2. cvičení

Farmakodynamika.
Úvod do farmakologie VNS.

Opakování z přednášky

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. Jaký je rozdíl mezi léčivou a pomocnou látkou?
6. Co je to léková forma? Proč používáme lékové formy?
7. Co je to léčivý přípravek? Jaké znáte druhy léčivých přípravků? (IPLP, HVLP)
8. Jaký je rozdíl mezi léčivým přípravkem a lékem? Kolik léčivých látek obsahuje léčivý přípravek?
9. Rozhodněte jaký druh informace je obsažen v textu:

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®)

Samostatná práce – názvy léčiv

chemický	generický	INN	lékopisný	obchodní
(2RS)-2-[4-(2-methylpropyl)fenyl]propanová kyselina	ibuprofen	ibuprofen	ibuprofenum	Ibalgin
(1S,2S,3R,4S,7R,9S,10S,12R,15S)-4,12-diacetoxy-15-{[(2R,3S)-3-(benzoylamino)-3-fenyl-2-hydroxypropanoyl]oxy}-1,9-dihydroxy-10,14,17,17-tetramethyl-11-oxo-6-oxatetracyklo[11.3.1.$0^{3,10}$.$0^{4,7}$]heptadec-13-en-2-yl-benzoát	paklitaxel	paclitaxel	paclitaxelum	Abraxane
H-Phe-Val-Asn-Gln-His-Leu-Cys-Gly-Ser-His-Leu-Val-Glu-Ala-Leu-Tyr-Leu-Val-Cys-Gly-Glu-Arg-Gly-Phe-Phe-Tyr-Thr-Lys-Pro-Thr-OH.H-Gly-Ile-Val-Glu-Gln-Cys-Cys-Thr-Ser-Ile-Cys-Ser-Leu-Tyr-Gln-Leu-Glu-Asn-Tyr-Cys-Asn-OH	lispro inzulin	insulin lispro	insulinum lisprum	Humalog
odná sůl sulfatovaného glykosaminoglykanu	heparin	heparin	heparinum natricum	Heparin léčiva
3β-[(O-2,6-dideoxy-β-D-ribo-hexapyranosyl-(1→4)-0-2,6-dideoxy-β-D-ribo-hexapyranosyl-(1→4)-2,6-dideoxy-β-D-ribo-hexapyranosyl)oxy]-12β,14-dihydroxy-5β,14β-kard-20(22)-enolid	digoxin	digoxinum	digoxinum	DIGOXIN 0,125 LÉČIVA

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, cisplatina..)

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

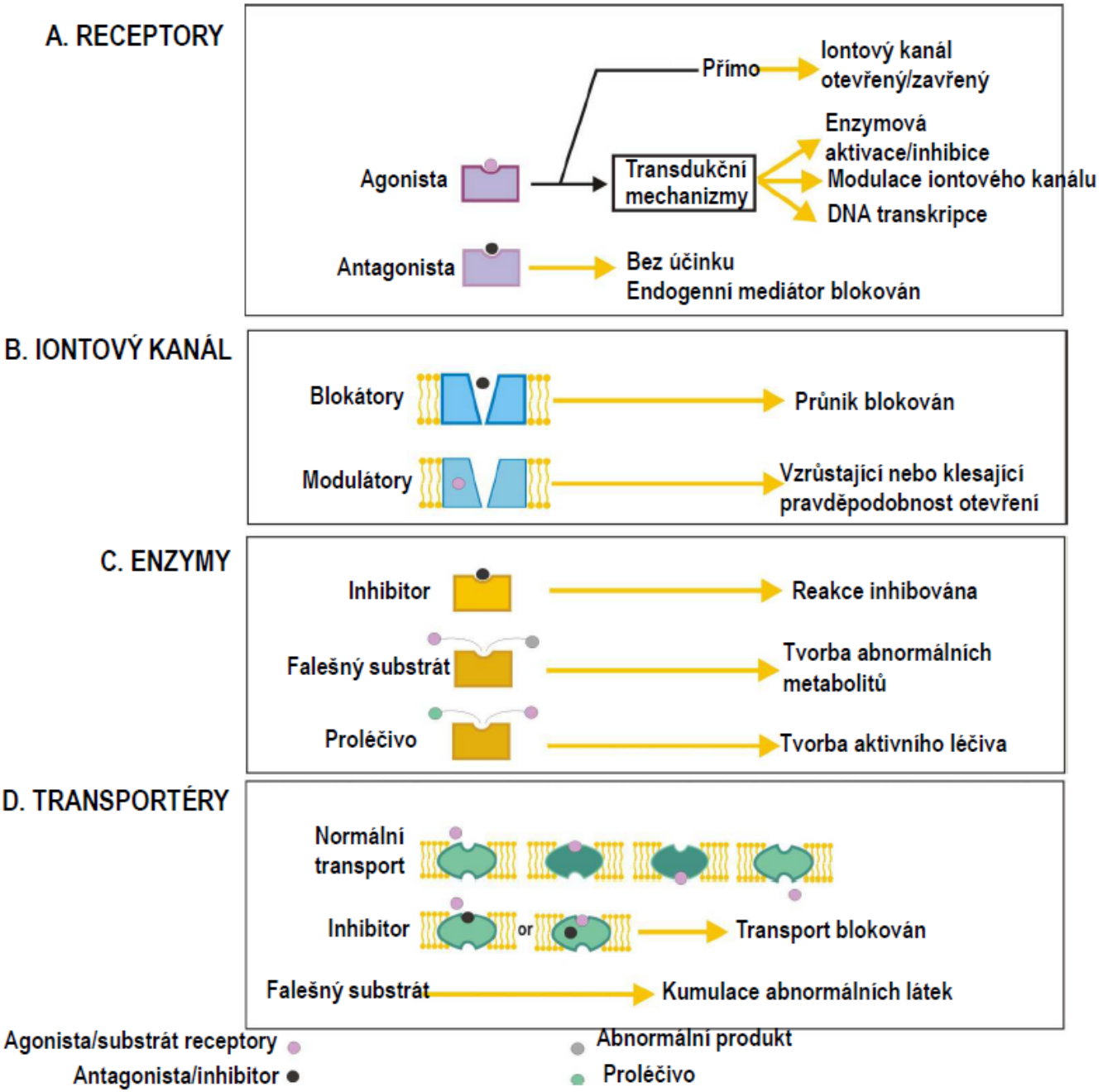
Typy terapie

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

Farmakodynamika

Opakování z přednášky

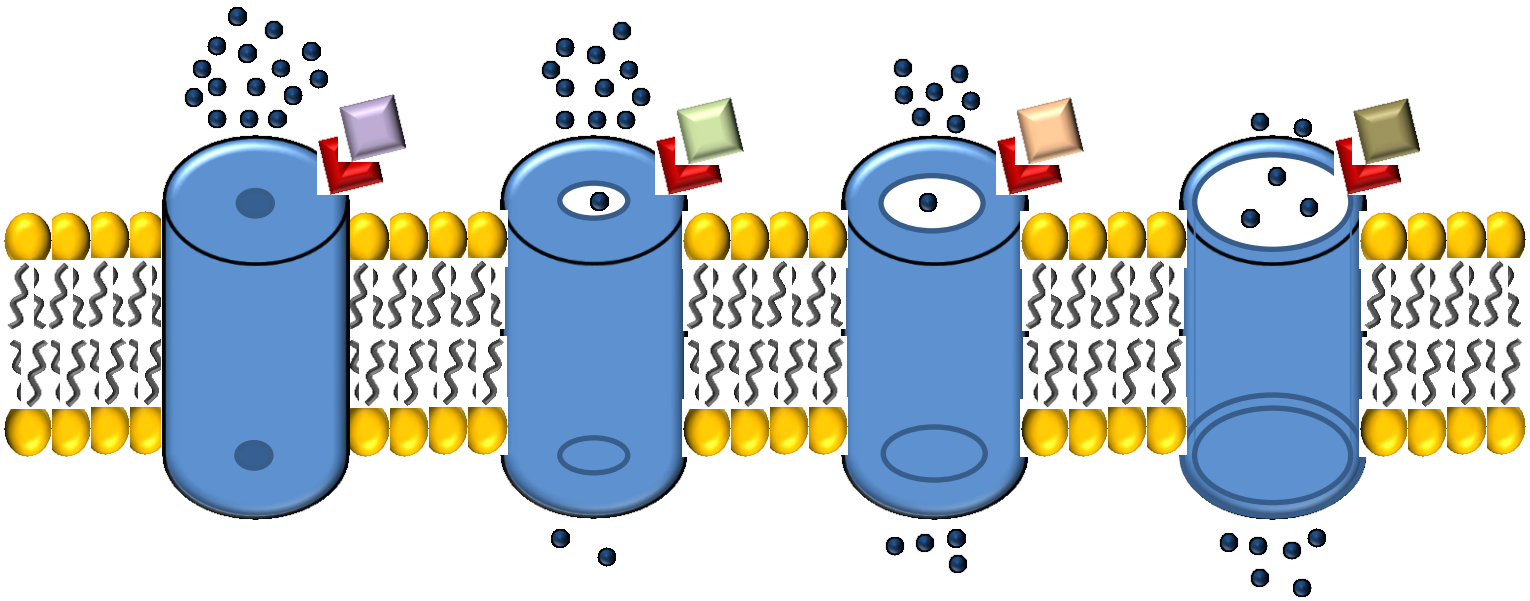
1. Jaký je rozdíl mezi specifickým a nespecifickým mechanismem účinku?
2. Uveďte příklad nespecifického mechanismu účinku.
3. Jak dále dělíme specifické mechanismy účinku?

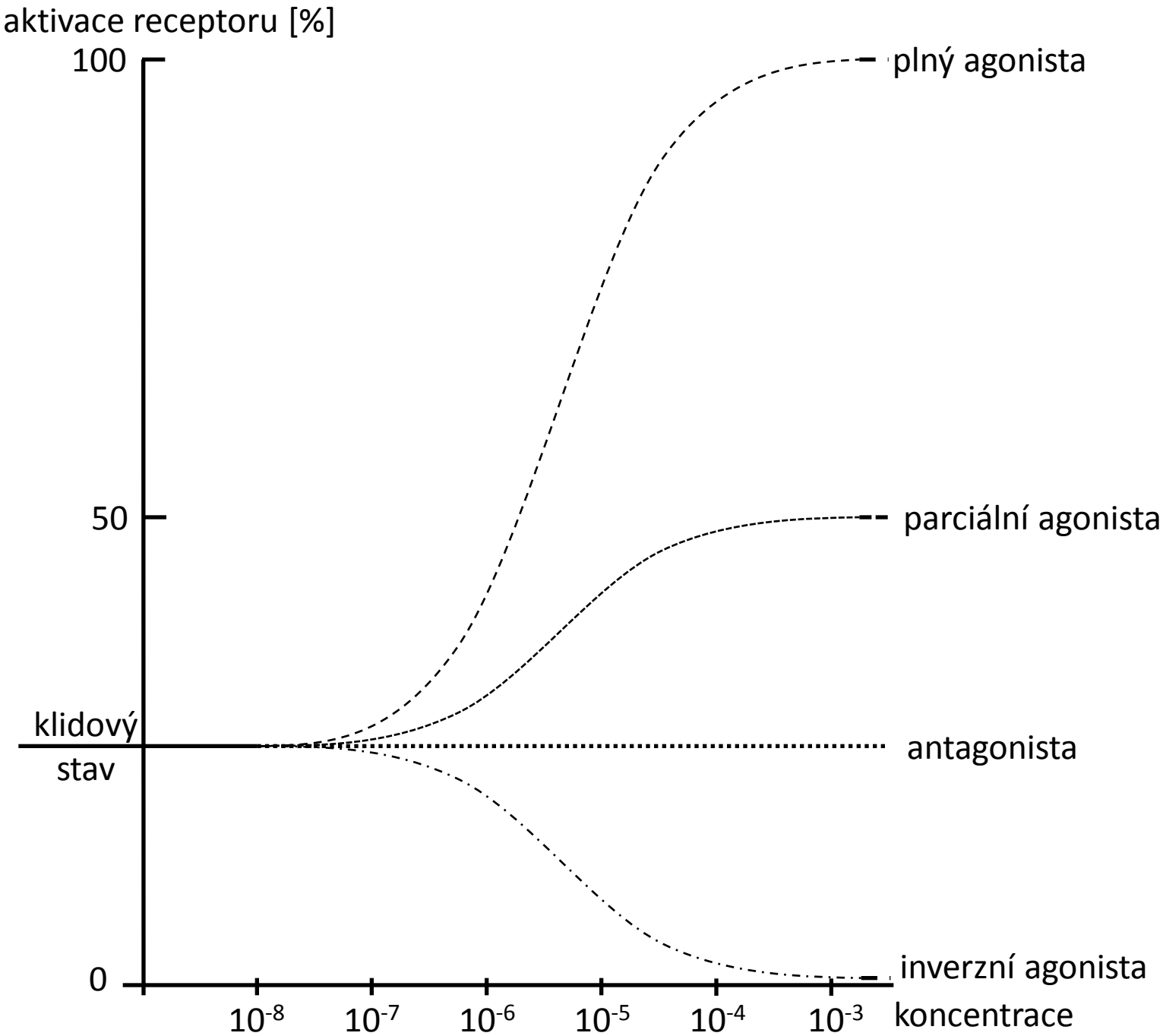

A. RECEPTORY
Přímo
Iontový kanál otevřený/zavřený
Enzymová aktivace/inhibice
Agonista
Transdukční mechanizmy
Modulace iontového kanálu
DNA transkripce
Antagonista
Bez účinku
Endogenní mediátor blokován
B. IONTOVÝ KANÁL
Blokátory
Průnik blokován
Modulátory
Vzrůstající nebo klesající pravděpodobnost otevření
C. ENZYMY
Inhibitor
Reakce inhibována
Falešný substrát
Tvorba abnormálních metabolitů
Proléčivo
Tvorba aktivního léčiva
D. TRANSPORTÉRY
Normální transport
Inhibitor
or
Transport blokován
Falešný substrát
Kumulace abnormálních látek
Agonista/substrát receptory
Antagonista/inhibitor
Abnormální produkt
Proléčivo

Opakování z přednášky

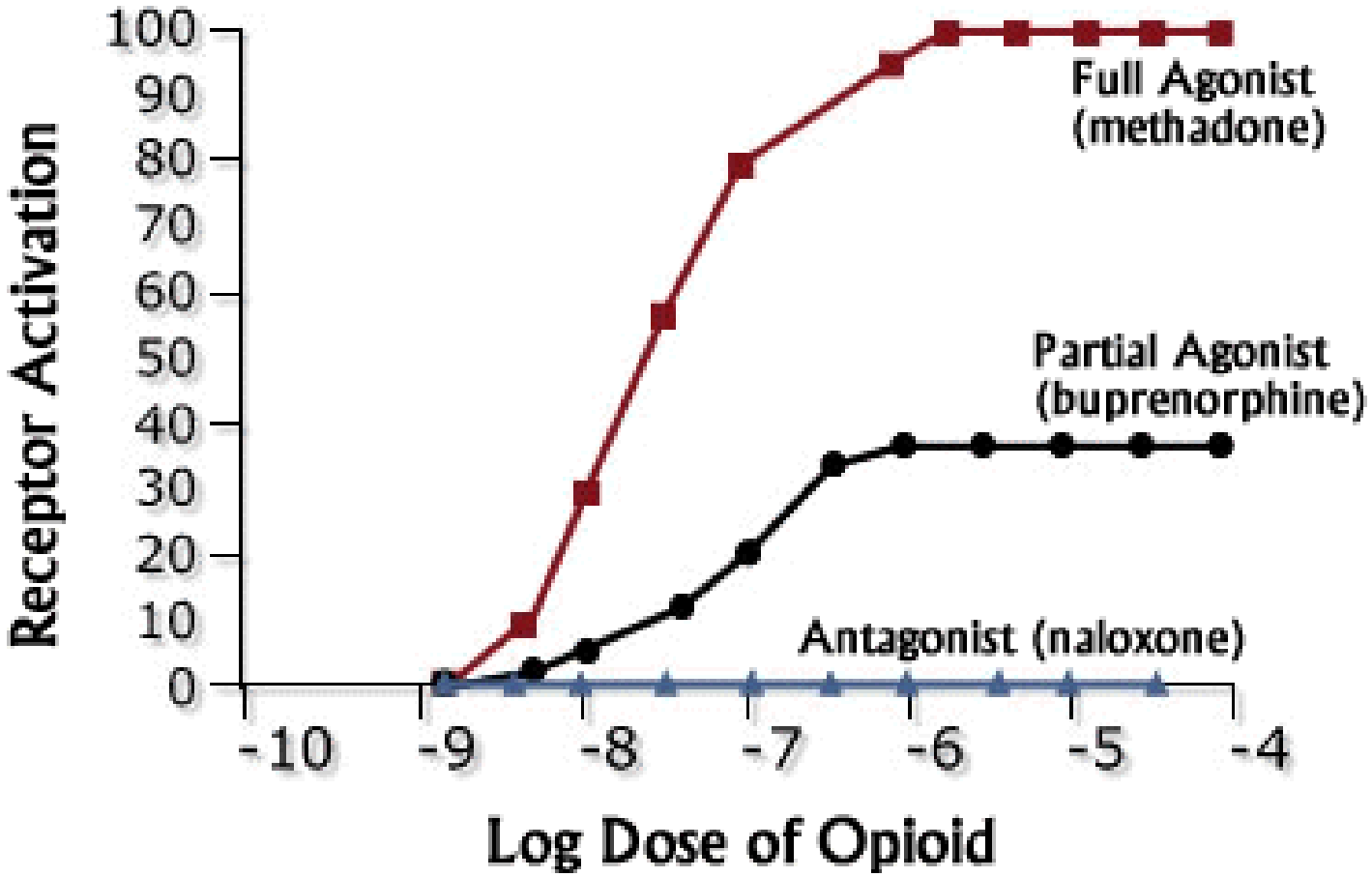
1. Jaký je rozdíl mezi specifickým a nespecifickým mechanismem účinku?
2. Uveďte příklad nespecifického mechanismu účinku.
3. Jak dále dělíme specifické mechanismy účinku?
4. Jaký je příklad nereceptorového specifického mechanismu účinku?
5. Vysvětlete pojmy afinita a vnitřní aktivita. Rozdělte typy ligandů receptorů podle jejich vnitřní aktivity.

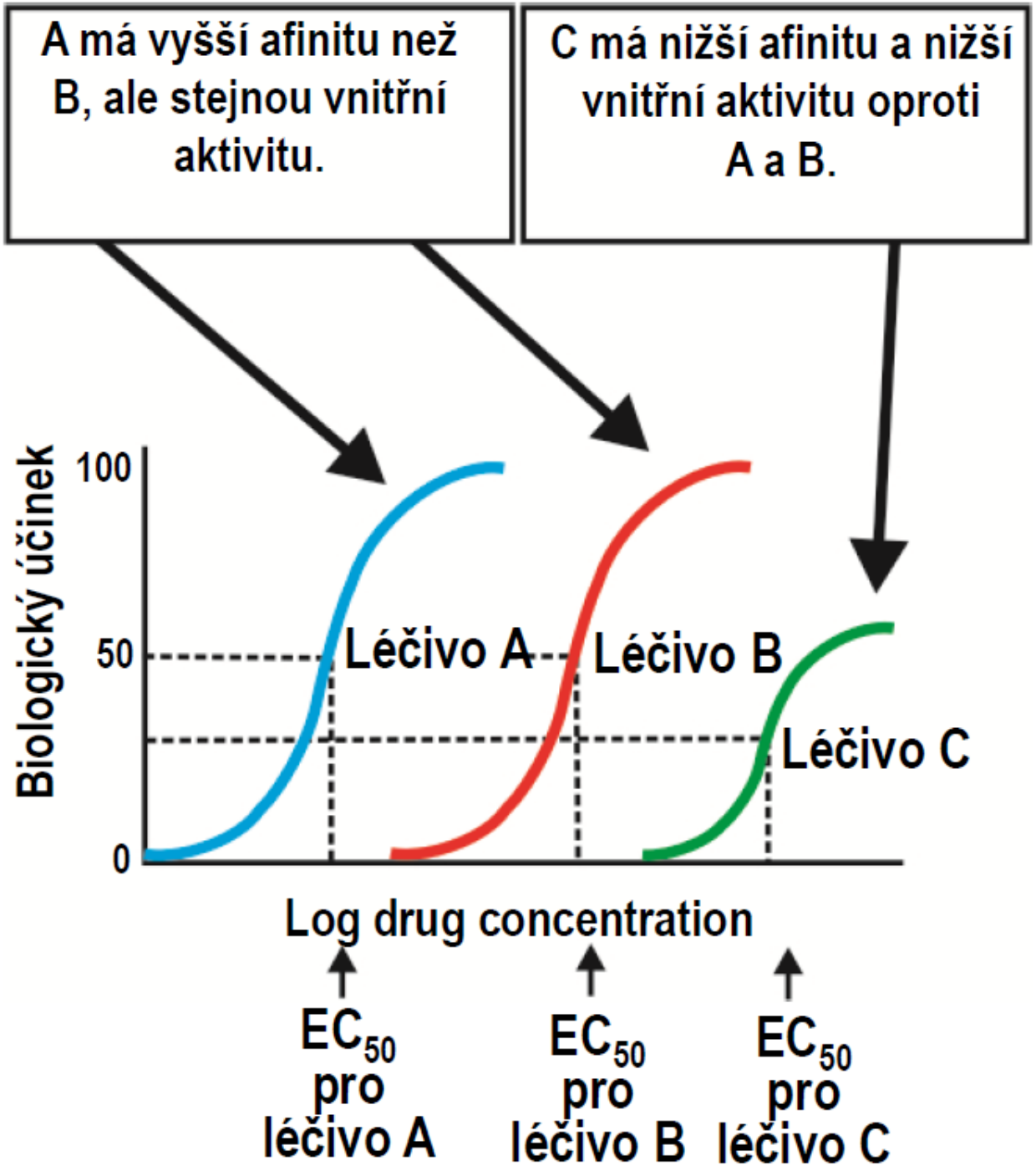
Klasifikace ligandů




aktivace receptoru [%]
100
50
klidový
stav
0
plný agonista
parciální agonista
antagonista
inverzní agonista
10^{-8}
10^{-7}
10^{-6}
10^{-5}
10^{-4}
10^{-3}
koncentrace

Receptor Activation:
Full Agonist, Partial Agonist, Antagonist




A má vyšší afinitu než B, ale stejnou vnitřní aktivitu.
C má nižší afinitu a nižší vnitřní aktivitu oproti A a B.
Biologický účinek
100
50
0
Léčivo A
Léčivo B
Léčivo C
Log drug concentration
EC50 pro léčivo A
EC50 pro léčivo B
EC50 pro léčivo C

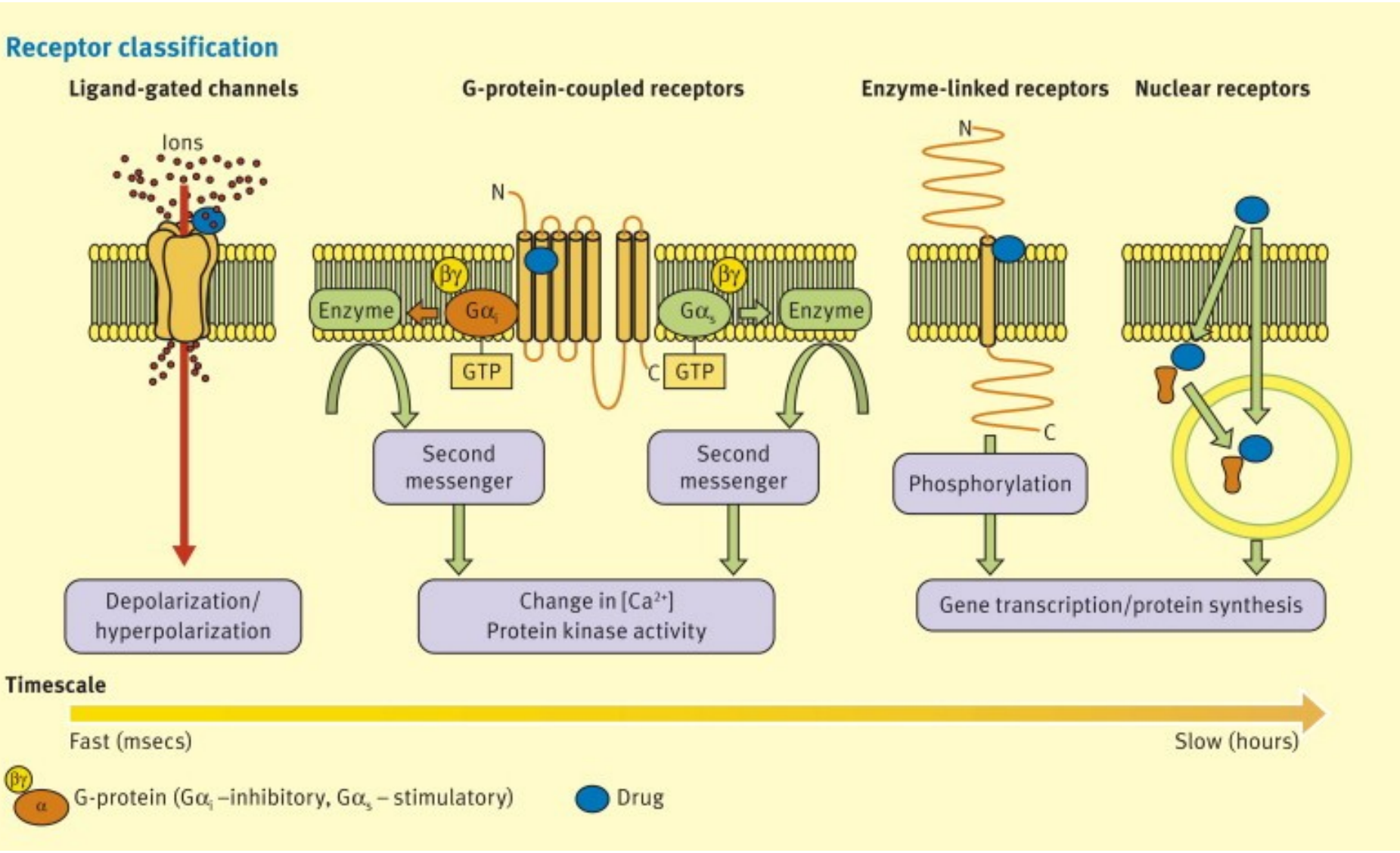
Opakování z přednášky

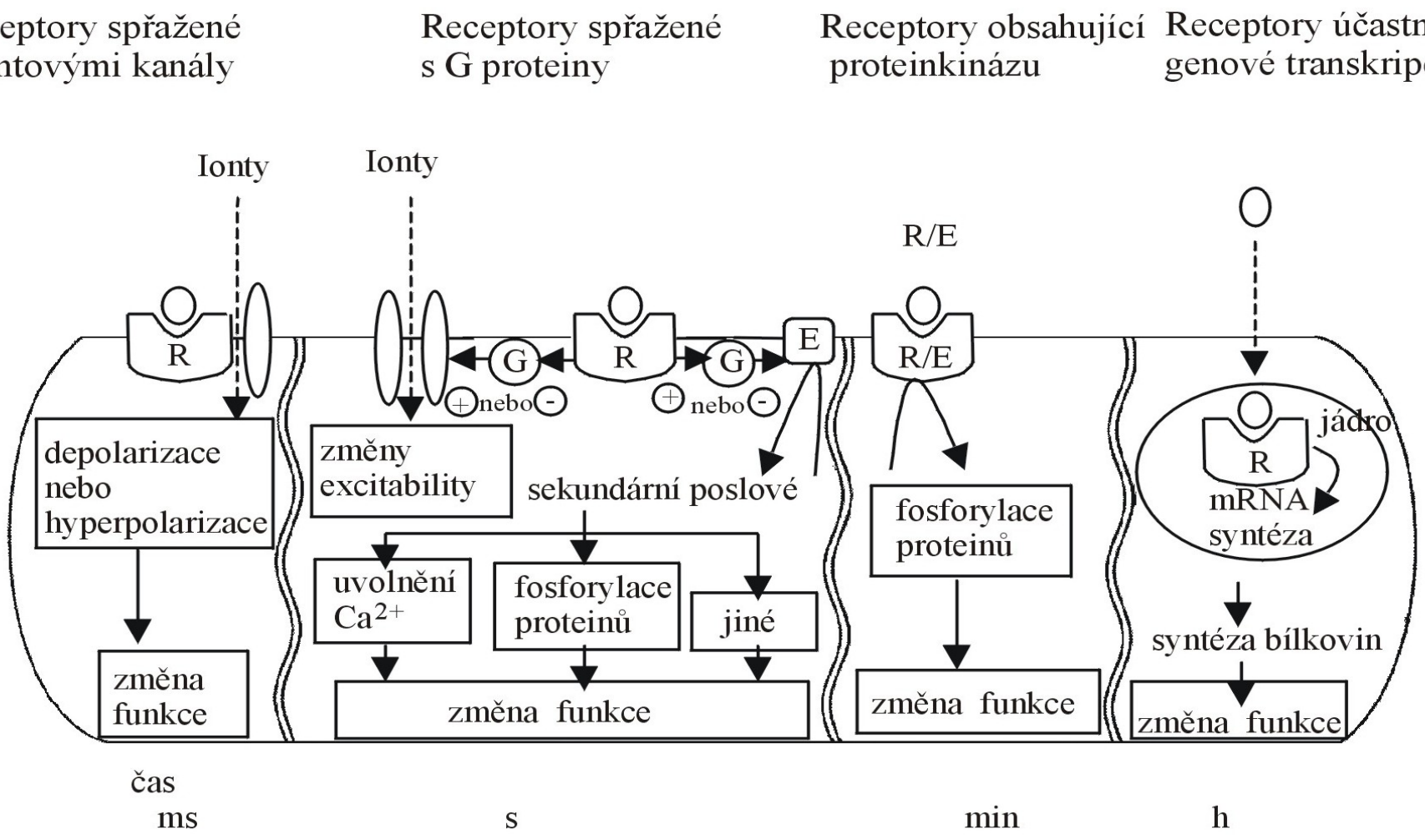
1. Jaký je rozdíl mezi specifickým a nespecifickým mechanismem účinku?
2. Uveďte příklad nespecifického mechanismu účinku.
3. Jak dále dělíme specifické mechanismy účinku?
4. Jaký je příklad nereceptorového specifického mechanismu účinku?
5. Vysvětlete pojmy afinita a vnitřní aktivita. Rozdělte typy ligandů receptorů podle jejich vnitřní aktivity.
6. Jaké znáte typy antagonismu?
7. Co je to synergismus léčiv?

Klasifikace receptorů

1. Jaké typy receptorů znáte?
2. Znáte i nějaké příklady látek, které se na ně vážou?

Klasifikace receptorů

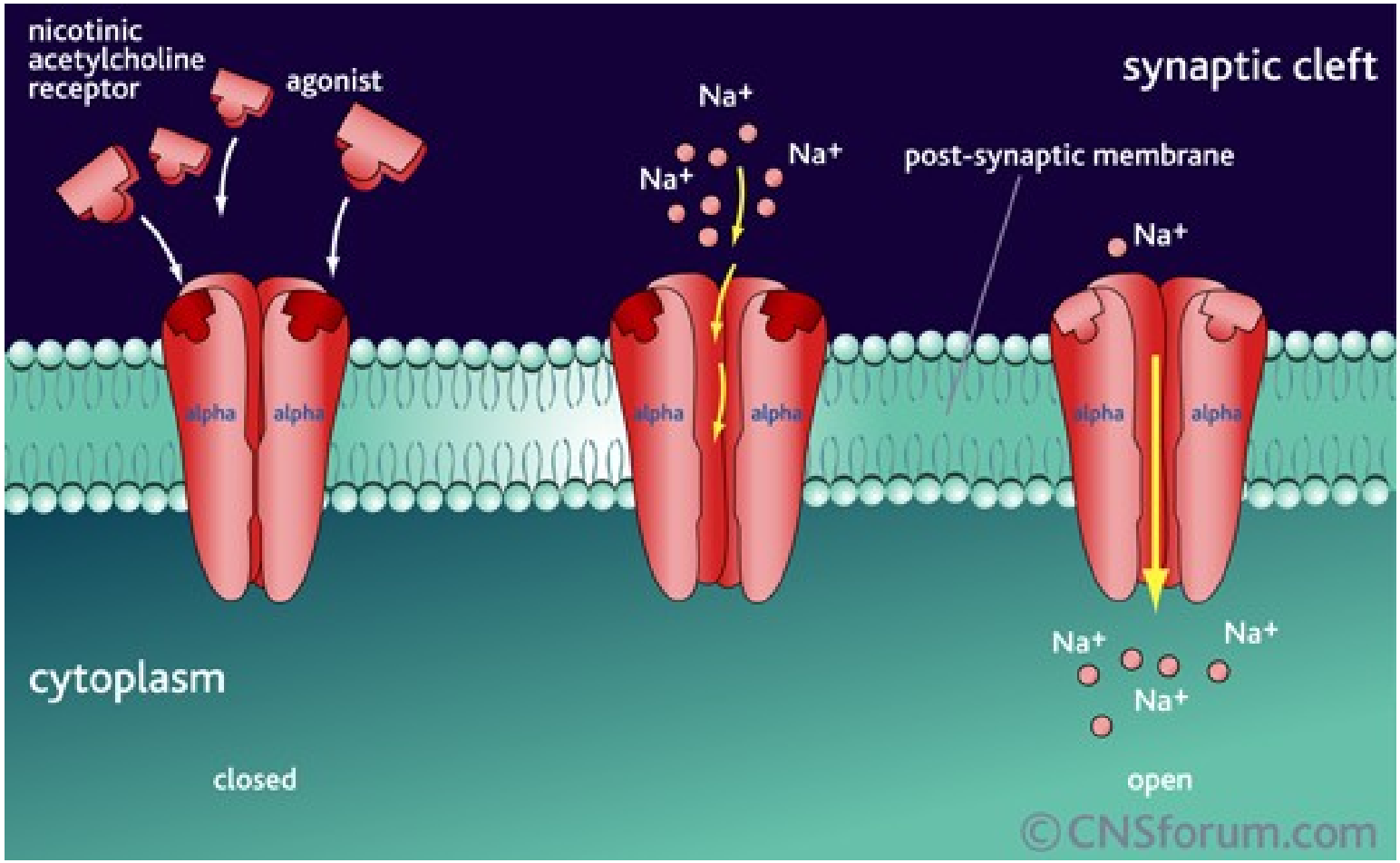



Receptory spřažené s iontovými kanály
Receptory spřažené s G proteiny
Receptory obsahující proteinkinázu
Receptory účastnící se genové transkripce
Ionty
Ionty
R/E
R
G
R
G
E
R/E
nebo
nebo
jádro
R
mRNA syntéza
depolarizace nebo hyperpolarizace
změny excitability
sekundární poslové
fosforylace proteinů
uvolnění Ca2+
fosforylace proteinů
jiné
syntéza bílkovin
změna funkce
změna funkce
změna funkce
změna funkce
čas
ms
s
min
h

4 hlavní typy receptorů

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

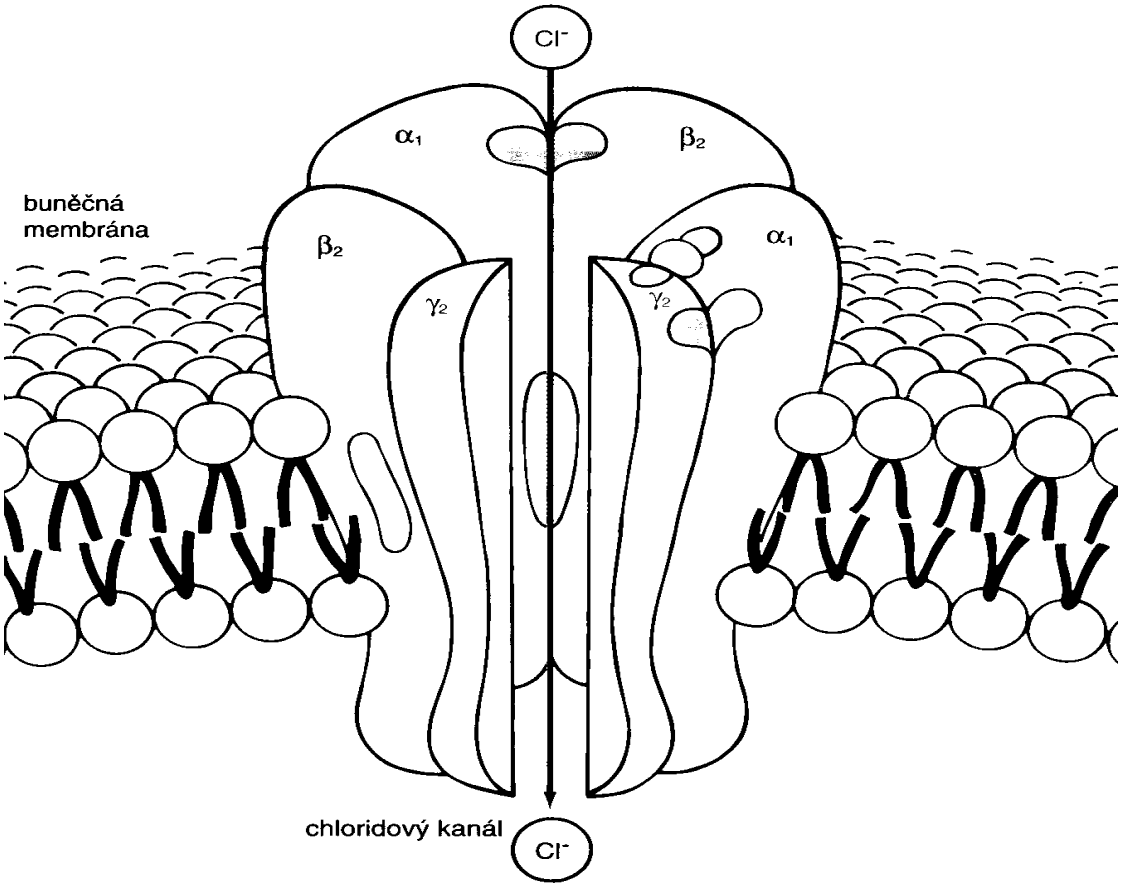
Nikotinový receptor



Katzung BG, 2001

$GABA_A$ receptor

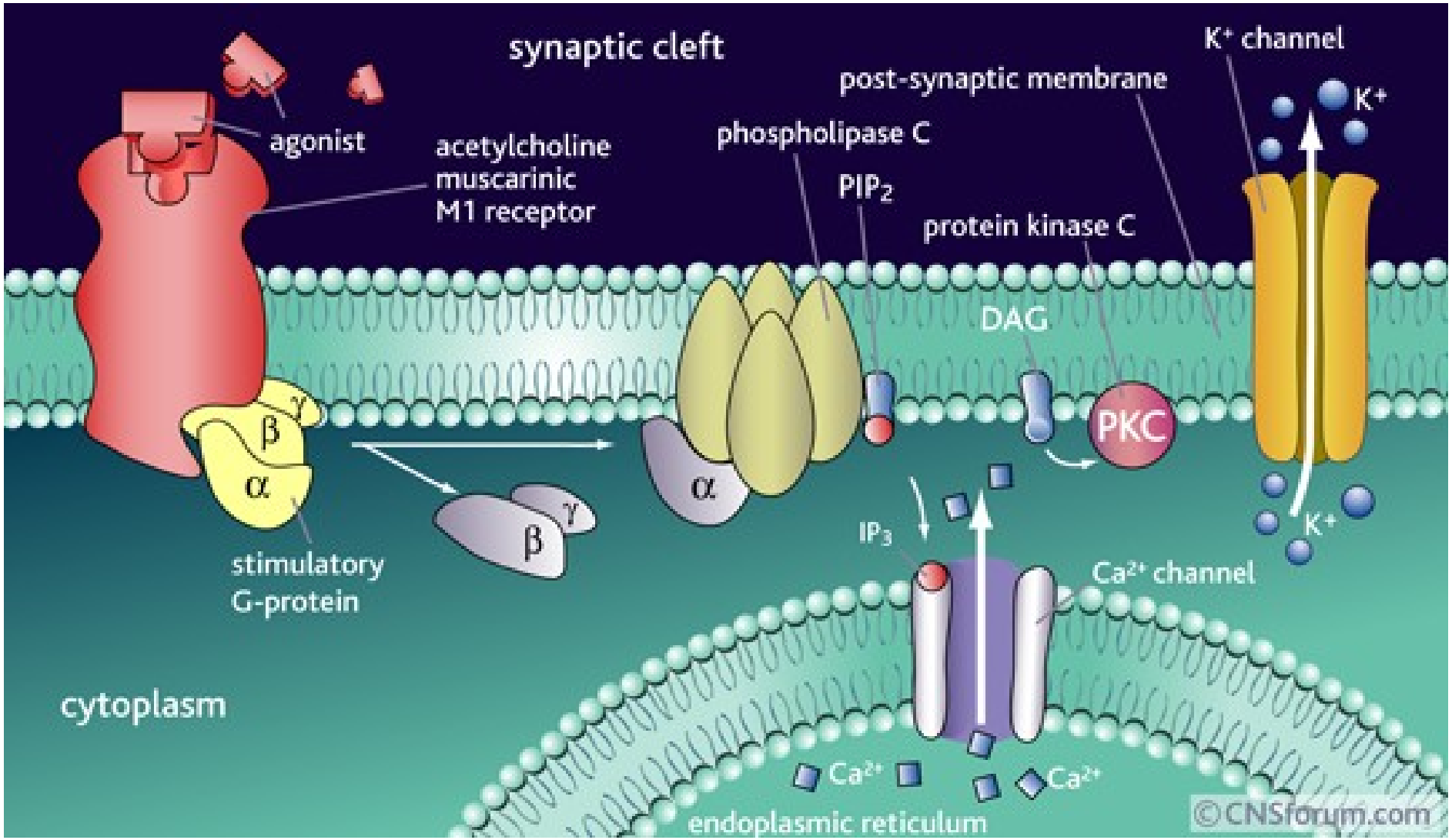
SCHÉMA PENTAMERNÍ STRUKTURY $GABA_A$ RECEPTORU
A JEHO VAZEBNÝCH MÍST



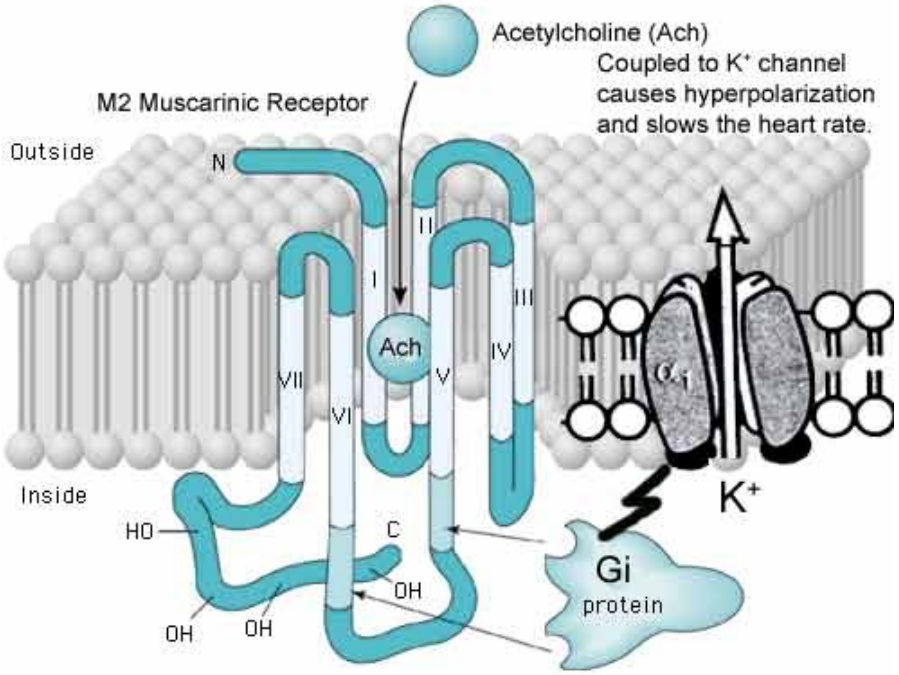
Předpokládané umístění vazebných míst na $GABA_A$ receptoru pro

- GABA
- ethanol
- barbituráty
- pikrotoxin (clomethiazol)
- benzodiazepiny (zopiclon, zolpidem, flumazenil)

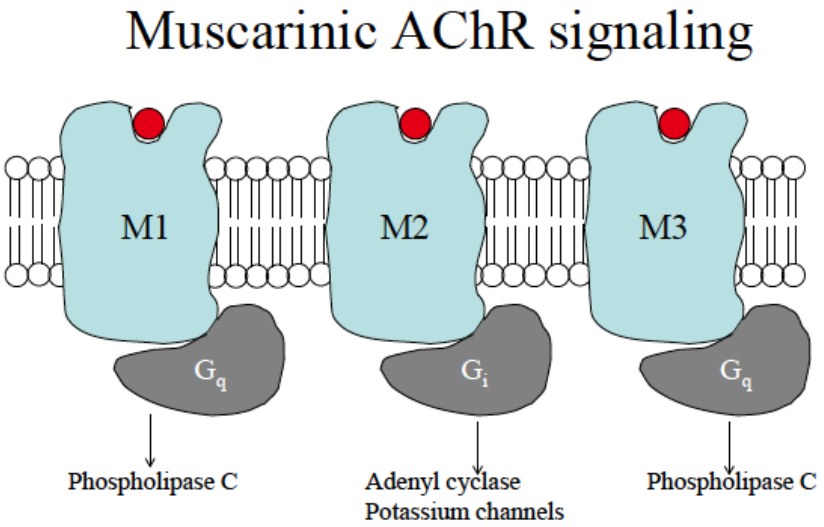
Muskarinový receptor $M_{1,3,5}$



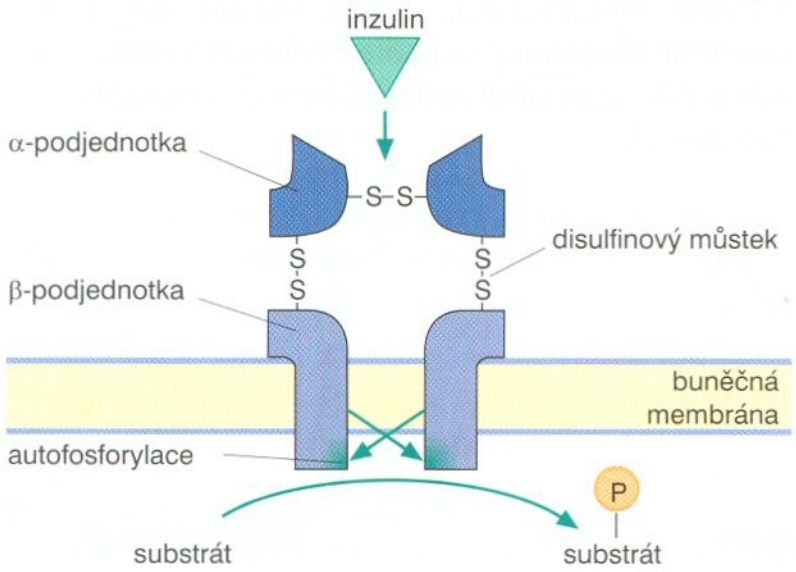
Muskarinový receptor $M_{2,(4)}$

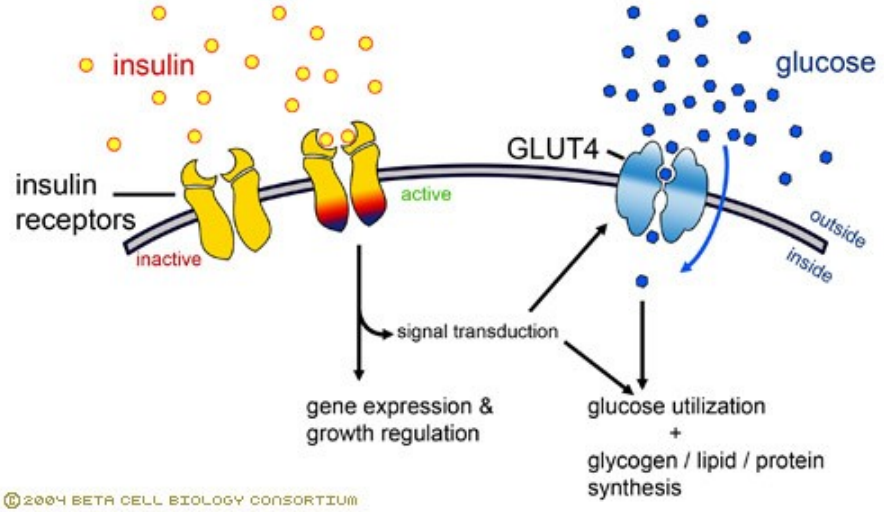


- inhibice adenylylcyklázy (↓cAMP, Ca^{2+})



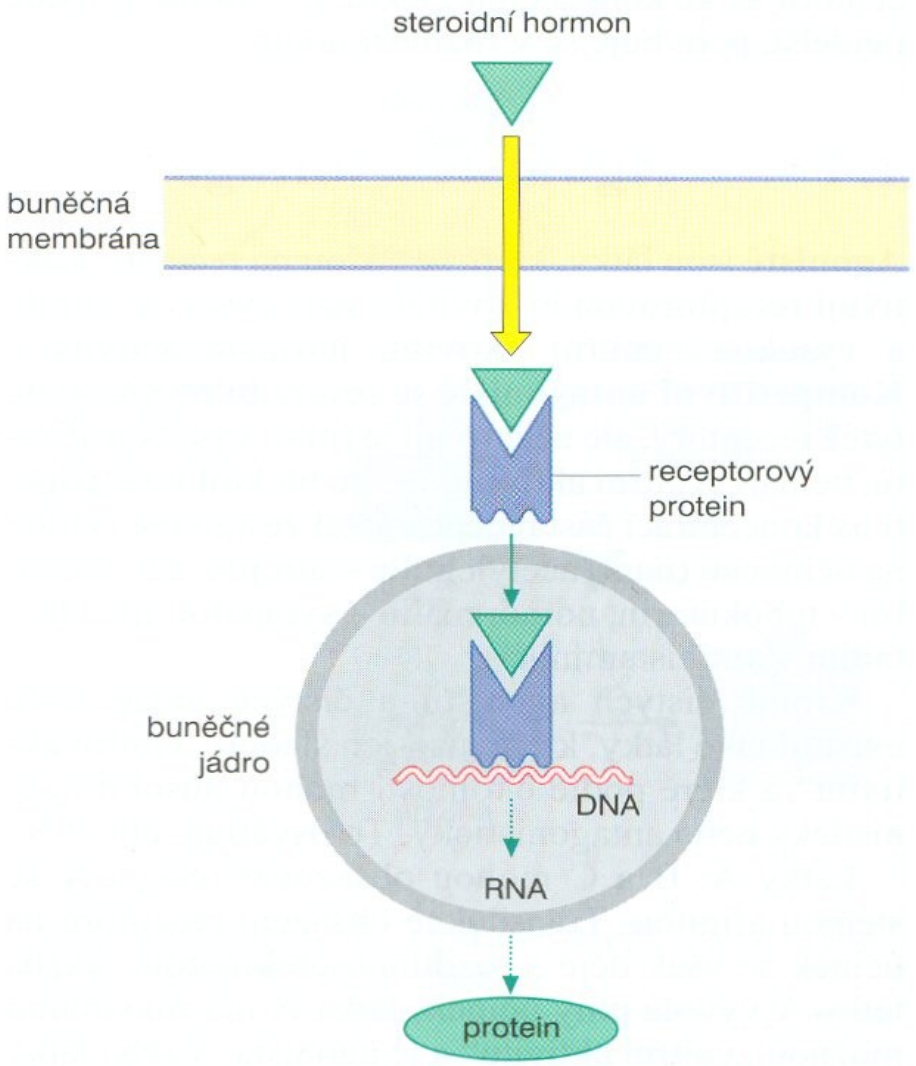
Inzulinový receptor





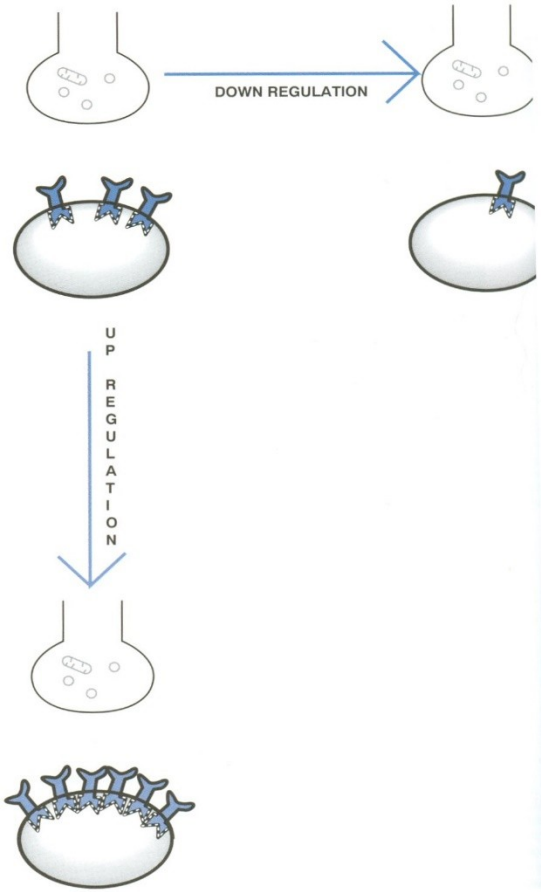
Nukleární receptor

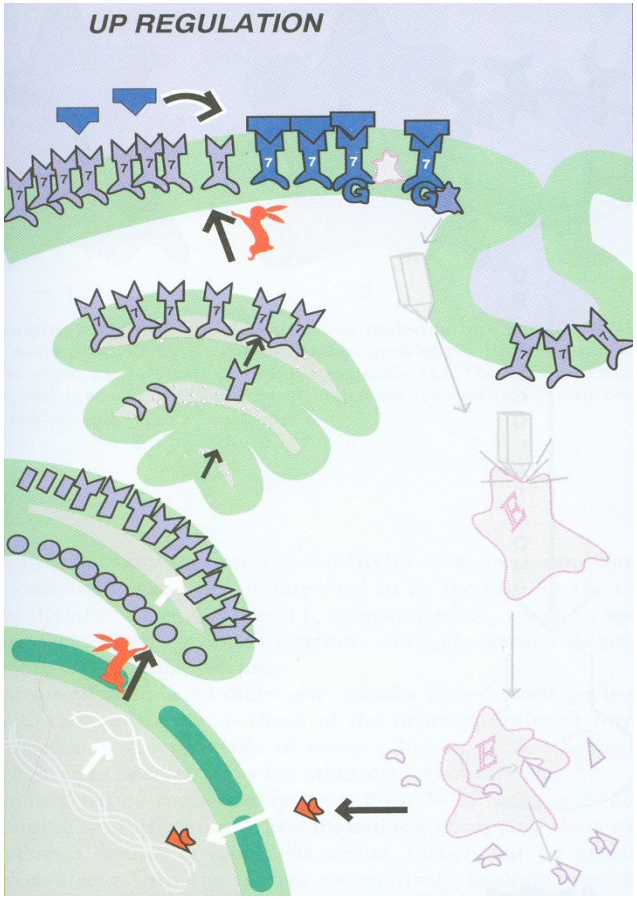
- steroidní hormony, T_3, T_4, vit. D, retinoidy

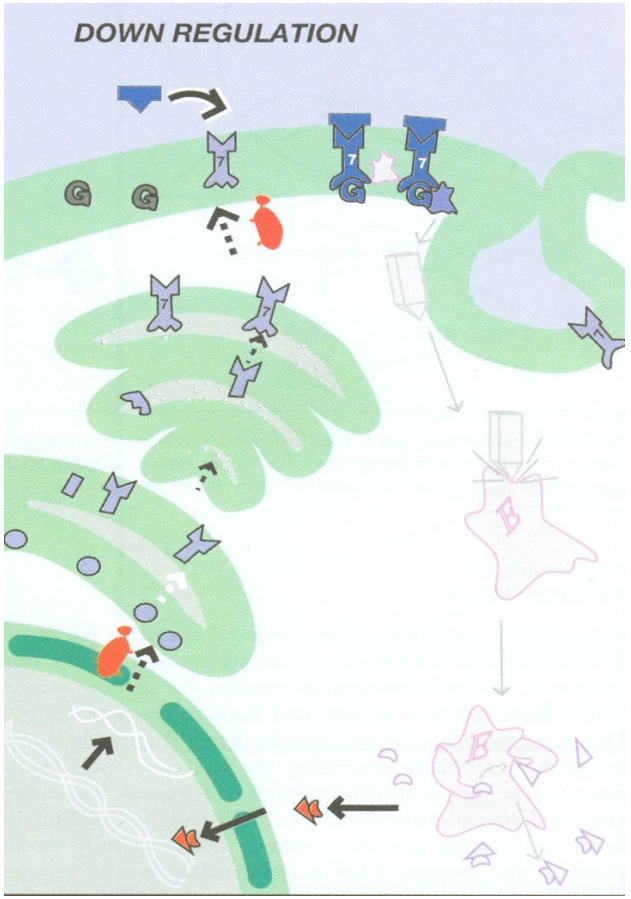


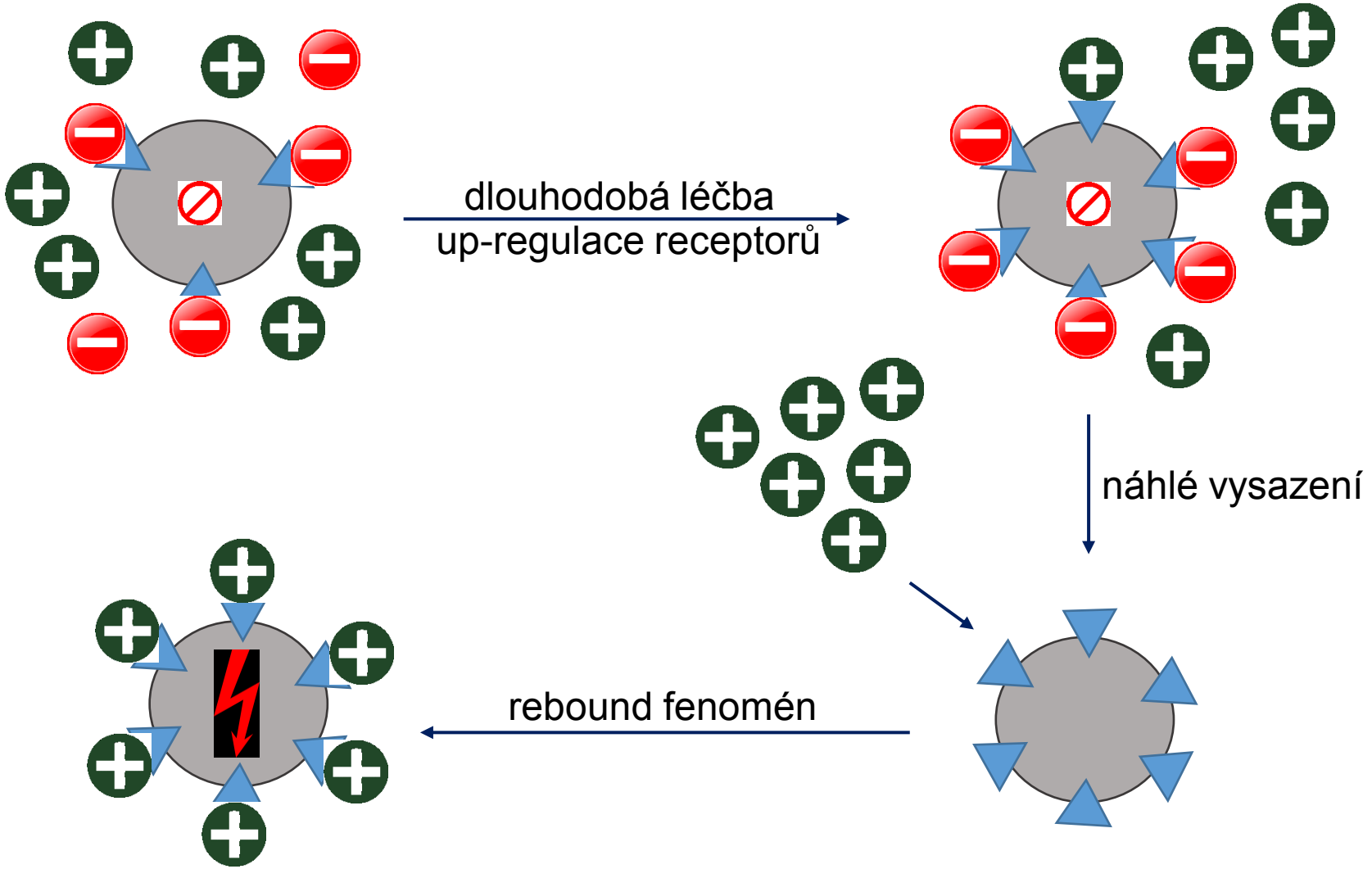
Regulace počtu receptorů

deficit x nadbytek mediátorů

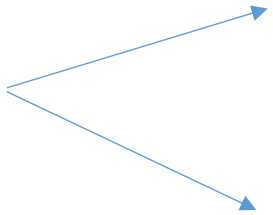







dlouhodobá léčba
up-regulace receptorů
náhlé vysazení
rebound fenomén
HYPERTENZNÍ KRIZE
Antagonista = β-blokátor
Agonista = endogenní ligand

Typy dávek



jednotlivá dávka

denní dávka

terapeutická dávka

maximální dávka

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

- **dávka**
  - toxická
  - letální
  - podprahová
  - nasycovací
  - nárazová
  - udržovací

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

Kde byste tyto dávky hledali?

Výpočet TI

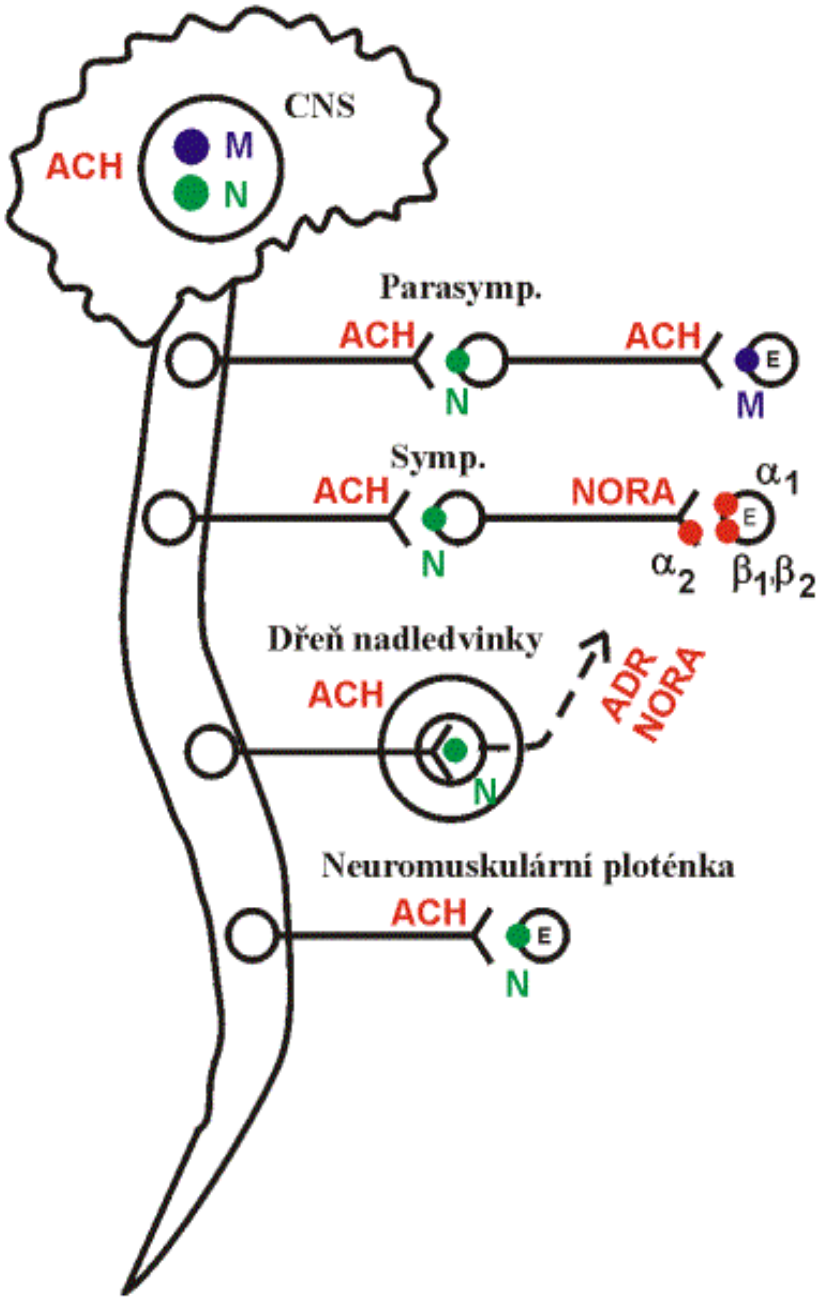
- paracetamol

Opakování farmakologie VNS

Neurotransmise ve VNS

1. Jaké typy receptorů se nacházejí na synapsích, efektorových orgánech?
2. Jaké typy neuromediátorů se uplatňují při přenosu signálu?

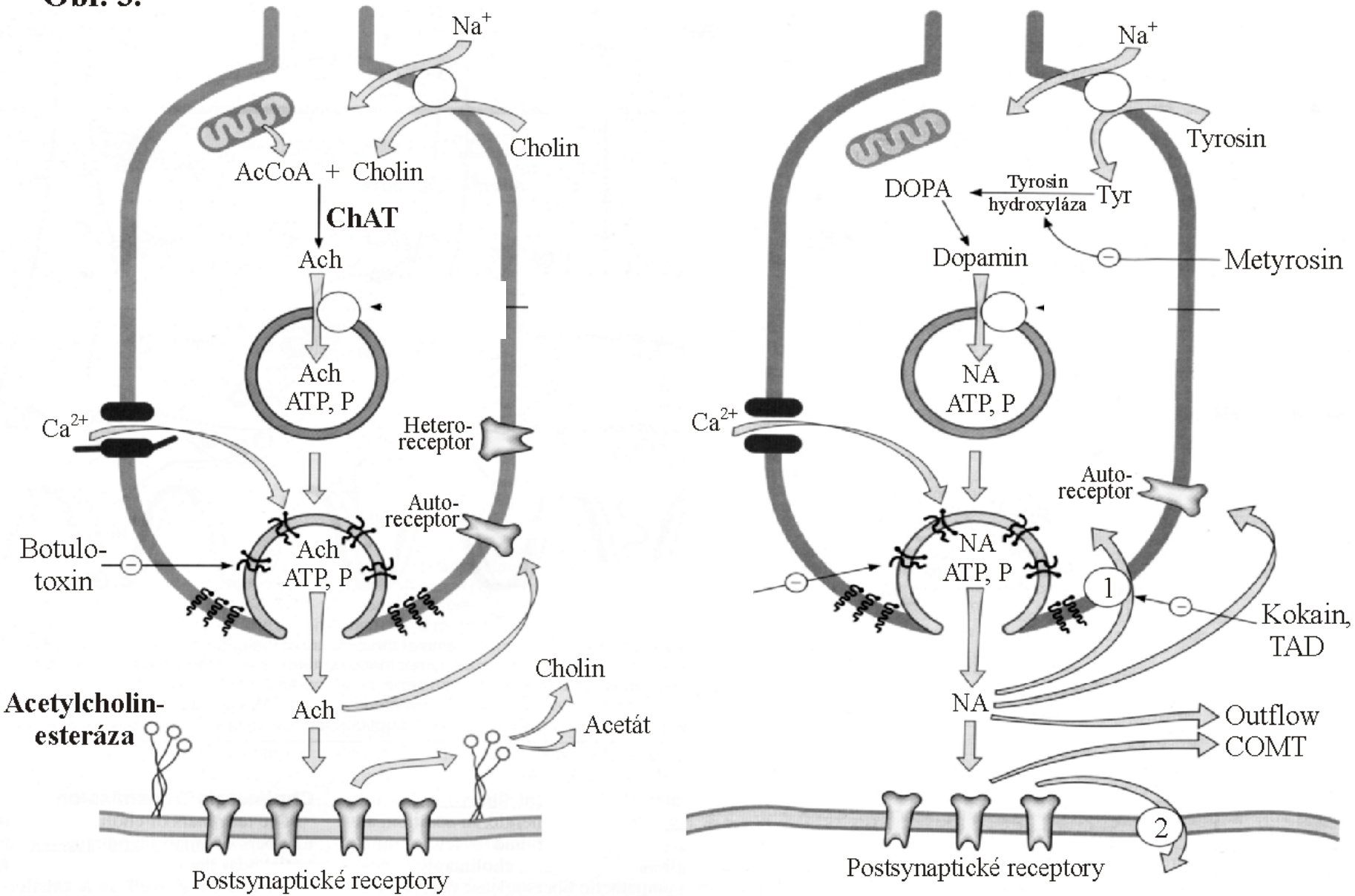
Obr. 1. Vegetativní nervový systém



Neurotransmise ve VNS

1. Jaké typy receptorů se nacházejí na synapsích, efektorových orgánech?
2. Jaké typy neuromediátorů se uplatňují při přenosu signálu?
3. Jaké jsou biodegradační enzymy těchto neuromediátorů?

Obr. 3.

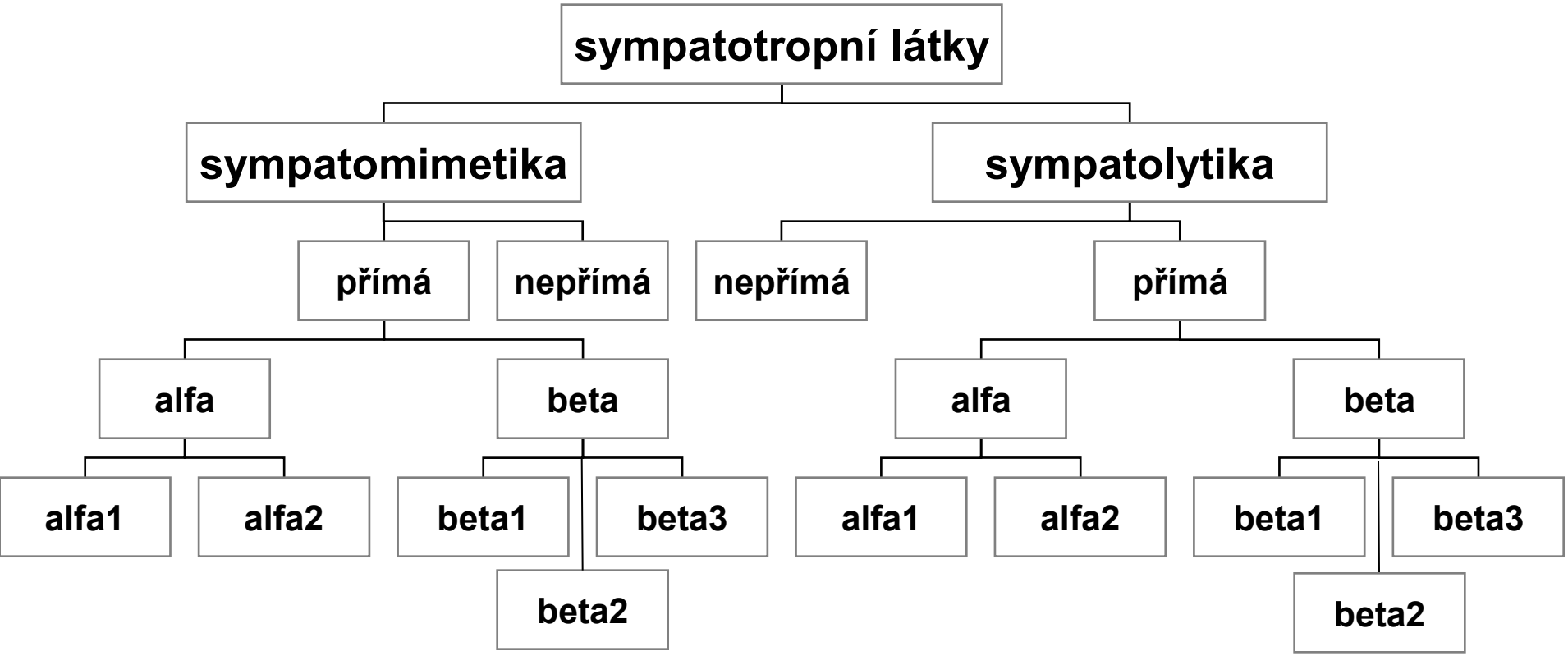


Použité zkratky - Ach - acetylcholin, ChAT - cholin acetyltransferáza, AcCoA- acetyl koenzymA, ATP - adenosin trifosfát, P - substance P, NA - noradrenalin, COMT -katechol-O-metyltransferáza, 1 - uptake 1 = reuptake, 2 - uptake 2, TAD - tricyklická antidepresiva

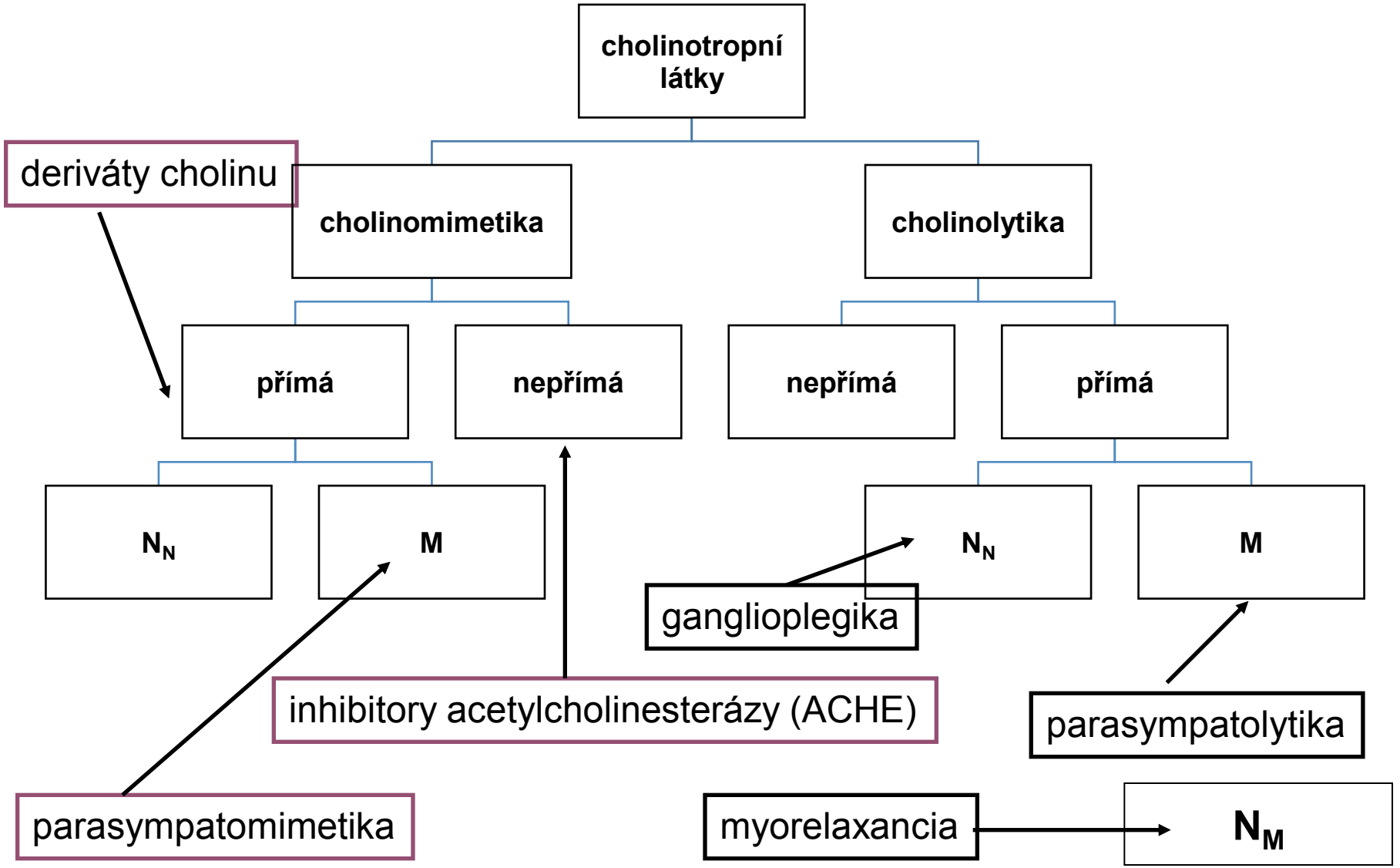
Neurotransmise ve VNS

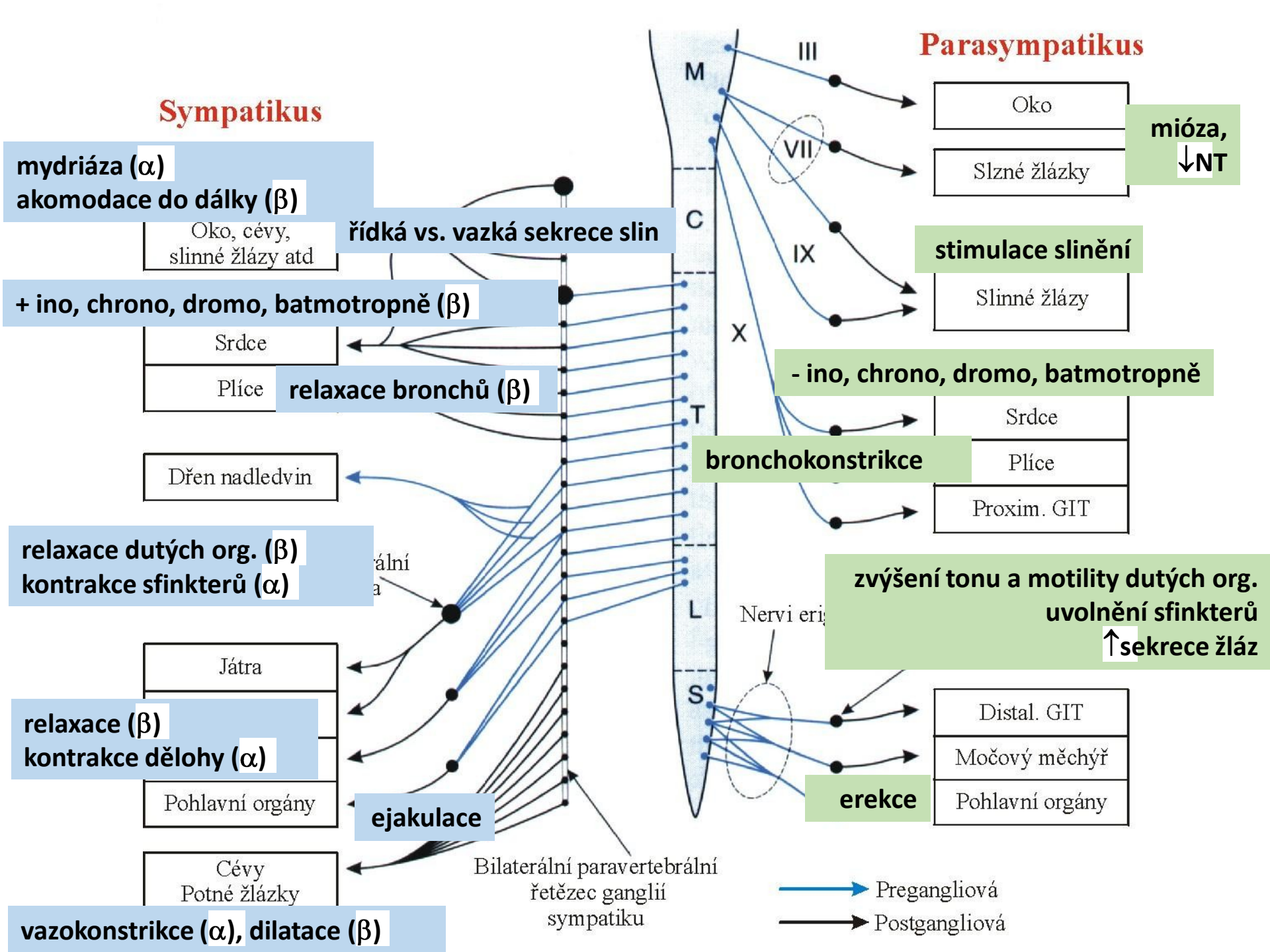
1. Jaké typy receptorů se nacházejí na synapsích, efektorových orgánech?
2. Jaké typy neuromediátorů se uplatňují při přenosu signálu?
3. Jaké jsou biodegradační enzymy těchto neuromediátorů?
4. Za jakých podmínek je aktivní sympatikus a kdy parasympatikus?
5. Základní klasifikace léčiv látek ovlivňujících VNS
    1. Jaký je rozdíl mezi přímo a nepřímo působícími látkami?
    2. Jaký je rozdíl mezi cholinolytikem a parasympatolytikem?
    3. Co jsou to spasmolytika a jaký je rozdíl oproti myorelaxanciím?

Sympatotropní látky



Cholinotropní látky




Sympatikus
mydriáza (α)
akomodace do dálky (β)
Oko, cévy, slinné žlázy atd
řídká vs. vazká sekrece slin
+ ino, chrono, dromo, batmotropně (β)
Srdce
Plíce
relaxace bronchů (β)
Dřen nadledvin
relaxace dutých org. (β)
kontrakce sfinkterů (α)
Játra
relaxace (β)
kontrakce dělohy (α)
Pohlavní orgány
ejakulace
Cévy
Potné žlázky
vazokonstrikce (α), dilatace (β)
Bilaterální paravertebrální řetězec ganglií sympatiku
M
C
T
L
S
III
VII
IX
X
Parasympatikus
Oko
Slzné žlázky
mióza, ↓NT
stimulace slinění
Slinné žlázy
- ino, chrono, dromo, batmotropně
Srdce
Plíce
Proxim. GIT
bronchokonstrikce
zvýšení tonu a motility dutých org.
uvolnění sfinkterů
↑sekrece žláz
Nervi eri
Distal. GIT
Močový měchýř
Pohlavní orgány
erekce
Preganglionová
Postganglionová

Účinky S a PS na jednotlivé orgány + ligandy / léčiva tyto účinky vyvolávající

- samostatná práce