

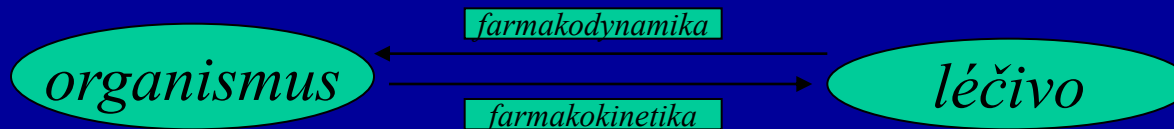
Mechanismy účinků léků -  
nespecifické a specifické.

Subklasifikace lékových  
receptorů a vazebných míst.

Regina Demlová

## Definice:

- „farmakologie je věda zabývající se interakcí chemické látky (léčiva) s živým organismem“



- organismus je systém z hierarchicky uspořádaných podsystemů (úrovní) → molekulární → subcelulární → buněčná → tkáň → orgány → orgánové systémy → organismus jako celek

# MECHANISMY ÚČINKU

## I. účinek nespecifický

**Podmíněny obecnými fyzikálně-chemickými vlastnostmi látky** - bez vyhraněných požadavků na chemickou a strukturální konfiguraci léčiva či recipující molekulu (např. těkavé látky rozpustné v tucích -narkóza).

## II. účinek specifický (zprostředkovaný specifickými cílovými molekulami)

**účinek závisí na ovlivnění určité molekuly cílového orgánu molekulou látky, která svojí konfigurací recipujícímu místu odpovídá**

K účinku stačí nízká koncentrace účinné látky v blízkosti receptoru - koncentrace efektivní.

Odpovídající recipující místo cílového orgánu = cílová struktura účinku léčiv (**těž zvaný receptor**).

# I. Nespecifické, fyzikálně-chemické působení léčiv

## I.1. Látky působící osmotickými vlastnostmi

- působí tak látky samy neprostupující přes buněčné membrány, které jsou však prostupné pro vodu
- voda se pohybuje z místa více zředěného do místa koncentrovanějšího roztoku, a to do dosažení osmotické rovnováhy
- příkladem mohou být salinická projímadla (např. síran hořečnatý), nebo osmotická diuretika (např. mannitol)

# I. Nespecifické, fyzikálně-chemické působení léčiv

## I.2. Látky ovlivňující acidobazickou rovnováhu

- Příklad : látky měnící pH moče (např. acidifikující sůl – chlorid amonný - při otravě amfetaminy), nebo látky používané k úpravě systémových poruch acidobazické rovnováhy (např. bikarbonát sodný u metabolické acidózy, citrát sodný, draselný)

# I. Nespecifické, fyzikálně-chemické působení léčiv

## I.3. Látky působící oxido - redukčními vl.

- některá desinficiencia (např. peroxid vodíku) působí jako oxidující látka, methylenová modř se pro své redukující schopnosti používá k léčbě methemoglobinémie, expektorancia typu N-acetylcysteinu působí redukci disulfidických můstků glykoproteinů hlenu ( → působí normalizačně na sekretové buňky a složení hlenu)

# I. Nespecifické, fyzikálně-chemické působení léčiv

## I.4. Adsorbencia

- typickým příkladem látky s velkým povrchem vázajícím (adsorbujícím) jiné látky, toxiny, apod. je adsorpční (živočišné; aktivní) uhlí
- i když se látky používají u průjmů poměrně často, jejich účinnost je problematická, nebyla spolehlivě prokázána klinickými studiemi

# I. Nespecifické, fyzikálně-chemické působení léčiv

## I.5. Surfaktanty, detergentia

- ovlivňují povrchové napětí membrán buněk, používají se jako desinficiencia a antiseptika (mýdla, benzyldodecinium bromid, carbethopendecinium bromid aj.)
- působí tak i některá antibiotika (např. polymyxiny – bazické peptidy působící jako kationická detergenta → interagují s fosfolipidy buněčných membrán)



# I. Nespecifické, fyzikálně-chemické působení léčiv

## I.6. Celková anestetika

- podle tzv. *lipidní teorie* Overtona a Meyera (1899-1901) je působení celkových anestetik založeno na jejich liposolubilitě

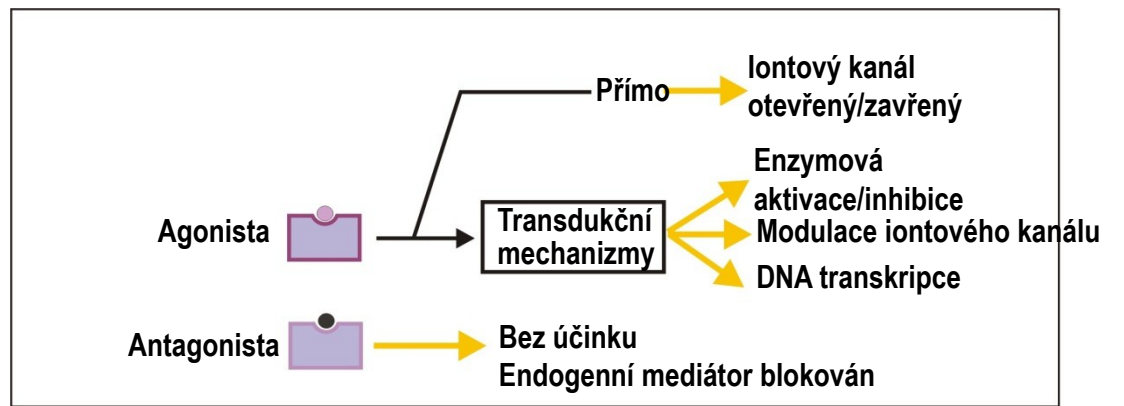
## I.7. Chelátotvorné látky

- vytvářejí s těžkými kovy různě stabilní komplexy – cheláty, čímž brání vazbě kovu s endogenními ligandy; cheláty by měly být netoxické, mít vysokou rozpustnost ve vodě → předpoklad pro rychlou renální exkreci (př. může být dexrazoxan – cyklický analog EDTA podávaný současně s anthracykliny k potlačení kardiotoxicity → vazba  $\text{Fe}^{2+}$  iontů)

## II. Specifické působení léčiv

- chemické vazby uplatňující se při specifickém působení léčiv
  
- cílové struktury specifického působení
  1. receptory
  2. iontové kanály
  3. enzymy
  4. transportní (přenašečové; kariérové) systémy
  5. jiné struktury

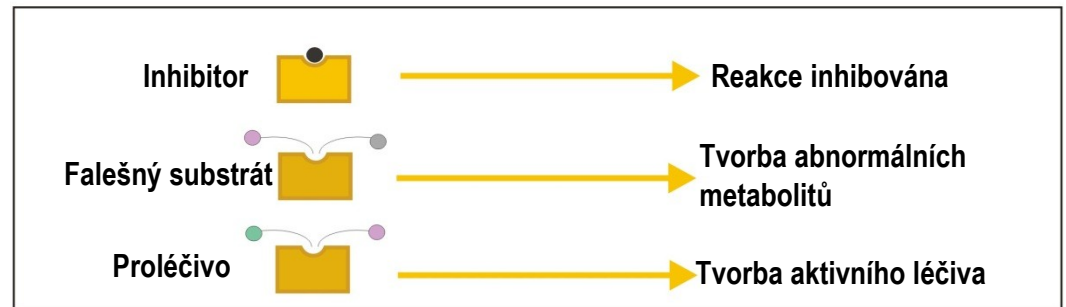
### A. RECEPTORY



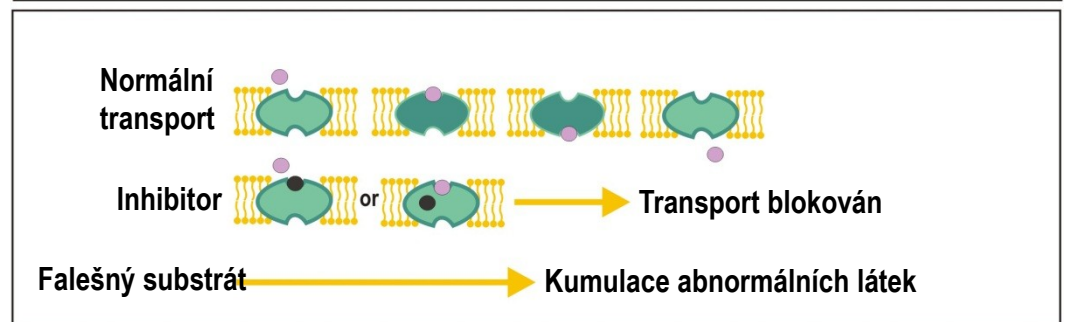
### B. IONTOVÝ KANÁL



### C. ENZYMY



### D. TRANSPORTÉRY



(podle Rang and Dale Pharmacology, 2007)

Agonista/substrát receptory ●  
Antagonista/inhibitor ●

● Abnormální produkt  
● Proléčivo

## II. Specifické působení léčiv

- cílové struktury specifického působení
  1. **receptory**
  2. iontové kanály
  3. enzymy
  4. transportní (přenašečové; kariérové) systémy
  5. jiné struktury

Molekula účinné látky se váže na molekulu receptoru za vzniku komplexu receptoru s látkou – tzv. farmakon-receptorový **komplex**.

Část receptoru, která má vysokou a selektivní afinitu pro molekulu agonisty, je tzv. **vazebné místo receptoru**.

Aktivací receptoru vzniká **signál**.

Signál ovlivňuje efektor. Tímto mechanismem vzniká **ÚČINEK**.



**R** = receptor

**A** = léčivo

**RA** = komplex receptoru s léčivem

**$k_{+1}$**  = konstanta asociace

**$k_{-1}$**  = konstanta disociace

**efektory** = molekuly, které přenášejí interakci mezi léčivem a receptorem do změn buněčné aktivity (např. adenylylcykláza)

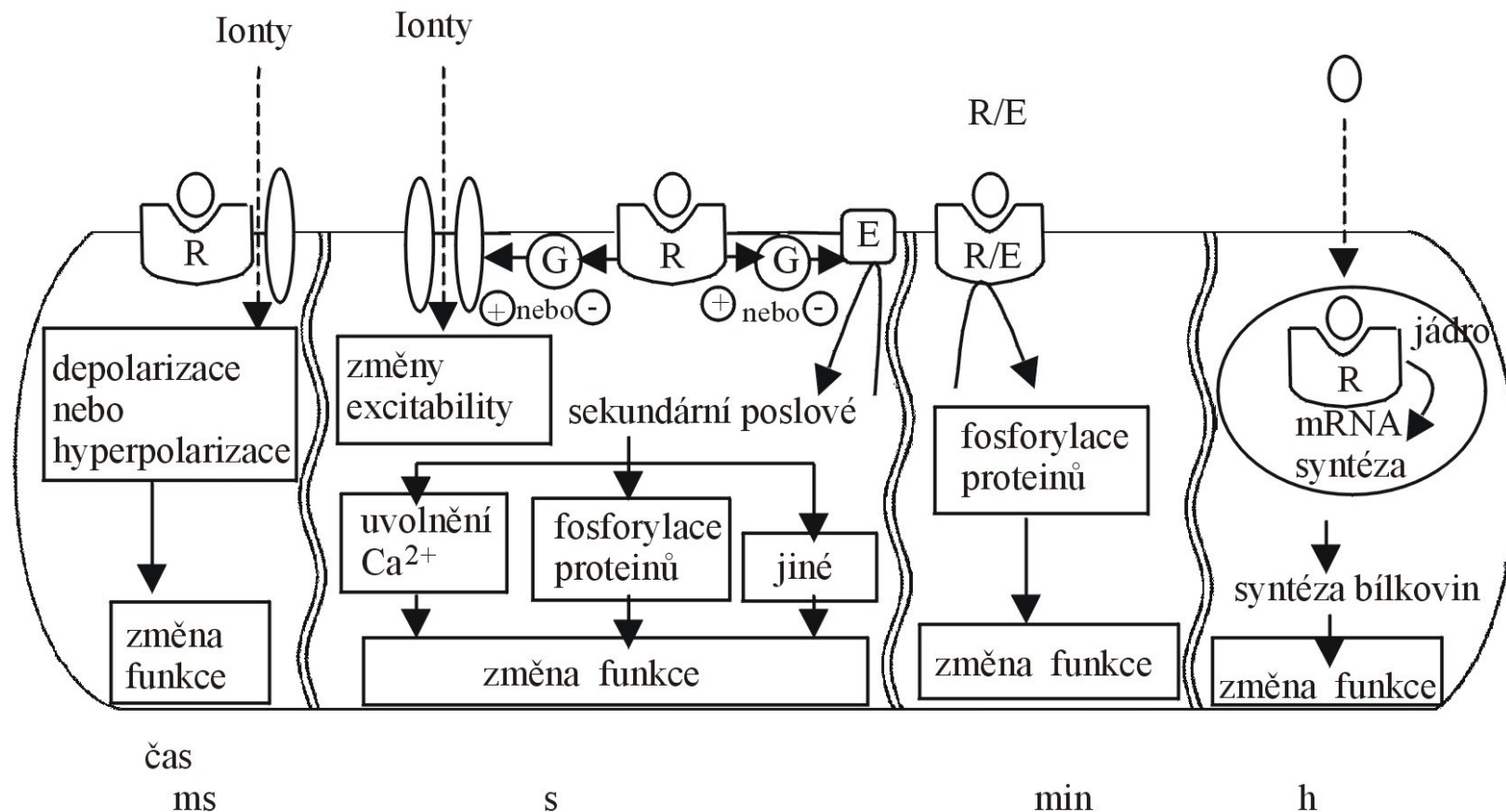
# Druhy receptorů podle struktury a mechanismů účastnících se přenosu signálu

Receptory spřažené s iontovými kanály

Receptory spřažené s G proteiny

Receptory obsahující proteinkinázu

Receptory účastnící se genové transkripce



## 4 hlavní typy receptorů

	<b>Typ 1</b> Receptory spřažené s iontovými kanály	<b>Typ 2</b> Receptory spřažené s G-proteinem	<b>Typ 3</b> S kinázou spřažené receptory	<b>Typ 4</b> Nukleární receptor
<b>Místo</b>	Membrána	Membrána	Membrána	Intracelulární
<b>Efektor</b>	Iontový kanál	Kanál nebo enzym	Enzym	Transkripce genů
<b>Vazba</b>	Přímo	G-protein	Přímo	Přes DNA
<b>Příklady</b>	Nikotinový-cholinergní receptor, GABA receptor	Muskarinové- cholinergní adrenoreceptory	Inzulin, růstový faktor, receptor cytokinu	Steroidy, receptory thyroidálních hormonů
<b>Struktura</b>	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 extracelulární kinázou.	Monomerní stavba s odděleným receptorem a DNA vázající doménou.

(podle Rang and Dale  
Pharmacology, 2007)



## Receptory spřažené s iontovými kanály (ionotropní)

- Zahrnuty zejména v rychlém synaptickém přenosu.
- Několik typů, nejčastěji se skládají ze 4 - 5 podjednotek, s transmembránovou spirálou okolo centrálního vodního kanálu.
- **Vazba a otevření kanálu v milisekundách.**
- **Příklady: nikotinový acetylcholinový receptor, GABA-A typ, 5-hydroxytryptamin typ 3 (5-HT 3) receptory.**

## 4 hlavní typy receptorů

	<b>Typ 1</b> Receptory spřažené s iontovými kanály	<b>Typ 2</b> Receptory spřažené s G-proteinem	<b>Typ 3</b> S kinázou spřažené receptory	<b>Typ 4</b> Nukleární receptor
<b>Místo</b>	Membrána	Membrána	Membrána	Intracelulární
<b>Efektor</b>	Iontový kanál	Kanál nebo enzym	Enzym	Transkripce genů
<b>Vazba</b>	Přímo	G-protein	Přímo	Přes DNA
<b>Příklady</b>	Nikotinový-cholinergní receptor, GABA receptor	Muskarinové- cholinergní adrenoreceptory	Inzulin, růstový faktor, receptor cytokinu	Steroidy, receptory thyroidálních hormonů
<b>Struktura</b>	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 extracelulární kinázou.	Monomerní stavba s odděleným receptorem a DNA vázající doménou.

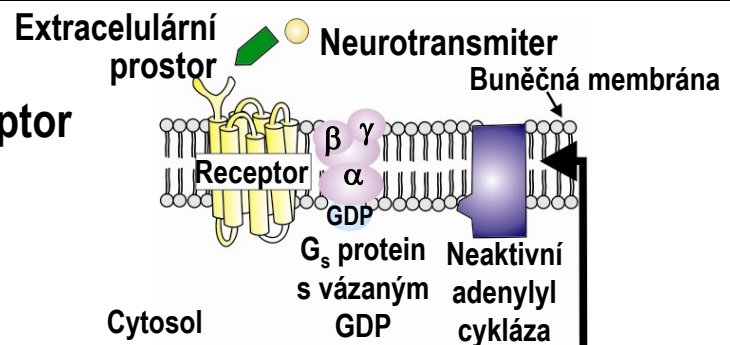
(podle Rang and Dale  
Pharmacology, 2007)

# Receptory spřažené s G-proteinem (metabotropní)

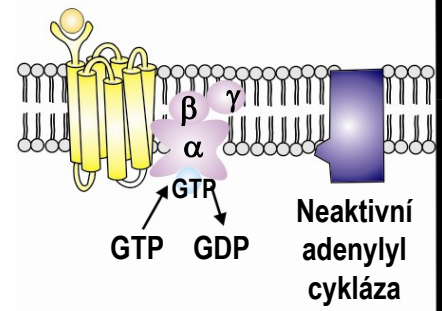
- Heptahelikální struktura.
- Jedna intracelulární smyčka je delší a interaguje s G-proteinem
- G-protein je membránový protein se 3 podjednotkami ( $\alpha$   $\beta$   $\gamma$ ),
  - $\alpha$ -podjednotka má GTPázovou aktivitu
  - několik podtypů typů – G<sub>s</sub> G<sub>i</sub> G<sub>o</sub> G<sub>q</sub>
  - Aktivace efektoru je ukončena, když navázaná GTP molekula je hydrolyzována, což umožní  $\alpha$ -subjednotce rekombinaci s  $\beta$   $\gamma$ .
- **Příklady: muskarinový receptor, adrenoceptory, opioidní receptory, cannabinoidní receptory, histaminové a neuropeptidové receptory....**

**Rozpoznání chemických signálů membránovými receptory spřaženými s G-proteinem spouští zvýšení (nebo méně často snížení) aktivity adenylycyklázy.**

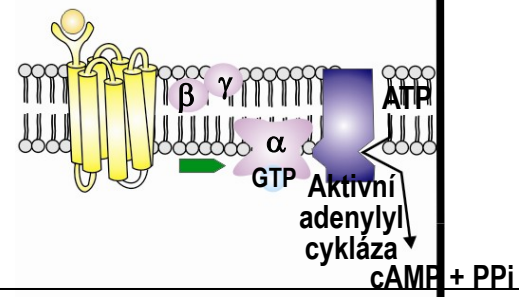
**1 – Neobsazený receptor neinteraguje s  $G_s$  proteinem**



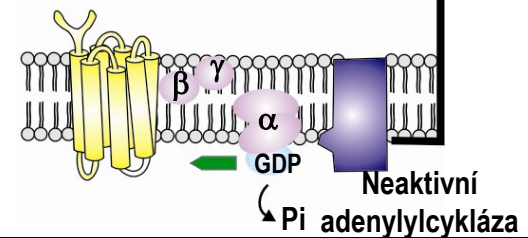
**2 – Obsazený receptor změní tvar a interaguje s  $G_s$  proteinem.  $G_s$  protein uvolní GDP a váže GTP.**



**3 –  $\alpha$  podjednotka  $G_s$  proteinu se odděluje a aktivuje adenylylcyklázu.**



**4 – Když není neurotransmitter déle přítomný, receptor se vrátí ke klidovému stavu. GTP na  $\alpha$  podjednotce je hydrolyzován na GDP a adenylylcykláza je inaktivována.**



(podle Lippincott's Pharmacology, 2006)

# Efektory kontrolované G-proteiny

- Dvě hlavní cesty kontrolovány receptory přes G-proteiny. Obě mohou být aktivovány či inhibovány ligandy dle charakteru receptoru a G-proteinu.
- **Adenylátcykláza: ATP → cAMP:**
  - AC katalyzuje tvorbu intracelulárního posla - cAMP
  - **cAMP** aktivuje různé proteinkinázy, ty kontrolují buněčnou funkci tím, že působí fosforylaci různých enzymů, nosičů a dalších proteinů.
- **Fosfolipáza C: fosfolipidy → IP<sub>3</sub> a DAG**
  - katalyzuje tvorbu 2 intracel. poslů (IP<sub>3</sub> a DAG) z fosfolipidu membrány
  - **IP<sub>3</sub>** ↑ volné cytosol. **Ca<sup>2+</sup>** uvolněním Ca<sup>2+</sup> z intracelul. kompartmentů
    - zvýšené volného Ca<sup>2+</sup> ⇒ řada akcí (kontrakce, sekrece, aktivace enzymu a hyperpolarizace membrány)
  - **DAG** aktivuje **proteinkinázu C**, ta kontroluje řadu buněčných funkcí fosforylací řady proteinů.

## 4 hlavní typy receptorů

	<b>Typ 1</b> Receptory spřažené s iontovými kanály	<b>Typ 2</b> Receptory spřažené s G-proteinem	<b>Typ 3</b> S kinázou spřažené receptory	<b>Typ 4</b> Nukleární receptor
<b>Místo</b>	Membrána	Membrána	Membrána	Intracelulární
<b>Efektor</b>	Iontový kanál	Kanál nebo enzym	Enzym	Transkripce genů
<b>Vazba</b>	Přímo	G-protein	Přímo	Přes DNA
<b>Příklady</b>	Nikotinový-cholinergní receptor, GABA receptor	Muskarinové- cholinergní adrenoreceptory	Inzulin, růstový faktor, receptor cytokinu	Steroidy, receptory thyroidálních hormonů
<b>Struktura</b>	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 extracelulární kinázou.	Monomerní stavba s odděleným receptorem a DNA vázající doménou.

(podle Rang and Dale  
Pharmacology, 2007)

## Receptory spřažené s kinázou (enzymy)

- Mají cytosolickou enzymovou aktivitu jako integrální součást jejich struktury či funkce.
- Vazba ligandu na extracelulární doménu aktivuje či inhibuje tuto cytosolickou enzymovou aktivitu.
- Doba odpovědi – minuty až hodiny.
- Nejběžnější ty s tyrosin kinasovou aktivitou - vazba ligandu aktivuje kinasu  $\Rightarrow$  fosforylace tyrosinových zbytků specifických proteinů.

# Receptory spřažené s kinázou

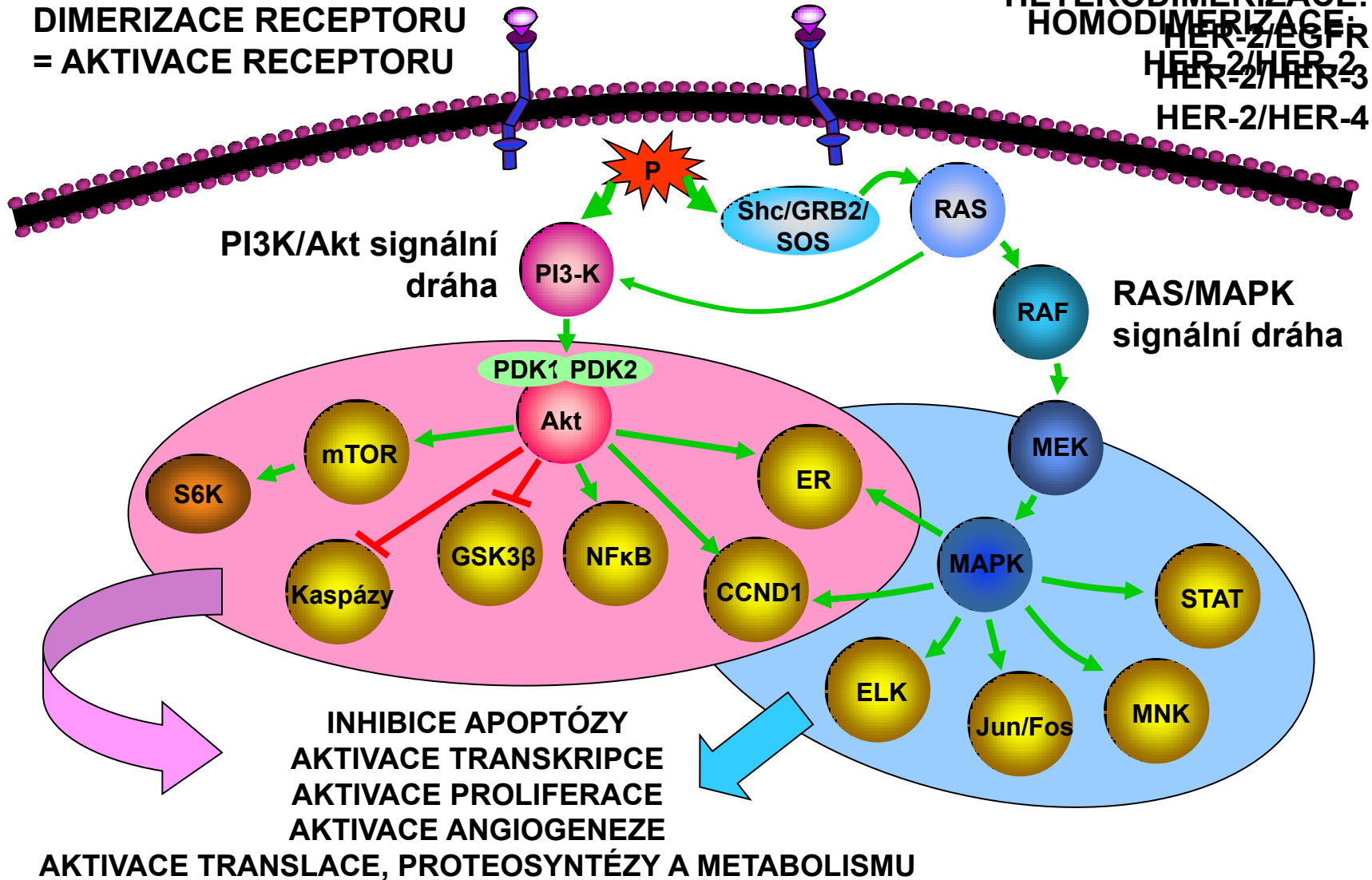
- Receptory řady hormonů (např. insulinu) a růstových faktorů zahrnují tyrosinkinázu.
- Signální transdukce zahrnuje dimerizaci receptorů, následovanou autofosforylací tyrosinových zbytků → vazba intracelulárních proteinů obsahujících SH2 domény → přenos fosfátové skupiny na další proteiny kontrolujících řadu buněčných funkcí.
  - Jsou zahrnuty zejména při kontrole buněčného růstu a diferenciaci
- **Dvě důležité cesty:**
  - *Ras/Raf/MAP kinázová* - důležité pro dělení buněk, růst a diferenciaci
  - *Jak/Stat* - aktivována mnoha cytokiny a kontroluje syntézu a uvolňování mnoha zánětlivých mediátorů.



# HER-2 SIGNÁLNÍ DRÁHA

DIMERIZACE RECEPTORU  
= AKTIVACE RECEPTORU

HETERODIMERIZACE:  
HER-2/EGFR  
HER-2/HER-2  
HER-2/HER-3  
HER-2/HER-4



## 4 hlavní typy receptorů

	<b>Typ 1</b> Receptory spřažené s iontovými kanály	<b>Typ 2</b> Receptory spřažené s G-proteinem	<b>Typ 3</b> S kinázou spřažené receptory	<b>Typ 4</b> Nukleární receptor
<b>Místo</b>	Membrána	Membrána	Membrána	Intracelulární
<b>Efektor</b>	Iontový kanál	Kanál nebo enzym	Enzym	Transkripce genů
<b>Vazba</b>	Přímo	G-protein	Přímo	Přes DNA
<b>Příklady</b>	Nikotinový-cholinergní receptor, GABA receptor	Muskarinové- cholinergní adrenoreceptory	Inzulin, růstový faktor, receptor cytokinu	Steroidy, receptory thyroidálních hormonů
<b>Struktura</b>	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 extracelulární kinázou.	Monomerní stavba s odděleným receptorem a DNA vázající doménou.

(podle Rang and Dale  
Pharmacology, 2007)

# Receptory kontrolující transkripci genů (jádrové)

- Ligandy – např. steroidní a thyroïdní hormony, vitamin D, kys. retinová, některé látky snižující lipidy a působící antidiabeticky.
- Receptory jsou intracelulární proteiny  $\Rightarrow$  ligandy musí nejdřív prostoupit do buněk.
- Účinky následkem změněné syntézy proteinu  $\Rightarrow$  nastupují pomalu.
- **Doba aktivace a odpovědi je podstatně delší (buněčná odpověď 30 a více minut, trvání odpovědi - hodiny až dny).**

## Hodnocení účinku:

### 1. Během vývoje nového léčiva ve fázi preklinické:

Vztah mezi efektivní koncentrací (na receptoru)  
a účinkem - **Křivka „DÁVKA – ÚČINEK“ (DRC)**

### 2. Během vývoje nového léčiva ve fázi klinické

### 3. Během farmakoterapie

# Křivka dávka-účinek (dose-response curve, DRC)

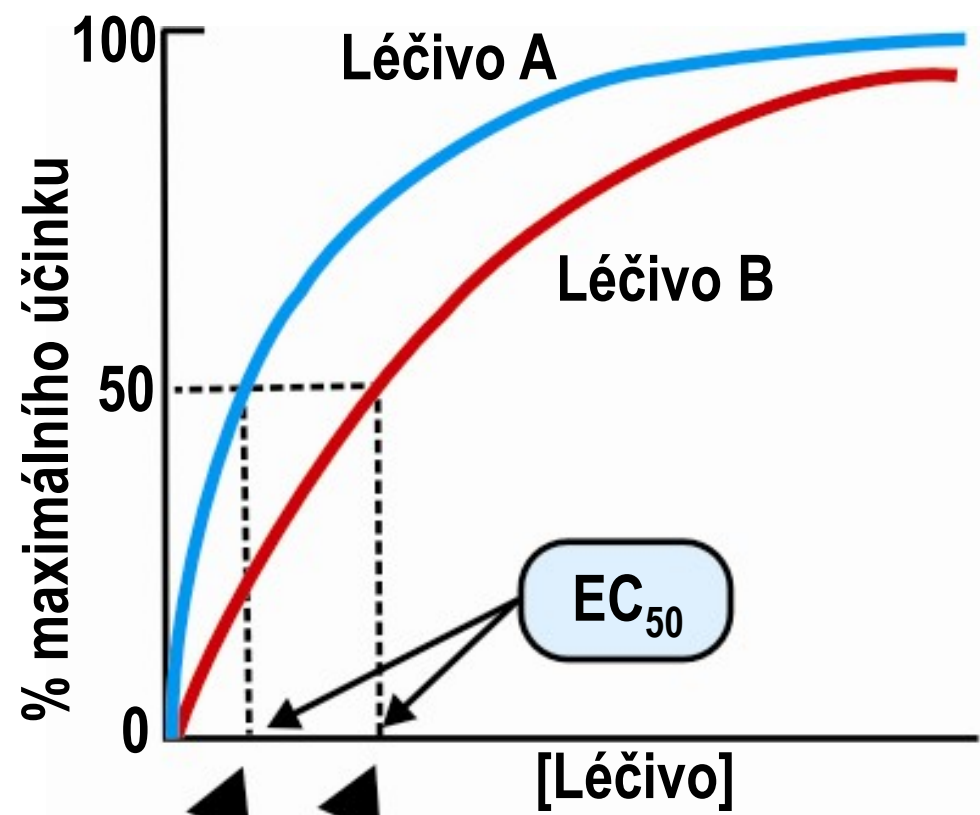
Lze stanovit:

**Afinita** - (parametr:  $ED_{50}$  nebo  $EC_{50}$ ,  $pD_2$ )

**Vnitřní aktivita (účinnost)**

**Sklon DRC**

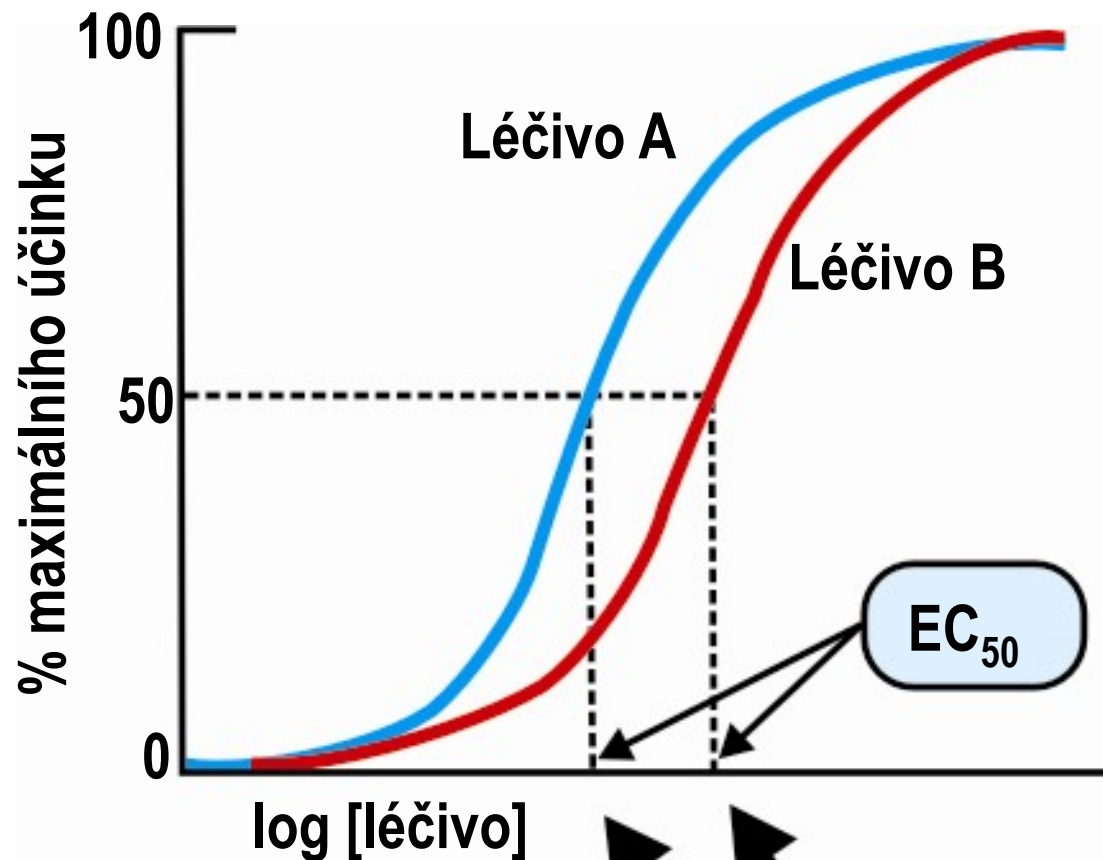
**DRC – lineární zobrazení.**



**EC<sub>50</sub> je koncentrace látky, která vyvolává 50 % maximální odpovědi.**

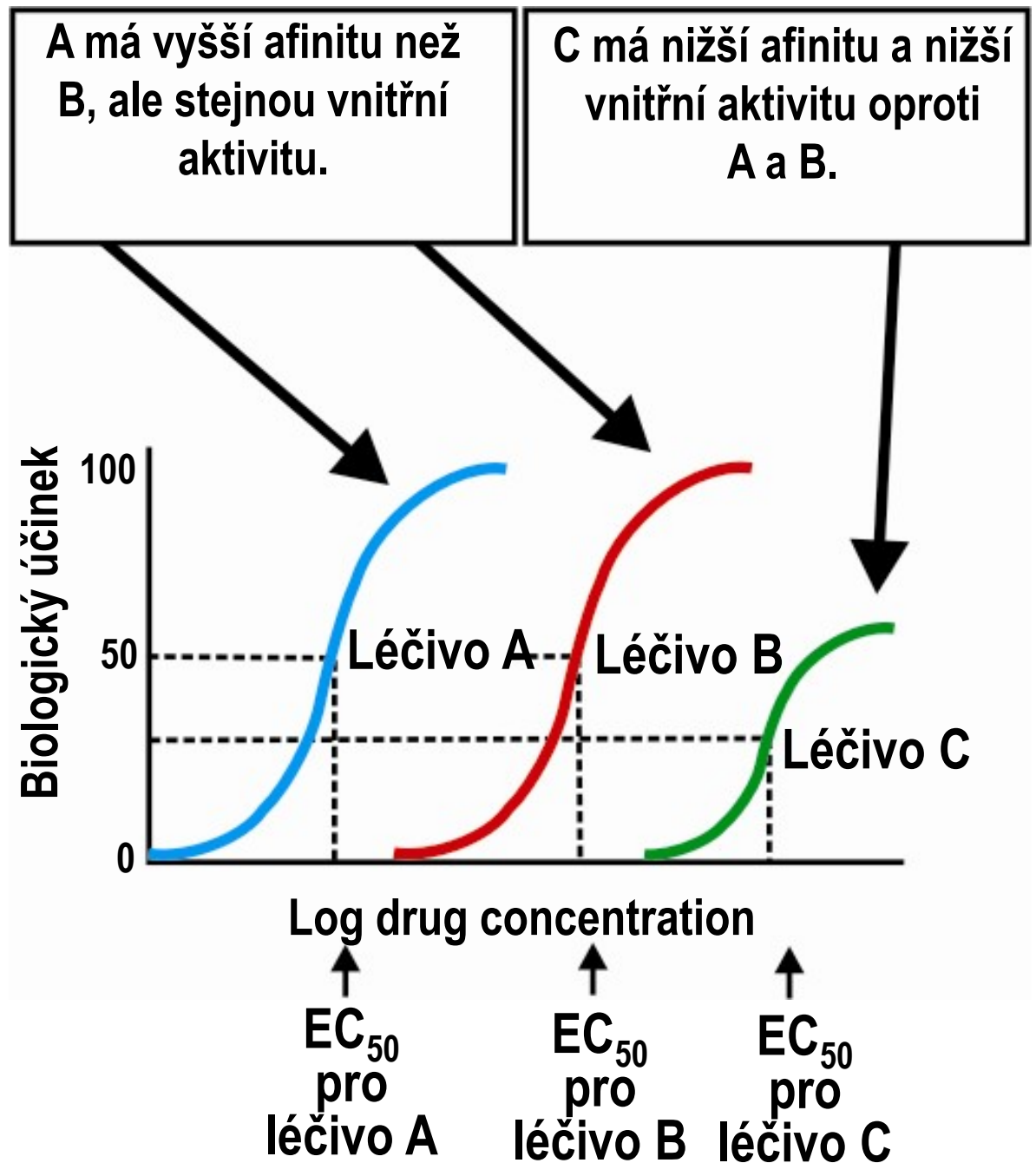
(podle Lippincott's Pharmacology, 2006)

**DRC – semilogaritmické  
zobrazení.**



**Afinita látky může být porovnávána  
pomocí EC<sub>50</sub>, čím menší EC<sub>50</sub> - tím  
vyšší afinita.**

**DRC ukazující rozdíly v afinitě a vnitřní aktivitě. (EC<sub>50</sub> = koncentrace léčiva vedoucí k 50 % max. odpovědi)**





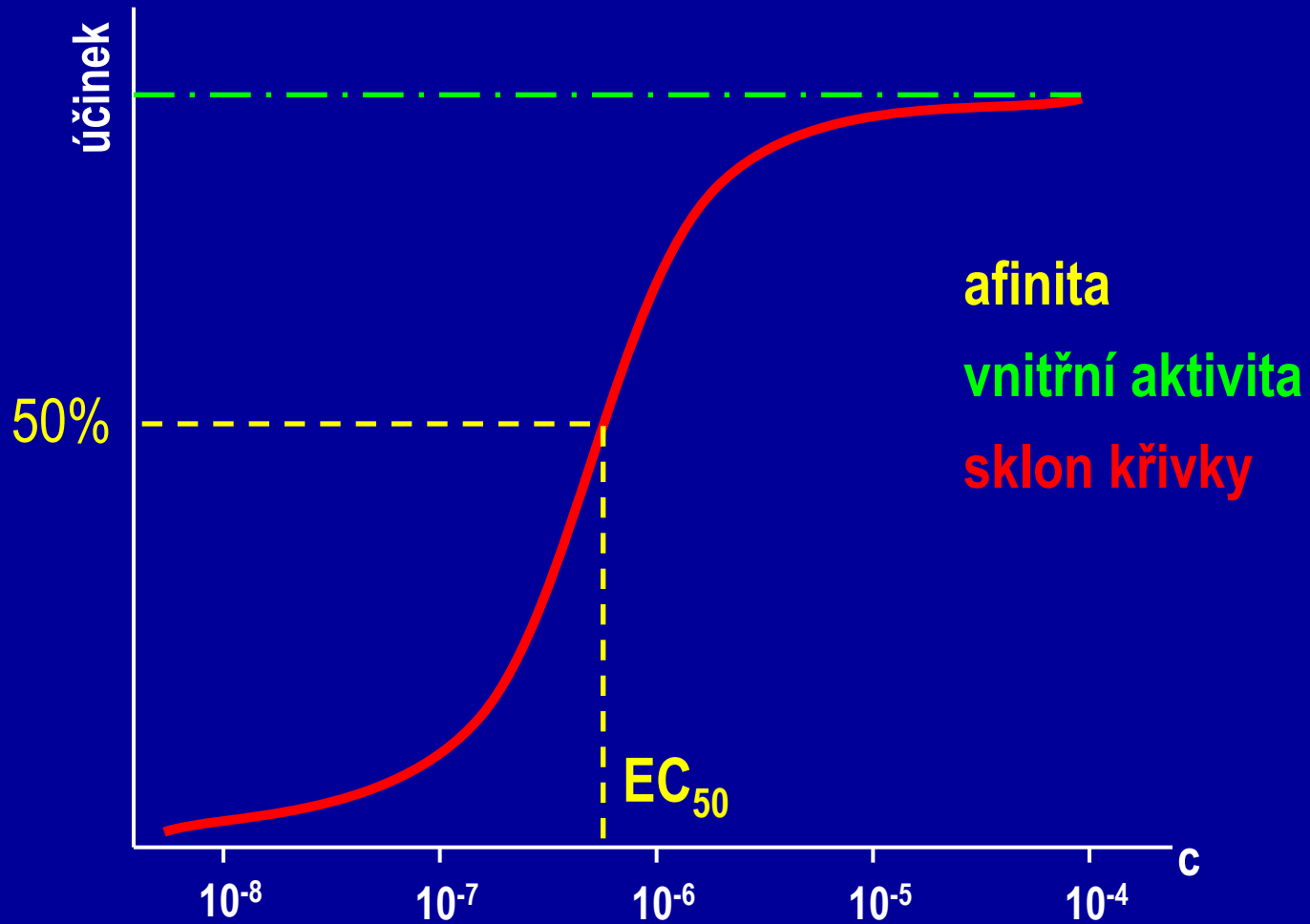
**Afinita (potency) = schopnost látky vázat se na receptor**

Čím nižší je  $EC_{50}$ ,  $ED_{50} \Rightarrow$  tím vyšší afinita

**Vnitřní aktivita (efficacy) = schopnost látky vyvolat na receptoru změny vedoucí k účinku**

označuje se řeckými písmeny, velikost arabskými číslicemi; max. účinnost je „1“ (např.  $\alpha = 1, \beta = 0,5$ )

# DRC (log koncentrace vs. dávka)



# AGONISMUS – ANTAGONISMUS

**Agonista:** látka se váže na receptor a vyvolává biologickou odpověď, která napodobuje odpověď na endogenní ligand.

Např. **fenylefrin** – agonista na  $\alpha_1$  adrenoreceptorech (odpověď podobná jako na NOR).

Agonista může mít řadu účinků, které jsou vztaženy k interakci s receptorem.

## Typy agonistů:

**PLNÝ agonista** – vyvolává maximální odpověď při obsazení všech receptorů

**PARCIÁLNÍ agonista** – vede k menším než maximálním účinkům i když jsou všechny receptory obsazeny

(Pozor: může mít stejnou, vyšší či nižší afinitu. Afinita je nezávislý faktor na vnitřní aktivitě)

**Za přítomnosti plného agonisty může působit jako antagonist.**

**Inverzní agonista** – stabilizuje receptor v jeho inaktivní konformaci

# Parciální agonismus

- P.A. má vnitřní aktivitu větší než nulovou, ale menší než plný agonista
- I při obsazení všech receptorů nemůže vyvolat maximální účinek  $E_{max}$  jako plný agonista
- 
- Schopnost účinkovat jak agonisticky tak antagonisticky lze využít v terapii.

Např. bopindolol = parciální agonista  $\beta$  receptorů (konvenčně je tato skupina látek označována jako  $\beta$ -blokátory s vnitřní sympatomimetickou aktivitou tj. s ISA). Tyto látky působí vůči endogennímu NA jako antagonisté, ale samy mají určitou sympatomimetickou aktivitu (snížení NA trasmise není tak výrazné – nižší frekvence některých NU).

# ANTAGONISMUS LÁTEK

- žádoucí (např. léčba intoxikací) vs. nežádoucí (nežádoucí interakce lč)

**Účinek jedné látky je zmenšen či zrušen v přítomnosti další látky.**

## **/1/ Chemický antagonismus**

Interakce dvou látek na podkladě jejich chemických vlastností – ztráta či snížení **všech** účinků látky (např. chelátory a kovy tvoří neaktivní komplexy; protamin a heparin).

## **/2/ Farmakokinetický antagonismus**

„Antagonista“ snižuje koncentraci aktivní látky v místě působení různými způsoby: zvýšení biotransformace na podkladě enzymové indukce, ovlivnění exkrece atd.

### **/3/ Farmakologický antagonismus na úrovni receptorů**

Antagonista se váže na receptory, ale neaktivuje (blokuje) je.

#### **a) Kompetitivní (reversibilní) antagonismus:**

Kompetitivní antagonista - vazba reverzibilně na receptory na stejném místě jako agonista. Lze zvrátit zvýšenou dávkou agonisty.

#### **b) Nekompetitivní antagonismus:**

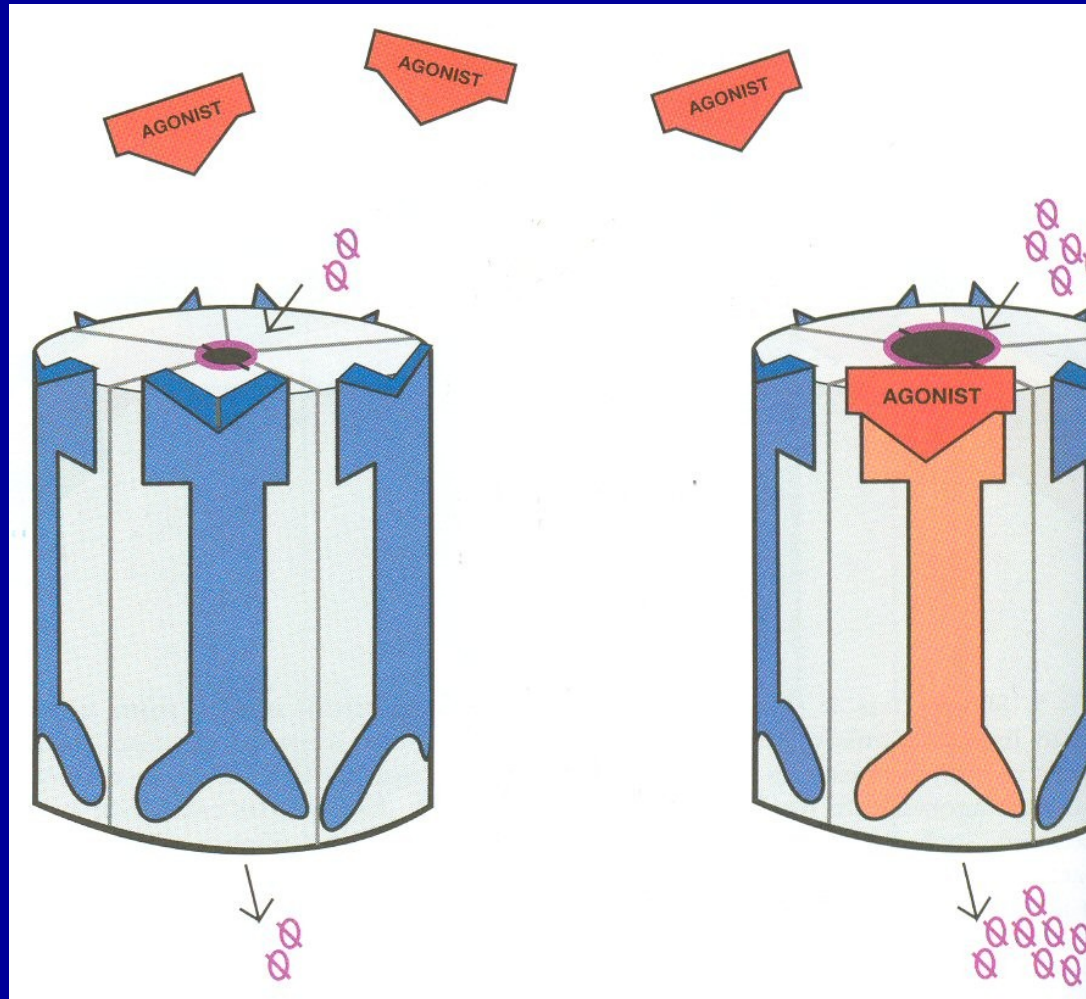
- **allosterická negativní modulace účinku agonisty**

antagonista se váže na jiné vazebné místo a tím allostericky inhibuje odpověď na podání agonisty daného receptoru

- **irreversibilní a pseudoirreversibilní antagonismus**

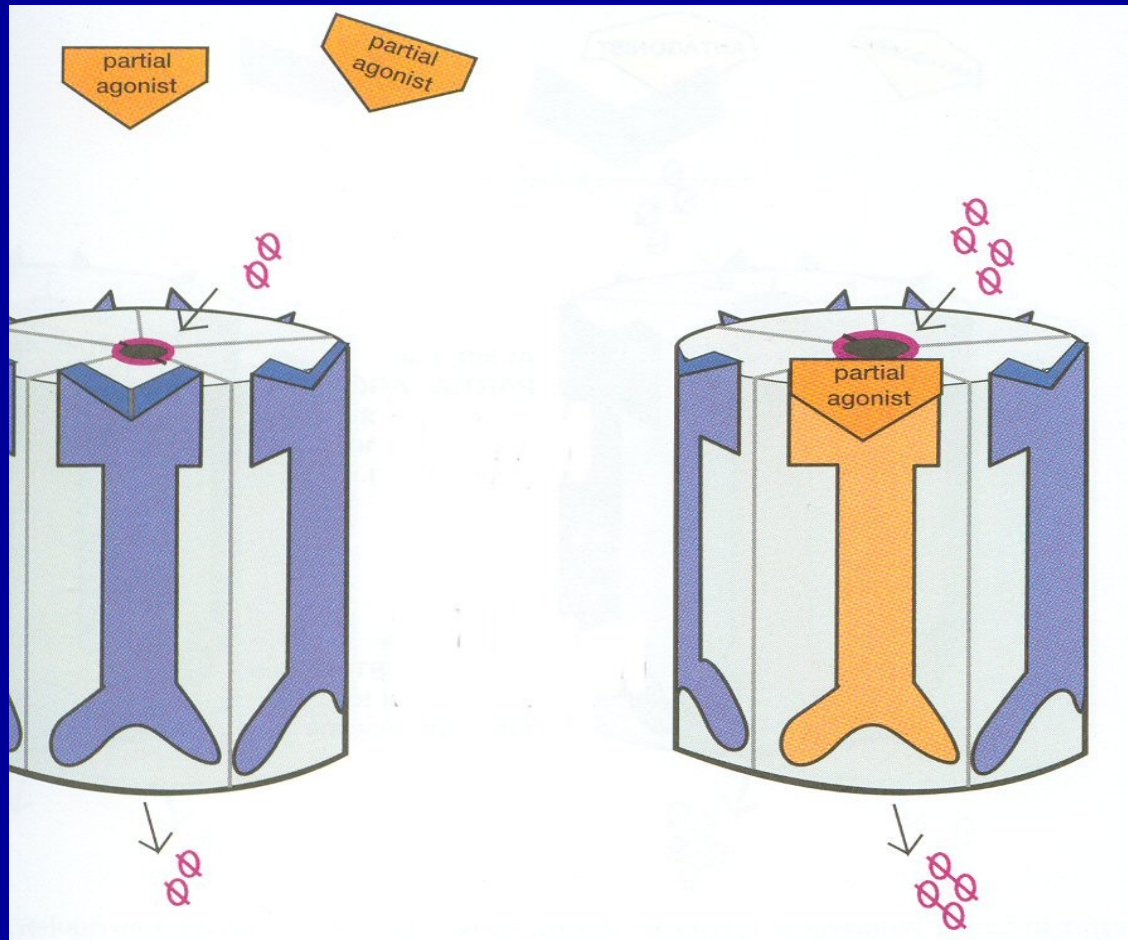
- Antagonista se váže na stejné místo jako agonista, ale uvolňuje se z receptoru velmi pomalu (pseudoireversibilní antagonista) či vůbec (irreversibilní antagonista) – např. Fenoxymetamin.

# Agonista

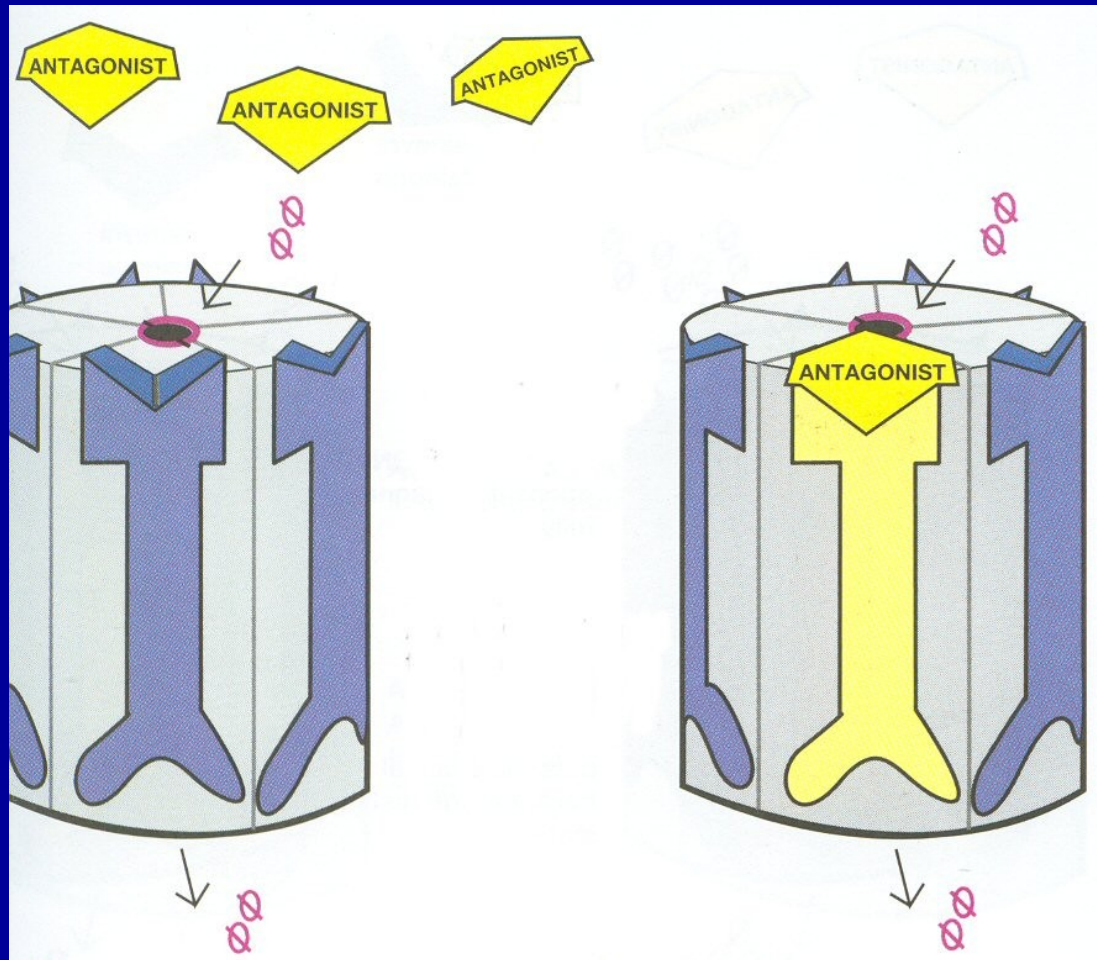




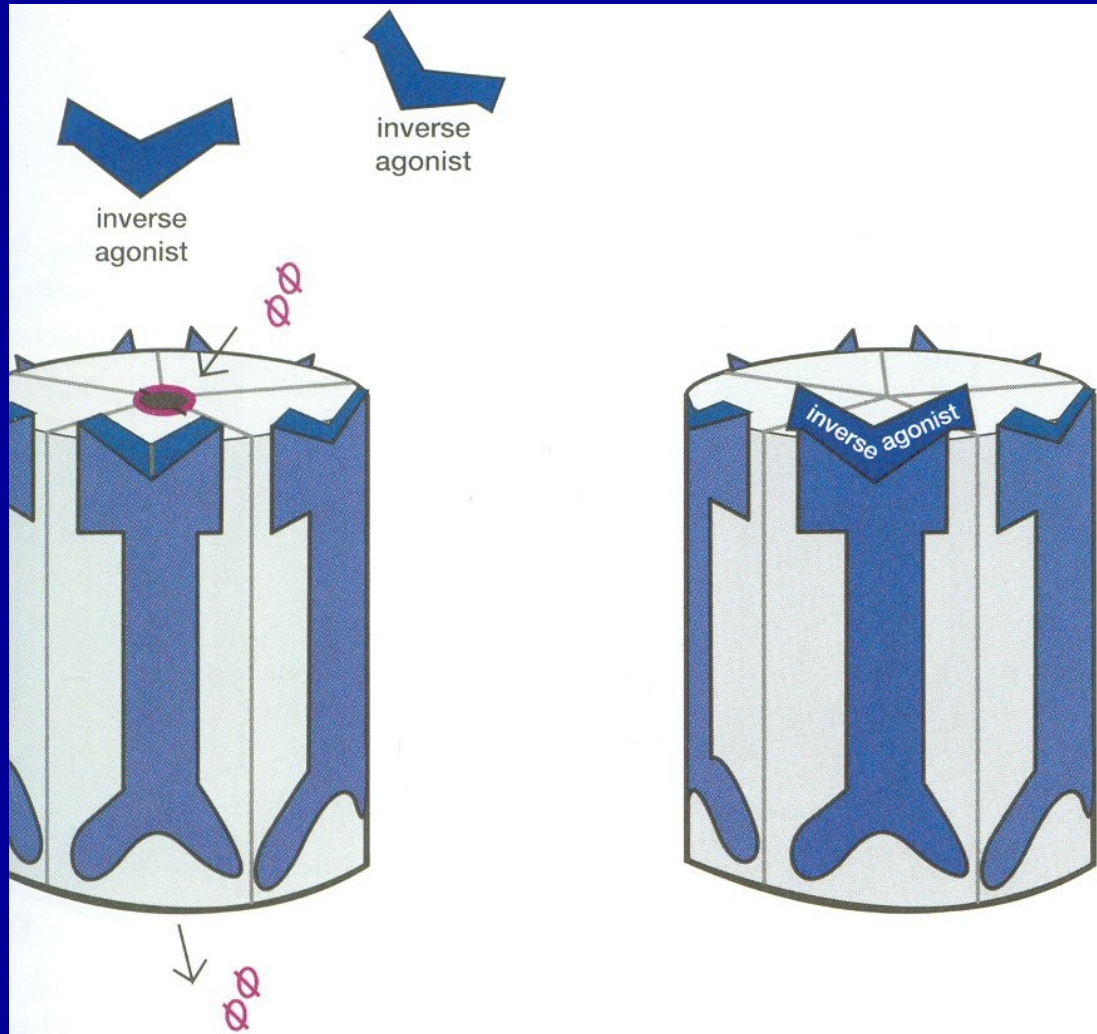
# Parciální agonista



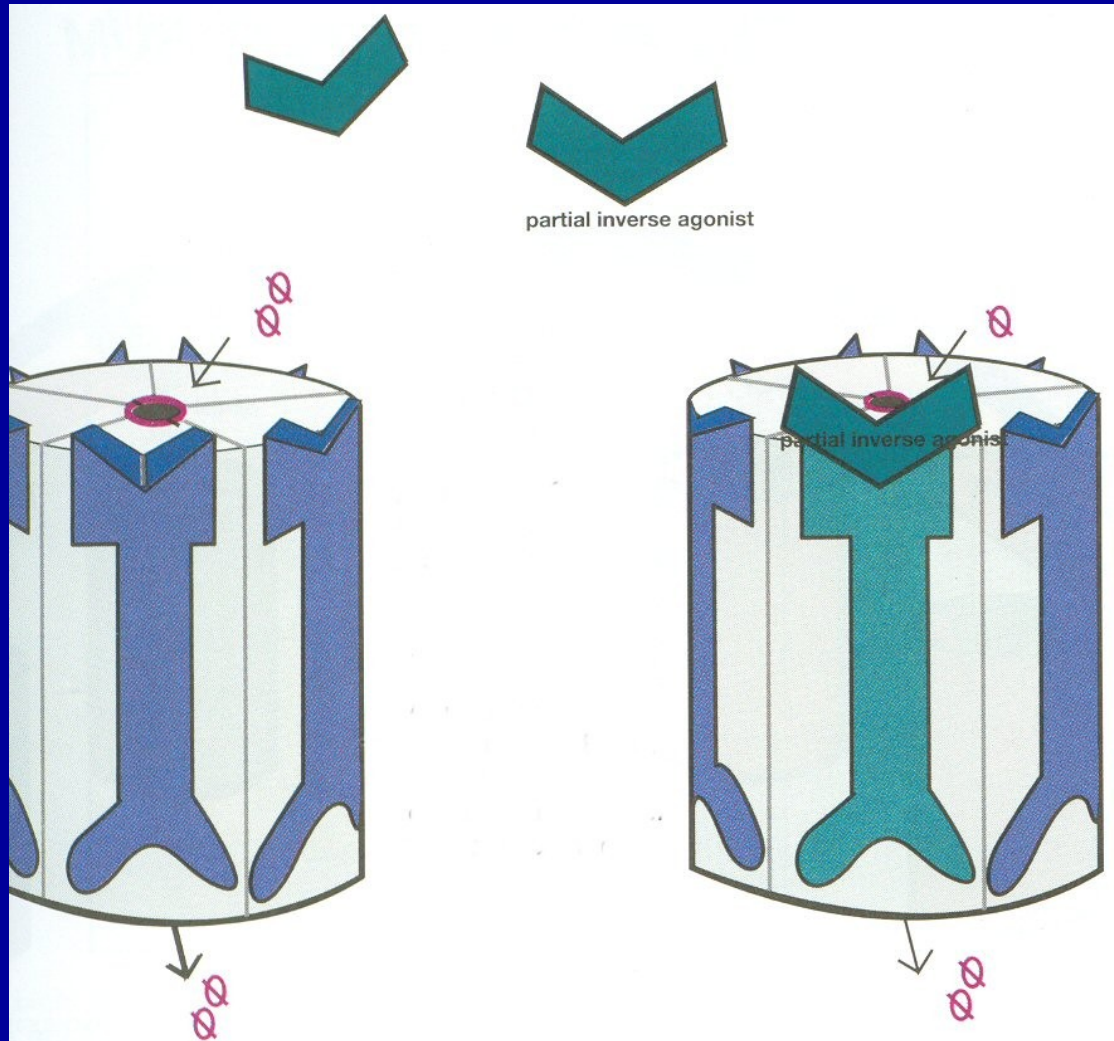
# Antagonista



# Inverzní agonista



# Parciální inverzní agonista



# Kombinace léčiv - antagonismus

= kombinace léčiv s následkem **SNÍŽENÍ** jejich účinku

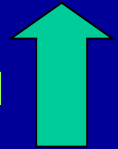


Různé mechanismy:

- **chemický antagonismus** (heparin - protaminsulfát)
- **farmakokinetický antagonismus** (látka ovlivňuje absorpci, metabolismus či exkreci jiné látky)
- **farmakologický antagonismus**
  - **kompetitivní antagonismus** (léčiva se váží na stejný typ receptoru);
  - **nekompetitivní antagonismus**
- **fyzilogický antagonismus** (léčiva působí opačné fyziolog. účinky)

# Kombinace léčiv - synergismus

= kombinace léčiv s následkem ZVÝŠENÍ snižení jejich účinku



- **sumace**

jednostranná : analgetika anodyna + narkotika

oboustranná : kombinace cytostatik

- **potenciace**

jednostranná :  $\text{Ca}^{++}$  + digoxin

oboustranná : digoxin + thiazidová diuretika

# KVANTÁLNÍ VZTAHY MEZI DÁVKOU A ÚČINKEM

Vztah mezi velikostí dávky a výskytu odpovědi ve skupině. Odpověď kvantální (ano-ne).

Kvantální DRC významné pro stanovení dávek, na které odpovídá většina populace.

Střední efektivní dávka -  $ED_{50}$ ,  
toxická dávka -  $TD_{50}$ ,  
letální dávka -  $LD_{50}$

Terapeutický index (TI) =  $TD_{50} / ED_{50}$

Terapeutická šíře =  $TD_{50} - ED_{50}$

Terapeutické okno = min toxická dávka – min terapeutická koncentrace  
(nebo dávka)

# Terapeutický index

$$TI = LD_{50}/ED_{50} \text{ (nebo } TD_{50}/ED_{50}\text{)}$$

- Parametr bezpečnosti léčiva – velká hodnota znamená, že je velké rozpětí mezi účinnou a letální/toxickou dávkou.
- Čím vyšší, tím je léčivo bezpečnější. Ale předávkovat se a možnost závažných NÚ je i u léčiv s vysokým TI !!!
- Např.: warfarin – nízký TI, PNC – vysoký TI.
- Při nízkém TI je možnost překrývání koncentrací terapeutických a toxických (není žádoucí, zvažení při vývoji léčiva)
- Při vysokém TI – mohou se dávat dávky i výrazně vyšší s cílem dosažení žádaného efektu

## Terapeutické okno

- Klinicky významnější index bezpečnosti.
- Rozpětí mezi minimální účinnou terapeutickou koncentrací/dávkou a minimální toxickou koncentrací/dávkou.



# Změna v odpovědi na léčbu po opakovaném podání

Může mít za následek:

- **zesílení účinku**
- **zeslabení účinku**
- **léková závislost - toxikománie**

# Změna v odpovědi na léčbu po opakovaném podání

## - zeslabení účinku

- snížení účinku po opakovaném podání léčiva
- **Význam:** např. s cílem chránit buňku před poškozením (např. vysokými koncentracemi Ca zahajující proces buněčné smrti)
- **Tolerance** (rozvoj trvá obvykle delší dobu)
  - **adaptace** buňky (orgánu) na dlouhodobé podávání léčiva
  - **tolerance na toxicitu a/nebo na účinek**
    - Podstata ve **farmakodynamice**
      - Regulace receptorové **density** (down-regulace/up-regulace)
      - Regulace receptorové **sensitivity** (hypo/hypersensitivita)
    - Podstata může být i ve **farmakokinetice** (autoindukce biotranformačních enzymů)
- **Tachyfylaxe**
  - Opakované podání látky v krátkých časových intervalech či kontinuálně ⇒ postupné snížení účinku.

# Změna v odpovědi na léčbu po opakovaném podání - zesílení účinku

- K zvýšení účinku (odpovědi) po opakovaném podání léčiva může dojít v **důsledku KUMULACE (hromadění)**

## KUMULACE

- **kumulace humorální** - dávka byla podána dříve, nežli se předchozí dávka stačila eliminovat.
  - Pozor na funkci eliminačních orgánů, poločas léčiva a dávkovací interval
  - Význam např. u hypnosedativ
- **kumulace funkční** - léčivo eliminováno, ale hromadí se změna funkce
  - Příklad: poškození VIII. nervu vlivem aminoglykozidovými antibiotiky, poškození kardiomyocytů antracyklinovými cytostatiiky

## II. Specifické působení léčiv

- cílové struktury specifického působení
  1. receptory
  2. iontové kanály
  3. enzymy
  4. transportní (přenašečové; kariérové) systémy
  5. jiné struktury

## 2. Iontové kanály

- např. lokální anestetika blokují *sodíkové kanály* membrán neuronů (i kardiomyocytů) a tím blokují šíření AP (benzokain – vně, lidokain, tetrakain ad. – blok zevnitř)
- blokátory *vápníkových kanálů* snižují vstup vápenatých iontů do hladkého svalu (především cévního) a do kardiomyocytů → vasodilatace, zpomalení FS, negativně inotropní působení (verapamil, diltiazem, dihydropyridiny – blokátory Ca kanálů typu L)
- blokátory *draslíkových kanálů* (deriváty sulfonylmočoviny, meglitinidy, flupirtin – selective neuronal potassium channel opener)

# 3. Enzymy

- obvykle *kompetitivní inhibitory enzymů*:
  - reversibilní:
    - ♦ *acetylcholinesteráza* – fyzostigmin
    - ♦ *fosfodiesteráza* – methylxantiny
    - ♦ *inhibitory 5 $\alpha$  reduktázy* - finasterid
  - ireversibilní:
    - ♦ *acetylcholinesteráza* – organofosfáty
    - ♦ *cyklooxygenáza* – ASA
    - ♦ *MAO-B* – selegilin
    - ♦ *aldehyddehydrogenasa* – disulfiram
- některé látky působí jako tzv. *falešné substráty*:
  - *dopa-dekarboxyláza* – methyldopa (místo NA vzniká methylnoradrenalin = korbadrin)

# 4. Transportní (přenašečové) systémy („*carriers*“)

- membrány různých buněk jsou vybaveny specializovanými proteinovými molekulami schopnými transportovat přes lipoidní membránu ionty či hydrofilní molekuly
- tab.: transportní systémy jako cílová místa působení léčiv

Transportní systém	Lokalizace	Inhibitor	Poznámka
uptake 1 NA	<ul style="list-style-type: none"><li>• CNS</li><li>• sympatikus</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• kokain</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ stimulace CNS</li><li>▪ tonus S</li></ul>
Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> -ATPasa („sodíková pumpa“)	<ul style="list-style-type: none"><li>• srdeční svalová buňka</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• srdeční glykosidy</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ pozitivně inotropní působení</li></ul>
H <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> -ATPasa („protonová pumpa“)	<ul style="list-style-type: none"><li>• parietální buňky</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• omeprazol</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ potlačení sekrece HCl</li></ul>

## 5. Další struktury

- tubulin je místem působení kolchicinu
- DNA je přímo poškozována alkylovacími cytostatiky, radiomimetiky; podobně působí i některá antibiotika (nitrofurantoin)
- používáme nejrůznější enzymy (*asparagináza* → blokáda proliferace nádorových buněk, *deoxyribonukleasa* → štěpí mimobuněčnou DNA u pacientů s cystickou fibrózou)