

M U N I
M E D

FARMAKOLOGIE

Úvodní hodina



Farmakologický ústav LF MU

Vedoucí ústavu: doc. MUDr. Regina Demlová, Ph.D.

doc. RNDr. Ladislava Bartošová, Ph.D. - přednášky

Mgr. Bc. Barbora Říhová, Ph.D. – Všeobecné sestry

Mgr. Kristýna Nosková, Ph.D. – Záchranáři

Mgr. Petra Amchová, Ph.D. – Porodní asistentky

Cvičení:

jedna neomluvená absence

Tři testy v průběhu semestru: 10 otázek, 1 správná odpověď, 1 bod/otázka

Zápočet: minimálně 3 body/ test a celkem minimum 10 bodů

Zkouška: test 30 otázek, 1 správná odpověď, 1,5 bodu otázka

Známka: Výsledek zkoušky (max 45) + suma ze cvičení (max 30) – 10 (minimum pro zápočet)

Zápočet a zkouška

A = 55,5-65 bodů

B = 50-55 bodů

C = 45,5-49,5 bodů

D = 42,5-45 bodů

E = 39-42 bodů

F = nevyhovující - méně než 39 bodů

Doporučená studijní literatura

MÁCHALOVÁ, Alena a kol. **Farmakologie pro studenty bakalářských oborů na LF MU.** 2016. 397 s. (<http://portal.med.muni.cz/>)

MARTÍNKOVÁ, Jiřina, a kol. **Farmakologie pro studenty zdravotnických oborů**, 2. zcela přepracované vydání, Grada Publishing a.s., 2018. 520 s. ISBN 8027109299.

Materiály v IS k předmětu Farmakologie

Úvod do studia farmakologie

Základní farmakologické pojmy
Mechanismy účinků léčiv
Receptorová teorie
Základní principy farmakologie VNS



Farmakologie

- náplň oboru

farmakon = lék

věda studující interakci látek a léčiv (farmak) s biologickými systémy

farmakologie # farmacie

Farmakologie

- náplň oboru

Obecná farmakologie

studuje obecně platné zákonitosti interakcí látka x organizmus

- Farmakodynamika
- Farmakokinetika a další

Speciální farmakologie

zabývá se jednotlivými skupinami léčiv a individuálními látkami

farmakologie

obecná

speciální

Farmako
dynamika

Farmako
kinetika

Farmako
genetika

.....

analgetika

anestetika

antihypertenziva

.....

Farmakologie

- náplň oboru

Experimentální farmakologie

experimentální modely (vše kromě lidského těla)

Klinická farmakologie

klinické dopady léčiva = použití u člověka

klinická farmakokinetika

- farmakoepidemiologie
- farmakoekonomika
- farmakogenetika
- farmakovigilance

Farmakologie

- **základní terminologie**

Léčivo, léčivá látka (LL)

látky přírodní či syntetické s farmakologickým, imunologickým nebo metabolismus ovlivňujícím účinkem, které jsou určeny k terapii, prevenci, diagnostice a ovlivnění fyziologických funkcí

Pomocná látka

bez vlastního léčebného účinku
ulehčuje výrobu, přípravu a uchovávání nebo aplikaci

Farmakologie

- **základní terminologie**

Léčivý přípravek (LP)

LL upravené do LF v obalu a s označením

Lék

LL a LP podané nemocnému

Léková forma

Konkrétní forma LP s určitými fyzikálně chemickými charakteristikami

Farmakodynamika

MECHANISMY ÚČINKŮ LÉČIV

specifické – receptorové/nereceptorové MÚ

nespecifické MÚ

žádoucí/nežádoucí účinky léčiv

vzájemné interakce léčiv

RECEPTOROVÁ TEORIE

afinita, vnitřní aktivita

agonismus, antagonismus

MECHANISMY ÚČINKŮ LÉČIV

Léčivo vyvolá farmakologický účinek **INTERAKCÍ S ORGANISMEM**

Nespecifické MÚ



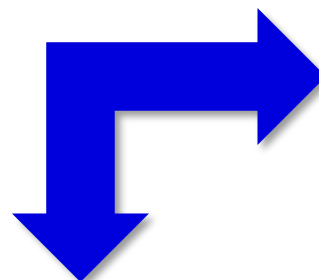
Založeny na fyzikálně-chemických vlastnostech léčiva

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...)

Nespecifické mechanismy účinku

= založeny na fyzikálně-chemických vlastnostech léčiva

Léčivo	Mechanismus účinku	Indikace
MANNITOL	osmoticky aktivní látka	diuretikum, edém mozku
DIOSMEKTIT	velký adsorpční povrch	antidiarhoikum
SUKRALFÁT	mechanické krytí povrchu	Antiulcerózum /mukoprotektivum
PEROXID VODÍKU	oxidační činidlo	antiseptikum
¹³¹I radioaktivně značený jód	radionuklid, zdroj β záření	antithyreoidální látka
EDTA	chelatotvorná látka	intoxikace těžkými kovy
MgO	zásaditá reakce v roztoku	antacidum

Specifické NERECEPTOROVÉ mechanismy účinku

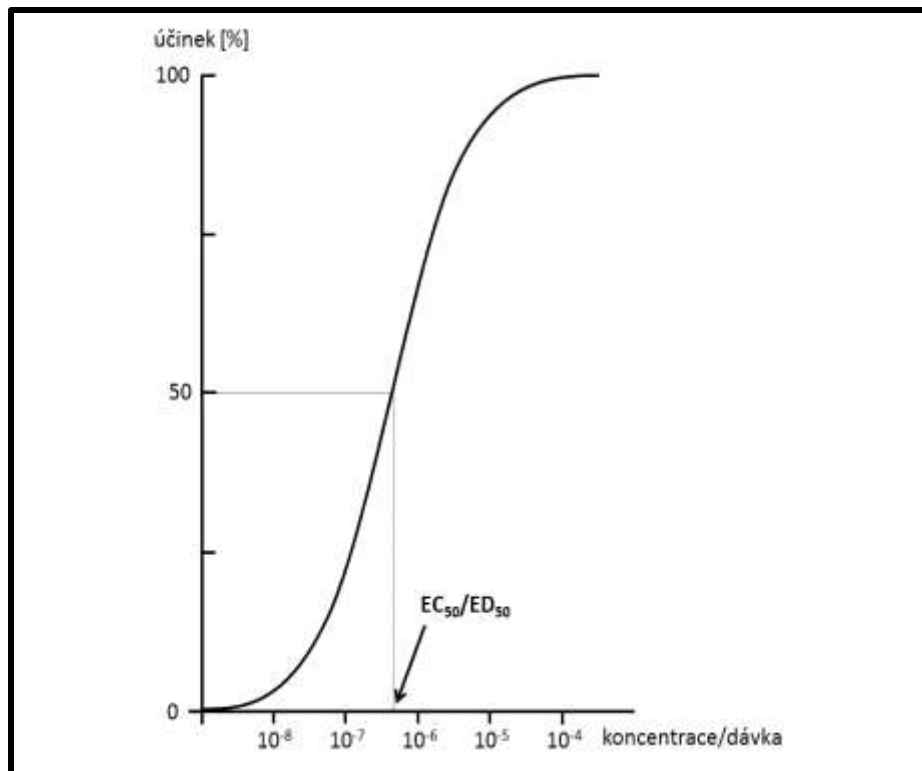
Léčivo	Cílová struktura	Typ interakce	Indikace
LIDOKAIN	napětově řízený Na ⁺ kanál	blokáda	lokální anestetikum
NEOSTIGMIN	acetylcholinesteráza	reverzibilní inhibice	miotikum, myasthenia gravis
FLUOXETIN	serotoninový transportér	blokáda	antidepresivum
PAKLITAXEL	dělicí vřeténko	blok depolymerace	cytostatikum
KLARITROMYCIN	bakteriální ribozom	změna konformace	antibiotikum
HEPARIN	antitrombin III	změna konformace molekuly	antikoagulans

Specifické RECEPTOROVÉ mechanismy účinku

Léčivo	Cílová struktura	Typ interakce	Indikace
Benzodiazepiny	GABA _A receptor	Alosterická modulace	Hypnotikum-sedativum
Fentanyl	μ- opioidní receptor	Agonistické působení	Opioidní analgetikum
Propranolol	β ₁ a β ₂ receptory	Antagonistické působení	Antihypertenzivum
Sumatriptan	5-HT _{1D} receptor	Agonistické působení	Antimigrenikum

Specifické i nespecifické mechanismy účinku velikost farmakologického účinku závisí na **DÁVCE**

Subterapeutická dávka – terapeutická dávka (efektivní) – toxická dávka – letální dávka



Receptorové mechanismy účinků vysvětluje **RECEPTOROVÁ TEORIE**

Účinky nejen exogenních látek – léčiv, ale i řady endogenních látek jsou zprostředkovány přes

RECEPTORY

= proteiny se specifickou 3D strukturou schopné vázat molekuly

= to, co se na receptor váže **LIGAND**

Pro vazbu na receptor je nezbytná **AFINITA** ligandu k tomuto receptoru

AFINITA vyjadřuje **OCHOTU** ligandu vázat se na receptor.

SELEKTIVNÍ

váže se selektivně jen k určitému subtypu receptoru

NESELEKTIVNÍ

váže se k více subtypům receptoru

Schopnost ligandu změnit konformaci receptorové molekuly a **aktivovat signální kaskádu** a vyvolat **farmakologický účinek** se nazývá

VNITŘNÍ AKTIVITA

může nabývat hodnot
0-1 (0 -100%)

Antagonista

= 0

- Kompetitivní x nekompetitivní
- Reverzibilní x ireverzibilní
- **Alosterický** (agonista a antagonist se váží na jiné vazebné místo)
- **Inverzní agonista** (inhibuje spontánně aktivované receptory)

Alosterická modulace

Vazbou na alosterické vazebné místo lze ovlivnit, jestli se na receptorové místo naváže ligand

= větší než 0

Agonista

- **Parciální (částečný) agonista**
vnitřní aktivita je > 0 ale < 1
- **Full (plný) agonista**

Parciální agonista způsobí jen částečnou změnu konformace receptoru, signální kaskáda není aktivována plně, konečný účinek je proto nižší

AFINITU k receptoru má nejen agonista, ale i antagonist!

RECEPTOROVÁ TEORIE se snaží vysvětlit chování léčiv pomocí „receptorového modelu“. Má tři body.

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:

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

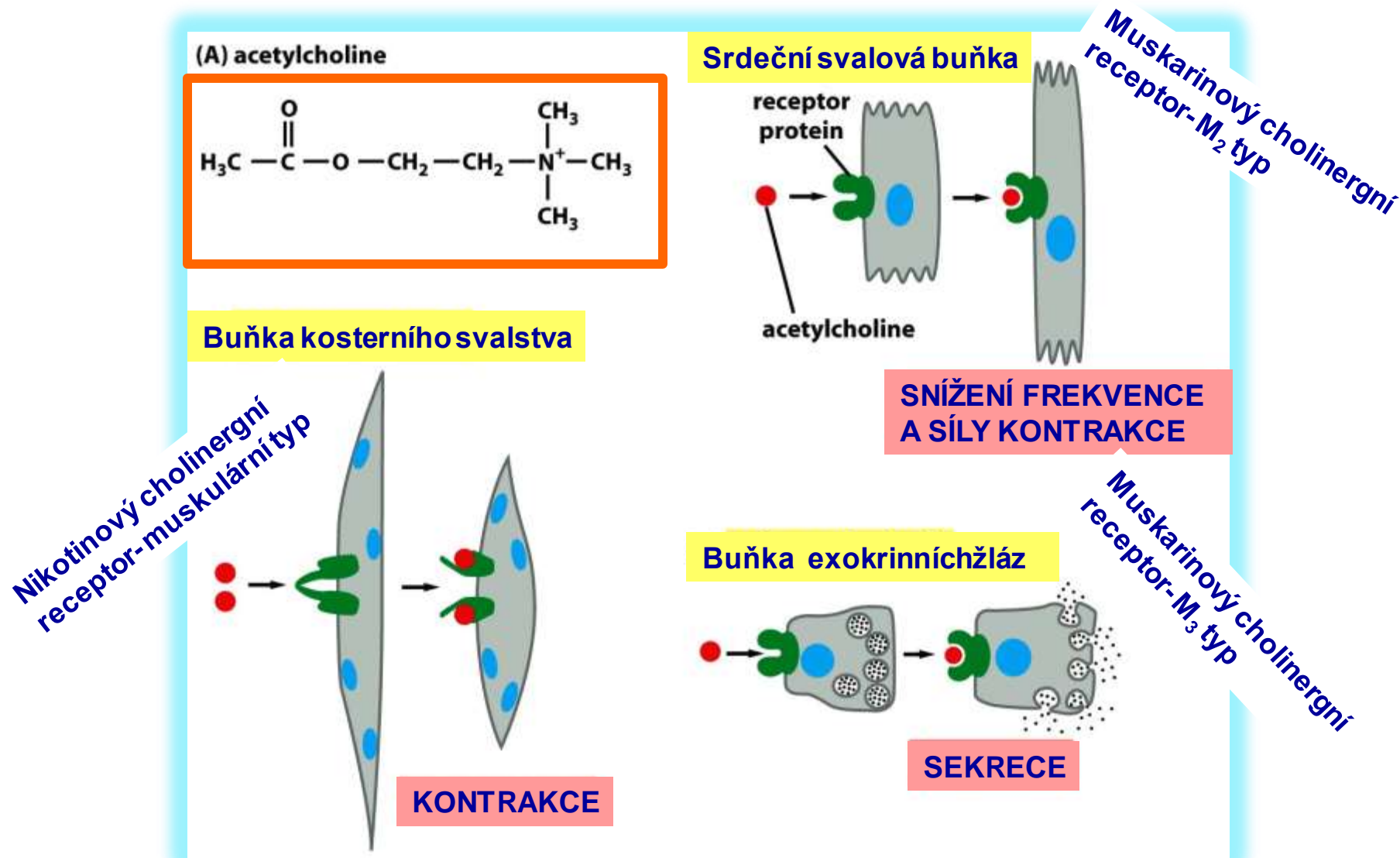
RECEPTOROVÁ TEORIE se snaží vysvětlit chování léčiv pomocí „receptorového modelu“. Má tři body.

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

Tentýž ligand ACETYLCHOLIN vyvolává svým působením na rozdílných receptorech rozdílný efekt



Receptoroví agonisté / antagonisté

- **PLNÝ (FULL) AGONISTA/ANTAGONISTA** – látka plně stimulující/inhibující receptor a signální dráhu
- **PARCIÁLNÍ AGONISTA/ANTAGONISTA** – látka částečně stimulující/inhibující receptor
- **ALLOSTERICKÝ AGONISTA/ANTAGONISTA** – váže se na alosterické místo a stimuluje/inhibuje vazbu ligandu na místo vazebné.
- **SMÍŠENÝ AGONISTA/ANTAGONISTA** – látka, která působí stimulačně na jeden typ receptoru a na druhý naopak inhibičně *Buprenorfin (působí jako agonista mí a antagonist kapp opioidních receptorů)*
- **DUÁLNÍ AGONISTA/DUÁLNÍ ANTAGONISTA** – látka působící agonisticky (antagonisticky) na dvou typech receptorů (*Ragaglitazar agonista PPAR α + PPAR γ rcp.; bosentan působí antagonisticky na rcp ETA a ETB; almorexant inhibuje aktivitu orexinových rcp OX1R a OX2R)*

ANTAGONISMUS

■ Receptorový

kompetitivní antagonismus

přírozený ligand a léčivo soutěží o vazebné místo na receptoru (**acetylcholin x atropin**)

nekompetitivní antagonismus (alosterický nebo ireverzibilní antagonismus)

ani zvýšenou koncentrací ligandu nelze antagonistu vytěsnit z vazby na receptoru
(**ireverzibilní inhibitory AChE – tabun, sarin, soman**)

■ Fyziologický

léčiva vyvolávají antagonistické působí, přičemž každé působí jiným MÚ nebo přes jiné receptory (**hladina glukózy v krvi: inzulín x kortizol**)

■ Chemický

léčiva ruší vzájemně svůj účinek na základě chemických reakcí (**protamin sulfát x heparin**)

Po opakovaném působení AGONISTŮ na receptor ⇒

- snížení počtu receptorů na membráně ⇒

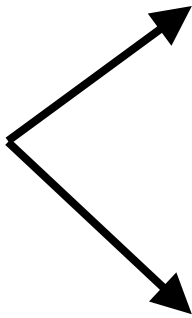
DOWN REGULACE

nebo inhibice syntézy receptorů *de-novo*

- snížení citlivosti receptoru nebo
- snížení efektivity signální kaskády na tento ligand

DESENZITIZACE

To vyústuje v:



TOLERANCE

Snížená citlivost k účinné látce vyvíjející se během týdnů. Pro původní účinek vyžadovány stále vyšší dávky. *Př. Opioidní analgetika*

TACHYFYLAZE (AKUTNÍ LÉKOVÁ TOLERANCE)

Snížená citlivost k účinné látce se vyvíjí velmi rychle (v minutách). *Př.: NITROGLYCERIN vyžaduje pro svůj účinek SH skupiny*

Po dlouhodobém působení ANTAGONISTŮ na receptor ⇒

- zvýšení počtu receptorů na membráně ⇒

UP REGULACE

nebo zvýšení syntézy receptorů *de-novo*

- zvýšení citlivosti receptoru nebo
- zvýšení efektivity signální kaskády na tento ligand

HYPERSENZITIZACE

To vyústuje v:

REBOUND FENOMÉN

Po vysazení některých dlouhodobě podávaných léčiv blokujících receptor může dojít k hyper reakci organismu na endogenní ligand

Př. **BETA-BLOKÁTORY** blokují β - receptory . Náhlé vysazení ⇒ hypertenzní krize

ROZDĚLENÍ RECEPTORŮ

①

- **INTRACELULÁRNÍ** – jaderné = cytoplazmatické
- **MEMBRÁNOVÉ** – povrchové

Spouští genovou expresi

②

Podle umístění na membráně

- Presynaptické
- Postsynaptické

Spuští signální kaskádu

Tvorba nových proteinů

③

Podle endogenního ligandu

- Adrenergní (α, β)
- Cholinergní (N, M)
- Dopaminergní (D)
- Histaminové (H).....

fosforylace/defosforylace
1) enzymů a tím jejich
aktivace / inaktivace ...
2) transkripčních faktorů a
tím **spuštění genové exprese**

④

Podle způsobu transdukce signálu

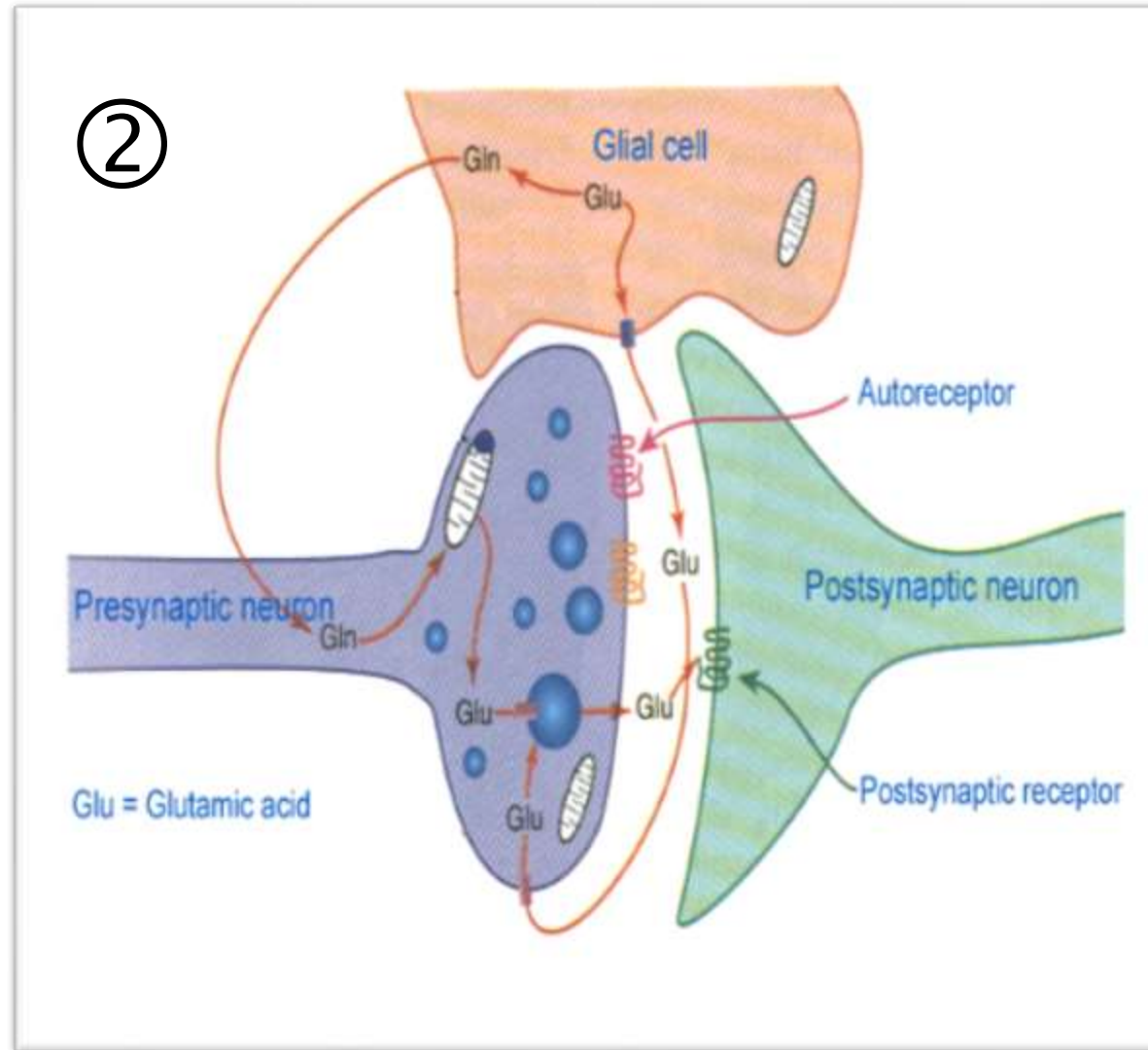
- **Spojené s iontovými kanály** (ionotropní)
- **Spřažené s G-proteiny** (GPCR; metabotropní)
- **Spojené s enzymy** (tyrozinokinázy, guanylátcyklázy)

PRESYNAPTICKÉ RECEPTORY (auto-, hetero-, homo-receptory) α_2 , H_3 , $5-HT_{1A}$

Regulují výlev
neuropřenašeče do
synaptické štěrby.

Aktivace rcp \Rightarrow
inhibice uvolnění
mediátoru

Blokáda rcp \Rightarrow
stimulace uvolnění
mediátoru



POSTSYNAPTICKÉ RECEPTORY

α_1 , β_1 , β_2

Zprostředkují
odpověď cílové buňky
na přicházející signál.

③ Rozdělení receptorů podle endogenního ligandu

ADRENERGNI RECEPTORY *GPCR*

Ligand (agonista) = katecholaminy (NA, A, dopamin)

Podtypy: α , β

CHOLINERGNÍ RECEPTORY

Ligand (agonista): acetylcholin

Podtypy: muskarinové (*GPCR*) a nikotinové (*s iont. kanály*)

DOPAMINERGNÍ RECEPTORY *GPCR*

Ligand (agonista): dopamin

Podtypy: D1 D2 D3 (D4, D5)

Ve vyšších koncentracích dopamin aktivuje také β_1 a následně α receptory.

HISTAMINOVÉ RECEPTORY *GPCR*

Ligand (agonista): histamin

Podtypy: H₁ H₂ H₃

SEROTONINOVÉ RECEPTORY *GPCR, i s iont. kanály*

Ligand (agonista): serotonin

Podtypy: 5-HT₁ až 4 (7)

GABA RECEPTORY

Ligand (agonista): kyselina gama-aminomáselná

Podtypy: GABA_A *spojený s iont. kanálem*

GABA_B *GPCR*

OPIOIDNÍ RECEPTORY *GPCR*

Ligand (agonista): endogenní opioidy, opiáty

Podtypy: **μ (mí)** - jeho stimulace je nejhorší pro vznik závislosti

δ (delta) **κ (kappa)**

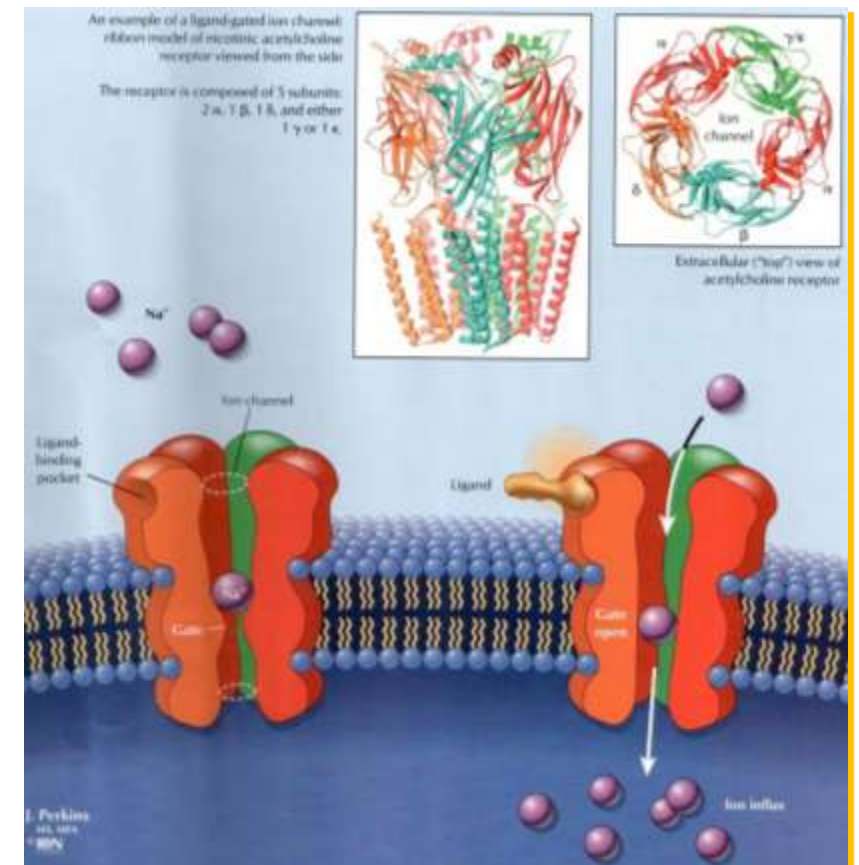
④ Rozdělení receptorů podle ZPŮSOBU přenosu signálu

1. Receptory spojené s iontovými kanály „ionotropní receptory“

Receptorové místo je přímou součástí iontového kanálu. Slouží k rychlému přenosu signálu v elektricky vzrušivých tkáních.

Cholinergní nikotinový receptor spojený s Na^+/K^+ kanálem (ligand: Ach)

Muskarinový M_2 receptor spřažený s K^+ kanálem



2. Receptory spřažené s G-proteiny „metabotropní receptory“; GPCR

Je to největší skupina membránových receptorů.

G-protein je heterotrimerická intracelulární signální molekula

G protein typu Gs

$\beta_1, \beta_2, \beta_3, D_1, H_2, 5-HT_4$

G protein typu Gi

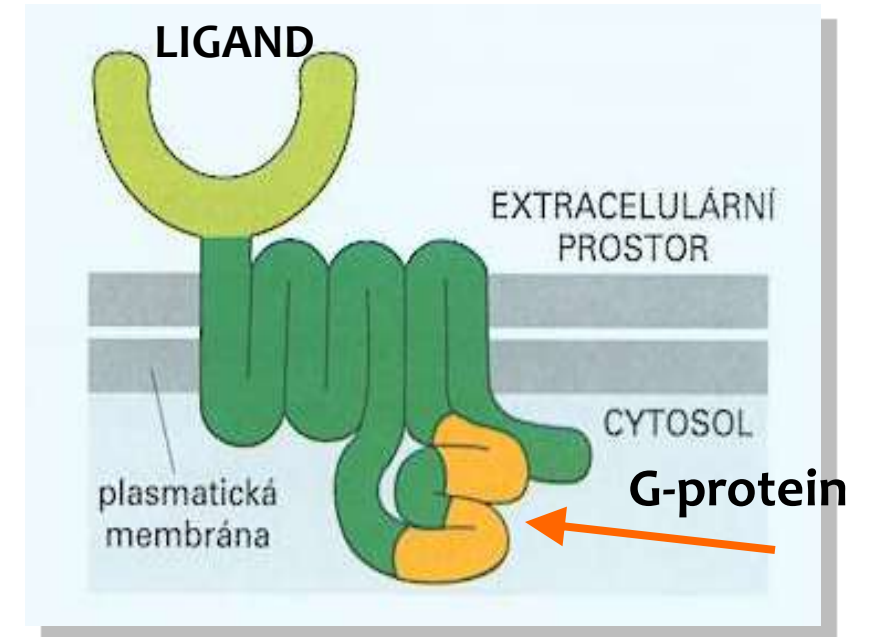
$\alpha_2, M_2, M_4, D_2, GABA_B,$
 $5-HT_{1A}, 5-HT_{1D}$

Signální kaskáda vede k fosforylaci proteinkinázy A

G protein typu Gq

$\alpha_1, M_1, M_3, M_5, H_1, LTB_4,$
 $LTD_4, 5-HT_{1C}, 5-HT_2$

Signální kaskáda vede k fosforylaci proteinkinázy C



GPCR = G-protein coupled receptor

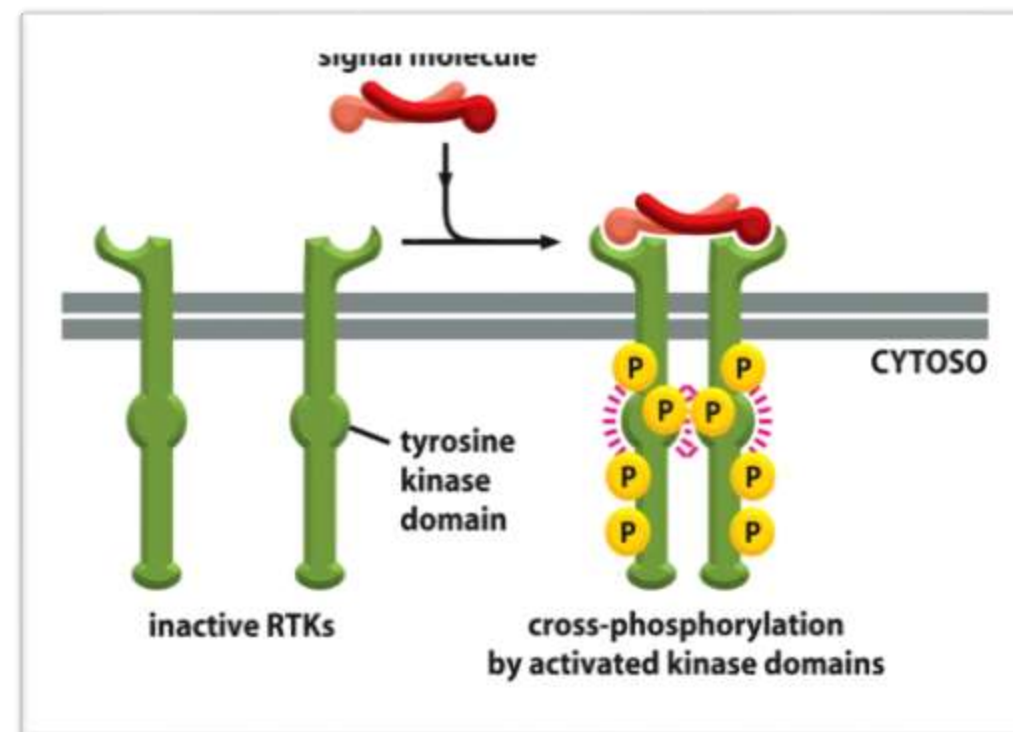
3. Receptory spojené s enzymovou aktivitou

Intracelulární domény obsahují typ **proteinkinázového enzymu** (tyrozinkináza, tyrozinfosfatáza guanylátcykláza, histidinkináza...)

Vazbou signální molekuly se obě podjednotky přiblíží k sobě → domény s tyrozinkinázovou aktivitou se dostanou do kontaktu → **navzájem si mohou fosforylovat** „tyroziny“ ve svých cytosolových doménách. Ty pak fosforylují další proteiny.

Fosforylace proteinu = „zapnutí“ signální dráhy

- Inzulínový receptor
- Receptory pro růstové faktory



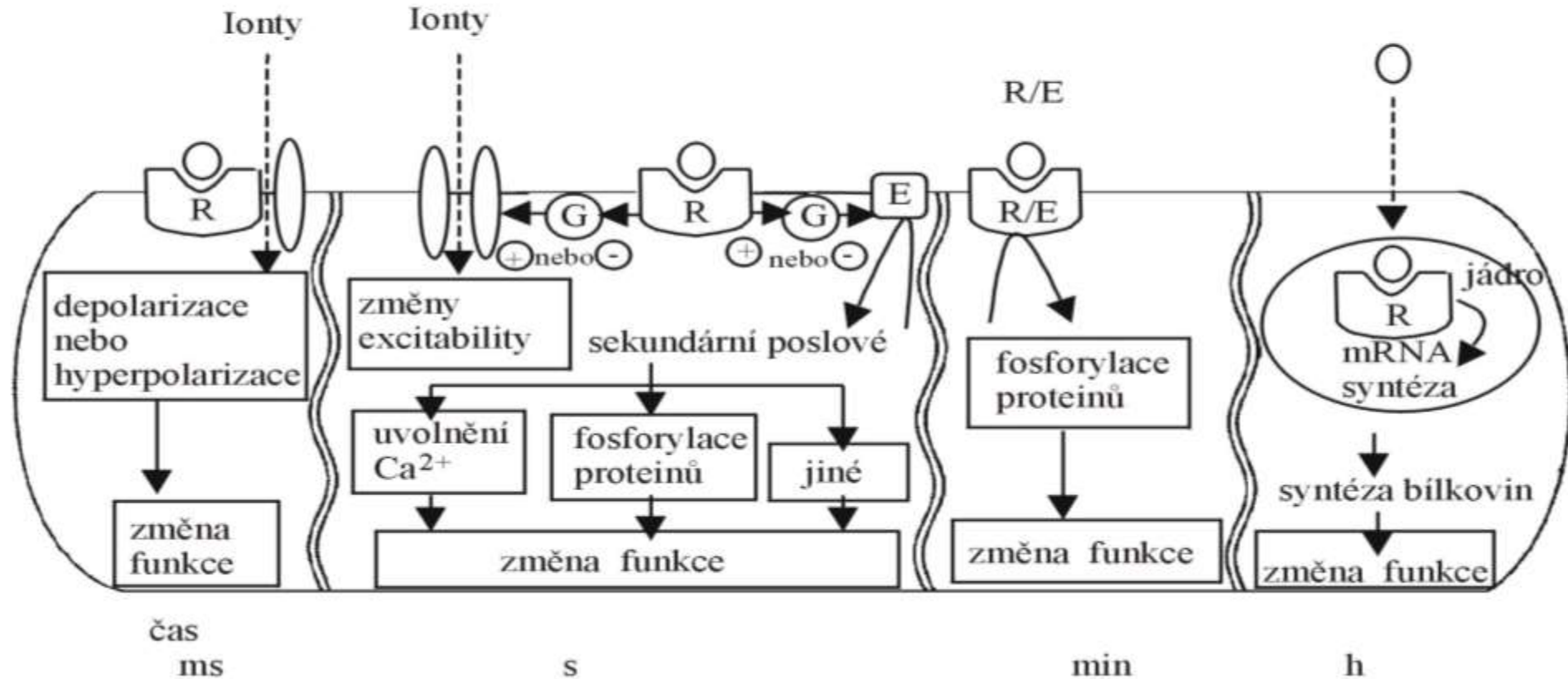
Všechny typy receptorů tvoří v organismu složitou signální síť

Receptory spřažené s iontovými kanály

Receptory spřažené s G proteiny

Receptory obsahující proteinkinázu

Receptory účastníci se genové transkripce



Jaké faktory ovlivňují účinek léčiva?

- **Fyzikálně-chemické vlastnosti**
Chemická konfigurace, rozpustnost v tucích, ionizace, stereoizomerie...)
- **Léková forma a způsob podání**
Farmaceutická dostupnost
- **Samotný pacient**
Věk, pohlaví, těhotenství a laktace, hmotnost a tělesná konstituce, patologický stav organismu, genetické faktory (rasové i teritoriální), cirkadiánní rytmy
- **Dávka léčiva, opakované podání**
- **Kombinace léčiv – vzájemné interakce léčiv**

Jaké faktory ovlivňují účinek léčiva?

- **Samotný pacient**

Věk, pohlaví, těhotenství a laktace, hmotnost a tělesná konstituce, patologický stav organismu, genetické faktory.

VĚK

Rozdíly v účinku léčiva jsou dány kvantitativními odlišnostmi (povrch těla, množství vody v těle) i kvalitativními odlišnostmi (enzymatické a endokrinní vybavení, dozrávání imunitního systému, nezralost bariér (HEB)).

Rozdíly se projeví ve farmakokinetice i ve farmakodynamice

SPECIFIKA FARMAKOTERAPIE V DĚTSTVÍ:

- Zvýšená **transdermální absorpce** (pozor na topické podávání kortikoidů)
- **Nezralost hlavních konjugačních mechanismů** (glukuronidace)
Nedostatečná biodegradace chloramfenikolu → Gray syndrom → šedavé zbarvení kůže, hypotenze
- **Vysoká propustnost HEB** a bariér vůbec
- Snížená glomerulární filtrace a renální exkrece

Specifická skupina – **nedonošení novorozenci**

(extrémní enzymatická nezralost a to i cytochromálních enzymů!)

Někdy je pro nedostatek informací z klinických studií s dětskými subjekty léčba dítěte určitým lékem v určité diagnóze tzv. **OFF LABEL INDIKACE**

Dítě není miniatura dospělého!

SPECIFIKA FARMAKOTERAPIE VE STÁŘÍ:

- **Snížená sekrece HCl v žaludku** ⇒ snížené vstřebávání léčiv charakteru slabých kyselin
- **Nižší obsah plazmatických bílkovin** ⇒ nižší vázaná frakce ⇒ vyšší volná frakce léčiva v krvi
- **Snížená aktivita biotransformačních jaterních enzymů** cca o třetinu.
- **Snížení jaterního průtoku a hmotnosti jater**
- **Snížení bioeliminační funkce ledvin** cca o třetinu
- **Polymorbidity** (více chorob současně) a léková **polypragmázie** (s více léky roste riziko lékových interakcí)

Úprava dávkování *

* u některých léků potvrzena u seniorů účinnost i nižších dávek – (aminoglykosidy)

Jaké faktory ovlivňují účinek léčiva?

- **Samotný pacient**

Věk, pohlaví, těhotenství a laktace, hmotnost a tělesná konstituce, patologický stav organismu, genetické faktory.

POHLAVÍ

- ✓ **Rozdíly v hmotnosti, tělesné konstituci** (procento tuku / svalstva může ovlivňovat farmakokinetiku léčiv)
- ✓ **Rozdíly v hormonální výbavě** obou pohlaví mohou vést ke změně ve farmakokinetice i farmakodynamice léčiv (testosteron indukuje některé enzymy cytochromu P450; estrogeny zvyšují citlivost CNS na léčiva)

Jaké faktory ovlivňují účinek léčiva?

- **Samotný pacient**

Věk, pohlaví, těhotenství a laktace, hmotnost a tělesná konstituce, patologický stav organismu, genetické faktory.

TĚHOTENSTVÍ, LAKTACE

Farmakokinetika a farmakodynamika léčiva je v těhotenství změněna z těchto důvodů:

- **Zvýšený obsah tělesné vody** až o 8 litrů ⇒ zvýšený objem plazmy ⇒ zvýšený průtok ledvinami
- **Více hormonů** ⇒ jejich zvýšená vazba na plazmatické proteiny ⇒ změna velikosti volné frakce u léčiv s vysokou vazbou na plazmatické bílkoviny
- **Zpomalená žaludeční a střevní motilita a ovlivnění jaterních enzymů**

SPECIFIKA FARMAKOTERAPIE v těhotenství a při laktaci:

Žena je v době těhotenství mnohem vnímavější na xenobiotika. Některá léčiva prostupují přes placentu a mohou být nebezpečné. Nejrizikovější období je:

▪ **OBDOBÍ ORGANOGENEZE**

(3. -10. týden vývoje, tedy od 5. do 12. týdne těhotenství dle poslední menstruace) ⇒ **vrozené vývojové vady** (embryotoxický, teratogenní efekt)

▪ **OBDOBÍ KOLEM PORODU** ⇒ **negativní ovlivnění porodu nebo adaptace novorozence na samostatný život** (NSAID – předčasná konstriktce spojky mezi plicnicí a aortou)

Nelze říct, že potravní doplňky nebo bylinné preparáty jsou výhodnější než léky
NEVHODNÉ BYLINY: šalvěj, lípa, břechťan, list senny

Některá léčiva přestupují do mléka, některá se zde mohou hromadit (vyšší koncentrace než v plazmě) – info SPC

Pro období těhotenství i laktace platí:

U podávání nejen léků, ale i potravních doplňků nutné pečlivě vážit **benefit versus risk**, neboť **NELÉČENÉ ONEMOCNĚNÍ JE ROVNĚŽ PRO MATKU I PLOD NEBEZPEČNÉ**

Doporučeno je užívat **osvědčené léky s dobře známým účinkem a vyhnout se raději úplně novým lékům**

Česká teratologická informační služba

<http://www.lf3.cuni.cz/cs/pracoviste/histologie/cztis/>

Jaké faktory ovlivňují účinek léčiva?

- **Samotný pacient**

Věk, pohlaví, těhotenství a laktace, hmotnost a tělesná konstituce, patologický stav organismu, genetické faktory.

HMOTNOST A TĚLESNÁ KONSTITUCE

O kinetice léčiva rozhoduje **množství tělesné vody, tuku a svalstva**

- U obézních lidí je nutné **zvýšit dávku lipofilních léčiv**, vážících se na tukovou tkáň (benzodiazepiny, celková anestetika)
- Svalnatý jedinec potřebuje **vyšší dávky léčiv vážících se na sval nebo ovlivňujících nervosvalovou ploténku** (myorelaxancia)

Jaké faktory ovlivňují účinek léčiva?

- **Samotný pacient**

Věk, pohlaví, těhotenství a laktace, hmotnost a tělesná konstituce, patologický stav organismu, genetické faktory.

PATOLOGICKÝ STAV ORGANISMU

- na farmakokinetiku má vliv především postižení **ledvin** a **jater**
- patologie **štítné žlázy** (hyperfunkce zvyšuje metabolismus), **srdeční selhání** (zhoršená distribuce léčiv po *p.o.* a *i.m.* podání) **zvracení, průjem** (omezena absorpce léčiva)...

Jaké faktory ovlivňují účinek léčiva?

- **Samotný pacient**

Věk, pohlaví, těhotenství a laktace, hmotnost a tělesná konstituce, patologický stav organismu, genetické faktory.

GENETICKÉ FAKTORY

Přítomnost genových/genetických polymorfismů v genech, které kódují proteiny významné pro farmakokinetiku a farmakodynamiku (enzymy, transportní proteiny, receptory, iontové kanály...)

Účinek léčiva rozlišujeme:

HLAVNÍ

VEDLEJŠÍ

ÚČINEK

kys. acetylsalicylové

Antipyretický

Žádoucí

Analgetický

Antiagregační (nízké dávky)

Antiflogistický (vysoké dávky)

Nežádoucí

Nauzea

Poškození žaludeční sliznice

NEŽÁDOUCÍM ÚČINKEM LP se rozumí odezva pacienta na LP, která je nepříznivá a nezamýšlená.

Různá klasifikace nežádoucích účinků

- Předvídatelné
- Nepředvídatelné

- *závislé na dávce*
- *nezávislé na dávce*

- *známý*
- *dosud nepopsaný*

- **Velmi časté** (více než 1/10 pacientů)
- **Časté** (více než 1/100 pacientů)
- **Méně časté** (1/100 až 1/1 000 pacientů)
- **Vzácné** (1/1 000 až 1/10 000 pacientů)
- **Velmi vzácné** (1 na více než 10 000 pacientů)

- **A – augmented** souvisí s hlavním účinkem, závislé na dávce
- **B – bizarre** často je příčinou genetická změna, nezávisí na dávce
- **C – continuous** dané dlouhodobým užíváním léčiva
- **D – delayed** vyskytují se se zpožděním měsíců i let
- **E – end of use** objevují se po ukončení užívání léčiva

- **Závažné** – ohrožující život, vyžadující hospitalizaci, až končící smrtí
- **Neočekávané** – neodpovídají informaci v SPC

Až dvě třetiny nežádoucích účinků jsou zapříčiněny **LÉKOVÝMI INTERAKCEMI...**

LÉK x LÉK
LÉK x potrava
LÉK x potravní doplňky (i byliny)

FARMACEUTICKÉ
interakce

Fyzikálně-chemické reakce
léčiv mimo organismus
(kompatibilita/inkompatibilita)

FARMAKOKINETICKÉ
Interakce

ovlivňují farmakokinetické děje

FARMAKODYNAMICKÉ
interakce

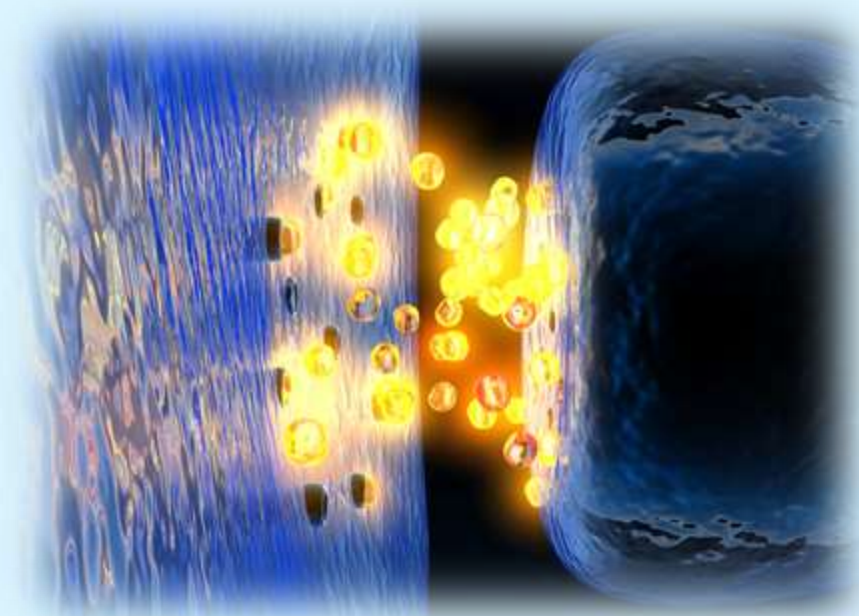
- zeslabení účinku
- zesílení účinku (sumace, potenciace)

Riziko lékových interakcí stoupá s počtem užívaných léků (polypragmazie)

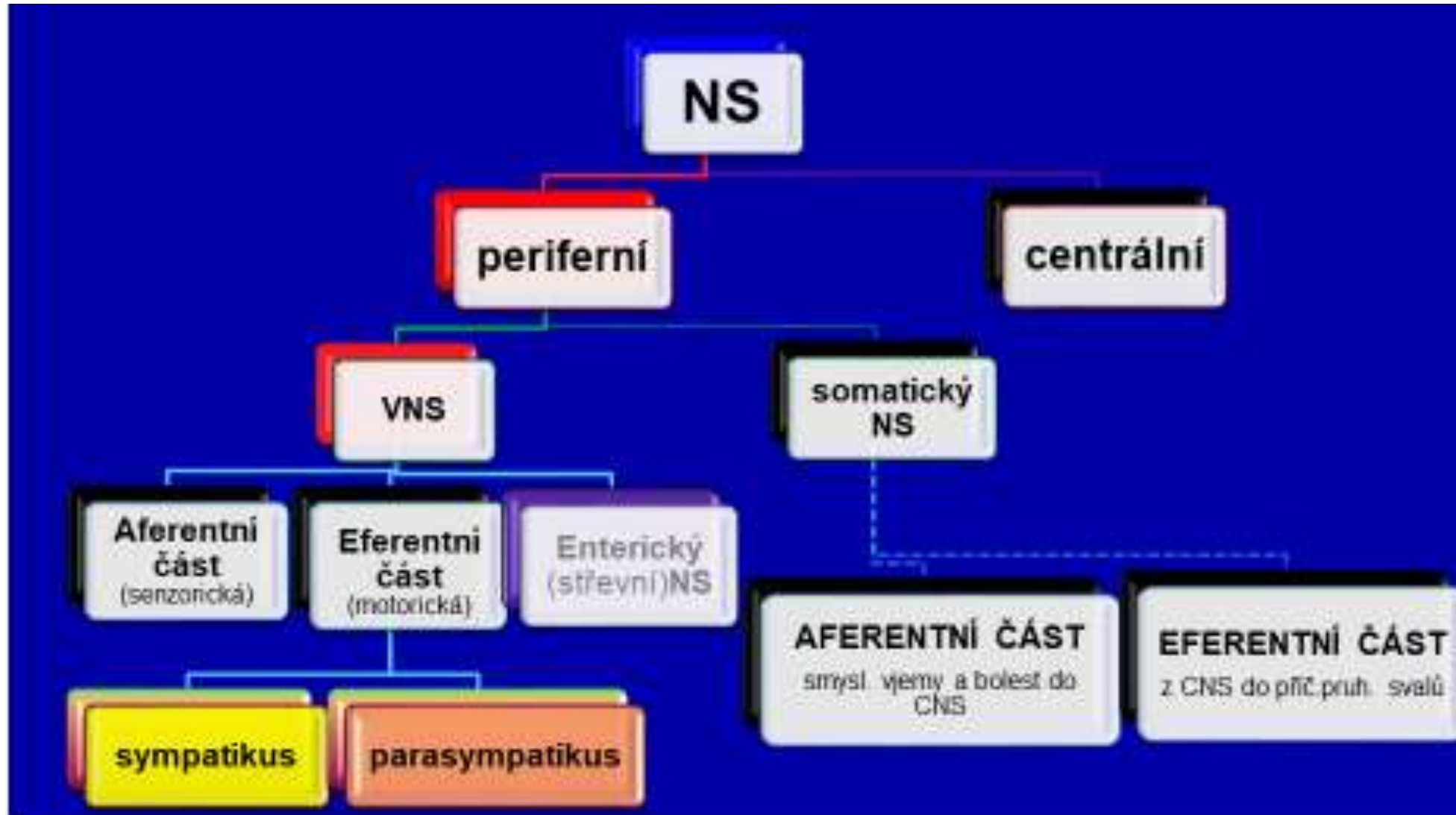
Lékové interakce mohou být i žádoucí (kombinace léčiv z důvodu zesílení farmakologického účinku, zeslabení účinku při předávkování (reakce s antidotem))

Vegetativní nervový systém (VNS)

- význam VNS
- rozdíl mezi sympatikem a parasympatikem
- receptory ve VNS (alfa, beta, muskarinové, nikotinové)
- neuromediátory
- základní skupiny léčiv ovlivňujících VNS



Vegetativní NS je součástí periferního NS



Vegetativní (autonomní) NS

ÚLOHA:

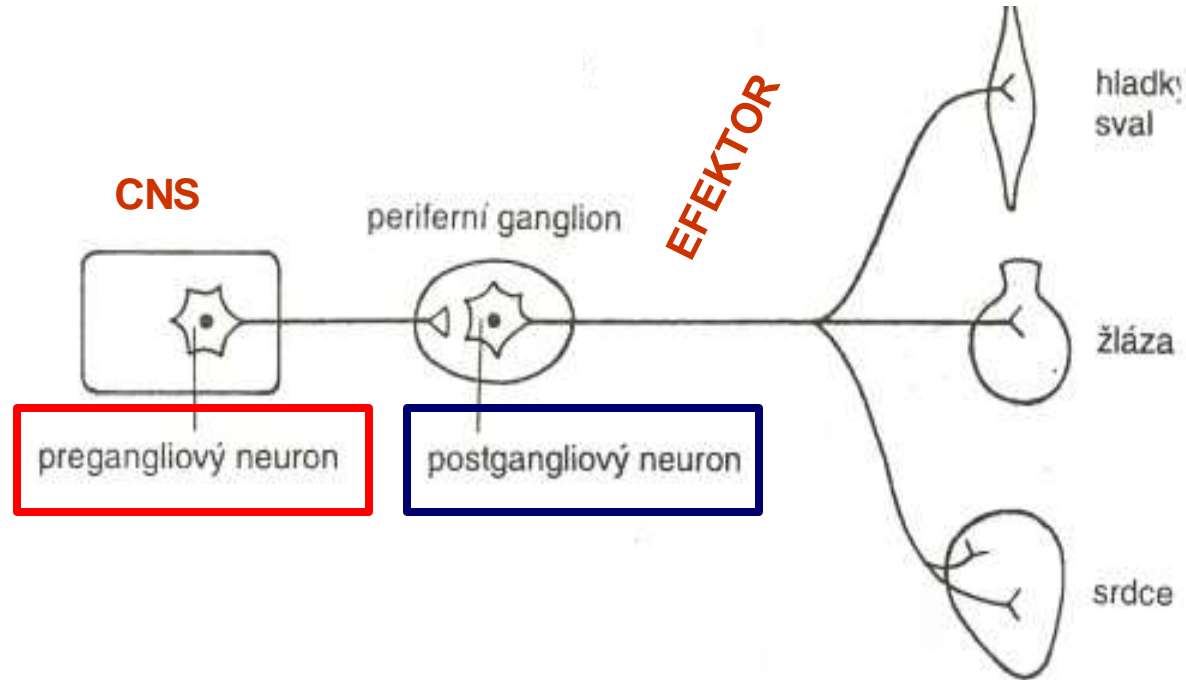
udržovat homeostázu zvl. životně důležité vegetativní funkce BEZ činnosti CNS a BEZ vědomé činnosti jedince.

*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.

* = kombinace autonomní a vědomé činnosti

Vegetativní nervová vlákna



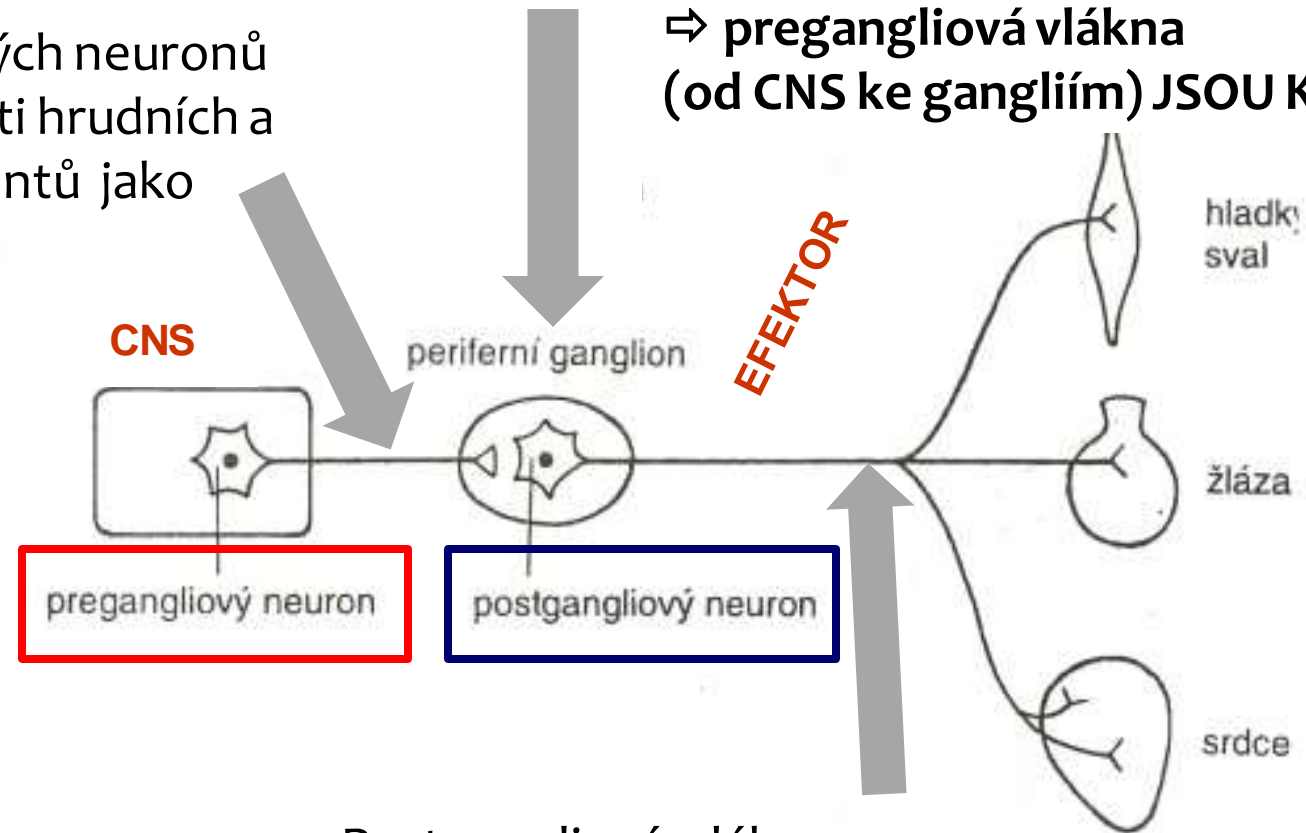
- jsou dvouneronová, přerušena gangliem.
- vedou nervový vzruch z CNS (míchy) k jednotlivým orgánům.
- šíření nervového vzruchu je pomalejší než u vláken somatických

SYMPATIKUS

Ganglia jsou uspořádána ve formě dvou řetězců po stranách páteře = tvoří **sympatický kmen**. Ganglia pro břišní a pánevní orgány jsou uložena v břišní dutině

Těla pregangliových neuronů vycházejí z oblasti hrudních a bederních segmentů jako míšní nervy.

⇒ **pregangliová vlákna** (od CNS ke gangliím) **JSOU KRÁTKÁ...**



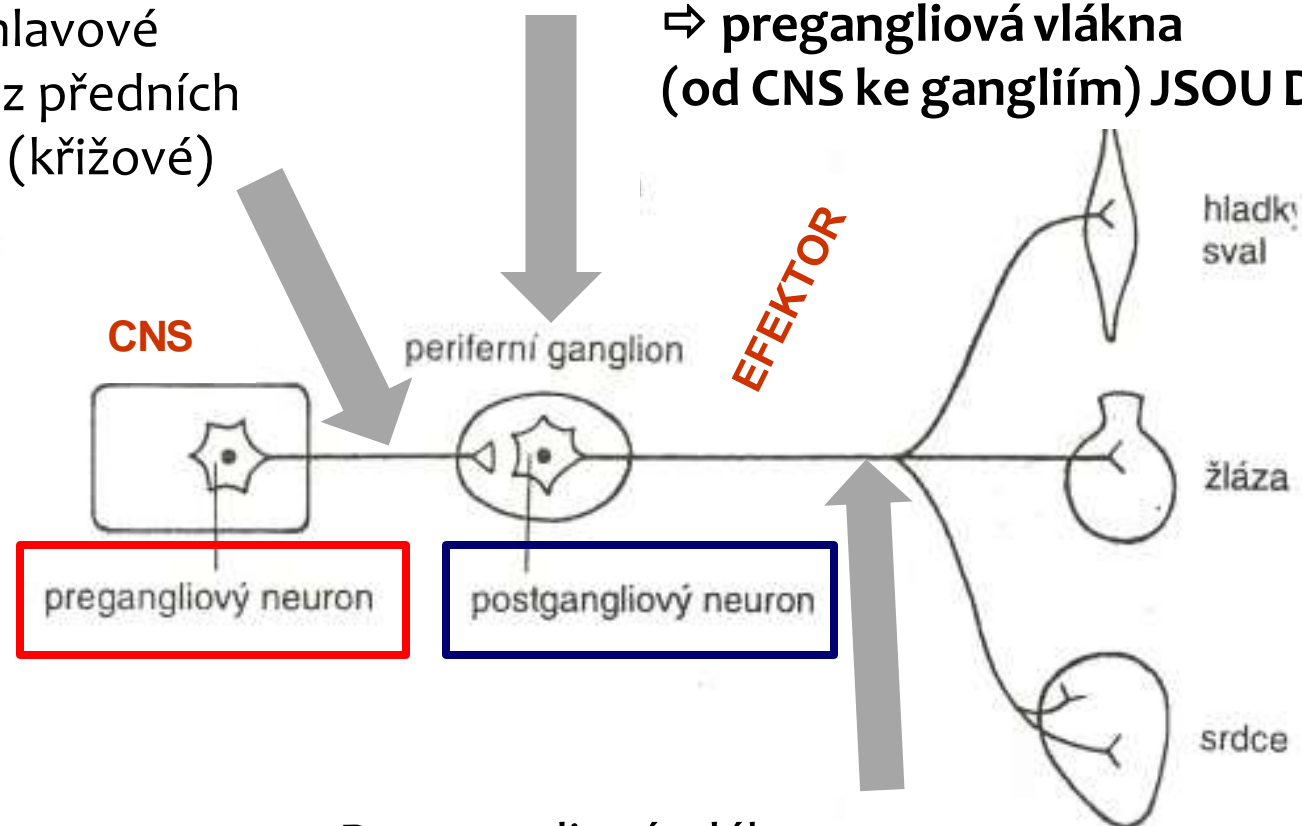
Postgangliová vlákna (od ganglií k efektorovým orgánům) **JSOU DLOUHÁ.**

PARASYMPATIKUS

Těla pregangliových neuronů vycházejí z CNS jako hlavové nervy (III., VII., IX. X.) a z předních rohů míšních v sakrální (křížové) oblasti.

Ganglia jsou většinou difuzně rozptýlena ve stěně efektorových orgánů.

⇒ **pregangliová vlákna (od CNS ke gangliím) JSOU DLOUHÁ...**



Postgangliová vlákna (od ganglií k efektorovým orgánům) **JSOU KRÁTKÁ.**

Enterický nervový systém

je modulován sympatikem i parasympatikem

Jeho součástí jsou nervové pleteně (podslizniční a myenterická) a malá ganglia ve stěně trávicí trubice.

Řídí motoriku GITu, reguluje sekreci enzymů a HCl.

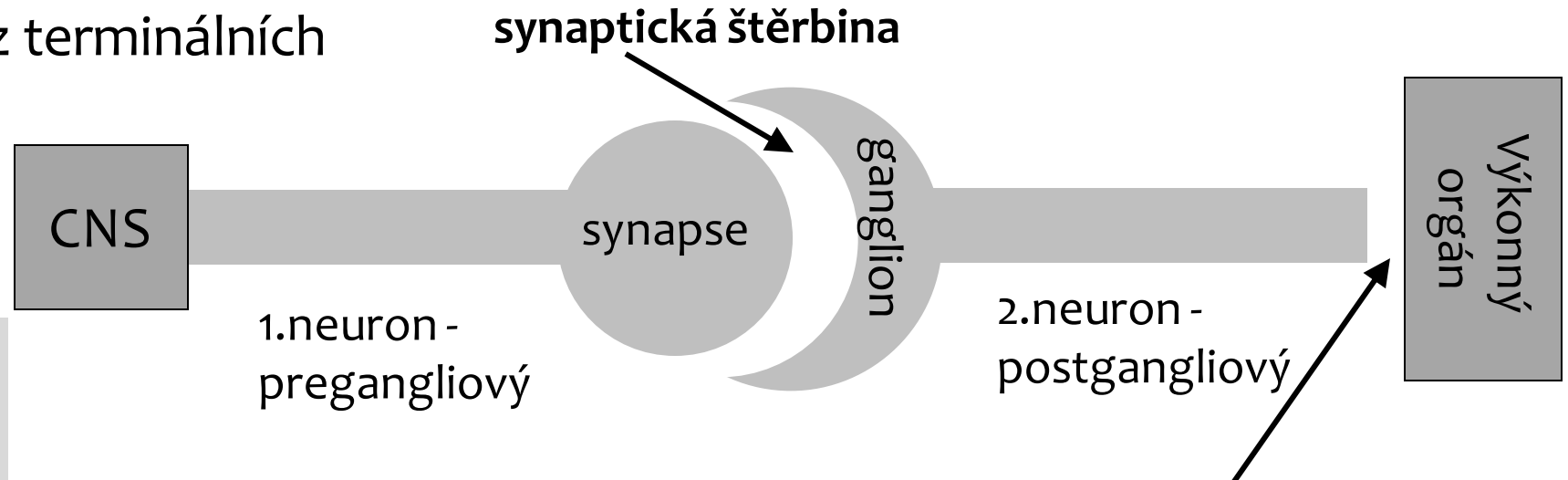
Signály jsou často předávány přes interneurony

Přenos signálu mezi neurony VNS

se děje prostřednictvím **neuromediátorů (neurotransmitterů)**

které jsou uvolňovány z terminálních zakončení synapsí.

Mediátorem mezi pregangliovým neuronem a postgangliovým neuronem je vždy **ACETYLCHOLIN**



Neuromediátory

VNS:

- Acetylcholin
 - Noradrenalin
 - Adrenalin
 - Dopamin
 - NO = oxid dusnatý
- } Katecholaminy

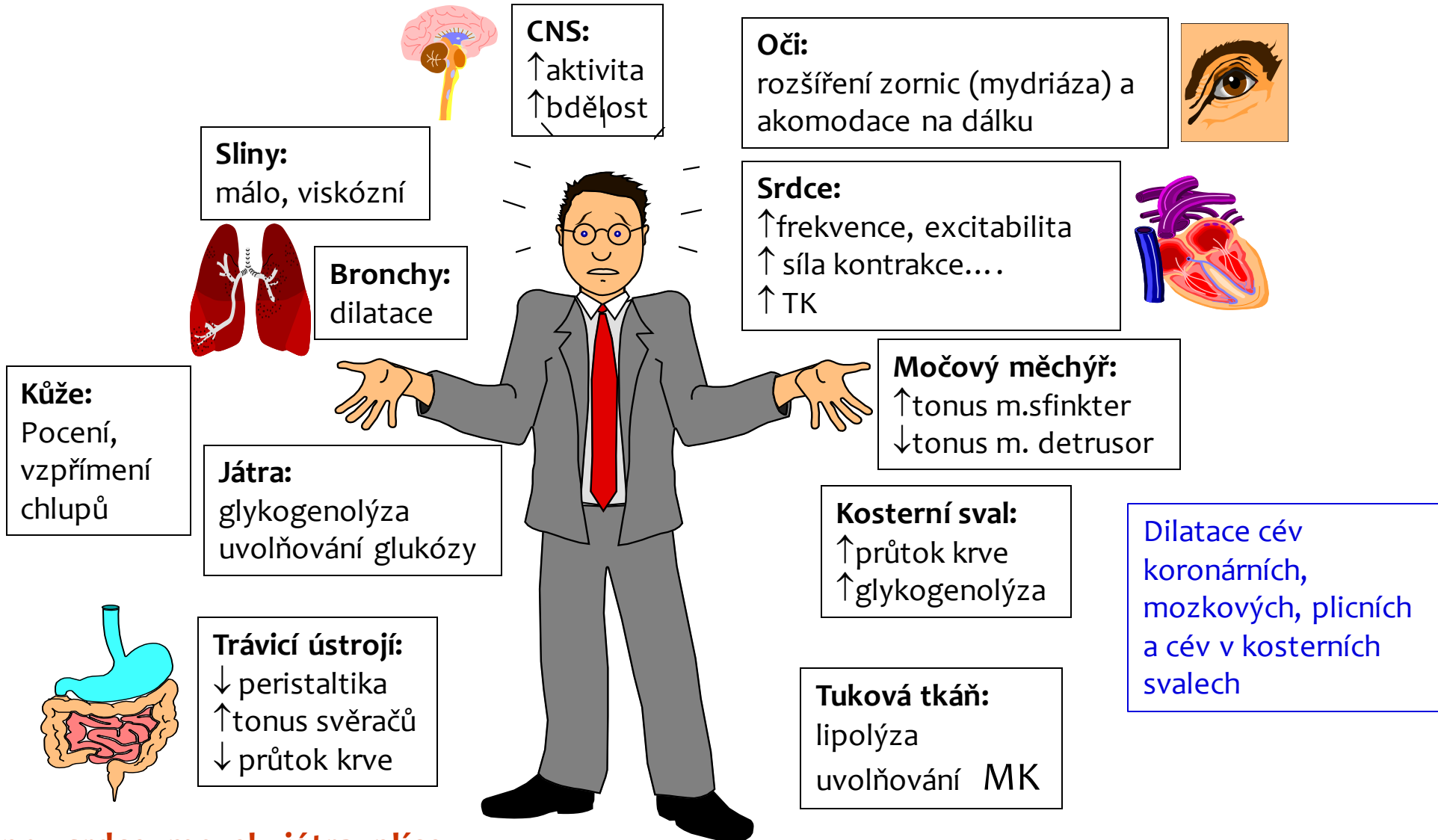
Mediátorem mezi postgangliovým neuronem a efektozem je buď

- **NORADRENALIN** (sympatikus - adrenergní receptory)
- **ACETYLCHOLIN** (parasympatikus - cholinergní receptory + střevní VNS)
- **jiné neuromediátory - DOPAMIN nebo NO** (střevní VNS)

FIGHT OR FLIGHT



**CENTRALIZACE
KREVNIHO OBĚHU**
konstrikce hladkého
svalstva cév na periférii
a cév renálních



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

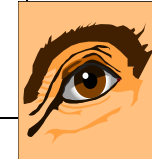
PARASYMPATIKUS

Relax po jídle

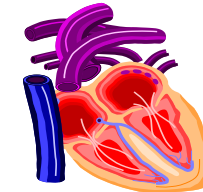


Sliny:
mnoho, tekuté

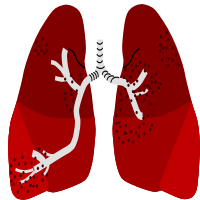
Oči:
Mióza a akomodace do blízka



Srdce:
↓frekvence
↓TK

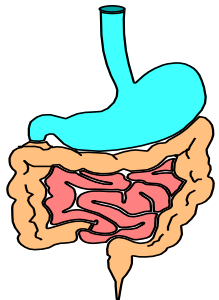


Bronchy:
konstrikce
↑sekrece



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

- 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.

ADRENERGNÍ RECEPTORY

Ligand (agonista) = katecholaminy (NA, A, dopamin)

Receptory: α , β

Alfa adrenergní receptory: GPCR rcp

α_1 výskyt hladké svalstvo – především cév
(jejich aktivace **vede k vazokonstrikci**)

α_2 jsou to **presynaptické**, tzv. autoreceptory.
Jejich aktivací je inhibováno uvolnění
noradrenalinu, **vede k vazodilataci**

Beta adrenergní receptory GPCR rcp

β_1 – hlavně v myokardu.

Jejich aktivace vede ke stimulaci srdce

β_2 – výskyt v hladkém svalstvu bronchů, uteru,
v cévách koster. svalů, v koronárních a
mozkových cévách, v játrech. **Jejich aktivace
vede k relaxaci svalstva**

β_3 - v adipocytech (+ rovněž β_2 r.).

**Aktivace vede ke zvýšení lipolýzy –
štěpení tuků**

CHOLINERGNI RECEPTORY

Ligand (agonista): acetylcholin

Receptory: muskarinové M a nikotinové N (ty nejsou parasimpatikem aktivovány)

Muskarinové GPCR rcp

M₁ v nervových buňkách a enterochromafinních buňkách v žaludku - **aktivace vede k sekreci žaludeč. šťáv.**

M₂ v srdci (*zprostředkován přes nervus vagus*) - **aktivace vede ke zpomalení činnosti srdce**

M₃ se vyskytuje převážně:

- ✓ v hladké svalovině střev, bronších - **aktivace vede ke zvýšení tonu hladkého svalstva** ⇒ zvýšení motility, bronchokonstrikci.
- ✓ ve žlázách - **aktivace vede ke zvýšení sekrece žláz**

Léčiva ovlivňující **sympatikus**

+

Sympatomimetika přímá

aktivace adrenergických receptorů (α , β)
(selektivní, neselektivní)

Sympatomimetika nepřímá

zásah do metabolismu neuromediátorů
s cílem delšího setrvání neuromediátoru
v synaptické štěrbině.

Ovlivnění MAO, COMT nebo re-uptaku,
stimulace vyplavování neuromediátoru z vezikul

-

Sympatolytika přímá

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

Sympatolytika nepřímá

zásah do metabolismu s cílem snížit
množství neuromediátoru v synaptické
štěrbině nebo urychlit jeho odbourávání

Falešné prekurzory, blokáda vezikul

Léčiva ovlivňující **parasympatikus**

+

Parasympatomimetika přímá
aktivace muskarinových receptorů

Parasympatomimetika nepřímá
zásah do metabolismu neuromediátorů
s cílem delšího setrvání neuromediátoru
v synaptické štěrbině.

Acetylcholinesteráza

-

Parasympatolytika přímá
inhibice/blokáda muskarinových receptorů

Sympatomimetika přímá

adrenalin
noradrenalin
dobutamin
xylometazolin
salbutamol
Metyldopa* - α_2 rcp.

Sympatomimetika nepřímá

amfetamin
efedrin

Sympatolytika přímá

prazosin
propranolol

Sympatolytika nepřímá

Metyldopa * (falešný prekurzor)

Parasympatomimetika přímá

acetylcholin

Parasympatomimetika nepřímá

Inhibitory acetylcholinesterázy

Parasympatolytika přímá

atropin
butylskopolamin } Neurotropní/anticholinergní
fenpiverin } spasmolytika

Děkuji Vám za pozornost

