

Farmacodinamia generală

- Activitatea biologică a substanței medicamentoase presupune o interacțiune inițială de ordin chimic sau fizico-chimic cu moleculele materiei vii. Această acțiune primară la nivel molecular considerată ca mecanism de acțiune declanșează în organism un complex de reacții având ca rezultat efectul farmacologic global adică **răspunsul organismului la medicament.**

I. Acțiunea medicamentelor la nivel molecular

- I. ***Acțiunea specifică*** – M acționează direct asupra unor structuri macromoleculare speciale din organism numite farmacoreceptori
- II. ***Acțiunea nespecifică*** – M acționează direct asupra unor componente ale materiei vii prin intervenția unor mecanisme fizice sau fizico-chimice simple.

I. Acțiunea specifică

Definiție:

■Farmacoreceptorii sunt macromolecule proteice capabile să lege specific substanțe active cu moleculă relativ mică rezultând complexul M-Receptor care declanșează o acțiune biologică.

Receptorii pot fi încadrați în **patru categorii** în funcție de organizarea lor structurală și de sistemele cu care sunt conectați:

I. Receptorii tip canal (proteina receptoare care include un canal membranar)

- **Caracteristici:**
 - proteina este formată din 4/5 subunități proteice
 - fiecare subunitate constă dintr-un lanț ce tranversează membrana celulară de 4 ori
 - Porțiunile terminale –NH₂, –COOH, sunt localizate extracelular
 - O anumită porțiune membranară a subunităților delimitează canalul membranar
- **Exemplu:** receptorii colinergici nicotinici, receptorii pentru neurotransmițătorii de tip aminoacizi: acidul gamaaminobutiric, glicina, acidul glutamic, acidul aspartic.

- **Pentru receptorul cholinergic nicotinic cele 5 subunități mărginesc un canal pentru ionii de Na, K. Acționarea receptorului de către acetilcolină sau alt agonist specific deschide canalul cu influx de Na rezultând depolarizarea membranei celulare determinând excitația consecutivă.**
- **Receptorul Gaba-ergic include un canal pentru ionii de Cl, care se deschide sub influența aminoacidului cu influx de Cl rezultând hiperpolarizarea membranei cu inhibiție consecutivă.**

II. Receptorii transmembranari (proteina receptoare transmembranară)

■ Caracteristici:

- Fixează agonistul la nivelul porțiunii ce proemină extra celular**
- Are activitate enzimatică în porțiunea dinspre citoplasmă**
- Acționarea acestor receptori are consecințe**
- metabolice și funcționale**

■ Există trei tipuri de receptori membranari:

- canalul ionic cuplat cu un ligand**
- receptor cu activitate enzimatică asociată**
- receptor cuplat cu proteina G**

■ Exemplu: insulina, anumiți hormoni trofici, factori de creștere

III. Receptorii cuplati cu proteina G (receptori în serpentină)

- **Caracteristici**
- **Constau dintr-un complex care include o proteină receptoare a semnalului reprezentat de agonist, o proteină de cuplare (G) cu funcție reglatoare și un sistem efector constând dintr-o enzimă efectoră (E) sau un canal ionic**
- **Proteina receptoare este cudată, traversând de 7 ori membrane celulară rezultând astfel 3 bucle extracelulare, 3 bucle intracelulare și 6 porțiuni intramembranare**
- **Capetele canalului proteic sunt situate extracelular**

- **Agonistul specific se fixează pe suprafața externă a proteinei receptoare**
- **Cuplarea cu proteina reglatoare se face la nivelul celei de a treia bucle intracelulare și a porțiunii C-terminale**
- **Proteinele reglatoare denumite proteine G deoarece leagă guanin nucleotidul sunt formate din trei tipuri de subunități alfa, beta, gama, subunități ce cuprind locuri de legare pentru GTP și activitate ATP-azică. Diferențele dintre subunitățile alfa au permis descrierea a 6 clase de proteine G**

- **Formarea complexului agonist-proteină receptoare comandă schimbul GDP-GTP la nivelul subunităților alfa determinând disocierea acestora de beta și gama rezultând acționarea +/- a anumitor enzime efectoare: adenilat ciclaza, fosfolipaza C, fosfolipaza A2, cu punerea în funcție a sistemelor mesagere secunde corespunzătoare: - adenilat ciclic, fosfatidil inozitol, prostanoizii sau cu modificarea unor canale membranare pentru ionii de Ca sau K.**
- **Exemplu: receptorii pentru neurotransmițătorii de tip noradrenalină (alfa și beta), acetilcolină (pentru efectele muscarinice), serotonină, histamină, dar și pentru opioide și hormoni peptidici.**

IV. Receptorii intracelulari

- **Caracteristici:**
- **Agoniștii- hormonii steroizi**
(corticosteroizii/hormonii sexuali), vitaminele D, Hormonii tiroidieni – mai mult sau mai puțin liposolubili traversează membrane celulară și pătrund în cellule
- Urmează fixarea lor pe locuri de legare specifice de la nivelul AND-ului. Secvențele de AND interesate suferă modificări conformaționale și activează transcripția unor gene specifice
- Timpul necesar sintezei de enzime și alte proteine, precum și refacerea metabolică lentă a acestora explică efectul lent, de durată al substanțelor care acționează în acest mod.
- Exemplu de receptor intracelular al glucocorticoizilor

NOȚIUNILE DE AGONIST, ANTAGONIST SI DE EFECT

- **Medicamentele care se fixează de receptori și îl acționează provocând efectele specifice acestora poartă numele de agoniști.**
- **Medicamentele care se fixează de receptori, dar nu îl acționează poartă numele de antagoniști. Antagoniștii împiedică în mod specific fixarea agoniștilor de receptori, deci le împiedică efectul.**

- În cazul agoniștilor cuplarea cu receptorul se traduce clinic prin apariția efectului. Legătura este reversibilă, saturabilă, specifică.
- Conform teoriei ocupaționale, efectul este proporțional cu numărul de receptori ocupați. Interacțiunea moleculei de M cu macromolecula receptoare se conformează legii acțiunii maselor – cantitatea receptorilor ocupați este proporțională cu cantitatea de M și cu cantitatea de receptori disponibili.
- Înregistrarea grafică a relației doză-efect realizează o curbă hiperbolică.
- Atunci când o substanță se cuplează cu toți receptorii și îl acționează efectul este maximal.

Conform teoriei activității intrinseci
fixarea de receptori poate declanșa în funcție de substanță efecte de intensitate diferită:

- - **agoniști deplini** au activitate intrinsecă maximă=efect maximal
- - **agoniști parțiali** au activitate submaximală=efect submaximal, se poate spune că au efect dual, având proprietăți atât de agonist cât și de antagonist ex. agoniști parțiali ai receptorilor opiozi(pentazocina, nalorfina)
- - **agoniști inverși** prezintă activitate inversă celei a agonistului normal
- - **antagonistul** = molecula capabilă să blocheze acțiunea agonistului=efect nul

Tipuri de antagoniști:

- **Antagonistul competitiv** prezintă următoarele caracteristici: au afinitate și sunt capabili să se lege de receptori, la nivelul situsurilor de legare a agoniștilor specifici; nu au activitate intrinsecă și nu sunt capabili să declanșeze un efect la nivelul receptorilor, pe care doar îi blochează; diminuează potența agoniștilor specifici, prin competiția pentru receptori
- **Antagoniștii necompetitivi** se caracterizează prin următoarele: se leagă de receptori, pe un situs diferit de situsul de legare al agonistului specific și schimbă conformația receptorului, împiedicând legarea agonistului; nu au activitate intrinsecă și blochează receptorii; diminuează până la anulare efectul maxim al agonistului specific

- **Agoniștii competitivi – necompetitivi:**
funcționează ca antagoniști competitivI sau ca antagoniști necompetitivi, în funcție de concentrație.

Teoria receptorilor

1. Teoria ocupațională Ariens

- Teoria consideră că efectul agonistului este direct proporțional cu numărul de receptori ocupați și un agonist are aceeași afinitate pentru toți receptorii.

2. Teoria activității intrinseci Ariens

- Teoria consideră că efectul agonistului este direct proporțional cu abilitatea lui de a produce un stimul după legarea de receptor și de a declanșa acțiunea primară și efectul biologic. Deci efectul agonistului este direct proporțional cu numărul de receptori activați.

$E_f A / E_{f \max} = f \times (\alpha [AR] / [R_t])$, unde

- R=receptori
- A= medicamentul A
- E_{\max} =efectul maxim posibil
- $[AR]$ =concentrația R ocupați de medicamentul A
- $[R_t]$ = concentrația totală de R (ocupați și liberi)
- α = activitatea intrinsecă
- f = factorul de proporționalitate
- $E_f > 0$ dacă $\alpha > 0$, adică dacă medicamentul are și activitate intrinsecă deci este AGONIST.
-

3. Teoria inducerii configurației potrivite

- Teoria consideră că activitatea agonistului depinde de abilitatea lui de a produce o modificare conformațională a receptorului , care declanșează reacții celulare secvențiale și efectul, ca urmare a formării complexului cu receptorul, când agonistul își modifică și propria conformație moleculară pentru a forma o structură complementară receptorului.
- Deci, formarea complexului agonist-receptor este posibilă numai dacă ambele structuri (agonistul și receptorul) suferă o modificare conformațională mutuală, pentru a forma structuri complementare.

Parametrii care caracterizeaza actiunea farmacodinamica a medicamentelor

I. Sensul actiunii

- **Sensul stimulator** rezulta din stimularea unei functii, dar poate apare si prin deprimarea unei functii antagoniste.
- Ex: - tahicardie si midriaza produc atat adrenalina (stimulator al sistemului adrenergic simpatic) dar si atropina (blokant al SNPS) ;

b) Sensul inhibitor apare prin inhibitia sau prin stimularea excesiva a functiei respective.

- Ex: - deprimarea tonusului SNC inclusiv a centrului respirator apare prin deprimante SNC ex : narcotice, hipnotice, dar si prin excitante SNC in doze foarte mari : cafeina, atropina, stricnina

c) Efecte bisens : aceeași funcție poate fi stimulată sau inhibată de același medicamente în funcție de doză sau de teritoriul unde acționează, ex ; adrenalina, în doze mici produce vasodilatație, în doze medii și mari produce vasoconstricție ; aspirina în doze mici prezintă efect antiagregant plachetar, la doze medii efectul se anulează iar în doze mari efectul devine proagregant plachetar întrucât este inhibată sinteza de PGI₂.

Parametrii care caracterizeaza actiunea farmacodinamica a medicamentelor

II. Selectivitatea este proprietatea unei substante medicamentoase de a influenta un teritoriu cat mai limitat din organism si de a avea un numar cat mai limitat de actiuni farmacodinamice.

- Ex : - beta2 adrenomimeticele antiasmaticice, de tipul fenoterol, salbutamol actioneaza predominant la nivel pulmonar, producand bronhodilatatie ;
 - inhibitorii MAO A, moclobemid, sunt antidepresive, in timp ce inhibitorii MAO B, selegilina, sunt antiparkinsoniene ;

Parametrii care caracterizeaza actiunea farmacodinamica a medicamentelor

III. Potenta, este capacitatea unei substante de a avea activitate biologica. Se exprima prin doza eficace 50 (DE50). Cu cat aceste doze sunt mai mici cu atat potenta este mai mare.

IV. Eficacitatea maxima este capacitatea unei substante medicamentoase de a avea activitate biologica cu un anumit efect maxim posibil. Agonistii totali au activitate intrinseca maxima si provoaca efect maximal, agonistii partiali au activitate intrinseca submaximala iar antagonistii totali au activitate intrinseca zero.

Parametrii care caracterizeaza actiunea farmacodinamica a medicamentelor

V. Latenta, sau timpul de debut al efectului este timpul scurs de la administrarea substantei medicamentoase pana la aparitia efectului si se exprima prin formula :

- $L = A + T + D + B$
- A= timpul de absorbtie
- T = timpul de transport la tesuturi
- D = timpul de distributie
- B = timpul de aparitie a efectelor biologice

Ex : in administrarea i.v. latentă este mai mica, in schimb formele farmaceutice orale cu eliberare prelungita au o latentă mult mai lunga.

Parametrii care caracterizeaza actiunea farmacodinamica a medicamentelor

VI. Durata actiunii farmacodinamice reprezinta intervalul de timp in care se mentine efectul.

- Factorii de care depinde durata de actiune sunt foarte numerosi : calea de administrare, factori biofarmaceutici, farmacocinetici si farmacodinamici. Durata se exprima printr-un parametru farmacocinetic : $T_{1/2}$.
- Ex : in clasa glicozizilor cardiotonici, digoxina are $T_{1/2}=36$ ore, strofantina are $T_{1/2}=24$ ore si digitoxina are $T_{1/2}=7$ zile ;
- penicilina G are $T_{1/2}=3-6$ ore, iar ampicilina are $T_{1/2}=8$ ore ;

II. ACȚIUNEA NESPECIFICĂ A MEDICAMENTELOR

- Anumite substanțe nu acționează specific asupra unor receptori, ci au acțiuni nespecifice de natură chimică/fizico-chimică:
- Antiacidele – prin reacția dintre un acid și o bază neutralizează HCl din stomac la pacienții cu hiperaciditate, gastrită sau ulcer
- Soluțiile perfuzabile cu electroliti și sărurile de rehidratare orală sunt utilizate pentru corectarea dezechilibrelor hidroelectrolitice postoperator, în stările de deshidratare postdiaree, etc

ACȚIUNEA MEDICAMENTELOR LA NIVEL CELULAR

1. Acțiunea medicamentelor la nivelul membranei celulare

- Unele medicamente acționează asupra membranei celulare pe care o pot influența direct sau prin intermediul unor receptori specifici rezultând modificări de permeabilitate și ale proceselor de translocare ionică.
- Membranele conțin canale ionice care reprezintă sisteme transportoare pasive care realizează schimburi ionice în funcție de gradientul de concentrație.
- Principalele canale ionice sunt cele de Na, K, Cl, Ca.
- Influxul de ioni de Na și Ca prin aceste canale produce depolarizarea membranei cu excitație, iar influxul ionilor de Cl sau efluxul ionilor de K duce la hiperpolarizarea membranei celulare cu inhibiție consecutivă.

- Menținerea potențialului de membrană este asigurată de pompele ionice ce funcționează cu consum de energie, împotriva gradientului de concentrație. Cele mai importante pompe ionice sunt:
- Pompa de Na/K – ATP-aza
- Pompa de Ca
- Membrana celulelor mai conține și enzime foarte importante pentru starea funcțională a acestora și a metabolismului celular:
 - adenilat ciclaza catalizează formarea AMP-ului ciclic
 - guanilat ciclaza – catalizează formarea GMP-ului ciclic
 - fosfolipaza C care pune în funcție sistemul fosfatidil inozitolului/Ca
 - fosfolipaza AII care inițiază formarea PAF și a sistemului eicosanoidelor

2.Acțiunea asupra sistemelor mesagere secunde ce intervin în acțiunea unor medicamente la nivel celular

- Neurotransmițătorii și diferite alte substanțe reglatoare endogene, ca și medicamentele agoniste analoage, acționează direct receptorii specifici. Aceștia sunt considerați – mesageri primi – în transmiterea informației la celule.
- Mesagerii primi pot acționa și indirect prin intervenția unor sisteme intermediare numite mesageri secunzi :
 - sistemul adenilatului cyclic – AMPc
 - sistemul calcic
 - sistemul fosfatidilinozitolului

3. Acțiunea medicamentelor la nivelul organitelor celulare

- **Nucleul** – constituie locul de acțiune al citostaticelor, antimicotice, antiviralelor, a multor antibiotice, a hormonilor glucocorticoizi.

Ex: ciclofosfamida formează punți pe catenele de AND și împiedică astfel mitoză celulară

- **Ribozomii** – au rol în sinteza proteică și reprezintă locul de acțiune pentru unele medicamente

Ex: eritromicina se fixează pe subunitățile 50S ribozomale și împiedică funcțiile de transpeptidare și/sau de translocare cu împiedicarea formării de polipeptide; aminoglicozidele se fixează pe subunitățile 30S ribozomale având drept consecință inhibarea sintezei proteice prin împiedicarea inițierii formării peptidelor.

- **Lizozomii** – eliberează în anumite condiții enzime litice ceea ce poate tulbura metabolismul celular

Ex: glucocorticoizii au rol în stabilirea membranei lizozomale și împiedică eliberarea masivă de enzime litice ceea ce contribuie la acțiunea antiinflamatoare.

- **Mitocondriile**, care conțin enzime responsabile de respirația celulară reprezintă locul unde acționează cianurile.
- **Formațiunile veziculare**, conțin substanțe endogene de tipul ACH, catecolamine, histamina, GABA depozitate sub formă inactivă care pot fi eliberate și asupra cărora se acționează.

4. Acțiunea medicamentelor asupra unor aparate și sisteme

Acțiunea medicamentelor la nivelul sinapsei

- Sinapsa=unitatea morfologică și funcțională de legătură între două cellule (stă la baza funcționării transmisiei la nivelul SNC)

Sinapsele sunt de două tipuri:

- **Electrice**=au între celule un spațiu joncțional îngust, traversat de canale conducătoare ionice
- **Chimice**=care folosesc pentru funcționarea lor neurotransmițători eliberați din veziculele sinaptice de deposit

Structura sinapsei

- **Membrana presinaptică** = este bogată în vezicule sinaptice ce conțin neurotransmițători
- **Fanta sinaptică** = este un spațiu care conține collagen, glicoproteine, lichid extracelular
- **Membrana postsinaptică** = reprezintă o porțiune îngroșată a membranei celulei cu care se face legătura și înglobează macromoleculele specifice – receptorii – care recunosc moleculele transmițătoare, recepționând semnalul transmis de terminația neuronală prin intermediul acestora.

Transmiterea impulsului nervos prin sinapse este unidirecțională, iar în funcție de mesajul pe care îl transmit, sinapsele pot fi:

- **Sinapse excitatoare, care depolarizează membrana postsinaptică**
- **Sinapse inhibitorii, care hiperpolarizează membrana postsinaptică**

Potențialele sinapsei pot fi:

- **Potențiale electrice miniaturale** – care apar ca urmare a prezenței în fanta sinaptică, în repaus a unei cantități mici de neurotransmițători (potențiale de repaus)
- **Potențiale postsinaptice excitatorii** – apar ca urmare a deschiderii canalelor pentru Na sau Ca și a influxului acestor ioni. Dacă cantitatea de neurotransmițători crește, are loc depolarizarea membranei și apariția potențialului de acțiune care determină excitația formațiunii postsinaptice.
- **Potențialele postsinaptice inhibitoare** – apar când se închid canalele pentru Na/Ca și se deschid cele pentru K (cu eflux de ioni de K) sau de Cl (cu influx de ioni de Cl). Ele determină hiperpolarizarea membranei și inhibiția formațiunilor postsinaptice

- **Neurotransmițătorii** sunt substanțe sintetizate în terminațiile axonice, depozitate în veziculele sinaptice și eliberate sub acțiunea impulsului nervos în fanta sinaptică. Ei determină modificări chimice/electrice și respectiv excitația/inhibiția formațiunii postsinaptice.

Neurotransmițătorii **pot fi**:

- **Amine**: acetilcolina, adrenalina, noradrenalina, dopamina, histamina, serotonina
- **Aminoacizi**: acidul aspartic, glutamic, gamaaminobutiric (GABA)
- **Peptide**: substanța P, enkefalinele
- **Nucleotizi purinici**: adenozintrifosfatul

O parte din neurotransmițători sunt excitatori sau inhibitori în funcție de sinapsa: dopamina, acetilcolina, serotonina.