

# **Farmakodynamika**

## **Farmakologický úvod do VNS**

Petra Amchová



# Mechanismy účinku léčiv

Léčivo vyvolá farmakologický účinek **INTERAKCÍ S ORGANISMEM**

**Nespecifické MÚ**



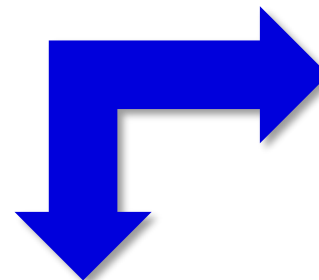
Založeny na fyzikálně-chemických vlastnostech léčiva

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

**Specifické MÚ**



Založeny na interakci s konkrétní strukturou organismu



**RECEPTOROVÉ MÚ**

dané vazbou na specifický receptor

**NERECEPTOROVÉ MÚ**

dané vazbou na specifickou proteinovou molekulu: **enzym, iontový kanál, transportér, ...**

# Receptor-efektorový systém

ligand + receptor = farmakon-receptorový komplex

**ligand** (signální molekula) = specifická molekula schopná se vázat na receptor

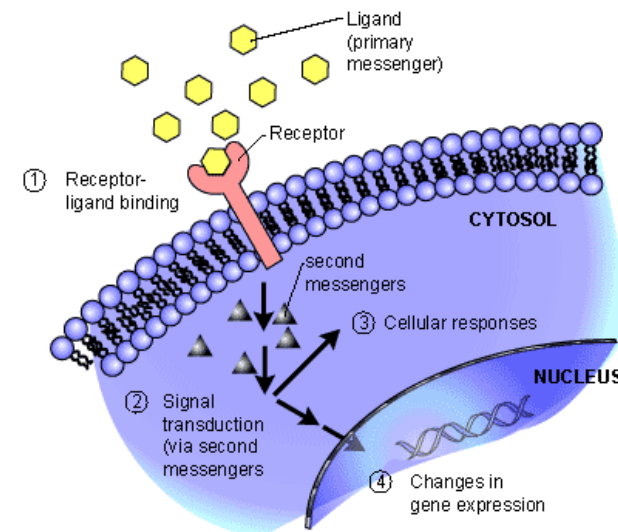
– endogenní x exogenní

**receptor** = protein, který interaguje s molekulami ligandu

– vazebné místo receptoru

**efektor** = molekula, která přenáší interakci mezi léčivem a receptorem do změn buněčné aktivity

např. adenylátcykláza



# Receptorové MÚ léčiv

## Afinita

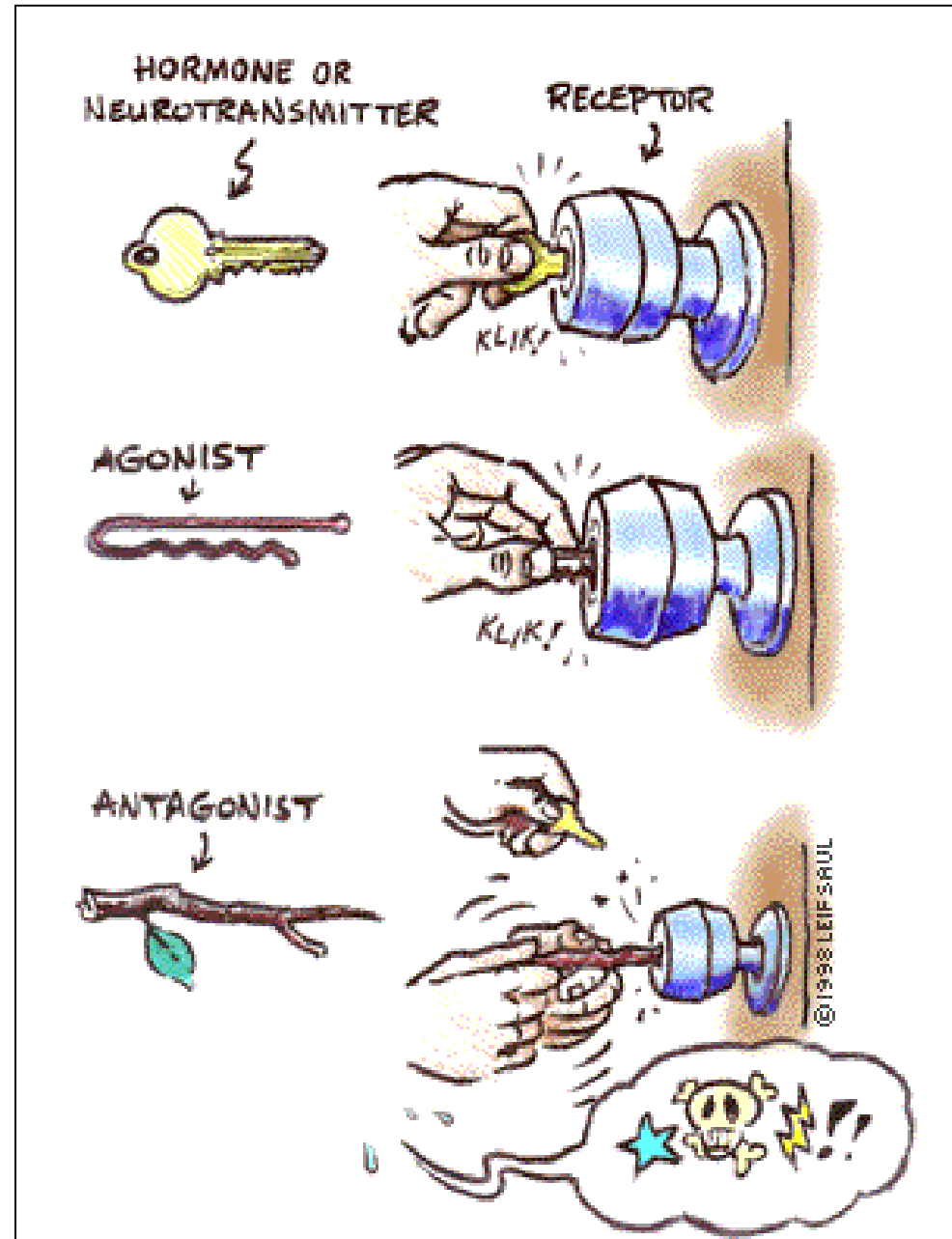
- ochota ligandu vázat se na příslušný receptor

## Vnitřní aktivita

- schopnost ligandu aktivovat signální kaskádu a vyvolat účinek
- 0 - 1



# Typy ligandů



# Typy ligandů

## Agonista receptoru

- vnitřní aktivita = 1  
„plný agonista“

## Parciální agonista

- vnitřní aktivita  $0 < x < 1$

## Antagonista receptoru

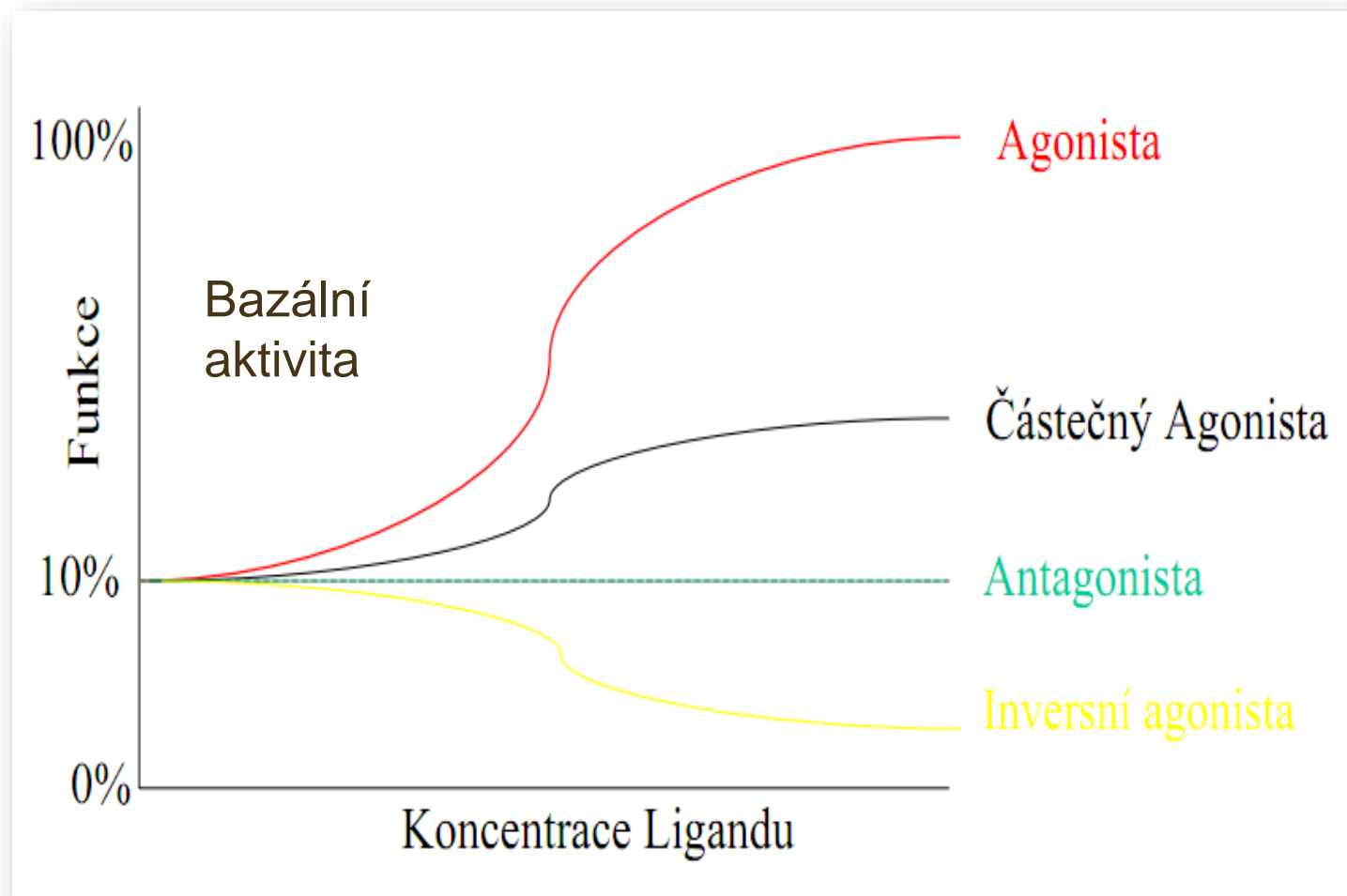
- vnitřní aktivita = 0

## Inverzní agonista

- vnitřní aktivita -1

- Alosterický agonista

- Smíšený agonista/antagonista



# Antagonizace účinku agonistů

## – kompetitivní antagonismus

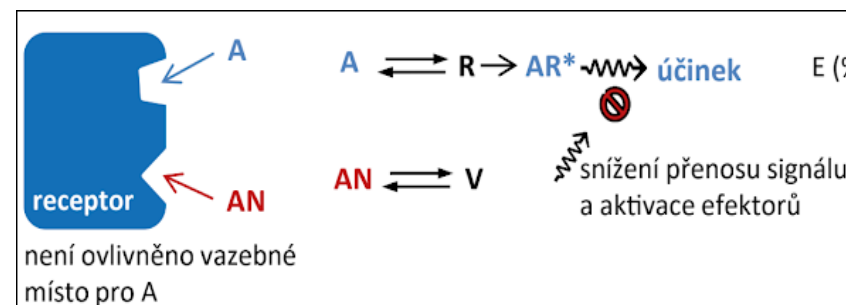
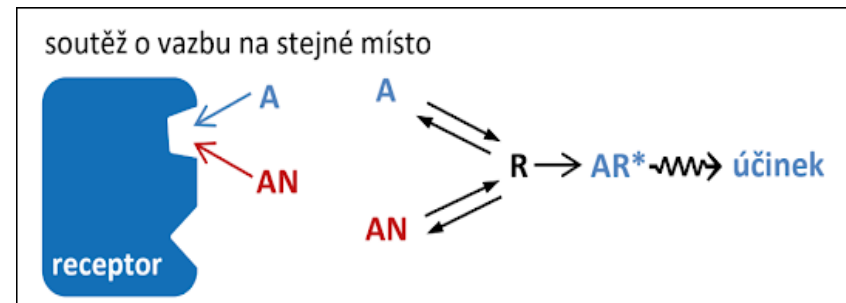
- plný agonista + antagonistista

## – kompetitivní dualismus

- plný agonista + parciální agonista  
přítomen vlastní částečný agonistický účinek  
parciálního agonisty

## – nekompetitivní (alosterický) antagonismus

- agonista je antagonizován na jiném místě než na kterém působí  
snižování dosažitelného maxima účinku



## Chemický antagonismus

- jedno léčivo chemicky antagonizuje účinky druhého vazbou na jeho molekulu a následnou inaktivací
  - protaminsulfát s kladným nábojem inaktivuje účinky heparinu se záporným nábojem
  - vazba dimerkaprolu na těžké kovy (As, Pb, Hg,..)

## Fyziologický antagonismus

- léčiva s různými mechanismy účinku působí na tomtéž systému (na tomtéž efektoru) fyziologicky protichůdně
  - glukokortikoidy x inzulín, histamin x omeprazol

## Farmakokinetický antagonismus

- na úrovni ADME



## Reverzibilní antagonismus

– reverzibilní vazba antagonisty na vazebné místo R

## Ireverzibilní antagonismus

– ireverzibilní / kovalentní vazba antagonisty na vazebné místo R

– R obsazené ireverzibilním antagonistou jsou pro ligand definitivně ztraceny

# Rozdělení receptorů

## Podle lokalizace

- 1) v buněčné membráně
- 2) v cytoplazmě
- 3) v membránách organel

## Podle fyziologických ligandů..

R pro: Ach

biogenní aminy (DA, NA, A, 5-HT)

AMK (GABA, Gly, NMDA)

peptidy (endorfiny, enkefaliny,...)

## Podle způsobu transdukce signálů

- 1) **Ionotropní** (např. nikotinový, GABA<sub>A</sub>, NMDA receptor)
- 2) **Metabotropní** (katcholaminové, opioidní, muskarinové receptory...)
- 3) **receptory s enzymovou aktivitou** (inzulinový, receptory pro růstový faktor...)
- 4) **regulující gen. transkripci** (steroidní..)

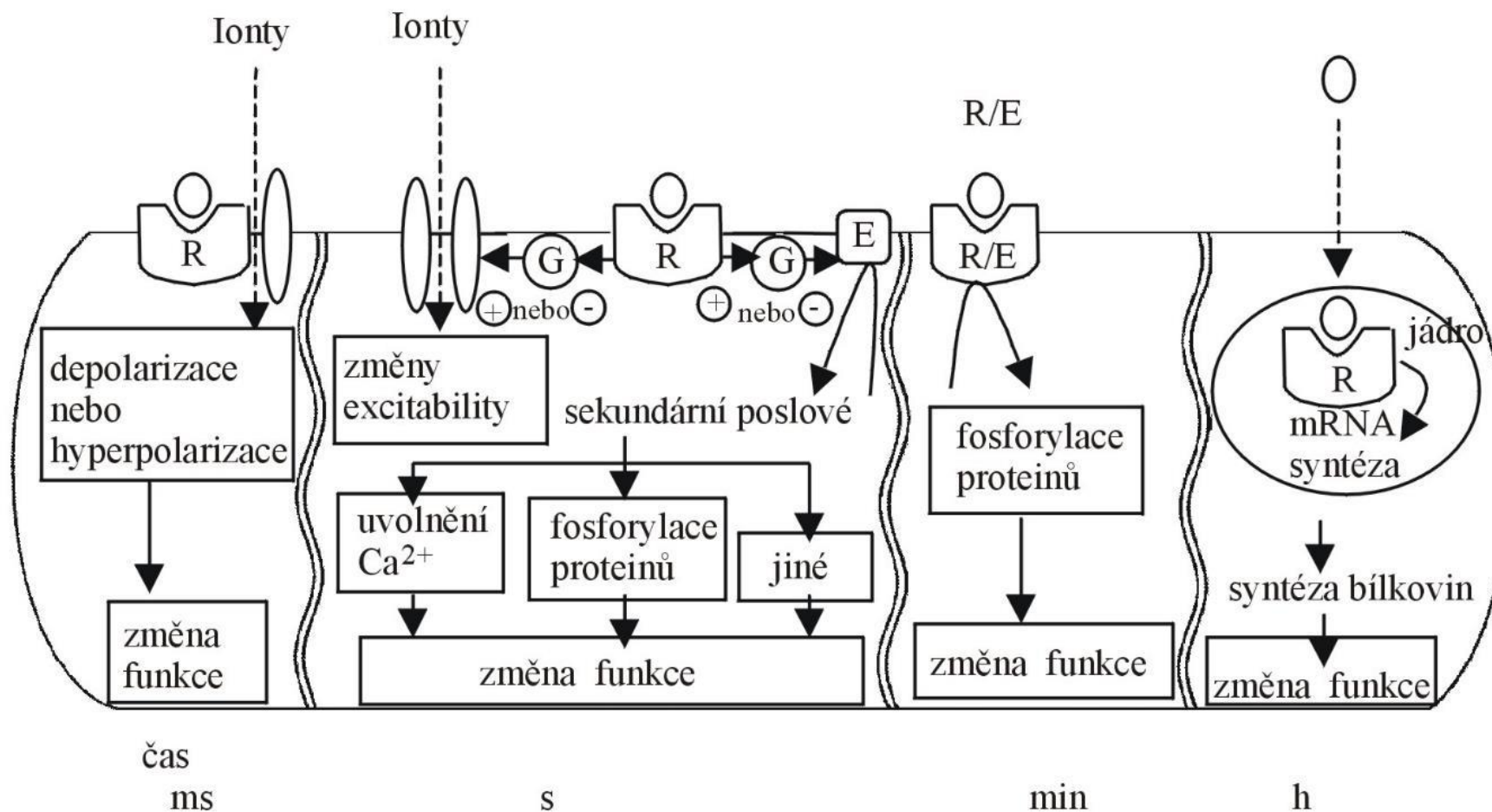
# Druhy receptorů podle struktury a mechanismů účastnících se přenosu signálu

Receptory spřažené s iontovými kanály

Receptory spřažené s G proteiny

Receptory obsahující proteinkinázu

Receptory účastnící se genové transkripce



	<b>Ligandem řízené iontové kanály</b>	<b>Receptory spřažené s G-proteinem</b>	<b>Receptory spřažené s kinázou</b>	<b>Receptory kontrolující transkripci genů</b>
<b>Lokalizace</b>	<b>Membrána</b>	<b>Membrána</b>	<b>Membrána</b>	<b>Intracelulární</b>
<b>Efektor</b>	<b>Iontový kanál</b>	<b>Kanál nebo enzym</b>	<b>Enzym</b>	<b>Transkripce genů</b>
<b>Vazba</b>	<b>Přímo</b>	<b>G-protein</b>	<b>Přímo</b>	<b>Přes DNA</b>
<b>Příklady</b>	<b>Nikotinový-cholinergní receptor, GABA receptor</b>	<b>Muskarinové-cholinergní, adrenoreceptory</b>	<b>Inzulin, růstový faktor, receptor cytokinu</b>	<b>Steroidy, receptory thyroidálních hormonů</b>
<b>Struktura</b>	<b>Oligomer složený z podjednotek obklopujících střed kanálu</b>	<b>Monomer (někdy i dimer) obsahující ve své struktuře 7 transmembránových helikálních domén</b>	<b>Jednotlivá transmembránová helikální doména propojená s intracelulární kinázou</b>	<b>Monomerní stavba s odděleným receptorem a DNA vázající doménou</b>

# Desenzitizace receptorů/ down regulace

- snížení citlivosti receptorů po opakovaném působení agonistů

## **Tachyfylaxe** – akutní léková tolerance

- snížená citlivost k účinné látce vyvíjející se rychle (minuty)
- reaktivita se vrací po bioeliminaci dané látky (např. efedrin zvyšuje krevní tlak)

## **Tolerance** - vzniká při opakovaném podávání léčiva (dny – týdny)

- k dosažení původního účinku -) stále ↑ dávky
- reaktivita až určitou dobu po vysazení léčiva (např. benzodiazepiny)

# Hypersenzitivita receptorů/ up regulace

- zvýšení citlivosti receptorů po dlouhodobé blokádě receptoru antagonistou

## Rebound fenomén

- návrat do původního stavu po vysazení dlouhodobě podávaných léčiv způsobený hypersenzitivitou receptorů k endogenním ligandům
- např. beta-blokátory

# RECEPTOROVÁ TEORIE se snaží vysvětlit chování léčiv pomocí „receptorového modelu“

## 1. Receptory zodpovídají za selektivitu účinku, nikoliv ligand

Tato selektivita je daná MH, tvarem receptorové molekuly, rozložením elektrických nábojů.  
**Stejný ligand vyvolává v různých cílových tkáních různou odpověď (\*viz obr.)**

## 2. Receptory určují kvantitativní vztahy mezi dávkou (koncentrací) léčiva a jejím farmakologickým účinkem

Velikost účinku léčiva je tedy daná jeho afinitou k receptoru a vytvořením dostatečného počtu komplexů léčivo-receptor (L-R). Maximální účinek je limitován počtem receptorů

## 3. Prostřednictvím receptorů vykazuje svůj farmakologický účinek jak agonista, tak antagonist

**AGONISTA** svou vazbou na molekulu receptoru mění jeho konformaci a spouští signální kaskádu.

**ANTAGONISTA** se na receptor váže, nemění jeho konformaci, neumí spustit signální kaskádu, ale zabraňuje vazbě agonisty na tento receptor, což také vede k farmakologickému efektu

**MUNI**  
**MED**

# **Specifické nereceptorové MÚ**





# SPECIFICKÉ MŮ LÉČIV

- specifická vazba v organismu
- cílové struktury specifického působení:

## proteiny

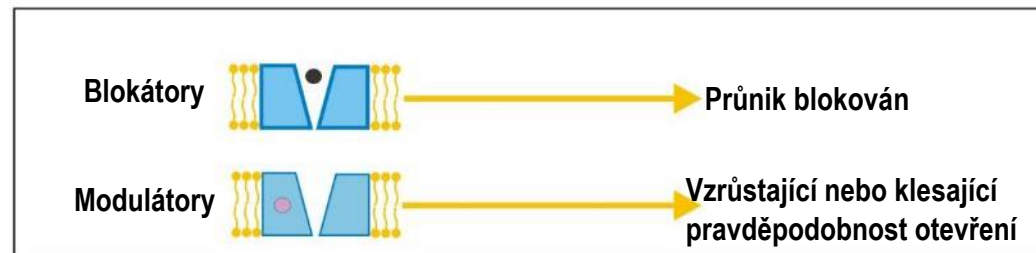
- receptory
- iontové kanály**
- enzymy**
- transportní proteiny (membránové přenašeče)**
- jiné proteiny** (cytokiny, růstové fa, strukturální proteiny)

## neproteinové struktury

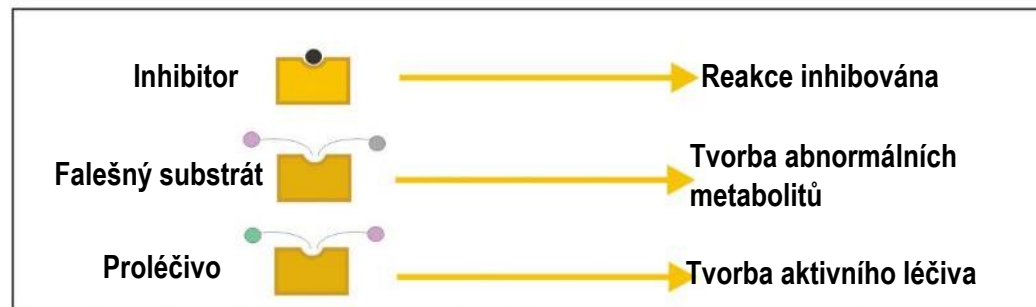
- DNA (antivirotika, cytostatika)
- solí  $\text{Ca}^{2+}$  - hydroxyapatit (bisfosfonáty)
- tubulin (kolchicin)
- ...

# SPECIFICKÉ NERECEPTOROVÉ MŮ LÉČIV

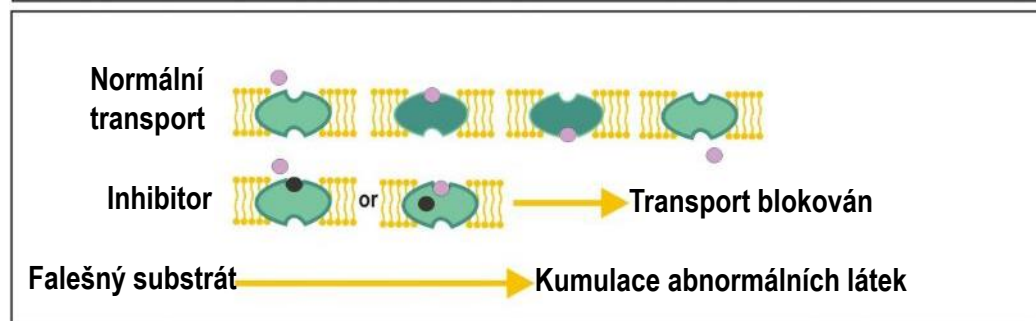
## B. IONTOVÝ KANÁL



## C. ENZYMY



## D. TRANSPORTÉRY



substrát  
inhibitor



Abnormální produkt  
Proléčivo



# Iontové kanály

- **sodíkové kanály** – blokáda membrán neuronů (i kardiomyocytů) a tím šíření AP (LA, antiepileptika, antiarytmika)
- **vápníkové kanály typu L-** blokátory snižují vstup  $\text{Ca}^{2+}$  do hladkého svalu cév a kardiomyocytů → vazodilatace
- **draslíkové kanály** – uzavírány perorálními antidiabetiky (deriváty sulfonylmočoviny, meglitinidy)

# Enzymy

## – kompetitivní reverzibilní:

- COX – ibuprofen; *HMGCoA-reduktáza* – statiny; *acetylcholinesteráza* – fyzostigmin

## – kompetitivní ireverzibilní (kovaletní vazba na –SH, -OH skupiny)

- *acetylcholinesteráza* – organofosfáty; *cyklooxygenáza* – ASA; *aldehyddehydrogenáza* – disulfiram

## – aktivátory enzymů

- *guanylátcykláza* – nitráty

## – falešné substráty pro vazbu enzymů

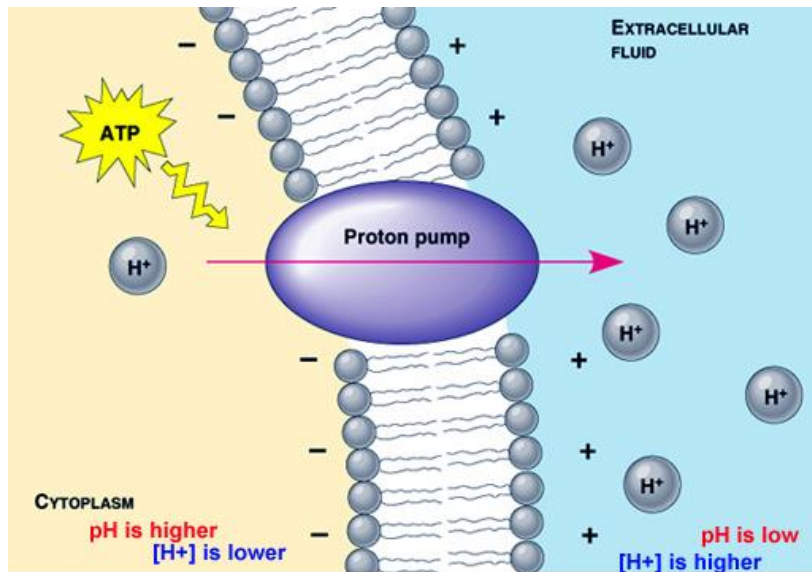
- methyl-DOPA

## – podávání enzymů

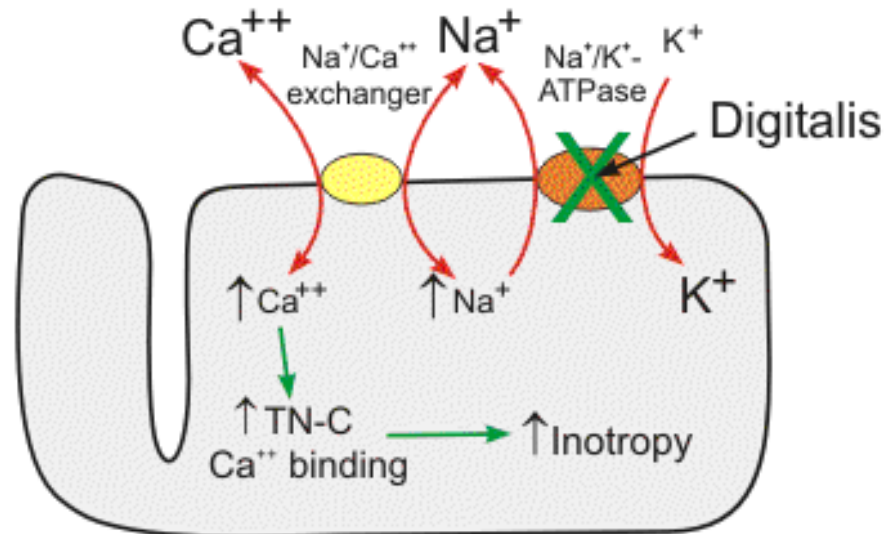
- *asparagináza*

# Transportní proteiny

- inhibicí se snižuje transport endogenních látek
  - inhibitory protonové pumpy – omeprazol
  - inhibitory  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPasy – digoxin
  - SSRI – citalopram
  - re-uptake NA – kokain



<https://sites.google.com/site/microstudysite/essays-1/proton-ion-pump>



<https://www.cvpharmacology.com/cardiostimulatory/digitalis>



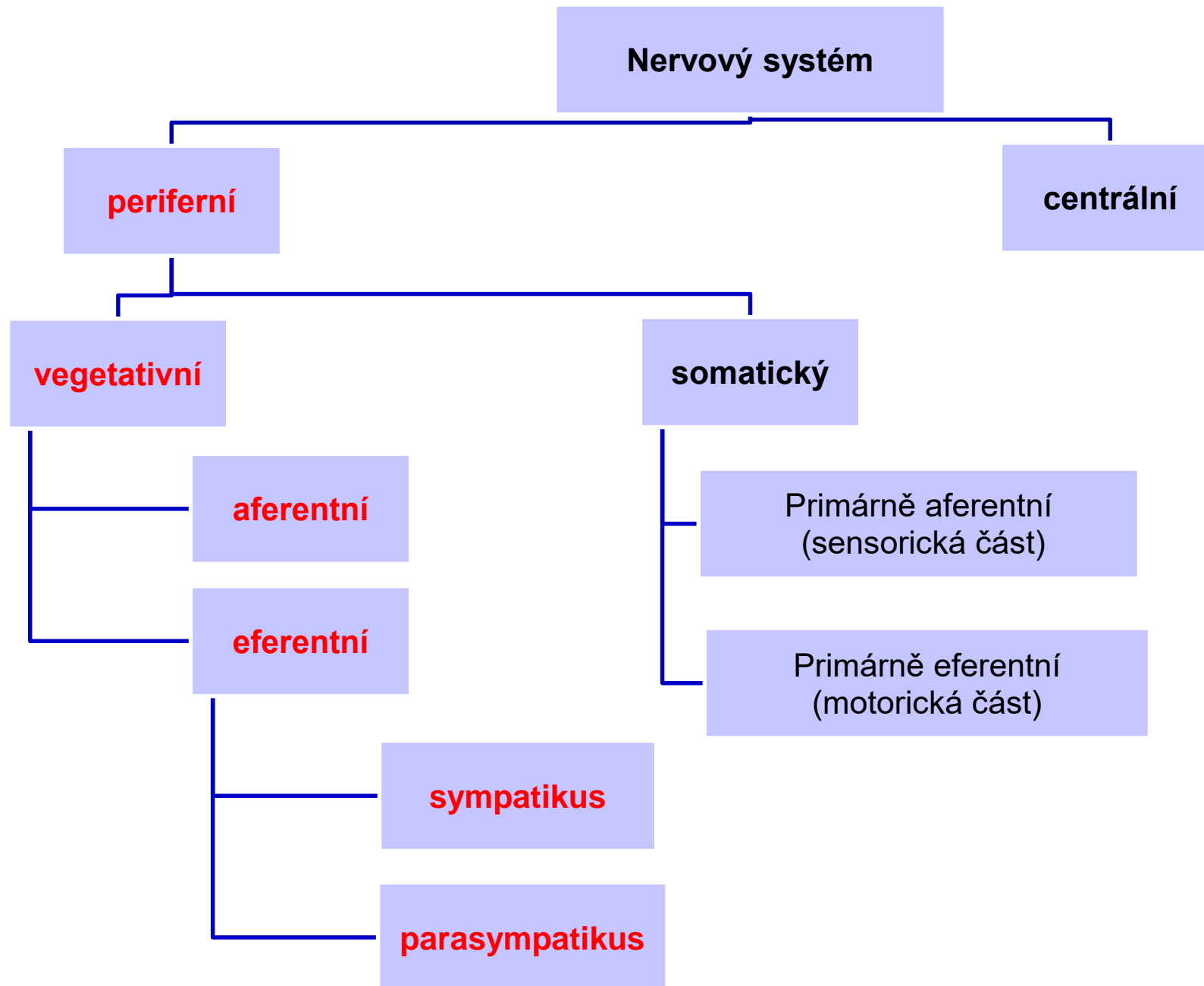


- mechanismy účinku
  - příklady nereceptorových MÚ
  - receptor, ligand, efektor, afinita, vnitřní aktivita
    - agonista, antagogista
    - typy receptorů
  - příklady specifických nereceptorových MÚ

**M U N I  
M E D**

# **Farmakologický úvod do VNS**



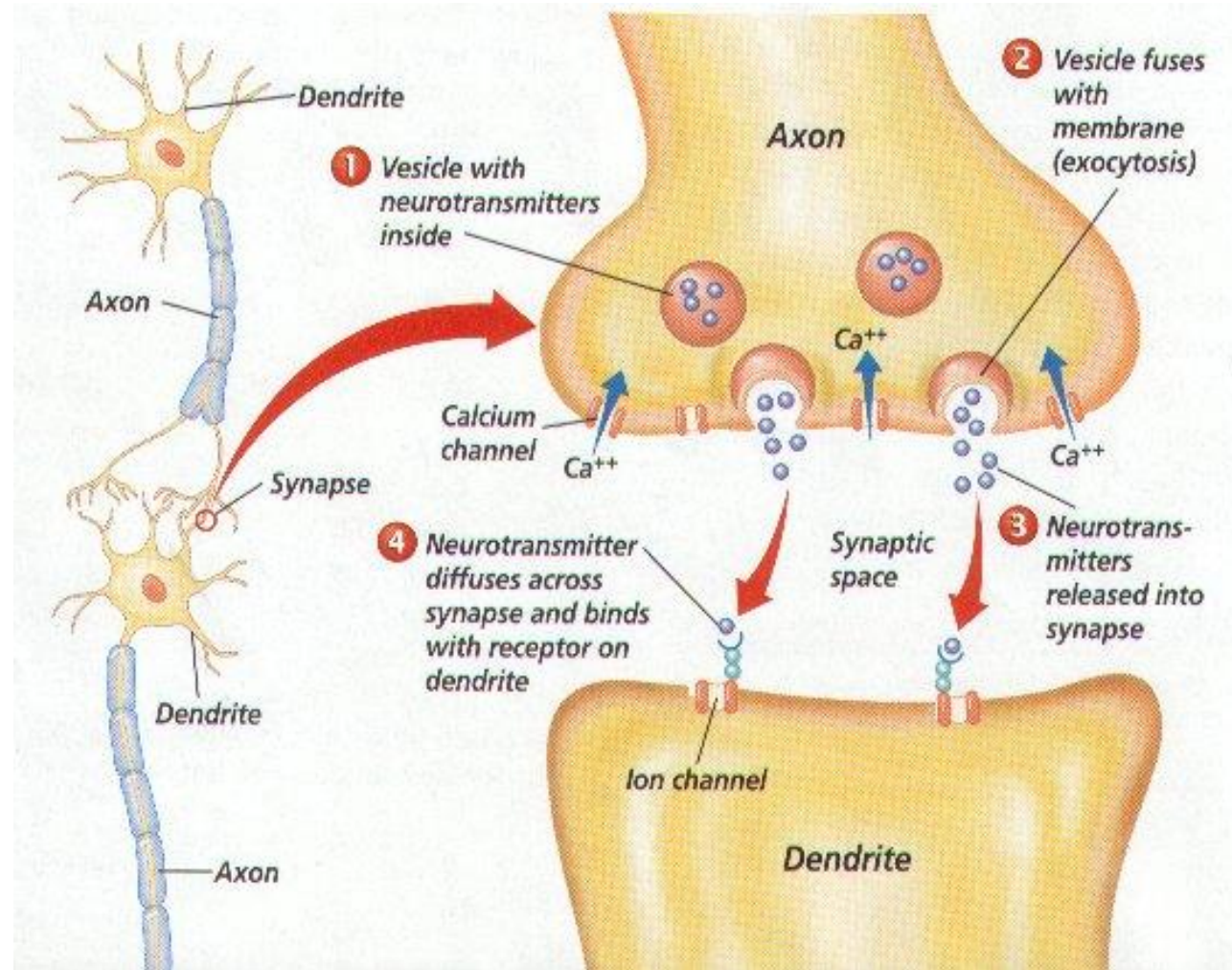




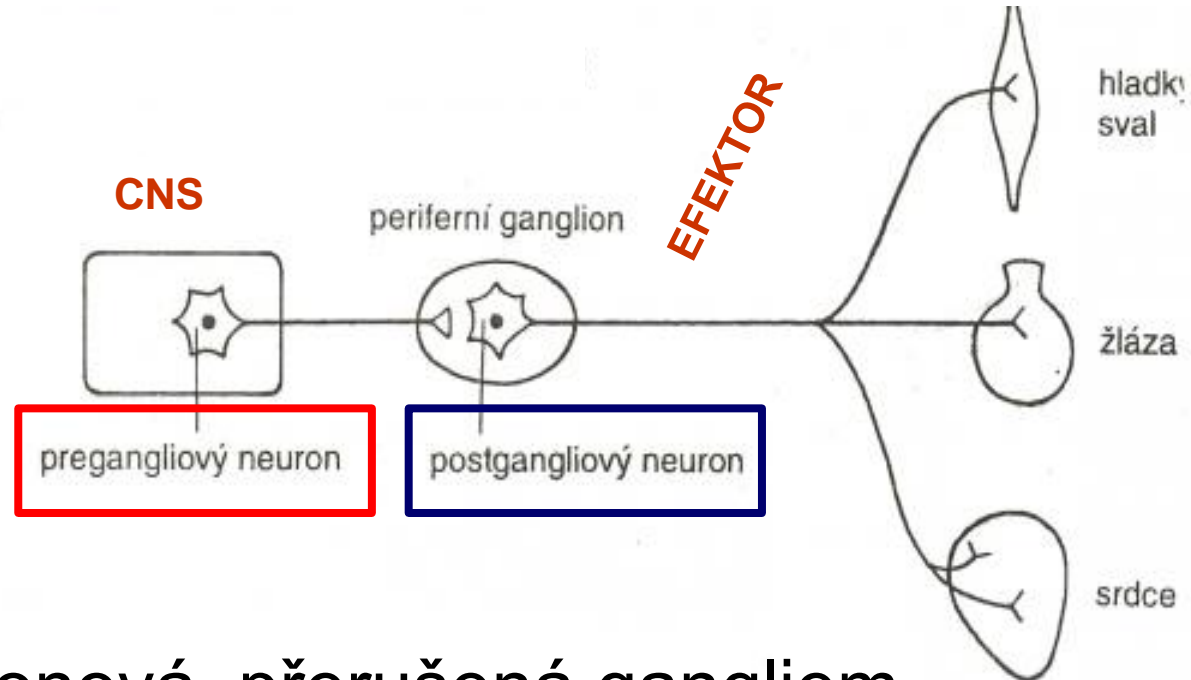
# Neurotransmission

## PROCESY:

1. syntéza NT
2. skladování
3. uvolňování
4. interakce s Rec
5. ukončení působení

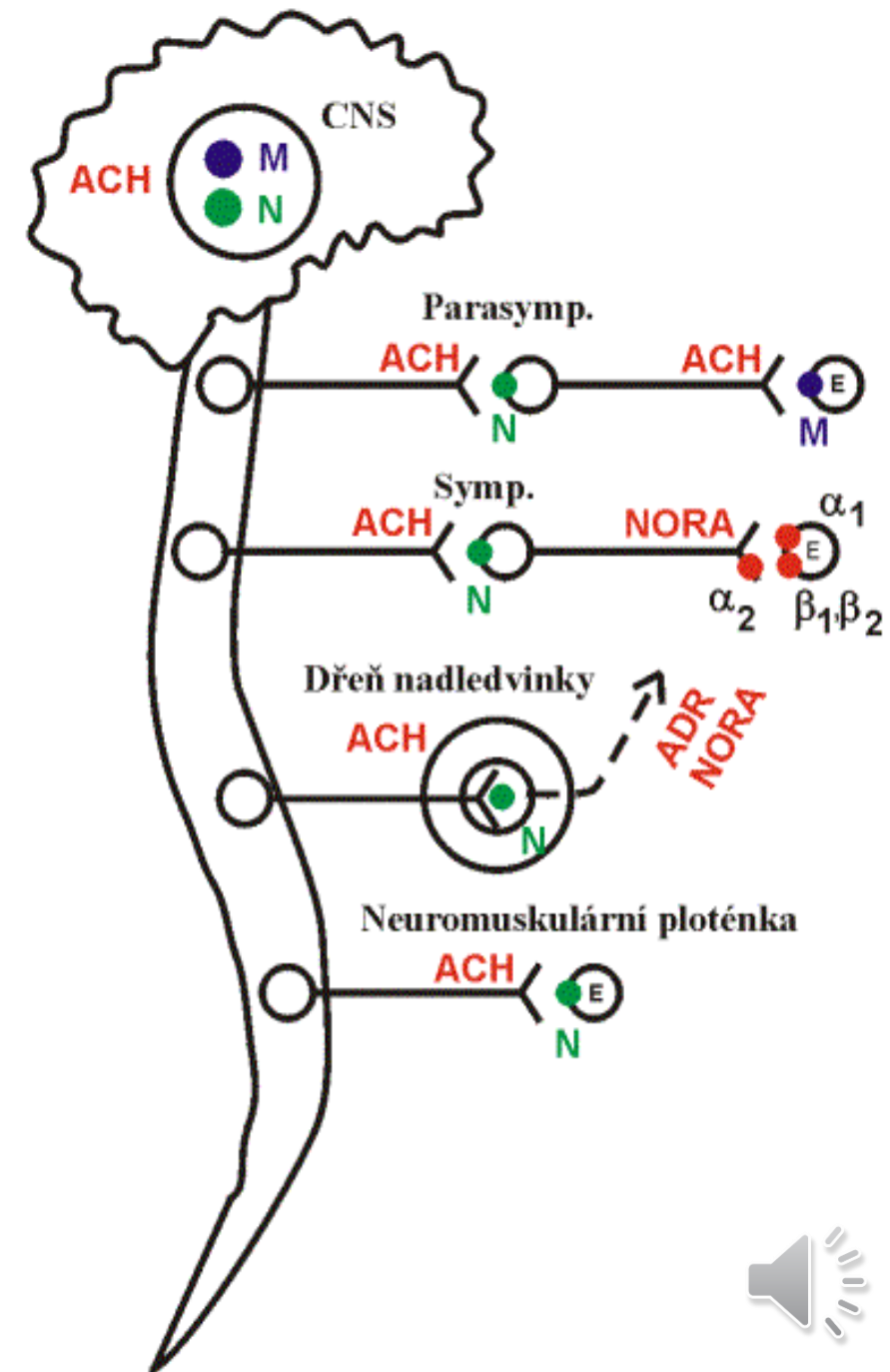
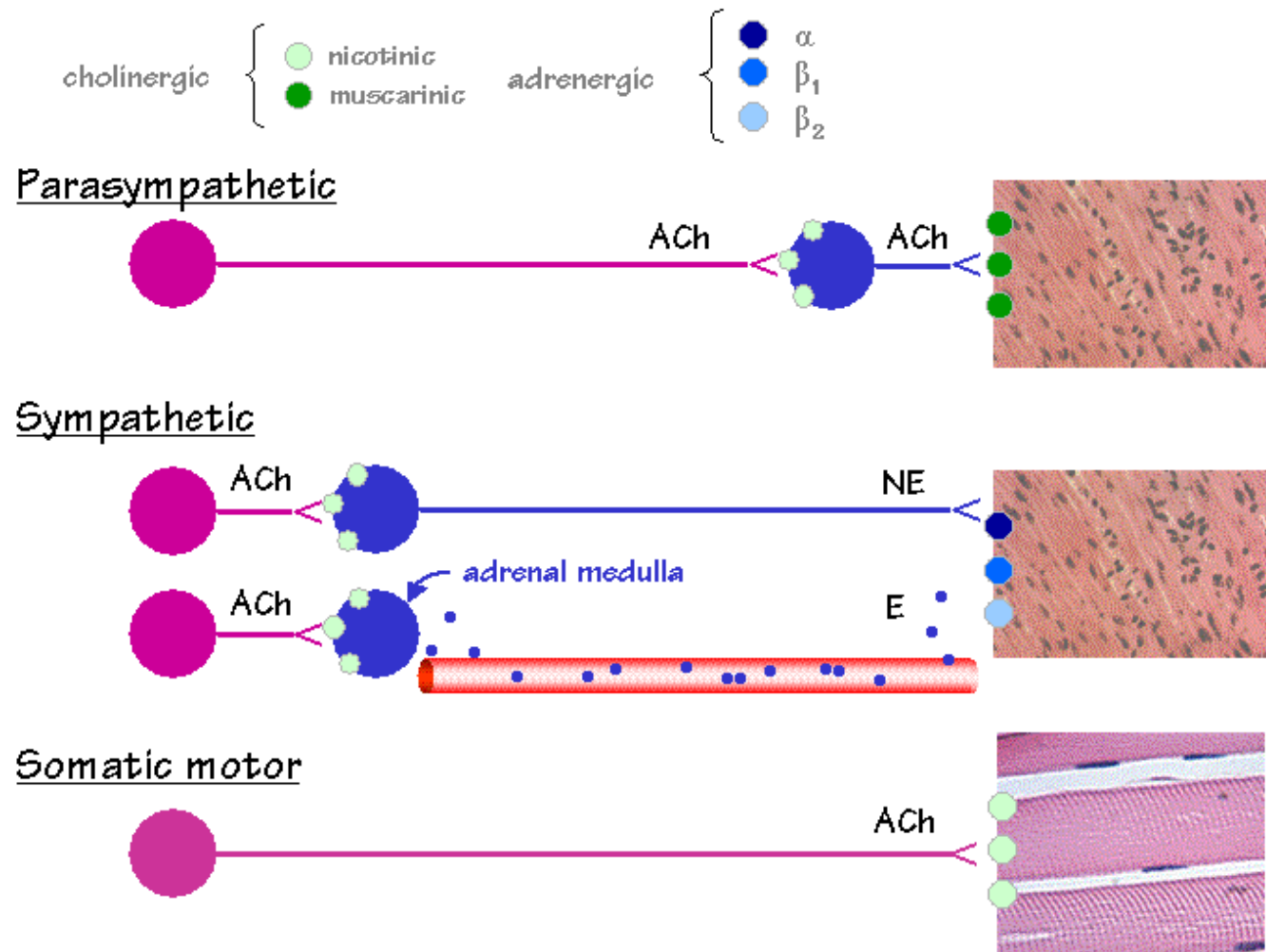


# Vegetativní nervová vlákna



- jsou dvouneronová, přerušena gangliem.
- vedou nervový vzruch z CNS (míchy) k jednotlivým orgánům.
- šíření nervového vzruchu je pomalejší

# Synaptické spojení v somatických a vegetativních nervech



# Vegetativní NS

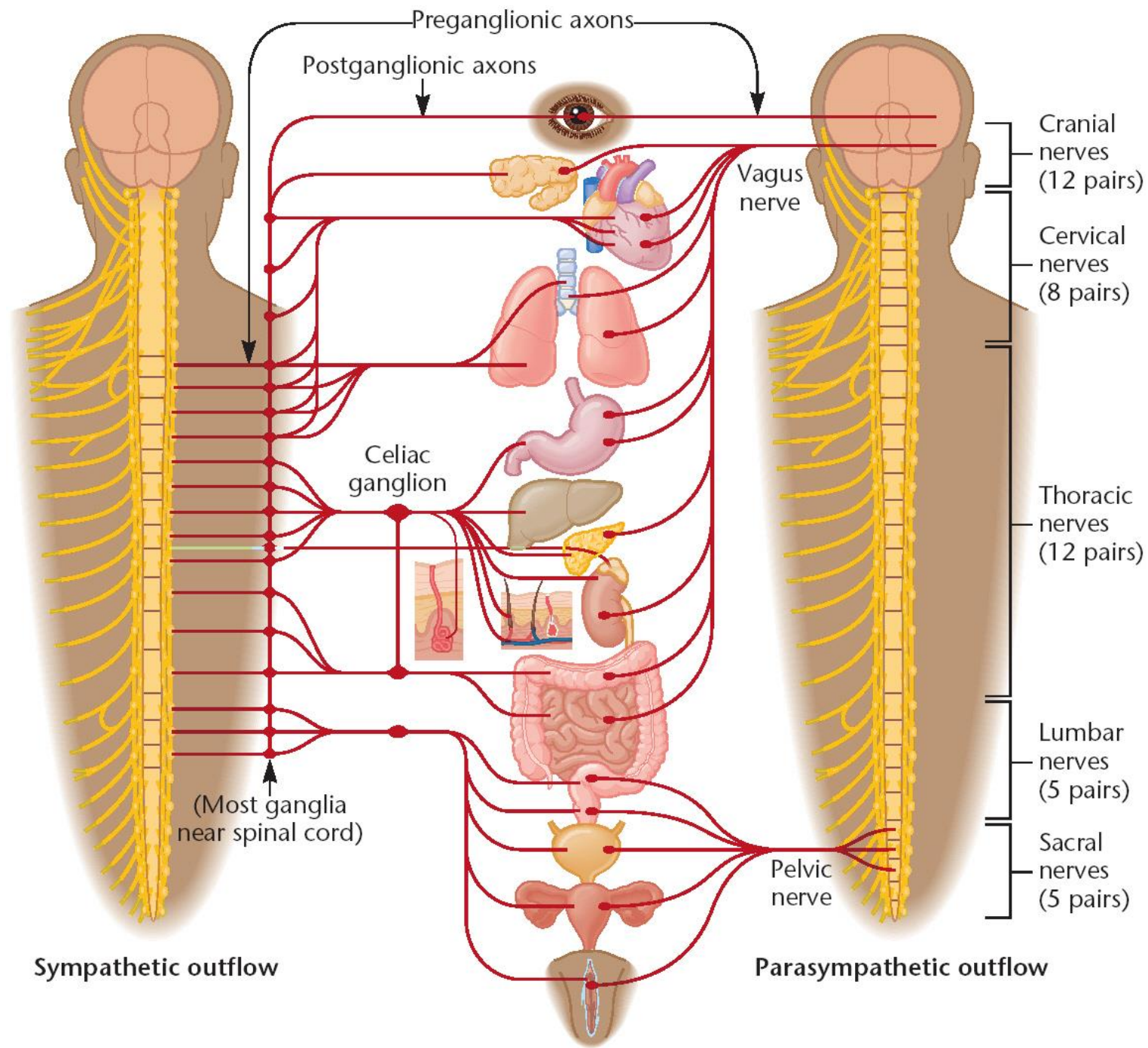
## ÚLOHA:

**udržovat homeostázu zvl. životně důležité vegetativní funkce BEZ činnosti CNS a BEZ vědomé činnosti jedince.**

- Činnost srdce, dýchání, trávení, pocení, močení, tvorba slin, regulace zornice (mióza, mydriáza) i akomodace čočky (na blízko, na dálku), pohlavní vzrušivost.
- Inervace hladkého svalstva, vnitřních orgánů, cév, žlázových buněk.

Činnost S a PS je vzájemně regulována

- heterotropní interakce (Ach x NA)
- homotropní interakce – presynapt.R (autoreceptory)



# FIGHT OR FLIGHT

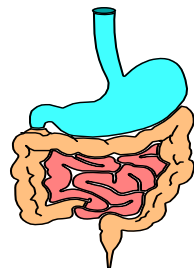
# SYMPATIKUS



## CENTRALIZACE KREVNIHO OBĚHU

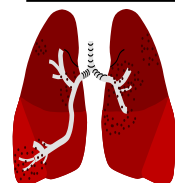
konstrikce hladkého svalstva cév na periférii a cév renálních

**Kůže:**  
Pocení,  
vzprímení  
chlupů



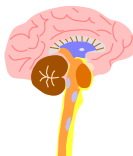
**Trávicí ústrojí:**  
↓ peristaltika  
↑ tonus svěračů  
↓ průtok krve

**Játra:**  
glykogenolýza  
uvolňování glukózy

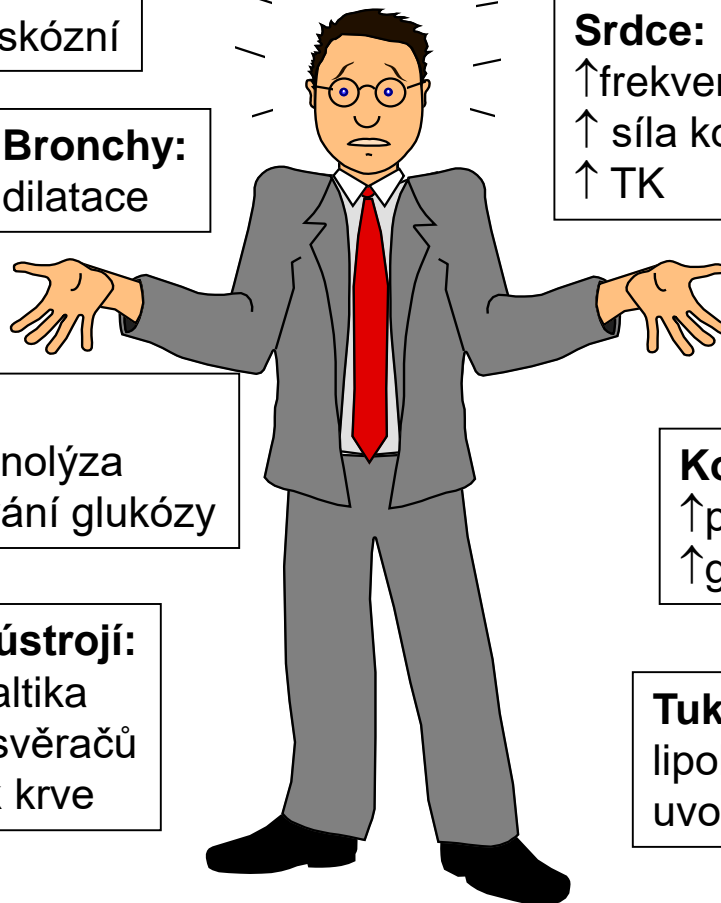


**Bronchy:**  
dilatace

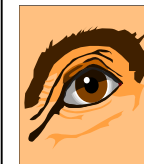
**Sliny:**  
málo, viskózní



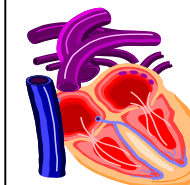
**CNS:**  
↑ aktivita  
↑ bdělost



**Oči:**  
rozšíření zornic (mydriáza)  
a akomodace na dálku



**Srdce:**  
↑ frekvence, excitabilita  
↑ síla kontrakce....  
↑ TK



**Močový měchýř:**  
↑ tonus m. sfinkter  
↓ tonus m. detrusor

**Kosterní sval:**  
↑ průtok krve  
↑ glykogenolýza

**Tuková tkáň:**  
lipolýza  
uvolňování MK

Dilatace cév  
koronárních,  
mozkových,  
plicních a cév v  
kosterních svalech

Krví přednostně zásobováno: srdce, mozek, játra, plíce  
Minimum krve: periférie, GIT, ledviny



# Adrenergní receptory

Označení receptoru	Typická lokalizace	Způsob přenosu signálu po vazbě ligandu
<b>Alfa<sub>1</sub></b>	Hladké svaly	Tvorba IP3 a DAG, ↑ intracelulárního Ca
<b>Alfa<sub>2</sub></b>	Presynaptická adrenergní zakončení, trombocyty, lipocyty, hladké svaly.	Inhibice adenylylcyklázy, ↓ koncentrace cAMP.
<b>Beta<sub>1</sub></b>	Postsynaptické efektorové buňky, zvláště v srdci; lipocyty, mozek, presynaptická adrenergní zakončení, juxtaglomerulární buňky v ledvinách.	Stimul. adenylylcyklázy, ↑ koncentrace cAMP
<b>Beta<sub>2</sub></b>	Postsynaptické efektorové buňky, zvláště hladké svaly, plíce	-----    -----
<b>Beta<sub>3</sub></b>	Postsynaptické efektorové buňky, zvláště lipocyty.	-----    -----

# Léčiva ovlivňující **sympatikus**



## **Sympato**mimetika **přímá**

aktivace adrenergních receptorů ( $\alpha$ ,  $\beta$ )  
(selektivní, neselektivní )

## **Sympato**mimetika **nepřímá**

- zásah do metabolismu neuromediátorů s cílem delšího setrvání neuromediátoru v synaptické štěrbině
- ovlivnění MAO, COMT nebo re-uptaku, stimulace vyplavování neuromediátoru z vezikul



## **Sympato**lytika **přímá**

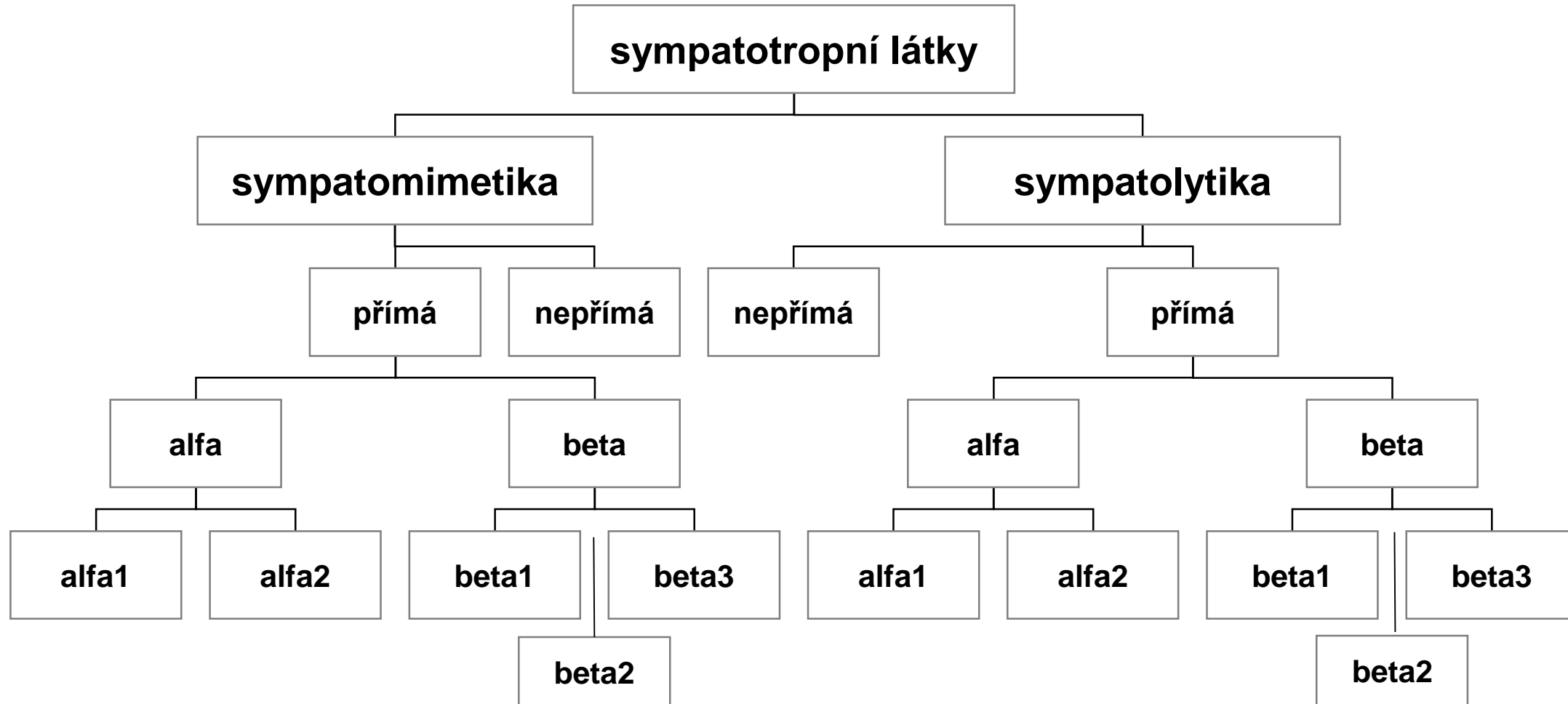
inhibice/blokáda adrenergních receptorů  
(selektivní, neselektivní SL, s ISA a bez ISA...)

## **Sympato**lytika **nepřímá**

- zásah do metabolismu s cílem snížit množství neuromediátoru v synaptické štěrbině nebo urychlit jeho odbourávání
- falešné prekurzory, blokáda vezikul



# Sympatotropní látky



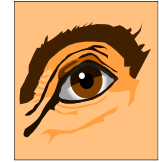
# PARASYMPATIKUS

## Relax po jídle

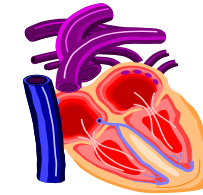


**Sliny:**  
mnoho, tekuté

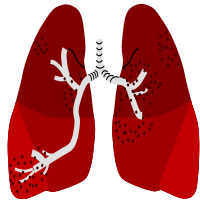
**Oči:**  
Mióza a akomodace do blízka



**Srdce:**  
↓frekvence  
↓TK

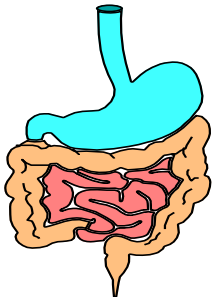


**Močový měchýř:**  
↓tonus m.sfincter  
↑tonus m. detrusor



**Bronchy:**  
konstrikce  
↑sekrece

- serózní sekrece slinných žláz,
- sekrece žláz slzných a nosohltanových a
- Sekrece žláz v bronších



**Trávicí ústrojí:**  
↑peristaltika  
↑sekrece trávn. šťáv  
↓tonus svěračů



**Tvorba zásob**

**Některé orgánové soustavy preferenčně inervovány sympatikem, jiné parasympatikem.**



# Muskarinové a nikotinové R (cholinergní R)

Receptor	Lokalizace	G protein	Děje aktivované stimulací R (postreceptorové)
<b>M<sub>1</sub></b>	Nervy, žaludek	+	↑IP <sub>3</sub> , kaskáda DAG
<b>M<sub>2</sub></b>	Srdce, nervy, hladké svaly	+	↓ tvorby cAMP
<b>M<sub>3</sub></b>	Žlázy, hladké svaly	+	↑IP <sub>3</sub> , kaskáda DAG
<b>M<sub>4</sub></b>	CNS?	+	↓ tvorby cAMP
<b>M<sub>5</sub></b>	CNS?	+	↑IP <sub>3</sub> , kaskáda DAG
<b>N<sub>M</sub></b>	Nervosvalová ploténka	-	Otevření Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> kanálu a depolarizace
<b>N<sub>N</sub></b>	Receptory v gangliích	-	Otevření Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> kanálu a depolarizace

# Léčiva ovlivňující **parasympatikus**

+

**Parasympat****mimetika** **přímá**  
aktivace muskarinových receptorů

**Parasympat****mimetika** **nepřímá**  
zásah do metabolismu neuromediátorů  
s cílem delšího setrvání neuromediátoru  
v synaptické štěrbině.

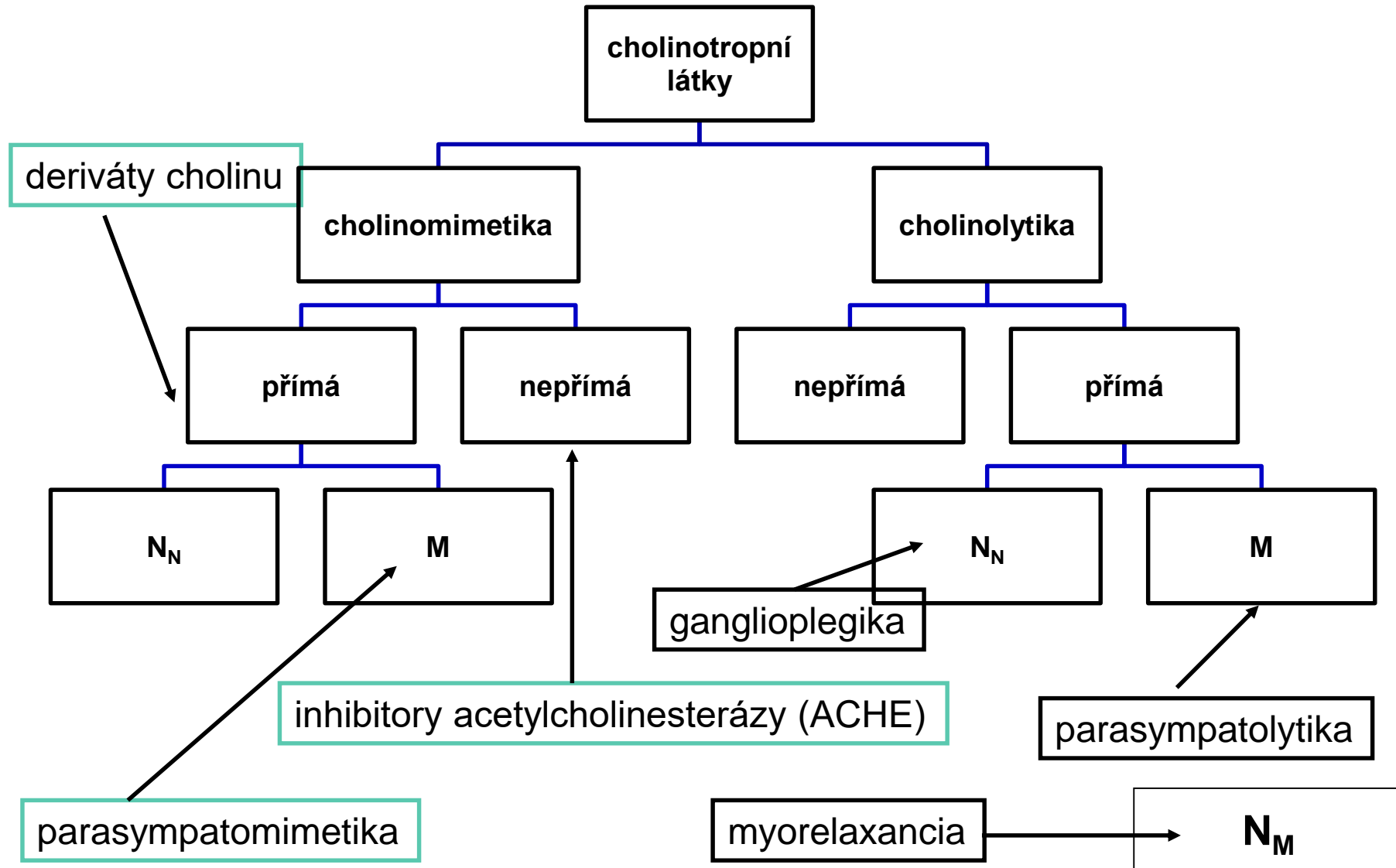
**Acetylcholinesteráza**

-

**Parasympat****lytika** **přímá**  
inhibice/blokáda muskarinových receptorů

**Parasympat****lytika** **nepřímá**

# Cholinotropní látky



## Sympatomimetika přímá

adrenalin  
noradrenalin  
dobutamin  
xylometazolin  
salbutamol

## Sympatomimetika nepřímá

amfetamin  
efedrin

## Sympatolytika přímá

doxazosin  
propranolol

## Sympatolytika nepřímá

metyldopa (falešný prekurzor)

## Parasympatomimetika přímá

acetylcholin  
pilocarpin

## Parasympatomimetika nepřímá

neostigmin

## Parasympatolytika přímá

atropin  
ipratropium  
butylskopolamin } Neurotropní/anticholinergní  
fenpiverin } spasmolytika



- Sympatikus
  - Adrenergní receptory
    - MÚ léčiv
- Parasympatikus
  - Cholinergní receptory
    - MÚ léčiv