

# *Farmakodynamikk*

Ueland, P.M

## ***Farmakodynamikk, definisjon:***

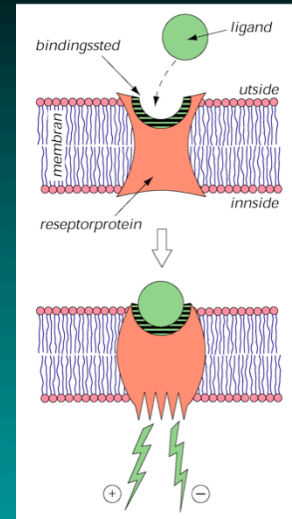
Læren om legemidlenes biokjemiske og fysiologiske effekter og deres virkningsmekanismer

## ***Legemidlers virkningssted (targets) og virkningsmåte***

- Fysikalsk-kjemiske reaksjoner
  - Syrenøytraliserende, osmotisk virkende
- Reseptorer
- Påvirkning av enzymer
- Hemming av transportmekanismer
- Påvirkning av spenningsstyrte ionekanaler

## Reseptorbegrepet; definisjon

- Cellekomponent (makromolekyl, ofte proteiner) som interagerer med/ binder legemiddelet (*ligand binding*)
- Interaksjonen ledsages av effekt (*message propagation*), som gjerne er spesifikk og selektiv
- Effekten kan medieres ved reseptorstimulering eller hemming
- I legemiddelsammenheng benyttes et utvidet reseptorgrep, og de fleste legemidler virker via reseptorer



(Fra Simonsen, Aarbakke og Lysaa)

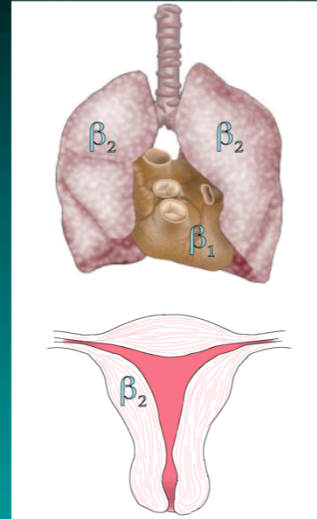


## ***Reseptorbegrepet- spesifisitet***

- Spesifisitet reflekter reseptors evne til å skille / reagerer på legemidler med en bestemt kjemisk struktur
  - Eksempel: stereoisomerer med kiralt senter
- Spesifisiteten bestemmes av reseptors bindingssete eller aktive sete
- Spesifisitet fremkommer ved relativt låge konsentrasjoner

## ***Reseptorbegrepet- selektivitet***

- Selektivitet angir antall effekter et legemiddel har og/eller hvor mange organsystemer som påvirkes
- Definisjonen tar utgangspunkt i den effekten som er mest uttalt eller som først ble tillagt legemiddelet



*(Fra Simonsen, Aarbakke og Lysaa)*

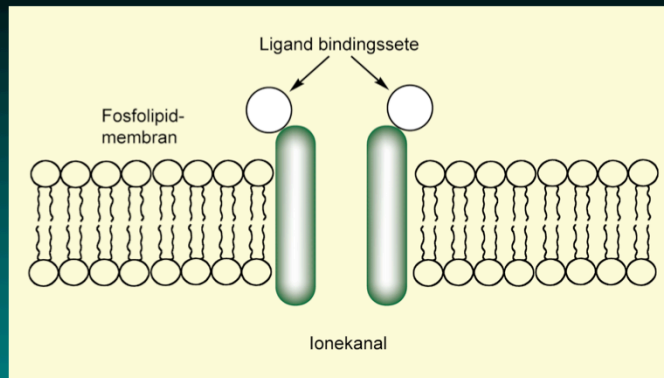
## ***Målstrukturer for legemidler***

- Enzymer
- Proteiner, substrater og metabolitter
- Reseptorer
- Ione-kanaler
- Transportproteiner
- DNA/RNA og ribosomer
- Målstrukturer for monoklonale antistoff
- Forskjellige fysiokjemiske mekanismer
- Ukjent

## Reseptor typer

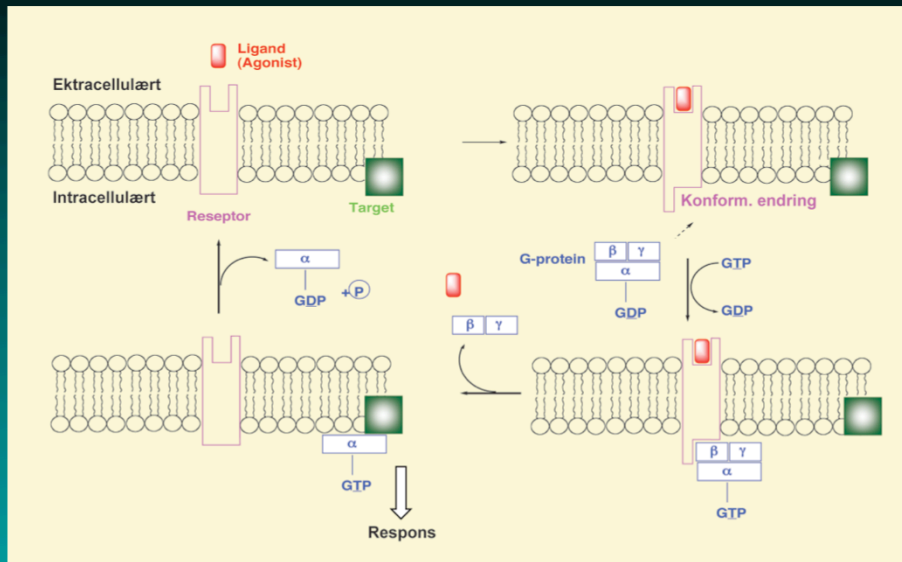
<i>Super-familie</i>	<i>Endogene ligander</i>	<i>Generell struktur</i>
1	<i>Hurtige neurotransmittorer eks. Acetylkolin</i>	<i>Ligandstyrte ionekanaler</i>
2	<i>Seine neurotransm. eks. Noradrenalin Hormoner</i>	<i>G-Protein-koblede reseptorer</i>
3	<i>Insulin Vekst faktorer Cytokiner</i>	<i>Transmembranielle reseptorer med et cytosol domene</i>
4	<i>Steroid hormoner Thyreoidea hormoner Vitamin A, D Lipidløselige stoffer</i>	<i>Intracellulære reseptorer</i>

## Ligandstyrte ione kanaler

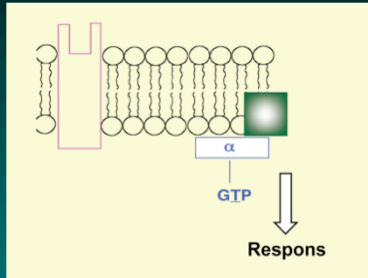


- Binding av ligand-> åpner kanal -> ioner ( $K^+$ ,  $Na$ ) går over cellemembran -> respons
- Hurtig respons, mikrosekunder
- Ligander: acetylkolin, (nikotinreseptorer), GABA, eksitatoriske aminosyrer

## G-Protein-koblede reseptorer

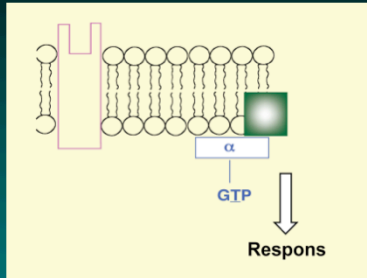


## Subtyper av G-protein targets

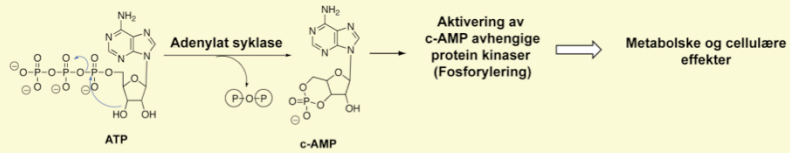


- En ligand kan bindes til flere subtyper
- Ionekanaler  
G12: Ione - fluks
- Enzymer  
Gi: Hemmer adenylate syklase  
Gs: Stimulerer adenylate syklase  
Gq: Stimulerer fosfolipase C

## Subtyper av G-protein targets



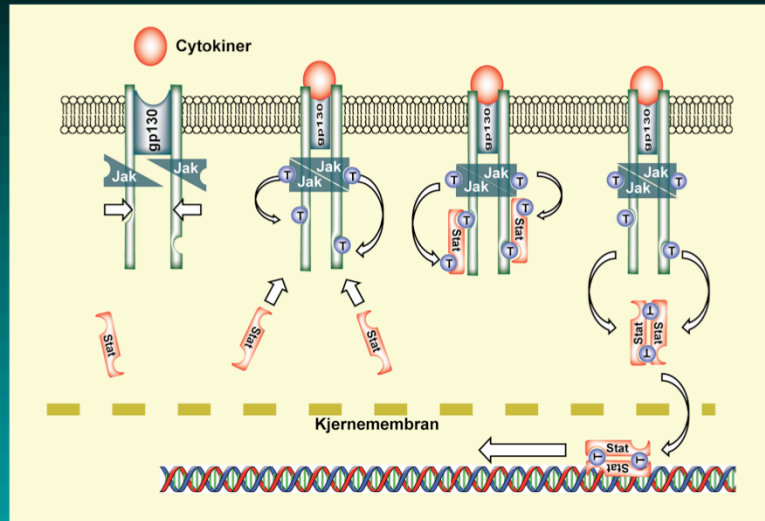
- En ligand kan bindes til flere subtyper
- Ionekanaler  
G12: Ione - fluks
- Enzymer  
Gi: Hemmer adenylate syklase  
Gs: Stimulerer adenylate syklase  
Gq: Stimulerer fosfolipase C





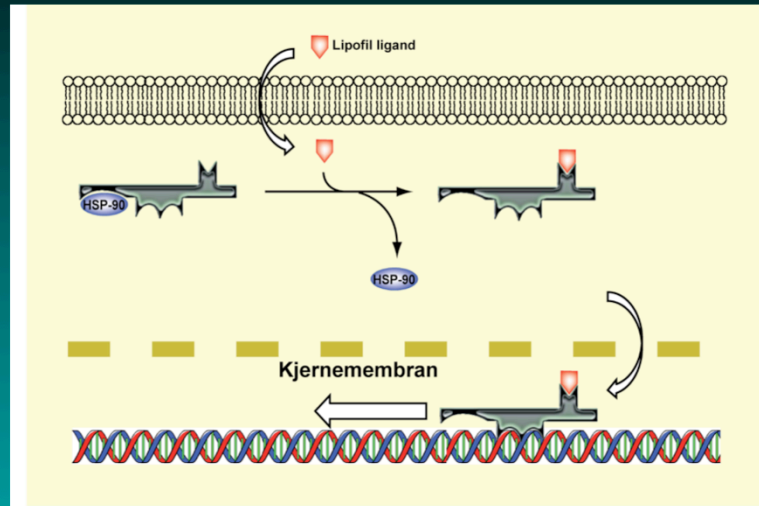


## Transmembranielle reseptorer: Jak –Stat pathway



Janus Kinase – Signal Transducer and Activator of Transcription (Jak-STAT)  
cytokine  
signal-transducing pathway

## Intracellulære reseptorer

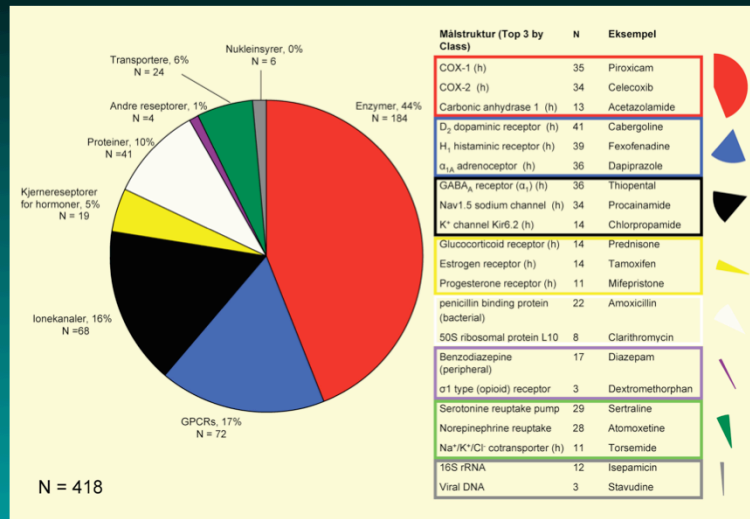


## Eksempler på reseptorer som er målstrukturer for legemidler

Table 1. Key ligands of pharmacological relevance, their receptors and the consequence of ligand binding

Ligand	Receptor	Class	Type	Subclass	Locations (examples)	Effects of ligand binding (examples)
Adrenaline/noradrenaline	Adrenergic	Alpha	G Protein coupled	Alpha-1	Arterioles of skin	Vasoconstriction
				Alpha-2	Arteries	Vasodilation
		Beta		Beta-1	Heart	Increase in rate and force of contraction
				Beta-2	Bronchioles	Bronchodilation
Acetylcholine	Cholinergic	Nicotinic	Ligand-gated ion channel		Neuromuscular junction	Muscle contraction
		Muscarinic	G Protein coupled	M1	Bronchioles	Bronchoconstriction
M2	Heart			Decrease in rate and force of contraction		
Histamine	Histamine	H-1	G Protein coupled		CNS	Neuro-regulation
		H-2			Stomach	Acid secretion
Opioid-like peptides	Opioid	Mu	G Protein coupled		Central nervous system	Modulation of pain
		Kappa				
		Delta				

## Målstrukturer versus antall legemidler



Cabergoline=first-line agent in the management of prolactinomas due to higher affinity for D<sub>2</sub> receptor sites.

Dapiprazole is an alpha blocker. It is used to reverse mydriasis after eye examination.

Mifepristone is a progesterone receptor antagonist used as an abortifacient.

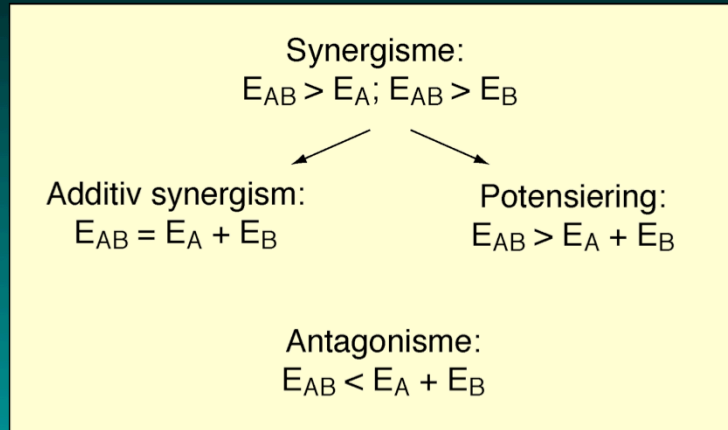
Sertraline hydrochloride (brand names Zoloft and Lustral) is an antidepressant of the selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) class.

Atomoxetine is a drug approved for the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). It is a selective norepinephrine reuptake inhibitor or NRI.

Torsemide (rINN) or torsemide (USAN) is a pyridine-sulfonyl urea type loop diuretic.

Isepamicin is an aminoglycoside antibiotic. Stavudine is a nucleoside analog reverse transcriptase inhibitor (NRTI) active against HIV

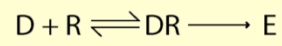
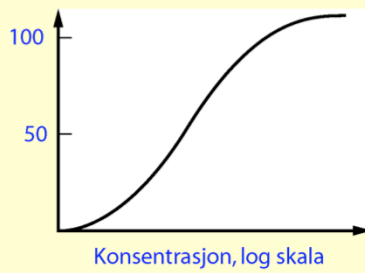
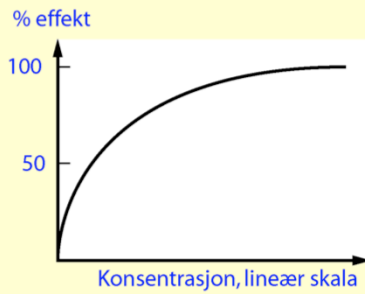
## *Kombinasjonseffekter*



## ***Klassifikasjon av antagonist***

- Kjemisk antagonist: Ved binding eller inaktivering av legemiddelet.
  - Protamin binder heparin
- Fysiologisk antagonist: Ved fysiologisk antagonisme mellom endogene regulatoriske systemer.
  - Insulin motvirker hyperglykemi induert ved glukokortikoider
- Farmakologisk antagonist: På reseptornivå

## Konsentrasjon - respons



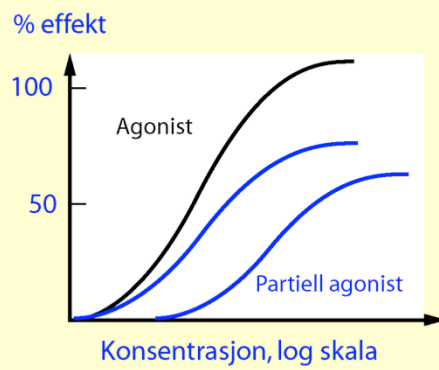
$$K_d = \frac{[R][D]}{[DR]}$$

$$E_{\max} = k_1[R_t] = k_1([R] + [DR])$$

$$E = \frac{E_{\max}[D]}{[D] + K_d}$$



## Agonist og partiell agonist



$$E = f \frac{\varepsilon[R_t][D]}{[D]+K_d}$$

der  $\varepsilon$  er egeneffekten  
(intrinsic efficacy)

## Begreper og formler

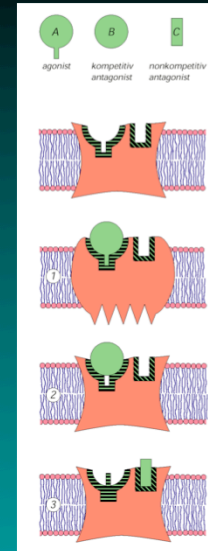
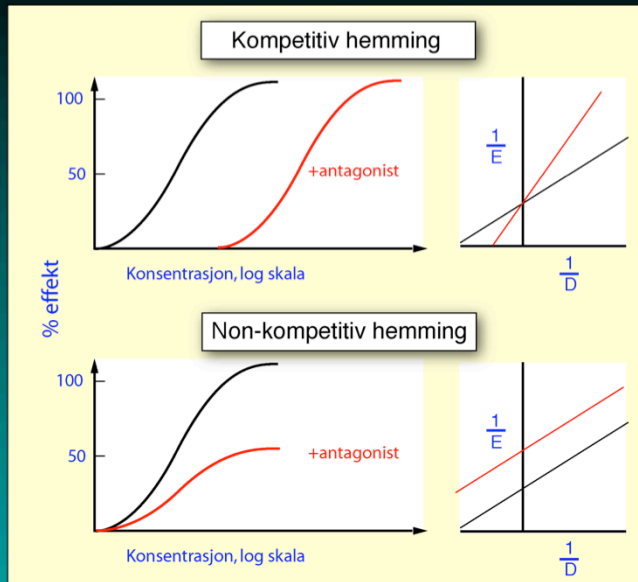
$$E = \frac{[D]E_{\max}}{[D]+K_d}$$

$$E = \frac{\alpha[DR]E_{\max}}{[R_t]} \quad \text{der } \alpha \text{ er intrinsic activity (Ariens)}$$

$$E = f \frac{e[D]}{[D]+K_d} \quad \text{der } e \text{ er efficacy (Stephenson)}$$

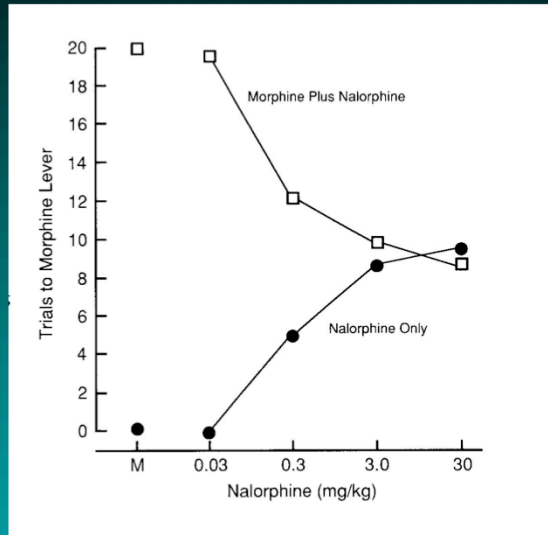
$$E = f \frac{\varepsilon[R_t][D]}{[D]+K_d} \quad \text{der } \varepsilon \text{ er intrinsic efficacy (Furchgott)}$$

# Kompetitiv og non-kompetitiv antagonist



(Fra Simonsen, Aarbakke og Lysaa)

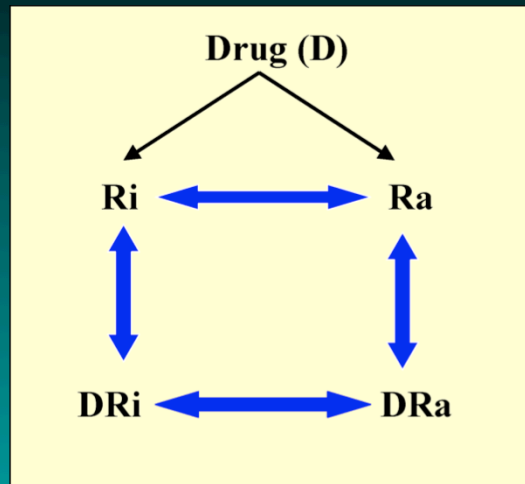
## *Nalorfin som partiell antagonist til morfin hos rotter*



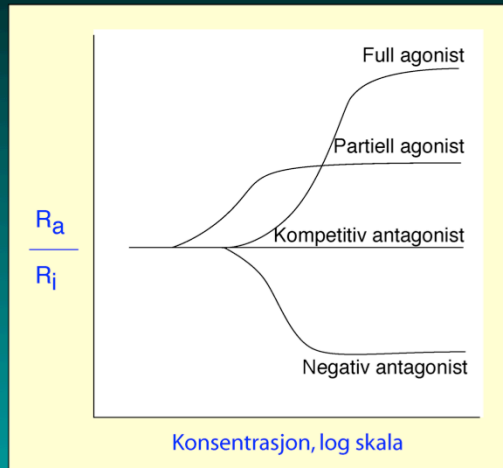
## ***Hvordan kan en agonist være "partiell"?*** ***2 teorier***

- 1) Den partielle agonist bindes til reseptor-setet, men binding fører i liten grad til konformasjonsendring som leder til signaloverføring.
- 2) Reseptor isomeriserer mellom to tilstander,  $R_a$  (aktiv) og  $R_i$  (inaktiv). Hvis legemiddelet (D) har affinitet for begge isomerer, fremstår det som partiell agonist.

***Den relative affinitet til legemiddelet (D) overfor to reseptor-konformasjoner bestemmer effekten***



**Legemiddeleffekt på den relative konsentrasjonen av to hypotetiske former av en reseptor,  $R_a$ , aktiv;  $R_i$ , inaktiv**

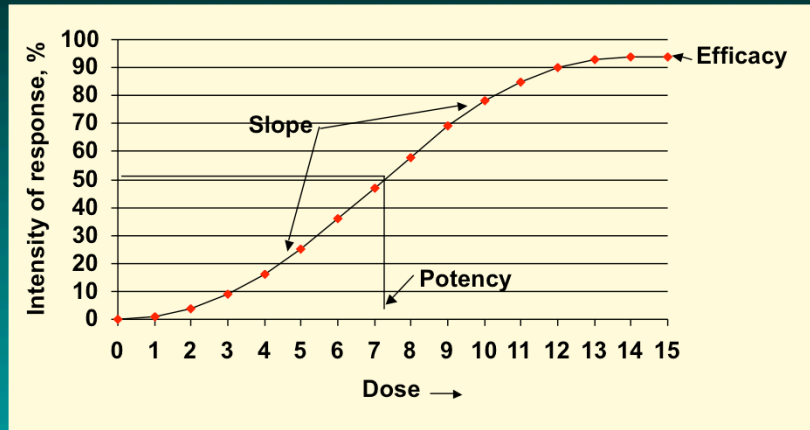


## *Potens av et legemiddel*

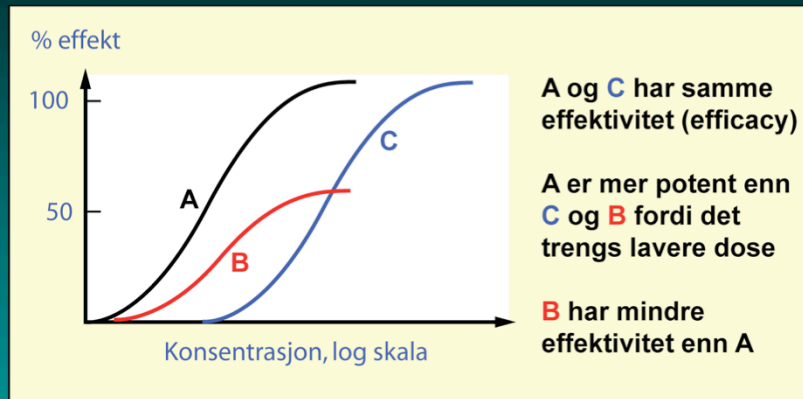
- Potens av et legemiddel tilsvarer styrken i motsetning til "efficacy" som tilsvarer effektivitet.
- Potens tilsvarer mengden legemiddel som trengs for å oppnå en viss effekt.
- Potens oppgis som dose som gir halv maksimal effekt ( $ED_{50}$ ) eller halv maksimal hemming ( $ID_{50}$ ).
- $ED_{50}$  er direkte relatert til  $EC_{50}$  og  $K_d$ .
- "Efficacy" eller effektivitet gjenspeiler maksimal effekt ( $Effect_{max}$ ) av legemiddelet.
- Markedsføring: "Et nytt og mer potent legemiddel".



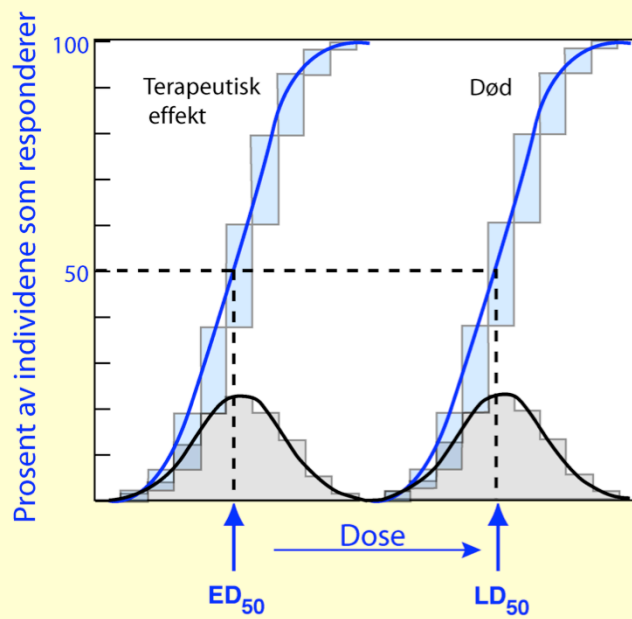
## Potens og effektivitet (efficacy)



## Legemiddelets potens

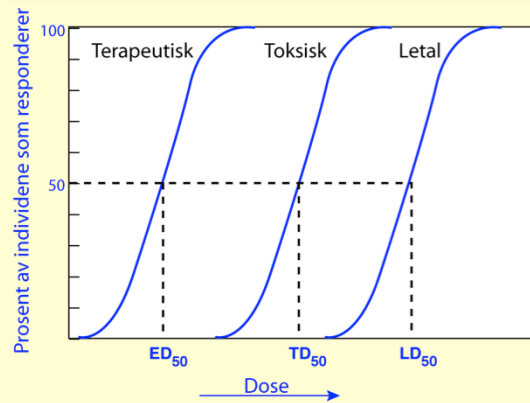


**$ED_{50}$  og  $LD_{50}$   
slik  
parametrene  
fremkommer  
ved kvantal  
dose-effekt  
plot**



## Terapeutisk indeks (virkningsbredde)

$$\text{Terapeutisk indeks (virkningsbredde)} = \frac{LD_{50}}{ED_{50}} \text{ eller } \frac{TD_{50}}{ED_{50}}$$



## ***Begreper som beskriver endret legemiddelrespons***

- Idiosynkrasi: Uventet legemiddelreaksjon som skyldes egenskaper hos pasienten
- Toleranse: utvikling av mindre/ingen legemiddelrespons i forhold til tidligere/forventet respons under kontinuerlig administrasjon
- Takyfylaksi: raskt utviklende toleranse, etter inntak av få doser
  - Nitroglyserin ved angina
- Krysstoleranse: Toleranseutvikling overfor andre legemidler
- Hyperreaktivitet: økt virkning/intensitet av legemiddeleffekten, oftest etter avsluttet lagtingsbruk
  - Propranolol øker reaktiviteten overfor  $\beta$ -adrenerge agonister

## ***Fire mekanismer for endret legemiddelrespons***

- Farmakokinetiske forhold: Endret konsentrasjon av legemiddel tilgjengelig for reseptor
- Endret nivå av endogen ligand
  - Pasienter med høye nivåer av katekolaminer er sensitive overfor  $\beta$ -blokkere
- Endret nivå av fungerende reseptorer.
  - Endret kobling til distale effktormekanismer (hormoner, biogene aminer, neurotransmittere)
  - Reduksjon/økning (down- upregulation) i antall reseptorer. Mekanisme bak toleranse og takyfyllakse
- Endring i det distale effektorsystem.
  - Feil diagnose, kompensatoriske mekanismer

**Desensitivering av  $\beta$ -adrenerge reseptor ved fosforylering av karboksyterminale hydroksylgrupper av reseptoren katalysert av  $\beta$ -adrenoseptor kinase**

