

ΠΑΝΟΣ Ν. ΚΟΥΡΟΥΝΑΚΗΣ

ΕΛΕΝΗ Α. ΡΕΚΚΑ

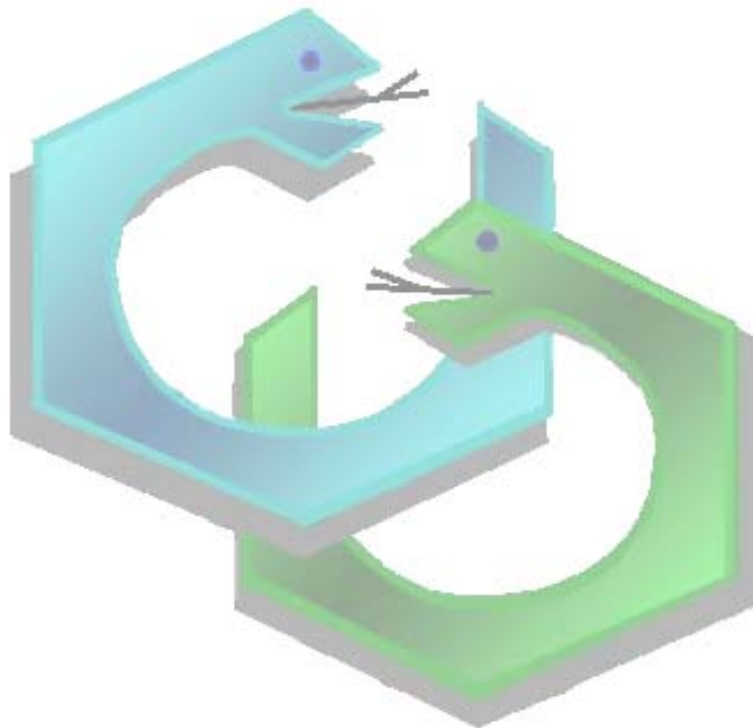
ΤΟΜΕΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΧΗΜΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ

ΑΡΙΣΤΟΤΕΛΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ

ΓΕΝΙΚΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΧΗΜΕΙΑ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗ ΦΑΡΜΑΚΟΧΗΜΕΙΑ



ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ 2021

ΦΑΡΜΑΚΟΧΗΜΕΙΑ

I. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Από τη στιγμή που εμφανίστηκε η ζωή, υπήρξε και η ανάγκη για τη διατήρησή της. Η αναζήτηση της τροφής ήταν αναγκαία για την εξασφάλιση της απαιτούμενης ενέργειας και των απαραίτητων δομικών υλικών του ζωντανού οργανισμού. Με τη φυσική επιλογή, κατά τη διάρκεια εκατομμυρίων ετών, η φύση ανέπτυξε πολύ εξειδικευμένα μόρια, για την εξασφάλιση της κυτταρικής λειτουργίας. Οι φυσικοί αυτοί «αγωνιστές» ρυθμίζουν τη διατροφή, την ανάπτυξη και την αναπαραγωγή (βιταμίνες, ορμόνες, νευρομεταβιβαστές, ανόργανα ιόντα, αναπνευστικές και φωτοσυνθετικές χρωστικές, καθώς και ορισμένες μεταβολικές ομάδες όπως ακετύλιο και μεθύλιο). Εξ όλων αυτών πάντως ιδιαίτερη μνεία, λόγω του ύψιστου ρόλου και της σημασίας τους για τη ζωή, γι' αυτό και η σταθερότητα στην εύρεση τους, απαιτούν οι ακόλουθοι τρεις πολυαζωτούχοι «αγωνιστές»: (i). Τριφωσφορική αδενοσίνη (ATP), που αποτελεί την εναποθήκευση και φύλαξη της ενέργειας η οποία προέρχεται από τις τροφές και ελευθερώνεται κάθε φορά που απαιτείται (ii) Οι πουρινικές και πυριμιδινικές βάσεις του δεσοξυριβονουκλεϊνικού οξέος (DNA) που καθορίζει την ατομικότητα κάθε οργανισμού, την κληρονομική μεταβίβαση ιδιοτήτων και χαρακτηριστικών του και κωδικοποιεί κάθε πληροφορία για τις συνεχείς μεταβολικές διαδικασίες του κυττάρου (iii) Πτεριδίνες του τύπου του φυλλικού οξέος που ρυθμίζουν τη βιοσύνθεση των πουρινικών και πυριμιδινικών βάσεων DNA.

Η φροντίδα της διατήρησης της ζωής από τον άνθρωπο δεν περιορίστηκε στην εξασφάλιση της τροφής του μόνο, αλλά επεκτάθηκε στην αναζήτηση μέσων για τη θεραπεία νόσων, την επούλωση τραυμάτων, την ανακούφιση από οδυνηρά ή δυσάρεστα συμπτώματα νόσων ή τραυματισμών, καθώς και μέσων για την πρόληψη νόσων. Δηλαδή παρουσιάστηκε η ανάγκη της αναζήτησης-ανακάλυψης φαρμάκων.

Και από τα ανωτέρω αλλά και για πολλούς άλλους λόγους είναι προφανής η μεγάλη σχέση μεταξύ τροφής και φαρμάκων. Εδώ επιγραμματικά μόνο θα αναφέρουμε ότι η έλλειψη ή η υπερβολική λήψη τροφής, η μη ισορροπημένη από άποψη σύστασης, μη σωστά επεξεργασμένη τροφή, μπορούν να οδηγήσουν σε σοβαρά προβλήματα υγείας. Ακόμη, κάτω από ορισμένες συνθήκες, ορισμένες τροφές μπορούν να δράσουν ως φάρμακα, ενώ η τροφή δυνατόν να τροποποιήσει τη δράση φαρμάκων. Πάντως, παρ' όλη την κάποια επικάλυψη μεταξύ τροφής και φαρμάκων υπάρχουν τουλάχιστον δύο βασικές μεταξύ τους διαφορές:

-Οι τροφές λαμβάνονται καθημερινά για να προμηθεύσουν τον οργανισμό με ενέργεια και δομικό υλικό για την ανάπτυξη και τη διατήρησή του, ενώ τα φάρμακα χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία νόσων, χρειάζονται μόνο όσο η νόσος διαρκεί και δεν συμβάλλουν ούτε στην προσφορά ενέργειας στον οργανισμό ούτε άμεσα στην ανάπτυξη και στην συντήρηση του.

-Ο μεταβολισμός των τροφών και των φαρμάκων ακολουθεί δύο τελείως διαφορετικές βιοχημικά οδούς και έχουν τελείως διαφορετικό σκοπό οι δύο διαδικασίες.

Ένα από τα σημαντικότερα αντικείμενα της φαρμακοχημείας είναι η ανακάλυψη νέων ή καλύτερων των υπάρχοντων φαρμακομορίων για νόσους που δεν αντιμετωπίζονται φαρμακευτικά επαρκώς. Για τον σκοπό αυτό υπάρχουν διάφορες μέθοδοι, που δεν θα περιγραφούν εδώ. Το αντικείμενο του κειμένου αυτού είναι η εξέταση της χημείας που είναι συνδεδεμένη με τις ουσίες, τα φαρμακομόρια ή, με την πιο ευρεία έννοια, τις βιοδραστικές χημικές ενώσεις: Η χημεία αυτή θα αφορά γενικά χημικά φαινόμενα συνδεδεμένα με το μόριο του φαρμάκου, σε σχέση όμως με τη δράση του στο ζωντανό κύτταρο ή στον οργανισμό, καθώς και την επίδραση του οργανισμού επί του φαρμακομορίου. Είναι ουσιώδες και ταυτόχρονα προφανές ότι κάθε ιδιότητα ενός φαρμακομορίου ανάγεται στη συγκεκριμένη δομή του και η βιολογική του δράση εκδηλώνεται, μετά από κάποια συγκεκριμένη χημική μεταβολή (αλληλεπίδραση ή αντίδραση) με συγκεκριμένα συστατικά -βιομόρια- του ζωντανού οργανισμού. Γι' αυτό είναι μεγάλη η σημασία της φαρμακοχημείας στην επιστήμη των φαρμάκων, πλην του στοιχειώδους ρόλου στη σύνθεση των μορίων αυτών στον εργαστηριακό πάγκο ή τον λέβητα του χημικού αντιδραστήρα της φαρμακευτικής βιομηχανίας.

Η χημική μελέτη της δομής και των αντιδράσεων μεταξύ των μορίων των φαρμάκων και των συγκεκριμένων (μεγαλο)μοριακών συστατικών του οργανισμού είναι αυτή που οδηγεί όχι μόνο στην ανακάλυψη της χημικής βάσης της δράσης ενός βιοδραστικού μορίου αλλά και ο ασφαλέστερος δρόμος για την ανακάλυψη αποτελεσματικών φαρμακευτικών ουσιών.

Πριν προχωρήσουμε στην επί μέρους εξέταση σημαντικών ιδιοτήτων βιοδραστικών μορίων θα πρέπει να σημειωθεί και να εξετασθεί περαιτέρω το ακόλουθο φαινόμενο: Ένα μόριο που έχει μια συγκεκριμένη βιολογική δράση δεν είναι αναγκαστικά ένα φαρμακολογικό μόριο και, κατά μείζονα λόγο, απέχει πολύ από το να είναι μια θεραπευτική ουσία -ένα φάρμακο-. Μία πολύ βασική ιδιότητα που πρέπει να κατέχει το βιοδραστικό μόριο για να γίνει ή να είναι φάρμακο, σωστότερα φαρμακομόριο, είναι η *εκλεκτικότητα*.

Η τοξικότητα ενός φαρμάκου δεν είναι ένα αρνητικό του στοιχείο. Στην πραγματικότητα, αυτή είναι ο πυρήνας της χρησιμότητάς του, όμως η τοξικότητα αυτή πρέπει να είναι *εκλεκτική*.

Ένα φάρμακο παρουσιάζει *εκλεκτικότητα* όταν μπορεί να επηρεάσει ένα είδος ζώντων κυττάρων, ενώ αφήνει ανεπηρέαστα άλλα, έστω κι αν είναι γειτονικά ή βρίσκονται σε στενή μεταξύ τους επαφή. Μέχρι τώρα ο άνθρωπος έχει ανακαλύψει αρκετά τέτοια μέσα με σημαντική εκλεκτικότητα για τη χρήση ενάντια των ασθενειών του, ασθενειών των χρήσιμων, παραγωγικών ζώων, -κτηνιατρικά φάρμακα-, ενάντια των βλαπτικών εντόμων, -εντομοκτόνα- και των φυτικών ζιζανίων και παρασίτων που μειώνουν την γεωργική παραγωγή -γεωργικά φάρμακα ή αγροχημικά.

Χημειοθεραπεία – Χημειοθεραπευτικά φάρμακα

Πολλές από τις νόσους οφείλονται σε παρασιτικούς (μικρο)οργανισμούς όπως ιοί, βακτήρια, πρωτόζωα, αλλά και πολυκυττάρους, όπως σκώληκες και μύκητες. Ήταν λοιπόν φυσικό να αναζητηθούν φάρμακα που εκλεκτικά είναι τοξικά για τους παρασιτικούς αυτούς οργανισμούς ενώ αφήνουν άθικτο τον ξενιστή. Ο κλάδος της φαρμακευτικής επιστήμης που ασχολείται με την ανεύρεση των φαρμάκων αυτών και την δράση τους αποτελεί τη χημειοθεραπεία. Τα φάρμακα που είναι εκλεκτικώς τοξικά κατά των παρασίτων μόνο, με αποτέλεσμα την απαλλαγή του ξενιστή απ' αυτά και τη θεραπεία από την νόσο -μικροβιακή λοίμωξη, παρασίτωση- αποτελούν τα χημειοθεραπευτικά φάρμακα ή μέσα. Ο κλάδος της χημειοθεραπείας αναπτύχθηκε τελευταία, κυρίως από τις αρχές του 20ού αιώνα. Το πρώτο επιτυχές φυσικό (προϊόν) χημειοθεραπευτικό ήταν η κινίνη (*Chinchona succirubra*, *C. calisaja*, *Rubiaceae*) κατά της ελονοσίας. Πατέρας της χημειοθεραπείας είναι ο Paul Ehrlich, ο οποίος συνέθεσε το πρώτο πολύ αποτελεσματικό κατά της ωχράς σπειροχαίτης (*Treponema pallidum*, *Spirochetaceae*) θεραπευτικό μέσο, τη σαλβαρσάνη ή αρσφαιναμίνη και μετέπειτα την οξοφαιναρσίνη. Ας σημειωθεί ότι της επιτυχίας του Ehrlich στη (χημειο)θεραπεία της σύφιλης είχε προηγηθεί αυτή κατά πρωτοζωϊκών νόσων όπως η τρυπανοσωμίωση. Οι παθογόνοι μικροοργανισμοί των δύο αυτών νόσων έχουν μακρά φυλογενετική σχέση μεταξύ τους. Έχουν όμως ένα άλλο κοινό χαρακτηριστικό, αντίθετα από τα άλλα πρωτόζωα και βακτήρια: τρυπανοσώματα και σπειροχαίτες, παρουσιάζουν έντονη κινητικότητα, και ως εκ τούτου καταναλίσκουν, και άρα απαιτούν μεγάλα ποσά ενέργειας, και η γλυκόζη είναι η προσφορότερη και συνηθέστερη πηγή ενέργειας. Ο Ehrlich ήταν ο πρώτος που, βλέποντας την ανάγκη της ποσοτικής έκφρασης της δράσης των χημειοθεραπευτικών σε συνάρτηση με την ασφάλειά τους, εισήγαγε το *χημειοθεραπευτικό δείκτη* για τα φάρμακα αυτά. Επιπλέον, μια ακόμη σημαντική συμβολή του στη φαρμακοχημεία υπήρξε η απ' αυτόν πριν από κάθε άλλον εισαγωγή της έννοιας του υποδοχέα των φαρμακομοριών. Τέλος, σημειώνουμε ότι ο φαρμακοχημικός αυτός, πριν

ακόμη ασχοληθεί με τη χημειοθεραπευτική, είχε σημαντική επίδοση στον τομέα της ανοσολογίας. Ήταν ο πρώτος που έδειξε ότι η αντίδραση (σύνδεση-αλληλεπίδραση) αντιγόνου-αντισώματος είναι δυνατόν να λάβει χώρα και έξω από τον οργανισμό, σε δοκιμαστικό σωλήνα, ακόμη επινόησε χημικές εξηγήσεις για ανοσολογικές διαδικασίες που οδήγησαν και στην ανακάλυψη από τον ίδιο επακριβών μεθόδων για την τυποποίηση εμβολίων.

Φαρμακοδυναμική - Φαρμακοδυναμικά φάρμακα

Η φαρμακοδυναμική έχει στόχο να ομαλοποιήσει τελικά τη λειτουργία ορισμένων κυττάρων, η οποία έχει ξεφύγει του φυσιολογικού σε έναν οργανισμό. Δηλαδή σε ένα οργανισμό, ορισμένα κύτταρα, κάποιο σύστημα ή όργανο παρουσιάζουν κάποια ανωμαλία. Π.χ. ένας αδένας υπερλειτουργεί ή, σε ορισμένη περιοχή του νευρικού συστήματος, παρουσιάζεται σε ελαττωμένες συγκεντρώσεις ο απαραίτητος νευρομεταβιβαστής. Θα πρέπει στην περίπτωση αυτή να βρεθεί ή σχεδιασθεί μόριο που θα επαναφέρει στο φυσιολογικό τη διαταραγμένη λειτουργία κυττάρου, οργάνου ή συστήματος. Χαρακτηριστικό εδώ είναι ότι το οικονομικό και το μη οικονομικό είδος (οργανισμός και τα μη λειτουργούντα φυσιολογικά κύτταρα ή συστήματα) ανήκουν σε έναν και τον αυτό οργανισμό. Τα θεραπευτικά μέσα που χρησιμοποιούνται γι' αυτές τις περιπτώσεις αποτελούν τα καλούμενα *φαρμακοδυναμικά φάρμακα*, ο κλάδος δε της φαρμακευτικής επιστήμης που μελετά τα φαινόμενα αυτά αποτελεί τη *Φαρμακοδυναμική*.

Η φαρμακοδυναμική εμφανίστηκε προ της χημειοθεραπευτικής, σημείωσε βραδύτερη εξέλιξη με μεγάλες όμως και αυτή επιτυχίες τελευταία.

Θεμελιωτής της φαρμακοδυναμικής υπήρξε ο Rudolf Buchleim (1820-1879). Αυτός συνέβαλε αποφασιστικά στη λογική προσέγγιση της μελέτης της δράσης των φαρμάκων και της θεραπευτικής, που τελικά οδήγησε στην απόδοση μιας συγκεκριμένης φαρμακολογικής δράσης σε συγκεκριμένα δομικά χαρακτηριστικά του φαρμακομορίου.

Παρ' όλο που η φαρμακοδυναμική εμφανίστηκε νωρίτερα της χημειοθεραπευτικής, όπως ήδη αναφέρθηκε, προχώρησε βραδύτερα της τελευταίας, η οποία σύντομα παρουσίασε τεράστιες επιτυχίες, αρχικά με τα αρσενικούχα και αντιμονιούχα χημειοθεραπευτικά, ακολούθως με τα σουλφοναμίδια, τα αντιβιοτικά και τέλος τις κινολόνες. Η βραδύτερη εξέλιξη και η δυσκολία στην επιτυχία της φαρμακοδυναμικής οφείλεται σε σειρά από λόγους, οι σπουδαιότεροι των οποίων είναι:

-Τα φαρμακοδυναμικά φάρμακα πρέπει να έχουν δράση αντιστρεπτή (π.χ. η μυδρίαση που προκαλείται από την ατροπίνη, ή η γενική αναισθησία δεν πρέπει να διαρκούν επ' άπειρο).

Αντιθέτως, ενός αντιμικροβιακού η αξία θεωρείται μεγαλύτερη όταν η επί των μικροβίων δράση του είναι μόνιμη - μη αντιστρεπτή.

-Τα φαρμακοδυναμικά φάρμακα θα πρέπει να δρουν με διαβαθμισμένη απόκριση, δηλαδή η δράση τους να είναι ανάλογη με τη δόση τους. Αντίθετα στην περίπτωση των χημειοθεραπευτικών απαιτείται απόκριση ναι (πλήρης) ή όχι (καθόλου).

-Είναι ασύνηθες στη φαρμακοδυναμική έρευνα να καταστεί δυνατή η απομόνωση του υπό δοκιμή (έρευνα) αντικειμένου ως ένας ομοιόμορφος πληθυσμός διακριτών κυττάρων. Αντίθετα στη χημειοθεραπευτική έρευνα αυτό αποτελεί κοινή τυπική πρακτική.

-Ακόμη, οι διαφορές μεταξύ των κυττάρων ενός και του αυτού οργανισμού, έστω κι αν ορισμένα απ' αυτά δεν λειτουργούν φυσιολογικά (μη οικονομικά κύτταρα), είναι συνήθως πολύ μικρότερες απ' όσο οι διαφορές (τόσο στη λειτουργία όσο και στη δομή) μεταξύ των κυττάρων παρασίτων (μικρόβιο, σκώληκας ή μύκητας, μη οικονομικό είδος) και αυτών του ξενιστή θηλαστικού (οικονομικό είδος).

Η αλματώδης πρόοδος και στον τομέα της φαρμακοδυναμικής κατέστησε εφικτή την εισαγωγή και υιοθέτηση του όρου «θεραπευτικός δείκτης» που δείχνει την ποσοτική έκφραση της εκλεκτικής δράσης ενιαία φαρμακοδυναμικών και χημειοθεραπευτικών μέσων. Αυτό έγινε με την τροποποίηση του εισαχθέντος από τον Ehrlich χημειοθεραπευτικού δείκτη. Έτσι:

Θεραπευτικός δείκτης = μέση ανεκτή δόση / ελάχιστη αποτελεσματική δόση

Συμβολή των φαρμάκων στην παγκόσμια υγεία.- Η κατάσταση σήμερα

Το προσδόκιμο επιβιώσεως (η μέση διάρκεια ζωής) στον ανεπτυγμένο κόσμο συνεχώς αυξάνεται με ταχείς ρυθμούς (σήμερα έχει υπερβεί τα 70 έτη) παρά τις συνεχείς συζητήσεις και αναφορές σε τοξικές τροφές, ισχυρή ρύπανση του περιβάλλοντος και μη ελεγχόμενες επιδημίες. Προ 150 ετών στις ανεπτυγμένες Ευρωπαϊκές χώρες 1/4 των παιδιών που γεννιόνταν πέθαιναν πριν συμπληρώσουν το 5ο έτος της ηλικίας τους και άλλο 1/4 μέχρι την ηλικία των 40 ετών. Σήμερα η παιδική θνησιμότητα μέχρι το 5ο έτος έχει κατέβει στο 1% ενώ αυτή μέχρι το 40ο έτος έχει πέσει στο 2%!

Η τόσο αξιοσημείωτη αύξηση του προσδόκιμου επιβιώσεως του ανθρώπου οφείλεται στο συνδυασμό σειράς παραγόντων: Τη βελτίωση των συνθηκών διαβίωσης και διατροφής από την άποψη της υγιεινής (κατοικία, ένδυση, εργασία, εισαγωγή της ψύξης των τροφίμων), την εισαγωγή και ευρεία διάδοση των εμβολιασμών. Πολύ σημαντικό ρόλο έπαιξαν και παίζουν η συνεχώς βελτιούμενη φαρμακευτική αντιμετώπιση των νόσων σε θεραπευτικό, προληπτικό αλλά και διαγνωστικό επίπεδο. Έτσι σήμερα χάνεται λιγότερο του 1% του πληθυσμού από

μολυσματικές νόσους. Αντίθετα, το μέγιστο ποσοστό του πληθυσμού, φθάνοντας σε προχωρημένη ηλικία, χάνεται από νόσους φθοράς όπως, καρδιαγγειακά νοσήματα, και καρκίνο που άλλωστε είναι σχετικά συνδεδεμένα με τους σύγχρονους τρόπους διατροφής και διαβίωσης.

Νόσοι που δεν οφείλονται σε παθογόνο οργανισμό. Νόσοι φθοράς.

Στις «ανεπτυγμένες χώρες», αντίθετα από τις αναπτυσσόμενες που κύρια μαστίζονται από νόσους οφειλόμενες σε παθογόνους οργανισμούς, οι περισσότερες νόσοι είναι μεταβολικής προέλευσης και απαιτούν τη χρήση φαρμακοδυναμικών μέσων. Η επιτυχής χρήση της χημειοθεραπείας ή ανάπτυξη-πρόοδος της υγιεινής είχαν ως αποτέλεσμα τη ραγδαία αύξηση του μέσου όρου ζωής του ανθρώπου στις ανεπτυγμένες χώρες. Συνέπεια αυτού είναι να επικρατούν πια νόσοι φθοράς του οργανισμού. Έτσι τα καρδιαγγειακά νοσήματα (εγκεφαλικά επεισόδια και προβλήματα από την καρδιά) μαζί με τον καρκίνο, που ακολουθεί σε συχνότητα, συνιστούν το 70% των θανάτων συνολικά στον ανεπτυγμένο κόσμο. Πολλές από τις νόσους μεταβολικής προέλευσης και νόσους φθοράς, χωρίς συχνά να οδηγούν σε θάνατο, άμεσα καθιστούν τα άτομα ανίκανα για εργασία και επιβαρύνουν σοβαρά τα ίδια, το κοινωνικό περιβάλλον και σύνολο, μαστίζουν τον «πολιτισμένο» κόσμο. Νόσοι της κατηγορίας αυτής είναι ψυχικές νόσοι, οι νόσοι του κολλαγόνου όπως οι ρευματοειδείς νόσοι, ο λύκος, η ψωρίαση. Άλλο παράδειγμα σοβαρότατης εκφυλιστικής νόσου πολύ διαδεδομένο στο βιομηχανικό, ανεπτυγμένο κόσμο, αποτελούν οι νευροεκφυλιστικές νόσοι όπως αυτές του Parkinson, Alzheimer και σχετικές καταστάσεις.

Η Φαρμακευτική επιστήμη δεν έχει να δείξει μόνο μεγάλες επιτυχίες στον τομέα των χημειοθεραπευτικών φαρμάκων, αλλά επιβλητική είναι η επιτυχία της και στον τομέα των φαρμακοδυναμικών μέσων. Αναφέρουμε τόσο επιτυχημένα μόρια αναλγητικά (για διάφορου φύσης και έντασης πόνους), υπνωτικά, αντιεπιληπτικά, αγχολυτικά, αντιψυχωσικά-νευροληπτικά, αντικαταθλιπτικά, αντιισταμινικά (αναστολείς H₁ και H₂), εκλεκτικά κατασταλτικά ή διεγερτικά του συμπαθητικού και παρασυμπαθητικού Ν.Σ., διεγερτικά ή κατασταλτικά των ενδοκρινών αδένων καθώς και αγωνιστές ή ανταγωνιστές ορμονών, αντιπηκτικά του αίματος, ουρικοαπεκκριτικά, αντιπυρετικά, αντιφλεγμονώδη και αντικαρκινικά μέσα. Βέβαια, χρειάζονται, πολλές φορές, σημαντικές βελτιώσεις στα υπάρχοντα φαρμακομόρια, όπως επίσης αναμένονται και καινούρια μόρια για τις μη αποτελεσματικά αντιμετωπιζόμενες νόσους ή για πλήθος νόσων που (ουσιωδώς) στερούνται και στοιχειωδών φαρμάκων.

Παράδειγμα νόσων που αντιμετωπίζονται σήμερα καλά φαρμακευτικά με ακόμη καλύτερες

προοπτικές στο σύντομο μέλλον αποτελούν οι ψυχικές νόσοι. Δυσκολότερη φαίνεται η περίπτωση των νόσων του κολλαγόνου. Ακόμη και η απλή περίπτωση της κλασικής φλεγμονής αναμένει για καλύτερα, κύρια για βασικής αντίδρασης (όχι όξινου χαρακτήρα) ισχυρά αντιφλεγμονώδη μέσα.

Παράδειγμα δύσκολης περίπτωσης με καλά αποτελέσματα για μέτρια φάρμακα, συνεχώς όμως βελτιούμενα, αποτελεί η χημειοθεραπευτική, και όχι μόνο, αντιμετώπιση του καρκίνου. Καρκίνος είναι αθροιστικός όρος για σύνολο τουλάχιστον 200 διαφορετικών ασθενειών που χαρακτηρίζονται από ανεξέλεγκτη ανάπτυξη. Οι καρκίνοι διακρίνονται σε δυο κύριες κατηγορίες, τους στερεούς-συμπαγείς όγκους και τις λευχαιμίες και τα λεμφώματα, του αίματος και του λεμφικού συστήματος αντίστοιχα.

Στον ανεπτυγμένο κόσμο για τους άνδρες η κύρια αιτία θανάτου από καρκίνο είναι αυτός των πνευμόνων και του παχέος εντέρου, για τις γυναίκες αυτός του μαστού.

Η χημειοθεραπευτική αντιμετώπιση του καρκίνου άρχισε το 1942, κυρίως με τις λευχαιμίες (οι οποίες στα παιδιά είναι οξείες και προκαλούσαν το θάνατο σε τρεις μήνες) με βελτίωση της επιβίωσης για πέντε έτη από 5% στα 50% στο διάστημα μεταξύ δεκαετιών 1960-1980. Περί το ένα εκατομμύριο άτομα πέθαιναν κατ' έτος από καρκίνο στις Η.Π.Α Ο καρκίνος σήμερα αντιμετωπίζεται με μία από τις ακόλουθες τρεις μεθόδους, συνήθως δε με συνδυασμό των δύο ή και των τριών: χειρουργικά, με ακτινοβολία ή χημειοθεραπευτικά.

Οι περισσότεροι συμπαγείς καρκίνοι ξεκινούν από επιθηλιακά κύτταρα (δέρμα, στόμαχο, έντερο, μαστό, πνεύμονα, ουροδόχο κύστη, μήτρα). Αν δεν αντιμετωπισθεί εγκαίρως, το 50% αυτών ακολουθούν μεταστάσεις σε απομακρυσμένες περιοχές. Έτσι η χημειοθεραπεία, που παλαιότερα χρησιμοποιείτο μόνο στα τελικά στάδια, χρησιμοποιείται ευθύς μετά τη χειρουργική ή δι' ακτινοβολίας απομάκρυνση του αρχικού όγκου. Αυτό γίνεται διότι τα φάρμακα μπορούν να φθάσουν πολύ μακρύτερα απ' όσο το χειρουργικό νυστέρι ή η ακτινοβολία, ώστε να προσβάλλουν μη αναγνωριζόμενα ακόμη καρκινικά κύτταρα οπουδήποτε στο σώμα. Η χημειοθεραπεία παρουσιάζει πολύ μεγάλη επιτυχία στην αντιμετώπιση αριθμού καρκίνων, όπως χοριοκαρκίνωμα, καρκίνο μήτρας, λέμφωμα του Burkitt (παιδιά Αφρικής), καρκίνο όρχεων και ωοθηκών, καρκίνο οστών, καρκίνο μυών, οστεοκυστικό λέμφωμα, μικτό οζώδες λέμφωμα, μυελογενή λευχαιμία ενηλίκων.

Χημειοθεραπεία μετά από ακτινοβολία θεραπεύει νόσο του Hodgkin, καρκίνο λεμφαδένων, από 70-90%.

Χημειοθεραπεία μετά από χειρουργική επέμβαση βελτιώνει πολύ την πρόβλεψη στο μελάνωμα.

Χειρουργική επέμβαση, ακτινοβολία και χημειοθεραπεία θεραπεύει (80%) την περίπτωση

της νόσου του Wilm (καρκίνο νεφρών παιδιών), καρκίνο μαστού (47-87%), τα 20% αντιδρούν θετικά σε ορμονική θεραπεία και 48% σε θεραπεία με ακτινοβολίες.

Στον καρκίνο του εντέρου εφαρμόζεται χειρουργική επέμβαση με θεραπεία περίπου 50% ενώ στον καρκίνο των πνευμόνων αντιμετωπιζόμενη με τον ίδιο τρόπο η θεραπεία περιορίζεται στο 10%.

Τα διαθέσιμα σήμερα αντικαρκινικά φάρμακα, παρ' όλο που αρκετά επιτυχώς αντιμετωπίζουν πολλούς από τους καρκίνους, δεν παρουσιάζουν το εύρος ασφάλειας που παρουσιάζουν τα πλείστα των άλλων φαρμάκων. Συνεχώς πάντως εμφανίζονται και ασφαλέστερα φαρμακομόρια, επιπλέον όμως και ειδικά θεραπευτικά σχήματα εφαρμόζονται ώστε τα ήδη υπάρχοντα να δίδουν ισχυρότερη δράση με λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες: Στις καλύτερες αντικαρκινικές θεραπευτικές προσεγγίσεις χρησιμοποιούνται μίγματα φαρμάκων καθένα των οποίων έχει διαφορετικό είδος τοξικής δράσης στον ασθενή. Επειδή χρησιμοποιούνται μικρές μόνο δόσεις καθενός φαρμάκου, ο ασθενής μπορεί να αντέξει τις μικρές διάχυτες προσβολές. Τα φάρμακα όμως έχουν έτσι επιλεγεί ώστε να προκαλούν το ίδιο είδος τοξικότητας στην «κακοήθεια» (στο καρκινικό κύτταρο) η οποία ως εκ τούτου υφίσταται κύρια προσβολή.

Είναι χαρακτηριστικό ότι ορισμένες πολύ συνήθεις νόσοι στις ανεπτυγμένες χώρες, όπως στεφανιαία καρδιακή νόσος, καρκίνος παχέος εντέρου, διαβήτης, χολολιθίαση, παχυσαρκία, είναι (σχεδόν) άγνωστες στις υπό ανάπτυξη φτωχές περιοχές στις οποίες ο αστικός τρόπος, διαβίωσης και διατροφής είναι άγνωστος.

Νόσοι ή βλάβες που οφείλονται στον άνθρωπο

Στην κατηγορία αυτή των νόσων υπάγονται βλάβες και νόσοι του ανθρώπου που προξενούνται από τον ίδιο με ποικίλες του δραστηριότητες.

-Οι βλάβες που οφείλονται σε καπνό-τσιγάρο (βρογχίτιδες, καρδιαγγειακά, καρκίνος από δραστικά συστατικά όπως νικοτίνη, CO, HCN, πίσσα-πολυκυκλικοί συμπτυκνωμένοι αρωματικοί υδρογονάνθρακες, ακρολεΐνη κλπ).

-Αλκοόλη-αλκοολισμός (γαστρίτιδες, κίρρωση, νευρωνική εκφύλιση καρκίνος)

-«Ναρκωτικά» - μη θεραπευτική, παράνομη χρήση φαρμάκων (ηρωίνη, κοκαΐνη, αμφεταμίνες, LSD, κάνναβις)

-Ρύπανση περιβαλλοντική, ατμόσφαιρας, εδάφους, υδάτων. Έτσι CO, οξείδιο αζώτου, θείο, O₃, αρωματικοί πολυκυκλικοί υδρογονάνθρακες, βαρέα μέταλλα όπως Pb, Hg, Cd, εντομοκτόνα, ζιζανιοκτόνα, συστατικά απορρυπαντικών π.χ. PO₄³⁻ προκαλούν ποικιλία παθολογικών καταστάσεων όπως προβλήματα από αναπνευστικό, καρδιαγγειακό, νευρικό σύστημα, καρκίνους, τερατογένεση κλπ. ή βλαπτικές αλλαγές στο οικοσύστημα.

-Ιατρογενείς νόσοι. Οφειλόμενες σε αμέλεια, απροσεξία ή άγνοια της δράσης των φαρμάκων κυρίως από γιατρούς. Μερικές φορές δύσκολα αποφεύγονται. Στην προσπάθεια για τη φαρμακευτική θεραπεία μιας νόσου π.χ. ψύχωσης προκαλείται άλλη όπως νευροληπτικά, για τη θεραπεία ψύχωσης δυνατόν να προκαλέσουν σύνδρομο Parkinson και όψιμη δυσκινησία, ευρέος φάσματος αντιβιοτικά επί μακράς χρήσης δυνατό να προκαλούν λοιμώξεις από Candida.

-Νοσοκομειακές νόσοι: Είναι λοιμώξεις που εμφανίζονται σε ασθενείς στο νοσοκομείο π.χ. μετά από επέμβαση χειρουργική εκεί ή μετά την στο νοσοκομείο υποδοχή τους για άλλο λόγο.

Ατυχήματα. Εδώ θα μπορούσαν να καταταγούν τα ποικίλα ατυχήματα, π.χ. εργατικά, κυρίως αυτοκινητιστικά στις «ανεπτυγμένες χώρες». Οι απώλειες που οφείλονται στην κατηγορία αυτή υπερβαίνουν μόνο από αυτές των καρδιαγγειακών και του καρκίνου.

Πόλεμοι. Μία από τις κύριες αιτίες απωλειών οφειλόμενη στον άνθρωπο.

Αυτοκτονίες και δολοφονίες. Με διάφορους τρόπους τη φαρμακοχημεία περισσότερο αφορούν οι σε χημικές ουσίες και φάρμακα οφειλόμενες. Οι χρησιμοποιούμενες εκάστοτε ουσίες διαφέρουν από χώρα σε χώρα, από εποχή σε εποχή αλλά και από το μορφωτικό, πνευματικό και πολιτιστικό επίπεδο των εμπλεκομένων. Έτσι παλαιότερα As_2O_3 , κυανιούχα και βαρβιτουρικά ήσαν δημοφιλή. Σήμερα είναι και συχνά, χαίρουν δημοτικότητας, οργανοφωσφορικοί εστέρες, paraquat καθώς και συνδυασμός αλκοόλης με βενζοδιαζεπίνες

II. ΕΚΛΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ - ΕΚΛΕΚΤΙΚΗ ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ

Εκλεκτική τοξικότητα είναι το φαινόμενο κατά το οποίο ένα μέσο δρα βλαπτικά, κατά τρόπο μόνιμο ή μη, για ένα είδος ζώσας ύλης (κύτταρο, οργανισμό) χωρίς να επηρεάζει ένα άλλο, που βρίσκεται σε στενή σχέση-επαφή με αυτό. π.χ. παράσιτο-ξενιστής, διαφορετικά κύτταρα του αυτού οργανισμού

Παραδείγματα εκλεκτικής τοξικότητας: (α) Γενικά αναισθητικά (παράδειγμα αντιστρεπτού φαινομένου) (β) Αντισηπτικά (παράδειγμα μόνιμης βλάβης, μη αντιστρεπτής) (γ) Γεωργικά φάρμακα, μυκητοκτόνα, ζιζανιοκτόνα, εντομοκτόνα κλπ.

Χημειοθεραπεία είναι ο κλάδος της φαρμακευτικής επιστήμης, που ασχολείται με την ανεύρεση μέσων για την απομάκρυνση των παρασίτων από τον άνθρωπο ή τα ζώα. Μεγάλη επιτυχία της χημειοθεραπείας αποτέλεσε η καταπολέμηση της ελονοσίας.

Αν όμως κύτταρα ενός ιστού του οργανισμού λόγω ανωμαλίας βάντουν τον ίδιο τον οργανισμό, π.χ. υπερλειτουργία κάποιου αδένου ή κακή λειτουργία κάποιου άλλου οργάνου ή

συστήματος, τότε θα πρέπει να βρεθούν ουσίες για την εκλεκτική προσβολή και επηρεασμό του οργάνου που λειτουργεί ανώμαλα. Το πεδίο της Φαρμακευτικής που ασχολείται με το θέμα αυτό αποτελεί τη **Φαρμακοδυναμική**. Ουσιαστικά η μελέτη της Φαρμακοδυναμικής είναι δυσκολότερη από αυτή της Χημειοθεραπείας, διότι στην πρώτη, η εκλεκτική τοξικότητα πρέπει να είναι μετρούμενης δράσης και το φαινόμενο της εκλεκτικής προσβολής αντιστρεπτό (π.χ. αναισθητικά γενικά και τοπικά).

Με βάση το φαινόμενο της εκλεκτικότητας - εκλεκτικής τοξικότητας, τα φάρμακα διαιρούνται σε: α) **Χημειοθεραπευτικές ουσίες**: δρουν γιατί εμφανίζουν ελάχιστη δράση στον ξενιστή και μέγιστη στο παράσιτο. β) **Φαρμακοδυναμικές ουσίες**: καταστέλλουν, διεγείρουν ή τροποποιούν κατά κάποιο τρόπο βιοχημικές ή φυσιολογικές διεργασίες στον οργανισμό. Η επιτυχία στην θεραπεία μη μολυσματικών νόσων δια μέσου της Φαρμακοδυναμικής φαίνεται από τα πολυάριθμα παραδείγματα φαρμακοδυναμικών φαρμάκων: αναλγητικά, υπνωτικά, αντιεπιληπτικά, αντιπυρετικά, κατασταλτικά ή διεγερτικά του συμπαθητικού ή παρασυμπαθητικού. Σημειώνουν επιτυχία επίσης φάρμακα ψυχοδιεγερτικά ή ηρεμιστικά, αντιπηκτικά, ακόμη και φάρμακα κατά ειδικών τύπων καρκίνου. γ) **Συμπληρωματικές ουσίες**: Μια τρίτη κατηγορία φαρμάκων περιλαμβάνει ενώσεις για την αντικατάσταση ή συμπλήρωση ουσιών, που ενώ φυσιολογικά υπάρχουν στον οργανισμό, σε ορισμένες περιπτώσεις ελλείπουν ή υπάρχουν σε ανεπαρκείς ποσότητες. Πολλές πάντως από αυτές σε μεγάλες ποσότητες δρουν βλαπτικά και μάλιστα κυρίως και συνήθως με τη μορφή υπερβολικής έντασης της φυσιολογικής δράσης των. Π.χ. περίσσεια βιταμίνης D προκαλεί ενσβεστώση νεφρών, αγγείων, κλπ. Δόση αδρεναλίνης ελαφρώς μεγαλύτερη της θεραπευτικής προκαλεί αύξηση της αρτηριακής πίεσης, ταχυκαρδία, ορμόνη του θυρεοειδούς σε μικρή περίσσεια προκαλεί μυϊκό τρόμο. Τέλος περίσσεια βιταμίνης A, οιστρογόνων ή προγεστερόνης (στα αντισυλληπτικά δισκία), κορτιζόνης είναι δυνατόν να προκαλέσουν σοβαρές ανωμαλίες.

Πάντως, παρά την πρόοδο της φαρμακοχημικής επιστήμης, απώλειες που οφείλονται σε ασθένειες σ' όλο τον κόσμο, αν και ο τύπος του αιτίου διαφέρει ανάλογα με το βαθμό ανάπτυξης της χώρας, είναι τεράστιες. Έτσι, ακόμα υπάρχουν θύματα από πρωτοζωικές και γενικά παρασιτικές νόσους ή από ιούς. Επί πλέον, ακόμη και σε ανεπτυγμένες χώρες απαντούν νόσοι από μικρούς ιούς, π.χ. γρίπης, πολιομυελίτιδας, για τις οποίες δεν υπάρχει θεραπευτικό μέσο και ο κόσμος βασίζεται μόνο στις ανοσοβιολογικές μεθόδους πρόληψης (εμβόλια).

Στις ανεπτυγμένες χώρες, ο τύπος των συχνών αιτιών θανάτου είναι διάφορος από αυτόν στις αναπτυσσόμενες: (Νόσοι φθοράς: καρδιαγγειακές παθήσεις, καρκίνος,

ρευματοειδής αρθρίτιδα - Αίτια που οφείλονται στο σύγχρονο τρόπο ζωής: ψυχικές νόσοι, αυτοκινητιστικά δυστυχήματα).

Βιολογικός Έλεγχος είναι ο έλεγχος ασθενειών ή βλαβερών οργανισμών, με βιολογικά μέσα. Αυτός επιδιώκει δημιουργία ανθεκτικών μορφών ή στροφή ενός οργανισμού εναντίον άλλου. Στην τελευταία αυτή περίπτωση εκμεταλλευόμαστε τη βλαπτική δράση ενός οργανισμού επί άλλου, π.χ.

- Ο κάκτος prickly pear απείλησε σημαντικές εκτάσεις λιβαδιών στην Αυστραλία και κατεστράφη μόνον κατόπιν εισαγωγής του κολεοπτέρου *Catablastis* που δεν έχει δράση σε κανένα άλλο είδος.

Ημβιολογική μέθοδος είναι η εξόντωση εντόμων με συνδυασμό ελκτικών μέσων (φερο(ρ)μόνες) και χημικών ή φυσικών μέσων που προκαλούν στέρηση ή θάνατο.

- Χρήση φερομονών. Οι απλές αυτές χημικές ουσίες έλξης του αντιθέτου φύλου προσελκύουν και συγκεντρώνουν τα έντομα σε μια μικρή περιοχή, όπου εύκολα πια καταστρέφονται με εντομοκτόνο. Έτσι, χρησιμοποιείται μικρή ποσότητα εντομοκτόνου με το ίδιο αποτέλεσμα και συγχρόνως αποφεύγεται μεγάλη ρύπανση του περιβάλλοντος.

Χημικώς οι φερο(ρ)μόνες είναι ακόρεστες αλειφατικές αλκοόλες:



Είναι απλές και εύκολα παρασκευάζονται συνθετικά.

Γενικά ο βιολογικός έλεγχος είναι πολυδάπανος σε χρόνο και χρήματα και συχνά μη αποτελεσματικός, αντίθετα με το φαινόμενο της εκλεκτικής τοξικότητας, που έχει λύσει προβλήματα ασθενειών φυτών, κατοικίδιων ζώων και ανθρώπων.

Επιστημονική βάση της εκλεκτικότητας

Υπάρχουν τρεις κύριες αρχές που πάνω τους στηρίζεται η ενέργεια ουσιών, που δρουν εκλεκτικά: α) Εκλεκτικά και κύρια να συγκεντρώνεται η ουσία στο μη οικονομικό είδος, π.χ. σε παράσιτα, ή σε ορισμένους ιστούς ενός οργανισμού β) Η ουσία να δρα σε κυτολογικούς χαρακτήρες που υπάρχουν μόνο στο ένα είδος (διαφορετική κυτολογία) γ) Να γίνεται χρήση της συγκριτικής βιοχημείας ώστε να βλάπτεται μια χημική διεργασία και η βλάβη αυτή να είναι κρίσιμη για το ένα είδος, αλλά μικρότερης ή καμμίας σημασίας για το άλλο, ή η διεργασία αυτή να συμβαίνει μόνο στον ένα από τους δύο οργανισμούς.

α) Εκλεκτική συγκέντρωση

1. Εκλεκτική συγκέντρωση ουσίας σε ένα από δύο είδη

- Τα φύλλα ζιζανίων συνήθως είναι φαρδιά και τριχωτά, τοποθετημένα οριζόντια και δεν έχουν προστατευμένα τα τρυφερά τους μέρη. Αντίθετα, τα φύλλα των σιτηρών είναι

στενά, λιγότερο τριχωτά, τοποθετημένα κατακόρυφα και τα τρυφερά μέρη του φυτού προστατεύονται. Αν και τα δύο είδη ψεκάστουν με καυστικό υγρό, π.χ. H_2SO_4 , τότε η παραμονή αυτού στα φύλλα των ζιζανίων θα είναι μακρότερη και επομένως η βλάβη μεγαλύτερη.

- Η αναλογία της επιφάνειας εντόμων ως προς το βάρος ή τον όγκο τους είναι ασυγκρίτως μεγαλύτερη από αυτή των ζώων σε βάρος των οποίων ζουν. Άρα κατά γραμμάριο ή cm^3 η δια του δέρματος ποσότητα εντομοκτόνου που λαμβάνεται είναι μεγαλύτερη.

- Φαινοθειαζίνη εκλεκτικά συγκεντρώνεται στους σκώληκες του εντέρου αν δοθεί από το στόμα, ενώ δεν συγκεντρώνεται και δεν είναι τοξική για τα επιθηλιακά κύτταρα του εντερικού σωλήνα. Αν όμως ενεθεί, τότε γενικά δίνει φαινόμενα τοξικότητας.

2. Εκλεκτική συγκέντρωση ουσιών σε διαφορετικές περιοχές (κύτταρα, ιστούς) του ίδιου οργανισμού

- Η αλλαντοτοξίνη (από το *Clostridium botulinum*) είναι η τοξικότερη γνωστή ουσία, αν ληφθεί από το στόμα (από μολυσμένα τρόφιμα, κονσέρβες, αλλαντικά). Εκλεκτικά συγκεντρώνεται στις απολήξεις των περιφερικών κινητικών νεύρων, τα οποία παραλύει. Η θανατηφόρα δόση από το στόμα είναι μόνο 10^{-10} g/kg βάρους σώματος (ποντίκια). Παρά τη μεγάλη αραιώση από το περιεχόμενο του στομάχου καθώς και άλλες απώλειες μέσα στην κυκλοφορία, σχεδόν όλη αυτή η δόση φθάνει τα κύτταρα-στόχο. Η ελάχιστη θανατηφόρος δόση αντιστοιχεί σε 8 μόρια κατά νευρικό κύτταρο. Έτσι, 1 mg μπορεί να σκοτώσει 1200 τόνους ζώσας ύλης, και 200 g θα μπορούσαν να εξοντώσουν ολόκληρη την ανθρώπινη φυλή. Επειδή το μόριο της τοξίνης είναι μεγάλο (M.B. 900.000), η μετάβαση από το γαστρεντερικό σωλήνα στις περιοχές-στόχο γίνεται αργά αλλά λίγη ποσότητα χάνεται κατά τη διαδρομή.

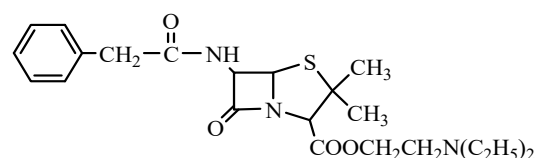
- Βιταμίνη B₁₂: Κατευθύνεται στον μυελό των οστών όπου δρα.

- Ιώδιο εκλεκτικά συγκεντρώνεται στον θυρεοειδή. Άρα η χρήση ραδιενεργού ιωδίου σε δόση ακόμα και 10^{-11} g δυνατόν να συγκεντρωθεί στον αδένα αυτό κατά 80%.

- Φωσφορικά συγκεντρώνονται κυρίως στον μυελό των οστών.

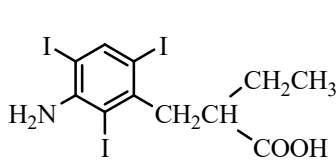
- Αζωβενζοβορικό οξύ εκλεκτικά συγκεντρώνεται στους όγκους του εγκεφάλου, και μάλιστα ο λόγος της συγκέντρωσης αυτού μεταξύ του όγκου και του εγκεφάλου είναι 100:1. ¹⁰B ακτινοβολούμενο με νετρόνια τα παγιδεύει οπότε εκπέμπει α-ακτινοβολία.

- Ο διαιθυλαμινοαιθυλεστερας της πενικιλίνης εκλεκτικά συγκεντρώνεται στους φλεγμαίνοντες πνεύμονες, όπου

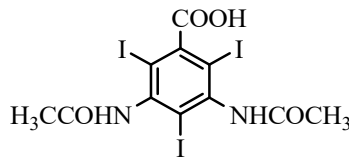


βαθμιαία υδρολύεται και σε μεγάλες συγκεντρώσεις δρα τοπικά.

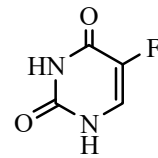
- Διάφορες ιωδιούχες αρωματικές ενώσεις εκλεκτικά απεκκρίνονται δια της χολής και των ούρων και χρησιμοποιούνται γι' αυτό στην ακτινοδιαγνωστική χοληδόχου (ένωση 1) και ουροποιητικού συστήματος ως σκιαγραφικά μέσα (ένωση 2).



Ένωση 1



Ένωση 2



Ένωση 3

- 5-Φθοροουρακίλιο (ένωση 3) εκλεκτικά συγκεντρώνεται στα καρκινικά κύτταρα του δέρματος τα οποία «διαλύει» ενώ αφήνει ανέπαφα τα υγιή κύτταρα. Έτσι, εφαρμογή αλοιφής 5% μπορεί να θεραπεύσει καρκίνο του δέρματος.

- Η οιστραδιόλη εκλεκτικά συγκεντρώνεται στη μήτρα και στο τοίχωμα του κόλπου και ειδικά ενώνεται με πρωτεΐνη που υπάρχει μόνο στις δύο αυτές περιοχές.

Πάντως, λόγω της ύπαρξης και των δύο άλλων παραγόντων (διαφορετική κυτολογία, συγκριτική βιοχημεία) είναι δυνατό μια ουσία να δρα π.χ. επί ιστού ή οργάνου, χωρίς όμως να βρίσκεται σ' αυτό σε μεγαλύτερη συγκέντρωση από τους άλλους ιστούς ή όργανα.

β) Διαφορετική κυτολογία

Υπάρχουν διαφορές μεταξύ των κυττάρων ενός και του αυτού είδους, διαφορές μεταξύ ιστών, μεταξύ ειδών, μεταξύ βασιλείων:

- Τα φύλλα έχουν συνήθως φωτοσυνθετικό μηχανισμό, τον οποίο δεν διαθέτουν τα ζώα.

- Τα κύτταρα των ευκαρυωτικών οργανισμών έχουν οργανίδια στο εσωτερικό τους, τα οποία απουσιάζουν από τα κύτταρα των προκαρυωτικών οργανισμών. Αλλά και στους ευκαρυωτικούς, αυτά διαφέρουν από είδος σε είδος και από ιστό σε ιστό.

Στη συνέχεια αναφέρονται σε γενικές γραμμές μερικά μορφολογικοανατομικά χαρακτηριστικά κυττάρων με παραδείγματα εφαρμογής της εκλεκτικής τοξικότητας βάσει της διαφορετικής κυτολογίας.

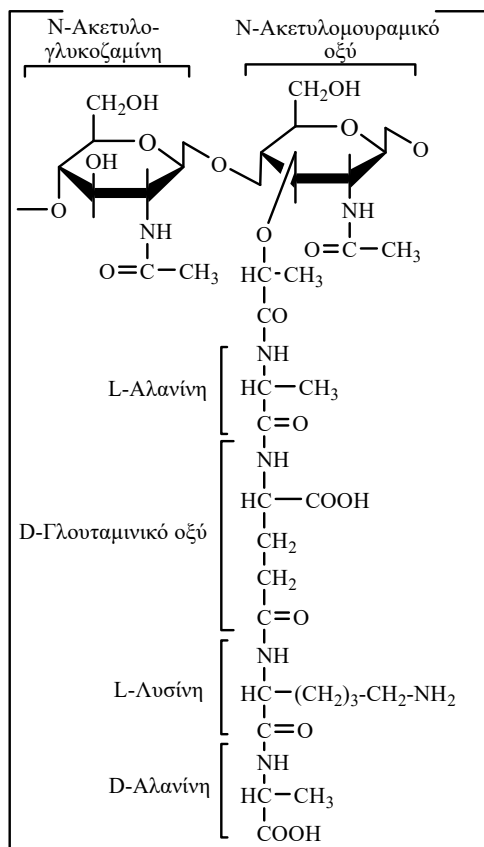
Κυτταρικό τοίχωμα: Αυτό εξαρτάται από το είδος. Φυτά, βακτήρια και μύκητες παρουσιάζουν γενικώς αρκετά ανεπτυγμένο το μορφολογικό αυτό χαρακτηριστικό. Στα περισσότερα είδη, χημικώς, η συμμετοχή πολυσακχαριτών είναι σημαντική, π.χ. κυτταρίνη, μαννάνες, ξυλάνες.

Χαρακτηριστικό του κυτταρικού τοιχώματος των βακτηρίων είναι η ύπαρξη **μουρεΐνης**.

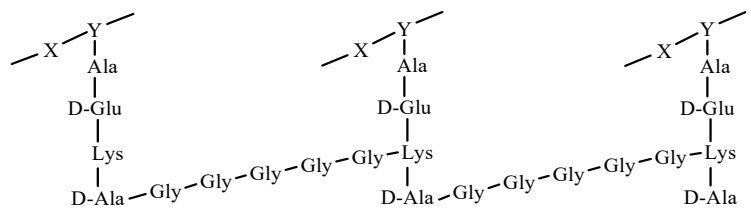
Μουρεΐνη είναι γιγαντιαίο μόριο που αποτελείται από επαναλαμβανόμενα μόρια ενός γλυκοπεπτιδίου, του **μουροπεπτιδίου**. Το πολυμερές αυτό μόριο σχηματίζει έναν κλειστό σχηματισμό μορφής σάκκου. Αυτό επιτυγχάνεται με την ανάπτυξη του πολυμερούς δια συνδέσεων με γειτονικά μουροπεπτιδία κατά δύο κατευθύνσεις: α) μεταξύ σακχάρων με β(1-4) γλυκοζιτικό δεσμό, και β) εγκάρσιους δεσμούς μεταξύ των πλευρικών πεπτιδικών αλύσεων δια μέσου συνήθως ενός πενταπεπτιδίου από γλυκίνη που συνδέει πεπτιδικά το τελευταίο αμινοξύ της μιας πλευρικής αλύσου με το προτελευταίο της γειτονικής. Το **μουροπεπτιδίο** αποτελείται από μονάδες N-ακετυλογλυκοζαμίνης, N-ακετυλομουραμικού οξέος και από ένα τετραπεπτιδίο. Χαρακτηριστικά για τα βακτήρια είναι: (i) η ύπαρξη του N-ακετυλομουραμικού οξέος, και (ii) το πεπτιδίο, που έχει και αμινοξέα της D σειράς, σπάνια στη φύση.

Το N-ακετυλομουραμικό οξύ προέρχεται από N-ακετυλογλυκοζαμίνη που αιθεροποιείται (στο OH του C₃) με γαλακτικό οξύ και τούτο ακολούθως συνδέεται με αμιδικό δεσμό με το τετραπεπτιδίο. Το N-ακετυλομουραμικό οξύ ενώνεται δια του ημιακεταλικού OH με την N-ακετυλογλυκοζαμίνη σχηματίζοντας έτσι γλυκοζίτη.

Από βακτήριο σε βακτήριο υπάρχουν μικροδιαφορές μόνο σε ορισμένα από τα αμινοξέα του τετραπεπτιδίου ή στον τρόπο εγκάρσιας σύνδεσης των μουροπεπτιδίων.



Η λυσοζυμη υδρολύει το δεσμό μεταξύ των σακχάρων. Αντίθετα, η πενικιλίνη δρα στις εγκάρσιες συνδέσεις των μουροπεπτιδίων.



Επάνω: Εγκάρσιοι δεσμοί μεταξύ των αλύσεων της μουρεΐνης (X=N-ακετυλογλυκοζαμίνη, Y=N-ακετυλομουραμικό οξύ)

Αριστερά: Επαναλαμβανόμενο μουροπεπτιδίο του κυτταρικού τοιχώματος βακτηρίων

Τειχοϊκά οξέα: Είναι πολυμερή των οποίων η επαναλαμβανόμενη μονάδα αποτελείται από φωσφορικούς εστέρες της γλυκερόλης ή της ριβιτόλης που ενώνονται εναλλάξ μέσω εστερικού δεσμού με αλανίνη και γλυκοζιτικά με σάκχαρα. Απαντούν μόνο στο κυτταρικό τοίχωμα των βακτηρίων. Τα τειχοϊκά οξέα προσδίδουν αντιγονικές ιδιότητες στο κυτταρικό τοίχωμα

Κυτταρική μεμβράνη: Είναι ένα ελάχιστης ενέργειας σύστημα λιποπρωτεϊνικού χαρακτήρα (περίπου 55% πρωτεΐνες και 35% λίπη). Στην κυτταρική μεμβράνη των βακτηρίων βρίσκονται ένζυμα υπεύθυνα για αναπνοή, φωσφορυλίωση και σύνθεση του κυτταρικού τοιχώματος. Η παρουσία ενζύμων στην κυτταρική μεμβράνη, σε περιοχή δηλ. σχετικά εκτεθειμένη, καθιστά τα βακτήρια ιδιαίτερα ευπρόσβλητα στις χημικές ενώσεις.

Ενδοπλασμικό δίκτυο: Είναι σύστημα σωληνωτού μικροδικτύου το οποίο διακρίνεται σε λείο και κοκκιώδες ή αδρό (κοκκιώδες ονομάζεται το τμήμα εκείνο στην επιφάνεια του οποίου υπάρχουν προσκολλημένα ριβοσώματα. Το λείο δεν έχει ριβοσώματα).

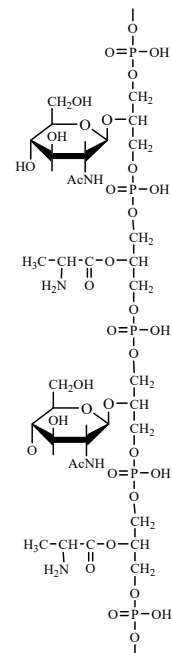
Το ενδοπλασμικό δίκτυο με τη βοήθεια των ριβοσωμάτων χρησιμεύει για τη σύνθεση πρωτεΐνης. Σπουδαιότατη λειτουργία του ενδοπλασμικού δικτύου (κυρίως του λείου) του ηπατικού παρεγχυματικού κυττάρου είναι ο μεταβολισμός των φαρμάκων.

Με ομογενοποίηση ήπατος αραιωμένου με ισότονο διάλυμα, φυγοκέντρηση του ομογενοποιημένου σε 9.000xg και καινούργια φυγοκέντρηση του υπερκείμενου σε 105-110.000xg λαμβάνεται ίζημα που αποτελείται από τα *μικροσώματα*. Τα μικροσώματα προέρχονται από το ενδοπλασματικό δίκτυο, αποτελούνται από μεμβράνες και, λόγω των ενζύμων που περιέχουν, κάτω από ειδικές συνθήκες είναι σε θέση να μεταβολίσουν φάρμακα *in vitro*.

Με τη δράση μερικών φαρμάκων (π.χ. φαινοβαρβιτάλη, μεπροβαμάτη) ορισμένα ένζυμα του ενδοπλασμικού δικτύου, υπεύθυνα για το μεταβολισμό των φαρμάκων, είναι δυνατό να επαχθούν. Μορφολογικά η επαγωγή αυτή εκδηλώνεται ως μικρή μείωση του αδρού και ταυτόχρονη μεγάλη αύξηση του λείου ενδοπλασμικού δικτύου.

Το ενδοπλασμικό δίκτυο των λεμφοκυττάρων χρησιμεύει για την παραγωγή και αποθήκευση αντισωμάτων.

Μιτοχόνδρια: Είναι οι τόποι παραγωγής και αποθήκευσης ενέργειας στο κύτταρο των ευκαρυωτικών. Είναι δίτοιχα οργανίδια. Οι δύο μεμβράνες διαφέρουν ως προς τη σύσταση των λιποειδών και την ενζυμική δραστηριότητα. Στο εσωτερικό των μιτοχονδρίων υπάρχουν

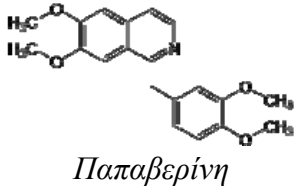
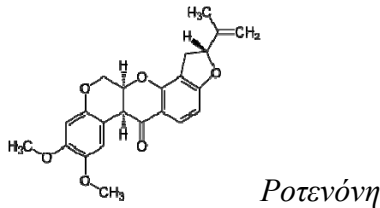


Τμήμα τειχοϊκού οξέος

πολλά ένζυμα καθώς και DNA. Είναι η έδρα της οξειδωσης υδατανθράκων, λιπών και αμινοξέων από μοριακό οξυγόνο. Τα ένζυμα της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης βρίσκονται στα μιτοχόνδρια και μάλιστα στο εσωτερικό τους τοίχωμα.

Υπάρχει περίοδος διόγκωσης και συρρίκνωσης αυτών ανάλογα με τη φάση παραγωγής ενέργειας (π.χ. μετά από δράση Ca^{++} , θυροξίνης ή ATP).

Υπάρχουν διαφορές σε αριθμό, σχήμα, μέγεθος και κατανομή των μιτοχονδρίων και αυτό εξαρτάται από το είδος αλλά και από το όργανο. Οι διαφορές αυτές θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για εκλεκτική δράση φαρμάκων.



Ροτενόνη (φυτικής προέλευσης εντομοκτόνο).

Πιθανόν παρεμποδίζει την αναγωγή του κυτοχρώματος b από NADPH. Εμποδίζει την οξείδωση πυροσταφυλικού και γλουταμινικού οξέος. Τα ψάρια είναι ιδιαίτερα ευαίσθητα στην ροτενόνη, τα θηλαστικά όμως όχι. Πάντως τα απομονωμένα μιτοχόνδρια των θηλαστικών είναι ευαίσθητα. Η παπαβερίνη δρα σχετικά με την ροτενόνη, η δράση της αυτή, όμως, δεν είναι εκλεκτική.

Ριβοσώματα: Είναι υποκυτταρικοί σχηματισμοί που συναντώνται συνήθως στο ενδοπλασματικό δίκτυο (αδρό) ή και ελεύθερα. Επιπλέον υπάρχουν στον πυρήνα, στα μιτοχόνδρια και στους χλωροπλάστες. Στους προκαρυωτικούς οργανισμούς όμως είναι πάντα ελεύθερα. Χρησιμοποιούν στην πρωτεϊνική σύνθεση. Αποτελούνται από rRNA και πρωτεΐνη. Οι σχετικές ποσότητες ποικίλλουν ανάλογα με το είδος του οργανισμού. Ευκαρυωτικά: 50% rRNA, 50% πρωτεΐνη, προκαρυωτικά: 60-65% rRNA, 35-40% πρωτεΐνη. Επιπλέον τα ριβοσώματα των ευκαρυωτικών είναι λίγο μεγαλύτερα από αυτά των προκαρυωτικών.

Τα ριβοσώματα αποτελούνται από δύο άνισες υπομονάδες, μια μικρή βάρους 30S και μια μεγαλύτερη βάρους 50S (M.B. 1000.000 και 1.800.000 αντίστοιχα). Τα ριβοσώματα είναι σταθερά σε διαλύματα με υψηλή συγκέντρωση Mg^{++} . Εάν όμως η συγκέντρωση ελαττωθεί, τότε οι δύο υπομονάδες μπορούν να διαχωρισθούν.

Πυρήνας: Είναι οργανίδιο που εμφανίζεται σε όλους τους ευκαρυωτικούς οργανισμούς. Περιβάλλεται από μεμβράνη διπλής στιβάδας με μεγάλους πόρους. Μέσα στον πυρήνα βρίσκεται ο πυρηνίσκος, όπου υπάρχουν τα χρωματοσώματα, που αποτελούνται από DNA ενωμένο με ιστόνες. Ο πυρήνας έχει επίσης RNA.

Στα βακτήρια η πυρηνική ουσία είναι ελεύθερη (κοκκία χρωματίνης) και αποτελείται από ένα τεράστιο περιτυλιγμένο κλειστό μόριο DNA, του οποίου μια περιοχή είναι

συνδεδεμένη με την κυτταρική μεμβράνη, και το οποίο δεν είναι ενωμένο με ιστόνες.

Το DNA είναι ο φορέας των γενετικών πληροφοριών. Στον πυρηνίσκο σχηματίζεται RNA.

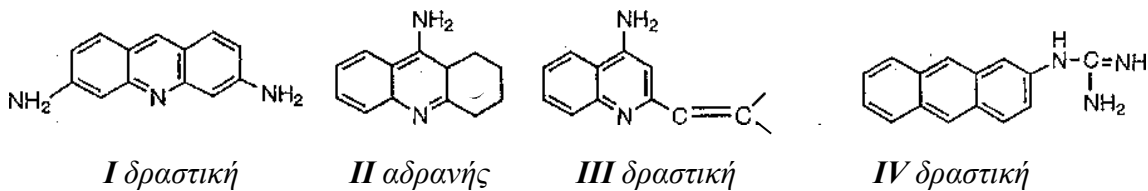
γ) Συγκριτική βιοχημεία

Από τις τρεις αρχές όπου βασίζεται η εκλεκτική τοξικότητα μεγαλύτερη εφαρμογή βρίσκει η συγκριτική βιοχημεία, αν και μόνο τελευταία εξελίσσεται με γοργό ρυθμό.

Εφαρμογές - παραδείγματα

Πυρηνικά οξέα (RNA, DNA)

Αμινοακριδίνες: Μερικά αμινοπαράγωγα της ακριδίνης είναι αντιμικροβιακά μέσα.

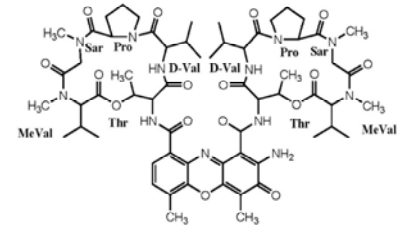


Από τη μελέτη μεταξύ φαρμακολογικής δράσης και χημικής δομής προέκυψαν τα εξής στοιχεία: Για να έχουν αντιμικροβιακή δράση τα παράγωγα πρέπει: (α) να ιονίζονται και να δίνουν κατιόντα και (β) να έχουν μια επίπεδη επιφάνεια ορισμένης έκτασης, περίπου 38\AA^2 .

Από τα παραπάνω τέσσερα παραδείγματα φαίνεται ότι: Όλες οι ενώσεις έχουν αμινομάδα που μπορεί να δώσει κατιόν. Επί πλέον, όλες έχουν επίπεδη επιφάνεια, αλλά ή II έχει μικρότερη της απαιτούμενης, ενώ η III, λόγω συντονισμού, διατηρεί την πλευρική ομάδα στο ίδιο επίπεδο με το συμπυκνωμένο σύστημα κι έτσι συμπληρώνεται η επιφάνεια των 38\AA^2 . Η ένωση IV δεν έχει τη βασική ομάδα όπως οι άλλες ενώσεις, αλλά υπάρχει ισχυρή βασική ομάδα στη γειτονική περιοχή, το υπόλοιπο γουανιδίνης.

Εξήγηση δράσης: Η βάση με τα επίπεδα τμήματα παρεμβάλλεται μεταξύ των στρωμάτων των βάσεων των πυρηνικών οξέων της έλικας DNA ενώ το μόριο του φαρμάκου συγκρατείται με δυνάμεις van der Waals και με ηλεκτροστατικές δυνάμεις στα άκρα μεταξύ βασικών ομάδων του μορίου και φωσφορικών ομάδων της έλικας. Οι δεσμοί υδρογόνου έτσι δεν σπάζουν αλλά η έλικα ξετυλίγεται μερικώς. Το φαινόμενο συμβαίνει στο DNA εκκινητή και έτσι παρεμποδίζεται η δράση της DNA πολυμεράσης. Η δράση των παραγώγων της ακριδίνης αντιστρέφεται με Mg^{++} .

Ακτινομυκίνη D: (από το *Streptomyces parvulus*). Ο σχηματισμός του RNA (του οποίου η σύνθεση επιτυγχάνεται με τη δράση της RNA πολυμεράσης της εξαρτώμενης από το DNA) εμποδίζεται από το αντιβιοτικό ακτινομυκίνη D *in vitro*. Η ακτινομυκίνη D επίσης παρεμποδίζει τη σύνθεση του RNA σε άθικτα κύτταρα.



Ακτινομυκίνη D

Ευρέθη ότι η ακτινομυκίνη D αντιδρά με το DNA: ενώνεται ομοιοπολικά με τη γουανίνη. Έτσι αναστέλλεται η σύνθεση του RNA, όχι όμως και του DNA. Χρησιμοποιείται σε μεταστατικό καρκίνο νεφρών (ιδίως παιδιών, καρκίνος Wilm's) και στην έρευνα.

Πρωτεϊνική σύνθεση

Χλωραμφαινικόλη: (από το *Streptomyces venezuelae*, τώρα μόνο συνθετικά). Παρεμποδίζει την πρωτεϊνική σύνθεση στα βακτήρια, όχι όμως στους μύκητες ή στα θηλαστικά, πράγμα που δείχνει ότι ο μηχανισμός της πρωτεϊνικής σύνθεσης είναι διαφορετικός στα βακτήρια.

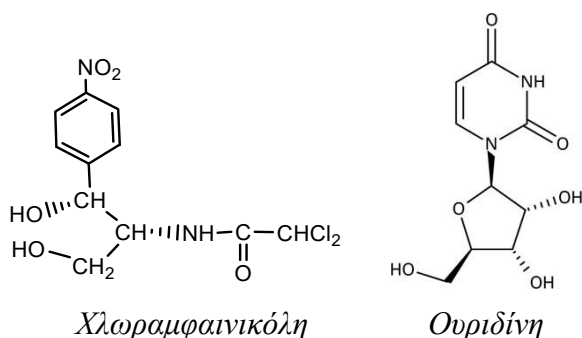
Η χλωραμφαινικόλη είναι η D(-)-Threo-2-διχλωρακεταμιδο-1-p-νιτροφαινυλοπροπανο-1,3-διόλη. Κρυσταλλογραφική μελέτη με ακτίνες X έδειξαν ότι τα δύο -OH συγκλίνουν και η αμιδοομάδα βρίσκεται στην αντίθετη κατεύθυνση από αυτή των δύο -OH.

Η προπυλενική αλυσίδα και τα δύο υδροξύλια βρίσκονται στο ίδιο επίπεδο, που είναι κάθετο στο επίπεδο του αρωματικού δακτυλίου.

Η p-NO₂ μπορεί να αντικατασταθεί από ομάδες που έχουν την ίδια ηλεκτρονική επίδραση στον αρωματικό δακτύλιο (έχουν -I, -R επίδραση), π.χ. μεθυλοσουλφονική (CH₃-SO₂-), σουλφοναμιδική (H₂N-SO₂-), που σημαίνει ότι ο ρόλος της p-NO₂ είναι μόνο ηλεκτρονικός.

Αν όμως η στερεοχημεία της αλυσού αλλάξει (threo → erythro, D → L) ή αντικατασταθεί το H από CH₃ ή το Cl από άλλο αλογόνο, τότε έχουμε πλήρη απώλεια της δραστηριότητας του μορίου. Η χλωραμφαινικόλη ενώνεται στην 50S υπομονάδα των ριβοσωμάτων.

Πιθανόν το σπουδαιότερο σημείο δράσης της είναι η παρεμπόδιση της ένωσης των αμινοξέων με την αλυσίδα του αναπτυσσόμενου μορίου της πρωτεΐνης που είναι ενωμένο με το ριβόσωμα.



Χλωραμφαινικόλη

Ουριδίνη

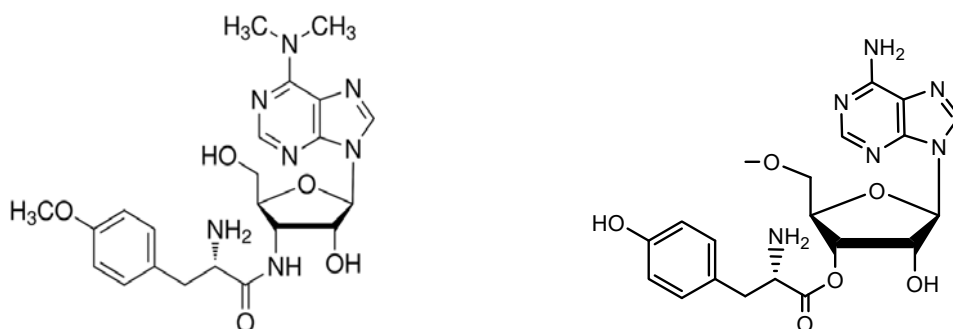
Συγκρίνοντας το μόριο της χλωραμφαινικόλης με αυτό της ουριδίνης, παρατηρούνται οι εξής ομοιότητες: (α) η συντακτική συγγένεια της χλωραμφαινικόλης με την ουριδίνη,..(β) η πιθανότητα

εστεροποίησης του πρωτοταγούς -OH με H_3PO_4 και (γ) η σχετικά παρόμοια ηλεκτρονική επίδραση του p-νιτροφαινυλίου και της διοξο-πυριμιδίνης.

Η αμιδοομάδα της χλωραμφαινικόλης με την ομάδα Cl_2CHCO μπορεί να παρομοιαστεί με υπόλοιπο αμινοξέος, αλλά τούτο εφ' όσον η ουριδίνη θα ήταν το τελικό νουκλεοτίδιο του tRNA. Πάντως κάποια εναλλακτική εξήγηση δίνεται από το γεγονός ότι το μόριο της χλωραμφαινικόλης παίρνει την ίδια μοριακή διαμόρφωση (εξέταση με NMR) με αυτή του 5' φωσφορικού εστέρα της ουριδίνης.

Πουρομυκίνη: (από τον *Streptomyces alboniger*). Η δράση της οφείλεται στη συνένωσή της με το αναπτυσσόμενο μόριο της συντιθέμενης πρωτεΐνης στη θέση αμινοξέος.

Χαρακτηριστική είναι η ομοιότητα της πουρομυκίνης με τους εστέρες της αδενοσίνης (τελικό νουκλεοτίδιο των tRNA) με αμινοξέα, προτού ενσωματωθούν στο αναπτυσσόμενο μόριο της συντιθέμενης πρωτεΐνης. Φαίνεται ότι μάλλον η πουρομυκίνη, μετά από φωσφορυλίωση στο -OH, ενώνεται στο ριβόσωμα με τους υποδοχείς του εστέρα του αμινοξέος με το tRNA, και κατόπιν ενώνεται με το αναπτυσσόμενο πρωτεϊνικό μόριο.

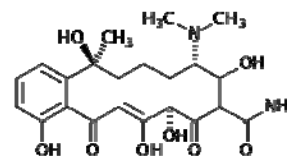


Πουρομυκίνη

Εστέρας αδενοσίνης

Χαρακτηριστικές είναι οι εξής διαφορές της πουρομυκίνης από τον εστέρα της αδενοσίνης (τελικού νουκλεοτιδίου του tRNA) π.χ. με τυροσίνη (i) Στην πουρομυκίνη υπάρχουν τρία μεθύλια στη θέση τριών H. (ii) Η πουρομυκίνη είναι αμίδιο και όχι εστέρας.

Τετρακυκλίνες: Εμποδίζουν την πρωτεϊνική σύνθεση στα ριβοσώματα των βακτηρίων. Μάλλον η δράση τους οφείλεται στην παρεμπόδιση της σύνδεσης του N-αμινο-ακυλο-tRNA στο σύμπλοκο mRNA-ριβόσωμα. Πάντως, αποκλειστικά συνδέονται με την υπομοναδα των 30S των ριβοσωμάτων.



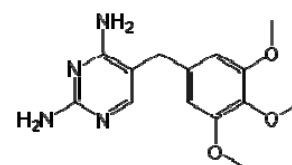
Τετρακυκλίνη

Το μαγνήσιο μάλλον χρησιμεύει για την αγγίστρωση του μορίου της τετρακυκλίνης στο ριβόσωμα.

Οι τετρακυκλίνες σχηματίζουν χηλικές ενώσεις με αρκετά μεταλλικά ιόντα και η ιδιότητα αυτή μάλλον χρησιμεύει για τη μεταφορά των ενώσεων αυτών στην περιοχή δράσης των.

Ένζυμα: Εδώ η εκλεκτική δράση βασίζεται (α) στην ύπαρξη ισοενζύμων (σε διαφορετικά γένη υπάρχουν διαφορετικά ένζυμα που καταλύουν την ίδια αντίδραση), (β) στην διαφορετική συγκέντρωση του αυτού ενζύμου σε διάφορα όργανα, (γ) στην διαφορετική σπουδαιότητα μιας ενζυμικής αντίδρασης για διαφορετικούς οργανισμούς.

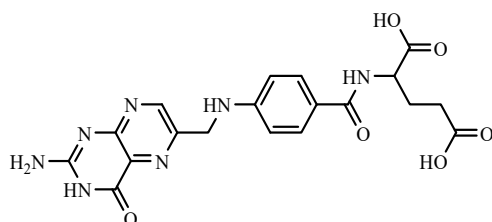
Η *τριμεθοπρίμη* είναι περίπου 30.000 φορές πιο δραστική για τα βακτήρια (θετικά ή αρνητικά κατά Gram) απ' όσο για τα θηλαστικά, και τούτο διότι η διυδροφυλλική αναγωγή των βακτηρίων είναι πιο ευαίσθητη από το ισοένζυμο των θηλαστικών που βρίσκεται στο ήπαρ.



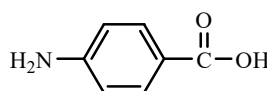
Τριμεθοπρίμη

Η *τριμεθοπρίμη* είναι αναστολέας της διυδροφυλλικής αναγωγής και χρησιμοποιείται ιδιαίτερος για λοιμώξεις οργάνων στα οποία το περιβάλλον είναι όξινο, π.χ. λοιμώξεις του προστάτη.

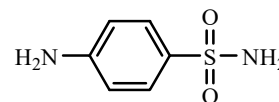
Συνένζυμα: Η όλη θεραπεία με *σουλφοναμίδια* βασίζεται στις μεγάλες διαφορές μεταξύ βακτηρίων και ανθρώπου στην απορρόφηση και βιοσύνθεση του φυλλικού οξέος.



Φυλλικό οξύ



p-Αμινοβενζοϊκό οξύ

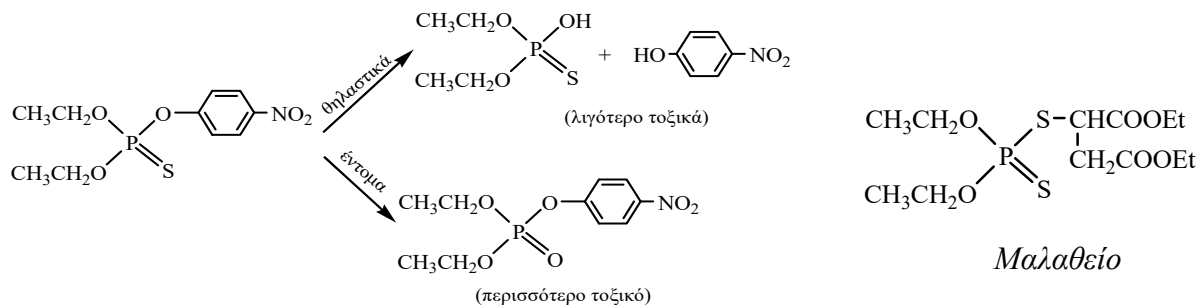


Σουλφανιλαμίδιο

Τα σουλφοναμίδια λόγω της δομικής τους συγγένειας με το συστατικό του φυλλικού οξέος p-αμινοβενζοϊκό οξύ (PABA) έχουν την ικανότητα να ανταγωνίζονται στα βακτήρια, και γι' αυτό, σε ικανές συγκεντρώσεις, εμποδίζουν τη σύνθεση του φυλλικού οξέος.

Μεταβολισμός των ξενοβιοτικών: Πολλές φορές, είδη μεταβολίζουν ουσίες με τελείως

διαφορετικό τρόπο. Στον διαφορετικό τρόπο μεταβολισμού των ειδών αυτών, που με αυτόν αυξάνεται ή μειώνεται η τοξικότητα ουσιών, μπορεί να βασιστεί η χρήση πολλών ενώσεων με τη βοήθεια της επιτυγχανόμενης εκλεκτικής τοξικότητας. - Θειούχοι οργανικοί φωσφορικοί εστέρες χρησιμοποιούνται αποτελεσματικά ως εντομοκτόνα ή ανθελμινθικά.



Αυτό βασίζεται στις εξής ιδιότητες που συντελούν στην αυξημένη τοξικότητα στα έντομα και ελαττωμένη στα θηλαστικά: Στα θηλαστικά μεταβολίζονται κυρίως με υδρόλυση που δίνει λιγότερο τοξικά προϊόντα. Στα έντομα μεταβολίζονται κυρίως με αντικατάσταση του S από O, οπότε λαμβάνεται προϊόν περισσότερο τοξικό. Η εκλεκτική τοξικότητα, και επομένως η ασφάλεια, αυξάνεται με την αντικατάσταση του O από S (π.χ. στο μαλαθείο).

Σύζευξη των ξενοβιοτικών: Στα φυτά πολλές ουσίες συζεύγνυνται με γλυκόζη ή άλλους μονο- ή δι-σακχαρίτες και σχηματίζουν γλυκοζίτες. Οι αντίστοιχες ενώσεις στα θηλαστικά είναι τα με το γλυκουρονικό οξύ παράγωγα.

III. ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Στο κεφάλαιο αυτό, ο όρος *φάρμακο* περιλαμβάνει εκείνες τις ενώσεις, φυσικές ή συνθετικές που δεν χρησιμοποιούνται ούτε για παραγωγή ενέργειας, ούτε για τη σύνθεση δομικών συστατικών ιστών. Πολλές απ' αυτές είναι εξωγενείς χημικοί θεραπευτικοί παράγοντες (φάρμακα), εντομοκτόνα, μυκητοκτόνα, παρασιτοκτόνα, ουσίες προσθετικές τροφίμων ή καλλυντικών, ουσίες που προκαλούν ρύπανση περιβάλλοντος ή προϊόντα που συντίθενται και από την εντερική χλωρίδα των ζώων. Αυτές, επειδή είναι ξένες στον οργανισμό, έχουν ονομαστεί *ξеноβιοτικά*. Εν τούτοις, ενώσεις όπως φυσιολογικά συστατικά του οργανισμού, μεσολαβητές φλεγμονής (ισταμίνη, σεροτονίνη, προσταγλανδίνες), λιποδιαλυτές βιταμίνες, χοληχρωστικές, χολικά οξέα και (στεροειδείς) ορμόνες επίσης κατατάσσονται στα φάρμακα εφ' όσον καθίστανται «ξένες» και μπορούν να γίνουν επικίνδυνες όταν οι συγκεντρώσεις τους ξεπεράσουν κατά πολύ τα φυσιολογικά επίπεδα.

Η διάρκεια και η ένταση της φαρμακολογικής δράσης των φαρμάκων εξαρτάται από πολλούς παράγοντες. Ένας από τους σπουδαιότερους είναι η συγκέντρωση του φαρμάκου στο αίμα ή, ακριβέστερα, η συγκέντρωση αυτού στο άμεσο περιβάλλον του αντίστοιχου υποδοχέα με τον οποίο το φάρμακο αλληλεπιδρά για να εμφανιστεί η φαρμακολογική δράση. Η συγκέντρωση του φαρμάκου στο αίμα εξαρτάται επίσης από αρκετούς παράγοντες, και ένας από τους σπουδαιότερους είναι ο μεταβολισμός των φαρμάκων.

Όταν ένα φάρμακο εισέλθει στο σώμα, ο οργανισμός συνήθως προσπαθεί να απαλλαγεί από αυτό, κατά κανόνα αποβάλλοντάς το. Επειδή όμως τα περισσότερα φάρμακα στο pH του βιολογικού περιβάλλοντος είναι λιπόφιλα, δεν αποβάλλονται εύκολα όπως είναι. Γι' αυτό κύρια φροντίδα του οργανισμού είναι να τα μετατρέψει σε υδατόφιλα παράγωγα, ώστε εύκολα να μπορούν να απεκκριθούν. Αυτό επιτυγχάνεται με την εισαγωγή πολικών ομάδων ή την σύζευξη με υδρόφιλα μόρια. Δηλαδή, μεταβολισμός (βιομετατροπή) των φαρμάκων είναι σειρά χημικών μεταβολών τις οποίες ο οργανισμός επιτελεί στο μόριο αυτών, με σκοπό την εύκολη απέκκριση ή την ελάττωση του φαρμακολογικής δράσης γενικά.

Από τα όργανα του σώματος το κυριότερο για το μεταβολισμό των φαρμάκων είναι το ήπαρ, και μάλιστα το ηπατικό παρεγχυματικό κύτταρο, με τα ένζυμα του λείου ενδοπλασμικού δικτύου του (μικροσωμικά ένζυμα). Άλλα όργανα, δευτερεύουσας σημασίας

για το μεταβολισμό φαρμάκων, είναι νεφροί, πνεύμονες, δέρμα και εντερικό επιθήλιο. Όμως τα επινεφρίδια, οι όρχεις και ο εγκέφαλος έχουν την ικανότητα να μεταβολίζουν φάρμακα επίσης.

Τα φάρμακα, αφού βιομετατραπούν, συνήθως αποβάλλονται δια μέσου των νεφρών με τα ούρα, ή του ήπατος με τη χολή.

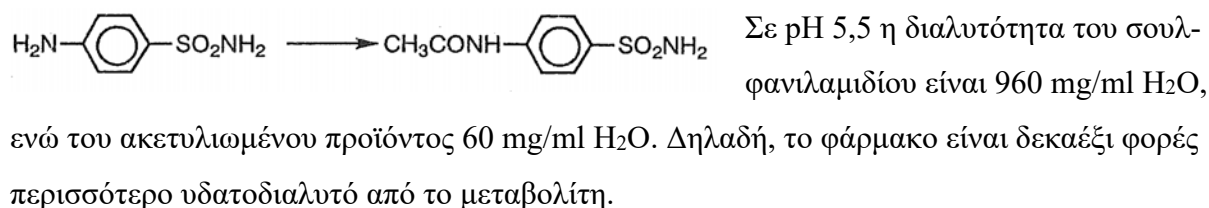
Κύριες αντιδράσεις βιομετατροπής φαρμάκων στον άνθρωπο

Οι κύριες αντιδράσεις βιομετατροπής φαρμάκων στον άνθρωπο διακρίνονται σε δύο φάσεις:

Φάση I, βιοαποικοδομήσεις (π.χ. οξειδώσεις, αναγωγές, υδρολύσεις) και

Φάση II, σύζευξεις (ένωση με γλυκουρονικό οξύ, γλυκίνη, H₂SO₄, CH₃COOH, γλουταθειόνη, κλπ.)

Χρονολογικά συνήθως προηγείται η βιοαποικοδόμηση και ακολουθεί η σύζευξη. Πολλές φορές δεν είναι ανάγκη να ακολουθήσει σύζευξη, π.χ. C₂H₅OH → CH₃CHO → CH₃COOH, ή άλλοτε, σύζευξη γίνεται μόνο σε ένα μέρος των μεταβολιτών από τη βιομετατροπή. Θα πρέπει επίσης να σημειωθεί ότι υπάρχουν και περιπτώσεις όπου ο οργανισμός κατά την βιομετατροπή αποτυγχάνει να συνθέσει πιο υδατοδιαλυτή ένωση, π.χ.:



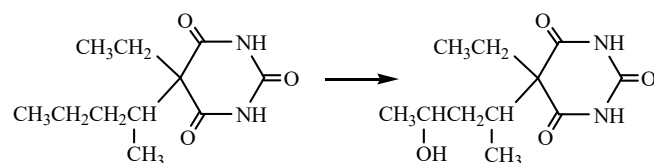
Ακόμη μερικές φορές ο μεταβολισμός οδηγεί σε περισσότερο δραστικά ή εξαιρετικά χημικώς δραστικά και ως εκ τούτου πολύ επικίνδυνα σώματα - μεταβολίτες και ενδιάμεσα τους (βιοτοξίνωση).

Φάση I. Βιοαποικοδομήσεις

A. Οξειδώσεις

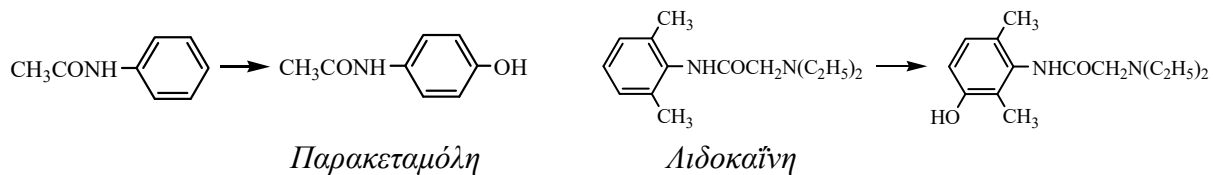
(α) Οξειδώσεις από μικροσωμικά ένζυμα

1. Υδροξυλίωση αλειφατικής αλύσου



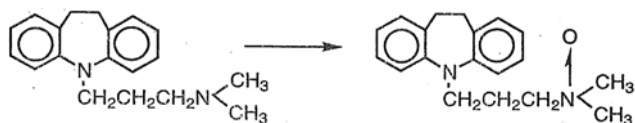
Η υδροξυλίωση γίνεται κυρίως στη θέση (ω-1) της πλευρικής αλύσου.

2. Αρωματική υδροξυλίωση



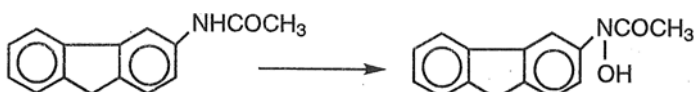
3. N-οξείδωση

i) Σχηματισμός N-οξειδίου



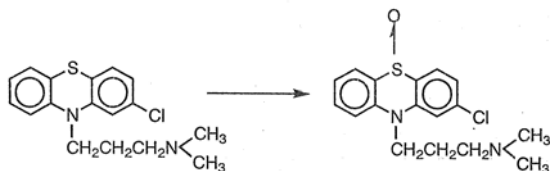
Ιμιπραμίνη

ii) Σχηματισμός N-υδροξυλίου



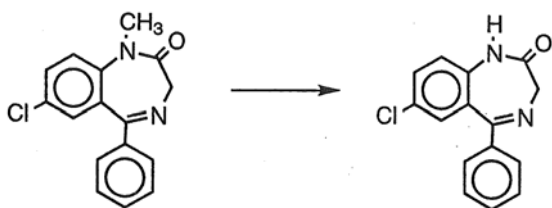
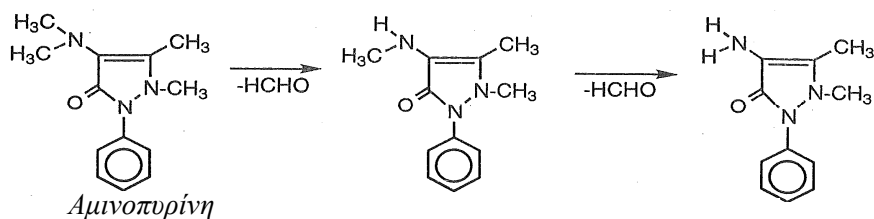
Ακεταμινοφλουορένιο

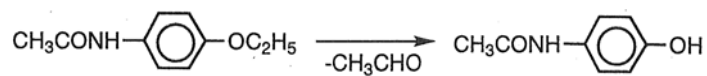
4. S-οξείδωση



Χλωροπρομαζίνη

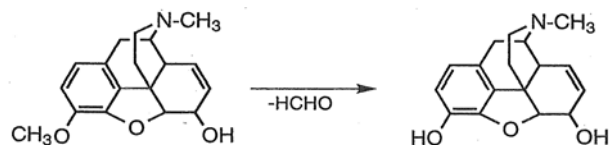
5. N-απαλκνλίωση (συνήθως N-απομεθυλίωση)



6. Ο-απαλκλίωση

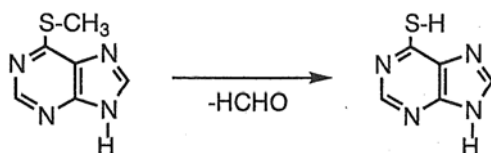
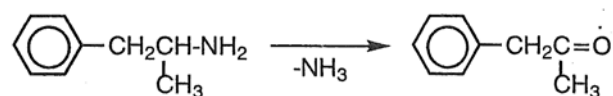
Φαινακετίνη

Παρακεταμόλη



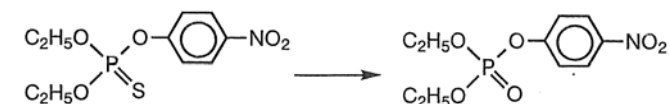
Κωδεΐνη

Μορφίνη

7. S-απαλκλίωση*S*-Μεθυλομερκαπτοπουρίνη**8. Οξειδωτική απαμίνωση**

Αμφεταμίνη

Φαινυλακετόνη

9. Αποθείωση

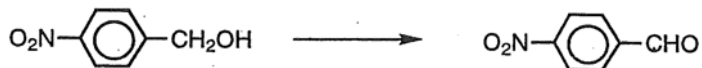
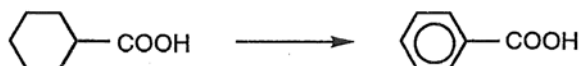
Παραθειό

Παραοζόν

10. Εποξείδωση

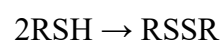
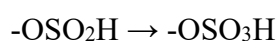
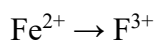
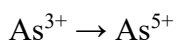
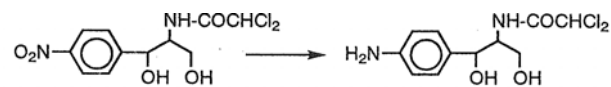
Βενζο[α]πυρένιο

11. Αφαλογόνωση

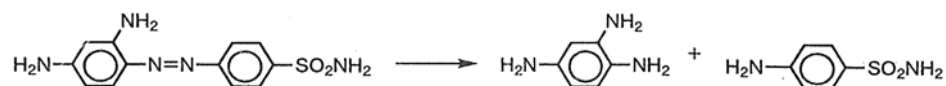
(β) Μη μικροσωμικές οξειδώσεις**1. Υδροξυαλκυλο-οξειδώσεις***p*-Νιτροβενζυλική αλκοόλη*p*-Νιτροβενζαλδεΐδη**2. Αρωματοποίηση**

Κυκλοεξανοϊκό οξύ

Βενζοϊκό οξύ

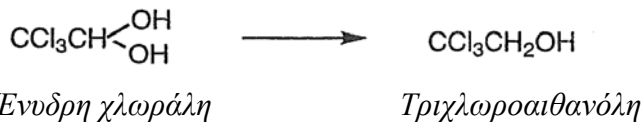
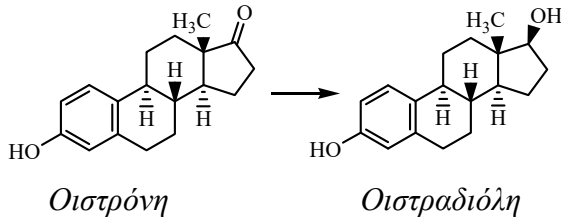
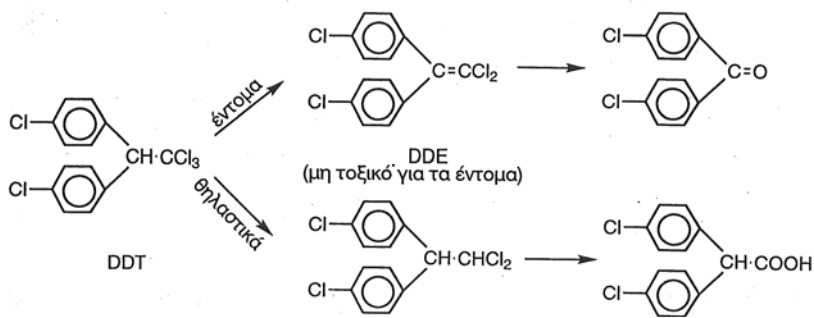
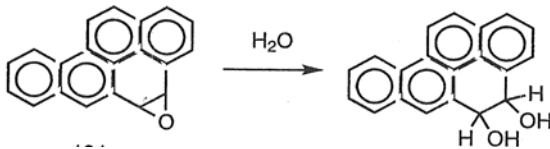
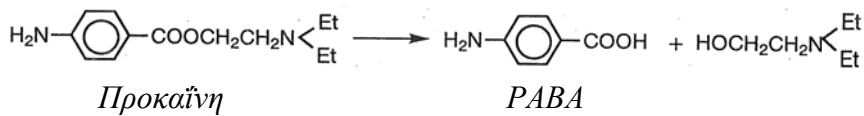
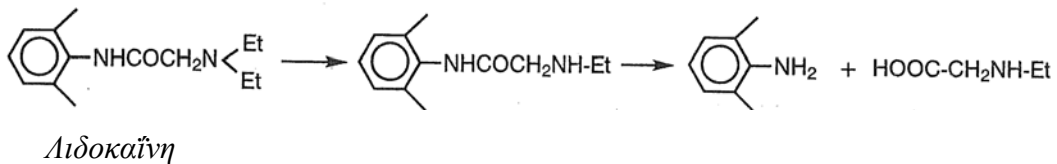
3. Ξανθινοξειδάση**4. Διάφορες άλλες οξειδώσεις****B. Αναγωγές****1. Αναγωγή νιτροομάδας**

Χλωραμφαινικόλη

2. Αναγωγή αζωομάδαςΕρυθρά προντοζίλη (*prontosil rubrum*)

Σουλφανιλαμίδιο

3. Αναγωγή καρβονυλίου**α) Αλδεΐδη**

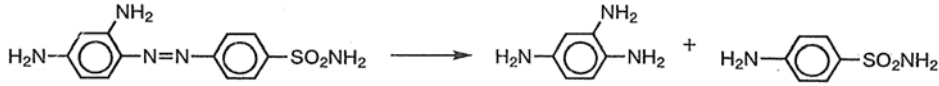
**β) Κετόνη****Γ. Αφαλογόνωση****Δ. Ενυδάτωση****Ε. Υδρόλυση****α) Εστέρα****β) Αμιδίου**

**Επίδραση της βιομετατροπής φάσης I (βιοαποικοδόμηση) στη
φαρμακολογική δράση των ενώσεων.**

Ως αποτέλεσμα της βιομετατροπής του τύπου αυτού είναι δυνατό να έχουμε: α)

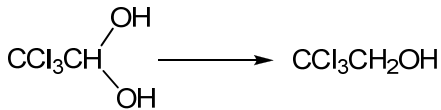
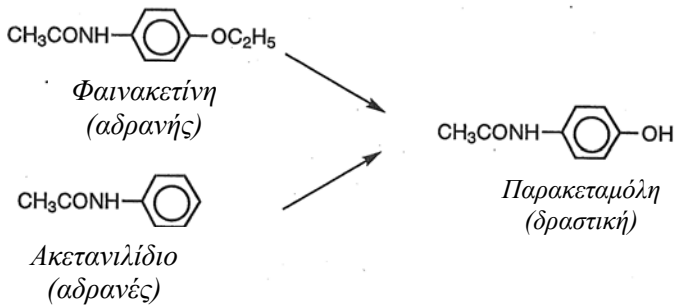
εμφάνιση φαρμακολογικής δράσης, β) τροποποίηση της φαρμακολογικής δράσης, και γ) εξαφάνιση τη φαρμακολογικής δράσης:

α) Εμφάνιση φαρμακολογικής δράσης



Ερυθρά προντοζίλη (prontosil rubrum)
(αδρανές)

Σουλφανιλαμίδιο
(βακτηριοστατικό)



Ενυδρη χλωράλη
(αδρανής)

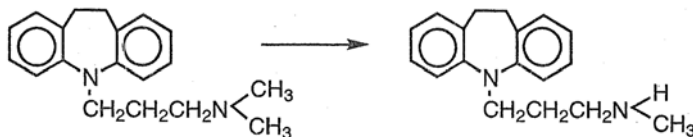
Τριχλωροαιθανόλη
(υπνωτικό)



Παραθειό

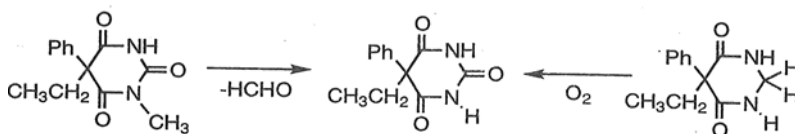
Παραοζόν

β) Τροποποίηση φαρμακολογικής δράσης



Ιμιπραμίνη

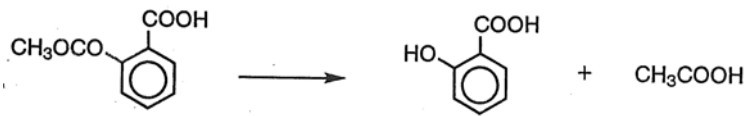
Δεσιπραμίνη



Μεφοβαρβιτάλη

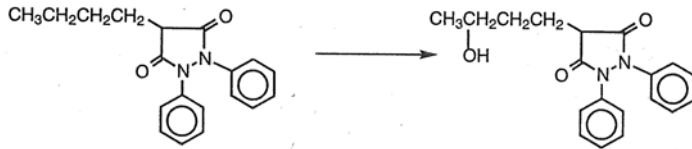
Φαινοβαρβιτάλη

Πριμιδόνη



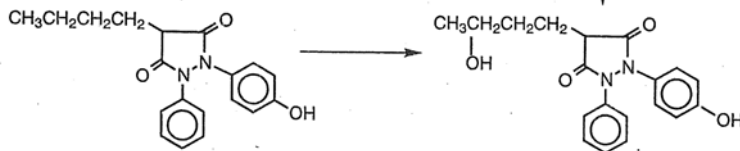
Ασπιρίνη
 (αντιπυρετικό, αναλγητικό, αντιφλεγμονώδες)

Σαλικυλικό οξύ
 (όπως η ασπιρίνη αλλά ηπιότερης δράσης, ερεθιστικό, κερατολυτικό)



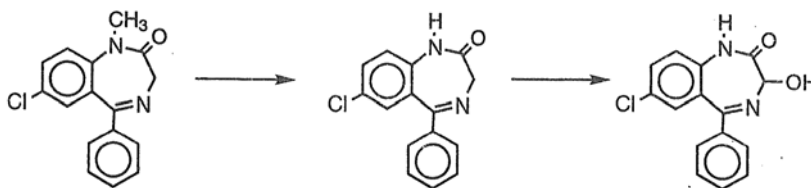
Φαινυλοβουταζόνη
 (αντιφλεγμονώδες)

Αδρανές



Αντιφλεγμονώδες

Όχι αντιφλεγμονώδες, ουρικοσπαστικό



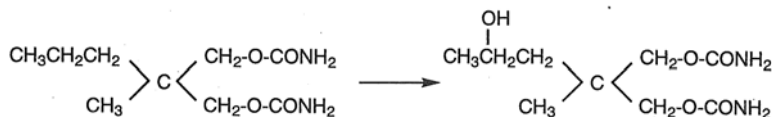
Διαζεπάμη
 (κυρίως αγχολυτικό, μακράς διάρκειας δράσης)

Οξαζεπάμη
 (κυρίως αντιεπιληπτικό, βραχείας διάρκειας δράσης)

γ) Αδρανοποίηση των φαρμάκων (Συντελεί στο τέλος της φαρμακολογικής δράσης)

1. Υδροξυλίωση

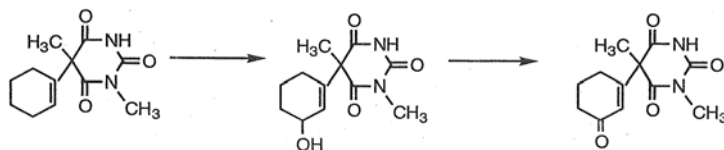
i. Αλειφατική



Μεπροβαμάτη (υπνωτικό)

Αδρανές

ii. Αλεικυκλική

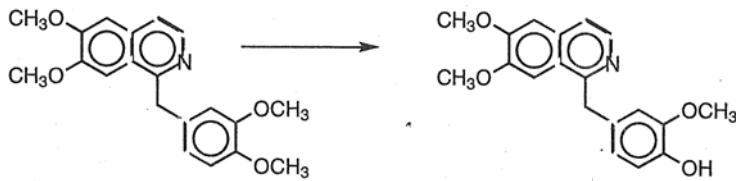


Εξοβαρβιτάλη

Αδρανές

Αδρανές

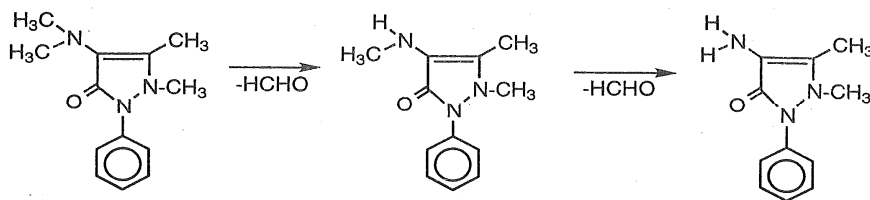
2. Ο-απαλκνλίωση



Παπαβερίνη (σπασμολυτικό)

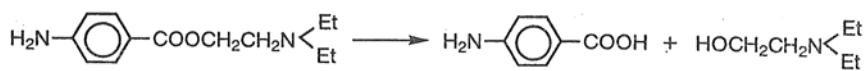
Αδρανές

3. N-απομεθυλίωση



Αμινοπυρίνη

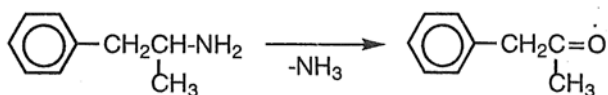
4. Υδρόλυση



Προκαΐνη

PABA

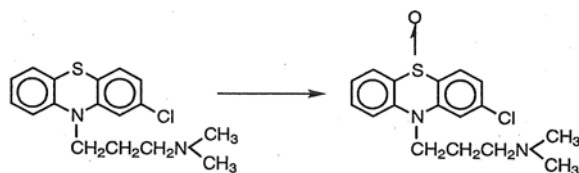
5. Οξειδωτική απαμίνωση



Αμφεταμίνη

Φαινυλακετόνη

6. S οξείδωση

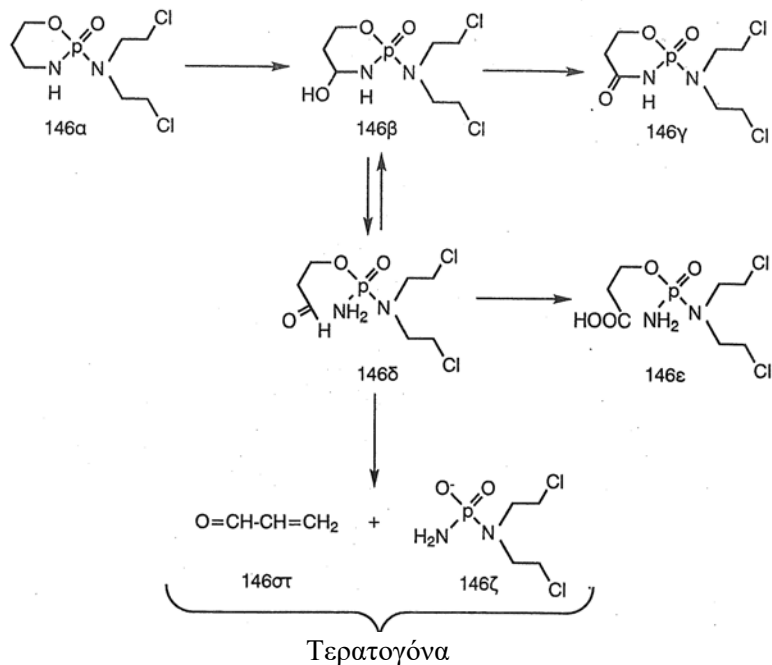
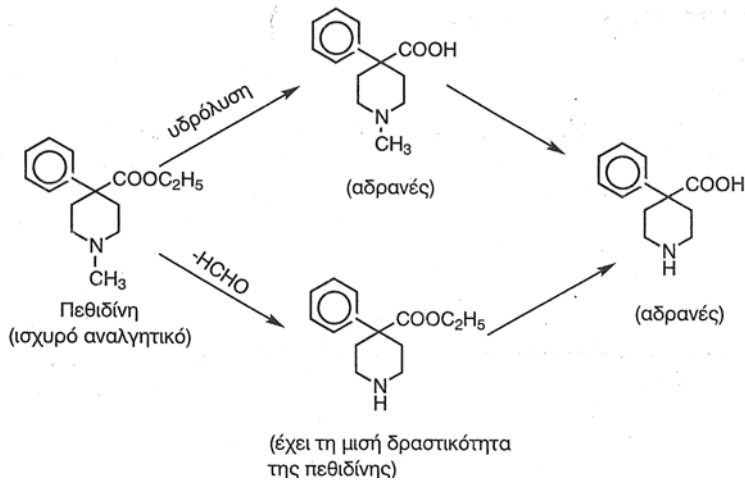


Χλωροπρομαζίνη

Συνδυασμός περισσότερων μεταβολικών οδών

Ένα φαρμακομόριο μπορεί να συμμετέχει σε περισσότερες μεταβολικές οδούς και να οδηγηθεί σε ποικιλία προϊόντων (μεταβολιτών).

Παραδείγματα της πολλαπλότητας του μεταβολισμού (πλήθος οδών βιομετατροπής):



Εξήγηση της τερατογόνου δράσης του κυκλοφωσφαμιδίου

Η ηπατοτοξικότητα της παρακεταμόλης, η νεφροτοξικότητα του σουλφανιλαμιδίου και η τερατογόνος δράση του κυκλοφωσφαμιδίου οφείλονται σε δραστικούς μεταβολίτες του φαρμάκου.

Φάση II. Συζεύξεις (Συνθέσεις)

Το είδος αυτό των βιομετατροπών περιλαμβάνει αντιδράσεις σύνθεσης. Διάφορες χαρακτηριστικές ομάδες (-OH, -NH₂, -SH, -COOH) του μορίου του φαρμάκου ή των μεταβολιτών αυτού αντιδρούν με μόρια ενώσεων που υπάρχουν στον οργανισμό, π.χ.

γλυκουρονικό οξύ,θειικό οξύ, οξικό οξύ, γλυκίνη κλπ. Έτσι σχηματίζονται ενώσεις που είναι πολύ υδατοδιαλυτές, επειδή έχουν πολλές πολικές ομάδες ή επειδή το μόριό τους έχει μεγάλο βαθμό ιονισμού στο βιολογικό υγρό.

Οι ξένες ουσίες συνήθως συμμετέχουν σε αντιδράσεις φάσης I (οξειδώσεις, κλπ.) και στη συνέχεια οι μεταβολίτες που σχηματίζονται συμμετέχουν σε αντιδράσεις σύζευξης (φάσης II). Πάντως εκτός από τις ξένες ουσίες (φάρμακα) και μερικές φυσιολογικές ενώσεις (στεροειδείς ορμόνες) παθαίνουν τις παραπάνω βιομετατροπές.

Η ενέργεια που χρειάζεται για τις αντιδράσεις αυτές προέρχεται από το ATP, ενώ απαραίτητα ένζυμα που παίζουν σπουδαίο ρόλο είναι τρανσφεράσες.

Κύρια περιοχή των βιομετατροπών του τύπου αυτού είναι το ήπαρ. Επιπλέον οι νεφροί, ο γαστρεντερικός σωλήνας, το δέρμα έχουν περιορισμένη ικανότητα για βιομετατροπές του τύπου αυτού. Υποκυτταρικές συζεύξεις συμβαίνουν στο λείο ενδοπλασματικό δίκτυο και ή στα μιτοχόνδρια, μερικές και στην κυτοσόλη.

Είδη αντιδράσεων σύζευξης - Κατάταξη

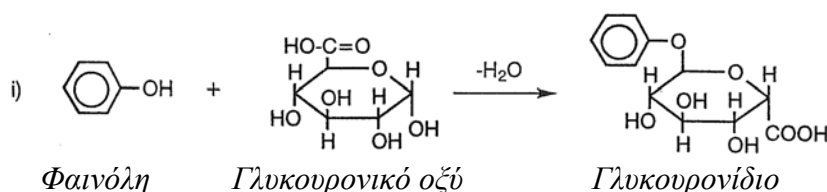
1. Ένωση με γλυκουρονικό οξύ
2. Ένωση με θειικό οξύ
3. Ένωση με ακετύλιο
4. Ένωση με μεθύλιο
5. Ένωση με αμινοξύ
6. Ένωση με γλουταθειόνη (μερκαπτουρικά παράγωγα)

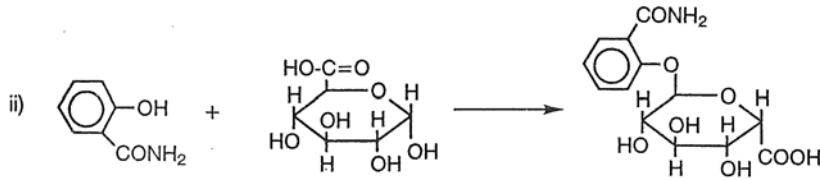
1. Συζεύξεις με γλυκουρονικό οξύ

Ενώσεις που φέρουν υδροξύλιο (αλκοολικό ή φαινολικό), -COOH, -NH₂, -SH μπορούν να συζευχθούν με γλυκουρονικό οξύ (GA) και να δώσουν συζευγμένα παράγωγα του οξέος αυτού (γλυκουρονίδια).

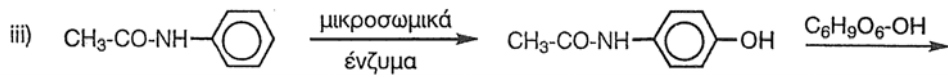
Για το σχηματισμό των γλυκουρονιδίων το ημιακεταλικό υδροξύλιο του οξέος είναι το τμήμα του μορίου του που αντιδρά με τις παραπάνω χαρακτηριστικές ομάδες του μορίου του φαρμάκου.

α) Ενώσεις με φαινολικό υδροξύλιο



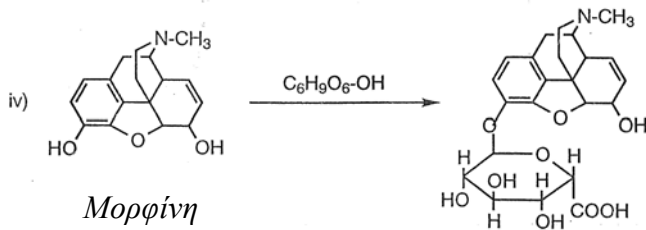
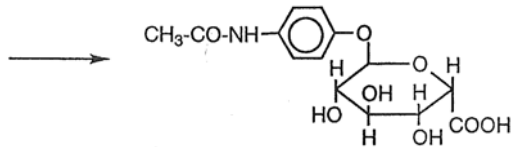


Σαλικυλαμίδιο



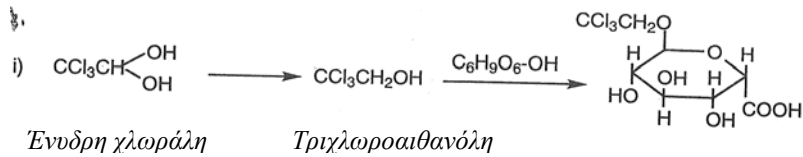
Ακετανιλίδιο

Παρακεταμόλη



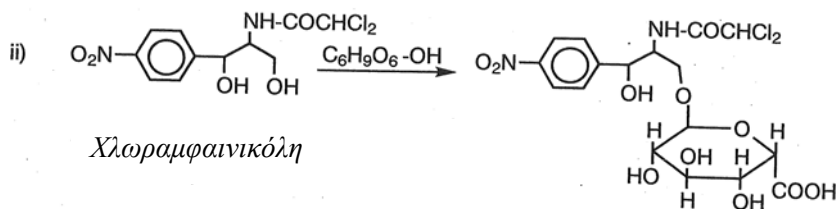
Μορφίνη

β) Ενώσεις με αλκοολικό υδροξύλιο



Ενυδρη χλωράλη

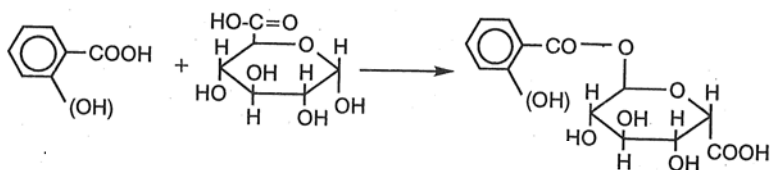
Τριχλωροαιθανόλη



Χλωραμφαινικόλη

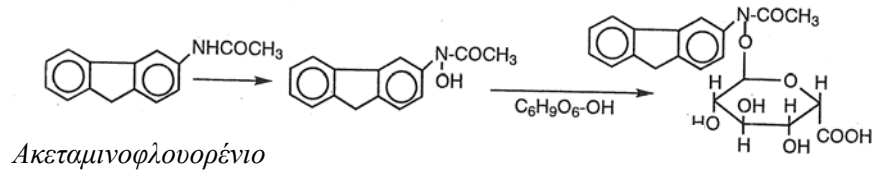
Όλα τα παραπάνω παραδείγματα γλυκουρονιδίων είναι ενώσεις «αιθερικού» τύπου. Αυτές είναι σταθερές σε αλκαλικό περιβάλλον, ενώ διασπώνται σε όξινο περιβάλλον, οπότε ανάγουν το φελίγγειο υγρό.

Ενώσεις με υδροξύλιο οξέος (-COOH)

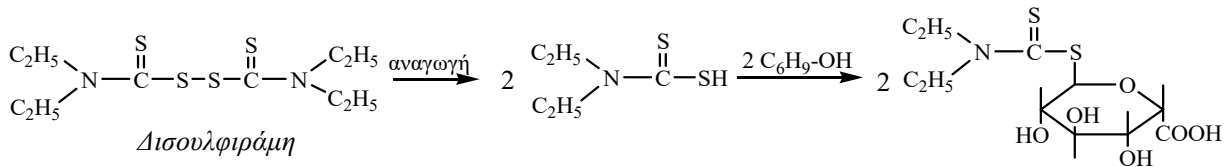


Ενώσεις όπως η παραπάνω, εστερικού τύπου, διασπώνται (υδρολύονται) εύκολα και σε όξινο και σε αλκαλικό περιβάλλον και τότε ανάγουν φελίγγειο υγρό ή αντιδραστήριο Benedict

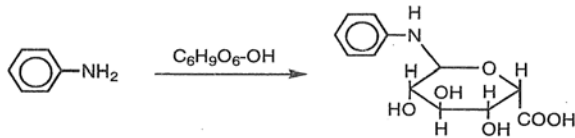
δ) Ενώσεις με υδροξύλιο υδροξυλαμίνης



ε) Ενώσεις με -SH



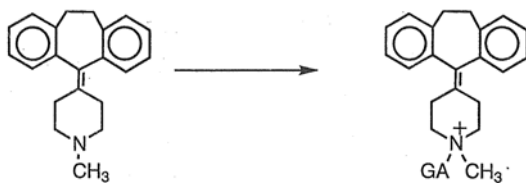
στ) Ενώσεις με αρωματική αμινομάδα



ζ) Ένωση με N-αμιδικό

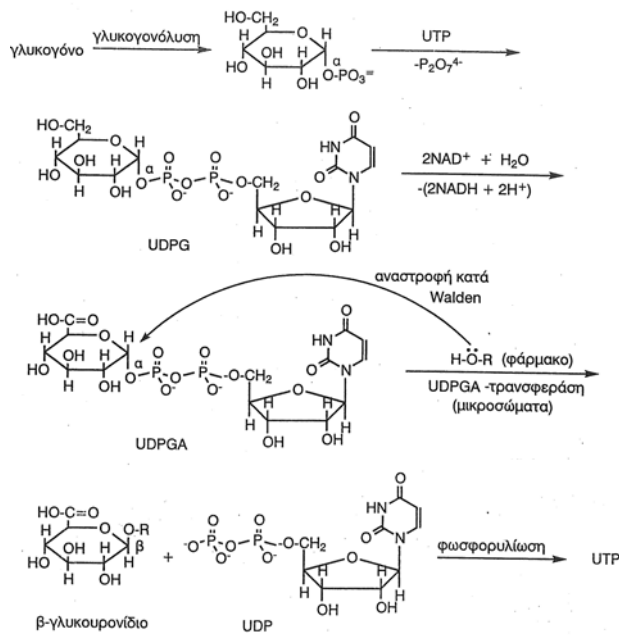


η) Σύνδεση με τριτοταγές N αμίνης



Οι ενώσεις του τύπου δ, ε και στ δεν είναι πολύ σταθερές

Μηχανισμός



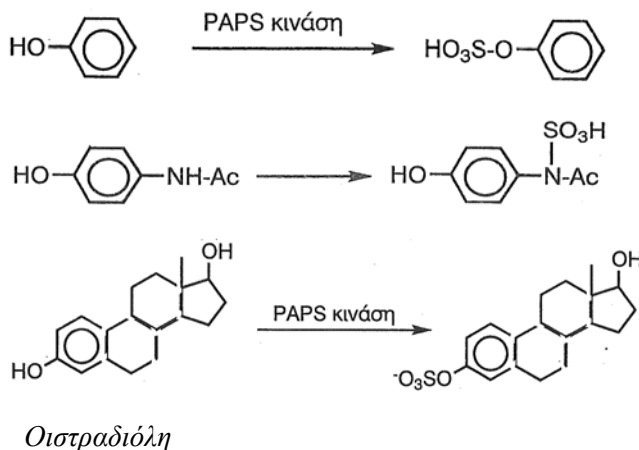
Τα ένζυμα που καταλύουν τις παραπάνω αντιδράσεις είναι ένζυμα του διαλυτού κλάσματος, εκτός από τη UDPGA-τρανσφεράση, που είναι μικροσωμικό ένζυμο.

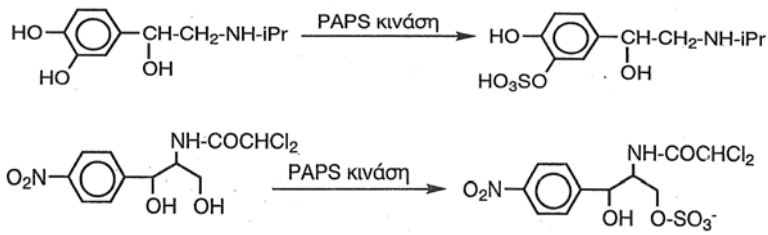
Ο τύπος αυτός των συζεύξεων είναι ο σπουδαιότερος της κατηγορίας αυτής των βιομετατροπών. Απαντά σχεδόν σε όλα τα θηλαστικά, στη γάτα όμως εμφανίζεται σπάνια.

Ενώσεις αντίστοιχες των παραγώγων του γλυκουρονικού οξέος στα έντομα και στα φυτά είναι οι γλυκοζίτες. Σπάνια εμφανίζονται ξυλοζίτες και ριβοζίτες και σε θηλαστικά π.χ. N-ριβοζυλο-2-υδροξυ-νικοτινικό οξύ

2. Σύζευξη μεθειικό οξύ (Σχηματισμόςθειικών εστέρων)

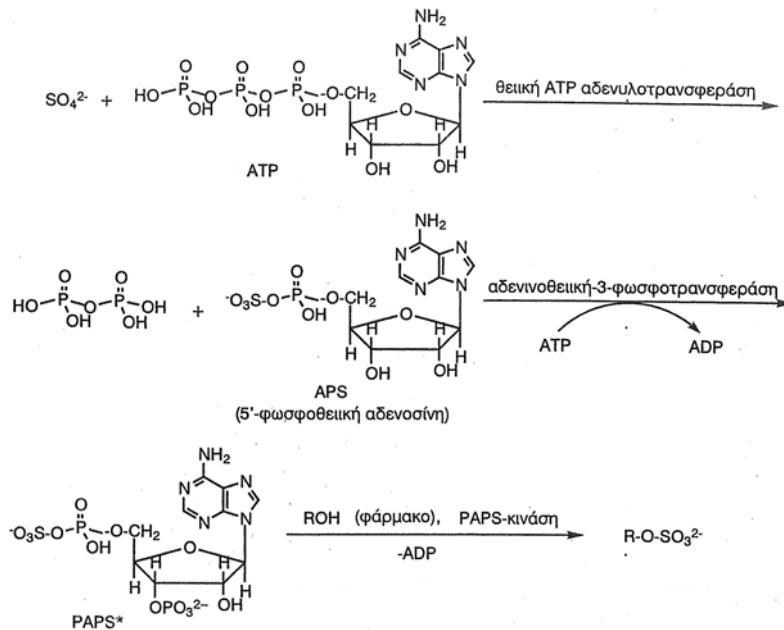
Τη μετατροπή αυτή παθαίνουν φάρμακα που έχουν -OH, αλειφατικό ή φαινολικό, ή NH₂ (κυρίως αρωματικές αμίνες). Π.χ.





Χλωραμφαινικόλη

Μηχανισμός

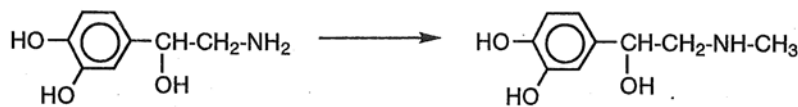


Υπάρχουν περισσότερες της μίας PAPS (phosphoadenosino-phospho-sulphate, φωσφοθειική φωσφορική αδενοσίνη) κινάσες για διαφορετικά υποστρώματα. Η περιοχή δράσης των ενζύμων αυτών είναι κυρίως το ήπαρ (διαλυτό κλάσμα) και κατά δεύτερο λόγο, το έντερο.

3. Ένωση με μεθύλιο (Μεθυλίωση)

Στις αντιδράσεις αυτές έχουμε μεθυλίωση συνήθως των ομάδων -OH, -NH₂, -SH του μορίου του φαρμάκου. Διακρίνουμε ειδικές και μη ειδικές μεθυλοτρανσφεράσες.

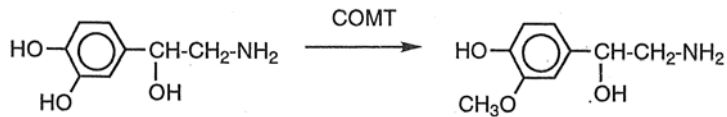
Ειδική μεθυλοτρανσφεράση των επινεφριδίων προκαλεί την μετατροπή:



Νοραδρεναλίνη

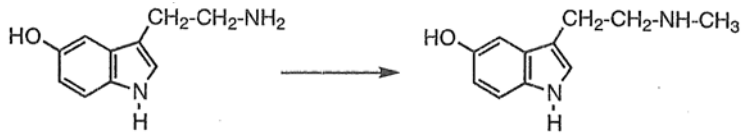
Αδρεναλίνη

Άλλη ειδική μεθυλοτρανσφεράση, *μεθυλοτρανσφεράση κατεχόλης* (COMT):

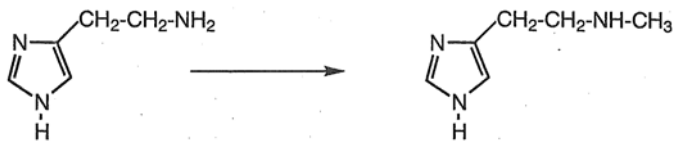


Μη ειδικές μεθυλοτρανσφεράσες

α) *N*-μεθυλοτρανσφεράσες:



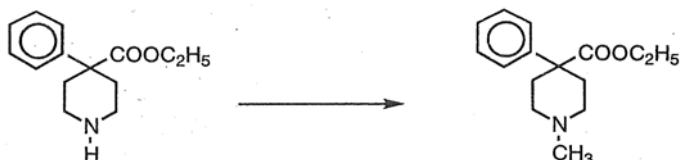
Σεροτονίνη



Ισταμίνη

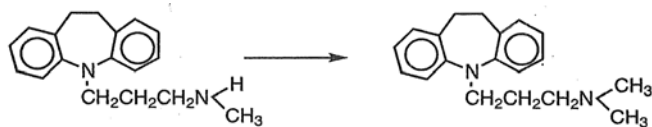


Νικοτιναμίδιο

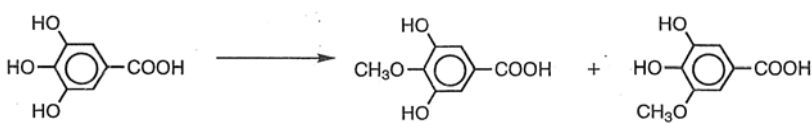


Νορ-πεθιδίνη

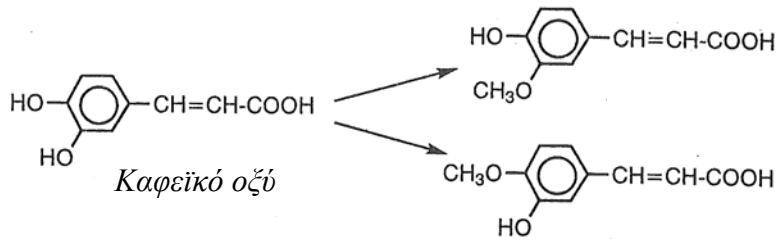
Πεθιδίνη



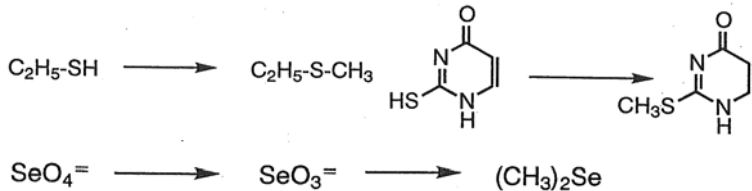
β) *O*-μεθυλοτρανσφεράσες:



Γαλλικό οξύ

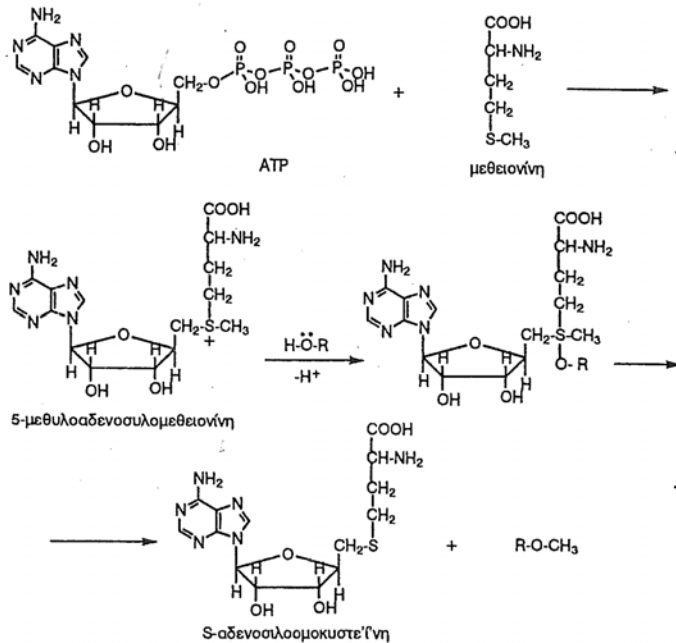


γ) *S*-μεθυλοτρανσφεράσες:



Μηχανισμός

Δότης της μεθυλο-ομάδας είναι η 5-μεθυλοαδενοσυλομεθειονίνη. Στις περισσότερες περιπτώσεις, ιόντα μαγνησίου είναι απαραίτητα για την αντίδραση αυτή. (Εξαιρέση αποτελεί η μεθυλίωση της μελατονίνης).



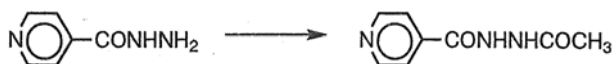
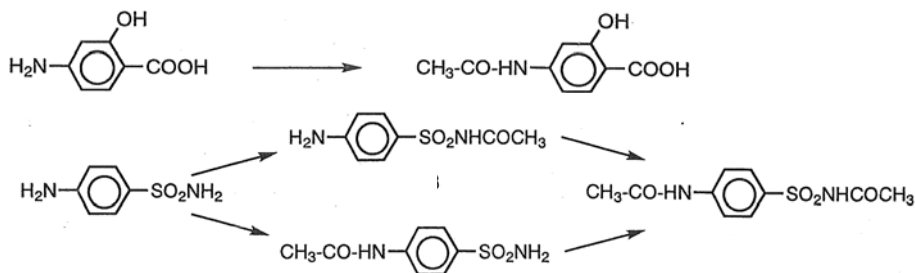
Οι μεθυλίωσεις διεκπεραιώνονται από μεθυλοτρανσφεράσες. Υπάρχουν περισσότερες της μιας μεθυλοτρανσφεράσες, ακόμη και περισσότερες της μιας Ο-μεθυλοτρανσφεράσες. Οι διάφορες μεθυλοτρανσφεράσες απαντούν σε διάφορα όργανα του σώματος: αίμα, ήπαρ (διαλυτό κλάσμα), πνεύμονες, δέρμα.

Ενδογενείς ενώσεις με ομάδα -SH δεν μεθυλιώνονται.

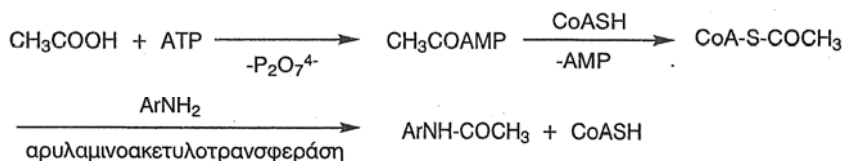
Κουνέλια δεν μπορούν να μεθυλιώσουν ξένες ουσίες.

4. Σύζευξη με ακετύλιο (ακετυλίωση)

Φάρμακα που έχουν αμινομάδα (κυρίως αρωματική) ακετυλιώνονται στον οργανισμό.



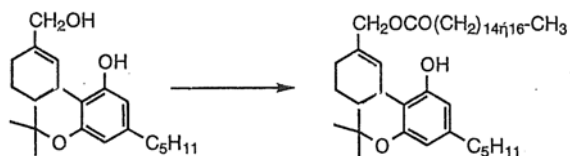
Μηχανισμός



Η αρυλαμινοακετυλοτρανσφεράση ανευρίσκεται στα κύτταρα του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος του ήπατος, του σπλήνα και πνευμόνων. Άλλα όργανα όπου γίνονται ακετυλίωσεις είναι οι νεφροί και υποκυτταρικά, τα μιτοχόνδρια.

Ο σκύλος έχει αναστολέα της αρυλαμινοακετυλοτρανσφεράσης και γι' αυτό το ζώο αυτό δεν έχει την ικανότητα να προκαλέσει (N4) ακετυλίωση στα σουλφαναμιδιά.

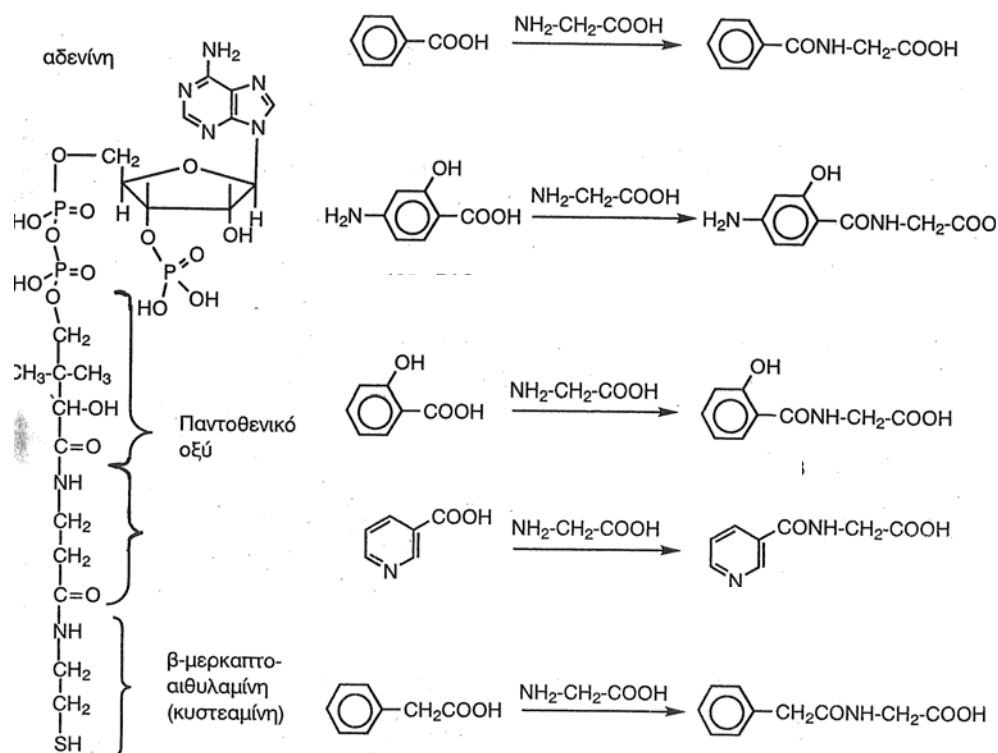
Σύνδεση με άλλα λιπαρά οξέα:



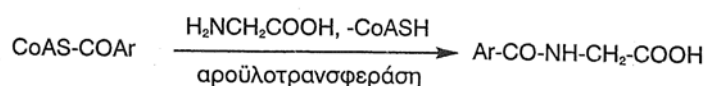
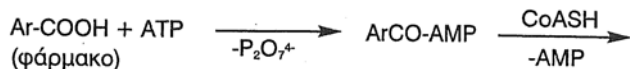
Η βιομετατροπή αυτή θα μπορούσε να εξηγήσει το φαινόμενο του flash back στους χρήστες χασίς.

5. Σύζευξη με γλυκίνη

Αρωματικά και αρυλαλειφατικά οξέα (όχι όμως αλειφατικά) μεταβολίζονται με σύζευξη με γλυκίνη.



Μηχανισμός

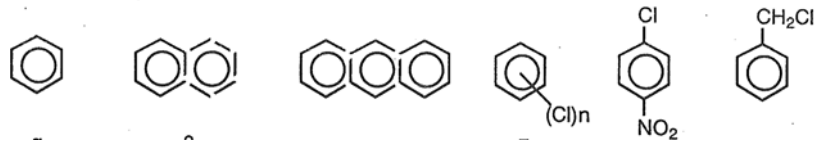


Η σύνδεση με γλυκίνη λαμβάνει χώρα στα μιτοχόνδρια.

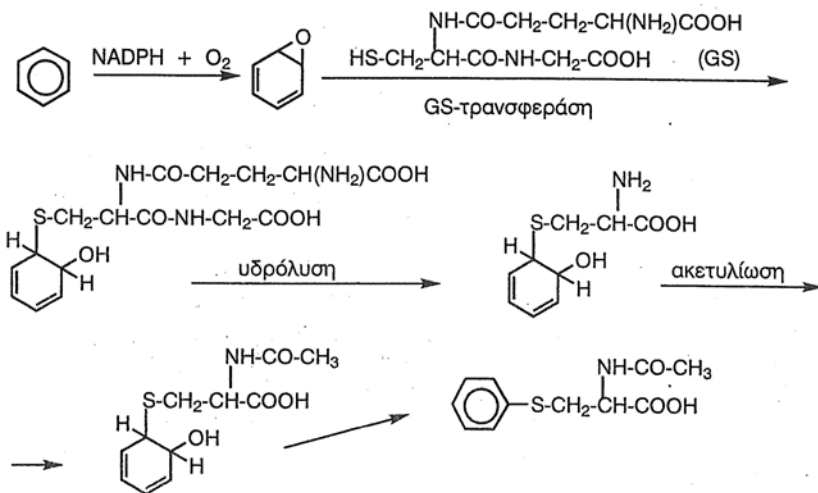
Η σύζευξη των φαρμάκων με γλυκίνη είναι η πιο συχνή σύζευξη, μετά από εκείνη με γλυκουρονικό οξύ. Συχνά στον άνθρωπο αντί της γλυκίνης χρησιμοποιείται για σύζευξη η γλουταμίνη ($\text{NH}_2\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$), ενώ σε πτηνά και ερπετά χρησιμοποιείται η ορνιθίνη ($\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$). Για την σύζευξη απαραίτητα είναι τα CoASH, $\text{H}_2\text{N-CH}_2\text{-COOH}$ (ή το αντίστοιχο αμινοξύ) και η γλυκίνο-N-ακυλάση.

6. Σύζευξη με γλουταθειόνη - σχηματισμός μερκαπτουρικών παραγώγων

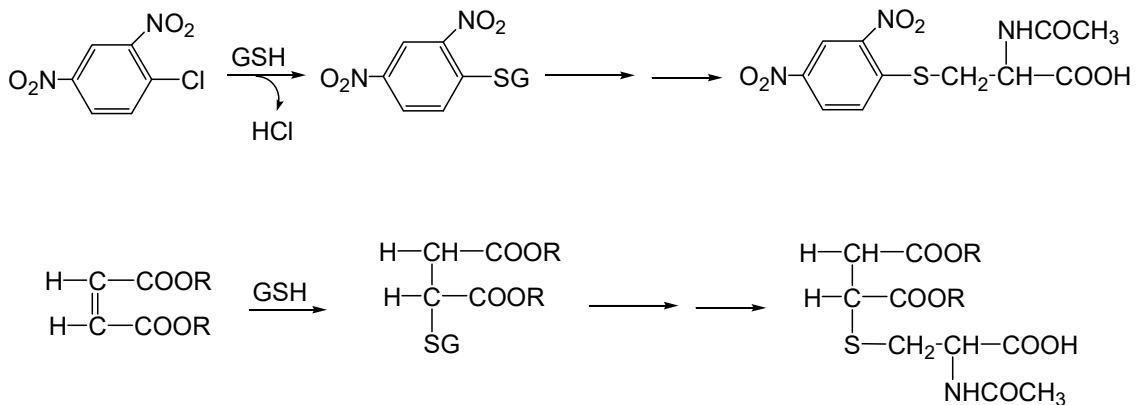
Φάρμακα που παθαίνουν τη σύζευξη αυτή είναι αρωματικοί υδρογονάνθρακες ή αλογονωμένα παράγωγα αυτών, και συγγενών ενώσεων:



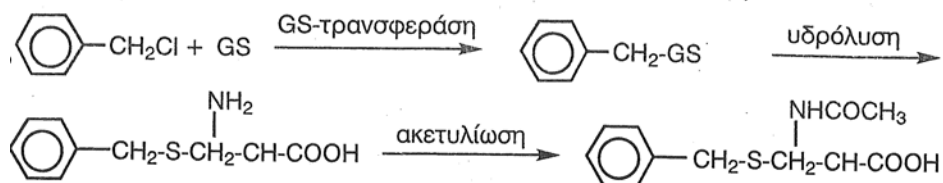
Στους υδρογονάνθρακες προηγείται σχηματισμός εποξειδίων και μετά αντίδραση αυτών με γλουταθειόνη (GS), που τελικά υδρολύεται, ακολουθεί δε ακετυλίωση του κυστεϊνοπαραγώγου ώστε να ληφθεί το μεκραπτουρικό παράγωγο.



Η σύζευξη με τα αρυλαλογονίδια μερικές φορές είναι άμεση. Με γλουτοθειόνη συνδέονται επίσης και ξενοβιοτικά με αιθυλενικό δεσμό, μέσω εποξειδίου:



Ευκίνητα άτομα ή ομάδες αντικαθίστανται από το μεκραπτουρικό οξύ:

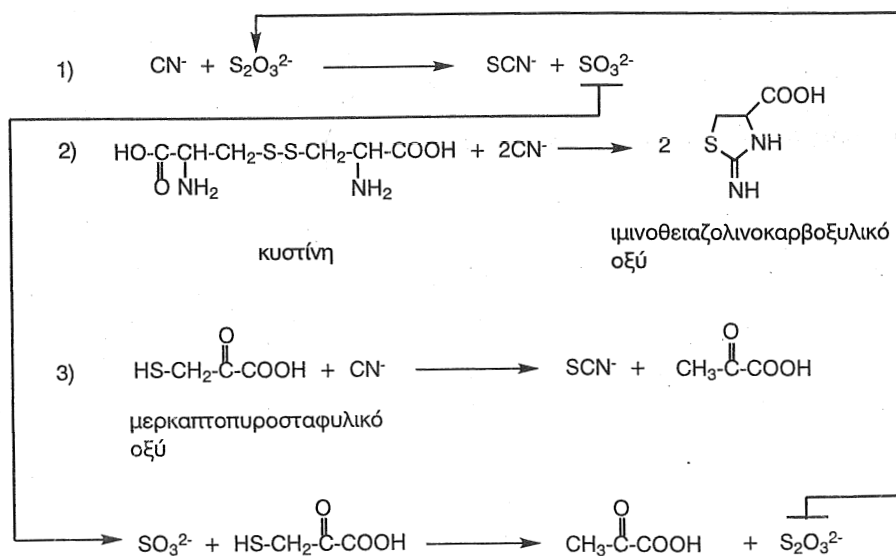


Από τα παραδείγματα που παρουσιάστηκαν φαίνεται ότι η γλουταθειόνη συνδέεται με χημικά δραστικές ενώσεις ή μεταβολίτες, ισχυρά ηλεκτρονιόφιλα σώματα, που φυσικά είναι δυνητικά πολύ επικίνδυνες ενώσεις.

Η ανίχνευση λοιπόν μερκαπτοϋρικών παραγώγων στα ούρα ατόμου πρέπει να σημάνει συναγερμό. Η κατάσταση αυτή δείχνει ότι το άτομο βρίσκεται δυνητικά σε κίνδυνο - πιθανότατα δεν έχει υποστεί βλάβες ακόμη, αλλά είναι εκτεθειμένο σε εξαιρετικά βλαπτικές και επικίνδυνες ουσίες. Τις ουσίες αυτές αντιμετωπίζει ο οργανισμός με τη σύζευξή τους με GS. Πόσο όμως πλήρης είναι η αντιμετώπιση αυτή όταν η παρουσία των ενώσεων αυτών είναι μακρόχρονη ή, ακόμη πιο σημαντικό, μαζική, όταν είναι γνωστό ότι τα ποσά της GS καθώς και οι ρυθμοί σύνθεσής της στον οργανισμό είναι πεπερασμένοι;

Αποτοξίνωση του οργανισμού από κυανιούχα

Τα ανόργανα, και όχι τα οργανικά, κυανιούχα είναι εξαιρετικά τοξικά. Η αποτοξίνωση του οργανισμού από αυτά γίνεται κυρίως με το S που προέρχεται από $S_2O_3^{2-}$ με τη δράση της ροδανάσης, που βρίσκεται σε περισσότερα όργανα του σώματος, κυρίως όμως στο ήπαρ. Αποτέλεσμα της δράσης αυτών είναι ο σχηματισμός θειοκυανιούχων (SCN^-), που είναι περίπου 200 φορές λιγότερο τοξικά των κυανιούχων:

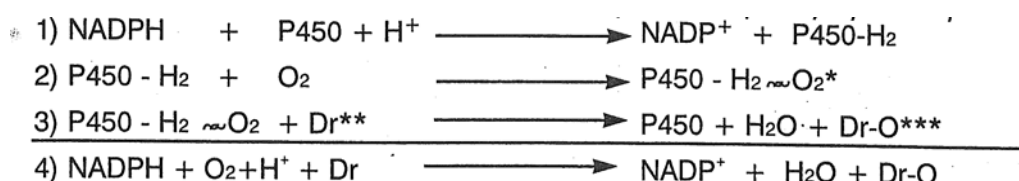


Μηχανισμός οξειδώσεων που καταλύονται από μικροσωμικά ένζυμα

Για την *in vitro* οξείδωση των φαρμάκων, εκτός από τα μικροσώματα και τις απαραίτητες συνθήκες pH, θερμοκρασίας, ωσμωτικής πίεσης, είναι απαραίτητοι οι ακόλουθοι παράγοντες (του διαλυτού κλάσματος): NADPH, Mg^{++} . Επιπλέον χρειάζονται O_2 , 6-φωσφορική γλυκόζη, για την αναγέννηση του NADPH, και νικοτιναμίδιο, που σταθεροποιεί

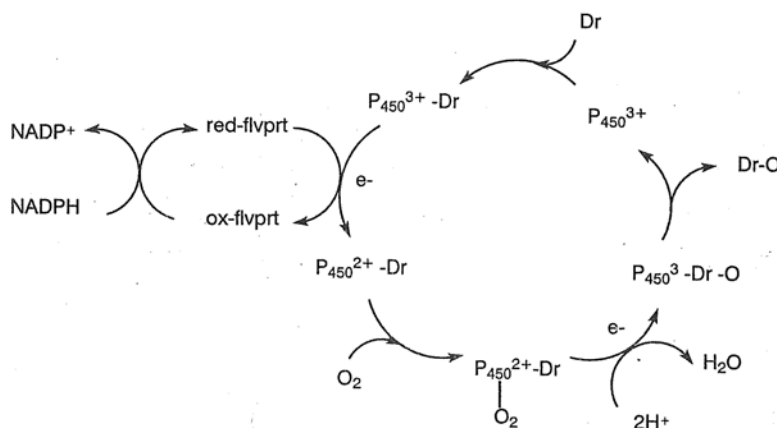
το NADP^+ . Παρατηρείται στην περίπτωση αυτή ότι χρειάζεται για την οξείδωση, εκτός από το οξειδωτικό μέσο (O_2) και ισχυρό αναγωγικό (NADPH). Γι' αυτό το λόγο το ενζυμικό αυτό σύστημα ονομάστηκε «μικτής δράσης οξειδάσες ή οξυγονάσες». Χαρακτηριστικό συστατικό του συστήματος είναι το κυτόχρωμα P450. Το κυτόχρωμα αυτό έχει την ιδιότητα, υπό την ανηγμένη του μορφή (Fe^{2+}), να απορροφεί CO και να δίνει χαρακτηριστικό φάσμα απορρόφησης με λ_{max} 450 nm. (Το κυτόχρωμα P450 αποτελεί μια υπεροικογένεια που περιλαμβάνει πολλές οικογένειες, υποοικογένειες και τύπους ενζύμων).

Συνοπτικά οι αντιδράσεις που συμβαίνουν παρίστανται με τις εξισώσεις 1-4:

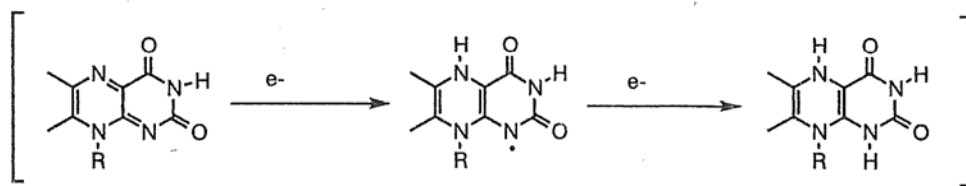


* $\text{P450-H}_2\text{-O}_2$: σύμπλοκο ανηγμένου-κυτοχρώματος P450 και ενεργοποιημένου οξυγόνου, **Dr=φάρμακο, ***Dr-O: οξειδωμένο φάρμακο (μεταβολίτης)

Η μετακίνηση των ηλεκτρονίων κατά την οξειδωτική βιομετατροπή παρίσταται με το ακόλουθο σχήμα:



NADPH οξειδώνεται σε NADP^+ ανάγοντας την οξειδωμένη μορφή μιας φλαβοπρωτεΐνης (ox-flvprt , πρωτεΐνη που περιέχει φλαβίνη) στην ανηγμένη μορφή της (red-flvprt). Η φλαβοπρωτεΐνη αυτή (ανηγμένη μορφή) είναι ένζυμο που ανάγει την οξειδωμένη μορφή του P450 (το P450 βρίσκεται υπό τη μορφή συμπλόκου με το φάρμακο) ονομάζεται δε NADPH -εξαρτώμενη κυτοχρωμική P450 αναγνώση. Η φλαβοπρωτεΐνη αυτή δεν περιέχει σίδηρο και ως συνένζυμο έχει FAD και FMN .

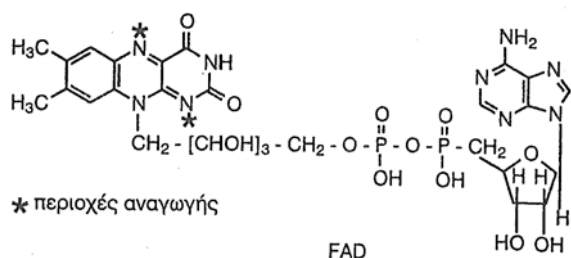


οξειδωμένη

μερικώς ανηγμένη

πλήρως ανηγμένη

Η φλαβίνη μπορεί να βρίσκεται υπό την οξειδωμένη ή την ανηγμένη μορφή



* περιοχές αναγωγής

FAD

Το κυττοχρωμα P450 (CYP450) είναι παράγοντας που περιέχει σίδηρο και χημικά είναι αίμη. Η ανηγμένη φλαβοπρωτεΐνη ανάγει την οξειδωμένη μορφή του P450 με Fe^{3+} , στην ανηγμένη με Fe^{2+} .

Στη συνέχεια, ατμοσφαιρικό οξυγόνο ενώνεται απ' ευθείας με το CYP450 και σχηματίζεται σύμπλοκο, στο οποίο το οξυγόνο βρίσκεται σε ενεργό μορφή. Κατόπιν, η μισή ποσότητα του οξυγόνου οξειδώνει το φάρμακο ενώ η υπόλοιπη σχηματίζει H_2O . (Αυτό μπορεί να δειχθεί με τη χρήση ^{18}O , οπότε και το H_2O και το φάρμακο έχουν ^{18}O) Το P450 είναι ο τελευταίος παράγοντας στην αλυσίδα της μεταφοράς ηλεκτρονίων πριν από την οξείδωση του φαρμάκου. Τα ηλεκτρόνια που απαιτούνται για το σχηματισμό H_2O προέρχονται από NADH, NADPH, ακόμη πιθανόν και από το cyt b5.

Το P450 πια είναι οξειδωμένο, όπως και το φάρμακο. Κατόπιν αποσπάται από το σύμπλοκο το φάρμακο με τη μορφή του οξειδωμένου μεταβολίτη, ενώ ελευθερώνεται το P450, το οποίο είναι πια ελεύθερο να ενωθεί με ένα καινούργιο μόριο φαρμάκου, και το σύμπλοκο αυτό μπαίνει πάλι στον κύκλο.

Ο σχηματισμός του συμπλόκου P450- Fe^{3+} -Dr επιβεβαιώθηκε φασματοφωτομετρικά, διότι το σύμπλοκο απορροφά έντονα σε πολύ μακρότερο μήκος κύματος από όσο το φάρμακο μόνο του. Τα υποστρώματα (φάρμακα) διακρίνονται σε δύο τύπους, ανάλογα με το λ_{max} και λ_{min} του συμπλόκου που σχηματίζουν με το P450. Έτσι:

Τύπος ή Ομάδα I: $\lambda_{max} \sim 390nm$ $\lambda_{min} \sim 425 nm$

Τύπος ή Ομάδα II: $\lambda_{max} \sim 440 nm$ $\lambda_{min} \sim 425 nm$

Παραδείγματα υποστρωμάτων της ομάδας I είναι: εξοβαρβιτάλη, αμινοπυρίνη, αιθυλομορφίνη, της ομάδας II: ανιλίνη, νικοτιναμίδιο, ακετανιλίδιο.

Η ύπαρξη των δύο ομάδων υποστρωμάτων εξηγείται με την παραδοχή της ύπαρξης δύο διαφορετικών τρόπων προσαρμογής στο P450. (Στον τύπο υποστρωμάτων I έχουμε σύνδεση του φαρμάκου με λιπόφιλη περιοχή του πρωτεϊνικού τμήματος του P450, ενώ στον τύπο ή ομάδα II υποστρωμάτων έχουμε σύνδεση του φαρμάκου απ' ευθείας με το σίδηρο του P450).

Η ύπαρξη του ενζυμικού συστήματος στο οποίο συμμετέχει το P450 (υπεροικογένεια P450 ή CYP) είναι σημαντική για το μεταβολισμό ενδογενών λιπαρών οξέων [ω και ω -1 οξείδωση], καθώς και στεροειδικών ορμονών.

Κυτόχρωμα P450, εκτός από το ήπαρ, βρίσκεται ακόμη σε επιθηλιακά κύτταρα του γαστρεντερικού σωλήνα, δέρμα, πνεύμονες, φλοιό των επινεφριδίων, και αλλού.

Κρίνοντας από τα όργανα όπου βρίσκεται το P450 (περιοχές με τις οποίες έρχεται σε άμεση επαφή το φάρμακο) συμπεραίνεται ότι το κυτόχρωμα αυτό έχει σημασία για την αντιμετώπιση των ξеноβιοτικών από τον οργανισμό.

Έδρα του μεταβολισμού των φαρμάκων

Το ήπαρ είναι το κύριο όργανο βιομετατροπής των φαρμάκων, αλλά και σε άλλα όργανα και περιοχές του οργανισμού είναι δυνατό να λάβει χώρα μεταβολισμός φαρμάκων (σαφώς μικρότερης σημασίας για την αποτοξίνωση από τοξικές ενώσεις, κυρίως εξ αιτίας της πολύ μικρότερης μεταβολικής ικανότητας τους). Τέτοια όργανα (ή περιοχές) είναι: φλοιός επινεφριδίων, νεφροί, επιθήλιο γαστρεντερικού σωλήνα, δέρμα, πνεύμονες.

Από τα δύο κύρια είδη ηπατικών κυττάρων, παρεγχυματικά και δικτυοενδοθηλιακά (κύτταρα Kupfer), τα πρώτα έχουν κυρίως ικανότητα μεταβολισμού φαρμάκων. υποκυτταρικά δε, το ενδοπλασματικό δίκτυο, και συγκεκριμένα το λείο ενδοπλασματικό δίκτυο είναι η περιοχή των περισσοτέρων βιομετατροπών των φαρμάκων. Εφ' όσον τα υπεύθυνα για την βιομετατροπή ένζυμα βρίσκονται στο εσωτερικό του ενδοπλασματικού δικτύου, που βασικά αποτελείται από λιποπρωτεΐνες, είναι απαραίτητο το φάρμακο να έχει σημαντική λιποδιαλυτότητα για να μπορέσει να βιομετατραπεί, αφού περάσει την λιποειδικής φύσης μεμβράνη του συστήματος αυτού.

Το ενζυμικό αυτό σύστημα δεν είναι πολύ εξειδικευμένο για ορισμένο υπόστρωμα και μια μόνο συγκεκριμένη βιομετατροπή. Στην πραγματικότητα, είναι σχετικά λίγα ένζυμα που εκτελούν μεγάλο αριθμό διαφορετικών βιομετατροπών σε τεράστια ποικιλία υποστρωμάτων (φαρμάκων). Τα ένζυμα αυτά συντίθενται από τα ριβοσώματα του αδρού ενδοπλασματικού δικτύου και αφού κορεσθεί το δίκτυο αυτό με ένζυμα τότε χάνονται τα ριβοσώματα, ώστε να παρατηρείται μετατροπή του αδρού ενδοπλασματικού δικτύου σε λείο.

Ενδοπλασματικό δίκτυο δεν έχουν οι προκαρυωτικοί οργανισμοί (βακτήρια), έχουν όμως

και μάλιστα άφθονο, οι μύκητες.

Όταν ήπαρ ομογενοποιηθεί, τα κύτταρά του συνθλίβονται και το ενδοπλασμικό δίκτυο τεμαχίζεται για να σχηματισθούν μικρότατα σφαιρίδια (κυστίδια), τα μικροσώματα. Αν κατόπιν το ηπατικό παρασκεύασμα φυγοκεντρηθεί σε 9000-12000g για 30 min και χωρισθεί το υπερκείμενο από το ίζημα (που αποτελείται από θραύσματα κυτταρικής μεμβράνης, πυρήνα και μιτοχόνδρια) και φυγοκεντρηθεί σε 105000 g για 1hr, λαμβάνεται ίζημα που αποτελείται από τα μικροσώματα (τα οποία φυσικά είναι σχηματισμοί που εμφανίστηκαν κατά το πείραμα και δεν προϋπήρχαν έτσι στο κύτταρο).

Τα μικροσώματα περιέχουν τα ένζυμα βιομετατροπής φαρμάκων που υπάρχουν στο ενδοπλασμικό δίκτυο και που γι' αυτό ονομάζονται *μικροσωμικά ένζυμα*. Τα ένζυμα αυτά δεν διαλυτοποιούνται εύκολα, πράγμα που σημαίνει ότι είναι πολύ ισχυρά συνδεδεμένα με το τοίχωμα του ενδοπλασμικού δικτύου. Μερική διαλυτοποίηση έχει επιτευχθεί με τη χρήση δηλητηρίου φιδιών.

Το υπερκείμενο των μικροσωμάτων υγρό, μετά την φυγοκέντρωση σε 105000 g. αποτελεί το ονομαζόμενο "*διαλυτό κλάσμα*", που περιέχει υδατοδιαλυτούς παράγοντες απαραίτητους για τη δράση των μικροσωμικών ενζύμων.

Τα μικροσωμικά ένζυμα μπορούν να διατηρηθούν χωρίς να χάσουν την ισχύ τους μόνο κάτω από ισχυρή κατάψυξη (~ -80°C).

Επαγωγή των μικροσωμικών ενζύμων.- Διέγερση του μεταβολισμού των φαρμάκων

Αρκετά φάρμακα προκαλούν αύξηση της μεταβολικής ικανότητας των μικροσωμάτων (επαγωγή). Σημαντικότερες κατηγορίες των φαρμάκων αυτών (: μικροσωμικοί επαγωγείς) είναι: μακράς δράσης βαρβιτουρικά (φαινοβαρβιτάλη), καρκινογόνοι πολυκυκλικοί αρωματικοί υδρογονάνθρακες (3,4-βενζοπυρένιο), στεροειδή (σπειρονολακτόνη, 16α-κυανο-πρεγνενολόνη) και χλωριωμένα παράγωγα εντομοκτόνα (DDT). Η αύξηση της δράσης του ενδοπλασμικού δικτύου (e.r.) παρουσιάζει διαφορές που εξαρτώνται από το φάρμακο που τις προκαλεί.

Η διέγερση του μηχανισμού για τον μεταβολισμό ξενοβιοτικών με φάρμακα έχει μελετηθεί πολύ, λόγω της άμεσης σύνδεσης του φαινομένου με τις αλληλεπιδράσεις, τον εθισμό (αντοχή) σε φάρμακα και την καρκινογένεση.

Η ενεργοποίηση αυτή παρατηρείται σε πολλά είδη (άνθρωπο, επίμου, μυ, λαγό, ινδικό χοιρίδιο κλπ.) και σε διάφορους ιστούς (ήπαρ, νεφρούς, πνεύμονα, δέρμα).

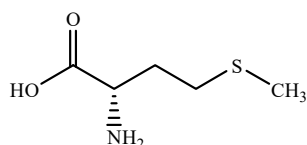
Η «δραστηριοποίηση» των μικροσωμικών ενζύμων με ξενοβιοτικά, π.χ. φαινοβαρβιτάλη, γίνεται μόνο μετά από χορήγηση αυτών στον ζώντα οργανισμό και όχι *in*

in vitro σε μικροσωμικό παρασκεύασμα. Οι ενώσεις που διεγείρουν το μηχανισμό μεταβολισμού των φαρμάκων αυξάνουν εκλεκτικά το ποσό των μικροσωμικών ενζύμων. Αυτό εκδηλώνεται με αύξηση παραγόντων που συμμετέχουν στη λειτουργία (οξειδωση φαρμάκων) αυτών, π.χ. του κυτοχρώματος P450 και της NADPH -εξαρτώμενης κυτοχρωμικής P450 αναγωγάσης, καθώς και του συνολικού ποσού πρωτεΐνης του μικροσωμικού κλάσματος. Κατά τη διέγερση αυτή παρατηρείται:

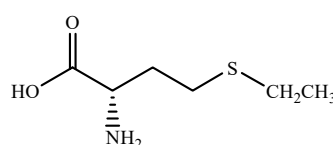
- Αύξηση του βάρους του ήπατος
- Γενικά αύξηση του λείου ενδοπλασμικού δικτύου (SER)
- Αύξηση της πρωτεΐνης και των φωσφολιπιδίων του SER (συνέπεια της αύξησης των λιποπρωτεϊνικής φάσης μεμβρανών).
- Γενικά το ποσό του mRNA επίσης αυξάνει.
- Μετά την διέγερση του , δεν εμφανίζονται αλλαγές στην κινητική της αντίδρασης με το υπόστρωμα (χημική συγγένεια με τα μεταβολιζόμενα φάρμακα).

Η δράση των επαγωγέων εμποδίζεται από το αμινοξύ αιθειονίνη (αναστολέας της πρωτεϊνικής βιοσύνθεσης). Τη δράση αυτή της αιθειονίνης ανταγωνίζεται η μεθειονίνη κατά αντιστρεπτό τρόπο.

Το αντιβιοτικό πουρομυκίνη, που διακόπτει την πρωτεϊνική σύνθεση με παρεμπόδιση αυτής στο ριβοσωμικό επίπεδο (μετάφραση), επίσης εξουδετερώνει τη δράση των επαγωγέων του ενζυμικού συστήματος μεταβολισμού φαρμάκων. Το ίδιο συμβαίνει και με το αντιβιοτικό ακτινομυκίνη-D που παρεμποδίζει την πρωτεϊνική σύνθεση σε ακόμα νωρίτερο στάδιο, στο επίπεδο της DNA-εξαρτημένης RNA πολυμεράσης, προκαλώντας καταστολή της παραγωγής mRNA.



Μεθειονίνη

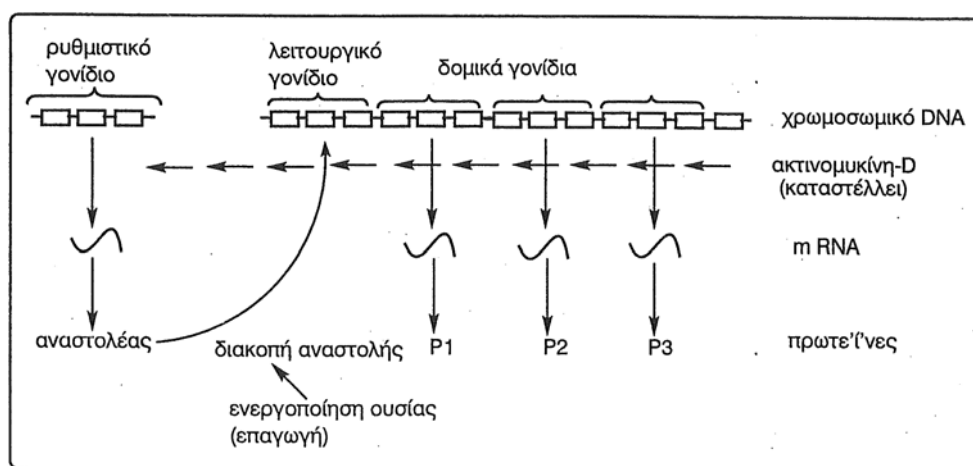


Αιθειονίνη

Της αύξησης του P450 προηγείται αύξηση στη συνθετάση του δ-αμινολεβουλινικού οξέος (ένζυμο καθοριστικό της βιοσύνθεσης της αίμης). Η συγκέντρωση του ενζύμου αυτού, και συνεπώς η σύνθεση της αίμης, καθορίζεται με μηχανισμό παλίνδρομης αλληλορύθμισης (feed back) από τη συγκέντρωση ελεύθερης αίμης.

Κατά τη διέγερση του μικροσωμικού ενζυμικού συστήματος έχει δειχθεί (με τη χρήση ^3H -Leu, ^{14}C -Gua-L-Arg) ότι έχουμε αυξημένη πρωτεϊνική σύνθεση (σχηματισμός των σχετικών ενζύμων), Για να εμφανιστεί το φαινόμενο χρειάζεται λίγος χρόνος (~ 90 min, πράγμα που προφανώς δηλώνει τον απαιτούμενο χρόνο για πρωτεϊνική σύνθεση). Όταν η

αγωγή με τον επαγωγέα σταματήσει εμφανίζεται βαθμιαία επαναφορά της επαχθείσας σύνθεσης και ενζυμικής δραστηριότητας, της ενζυμικής πρωτεΐνης και των συνενζύμων στα φυσιολογικά επίπεδα. Η οπισθοδρόμηση αυτή πάντως ανακόπτεται με τη χορήγηση ακτινομυκίνης - D αμέσως μετά την παύση παροχής του επαγωγέα. Αυτό φυσικά εξηγείται από το γεγονός ότι το αντιβιοτικό αυτό, αφού γενικά διακόπτει την μεταγραφή (σχηματισμό mRNA), θα εμποδίζει ταυτόχρονα και τη σύνθεση του αναστολέα λειτουργικού γονιδίου:



Πιθανός μηχανισμός επαγωγής μικροσωμικών ενζύμων

Ο μηχανισμός επαγωγής των ενζύμων που μεταβολίζουν τα φάρμακα πιθανότατα περιλαμβάνει επαγωγή ενός ή περισσότερων γενετικών μηχανισμών δια της εξουδετέρωσης της αναστολής λειτουργικού γονιδίου.

Φυσιολογικά η από δομικά γονίδια παραγωγή του mRNA του υπεύθυνου για τη σύνθεση πρωτεϊνών του ενζυμικού συστήματος για τον μεταβολισμό των φαρμάκων ρυθμίζεται από τον αναστολέα επί του λειτουργικού τους γονιδίου. Για τη σύνθεση του αναστολέα αυτού υπάρχει υπεύθυνο mRNA, του οποίου η σύνθεση ρυθμίζεται από ρυθμιστικό γονίδιο.

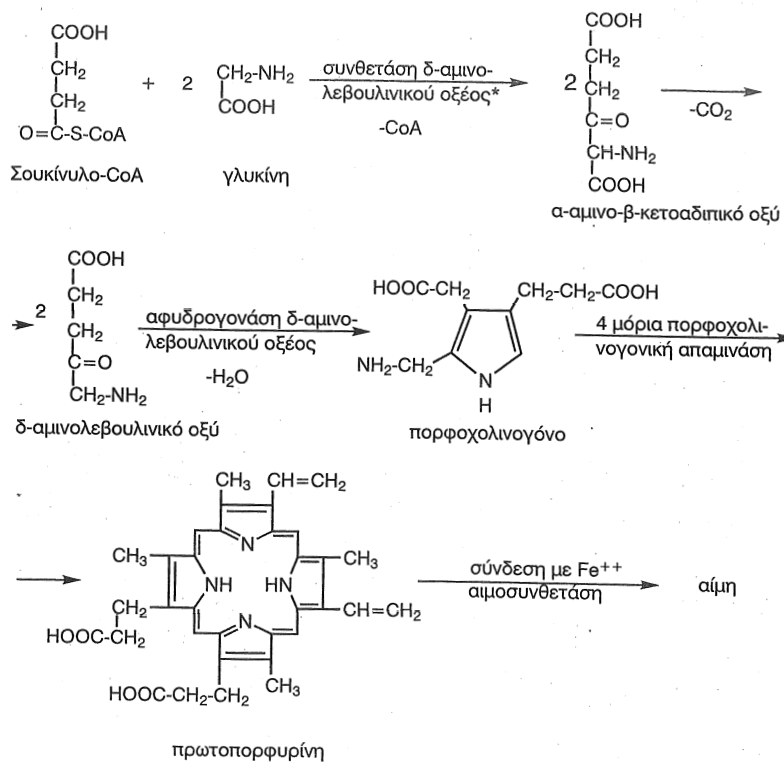
Ο επαγωγέας αλληλεπιδρά με τον αναστολέα, προκαλώντας την άρση της αναστολής του λειτουργικού γονιδίου, με αποτέλεσμα διέγερση της σύνθεσης mRNA των δομικών γονιδίων και επαγωγή του ενζυμικού συστήματος. Σύγχρονη παροχή ακτινομυκίνης D, που αναστέλλει τη σύνθεση mRNA, θα είχε ως αποτέλεσμα παρεμπόδιση της ενζυμικής επαγωγής που ακολουθεί την εξουδετέρωση της αναστολής. Θα εμπόδιζε επίσης την οπισθοδρόμηση της ενεργοποίησης, η οποία συμβαίνει με τη διακοπή της αγωγής με τον επαγωγέα, δια της αναστολής της σύνθεσης mRNA του αναστολέα.

Φύση των επαγωγέων: Όπως αναφέρθηκε στην αρχή του κεφαλαίου αυτού, υπάρχει μεγάλη ποικιλία ξενοβιοτικών (φαρμάκων) που διεγείρουν το μικροσωμικό ενζυμικό σύστημα. Γενικά τέτοιες ενώσεις έχουν ισχυρά λιπόφιλο χαρακτήρα και μεταβολίζονται

βραδέως. Αρκετά υδατόφιλες ενώσεις όπως το βαρβιτουρικό οξύ και η αιθινάμη δε διεγείρουν το σύστημα, ενώ λιποδιαλυτά μεν βαρβιτουρικά, αλλά με βραχεία δράση επίσης δεν έχουν ισχυρή επαγωγική δράση παρά μόνο αν δοθούν σε επανειλημμένες δόσεις.

Η επαγωγική δράση είναι ανεξάρτητη από άλλη φαρμακολογική ενέργεια.

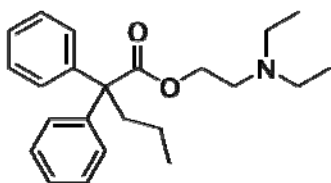
Αρκετές ενώσεις, π.χ. εξαχλωροβενζόλιο, γκριζεολφουλβίνη, πολλές φορές προκαλούν συμπτώματα οξείας πορφυρινουρίας (φωτοευαισθησία δέρματος, δερματίτιδα και αύξηση αποβολής πορφυρινών, πορφοχολινογόνου και δ-αμινολεβουλινικού οξέος με τα ούρα). Αυτό οφείλεται σε μη ειδική επαγωγή από τα φάρμακα (ξένες ενώσεις) του μιτοχονδριακού ενζύμου *δ-αμινολεβουλινική συνθετάση*, το πρώτο ένζυμο στη βιοσύνθεση πορφυρινών. Άτομα με συγγενή πορφυρινουρία είναι ειδικά ευαίσθητα και σε μικρές δόσεις των επαγωγέων.



Αναστολείς (παρεμποδιστές) μεταβολισμού φαρμάκων

Είναι γνωστό ότι σημαντικός αριθμός ξενοβιοτικών παρεμποδίζουν τον μικροσωμικό (και μη) μεταβολισμό των φαρμάκων, με συνέπεια την αύξηση της διάρκειας δράσης των φαρμάκων αυτών. Αυτοί οι αναστολείς περιλαμβάνουν: ιπρονιαζίδιο, μιπραμίνη, γλουταιθιμίδη, κυκλοεξιμίδιο, χλωροκυκλιζίνη, DPEA, Lilly 18947, MPDC και SKF 525A ή προαδιφάνη (διφαινυλοπροπυλοξικός β-δισουλφιδιοσουλφοναμίδιο) που είναι η περισσότερο

μελετημένη από όλες αυτές τις ενώσεις. Η δράση της ένωσης αυτής ανακαλύφθηκε σε συνηθισμένη μελέτη για την φαρμακολογική της ενέργεια. Βρέθηκε ότι μόνη της δεν έχει καμία αξιόλογη δράση, αλλά παρεχόμενη πριν από εξοβαρβιτάλη επέφερε δραματική αύξηση της διάρκειας του προκαλούμενου ύπνου με σύγχρονη αύξηση της ημιπεριόδου ζωής του βαρβιτουρικού, ενώ η ευαισθησία του εγκεφάλου στο βαρβιτουρικό δεν αύξαινε (αφύπνιση συνέβαινε κατά την εμφάνιση της αυτής συγκέντρωσης βαρβιτουρικού στο αίμα με ή χωρίς τη χορήγηση της SKF 525A) ούτε τα πειραματόζωα κοιμόνταν ξανά όταν, κατά την στιγμή της αφύπνισης μετά από χορήγηση εξοβαρβιτάλης, δοθεί SKF-525A.

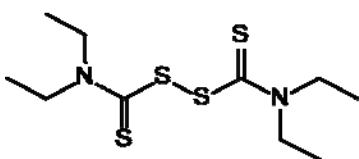


SKF-525-A (προαδιφαίνη)

Ο μικροσωμικός αυτός αναστολέας επιδρά στο μεταβολισμό πάρα πολλών φαρμάκων κατά τον ίδιο τρόπο που δρα στην εξοβαρβιτάλη, π.χ. διάρκεια δράσης και βιολογική ημιπερίοδος ζωής άλλων φαρμάκων.

Η SKF 525A δεν καταστέλλει μόνο τη δράση των μικροσωμικών ενζύμων, αλλά προκαλεί και επαγωγή αυτών. Έτσι παρατεταμένη χορήγηση SKF 525A επάγει τα μικροσωμικά ένζυμα προκαλώντας σύνθεση νέων ενζύμων,

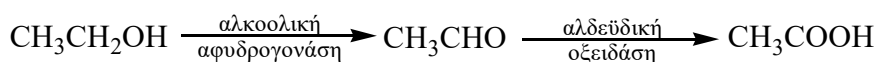
Η *δισουλφιράμη* είναι ένας άλλος ισχυρός αναστολέας ενζύμων υπεύθυνων για τον μεταβολισμό ξενοβιοτικών. Αυτή η ίδια η ένωση δεν έχει καμμία δική της φαρμακολογική δράση, αλλά δρα κυρίως μέσω της αναστολής της αφυδρογονάσης της ακεταλδεΐδης.



Δισουλφιράμη

Η ακεταλδεΐδη σχηματίζεται από τη δράση της αλκοολικής αφυδρογονάσης στην αλκοόλη. Αποτέλεσμα αυτού είναι να συγκεντρώνεται μεγάλη ποσότητα CH_3CHO στο αίμα με τοξικά από αυτή φαινόμενα: ναυτία, ίλιγγοι, έμετος, πτώση πίεσης κλπ. (Γι' αυτό κάποιος που παίρνει δισουλφιράμη αποφεύγει τη λήψη αλκοολούχων ποτών). Το φάρμακο χρησιμοποιήθηκε κατά του αλκοολισμού, επειδή όμως μερικές φορές η κατάσταση μπορεί να γίνει επικίνδυνη για την υγεία και τη ζωή του αλκοολικού, η χρήση του φαρμάκου πρέπει να γίνεται με την παρακολούθηση ειδικού σε ίδρυμα.

Μεταβολισμός της αιθανόλης στον οργανισμό:



Κατά το μεταβολισμό της αιθανόλης υπό κανονικές συνθήκες, με τη δράση της αλκοολικής αφυδρογονάσης παράγεται ακεταλδεϋδη, που γρήγορα οξειδώνεται με τη δράση της αλδεϋδικής αφυδρογονάσης σε οξικό οξύ, που παραπέρα λαμβάνει μέρος στο φυσιολογικό μεταβολισμό. Έτσι η ακεταλδεϋδη δεν αθροίζεται στον οργανισμό, αντίθετα από την αιθανόλη που βραδέως μόνο οξειδώνεται σε ακεταλδεϋδη διότι η αλκοολική αφυδρογονάση εύκολα κορέννεται. Αν, ενώ υπάρχουν μικρές ποσότητες ακεταλδεϋδης στο αίμα, δοθεί δισουλφιράμη έστω και 24 ώρες προ τη λήψης της αλκοόλης, εμποδίζει την παραπέρα οξείδωσή της, με συνέπεια αύξηση της ακεταλδεϋδης σημαντικά στο αίμα και εμφάνιση των αναφερθέντων συμπτωμάτων.

Η δισουλφιράμη, δια μέσου του ανηγμένου μεταβολίτη της που δρα ως ένωση που δεσμεύει Cu^{++} (σχηματίζει χηλικό σύμπλοκο), αναστέλλει την ντοπαμινο-β-υδροξυλάση που είναι υπεύθυνη για την μετατροπή ντοπαμίνης σε νοραδρεναλίνη. Γι' αυτό το λόγο εμφανίζεται πολύ μεγάλη πτώση της αρτηριακής πίεσεως.

Σύντομη αναφορά επίσης πρέπει να γίνει εδώ για τους *αναστολείς της οξειδάσης της ξανθίνης*, π.χ. την *αλλοπουρινόλη*. Λόγω της αναστολής αυτής επιβραδύνεται ο μεταβολισμός της μερκαπτοπουρίνης (που χρησιμοποιείται στη θεραπευτική αγωγή του καρκίνου) σε 6-θειουρικό οξύ. Το φαινόμενο αυτό φυσικά οδηγεί στην επιθυμητή αύξηση της διάρκειας δράσης του φαρμάκου, αλλά ταυτόχρονα αυξάνει και την τοξικότητα αυτού. Παραπέρα όμως η σημαντικότερη εφαρμογή της αλλοπουρινόλης είναι η λόγω της ανασταλτικής δράσης της στην οξειδάση της ξανθίνης η οποία καταλύει τη μετατροπή της ξανθίνης σε ουρικό οξύ, έτσι σημειώνεται ελάττωση του ουρικού οξέος, αιτίου της ουρικής αρθρίτιδας. Η αλλόπουρινόλη είναι δυνατό να παρουσιάσει και επί των μικροσωμικών ενζύμων ανασταλτική δράση.

Ενώ ο αριθμός των φαρμάκων που είναι επαγωγείς των μικροσωμικών ενζύμων είναι πολύ μεγάλος, όπως έχει ήδη αναφερθεί, λίγα μόνο φάρμακα, όταν δοθούν επί μακρό, σε χρόνια βάση, προκαλούν αναστολή στο μεταβολισμό των φαρμάκων. Τα πιο γνωστά από αυτά είναι: μεθυλοφαινυδάτη, οξυφαινυλοβουταζόνη, μεθανδροστενολόνη, φαινιραμιδόνη, νορτριπτυλίνη, αλλοπουρινόλη και δισουλφιράμη.

Σημασία και συνέπειες της επαγωγής και αναστολής των μικροσωμικών ενζύμων

Εφ' όσον έχει επιτευχθεί αναστολή των μικροσωμικών ενζύμων με έναν από τους αναστολείς, η δράση άλλου φαρμάκου που δίνεται κατά τη διάρκεια της αναστολής θα είναι

ισχυρότερη και μακρότερη, ενώ ταυτόχρονα η τοξικότητά του αυξάνεται. Η θεραπευτική δόση του στην περίπτωση του συνδυασμού σε θεραπευτική αγωγή με μικροσωμικό επαγωγέα, π.χ. φαινοβαρβιτάλη, διάφορων άλλων φαρμάκων, των οποίων κύριος τρόπος εξουδετέρωσης της δράσης στον οργανισμό είναι η μικροσωμική βιομετατροπή, π.χ. εξοβαρβιτάλη, δισυδροξικουμαρίνη, πεθιδίνη, διφαινυδραμίνη, κλπ., θα πρέπει να μεταβάλλεται (αυξάνεται) με την πάροδο του χρόνου.

Φάρμακα των οποίων η φαρμακολογική δράση ή η τοξικότητα οφείλεται σε μεταβολίτη είναι φυσικό να επηρεάζεται (και στη φαρμακολογική δράση και στην τοξικότητα) τρομερά από τυχόν ταυτόχρονη χρήση επαγωγέων. Η ικανότητα ορισμένων φαρμάκων να διεγείρουν και άλλων να καταστέλλουν την ικανότητα του οργανισμού για βιομετατροπή των φαρμάκων επιβάλλει εξαιρετικά μεγάλη προσοχή σε μικτή πολλαπλή φαρμακευτική θεραπεία κάθε είδους. Πολλά σκευάσματα περιέχουν περισσότερα του ενός φάρμακα, και το ένα από αυτά επηρεάζει το μεταβολισμό του άλλου.

Ακόμη, μικροσωμικοί επαγωγείς θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν με επιτυχία για θεραπευτική χρήση που βασίζεται στην ιδιότητά τους αυτή: Απαντώνται σε ανθρώπους γενετικές ανωμαλίες στο σχηματισμό γλυκουρονιδίων, που έχουν ως αποτέλεσμα να παρουσιάζεται ίκτερος με μεγάλες συγκεντρώσεις χολερυθρίνης στο αίμα (ασύζευκτη χολερυθριναιμία). Παροχή μικρών δόσεων φαινοβαρβιτάλης συντελεί στην αύξηση της χαμηλής συγκέντρωσης της γλυκουρονιδοτρανσφεράσης (μικροσωμικού ενζύμου), με αποτέλεσμα την ελάττωση των συγκεντρώσεων της ελεύθερης χολερυθρίνης και αποβολή της μετά από σύζευξη με γλυκουρονικό οξύ, και κατά συνέπεια εξαφάνιση των συμπτωμάτων.

Παράγοντες επηρεάζοντες το μεταβολισμό των φαρμάκων

Οι παράγοντες που επηρεάζουν το μεταβολισμό των φαρμάκων είναι πολλοί, κυρίως διακρίνονται σε ενδογενείς και εξωγενείς. Οι σπουδαιότεροι είναι:

- *Τρόπος χορήγησης*, μετά από λήψη από το στόμα γενικά περίπου το 50% της ένωσης καταστρέφεται από ένζυμα του εντερικού σωλήνα και του ήπατος με το πρώτο πέρασμα, «επίδραση πρώτης διάβασης», πράγμα που δε συμβαίνει με την παρεντερική χορήγηση.

- *Στερεοεκλεκτικότητα και φαινόμενο τοποϊσομέρειας* παίζουν μερικές φορές σημαντικό ρόλο.

- *Τροφή*: Η έλλειψη αλλά και το είδος της επηρεάζουν σημαντικά την ικανότητα του οργανισμού να βιομετατρέπει τα φάρμακα.

- *Φάρμακα, ορμόνες* επηρεάζουν πολύ την ικανότητα του οργανισμού για βιομετατροπή

των φαρμάκων (επαγωγείς -αναστολείς).

- *Αλκοόλη*: Η δράση της είναι πολλαπλή διότι α) ως επαγωγέας των μικροσωμικών ενζύμων, συντελεί στην αυξημένη ικανότητα του ήπατος να μεταβολίζει τα φάρμακα, β) δρα ηπατοτοξικά και βαθμιαία η παραπάνω ικανότητα ελαττώνεται, γ) επειδή μέρος της αιθανόλης οξειδώνεται από τα μικροσωμικά ένζυμα (το μεγαλύτερο οξειδώνεται από το σύστημα της αλκοολικής και της αλδεϋδικής αφυδρογονάσης του ήπατος) η ταυτόχρονη παρουσία της αλκοόλης παρεμβαίνει στον κανονικό μεταβολισμό των φαρμάκων όχι όμως σε πολύ μεγάλο βαθμό (ανταγωνισμός για το ένζυμο) και δ) η ταυτόχρονη λήψη με ορισμένες δευτεροταγείς αμίνες συντελεί στην εμφάνιση μη αναμενόμενων κυκλικών μεταβολιτών μετά από ανέλπιστες βιοσυνθετικές διεργασίες στις οποίες συμμετέχει η ενδιάμεσα σχηματιζόμενη ακεταλδεϋδη στη μεταβολική διεργασία της αλκοόλης.

- *Stress*, είναι ένα άλλος παράγοντας που επηρεάζει τεράστια την απόκριση του οργανισμού στα φάρμακα, τούτο δε οφείλεται σε μεγάλο βαθμό στην αλλαγμένη ικανότητα του ήπατος να βιομετατρέπει τα ξενοβιοτικά.

- *Νόσοι*, επηρεάζουν την απόκριση του οργανισμού στα φάρμακα. Εξ αυτών, ανεπάρκεια ηπατική, νεφρική καθώς και δυσλειτουργίες ενδοκρινικές μπορεί να έχουν πολύ σημαντικές συνέπειες στο μεταβολισμό και την απομάκρυνση των φαρμάκων από τον οργανισμό. Σε περιπτώσεις νεφρικής ανεπάρκειας χρειάζεται προσοχή στη χορήγηση φαρμάκων που έχουν μεγάλη ημιπερίοδο ζωής, μεταβολίζονται λίγο και κυρίως ο οργανισμός απαλλάσσεται από αυτά από την οδό των νεφρών με τα ούρα (π.χ. ακετυλοσαλικυλικό οξύ). Πρέπει να προτιμούνται φάρμακα που μεταβολίζονται πολύ από το ήπαρ σε νεφρική ανεπάρκεια π.χ. η πιντολόλη που μεταβολίζεται πολύ λιγότερο (50%) από την προπρανολόλη (96%) πρέπει να αποφεύγεται ως β-αναστολέας και να προτιμάται η προπρανολόλη. Σε περίπτωση ηπατικής βλάβης εφαρμόζεται το αντίθετο, διότι η βλάβη πολλές φορές αυτή εμποδίζει το μεταβολισμό των φαρμάκων. Τέλος ανωμαλίες στην κανονική λειτουργία του ενδοκρινικού (σύστημα που παίζει πρωταρχικό ρόλο στην προσαρμογή) έχει σημαντική επίδραση, άμεση και έμμεση στο μεταβολισμό των φαρμάκων και στην καθ' όλα αντιμετώπισή τους από τον οργανισμό.

- *Ηλικία*: Τα περισσότερα από τα ένζυμα που απαιτούνται για το μεταβολισμό των φαρμάκων είναι ήδη πλήρως ανεπτυγμένα από την εμβρυϊκή ηλικία (μετά την 7η περίπου εβδομάδα της κύησης) με εξαίρεση τη διαδικασία του σχηματισμού γλυκουρονιδίων που ωριμάζει μετά τον τοκετό. Το έμβρυο λοιπόν πιθανό να είναι εκτεθειμένο στη βλαπτική δράση πιθανών τοξικών μεταβολιτών φαρμάκων. Κατά την προχωρημένη ηλικία η ικανότητα μεταβολισμού των φαρμάκων βαθμιαία ελαττώνεται. Τούτο, συνδυαζόμενο και με την μειωμένη νεφρική λειτουργία, συντελεί σε πιθανή ανώμαλη απόκριση του ηλικιωμένου

οργανισμού σε πολλά φάρμακα. Το σύστημα των ΜΑΟ του εγκεφάλου στους ηλικιωμένους λειτουργεί αποτελεσματικότερα.

- *Φύλο*, υπάρχουν συνήθως, όχι όμως πάντα, διαφορές φύλου στην απόκριση του οργανισμού στα φάρμακα κυρίως λόγω αυξημένης μεταβολικής ικανότητας του άρρενα, όμως διαφορές μεταξύ των δύο φύλων για μεταβολισμό των φαρμάκων στον άνθρωπο δεν είναι καλά εκφρασμένες όπως σε άλλα είδη.

- *Φυλή*, είναι γνωστό ότι υπάρχουν διαφορές από φυλή σε φυλή εντός του αυτού είδους στην ικανότητα για μεταβολισμό των φαρμάκων.

Δεν υπάρχει σήμερα αμφιβολία ότι οι παρατηρούμενες συχνά διαφορές στη δράση των φαρμάκων στους ανθρώπους οφείλονται σε συνδυασμούς των παραπάνω παραγόντων.

IV. ΠΡΟΦΑΡΜΑΚΑ

Αρκετές φορές συμβαίνει ενώσεις που θεωρήθηκαν ως φάρμακα να είναι στην πραγματικότητα «προφάρμακα», που μετά την χορήγησή τους μετατρέπονται στον οργανισμό στο δραστικό μέσο, το φάρμακο.

Παρακάτω αναφέρονται μερικά από τα παλαιότερα φάρμακα που στην πραγματικότητα ήταν προφάρμακα.

-Οι καθαρτικοί γλυκοζίτες παράγωγα της ανθρακινόνης, οι οποίοι χρησιμοποιούνται από αιώνες, με την ακατέργαστη μορφή τους (cascara, senna) ως φάρμακα, αποδείχτηκε ότι είναι προφάρμακα, ενώ τα άγλυκά τους (εμοδίνες), είναι τα δραστικά συστατικά, τα φάρμακα.

-Το κικέλαιο (καστορέλαιο, από το *Ricinus communis*, Euphorbiaceae), γνωστό καθαρτικό, δρα στο έντερο, αφού υδρολυθεί, δια μέσου του ελευθερούμενου ρικινολεϊκού οξέος.

-Το κιτρικό νάτριο ($\text{NaOOC-CH(OH)CH(OH)-COONa}$), επί οξέωσης, που χρησιμεύει για την αλκαλοποίηση των ούρων, ή και γενικότερα για αύξηση της αλκαλικής παρακαταθήκης του οργανισμού, μετά από την «καύση» του στον οργανισμό δίνει όξινο ανθρακικό νάτριο που ανεβάζει το pH.

-Η χλωράλη (CCl_3CHO) ανάγεται στον οργανισμό σε τριχλωροαιθανόλη, που είναι και το πραγματικό υπνωτικό.

- Το ακετανιλίδιο και η φαινακετίνη δρουν ως ήπια αναλγητικά-αντιπυρετικά μόνον αφού μεταβολιστούν σε p-ακεταμινοφαινόλη που άλλωστε τώρα τα έχει αντικαταστήσει ως αναλγητικό - αντιπυρετικό.

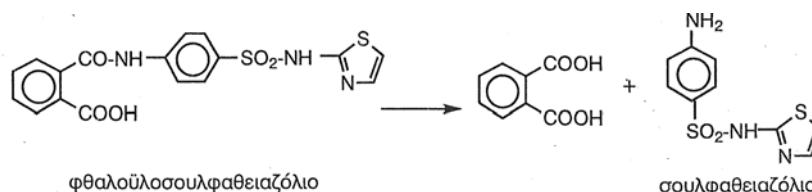
-Η κωδεΐνη ασκεί αναλγητική δράση αφού υποστεί O-απομεθυλίωση προς μορφίνη.

- Η ερυθρά προντοζίλη (prontosil rubrum), το πρώτο αντιβακτηριακό σουλφοναμίδιο, θεωρήθηκε ότι είναι το πραγματικό φάρμακο όταν εισήχθη στη θεραπευτική (1935). Την ίδια όμως χρονιά αποδείχτηκε ότι το ίδιο είναι αδρανές και έτσι το πραγματικό φάρμακο ήταν το p-σουλφανιλαμίδιο, που σχηματίζεται στον οργανισμό μετά από αναγωγή του προφαρμάκου, (μεγάλο μέρος της αναγωγής της προντοζιλής γίνεται με τη δράση των οργανισμών της εντερικής χλωρίδας). *In vitro* το προφάρμακο είναι αδρανές ή δραστικό μόνο σε πολύ μεγαλύτερες συγκεντρώσεις από αυτή που δρα το σουλφανιλαμίδιο. Βαθμιαία το φάρμακο αντικατέστησε το προφάρμακο, διότι δρα ταχύτερα και αμεσότερα.

Εφαρμογές: Η χρήση των προφαρμάκων βρίσκει αρκετές εφαρμογές για να μετατρέψουμε σε αδρανές προφάρμακο ένα φάρμακο, για να φτιάξουμε ένα απόθεμα από το

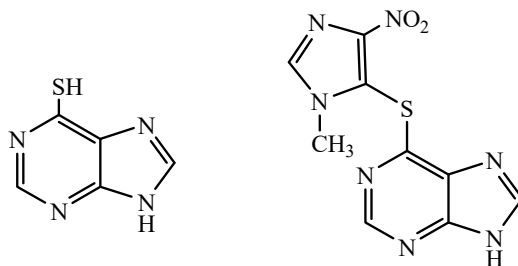
οποίο βαθμιαία ελευθερώνεται το πραγματικό φάρμακο. Το τέχνασμα αυτό είναι αναγκαίο όταν το πραγματικό φάρμακο μεταβολίζεται ή απεκκρίνεται πολύ γρήγορα και έτσι δημιουργεί πρόβλημα στη θεραπευτική.

-Το φθαλοϋλοσουλφαθειαζόλιο, χρήσιμο μέσο κατά της βακτηριακής δυσεντερίας, διαφέρει από το σουλφαθειαζόλιο στο ότι δεν απορροφάται από το λεπτό έντερο και έτσι φτάνει σε μεγάλες συγκεντρώσεις στο παχύ. Και παρόλο που δεν έχει δράση *in vitro* κατά των βακτηρίων, εντούτοις γίνεται αποτελεσματικό αντιβακτηριακό μέσο μετά την υδρόλυσή του από τους μη παθογόνους μικροοργανισμούς της εντερικής χλωρίδας.



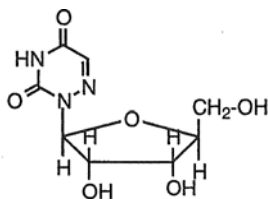
Το φθαλοϋλοσουλφαθειαζόλιο υδρολύμενο δίνει σουλφαθειαζόλιο, δραστικό κατά πολλών βακτηρίων.

- Η 6-μερκαπτοπουρίνη, «αντιμεταβολίτης» της αδενίνης στη σύνθεση των νουκλεϊκών οξέων, μπορεί να καταστείλει την κυτταρική διαίρεση. Χρησιμοποιείται ως μέσο κατά της λευχαιμίας. Επίσης είναι ισχυρός αναστολέας ανοσοβιολογικών αποκρίσεων και γι' αυτό είναι χρήσιμη για τη διατήρηση μοσχευμάτων δότη στον δέκτη. Η μερκαπτοπουρίνη όμως αποβάλλεται πολύ γρήγορα ώστε να χρησιμοποιηθεί με επιτυχία για τις παραπάνω ιδιότητές της. Γι' αυτό αναζητήθηκαν βραδύτερα αποβαλλόμενα παράγωγα. Το καλύτερο απ' όσα ερευνήθηκαν είναι η αζαθειοπρίνη [imuran, 6-(1-μεθυλο-4-νιτρο-5-ιμιδαζολυλο)-μερκαπτοπουρίνη], η οποία βαθμιαία αποικοδομείται (όχι ενζυματικά) στο σώμα στην 6-μερκαπτοπουρίνη σαν να ήταν αποθηκευμένη μερκαπτοπουρίνη. Η αποικοδόμηση που περιγράφηκε παραπάνω οφείλεται στο γεγονός ότι λόγω της ισχυρής τάσης της ομάδας $-NO_2$ να έλκει ηλεκτρόνια ($-I$, $-R$ επίδραση) προσδίδεται, όπως ήταν επιθυμητό, αστάθεια, στο δεσμό C-S.

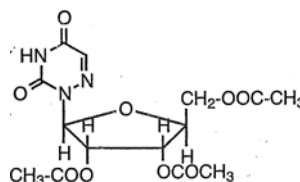


- Έξυπνος τρόπος «απόκρυψης» του φαρμάκου για να υπερπηδηθεί πρόβλημα μεταφοράς του φαρμάκου μέσα στον οργανισμό, είναι η χρήση του 2',3',5'- τριακετυλο παραγώγου της 6-αζαουριδίνης, που είναι λιπόφιλο, για την από το στόμα θεραπεία του

καρκίνου, ενώ το πραγματικό φάρμακο, η 6-αζαουριδίνη, παραμένει στο έντερο χωρίς να απορροφάται. Το τριακετυλοπαράγωγο απορροφάται καλά και κατόπιν απακετυλιώνεται για να μετατραπεί στη συνέχεια στην 5'-μονοφωσφορική αζαουριδίνη. Αυτή η τελευταία ένωση αναστέλλει ανταγωνιστικά το ένζυμο αποκαρβοξυλάση του οροτικού οξέος, και γι' αυτό ανακόπτει την σύνθεση πυριμιδινών.

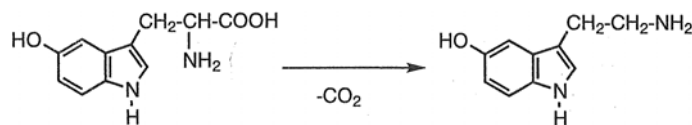


Αζαουριδίνη



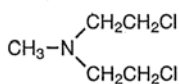
2',3',5'-Τριακετυλο-αζαουριδίνη

- Η 5-υδροξυτρυπτοφάνη, πρόδρομος της σεροτονίνης (5-HT), όπως τα περισσότερα αμινοξέα, περνά βιολογικές μεμβράνες, π.χ. τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό με το μηχανισμό της ενεργού μεταφοράς και μέσα στον εγκέφαλο αποκαρβοξυλιώνεται σε σεροτονίνη (5-HT). Η τελευταία αυτή ένωση δεν θα μπορούσε από μόνη να φτάσει στον εγκέφαλο. Το παραπάνω τέχνασμα χρησιμοποιείται εκτεταμένα για να εισαχθούν αμίνες (π.χ. ντοπαμίνη) στον εγκέφαλο.

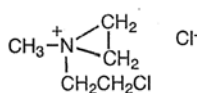


5-HT

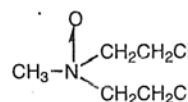
- Η μουστίνη είναι ένα από τα πρώτα και καλά φάρμακα κατά της λευχαιμίας και άλλων συγγενών τύπων καρκίνου. Η ένωση αυτή έχει το μειονέκτημα να είναι πολύ δραστική και μεγάλο μέρος της να μη δρα στον επιθυμητό στόχο καθώς και να μη κυκλοφορεί αρκετό χρόνο στον οργανισμό. Με την ελάττωση της βασικότητας του N ελαττώνεται και το ποσοστό και η ταχύτητα σχηματισμού του δραστικού ενδιάμεσου, αζιριδινίου.



Μουστίνη



Ιόν αζιριδινίου (δραστικό)



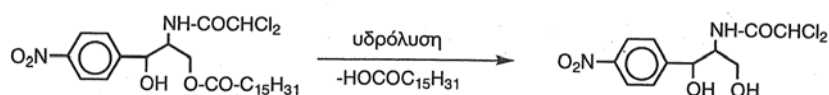
Νιτρομίνη

Το ελάττωμα αυτό παρακάμπτεται με το σχηματισμό του N-οξειδίου της μουστίνης. Με τη βραδεία αναγωγή του στον οργανισμό απελευθερώνεται βαθμιαία το πραγματικό φάρμακο. Το προφάρμακο αυτό είναι τελικά δραστικό τόσο από το στόμα, όσο και παρεντερικά.

Φυσικά, εκτός από τη σύνθεση προφαρμάκων, υπάρχουν και αρκετοί άλλοι τρόποι δημιουργίας «αποθηκευμένου» φαρμάκου, π.χ. δισκία εμφύτευσης, ελαιώδη ενέσιμα

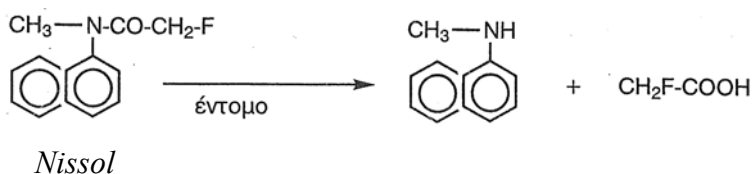
διαλύματα, ενέσιμα εναιωρήματα, που είναι όμως αντικείμενο άλλης φαρμακευτικής ειδικότητας.

- Για το σκοπό της απόκρυψης της δυσάρεστης γεύσης της χλωραμφαινικόλης, κυρίως σε παιδιατρικά σιρόπια χλωραμφαινικόλης, αυτή χρησιμοποιείται με τη μορφή του άγευστου παλμικού της εστέρα, ο οποίος μέσα στον οργανισμό υδρολύεται απελευθερώνοντας χλωραμφαινικόλη.



- Οι εντομοκτόνοι οργανοφωσφορικοί εστέρες έχουν σχεδιαστεί έτσι ώστε η εκλεκτικότητά τους να βασίζεται στο γεγονός ότι μέσα στο έντομο μεταβολίζονται σε πιο τοξικό προϊόν, ενώ το αντίθετο συμβαίνει μέσα στον οργανισμό των θηλαστικών, όπως έχει αναφερθεί το παράδειγμα του παραθείου-παραοζόν σε προηγούμενα κεφάλαια.-

- Το εντομοκτόνο νισόλη (nissol), N-μεθυλο-N-(1-ναφθυλο)-φθοροακεταμίδιο, θανατώνει τα έντομα διότι από το εντομοκτόνο ελευθερώνεται ταχύτατα φθοροξικό οξύ, που συμμετέχει σε «θανατηφόρο σύνθεση». Το nissol όμως είναι λίγο μόνο τοξικό για τα θηλαστικά αφού δεν το βιομετατρέπουν με τον ίδιο τρόπο των εντόμων.



Οποτεδήποτε βρίσκεται ότι δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ μέσης συγκέντρωσης ενός φαρμάκου στο πλάσμα και θεραπευτικού αποτελέσματος, πρέπει να υποπτευόμαστε ότι το «φάρμακο» είναι στην πραγματικότητα «προφάρμακο».

Η μελέτη της κινητικής ειδικά για τα προφάρμακα έδειξε ότι όταν η ταχύτητα αποβολής της πρόδρομης ουσίας είναι μικρότερη από αυτή του φαρμάκου, λαμβάνεται συγκέντρωση του φαρμάκου στο αίμα η οποία αποσβέννεται βραδύτερα από εκείνη που λαμβάνεται όταν δίνεται το ίδιο το φάρμακο (δηλαδή όχι ως προφάρμακο). Η ταχύτητα της μετατροπής του προφαρμάκου στο φάρμακο ρυθμίζει επίσης το παραπάνω αποτέλεσμα.

Μόνο όταν οι δύο παραπάνω τιμές (ταχύτητα απομάκρυνσης, ταχύτητα μεταβολισμού) ενός προφαρμάκου είναι ευνοϊκές, τότε έχει βρεθεί μια ουσία (προφάρμακο) ικανή να δώσει πιο ομοιόμορφη συγκέντρωση του φαρμάκου στο αίμα στο μεσοδιαστημάτων δόσεων και ικανή να επιμηκύνει το διάστημα μεταξύ των δόσεων, και τότε μόνο το προφάρμακο είναι επιτυχημένο.

V. ΧΗΜΙΚΟΣ ΔΕΣΜΟΣ ΚΑΙ ΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΔΡΑΣΗ

Στο κεφάλαιο αυτό θα μελετηθεί η φύση των διαφόρων χημικών δεσμών και θα γίνει ειδική αναφορά στις διάφορες μορφές ένωσης των μορίων με τον βιολογικό υποδοχέα, με σκοπό να διευκρινιστεί η εξειδίκευση της βιολογικά δραστικής ένωσης. Φυσικά, για να μελετηθεί η δράση των φαρμάκων σε μοριακό επίπεδο πρέπει να μελετηθεί ο τρόπος με τον οποίο ενώνονται με τους υποδοχείς τους, καθώς και η φύση των δεσμών αυτών, που δεν είναι άλλοι από τους συνήθεις χημικούς δεσμούς που μελετά η Γενική Χημεία.

Συχνά, κυρίως παλαιότερα, γινόταν σαφής διαχωρισμός φυσικών και χημικών ιδιοτήτων, ακόμα είχε προταθεί ότι στις φυσικές ιδιότητες μιας ένωσης βασιζόταν η απορρόφηση και η μεταφορά ενός φαρμάκου στον τόπο δράσης του. Εκεί, αφού αντιδρούσε χημικά (χημικές ιδιότητες) με τον κατάλληλο υποδοχέα, προκαλούσε την εμφάνιση της βιολογικής δράσης. Σήμερα τα παραπάνω δεν θεωρούνται απολύτως σωστά. Φυσικές και χημικές ιδιότητες είναι ιδιότητες της ύλης, εξεταζόμενες από διαφορετική σκοπιά, συνυφασμένες με τη χημική δομή του σώματος. Π.χ. ο βρασμός του νερού σε ορισμένη θερμοκρασία (σ.ζ.) δεν είναι μόνον απλή φυσική διεργασία, αλλά ταυτοχρόνως ένας «αποπολυμερισμός» που περιλαμβάνει τη διάσπαση δεσμών υδρογόνου.

Η ισχύς ενός δεσμού εξαρτάται από την απόσταση μεταξύ των συνδεδεμένων ατόμων, στην καλύτερη απόσταση σχηματίζεται ο ισχυρότερος δεσμός. Ο αυθόρμητος σχηματισμός δεσμού μεταξύ δύο ατόμων συμβαίνει με ελευθέρωση ελεύθερης ενέργειας, δηλαδή η ΔG παίρνει αρνητική τιμή. Η ποσότητα της ελεύθερης ενέργειας που ελευθερώνεται έτσι, και που μετατρέπεται σε άλλη μορφή ενέργειας, αυξάνεται καθώς αυξάνεται η ισχύς του δεσμού.

Γενικά στα φαρμακοδυναμικά φάρμακα, οι δεσμοί μεταξύ φαρμάκου-υποδοχέα είναι βραχύβιοι (ηλεκτροστατικοί, van der Waals), ενώ μερικές φορές απαιτείται μακράς διάρκειας δράση (ομοιοπολικοί δεσμοί), συνήθως στα χημειοθεραπευτικά φάρμακα.

Ο σχηματισμός ή η διάσπαση ενός δεσμού είναι υπόθεση που περιλαμβάνει μετατροπή της περιεχόμενης ενέργειας. Με βάση τα παραπάνω είναι δυνατό να βρεθεί πειραματικά η ισχύς ενός δεσμού ή ακόμα να υπολογιστεί θεωρητικά.

1. Ομοιοπολικός Δεσμός

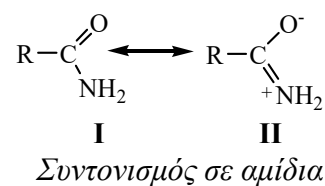
Ο δεσμός αυτός σχηματίζεται από ηλεκτρόνια που συνεισφέρονται από τα άτομα που ενώνονται μεταξύ τους, συνήθως C, H, N και O. Κατά κανόνα είναι πολύ ισχυρός δεσμός.

Είναι ο ισχυρότερος και μονιμότερος δεσμός που σχηματίζεται μεταξύ φαρμάκου και υποδοχέα. Η ισχύς του κυμαίνεται από 50-150 kcal/mol (C-C 59, C=C 100, C-O 70, C=O 150, C-N 49, C=N 94).

Οι περισσότεροι από τους ομοιοπολικούς δεσμούς μπορούν να διασπαστούν μόνο με θέρμανση ή και χρήση ισχυρών χημικών μέσων. Μερικοί διασπώνται με ηπιότερα μέσα, σε συνθήκες συμβιβάσιμες με τη ζωή. Ο ισχυρότερος δεσμός που μπορεί να διασπαστεί εύκολα (μη ενζυμικά) σε θερμοκρασία 20-40°C είναι ισχύος 10 kcal/mol. Πάντως, στο εσωτερικό περιβάλλον, πολλοί ομοιοπολικοί δεσμοί σχηματίζονται ή διασπώνται με τη βοήθεια ενζύμων.

Οι ομοιοπολικοί δεσμοί σε συζευγμένα συστήματα διπλών δεσμών δεν είναι εντοπισμένοι. Τα συστήματα αυτά είναι επίπεδα (π.χ. βενζόλιο, πυριδίνη, μεθυλοβουταδιένιο). Στο βενζόλιο, για παράδειγμα, έξι ηλεκτρόνια σθένους, ένα από κάθε άτομο άνθρακα, αλληλεπιδρούν σχηματίζοντας τη στιβάδα π-ηλεκτρονίων που καλύπτει πλήρως και τις δύο επιφάνειες του επιπέδου του δακτυλίου. Η κατάσταση αυτή σταθεροποιείται και διατηρείται λόγω συντονισμού.

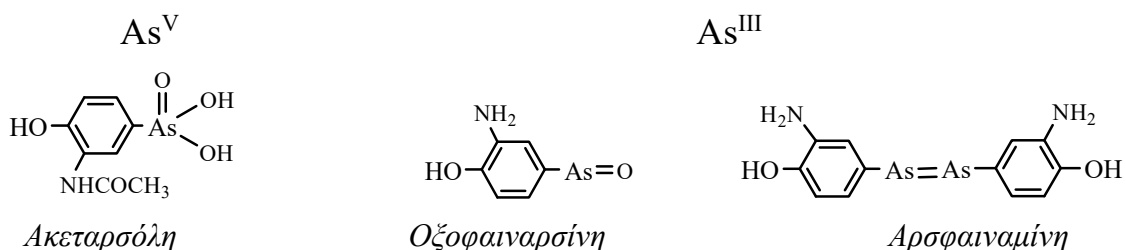
Συντονισμός όμως, μπορεί να υπάρχει χωρίς να υπάρχει σύζευξη, όπως π.χ. στα αμίδια, των οποίων η δομή βρίσκεται μεταξύ των δύο δομών, I και II. Ας σημειωθεί ότι η διαφορά στους δύο τύπους I και II δεν βρίσκεται σε διαφορετική θέση ατόμων, αλλά μόνο ηλεκτρονίων.



Ο επίπεδος χαρακτήρας της αμιδικής ομάδας, όπως και αυτός του βενζολίου έχει δειχθεί με χρήση ακτινών X.

Οι περισσότερες δράσεις των φαρμάκων είναι αντιστρεπτές αν το φάρμακο απομακρυνθεί από τον τόπο της δράσης του. Η αντιστρεπτότητα αυτή δείχνει ότι η δράση του φαρμάκου δεν οφείλεται στο σχηματισμό ομοιοπολικών (: μόνιμων) δεσμών. Πάντως, δεν πρέπει να θεωρηθεί ότι δυσκολία στο να εκπλυθεί (απομακρυνθεί) ένα φάρμακο από ιστό αναγκαστικά υποδηλώνει και σχηματισμό ομοιοπολικού δεσμού. Αυτό διότι το φάρμακο θα μπορούσε να έχει παγιδευτεί στις πτυχές ενός μακροπολυμερούς, δηλαδή να έχει σχηματιστεί είδος ένωσης έγκλεισης. Σχηματισμός ή διάσπαση ομοιοπολικών δεσμών παρατηρείται στις περιπτώσεις των προφαρμάκων-φαρμάκων και στο μεταβολισμό των φαρμάκων. Εδώ θα ασχοληθούμε με τον σχηματισμό ομοιοπολικών δεσμών μεταξύ φαρμάκου-υποδοχέα με τον οποίο το φαρμακομόριο αλληλεπιδρά για να παραχθεί η βιολογική απόκριση.

Αρσενικούχες ενώσεις: Από τις πολυάριθμες ενώσεις του αρσενικού, αυτές που επικράτησαν για πολύ καιρό στη θεραπευτική ήταν οι αρωματικές ενώσεις του, και από αυτές τρεις κύριες κατηγορίες με διαφορετικό σθένος στο As:



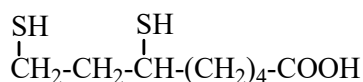
Αποδείχθηκε ότι τα παράγωγα του αρσενοξειδίου είναι τα δραστικά παράγωγα. Τα άλλα για να δράσουν πρέπει πρώτα να μετατραπούν σε αρσενοξείδιο.

Η δράση των αρσενικούχων οφείλεται στο σχηματισμό ομοιοπολικού δεσμού μεταξύ του As και σουλφυδρυλικών ομάδων αποφασιστικών για τη ζωή ενζύμων. Αυτό δείχνεται εύκολα από την ευκολία με την οποία αρσενικούχες ενώσεις αντιδρούν με σουλφυδρυλικές ομάδες κάτω από ήπιες συνθήκες, παρόμοιες με εκείνες που επικρατούν *in vivo*.

Την παραπάνω δράση των αρσενικούχων ανταγωνίζονται ενώσεις με σουλφυδρυλική ομάδα, π.χ. κυστεΐνη,θειογλυκολικό Na, εφ' όσον οι ενώσεις αυτές βρίσκονται σε μεγάλη περίσσεια. Αυτό πρέπει να γίνεται διότι μόνον η μεγάλη συγκέντρωση των HS-ενώσεων περιορίζει την διάσπαση (υδρόλυση) τους λόγω της εφαρμογής του νόμου δράσης μαζών. Έτσι το αδρανοποιημένο από το αρσενικό παράσιτο μπορεί να μη σκοτωθεί, και μπορεί να επαναδραστηριοποιηθεί, όταν κατεργαστεί με πολλά ισοδύναμα θειόλης.

Αν και τα αρσενικούχα μπορούν να ενωθούν με πολλά συστατικά των ιστών, εν τούτοις η δράση τους οφείλεται κυρίως στη συνένωση με -SH α) της αφυδρογονάσης του λιποϊκού οξέος, και β) της οξειδάσης α-κετο-οξέων, π.χ. πυροσταφυλική οξειδάση (συνένζυμό της είναι το λιποϊκό οξύ, 6,8-διμερκαπτο-οκτανοϊκό οξύ).

Πολλά παράσιτα είναι πιο ευαίσθητα από τα θηλαστικά διότι α) αρκετά ένζυμα π.χ. στα τρυπανοσώματα είναι πολύ πιο ευαίσθητα απ' όσο στα θηλαστικά, β) διότι ο αρωματικός δακτύλιος της αρσενικούχου ένωσης προσδίνει σ' αυτήν σημαντική εκλεκτικότητα, κυρίως όταν έχει p-OH και m-NH₂. Ας σημειωθεί επιπλέον ότι πολλά πρωτόζωα (π.χ. τρυπανοσώματα) δίνουν θετική τη νιτροπρωσσική αντίδραση (όπως και άλλες αντιδράσεις), χαρακτηριστική των θειούχων-θειολομάδας.



Λιποϊκό οξύ



Διμερκαπρόλη

Ο δεσμός As-S διασπάται σχετικά εύκολα γιατί το άτομο του As, αντίθετα από τα

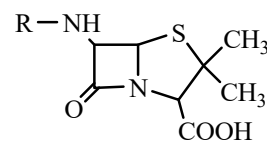
άτομα C, H, O έχει ένα κενό d τροχιακό, στο οποίο μπορεί να πάει ένα μονήρες ζεύγος ηλεκτρονίων από το S της κυστεΐνης. Αυτό φυσικά οδηγεί στο σχηματισμό ενός συμπλόκου, όπου το As έχει υψηλότερο σθένος, και έχει τρία άτομα S ενωμένα με αυτό. Ένα τέτοιο σύμπλοκο είναι ασταθές και καθέννας από τους τρεις δεσμούς As-S έχει περίπου ίδιες πιθανότητες να διασπαστεί. Έτσι η πιθανότητα να επιζήσει ο καινούργιος δεσμός είναι μια στις τρεις. Εάν τώρα υπάρχει περίσσεια κυστεΐνης κατ' αυτή τη διεργασία, εφ' όσον αφήνεται να συνεχιστεί, σύντομα θα υπάρχει πολύ λίγο αρσενικούχο φάρμακο ενωμένο με τον υποδοχέα (: νόμος δράσης μαζών).

Η δράση του λεβιζίτη $\text{Cl}_2\text{AsCH}=\text{CHCl}$, δραστηκότητας πολεμικού αερίου, δεν αναστρέφεται ούτε προλαμβάνεται με τη χρήση μονοθειολών. Τούτο όμως επιτυγχάνεται με τη χρήση διθειολών που έχουν τις σουλφυδρυλικές ομάδες κοντά τη μια στην άλλη. Έτσι ο ασυνήθιστα ισχυρός δεσμός As - S (λεβιζίτης -S- πυροσταφυλικής οξειδάσης) διασπάται από ένα ισχυρό αντίδοτο. Το μεγάλο πλεονέκτημα της ύπαρξης δύο μερκαπτο-ομάδων στο μόριο και μάλιστα στην κατάλληλη θέση για τον σχηματισμό (πενταμελούς) δακτυλίου, είναι ότι ο ένας δεσμός πάντα θα αντέχει ενώ ο άλλος παροδικά διασπάται λόγω της θερμικής κίνησης. Το καλύτερο από τις διθειόλες αντίδοτο είναι η 2,3-διμερκαπτο-1-προπανόλη (βρετανικός αντιλεβιζίτης, BAL, διμερκαπρόλη).

Τα αρσενικούχα είναι ενώσεις δραστικές κατά των πρωτόζωων (τρυπανόσωμα-ασθένεια ύπνου) και κατά σπειροχαιτών (*Treponema pallidum*-σύφιλη). Για καιρό πιστευόταν ότι δεν είχαν δράση εναντίον των βακτηρίων. Και τούτο διότι δεν είχαν δοκιμασθεί ενώσεις με διάφορο βαθμό οξειδωσης. Όταν αυτό έγινε, βρέθηκε ότι παράγωγα του αρσеноξειδίου είχαν ισχυρή βακτηριοστατική δράση. Οι οργανισμοί αυτοί μπορούν να μετατρέπουν μικρή μόνο ποσότητα αρσеноβενζολίου σε αρσеноξειδίο και καθόλου As^{V} -ούχων ενώσεων σε αντίστοιχες του As^{III} .

Σήμερα, στη θεραπεία της σίφυλης τα αρσενικούχα έχουν αντικατασταθεί από την πενικιλίνη. Στη σύγχρονη θεραπευτική, η χρήση αρσενικούχων περιορίζεται στη θεραπεία της τρυπανοσωμίας (ασθένειας ύπνου).

Πενικιλίνες: Ο κύριος στόχος των πενικιλινών είναι ένζυμο, η *πεπτιδογλυκανική τρανσπεπτιδάση*, που καταλύει την αντίδραση σχηματισμού εγκαρσίων γεφυρών στη μουρεΐνη (κύριο συστατικό του κυτταρικού τοιχώματος των βακτηρίων).



R=Ph-CH₂-CO- : Βενζυλοπενικιλίνη

Γενική δομή πενικιλίνης

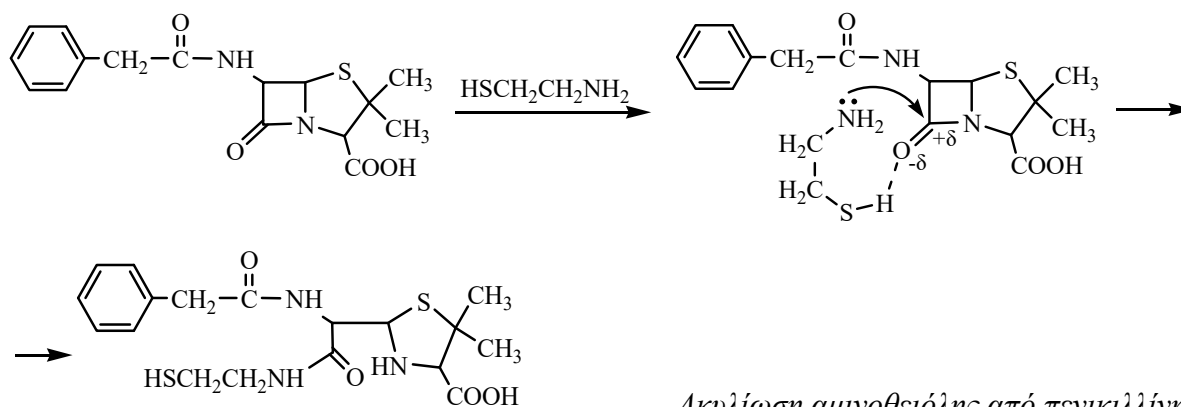
Στον τελικό αυτό πολυμερισμό, δύο κλώνοι πεπτιδογλυκάνης, -μονάδες μουροπεπτιδίων - πολυμερισμένες δια μέσου των υδατανθρακικών τους τμημάτων,

συνενώνονται με γέφυρα από ένα πενταγλυκινιοπεπτίδιο μεταξύ του τελευταίου (D-Ala) και του προτελευταίου (L-Lys) αμινοξέος δύο γειτονικών μουροπεπτιδίων.

Το ένζυμο αρχικά συνενώνεται με την πενικιλίνη λόγω της ομοιότητάς της με το φυσικό υπόστρωμα της τρανσπεπτιδάσης και το ένζυμο ακυλιώνεται (μόνιμη μεταβολή) στην ενεργό του περιοχή από τον β-λακταμικό δακτύλιο του αντιβιοτικού. Η πενικιλίνη, λοιπόν, παρεμποδίζει την κανονική βιοσύνθεση του κυτταρικού τοιχώματος. Έτσι έχουμε ελαττωματικό κυτταρικό τοίχωμα, που δεν αντέχει στην εσωτερική υψηλή (ωσμωτική) πίεση, οπότε το κύτταρο διαρρηγνύεται. Σ' αυτό βοηθά την πενικιλίνη και το ένζυμο *μουκοπεπτιδάση* που υπάρχει σ' όλα σχεδόν τα βακτήρια. Αν τώρα η σύνθεση του παραπάνω ενζύμου ανασταλεί (με τη χρήση π.χ. γλωραμφαινικόλης) τότε η αποτελεσματικότητα της πενικιλίνης ελαττώνεται σημαντικά.

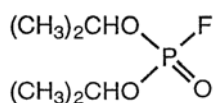
Η ύπαρξη του τετραμελούς λακταμικού δακτυλίου κάνει τις πενικιλίνες ισχυρά ακυλιωτικά μέσα. Είναι περίπου 10^6 φορές ισχυρότερα ακυλιωτικά μέσα απ' όσο τα αλειφατικά αμίδια. Αυτό οφείλεται στο ότι α) ο τετραμελής λακταμικός δακτύλιος, βρισκόμενος σε ισχυρή τάση, διανοίγεται εύκολα (10^3 φορές ευκολότερα απ' όσο διασπάται ο δεσμός C - N αλειφατικού αμιδίου), και β) η σύντηξη στον τετραμελή δακτύλιο του θειαζολιδινικού δακτυλίου εξαναγκάζει το άτομο C που είναι ενωμένο με το αμιδικό N να βγει πολύ έξω από το επίπεδο της αμιδικής ομάδας και έτσι χάνει τον επίπεδο χαρακτήρα της και γίνεται η ένωση πολύ ασταθής (δραστική). Δηλαδή η δραστικότητα της πενικιλίνης οφείλεται στην ενδομοριακή τάση (λόγω του τετραμελούς δακτυλίου) και στην παρεμπόδιση συντονισμού λόγω της σύντηξης των δύο συγκεκριμένων δακτυλίων.

Βρέθηκε ότι η πενικιλίνη ακυλιώνει ειδικά β-αμινομερκαπτάνες, πολύ λιγότερο αμίνες και καθόλου μερκαπτάνες. Η αμινομερκαπτάνη ακυλιώνεται στην αμινοομάδα. Η σουλφυδρυλο-ομάδα φαίνεται ότι δρα με τον σχηματισμό δεσμού υδρογόνου με το O του C=O, οπότε επιτείνεται η πόλωση του καρβονυλίου.

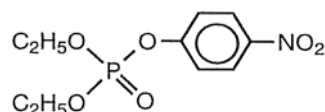


Βρέθηκε (με τη χρήση ^{35}S -πενικιλίνης) ότι σε βακτήρια ανθεκτικά στην πενικιλίνη, έστω και αν δεν παράγουν πενικιλινάση, η πενικιλίνη δεν ενσωματώνεται, ενώ σ' ευαίσθητα στην πενικιλίνη βακτήρια, αυτή ενώνεται σταθερά (δεν απομακρύνεται με έκπλυση), και μάλιστα σε αναλογία 200-750 μόρια/βακτήριο. Στην αρχή ενώνεται με αδρανές υλικό του τοιχώματος, όταν όμως αυτό κορεσθεί, η πενικιλίνη ενώνεται ομοιοπολικά με τον υποδοχέα, την πεπτιδογλυκανική τρανσπεπτιδάση, που παίζει σπουδαίο ρόλο στη βιοσύνθεση του κυτταρικού τοιχώματος, όπως αναφέρθηκε. Στα κύτταρα των θηλαστικών δεν ενώνεται, ενώ στα κύτταρα των βακτηρίων ενώνεται σε λιγότερο από 2 min, στο εξωτερικό μέρος της κυτταροπλασματικής μεμβράνης, όπου συντίθεται το κυτταρικό τοίχωμα.

Αντιχολινεστερασικοί οργανοφωσφορικοί εστέρες: Οι εστέρες αυτοί αρχικά συντέθηκαν από τους Γερμανούς κατά τη διάρκεια του Β' παγκοσμίου πολέμου, με σκοπό τη χρήση τους ως πολεμικά αέρια (αέρια νεύρων). Μετά τον πόλεμο, αρχικά χρησιμοποιήθηκαν ως εντομοκτόνα. Τα πρώτα είχαν μικρή μόνο εκλεκτικότητα, αργότερα όμως βελτιώθηκαν και σήμερα υπάρχουν οργανοφωσφορικοί εστέρες με θαυμαστή εκλεκτικότητα.

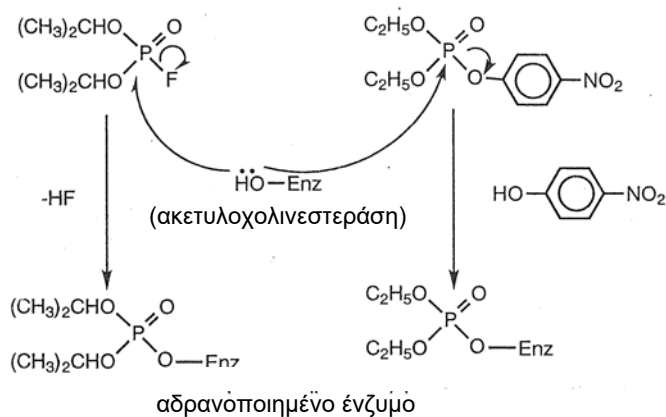


Dyflor (χρησιμοποιήθηκε κατά του γλαυκώματος)



Paraoxon

Οι οργανοφωσφορικοί αυτοί εστέρες δρουν φωσφορυλιώνοντας και όχι ακυλιώνοντας, όπως π.χ. οι πενικιλίνες. Πιο συγκεκριμένα, έχουμε φωσφορυλίωση του υδροξυλίου της σερίνης στην ενεργό περιοχή της *ακετυλοχολινεστεράσης*. Οι οργανοφωσφορικοί εστέρες φέρουν τουλάχιστον μια ομάδα με ισχυρή ηλεκτρονιόφιλη δράση (-I, -R) ενωμένη με τον P, έτσι ο δεσμός μεταξύ φωσφόρου και της ομάδας αυτής είναι ασταθής, εύκολα μπορεί να διασπαστεί, να ακολουθήσει φωσφορυλίωση και ταυτόχρονα να ελευθερωθεί ο υποκατάστατος με την -I, -R δράση. Καθώς μεγαλώνει η ικανότητα του υποκατάστατου αυτού να έλκει ηλεκτρόνια, μεγαλώνει και η δραστηριότητα της ένωσης, μέχρις όμως ενός σημείου, γιατί παραπέρα καταλήγουμε σε άχρηστη υδρόλυση της ένωσης από το νερό του βιολογικού μέσου.



Φωσφορυλίωση ακετυλοχολινεστεράσης

Παραδείγματα οργανοφωσφορικών εστέρων με ισχυρή αντιχολινεστερασική δράση:

Εντομοκτόνα:

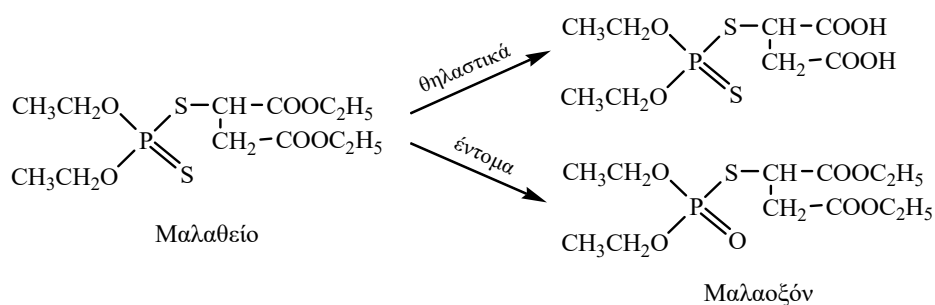
Πειράματα στα έντομα έδειξαν ότι με τη δράση του εστέρα βαθμιαία η ακετυλοχολινεστεράση αδρανοποιείται και έτσι συνεχώς μεγαλύτερη ποσότητα ακετυλοχολίνης συσσωρεύεται στο έντομο με θανατηφόρο δράση τελικά. Το παραπάνω ένζυμο στα διάφορα είδη εντόμων δεν δείχνει την ίδια ευαισθησία στους εστέρες αυτούς. Γενικά η ακετυλοχολινεστεράση των εντόμων είναι λιγότερο προσιτή απ' όσο αυτή των θηλαστικών. Έτσι εύκολα ιονιζόμενοι οργανοφωσφορικοί εστέρες δεν είναι εντομοκτόνα, γιατί τα ξένα στο σώμα ιόντα δεν μπορούν εύκολα να διαβούν βιολογικές μεμβράνες.

Για τη δημιουργία οργανοφωσφορικών εστέρων που να είναι καλά εντομοκτόνα με μεγάλη εκλεκτικότητα θα έπρεπε να βελτιωθούν οι πρώτοι αντιπρόσωποι της ομάδας, έτσι ώστε λόγω κατάλληλης χημικής δομής, είτε μια μη τοξική ένωση να καταλήγει, λόγω βιομετατροπής μόνο στο έντομο σε τοξική γι' αυτό ένωση, ενώ η βιομετατροπή αυτή να μη συμβαίνει στο θηλαστικό, είτε μια τοξική ένωση, λόγω βιομετατροπής στο θηλαστικό μόνο (ή κυρίως) να μετατρέπεται σε μη τοξική. Η αύξηση της εκλεκτικότητας στην ομάδα αυτή των εντομοκτόνων έχει επιτευχθεί σε αξιοθαύμαστο βαθμό. Το μαλαθείο αποτελεί ένα από αρκετά παραδείγματα. Το πραγματικά τοξικό μέσο είναι το μαλαοξόν, όπου η ομάδα P=S έχει μετατραπεί στην P=O. Η μετατροπή αυτή γίνεται πολύ γρήγορα και σε πολύ μεγάλο ποσοστό στα έντομα, από τα μικροσωμικά ένζυμα που βρίσκονται στο έντερο, στο νευρικό σύστημα και στο λίπος του εντόμου, ενώ ελάχιστο ποσοστό μετατρέπεται στα θηλαστικά. Επιπλέον, τα θηλαστικά υδρολύουν τον εστέρα με τη βοήθεια καρβοξυεστερασών, μικροσωμικών οξειδασών και καρβοξυαμιδασών (για τα αμίδια), το δε οξύ που προκύπτει εύκολα απεκκρίνεται. Τα έντομα, αντίθετα, πολύ λίγο υδρολύουν τους εστέρες αυτούς, διότι, παρ' όλον ότι έχουν τα κατάλληλα ένζυμα (π.χ. καρβοξυεστεράσες), ο ρυθμός υδρόλυσης

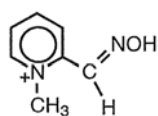
Το αδρανοποιημένο ένζυμο, εφόσον δεν έχει «γηράσει», μπορεί να αναγεννηθεί με χρήση ειδικής ένωσης (παραγώγου υδροξυλαμίνης). Κατά τη «γήρανση» έχουμε παραπέρα χημικές αλλαγές στο μόριο, μερική υδρόλυση του εστέρα και σχηματισμό ανιόντος (Τα περί αναγέννησης και γήρανσης αναφέρονται στη συνέχεια).

είναι πολύ βραδύς. Πρέπει πάντα να λαμβάνεται υπ' όψιν και το ότι ένα έντομο παίρνει πολύ μεγαλύτερη δόση (ανάλογα με το σωματικό του βάρος) από το θηλαστικό.

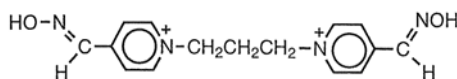
Η κατσαρίδα και η οικιακή μύγα, για παράδειγμα, μετατρέπουν το μαλαθείο σε μαλαοξόν πολύ περισσότερο, πολύ πιο σύντομα και το διατηρούν στο σώμα τους πολύ μακρότερο απ' όσο τα θηλαστικά, π.χ. οι επίμυες.



Αντίδοτα οργανοφωσφορικών εστέρων: Λόγω της μεγάλης τοξικότητας πολλών οργανοφωσφορικών εστέρων, κυρίως των εντομοκτόνων, αντίδοτα πρέπει να είναι πάντοτε πρόχειρα. Η άμεση επέμβαση γίνεται με ατροπίνη, που εξουδετερώνει, συμπτωματικά, τις μουσκαρινικές ενέργειες της ακετυλοχολίνης. Αμέσως μετά, ως ριζικότερη αντιμετώπιση, δίνονται παράγωγα οξίμης, τα οποία ανταγωνίζονται το υδροξύλιο της σερίνης για τον οργανοφωσφορικό εστέρα, και τον εκδιώκουν από αυτό, με μηχανισμό SN2. Έτσι, αναγεννάται η ακετυλοχολινεστεράση, ενώ ενώνονται τα παράγωγα της υδροξυλαμίνης με τον οργανοφωσφορικό εστέρα. Αυτό φυσικά εφ' όσον δεν έχει επέλθει «γήρανση του ενζύμου». Εστέρες δευτεροταγών αλκοολών υφίστανται «γήρανση» ταχύτερα απ' όσο πρωταταγών. Η «γήρανση» οφείλεται στο ότι μια αλκοξυ-ομάδα υδρολύεται και σχηματίζει ανιόν. Ηλεκτροστατική άπωση του ανιόντος του παραγώγου της υδροξυλαμίνης εμποδίζει την αναγέννηση του ενζύμου. Παρακάτω φαίνονται δύο παράγωγα της υδροξυλαμίνης (πυριδινο-αλδοξίμες) με ισχυρή αναγεννητική της αδρανοποιημένης ακετυλοχολινεστεράσης δράση:

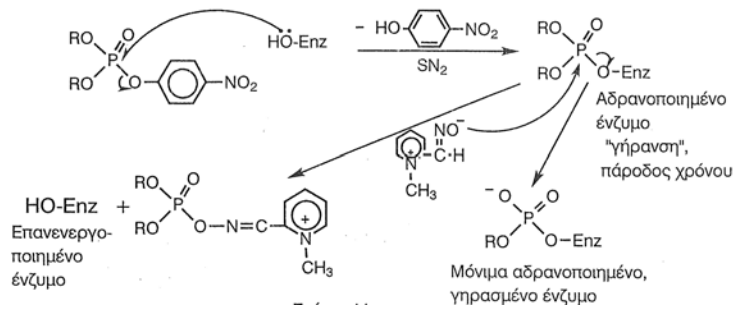


Πραλιδοξίμη (2-PAM)



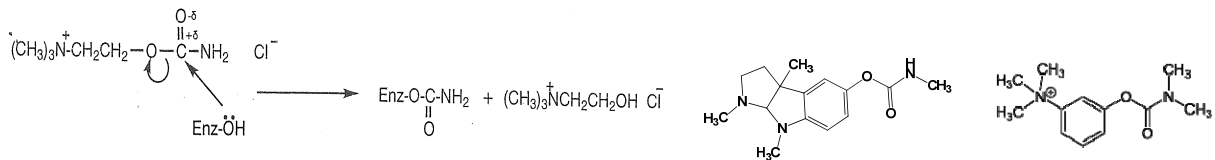
Δις(4-αλδοξιμινοπυριδινο)-1,3-προπάνιο

Στη συνέχεια φαίνεται σχηματικά η δέσμευση της ακετυλοχολινεστεράσης από οργανοφωσφορικό εστέρα, η αναγέννησή της και η γήρανσή της:



Καρβαμιδικές ενώσεις (Ουρεθάνες): Οι ενώσεις αυτές δρουν όπως και οι αντιχολινεστερασικοί οργανοφωσφορικοί εστέρες προκαλώντας ακυλίωση της εστερασικής περιοχής του ενζύμου, καρβαμοϋλίωση του -OH της σερίνης στο ενεργό κέντρο του ενζύμου. Το καρβαμοϋλιωμένο ένζυμο είναι αδρανές, όμως το ένζυμο απελευθερώνεται (υδρολύεται) ευκολότερα απ' όσο το φωσφορυλιωμένο. Η υδρόλυση είναι ευκολότερη όταν το N της ουρεθάνης είναι ενωμένο με μικρό αλκύλιο.

Της παραπάνω δράσης γίνεται αρκετή εφαρμογή στη θεραπευτική. Η χλωριούχος καρβαμοϋλοχολίνη, ισοστερής της ακετυλοχολίνης, αδρανοποιεί το ένζυμο, και η ένωση αυτή, η καρβαχόλη, υδρολύεται αργά, γι' αυτό έχει μακρά δράση. Η φυσοστιγμίνη ή εσερίνη (φυσικό προϊόν από το *Phisostigma venenosum*) και η νεοστιγμίνη (συνθετικό προϊόν) είναι άλλα παραδείγματα ενώσεων χρήσιμων στη θεραπευτική.

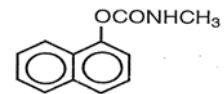


Καρβαμοϋλίωση ακετυλοχολινεστεράσης

Φυσοστιγμίνη

Νεοστιγμίνη

Η ικανότητα των ενώσεων της κατηγορίας αυτής να αδρανοποιούν την ακετυλοχολινεστεράση χρησιμοποιείται στην παρασκευή ενώσεων εκλεκτικών κατά των εντόμων. Έτσι έχουν συντεθεί καλά εντομοκτόνα της σειράς αυτής, όπως η N-μεθυλοκαρβαμιδική 1-ναφθόλη. Αυτή παραλαμβάνεται από τις ρίζες, κυκλοφορεί στο φυτό χωρίς να διασπάται, και σκοτώνει τις κάμπιες που τρώνε τα φύλλα και μαζί το εντομοκτόνο.

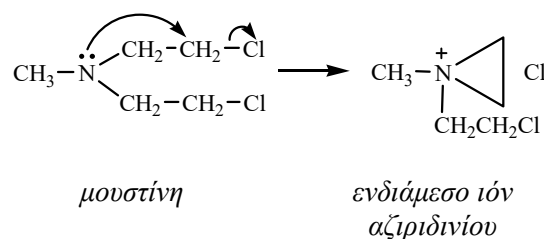


N-Μεθυλοκαρβαμιδική 1-ναφθόλη

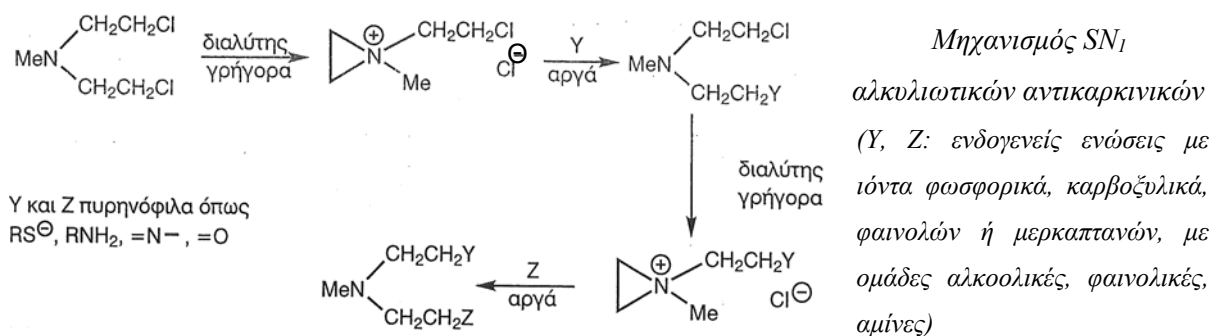
Αλκυλιωτικά μέσα: Όλα τα αλκυλιωτικά μέσα, όπως το θειικό διμεθύλιο, το μεθυλοϊωδίδιο, το διαζωμεθάνιο, είναι γνωστά δηλητήρια. Αυτό διότι προκαλούν αδιάκριτα αλκυλίωση (π.χ. μεθυλίωση). Υπάρχουν όμως μέσα που προκαλούν αλκυλίωσεις και παρουσιάζουν αρκετή εκλεκτικότητα, κυρίως εναντίον όγκων θηλαστικών. (Στον όρο «καρκίνος», που είναι ένας αθροιστικός όρος, περιλαμβάνονται περισσότερες από 200

ασθένειες, με κοινό χαρακτηριστικό ακατάσχετη ανάπτυξη, που κάθε μια αντιδρά διαφορετικά στη θεραπεία. Τα περισσότερα φάρμακα κατά του καρκίνου δρουν εναντίον όλων των γρήγορα αναπτυσσόμενων κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων υγιών κυττάρων του μυελού των οστών, του γαστρεντερικού συστήματος, του δέρματος. Ευτυχώς οι αζωτοϋπερίτες παρουσιάζουν κάποια εκλεκτικότητα για το μυελό των οστών, το αίμα και τους λεμφαδένες. Σε καρκινικούς όγκους, τα φάρμακα αυτά έχουν ελάχιστη δράση, χρησιμοποιούνται όμως μετά την χειρουργική αφαίρεση του όγκου για να εμποδίσουν ή περιορίσουν μετάσταση. Έτσι, με το συνδυασμό, η θεραπεία είναι λιγότερο παραμορφωτική, ο ασθενής γυρνά στη δουλειά του γρηγορότερα και η πρόγνωση είναι καλύτερη. Τα μέσα αυτά εστεροποιούν ανιόντα καρβοξυλικών οξέων, αιθεροποιούν ανιόντα φαινολών και μερκαπτανών, και τα ισχυρά από αυτά αλκυλιώνουν αμίνες (πρωτο-, δευτερο-, ακόμα και τριτοταγείς). Η αντίδραση φαρμάκου (αλκυλιωτικού μέσου) και υποστρώματος, είναι πυρηνόφιλη υποκατάσταση (το αλκυλιωτικό μέσο ελευθερώνει το ηλεκτρονιόφιλο ιόν, ενώ το υπόστρωμα, ο υποδοχέας, είναι το πυρηνόφιλο). Ανάλογα με το φάρμακο ακολουθείται αντίδραση 1ης ή 2ης τάξης (SN₁ ή SN₂).

Μηχανισμός SN₁ που σημαίνει ότι η ταχύτητα της αντίδρασης εξαρτάται μόνον από τη συγκέντρωση του φαρμάκου, ακολουθείται από τα παράγωγα και τα συγγενή της μουστίνης (τους αζωτοϋπερίτες).

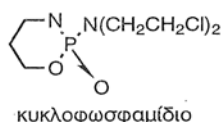
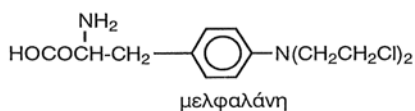
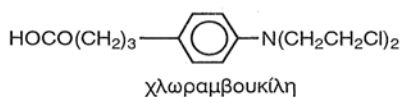


Στις περιπτώσεις αυτές έχουμε τάση του φαρμάκου για ιονισμό, έστω και βραδύτατο. Σε επαφή με το νερό κλείνει τριμελής δακτύλιος, σχηματιζομένου παραγώγου του αζιριδινίου, με ταυτόχρονο ιονισμό. Το ιόν αυτό είναι το πραγματικό φάρμακο. Παρ' όλον ότι αρκετό από το φάρμακο υδρολύεται ή δεσμεύεται μέσω άλλων «οδών απώλειας», φθάνει αρκετό στα καρκινικά κύτταρα καταστέλλοντας ισχυρά τον πολλαπλασιασμό τους.



Στους αζωτοϋπερίτες ο θεραπευτικός δείκτης βελτιώθηκε χρησιμοποιώντας δύο χημικά τεχνάσματα. Ελαττώνοντας τη βασικότητα του N επιβραδύνεται ο σχηματισμός του

δραστικού κυκλικού ενδιάμεσου, οπότε το φάρμακο δεν σπαταλάται υδρολύμενο σύντομα και εξαφανιζόμενο γρήγορα, αλλά του δίνεται η ευκαιρία να φτάσει στο στόχο σε σημαντικές συγκεντρώσεις (η περίπτωση του N-οξειδίου της μουστίνης αναφέρεται στο κεφάλαιο των προφαρμάκων). Η ένωση αρωματικού δακτυλίου με το άζωτο (σχηματισμός παραγώγων ανιλίνης, αρωματικές αζωτούχες μουστάρδες -αζωτούπερίτες) έχει ανάλογο αποτέλεσμα, το N της ανιλίνης είναι πολύ λίγο βασικό και βραδύτατα μόνο δίνει ενδιάμεσο δραστικό κυκλικό ιόν.



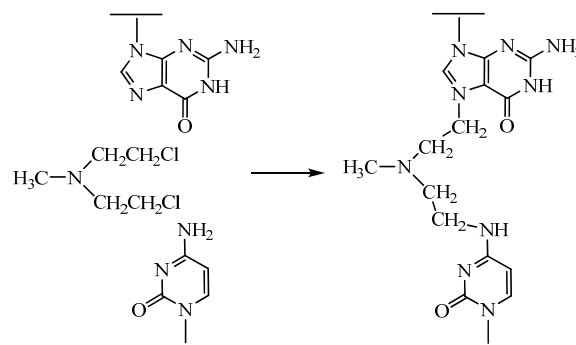
Παράδειγμα τέτοιου φαρμάκου είναι η *χλωραμβουκίλη* (p-δισ-2-(χλωροαιθυλο) αμινοφαινυλο-βουτυρικό οξύ).

Η *μελφαλάνη* (L-σαρκολυσίνη, παράγωγο της φαινυλαλανίνης) είναι παρόμοιο φάρμακο, εδώ το μόριο της ένωσης περιέχει το μόριο της φαινυλαλανίνης, τούτο δε έγινε με σκοπό να διευκολυνθεί η μεταφορά του δια των μεμβρανών με τη μέθοδο της ενεργού μεταφοράς. (Πράγματι, το D-ισομερές είναι σχεδόν αδρανές). Ο συνδυασμός αυτός έχει γίνει και με σάκχαρα.

Άλλη ένωση στην ομάδα αυτή των «φαρμάκων με επιβράδυνση» είναι το κυκλοφωσφαμίδιο (N, N- δισ - 2 - χλωροαιθυλο - N' - 3 - υδροξυπροπυλο φωσφονο - διαμιδιο-λακτόνη - Ενδοξάνη). Η ένωση αυτή σχηματίζει το δραστικό κυκλικό ιόν μόνο μετά τη διάνοιξη του φωσφονολακτονικού δακτυλίου που γίνεται στο ήπαρ. Δίνεται από το στόμα και παρέχει πολύ καλά κλινικά αποτελέσματα σε ορισμένες κακοήθειες περιπτώσεις (ορισμένα λεμφώματα παιδιών).

Βρέθηκε ότι οι αζωτούπερίτες σε θεραπευτικές δόσεις εμποδίζουν τη σύνθεση του DNA. Μετά δε από υδρόλυση DNA που υπέστη τη δράση των αζωτούπεριτών, βρέθηκε ότι αυτοί έχουν αντιδράσει -και ενωθεί- με τη θέση 7 της γουανίνης, την πιο πυρηνόφιλη περιοχή της. Όσον αφορά την ανάγκη ύπαρξης δύο αλκυλιωτικών ομάδων στο μόριο, αυτό έχει επιβεβαιωθεί πέρα από κάθε αμφιβολία, ακόμα η απόσταση των ομάδων αυτών πρέπει να είναι περίπου 5 άτομα.

Έτσι το μόριο του αλκυλιωτικού μέσου ενώνεται με τη θέση 7 της γουανίνης του ενός κλώνου του DNA με το ένα αλκυλιωτικό τμήμα του μορίου του, και με το άλλο με αντίστοιχη θέση του άλλου κλώνου, ώστε να σχηματίζονται εγκάρσιοι δεσμοί (γέφυρες, π.χ. με κυτοσίνη, όπως φαίνεται στο σχήμα), έτσι εμποδίζεται ο διπλασιασμός του DNA.



Κατά τον τρόπο αυτό πολύ λιγότερο αλκυλιώνεται το RNA.

Φυσικά τα αλκυλιωτικά τμήματα του μορίου δεν πρέπει να είναι εξαιρετικά δραστικά (ώστε να υδρολύονται) ούτε πολύ αδρανή ώστε να μη μπορούν να αλκυλιώσουν τους βιολογικούς τους υποδοχείς.

Εκτός από το τέχνασμα της επιβράδυνσης της δράσης (π.χ. με ελάττωση της βασικότητας του N) και της χρήσης βιολογικών υπολοίπων (φαινυλαλανίνης) επί των οποίων φέρονται τα αλκυλιωτικά τμήματα του φαρμάκου ώστε να χρησιμοποιείται μηχανισμός ενεργού μεταφοράς του φαρμάκου στο όργανο-στόχο, σήμερα υπάρχουν και άλλα τεχνάσματα για την αύξηση της εκλεκτικότητας των φαρμάκων αυτών.

2. Ημιπολικός Δεσμός

Σ' αυτόν τα δύο ηλεκτρόνια που σχηματίζουν τον δεσμό μεταξύ των δύο ατόμων προσφέρονται αποκλειστικά από το ένα άτομο για λόγους σθένους, γι' αυτό παρουσιάζεται πόλωση. Ο δεσμός αυτός είναι συνήθως πολύ ασθενέστερος του ομοιοπολικού.

Ένα συνηθισμένο παράδειγμα είναι η ένωση ενός ιόντος υδρογόνου με ένα ανιόν για να σχηματίσει ένα μη ιονισμένο μόριο: $H^+ + Cl^- \rightarrow HCl$, ή η ένωση του ιόντος υδρογόνου με αμίνη για να δώσει ιόν αμμωνίου: $H^+ + RNH_2 \rightarrow RN^+H_3$

Το ιόν υδρογόνου μπορεί να αντικατασταθεί από μέταλλο σε ανάλογο με το προηγούμενο παράδειγμα με σχηματισμό ημιπολικών δεσμών. Συνηθισμένο παράδειγμα ημιπολικού δεσμού είναι η νιτρο-ομάδα: $-N^+(=O)O^-$.

Στις ενώσεις αυτές η ουσία η οποία ενώνεται με μέταλλα κατά τον τρόπο αυτό ονομάζεται ligand. Όταν ένα μέταλλο δεσμεύεται από ένα ligand, μεταξύ δύο από τα στοιχεία N, O ή S του ligand σχηματίζεται ένας χηλικός δακτύλιος και τότε το μέταλλο είναι ισχυρότερα δεσμευμένο από όταν δεν είναι χηλικά ενωμένο, δηλαδή δεν αποτελεί μέλος δακτυλίου.

Όταν δύο ομάδες του ligand συνδέονται με το μέταλλο και σχηματίζουν δακτύλιο τότε

ο ligand είναι διδραστικός (didentate), αντιστοίχως έχουμε μονοδραστικούς και πολυδραστικούς ligands (monodentate, polydentate).

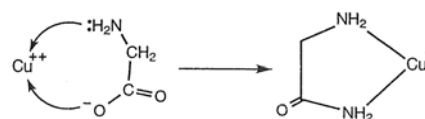
Σύμπλοκα με σχέση μέταλλο : ligand = 1:1

Στην περίπτωση των διδραστικών ligands διακρίνουμε τρεις περιπτώσεις στα σύμπλοκα 1:1.

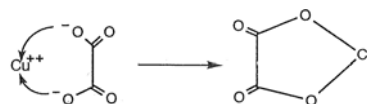
α) Όταν ο ligand έχει δύο ομάδες που παρέχουν ηλεκτρόνια (ελεύθερο ζεύγος ηλεκτρονίων), π.χ. η αιθυλενοδιαμίνη, το φορτίο του μετάλλου παραμένει αμετάβλητο.



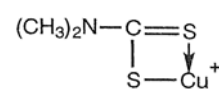
β) Όταν ο ligand έχει μια ομάδα που παρέχει ηλεκτρόνια και μια ανιονική ομάδα, π.χ. η γλυκίνη (ión), το φορτίο του μετάλλου ελαττώνεται κατά μία μονάδα.



γ) Όταν ο ligand έχει δύο ανιονικές ομάδες π.χ. το οξαλικό οξύ (ión), προκαλείται ελάττωση του φορτίου του μετάλλου κατά δύο μονάδες.



Γενικά, χηλικές ενώσεις σχηματίζονται με συμμετοχή N ή O όταν μπορεί να σχηματισθεί πενταμελής ή εξαμελής δακτύλιος (οι με πενταμελή δακτύλιο ενώσεις είναι σταθερότερες), ενώ όταν γίνονται με συμμετοχή S, οι χηλικές ενώσεις έχουν τετραμελείς δακτυλίους.



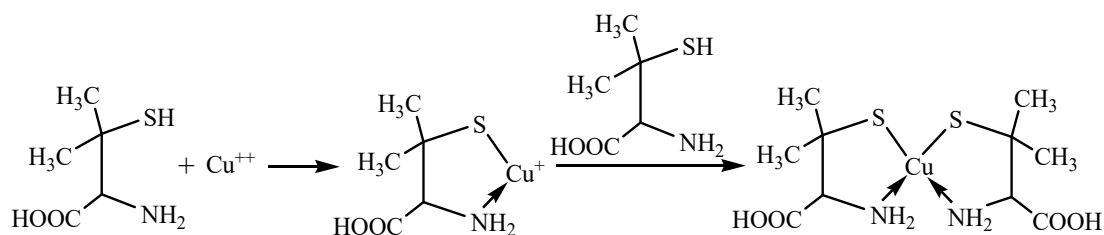
Διμεθυλοδιθειο-
καρβαμιδικός χαλκός

Ανάλογα φυσικά με τη φύση των ομάδων του ligand και από τη σχέση των συγκεντρώσεων ligand/μετάλλου μπορούν να ληφθούν σύμπλοκα με διάφορες αναλογίες των δύο αυτών συστατικών, π.χ. 1:1, 2:1, 3:1 κλπ.

Μεγάλα ποσά ενώσεων που «δεσμεύουν» μέταλλα κυρίως με το σχηματισμό χηλικών ενώσεων συντίθεται για χρήση στη γεωργία (ως μυκητοκτόνα), ή στη θεραπευτική ως α) αντίδοτα τοξικών μετάλλων (καταφέρνουν να διακρίνουν τοξικά από μη τοξικά μέταλλα), β) ως παρασιτοκτόνα (μικροβιοκτόνα) που καταφέρνουν να διακρίνουν τα σπονδυλωτά από τα παράσιτά τους, και γ) φάρμακα που καταφέρνουν να διακρίνουν μεταξύ κανονικών και παθολογικών διεργασιών.

Σε δηλητηριάσεις από Cu^{++} καθώς και στη νόσο του Wilson (γενετική νόσος) κατά την οποία, λόγω μεταβολικού σφάλματος, ο λαμβανόμενος με την τροφή Cu^{++} δεν αποβάλλεται, αλλά αθροίζεται στον οργανισμό, κυρίως σε ήπαρ, νεφρούς και εγκέφαλο, όπου προκαλεί βλάβες, η πενικιλλαμίνη έχει θαυμαστά αποτελέσματα, διότι εκλεκτικά σχηματίζει με Cu^{++}

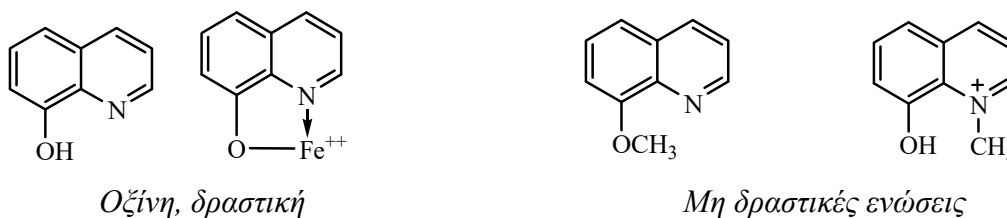
χηλική ένωση που αποβάλλεται με τα ούρα:



Χηλική δέσμευση χαλκού από πενικιλλαμίνη

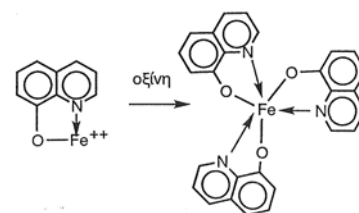
Η 8-υδροξυκινολίνη ή οξίνη είναι καλό αντιμικροβιακό (κατά θετικών κατά Gram βακτηρίων) παρουσία Fe^{+++} καθώς και αντιμυκητικό.

Η αντιβακτηριακή δράση του εμφανίζεται μόνο παρουσία Fe^{+++} και οφείλεται σε σχηματισμό συμπλόκου με αυτό:



Τα Ο ή Ν μεθυλοπαράγωγα της οξίνης είναι ανενεργά, και φυσικά δεν μπορούν να σχηματίσουν χηλικές ενώσεις με Fe^{+++} . Ακόμη, όσο η συγκέντρωση της οξίνης αυξάνεται στο μέσο, τόσο η δραστηριότητά της ελαττώνεται, εφ' όσον η συγκέντρωση των Fe^{+++} παραμένει σταθερή.

Η ελάττωση της δραστηριότητας παύει, και εμφανίζεται πλήρης δραστηριότητα στο μέσο πάλι, αν προστεθούν Fe^{+++} . Αυτό εξηγείται με το σχηματισμό περισσότερων συμπλόκων με διάφορη αναλογία ligands : Fe^{+++} , από 1:1 σε 2:1 και 3:1.



Η τοξική δράση στα βακτήρια οφείλεται στο σύμπλοκο 1:1 ή 2:1. Η δράση της ένωσης οξίνη - Fe πιθανότατα οφείλεται στην κατάλυση οξειδωτικών αντιδράσεων εντός του κυττάρου (βακτηρίου) με το ατμοσφαιρικό οξυγόνο, παρουσία Fe^{+++} (ή Cu^{++}), είτε ελεύθερου (που μπήκε ως οξίνη - Fe^{+++}) είτε του συμπλόκου (οξίνη)₃ - Fe. Η ένωση αυτή προξενεί μεγάλη βλάβη στη φυσιολογική λειτουργία του κυττάρου, λόγω οξειδωσης σημαντικότερων λειτουργικά ενώσεων, όπως ασκορβικό οξύ και ομάδες -SH διαφόρων ενώσεων. Οι παραπάνω οξειδώσεις οδηγούν στο σχηματισμό H_2O_2 που προκαλεί παραπέρα οξειδώσεις υποστρώματος. Ο συνδυασμός μετάλλου και H_2O_2 προκαλεί μια κεραυνοβόλο αλυσισιδωτή αντίδραση ελεύθερων ριζών έτσι ώστε ελάχιστη ποσότητα μετάλλου μπορεί να προκαλέσει

εκτεταμένη καταστροφή.

Ο τόπος δράσης του συμπλόκου οξίνης-Fe κατά πάσα πιθανότητα είναι μέσα στα βακτήρια ή τουλάχιστον μέσα στην κυτταροπλασματική μεμβράνη τους. Αυτό ενισχύεται και από τις παρακάτω παρατηρήσεις: - Σύμπλοκα παραγώγων οξίνης - Fe (π.χ. το όξινο 5-σουλφονικό οξύ ή παράγωγα οξίνης με μικρές δομικές αλλαγές) παρουσιάζουν αντιβακτηριακή δράση που εξαρτάται από το συντελεστή μερισμού μεταξύ ελαίου-νερού, όσο αυτός αυξάνεται, τόσο μεγαλύτερη είναι η δραστηριότητα. Αυτό εξηγείται φυσικά με την παραδοχή ότι καθώς ο συντελεστής μερισμού μεταξύ ελαίου-νερού μεγαλώνει, η ικανότητα του συμπλόκου να εισέρχεται στα βακτήρια αυξάνεται.

Η βακτηριοκτόνος δράση του συμπλόκου οξίνης-Fe, που είναι ταχύτατη (3 min), επιβραδύνεται σημαντικά αν ένα από τα δύο συστατικά του συμπλόκου, η οξίνη ή ο σίδηρος, βρίσκονται σε περίσσεια. Αυτό εξηγείται με την παραδοχή ότι τα μη «κορεσμένα» σύμπλοκα (1:1 και 2:1) είναι τοξικά, αλλά δεν μπορούν να διαβούν τη μεμβράνη των βακτηρίων, ενώ το κορεσμένο σύμπλοκο (3:1) μπορεί να διεισδύσει στο βακτήριο, αλλά δεν είναι τοξικό. Στην περίπτωση αυτή ο θάνατος του βακτηρίου προκαλείται από τη διάσπαση του συμπλόκου 3:1 εντός του βακτηρίου σε τοξικό σύμπλοκο 2:1 ή 1:1 ή ακόμη και σε Fe^{+++} . Με παρουσία περίσσειας Fe^{+++} στο μέσο, υπάρχει μόνο σύμπλοκο 1:1, που δεν μπορεί να διεισδύσει στο βακτήριο. Με παρουσία περίσσειας οξίνης στο μέσο σχηματίζεται μόνο σύμπλοκο 3:1, που διεισδύει στο βακτήριο, η διάσπαση του όμως θα εμποδιζόταν από την οξίνη, που και αυτή διεισδύει ταυτόχρονα στο κύτταρο αφού βρίσκεται σε περίσσεια.

Η οξίνη, όπως αναφέρθηκε, δρα και ως μυκητοκτόνο, όμως με το σχηματισμό συμπλόκων με το Cu^{++} και όχι με το Fe^{+++} . Ο μηχανισμός δράσης του συμπλόκου αυτού δεν είναι πλήρως γνωστός.

Η οξίνη και τα παράγωγά της είναι καλά αντιβακτηριακά μέσα με φάσμα δράσης ανάλογο προς της πενικιλίνης. Χρησιμοποιούνται τοπικά και εμποδίζουν την εμφάνιση ανθεκτικών σε αντιβιοτικά βακτηρίων. Δρουν επίσης και κατά μυκήτων (διαφορά από τις αμινοακρινίδες), αλλά δρουν μόνο κατά των θετικών κατά Gram βακτηρίων και δεν δρουν με παρουσία αίματος (ανενεργοποιούνται με παρουσία ερυθρών αιμοσφαιρίων, τα οποία εκκρίνουν θερμοευαίσθητες ουσίες, οι οποίες ενώνονται με την οξίνη), έτσι οι οξίνες δεν δρουν αν ενεθούν μέσα στην κυκλοφορία.

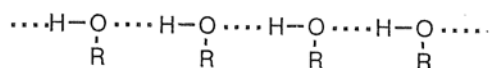
Χρησιμοποιούνται, ως σκόνη ή αλοιφή, στη δερματολογία για την τοπική θεραπεία μυκητιάσεων ή βακτηριακών λοιμώξεων, π.χ. ερυθήματα οφειλόμενα σε ανθεκτικούς σταφυλόκοκκους και επιμολυσμένα εγκαύματα.

Παράδειγμα ημιπολικού δεσμού επίσης είναι ο δεσμός μεταξύ N και O στα αζω-

οξείδια, μεταβολίτες πολλών φαρμάκων τριτοταγών αμινών.

3. Δεσμός Υδρογόνου

Η μεγάλη συγκέντρωση θετικού φορτίου σε εξαιρετικά μικρό όγκο καθιστά το υδρογόνο ικανό να δρα ως δεσμός μεταξύ δύο ισχυρά ηλεκτραρνητικών ατόμων, κυρίως O, N και F, π.χ.:



Έτσι, σε ενώσεις όπως νερό, αλκοόλες, αμίνες, καρβοξυλικά οξέα, και άλλες που έχουν α) ένα άτομο υδρογόνου ενωμένο με O ή N και β) ένα άτομο δότη ηλεκτρονίων π.χ. O ή N, μπορεί να λάβει χώρα διαμοριακή ανταλλαγή πρωτονίου, επειδή το άτομο του υδρογόνου έχει ορισμένο θετικό φορτίο σε σχέση με το άλλο (ηλεκτραρνητικό) άτομο. Αποτέλεσμα των παραπάνω είναι να εμφανίζεται ένας βαθμός οργάνωσης στο μέσο που αποτελείται από τέτοια μόρια, που οφείλεται σε ασθενή συνένωση, κυρίως ηλεκτροστατικής φύσης, που προκαλείται από έλξη των θετικών και αρνητικών πόλων δίπολων ($\text{R}-\delta^-\text{O}-\text{H}^{\delta+}$).

Η φύση του δεσμού υδρογόνου βρίσκεται μεταξύ του ιονικού και του ημιπολικού δεσμού. Τα άτομα που ενώνονται με δεσμό υδρογόνου πρέπει να έχουν συμπληρωμένη στην εξωτερική στιβάδα τους οκτάδα ηλεκτρονίων, από τα οποία τουλάχιστον το ένα ζεύγος να είναι ασύζευκτο.

Τα άτομα που ενώνονται με δεσμό υδρογόνου μπορεί να είναι σε διαφορετικά μόρια ή στο ίδιο μόριο (*δια-ή ενδο-μοριακός δεσμός υδρογόνου*).

Δεσμός υδρογόνου με S είναι ασθενής, και με αλογόνο άλλο εκτός από F ακόμη ασθενέστερος.

Η ισχύς του συνηθισμένου δεσμού H είναι γύρω από 5 kcal/mol. Για να σχηματισθεί δεσμός υδρογόνου πρέπει τα άτομα να είναι ελεύθερα να καταλάβουν θέση κατά μήκος της ευθείας του άξονα: O-H ή N-H και σε ορισμένη απόσταση, π.χ. 2,7 Å για το δεσμό -O: · H-O (απόσταση δεσμού υδρογόνου 2,7 Å απόσταση H-O 1 Å).

Οι δεσμοί υδρογόνου είναι μικρής εμβέλειας και γωνιοπεριοριστικοί (όμως όταν σχηματίζεται εξαμελής ή πενταμελής δακτύλιος ο δεσμός είναι σταθερός). Σημειώνεται πάντως ότι οι δεσμοί υδρογόνου είναι εύκαμπτοι και αποκλίσεις του δεσμού αυτού από γωνία 180° δεν είναι σπάνιες, παρ'όλον ότι η διάταξη με γωνία 180° είναι η σταθερότερη.

Ο δεσμός υδρογόνου επηρεάζει φυσικές ιδιότητες του μορίου, (π.χ. σ.ζ., σ.τ., pKa και φάσμα υπερύθρου). Γι' αυτό και οι ιδιότητες αυτές χρησιμοποιούνται για την έρευνα του δεσμού H, (π.χ. η ύπαρξη δεσμού υδρογόνου ανεβάζει πολύ το σ.ζ., στο ir το ελεύθερο O-H

απορροφά στα 3600 cm^{-1} , ενώ το H---O-H περίπου στα 3300 cm^{-1} -ευρεία κορυφή-. Φάσμα ir (περιοχή $3000\text{-}4000\text{ cm}^{-1}$) ενδομοριακού δεσμού υδρογόνου δεν αλλοιώνεται με αραιώση με διαλύτη που δεν συμμετέχει σε δεσμό υδρογόνου, ενώ φάσμα ir διαμοριακού δεσμού υδρογόνου αλλάζει (από 3000 σε 3600 cm^{-1}) μετά από αραιώση, διότι ο δεσμός αυτός διασπάται με την αραιώση). Επειδή υπάρχουν πολλές περιοριστικές συνθήκες για την εμφάνιση δεσμού υδρογόνου, γι' αυτό ο δεσμός αυτός έχει πολύ εκλεκτικό χαρακτήρα.

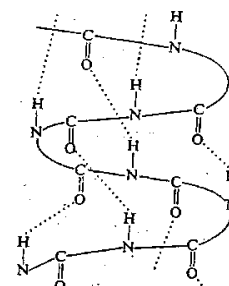
Στο βιολογικό σύστημα οι δεσμοί υδρογόνου σταθεροποιούν μια πρωτεΐνη στην ελικοειδή της διάταξη (δευτεροταγής δομή) και βοηθούν τη δομή της διπλής έλικας του DNA.

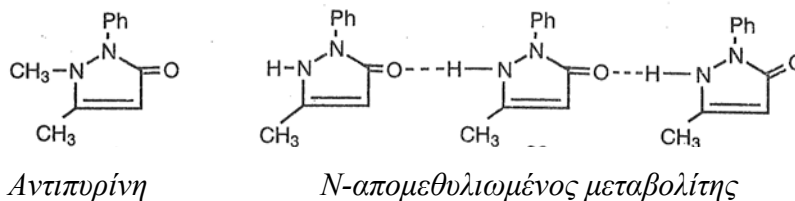
Μεταξύ των μορίων βιολογικών συστημάτων που ενώνονται μεταξύ τους και με δεσμούς υδρογόνου είναι και οι βάσεις κυτοσίνη (C), θυμίνη (T), αδενίνη (A) και γουανίνη (G) στο DNA.

Τη θέση της θυμίνης (T) παίρνει το ουρακίλιο (U) στο RNA.

Οι δεσμοί υδρογόνου που αναπτύσσονται μεταξύ των παραπάνω βάσεων βοηθούν στο σχηματισμό της διπλής έλικας των νουκλεϊνικών οξέων. Επίσης παίζουν σημαντικό ρόλο στη διαδικασία της μεταγραφής. Οι δεσμοί αυτοί διατηρούν δομική ακεραιότητα των ζευγών των βάσεων του DNA και είναι υπεύθυνοι για τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ αμινοξέων, m-RNA και t-RNA που καταλήγουν στη σύνθεση ορισμένης πολυπεπτιδικής αλυσίδας. Αυτό διαλευκαίνει το μηχανισμό δράσης μεταλλαξιογόνων, μέσω των οποίων προκαλούν τον σχηματισμό χηλικών ενώσεων καθώς και ορισμένων αντιμεταβολιτών. Έτσι, δια μέσου σχηματισμού δεσμών υδρογόνου, οι ενώσεις αυτές αρχικά σχηματίζουν ένα δεσμό με τον τόπο δράσης. Παραπέρα παίρνουν τη θέση συστατικών βάσεων του νουκλεϊνικού οξέος διακόπτοντας ή προκαλώντας ανωμαλίες σε ζωτικές λειτουργίες. Στις περιπτώσεις των ενώσεων που προκαλούν σχηματισμό χηλικών ενώσεων, η δράση είναι μη αντιστρεπτή, διότι οι σχηματιζόμενοι δεσμοί με τον υποδοχέα είναι ισχυροί (ημιπολικοί).

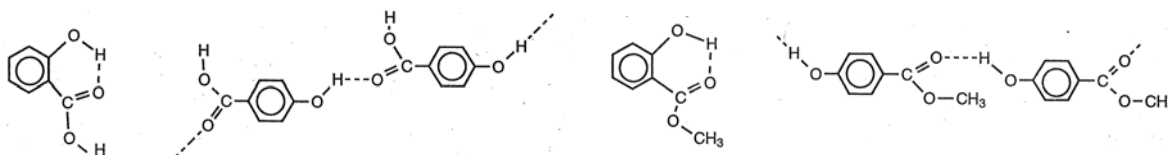
Η ύπαρξη ή η απουσία βιολογικής δράσης σε μερικές ενώσεις αποδίδεται, σε μερικές περιπτώσεις, στην ικανότητά τους να σχηματίζουν, ή να μη σχηματίζουν δεσμούς υδρογόνου. Έτσι, ενώ η 1-φαινυλο-2,3-διμεθυλο-5-πυραζολόνη (αντιπυρίνη), που είναι υδατοδιαλυτή και μέτρια διαλύτη στον αιθέρα, έχει αναλγητική δράση, το N-απομεθυλιωμένο παράγωγο, ή 1-φαινυλο-3-μεθυλο-5-πυραζολόνη, που είναι αδιάλυτο στο νερό και πολύ λίγο διαλυτό στον αιθέρα, δεν έχει αναλγητική δράση. Η παραπάνω διαφορά φαίνεται ότι οφείλεται στο γεγονός ότι η πρώτη ένωση δεν σχηματίζει διαμοριακούς δεσμούς υδρογόνου ενώ η δεύτερη σχηματίζει:





Το σαλικυλικό οξύ (ο-υδροξυβενζοϊκό οξύ) είναι βακτηριοκτόνο, ενώ τα m- και p-υδροξυβενζοϊκά οξέα δεν είναι αντιβακτηριακά. Τούτο οφείλεται στο γεγονός ότι στο ο-παράγωγο έχουμε ενδομοριακό δεσμό υδρογόνου, που ενώ καλύπτει το φαινολικό -OH, όμως αφήνει ακάλυπτο το οξύ που μάλιστα καθίσταται και ισχυρότερο από όσο αν δεν είχαμε το δεσμό αυτό. Στο -COOH αυτό οφείλεται η βακτηριοκτόνο δράση του σαλικυλικού οξέος. Τα άλλα δύο ισομερή σχηματίζουν μόνο διαμοριακούς δεσμούς υδρογόνου που έχουν ως αποτέλεσμα λιγότερο μόνιμο βαθμό συνένωσης μορίων, στην οποία θα μπορούσε να αποδοθεί η ελάττωση της βιολογικής δραστηριότητας.

Το αντίθετο συμβαίνει με το μεθυλεστέρας των υδροξυβενζοϊκών οξέων, έτσι ο σαλικυλικός μεθυλεστέρας έχει ελάχιστη μόνο αντιβακτηριακή δράση, ενώ ο p-υδροξυβενζοϊκός μεθυλεστέρας (Niragin) είναι καλό αντιβακτηριακό με μικρή τοξικότητα. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι ο p-υδροξυβενζοϊκός εστέρας δρα ως φαινόλη, διότι, λόγω σχηματισμού διαμοριακού δεσμού υδρογόνου, το φαινολικό υδροξύλιο είναι ελεύθερο ή ελευθερώνεται εύκολα. Αντίθετα, ο σαλικυλικός μεθυλεστέρας, λόγω ενδομοριακού δεσμού υδρογόνου έχει το φαινολικό υδροξύλιο μόνιμα κρυμμένο και έτσι η ένωση δεν μπορεί να δράσει ως φαινόλη.



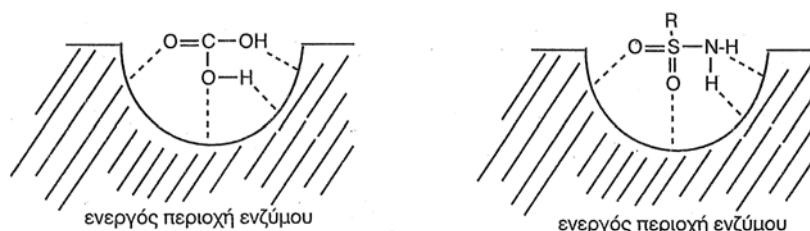
Λόγω της μεγάλης σχετικά εκλεκτικότητας του δεσμού υδρογόνου, οι δεσμοί αυτοί θεωρούνται πολύ σπουδαίοι στις μεταξύ φαρμάκων-υποδοχέα αλληλεπιδράσεις.

Πολλά φάρμακα περιέχουν ομάδες, όπως -OH, >C=O, -NH₂, N-H, που μπορούν να σχηματίσουν δεσμούς υδρογόνου ενεργώντας είτε ως δότες είτε ως δέκτες πρωτονίων. Αλλά και βιολογικές μακρομοριακές ενώσεις, όπως οι υποδοχείς, περιέχουν τέτοιες ομάδες.

Από αυτά συνάγεται ότι δεσμοί υδρογόνου λαμβάνουν χώρα στο σχηματισμό των δεσμών φαρμάκου-υποδοχέα, συντελώντας έτσι στη σταθερότητα του συμπλόκου φάρμακο-υποδοχέα, που αυξάνεται με τον αριθμό των σχηματιζόμενων δεσμών. Φυσικά, αφού το βιολογικό περιβάλλον είναι υδατικό, πολλές φορές φάρμακο και υποδοχέα είναι ενωμένα με μόρια νερού με δεσμούς υδρογόνου, οι οποίοι διασπώνται πρώτα και ακολουθεί η αντίδραση

(αλληλεπίδραση) φαρμάκου-υποδοχέα.

Έτσι τα σουλφοναμίδια και τα βενζοθειαδιαζινικά διουρητικά, που δρουν ως αναστολείς της καρβονικής ανυδράσης δια μέσου μηχανισμού ανταγωνιστικού με το ανθρακικό οξύ (ενεργοποιητής): προσαρμόζονται στην ενεργό περιοχή του ενζύμου με τη βοήθεια δεσμού υδρογόνου. Αν τώρα οι δεσμοί αυτοί καταστούν ασθενέστεροι όπως με την αντικατάσταση ενός H από ένα μεθύλιο της αμιδο-ομάδας, οι ενώσεις χάνουν τη δράση τους ($R-SO_2NH_2$, αναστολέας, $R-SO_2-NHR'$ και $R-SO_2-NR'R''$ αδρανής).



Συνένωση του ενεργοποιητή (H_2CO_3) ή του αναστολέα ($R-SO_2NH_2$) της καρβονικής ανυδράσης με την ενεργό περιοχή με τη βοήθεια δεσμών υδρογόνου

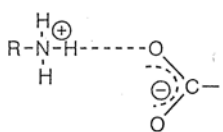
Έχει υποστηριχτεί ότι ένα κοινό χαρακτηριστικό στη δράση των τοπικών αναισθητικών είναι ο σχηματισμός, με δεσμούς υδρογόνου, συμπλόκου μεταξύ φαρμάκου και ενός δέκτη-υποδοχέα στη νευρομεμβράνη.

4. Ηλεκτροστατικός δεσμός ή ετεροπολικός δεσμός

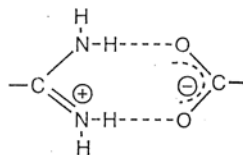
Οφείλεται στην ανάπτυξη ηλεκτρικής φύσης δυνάμεων μεταξύ α) ιόντων-ιόντων, β) ιόντων-μορίων (πολωμένων) ή γ) μορίων-μορίων (πολωμένων), δηλ. διπόλων.

α) *Ηλεκτροστατικός δεσμός ή ετεροπολικός δεσμός μεταξύ ιόντων αντιθέτου φορτίου* (π.χ. NaCl): Εδώ οι αναπτυσσόμενες δυνάμεις μεταξύ αντιθέτου φορτίου ιόντων είναι καθαρά ηλεκτροστατικής φύσης και χαρακτηρίζονται από τη μακρά τους εμβέλεια. Η δύναμη που συγκρατεί τα δύο ιόντα είναι ανάλογη προς τα φορτία τους και αντιστρόφως ανάλογα προς το τετράγωνο της απόστασης τους (D =διηλεκτρική σταθερά, για το νερό είναι 20, για το βιολογικό περιβάλλον ~ 28 , q, q' τα ηλεκτρικά φορτία των ιόντων, και r η μεταξύ τους απόσταση). Οι δεσμοί αυτοί είναι μετρίως ισχυροί, περίπου 5kcal/mol. Το χαρακτηριστικό στοιχείο στους δεσμούς αυτούς είναι ότι, στο φυσιολογικό περιβάλλον, είναι πολύ μικρής διάρκειας (περίπου 10^{-5} sec), και αυτό οφείλεται στο μεγάλο αριθμό ιόντων στο περιβάλλον, επομένως στην αυξημένη πιθανότητα για ιονική ανταλλαγή. Παρ' όλα αυτά, όταν ο ιονικός δεσμός ισχυροποιηθεί με τη σύγχρονη παρουσία άλλων δεσμών μικρότερης εμβέλειας, καθίσταται ισχυρότερος και μονιμότερος, έτσι τα κατιόντα πρωτο-, δευτερο- και τριτοταγών

αμινών με ανιόντα καρβοξυλικών οξέων συγκρατούνται, εκτός από τις ηλεκτροστατικές δυνάμεις, και με δεσμούς υδρογόνου:



*Ηλεκτροστατικός δεσμός
και δεσμός υδρογόνου*

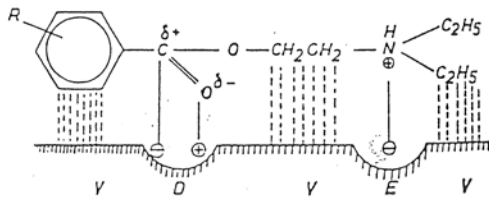


*Δεσμός υδρογόνου και ηλεκτροστατικός
δεσμός και δεσμός υδρογόνου*

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, δεν είναι παρά πολλές οι περιπτώσεις της δράσης των φαρμάκων με το σχηματισμό ομοιοπολικών δεσμών (ισχυρή, μόνιμη συνένωση φαρμάκου-υποδοχέα). Στα φαρμακοδυναμικά φάρμακα, η μακρά (μόνιμη) δράση συνήθως αποφεύγεται. Στην περίπτωση αυτή η δράση πρέπει να είναι παροδική, σχετικά βραχεία, και αυτό στην ουσία συμβαίνει με τη συνένωση φαρμάκου-υποδοχέα με τη βοήθεια ιονικού δεσμού, που είναι αρκετά ισχυρός και σταθερός για να σχηματιστεί σε ικανό ποσοστό υποδοχέων και να εμφανιστεί φαρμακολογική δράση. Τούτο φυσικά γίνεται, όπως αναφέρθηκε και με τη βοήθεια δευτερευουσών δυνάμεων που σταθεροποιούν του ιονικούς δεσμούς. Τέτοιοι δεσμοί είναι οι δεσμοί υδρογόνου, van der Waals, διπόλου-διπόλου, υδρόφοβες αλληλεπιδράσεις.

Σε φυσιολογικό pH διάφορες ομάδες που συνθέτουν τα μόρια φαρμάκων π.χ. καρβοξύλιο, σουλφοναμιδο-ομάδες, αλειφατικές αμινοομάδες ιονίζονται, τα δε άλατα των τεταρτονταγών αμμωνιοβάσεων είναι ιονισμένα ανεξαρτήτως pH του μέσου. Αλλά και οι φαρμακοϋποδοχείς, αποτελούμενοι από πρωτεΐνες, που κι αυτές με τη σειρά τους αποτελούνται από αμινοξέα, έχουν ομάδες που μπορούν να ιονιστούν. Έτσι οι βασικές ομάδες της Arg και της Lys πρωτονιώνονται πλήρως στο φυσιολογικό pH και δίνουν κατιονικές ομάδες. Ανάλογο φαινόμενο συμβαίνει με το ιμιδαζόλιο της ιστιδίνης, αλλά σε μικρότερο βαθμό και εξαρτώμενο από το περιβάλλον. Το ασπαρτικό και το γλουταμικό οξύ, στο φυσιολογικά pH είναι συνήθως πλήρως ιονισμένα σχηματίζοντας ανιονικές ομάδες, αν και συνθήκες του αμέσου περιβάλλοντός τους μπορούν να τις εξασθενήσουν.

Παράδειγμα προσαρμογής φαρμάκου σε υποδοχέα του με τη βοήθεια ηλεκτροστατικών (ιονικών) δεσμών, ενισχυμένων με δευτερεύοντες δεσμούς αποτελεί ο σχηματισμός συμπλόκων τοπικών αναισθητικών με τους υποδοχείς τους (όπως φαίνεται στο παρακάτω σχήμα). Οι δεσμοί αυτοί είναι ασθενείς και γι' αυτό η δράση είναι αντιστρεπτή και δεν είναι πολύ μακρά.

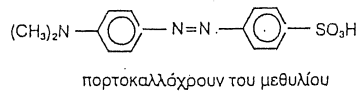
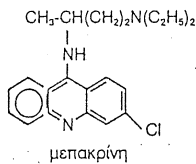
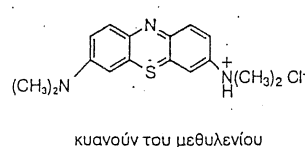
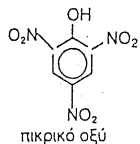


Αλληλεπίδραση τοπικών αναισθητικών με τον υποδοχέα τους

V =δυνάμεις van der Waals, D =δυνάμεις διπόλου-διπόλου, E =ηλεκτροστατικές δυνάμεις

Η εφαρμογή της σταθεροποίησης ζεύγους ιόντων (με αντίθετο φορτίο) από μικρής εμβέλειας δυνάμεις δείχνεται θαυμάσια και στην αναλυτική χημεία (ανάλυση με ιονική εκχύλιση, ion-extraction analysis): Υδατικό διάλυμα πικρικού οξέος μπορεί εύκολα να προσδιοριστεί με ογκομέτρηση με υδατικό διάλυμα κυανού του μεθυλενίου, αν προστεθεί μικρή ποσότητα χλωροφορμίου (σχηματισμός στιβάδας). Ούτε το πικρικό οξύ, ούτε το κυανού του μεθυλενίου (υδροχλωρικό άλας ισχυρής οργανικής βάσης) διαλύονται αρκετά στο χλωροφόρμιο, ενώ το πικρικό άλας του κυανού του μεθυλενίου είναι πολύ διαλυτό.

Ως τέλος της αντίδρασης λαμβάνεται η πρώτη εμφάνιση ασθενούς κυανού χρώματος στην υδατική στιβάδα. Κανονικά, ένα άλας έχει τις ιδιότητες των ιόντων που το αποτελούν. Έτσι θα περίμενε κανείς το σχηματιζόμενο πικρικό κυανού του μεθυλενίου να είναι υδατοδιαλυτό και αδιάλυτο στο χλωροφόρμιο. Όμως, επειδή μεγάλη περιοχή του μορίου του πικρικού οξέος και του κυανού του μεθυλενίου μπορούν να έλθουν σε επαφή, και καθώς τα δύο μόρια έχουν μεγάλη και επίπεδη επιφάνεια, η ολική σύνδεση, ιονική και άλλη δευτερεύουσα, είναι ισχυρή.



Αποτέλεσμα της ισχυρής σύνδεσης του πικρικού ιόντος και του ιόντος του κυανού του μεθυλενίου είναι τα μόρια του νερού που επιδιαλυτώνουν τα ιόντα να εκθλίβονται (απομακρύνονται), κι έτσι το ιονικό ζεύγος (το άλας) καθίσταται λιπόφιλο (άρα διαλυτό στο χλωροφόρμιο).

Επίσης, κατιονικά οργανικά φάρμακα, όπως η μεπακρίνη, σχηματίζουν άλας λιποδιαλυτό με έγχρωμα σουλφονικά οξέα όπως το πορτοκαλλόχρουν του μεθυλίου (ηλιανθίνη), και μπορούν να ογκομετρηθούν μ' αυτό, με παρουσία μικρής ποσότητας οργανικού διαλύτη.

Η ιονική εκχύλιση αποτελεί και πρότυπο για την πρόσληψη κατιονικών φαρμάκων από τους υποδοχείς τους, καθώς και για την υποβοηθούμενη με μεταφορέα διάβαση ημιπερατών (βιολογικών) μεμβρανών από φάρμακα (ή άλλα χημικά μέσα).

Οι ηλεκτροστατικοί δεσμοί πιστεύεται ότι είναι πολύ σπουδαίοι για την έλξη

υποστρωμάτων και ενζύμων ή φαρμάκων στους υποδοχείς τους. Αυτό κυρίως συμβαίνει διότι είναι μεγάλης εμβέλειας δυνάμεις που έχουν την ικανότητα να δρουν από μεγάλη απόσταση. Εν τούτοις, σχηματίζονται εύκολα ανταλλάξιμοι δεσμοί, και έτσι είναι βραχύβιοι, εκτός αν, όπως ήδη αναφέρθηκε ενισχύονται με δευτερεύοντες δεσμούς μικρής εμβέλειας, π.χ. δεσμούς υδρογόνου ή van der Waals.

5. Δεσμοί van der Waals

Εμφανίζονται όταν δύο άτομα που δεν είναι μεταξύ τους άμεσα ενωμένα (συνήθως ανήκουν σε διαφορετικά μόρια) πλησιάζουν πολύ το ένα το άλλο. Οι δυνάμεις van der Waals δημιουργούνται από το γεγονός ότι όλα τα μόρια ενέχουν ενέργεια, που οδηγεί σε εσωτερική δόνηση. Τα παροδικά δίπολα που δημιουργεί η δόνηση στα συμμετέχοντα άτομα προκαλούν δίπολα εξ επαγωγής στα κοντινά άτομα και άλλα μόρια, μια διεργασία που καταλήγει στην εμφάνιση ελκτικών δυνάμεων. Βασικά, οι (ελκτικές αυτές) δυνάμεις van der Waals συνίστανται από τις δυνάμεις Debye (από επίδραση διπόλου-επαγόμενου διπόλου, είναι δυνάμεις που εμφανίζονται μεταξύ μη πολικών μορίων, τα οποία είναι δυνατό να πολωθούν επαγωγικά από γειτονικά πολικά μόρια, και στα δυο μόρια μαγνητική ροπή $\mu=0$) και τις δυνάμεις London ή δυνάμεις διασποράς (που οφείλονται στο ότι σε άτομο μιας ένωσης το ηλεκτρονικό νέφος και ο πυρήνας δονούνται. Έτσι το σχηματιζόμενο στιγμιαία δίπολο είναι δυνατό να πολώσει γειτονικά άτομα ή μόρια με σύγχρονη σύζευξη με αυτά).

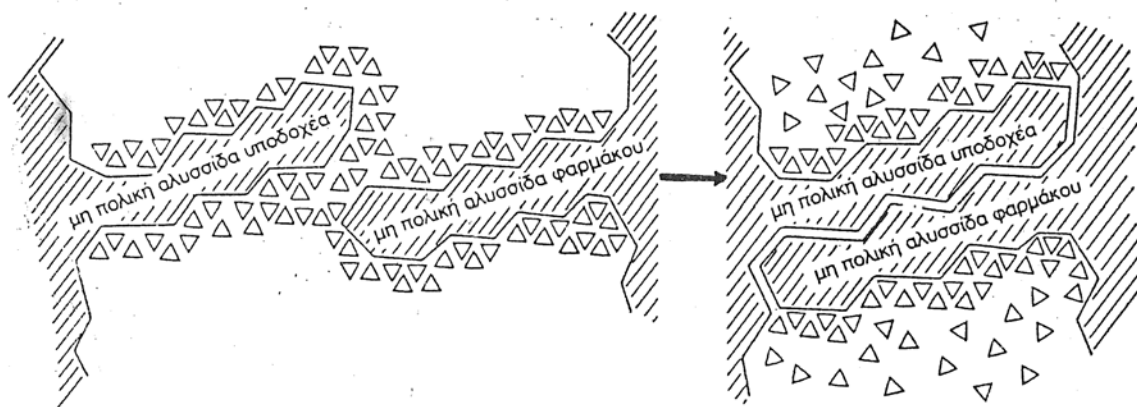
Για να εμφανιστούν δυνάμεις van der Waals πρέπει τα δύο άτομα να πλησιάσουν μεταξύ τους αρκετά (περί τα 4-6 Å), όσο η μεταξύ τους απόσταση μικραίνει τόσο οι δυνάμεις αυτές αυξάνουν. Αυτό πάντως δεν στερείται ορίων, διότι η δύναμη παίρνει μια μέγιστη τιμή για μια ορισμένη απόσταση (μεταξύ των κέντρων των ατόμων), αν τώρα η απόσταση ελαττωθεί ακόμη περισσότερο τότε εμφανίζονται ισχυρές απωστικές δυνάμεις. Δύο μόρια αρχίζουν να απωθούν το ένα το άλλο μόλις η απόσταση των δύο ατόμων τους γίνει ca 3,0 Å (για C, H ή N, και μόνο 2,4 Å για άτομα H). Οι ελάχιστες αυτές: αποστάσεις αποδίδονται στο άθροισμα των ακτίνων van der Waals (1,55 Å για N και 1,2 Å για H). Η ακτίνα van der Waals είναι μεγαλύτερη της απόστασης του ομοιοπολικού δεσμού κατά 0,3 Å, όπως αυτό έχει βρεθεί με εξέταση με ακτίνες X. Οι ισχυρές αυτές απωστικές δυνάμεις εμφανίζονται όταν δύο μη ενωμένα μεταξύ τους άτομα, ακόμα και του αυτού μορίου, πλησιάζουν σε μια απόσταση ίση με το άθροισμα των ακτίνων van der Waals. Η άπωση αυτή καθορίζει και τα ανώτερα όρια της έλξης van der Waals, που είναι φυσικά το αποτέλεσμα δύο αντιθέτων δυνάμεων. Οι δυνάμεις van der Waals μεταβάλλονται με την απόσταση των δύο σχετικών ατόμων και μάλιστα αντιστρόφως ανάλογα με την έβδομη δύναμη της απόστασης (r^7). Γι' αυτό οι δυνάμεις αυτές είναι πολύ μικρής εμβέλειας. Οι δυνάμεις αυτές εξαρτώνται

περισσότερο από την θερμοκρασία απ' όσο οι ιονικές. Οι έλξεις van der Waals αυξάνουν καθώς αυξάνεται το ατομικό βάρος, είναι ελάχιστες (και αμελητέες) για το H, και περίπου 0,5 kcal/mol μεταξύ ζευγών ατόμων με A.B. 12-16 (τα οποία έχουν μεγάλη σημασία για τις αλληλεπιδράσεις φαρμάκου-υποδοχέα). Οι δυνάμεις αυτές προστίθενται σε σημαντική έλξη μεταξύ δύο μορίων, που μπορούν να προσαρμίζονται το ένα στο άλλο τόσο καλά ώστε πολλά άτομα ενός μορίου να εγγίζουν αυτά του άλλου μορίου. Στις περιπτώσεις αυτές μπορούν να εμφανιστούν ισχυροί δεσμοί της τάξης 5kcal/mol.

Οι δυνάμεις van der Waals είναι βραχύβιες, διάρκειας 10^{-6} sec. Παρ' όλη τη μικρή διάρκειά τους, για όσα αναφέρθηκαν παραπάνω, και για το γεγονός ότι αριθμητικά είναι πολύ ανώτερες των δεσμών υδρογόνου και των ιονικών, παίζουν σπουδαίο ρόλο στην αλληλεπίδραση φαρμάκου-υποδοχέα, καθώς και στη δομή των πρωτεϊνών. Έχοντας υπ' όψη και το ότι για μεγάλα μόρια, όπως στεροειδή και λιπαρά οξέα, οι δυνάμεις van der Waals γίνονται αντιστρόφως ανάλογες περίπου με την πέμπτη δύναμη της απόστασης, γίνεται προφανές ότι δυνάμεις der Waals που δρουν σε αλύσους αλκυλίων και σε αρωματικούς δακτυλίους συνεισφέρουν σημαντικά στο δεσμό μεταξύ φαρμάκου-υποδοχέα, ενισχύοντας ιονικούς και δεσμούς διπόλου-διπόλου (όπως φαίνεται στα παραδείγματα σύνδεσης φαρμάκου-υποδοχέα που δόθηκαν στα περί ιονικών δεσμών).

6. Υδρόφοβες αλληλεπιδράσεις, Υδρόφοβος δεσμός

Οι υδρογονανθρακικές αλυσίδες δεν επιδουαλνττώνονται από το νερό (ενυδάτωση). Τα μόρια του νερού τότε, λόγω της μη πολικής υδρογονανθρακικής αλυσίδας, κατατάσσονται με μεγαλύτερη τάξη και βρίσκονται έτσι σε κατάσταση υψηλότερης ενέργειας απ' όσο εάν περιβάλλονταν από μόρια νερού που την διέβρεχαν. Έτσι η αλληλεπίδραση δύο μη πολικών αλυσίδων (π.χ. μιας που αποτελεί μέρος μακρομορίου ορισμένου οργανισμού και μιας άλλης που ανήκει σε φάρμακο που σχηματίζει δεσμό μαζί της για την εμφάνιση βιολογικής δράσης) ελαττώνει τη μεσεπιφάνεια με την απομάκρυνση των μορίων νερού, τα οποία πριν ήταν παρόντα στην περιοχή που τώρα βρίσκεται μεταξύ των δύο αλυσίδων. Κατά συνέπεια, τα εκτοπισθέντα μόρια νερού αποδιοργανώνονται. Η αταξία αυτή στη διάταξη των μορίων νερού έχει ως αποτέλεσμα αύξηση της εντροπίας στο σύστημα, και επομένως ελάττωση της ελεύθερης ενέργειας, η οποία σταθεροποιεί τη συνένωση (την επαφή) μεταξύ των δύο μη πολικών περιοχών. Η συνένωση αυτή αποτελεί τον υδρόφοβο δεσμό και την υδρόφοβη αλληλεπίδραση.



Σχηματική παράσταση υδρόφοβης αλληλεπίδρασης: Το πλησίασμα των μη πολικών αλυσίδων μεταξύ τους έχει αποτέλεσμα την αύξηση της αταξίας μορίων νερού (εδώ συμβολίζονται με Δ) και κατά συνέπεια την αύξηση της εντροπίας του συστήματος.

Κατά μια υδρόφοβη αλληλεπίδραση, η οποία ευνοεί πολύ το σχηματισμό συμπλόκων, ελευθερώνονται περίπου 0,7 kcal/mol για κάθε ζεύγος μεθυλενικών ομάδων που αλληλεπιδρούν ($>CH_2 \cdots H_2C<$).

Υδρόφοβοι δεσμοί (ή αλληλεπιδράσεις) είναι, κατά μια διαφορετική έκφραση, οι έλξεις van der Waals μεταξύ των ατόμων μη πολικών τμημάτων των μορίων που βρίσκονται μέσα σε νερό. Επειδή οι δυνάμεις van der Waals δρουν μόνο σε μικρές αποστάσεις, δεν υπάρχει χώρος για τα μόρια του νερού στην περιοχή των ενούμενων επιφανειών. Επιπλέον η έλξη των μορίων του νερού μεταξύ τους, με δεσμούς υδρογόνου, εξασφαλίζει την έκθλιψη κάθε περιοχής του μορίου που στερείται Ο και Ν (που τα ίδια μπορούν να σχηματίσουν δεσμούς υδρογόνου) έξω από το νερό. Έτσι στην ουσία δεν πρόκειται περί νέου είδους δεσμού.

Μεγαλομοριακές ενώσεις, π.χ. ένζυμα, που αλληλεπιδρούν με φάρμακα, έχουν μη πολικές αλυσίδες στις επιφάνειες τους. Επίσης πολλά φάρμακα έχουν μη πολικές ομάδες στη δομή τους. Και στις δύο περιπτώσεις οι αλυσίδες αυτές μπορεί να είναι αλκύλια ή αρύλια. Έτσι αναμένεται ότι στο σχηματισμό συμπλόκου μακρομορίου (υποδοχέα)-φαρμάκου συμμετέχουν και υδρόφοβες αλληλεπιδράσεις (δυνάμεις), που μπορεί να λάβουν σημαντικά μεγέθη.

Ας σημειωθεί πως έχει βρεθεί ότι υδρόφοβες δυνάμεις εμφανίζονται ακόμη και σε πολικές ομάδες, π.χ. πυριμιδινικές και πουρινικές βάσεις, αυτό έχει δειχτεί και πειραματικά για ορισμένα ένζυμα.

Φυσικά συνδυασμός περισσότερων ειδών αλληλεπιδράσεων εμφανίζεται πάρα πολλές φορές ταυτόχρονα, όπως ιόντος-ιόντος, δεσμοί υδρογόνου, μεταφοράς φορτίου και υδρόφοβες αλληλεπιδράσεις.

ΦΑΡΜΑΚΟΧΗΜΕΙΑ ΤΗΣ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΜΟΡΙΑΚΗ ΑΠΟΨΗ

Εισαγωγή

Η δράση ενός φαρμάκου είναι δυνατό να αλλάζει για αρκετούς λόγους. Ενδεικτικά αναφέρονται μερικοί από αυτούς: ύπαρξη νόσου, ασитία, παχυσαρκία, εγκυμοσύνη, γαλουχία, εμμηνορρυσία, stress, ποικίλες ορμονικές διαταραχές. Ακόμη, η δράση φαρμάκου μπορεί να επηρεαστεί από την τροφή. Μια όμως από τις σημαντικότερες αιτίες είναι τα ίδια τα φάρμακα, δηλαδή η καλούμενη αλληλεπίδραση φαρμάκων. *Ονομάζουμε αλληλεπίδραση φαρμάκων το φαινόμενο εκείνο κατά το οποίο η παρουσία ενός φαρμάκου προκαλεί τροποποίηση της δράσης άλλου.*

Το φαινόμενο αυτό έχει πολύ μεγάλη σημασία για πολλούς λόγους, μεταξύ άλλων: α) Η χρήση ταυτόχρονα, και μερικές φορές δικαιολογημένα, πολλών φαρμάκων β) Η ευρεία εξάπλωση του καπνίσματος γ) Η χρήση της αλκοόλης.

Οι λόγοι λοιπόν φαίνεται ότι είναι επιστημονικοί, κοινωνικοί, οικονομικοί. Κατά την αλληλεπίδραση φαρμάκων είναι δυνατό να έχουμε κάθε πιθανό συνδυασμό στην τροποποίηση δράσης κάποιου φαρμάκου, όπως αύξηση ή ελάττωση της δράσης ή και ακόμη εμφάνισης κάποιας νέας.

Ακόμη, πρέπει να αναφερθεί ότι το αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης φαρμάκων δεν είναι πάντα, όπως πολλοί νομίζουν, αρνητικό, βλαπτικό και αποφευκτέο, αλλά πολλές φορές θετικό, χρήσιμο και εκμεταλλεύσιμο. Αρκετές φορές η ταυτόχρονη θεραπεία με περισσότερα του ενός φάρμακα (τα οποία δεν συνευρίσκονται σε ένα σκεύασμα, ώστε να ελαττώνεται η ευελιξία σε δοσολογικά σχήματα), όταν γίνεται με σύστημα και γνώση και βασίζεται στη φαρμακευτική αλληλεπίδραση και στην ορθή εκμετάλλευσή της, είναι δικαιολογημένη και σωστή.

Οι συνέπειες της αλληλεπίδρασης φαρμάκων είναι πολύ σημαντικές στη θεραπευτική. Γίνεται άλλωστε γενικά αποδεκτό ότι οι μεγάλες επιτυχίες της φαρμακοθεραπευτικής συνοδεύονται και από το δυσάρεστο αλλά σχετικά αναμενόμενο φαινόμενο της αύξησης ανεπιθύμητων αποτελεσμάτων, των αλληλεπιδράσεων, που οφείλονται κατά μεγάλο βαθμό στην πολυφαρμακία. Αφού δεν θα ήταν λύση να στερηθεί κανείς τη σύγχρονη φαρμακοθεραπευτική αγωγή, η λύση για την αποφυγή των δυσάρεστων αποτελεσμάτων των αλληλεπιδράσεων φαρμάκων, που μερικές φορές βάζουν τους ασθενείς σε σοβαρούς κινδύνους, είναι ο κατά το δυνατό περιορισμός της πολυφαρμακίας και η γνώση του

μοριακού μηχανισμού της αλληλεπίδρασης των φαρμάκων.

Η γνώση του μηχανισμού, σε επίπεδο μοριακό αν είναι δυνατό, του φαινομένου είναι ο καλύτερος τρόπος για να μπορεί εκ των προτέρων ο φαρμακοθεραπευτής να προβλέψει πιθανή εμφάνιση αλληλεπίδρασης, να την αποτρέψει ή να την κατευθύνει σε οδό που να οδηγήσει σε ευνοϊκό αποτέλεσμα ή να καταστεί ελεγχόμενη, ακόμη να βοηθήσει το Φαρμακοχημικό στο σχεδιασμό και τη σύνθεση αποτελεσματικότερων και ασφαλέστερων φαρμακομορίων.

Μοριακοί μηχανισμοί του φαινομένου της αλληλεπίδρασης φαρμάκων

Από τις αλληλεπιδράσεις φαρμάκων, άλλες οφείλονται σε παρέμβαση στην κινητική τους (περίπτωση 1-4 παρακάτω), και άλλες σε παρέμβαση στη δυναμική του φαρμάκου (περίπτωση 5 παρακάτω). Εκ των δύο αυτών κατηγοριών περισσότερο επικίνδυνες, διότι δεν αναμένονται και είναι δυσκολότερο να προβλεφθούν, είναι οι πρώτες (φαρμακοκινητικές).

Η τροποποίηση της δράσης φαρμάκου από την παρουσία άλλου κύρια οφείλεται σε παρέμβαση σε:

1. Απορρόφηση
2. Κατανομή
3. Απέκκριση
4. Μεταβολισμό και
5. Δυναμική των φαρμάκων

1. Απορρόφηση

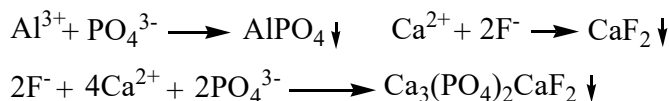
Αφού η συχνότερη και η ευκολότερη οδός παροχής φαρμάκων είναι η από το στόμα, θα αναφερθούν παραδείγματα για αλληλεπιδράσεις που αφορούν κυρίως, όχι όμως και αποκλειστικά, επηρεασμό της απορρόφησης φαρμάκων από το γαστρεντερικό σύστημα:

Προσρόφηση φαρμάκου. Προσοφητικές ουσίες αερίων και τοξινών όπως ενεργός άνθρακας, καολίνης και βεντονίτης, αν έρθουν σε επαφή με αρκετά φάρμακα μπορούν να προσροφήσουν σημαντικά ποσά αυτών, ώστε να επιβραδυνθεί ή μερικά μόνο να απορροφηθεί μια κατά τα άλλα ευαπορρόφητη φαρμακευτική ουσία. Έτσι, είναι λάθος η χρήση π.χ. ενεργού άνθρακα με ατροπίνη, καολίνη ή βεντονίτη με ατροπίνη ή συγγενές ή αντιβιοτικά. Έχει βρεθεί ότι σε αρκετές δηλητηριάσεις η χορήγηση ενεργού άνθρακα έστω και αρκετές ώρες μετά τη λήψη του δηλητηρίου ή ακόμη κι αν το δηλητήριο έχει ληφθεί παρεντερικά, έχει ευνοϊκή δράση, τούτο οφείλεται στο ότι ο ενεργός άνθρακας προσροφά το δηλητήριο που εμφανίζεται στο έντερο λόγω της υπάρχουσας εντεροηπατικής κυκλοφορίας και έτσι παρεμποδίζει την επαναρρόφηση του φαρμάκου.

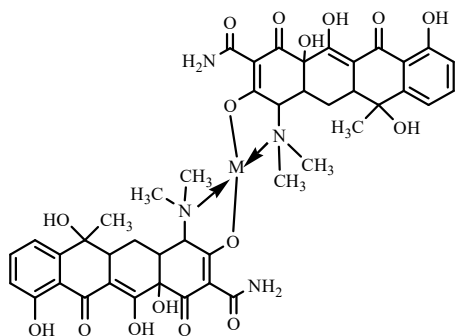
Παγίδευση λόγω διαλυτότητας. Η υγρή παραφίνη, που λαμβάνεται ως υπακτικό ή

καθαρτικό σε χρόνια δυσκοιλιότητα, παγιδεύει τις ισχυρά λιπόφιλες ελαιοδιαλυτές βιταμίνες όπως A, D, E και κυρίως K, των οποίων περιορίζει την απορρόφηση οδηγώντας σε υποβιταμινώσεις. Τέτοιες, και κυρίως από την K έχουν εμφανισθεί σε μακρόχρονη χρήση παραφινέλαιου.

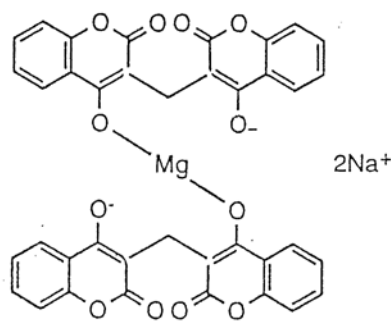
Σχηματισμός συμπλόκου. Αρκετά μεταλλικά ιόντα ή γενικότερα ανόργανες ενώσεις όπως $Fe^{++(+)}$, Al^{+++} , Ca^{++} , Mg^{++} , με τετρακυκλίνες δίνουν δυσαπορρόφητες χηλικές ενώσεις, έτσι το ένα ή και τα δύο συστατικά του συμπλόκου δεν μπορούν να απορροφηθούν. Φαντάζεται κανείς π.χ. την επίδραση της αλληλεπίδρασης Fe^{++} με τετρακυκλίνη και στην απόκριση της σιδηροπενικής αναιμίας και στην περίπτωση κάποιας μικροβιακής λοίμωξης στην περίπτωση συνδυασμού $FeSO_4$ και τετρακυκλίνης. Το Al^{+++} στις τετρακυκλίνες παρουσιάζει ανάλογη δράση όπως το Ca^{++} και το Mg^{++} . Τα παραπάνω μεταλλικά ιόντα, κυρίως τα δύο πρώτα που προέρχονται από τα αντιόξινα $Al(OH)_3$, $CaCO_3$, $Mg(OH)_2$, εκτός των τετρακυκλινών, έχουν την τάση να δεσμεύουν με προσρόφηση ή και χημικά πλήθος χρήσιμων συστατικών για τον οργανισμό (PO_4^{3-} , F^-), αφού τα $AlPO_4$ και CaF_2 και ο φθοριοαπατίτης ($Ca_3(PO_4)_2CaF_2$) δύσκολα απορροφώνται. Αλλά και φαρμάκων όπως αντιμουςκαρινικών, φαινοθειαζινών, διγοξίνης, ισονιαζιδίου, πρεδνιζόνης και πρεδνιζολόνης, ρανιτιδίνης, σουλφαδιαζίνης και ελαιοδιαλυτών βιταμινών η βιοδιαθεσιμότητα ελαττώνεται από την παρουσία των παραπάνω μετάλλων, κυρίως του Al. Το $Mg(OH)_2$ τροποποιεί τη βιοδιαθεσιμότητα δικουμαρόλης, διγοξίνης και πρεδνιζολόνης.



Fe^{+++} και τετρακυκλίνες αλληλοπαρεμποδίζουν την απορρόφησή τους και Al^{++} , Ca^{++} ή Mg^{++} αυξάνουν τις συγκεντρώσεις δικουμαρόλης στο αίμα, αν συγχορηγηθούν τα δύο φάρμακα. Τούτο γίνεται διότι διευκολύνεται η απορρόφηση του αντιπηκτικού καθώς σχηματίζει ευαπορρόφητο σύμπλοκο, αρκετά σταθερό ώστε να απορροφηθεί ανέπαφο.

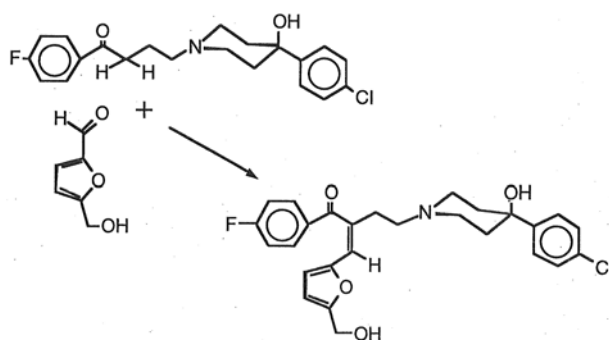


Δυσαπορρόφητο συμπλοκο μεταβατικού μετάλλου με τετρακυκλίνες.



Ευαπορρόφητο σταθερό συμπλοκο δικουμαρόλης με Mg^{++} .

Αλληλεπίδραση χημικής φύσης η οποία εμφανίζεται στο φαρμακοτεχνολογικό τομέα -τη μορφοποίηση- και που μπορεί να μεταβάλλει την ευκολία απορρόφησης και άρα τη βιοδιαθεσιμότητα φαρμακευτικής ουσίας. Μπορεί να οφείλεται σε αλληλεπίδραση αυτής (αλοπεριδόλη) με ουσίες (5-υδροξυμεθυλοφουρφουράλη), που τυχόν συνυπάρχουν με το έκδοχο (λακτόζη) λόγω της χρήσης ειδικών τεχνολογικών μεθόδων (spray-drying). Η αλδεΐδη αντιδρά με πρωτο- και δευτεροταγείς αμίνες ή με μεθυλένια με ενεργά υδρογόνα και έτσι παρέχεται προϊόν αντίδρασης υδροξυμεθυλοφουρφουράλης και αλοπεριδόλης που και δυσκολότερα απορροφάται, και δεν είναι φαρμακολογικά δραστικό και δεν δίνει με μεταβολισμό εύκολα αλοπεριδόλη.

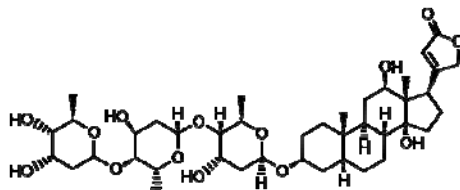


Αλληλεπίδραση υδροξυμεθυλοφουρφουράλης με αλοπεριδόλη προς σχηματισμό σταθερού προϊόντος συμπύκνωσης που είναι αδρανές

Επηρεασμός κένωσης του στομάχου: Η ταχύτητα απορρόφησης φαρμάκου εξαρτάται από την ταχύτητα κένωσης του στομάχου, εφ' όσον φυσικά το φάρμακο λαμβάνεται από το στόμα.

Έτσι λοιπόν φάρμακα που μεταβάλλουν το ρυθμό κένωσης του στομάχου (αντιχολινεργικά, αντισταμινικά, τα περισσότερα συνήθη νευροληπτικά, αντιβηχικά, αλλά και χολινεργικά -πιλοκαρπίνη, οργανοφωσφορικοί ή καρβαμιδικοί αντιχολινεστερασικοί εστέρες- με το αντίθετο αποτέλεσμα) είναι δυνατό να αλλάξουν το χρόνο εμφάνισης ακόμη και την τιμή της μέγιστης συγκέντρωσης άλλων φαρμάκων που χορηγούνται ταυτόχρονα.

Σε περίπτωση φαρμάκου που διαλύεται δύσκολα όπως διγοξίνη σε δισκία, η ταυτόχρονη χρήση χολινεργικών ελαττώνει τη βιοδιαθεσιμότητα του γλυκοζίτη, αφού επιταχύνει τη είσοδό της στο υπερκινητικό έντερο χωρίς να βρίσκεται σε απορροφήσιμη μορφή (στερεό-δισκίο).



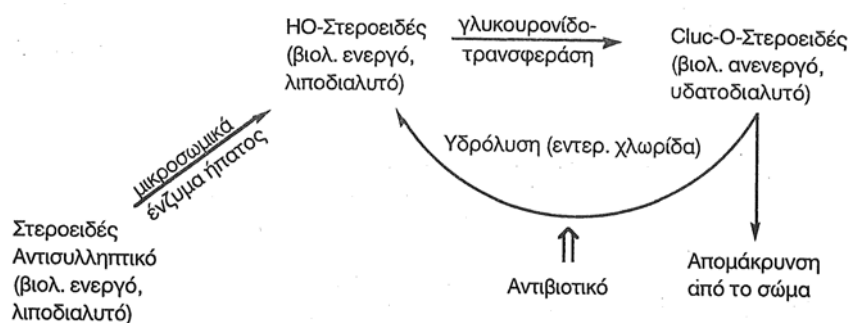
Διγοξίνη

Αντίθετα, αν το δισκίο της διγοξίνης δοθεί ταυτοχρόνως με αντιχολινεργικό, παρ' όλων ότι θα βραδύνει να εμφανισθεί η δράση της, αφού ο στόμαχος κενώνεται βραδύτερα, δίνεται όμως η ευκαιρία στη δυσδιάλυτη στερεή διγοξίνη να διαλυθεί, έτσι, όταν φτάσει στο έντερο, περιοχή απορρόφησης του φαρμάκου, βρίσκεται σε απορροφήσιμη μορφή και απορροφάται πλήρως. Στην τελευταία αυτή περίπτωση, με κάποια καθυστέρηση μεν, έχουμε αυξημένες συγκεντρώσεις της διγοξίνης στο αίμα με σημαντική βελτίωση της βιοδιαθεσιμότητας. Φυσικά αν αντί για δισκίο διγοξίνης δοθεί διάλυμα (π.χ. σταγόνες) οι παραπάνω διαφορές δεν εμφανίζονται.

Το έντερο, με την τεράστια ειδική επιφάνεια (λάχνες) που παρουσιάζει, είναι ο κατ' εξοχήν τόπος απορρόφησης των φαρμάκων, ταυτοχρόνως, όμως, όπως είναι γνωστό, είναι πολύ ευαίσθητο (λόγω του εντόνου κυτταρικού πολλαπλασιασμού) στη δράση πολλών αντιμυτωτικών, τα οποία πολλές φορές του προκαλούν μεγάλες βλάβες ελαττώνοντας σημαντικά την απορρόφηση φαρμάκων απ' αυτό.

Χρήση αντιβιοτικών: Η χρήση από το στόμα αντιβιοτικών, κύρια για μακρό χρονικό διάστημα και ευρέος φάσματος, είναι δυνατό να καταστρέψουν την εντερική χλωρίδα, που άλλωστε είναι και μία από τις σημαντικές πηγές -σύνθεση- πλην άλλων βιταμίνης Κ του οργανισμού. Η καταστροφή αυτή της εντερικής χλωρίδας είναι δυνατό να προκαλέσει πολύ «δυσάρεστη» έλλειψη αποτελεσματικότητας σε περιπτώσεις λήψης «από του στόματος αντισυλληπτικών». Τα τελευταία συνήθως είναι στεροειδικά παράγωγα τα οποία ή έχουν κάποια υδροξυλομάδα ή, αν δεν έχουν, στο ήπαρ την αποκτούν. Σ' αυτό το υδροξυστεροειδές, που συνήθως έχει (αντισυλληπτική) δράση, συνδέεται συνήθως ένα μόριο γλυκουρονικού οξέος, σπανιότερα και σε μικρότερο ποσόθειικό οξύ, και το συζευγμένο παράγωγο με τη χολή φέρεται στο έντερο, όπου μέρος αποβάλλεται με τα κόπρανα, αφού δεν απορροφάται από το έντερο. Μεγάλο όμως μέρος του προϊόντος σύζευξης υδρολύεται με την παρέμβαση των μικροβίων της εντερικής χλωρίδας. Μετά την υδρόλυση, το δραστικό υδροξυστεροειδές επαναρροφάται συνεχίζοντας πια τη δράση του. Αν όμως οι μικροοργανισμοί με τη δράση του αντιβιοτικού καταστραφούν, η υδρόλυση του αδρανούς και δυσαπορρόφητου προϊόντος σύζευξης προς δραστικό ευαπορροφήσιμο υδροξυστεροειδές δεν πραγματοποιείται, αναγκαστικά τούτο αποβάλλεται, κι έτσι η βιοπαρουσία του στεροειδούς ελαττώνεται, σε επίπεδα μερικές φορές, που να μην παρέχουν «ασφαλή

προστασία» (αντισύλληψη).



Σχηματική παράσταση της τύχης στον οργανισμό αντισυλληπτικού στεροειδούς από το στόμα και η επίδραση σ' αυτή της καταστροφής της εντερικής χλωρίδας από αντιβιοτικό.

Αναφέρουμε τέλος δύο παραδείγματα αλληλεπίδρασης φαρμάκων κατά την οποία έχουμε επηρεασμό της απορρόφησης-κατανομής φαρμάκου, όχι όμως από το γαστρεντερικό.

- Είναι γνωστή η επιβράδυνση της απορρόφησης-διάχυσης των τοπικών αναισθητικών από τον τόπο εφαρμογής τους όταν συνοδεύονται από αγγειοσυσταλτικό, π.χ. αδρεναλίνη ή σχετική αμίνη ή αγγειοτενσίνη. Στην περίπτωση αυτή όχι μόνο διαρκεί η τοπική αναισθητική δράση τους μακρότερο χρόνο, λόγω της βραδείας απομάκρυνσης από την προκαλούμενη αγγειοσύσπαση, αλλά ταυτοχρόνως, για τον ίδιο λόγο και η διασυστηματική τοξικότητα του τοπικού αναισθητικού ελαττώνεται αφού, λόγω της βραδείας διάχυσης του φαρμάκου στην κυκλοφορία, τις μικρές ποσότητες του φαρμάκου που κυκλοφορούν έχει τη δυνατότητα ο οργανισμός να μεταβολίσει αποτελεσματικότερα. Παρ' όλον ότι η γενική διασυστηματική τοξικότητα ελαττώνεται, αυξάνεται η τοπική τοξική δράση των συστατικών του συνδυασμού διότι παραμένει τοπικά σε σχετικά μεγάλες συγκεντρώσεις το τοπικό αναισθητικό και η οξυγόνωση του ιστού είναι περιορισμένη, τη στιγμή μάλιστα που λόγω του συμπαθομιμητικού έχει αυξηθεί η ανάγκη για οξυγόνωση από τον εντονότερο κυτταρικό μεταβολισμό.

- *Απορρόφηση από το δέρμα:* Παρ' όλον ότι το δέρμα γενικά παρουσιάζει τις ιδιότητες των άλλων βιομεμβρανών, όμως σε κανονικές συνθήκες αποτελεί για τα περισσότερα φάρμακα έναν αρκετά καλό φραγμό. Έχει βρεθεί πάντως ότι κάτω από ορισμένες συνθήκες (εύκολο να επιτευχθούν) αρκετά φάρμακα μπορούν δια μέσου του δέρματος (άθικτου) να χορηγηθούν, έτσι ώστε να παρουσιάζουν διασυστηματική δράση (διαδερμική χορήγηση π.χ. οργανικά νιτρώδη, εφεδρίνη, νικοτίνη). Η χρήση διμεθυλοσουλφοξειδίου $\text{CH}_3\text{S}(=\text{O})\text{CH}_3$ αυξάνει πολύ τη διαδερμική απορρόφηση. Το φαινόμενο αυτό οφείλεται στο λιπόφιλο-υδατόφιλο (αμφίφιλο) χαρακτήρα του, ώστε να διαπερνά εύκολα το δέρμα και να παρασύρει μαζί του και μόρια του διαλυμένου φαρμάκου. Φαίνεται ότι συντελεί στην ενυδάτωση της

κερατίνης στιβάδας, ελαττώνει τη διηλεκτρική σταθερά της περιοχής, απομακρύνει οξέα που υπάρχουν στο δέρμα, και ακόμα προκαλεί τοπικό ερεθισμό, ίσως λόγω ελευθέρωσης ισταμίνης, και έντονη κυκλοφορία στην περιοχή της εφαρμογής. Όλα αυτά μάλλον συντελούν στην αύξηση της διάβασης πλήθους φαρμάκων από το δέρμα παρουσία του διμεθυλοσουλφοξειδίου.

2. Κατανομή

Τα περισσότερα φάρμακα εισερχόμενα στον οργανισμό δεν κατανέμονται σ' αυτόν ομοιόμορφα. Η ανισοκατανομή φαρμάκου στον οργανισμό εξαρτάται από τις φυσικοχημικές ιδιότητες του φαρμάκου και αυτές των διαφόρων περιοχών (π.χ. ιστών) του οργανισμού. Πολύ υδατόφιλες ενώσεις περιορίζονται στον ενδοαγγειακό χώρο και το πλούσιο σε νερό υγρό των ιστών ενώ δεν μπορούν να διαβούν εύκολα τις λιπόφιλης φύσης βιομεμβράνες γι' αυτό και περιορίζονται εξωκυτταρικά. Το αντίθετο συμβαίνει με λιπόφιλες ενώσεις που εύκολα περνούν βιομεμβράνες και συγκεντρώνονται σε πλούσιους σε λίπη ιστούς. Για τις πρώτες οι μεμβράνες είναι φραγμός στην άνετη διακίνηση τους στον οργανισμό, για τις δεύτερες τα υδατικά διαμερίσματα του οργανισμού είναι ο φραγμός στην πορεία προς το στόχο τους. Φυσικά το πότε θα αποκατασταθεί ισορροπία είναι ζήτημα λιποφιλικότητας της ένωσης και της περιοχής που εξετάζεται, αλλά όχι μόνο αυτών. Έτσι και άλλοι παράγοντες όπως η ανατομική κατασκευή των τοιχωμάτων των αγγείων που αιματώνουν την περιοχή, ο βαθμός αιμάτωσης του οργάνου κλπ. επηρεάζουν την κατανομή.

Είναι γνωστό ότι παχύσαρκα άτομα «αντέχουν» μεγαλύτερα ποσά αλκοόλης, ή μεγαλύτερες δόσεις γενικών αναισθητικών απαιτούνται για την επίτευξη ικανού βάθους αναισθησίας. Τούτο φυσικά οφείλεται στο ότι γρήγορα, λόγω ανακατανομής (εγκέφαλος → αίμα → λιπώδης ιστός), το αναισθητικό εγκαταλείπει τον εγκέφαλο αθροιζόμενο στο λιπώδη ιστό. Άλλωστε γι' αυτό σε μακράς διάρκειας αναισθησία, μετά την ανάνηψη διατηρείται επί μακρό χρόνο υπνηλία και καταστολή (νέα ανακατανομή, λιπώδης ιστός → αίμα → εγκέφαλος).

Σημαντικότερο όμως φαινόμενο για το πρόβλημα των αλληλεπιδράσεων των φαρμάκων είναι το φαινόμενο της σύνδεσης πολλών φαρμάκων με τις πρωτεΐνες (κυρίως του πλάσματος) καθώς και αυτό της εκτόπισής τους από τις αλβουμίνες του πλάσματος από άλλα φάρμακα.

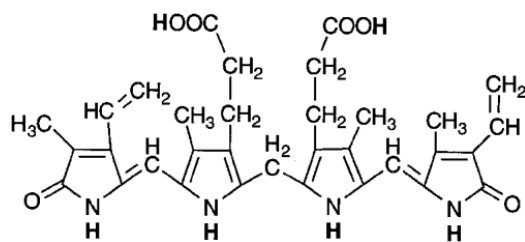
Είναι γνωστό ότι τα περισσότερα φάρμακα, σε θεραπευτικές δόσεις, συνδέονται σε μικρό ή μεγάλο ποσοστό με τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Τα όξινου χαρακτήρα φάρμακα με τις αλβουμίνες του ορού, τα δε βασικού χαρακτήρα φάρμακα με τις α1-όξινες γλυκοπρωτεΐνες. Η σύνδεση φαρμάκου-αλβουμίνης (που είναι και η συνηθέστερη) είναι

αντιστρεπτή, σχηματίζεται με την ανάπτυξη δεσμών όπως ιονικοί, υδρογόνου, van der Waals, και φυσικά η σύνδεση είναι αμφίδρομη-αντιστρεπτή και ισχύει ο νόμος της δράσης μαζών. Σπάνια αναπτύσσονται μόνιμοι, ομοιοπολικοί δεσμοί, περίπτωση π.χ. αλκυλιωτικών αντικαρκινικών. Φυσικά μόνο το ελεύθερο φάρμακο είναι το φαρμακολογικά δραστικό. Το συνδεδεμένο με τις αλβουμίνες φάρμακο είναι περιορισμένο στον ενδοαγγειακό χώρο, ενώ συνήθως το ελεύθερο εκτείνεται στο υγρό των ιστών, και το μεσοκυττάριο χώρο, σε συγκεντρώσεις βασικά ίσες με εκείνες του ελεύθερου φαρμάκου στο νερό του πλάσματος.

Επειδή συνήθως η σύνδεση φαρμάκου με τις πρωτεΐνες του πλάσματος δεν είναι ειδική, πολλά φάρμακα ή και ενδογενείς ουσίες, με παρόμοιες φυσικοχημικές ιδιότητες μπορεί να ανταγωνίζονται το ένα το άλλο, για τους ίδιους υποδοχείς. Έτσι ένα φάρμακο μπορεί να εκτοπίσει άλλο από τη θέση του στην πρωτεΐνη του πλάσματος (είτε διότι συνδέεται με τον ίδιο υποδοχέα, είτε διότι η σύνδεση του δεύτερου σε υποδοχέα της πρωτεΐνης προκαλεί στερεοχημικές αλλαγές στην πρωτεΐνη τέτοιες που επηρεάζουν την ικανότητα σύνδεσής της με το πρώτο φάρμακο).

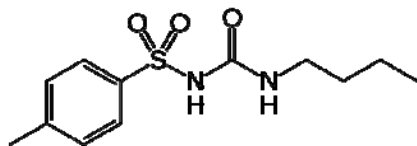
Εύκολα μπορεί να βρεθεί ότι, όταν μια ένωση που είναι συνδεδεμένη με τις πρωτεΐνες του αίματος σε μεγάλο ποσοστό (π.χ. 96-99%), εκτοπιστεί από άλλη, έστω και κατά λίγες ποσοστιαίες μονάδες (3-5%, π.χ. από 99 σε 95%) η συγκέντρωση του πρώτου φαρμάκου πολλαπλασιάζεται αρκετές φορές. Έτσι ουσιαστικά αλλάζει η κατανομή του φαρμάκου στο σώμα, αφού πρώτα μεγαλύτερες συγκεντρώσεις ελεύθερου θα μπορούσαν να περάσουν από τον ενδοαγγειακό χώρο, (που ήταν το φάρμακο περιορισμένο ως «σύμπλοκο» με την πρωτεΐνη) σε άλλους χώρους, όπως υγρά ιστών, μεσοκυττάριο χώρο με παραπέρα ευκολότερη πρόσβαση στις περιοχές των (φαρμακολογικών) υποδοχέων, διότι τώρα, ελεύθερο καθώς είναι, μπορεί, ανάλογα με τη λιποφιλικότητά του, να διαβεί βιομεμβράνες, Λόγω του φαινομένου της εκτόπισης φαρμάκου που είναι συνδεδεμένο με τις πρωτεΐνες του πλάσματος από άλλο φάρμακο, πολλά ανεπιθύμητα τοξικά φαινόμενα έχουν σημειωθεί, μερικές φορές με μοιραία αποτελέσματα:

- Σουλφοναμίδια εκτοπίζουν συνδεδεμένη με τις αλβουμίνες του αίματος, μη συζευγμένη με γλυκουρονικό οξύ χολερυθρίνη, και σε ορισμένες περιπτώσεις (πυρηνικό ίκτερο νεογνών) δυνατόν η απότομη αύξηση της ελεύθερης χοληχρωστικής να προκαλέσει εγκεφαλική βλάβη από χολερυθρίνη σε νεογέννητα.

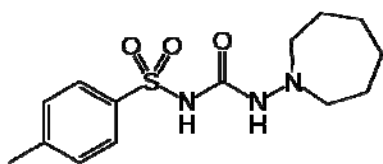


Χολερυθρίνη

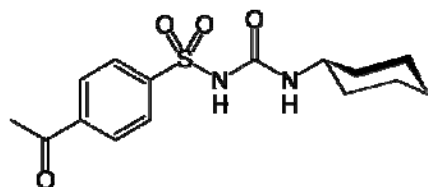
- Χρήση σουλφοναμιδίων μπορεί να απορρυθμίσει υπογλυκαιμική θεραπεία με παράγωγα σουλφανυλουρίας, τα οποία εκτοπιζόμενα από τις αλβουμίνες του πλάσματος μπορεί να φτάσουν σε επικίνδυνες συγκεντρώσεις (ελεύθερου φαρμάκου) στο αίμα για πρόκληση υπογλυκαιμικού shock.



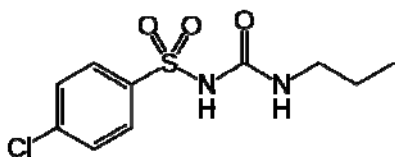
Τολβουταμίδιο



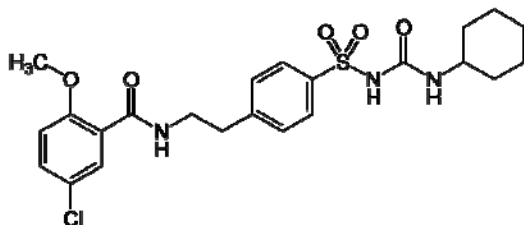
Τολαζαμίδιο



Ακετοεξαμίδιο



Χλωροπροαμίδιο



Γλυβουρίδιο

Υπογλυκαιμικά σουλφοναμίδια -σουλφανυλουρίες

Ενδιαφέρον επίσης παρουσιάζει ο παρακάτω μηχανισμός αλληλεπίδρασης φαρμάκων που

οφείλεται σε μεταβολές της κατανομής. Για φάρμακο με pK_a περίπου 6,4-8,4 δηλαδή σχετικά κοντά (απόσταση το πολύ μονάδας) στο φυσιολογικό pH 7,4, αλλαγές στο pH που συμβαίνουν στις οξέωσεις ή αλκαλώσεις μπορούν να ασκήσουν σημαντικές μεταβολές στην κατανομή των παραπάνω φαρμάκων μεταξύ του ενδο- και εξωκυτταρικού χώρου. Τούτο διότι η ενδοκυτταρική ρυθμιστική ικανότητα είναι μεγαλύτερη εκείνης της εξωκυτταρικής και το pH τους δεν μεταβάλλεται στον ίδιο βαθμό. Έτσι η κατανομή ενός όξινου φαρμάκου (π.χ. φαινοβαρβιτάλης) στρέφεται προς το εξωκυττάριο υγρό σε περίπτωση αλκάλωσης (που μπορεί να προκληθεί από σωρεία φαρμάκων, δηλητηρίων ή άλλων χημικών ενώσεων) και έχει ως αποτέλεσμα την ελάττωση της δράσης του φαρμάκου (κατασταλτική δράση). Αντίθετα, η συγκέντρωση των όξινου χαρακτήρα φαρμάκων (π.χ. φαινοβαρβιτάλη, διφαινυλοϋδαντοΐνη) στο εξωκυτταρικό υγρό (και εδώ περιλαμβάνεται και το πλάσμα) ελαττώνεται σε περίπτωση οξέωσης και αυξάνεται ενδοκυτταρικά, αφού ο ιονισμός τους είναι περισσότερο περιορισμένος εξωκυτταρικά, και διευκολύνει άρα την είσοδο του φαρμάκου (μη ιονισμένου) στο κύτταρο με σχετική ενδοκυτταρική παγίδευσή του, με τελικό αποτέλεσμα ισχυρότερη δράση (καταστολή). Το αντίθετο συμβαίνει με φάρμακα βασικού χαρακτήρα. Με το μηχανισμό αυτό εξηγείται και η σημαντική παγίδευση όξινου χαρακτήρα μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (π.χ. ασπιρίνη) στα κύτταρα του γαστρικού επιθηλίου. Το γεγονός αυτό εξηγεί μερικώς την τάση για πρόκληση γαστρίτιδας και έλκους που παρουσιάζουν τα φάρμακα αυτά.

3. Απέκκριση

Από τα όργανα απέκκρισης, με εξαίρεση τους πνεύμονες, απεκκρίνονται εύκολα μόνο υδατόφιλα μόρια. Αν τα φάρμακα είναι λιπόφιλα στο βιολογικό περιβάλλον, τότε πρώτα μεταβολίζονται (καθίστανται υδατόφιλα-πολικά) και ακολούθως απομακρύνονται. Το κυριότερο όργανο απομάκρυνσης των φαρμάκων από τον οργανισμό είναι οι νεφροί, και μόνο δεύτερο και με σημαντική διαφορά είναι το ήπαρ (με τη χολή και ακολούθως τα κόπρανα). Οι άλλες οδοί είναι πολύ μικρότερης έως ασήμαντης σπουδαιότητας ως οδοί απομάκρυνσης φαρμάκων, φυσικά εξαίρεση αποτελούν οι πνεύμονες, αλλά μόνο για τα πτητικά γενικά αναισθητικά.

Η από τους νεφρούς απομάκρυνση φαρμάκων και μεταβολιτών τους περιλαμβάνει τις ακόλουθες τρεις διακριτές διαδικασίες: πειραματική διήθηση, σωληναριακή ενεργητική (απ)έκκριση και παθητική σωληναριακή επαναρρόφηση.

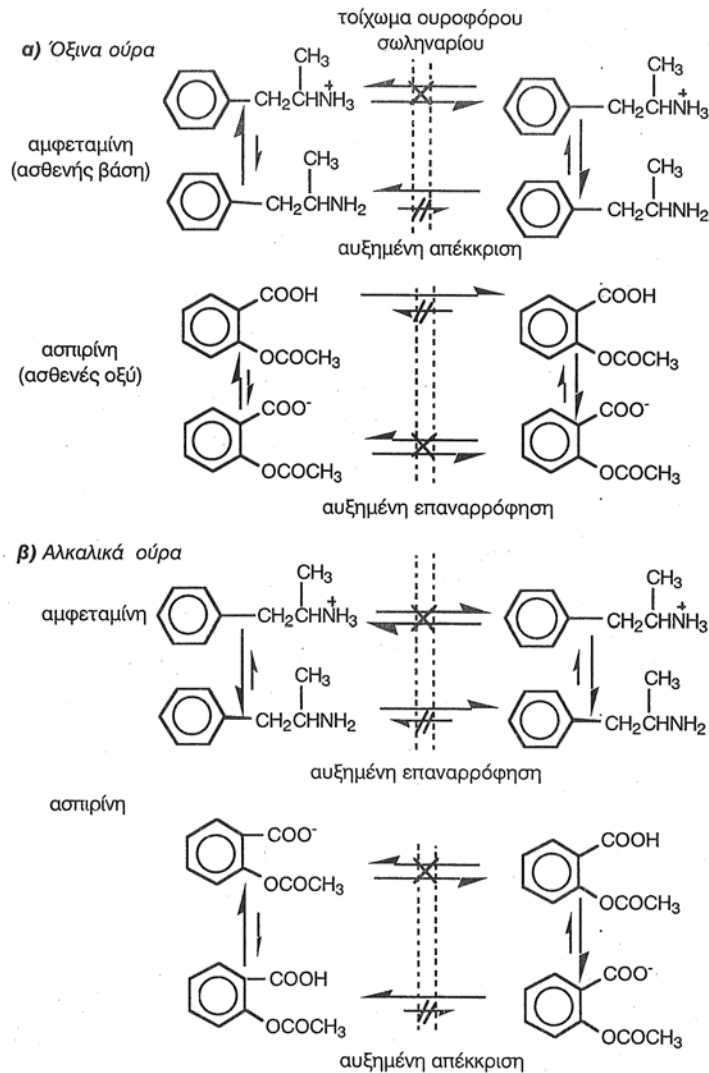
Σωληναριακή επαναρρόφηση: Παρ' όλων ότι πολλά φάρμακα (και μεταβολίτες τους) επαναρροφούνται στο ουροφόρο σωληνάριο με σχετικά ειδικό μηχανισμό ενεργού μεταφοράς, τα περισσότερα ως μη ιονισμένα, λιπόφιλα μόρια (τα περισσότερα φάρμακα είναι

ασθενείς ηλεκτρολύτες), επαναρροφούνται με μηχανισμό παθητικής διάχυσης δια μέσου του λιπώδους φύσης επιθηλίου του ουροφόρου σωληναρίου.

Η αιτία που τα ωθεί για επαναρρόφηση είναι (δεδομένου του λιπώδους χαρακτήρα τους) η βαθμίδα συγκέντρωσης εξ αιτίας της εν τω μεταξύ συμπίκνωσης του προούρου λόγω της απορρόφησης Na^+ και νερού. Η βαθμίδα συγκέντρωσης ως αιτία κίνησης φαρμάκου από το πρόουρο του ουροφόρου σωληναρίου προς το αίμα φυσικά δεν ισχύει για τα ιονισμένα μόρια αλλά για τη μη ιονισμένη μορφή του φαρμάκου που είναι η λιπόφιλη. Επομένως γίνεται αντιληπτό ότι η έκταση της επαναρρόφησης των φαρμάκων (που είναι ασθενείς ηλεκτρολύτες) εξαρτάται από το pK_a του φαρμάκου και το pH των ούρων.

Οι δύο αυτοί παράγοντες καθορίζουν το επί τοις εκατό ποσό του ιονισμένου και μη ιονισμένου φαρμάκου. Έτσι σε περίπτωση κατά την οποία το pH των ούρων ελαττωθεί, για μια ασθενή βάση ο βαθμός ιονισμού αυξάνεται, άρα η επαναρρόφησης της ελαττώνεται (αφού μόνο η μη ιονισμένη μορφή απορροφάται). Το αντίθετο συμβαίνει αν το φάρμακο είναι ασθενές οξύ. Αν τώρα το pH των ούρων αυξηθεί, τότε για ένα βασικού χαρακτήρα φάρμακο ο βαθμός ιονισμού θα ελαττωθεί, άρα η επαναρρόφησης θα αυξηθεί, τα αντίθετα θα συμβούν αν πρόκειται για όξινο χαρακτήρα φάρμακο.

Έτσι η επαναρρόφησης όξινων φαρμάκων, όπως ασπιρίνη, ναλιδιζικό οξύ, νιτροφουραντοΐνη, βαρβιτουρικά, φαινυτοΐνη, που επηρεάζεται από το pH των ούρων, περιορίζεται με τη χρήση σχετικά μεγάλων ποσοτήτων χλωριούχου αμμωνίου, ασκορβικού οξέος, αλλά και πλούσιας σε πρωτεΐνες τροφής για μακρό χρόνο, τα οποία επειδή κατεβάζουν τις τιμές pH των ούρων, αυξάνουν την επαναρρόφησης των όξινων φαρμάκων με αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών και τοξικής δράσης. Αν τώρα τα ούρα καταστούν αλκαλικά με τη χρήση διάφορων μέσων όπως όξινο ανθρακικού νατρίου, κιτρικού νατρίου, με μακρά χρήση αντιοξίνων, διουρητικών αναστολέων της καρβονικής ανυδράσης, ή ακόμη και με φυτική διατροφή, τότε τα όξινα φάρμακα, ιονιζόμενα σε μεγαλύτερο βαθμό, επαναρροφούνται λιγότερο κι έτσι δυνατό να μη φθάνουμε σε συγκεντρώσεις θεραπευτικές στο αίμα. Φυσικά ακριβώς τα αντίθετα συμβαίνουν με τα φάρμακα ασθενώς βασικού χαρακτήρα. Αναφέρουμε μερικά από αυτά κατά κατηγορίες που εύκολα μπορούν να δώσουν τις αλληλεπιδράσεις της παραπάνω φύσης: νευροληπτικά (χλωροπρομαζίνη), συμπαθομιμητικά (αμφεταμίνη), αντισταμινικά (διφαινυδραμίνη), αντικαταθλιπτικά (ιμιπραμίνη), παρασυμπαθολυτικά (ατροπίνη), οπιοειδή αναλγητικά (μορφίνη, μεθαδόνη, πεθιδίνη), με πιθανή μειωμένη δράση σε περιπτώσεις ελαττωμένης επαναρρόφησης (όξινα ούρα) ή τοξικής δράσης σε περίπτωση αυξημένης επαναρρόφησης (αλκαλικά ούρα).



\times : Περιορισμός στη διάβαση λόγω μικρής λιποφιλικότητας. Μέτρια ενεργός διάβαση

$\#$: Περιορισμός στη διάβαση λόγω μη ευνοϊκής βαθμίδας συγκέντρωσης

Εξάρτηση της απέκκρισης φαρμάκων τα οποία είναι ασθενείς βάσεις ή ασθενή οξέα, από το pH των ούρων

Πρακτική εφαρμογή της παραπάνω αλληλεπίδρασης μπορεί να γίνει με επιτυχία στην αντιμετώπιση δηλητηριάσεων με φάρμακα ή δηλητήρια (π.χ. φαινοβαρβιτάλη (όξινη) - αλκαλοποίηση ούρων, αμφεταμίνη (βασική) - οξίνιση ούρων).