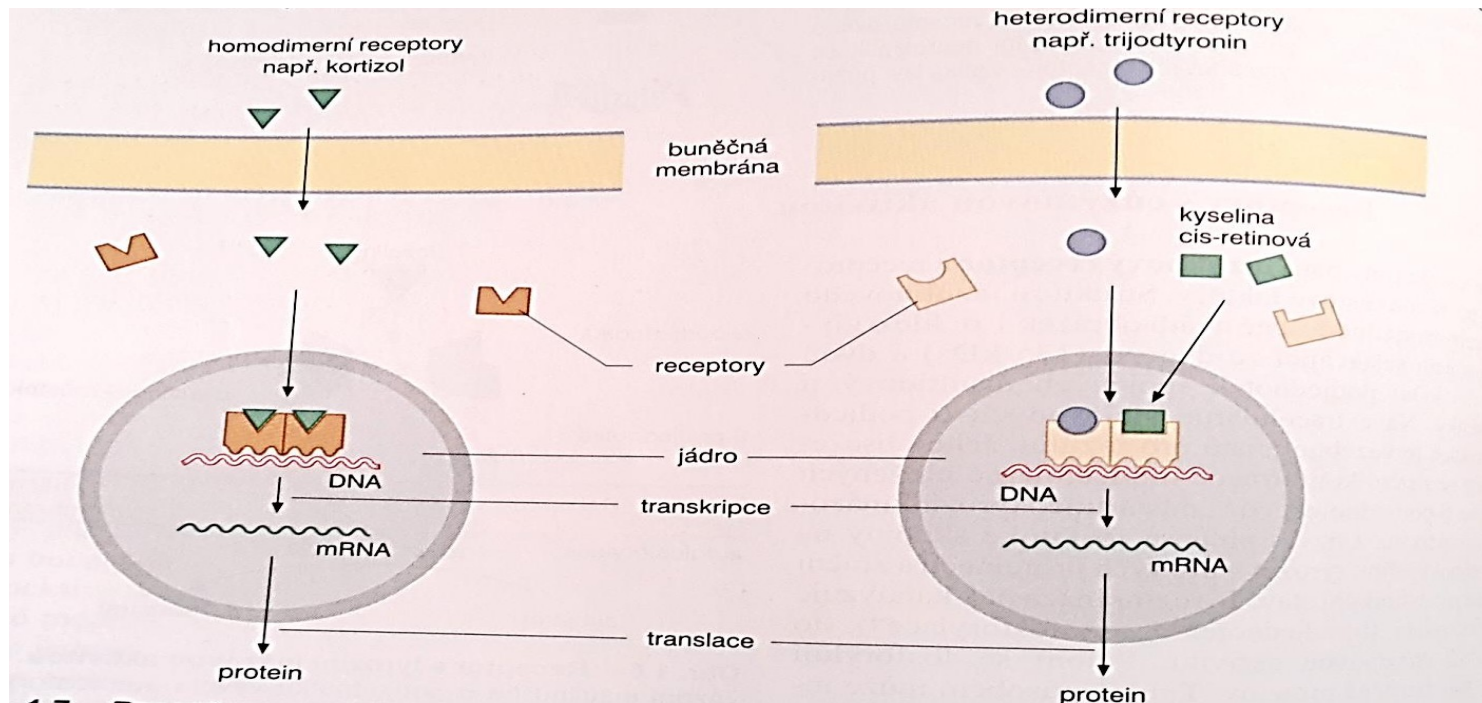
- Hormony dobře rozpustné v tucích přecházejí přes plazmatickou membránu a působí na intracelulární receptory. Receptory stimulují genovou transkripci v jádře buňky prostřednictvím vazby na specifické sekvence DNA (enhancery) v blízkosti genu.
- Kortikosteroidy, minetalokortikoidy, pohlavní steroidní hormony, vitamín D a thyreoidní hormon.

Terapeutické důsledky mechanismu působení těchto hormonů:

1. začnou působit až po prodlevě (30 min – několik hodin) potřebné pro syntézu nových bílkovin
  2. účinky těchto látek přetrvávají hodiny nebo dny, potom co koncentrace agonisty klesla na nulu (malý obrat intracelulárně aktivních nasyntetizovaných bílkovin nebo enzymů, nebo vysoká afinita receptorů pro hormon a pomalá disociace hormonu.
- Pro léčbu (intoxikaci) vyplývá, že účinky genově aktivních hormonů budou odeznívat dlouho po podání hormonu a mezi účinkem a koncentrací v plazmě nebude jednoduchá časová závislost.

## 4. Receptory regulující transkripci DNA

- Od ostatních se liší svou lokalizací – **cytosol nebo buněčné jádro**
- Ligand musí být dostatečně hydrofobní nebo musí využít některý transportní systém
- Receptory mají 2 specifická vazebná místa – jedno pro vazbu ligandu, druhé má schopnost připojit se k promotorové oblasti určitých genů
- Komplexy ligandu s receptorem figurují jako transkripční faktory a mohou stimulovat nebo inhibovat expresi genů. Změny exprese přenesou mRNA (transkripce) na syntézu proteinů na ribozomech (translace).
- Celý tento pochod je časově náročný (hodiny)



## Nespecifický mechanismus účinku

- Látky působí na základě svých obecných fyzikálně-chemických vlastností. Například látky rozpustné v tucích inkorporují své molekuly do lipidů plazmatické membrány neuronů a ovlivňují tak vedení a synaptický přenos vzruchů.
- Ve srovnání se specifickým účinkem je k vyvolání tohoto účinku třeba vyšší koncentrace látek a není znám antagonistů nespecificky působících látek.



## Nespecifický mechanismus účinku

- Řadu nespecifických nereceptorových mechanismů lze označit jako zprostředkované mechanismy účinku (ovlivnění několika látek mezi sebou) – patří sem působení osmotické, ovlivnění pH, oxidace a redukce, precipitace proteinů, mechanické krytí povrchu, navázání látek na velký povrch (adsorbencia), detergenční účinek, vyvázání látek chelátotvornými látkami, detekce vysoce denzních látek (např. rtg. kontrastní látky), účinky radionuklidů.

## Další (nereceptorové) mechanismy působení látek - příklady

- **Ovlivnění iontových kanálů**

- Blokace sodíkových kanálů – lokální anestetika
- Blokáda napěťově řízených vápníkových kanálů - blokátory kalciových kanálů
- Průnik draslíkovými kanály – antiarytmika

- **Ovlivnění  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPázy**

- Blokáda srdečními glykosidy

- **Ovlivnění  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$  kotransportéru**

- V Henleově kličce v ledvinách – furosemid

- **Ovlivnění protonové pumpy v žaludku**

- Inhibitory protonové pumpy – omeprazol, pantoprazol..

- **Zvýšení nabídky substrátu**

- Podávání levodopy, z níž se v organismu vytváří dopamin – léčba parkinsonovy choroby

- **Blokáda degradace bioaktivní látky**

- Inhibice acetylcholinesterázy selektivními inhibitory (neostigmin, pyridostigmin,..)

- **Působení antibiotik a chemoterapeutik**

- Postihují metabolismus a funkci mikroorganismů