

ΤΡΟΠΟΣ ΔΡΑΣΗΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

ΓΕΝΙΚΑ

- **ΦΑΡΜΑΚΟΔΥΝΑΜΙΚΗ:** Ασχολείται με τους μηχανισμούς δράσης των φαρμάκων και με τις ενέργειες –επιθυμητές ή ανεπιθύμητες- που αυτά εμφανίζουν.
- **Ενέργεια ενός φαρμάκου** είναι η μεταβολή σε κάποια φυσική λειτουργία ενός οργανισμού. Διακρίνεται σε κύρια (επιθυμητή) και δευτερεύουσες ενέργειες (επιθυμητές ή ανεπιθύμητες).
- Το μέρος του οργανισμού όπου αρχίζει να εκδηλώνεται η φαρμακολογική ενέργεια ονομάζεται **σημείο δράσης**. Η τελική φαρμακολογική ενέργεια μπορεί να είναι συνισταμένη από τη συμμετοχή πολλών σημείων δράσης.
- Όσο πολυπλοκότερη είναι μία λειτουργία, τόσο περισσότερα θα είναι και τα σημεία δράσης που μπορούν να την επηρεάσουν, πχ. η αρτηριακή υπέρταση.

ΓΕΝΙΚΑ

- Τα φάρμακα δρουν στον οργανισμό μέσω:
- Α) **των ιδιοτήτων τους**. Πχ τα αντιόξινα φάρμακα εξουδετερώνουν το όξινο περιβάλλον του στομάχου παράγοντας άλας και νερό (οξύ+βάση=άλας+νερό)
- Β) **αναστέλλοντας διάφορα ένζυμα**. Τα ένζυμα είναι ουσίες που χρειάζονται για διάφορες βιοχημικές αντιδράσεις του οργανισμού. Πολλά φάρμακα αναστέλλουν (μπλοκάρουν) αυτά τα ένζυμα κι έτσι καταργείται η δράση τους. Πχ η ασπιρίνη αναστέλλει ένα ένζυμο (κυκλοοξυγενάση) που είναι βασικό ένζυμο δημιουργίας φλεγμονώδους αντίδρασης κι έτσι η ασπιρίνη έχει αντιφλεγμονώδη δράση
- Γ) **Επιδρώντας σε υποδοχείς των κυττάρων**. Οι υποδοχείς είναι πρωτεΐνες στην μεμβράνη των κυττάρων που όταν διεγείρονται μεταφέρουν μηνύματα προς το εσωτερικό του κυττάρου. Τα φάρμακα συνδέονται με αυτούς τους υποδοχείς σε ειδικές θέσεις και «ταιριάζουν» στον υποδοχέα (όπως το κλειδί με την κλειδαριά) και προκαλούν μια σειρά δράσεων στο κύτταρο. Έτσι τα φάρμακα μπορούν να μπλοκάρουν ή να διεγείρουν αυτούς τους υποδοχείς. Πχ τα οπιοειδή αναλγητικά (μορφίνη) ενεργοποιούν τους οπιοειδείς υποδοχείς των εγκεφαλικών κυττάρων προκαλώντας αναλγησία, ενώ πχ τα αντιϊσταμινικά φάρμακα μπλοκάρουν τους ισταμινικούς υποδοχείς

ΘΕΩΡΙΑ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ

- Ο υποδοχέας φαρμάκου είναι ένα εξειδικευμένο μακρομόριο στόχος που βρίσκεται είτε στην επιφάνεια του κυττάρου είτε ενδοκυττάρια, συνδέεται με το φάρμακο και διαμεσολαβεί στην φαρμακολογική του δράση.
- Τα φάρμακα αλληλεπιδρούν με ένζυμα ,με νουκλεϊνικά οξέα η με μεμβρανικούς υποδοχείς.
- Το μέγεθος της βιολογικής απάντησης κατά τη χορήγηση ενός φαρμάκου είναι ανάλογο του αριθμού των συμπλεγμάτων φαρμάκου –υποδοχέα.
- Τα περισσότερα φάρμακα δείχνουν κάποια εκλεκτικότητα και εξειδίκευση στη δράση τους, που εξαρτώνται από τις φυσικοχημικές ιδιότητες και τη στερεοχημική διάταξη του ίδιου του φαρμάκου αλλά και του μορίου του υποδοχέα.

ΘΕΩΡΙΑ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ

- Οι υποδοχείς της κυτταρικής μεμβράνης είναι θέσεις στις κυτταρικές μεμβράνες, στις οποίες άλλες ουσίες (οι πρώτοι μεταβιβαστές) συνδέονται για να εξασκήσουν τη δράση τους σε κυτταρικό επίπεδο.
- Οι υποδοχείς της κυτταρικής μεμβράνης είναι κατά βάση πρωτεΐνες και έχουν δύο θέσεις:

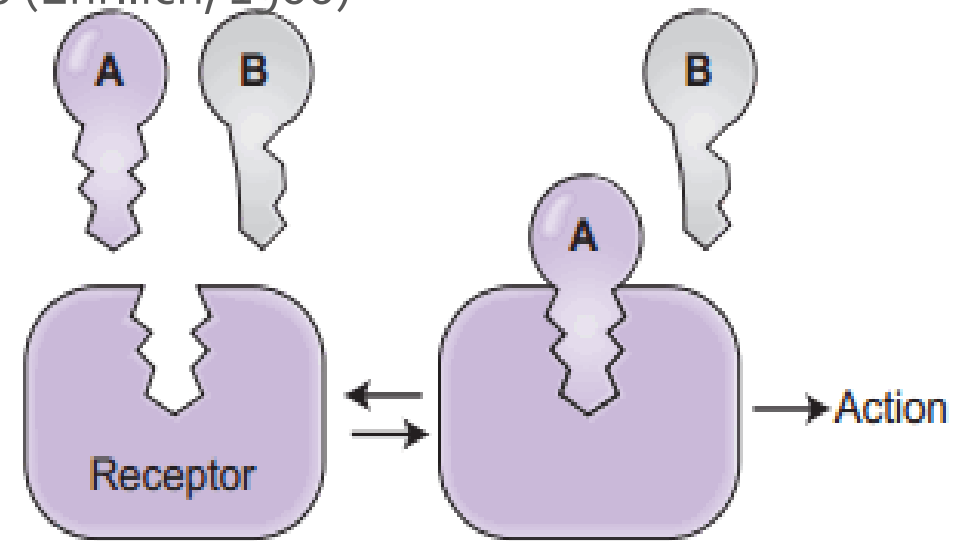
A) Μια αναγνωριστική θέση

B) Μια καταλυτική θέση

- Η αναγνωριστική θέση αναγνωρίζει την ουσία προς σύνδεση (πρώτος μεταβιβαστής που δίνει ένα πρώτο χημικό μήνυμα) και τη δεσμεύει.
- Η καταλυτική θέση υφίσταται μια αλλαγή δομής και είτε ενεργοποιεί ένα ένζυμο είτε ανοίγει ένα ιοντικό κανάλι, ανάλογα με το στοιχείο μεταγωγής με το οποίο συνδέεται.

ΘΕΩΡΙΑ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ

- Κατά κανόνα ένα φάρμακο δρα μέσω ενός είδους υποδοχέων.
- Επιπλέον, τα φάρμακα που ασκούν παρόμοιες ενέργειες στον οργανισμό δρουν μέσω των ίδιων υποδοχέων.
- Η σύνδεση ενός φαρμάκου με τους αντίστοιχους υποδοχείς είναι συνήθως αναστρέψιμη (με ετεροπολικούς ή ημιπολικούς δεσμούς) και αποτελεί την έναρξη της μεταβίβασης ενδοκυττάριων σημάτων και την αλληλουχία ποικίλων βιοχημικών μεταβολών.
- Σχέση κλειδαριάς – κλειδιού (Ehrlich, 1900)



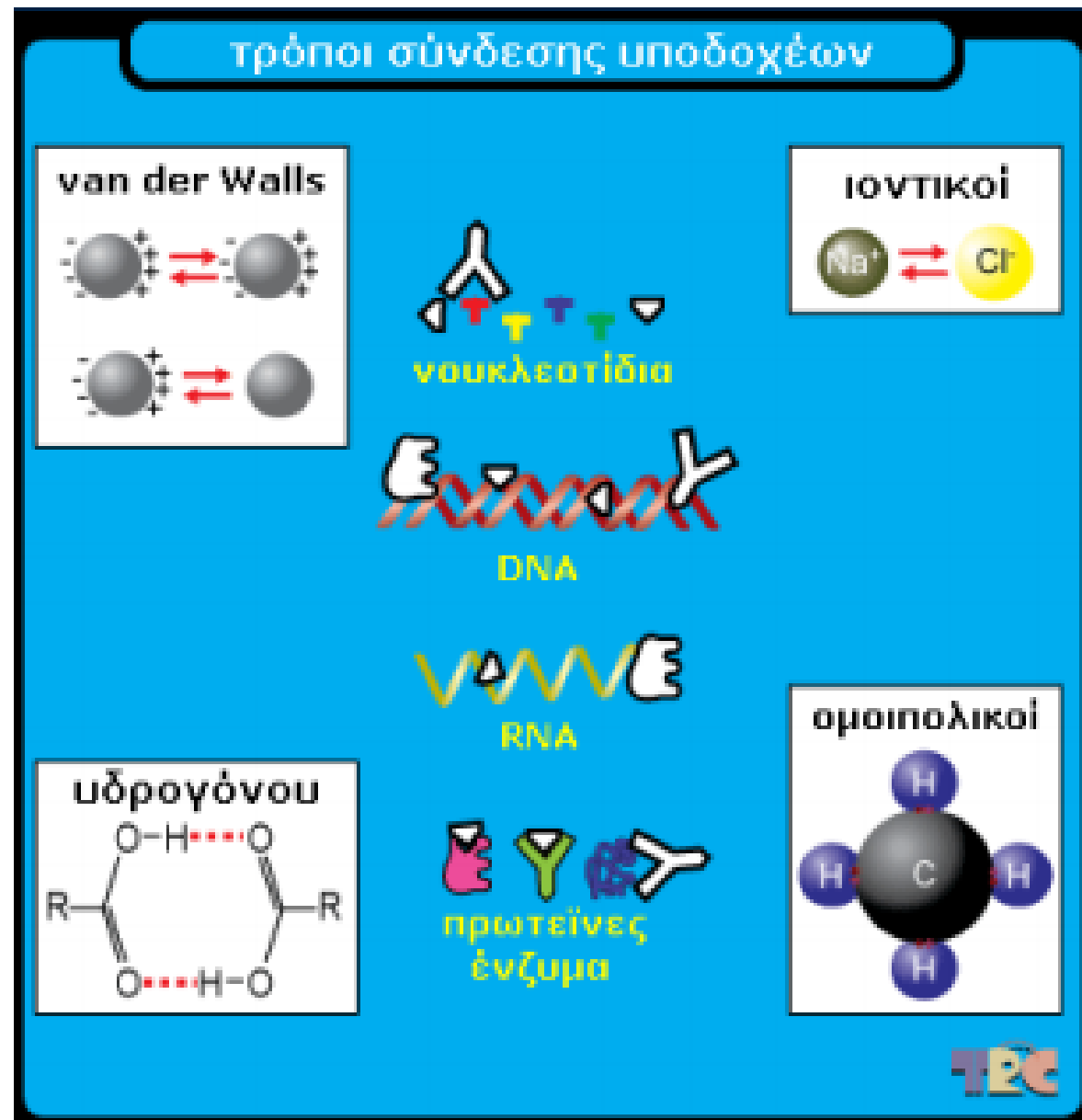
Drug A binds to receptor
Drug B cannot bind to receptor

ΘΕΩΡΙΑ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ

Δεσμοί φαρμάκων-υποδοχέων

- **Ομοιοπολικός Δεσμός:** Είναι ο ισχυρότερος δεσμός και συνήθως είναι μη αναστρέψιμος. Συνδέονται άτομα C, H, N, O. Παράδειγμα: τοξικές ενέργειες δηλητηρίων, αντιβιοτικά και δράση τους πάνω στα μικρόβια
- **Δεσμός ή γέφυρα υδρογόνου:** Ισχυρός δεσμός μεταξύ ατόμων H και O ή N.
- **Ετεροπολικός δεσμός:** Ιόντα φαρμάκου και υποδοχέα αντίθετα φορτισμένα έλκονται και σχηματίζουν ιονικό δεσμό. Σχετικά ασθενής δεσμός που εξαρτάται από το pH του μέσου στο οποίο βρίσκονται το φάρμακο και ο υποδοχέας. Συνήθως μικρός χρόνος δράσης των φαρμάκων, πχ. τοπικά αναισθητικά.
- **Δυνάμεις Van der Waals:** Δημιουργούνται όταν φάρμακο και υποδοχέας τη στιγμή της επαφής τους φορτισθούν αντίθετα και οφείλονται στην έλξη ενός ατόμου από τον θετικά φορτισμένο πυρήνα άλλου ατόμου. Είναι ασθενείς δυνάμεις και ενισχύουν τον ετεροπολικό δεσμό.

ΘΕΩΡΙΑ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ



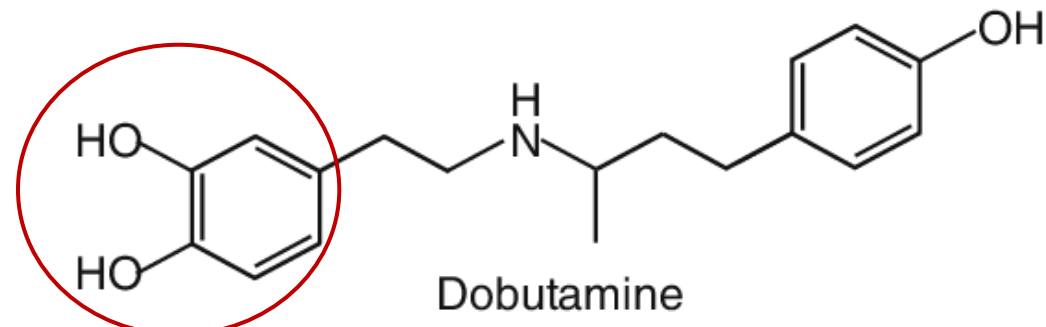
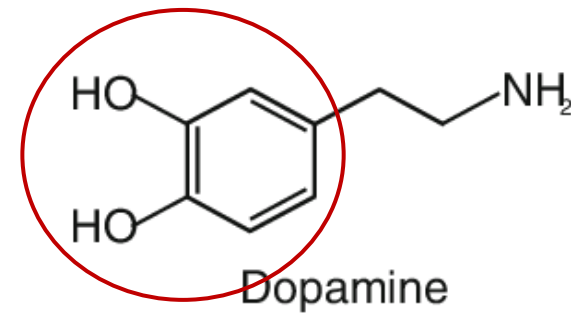
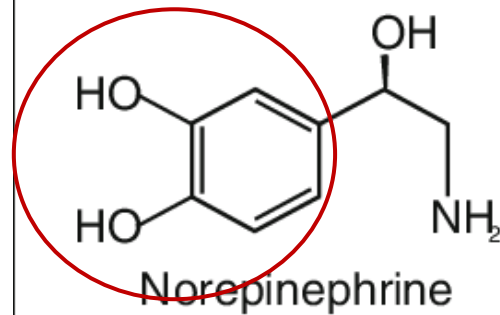
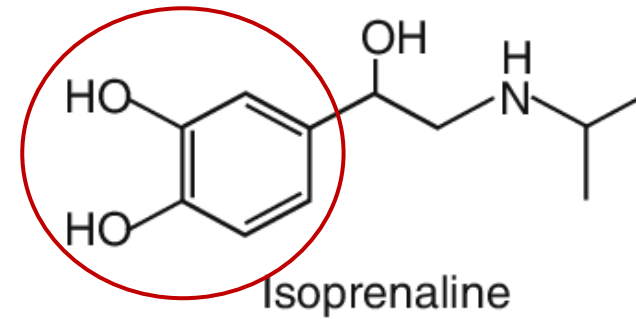
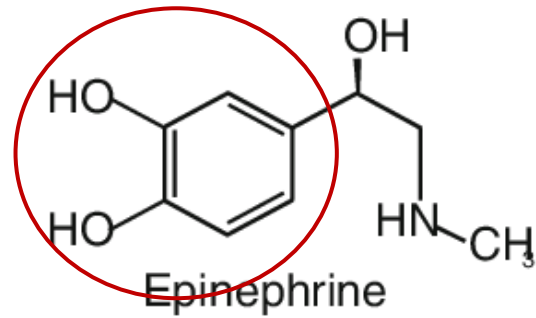
ΘΕΩΡΙΑ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ

Χημική συγγένεια φαρμάκου – υποδοχέα

- Οφείλεται στα χημικά και φυσικά χαρακτηριστικά του υποδοχέα
- Είναι ο λόγος για τον οποίο χημικές ουσίες με παρόμοιες χημικές ή φυσικοχημικές ιδιότητες, συνήθως έχουν και παρόμοιες φαρμακολογικές δράσεις.
- Επίσης, δικαιολογεί τη διαφορετική δραστικότητα μορίων με μικρές διαφορές στη χημική δομή, πχ. L-νορεπινεφρίνη και D-νορεπινεφρίνη με μόνη διαφορά την ισομέρεια και 50 φορές λιγότερη δραστικότητα για το D ισομερές.

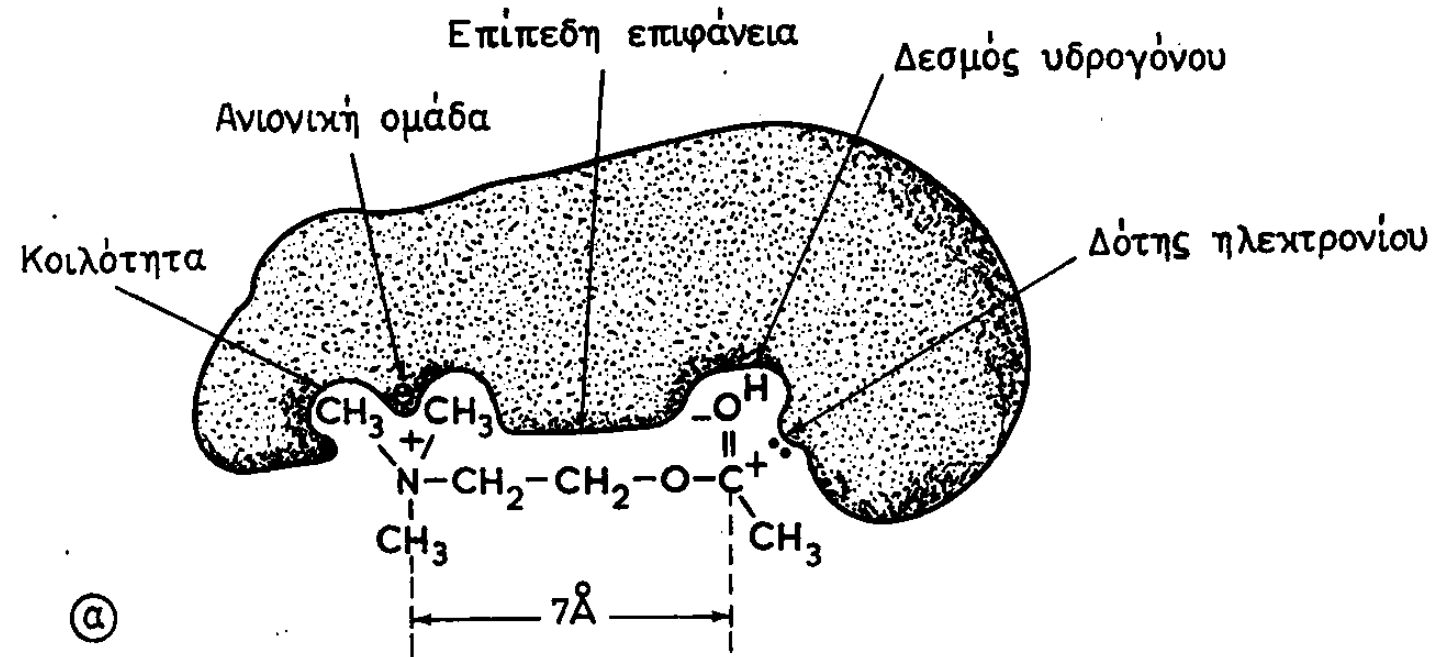
ΘΕΩΡΙΑ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ

Χημική συγγένεια φαρμάκου – υποδοχέα



ΘΕΩΡΙΑ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ

Χημική συγγένεια φαρμάκου – υποδοχέα



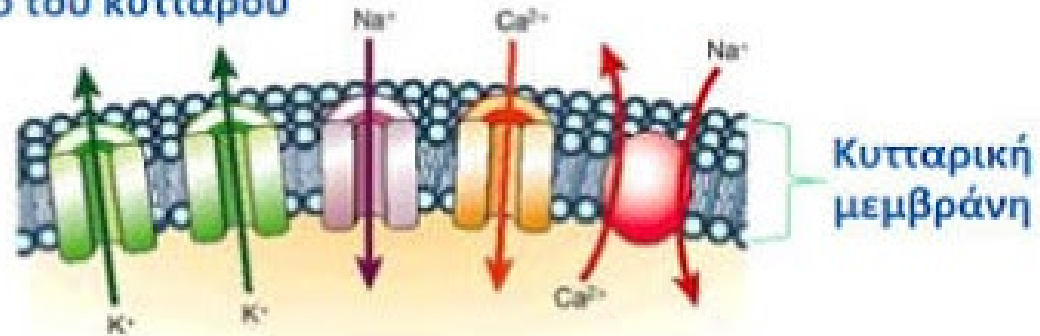
ΘΕΩΡΙΑ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ

Μεταβίβαση Σημάτων

- **Μεμβρανικοί διάυλοι ιόντων:** Συμμετέχουν σε λειτουργίες που απαιτούν ηλεκτρική διέγερση (νευρώνες, νευρομυϊκή σύναψη, λείες μυϊκές ίνες, αδενικά κύτταρα) και ρυθμίζουν τη ροή ιόντων, με αποτέλεσμα την εκπόλωση και υπερπόλωση της μεμβράνης.

Κανάλια (διάυλοι) ιόντων

Εξωτερικό του κυττάρου

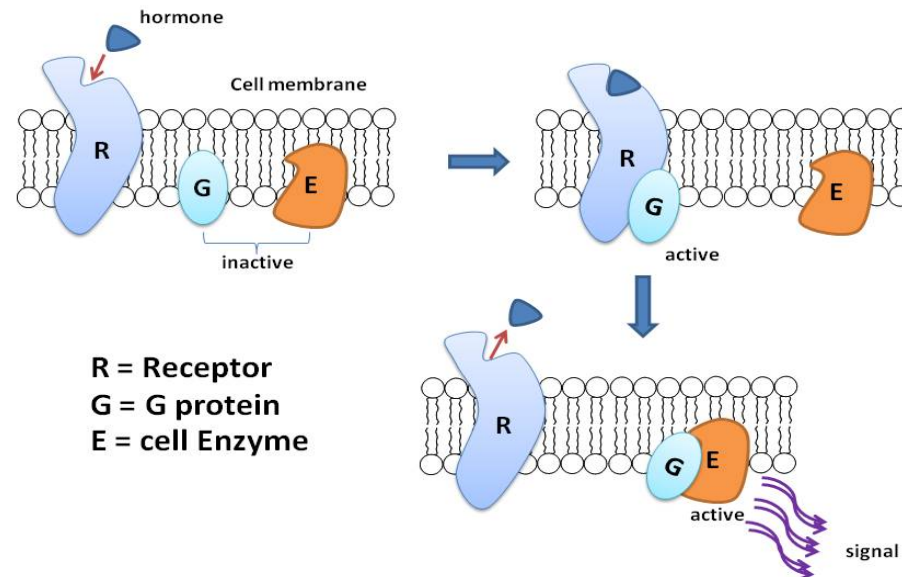


Εσωτερικό του κυττάρου

ΘΕΩΡΙΑ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ

Μεταβίβαση Σημάτων

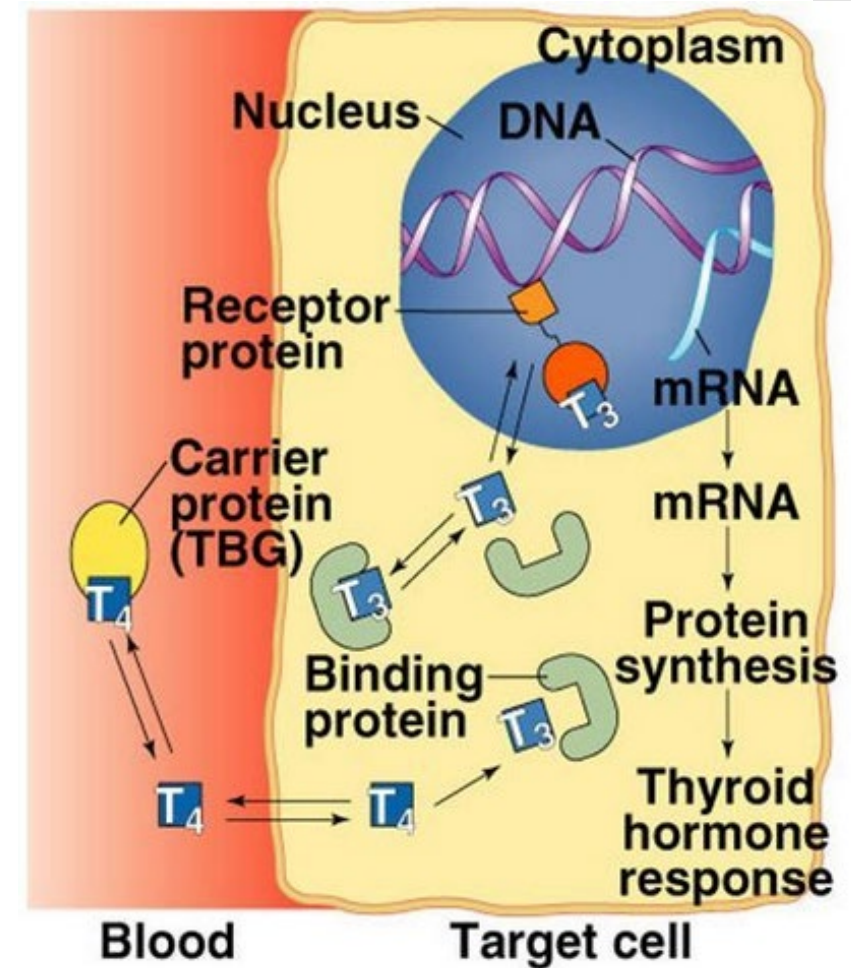
- **Πρωτεΐνες G:** Αποτελούν μια ομάδα πρωτεϊνών που συνδέονται λειτουργικά με την τριφωσφορική γουανίνη (GTP), ενεργοποιούνται από υποδοχείς της εσωτερικής επιφάνειας της κυτταρικής μεμβράνης και αποτελούν δεύτερους αγγελιοφόρους στη μεταβίβαση του σήματος. Οι πρωτεΐνες G ρυθμίζουν πολλές κυτταρικές λειτουργίες, επιδρώντας σε ένζυμα ή μεταβάλλοντας τη ροή ιοντικών διαύλων. Οι υποδοχείς ορισμένων νευροδιαβιβαστών (αδρενεργικοί και μουσκαρινικοί) εξαρτώνται από το σύστημα πρωτεϊνών G.



ΘΕΩΡΙΑ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ

Μεταβίβαση Σημάτων

- **Ενδοκυτταρικά μεγαλομόρια:**
Ορισμένα πρωτεϊνικά συμπλέγματα που συνδέονται με λειτουργικά μεγαλομόρια του πυρήνα αποτελούν σημεία πρόσδεσης των στεροειδικών ορμονών, της θυροξίνης και της βιταμίνης D. Η ενεργοποίηση αυτών των μεγαλομορίων καταλήγει στη ρύθμιση της RNA πολυμεράσης και της έκφρασης ορισμένων γονιδίων.



ΘΕΩΡΙΑ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ

Μεταβίβαση Σημάτων

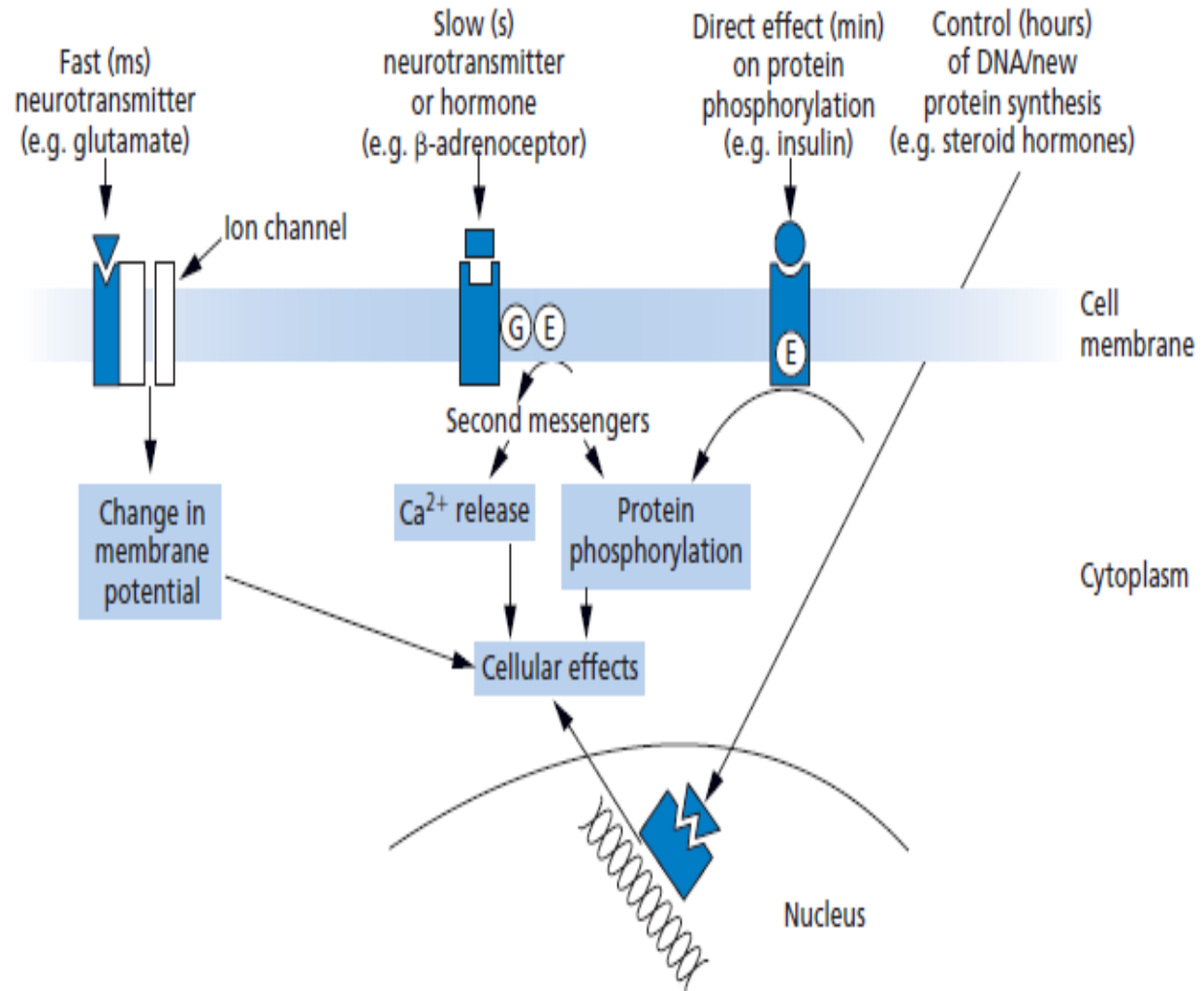
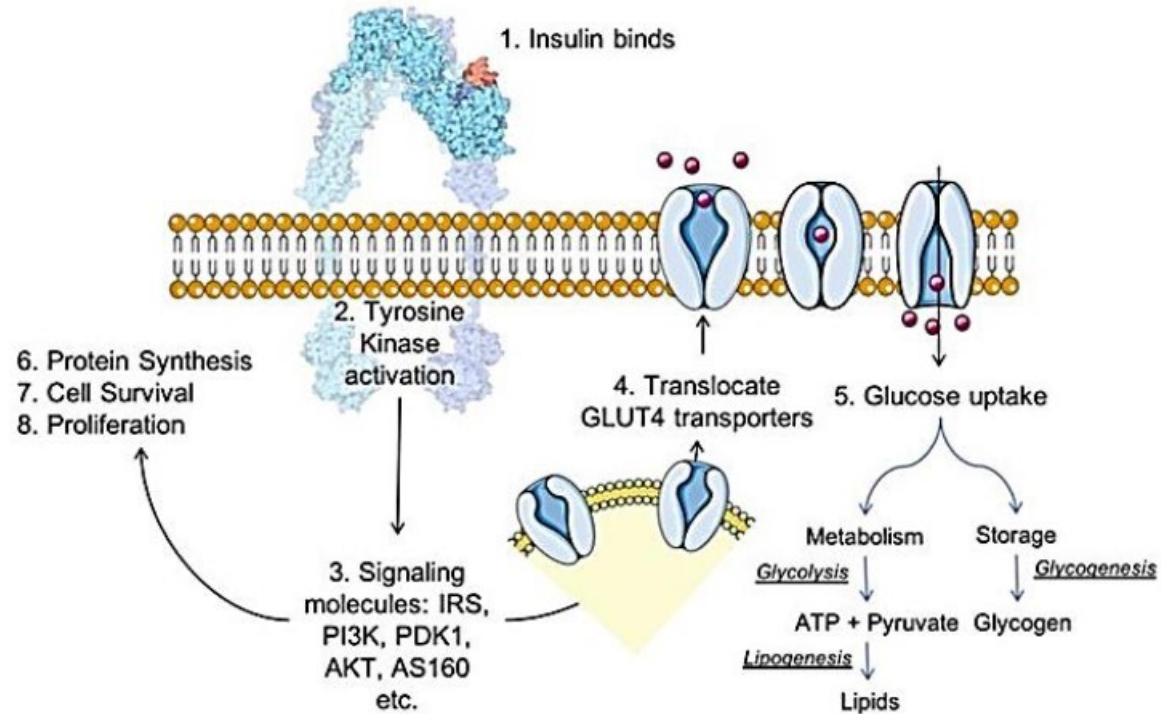


Figure 2.4: Receptors and signal transduction. G, G-protein; E, enzyme; Ca, calcium.

ΘΕΩΡΙΑ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ

Μεταβίβαση Σημάτων

- **Τυροσινοκινάση:** Ένζυμο που καθορίζει τις σημαντικές λειτουργίες της μίτωσης, της διαφοροποίησης και του προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου. (απόπτωση). Στην κυτταρική μεμβράνη υπάρχουν υποδοχείς που σχετίζονται με το ενδοκυτταρικό σύστημα της τυροσινοκινάσης.



ΘΕΩΡΙΑ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ

- Όταν υφίσταται μακροχρόνια διέγερση, ορισμένοι υποδοχείς εμφανίζουν μειωμένη απόκριση, που οφείλεται είτε σε μείωση του αριθμού των υποδοχέων ή μεταβολή στη δομή του μορίου τους (**μειορρύθμιση**) είτε σε ελλειμματική διεκπεραίωση των ενδοκυτταρικών σημάτων μεταβίβασης (**απευαισθητοποίηση**).
- Αντίθετα, όταν διακοπεί απότομα η μακροχρόνια χορήγηση ορισμένων ανταγωνιστών παρατηρείται το φαινόμενο της **ευαισθητοποίησης ή αυξορρύθμισης**, που πιθανότατα οφείλεται σε αυξημένη σύνθεση υποδοχέων.

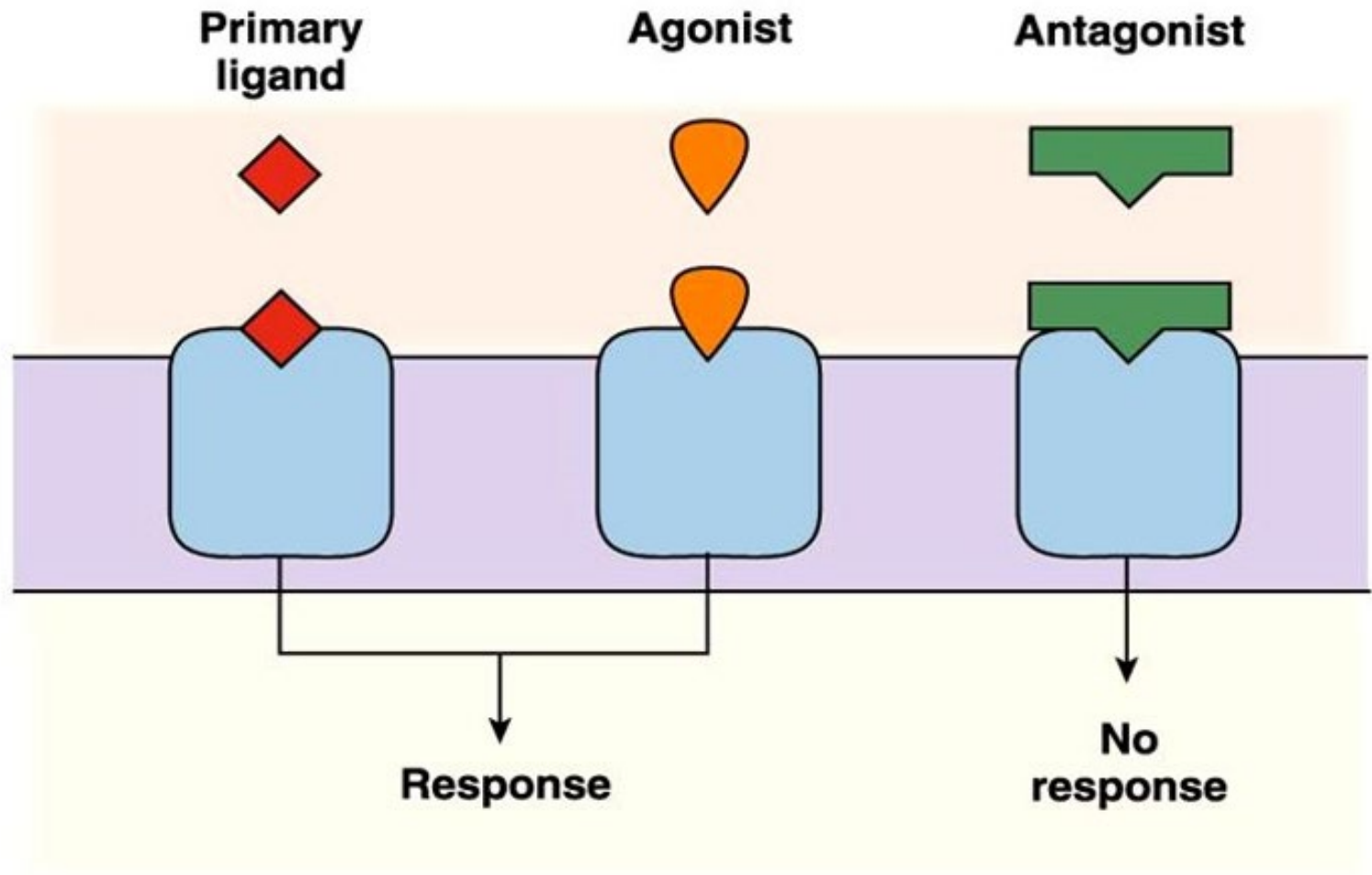
ΘΕΩΡΙΑ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ

ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΜΟΣ

- Όταν δύο ή περισσότερα φάρμακα χορηγούνται ταυτόχρονα μπορεί να προκύψει μείωση του τελικού αποτελέσματος
- **Φαρμακολογικός:** εκδηλώνεται σε επίπεδο υποδοχέων (αγωνιστές-ανταγωνιστές)
- **Χημικός:** ένα φάρμακο αντιδρά με ένα άλλο στο σημείο εφαρμογής με αποτέλεσμα να παρεμποδίζεται η βιοδιαθεσιμότητα του ενός ή και των δύο, πχ. Fe και τετρακυκλίνες.
- **Φυσιολογικός:** όταν η φαρμακολογική ενέργεια του ενός αναιρεί την ενέργεια του άλλου, πχ νοραδρεναλίνη (αγγειοσύσπαση) και ισταμίνη (αγγειοδιαστολή).
- **Βιοχημικός:** όταν η παρουσία ενός φαρμάκου στον οργανισμό τροποποιεί τις συνθήκες ομοιοστασίας έτσι ώστε να ευνοείται η απομάκρυνση ενός άλλου, πχ. οι επαγωγείς των ηπατικών ενζύμων επιταχύνουν το μεταβολισμό ορισμένων φαρμάκων.

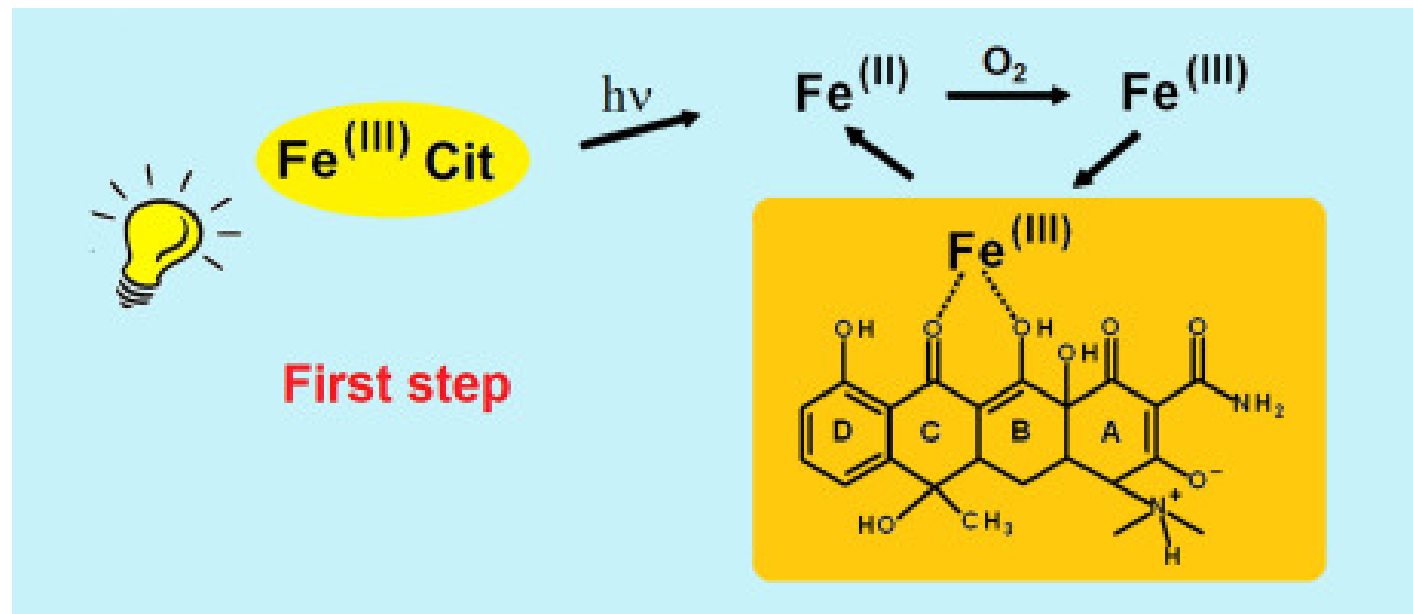
ΘΕΩΡΙΑ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ

ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΟΣ ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΜΟΣ



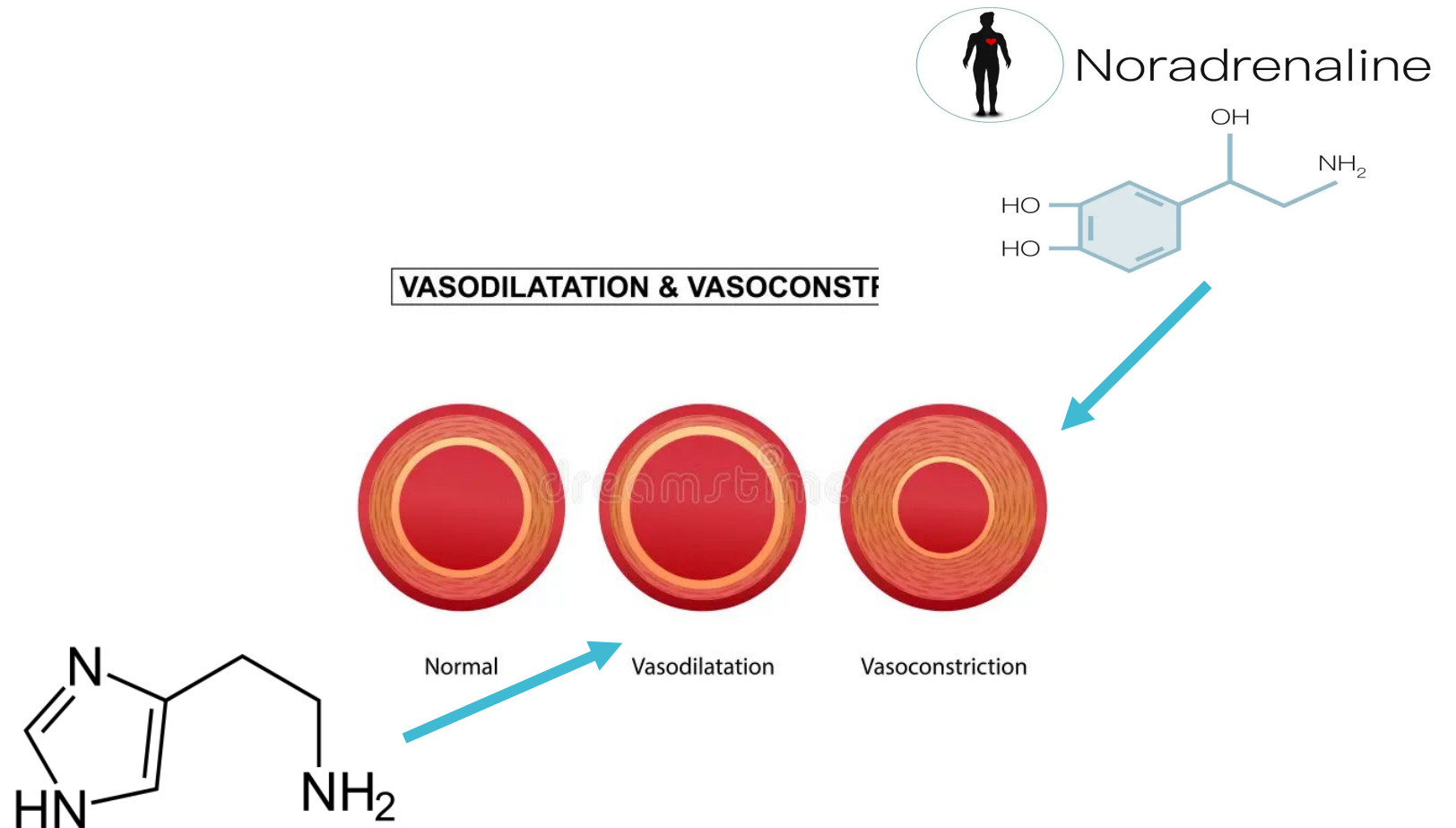
ΘΕΩΡΙΑ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ

ΧΗΜΙΚΟΣ ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΜΟΣ



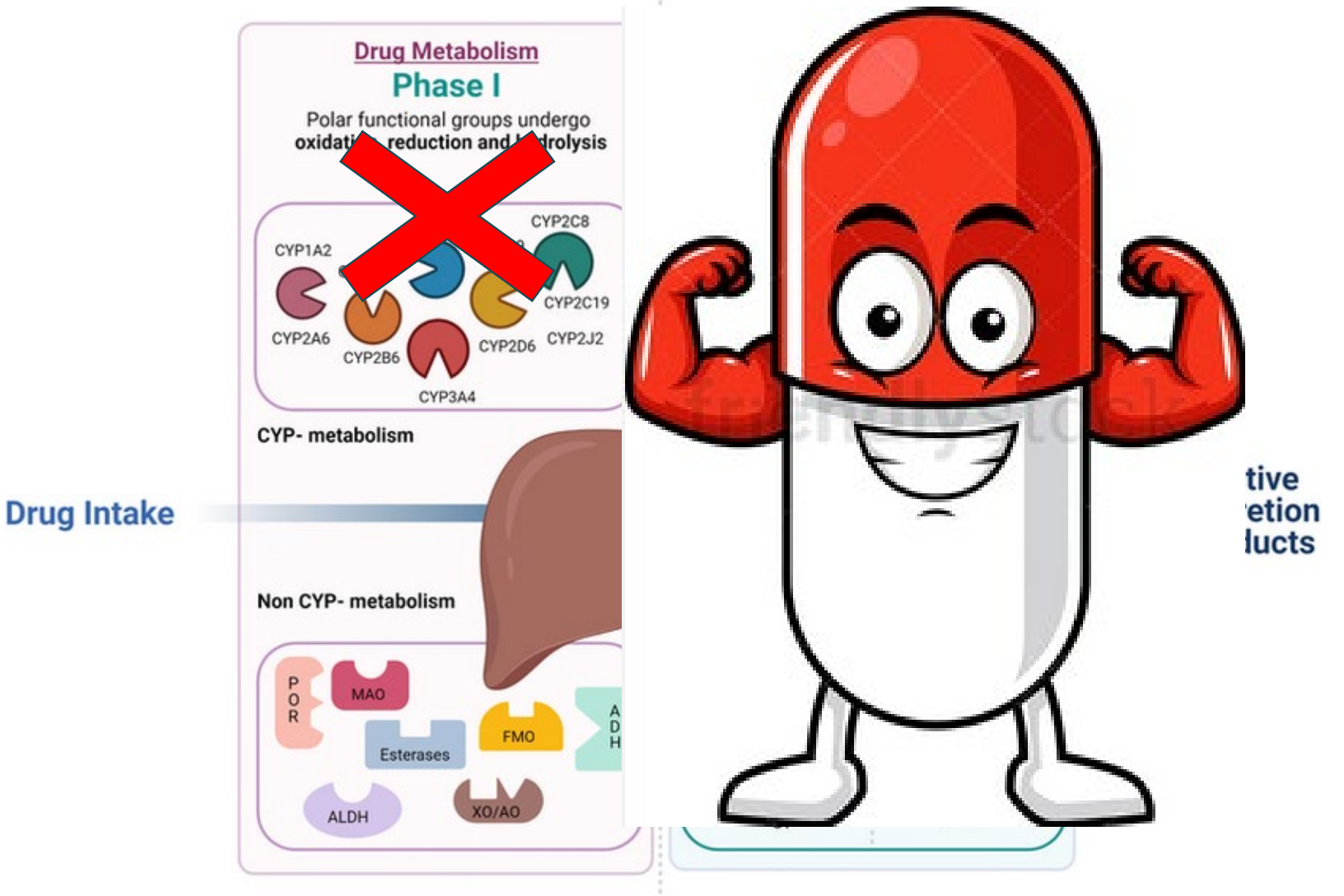
ΘΕΩΡΙΑ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ

ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΣ ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΜΟΣ



ΘΕΩΡΙΑ
ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ

ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΣ ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΜΟΣ



ΘΕΩΡΙΑ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ

ΣΥΝΕΡΓΕΙΑ

- Όταν δύο ή περισσότερα φάρμακα χορηγούνται ταυτόχρονα μπορεί να προκύψει αύξηση του τελικού αποτελέσματος
- **Αθροιστική:** η τελική ενέργεια ισούται με το άθροισμα των επιμέρους ενεργειών, πχ. τα υπνωτικά.
- **Δυναμική:** η τελική ενέργεια έχει μεγαλύτερη ένταση από το απλό άθροισμα των ενεργειών των επιμέρους φαρμάκων. Συνήθως τα φάρμακα επιδρούν με διαφορετικούς μηχανισμούς. Πχ σουλφομεθοξαζόλη και τριμεθοπρίμη, δύο αντιμικροβιακά που επιδρούν σε δύο διαδοχικά στάδια του μεταβολισμού του φυλλικού οξέος στα μικρόβια.
- **Ενισχυτική:** μια φαινομενικά αδρανής ουσία επιτείνει τη δράση ενός φαρμάκου, πχ. Προβενεσίδη αυξάνει τη δράση της πενικιλλίνης επιβραδύνοντας τη νεφρική της απέκκριση.
- Η συνέργεια μπορεί να αξιοποιηθεί στη θεραπευτική με σκοπό τη μέγιστη δυνατή αποτελεσματικότητα με την ελάχιστη δυνατή τοξικότητα, επειδή τα φάρμακα χορηγούνται σε δόσεις μικρότερες των συνηθών.

ΘΕΩΡΙΑ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ

- Η ένταση μιας φαρμακολογικής ενέργειας είναι συνάρτηση της δόσης του φαρμάκου που την προκαλεί.
- Επίσης, καθοριστικό ρόλο παίζει η χημική συγγένεια και η αποτελεσματικότητα προς τον υποδοχέα.
- Μέση δραστική δόση (ED_{50})
- Μέση θανατηφόρα δόση (LD_{50})
- Μέση τοξική δόση (TD_{50})
- Στην κλινική πράξη, καθοριστικό ρόλο για την εφαρμογή ενός φαρμάκου παίζουν η ελάχιστη δραστική δόση και η μέγιστη ανεκτή δόση.
- **Θεραπευτικό ευρος:** $TD_{0,1}/ED_{99,9}$. Δείχνει πόσο μπορεί να αυξηθεί η δόση χωρίς πιθανή εμφάνιση τοξικών εκδηλώσεων.