

# Pharmakodynamik

Block 9  
2023/24

## Inhalt

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

## Einleitung

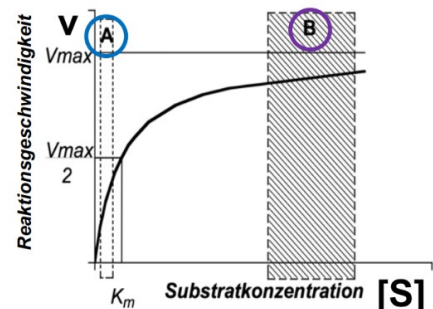
### 1. Was wir über ein Pharmakon wissen wollen:

- **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**

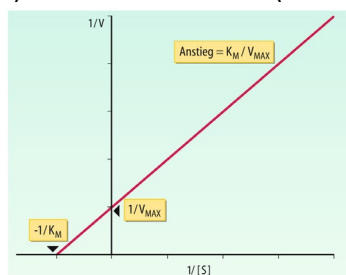
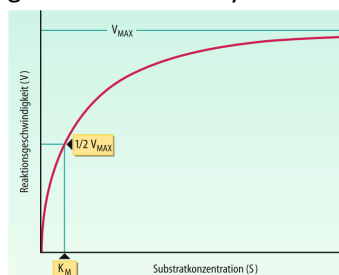
## Dosis-Wirkung

### 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

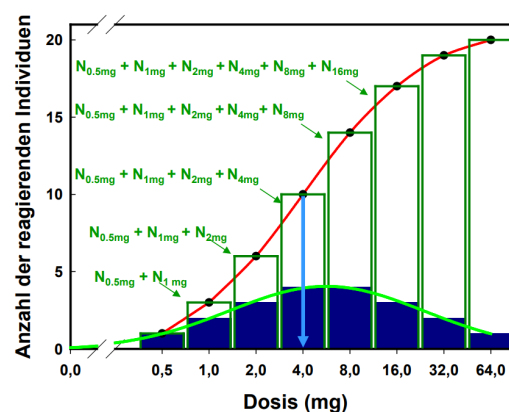
## 5. Analogverfahren/Alternativverfahren

- *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)

<b>Analogverfahren</b>	$EC_{50}$	Konzentration, mit 50% der Wirkung
<b>Alternativverfahren</b>	$ED_{50}$	Dosis, bei der 50% der Individuen ansprechen

## 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)



- $\frac{TD_{50}}{ED_{50}}$  : 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

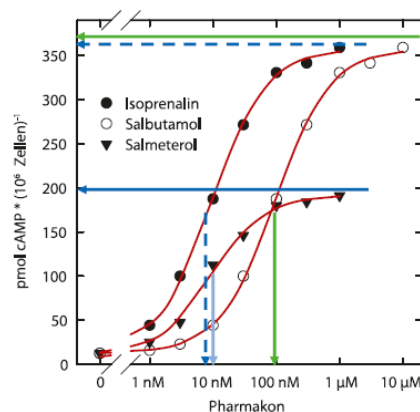
$$EC_{app} = EC_{50} \left( 1 + \frac{[I]}{K_i} \right)$$

... [I] = 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**<sup>3</sup>

- **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>4</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**<sup>5</sup>, **Scopolamin**<sup>6</sup>
  - Histamin-Rezeptor
    - a. H<sub>1</sub>-Blocker<sup>7</sup>: **Dimenhydrinat**
    - b. H<sub>2</sub>-Blocker<sup>8</sup>: **Cimetidin**, **Ranitidin**, **Famotidin**

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

<sup>3</sup> siehe Pharmakologie: Besonderheiten der Biotransformation (Enzyminduktion)

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

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

<sup>6</sup> siehe Therapie: Antiemetika

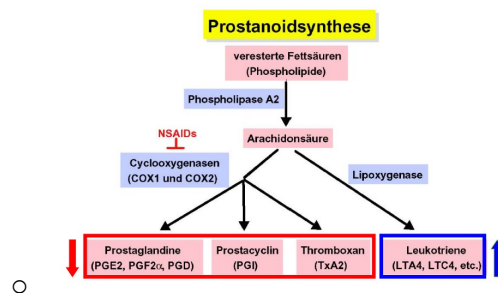
<sup>7</sup> siehe Therapie: Antiemetika

<sup>8</sup> Siehe Therapie: Ulcus

- Dopamin-Rezeptor<sup>9</sup>
  - a. D<sub>2</sub>-Blocker: **Metoclopramid** (Paspertin®)
- Substanz P Rezeptor<sup>10</sup>
  - a. NK<sub>1</sub>-Blocker: **Aprepitant**
- Cannabinoid-Rezeptor<sup>11</sup>
  - a. CB<sub>1</sub>-Blocker: **Dronabinol**
- Prostaglandin-Rezeptor<sup>12</sup>
  - a. Agonist: **Misoprostol**
- Opioid-Rezeptor
  - a. Agonist: **Morphin, Loperamid**<sup>13</sup>
- Dimerisierende, liganden-gesteuerte Tyrosinkinase-Rezeptor
  - Peptidhormon-Rezeptoren
    - a. Insulin, EGF
    - b. **Trastuzumab, Erlotinib, ...**
- Dimerisierende mit assoziierten Tyrosinkinase
  - Zytokin-, Wachstumsfaktor-Rezeptor
    - a. **Erythropoietin**<sup>14</sup>

#### 4. Enzyme

- Hemmung der Cyclooxygenase:<sup>15</sup>
  - COX 1/2 unselektiv: **Acetylsalicylsäure** (hemmt irreversibel), **Paracetamol**, **Diclofenac**
  - COX 2 selektiv: **Celecoxib, Etoricoxib**



- Hemmung der Bcr-abl Tyrosinkinase: **Imatinib**

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

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

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

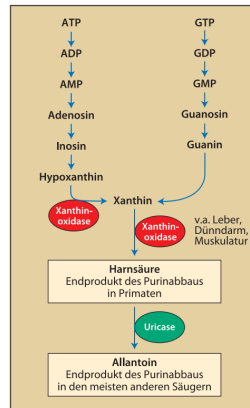
<sup>12</sup> siehe Therapie: Ulcus

<sup>13</sup> siehe Therapie: Diarrhö

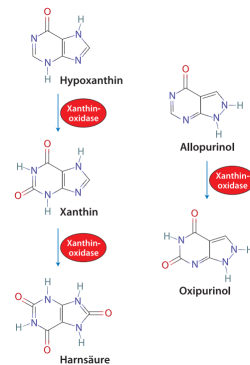
<sup>14</sup> siehe Therapie: Eisenmangelanämie

<sup>15</sup> siehe Therapie: COX-Hemmer

- Hemmung der Xanthinoxidase<sup>16</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
    - **Vincaalkaloide**
5. Transporter, Ionenkanäle
- Urat1-Transporter wird geblockt (Urikosurika)<sup>17</sup>
    - **Lesinurad, Benzbromaron**
  - Ionenpumpen werden geblockt<sup>18</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

<sup>16</sup> siehe Therapie: Gicht

<sup>17</sup> siehe Therapie: Gicht

<sup>18</sup> siehe Therapie: Ulcus

- zb **Doxorubicin**
- 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 notwendig
    - 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