

# Општа фармакологија

проф. др Слободан Јанковић

# Дефиниција

- Фармакологија је наука која проучава интеракције хемијских супстанци са живим организмом. Сачињавају је два велика дела: фармакодинамика и фармакокинетика. Фармакодинамика проучава дејства лека на организам, а фармакокинетика судбину лека у организму (апсорпцију, дистрибуцију, метаболизам и екскрецију).

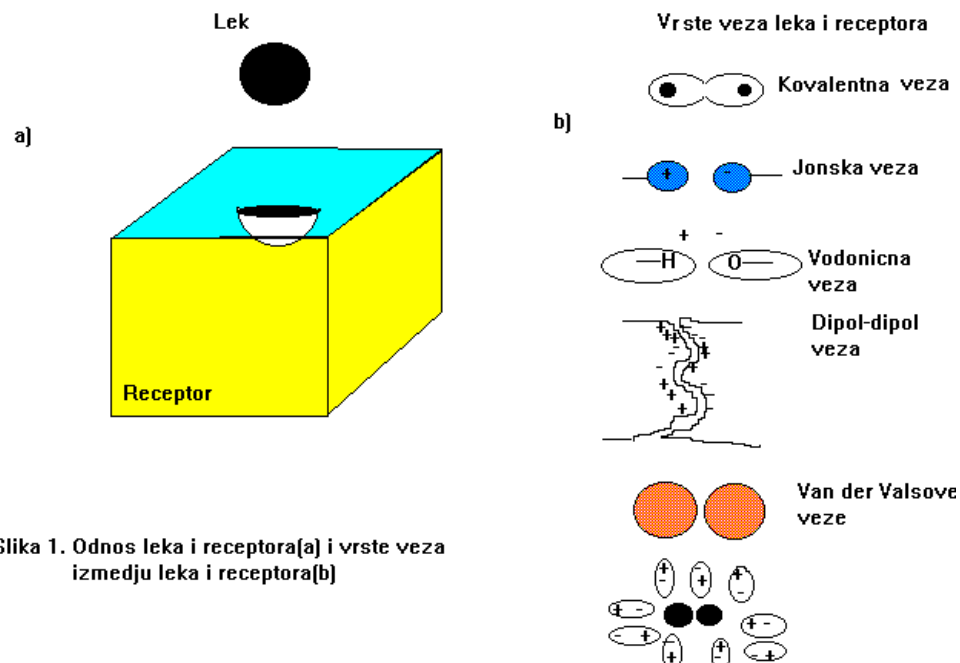
# Рецептор

- Највећи број лекова делује тако што се у организму везује за специфично место које називамо **рецептор**. Рецептор је увек макромолекул, најчешће протеин, за кога се у физиолошким условима везује нека природна, ендогена супстанца, изазивајући промене у облику рецептора (тзв. конформационе промене). Такву супстанцу називамо **ендогени лиганд**.

# АГОНИСТ И АНТАГОНИСТ

- Ако лек изазива промене облика рецептора сличне променама које настају после везивања ендогеног лиганда (тј. рецептор пређе у активно стање), такав лек називамо АГОНИСТОМ. Ако пак лек после везивања за рецептор не изазове никакве промене облика (тј. рецептор остаје у инактивном стању), већ само омета везивање (а тиме и дејство) ендогеног лиганда, такав лек називамо АНТАГОНИСТОМ.

# Везе лека са рецептором



Slika 1. Odnos leka i receptora[a] i vrste veza izmedju leka i receptora[b]

# Афинитет и ефикасност

- **Афинитет** неког лека према рецептору је мера вероватноће да ће се тај лек везати за рецептор. Афинитет је утолико већи, уколико је крива доза-одговор више померена у лево, тј. уколико се ефекат може постићи мањим дозама лека. С друге стране, само везивање лека за рецептор не значи и да ће он изазвати промене у рецептору, а тиме и у ћелији, тј. не значи да ће лек имати и **унутрашњу активност**. Њу меримо величином максималног ефекта који се може постићи датим леком.

# АНТАГОНИЗАМ

- Лекови могу деловати на исти орган у супротном смеру. На пример, адренергички лекови дилатирају бронхијално стабло док холинергички лекови доводе до бронхоконстрикције. Такви лекови су **физиолошки антагонисти**. Ако се лекови везују за исти рецептор, па један од њих поседује унутрашњу активност а други не, већ само може да омете везивање првог за рецептор, онда кажемо да се ради о **фармаколошком антагонизму**. Први лек, који поседује унутрашњу активност, назива се агониста, а други, који је нема, антагониста.
- Ако се антагониста за рецептор веже нековалентним везама, онда повећавајући концентрацију агонисте можемо антагонисту истиснути са рецептора и поново постићи исти ефекат са агонистом. Такав антагонизам називамо **компетитивни** или **реверзибилни антагонизам**.
- С друге стране, ако се антагониста за рецептор веже ковалентним везама, без обзира колико повећавамо концентрацију агонисте не можемо постићи исти ефекат као пре примене антагонисте. Разлог за то је чињеница да су они рецептори за које се везао антагониста иреверзибилно измењени и избачени из функције. Такав антагонизам називамо **некомпетитивни** или **иреверзибилни антагонизам**.

# Терапијски индекс

- Друга мера селективности дејства лека је *терапијски индекс*. То је однос дозе лека која код 50% болесника изазива токсични ефекат и дозе лека која код 50% болесника изазива жељени ефекат . Математички израз за терапијски индекс је:

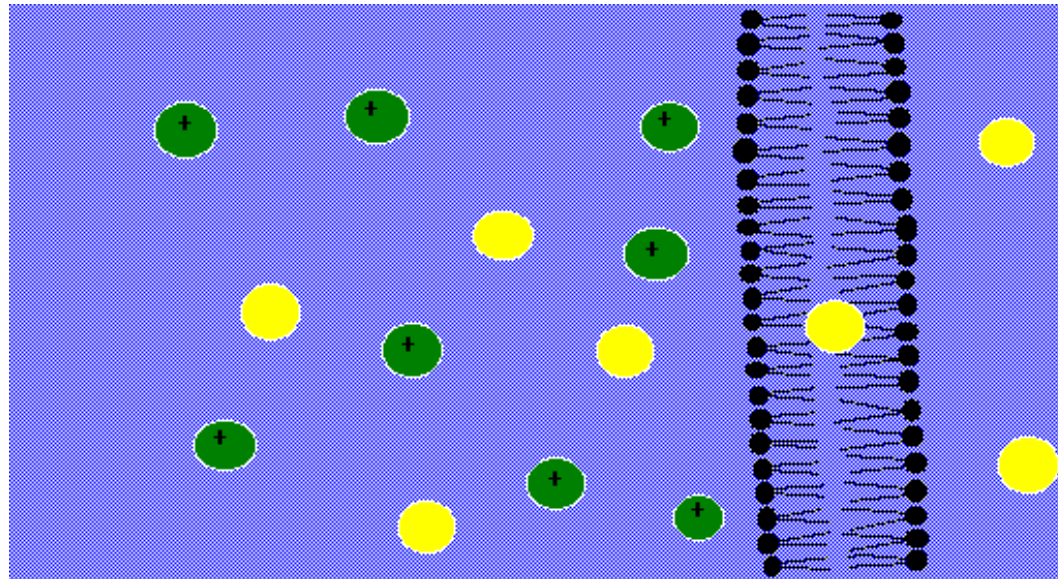
$$TI = \frac{TD_{50}}{ED_{50}}$$



# Суперфамилије рецептора

- *рецептори јонски канали,*
- *рецептори мембрански ензими,*
- *рецептори везани за Г-протеине*
- *интрацелуларни рецептори.*

# Пролазак лека кроз мембране



Samo nejonizovana forma leka može prolaziti kroz telesne lipidne membrane difuzijom. Jonizovani oblici ostaju uvek samo sa jedne strane membrane.

● Nejonizovan molekul leka ● Pozitivno naelektrisan molekul leka

# *Индукција и инхибиција цитохрома П450.*

- И број и активност протеина цитохрома П450 се може мењати у зависности од присуства хемијских супстанци у телу човека. Неке супстанце путем утицаја на експресију гена повећавају (индукују) синтезу и активност овог ензима и тако убрзавају своју биотрансформацију али и биотрансформацију других супстанци.
- Познати индуктори цитохрома П450 су фенobarбитал, многи антиепилептици, гликокортикоиди и многи отрови који загађују човекову околину (полициклични ароматични угљоводоници, диоксин и др).
- Други пак лекови инхибирају активност цитохрома П450 тако што се везују за његов хем. То су: лекови који садрже у себи имидазолску групу (циметидин, кетоконазол), еритромицин, естроген етинил-естрадиол, спиронолактон, хлорамфеникол, норетиндрон, анестетик флуороксен, растварач угљен дисулфид и пропилтиоурацил и други.

# Тубуларна секреција

- Осим филтрацијом, лекови могу dospети у лумен тубула (а тиме и у урин) процесом секреције из тубуларних ћелија. Секреција се одвија у проксималном тубулу помоћу два неспецифична транспортна система, смештена у луминалној мембрани тубулоцита. Један систем транспортује слабе киселине ("анјонски" систем) а други слабе базе ("катјонски" систем). Оба система у физиолошким условима транспортују ендogene супстанце; на пример, анјонски систем транспортује мокраћну киселину.

# Равнотежно стање

- Када су у питању лекови са кинетиком првог реда, после поновљеног давања исте дозе долази до успостављања равнотежног стања у коме **је количина лека која се елиминира између две дозе лека једнака тој дози**. После прве дозе у дозном интервалу се елиминира само део дозе, тако да следећа доза знатно повиси концентрацију лека у крви. Повећана концентрација лека у крви доводи до убрзања елиминације, тако да се у другом дозном интервалу елиминира већи део дозе него у првом. Трећа доза лека даље повећава концентрацију лека у крви, па се у трећем дозном интервалу елиминира још већи део дозе. После 4-5 дозних интервала (под условом да су они приближно једнаки полувремену елиминације лека) успоставља се равнотежно стање. Тада се концентрација лека у крви одржава на сталном нивоу, осцилирајући око одређене вредности.

# Укрштена алергија

- Лекови сличне хемијске грађе могу изазвати исту алергијску реакцију иако је само један од њих претходно дошао у контакт са организмом. Због сличне хемијске грађе имуни систем их препознаје као исту супстанцу, исти антиген, и због тога долази до алергијске реакције. Најпознатији пример за укрштену алергију јесу пеницилини и цефалоспорини. Особа која је алергична на пеницилин може алергијски реаговати и на цефалоспорине (око 8-15% пацијената), иако претходно никада није примала ту врсту антибиотика. Наиме, пеницилини и цефалоспорини имају један идентичан део молекула - бета-лактамски прстен - због кога их имуни систем препознаје као исту врсту антигена.

# Функција бубрега код старих особа

- Екскреторна способност бубрега старих људи је знатно смањена. Почев од 36. године, клиренс креатинина опада за 1% сваке године; то значи да, рецимо, особа стара 70 година има за 35% мањи клиренс креатинина од младе особе. То даље значи да дозу оних лекова који се елиминишу преко бубрега треба смањити за онолико процената за колико година болесник прелази четрдесету.