

1. Wstęp

Mechanizm działania leków:

Działanie leku nie jest wyłącznie funkcją jego właściwości fizykochemicznych lub jego budowy, warunkującej łączenie się cząsteczki substancji leczniczej z właściwym dla niej „miejscem” w organizmie, lecz uzależnione jest także od wielu zmiennych czynników, np.: masy ciała, wieku i płci chorego współistnienia różnych chorób i stanu ich zaawansowania. Leki uczestniczą w procesach biochemicznych, toczących się nieprzerwanie w każdej komórce, aby doprowadzić zakłócone w stanach patologicznych procesy do stanu prawidłowego.

Mówiąc o właściwościach fizykochemicznych leku mamy na myśli jego rozpuszczalność, współczynnik podziału n-oktanol/woda, stopień jonizacji, jego aktywność kapilarną, aktywność powierzchniową.

Efekt izosteryczny – związany z pojęciem podobieństwa geometrii ; zmieniając strukturę zmieniamy właściwości.

Mechanizm chemiczny działania leków – leki o tym samym mechanizmie działania są związkami bardzo aktywnymi chemicznie, o swoistym działaniu uzależnionym od budowy chemicznej; działanie to jest wynikiem chemicznego łączenia cząsteczek leku z receptorami lub też wpływem na aktywność enzymów, która najczęściej pod wpływem leku ulega zahamowaniu. Końcowego wyzwolenie efektu farmakologicznego jest wynikiem szeregu procesów biochemicznych. Doprowadziło to do powstania teorii receptorowej. W wyniku przyczepienia się do receptora, można określić miejsce uchwytu leku oraz można zaobserwować zmiany leku, mikrostruktury.

Teoria receptorowa:

Receptor – biopolimer o strukturze białkowej będący w stanie rozpoznawać określone ligandy (ligandy endogenne np. neuroprzekaźniki, ligandy egzogenne np. leki lub inne substancje)

Według tej teorii warunkiem wystąpienia działania farmakologicznego jest połączenie się cząsteczki określonego leku z właściwym dla niego miejscem na błonie komórkowej lub z odpowiednim receptorem.

Receptor posiada zdolność tworzenia kompleksu aktywnego z ligandem. Powoduje to szereg zmian strukturalnych i elektronowych w receptorze, a także w ligandzie, co prowadzi do określonego efektu biologicznego. Receptory mają swoisty charakter, tzn., że ich rodzaj i budowa przestrzenna grup czynnych powoduje ściśle oddziaływanie leku z receptorem.

Można też mówić o wybiórczym działaniu leków, które mogą się dopasowywać poprzez przekształcenia do „luk” receptora.

Typy wiązań występujących w reakcji leku z receptorem:

- wiązania elektrowalentne (jon-jon)
- wiązania kowalentne
- wiązania jon-dipol
- wiązania wodorowe
- siły Van der Waalsa (wiązania apolarne)

Receptory adrenergiczne:

- typu α (ma elektroujemne centrum)
- typu β (ma strukturę białkową, która jest chelatowana jonami Mg^{2+})
- aminy katecholowe, np. adrenalina, nor-adrenalina, dopamina

Rozróżnia się też receptory błonowe (w błonach komórkowych) oraz receptory wewnątrzkomórkowe np. receptory hormonalne umieszczone w cytoplazmie.

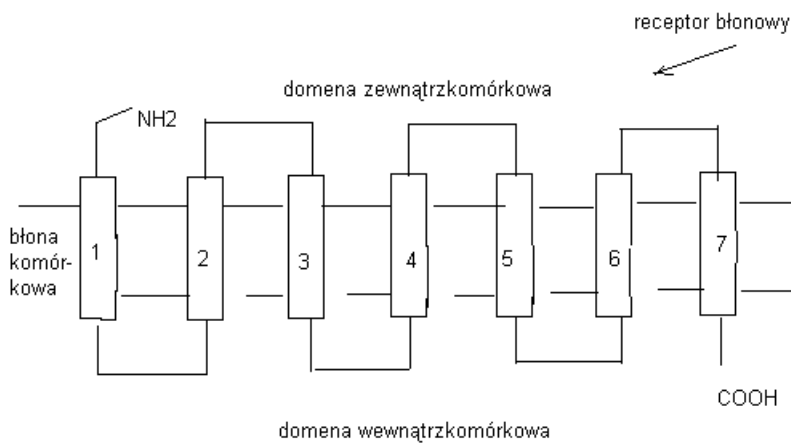
Receptory błonowe:

- receptory sprzężone z białkiem regulatorowym G
- receptory jonowe (w których integralną częścią są kanały jonowe)

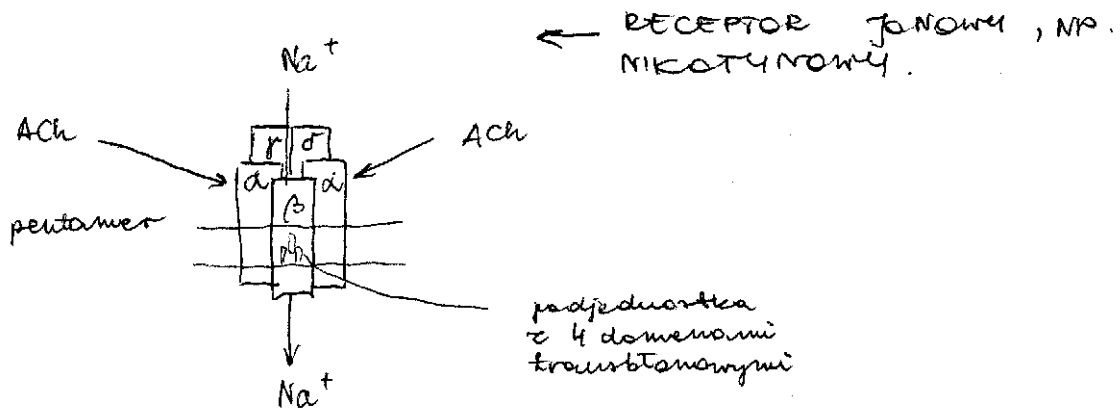
Receptor serotoniny, dopaminowy, adrenergiczny – aminy biogenne, receptory metalotropowe. Związane z białkiem G

Receptor GABA-ergiczny, nikotynowy, glicynowy – receptory jonowe

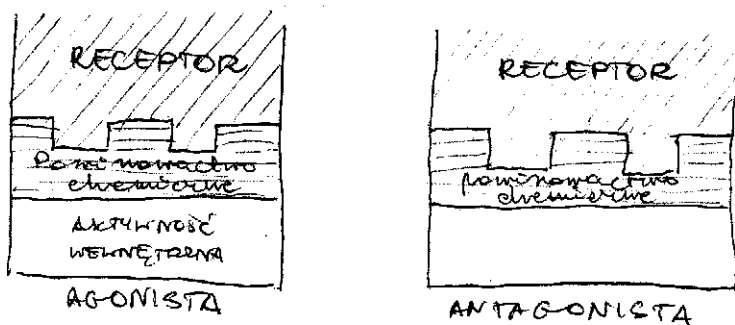
Cechą wspólną receptorów związanych z białkiem G jest struktura I-rzędowa, która jest utworzona przeważnie z 300-600 jednostek aminokwasowych.



7 transbłonowych α -helis, każda z nich zbudowana z 20-30 aminokwasów.



Receptor ten występuje w płycie nerwowo-mięśniowej



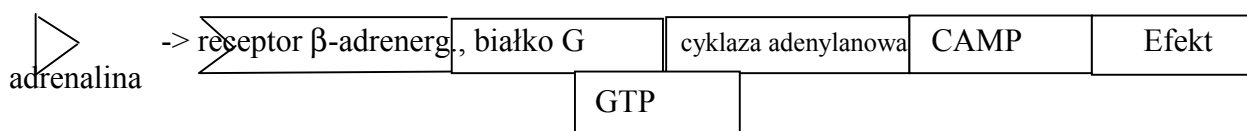
Powinowactwo chemiczne – zdolność oddziaływania leku z receptorem i stopień z jakim lek dopasował się do receptora. (max gdy = 1)

Aktywność wewnętrzna – zdolność leku do wywołania określonego pobudzenia receptora i wyzwania efektu farmakologicznego (max gdy = 1)

Antagonista nie posiada aktywności wewnętrznej (następuje zablokowanie receptora)
Leki zwane blokerami blokują receptory (np. w przypadku leczenia chorób krążenia)

Agonista	Antagonista
Acetylocholina	Atropina
Norepinefryna	Fentolamina
Izoprenalina	Propranolol
Morfina	nalokson

Mechanizm wyzwania efektu farmakologicznego:



2. Leki działające na ośrodkowy układ nerwowy (OUN)

- leki uspokajające, nasenne, środki znieczulenia ogólnego
- leki przeciwpadaczkowe
- leki przeciwbólowe
- leki cucące
- leki psychotropowe

(mała dawka) Sedativa

Hypnotica (duża dawka)

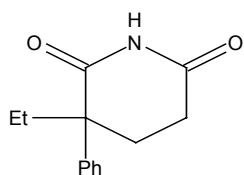
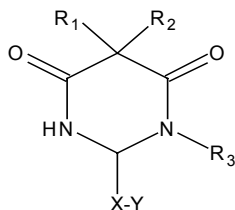
EEG hamowanie procesó aktywacji
Zaburzenia faz snu (REM, NREM)

Leki uspokajające i nasenne:

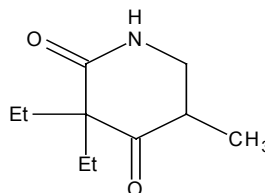
- roślinie leki uspokajające: Valeriana officinalis, Passiflora incarnata, szyszki chmielu, ziele miłki wiosennego
- sole bromu (KBr, NaBr, NH_4Br)
- pochodne kwasu barbiturowego (barbiturany)
- niebarbiturowe leki uspokajające i nasenne
 - karbaminiany
 - pochodne piperydyny
 - pochodne chinazonowe
 - karbinole
 - pochodne tiazolowe
 - benzodiazepiny

Podział leków uspokajających i nasennych:

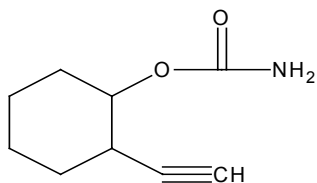
- bromki
- alkohole i aldehydy
- alifatyczne amidy i ureidy
- ureidy cykliczne – barbiturany
- pochodne diketopiperazyny
- związki o różnej budowie chemicznej



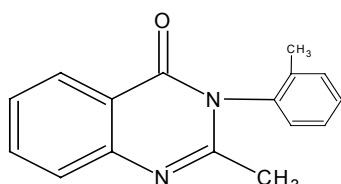
Glutimid



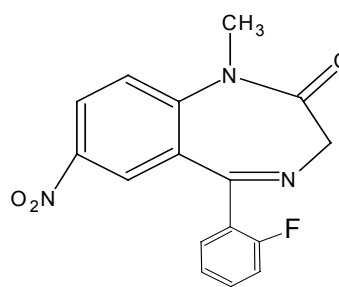
Metyprylon



etunamat



metakwalon

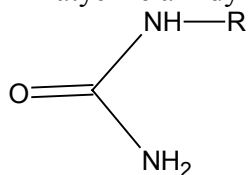


flunitrazepam

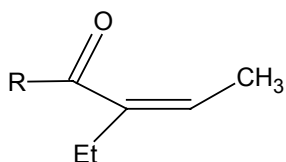
Obecność ugrupowania alkoholowego i aldehydowego:

- masa cząsteczkowa rośnie – działanie nasenne rośnie (max C₆-C₈)
- III rz. > II rz. > I rz.
- X < X₂ < X₃ (atomy chlorowca)
- Cl < Br
- -C=C- < -C≡C-
- (OH)_n

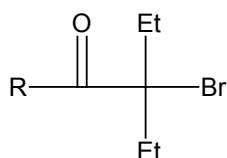
Alifatyczne amidy i ureidy:



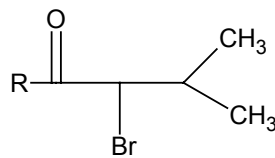
R – reszta acylowa



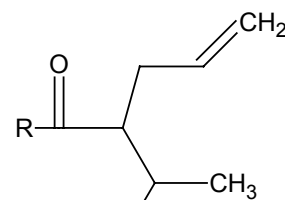
eksylurea, nastyn



Karbromal



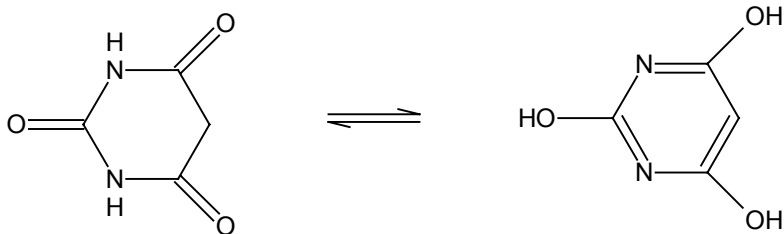
Bromizowal



Apronalid

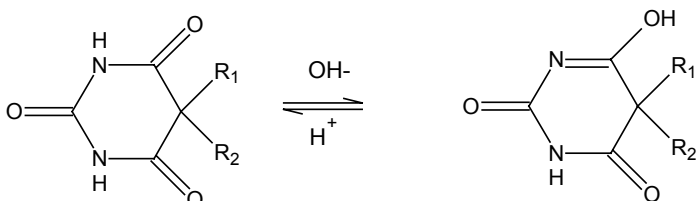
Cykliczne ureidy –barbiturany:

1863r – kwas barbiturowy

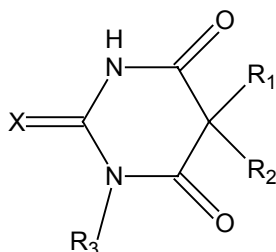


1903r – Veronal (Barbital)

$R^1 = R^2 = \text{Et}$



Struktura i aktywność barbituranów




I

Leki o krótkim i ultrakrótkim czasie działania:

	X	R ₁	R ₂	R ₃
Heksobarbital	O	Me-	cykloheksyl	Me-
Winbarbital	O	Et-	CH ₃ CH ₂ CH=C(Me)-	H-
Secobarbital	O	CH ₂ =CH-CH ₂ -	CH ₃ CH ₂ CH=C(Me)-	H-
Sekbutarbital	O	Et-		H-
Tiamylal	S	CH ₂ =CH-CH ₂ -		H-
Tiopental	S	Et-		H-
Butalilal	S	CH ₂ =CH-CH ₂ -		H-

II

Leki o średnim i długim czasie działania:

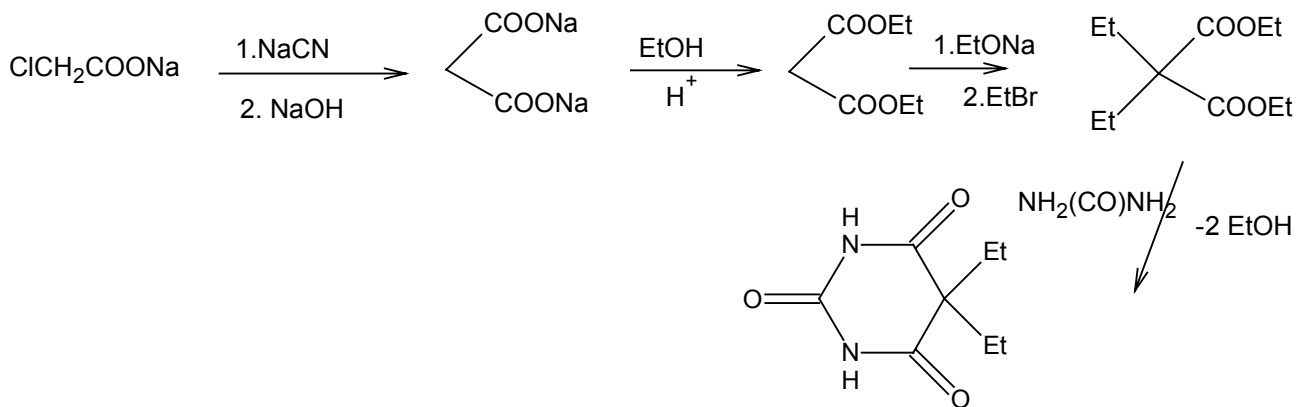
	X	R ₁	R ₂	R ₃
(2-8h) Allobarbital	O	CH ₂ =CH-CH ₂ -	CH ₂ =CH-CH ₂ -	H-
(2-4h) Pentobarbital	O	Et-	CH ₃ (CH ₂) ₂ CH(CH ₃) ₂ -	H-
(2-8h) Cyklobarbital	O	Et-		H-
Butobarbital	O	CH ₂ =CH-CH ₂ -	n-butyl-	H-
(10-20h) Barbital (Veronal)	O	Et-	Et-	H-
(4-12h) Fenobarbital (Luminal)	O	Et-	Ph-	H-
Metylofenylobarbital	O	Et-	Ph-	Me-

} 100 mg
 } 100-200 Mg

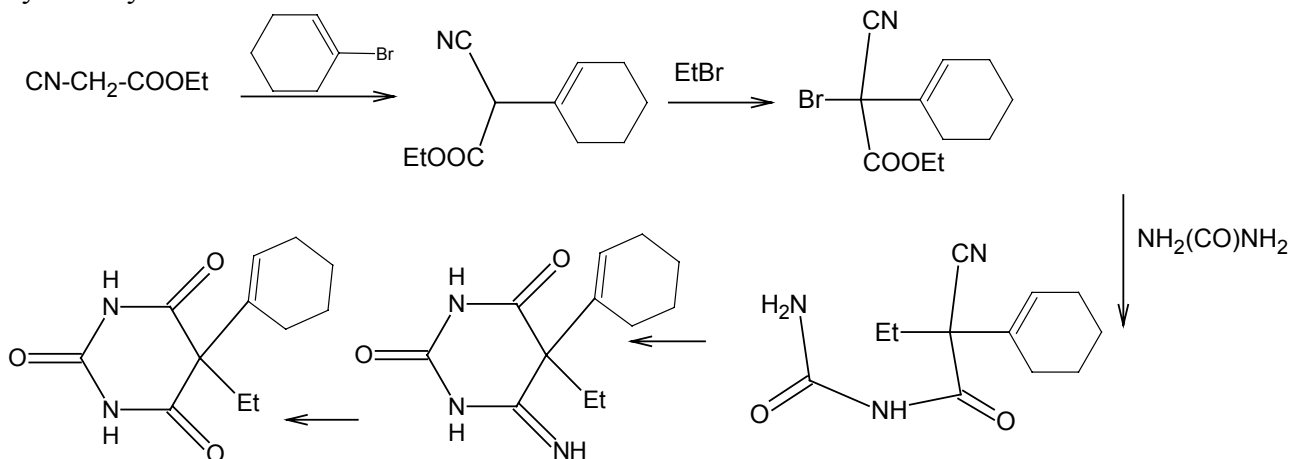
Luminal 100-200 mg

LD₅₀ 4000

Synteza barbitalu:

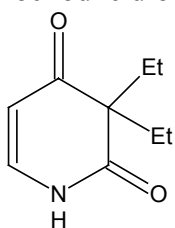


Synteza cyklobarbitalu:

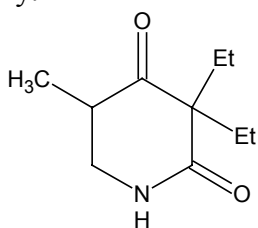


Zastępując mocznik za pomocą $\text{NH}_2(\text{C}=\text{S})\text{NH}_2$ otrzymuje się kwas tiobarbiturowy.

Pochodne dioksopiperydyny:

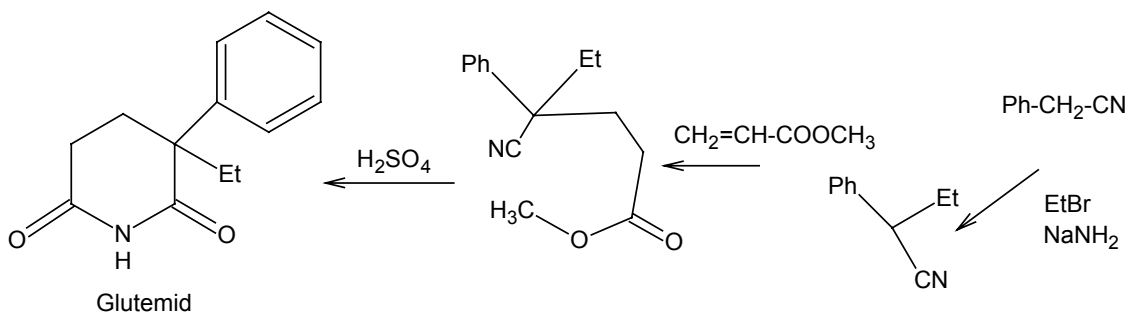


Persedon



Metyprylon

- mniejsza toksyczność
- działanie uspokajające
- działanie nasenne (szybkie i krótkotrwałe)
- słabe działanie przeciwdrgawkowe



Glutemid

Działa szybko i średnioszybko, długi okres działania nasennego

Znieczulenie ogólne – anestezja (tzw. usypianie, narkoza)

Stosowane do:

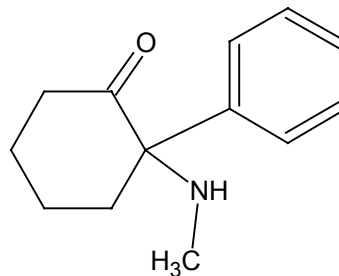
- wyłączenia świadomości pacjenta

- przerwanie recepcji odczuć bólowych
- blokada autonomiczna (zmniejszenie reakcji na bodźce urukadzające)
- zmniejszenie napięcia mięśni prądkowanych

Stosuje się leki z kilku grup o różnym miejscu uchwytu np.

KETAMINA

- znieczulenie dysocjacyjne
- brak działania nasennego i uspokajającego
- znieczulenie ogólne (anestezja)



Niewziewne środki znieczulające:

- pochodne kwasu barbiturowego
- pochodne kwasu tiobarbiturowego, sole sodowe

Wziewne środki znieczulające:

1846 – eter dietylowy

1847 – chloroform

1894 – C₂H₅Cl

związki nieorganiczne (N₂O)

węglowodory (EtH, CH₂=CH₂, HC≡CH, cyklopropan)

etry (eter dietylowy, diwinylowy, etylowo-winylowy, fluoreksen)

halogenopochodne (trichloroetylen, haloten)

Kryteria doboru:

- bezworność
- nie mogą stwarzać zagrożenia pożarowego i wybuch.
- Stabilność
- Wysoki margines terapeutyczny
- Głębokie znieczulenie + zniesienie napięcia mięśni
- Szybkość działania + efekt → dawki
- Brak objawów ubocznych
- Powikłania pooperacyjne
- Trwałe uszkodzenie wątroby, nerek

Mechanizm działania:

- zmiany stanów biofizycznych
- w zasadzie bez procesów biochemicznych
- odpowiednie stężenie śr. wziewnego w mózgu

Znieczulenie ogólne = uśpienie + zniesienie bólu + blokada autonomiczna + zwiotczenie mięśni

Halotan + N₂O = tiopental + fenantyl + droperydyl + pankuronium (zwiotczający)

Aktualny stan chorego:

- zwiększenie bądź zmniejszenie siły działania środków anestetycznych.

Kamica pęcherzyka żółciowego (nadbrzusze)

- płytkie uśpienie
- silnie działający środek przeciwbólowy
- - blokada autonomiczna
- pełne zwiotczenie

Cechy wspólne:

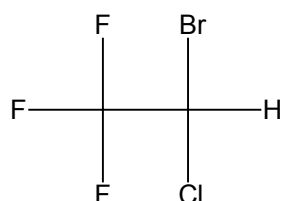
- ciężar cząsteczkowy 26-74
- niskie temperatury wrzenia
- małe momenty dipolowe
- niewielki stopień biotransformacji (1,5 – 12%)

Teoria Meyera- Overtona

- powinowactwo do lipidów
- zakłócenie przepuszczalności błon komórkowych
- współczynnik podziału woda/lipidy

Teoria Paulinga:

- w komórkach kory mózgowej powstają klatraty wziewnych środków znieczulających
- zakłócony transport jonów
- upośledzona reaktywność i przewodnictwo tkanek OUN
- zmiany stanu fizjologicznego białek komórkowych OUN
- hamowanie procesów oddychania komórkowego
- zmiany składu jonów w komórkach OUN



halotan (1956) - mało toksyczny, niepolarny

Idealny środek anestetyczny:

- wybór pomiędzy działaniem pożądanym i niepożądanym
- przeciętne częstości śmiertelnych powikłań znieczulenia ogólnego 1:8000

LEKI PSYCHOTROPOWE

1. Leki przeciw-lękowo-uspokajające (anksjolityki)
2. Leki antypsychotyczne (neuroleptyki) – terapia ciężkich schorzeń psychiatrycznych, psychoz, manii, schizofrenii, etc.
3. Leki przeciwdepresyjne (Tymoleptyki) – terapia depresji o różnym tle
4. Leki psychoanaleptyczne – aktywizacja czynności psychicznych

Ataraktiki – anksjolityki – leki przeciwlękowe:

- leczenie zaburzeń emocjonalnych (nerwic)
- działanie wielokierunkowe
- wpływ swoisty na poszczególne struktury w mózgu (układ limbiczny, komórki podwzgórza)
- ośrodkowe działanie (działanie p. lękowe, tłumienie nadmiernego napięcia i agresji, zróżnicowane działanie uspokajające oraz nasenne
- działanie przeciwdrgawkowe i zwiotczające mięśnie szkieletowe (obwodowy układ nerwowy)
- wpływ na metabolizm monoamin (amin biogennych – noradrenalina, dopamina)
- benzodiazepiny potęgują działanie GABA (receptor GABA-ergiczny, kompleks receptorowy)

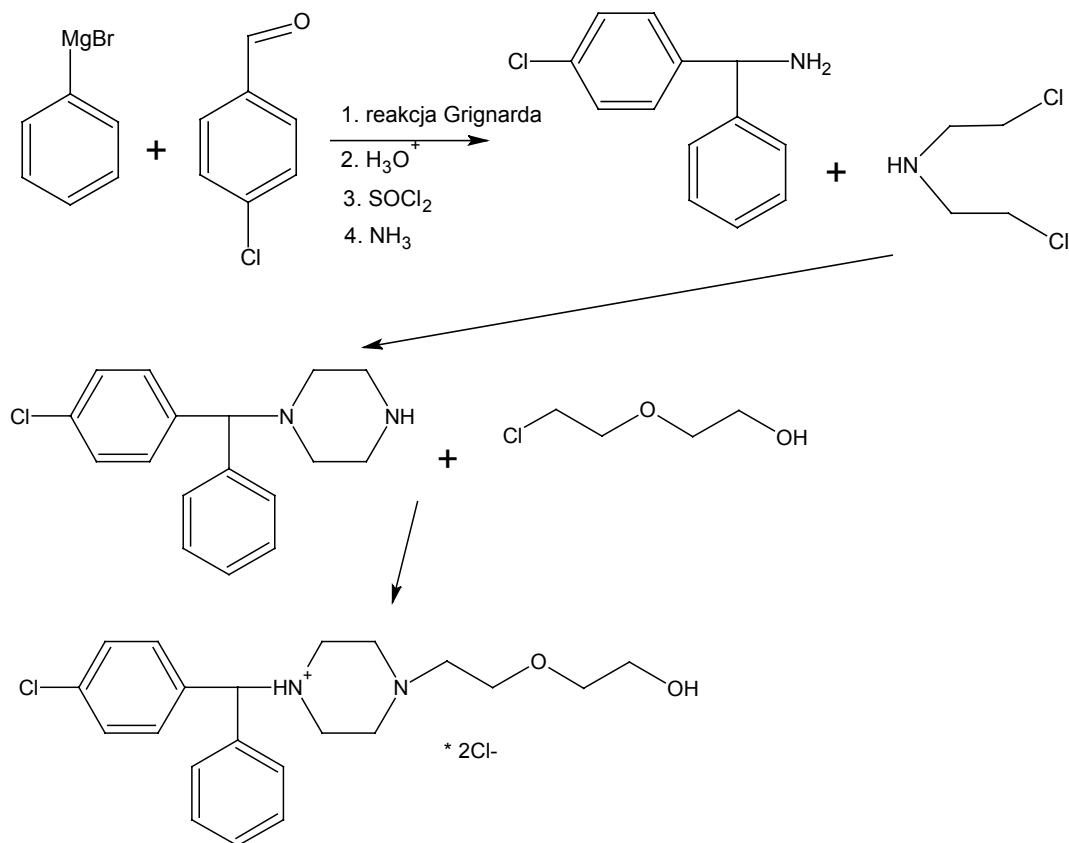
Historia farmakologii leczenia lęku:

- leki ziołowe, sole bromu, wodzian chloralu, paraldehyd
- 1954 –MEPROBAMAT – pierwszy lek ataraktyczny:
 - wybiórczy wpływ na procesy emocjonalne
 - działanie pośrednie pomiędzy barbituranami a pochodnymi benzodiazepiny

Podział:

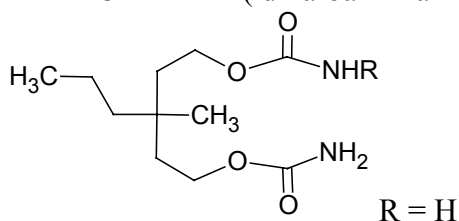
- pochodne difenylometanu
- karbaminiany alkanodioli
- pochodne benzodiazepiny – 1,4
- leki o innej budowie
- wybiórczy wpływ na procesy emocjonalne
- działanie pośrednie pomiędzy barbituranami a pochodnymi benzodiazepiny

Hydroksyzyna (atarax, hydroxyzinum)



Pochodne alkanodioli:

MEPROBAMAT (dikarbaminian 2-metylo-2-propylo-propanodiol-1,3)



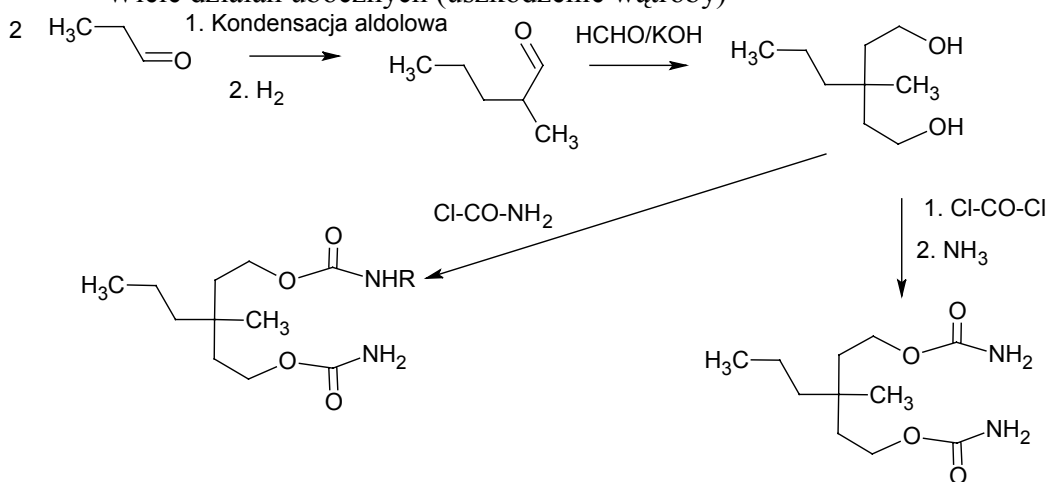
Dawki: 600-1600 mg/dziennie, $t_{1/2} = 10\text{h}$

KARYZOPRODOL $\text{R} = -\text{CH}_2(\text{CH}_3)_2$

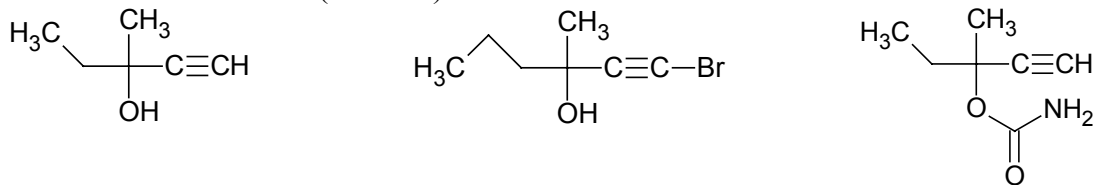
TYBAMAT $\text{R} = -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$

- Działanie uspokajająco – nasenne (tłumiąc wpływ na twór siatkowy)

- Zmniejszenie napięcia mięśni szkieletowych
- Działanie p.drgawkowe
- Wiele działań ubocznych (uszkodzenie wątroby)



Pochodne alkoholi o działaniu trankwilizującym:
 METYLOPENTYNOL (Oblivon):

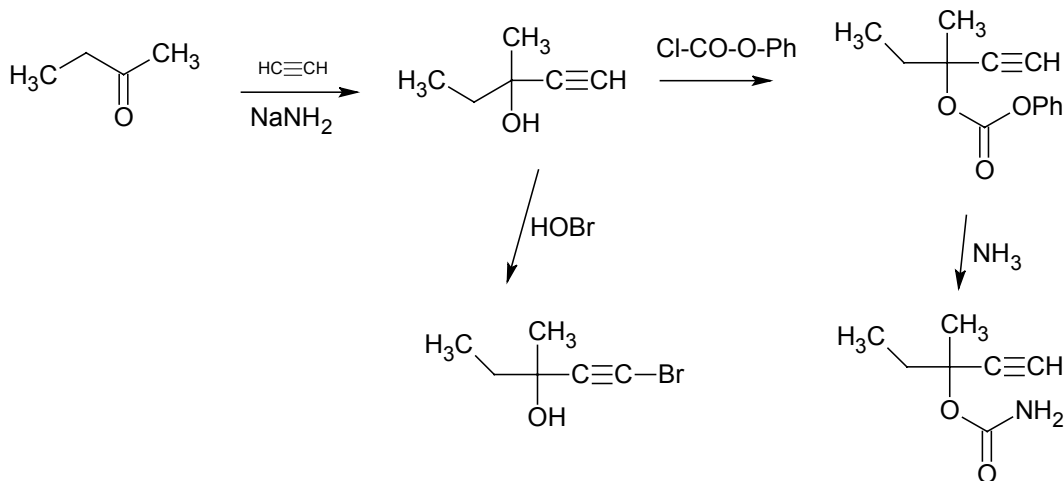


500 – 1000 mg

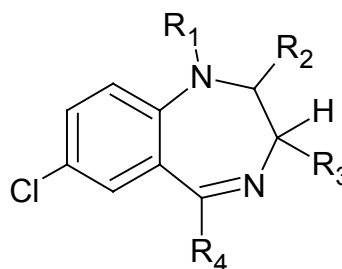
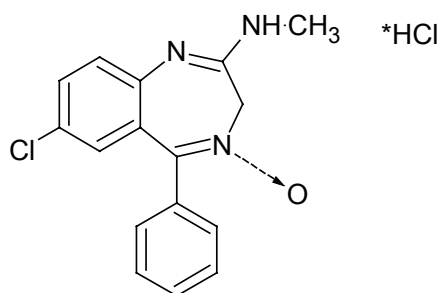
500 – 750 mg

300 – 600 mg

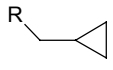
(Dawka na średniego pacjenta – mężczyzna w wieku średnim do 70 kg)



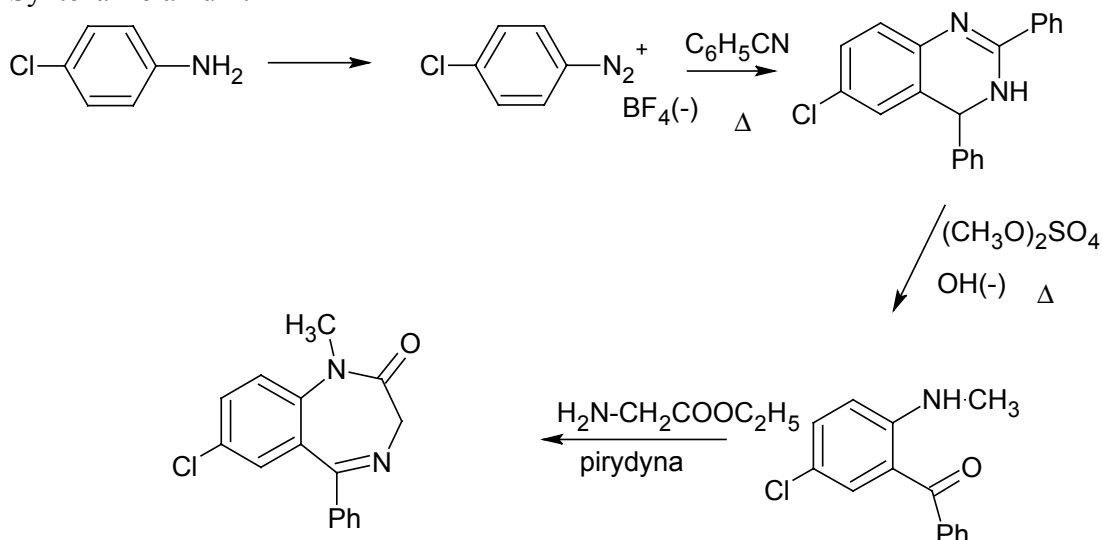
Elenium (Librium, Chlordiazepoksyd)



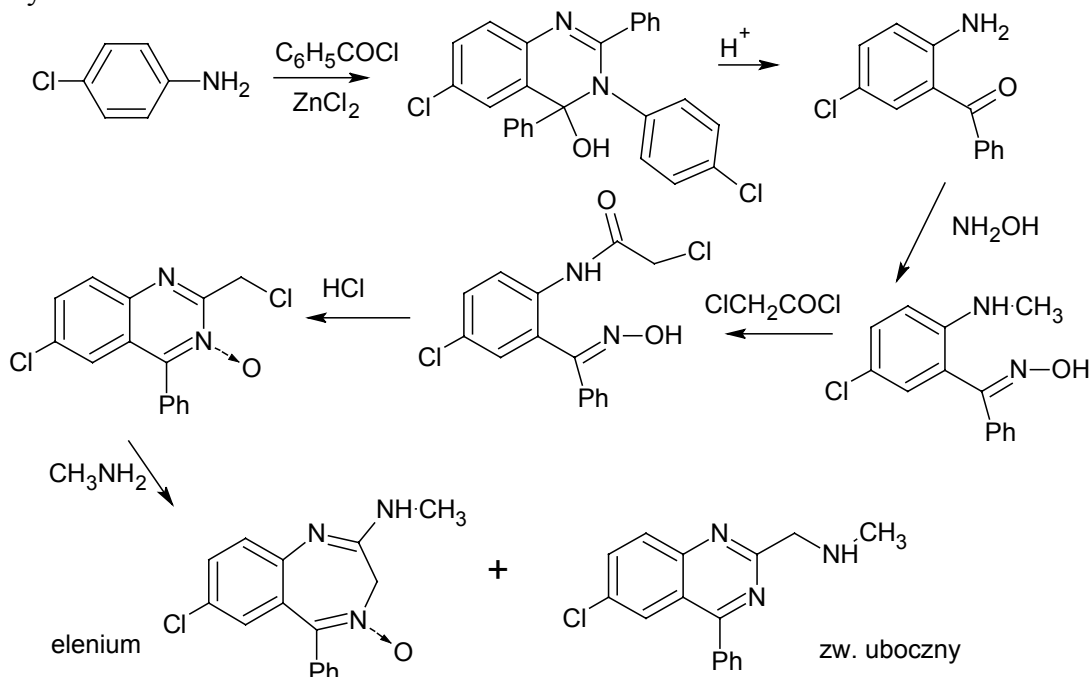
	7	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	średnia dawka	max	charakter działania
Diazepam (relanium, valium)	-Cl	-CH ₃	=O	-H	-Ph	2-20	70	silniejsze niż elenium dział p. drgawkowe

Oksazepam	-Cl	-H	=O	-OH	-Ph	10-16	180	lek p.lękowy, słabsze dz.nasenne niż elenium
Temazepam	-Cl	-CH ₃	=O	-OH	-Ph	30-40	600	p.lękowe, uspokajające nasenne, mniej obj.ub.
Prazepam	-Cl		=O	-H	-Ph	10-20	80	wybiórcze dz.p. lękowe b.sł.dz. uspok. i nasenne
Lorazepam (Lorafen)	-Cl	-H	=O	-OH	-C ₆ H ₄ Cl	0,5-2,5	4,0	gł. dz. nasenne i p.drgawkowe
Nitrazepam (Mogadon)	-NO ₂	-H	=O	-H	-Ph	5-20	80	silne dz. uspok. nasenne
Klonazepam (Rivotril)	-NO ₂	-H	=O	-H	-C ₆ H ₄ Cl	0,5-6	12	silne dz. p.drgawkowe leczenie padaczki
Bromazepam	-Br	-H	=O	-H	-C ₅ NH ₄	4-12	36	mało toksyczny i stos. bezp. usuwa lęk i napięcie

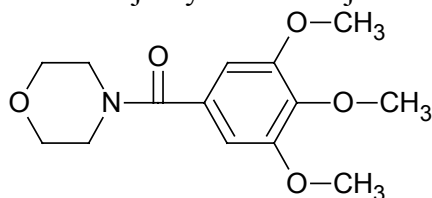
Synteza Relanium:



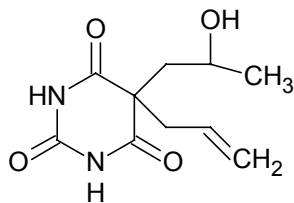
Synteza elenium:



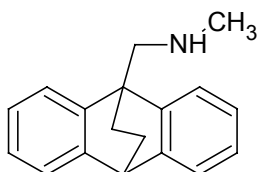
Leki anksjolityczne o innej budowie:



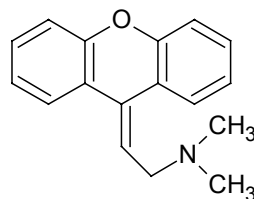
Trimetozyna



Ipronal (Proksybarbital)



Benzoktamina



Doksepina
p.depresyjny

Leki przeciwdepresyjne – TYMOLEPTYKI

Leczenie stanów depresyjnych i psychoz maniakalnych

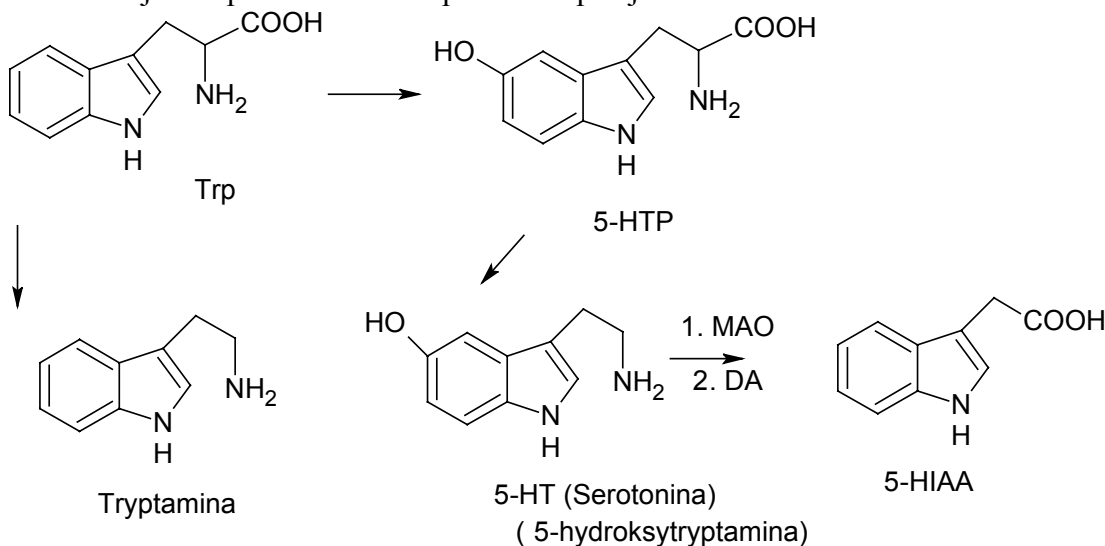
- stan aktywności neuronów adrenergicznych (noradrenaliny, dopaminy)
- zahamowanie układów serotonergiczných (5-HT = Serotonina)

Depresje:

- endogenne (przemiany biochemiczne)
- psychogenne i reaktywne

Choroby afektywne – jedno i dwubiegunowy przebieg

Serotonina jest odpowiedzialna za poziom depresji



MAO – monoaminooksydaza

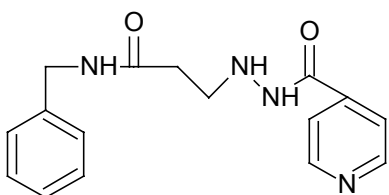
Tymoleptyki – leki przeciwdepresyjne:

- inhibitory monoaminooksydazy IMAO
- leki trójpiścieniowe (pochodne dibenzoazepiny, pochodne dibenzocykloheptadienu)

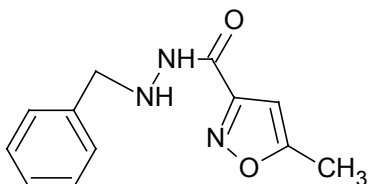
IMAO:

- wzrost stężenia serotoniny
- wzrost stężenia amin katecholowych (noradrenalina, dopamina)
- pobudzenie receptorów OUN
- działanie uboczne (spadek ciśnienia krwi)

$R_1-NH-NH-R_2$



NIALAMID 50-100 mg

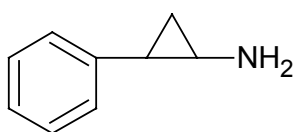


Izokarboksazyd 10-30 mg

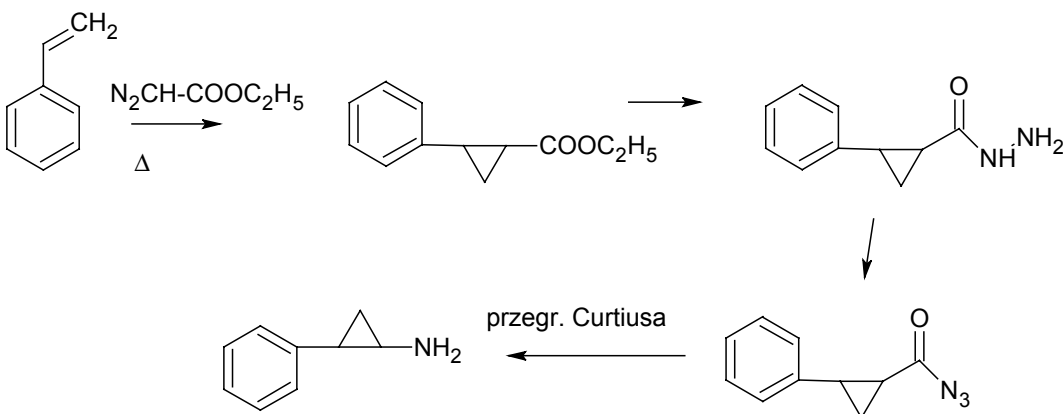
$Ph-CH_2CH_2-NH-NH-H$

Fenelzyna 15-30 mg

IMAO pochodne fenylocyklopropyloaminy



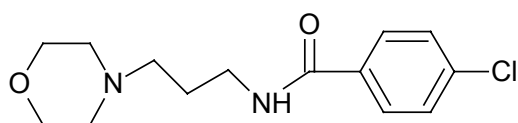
Tranylcypromina



IMAO + inne leki = niekorzystne interakcje

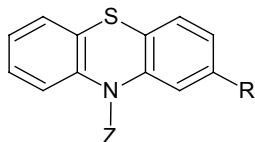
IMAO + składniki bogate w indoloaminy np. sery pleśniowe = gwałtowny przełom ciśnieniowy

Poszukiwanie selektywnych IMAO. Próby stosowania IMAO-A (moklobemid) IMAO-B (seleglina)

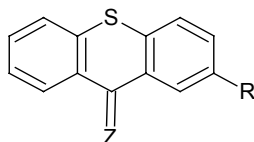


Moklobemid

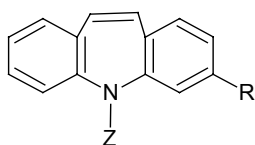
Leki przeciwdepresyjne o budowie trójpierścieniowej. Działanie p.depresyjne z lekami anksjolitycznymi.



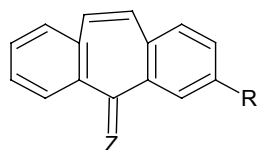
dibenzoazepiny



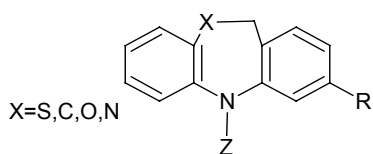
dibenzocycloheptatrieny



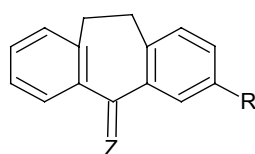
dibenzocycloheptadieny



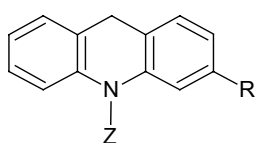
analogi



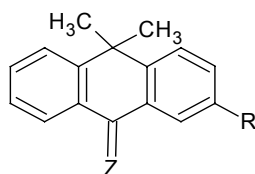
dibenzocycloheptadieny



dibenzocycloheksadieny

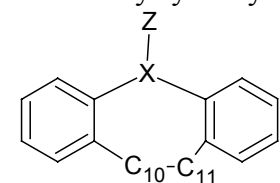


dihydroakrydyny



dibenzocycloheksadieny

Charakterystyka wybranych leków przeciwdepresyjnych:



	X	C ₁₀ – C ₁₁	Z	grupa
Imipramina (Totranil)	N	-CH ₂ -CH ₂ -	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -N-(CH ₃) ₂	A
Desipramina	N	-CH ₂ -CH ₂ -	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -N-CH ₃	B
Opipramol (Insidon)	N	-CH=CH-	-H ₂ C-H ₂ C-H ₂ C-N ₂ -CH ₂ -CH ₂ -OH	C
Amitryptylina	C	-CH ₂ -CH ₂ -	=CH-CH ₂ -CH ₂ -N-(CH ₃) ₂	C
Nortryptylina	C	-CH ₂ -CH ₂ -	=CH-CH ₂ -CH ₂ -N-CH ₃	B
Pirotryptylina	C	-CH ₂ -CH ₂ -	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -N-CH ₃	B

Grupy:

A – Tymoleptyki o działaniu podwójnym (Imipramina)

B – przewaga działania pobudzającego i wzmacniającego „napęd” psychoruchowy

C – tymoleptyki o przewadze działania znoszącego uczucie lęku i napięcia psychicznego (amitryptylina)

Podział tymoleptyków:

- poprawiają nastrój i usuwają poczucie lęku
- działają na „napęd” chorego

Pochodne dibenzazepiny i dibenzocycloheptadienu (Imipramina, amitryptylina)

- hamowanie procesów wychwytywania amin przez neurony

- nasilenie receptorowych działań NA (5-HT, DA)

		NA	5-HT	DA	SED	NAP	Dawka (mg)
Imipramina	A	+	++	(+)	+	+	50-150
Desimipramina	B	+++	+	+	0	++	50-100
Opipramol	C	+	+	(+)	++	0	50-300
Amitryptylina	C	+	++	+	++	+	50-150
Nortryptylina	B	++	+	++	0	++	25-50
Pirotryptylina	B	+++	+	+	0	++	25-70

(+), +, ++, +++ - wzrost siły działania

NA – noradrenalina

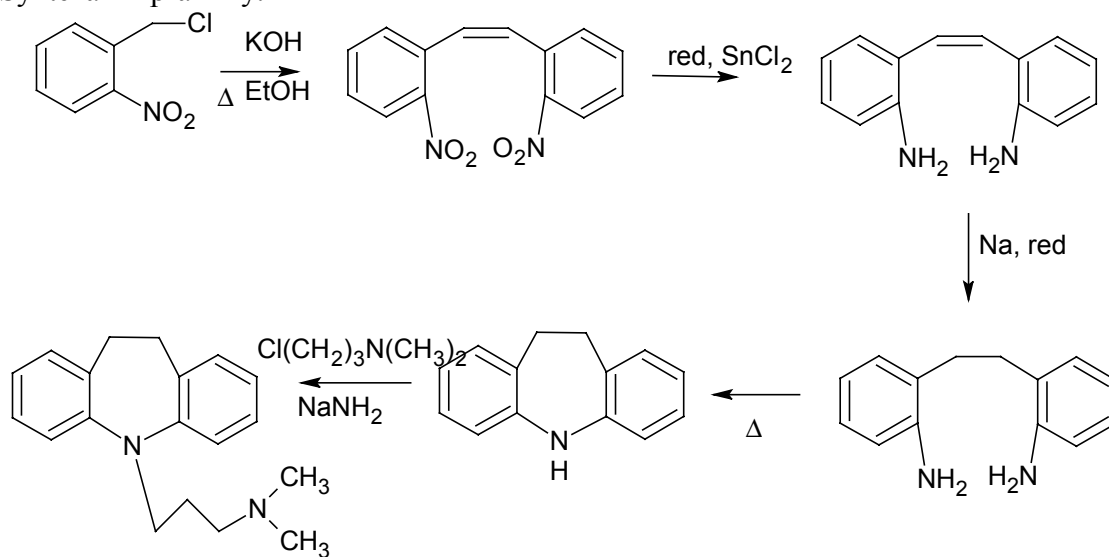
5-HT – serotonina

DA – dopamina

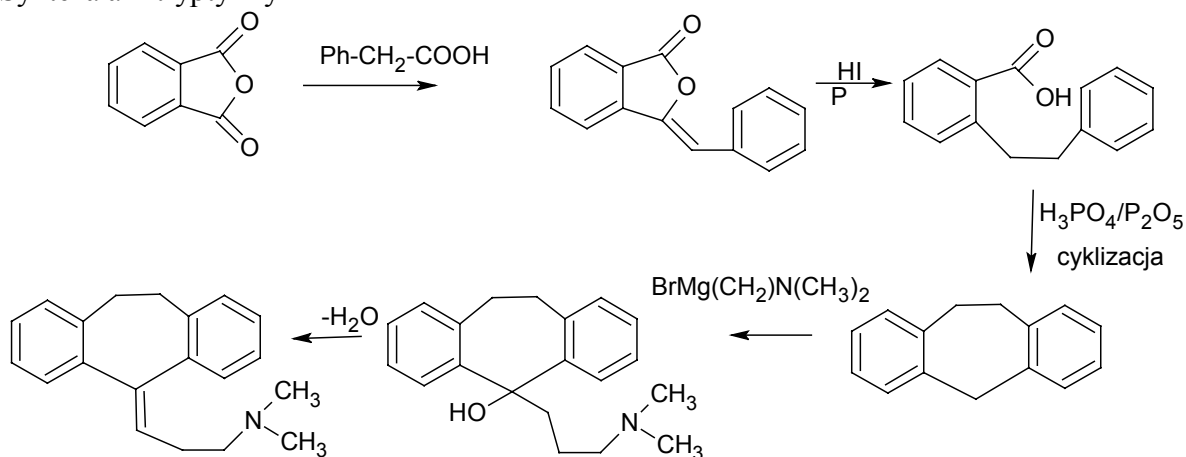
SED – działanie uspokajające

NAP – wpływ na napęd psychoruchowy

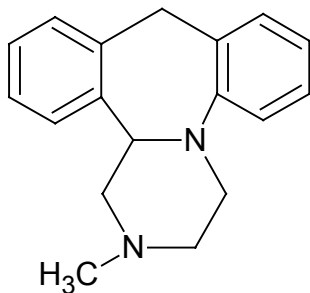
Synteza imipraminy:



Synteza amitryptyliny



Związki 4-pierścieniowe:



Mianseryna

NA	5-HT	DA	SED	NAP
++	(+)	0	++	0

Sole litowe:

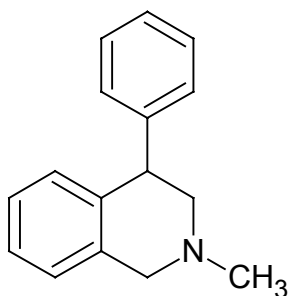
- leczenie łagodnych stanów maniakalnych
- leczenie 2-fazowych psychoz maniakalno-depresyjnych
- zapobieganie nawrotom faz maniakalnych
- korzystny wpływ w płasawicy

LiCO_3 CH_3COOH

Działania niepożądane:

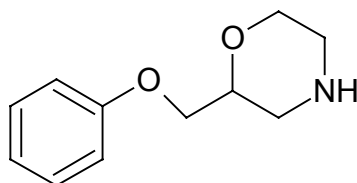
- senność, niezdarność ruchowa, zaburzenia czynności układu autonomicznego, rytmu serca
- spadek ciśnienia tętniczego

Leki przeciwdepresyjne o różnej budowie:



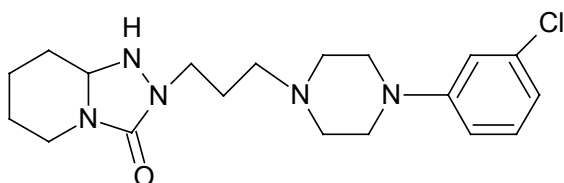
Nomifenzyna

- dz. silnie pobudzająco
- badania kliniczne



Wiloksazyna (Vivalan)

- silnie i wybiórczo hamuje wychwytywanie NA (150 – 300 mg)



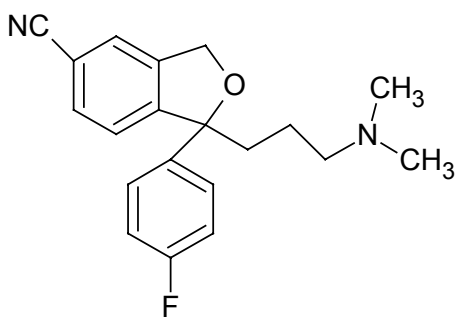
Trazodon

- działanie p. depresyjne + p. lękowe

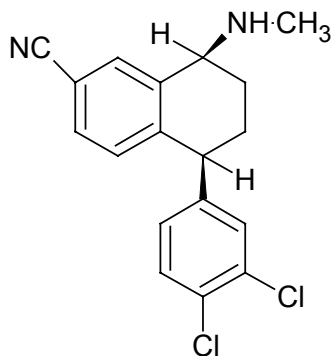
Nomifenzyna:

Wykazuje wpływ na wychwyt NA i, co różni ją od typowych leków p. depresyjnych, na wychwyt DA. Dopiero w dużych dawkach działa na układ serotonergiczny i cholinergiczny. Działanie dopaminergiczne sprawia, że jest przydatna w leczeniu choroby Parkinsona.

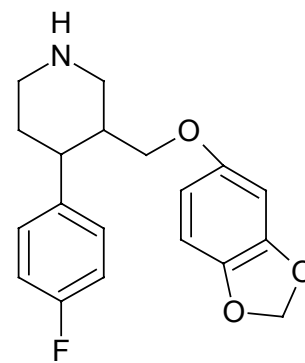
Dla selektywnego hamowania wychwyty zwrotnego serotoniny zastosowano:



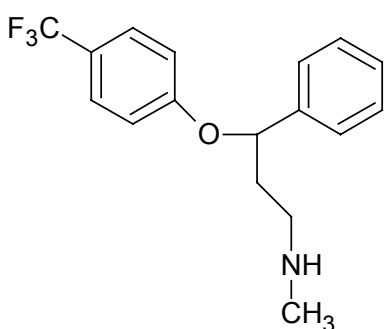
Citalopram



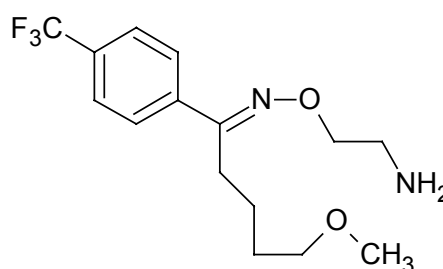
Sertralina



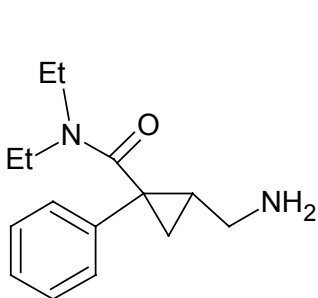
Paroksetyna



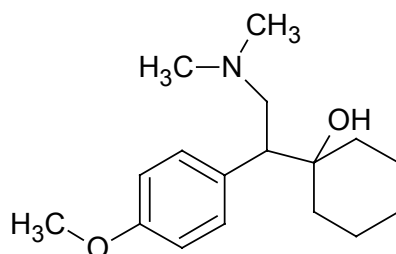
Fluoksetyna



Fluwoksamina



Milnabipran



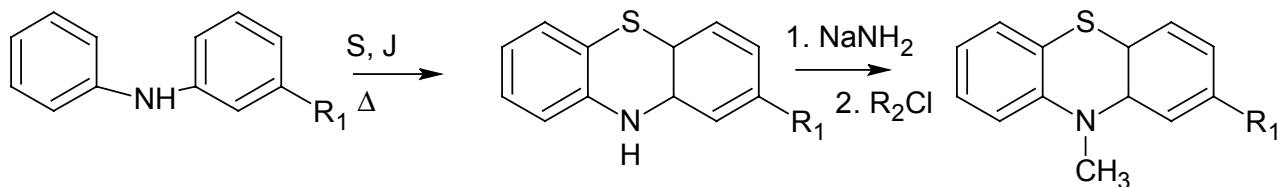
Wenlafaksyna

NEUROLEPTYKI

- hamują uwalnianie amin biogennych (NA, DA)
- blokują receptory DA – i α - NA – ergiczne

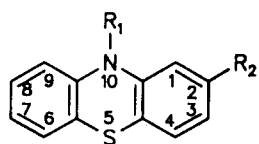
Zróznicowane powinowactwo do neuroprzekaźników

- terapia schizofrenii; psychozy maniakalno-depresyjnej (faza maniakalna) -> silne pobudzenie, agresja
- Alkaloidy rauwolfii (rezerpina i pochodne)
- Pochodne heksahydrobenzochinolizyny
- Pochodne 3-pierścieniowe fenotiazyny, azafenotiazyny
- Pochodne fluorobutyrofenonu

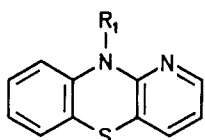


Neuroleptyki 3-pierścieniowe

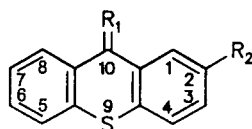
Pochodne fenotiazyny i azafenotiazyny



Układ fenotiazyny



Układ azafenotiazyny



Układ tioksantenu

Działanie neuroleptyczne ($N_{zasadowy}$, $(CH_2)_3$), długość łańcucha R co najmniej 3 węgle

Działanie p.histaminowe gdy łańcuch jest krótki

Wzrost siły działania neuroleptycznego

$H < Cl < OCH_3 < COCH_3 < CF_3 < SO_2N(CH_3)_2 < COC_3H_7$

Wybrane pochodne fenotiazyny:

Promazyny

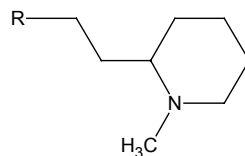
	R_1	R_2
Promazyna	-H	$-CH_2CH_2CH_2N-(CH_3)_2$
Chlorpromazyna	-Cl	$-CH_2CH_2CH_2N-(CH_3)_2$
Triflupromazyna	$-CF_3$	$-CH_2CH_2CH_2N-(CH_3)_2$
Acetylpromazyna	$-CO-CH_3$	$-CH_2CH_2CH_2N-(CH_3)_2$
Lewomepromazyna	$-O-CH_3$	$-CH_2-CH-(CH_3)-CH_2-N-(CH_3)_2$

Meprazyny

Metiomeprazyna	$-SCH_3$	$-CH_2-CH-(CH_3)-CH_2-N-(CH_3)_2$
----------------	----------	-----------------------------------

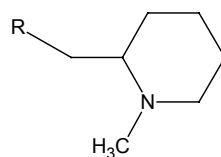
Rydazyny

Tiorydazyna	$-SCH_3$	
-------------	----------	--



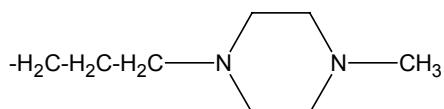
Pekazyny

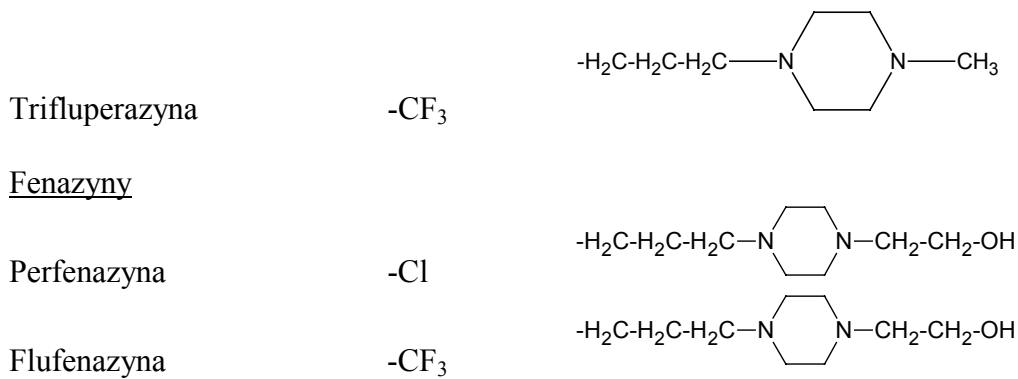
Pekazyna	-H	
----------	----	--



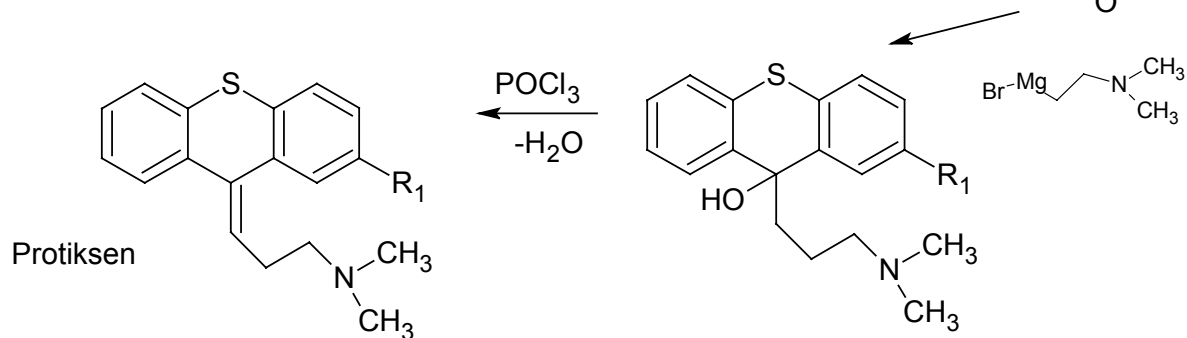
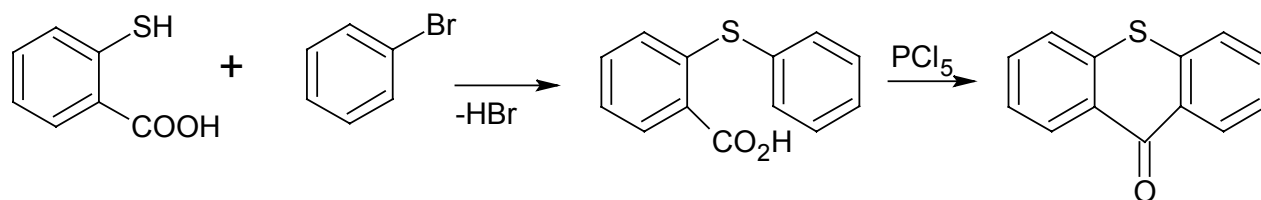
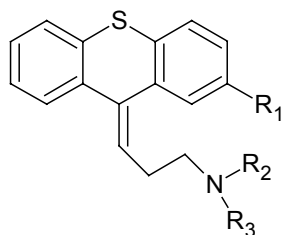
Perazyny

Prochlorperazyna	-Cl	
------------------	-----	--



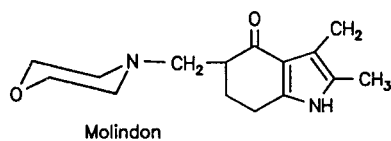
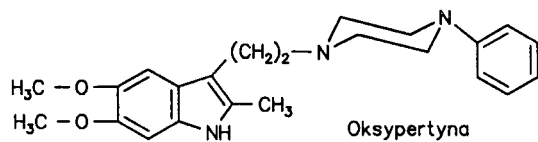


Pochodne tioksantenu o działaniu neuroleptycznym:

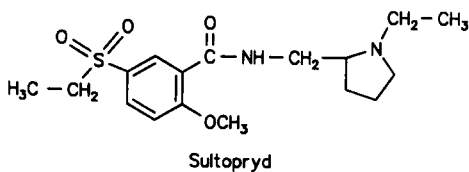
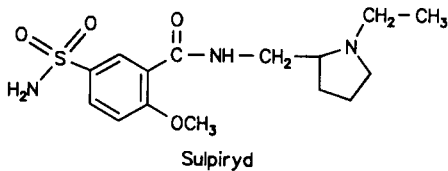


Protixsen
 Chlorprotixsen R₁ -Cl R₂ -CH₃ R₃ -CH₂-CH₂CH
 Pipamperon – stosowany u dzieci

Neuroleptyki pochodne indolu:



Pochodne benzamidu:



Wykazują wybiórczy antagonizm w stosunku do receptorów D₂ oraz względnie małe powinowactwo do innych receptorów w OUN

LEKI O DZIAŁANIU STYMULUJĄCYM OUN

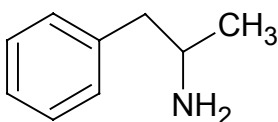
Preparaty te pobudzają czynności różnych obszarów o.u.n. zwiększając aktywność struktur neuronalnych. Aktywacja ta powoduje zwiększoną zdolność koncentracji myśli, poprawia wydolność umysłową, także w sensie zwiększenia możliwości kojarzenia i zapamiętywania. Wzmożenie aktywności mózgu może być wynikiem stymulacji uwolnienia niektórych neuroprzekazników o.u.n. Stanowi to podstawę psychoenergizującego (psychotonicznego) działania jednej z grup leków stymulujących o.u.n., określanych mianem psychoanaleptyków.

Zwiększenie uwalniania neuroprzekazników wpływa na ośrodek łaknienia w o.u.n. powodując uczucie sytości, towarzyszy mu nasilenie procesów katabolicznych. Efekty te wykorzystywane są w czasie odchudzania (leki anorektyczne). Działanie stymulujące o.u.n. można osiągnąć również poprzez wpływ na metabolizm komórek nerwowych i nasilenie zużycia glukozy. Poprawienie metabolizmu (działanie nootropowe) może być szczególnie przydatne w leczeniu zaburzeń pojawiających się w procesie starzenia, w starczych pierwotnych i wtórnych zespołach otepieniowych. Pomocniczą rolę w tych przypadkach odgrywają leki poprawiające ukrwienie mózgu, głównie rozszerzające naczynia mózgowe.

Biochemiczne mechanizmy działania leków stymulujących o.u.n. są zróżnicowane. Nie można w sposób jednoznaczny dokonać podziału farmakologicznego tej grupy leków, również ze względu na fakt, że są one często obdarzone innymi działaniami, np. pobudzają oddychanie, stymulują układ autonomiczny, wykazują działanie przeciwhistaminowe, spazmolityczne i inne. Stanowi to podstawę do ich wykorzystywania leczniczego również w zaburzeniach obwodowego układu nerwowego czy chorobach narządowych.

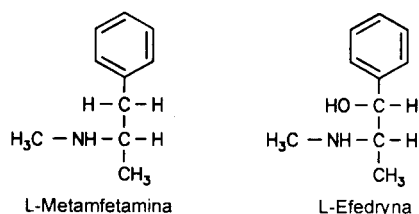
Tylko niektóre ze stosowanych leków dadzą się zakwalifikować do określonej grupy chemicznej, większość wykazuje zróżnicowaną strukturę, dlatego nie można dokonać również pełnego podziału chemicznego leków stymulujących o.u.n.

Amfetamina:

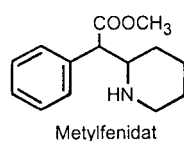


Amfetamina w formie prawoskrętnej (*Synatan*, *Dexamphetamine*) wykazuje 2-krotnie wyższą aktywność ośrodkową niż jej lewoskrętny enancjomer (*Levamphetamine*). Amfetamina stosowana jest najczęściej w postaci soli z kwasami nieorganicznymi: siarkowym (*Benzedrine*, *Psychoton*) lub fosforowym (*Actemin*, *Aktedron*). Mechanizm psychostymulującego działania amfetaminy, podobnie jak i innych leków tej grupy, polega na nasileniu uwolniania dopaminy i noradrenaliny z neuronalnych magazynów o.u.n., także hamowania wychwyty zwrotnego tych amin ze szczeliny synaptycznej.

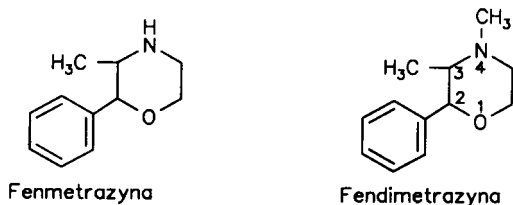
Działanie i zastosowanie zbliżone do amfetaminy ma jej N-metylowa pochodna METAMFETAMINA (metamphetaminum, *Pervitin*, *Desoxyn*) stosowana w postaci chlorowodoru, bliski analog lewoskrętnej odmiany efedryny o identycznej konfiguracji przy chiralnych atomach węgla.



Analogiem amfetaminy, w którym grupa aminowa znajduje się w układzie piperydyny, a w łańcuchu alkilowym zostało podstawione ugrupowanie estrowe, jest METYLFENIDAT (methylphenidatum, *Ritalin*) – służy do wyprowadzania z narkozy.

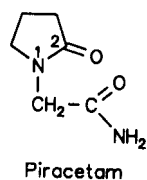


Fendimetrazyna jest dość bliskim, cyklicznym analogiem efedryny, a fenmetrazyna norefedryny. W połączeniu z odpowiednią dietą leki te stosowane są w leczeniu otyłości.



LEKI POPRAWIAJĄCE METABOLIZM KOMÓREK OUN

Działanie nootropowe – leki nootropowe usprawniają przemiany metaboliczne zachodzące w komórce nerwowej, głównie procesów przemiany węglowodanów, zwiększają stężenie glukozy i mleczań, przyspieszają przemiany wysokoenergetyczne fosfolipidów.



amin kwasu pirolidyn-2-ono-octowego

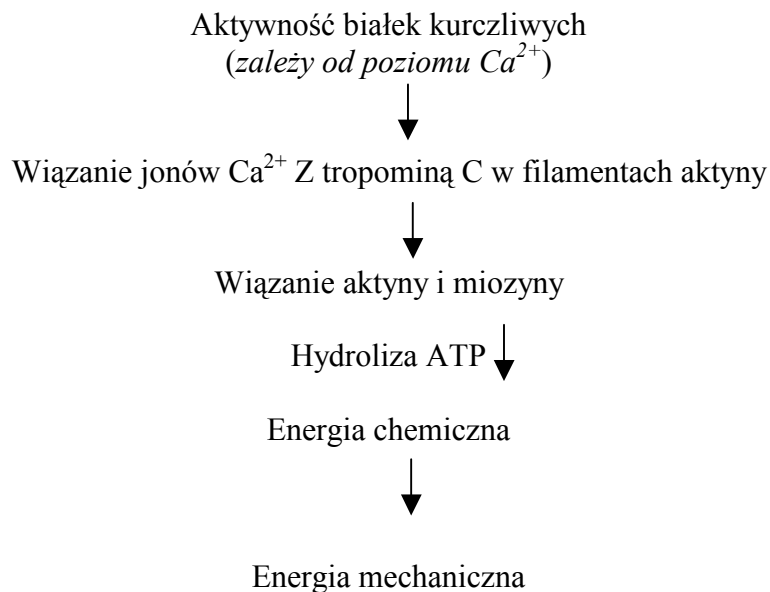
LEKI DZIAŁAJĄCE NA UKŁAD KRAŻENIA

1. Leki nasercowe – niewydolność krążenia pochodzenia sercowego
2. Leki przeciwaritmiczne (antiarythmica)
3. Leki stosowane w chorobach naczyń wieńcowych – choroba niedokrwienna serca
4. Leki obniżające ciśnienie tętnicze krwi (antihypertonica)
5. Leki podwyższające ciśnienie tętnicze krwi (antihypotonica)
6. Leki obniżające poziom lipidów we krwi (leki hipolipemiczne)
7. Leki wpływające na krzepliwość krwi
8. Leki krwiozastępcze

NASERCOWE i ANTYARYTMICZNE

Działają bezpośrednio na mięsień sercowy (np. glikozydy nasercowe)

Korekcja zaburzeń rytmu serca -> układ wegetatywny serca



LEKI NASERCOWE

Ostra lub przewlekła niewydolność krążenia pochodzenia sercowego. Niedostateczna siła skurczu mięśnia sercowego:

- niepełne skurcze
- niezupełne opróżnienie komór serca
- zmniejszenie pojemności minutowej serca
- gorsze zaopatrzenie tkanek w krew tętniczą

Leki działające inotropowo (+)

- glikozydy nasercowe
- pochodne metyloksantyn (teofilina, kofeina)
- związki energiodajne (glukoza, glukagon, aspargina, heptaminol)

Glikozydy:

- naparstnicy
- strofantusa
- cebuli morskiej
- miłka wiosennego
- konwalii

Mechanizm działania leków nasercowych:

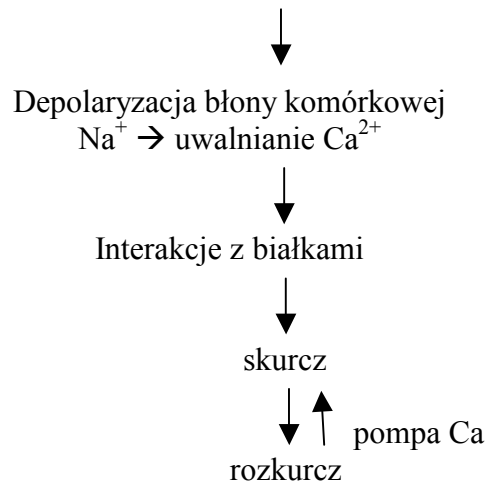
- procesy bioelektryczne błony komórkowej
- przemiany enzymatyczne
- transport jonów Na^+ , Ca^{2+} , (K^+, Mg^{2+})
- istnienie kanałów Ca^{2+}
- magazynowanie i uwalnianie Ca^{2+} w komórce
- interakcje z białkami regulacyjnymi

Rodzaje działania na czynność serca:

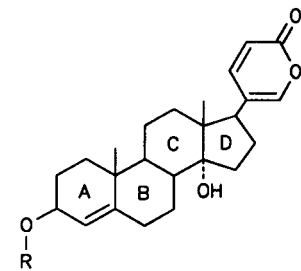
- chromotropowe (+)(-) = przyspieszenie (+), zwolnienie (-) czynności serca

- dromotropowe (+)(-) = przyspieszenie (+), zwolnienie (-) przewodnictwa
- tonotropowe (+)(-) = wzrost (+), zmniejszenie (-) napięcia mięśnia
- inotropowe (+)(-) = wzrost (+), zmniejszenie (-) siły skurczu mięśni
- batmotropowe (+)(-) = wzrost (+), zmniejszenie (-) pobudliwości ośrodków bodźcotwórczych serca

Zmiany potencjałów czynnościowych komórek mięśnia sercowego (węzeł zatokowy, mięsień przedsionkowy, węzeł i pęczek przedsionkowo-komorowy, włókna Purkiniego, mięsień komorowy)



Glikozydy bufadienolidowe:



Bufadienolid (steroid C₂₄)

Glukoscillaren A	R= Ramnoza – Glukoza – Glukoza
Scillaren A	R= Ramnoza – Glukoza
Proscillarydyna	R= Ramnoza

Gdy pierścien laktonowy jest 5-członowy wtedy mamy kardenolid (steroid C₂₃)

Niezbędne dla aktywności nasercowej:

Układ steroidowy ; 17β 0 nienasycony układ laktonu

Złącza pierścieni:

A/B -cis B/C – trans C/D – cis

Glikozyd nasercowy –(hydroliza enzym, hydroliza H⁺)→ Genina + reszty cukrowe

Genina = aglikon bez reszt cukrowych

Wytwarzanie glikozydów nasercowych:

- izolacja z produktów naturalnych
- transformacja produktów naturalnych

Folium Digitalis lanatae = 0.6% - związki kardenolidowe, lanotazyd = 0.11%, balast 99,4%
(saponiny, flawonoidy, garbniki)

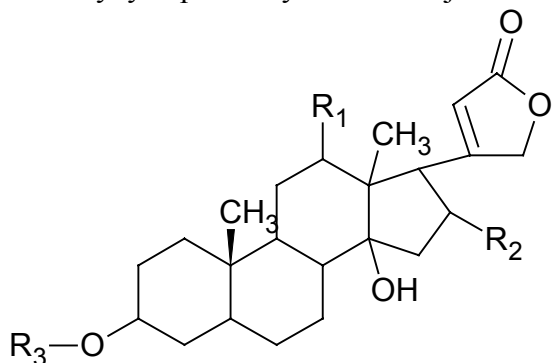
Folium Digitalis purpureae = 0.3% glikozydy kardenolidowe (kompleks glikozydów pierwotnych i wtórnych)

Metody izolacji glikozydów kardenolidowych:

(Niebezpieczeństwo hydrolizy labilnych związków aktywnych form.)

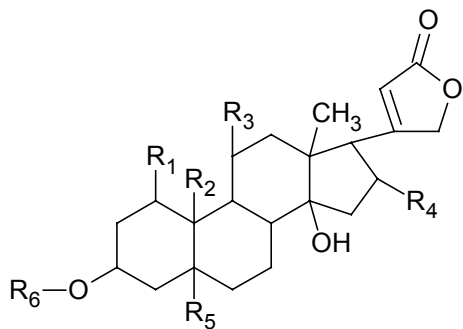
- ekstrakcja (H₂O, aq. ROH)
- maceracja na zimno (t.p. 1-24h)
- Dalsze oczyszczanie wyciągów i ekstraktów
 - wytrącanie substancji balastowych
 - adsorpcja z użyciem kolumn np. poliamidowych
- Ekstrakcja rozpuszczalnikami organicznymi
 - Rozdział chromatograficzny
 - Ekstrakcja przeciwprądowa

Glikozydy naparstnicy stosowane jako leki:



		R1	R2	R3	Dawka dobowa [mg]	LD50 [mg/kg]
Glikozyd	Aglikon					
Lanatozyd A	digitoksygenina	-	-	2x digitoksoza +		0.36
Lanatozyd B	gitoksygenina	-	OH	acetyldigitoksoza +		0.39
Lanatozyd C	digitoksygenina	OH	-	glukoza	1.5;0.5	0.23
Purpurea						
Glikozyd A	digitoksygenina	-	-	digitoksoza 3x +		0.47
Glikozyd B	gitoksygenina	-	OH	glukoza		0.55
Acetyldigitoksyna	digitoksygenina	-	-			
Acetylogitoksyna	gitoksygenina	-	OH	2x digitoksyna +	0.5-1	
Acetylodigoksyna	digitoksygenina	OH	-	acetyldigitoksyna	0.1-0.2	
Digitoksyna	digitoksygenina	-	-		1.5	0.33
Gitoksyna	gitoksygenina	-	OH		0.25	0.4
Digitoksyna	digitoksygenina	OH	-	3x digitoksyna		

Inne glikozydy kardenolidowe



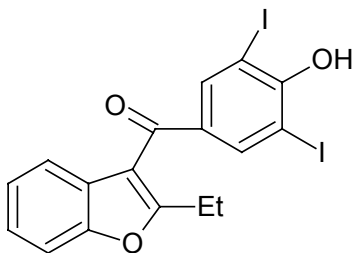
Strofantus Gratus

Glikozyd	Aglikon	R1	R2	R3	R4	R5	R6	LD50	Dawka
Adonitoksyna	Adonitoksygenina	-	CHO	-	OH	-	ramnoza	0.19	
k-strofantozyd	strofantydyna	-	CHO	-	-	OH	cymanoza + 2xglukoza	0.19	
Cymaryna	strofantydyna	-	CHO	-	-	OH	cymanoza	0.13	
Konwalozyd	konwalotoksygenin a	-	CHO	-	-	OH	ramnoza + glukoza	0.22	
konwalotoksyn a	konwalotoksygenin a	-	CHO	-	-	OH	ramnoza	0.08	
G-strofantozyd	oubagenina	OH	CH2OH	OH	-	OH	ramnoza	0.12	0.25-0.35
Oubaina	oubagenina	OH	CH2OH	OH	-	OH	ramnoza	0.23	

Glikozydy bufadienolidowe:

- Scilla martina, Helleborus niger
- wydzieliny skóry ropuch (Bufo b.)

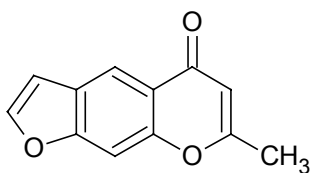
Leki stosowane w zaburzeniach krążenia wieńcowego



Benziodaron

Jod zwiększa aktywność farmakologiczną

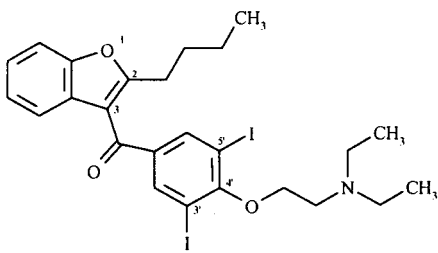
- 100 x silniej niż kelina rozszerza naczynia wieńcowe
- 2.5-krotnie zwiększa przepływ krwi
- powoli wchłania się z przewodu pokarmowego
- mało toksyczny (nie obniża ciśnienia krwi)



Kelina:

- rozszerza naczynia wieńcowe
- działa spazmolitycznie (oskrzela, przewód pokarmowy, drogi moczowe)
- trudno się wchłania (działa powoli)
- działania niepożądane (zawroty głowy, nudności)

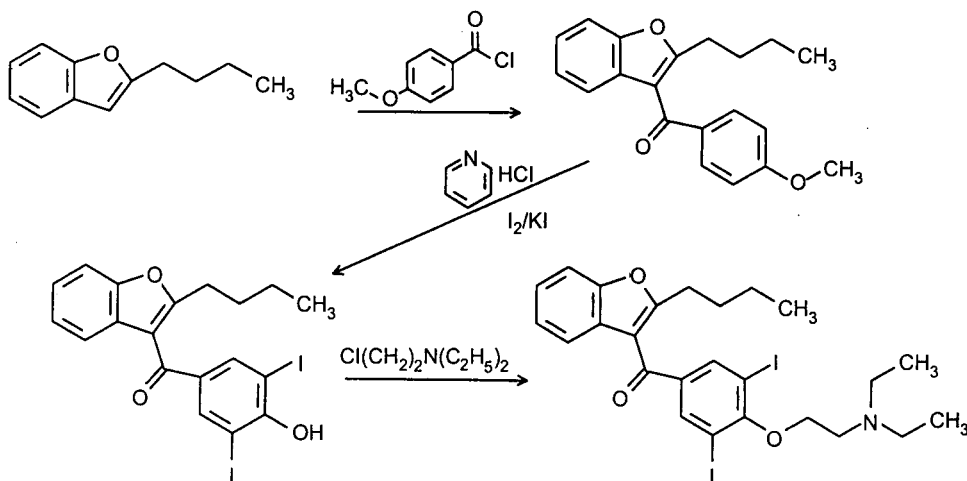
Amiodaron (Cordarone)



Amiodaron

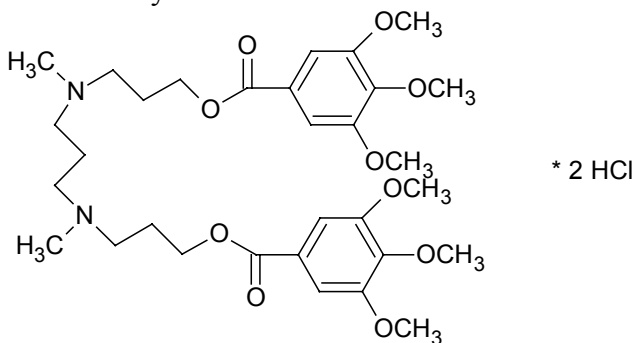
- lepiej rozpuszcza się w wodzie
- szybsze wchłanianie z przewodu pokarmowego
- skuteczny także w terapii niemiarowości przedsionkowej
- wielostronne działanie na układ krwionośny
- bardzo powolne wchłanianie ($t_{1/2}=30$ dni)
- dawki 100-150 mg x2,
- działanie p.arytmiczne

Synteza:



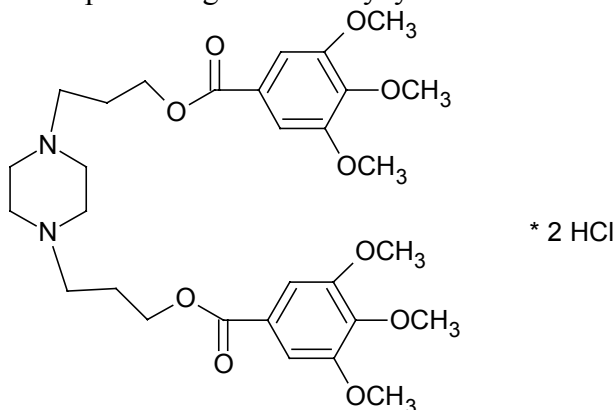
Leki o różnej budowie:

Heksobendyna:



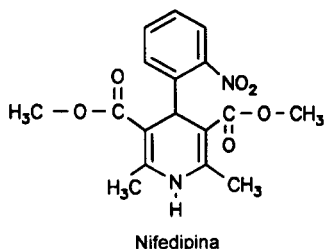
- rozszerza naczynia wieńcowe
- wyraźnie zwiększa przepływ krwi (naczynia wieńcowe i mózgowie)
- nie wpływa na częstość i czynność serca
- nie działa na krążenie obwodowe

Dilazep – analog heksobendyny



- hamuje przemianę adenozyiny w inozynę
- zwiększa przepływ krwi przez naczynia wieńcowe
- ułatwia wykorzystanie tlenu
- nie podnosi ciśnienia tętniczego krwi

Nifedypina (Adalat, Cordafen, Corinfar)



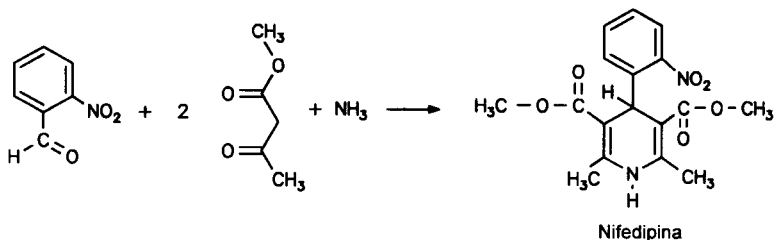
- hamuje dopływ Ca^{2+} do mięśnia sercowego
- zmniejsza kurczliwość (serca, naczyń wieńcowych)
- zmniejsza zapotrzebowanie serca na tlen
- poprzez rozszerzenie naczyń wieńcowych zmniejsza dopływ tlenu
- poprawia bilans energetyczny pracy serca
- **szybki efekt działania**
 - błona śluzowa jamy ustnej -> 2-3 min
 - 10-20 min po przełknięciu -> 1h wchłanianie z przewodu pokarmowego

Zastosowanie:

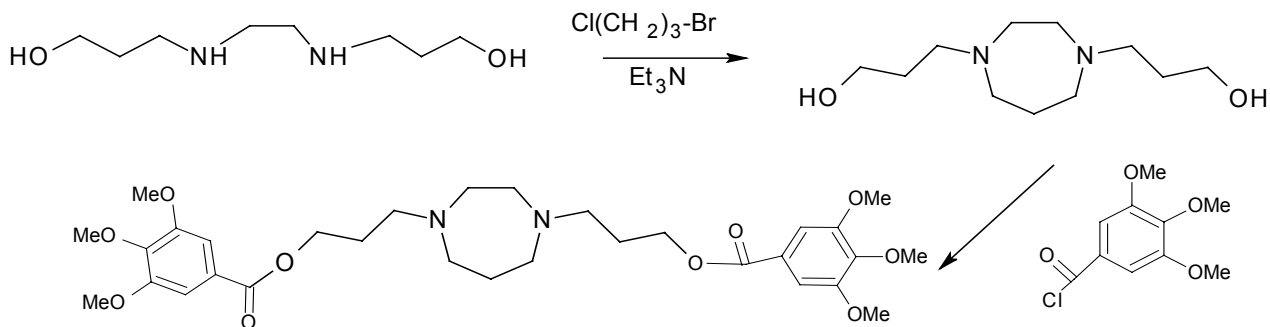
- ostre napady duszniczy bolesnej
- przewlekła niewydolność wieńcowa
- stany pozawałowe

Dawka = 80-120 mg/dobę

Synteza:



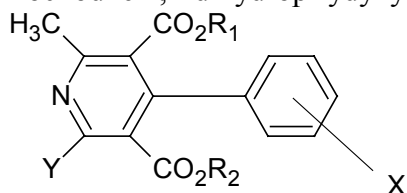
Synteza Dilazepu:



Leki blokujące kanały wapniowe:

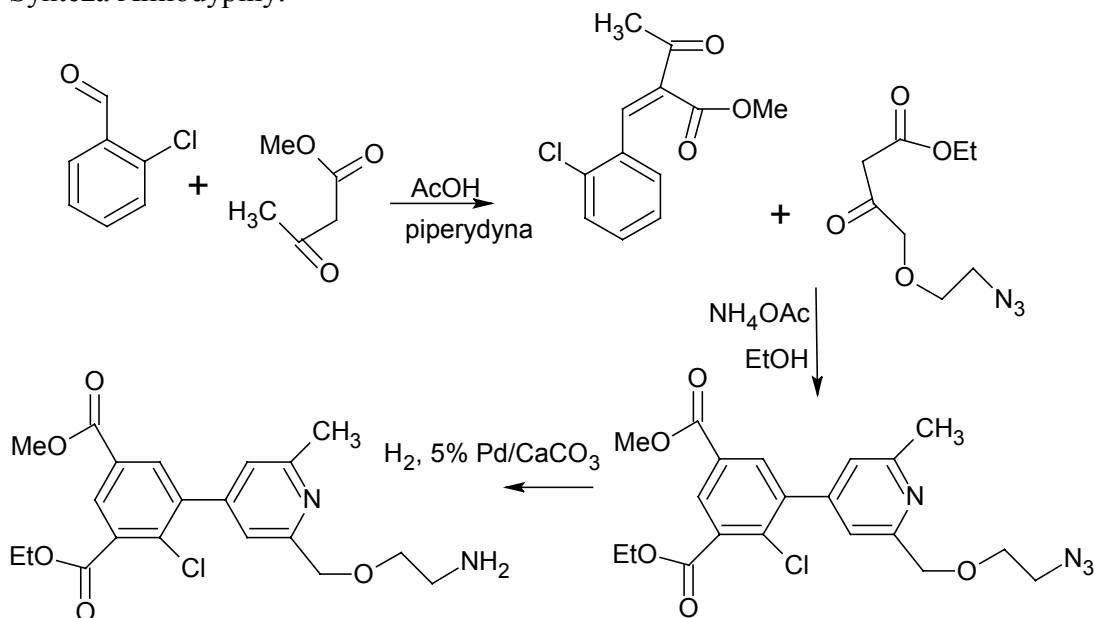
Jony Ca^{2+} - niezbędne do wywoływania skurczu komórek kurczliwych. Powstawanie potencjałów czynnościowych w układzie przewodzącym serca

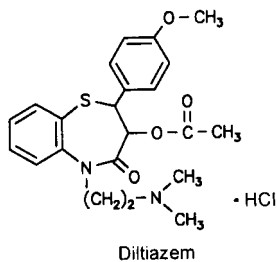
Pochodne 1,4-dihydropirydyny:



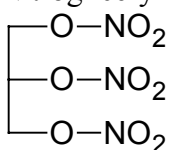
	X	R1	R2	Y	
Nifedypina	2-NO ₂	Me	Me		choroba niedokrwiennc serca
Nikardypina	3-NO ₂	Me	<chem>CN(C)CC</chem>	Me	choroba niedokrwiennc serca
Niludypina	3-NO ₂	(CH ₂) ₂ OC ₃ H ₇	(CH ₂)OC ₃ H ₇		choroba niedokrwiennc serca
Nimodypina	3-NO ₂	-CH(CH ₃) ₂	(CH ₂)OCH ₃		silnie rozszerza naczynia mózgowc
Nitredypina	3-NO ₂	Me	Et		choroba niedokrwiennc serca
Amlodypina	2-Cl	Me	Et	CH ₂ O(C ₂ H ₄)-NH ₂	choroba niedokrwiennc serca

Synteza Amlodypiny:



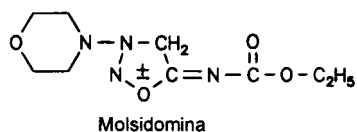


Nitrogliceryna:



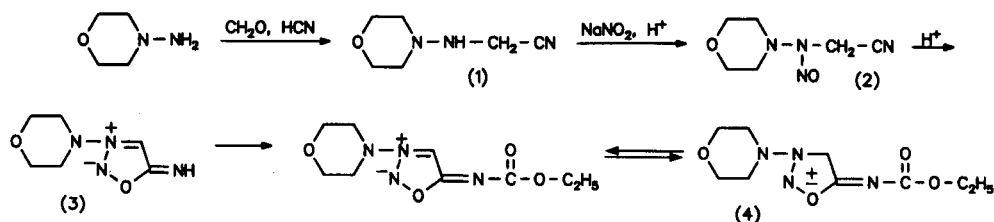
Może być stosowana drogą wziewną, doustną a także przez skórę

Molsydolina:

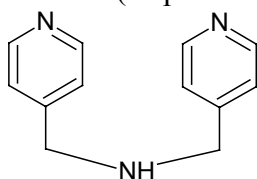


- hamuje powstawanie napadów duszniczy bolesnej
- silnie rozszerza naczynia żyłne
- zmniejsza zużycie tlenu przez serce
- działanie podobne do azotanów (donor grupy NO)
- doustnie lub podjęzykowo 1-4 mg/8h

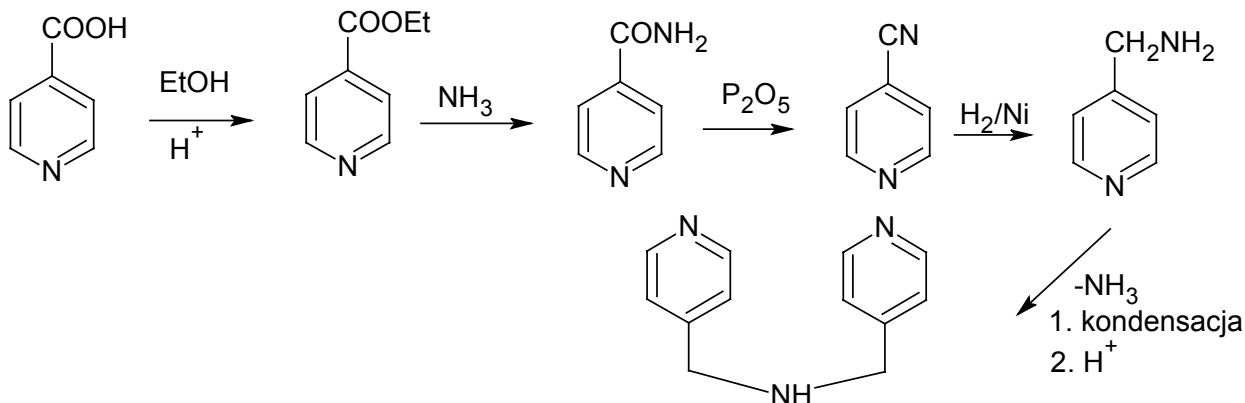
Synteza:



Bicordin (Gapikomina)



- rozszerza naczynia wieńcowe
- zwiększa przepływ wieńcowy (o 40%)
- łatwo się wchłania z przewodu pokarmowego (stosowany jako sól z kwasami org.)



Leki sympatolityczne o działaniu hipotensyjnym:

- hamują wytwarzanie noradrenaliny
- bezpośrednio unieczynniają receptory na działanie amin katecholowych (przy nadciśnieniu rośnie wrażliwość receptorów na endogenne aminy katecholowe)
- wpływają na pozazwojowe neurony adrenergiczne

Rezerpina i inne alkaloidy Rauwolfia serpentine

Pochodne guanidyny (guanetydyna), debryzochina, guanoksan, guanoklor, bretylium (sole H_2SO_4 , HCl)

Działanie długotrwałe, ale zróżnicowane (słabe wchłanianie z przewodu pokarmowego)

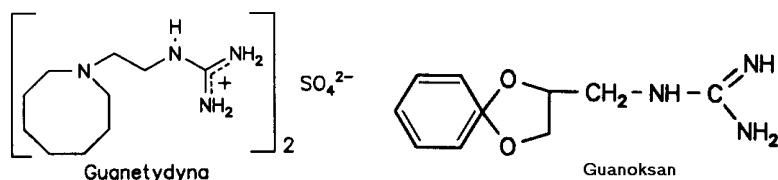
Dawka 25-50 mg (guanetydyna)

ANTIHYPERTONICA

Leki blokujące zwoje układu współczulnego i przywspółczulnego

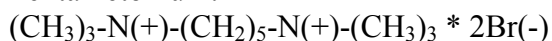
- sole zasad mono lub bisamoniumowych, analogi strukturalne acetylocholinyl
- sole amin II rz. i III rz.

Działanie: zmniejszają wrażliwość zwojów nerwowych, zakłócają specyficzną czynność zwojów nerwowych (przerwanie procesów przewodzenia bodźców)

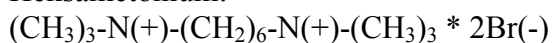


Układ guanidynowy zapewnia polarność cząsteczek

Pentametonium:



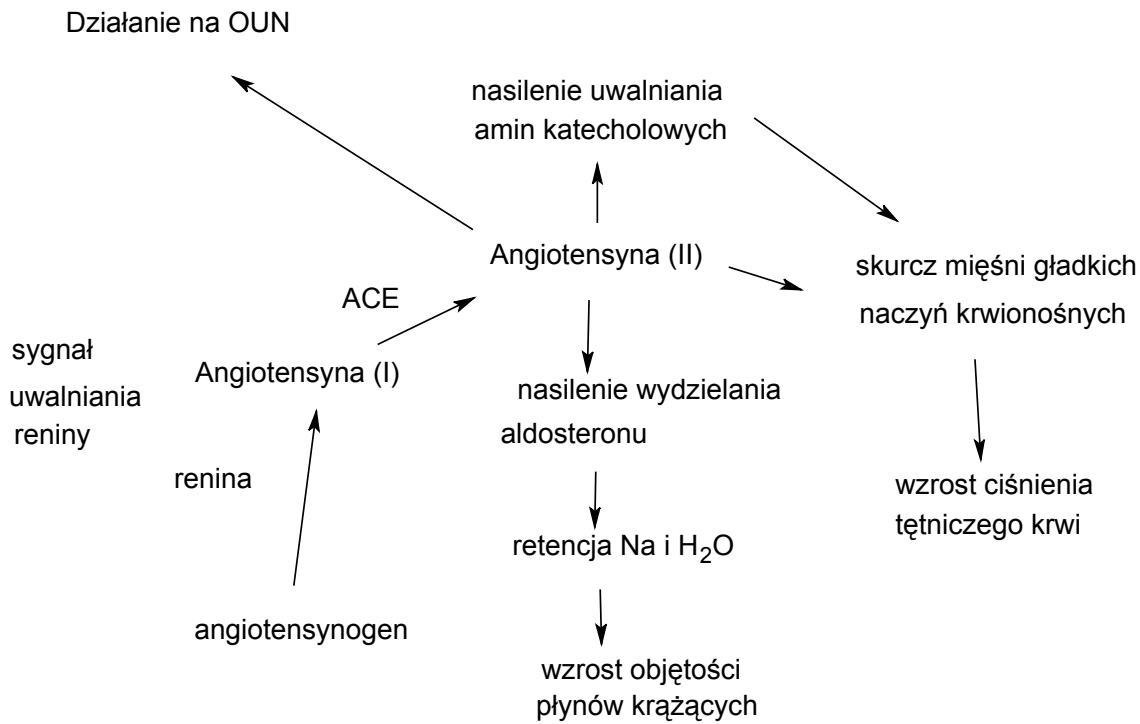
Heksametonium:



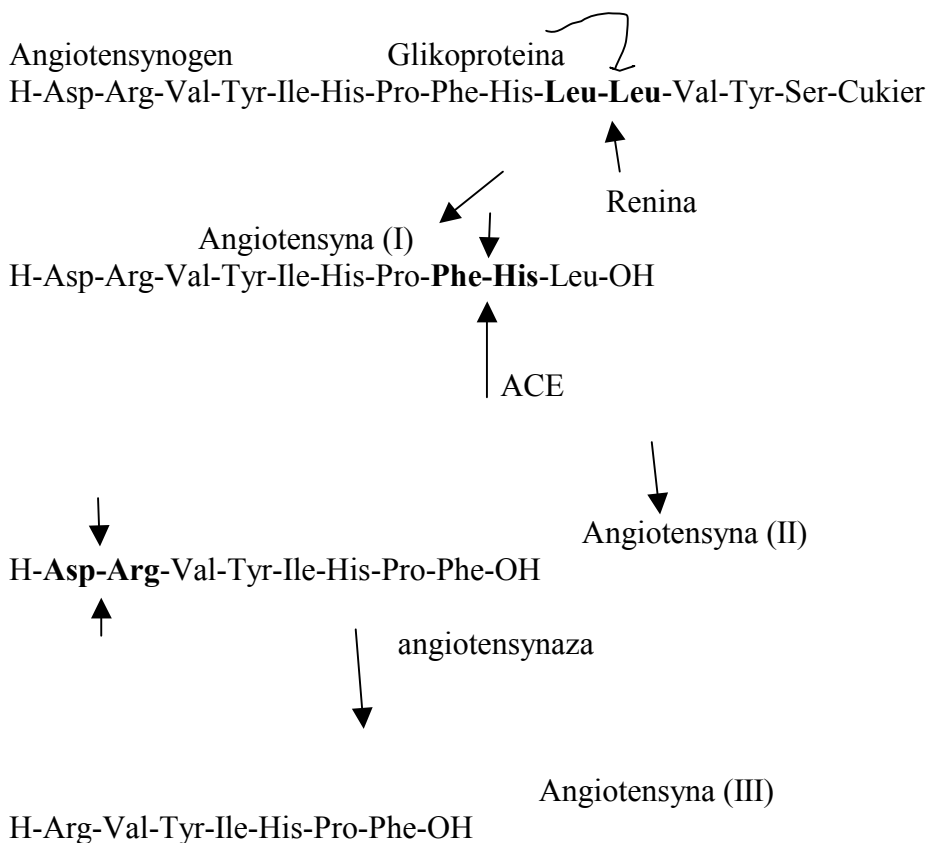
- działają bardzo szybko i gwałtownie w stanach nagłych, przy ciężkich postaciach nadciśnienia, przy zabiegach chirurgicznych

Układ RENINA – ANGIOTENSYNA – ALDOSTERON (RAA):

- centralna rola w regulacji napięcia ścian naczyń krwionośnych
- centralna rola w zatrzymywaniu jonów Na^+ w ustroju



Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE)



Inhibitory reniny – potencjalne środki obniżające ciśnienie krwi:

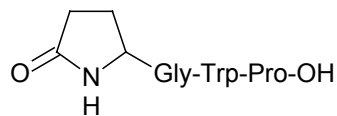
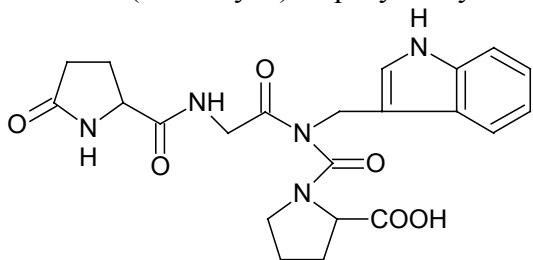
- składniki jadu grzechotnika brazylijskiego (9 oligopeptydów)
- BPP₅ – silny inhibitor ACE (teprotyd)

Angiotensyna II powinna się utrzymywać w organizmie na określonym poziomie. Można uzyskiwać analog angiotensyny II

H-Sar-Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro-Ala-OH

Jest to antagonistą naturalnego hormonu

Saralasin (Saralazyna) – specyficzny antagonist Angiotensyny II



BPP₅

Modyfikacja struktury BPP₅

- synteza analogów
- poznawanie właściwości i budowy ACE
- projektowanie inhibitorów ACE

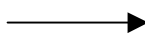
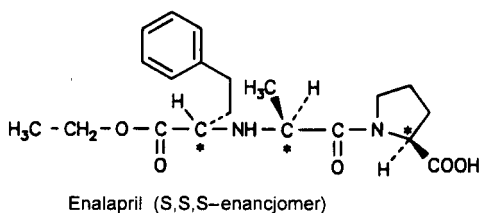
Enzym konwertujący angiotensynę (ACE) = proteaza w centrum aktywnym jon Zn (metaloproteaza)

Efektywny inhibitor ACE

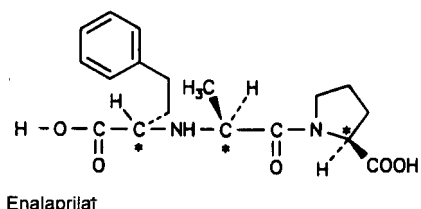
- w C-końcowej pozycji reszta proliny lub jej analog
- obecność ugrupowań (struktur) zdolnych do wiązania (chelatowania) jonów Zn

IC₅₀ – stężenie [μmol] inhibitora przy którym szybkość reakcji ulega zahamowaniu o 50%

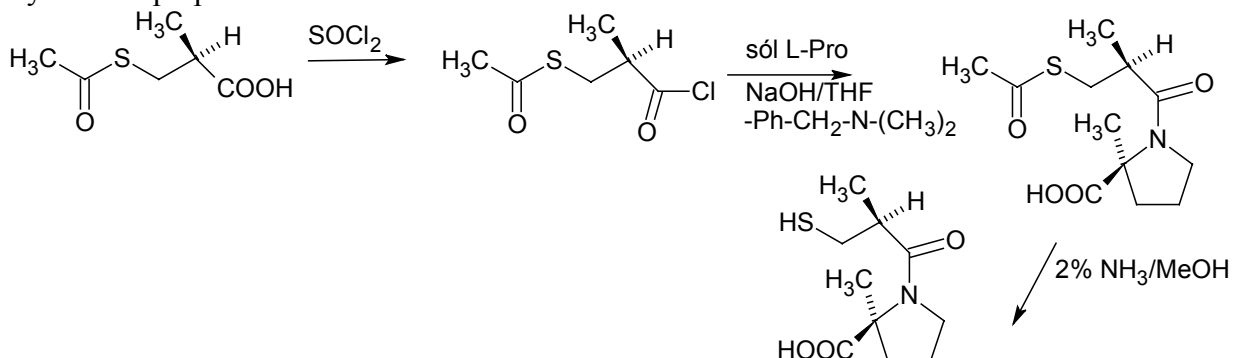
Chemical Structure	IC ₅₀ [μmol]
	330
	22
	4,90
	0,20
	0,023 (Captopril)



OH-



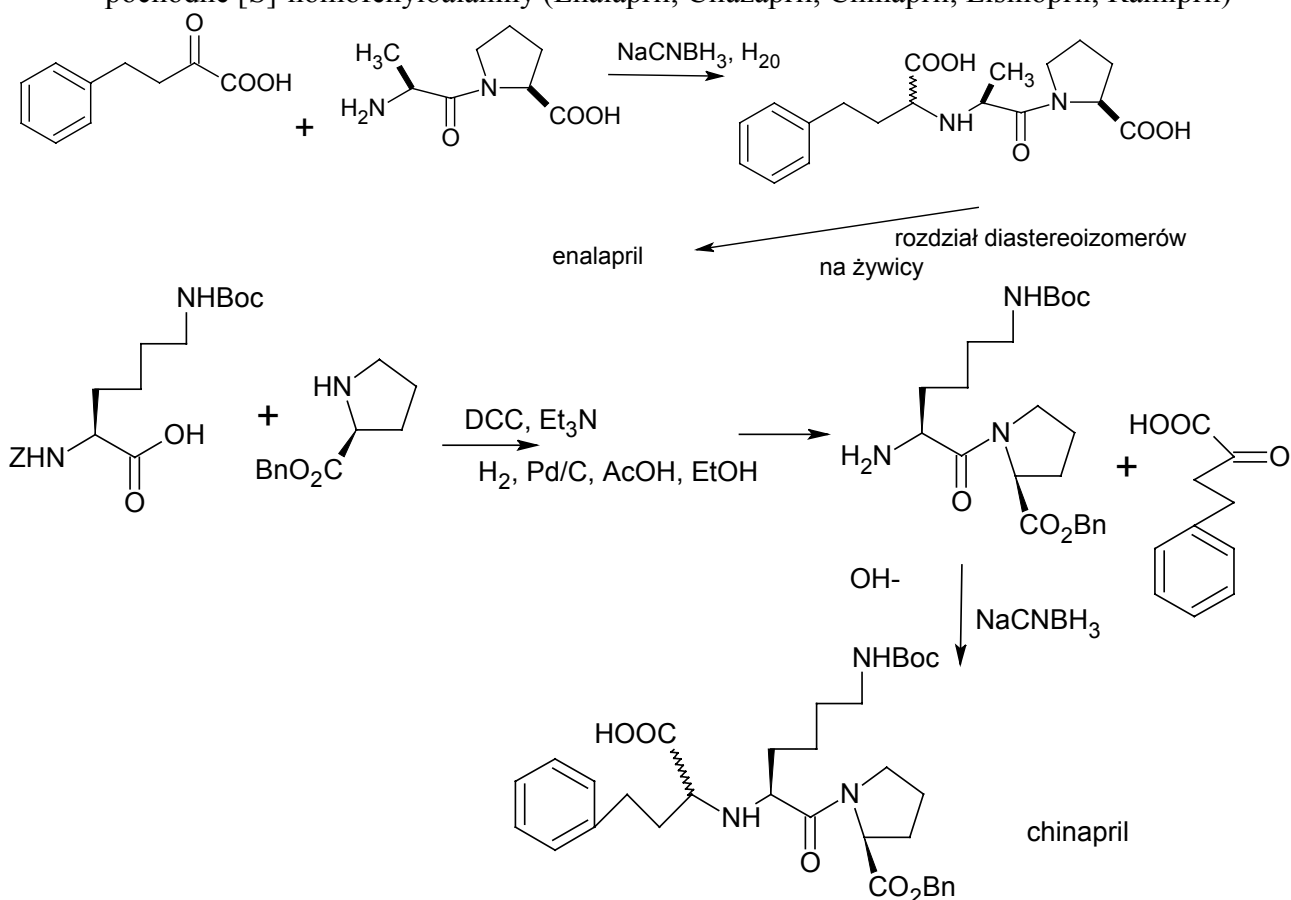
Synteza Captoprilu:



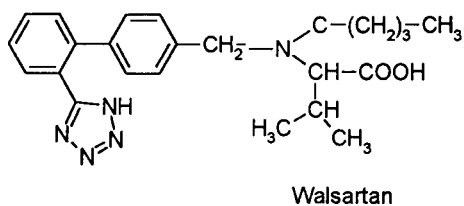
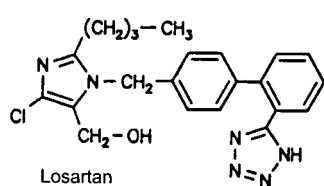
Zespół Squibb otrzymał mieszaninę diastereoizomerów Captoprilu. Rozdził za pomocą soli z DCHA.

Podział inhibitorów ACE:

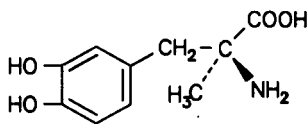
- pochodne merkaptoacylowe (Captopril)
- pochodne [S]-homofenyloalaniny (Enalapril, Cilazapril, Chinapril, Lisinopril, Ramipril)



Losartan (lek z grupy ksantanów) blokuje miejsca receptorowe podatne na działanie angiotensyny II



α -metylodopa (Aldomet)



α -Metyldopa (enancjomer S)

Inny mechanizm działania niż pochodne guanetydyny

- hamowanie czynności enzymu DOPA dekarboksylazy
- zahamowanie wytwarzania noradrenaliny -> działanie hipotensyjne

α -metylodopa \rightarrow α -metylodopamina \rightarrow metylonoradrenalina (konkurent NA, efekt hipotensyjny)
 Działa depresyjnie na OUN (hamowanie hydroksylazy tryptofanu co zakłóca syntezę serotoniny)
 Skuteczna i stosowana w skojarzeniu z diuretykami. Mało toksyczna. Max. Dawka dobową 2 g.
 Działanie max. po 5-8h.

LEKI ZMNIEJSZAJĄCE STĘŻENIE LIPIDÓW WE KRWI (Leki przeciwmiażdżycowe)

Miażdżycyca:

- gromadzenie w błonie wewnętrznej tętnic: lipidów, metabolitów węglowodorów
- nadmierne tworzenie tkanki łącznej włóknistej
- odkładanie się soli wapniowych
- niekorzystne zmiany w błonie środkowej tętnic (owrzodzenia, krwotoki śródścienne, odkładanie się włókniaka)

powoduje to zwężenie lub zamknięcie światła tętnic (naczynia sercowe, naczynia mózgowe)

Patogeneza jest bardzo złożona

Czynniki sprzyjające:

- zaburzenia krzepliwości krwi
- zaburzenia metabolizmu lipidów
- zmiany metabolizmu w ścianie tętnic
- nadciśnienie tętnicze
- hiperglikemia
- nikotynizm
- otyłość
- zmniejszona aktywność ruchowa i fizyczna
- stres, negatywne czynniki psychospołeczne

Dominująca rola 3 patogenów:

- nadmierne stężenie cholesterolu i trójglicerydów w surowicy krwi
- nadciśnienie tętnicze
- palenie tytoniu

Niekorzystne zmiany w składzie i proporcjach lipoprotein

LDL – lipoproteiny o małej gęstości (β -lipoproteiny)

HDL – lipoproteiny o dużej gęstości (α -lipoproteiny)

VLDL = very low density lipoproteins

IDL = intermediate density lipoproteins

Gęstość lipoprotein = stosunek [lipidów] : [białek]

Korelacja pomiędzy wzrostem stężenia cholesterolu i lipoprotein „miażdżycotwórczych” (VLDL, LDL) a rozwojem zmian miażdżycowych.

Hiperlipoproteinemia (5 typów)

II – uwarunkowany genetycznie

IV – charakter wtórny

Frakcja lipoprotein HDL – neutralny czynnik przeciwmiażdżycowy. Łatwo przenika przez ściany naczyń włosowatych. Bierze udział w transporcie zwrotnym cholesterolu z komórek ścian naczyń do wątroby

Kobiety (LDL + VLDL)/HDL ~ 2.0

Mężczyźni (LDL + VLDL)/HDL ~ 3.3

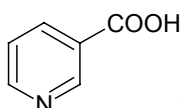
W Polsce 40% zapotrzebowania energetycznego do tłuszczu zwierzęce (wysoka zawartość nasyconych kwasów tłuszczowych). Powoduje to wysokie stężenie cholesterolu i duża zapadalność na miażdżycę i choroby niedokrwienne serca. Zalecane są oleje roślinne. Podgrzewanie olejów jest niekorzystne, gdyż wydzielają się nadtlenki lipidowe.

Leki przeciwmiażdżycowe:

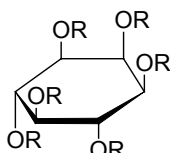
- zmniejszają stężenie lipidów przez związanie substancji lipidowych lub przyspieszenie ich rozpadu
- przyspieszenie wydalania lipidów z organizmu
- zmniejszenie wchłaniania lipidów w przewodzie pokarmowym
- hamują biosyntezę cholesterolu w wątrobie

Struktura chemiczna leków p.miażdżycowych:

- kwas nikotynowy i pochodne
- kwasy aryloksyalkanokarboksyłowe i ich estry
- żywice jonowymienne
- sterole
- związki o różnej budowie



kwas nikotynowy



inozytol

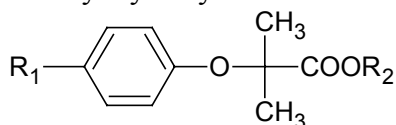
Ester kwasu nikotynowego z inozytem to lek o nazwie HEXANICIT

- hamowanie uwalniania kwasów tłuszczowych z tkanki tłuszczowej
- hamowanie biosyntezy cholesterolu
- przyspieszenie wydalania steroli obojętnych

Estry: słabsze działanie uboczne (zmiany dermatologiczne).

Etofibrat – ester klofibratu i kwasu nikotynowego

Kwasy aryloksyalkanowe i ich estry



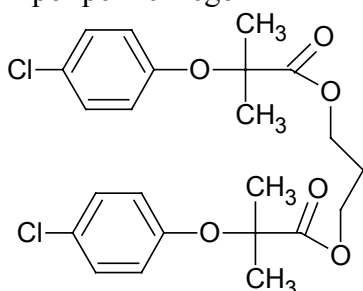
			Zmniejszenie stężenia	
	R1	R2	Cholesterolu	triglicerydów
kwas klofibrowy	Cl-	H-	+	+
Klofibrat	Cl-	Et-	15-20%	30-40%

Klofibryd	Cl-	(CH ₃) ₂ N-CO-(CH ₂) ₂	40%	++
Etofibrat	Cl-	pirydyna-CO-O-(CH ₂) ₂	+	++
Metylklofenat	Cl-Ph-	Me-	+	++
Bezafibrat	Cl-Ph-CO-NH-(CH ₂) ₂	H-	+	++

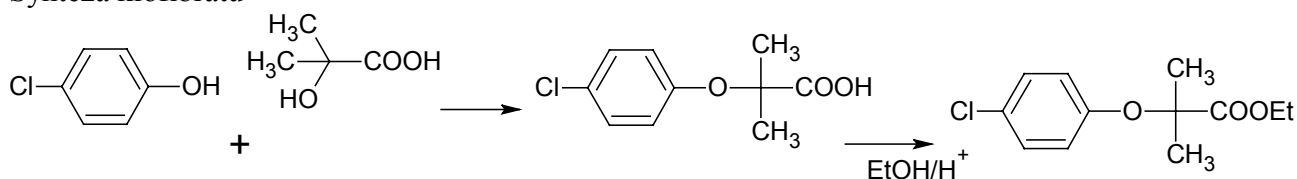
Mechanizm działania klofibratu i pochodnych:

- hamowanie czynności reduktazy hydroksymetyloglutarylowej koenzymu A (HMG-CoA)
- hamowanie czynności karboksylazy acetylokoenzymu A (AC-CoA)
- hamowanie biosyntezy cholesterolu i szybkości biosyntezy kwasów tłuszczowych
- przyspieszony rozpad lipoprotein
- zmniejszenie transportu kwasów tłuszczowych z tkanek do wątroby
- zmniejszenie lepkości krwi
- zwiększenie aktywności fibrynolitycznej

SYMFIBRAT = pochodna estru kwasu klofibrowego o zwiększonej sile działania hipolipemicznego



Synteza klofibratu



Klofibrat i jego pochodne zmniejszają zawartość cholesterolu i triglicerydów w surowicy krwi.

Esterazy hydrolizują estry do wolnego kwasu, a ten ma wysokie powinowactwo do albumin surowicy (okres półtrwania = 12h). Objawy toksyczne (arytmia, łysienie plackowate, nowotwory, zaburzenia w przewodzie pokarmowym)

Leczenie długotrwałe:

- sole kwasu klofibrowego (Al, Mg)
- pochodne kwasu klofibrowego

Klofibryd:

- zmniejsza stężenie cholesterolu i triglicerydów w surowicy krwi
- działanie żółciotwórcze
- mniejsze działanie uboczne (zaburzenia układu pokarmowego)

Metylklofenat:

- czas półtrwania w surowicy krwi: 30-40 dni

Bezafibrat:

- 20-30x aktywniejszy niż klofibrat
- mniejsze dawki = mniejsze działanie uboczne

Etofibrat:

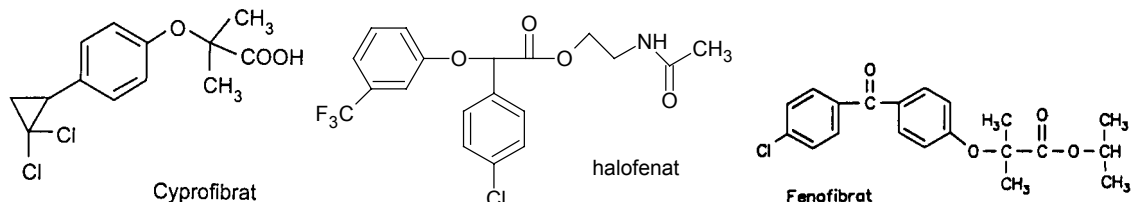
- szybko i długotrwałe zmniejsza stężenie cholesterolu i triglicerydów

- zmniejsza opory naczyniowe i rozszerza naczynia
- zapobiega zlepianiu krwinek płytkowych
- wzmacnia mikrokrążenie
- bardzo rzadko wywołuje toksyczne objawy uboczne

Rola płytek krwi w powstawaniu miażdżycy:

- uszkodzenie śródbłoka naczyń → przyklejanie się płytek krwi i ich aktywacja → wyzwala się z płytek krwi substancji typu PGDF (czynnik płytkowy wzrostu) → wzmożone i ułatwione wnikanie lipoprotein do naczyń

Nowe pochodne kwasu klofibrowego:



Wymieniacze jonowe jako środki przeciwmiażdżycowe:

- wiążą kwasy żółciowe w jelicie cienkim, co zapobiega wchłanianiu zwrotnemu kwasów żółciowych
- usuwanie z organizmu kwasów żółciowych pociąga za sobą przyspieszenie rozpadu cholesterolu w wątrobie do kwasów żółciowych. Powoduje to zmniejszenie stężenia cholesterolu w surowicy krwi/

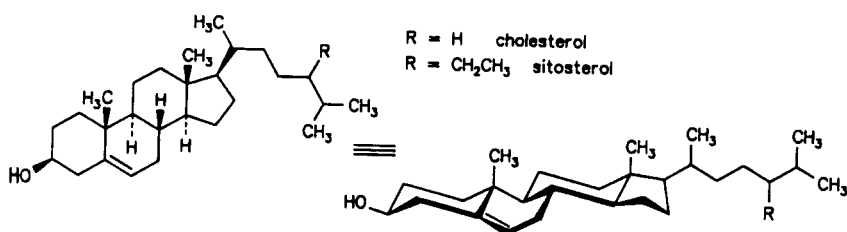
Cholestyramina – kopolimer styrenu i diwinylobenzenu zawierający IV rz. grupy amoniowe. Powstają nierozpuszczalne kompleksy z kwasem żółciowym, wydalane z kałem. Dawka doustnie 2-4g (3x dziennie)

Colestipol (Colestid) – kopolimer dietylenotriaminy i 1-chloro-2,3-epoksypropanu – anionit o wysokim stopniu usieciowania. Preparat równie nietoksyczny jak cholestyramina. Nie wchłania się z przewodu pokarmowego. Dawka 15-20 g dziennie. Działania niepożądane – zaburzenia wchłaniania witami, zaburzenia gastryczne)

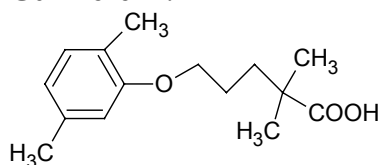
STEROLE

Sitosterol – roślinny sterol o budowie zbliżonej do cholesterolu

- hamuje wchłanianie cholesterolu z jelit (mechanizm konkurencyjny)
- obniża wtórne stężenie LDL



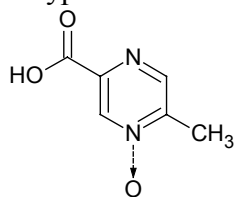
Gemfibrozil:



- zmniejsza stężenie lipoprotein LDL i VLDL

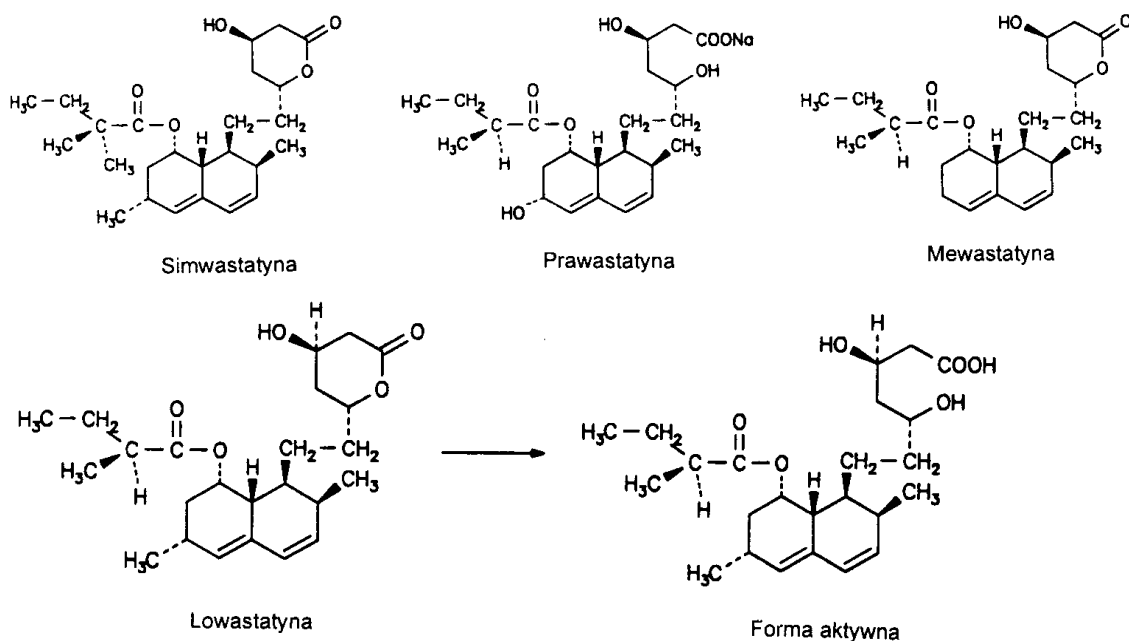
- zwiększa stężenie HDL- frakcji p.miażdżycowej
- bardzo silnie wiąże się z białkami krwi (95%)
- dawka dobowa podobna do klofibratu 1-2.4g

Acypimoks:



- działanie podobne do gemfibrozilu
- skuteczny w mniejszych dawkach 0.5-0.75g
- zmniejszenie stężenia wolnych kwasów tłuszczowych (hamowanie lipolizy)
- zastosowanie w terapii odmian hiperlipoproteinemii szczególnie „sprzyjających” rozwojowi miażdżycy.

Inne leki:



Lowastatyna:

- inhibitor HMG-CoA. Selektywnie hamuje syntezę cholesterolu
- terapia łącznie z wymiennicami jonowymi

Izolacja z *Aspergillus terreus* oraz *Monascus ruber*. Półsyntetyczne pochodne.

ANTYBIOTYKI

Pod względem budowy chemicznej antybiotyki można podzielić na:

- β -laktamowe
- aminoglikozydowe
- tetracyklinowe
- makrolidowe
- polipeptydowe
- ansamycynowe
- chinony i ich pochodne
- antybiotyki o różnej budowie

Mechanizm działania:

1. Hamowanie syntezy kwasów nukleinowych
2. Hamowanie syntezy białka
3. Zaburzenia funkcji błon biologicznych
4. Zakłócenie syntezy składników ściany komórkowej
5. Zakłócenie procesów energetycznych, oddechowych

Mechanizm działania wiąże się z miejscem uchwytu w komórce bakteryjnej, co jest istotne dla wzrostu i rozmnażania komórek.

1889 – antybioza (Vuillemin) – swoisty antagonizm między mikroorganizmami polegający na wytwarzaniu przez jedne z nich produktów metabolizmu wywierających niekorzystny wpływ na inne.

1897 Pasteur – niektóre bakterie hamują rozwój laseczek węglików

1928-29 – zahamowanie wzrostu hodowli gronkowców zakażonych pleśnią z rodzaju *Penicillium* (Penicylina)

Antybiotyki – substancje naturalne, najczęściej pochodzenia drobnoustrojowego oraz ich półsyntetyczne analogi, które oddziałując wybiórczo na struktury i procesy biologiczne hamują wzrost lub rozmnażanie komórek bakterii chorobotwórczych i innych drobnoustrojów (nie wywierając działania na procesy życiowe w organizmie wyższym)

Działanie: przeciwbakteryjne, przeciwgrzybiczne, przeciwnowotworowe

Inne działania: przeciwwirusowe, przeciwrzeczowe, przeciwpierwotniakowe, immunosupresyjne, insektycydowe, herbicydowe

Dany antybiotyk może być wytwarzany przez szczepy należące do różnych rodzajów drobnoustrojów. Szereg określonego rodzaju może wytwarzać kilka – kilkanaście antybiotyków. Większość znanych antybiotyków można podzielić na antybiotyki działające na bakterie Gram(+) i Gram(-) oraz na prątki kwasoodporne [nazwa pochodzi od uczonego o nazwisku Gram, który opracował test barwny, w którym kolonie jednych bakterii dawały barwę (+) a inne nie dawały (-)] Gdy antybiotyki działają na G(+) i G(-) wtedy mają szerokie spektrum działania.

BIOSYNTeza ANTYBIOTYKÓW

I. metabolizm pierwotny - podstawowa przemiana materii.

II. Metabolizm wtórny (charakterystyczny dla określonych organizmów) -> gatunek swoisty
- specyficzne sprzężenie metabolitów pierwotnych → antybiotyki

Podstawowe elementy budowy antybiotyków (produkty metabolizmu)

1. Kwasy tłuszczowe
2. Węglowodany
3. Związki aromatyczne
4. Aminokwasy
5. Puryny i pirymidyny

1929 – Fleming – przeciwbakteryjne właściwości pleśni *Penicillium Chrysogenum*

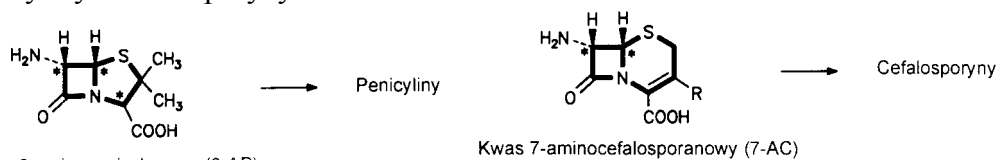
1940-45 – intensywne badania nad izolacją i opracowaniem metody otrzymywania penicyliny G na skalę przemysłową

1959 – totalna synteza Penicyliny G (1957 – penicylina V)

1959 – kwas 6-aminopenicylanowy 6-APA

Antybiotyki β-laktamowe

Penicyliny i cefalosporyny

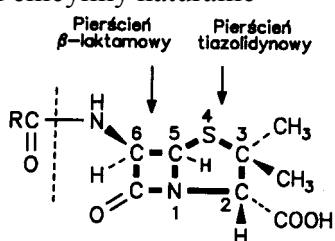


Penicyliny – łańcuch boczny + 6-APA. Rdzeń układu penicylin = 4-członowy układ beta-laktamowy + 5-członowy pierścień tiazolidynowy

Penicylina:

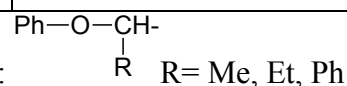
- antybiotyk beta-laktamowy
- naturalny (biosynteza i wieloetapowa fermentacja)
- półsyntetyczny – acylowanie 6-APA

Penicyliny naturalne



Kwas 6-aminopenicylanowy

Nazwa pospolita	Nazwa chemiczna	R= łańcuch boczny
Penicylina F	Pen. Δ^2 – pentyłowa	<chem>CC=CC</chem>
Pen. Dihydro F	n- amylowa	<chem>CCCCC</chem>
K	n-heptyłowa	
G	Benzyłowa	<chem>c1ccccc1</chem>
X	p-hydroksybenzyłowa	<chem>Oc1ccc(cc1)C</chem>
N	D-4-amino-4-karboksybutylo	<chem>CC(C)C(N)C(=O)[O-]</chem>
V (sterowana synteza biologiczna, kwasem fenoksyoctowym)	fenoksymetyłowa	<chem>c1ccccc1OC</chem>



Powszechnie i szeroko stosowane: Penicylina G, V i jej analogi:

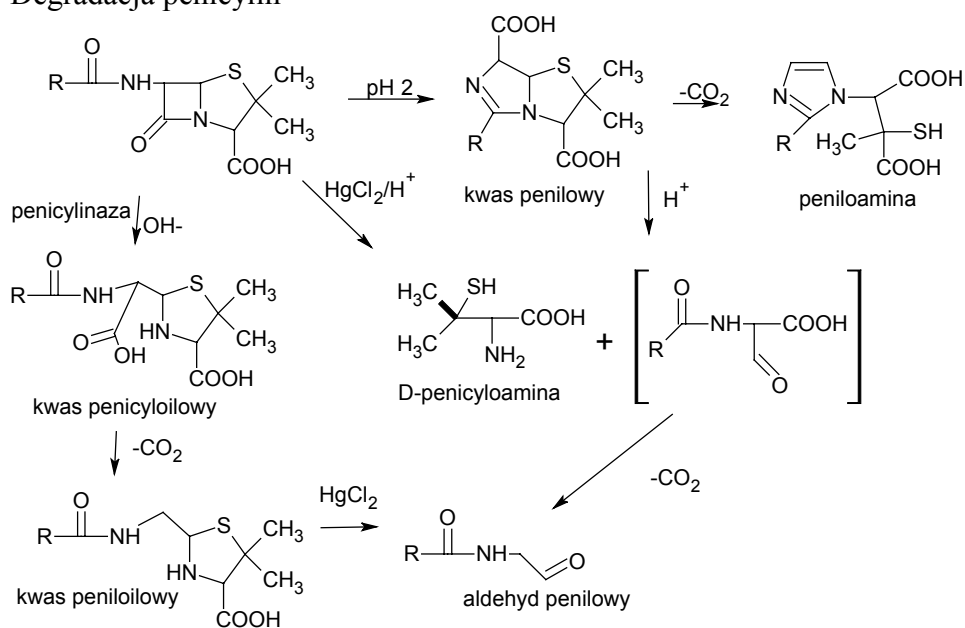
Charakterystyka antybiotyku:

- aktywność przeciwbakteryjna (dawka przy której następuje zahamowanie wzrostu bakterii)
- spektrum działania p.bakteryjnego [G(+),G(-)]
- trwałość w środowisku kwasowym
- wrażliwość na działanie β -laktamaz bakteryjnych

Penicyliny naturalne:

- duża aktywność p.bakteryjna
- działanie p.bakteryjne wobec G(+) – wąski zakres działania
- duża wrażliwość na działanie β -laktamaz
- nietrwałość w środowisku kwasowym (penicylina G) – konieczność iniekcji
- trwałość w środowisku kwasowym (penicylina V i analogi) – per os

Degradacja penicylin

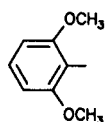
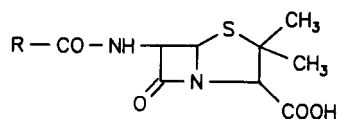


Izolacja 6-APA (wrażliwość na β -laktamozę)

- ekstrakcja octanem butylu lub amylu
- wytrącenie soli Na
- krystalizacja (pH = 4.0-4.2)

6-APA – stabilny w środowisku kwasowym

Podział penicylin półsyntetycznych



METICYLINA (meticillinum, *Celbenin*,
2,6-dimetoksyfenilopenicylina) **A**

X Y

H H

OKSACYLINA (oxacillinum,
5-metylo-3-fenyl-4-izo-
ksazolilopenicylina) **B**

Cl H

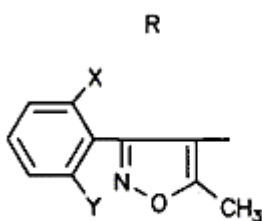
KLOKSACYLINA (cloxacillinum, *Syntarpen*,
5-metylo-3-(2'-chlorofenyl)-
4-izoksazolilopenicylina) **B**

Cl Cl

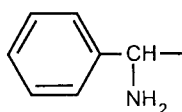
DIKLOKSACYLINA (dicloxacillinum,
Dichlor-Stapenor,
5-metylo-3-(2',6'-dichlorofe-
nylo)-4-izoksazolilopenicylina) **B**

F Cl

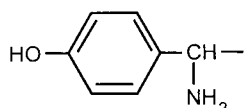
FLUKLOKSACYLINA (flucloxacillinum, *Floxapen*,
5-metylo-3-(2'-fluoro-6'-chloro-
fenyl)-4-izoksazolilopenicylina) **B**



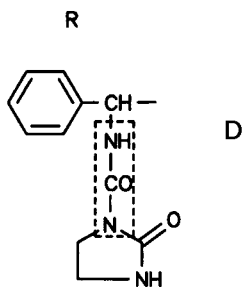
R



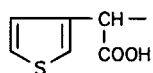
AMPICYLINA (ampicillinum, *Binotal*, **C**
D(-)- α -aminobenzylpenicylina)



AMOKSYCYLINA (amoxicillinum, *Amotaks*, **C**
 α -amino-p-hydroksybenzylpenicylina)



AZLOCYLINA (azlocillinum, *Securopen*,
 α -(oksyimidazolinokarboksy-
 amido)-benzylopenicylina)



TIKARCYLINA (ticarcillinum, *Ticar*,
 α -karboksy-3-tienylo-
 metylopenicylina)

D

A – aktywna wobec G(+), nietrwała w środowisku kwaśnym, odporna na działanie β -laktamaz

B – aktywna wobec G(-), trwała w środowisku kwaśnym, odporna na działanie β -laktamaz, intensywnie wiąże się z białkami krwi, dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego

C – szeroki zakres działania przeciwbakteryjnego, trwała w środowisku kwaśnym, wrażliwa na działanie β -laktamaz

D – szeroki zakres działania, wrażliwa na działanie β -laktamaz, nietrwała w środowisku kwasowym, wysoce aktywna wobec wybranych bakterii chorobotwórczych (karbenicylina wobec pałeczek ropy błękitnej, niektórych szczepów E.coli)

Wpływ struktury penicylin na ich własności biologiczne QSAR i fizykochemiczne SAR

Rola łańcucha bocznego na:

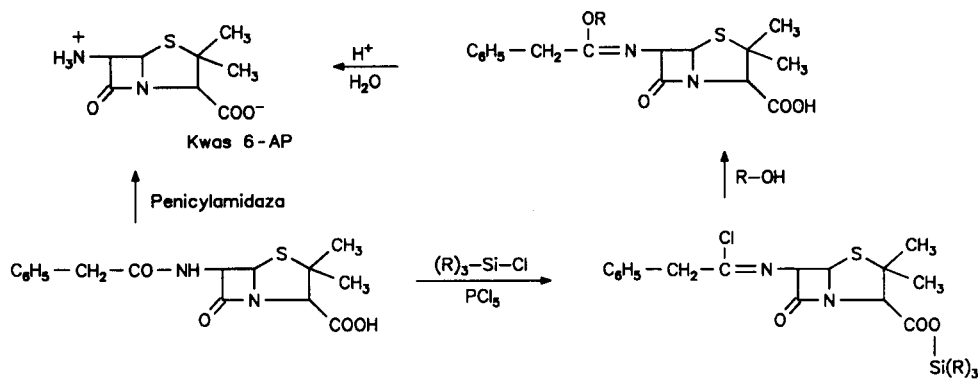
- aktywność p.bakteryjną
- spektrum działania p.bakteryjnego
- odporność na działanie β -laktamaz bakteryjnych
- trwałość w środowisku kwaśnym

Warunek konieczny – obecność w cząsteczce penicyliny nienaruszonego rdzenia kwasu 6-APA. Zmiany prowadzą do całkowitego zaniku lub znacznego obniżenia aktywności p. bakteryjnej. Niezbędna jest obecność grupy aminowej w pozycji 6. Niezbędna jest obecność łańcucha bocznego bo aktywność p. bakteryjna 6-APA jest znikoma. Obecność w łańcuchu bocznym podstawników wykazujących efekt zawady sterycznej zwiększa odporność na działanie β -laktamaz bakteryjnych.

Obecność grupy aminowej w łańcuchu bocznym jest warunkiem koniecznym, ale niedostatecznym dla skonstruowania penicyliny o szerokim spektrum działania p. bakteryjnego.

Charakter łańcucha bocznego wpływa w sposób istotny na trwałość w środowisku kwasowym. Stabilność w środowisku kwasowym wzrasta proporcjonalnie do zmian kwasowości macierzystego kwasu łańcucha bocznego.

Otrzymywanie kwasu 6-APA

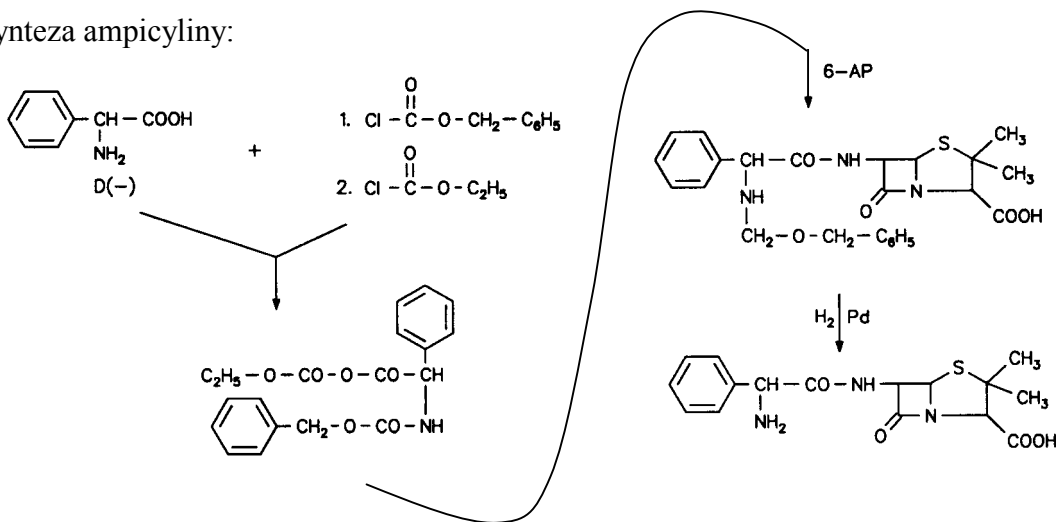


- biosynteza (bez prekursora łańcucha bocznego)
- enzymatyczna hydroliza penicyliny G za pomocą E. Coli ATCC 9637
- hydroliza chemiczna

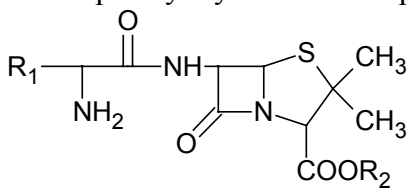
Synteza metycyliny i oksacyliny:

Sprzężanie grupy aminowej z chlorkiem kwasowym o odpowiedniej grupie R w obecności TEA, a następnie wytrącenie soli sodowej za pomocą NaHCO₃

Synteza ampicyliny:

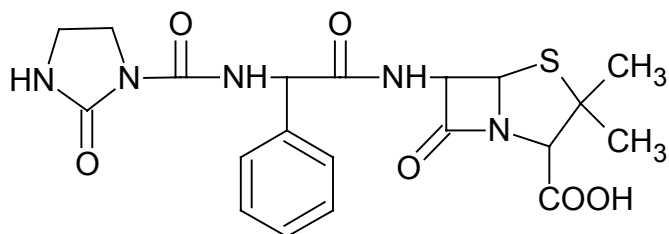


Aminopenicyliny o szerokim spektrum działania

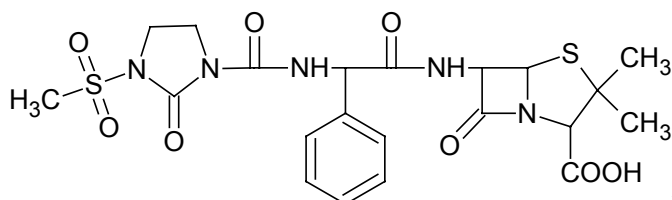


	R1	R2
Ampicylina	Ph-	H-
Piwampicylina	Ph-	-H ₂ C-O-C(=O)-C(CH ₃) ₃
Talampicylina	Ph-	
Bakampicylina	Ph-	-HC(CH ₃)-O-C(=O)-O-C ₂ H ₅

Penicylina acyloureidowe – pochodne ampicyliny (szerokie spektrum działania)



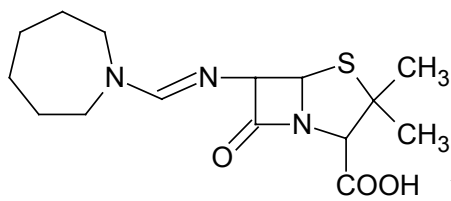
Azlocylina (8-16x bardziej aktywna niż karbenicylina)



Mezlocyklina G(-)

Amidynopenicyliny:

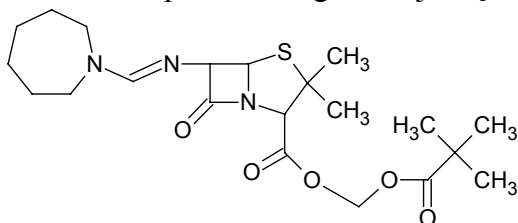
- szczególnie skuteczne w leczeniu zakażeń wywołanych przez bakterie G(-)
- słabo działają p. bakteryjnie na G(+): pałeczki ropy błękitnej



Mezillinam (Mecylinam)

Do 20x bardziej skuteczna niż ampicylina, domięśniowo, dożylnie

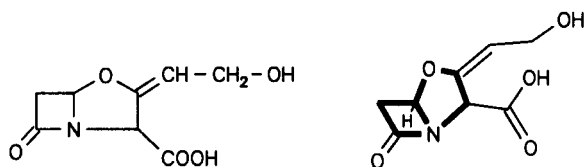
Ester kwasu piwaoilowego stosuje się doustnie:



INHIBITORY BETA-LAKTAMAZ

- hamują w sposób wybiórczy aktywność β -laktamaz bakteryjnych

Kwas klawulanowy:

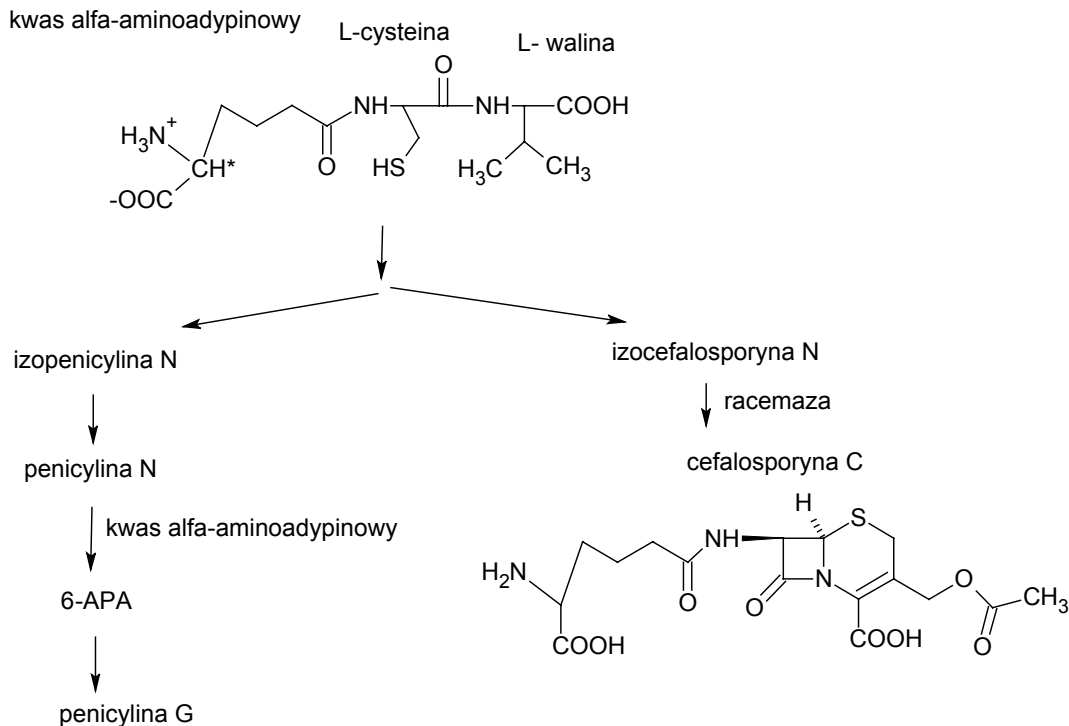


Kwas klawulanowy

Silny inhibitor β -laktamazy. W połączeniu z penicyliną wrażliwą na β -laktamazy mamy rozszerzone działanie i spektrum. Np. augmentin (z amoksycyliną)

CEFALOSPORYNY

Hipotetyczny szlak tworzenia się penicylin i cefalosporyn



Właściwości cefalosporyn:

- porównywalny z ampicyliną szeroki zakres działania przeciwbakteryjnego
- większa stabilność wobec działania penicylinaz
- mniej reakcji alergicznych

3 generacje cefalosporyn

Podział cefalosporyn (trwałość wobec β -laktamaz, droga podania)

- pozajelitowo i doustnie
- β -laktamazolabilne i β -laktamazostabilne

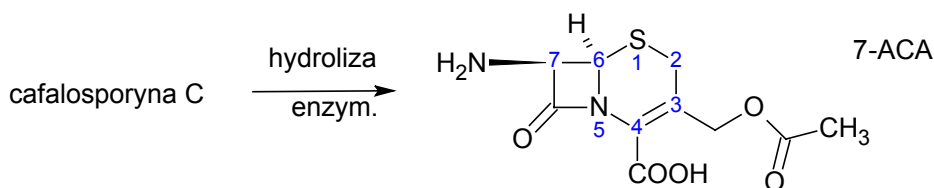
Większość cefalosporyn jest nietrwała w środowisku kwaśnym (otwarcie układu β -laktamowego w trakcie pokarmowym). Stosowane są drogą pozajelitową. Kwasostabilne stosowane są doustnie – Cefrodyna (sefril), Cefaklor, Cefadroksyl, Cefroksodyna

Właściwości:

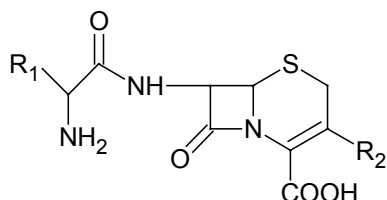
- wspólny mechanizm działania w stosunku do drobnoustrojów chorobotwórczych
- hamowanie syntezy ściany komórkowej bakterii
- brak toksyczności dla komórek organizmu gospodarza

1945 G. Brotz wyizolował szczep *Cephalosporium acremonium*

Badania Florey'a (1955) i Abrahama (1962) wykazały, że szczepy *C Cephalosporium acremonium* wytwarzają co najmniej 7 antybiotyków, a wśród nich Cefalosporynę C



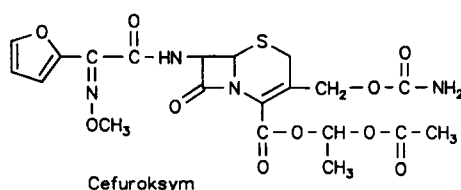
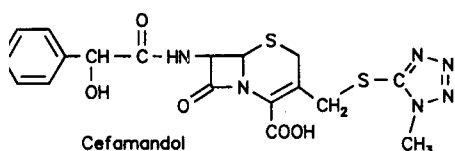
Cefalosporyny I generacji:



	R1	R2
Cefradyna (sefril)		Me-
Cefaklor	Ph	Cl-
Cefadroksyl	p-OH-Ph-	Me-
Cefroksadyna		CH3O-
Cefaloglicyna	Ph-	CH3-CO-O-CH2-
Cefacetryl	N≡C-CH2-	CH3-CO-O-CH2-

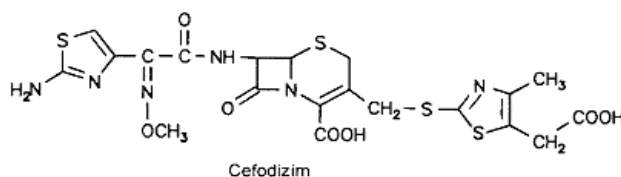
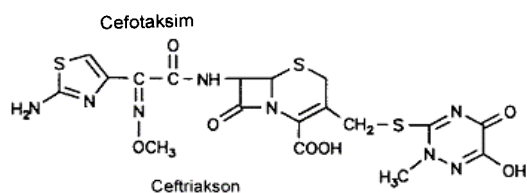
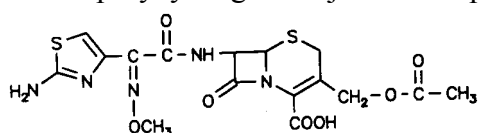
Cefalosporyny II generacji (lata 70-te)

- szerokie spektrum działania p. bakteryjnego
- aktywne i skuteczne w leczeniu bakterii G(-), paciorkowce, gronkowce
- bardziej rozbudowane przestrzennie podstawniki w C-3 i C-7



Obecność grupy syn-metoksyiminowej wzmacnia wpływ osłaniający labilne ugrupowanie β -laktamowe \rightarrow odporność na działanie β -laktamaz

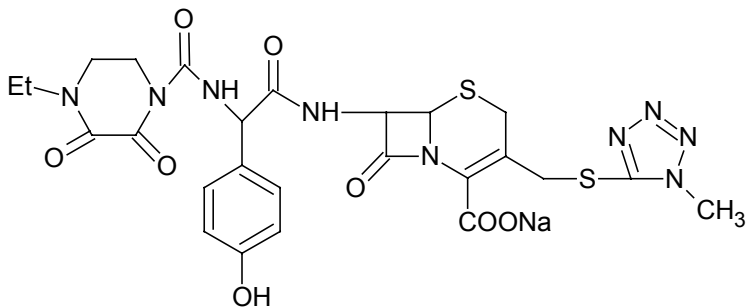
Cefalosporyny III generacji – cefalosporyny aminotiazoilo-syn-metoksyiminowe



Szerokie spektrum działania, odporność na działanie β -laktamaz. Sole sodowe dozowane drogą pozajelitową, zróżnicowane czasy półtrwania (1-9h). Zastosowanie w przewlekłych i skomplikowanych zakażeniach dróg oddechowych, moczowych, kości, stawów, skóry, tkanek miękkich, zakażenia w obrębie jamy brzusznej.

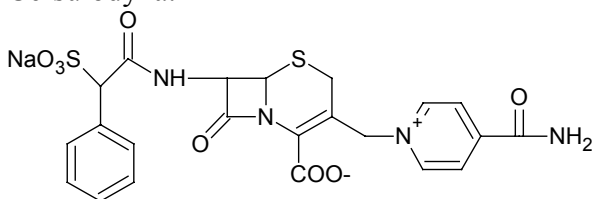
Ureidocefalosporyny

Cefaperazon:



- szerokie spektrum p. bakteryjne
- aktywność wobec zakażeń wywołanych przez bakterie beztlenowe
- droga pozajelitowa
- oporność na działanie β -laktamaz
- czas półtrwania 1.6-2.4h
- zapalenia dróg żółciowych, przewodu pokarmowego i w ginekologii

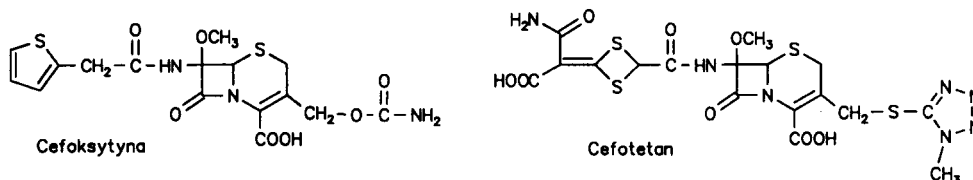
Cefsulodyna:



- bardzo trwała (obecność soli wewnętrznej)
- wydalana przez nerki w stanie niezmienionym
- infekcje dróg moczowych, oddechowych, skóry tkanek miękkich
- zakażenia uogólnione
- skuteczna w przypadku oporności na penicyliny i antybiotyki aminoglikozydowe

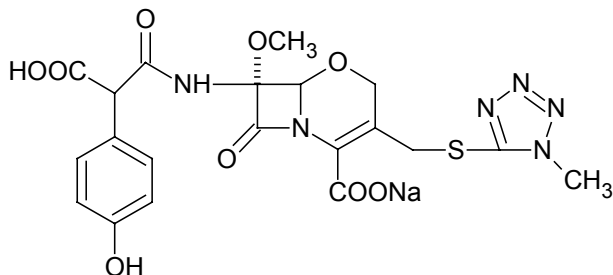
Cefamycyny

Naturalne antybiotyki wytwarzane przez promieniowce (Streptomyces)



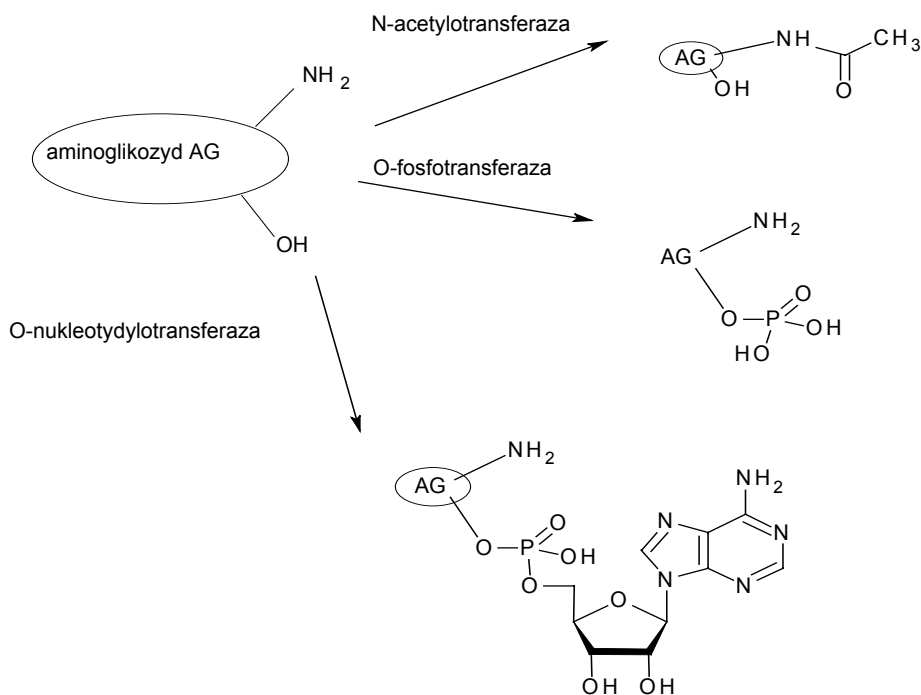
- obecność grupy $-OCH_3$ przy C-7 powoduje zwiększoną oporność na działanie β -laktamaz
- szerokie spektrum p. bakteryjne obejmuje G(+) bakterie beztlenowe i G(-) bakterie tlenowe
- bardziej skuteczne niż cefalosporyny I i II generacji w stosunku do wielu zakażeń bakter.
- Konieczność podawania drogą pozajelitową (ograniczenie i zaleta)

Mexolactam – nie ma układu Δ^3 – cefamu – zaliczany do cefalosporyn III generacji



obecność $-OCH_3$ przy C-7 powoduje zwiększoną oporność na działanie β -laktamaz
 pierścień 6-członowy Δ^3 – dihydrooksazyny
 podstawnik 1-metylo-5-tetrazoliotymetylowy przy C-3
 -szerokie spektrum działania
 -okres półtrwania ok. 2h
 -podawany pozajelitowo w zakażeniach dróg moczowych przewodu pokarmowego, zapalenia opon mózgowych, ginekologii, dermatologii

ANTYBIOTYKI AMINOGLIKOZYDOWE



Streptomycyna

Biosynteza – izolacja z brzeźki, wykwaszanie, odsączenie grzybni, rozdział na kationicie, eluowanie rozcieńczonymi roztworami H_2SO_4 i HCl

Działanie na bakterie:

G(+) – słabiej niż penicylina

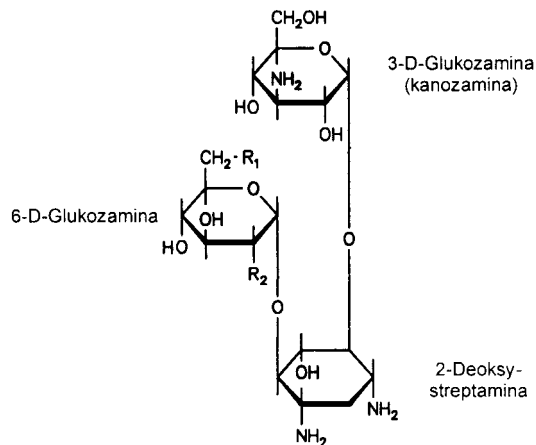
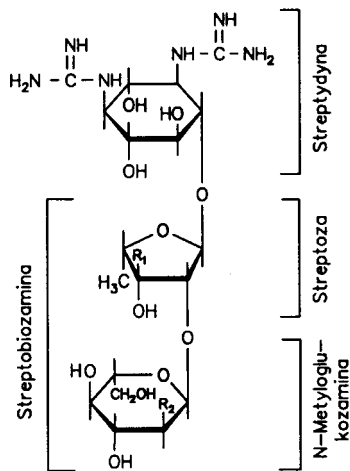
G(-) – bardzo aktywna zwłaszcza przeciwko prątkom gruźlicy

Słabo wchłania się z przewodu pokarmowego (iniekcje domięśniowe), znaczna toksyczność (ototoksyczność – porażenie nerwu słuchowego, uszkodzenie ucha wewnętrznego)

Działanie na poziomie molekularnym:

- zaburzenie prawidłowej syntezy białek drobnoustrojów
- uszkodzenie struktury błony cytoplazmatycznej
- zakłócenia prawidłowości kodu genetycznego drobnoustrojów

Antybiotyki aminoglikozydowe wytwarzane są przez różne rodzaje promieniowców. Powstają streptomycyny, kanamycyny, gentamycyny. Kanamycyna B – bardzo toksyczna



$R_1 = -CHO$ $R_1 = -CH_2OH$
 $R_2 = -NHCH_3$ $R_2 = -NHCH_3$
 Streptomycyna Dihydrostreptomycyna

	R_1	R_2
Kanamycyna A	$-NH_2$	$-OH$
Kanamycyna B	$-NH_2$	$-NH_2$
Kanamycyna C	$-OH$	$-NH_2$

Kanamycyna A – otrzymywana na drodze syntezy chemicznej

Kanamycyny mają charakter zasadowy

Właściwości:

- stosowane jako sole H_2SO_4 – dobrze rozpuszczalne w wodzie zwłaszcza w $pH=3$
- bardziej wrażliwe niż streptomycyny na środowisko zasadowe
- wąski zakres działania, działają głównie na G(-)

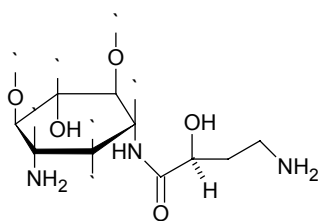
Zastosowanie:

- zakażenia układu moczowego (iniekcje domięśniowe)
- biegunki bakteryjne (doustnie), wyjąłowanie przewodu pokarmowego
- zakażenia szpitalne
- duża toksyczność

Półsyntetyczne pochodne kanamycyny – acylowanie wolnych grup aminowych

Amikacyna (Biodacyna)

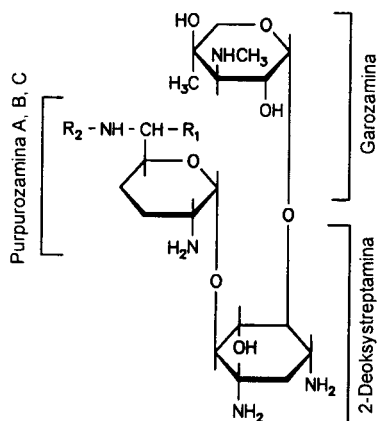
- zakres działania zbliżony
- większa skuteczność w stosunku do wybranych szczepów



Kanamycyna A → Amikacyna:

- lek alternatywny w stosunku do innych antybiotyków aminoglikozydowych
- odporny wobec większości enzymów degradujących antybiotyki aminoglikozydowe

Gentamycyna:



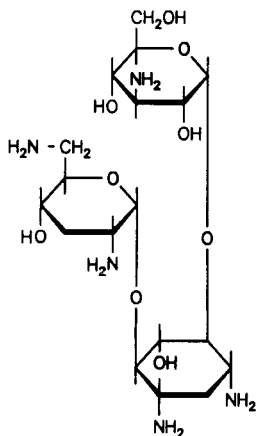
	R ₁	R ₂
Gentamicyna C ₁	-CH ₃	-CH ₃
Gentamicyna C ₂	-CH ₃	-H
Gentamicyna C ₁₀	-H	-H

- słabo wchłania się z przewodu pokarmowego (iniekcje domięśniowe i dożylnie)
- działa silniej niż kanamycyny
- silne efekty uboczne (działa ototoksycznie)
- zakażenia bakteriami G(-), drogi moczowe, oddechowe

Sysomycyna – pochodna dehydro Gentamycyny (purpurosamina C=C)

Nebramycyny

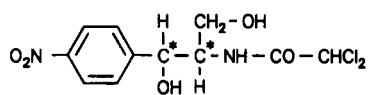
Tobramycyna:



Tobramycyna

- wysoce skuteczna wobec pałeczek ropy błękitnej
- 2x silniej działa niż gentamycyny
- stosowana pozajelitowo w postaci siarczanu

Chloramfenikol:

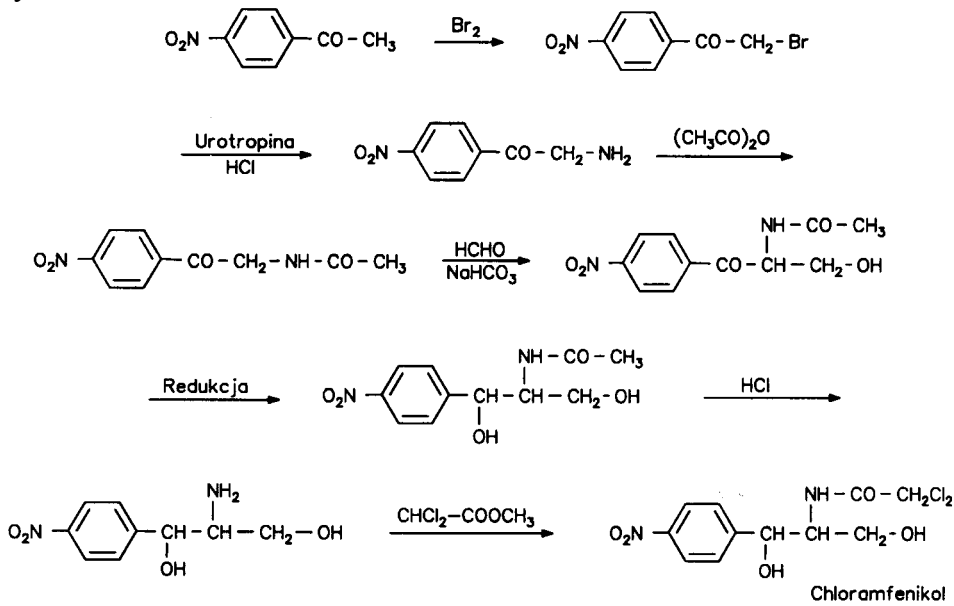


R,2S

- szeroki zakres działania na większość G(-) i riketsje, dur brzuszny, zapalenie opon
- hamuje biosyntezę białka w komórkach drobnoustrojów
- bardzo szkodliwe działania uboczne (uszkodzenie szpiku kostnego)

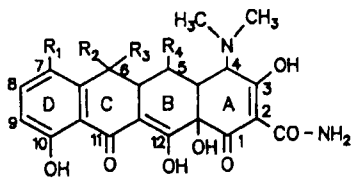
- D,L – treo – ½ aktywności
- Bardzo trwałe chemicznie (sublimacja)
- Izolacja z brzożki *Streptomyces venezuelae*
- Wytwarzanie na drodze syntezy chemicznej (wyłącznie)

Synteza:



Aby zredukować działania uboczne można stosować estry chloramfenikolu (bursztynian, palmitynian), a także modyfikować atom halogenu Br₂ (bromomycetyna) N₃ (azydamfenikol). Zamiast grupy NO₂ w pierścieniu aromatycznym można użyć SO₂CH₃ otrzymując tiamfenikol

TETRACYKLINY



Tetracykliny naturalne	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
Tetracyklina	-H	-CH ₃	-OH	-H
Oksytetracyklina	-H	-CH ₃	-OH	-OH
Chlorotetracyklina	-Cl	-CH ₃	-OH	-H
Demeklocyklina	-Cl	-H	-OH	-H

Tetracykliny półsyntetyczne

	R1	R2	R3	R4
metacyklina	H-	CH ₂ =	-	OH-
doksycyklina	H-	Me-	H-	OH-
minocyklina	(CH ₃) ₂ -N-	H-	H-	H-

Możliwe są też kompleksy z metalami co powoduje zmniejszenie aktywności antybiotyku

Reakcje rozkładu tetracyklin:

- hydroliza H⁺
- epimeryzacja

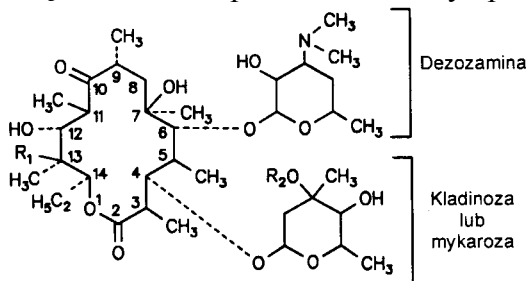
- izomeryzacja

Antybiotyki makrolidowe

Erytromycyny, oleandomycyny, tylozyny

Aglikon – wielocłonowy bezazotowy pierścień laktonowy (12-24 członowy, parzysta liczba węgli)

Część cukrowa – podstawione metylopentozy



	R ₁	R ₂
Erytromycyna A	-OH	-CH ₃
Erytromycyna B	-H	-CH ₃
Erytromycyna C	-OH	-H

- słabo rozpuszczalne zasady o gorzkim smaku
- wiązania glikozydowe nietrwałe w H⁺
- drażetki – niewrażliwa powłoka na H⁺
- modyfikacja chemiczna: sole lub estry
- stosowane doustnie, domięśniowo i dożylnie
- zakres działania zbliżony do penicyliny benzylowej
- mechanizm działania podobny do chloramfenikolu
- hamowanie syntezy białka bakteryjnego

Davercin – cykliczny węglan erytromycyny A – silniejsze działanie wobec gronkowców

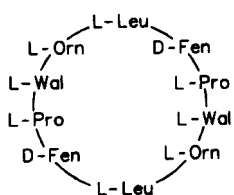
Półsyntetyczne pochodne erytromycyny A:

- wydłużony okres półtrwania
- rozszerzony zakres działania p. bakteryjnego
- trwałość w środowisku kwaśnym
- działanie bakteriobójcze w stężeniach bliskich MIC (minimal inhibitor concentration) 1-4 mg/kg

ANTYBIOTYKI PEPTYDOWE

1. Zbudowane wyłącznie z aminokwasów (AA) – gramicydyna S
2. Zawierające obok (AA) dodatkowe składniki (kwas α , γ -diaminomasłowy, L(+)-6-metylooktanokarboksyłowy)
3. Depsipeptydy – obok wiązań CO-NH mają wiązania laktonowe lub estrowe

Gramicydyna S:



Gramicydyna S

- cykliczny decapeptyd
- działa na G(+), niektóre grzyby, pierwotniaki

- silne działanie toksyczne
- stosowana zewnętrznie
- pochodne to tyrocydyna A, B, C, bacytracyna A

Nizyna – produkt metabolizmu bakterii kwasu mlekowego. Konserwant żywności, jedyny spośród antybiotyków. Możliwość zastosowania wobec Heliobakter pylori (choroba wrzodowa żołądka)

Glikopeptydy

Wankomycyna:

- leczenie ciężkich zakażeń wywołanych G(+) i w stanach zagrażających życiu
- oporność krzyżowa wywołana awoparcyną

Teikoplanina

Daptomycyna:

- półsyntetyczny lipodepsypeptyd
- podobieństwo do polimyksyn
- działanie podobne do wankomycyny : G(+)
- hodowla promieniowca *Streptomyces roseosporus*
- skuteczna wobec bakterii opornych na wankomycynę

Streptograminy – laktony peptolidowe

Wirginiamycyna M – aktywna wobec G(+), paciorkowce, gronkowce

Synercid= daltoprystyna + kwinuprystyna :

- 16 x silniejszy niż każdy osobno
- hamowanie syntezy białka, szerokie spektrum G(+), G(-)
- bakterie odporne na wankomycynę, zakażenie układu oddechowego, skóry

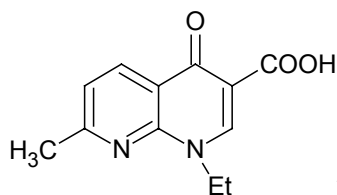
Ryfamycyny

Aktywność przeciwko:

- ziarenkowce G(+)
- gronkowce penicylopodobne
- prątki gruźlicy
- leczenie trądu, jaglicy

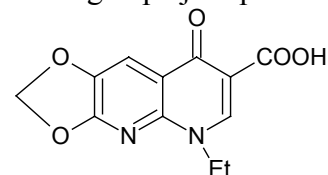
Ryfampicyna, Ryfabutyna, Ryfapentyna

Chinolony i fluorochinolony



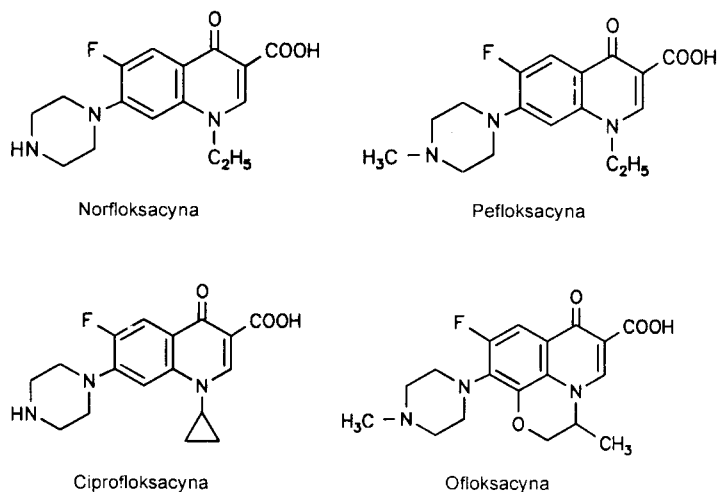
kwas nalidiksowy, działa na G(-)

Analogi lepiej rozpuszczalne w wodzie:

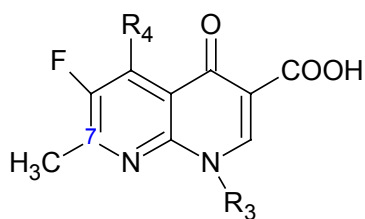


Cinoksacyna

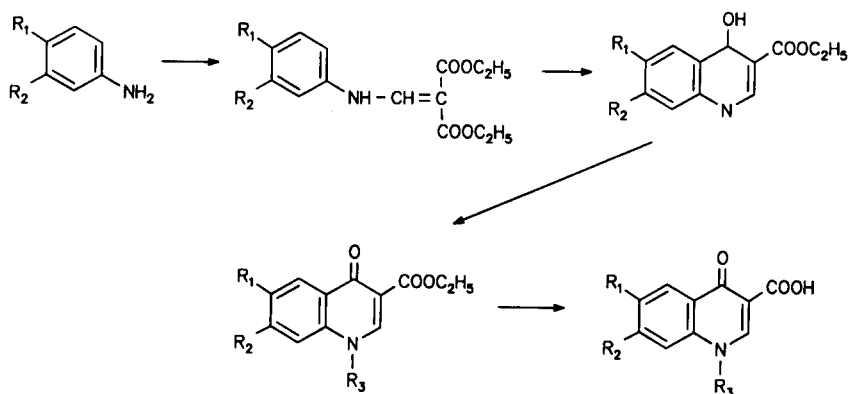
Wprowadzono do cząteczki atom fluoru:



- bakteryjne zakażenia nerek, dróg moczowych, w okulistyce, dermatologii
- wiele objawów ubocznych
- kumulują się w chrząstkach stawowych
- mechanizm działania: hamowanie syntezy DNA bakterii przez wpływ na gyrazy DNA – enzymy komórkowe

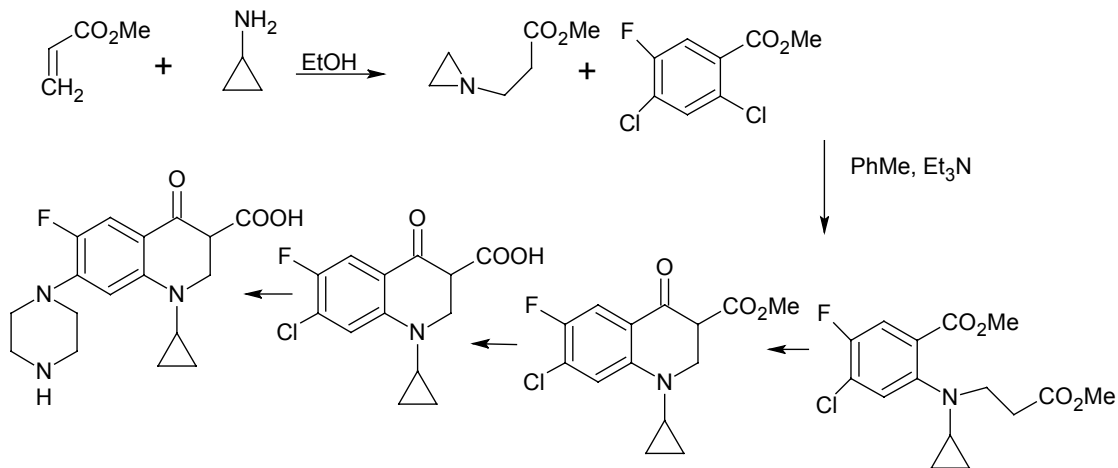


Podstawnik R₃ wpływa na działanie p. bakteryjne
 Obecność pierścienia piperazynowego w pozycji 7 zwiększa aktywność wobec *Pseudomonas aeruginosa* i pałeczek jelitowych



Ryc. 11.13. Synteza pochodnych chinolonu-4.

Synteza Ciprofloxacin'u:



Nowe kierunki zwalczania drobnoustrojów

Hamowanie inwazyjności drobnoustrojów:

- hamowanie adhezji
- hamowanie wnikania dokomórkowego

Hybrydy antybiotyków

- cefalosporyny + fluorochinolony
- PGE – chinolynocarbacef

Działanie na genomy:

- środki antysensowe:
 - Form virius
 - NIH

Działanie przez układ immunologiczny

- Preparaty interferonu – Viragen, Alferon, Omniferon
- induktory interferonu – Popirine, ProLease
- przeciwciała monoklonalne
- peptydy pobudzające neutrofile
- immunostymulatory

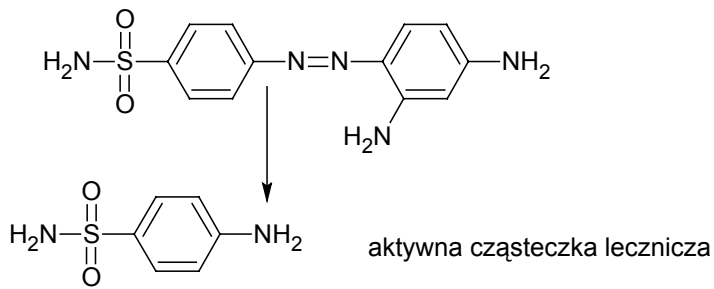
SULFONAMIDY

Pochodne kwasu sulfanilowego o działaniu

- przeciwbakteryjnym
- moczopędnym
- hipoglikemicznym

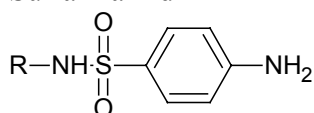
Sulfachryzoidyna (Prontosil Rubrum)

Pierwszy sulfonamid zastosowany w leczeniu



- aktywny wobec paciorkowców

Sulfanilamid



- działanie p. bakteryjne (paciorkowce)
- działanie antagonistyczne w stosunku do PABA ($\text{NH}_2\text{-Ph-COOH}$)

SAR (Structure Activity Relationship)

- położenie grupy NH_2 (jedynie para-)
- inny układ zamiast Ph, nie działa
- dodatkowe podstawniki w pierścieniu, nie działa
- grupa SO_3H w COOH , zamiast SO_2NH_2 , nie działa

Mechanizm działania p. bakteryjnego:

- Antagonizm w stosunku do PABA (witamina wzrostowa bakterii). PABA jest niezbędny do syntezy kwasu foliowego przez bakterie (kwas tetrahydrofoliowy \rightarrow puryny).
- Zmniejszają przepuszczalność komórek bakteryjnych dla kwasu glutaminowego
- Bakterie odporne na działanie sulfonamidów \rightarrow wytwarzają PABA bądź synteza kwasu foliowego zachodzi na drodze innych przemian metabolicznych

Zakres działania:

- szerokie spektrum działania p. bakteryjnego G(+), G(-)
- skuteczność ograniczona w zależności od rodzaju bakterii
- stosowane w zakażeniach wywołanych paciorkowcami, gronkowcem i ziarenkowcami
- nabyta odporność bakterii na działanie sulfonamidów \rightarrow nieskuteczność terapii
- są to leki z wyboru w wielu chorobach
- dawka uderzeniowa w I okresie terapii niezbędna do uzyskania stężenia zapewniającego działanie bakteriostatyczne
- dawka podtrzymująca stężenie leku w organizmie

Podział sulfonamidów:

- trudno wchłaniające się z przewodu pokarmowego (N' , N'' dipodstawione pochodne)
- łatwo wchłaniające się z przewodu pokarmowego (N' – monopodstawione pochodne)

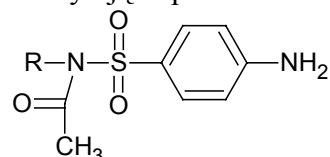
Wysokie stężenie w osoczu krwi i tkankach

Bakteryjne zakażenia jelitowe (sulfaguanidyna)

Zróżnicowane szybkości wydalania (czas półtrwania do 10h, długo działające $> 10\text{h}$)

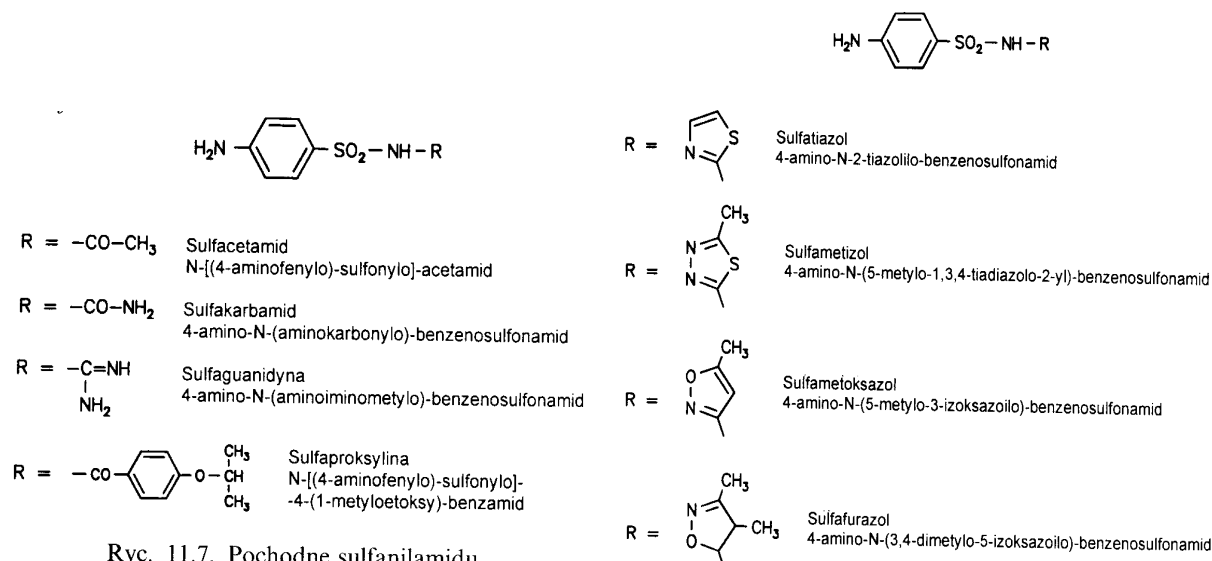
Metabolizm sulfonamidów

Acetylują w położeniu N^4 – (acetylosulfamidy)

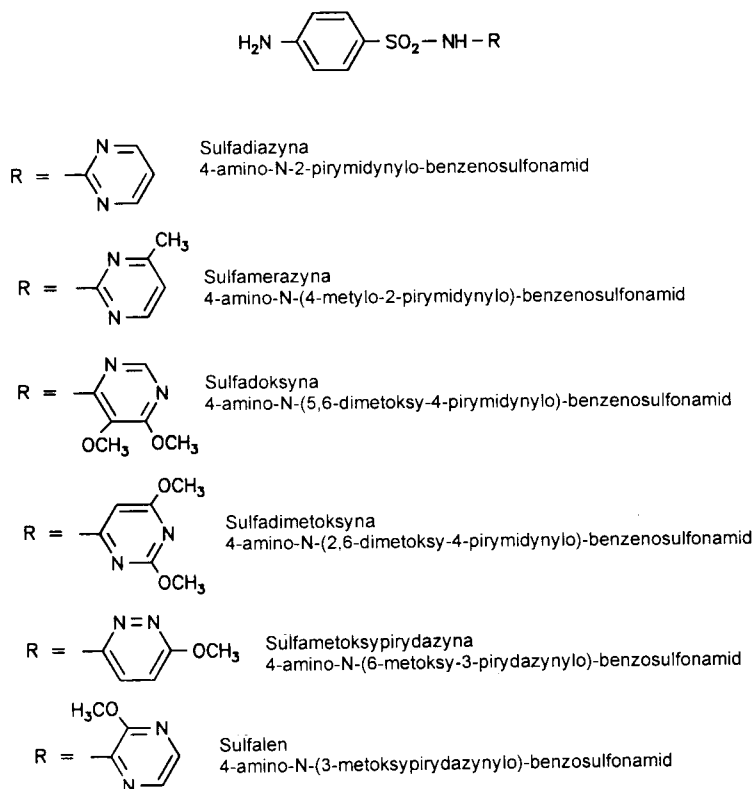


Produkty metabolizmu

- brak działania p.bakteryjnego
- zła rozpuszczalność, krystalizacja w nerkach i przewodzie moczowym (aby to ograniczyć podaje się dużo płynów i potrawy kwaśne)

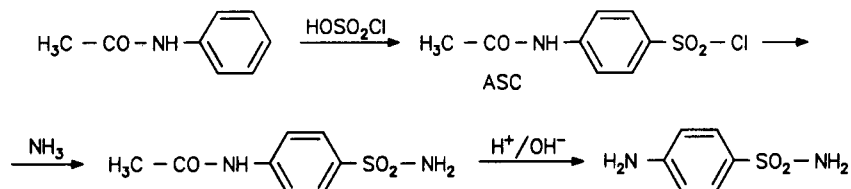


Ryc. 11.7. Pochodne sulfanilamidu.

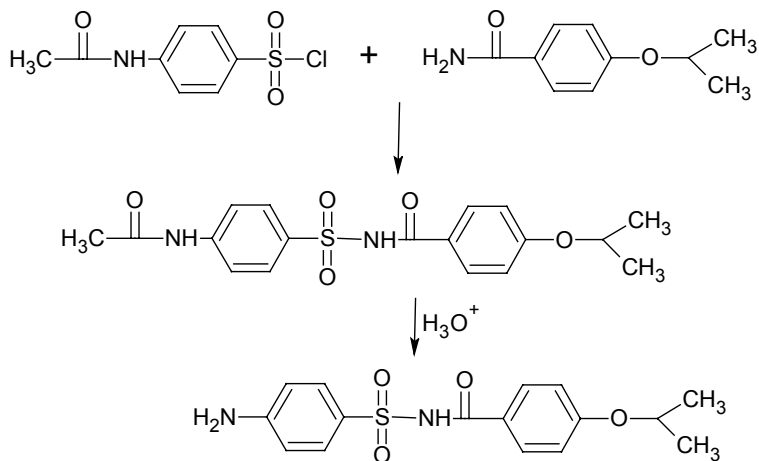


Ryc. 11.9. N₁-Podstawione pochodne sulfanilamidu z sześciocząłowym układem heterocyklicznym.

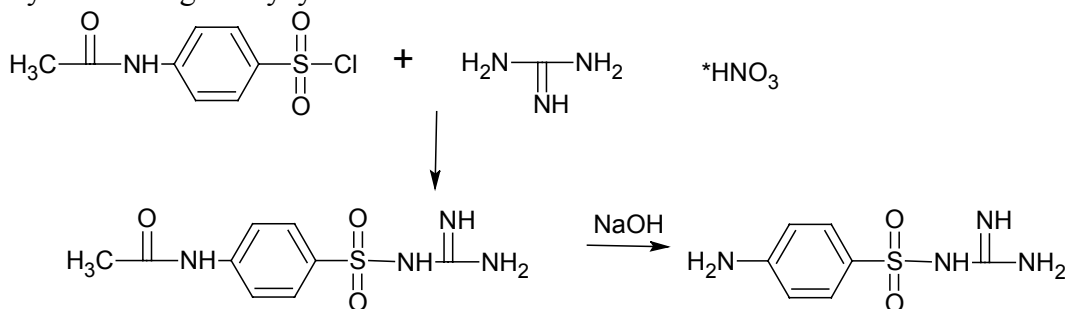
Synteza sulfanilidu:



Synteza sulfaproksyliny:

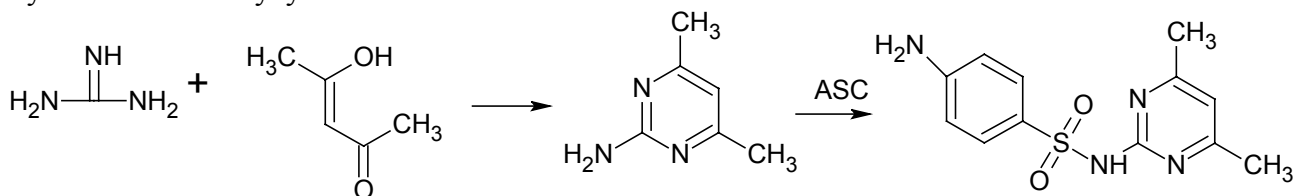


Synteza sulfaguanidyny:

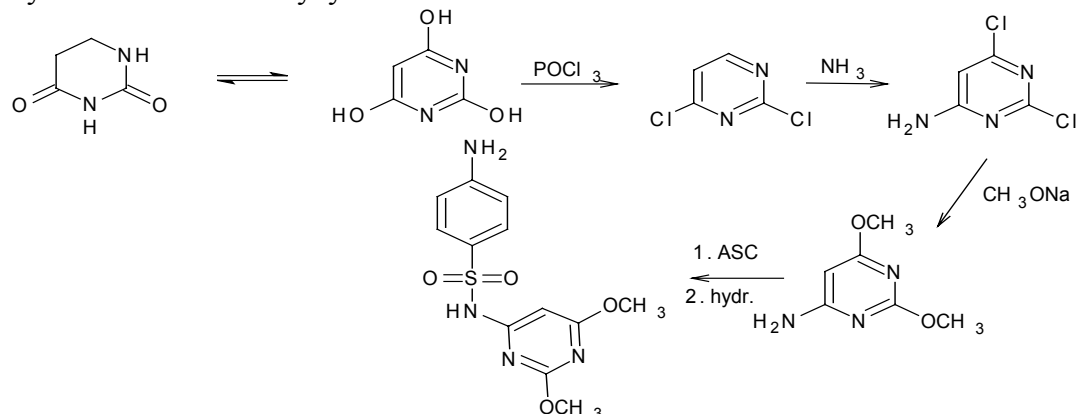


- charakter silnie zasadowy
- nierozpuszczalny w wodzie, lipidach
- trudno wchłania się z przewodu pokarmowego
- szczególnie duże stężenie w jelicie cienkim
- stosowana w zakażeniach bakteryjnych przewodu pokarmowego (1-2 g co 4h)

Synteza sulfadimidyny:



Synteza sulfadimetoksyny:



Modyfikacja pierścienia pirymidyny (wprowadzenie grup -OMe) daje efekt przedłużonego działania.

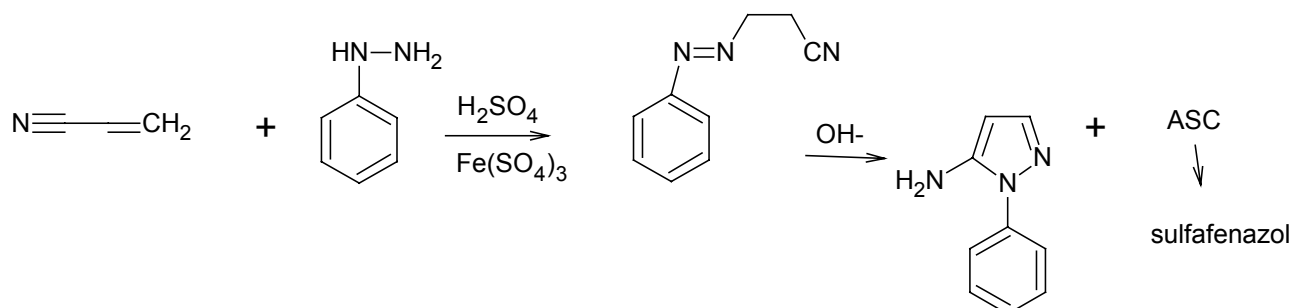
Zastosowanie:

- zakażenia dróg moczowych, oddechowym, żółciowych
- przenikają do płynu mózgowo-rdzeniowego
- działania niepożądane (uszkodzenie wątroby)

Sulfafenazol

Sulfonamid o szerokim spektrum [G(+); G(-)]

- łatwo wchłania się z przewodu pokarmowego
- przenika do płynu mózgowo-rdzeniowego
- terapia odoskrzelowa – zapalenie płuc, zapalenie ucha środkowego, ropne zapalenia opon mózgowych



Salazosulfapirydyna (Salazopirydyna)

- lek bakteriostatyczny i p. zapalny
- wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Sulfatiazol

- zewnętrznie (maści, zasypki, krople)
- często powikłania przy stosowaniu wewnętrznym
- główny metabolit N⁴-acetylosulfatiazol

Sulfonamidy – N¹, N⁴ – dipodstawione pochodne sulfanilamidu

- odrębne właściwości fizyko-chemiczne
- odrębny zakres stosowania
- nie wchłaniają się z przewodu pokarmowego
- trwałe w środowisku kwaśnym żołądka
- hydroliza w środowisku zasadowym (działanie miejscowe w jelitach)
- zakażenia bakteryjne przewodu pokarmowego (czerwonka bakteryjna)

Leki złożone:

- mieszanki 2-składnikowe
- przedłużone działanie
- synergizm
- rozszerzenie zakresu działania

Merafin (Dosulfon)= Sulfamerazyna, Sulfaproksycyna – stany zapalne ucha środkowego, odoskrzelowe zapalenie płuc

BISEPTOL=Kortimoksazol = Sulfametoksazol + trimetoprim – zakażenia dróg oddech., moczowych, przewodu pokarmowego. Trimetoprim hamuje biosyntezę kwasu tetrahydrofaliowego

Sulfonamidy moczopędne

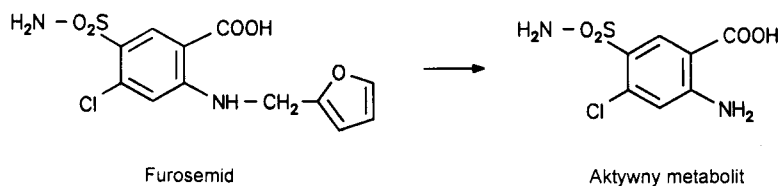
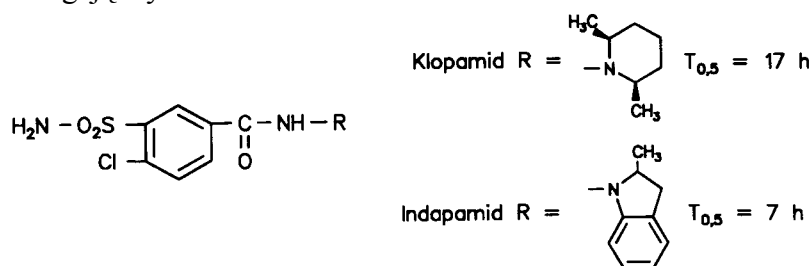
Monosulfonamidy

Disulfonamidy

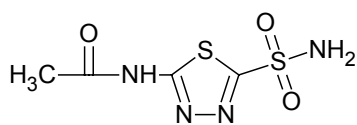
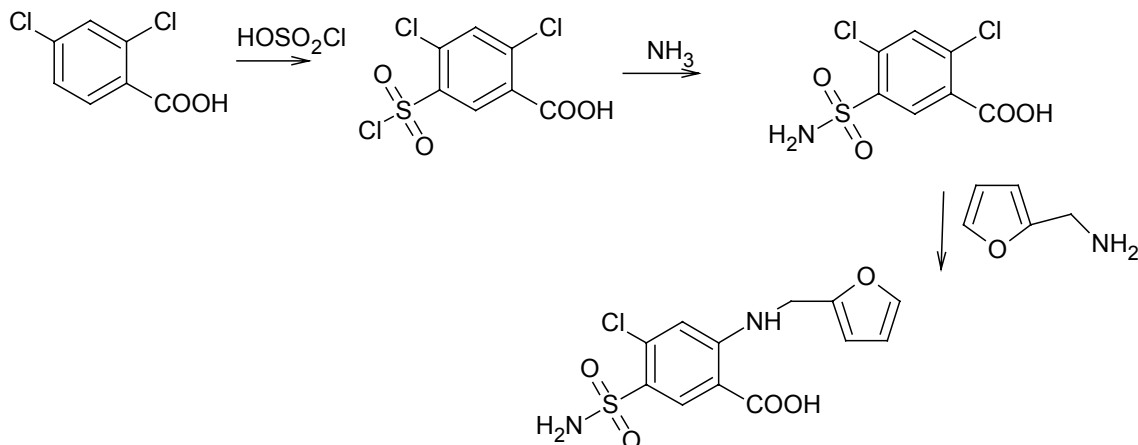
Pochodne benzotiadiazyny

Działanie:

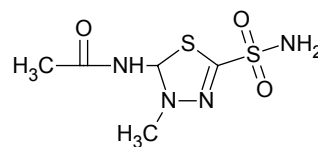
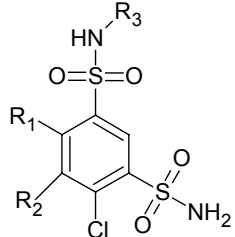
- a) inhibitory anhidrazy węglanowej (metaloproteina) – hamują wchłanianie zwrotne Na^+ (cewki nerkowe). Zwiększone wydalanie wody. Nie mają wpływu na wydalanie Cl^-
 b) wzmagają wydzielenie Na^+ i Cl^-



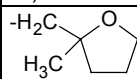
Furosemid i klopamid to silne diuretyki. Dzięki temu dodatkowo występuje efekt obniżenia ciśnienia



Acetazolamid



Metazolamid

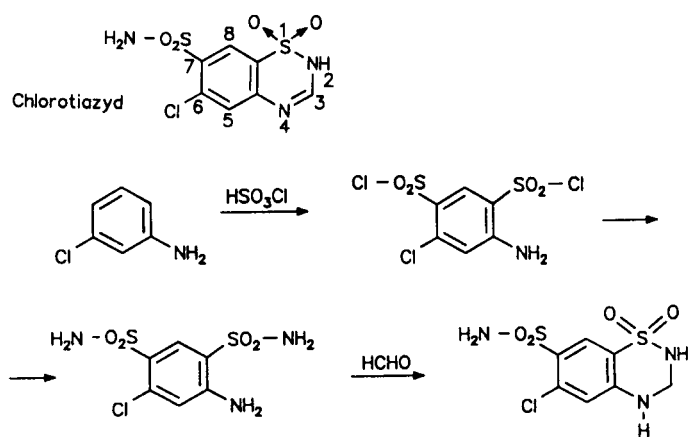
	R1	R2	R3
Klofenamid	H-	Cl-	H-
Diklofenamid	H-	Cl-	H-, Me-
Merfuzyd	H-	H-	

Nie zakłócają równowagi elektrolitycznej organizmu, wydalanie Na^+ , Cl^- , H_2O

Pochodne benzotiazyny:

- słabo hamują działanie anhidrazy węglanowej – nie powodują zakwaszenia organizmu

- organizm może przyzwyczać się do nich (długotrwałe działanie lecznicze)
- działanie hipotensyjne



Ryc. 6.3. Synteza hydrochlorotiazidu.