

Lovro Stanovnik

UVOD V SPLOŠNO FARMAKOLOGIJO

Doziranje (odmerjanje) zdravil

Zdravila bolniku odmerjamo (doziramo) glede na motnjo, ki jo z zdravilom želimo odpraviti.

Doza (odmerek), količina zdravila, ki jo damo bolniku:

- naenkrat, ob enkratnem dajanju ali jemanju (enkratna doza)
- na dan (dnevna doza)

Doziranje pri odraslem prirejeno povprečno težkemu odraslemu človeku (70 kg) - **terapevtska doza**

Doziranje **pri otrocih** (in starih) posebej prirejeno: doza/kg telesne teže
pri starih doze nekoliko nižje od doz za odraslega (1/2 do 3/4)

Pri zdravilih določene tudi **maksimalne enkratne** in **maksimalne dnevne doze** (določene v starejših farmakopejah in drugih dokumentih).

Shema doziranja – velikost doz in časovni razmik med njimi.

Shema doziranja odvisna od **narave bolezni** in **cilja zdravljenja**.

V glavnem **dva tipa** shem:

- intermitentno dajanje z neregularnimi presledki (koncentracija zdravila v plazmi močno niha): pri zdravilih,
 - kjer je zaželen hiter in kratkotrajen učinek (npr. uspavala, včasih analgetiki)
 - kjer želimo doseči učinek v določenem delu dneva ali ob določeni aktivnosti.
- dajanje v regularnih časovnih presledkih → koncentracija zdravila v plazmi naj ostaja ves čas nad določenim nivojem (kemoterapevtiki, zdravila, kjer učinek nastopi počasi).

Za določitev sheme potrebno poznavanje farmakokinetike, mehanizma delovanja zdravila in narave bolezni, ki jo zdravimo.

Najpomembnejša (bistvena) lastnost zdravil – **UČINEK (E)**

VRSTE UČINKA

glavni
stranski

- želeni
- neželeni

primarni
sekundarni

ZNAČILNOSTI DELOVANJA ZDRAVIL

- selektivnost → **delovanje omejeno na določena tkiva ali organe**

↓ Razlaga:
- farmakokinetika
- farmakodinamika

- strukturna specifičnost ← odvisna od koncentracije

↓ majhne spremembe v strukturi (konformacija)
↓
velike spremembe v E

MESTO DELOVANJA ZDRAVIL

- Pogoj za učinek: vezava zdravila na neko celično sestavino →

Paul Ehrlich: ***Res non agunt nisi fixatae***

argumenti: delovanje v območju konc. 10^{-9} - 10^{-6} M

→ le nekaj molekul zdravila na površino celice

Pri vezavi gre v veliki večini primerov za proteine

Vrste receptorjev (R)

- širši pomen**
- **R za endogene snovi (mediatorje) –**
farmakološki receptorji
(v celični membrani, v citosolu)
 - **transportni sistemi**
(omeprazol \Rightarrow K^+H^+ ATPaza,
transporterji za ione v ledvicah,
transporterji za šibke k. v ledvičnih
tubulih
transporterji za mediatorje - privzem)
 - **ionski kanali**
(Ca-kanali, Na-kanali, K-kanali)
 - **encimi**
(karboanhidraza, MAO, ciklooksigenaza)
 - *membrane*
(nespec. delujoči splošni anestetiki)

Delovanje na R(eceptorje): predvsem na tiste iz prve kategorije
(farmakološki R)

Agonist - definicija (ob vezavi na R \Rightarrow učinek)
zdravilo (snov) z učinkom

Modifikacija učinka po drugih zdravilih

$\uparrow E \Rightarrow$ **sinergizem**

- aditiven E
- potenciranje

$$E(\Sigma) > \Sigma E$$

težave z določitvijo v praksi

jasno potenciranje \rightarrow snov brez učinka poveča učinek

druge

$\downarrow E \rightarrow$ **antagonizem**

Antagonisti

Tipi antagonizma: - kemični

(n.pr. helati)

- **farmakokinetični** → ↓ koncentracija zdravila
Metabolizem - indukcija E

Vezava na beljakovine plazme - izrinjanje z mest nespec. vezave

sisteme)

- **fiziološki** (delovanje na različne receptorske

- na isti ce

Hi ↔ NA

- na različne ce. ali org. z nasprotnim

učinkom

- **farmakološki antag.**

delovanje na isti receptorni mehanizem

Analiza odnosa med koncentracijo in učinkom

- splošne značilnosti (saturacija)
- na celem organizmu: modifikacija osnovnega E po homeostatskih mehanizmih

primer: vazokonstriktorno sredstvo sredstvo

- **izolirani organi**

prednosti

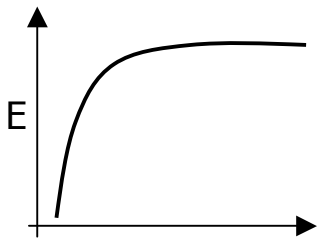
primeri, kaj lahko merimo → natančnejša določitev odnosa med koncentracijo in učinkom (CRR)

Uporaba izoliranih organov

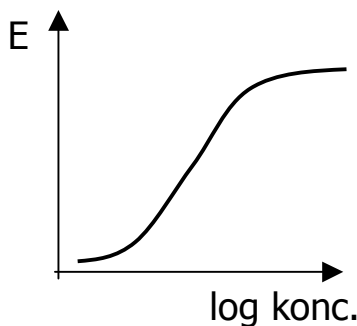
- analiza CRR
- določanje koncentracij agonista (v nekaterih primerih – ni drugih metod)
- primerjava učinkovitosti

Odnos med koncentracijo agonista in receptorjem

Koncentracija – odgovor – krivulja na izol. org.



- širok obseg konc. $10^2 - 10^3$
- težje dostopna za računsko obdelavo



- 20 - 80% E_m - premica
- primerjava dveh zdravil
- → 4 točke – four point assay – določitev neznane konc. zdravila

parametri E_m prikaz na sliki
 ED_{50} definicija (bolje: EC_{50})

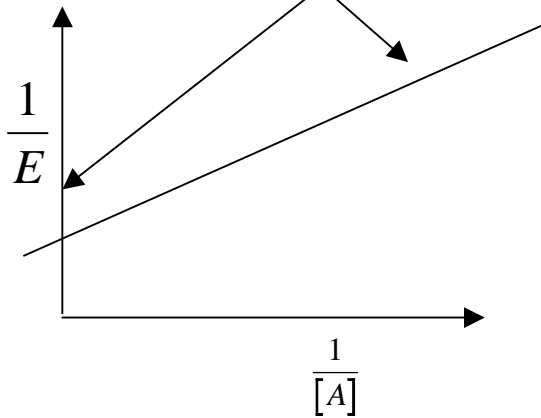
funkcija - **pravokotna hiperbola**

$$E = \frac{E_m \cdot [A]}{ED_{50} + [A]}$$

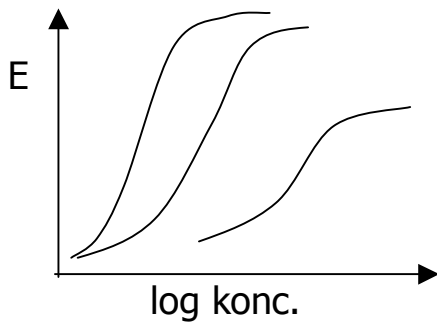
Lineweaver-Burkova (LB) transform.

$$\frac{1}{E} = \frac{ED_{50}}{E_m} \cdot \frac{1}{[A]} + \frac{1}{E_m}$$

encimska kinetika



Eksperimentalne krivulje → neskladanje s teoretičnimi krivuljami



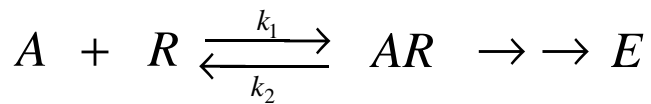
po Lineweaver Burku ni premica

modificiranje funkcije:

logistična funkcija

$$E = \frac{E_m \cdot [A]^p}{ED_{50}^p + [A]^p}$$

p - naklon krivulje

INTERAKCIJA AGONISTA Z RECEPTORJEM

$$E = f([A]) \quad ?$$

$$K_D = \frac{[A] \cdot [R]}{[AR]}$$

zaradi [AR] se [A] ne zmanjša

$$R_t = R + AR$$

$$[AR] = \frac{[R]_t \cdot [A]}{K_D + [A]}$$

⇒ pravokotna hiperbola
analogija z prejšnjo funkcijo

↑
predmet zanimanja

TEORIJE RECEPTORJEV

Okupacijske teorije

1. Ariensova okupacijska teorija

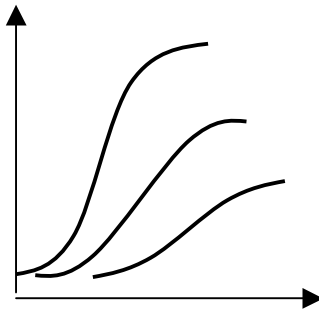
$$E = \alpha \cdot [RA]$$

$$E_{\max} = \alpha \cdot [R]_t \quad (1)$$

↑
sorazmernostni faktor
"intrinzična aktivnost" → vrednosti

$$0 < \alpha < 1$$

antagonisti delni agonisti polni agonisti



praksa

učinek je odvisen od prisotnosti in konc. polnega agonista

$$K_D = EC_{50}$$

↓
kem. podatek

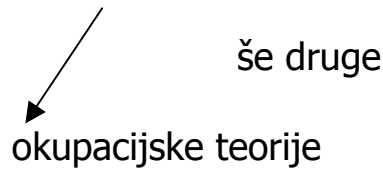
→ načrtovanje zdr.

$$E = \frac{E_m \cdot [A]}{K_D + [A]}$$

Predpostavki pod (1) preveč naivni

- v primerih, ko naklon krivulje $\neq 1$
- ireverzibilna blokada $R \rightarrow E_m$ še vedno dosegljiv
(v oporeki z 2. predpost.) \rightarrow **rezervni R**
spare R

modifikacija klasične teorije že sam **Ariëns**



DRUGE TEORIJE

Stephensonova

$$E = f(S) \quad S - \text{stimulus}$$

$S \rightarrow$ premosorazmeren $[AR]$ - sorazmernostni faktor e (*efficacy*)

$$E = f(S) = f(e[AR]) = f\left(e \cdot \frac{[R_t] \cdot [A]}{K_D + [A]}\right)$$

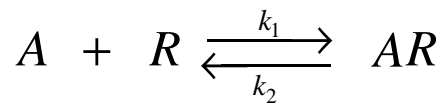
lastnost tkiva

lastnost agonista

Praktični zaključki:

- za dol. K_D ne zadošča samo agonist
- ireverzibilni antagonist + A
- določanje K_D za delne agoniste

Patonova (hitrostna) teorija

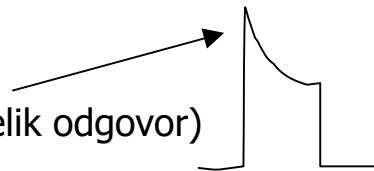


$$v_1 = k_1[A] \cdot [R] \quad \text{in} \quad v_2 = k_2[AR]$$

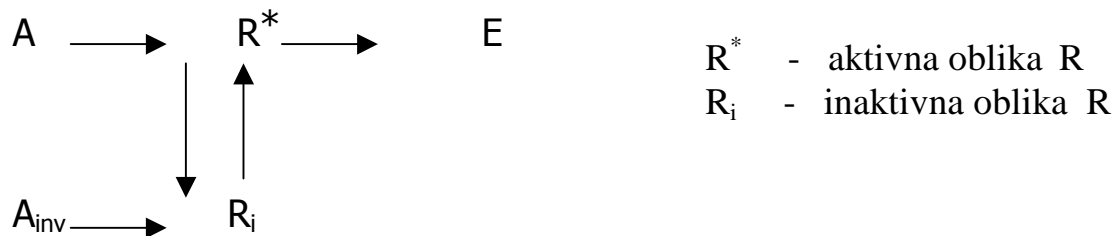
$$E \propto v_1$$

Pomen: razlaga nekaterih fenomenov:

- slika (pred uravnoteženjem velik odgovor)
- nikotin



Alosterična (razlaga intrinzično aktivnost in nekatere druge pojave)



'bazalna' aktivnost receptorja (brez prisotnosti agonistov)

antagonisti: vezava na obe obliki v enaki meri

inverzni agonisti (A_{inv}): večja afiniteta za R_i

ANTAGONISTI

RAZLAGA

- kompetitivni
- nekompetitivni

← razlike v definiciji

ireverz. komp.

(i)reverzibilni nekom.

fenomenološka razdelitev (definicija):

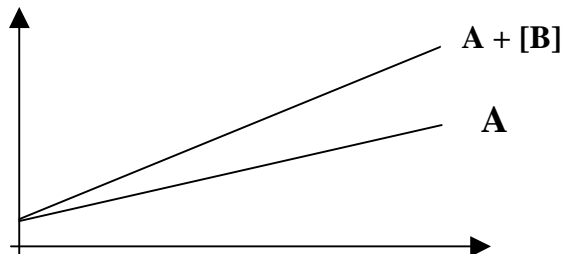
- *presegljiv*
- *nepresegljiv*

- **reverzibilen kompetitivni antagonizem** ⇒ pomik krivulje v desno

pA_2 - definicija (Schild) - neg. log tiste konc. Antagonista, ki učinek dvojne koncentracije agonista zmanjša na učinek enojne

$pA_2 = pK_B$ pri kompetitivnih antagonistih

Lineweaver-Burk

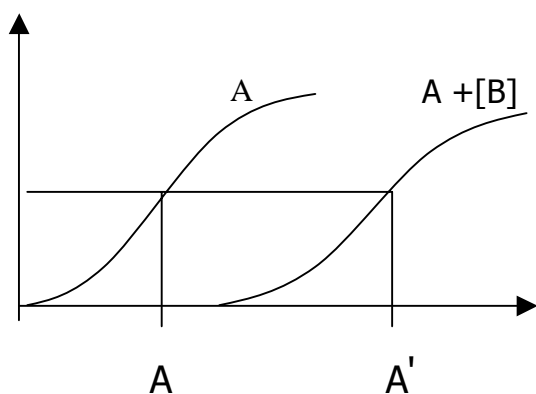


pA_2 - mera za učinkovitost antagonistov

Lastnosti pA_2 :

1. visok pA_2 → velika specifičnost antagonista (in narobe)
2. visok pA_2 → velika učinkovitost antagonista
3. podobne vrednosti pA_2 za isti par Ag-Antag. na različnih tkivih (organih): podobni R
4. pA_2 istega antagonista v kombinaciji z različnimi agonisti so enaki
5. različni pA_2 z istim antagonistom na različnih tkivih ⇒ razl. R

diferenciacija podtipov R
↓
cilj farmakologije → bolj selektivna zdravila



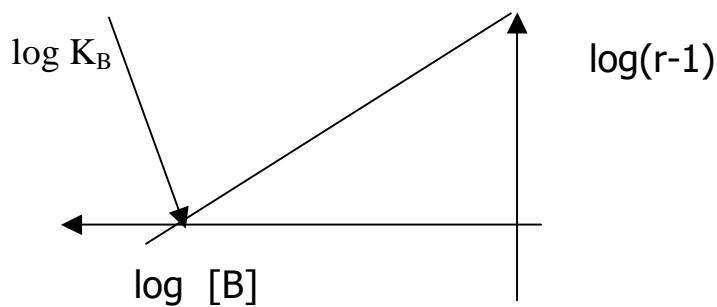
$$\frac{[A]}{[A] + K_A} = \frac{[A]'}{[A]' + K_A \left(1 + \frac{[B]}{K_B} \right)}$$

↓

$$\frac{[A]'}{[A]} - 1 = \frac{[B]}{K_B} \qquad \frac{[A]'}{[A]} = DR$$

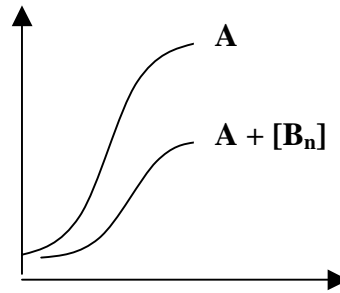
$\log (DR - 1) = \log [B] - \log K_B$ enačba premice

$pA_2 = - \log K_B$ definicija pA_2

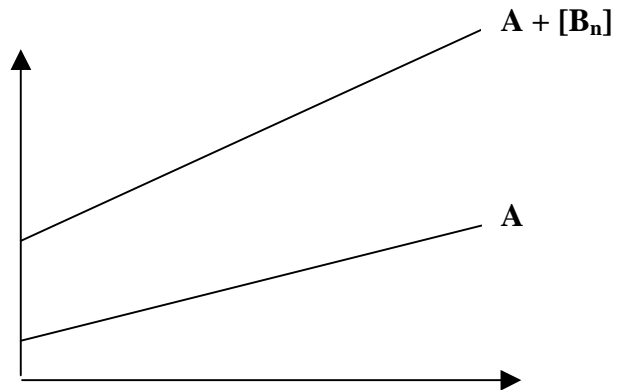


- nekompetitivni antagonizem
(nepresegljiv antagonizem)

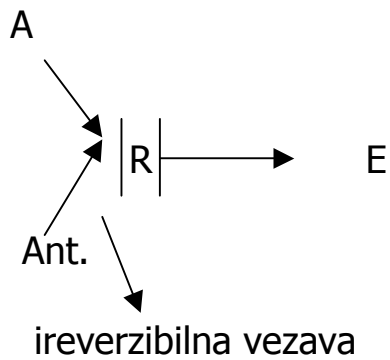
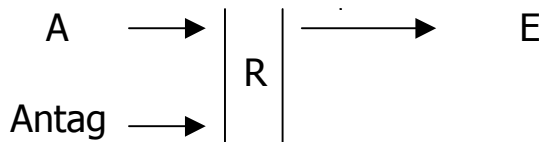
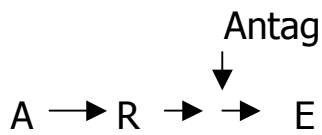
- običajno



- Lineweaver-Burk



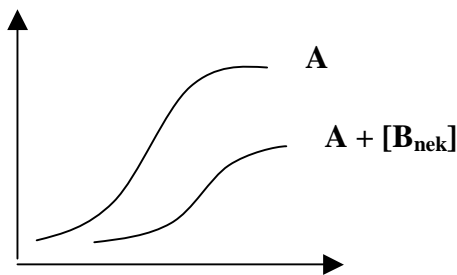
Mesto delovanja nekompetitivnih antagonistov



ireverzibilni kompetitivni antagonizem

Ireverzibilni kompetitivni antagonizem

$$[AR] = \frac{Q[R_t] - [BR]h \cdot [A]}{K_D + [A]}$$



Pot do novega zdravila

- načrtovanje
- slučajna odkritja (serendipity) primeri

Tudi pri 'načrtovanih' zdravilih mehanizem delovanja včasih drugačen od načrtovanega (gabapentin).

Sinteza novih substanc \Rightarrow presejavanje (screening) \Rightarrow obetavna spojina

Screening \Rightarrow testi (izol. org., cela žival) prirejeni iskanim učinkom

Neklinično farmakološko preizkušanje

Cilji:

- mehanizem delovanja
- določitev učinkovitih koncentracij
- farmakodinamski profil
- farmakokinetske lastnosti
- toksikološke lastnosti

Poskusi na celi poskusni živali, na izoliranih organih, na celičnih kulturah in na subcelularnih strukturah (izolirane membrane in njihovi deli, encimi, receptorji).

Vprašanje zamenjave poskusne živali s celičnimi kulturami ali celo z računalniškimi modeli.

Problem bolezenskih modelov na poskusni živali:

spontano hipertenzivne podgane
umetno izzvani diabetes



pomanjkanje modelov
problem psihiatričnih bolezni

S predkliničnimi poskusi ugotovljene ugodne lastnosti → poskus na človeku.

Problem prenosa poskusnih rezultatov z živali na človeka

farmakodinamika - manjše razlike (lastnosti receptorjev podobne);
razlike v fizioloških procesih

farmakokinetika - razlike večje, zlasti v metabolizmu zdravil
tako v poteh kot v hitrosti

Klinično preizkušanje zdravila

- 4 faze:

1. faza: na zdravih prostovoljcih (kdo so lahko prostovoljci) ⇒ cilji: farmakokinetika na človeku, prenašanje zdravila.
2. faza: majhna skupina izbranih bolnikov ⇒ cilji: terapevtski učinek zdravila, farmakokinetika, prenašanje zdravila.
3. faza: večje skupine bolnikov ⇒ terapevtsko delovanje pri različnih indikacijah, kontrolirane, multicentrične študije:
 - a. dvojno slepi poskus (opis)
 - b. vprašanje placeba
 - c. problem kontrolne skupine (etični problemi)
4. faza: zdravilo registrirano ⇒ kontinuirno spremljanje učinkov in zlasti stranskih učinkov zdravila. Centri za zbiranje stranskih učinkov zdravil.

Registracija zdravil → patentna zaščita → pretek zaščite

↙
generična zdravila