

**FARMAKODINAMIKA
MEHANIZMI DJELOVANJA
LIJEKOVA**

FARMAKODINAMIKA

- Lijekovi koji djeluju na proteine
 - receptore
 - enzime
 - ionske kanale
- Lijekovi koji djeluju svojim fizikalnim svojstvima - medicinski ugljen, laksativi
- Lijekovi koji djeluju na male - neproteinske molekule - antacidi, kelatori

MAKROMOLEKULARNA PRIRODA RECEPTORA

- Većina su receptora proteini
- Omogućava raznolikost, specifičnost oblika i električnog naboja
- **regulacijski proteini**
- **enzimi**
- **transportni proteini**
- **strukturni proteine**

ODNOS IZMEĐU KONCENTRACIJE LIJEKA I UČINKA

- Složen *in vivo*, jednostavan *in vitro*
- *Krivulje odnosa koncentracije i učinka i vezanje agonista za receptore*
- *Povećanje doze povećava se i učinak, do određenog stupnja*
- *Afinitet agonista i zauzetost receptora*
- **Kd** - predstavlja koncentraciju slobodnog lijeka pri kojoj je zauzeta polovica ukupnog broja receptora
- Ako je Kd niska, afinitet vezanja je visok, i obrnuto

SPARIVANJE RECEPTORA S IZVRŠNIM MOLEKULAMA

- Proces prijenosa informacije koji povezuje zauzeće receptora lijekom i farmakološki odgovor često se naziva sparivanjem
- Započinje konformacijskom promjenom receptora
- Učinkovitost sparivanja kod punih i parcijalnih agonista
- Biološki učinak lijeka može biti linearno povezan s brojem zauzetih receptora, ali ne mora

PRIČUVNI RECEPTORI

- Ako se najveći mogući odgovor postiže koncentracijom agonista koje ne zauzima sve raspoložive receptore
- Dokazuje se primjenom reverzibilnih antagonista – pr. beta blokatori
- Učinak na sekundarne glasnike može biti produljen

ANTAGONISTI

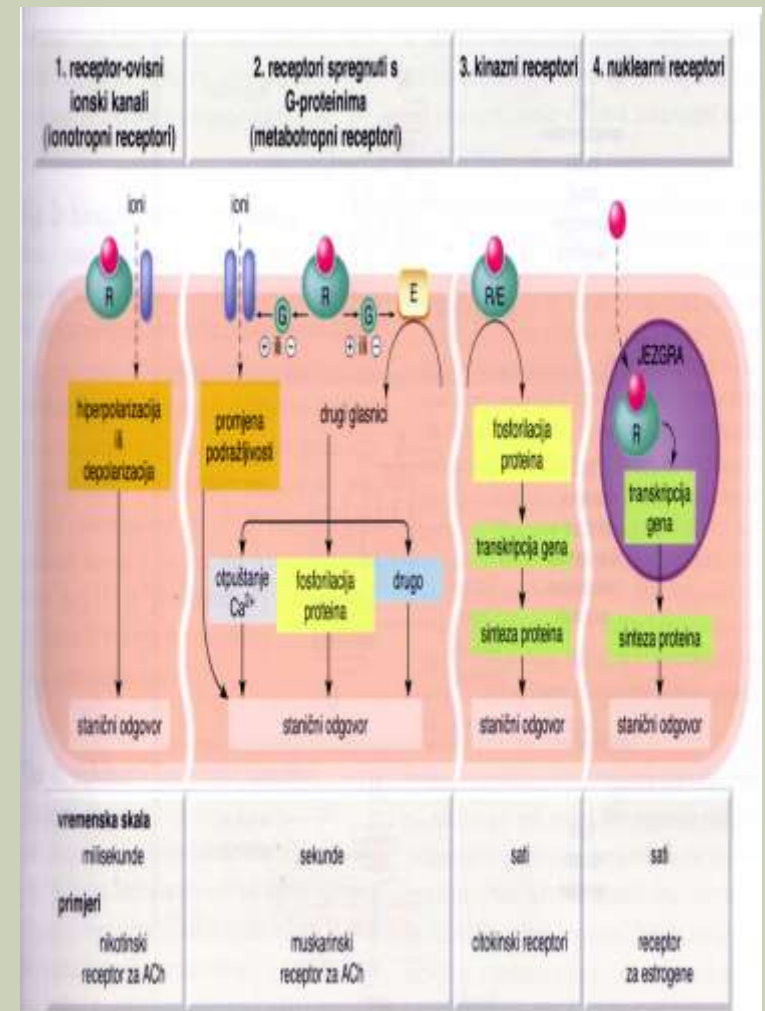
- **Kompetitivni i ireverzibilni antagonisti**
- Antagonisti vežu se za receptore ali ih ne aktiviraju
- **Reverzibilni kompetitivni antagonisti**
 - Slabe veze
- **Ireverzibilni nekompetitivni antagonisti**
 - Jake veze ili alosteričko vezanje za receptor
- **Kemijski antagonisti**
- **Fiziološki antagonisti**

AGONISTI

- Puni agonisti
- Parcijalni agonisti
- Inverzni agonisti

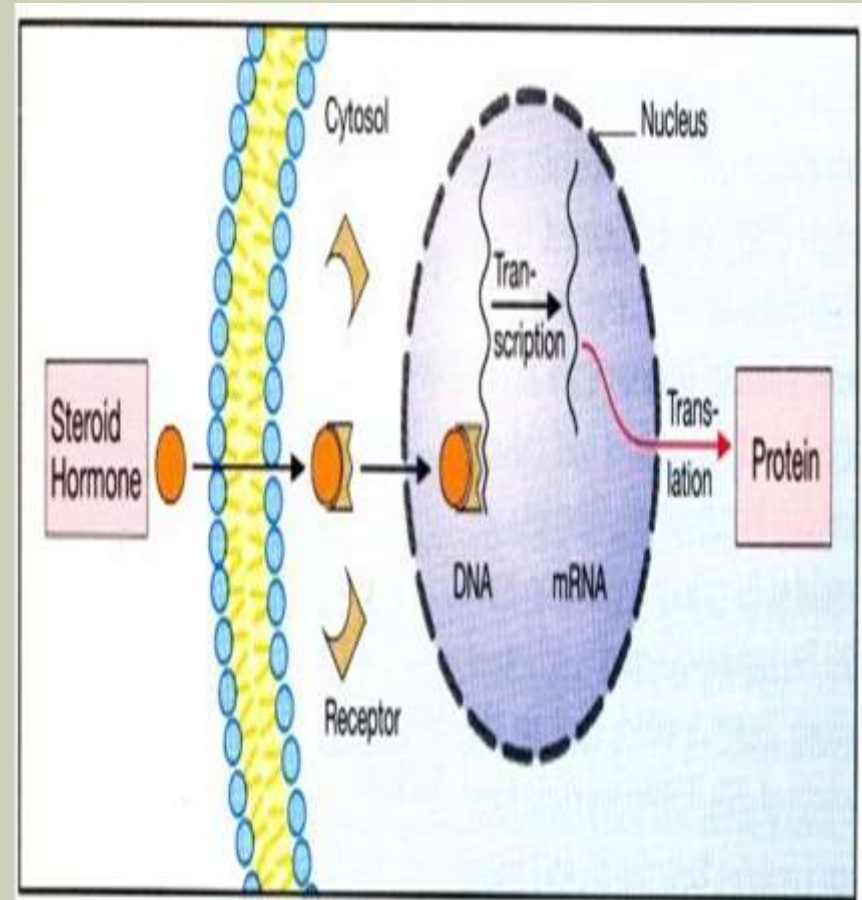
SIGNALNI MEHANIZMI I DJELOVANJE LIJEKOVA

- TRANSMEMBRANSKA SIGNALIZACIJA
- ligand topiv u lipidima koji prolazi kroz membranu i djeluje na unutarstanični receptor
- transmembranski receptorski protein, gdje ligand koji se veže na izvanstaničnu domenu proteina alosterički regulira unutarstanična enzimska aktivnost proteina
- transmembranski receptor koji veže i stimulira proteinsku tirozin kinazu
- receptor-ovisni transmembranski ionski kanali koje na otvaranje ili zatvaranje potiče vezanje liganda
- transmembranski receptorski protein spregnut s proteinom koji veže GTP (G protein), a koji modulira stvaranje unutarstaničnog drugog glasnika.



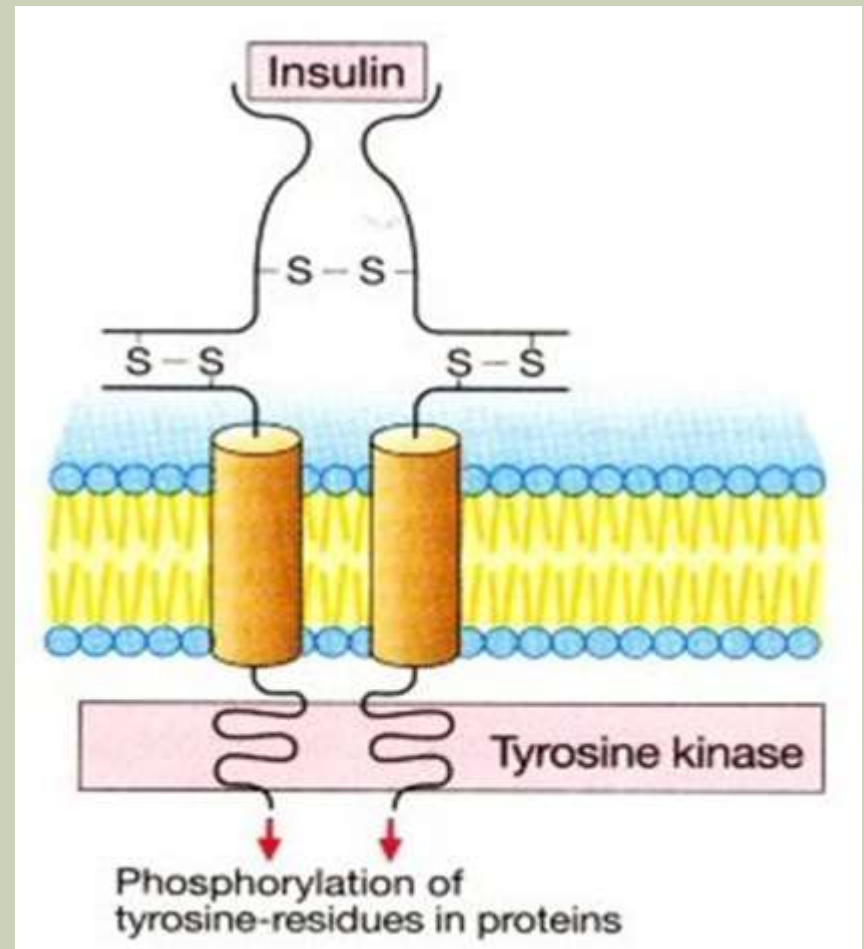
UNUTARSTANIČNI RECEPTORI ZA TVARI TOPIVE U LIPIDIMA

- kortikosteroidi, mineralokortikoidi, spolni steroidni hormoni, vitamin D i tiroidni hormon
- Učinci nastupaju nakon karakteristične odgode od oko 30 minuta do nekoliko sati – vremena potrebnog za sintezu novih proteina
- Učinci mogu trajati satima ili danima nakon što im je koncentracija pala na nulu



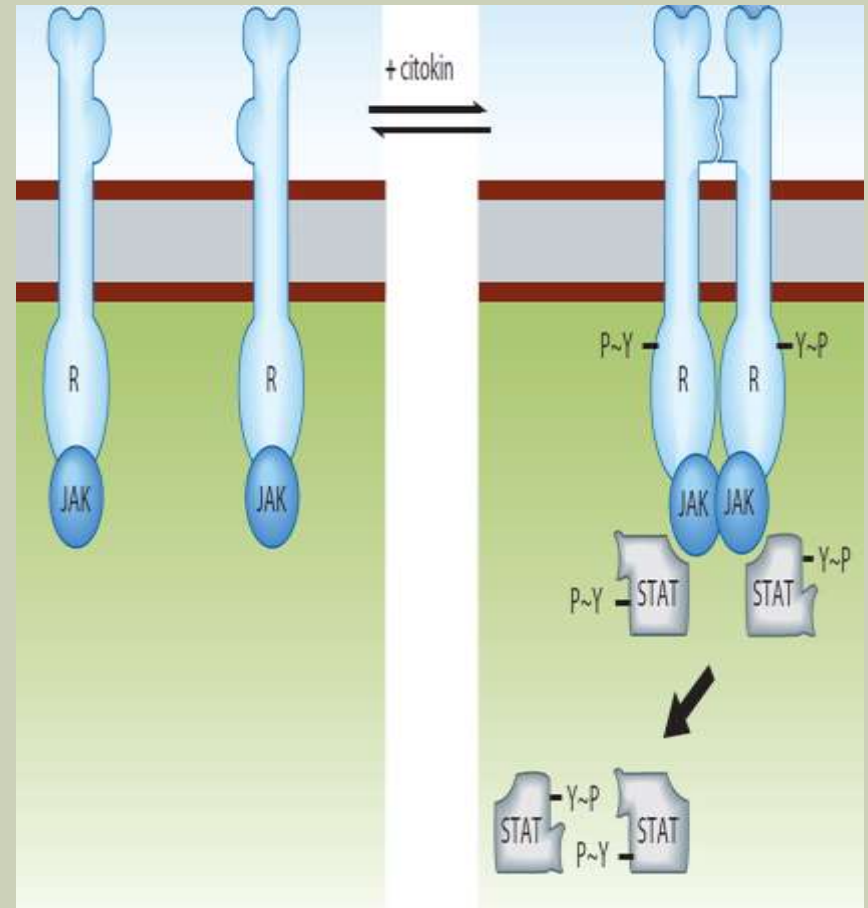
KATALITIČKI RECEPTORI UKLJUČUJUĆI I TIROZIN KINAZNE RECEPTORE

- Inzulin, čimbenici rasta, atrijski natriuretski peptid, faktor rasta
- Izvanstanična domena koja veže ligande, hidrofobni dio polipeptida koji prolazi kroz lipidni dvosloj, citoplazmatsku domenu koja ima kinaznu aktivnost
- Aktivirani receptori kataliziraju fosforilaciju tirozinskih ostataka na različitim signalnim proteinima te dolazi do modulacije više biokemijskih procesa



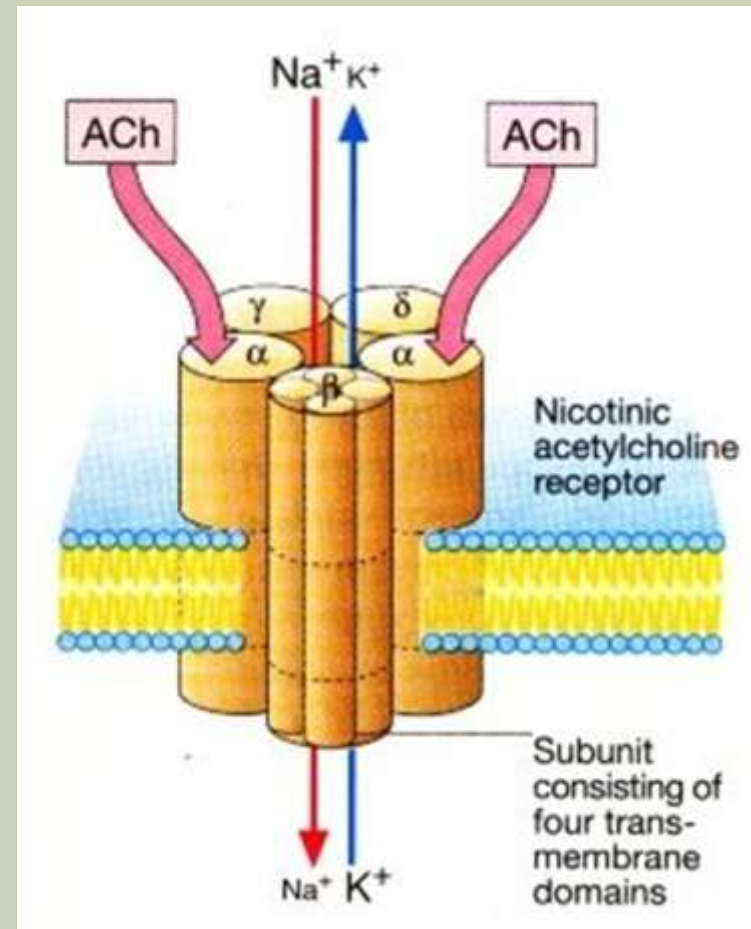
CITOKINSKI RECEPTORI

- Hormon rasta, eritropoetin, interferon
- Slični tiroznin kinaznim receptorima, osim što protein kinazna aktivnost ne pripada receptorskoj molekuli – JAK-STAT
- Dimeri STAT/STAT putuju u jezgru



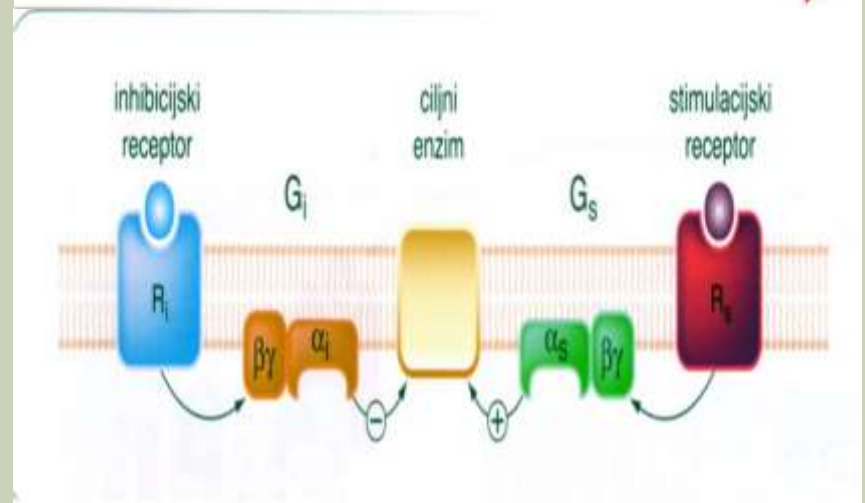
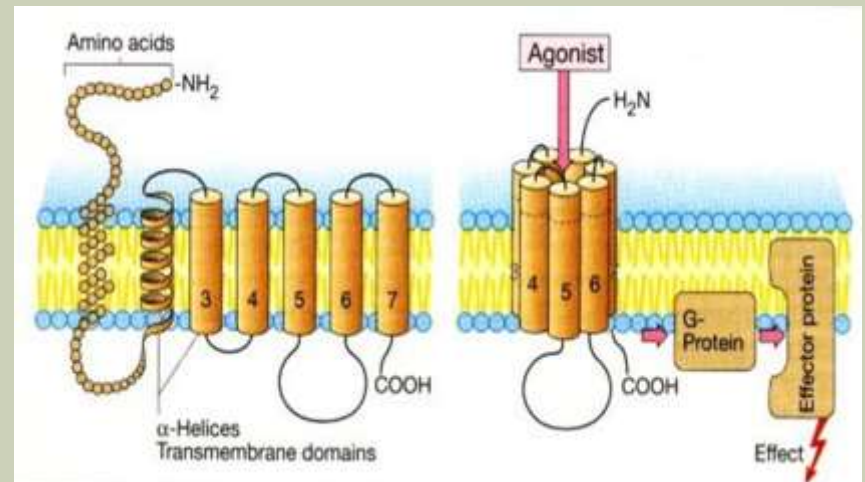
RECEPTOR-OVISNI IONSKI KANALI I IONSKI KANALI OVISNI O NAPONU

- Acetilholin, serotoninina, GABA i glutamata
- Brzi učinci
- Ionski kanali ovisni o naponu – Na, K, Ca



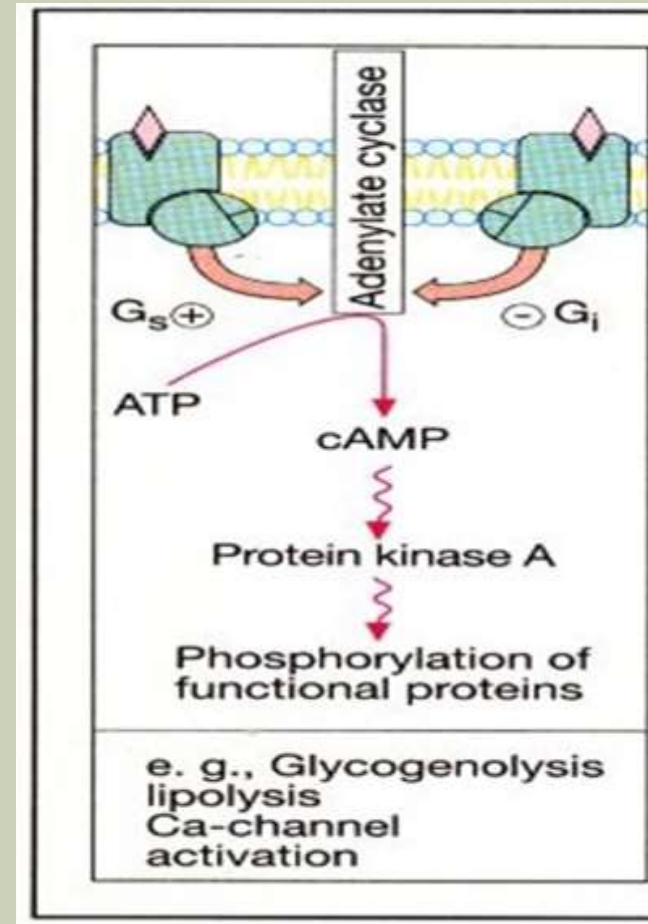
TRANSMEMBRANSKI RECEPTORSKI PROTEIN SPREGNUT S PROTEINOM KOJI VEŽE GTP

- β -adrenoceptori, glukagonski receptori, dopaminski, serotoniniski receptora, mukarinski
- ligandi djeluju povećavajući koncentracije drugih glasnika
- transmembranski signalni sustav s tri odvojena elementa
- desenzitizacije i beta arestin – endocitoza receptora



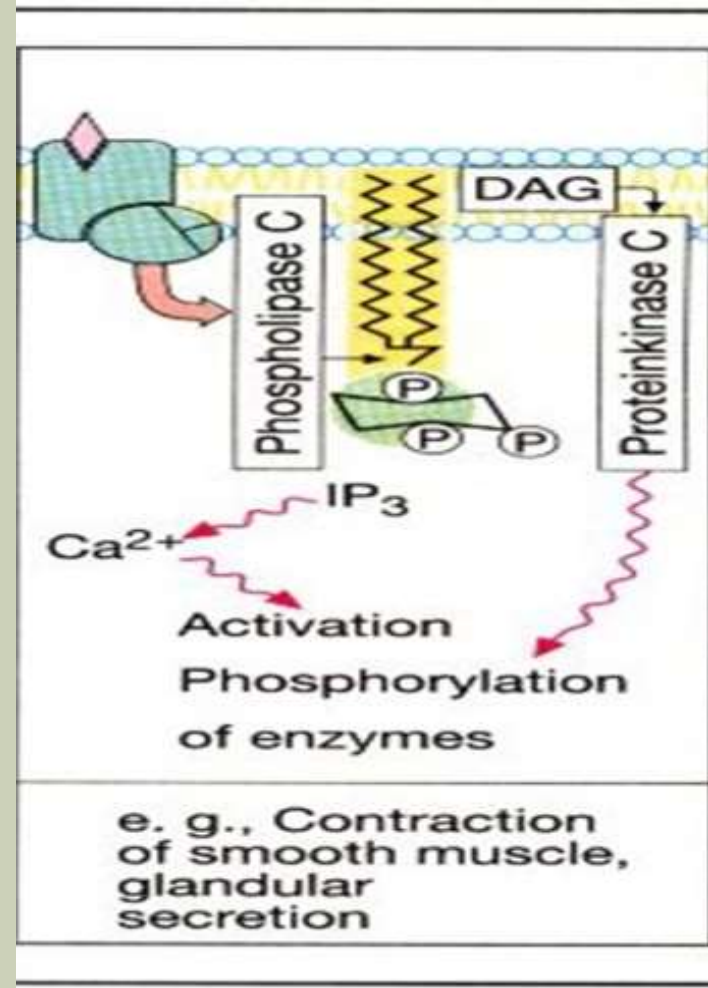
CIKLIČKI ADENOZIN MONOFOSFAT (cAMP)

- cAMP posreduje učinke poput mobilizacije uskladištene energije, retencije vode u bubrezima, ubrzane frekvencije srca i pojačane snage kontrakcije srčanog mišića
- Većinu svojih učinaka cAMP ostvaruje stimulacijom proteinskih kinaza ovisnih o cAMP



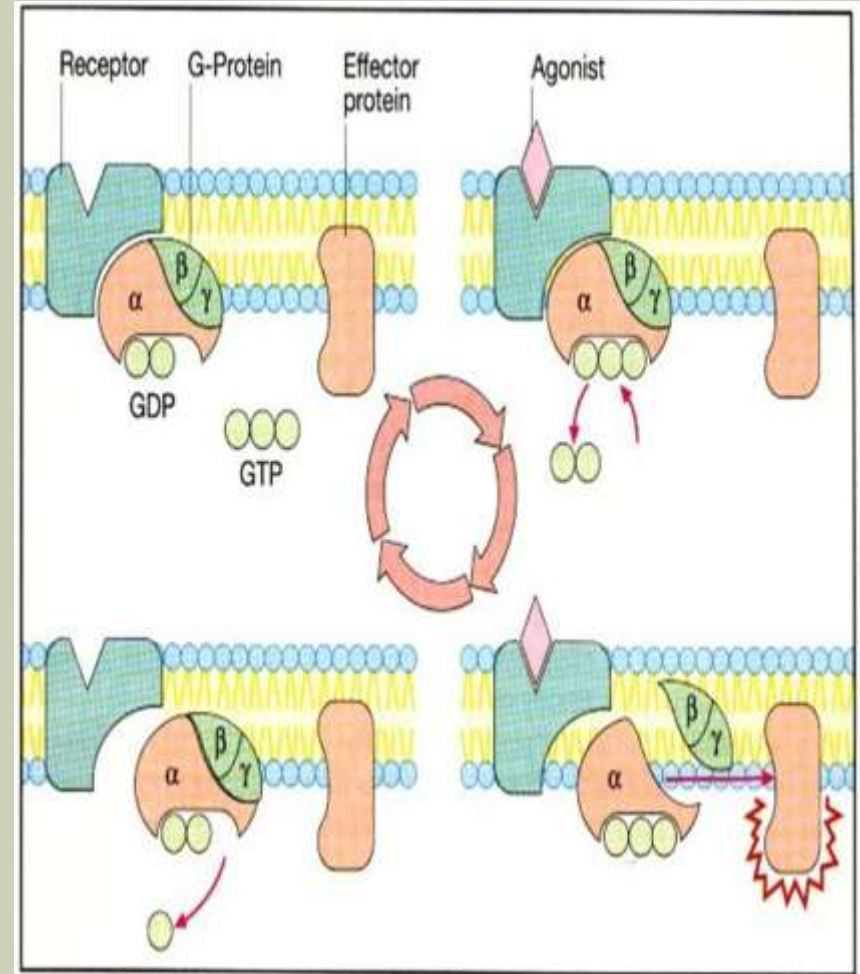
KALCIJ I FOSFOINOZITIDI

- ključni korak aktivacija membranskog enzima fosfolipaze C
- fosfatidilinozitol-4,5-difosfat (PIP₂) - diacilglicerol (DAG) i inozitol-1,4,5-trifosfat (IP₃ ili InsP₃)



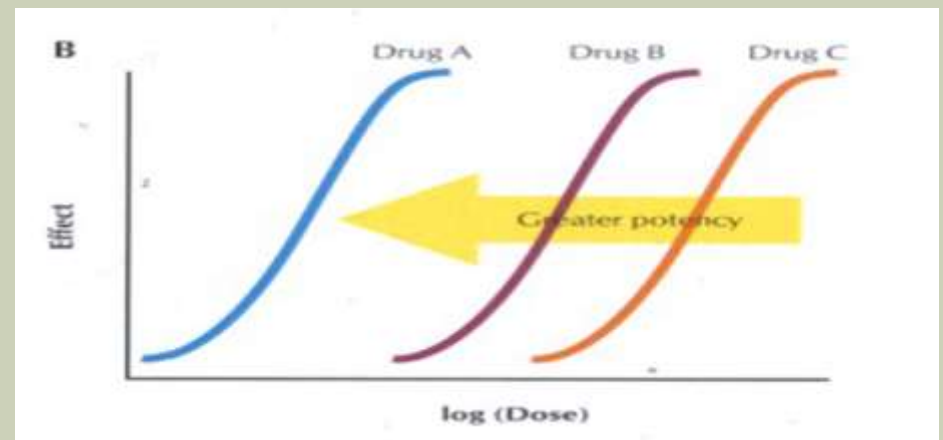
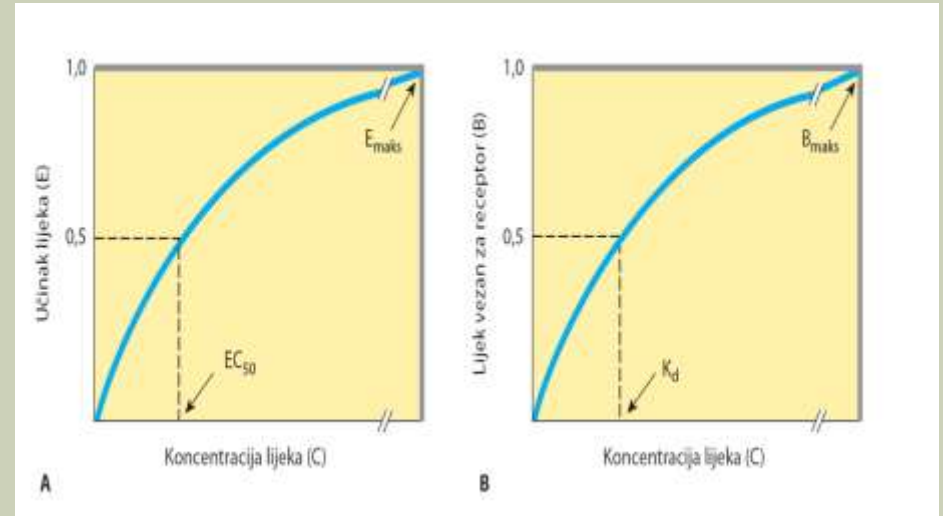
CIKLIČKI GVANOZIN MONOFOSFAT (CGMP)

- Atrijski natriuretski peptid, dušikov oksid
- aktivira gvanilat ciklazu
- regulira aktivnost ovisnih proteinskih kinaza



ODNOS DOZE I UČINKA

- Stupnjeviti odnos doze i učinka
- Potentnost i djelotvornost
- Oblik krivulje doza-učinak
- Krivulje doza-učinak za kvantne učinke
- Terapijski indeks - omjer TD50 i ED50



VARIJACIJE U ODGOVORU NA LIJEK

- **idiosinkratske reakcije**
- **hiperreaktivnost ili hiporeaktivnost**
- **tolerancija**
- **tahifilaksija**
- **Uzroci:**
 - **Promjene koncentracije lijeka koja dopire do receptora**
 - **Promjene koncentracije endogenog liganda za receptore**
 - **Promjene broja ili funkcije receptora**
 - **Promjene postreceptorskih mehanizama**