

# Pharmakodynamik

Block 9  
2023/24

## Inhalt

Einleitung.....	2
Dosis-Wirkung .....	2
Proteine als Angriffspunkte von Pharmaka .....	5
Struktur-unspezifische Angriffspunkte.....	7
Toleranz .....	8

## Einleitung

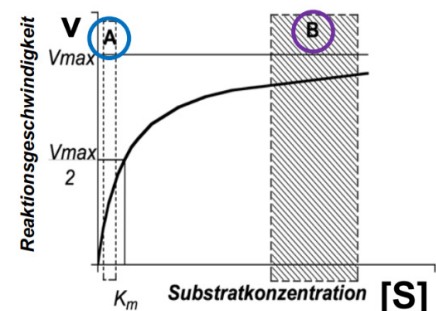
### 1. Was wir über ein Pharmakon wissen wollen:

- **Pharmakodynamik: Was macht das Pharmakon mit dem Organismus**
  - Wirkung auf molekularem & zellulärem Niveau
  - Hauptwirkung
  - Nebenwirkung
    - a. UAW dosisabhängig
    - b. UAW dosisunabhängig (Allergien)
  - **Dosis-Abhängigkeit der Effekte**
- Pharmakokinetik<sup>1</sup>: Was macht der Organismus mit dem Pharmakon
  - ADME (absorption, distribution, metabolism, excretion)
- Interaktionen mit anderen Arzneimitteln (pharmakokinetisch & -dynamisch)
  - → Arzneimittelanamnese
  - Warnung des Patienten vor eigenmächtiger Einnahme anderer Mittel
- Gewöhnung, Toleranz, Sensibilisierung

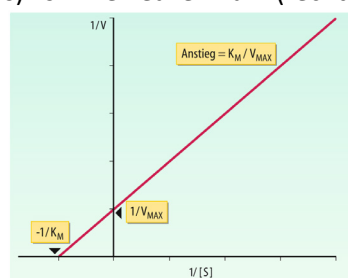
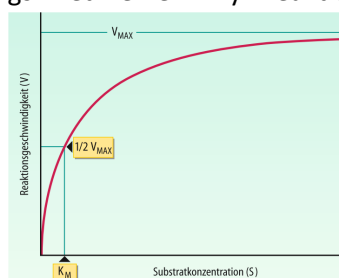
## Dosis-Wirkung

### 1. MM-Gleichung

- $v = \frac{v_{\max} \cdot [S]}{K_m + [S]}$ 
  - v...Reaktionsgeschwindigkeit
  - [S]...Substratkonzentration
  - $K_m$  ist ein Maß für die Affinität zum Substrat (Dissoziationskonstante)
  - Je kleiner  $K_m$ , desto größer die Affinität
- $[S] \ll K_m$  (Bereich A)
  - $v = \frac{v_{\max} \cdot [S]}{K_m + 0}$
  - Reaktion 1. Ordnung
  - doppelte Substratkonzentration macht doppelte Reaktionsgeschwindigkeit
- $[S] \gg K_m$  (Bereich B)
  - $v = \frac{v_{\max} \cdot [S]}{0 + [S]} = v_{\max}$
  - Reaktion 0. Ordnung
  - Reaktionsgeschwindigkeit ist unabhängig von der Substratkonzentration



### 2. Sättigungskinetik einer Enzymreaktion (links) vs. Lineweaver-Burk (rechts)



### 3. Kompetitive/nicht-kompetitive Hemmung

	Kompetitiv	Nicht-kompetitiv
$K_m$	wird größer	unverändert
$v_{\max}$	unverändert	wird kleiner
<b>Schnittpunktänderung Lineweaver-Burk Plot</b>	y-Achse ( $v_{\max} = \text{konst}$ )	x-Achse ( $K_m = \text{konst}$ )

<sup>1</sup> siehe Pharmakokinetik

- $K_{app}$ 
  - apparenter/scheinbarer  $K_m$ -Wert des Agonisten, wenn ein kompetitiver Antagonist vorhanden ist
  - $K_{app} = K_m \left( 1 + \frac{[I]}{K_i} \right)$  ...  $[I]$  = Konzentration des Inhibitors  
...  $K_i = K_m$  des Inhibitors
  - $\frac{K_{app}}{K_m}$  = Faktor, um den die Konzentration des Agonisten erhöht werden muss, damit im Gegenwart des Antagonisten dieselbe Wirkung wie in Abwesenheit hervorgerufen wird.

#### 4. Analog zu $K_m$ und $v_{max}$

Wirkung	Rezeptorbindung
$E_{max}$ : intrinsische Aktivität	$E_{max}$ : intrinsische Aktivität
$EC_{50}$ : Potenz (= dosisbezogene Wirkungsstärke)	$K_D$ : Dissoziationskonstante (= Maß für Affinität – $K_m$ )

- Agonist: hohe intrinsische Aktivität
- Partieller Agonist: schwächere intrinsische Aktivität
- Antagonist: keine intrinsische Aktivität, hohe Affinität
- Inverser Agonist: gegensinnige intrinsische Aktivität

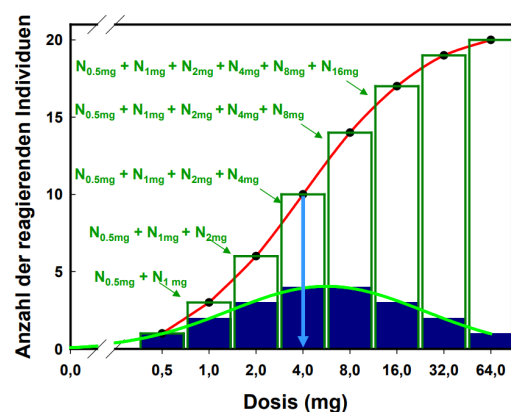
#### 5. Analogverfahren/Alternativverfahren

- *Analogverfahren*: Im Experiment wird die Potenz ( $EC_{50}$ ) mit dem Wirkungsmaximum ( $E_{max}$ ) verglichen
- *Alternativverfahren*: In der Klinik relevant ist der Vergleich zwischen Potenz ( $ED_{50}$ ) und Responserate (Anzahl der Individuen, die ansprechen)

$ED_{50}$	Dosis, bei der 50% der Individuen ansprechen
$EC_{50}$	Konzentration, mit 50% der Wirkung

#### 6. Kollektive Dosis-Wirkungs-Beziehung

- Dosis wird erhöht, bis alle Individuen reagiert haben
  - Normalverteilung ergibt sich, wenn reagierende Individuen gegen log-Dosis aufgetragen wird
- $ED_{50}$ : Dosis, bei der 50% der Individuen reagieren
- $TD_{50}$ : Dosis, bei der 50% der Individuen mit einer toxischen Wirkung reagieren
- Kumuliert ergibt dies folgende Kurve (rot)



- $\frac{TD_5}{ED_{95}}$  : therapeutischer Index
- $\frac{TD_{50}}{ED_{50}}$  : therapeutische Breite

#### 7. Kompetitiver Antagonist (Formel für $EC_{app}$ )

- apparter/scheinbarer  $EC_{50}$ -Wert des Agonisten, wenn ein kompetitiver Antagonist vorhanden ist

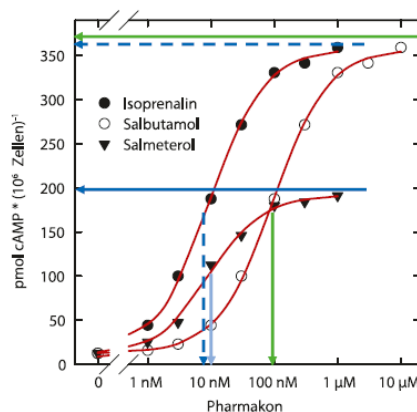
$$EC_{app} = EC_{50} \left( 1 + \frac{[I]}{K_i} \right) \quad \dots [I] = \text{Konzentration des Inhibitors}$$

...  $K_i = EC_{50}$  des Inhibitors

- $\frac{EC_{app}}{EC_{50}}$  = Faktor, um den die Konzentration des Agonisten erhöht werden muss, damit in Gegenwart des Antagonisten dieselbe Wirkung wie in Abwesenheit hervorgerufen wird.

#### 8. Partieller Agonist: schwächere intrinsische Aktivität

- Wirkungsmaximum ist kleiner als das Wirkungsmaximum des (endogenen) vollen Agonisten
- ACHTUNG: für Berechnung von  $EC_{50}$  wird immer das jeweilige Wirkungsmaximum herangezogen → daher kann  $EC_{50}$  vom vollen Agonisten und vom partiellen Agonisten auch (annähernd) gleich sein.



#### 9. Chemischer Antagonismus

- Komplexbildung
- Dosis-Wirkungskurve wie bei kompetitivem Antagonismus

#### 10. Funktioneller/Physiologischer Antagonismus

- Dosis-Wirkungskurve wie bei nicht-kompetitivem Antagonismus
- Zb Opiat-Rezeptor-Agonisten; Agonisten an muskarinischen Cholinozeptoren

## Proteine als Angriffspunkte von Pharmaka

### 2. Nukleäre Rezeptoren

- **Testosteron** (Androgene)
  - Antiandrogene: **Flutamid**, **Bicalutamid**, **Enzalutamid**, **Apalutamid**, **Darolutamid**
- **Östrogene**
  - SERM (selektiver Östrogenrezeptormodulator): **Tamoxifen**, **Raloxifen**, **Toremifen**
    - a. **Tamoxifen**: Antagonist in der Mamma; Agonist in Knochen, Uterus (→ Endometrium-Ca) und Leber (Gerinnungsfaktoren → Thromboembolierisiko)
    - b. **Raloxifen**: Antagonist in der Mamma; Agonist in Knochen, aber nicht im Uterus
  - SERD (selektiver Östrogenrezeptor-Downregulator): **Fulvestrant**
- **Progesteron**
- **Fremdstoffe (Xenobiotika)**
  - AH (aromatic hydrocarbon)-Rezeptor: **Dioxin**<sup>2</sup>
  - CAR: **Phenobarbital**
  - PXR: **Rifampicin**

- **Rezeptoren:**
  - Spezifische Bindungsstelle
  - Hohe Affinität
  - Stereoselektivität (Chiralität)

### 3. Membranständige Rezeptoren

- **Liganden-gesteuerte Ionenkanäle (ionotrope Rezeptoren)**
  - Pentamere (cystein-loop)
    - a. n-Cholinozeptoren: **Nikotin** aktiviert; **Curare** blockieren
    - b. 5-HT<sub>3</sub>-Blocker<sup>3</sup>: **Ondansetron**, **Granisetron**, **Tropisetron**
  - GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren
    - a. **Phenobarbital** aktiviert
  - Tetramere
    - a. **Glutamat-Rezeptoren**
  - Trimere
    - a. **P2X: ATP**
- **G-Protein-gekoppelte Rezeptoren (metabotrope Rezeptoren)**
  - **β-Blocker**
  - **α-Blocker**
  - **Angiotensin-II-Antagonisten**
  - **m-Cholinozeptoren**
    - a. **Antagonisten: Atropin, Pirenzepin, Scopolamin**<sup>4</sup>
  - **Histamin-Rezeptor**
    - a. **H<sub>1</sub>-Blocker**<sup>5</sup>: **Dimenhydrinat**
    - b. **H<sub>2</sub>-Blocker**<sup>6</sup>: **Cimetidin**, **Ranitidin**, **Famotidin**
  - **Dopamin-Rezeptor**<sup>7</sup>
    - a. **D<sub>2</sub>-Blocker: Metoclopramid (Paspertin®)**

<sup>2</sup> siehe Toxikologie: Dioxin

<sup>3</sup> siehe Therapie: Antiemetika

<sup>4</sup> siehe Therapie: Antiemetika

<sup>5</sup> siehe Therapie: Antiemetika

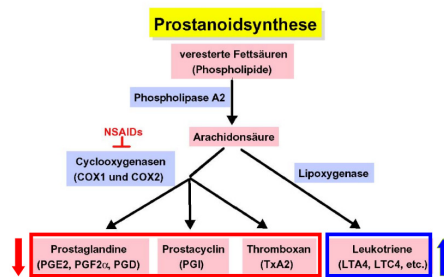
<sup>6</sup> Siehe Therapie: Ulcus

<sup>7</sup> siehe Therapie: Antiemetika

- Substanz P Rezeptor<sup>8</sup>
  - a. NK<sub>1</sub>-Blocker: Aprepitant
- Cannabinoid-Rezeptor<sup>9</sup>
  - a. CB<sub>1</sub>-Blocker: Dronabinol
- Prostaglandin-Rezeptor<sup>10</sup>
  - a. Agonist: Misoprostol
- Opioid-Rezeptor
  - a. Agonist: Morphin, Loperamid
- Dimerisierende, liganden-gesteuerte Tyrosinkinase-Rezeptor
  - Peptidhormon-Rezeptoren
    - a. Insulin, EGF
    - b. Trastuzumab, Erlotinib, ...
- Dimerisierende mit assoziierten Tyrosinkinase
  - Zytokin-, Wachstumsfaktor-Rezeptor
    - a. Erythropoietin<sup>11</sup>

#### 4. Enzyme

- Hemmung der Cyclooxygenase:<sup>12</sup>
  - COX 1/2 unselektiv: Acetylsalicylsäure (hemmt irreversibel), Paracetamol, Diclofenac
  - COX 2 selektiv: Celecoxib, Etoricoxib



- Hemmung der Bcr-abl Tyrosinkinase: Imatinib

<sup>8</sup> siehe Therapie: Antiemetika

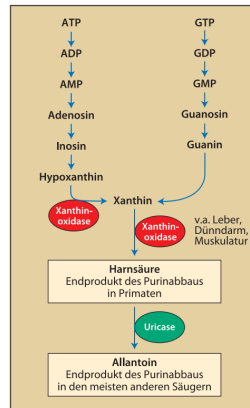
<sup>9</sup> siehe Therapie: Antiemetika

<sup>10</sup> siehe Therapie: Ulcus

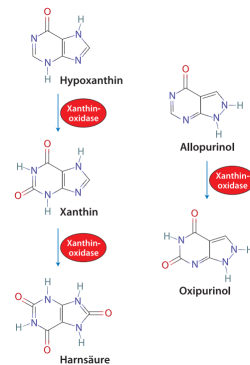
<sup>11</sup> siehe Therapie: Eisenmangelanämie

<sup>12</sup> siehe Therapie: COX-Hemmer

- Hemmung der Xanthinoxidase<sup>13</sup>
  - **Allopurinol, Febuxostat**
  - Xanthinoxidase ist für den Purinabbau



- - URAT-Oxidase/Uricase: Harnsäure zu Allantoin (renalgängig)
- Xanthinoxidase metabolisiert auch Allopurinol



- 
- Hemmung der Dihydrofolatreduktase
    - Human: **Methotrexat**
    - Bakteriell: **Trimethoprim**
  - Hemmung der Tubulin(de)polymerisation
5. Transporter, Ionenkanäle
- Urat1-Transporter wird geblockt (Urikosurika)<sup>14</sup>
    - **Lesinurad, Benzbromaron**
  - Ionenpumpen werden geblockt<sup>15</sup>
    - H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase (Protonenpumpe) der Belegzellen
      - Omeprazol, Pantoprazol, Lansoprazol, Rabeprazol**

## Struktur-unspezifische Angriffspunkte

- Interaktion mit DNA
  - geringere strukturelle Spezifität als Bindung von Pharmaka an Proteine
- Alkylierende Zytostatika
  - Covalente Inkorporation
  - zB **Cyclophosphamid**
- Interkalierende Verbindungen
  - zB **Doxorubicin**

<sup>13</sup> siehe Therapie: Gicht

<sup>14</sup> siehe Therapie: Gicht

<sup>15</sup> siehe Therapie: Ulcus

## 4. Wirkung durch physiochemische Eigenschaften

- Antacida: Säurepuffer
- Aktivkohle: Adsorption an große Oberfläche
- **Cholestyramin**: bindet Gallensäure & manche Arzneimittel
- Salinische Laxantien: osmotische Retention
  - Nicht resorbierbare Substanzen
  - Aktivkohle stopft, daher Abführmittel
  - Darmpassage wird verkürzt
  - **Glaubersalz**

## Toleranz

## 1. Molekulare Mechanismen

- Rezeptor-Phosphorylierung
- Endozytose des Rezeptors in Endosomen (Sequestrierung)
- Rezeptorabbau in Lysosomen
- Verminderte Rezeptorsynthese (Down-Regulation)

## 2. Zelluläre Mechanismen

- Proteinkinase ↑
- Proteinphosphatase ↑

## 3. Gesamtorganismus

- Gegenregulatorische Reflexe
- Ausschüttung von Hormonen

## 4. ! Entzugssymptomatik

- Bei abruptem Absetzen von Pharmaka sind Mechanismen der Gegenregulation noch wirksam → Entzugssymptomatik