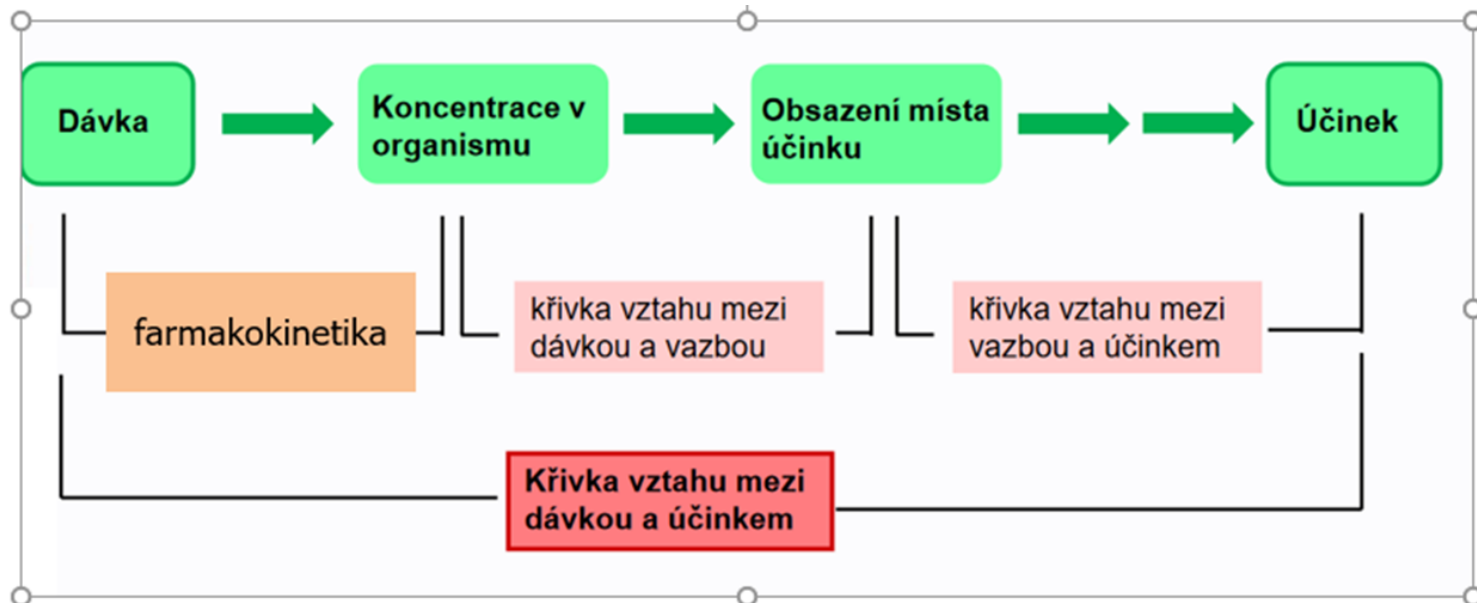


# Farmakodynamika II

# Vztah mezi dávkou léčiva a účinkem

Závislost účinku na dávce (koncentraci) léčiva je pro každou látku dána charakteristickou matematickou funkcí, kterou popisuje křivka vztahu mezi dávkou a účinkem.



# Vztah mezi dávkou léčiva a účinkem

Okupační teorie předpokládá, že rozsah účinku, navozeného podáním látky, je úměrná koncentraci vytvořeného komplexu látka-receptor.

Vztah mezi účinkem a koncentrací lze vyjádřit rovnicí sledující vytvoření komplexu RA (látka-receptor):

$$[RA] = R_t \times [A]/K_d + [A]$$

$R_t$  – celkový počet přítomných receptorů (R+RA)

$K_d$  – disociační konstanta udává koncentraci látky A, při níž je obsazeno 50% receptorů.

Převrácená hodnota  $K_d$  ( $1/K_d$ ) se nazývá **afinita** = schopnost látky vázat se na daný receptor při její určité koncentraci.

Při sledování efektu na celé tkáni nebo na úrovni organismu závisí maximální výsledný efekt na **vnitřní aktivitě (efficacy)** –  $\alpha$  (maximální aktivita = 1) (Látky s vysokou afinitou, ale s nízkou vnitřní aktivitou působí jako antagonisté)

# Vztah mezi dávkou léčiva a účinkem

Kompetice s agonisty o vazebné místo – **reverzibilní**

Kompetitivní antagonist = při stálé koncentraci agonisty vyvolají postupně rostoucí dávky kompetitivního antagonisty snížení účinku agonisty. Vysoká koncentrace antagonisty agonistu zcela vyblokuje a obráceně. Míra a doba inhibice závisí na koncentraci kompetitivního antagonisty, na jeho koncentraci v plazmě, metabolické clearence a vylučování. Klinická odpověď vyvolaná antagonistou je u pacientů variabilní.

# Vztah mezi dávkou léčiva a účinkem

Kompetice s agonisty o vazebné místo - **ireverzibilní**

Afinita antagonisty k receptoru může být tak vysoká, že k vazbě agonisty na receptor prakticky nedochází, může se vytvořit kovalentní vazba. Ani vysoká koncentrace agonisty nemůže vytěsnit antagonistu. Závisí na dávce ireverzibilního agonisty, při nízké dávce může být obsazeno malé množství receptorů.

## Vztah mezi dávkou léčiva a účinkem

Jiným typem antagonismu (než je interakce s receptorem) je chemický antagonismus – jedno léčivo se chemicky váže na druhé a inaktivuje ho (bez receptoru).

# Vztah mezi dávkou léčiva a účinkem

Fyziologický antagonismus – navzájem protichůdné regulační mechanismy (katabolický účinek glukokortikoidů pro zvýšení glykémie x inzulín ji fyziologicky vyrovná) (zcela odlišné receptory), méně specifické a hůře kontrolovatelné projevy

# Vztah mezi dávkou léčiva a účinkem

Parciální agonismus (kompetitivní dualismus; smíšení, částečný agonismus

Čistí (plní) agonisté vyvolávají při plném obsazení receptorů stejný, maximální účinek léčiva.

Parciální agonisté vyvolávají při plném obsazení nižší odpověď než čistí agonisté (kompetitivně mohou inhibovat odpovědi vyvolané čistými agonisty).



# Vztah mezi dávkou léčiva a účinkem

Maximální dosažitelný účinek léčiva –  
vztahuje se k obsazení receptorů  
k farmakologické odpovědi.

– léčivo může mít nulové účinky (čistý  
antagonista), nebo jiný stupeň účinku vyšší  
než nula (parciální agonista až čistý  
agonista)

# Vztah mezi dávkou léčiva a účinkem

**receptorová rezerva** – při maximálním účinku nejsou obsazeny všechny dostupné receptory, i v přítomnosti ireverzibilního antagonisty vysoká koncentrace agonisty stále vyvolává nezmenšenou maximální odpověď (srdce = tkáň s velkým podílem rezervních receptorů)

# Reakce na léčiva a odchylky od normy:

Liší se jednotliví pacienti, různé odpovědi v průběhu léčby u pacienta.

Idiosynkrastické reakce – neobvyklé, způsobené obvykle genetickými odchylkami v metabolismu léčiva nebo imunologickými mechanismy včetně alergických reakcí

Hyporeaktivní pacient - oslabená

Hyperreaktivní pacient – zesílená odpověď na léčiva

# Reakce na léčiva a odchylky od normy:

Hypersenzitivita – zahrnuje alergické nebo jiné imunologicky zprostředkované reakce na léčiva

Tolerance – rozvíjí se při dlouhodobém podávání léčiva (obvykle klesá odpověď)

Tachyfylaxe – reaktivita po podání léčiva klesá rychle

# Reakce na léčiva a odchylky od normy:

## **Mechanismy odchylek v reaktivitě**

- změny v koncentraci léčiva v blízkosti receptoru (dáno farmakokinetickými rozdíly)
- rozdíly v koncentracích endogenních receptorových ligandů
- změny v počtu nebo funkci receptorů
- změny ve složkách odpovědi distálně od receptoru - funkční integrita biochemických procesů v cílových buňkách a fyziologická regulace těchto procesů na úrovni orgánových systémů

# Selektivita léčiv

Selektivní – váží se pevněji na jeden nebo několik typů receptorů než ostatní.

Porovnání příznivých, výhodných nebo terapeutických účinků s účinky toxickými, vzhledem k selektivitě.

Podle různých receptor-efektorových mechanismů.

# Nežádoucí účinky

Vedlejší (nežádoucí) účinky

Nastávají většinou při použití vyšších dávek než jsou dávky terapeutické. Jestliže jsou nežádoucí účinky zprostředkovány jiným mechanismem, než který vyvolává hlavní účinek, může dojít k nežádoucím účinkům při dávkách velmi blízkým terapeutickým dávkám.

# Nežádoucí účinky

- mírné – nevyžadují přerušování terapie a speciální léčbu
- středně závažné – vyžadují úpravu dávkování nebo změnu terapie
- závažné – vyžadují vysazení terapie a léčbu příznaků specifickými a nesespecifickými prostředky



# Interakce mezi účinnými látkami léčiv

Vzájemné ovlivnění, které může měnit účinky látek.

- farmakokinetické – ovlivnění biotransformace, distribuce, absorpce, exkrece)
- farmakodynamické – ovlivnění účinku na receptoru nebo mimo něj

# Dávky

Dávka (dosis) – odměřené množství léku (uvádí se v mezinárodních jednotkách hmotnostních, objemových, poměrných ...)

Dávka podprahová – nevyvolá pozorovatelnou změnu sledované funkce

Dávka prahová – účinek je již hodnotitelný

Dávka terapeutická – pro každé léčivo stanovená jiná vhodná pro léčbu

# Dávky

Maximální dávka – nevyvolá nadměrné toxické příznaky

– maximální dávka jednotlivá = dosis maxima singula

– maximální dávka denní = dosis maxima pro die (zpravidla trojnásobek dms)

Nárazová dávka – často jednorázová pro rychlé dosažení požadované koncentrace

# Dávky

Nasycovací dávka – saturuje vazebná místa a umožní dosažení požadovaných koncentrací volné látky

Udržovací dávka – udržuje požadovanou hladinu léčiva

# Dávky

Vztah mezi dávkou a účinkem je vyjádřen křivkou dávka – účinek. Po dosažení maximálního možného účinku nevede další zvyšování dávky k dalšímu zvýšení odpovědi charakteristické pro účinek. Může se objevit další efekt, který může být vedlejším, nežádoucím nebo dokonce toxickým.

# Dávky

Dávka efektivní

Dávka letální

Dávka toxická

Terapeutická šíře – rozpětí mezi dávkou terapeutickou a letální nebo toxickou

Terapeutický index – poměr mezi dávkou letální nebo toxickou a terapeutickou ( $LD_{50}/ED_{50}$  nebo  $LD_5/ED_{95}$  nebo  $TD_5/ED_{95}$ )

# Vztah mezi dávkou léčiva a klinickým účinkem

Ideálně maximální účinek s minimálními vedlejšími účinky

Zvyšování dávky a účinek

Křivka dávka-účinek (dose-response curve)

Podle její polohy lze stanovit **účinnost léčiv** – účinnost lze vztahovat ke koncentraci nebo dávce léčiva potřebné k vyvolání 50 % maximálního účinku ( $EC_{50}$ ,  $ED_{50}$ )

$EC_{50}$  in vitro je závislostí koncentrace-účinek, určena afinitou léčiva k receptoru a účinností spojení efektoru s receptorem.

# Vztah mezi dávkou léčiva a klinickým účinkem

Efekt léčby závisí na schopnosti léčiva vyvolat **maximální účinek** a na jeho dostupnosti pro příslušné receptory (závisí na přívodu do organismu, absorpci, distribuci a clearance z krve nebo místa působení).



# Vztah mezi dávkou léčiva a klinickým účinkem

**Tvar křivky** – mimořádně strmý průběh závislosti účinku na dávce může mít závažné klinické důsledky, když horní část křivky představuje již nežádoucí vystupňování odpovědi.

Závislost informuje o nejvyšším dosažitelném účinku léčiva.

# Vztah mezi dávkou léčiva a klinickým účinkem

**Kvantální závislost účinku na dávce** – nelze sestavit křivku, odpověď buď ano nebo ne; závislost dávka – procento reagujících; charakterizována střední účinnou dávkou = dávka, která u 50 % zvířat vyvolá specifikovaný kvantální účinek (+ střední toxická dávka, střední smrtná dávka) – vhodný způsob pro stanovení účinnosti léčiva, určení hraničních dávek (mezi bezpečnosti). Poukazuje na možnou variabilitu v reaktivitě jednotlivých pacientů.

# Léková závislost

Zvláštní typ poškození po podávání některých látek, kdy může vzniknout závislost na návykových látkách (zneužívání látek).

# Lékové alergie

Nežádoucí reakce organismu na látku, která se rozvine po opakovaném podání látky za určitých specifických podmínek. Při předchozím vystavení organismu látkou se vytvoří specifické protilátky. Při dalším setkání s léčivem dochází k interakci mezi antigenem (léčivo) a protilátkou, výsledkem je typická alergická reakce.

Reakce může nastat i u poprvé podané látky, pokud se organismus setkal s chemicky podobnou již dříve.

# Lékové alergie

Projevy jsou různorodé a mnohdy shodné pro dané alergeny, nečastější jsou kožní projevy.

(odlišení od toxických reakcí: toxické reakce a jejich intenzita jsou závislé na podané dávce, u alergické reakce tento vztah nenacházíme, intenzita závisí na imunologických faktorech a alergenu; u toxicity je dobrá korelace mezi chemickou strukturou a vyvolaným účinkem; u alergie lze prokázat přítomnost cirkulujících protilátek nebo změnu imunologické odpovědi tkání.)

# Lékové alergie

## **Typy alergických reakcí:**

- časná nebo anafylaktická reakce – rychlá reakce, která může být lokalizovaná (kůže, bronchy) nebo může být i celková (edémy, hypotenze a šok)
- cytotoxický (cytolytický) typ alergie – při opakovaném kontaktu s alergenem dochází k zničení buněk, na které se antigen navázal (léky indukovaná hemolytická anémie)

# Lékové alergie

- alergie podmíněná imunitními komplexy – alergická arteritida, granulocytopenie, hemolýza, alergická nefritida
- reakce pozdní přecitlivělosti – projeví se až po uplynutí několika dnů. Při styku sensitizovaných buněk s antigenem dochází k zánětlivé reakci vlivem uvolněných lymfokinů, k reakci dochází především v kůži (kontaktní dermatitidy).

# Lékové alergie

Léčba: vychází z anamnézy pacienta

- kortikoidy,  $\beta$ -adrenergní látky, antihistaminika, nespecificky působící látky (přípravky s Ca – i.v.)