

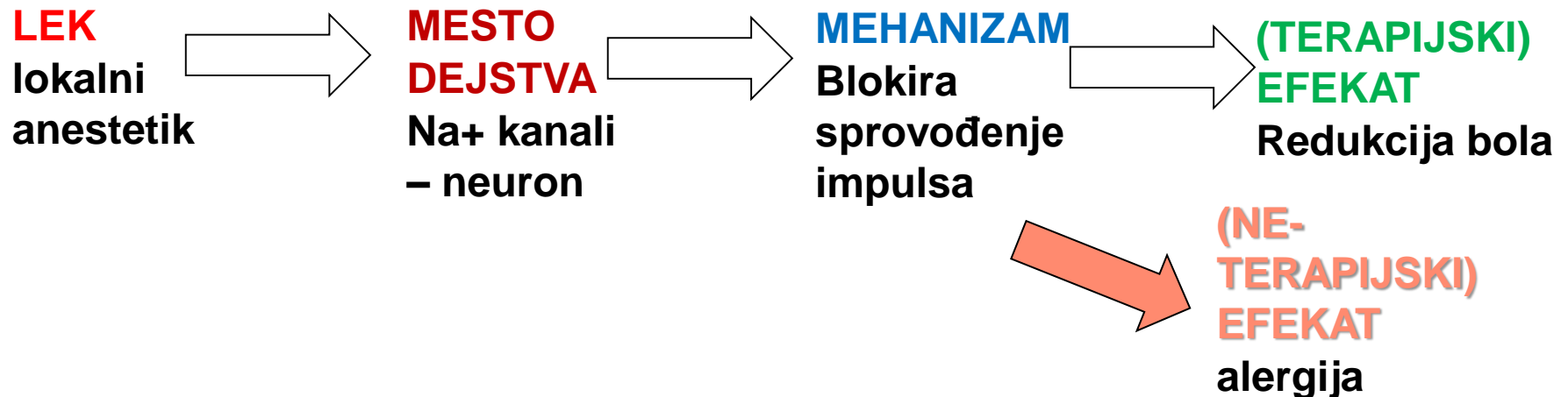
# **FARMAKODINAMIKA**

## **Mehanizam aktivnosti lekova**

14.03.2020.

# Farmakodinamika opisuje

- Mehanizam aktivnosti kojim lekovi izazivaju farmakološki efekat
- Interakcija između leka i organizma – **šta lek radi organizmu**



# Mehanizam aktivnosti leka

- Efekat većine lekova posledica je interakcije leka sa makromolekularnim komponentama organizma (**aktivnost**)
- Ovakve interakcije dovode do izmene ciljne funkcije – dolazi do niza biohemijskih i fizioloških promena koje su karakteristične za odgovor na lek (**efekat**)
- **Aktivnost** leka (mehanizam)
- **Efekat** leka (terapijski efekat, odgovor)
- Lekovi utiču na „normalne“ ćelijske procese
- Lekovi **ne stvaraju nove ćelijske funkcije**

# Mehanizam aktivnosti leka

- **Direktni efekat** – antacid (baza) neutrališe višak kiseline u želucu
- **Indirektni efekat** – lek interreaguje sa ćelijskom strukturom (receptor) i započinje niz ćelijskih događaja/promena
- **Lokalni efekat** – lek deluje na mestu primene
- **Sistemijski efekat** – lek deluje na mestu različitom od mesta primene (farmakokinetika ima bitnu ulogu)

# Vanćelijska mesta delovanja lekova

- **Želudac:** neutralizacija kiseline bazom (antacidi)
- **Krv:** metali se vezuju sa (helirajućim) agensima – olovo i EDTA, gvožđe i deferoksamin
- **Digestivni trakt:** lekovi se vezuju (adsorbujaju) za holestiramin
- **Digestivni trakt:** povećanje količine tečnosti u crevima osmotskim efektima (laksativi)
- **Bubrezi:** povećanje eliminacije tečnosti (diuretici)

# Ćelijska mesta delovanja lekova

**Antibiotici/antigljivični lekovi** inhibišu bakterijske/gljivične funkcije (ne deluju na ćelije domaćina):

- **Penicilin** inhibiše stvaranje ćelijskog zida
- **Tetraciklin** inhibiše sintezu proteina
- **Flukonazol** inhibiše gljivične enzime – demetilaza –  
Inhibicija stvaranja ćelijske membrane

**Hormoni, Steroidi, Vitamini i Neurotransmiteri** izmenjuju ćelijske funkcije domaćina delujući na ćelijske receptore (najčešće)

Koja od izjava je NETAČNA?

- a) Lekovi utiču na normalne ćelijske procese
- b) Lekovi ne mogu stvoriti nove ćelijske funkcije
- c) Lekovi utiču na normalne ćelijske procese i stvaraju nove ćelijske funkcije

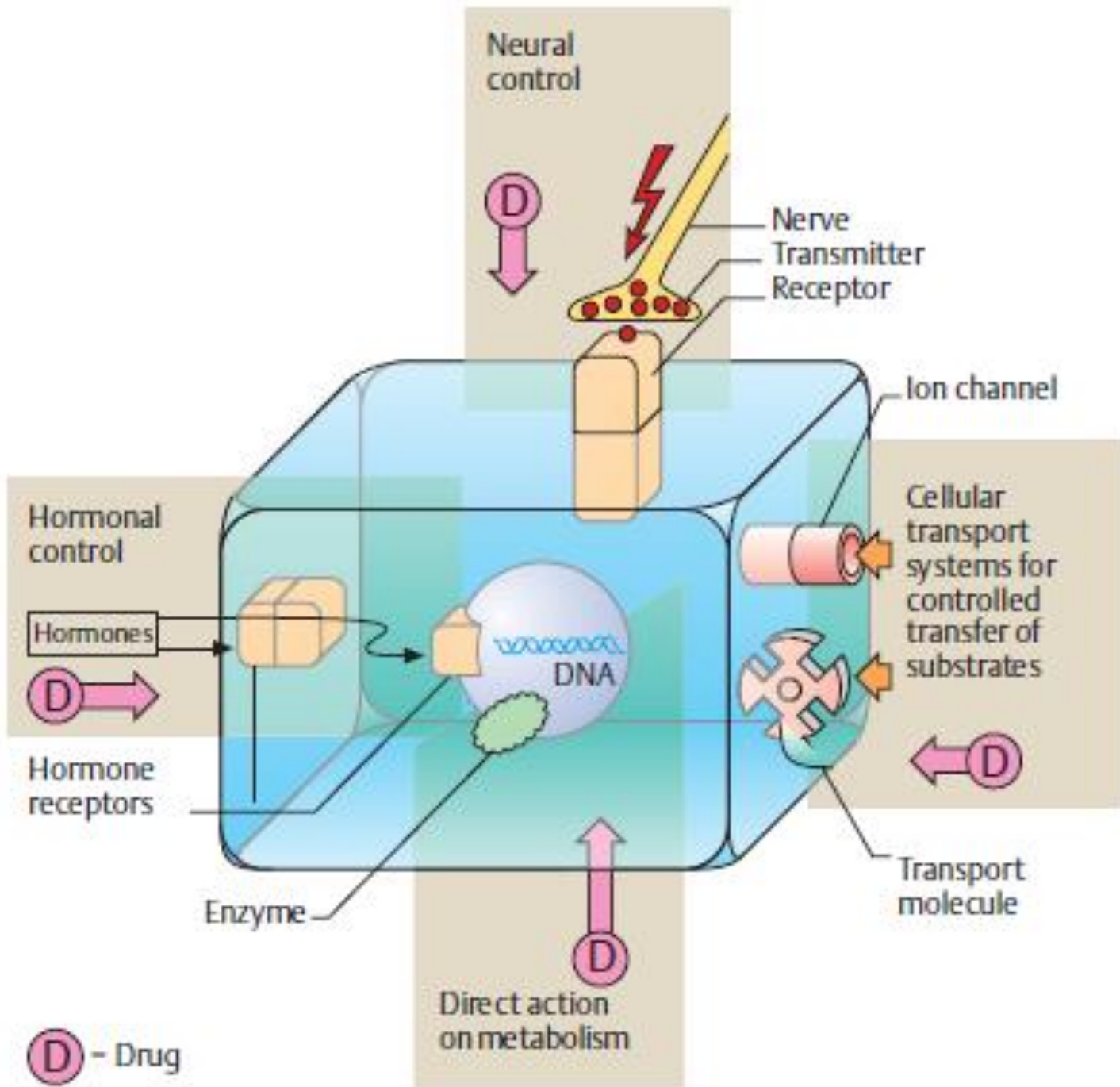
# Receptor

- **receptor** je komponenta ćelije/organizma koja u interakciji sa lekom započinje niz događaja/procesa koji vode vidljivom efektu leka
- **proteini** sačinjavaju naznačajnije klase receptora
  - enzimi u metaboličkim i regulatornim putevima
  - Transportni proteini/procesi (jonski kanali)
  - Strukturalni intracelularni proteini

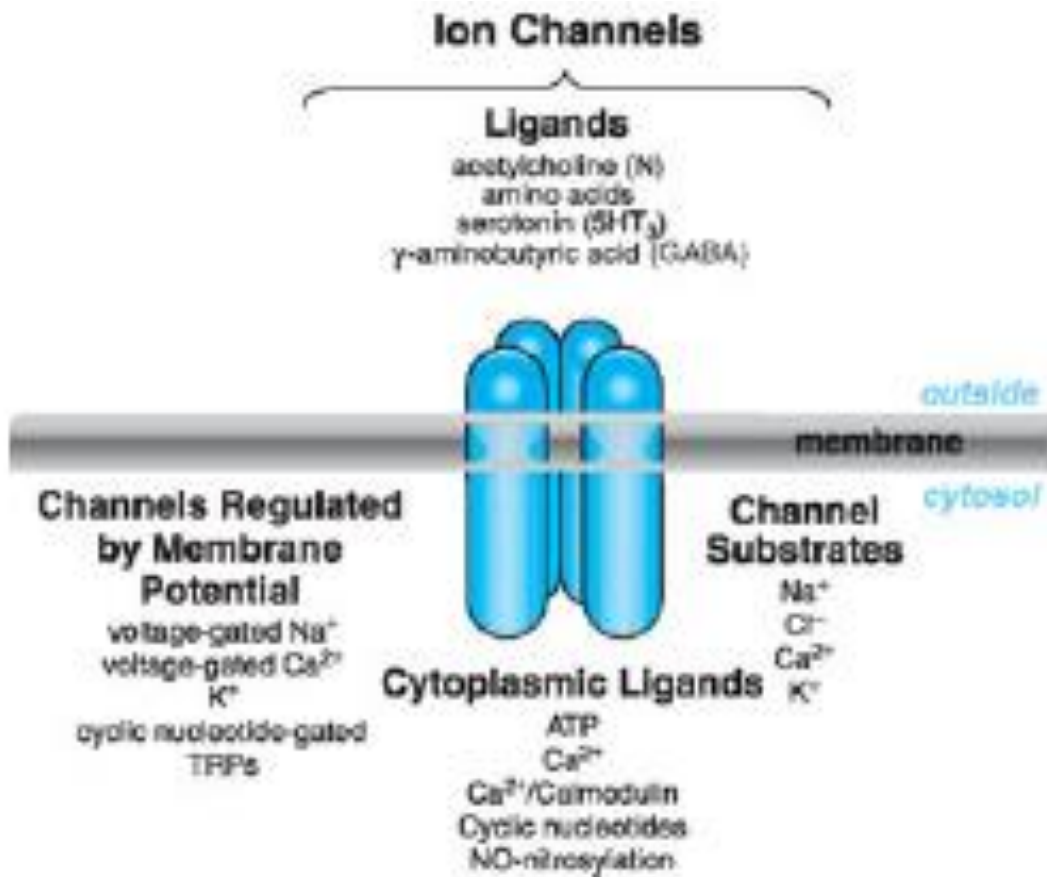
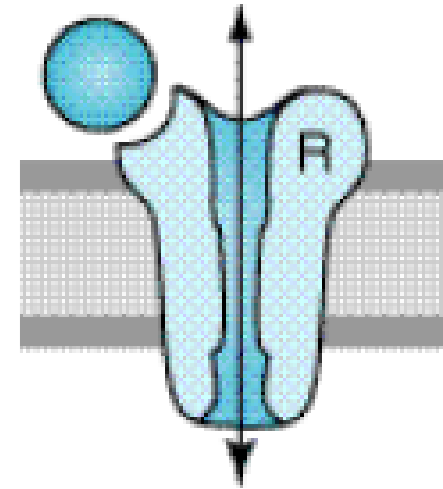


# Receptori

- Prema molekularnoj strukturi i načinu prenošenja signala postoje **4 tipa receptora**:
  - 1) Ligandom kontrolisani jonski kanali
  - 2) Receptori vezani za G protein
  - 3) Za membranu vezani enzimi
  - 4) Nuklearni(jedarni) receptori

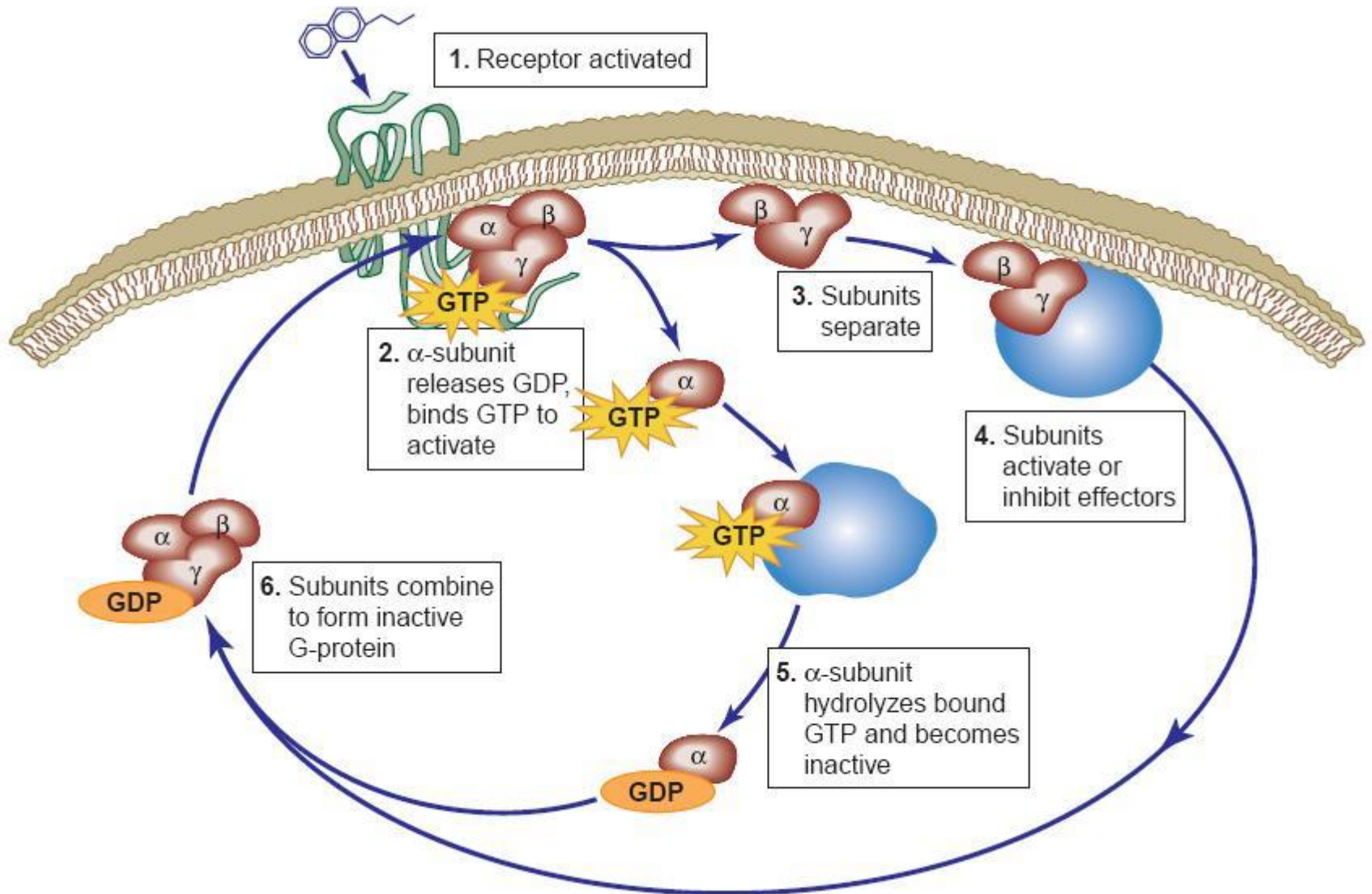


Ligand se vezuje za receptor i reguliše otvaranje jonskog kanala

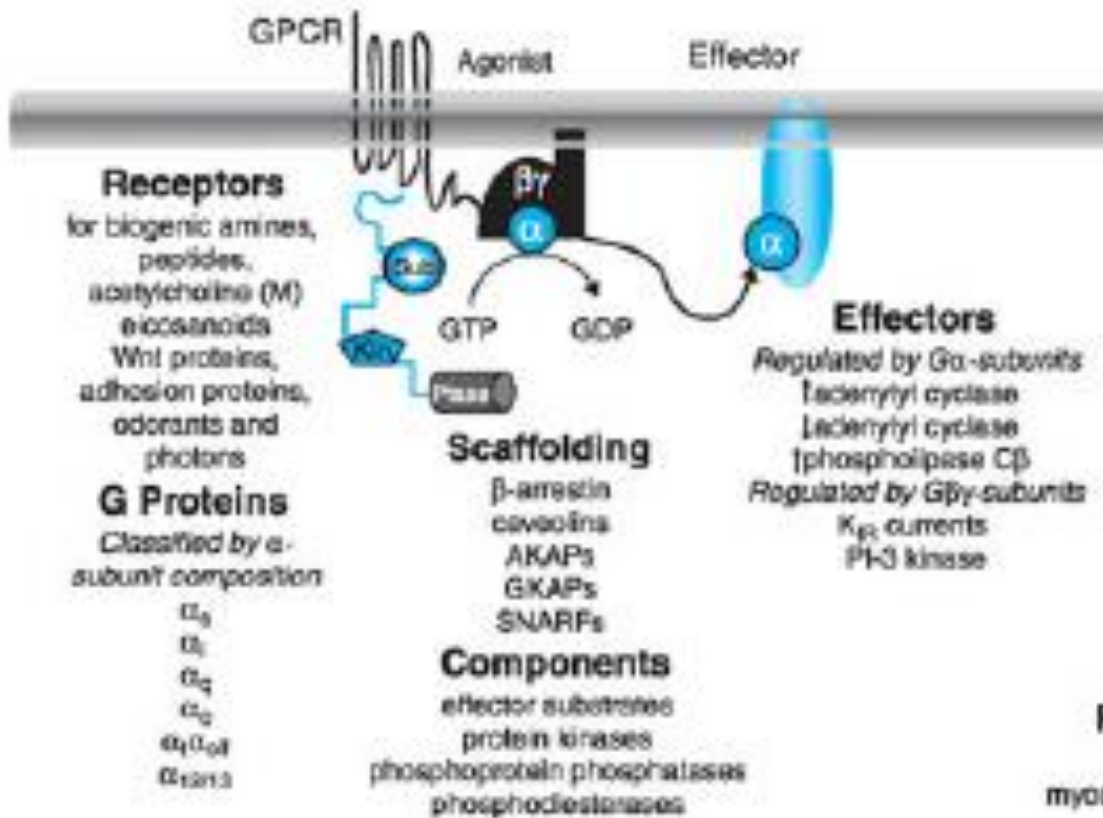


Lekovi koji se vezuju za natrijumove i kalcijumove kanale omogućuju ulazak ovih jona u ćeliju dovodeći do izmena ćelijskih funkcija (depolarizacije)

# Receptori vezani za G-protein



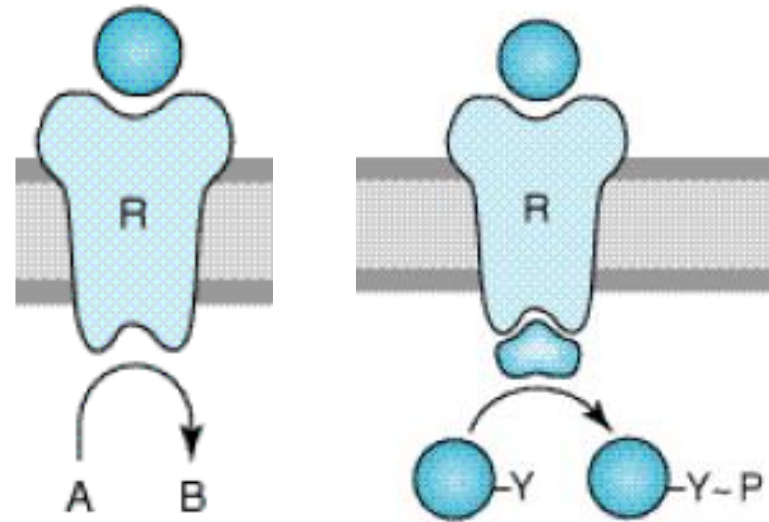
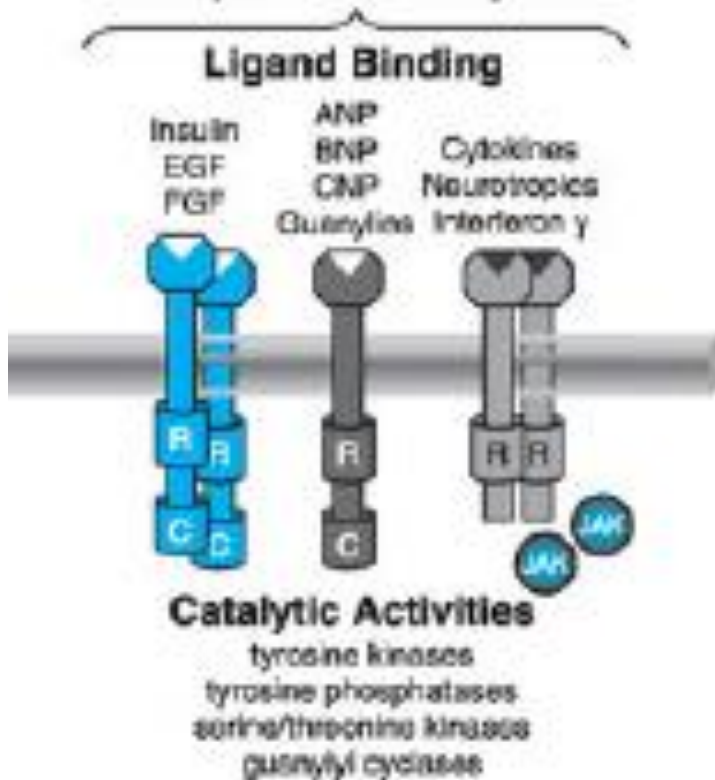
## G Protein-Coupled Receptor Signaling



Lekovi se vezuju za receptor koji je povezan za efektorni enzim (npr fosfolipaza C) preko G proteina.

Aktivirani enzim stvara „druge“ glasnike (cAMP, cGMP, IP3 and DG) koji menjaju ćelijske funkcije.

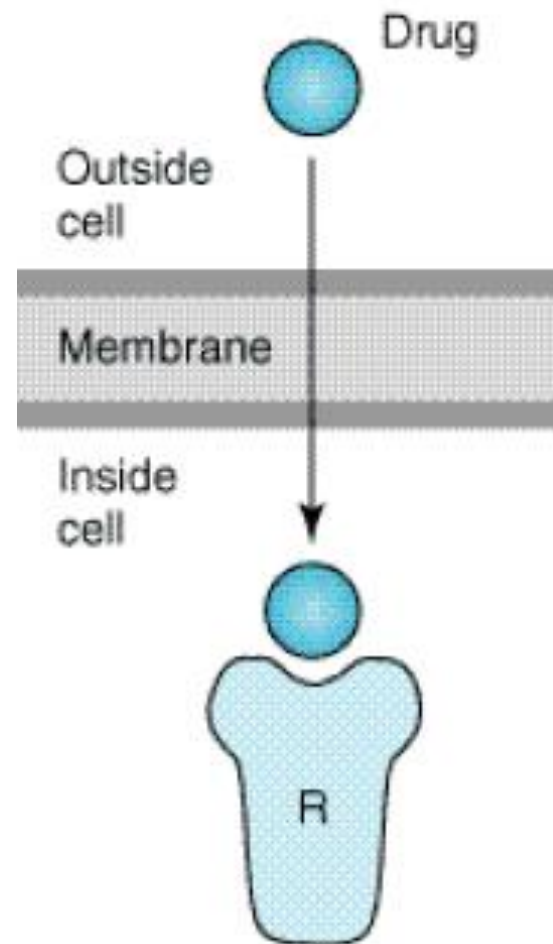
## Receptors as Enzymes



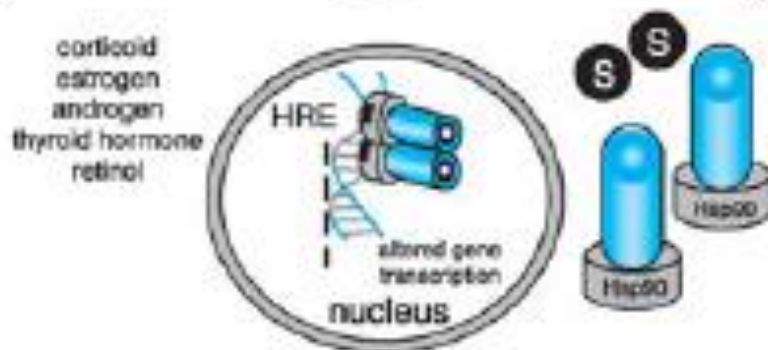
Lekovi se vezuju za vanćelijski deo receptora transmembranskog proteina i aktivira unutarćelijske proteine poput tirozin kinaze (TK).



Liposolubilni lekovi prolaze kroz ćelijsku membranu i interreaguju sa unutarćelijskim receptorima. Receptor može biti enzim ili regulator aktivnosti gena. Regulatori gena ulaze u jedro i povećavaju sintezu proteina.



### Receptors Regulating Nuclear Transcription



# Afinitet i selektivnost

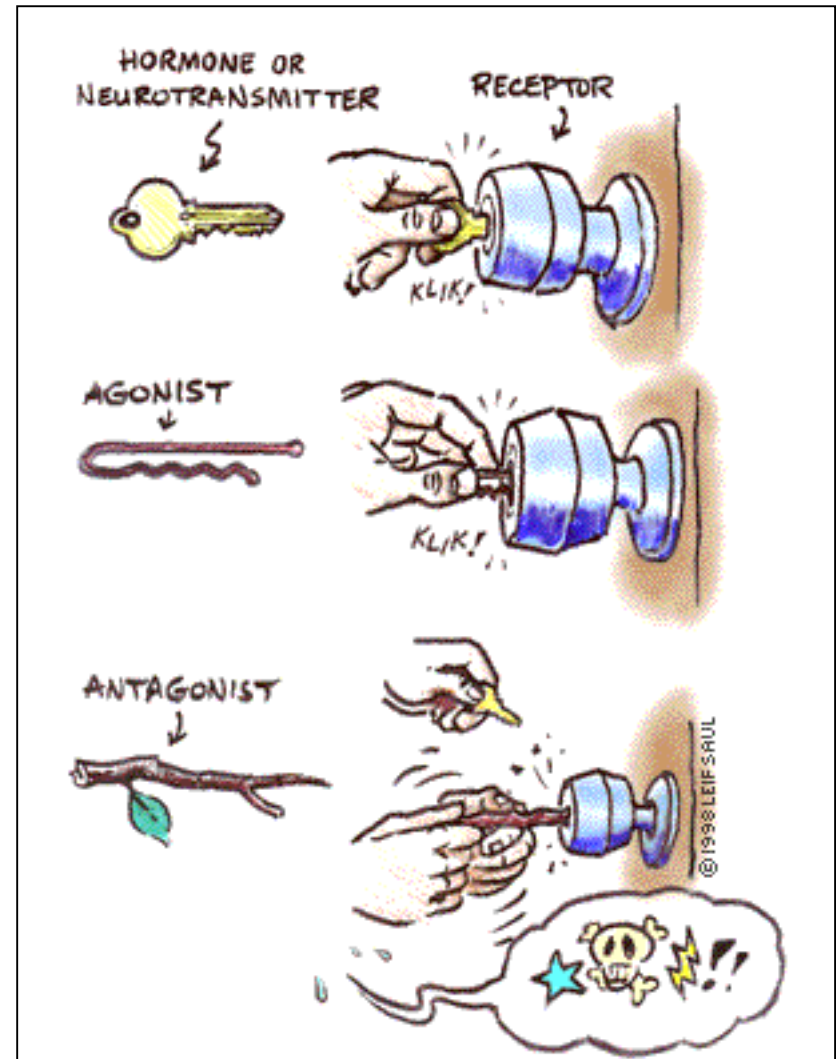
- Afinitet
  - Sklonost leka da se veže sa receptorom
  
- Selektivnost
  - Specifični afinitet za određeni receptor



# Agonizam i antagonizam

**Agonist** stimuliše odgovor receptora

**Antagonist** inhibiše odgovor receptora

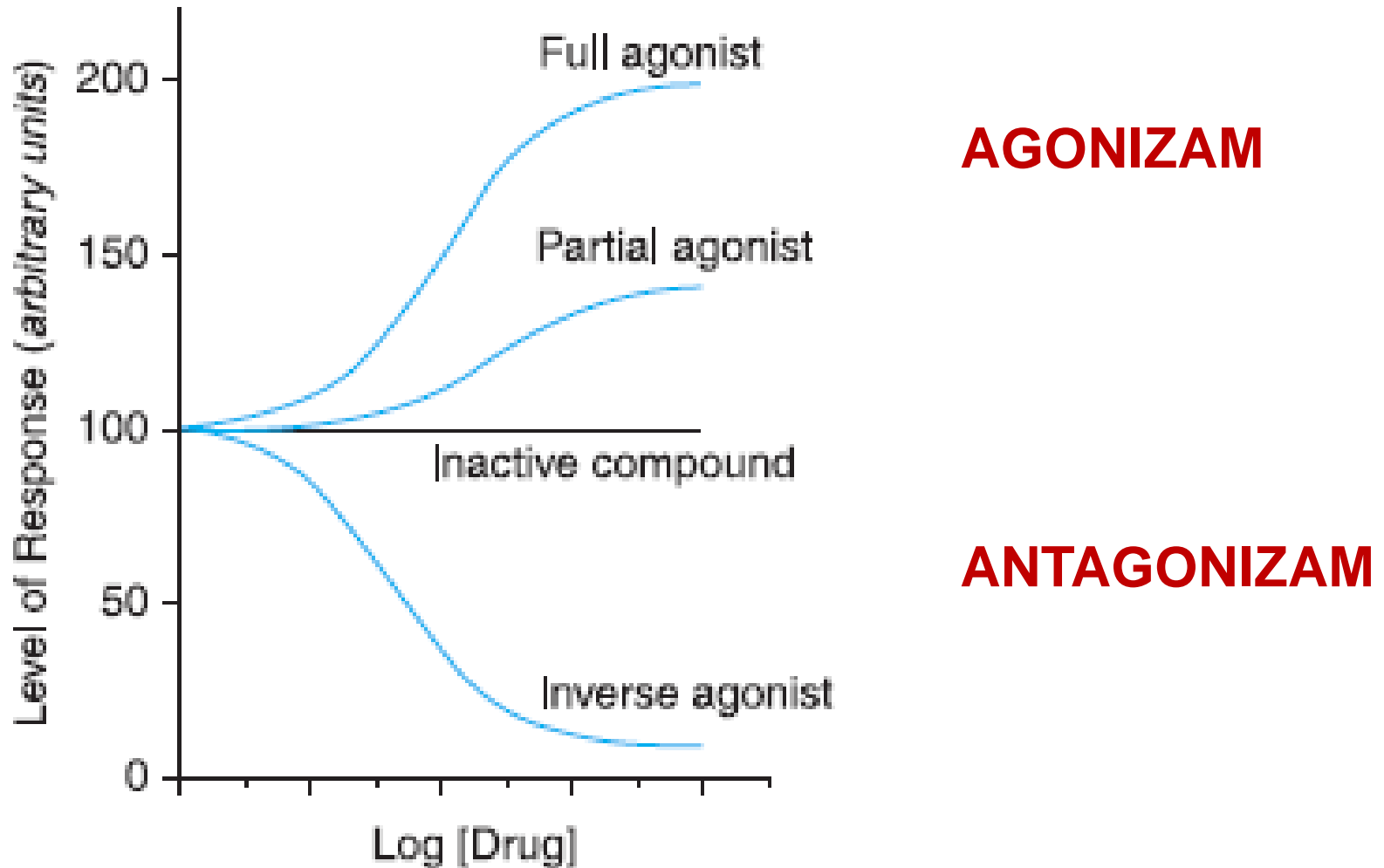


# *Agonist/Antagonist*

- Puni
- Parcijalni
- Direktni/Kompetitivni
- Indirektni/Ne - kompetitivni
- Inverzni

Lek može da se veže za jedan konkretan receptor i da izazove mešavinu više različitih efekata (agonist, parcijalni agonist, inverzni agonist, antagonist)

# Tipovi interkacija Lek-Receptor



Koju vrstu receptora aktiviraju liposolubilne supstance kao na primer estrogeni?

- a) Ligandom kontrolisani jonski kanali
- b) Receptori vezani za G protein
- c) Za membranu vezani enzimi
- d) Nuklearni(jedarni) receptori

# Regulacija receptora

- Receptori mogu da budu podvrgnuti dinamičnim promenama – gustine i afiniteta

## NISHODNA-regulacija:

- Desenzitizacija, tahifilaksija (smanjen afinitet) – nitroglicerina
- Internalizacija (smanjena gustina)

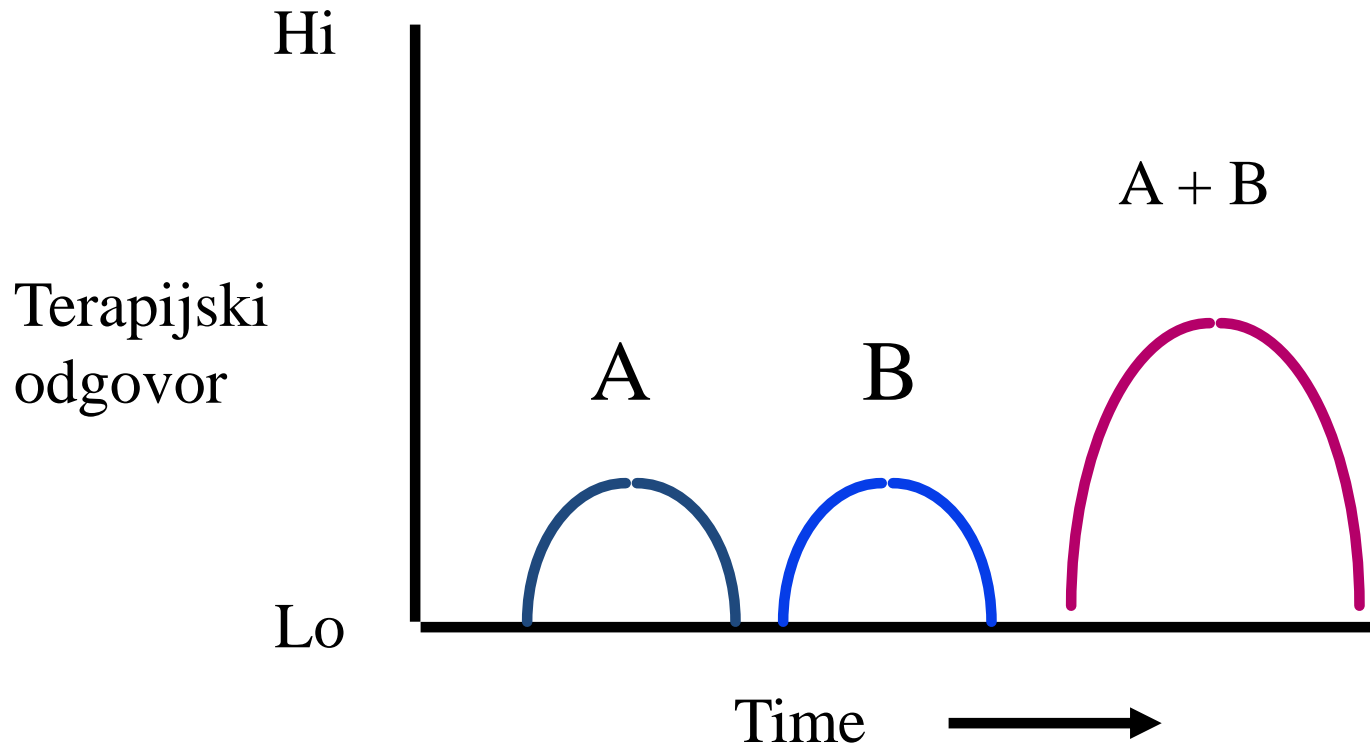
## USHODNA-regulacija (povećana gustina)

- Supersenzitivnost (povećana aktivnost) – beta blokatori

# Farmakodinamske interakcije lekova

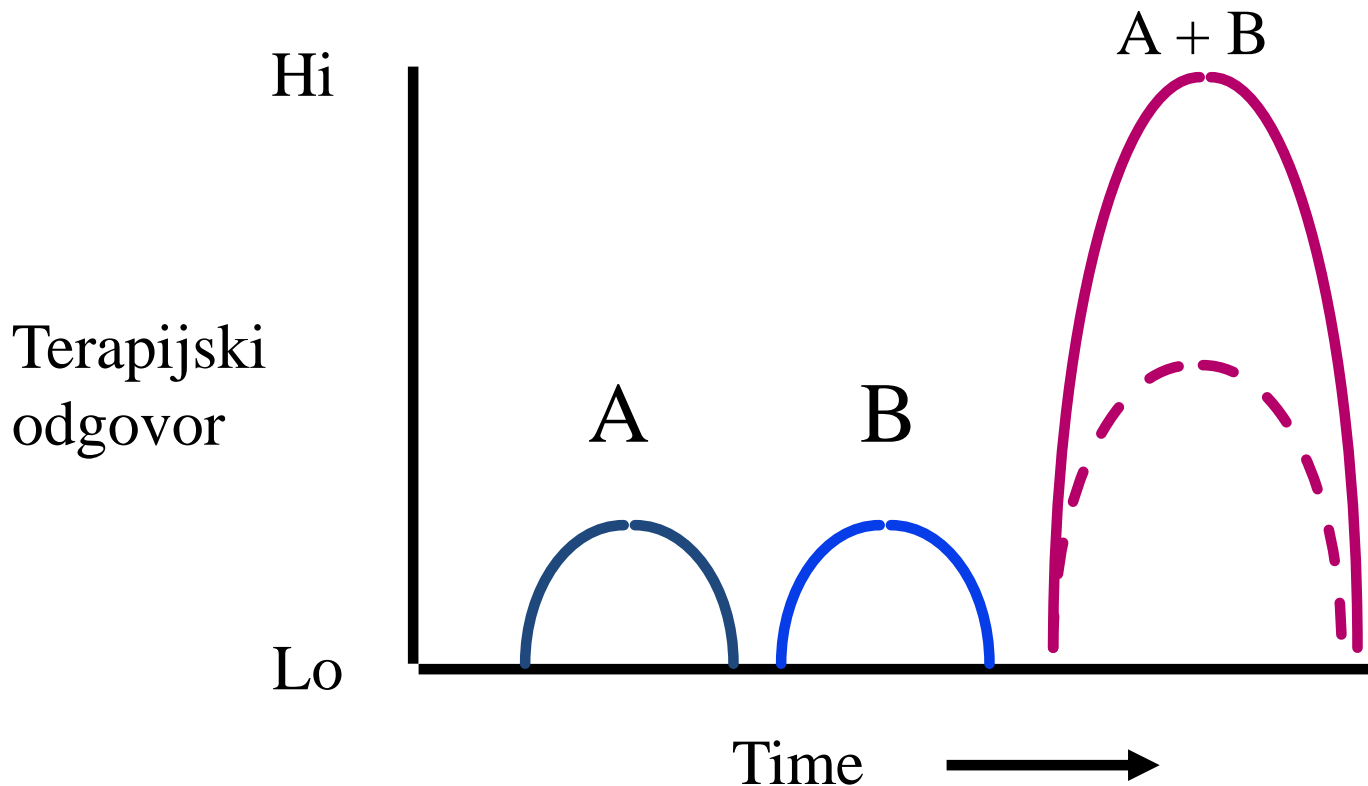
- Interakcije lekova za posledicu mogu imati željene i neželjene efekte
- U pogledu efekta leka moguća je pojava nekoliko tipova interakcija: aditivne, sinergističke i antagonističke

# Aditivni Efekti



Efekat dva istovremeno primenjena leka jednak je prostom zbiru efekata kod pojedinačne primene ovih lekova npr. acetilsalicilna kiselina (aspirin) i ibuprofen (brufen).

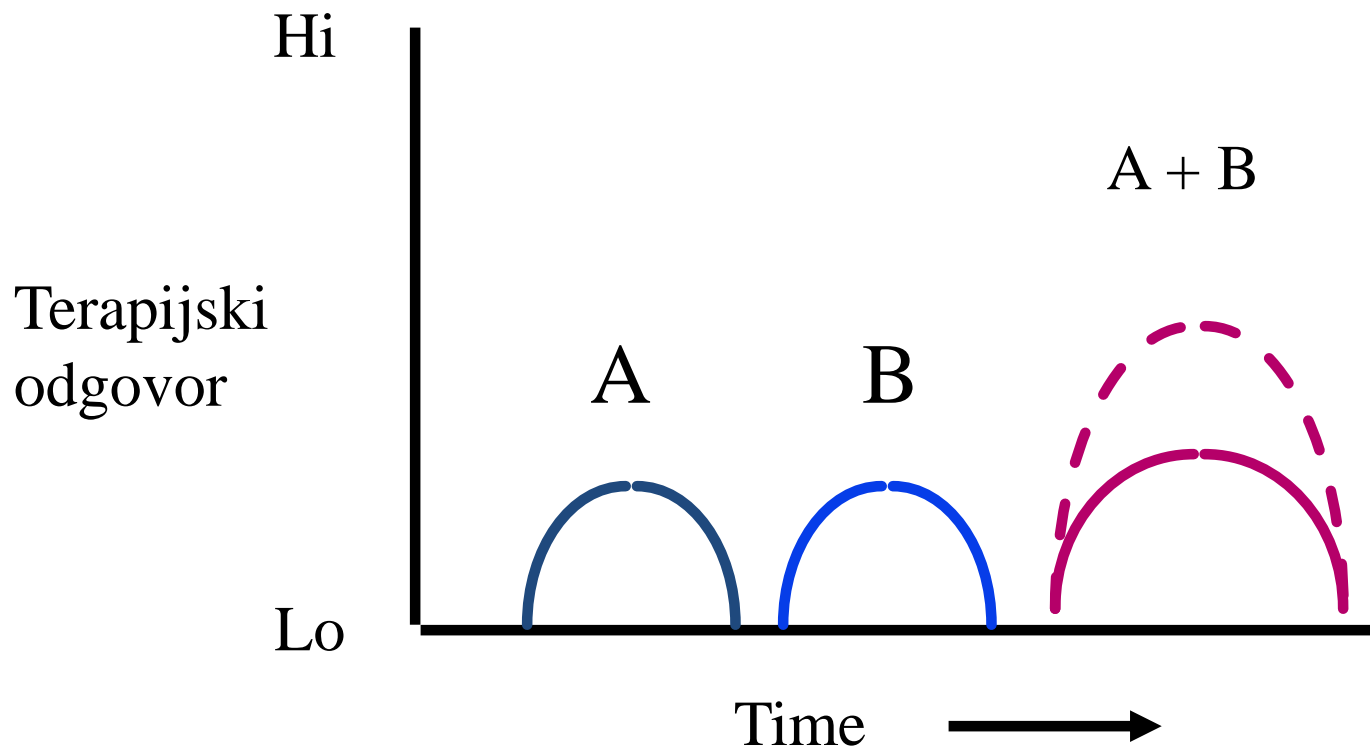
# Sinergistički efekat



Efekat dva istovremeno primenjena leka veći je od prostog zbira efekata kod pojedinačne primene ovih lekova npr. depresori CNS-a i alkohol



# Antagonistički efekti



Efekat dva istovremeno primenjena leka manji je od prostog zbira efekata kod pojedinačne primene ovih lekova

Aditivni efekat predstavlja pojavu kada je:

- a) Efekat dva istovremeno primenjena leka veći od prostog zbira efekata kod pojedinačne primene ovih lekova
- b) Efekat dva istovremeno primenjena leka jednak prostom zbiru efekata kod pojedinačne primene ovih lekova
- c) Efekat dva istovremeno primenjena leka manji od prostog zbira efekata kod pojedinačne primene ovih lekova