

- פרמקולוגיה – מדע שמתעסק במחקר תרופות. החל מהמבנה הכימי של התרופה, דרך מנגנון פעולתה בגוף. המסלולים שאותה תרופה עוברת בגוף ותופעות הלוואי ומנגנוני הוצאתה החוצה.
- תרופה – חומר כימי, טבעי או סינטטי (אספירין מבוסס על חומצה סליצילית. מורפיום מופק ממורפין. בוטוקס הוא רעלן של חיידק), שנכנס לגוף בדרך כלשהי (פה, הזרקה, מדבקה על העור...), גורם להשפעה ספציפית ויוצא מהגוף. ישנן תרופות אשר עוברות מטבוליזם בגוף ויוצאות כחומרים שונים, בעוד יש כאילו אשר נכנסות ויוצאות באותה צורה. משך זמן שהייה בגוף משתנה בין סוגי התרופות. תרופות יכולות לשמש ככלי אבחון למחלות (זמן פירוק קצר).
- אפקט פרמקולוגי – כל מה שהתרופה יודעת לעשות. השפעות חיוביות (ריפוי) ושליליות (תופעות לוואי). השפעה פרמקולוגית כוללת השפעה תרפויטית והשפעה של תופעות לוואי.
- אפקט תרפויטי – Therapeutic Effect – ההשפעה החיובית של התרופה.
- תופעות לוואי – Side Effects – ההגדרה של תופעות לוואי תלויה באפקט התרפויטי של התרופה, כלומר מטרת הטיפול. כל שאר התופעות הנלוות (חיוביות ושליליות) יוגדרו כתופעות לוואי. מתחלקות לשתי קבוצות: תלויות במינון, וכאילו שאינן תלויות במינון. רוב התרופות שאנו מכירים הן תלויות מינון. במינון נמוך – לא תהיה השפעה או שתהיה השפעה חלשה של תופעות אילו. בינון גבוה תהיה השפעה עד השפעה חזקה מאד, המפורט בעלון התרופה. תופעות שאינן תלויות במינון – אלרגיה לדוגמא (שוק אנפילקטי – תגובה הכי חריפה של אלרגיה). משפחת הנרקוטיקה היא דוגמא טובה לשימוש בתופעות לוואי כתרופה לבעיה אחרת. משפחת הנרקוטיקה משכחת כאבים וגורמת לעצירות, ולכן פיתחו על בסיס המשפחה תרופה נגד שלשול.
- מינון – Dose – כמות התרופה במ"ג הניתנת לצורך השגת האפקט התרפויטי. המינון יכול להינתן עבור שימוש אחד או מינון יומי. המינון צריך להיקבע בהתבסס על חלון תרפויטי (טווח גבולות של רעילות – מינון מינימאלי להשפעה). המינון ייקבע בין השאר על פי משקל, עבר מחלות, גנטיקה, גיל. אופי קביעת המינון המומלץ של כל תרופה מבוסס על ניסויים פרה - קליניים בבע"ח.
- פיתוח תרופות יכו להיות בשני מסלולים: אתי – פיתוח של תרופה חדשה לחלוטין (כ-25 שנים). מסלול שני – גינרי – העתקת תרופות אתיות, ופיתוח תרופה עוקפת פטנט המשמשת כביואקוויולנט.
- Effective Dose 50 – ED₅₀ – מינון מינימאלי הגורם לאפקט תרפויטי ב-50% מהאוכלוסייה שקבלה את התרופה. זהו לא המינון שנשתמש בו לבני אדם, לרוב זה יהיה מינון כפול של ED₅₀
- Lethal Dose – LD₅₀ – מינון מינימאלי הגורם לתמותה ב-50% מהאוכלוסייה שקבלה את התרופה. האוכלוסייה תהיה בהכרח בעלי חיים בלבד.

- אינדקס תרפויטי – מדד לרמת הבטיחות של התרופה. מוגדר כ: $\frac{LD_{50}}{ED_{50}}$ ככל שהמספר קטן יותר התרופה מסוכנת יותר, ולהיפך. תרופות בעלות ערך אינדקס גבוה לא מצריכות מרשם רופא והן OTC – Over the counter.
- Onset – משך הזמן מרגע לקיחת התרופה ועד לקבלת האפקט התרפויטי. לדוגמה בטבלייה של אופטלגין כ-40 דקות, בטיפות אופטלגין כ-20 דקות. מושפע על ידי דרך לקיחת התרופה, פורמולציה.
- משך פעולה – כמה זמן נמשכת ההשפעה התרפויטית של התרופה, תלוי במבנה הכימי של התרופה, בפורמולציה של התרופה, בזמן מחצית החיים וביכולת של תרופה להיאגר.
- אינדיקציה – הסיבה בגללה אנו לוקחים את התרופה, כאב בלתי נסבל הוא דוגמה לאינדיקציה לקחת מורפין.
- קונטרה-אינדיקציה- מתי לא להשתמש בתרופה, לדוגמה תרופה שמגיעה לחלב אם זהו מצב של קונטרה אינדיקציה להפסיק את מתן התרופה לאישה המניקה.
- השפעה מקומית- Local effect - תרופה המגיעה למחזור הדם, אך כמות החומר הפעיל הנספג למחזור הדם קטן יחסית. ההשפעה העיקרית היא על האזור הספציפי. יכולות להופיע תופעות לוואי סיסטמיות. (וולטרן).
- השפעה סיסטמית – Systemic effect - על מנת לקבל אפקט סיסטמי התרופה צריכה להגיע למחזור הדם, בריכוז גבוה. קיימת משפחת אנטיביוטיקות הנחשבת רעילה כאשר ריכוזה בדם עולה על 1%. נהוג להשתמש בה ליצירת סביבה סטרילית לפני ניתוחים של מערכת העיכול, העובדה שהריכוז בדם נשאר נמוך מובילה לכך שזו תרופה הובילה לאפקט אזורי, למרות שהיא ניתנת כטבלייה דרך הפה.
- התמכרות – Addiction – תלות פיזית ופסיכולוגית. על פי רוב סימני גמילה יהיו הפוכים ומנוגדים להשפעה הפרמקולוגית של התרופות.
- סבילות – Tolerance - מצב שבו הגוף "מתרגל", ויש להעלות את המינון על מנת לשמור על אותה רמה של אפקט תרפויטי. לדוגמה מורפיום. סבילות מוצלבת היא סוג של סבילות אשר מורחבת לאותו סוג או משפחה של חומר מסוים. סבילות יכולה להיות רוורסבילית ואי-רוורסבילית.
- אינטראקציה בין תרופתית – תגובה בין תרופה אחת לשנייה. אנטגוניזם (אפקט אנטגוניסטי) – תרופה אחת המחלישה או סותרת לחלוטין את הפעולה של התרופה השנייה. סינרגיזם (אפקט סינרגיסטי) – הגברה של תרופה אחת על ידי השנייה. הרחבה על אנטגוניזם: לדוגמה שימוש באינסולין, המוריד את רמת הגלוקוז בדם, ובמקביל תרופות המכילות בתוכן סטרואידים מסוימים גורמות להעלאת רמת הגלוקוז בדם כחלק מתופעות הלוואי שלהן. מתקבל מצב סותר בין שתי התרופות. הרחבה על סינרגיזם: שימוש בתרופה A מעלה לחץ דם ותרופה B בעלת תופעת לוואי להורדת לחץ דם, יאפשר מתן התרופות במינון נמוכים יותר. מנגנון נוסף קשור לחלבוני דם – אלבומין לדוגמה –

רוב התרופות שנכנסות לגוף עוברות 3 שלבים :

1. פאזה פרמצבטית - מכילה שלבי פרמולציה של הטבלייה והתמוססות התרופה. ישנן פרמולציות שלא צריכות את שלב זה, כמו טיפות או טבליות המסה לכוס מים. נמצא שלב זה לרוב בתרופות בצורת טבליות.
 2. פאזה פרמקוקינטית - מכילה בתוכה 3 שלבים : ספיגה (absorption) - המסלול או השלב מרגע נטילת התרופה ועד הגעתה למחזור הדם. פיזור (distribution) - המסלול ממחזור הדם ועד לאיבר או רקמת המטרה, עליו התרופה צריכה לפעול. והרחקה (elimination) - מאיבר או רקמת המטרה אל מחוץ הגוף.
- התייחסות לפאזה זו היא : "מה הגוף עושה לתרופה?" - עידית אוהבת את ההגדרה הזאת.**
3. פאזה פרמקודינאמית - המנגנון שבו מושגת ההשפעה התרפויטית. בקיצור איך התרופה משפיעה. (עיכוב אנזים, סגירת תעלה...).

9.11.2006

הרצאה 2

פרמקוקינטיקה - מחולקת ל-3 תת שלבים :

1. ספיגה - absorption - מעבר התרופה ממקום לקיחתה אל מחזור הדם. במהלך הספיגה יש תהליכי מעבר ממבראנות - דיפוזיה פסיבית לפי מפל הריכוזים. תרופות יעברו ממבראנות היטב ככל שהן יהיו יותר הידרופוביות בשל מבנה ה-B-layer של הממבראנה. התרופה תעבור בצורה לא מיוננת, מאותה סיבה, אך הצורה הפעילה שלה כן תהיה כמיוננת. קיים Ion-pair transport - מעבר מולקולות מיוננות באמצעות נשאים. דרך נוספת למעבר היא תרופה המתנהגת כאלקטרוליט חלש - התפרקות לפי ערך P_k , ודיפוזיה דרך הממבראנה (אספירין - חומצה סליצילית. חומרי הרדמה - דופמין=בסיס חלש). צורת התרופה נקבעת על פי רמת ה-pH בשל ההתנהגות הספציפית של אלקטרוליטים חלשים (משוואת אנדרסון-הסלבק). דרכי מעבר נוספות: טרנספורט אקטיבי - תהליך דורש אנרגיה, כנגד מפל הריכוזים. מעבר דרך תעלות, שלרוב יהיו מצומדות לתעלות ATPase. צורות נטילת תרופות :

- Oral administration/Enteral administration - הכנסת טבלייה ובליעתה או נטילת סירופ. יתרונות: דרך זו היא נוחה, קלה, לא כואבת, לא צריך צוות רפואי. הצד הפחות טוב: onset (משך זמן עד להשפעה) ארוך יחסית, חשש להתפרקות מוקדמת של התרופה. מושג קשור: זמינות ביולוגית - איזה פרקציה מהתרופה מגיע אל הדם ללא פירוק או שינוי. (הכוונה לחומר הפעיל). כדי להתמודד עם בעיה זו מוסיפים ציפוי מיוחד - Enteric coating, המשפר את הזמינות הביולוגית. זמינות ביולוגית מושפעת גם מפירוק ראשוני (first pass effect/metabolism) אשר מתרחש על ידי אנזימי כבד, לפני יציאת התרופה למחזור הדם. לא כל תרופה מסוגלת לעבור בקלות ממבראנות, ואז צריך להוסיף

חומר קושר המשמש כנשא לחומר הפעיל כדי להתמודד עם הבעיה, שעלולה להשפיע על זמינות ביולוגית. אתרי ספיגה עיקריים: הקיבה – pH חומצי, המעי הדק pH חומצי אבל יותר נטרלי. רוב התרופות עוברות ספיגה דרך המעי, בזכות שטח הפנים הגדול מאד שלו. חומצות חלשות ימצאו במצב לא מיונן ולכן יעברו ספיגה דרך הקיבה. אם מדובר בבסיסים חלשים, הנטייה תהיה לצורה הלא מיוננת וספיגה במעי. פקטורים המשפיעים על ספיגת תרופות דרך הפה: pH, מצב פיזיולוגי – נוכחות מזון תגרום להפרשת חומצה בקיבה ועליית חומציות, מידת הפעילות של המעי, פורמולציה של התרופה.

- Parental administration – זריקה – חסרונות: כואב, דורש על פי רוב צוות רפואי, סכנה של מנת יתר, תסחיפי אויר או שומן, סכנת זיהום (פגיעה ברקמה). יתרונות: onset קצר יותר, דרך עקיפה למתן דרך הפה. IV – לתוך הוריד – זמינות ביולוגית של 100%, onset מאד מהיר – זיהום כללי הדורש טיפול אינטנסיבי ומהיר, טיפול אקוטי. (דוגמא: Digoxin – מחלה לאי ספיקת לב – מסוכן מאד במינון לא נכון, אך קיים חומר נגד antidote). המומס המוזרק לדם חייב להיות דומה בהרכבו לדם, כלומר לא שומני ואיזוטוני. IM – לתוך השריר – טוסיק, ירך, זרוע – הזרקה תוך שרירית. אחוז ספיגה גבוה, מפני שזו הזרקה ישר לרקמה. זמינות ביולוגית גבוהה. השוני בין IM ל-IV: לשריר ניתן להזריק גם חומרים שומניים או היפרטוניים. קיים טווח onset רחב מאד (חיסון עד לזריקות נגד בחילות). הזרקת SC – מתחת לעור, דומה ל-IM. כמות מוזרקת קטנה מאד, ניתן להזריק כל חומר. קיימת גם IC – מבוצע רק למבדקים שונים (אלרגיות לדוגמא).

- אחרים: מתחת ללשון – SL – לקיחת כדור מתחת ללשון. הבדל גדול מאשר נטילת כדור דרך הפה (פירוק וספיגה שונים לחלוטין). בדרך זו הטבלייה קטנה משמעותית, ומתפרקת לחלוטין מתחת ללשון וספיגה דרך כלי הדם בפה. יש כניסה מיידית למערכת הדם ללא חשיפה לחומציות או גורמים מפרקים אחרים. Onset מאד קצר. תרופות נגד מחלות לב, תכשירים הורמונאליים. השפעה סיסטמית. דרך נוספת – אינהלציה – קיימות מספר דרכים: משאפים, מכשירי אינהלציה, ספריי התזה. יתרונות: מסלול נוסף להחדרת תרופה כמעט ישירות לדם – דרך הריאות למחזור הדם ולמוח. אפקט סיסטמי (חומרי הרדמה) ואפקט לוקאלי (משאף לאסטמה). שיטה זו פורצת דרך בשנים האחרונות, וכמעט ואין לה חסרונות, היום יש נטייה להשתמש בה שיותר בדרך זו. מתן רקטאלי – חסרונות – לא נעים, לא נוח. יתרונות: דרך אלטרנטיבית למתן תרופות במקרה שהחמצנו את חלון ההזדמנויות שלנו. השפעה סיסטמית ולעיתים השפעה לוקאלית. טיפול וגינאלי יכול לשמש גם כן דרך למן תרופה – השפעה לוקאלית. דרך נוספת – Topical – משחות, טיפות. פורמולציה בצורה זו

מונעת ומצמצמת את תופעות הלוואי של החומר הפעיל. מסוגלים לחזור למערכת הדם ולגרום תופעות לוואי, מצומצמות.

2. פיזור – distribution – אלבומינים וגלובולינים כחלבונים קושרי תרופות לפיזורן בגוף.

הקישור לחלבוני הדם הוא וריאבילי מאוד, כתלות בתרופה. ללא קישור עד 99% קישור של התרופה, לדוגמא: הורמוני בלוטת התריס הנקשרים מעל ל-99% לחלבוני הדם (הורמון T3 T4), אנטיביוטיקות שונות – דוקסילין (משפחת אריתרומיצין), תרופות נגד סרטן – ציקלוביר, אספירין נקשר 50%. הקישור הוא הפיך, ומתקיים שיווי משקל בין הצורה הקשורה לחופשית, כשרק הצורה החופשית היא הצורה הפעילה תירפואטית. הקישור משמש נשא של התרופה במחזור הדם, ובכך נמנעת השפעת התרופה לאורך זמן ומאפשר את סילוקה, או לחילופין מאריך את משך זמן ההשפעה שלה. זהו לא המנגנון היחידי להארכת משך הפעולה, קיימים מנגנונים נוספים – זמן מחצית חיים ארוך, מטבוליט של התרופה כפרמטר פרמקולוגי ועוד. האינטראקציה הבין תרופתית שדברנו עליה בהרצאה קודמת מתבססת על הקישור הזה. מונח נוסף המתאר את הפיזור הוא V_d – volume of distribution – נפח הפיזור של התרופה בגוף. נפח זה יכול לקבל ערכים

של ליטרים בודדים עד מאות. ההגדרה של נפח פיזור תרופה: $V_d = \frac{Dose}{C_0}$ כאשר C_0 הוא

הערך של ריכוז התרופה רגע לפני מתן התרופה בדם ב- $mg/liter$. $C_0 \cdot Dose [mg]$ נמוך מאד לפני מתן התרופה, וערכו הוא תיאורטי לרוב. ערך C_0 הוא הערך הגבוה ביותר מבין הריכוזים של התרופה במשך הזמן, חישובו מבוצע על בסיס מדידות אחרי זמן אפס, וביצוע אקסטרפולציה. רוב התרופות מפורקות ומשוחררות מהגוף לחלוטין, ולכן גם V_d הוא ערך תיאורטי לא ממשי, אך נותן הסבר על התנהגות התרופה בגוף. אם נקבל ערכי V_d גבוהים מאד, התרופה נאגרת ברקמות ולא במחזור הדם. דוגמא לתרופה כזו היא האנטיביוטיקה אזניל – לוקחים 3 כדורים במשך 3 ימים, אך ההשפעה נמשכת לאורך 10 ימים. ערך נוסף שצריך להסתכל עליו בצמוד לערך V_d הוא אחוז הקישור לחלבוני דם. ערך V_d קטן יכול להיות מוסבר על ידי ריכוז גבוה בדם, או על ידי אחוז קישור גבוה בדם. ההפך לא בהכרח נכון. ניתן לקבל השערה לגבי המצאות התרופה בדם או ברקמות.

מחסומים לפיזור תרופות – BBB – blood brain barrier – לא מאפשר לכל מולקולה לעבור דרכו – גודל המולקולה ופולאריות המולקולה הם הפרמטרים הנבחנים. ה-BBB הוא לא בדיוק ממבראנה, אלא תאי אנדותל הצמודים אחד לשני ויוצרים סוג של מחסום. מטרתו למנוע כניסת חומרים אסורים למוח, ובכך לשמור על אחד האיברים הכי חשובים בגוף. מחסום זה מבוסס בעיקר על רמת הפולאריות של המולקולות, ככל שהמולקולות יותר הידרופוביות הן יותר חודרות. מחסום דם שלייה – שני הפרמטרים נלקחים בחשבון, גם גודל וגם מטען. מולקולות קטנות ו/או הידרופוביות יחדרו טוב יותר את הממבראנה, מחסום זה בא להגן על העובר. לעיתים יש מצב שצריך לטפל במום שהעובר מראה, וזה מבוצע דרך מתן התרופה לאם, במינון נמוך כדי לא לפגוע באם. מחסומים נוספים: מחסום דם-אשכים – מחסום דם-מערכת העיכול.

3. הרחקה – elimination – הרחקת התרופה מהגוף היא הרחקה פיזית מלאה. חלק מהתרופות אינן עוברות שינויים ומודיפיקציות בגוף ולכן סיום פעולת התרופה היא הרחקת התרופה מהגוף וזהו. חלק אחר של התרופות מפורק על ידי הכבד ורק אחר כך מסולקות מהגוף, כלומר הפעילות הפרמקולוגית הסתיימה לפני סילוקה מהגוף. אתר הסילוק העיקרי מהגוף הוא הכליה באמצעות השתן. Redistribution – התרופה יצאה מאתר הפעולה (רקמה), אך עברה ונאגרה ברקמות אחרות, בצורה לא פעילה עד לסילוקה מהגוף. (דוגמא טובה היא תרופות הרדמה – בצורה הפעילה נמצאת במוח, אך לאחר מכן נאגרת ברקמות שומן כהמתנה עד לסילוק, ניתן להבחין בתופעות לוואי מסוימות). קיימות שתי קינטיקות להרחקת תרופה מהגוף: 1. רוב התרופות מורחקות מהגוף בהרחקה מסדר ראשון – קצב ההרחקה תלוי בריכוזה בדם. הוא מוגדר כ: קבוע (C) כפול ריכוז התרופה בדם. 2. הרחקה מסדר אפס – כמות קבועה של תרופה מורחקת ביחידת זמן – אין תלות בריכוז. מעט מאוד תרופות מסולקות באופן זה (אלכוהול מסולק מהגוף בדרך זאת). הרחקה מסוג זה תתרחש כאשר מערכות הגוף עמוסות בפעילות אחרת. בגלל מנת יתר חלק מתרופה יעבור הרחקה מסדר ראשון עד להגעה לריוויץ, ואז שאר התרופה תסולק במנגנון מסדר אפס.

16.11.2006

הרצאה 3

תזכורת לגבי המושג V_d - האם התרופה בדם או שהיא נאגרת ברקמות בגוף. נפח הפלסמה הממוצע הוא 4-5 ליטר, אם נקבל ערך דומה למספר זה התרופה כנראה בדם, אם הערך המתקבל הוא גדול (מאות ליטרים), התרופה נאגרת בגוף ולא בדם. אנחנו אף פעם לא נסתכל על פרמטר אחד, נסתכל על זמן מחצית חיים, דרך הפרשה מהגוף, פירוק למטבוליטים או מופרשת שלמה, האם למטבוליטים יש פעילות או לא, אחוז קישור לחלבוני פלסמה. ערך C_0 הוא אקסטרפולציה של נתונים אשר התקבלו מניסוי.

כאמור יש מספר אפשרויות להרחקת תרופה – סדר 1 – פרופורציונאלי לריכוזה בדם. Clearance – איזה נפח של שתן/דם (כללי) מתנקה ביחידת זמן.

$$\text{Rate of elimination from body} = CL_{(vol/time)} \times \text{Drug}_{(mass/vol)}$$

מטבוליזם של תרופות – פירוק ראשוני של התרופה בכבד, לא בהכרח כל התרופות, אך יש כאילו שעוברות פירוק. אם כפירוק חומרים טוקסיים, או הפיכת חומר פעיל ללא פעיל ולהפך (קיימות תרופות שהופכות מרמת פעילות גבוהה לרמת פעילות חלקית או רמת פעילות גבוהה מאד לאחר פירוק בכבד – ואליום לדוגמא). עיקר הפעילות המטבוליטית של הכבד היא הכנת התרופה/חומר פעיל ונגזרותיו להפרשה דרך השתן – במקרה שהתרופה/חומר פעיל לא מספיק הידרופילים. פעילות הכבד משתנה בין אדם לאדם לפי גיל, מין, חומר גנטי, נטילת סוגי תרופות. קיים גם פירוק מטבוליטי בכבד הגורם לשינוי ההשפעה הפרמקולוגית.

הריאקציות האנזימתיות בכבד : shfafi@walla.com

הכנה של התרופות להפרשה דרך הכליות (שתן) – כזכור תרופה נספגת בצורה הלא מיוננת שלה, ולעומת זאת הפרשתה מהגוף היא בצורה הכן מיוננת שלה. (לא כל התרופות מתנהגות כאלקטרוליטים חלשים). קיימות שתי פאזות עיקריות השייכות לתהליך האנזמטי :

1. פאזה 1 – לא סינטטית – מתרחשים 3 תהליכים כימיים עיקריים – חמצון, חיזור והידרוליזה. התוצר של כל אחד מהתהליכים יותר הידרופילי ממקור. קבלת פונקציות הידרופיליות בצורת קרבוקסיל, אמין, הידרוכסיל. חשיפה או יצירה ש לקבוצות אילו במולקולה. קבוצת האנזימים הדומיננטית היא קבוצת ציטוכרום P450. אנזימים אילו לא ספציפיים לכבד, הם מופיעים גם באורגנלות אחרות, אך שם הם דומיננטיים. לא כל תרופה תעבור בפאזה זו, אם יש כבר קבוצות הידרופיליות, אין צורך בפאזה זו, ויש מעבר ישירות לפאזה 2.

2. פאזה 2 – סנטתי – יצירת תצמידים (קוניוגציה) בין הקבוצות ההידרופיליות (שנחשפו בפאזה 1 או שהיו על המולקולה) עם מרכיב אנדוגני – חומצות אורגניות או בסיסים אורגניים, במטרה להגדיל את ההידרופיליות של המולקולה. מרכיבים אילו אינם גדולים, מפני ששיש צורך במעבר ממבראנות ליציאה בשתן. אנזים גלוקורוניל טרנספראז מופיע בפאזה זו הרבה.

קיימות דרכי יציאה נוספות של תרופות: צואה, זיעה, רוק, דמעות או כל הפרשה אקזוקרינית. הדרך הנפוצה ביותר היא דרך הכליות. קיימים מספר מעברים שונים מהכליות החוצה: פילטרציה – מעבר של תרופות בעל משקל מולקולארי נמוך. הפרשה – מעבר אקטיבי עבור חומצות ועבור בסיסים. ספיגה מחדש – תרופה שכמעט מופרשת עוברת ספיגה מחדש, דרך מערכת השתן, ללא הפרשתה החוצה. עבור תרופות הידרופוביות המעבר הוא דיפוזיה רגילה. אותן מולקולות שהן לא מספיק הידרופיליות (אלקטרוליטים חלשים) ניתנות להכוונה על ידי התערבות על ידי ניצול העובדה כי קיימים ערכי Pk לכל אלקטרוליט, ו/או שינוי ה-pH של השתן. שינוי זה הוא הבססה של השתן (והטיית שיווי משקל לכיוון המיון) וזירוז סילוק התרופה מהגוף. החמצה של השתן תוביל לזירוז סילוק מולקולה בסיסית חלשה. יש הבדל בין החמצה/הבססה של השתן מזה של הדם – הגברת סילוק מהדם מול שמירתה במערכת הדם (לא נפוץ כי פשוט אפשר לתת מינון נוסף של התרופה).

Multidose kinetics – לקיחה של תרופה מניעתית – ארוך טווח. לקיחת סטראואידים לשבועיים, אנטיביוטיקה במשך 10 ימים. איך נקבע מתי לקחת את המנה הבאה? עודד המגניב יגיד לך. בתרגיל מה-16.11.2006 יש גרף המתאר את מה שנדבר עליו. MEC – minimal effective concentration – MTC – minimal toxic concentration. ההפרש בין MIC ל-MTC הוא החלון התרפויטי, ואנחנו חייבים שריכוז התרופה בדם יהיה בתחום זה, בעדיפות להיות במרכזו (מפני שאינטראקציה בינתרופתית או שינוי פיזיולוגי עלול לגרום ליציאה מהחלון במקרה שה-Css לא באמצע) – ריכוז בשיווי משקל – concentration of steady state – Css. כתלות בצורת הפיזור של התרופה נקבל פלקצואציות שונות בין רמות החלון התרפויטי – מצב בעייתי. קיים פיזור באמצעות שחרור מבוקר (תרופה המכילה כמות גדולה של חומר פעיל המשתחרר לאט ולא כולו בבת אחת), ואז נקבל באמת מצב Css יציב ללא פלקצואציות. ניתן לזרז את משך הזמן להגעה ל-Css, על ידי

loading dose – מתן מינון ראשוני גבוה יותר ופלישה לאזור הטוקסי של התרופה. קצב לקיחת התרופה מושפע מזמן מחצית החיים, ובנוסף צריך להיות שווה לקצב סילוקה מהגוף. תדירות גבוהה יותר תוביל אותנו לחצות את MTC, וקצב נמוך מידי יוריד אותנו מתחת ל-MEC.

$$\text{Maintenance dose rate} = \frac{\text{Desired drug}}{\text{(amount/volume)}} \times \frac{\text{CL}}{\text{(volume/time)}}$$

שאלה:

יש לנו תרופה בעלת חלון תרפויטי צר של 1.5, הזמן מחצית חיים של התרופה הוא 6 שעות, כמה פעמים ביום צריך לקחת את התרופה כדי לא לרדת מתחת למינון האפקטיבי המינימאלי. האם לוקחים אותה פעמיים, שלוש פעמים, ארבע פעמים או יותר? פתרון

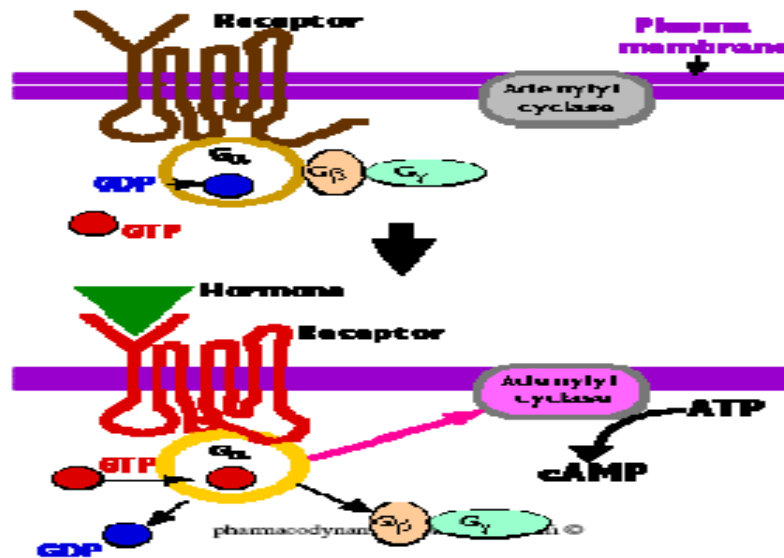
מנגנון הפעולה

עד כה דברנו על מסביב לתרופה, עכשיו נדבר על מנגנון הפעולה של התרופה (של החומר הפעיל). נדבר על הקשר בין התרופה לאפקט. תרופה יכולה להקשר לרצפטורים (חלבונים) ולהפעיל אותם, היקשרות לתעלות והפעלתן, עיכוב/שפעול אנזים.

- תאורית התפוסה – גודל האפקט פרופורציונאלי לתפוסת הרצפטורים, ככל שהתרופה תקשר ליותר רצפטורים האפקט של יגדל. אם התרופה נקשרה ל-50% רצפטורים נקבל 50% מהתגובה המקסימאלית.
- תאורית הרצפטורים המיותרים – טענה בסיסית שקיימים יותר רצפטורים מאשר הגוף צריך, כלומר אין צורך שהתרופה תקשר ל-100% מהרצפטורים, לא מתקיים יחס מתכונתי ישר. גם אם אחוז הקישור נמוך מ-100% ניתן לקבל אפקט מקסימאלי, מפני שקיים העודף.
- תאורית הקצב – על מנת לקבל סיגנל תרפויטי צריך לקבל תצמיד תרופה-רצפטור, קצב יצירת התצמיד קובע את גודל האפקט (אנאלוגיה למודל מיכאליס-מנטן). Receptor effector linkage – האתר האחראי לקישור – מגדיר את מהירות ההשפעה של התרופה.
- תגובה מיידיית – כאשר יש קרבה בין הרצפטור קרוב לאפקטור. דוגמא: רצפטור המשמש גם כתעלה יונית-הפעלתו של הרצפטור מובילה לתגובה מיידיית.
- תגובה תוך מספר דקות עד שעה – אתר הקישור ואתר הפעולה אינם צמודים אחד לשני. על מנת להגיע מאחד לשני צריך מולקולות מתווכות או שליחים שניוניים. תרופות שלא חודרות דרך הממבראנה, יקשרו לרצפטור חיצוני על ממבראנת התא, שמעביר סיגנל לתוך פנים התא באמצעות המולקולות המתווכות.
- השפעה תוך מספר ימים – תרופות הנקשרות לרצפטור על גרעין התא עצמו – משפיעות על רמת השעתוק (לרוב מגבירות אותו). צריך לבצע סנתזה של חלבונים denovo (מחדש) וזה תהליך שלוקח זמן – שעות עד מספר ימים.

– Receptors Superfamilies

- מצומדים לתעלות יוניות – בדרך כלל מורכבים ממספר תת יחידות היוצרות "פרח" בתוך הממבראנה. התעלות שונות מרצפטור אחד לשני כתלות ביון שעובר דרכו. קישור של תרופה לרצפטור יכול לגביר את החדירות על ידי פתיחת התעלה, או למנוע מעבר יונים על ידי חסימת התעלה. היונים הם לרוב יונים קטנים (חד ערכיים עד דו ערכיים). דוגמאות: ניקוטיני – יש מספר תת סוגים של הרצפטור, מורכבים מ-5 תת יחידות המשתנות ביניהם, לכולם יש במרכזם תעלה למעבר נתרן בלבד. קישור של תרופות לרצפטור הניקוטיני גורם להעלאת חדירות יוני הנתרן (פתיחת התעלה). אין קשר לניקוטיין – בשל אפיניות גבוהה בין ניקוטיין לרצפטור זה השם. רצפטור נוסף הוא GABA - נמצא הרבה במוח, מצומד לתעלת כלוריד. רצפטור נוסף הוא NMDA הנמצא במוח והוא מצומד לתעלת סידן.
- מצומדים לחלבוני G – רצפטור המפעיל חלבון. רצפטור השקוע בממבראנת התא 7 פעמים. החלק החיצוני מתחבר לתרופה/ליגנד. החלק הפנימי מעביר סיגנל לתוך התא אל החלבון. יש דמיון גדול מאד בין בחלק ששקוע בתוך הממבראנה, השוני הגדול הוא בקצוות הבולטים. חלבוני G – שמם נובע מיכולתם לקשור בסיסי גואנין (GTP GDP). כל החלבונים מורכבים מ-3 תת יחידות: 20α 6β 12δ – כמות גדולה של התת-יחידות מובילה לשונות הגדולה ביניהם.

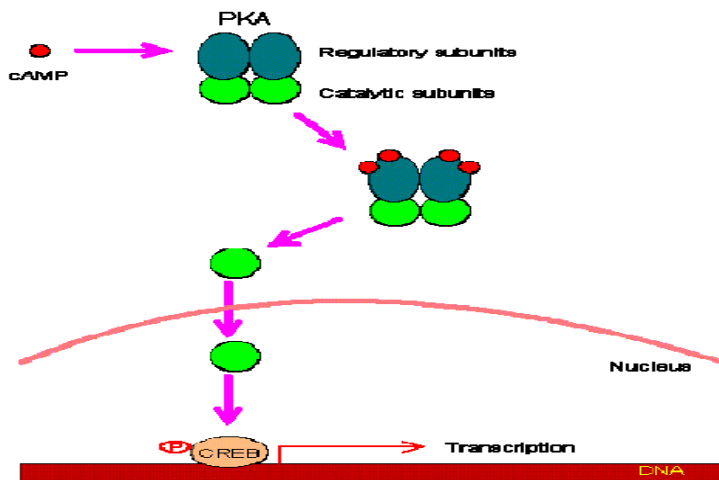


במצב הלא פעיל אלפא קושרת GDP, במצב זה היא גם קשורה לביטא וגמא. ברגע שליגנד נקשר לרצפטור, יש העברת סיגנל הגורם לשחרור GDP וקשירת GTP במקומו, וניתוק מביטא וגמא (בשל הפרעה סטארית), עכשיו אלפא פעילה ומסוגלת לעכב או להפעיל אנזימים אחרים.

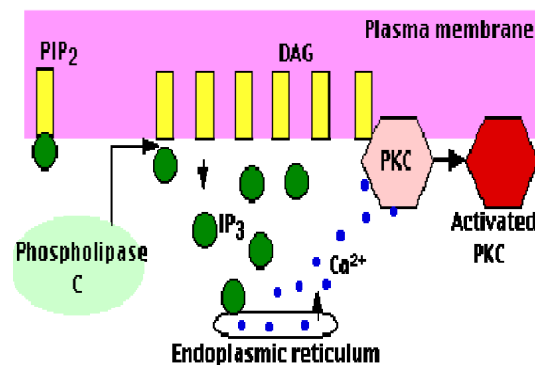
- טירוזין-קינאז.
 - תוך תאיים.
- השלושה הראשונים מעוגנים על ממבראנת התא, וקיים שוני בדרך פעולתם.

נזכיר 3 תת יחידות אלפא מתוך הרבה של חלבוני G:

1. תת יחידה α_s – מערערת/משפעת מפעילה את אנזים AC אדנליט ציקלאז – הסובסטרט היא מולקולת ATP והתוצר הוא מולקולה ציקלית cAMP שהיא המתווך התוך תאי, במקרה שאין אפשרות לתרופה לחדור את הממבראנה, הממשיך את התהליך=הפעלה של אנזימים נוספים כמו פרוטאין קינאז A, שתפקידו לבצע פוספורילציה ודה-פוספורילציה על עצמו. משפחת הפרוטאין קינאז הם דימרים לרוב, לאחר שעברו פוספורילציה, יש ניתוק של שתי תת היחידות ובמצב זה התת יחידה הקטליטית מנותקת ומסוגלת לעבור לאתר המטרה ולקטלו סובסטרט חדש.



2. תת יחידה α_i – עיכוב של AC. כלומר ירידה ברמות ה-cAMP.
3. תת יחידה α_q – תת יחידה שעובדת על פוספוליפאז C שהוא משופעל על ידי היחידה, הסובסטרט שלו (פוספו-אינוזיטול די פוספט) PIP₂, ומתקבלים שני תוצרים, בעלי פעילות: IP₃ – אינוזיטול טרי פוספט – שליח שניוני, מולקולה הידרופילית המסוגלת לנדוד בתא, מסוגלת לשחרר ולעלות את יוני הסידן התוך תאי, על ידי זה שהיא מוציאה יונים מהאורגנלות בתא. DAG – די-אציל גליצרול – גם כן שליח שניוני, מסוגל להפעיל פרוטאין קינאז מסוג C, המסוגל לבצע פוספורילציה ודה-פוספורילציה למולקולות שונות מאילו שפוספוקינאז A יודע לזרזן. כאמור שני התוצרים שליחים שניוניים, כלומר יש להם פעילות ביולוגית.



- AC=adenylate cyclase
- Cyclic AMP= adenosin cyclic 3', 5'-monophosphate
- PKA/C= protein kinase A/C
- PLC= phospholipase C
- PIP₂=phosphatidylinositol biphosphate
- DAG= diacylglycerol
- IP₃= 1,4,5-inositol triphosphate

מנגנון פעולה נוסף של תרופות: רצפטור מצומד לטירוזין קינאז. הרצפטור הוא טראנס-ממבראנלי. הצד התוך תאי הוא בעל פעילות אנזימתית, של טירוזין קינאז (פוספורילציה לנגזרת של טירוזין), הקישור של הליגנד לרצפטור בחלק החוץ תאי, גורם לפוספורילציה עצמית לטירוזין שלו, ובעקבות זאת הוא משופעל ומסוגל לזרוח נגזרות טירוזין אחרות. האנזים מגביר טרנסקריפציה, סנתזה של חלבונים חדשים שלא היו קודם, בגלל הסיבה הזאת חלק מפעילות אינסולין באה לידי ביטוי תוך 15 דקות ולפעמים תוך מספר שעות.

תרופות הפועלות על רצפטורים מחולקות באופן גס לשתי קבוצות – ההבדל הוא אופן הפעולה:

1. אגוניסטים – תרופות בעלות יכולת להקשר לרצפטור ובנוסף לפעול. יש להם פעולה ביולוגית פרמקולוגית משל עצמן. מורפיום לדוגמה (נקשר לרצפטור GABA במח וגורם למספר תגובות).

2. אנטגוניסטים – מפתחות שלא מליחים לפתוח את הדלת – נקשרים לרצפטור אבל אין להם פעולה ביולוגית=פרמקולוגית עצמאית, פעולתם היא חסימה של חומר אחר. אטרופין – להקשר לרצפטור ומניעת קישור אצטיל כולין.

קיימים אנטגוניסטים תחרותיים ואנטגוניסטים לא תחרותיים. במקרה של תחרות האנטגוניסט יקשר בדיוק לאתר שאליו האגוניסט אמור להקשר (תחרות אגוניסט/חומר אנדוגני או אנטגוניסט). מי שהריכוז שלו גדול יותר "ינצח", אפיניות היא גם כן פרמטר הנלקח בחשבון. רוב האנטגוניסטים הם תחרותיים. הקישור יכול להיות הפיך ובלתי הפיך. שתי תרופות הקשורות להרפיית שרירים בניתוחים – קשור לרצפטור הניקוטיני – אנטגוניסטיות תחרותיות הפיכות, ואנטגוניסטיות תחרותיות בלתי הפיכות. קבוצת Curare/Tubocurarine וקבוצת Succinylcholin/Suxamethonim. אנטגוניסט לא תחרותי ייקשר לאתר אחר על הרצפטור, ויוביל לשינוי מרחבי שיימנע את ההתאמה המרחבית בין האגוניסט לרצפטור.

Intrinsic activity – אגוניסט בעל יכולת השפעה משלו – יש שני סוגים עיקריים:

אגוניסט – מקסימום אפקט תרפויטי.

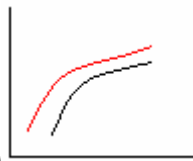
אגוניסט חלקי – אפקט חלקי. אין עניין של תפוסה מלאה, הכוונה היא שגם בקישור מלא של 100% ההשפעה היא אינה מקסימאלית. מורפיום נותן 100% שכך כאב, תחליפי מורפיום ללא תלות במינום לא יהיו מסוגלים להגיע ל-100% שכך. אגוניסט חלקי לא בהכרח פחות טוב, לעיתים אנחנו רוצים לשכך כאבים אבל לא חזקים מדי ואז נעדיף להשתמש באגוניסט חלקי שתופעות הלוואי שלו זניחות יחסית לאגוניסט המלא (מורפיום). אגוניסט חלקי יכול לקבל גם שם נוסף אגוניסט-אנטגוניסט.

Efficacy – אפקט מקסימאלי שתרופה יכולה לגרום.

Affinity - אפיניות - הנטייה של התרופה להקשר לרצפטור.

פוטנטיות – Potency – הסתכלות על אפקט כתלות במינון. מושג יחסי המשווה בין שתי תרופות בעלות אותו מנגנון, אותו רצפטור ואותה משפחה. נשאלת שאלה: באיזה מינון כל אחת מהן מגיע ל-100% השפעה? מי נחשבת ליותר פוטנטית? התרופה שנותנת את האפקט הנקבע במינון מינימאלי. התרופה הפוטנטית יותר היא גם זו שהאפיניות שלו לרצפטור גבוהה יותר. אפיניות היא תוצאה של התאמה מרחבית בין התרופה לרצפטור.

תיאור של האמור למעלה מופיע על ידי גרף Dose-Response. עקום המתאר התנהגות התרופה:



בציר ה-Y גודל האפקט ובציר ה-X ריכוז תרופה. עקום אדום מייצג אגוניסט ושחור אגוניסט חלקי.

ניסוי: לוקחים ליגנד שרוצים לבדוק מנגנון פעולה. בודקים רמת קישור לרצפטור ואפיניות. צריך לבדוק כמה רצפטורים קיימים, וכמה תפוסים על ידי התרופה. צריך לבצע Binding Assay. דרישות השיטה (לליגנד): האפיניות או דרגת הקישור צריכה להיות ויזיבילית, כלומר ניתן למדוד אותה. בנוסף יש דרישה למטבוליזם נמוך וליכולת לעבור סימון רדיואקטיבי.

מהלך הניסוי: בודקים באיזו רקמה התרופה נמצאת, לוקחים אותה ומבצעים הומוגניזציה לשחרור הרצפטור. אינקובציה של הרקמה רכיבי ליגנד מסומן עד להשגת שיווי משקל. עבור כל ריכוז יש 2 מבחנות (דופליקטים):

מבחנה 1 – total binding – רקמה וליגנד רדיואקטיבי, כל האתרים שבהם התרופה נקשרת, לא בהכרח רק לרצפטור שלנו.

מבחנה 2 – non specific binding – רקמה וליגנד רדיואקטיבי וליגנד לא רדיואקטיבי בעודף – מתקיימת תחרות, לשניהם אפיניות גבוהה לאתרים ספציפיים (רצפטור).

הליגנד הלא מסומן בעודף מעיף את הרדיואקטיבי, רואים סימון בלא ספציפיים, ההפרש בין סימון כולל לסימון של הלא ספציפיים נותן את כמות האתרים הספציפיים לקישור הליגנד.

הפרדת הקומפלקס – סילוק ליגנד רדיואקטיבי שלא קשור לרצפטור. לקומפלקס יש גודל גדול מליגנד לא קשור, לכן שוטפים עם פילטר מתאים. לוקחים את ממבראנת הפילטר ומכניסים למבחנות ובודקים ובודקים רדיואקטיביות ב-counter.

לרצפטור יש אפיניות גדולה במספר סדרי גודל לרצפטור מאשר אתרי קישור לא ספציפיים.

מערכת העצבים האוטונומית.

המערכת המקשרת בין מערכת העצבים המרכזית (מוח ועמוד שדרה) ומעצבת את כל האיברים בגוף – לב, בלוטות הפרשה, כליה, רקמות... המערכת האוטונומית מתחלקת לשתי תת-מערכות:

1. מערכת סימפטית.

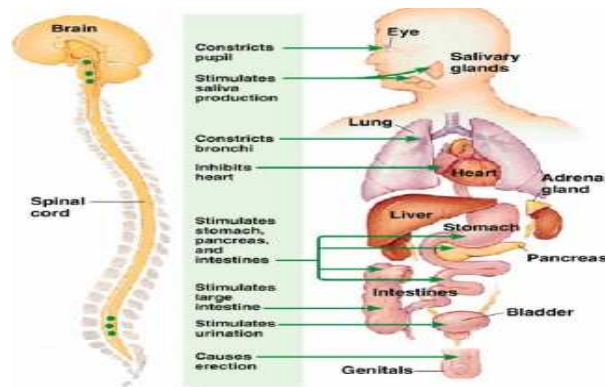
2. מערכת פרה-סימפטית.

שתי תת המערכות מרכיבות יחד את המערכת האוטונומית (על מנת להזיז את היד למטרה מסוימת: ראייה---סיגנל למערכת העצבים---סיגנל להזזת היד . במנגנון זה אנו שולטים במערכת, יש בחירה). מערכת העצבים האוטונומית איננה מאפשרת בחירה, מערכת לא רצונית. מדובר על שתי תת מערכות הפועלות "בשיתוף פעולה" תוך כדי שמירה על שיווי משקל ביניהן, אין דומיננטיות של אחת על השנייה, אלא אם כן יש גידול או מצב חריג הגורם להשתלטות על אחת המערכות – יציאה משיווי משקל. קיימות שתי הולכות במערכת:

1. הולכה חשמלית בתוך העצב עצמו – מפל מתחים בין שני אזורים. קיים באופן טבעי בין תוך תא העצב וחוף התא. מפל מתחים זה הוא הגורם למעבר חשמלי של השדר לאורך האקסון, עד לקצהו. קצה של אקסון אחד נפגש עם תחילתו של דנדרית של תא עצב שני. במצב מנוחה יש הפרש של 70mV על הממבראנה, כלומר תוך התא שלילי יחסית לסביבה. שינוי הפוטנציאל מתרחש על ידי שינוי חדירות הממבראנה ליונים (נתרן, אשלגן, כלור), על ידי תעלות/משאבות השקועות בתוכה. באופן טבעי יש ריכוז יוני אשלגן גבוה בתוך התא וחדירות הממבראנה פחות או יותר נשאר זהה במשך כל הזמן, חדירות יוני הנתרן משתנה מאד במשך הזמן. סיגנל הגורם לפתיחת תעלה והכנסת הנתרן, יוביל לשינוי הפוטנציאל עד לאיפוס ואף הגעה לערך חיובי – מצב זה הוא מצב דה-פולריזציה, ברגע שהפוטנציאל עולה מעל האפס (20-30) מדובר על פוטנציאל פעולה. התהליך ההפוך, שהתא חוזר למצב הבזאלי שלו נקרא רה-פולריזציה. תעלות הנתרן הקיימות בתא הן תלויות מתח, כלומר נפתחות ונסגרות כתלות הפרש בפוטנציאל, התפשטות של הפרשי פוטנציאל לאורך כל הממבראנה, עד להגעת ההפרש אל קצה התא ושם מופעלת ההולכה הכימית.

2. בנקודת המפגש של האקסון עם הדנדרית יש הולכה כימית – נדבר על זה המון אבל אחר כך.

השדר שהמערכות (סמפטית ופרה-סמפטית) מעבירות הוא שדר עצבי המגיע מ: SC - עמוד השדרה : SNC - מוח. התיווך הביוכימי שונה בין שתי המערכות, הרצפטורים המתווכים גם כן שונים בין שתי המערכות, כל מערכת דומיננטית במצבים שונים (אחרי האוכל – דם זורם למערכת העיכול – יש עדיפות למערכת העיכול לעומת המוח. פעילות ספורטיבית – מצב stress).



המערכת הפרה-סימפטית -

מגיעה ומעצבת את כל האיברים שמופעים באיור – אבל אין עצבוב ישיר של כלי דם, בניגוד לסימפטית, אך זה לא אומר שאין השפעה עקיפה, באמצעות מתווכים – מולקולת ניטריט אוקסיד (NO). המערכת גורמת לייצור והפרשת המולקולה, שמקורה בתאי האנדותרל, אשר גורמת להרחבת כלי הדם ועל ידי הרחבתם ירידת לחץ הדם. אנתנו לא נדבר על כל האיברים המעוצבבים, אך כן נדבר על החשובים שבהם כדי שנוכל להבין איך תרופות יכולות להיכנס ולהשפיע:

- עיניים – עצבים שמגיעים לעין גורמים לכיווץ העישון. הנוזל התוך עיני המופרש על מנת להרטיב את העין מנוקז ומופרש על ידי שריר האחראי על תעלת Schlem, ודרכה מנוקז הנוזל. כל זמן שהמערכת פועלת הניקוז תקין, במקרה של אי תפקוד אין ניקוז וכמות הנוזל התוך עיני גדלה, הלחץ גדל וזה יכול להוביל לנוק – תרופות לעיניים יכולות לטפל גם בבעיה מסוג זה על ידי פתיחת התעלה.
- בלוטות/תעלות אקזוקריניות – חומר המופרש כלפי חוץ – בלוטות הדמע, בלוטות רוק, בלוטות זיעה, בלוטות חלב ועוד. המערכת מגבירה הפרשה של בלוטות אילו – הפרשת כל דבר והרבה – רוק, זיעה, שתן, צואה... בנאדם שנחשף ללוחמה כימית או לחומרי הדברה, מוגדר כבנאדם הרטוב – המון זיעה ותופעות שאפשר לדמיין...
- בריאות על כלי דם, או סמפונות, יש שרירים חלקים (לא רצוניים) הנמצאים על דופן כלי הדם או דופן הסמפונות. המערכת הפרה-סימפטית גורמת לכיווץ של שרירים אילו, ובנוסף הגברה של הפרשות אנדוקריניות לתוך הסמפונות – עלול לגרום לבצקות וקשיי נשימה---תרופות לאסטמה.
- בלב מתקיים עצבוב להאטת הפעילות הקרדיאלית – ירידה בדופק.
- מערכת עיכול – קיבה, מעיים – עצבוב השרירים הפריסלטים, הגברת הפרשת חומצת עיכול HCl.
- שלפוחית השתן – כיווץ השריר (כיווץ שלפוחית השתן), וכתוצאה מכך הפרשת השתן.
- קיום יחסי מין – יש צורך במצבי רילקסציה, המערכת גורמת לזקפה והגברת הפרשות והזרמת דם אל אזורי הרבייה.
- כאמור ישנם עוד איברים שלא נתייחס אליהם.

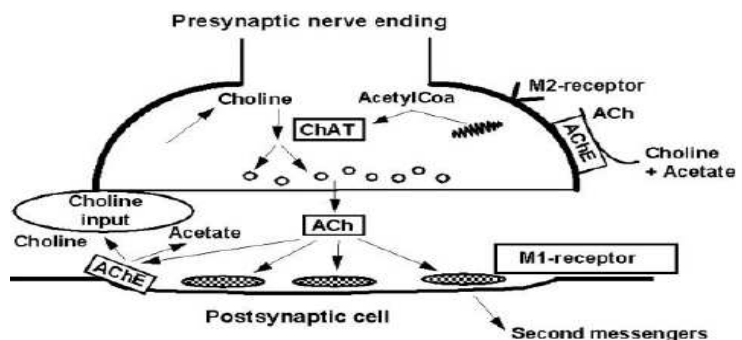
מבחינת מבנה אנטומי: קיים שוני בין הסמפטית לפרה-סימפטית. לרוב העצבוב נעשה על ידי שני תאי עצב עוקבים, כאשר אחד מהם יוצא מעמוד השדרה או המוח והשני מגיע אל אתר המטרה. במערכת הפרה-סימפטית העצב הראשון ארוך יחסית והשני קצר יותר, ונקודת המפגש שלהם

נמצא בסמיכות למערכת המעוצבת. במערכת הסימפטית זה הפוך, העצב הראשון שיוצא ממערכת העצבים המרכזית קצר, והאקסון השני ארוך יותר. קיימים יוצאים מן הכלל ונדבר עליהם.

מקום מפגש בין עצב לכל דבר נקרא סינפסה. על מנת שנוכל להבדיל בין הסינפסות – אם עצב אחד נפגש עם עצב נוסף זה נקרא Ganglia או Ganglion. הגנגליה של המערכת הפרה-סימפטית קרובה לאתר המטרה, באנלוגיה למה שנכתב מקודם. קשר בין עצב לשריר נקרא – NMJ – Neuro muscular junction - צומת עצב שריר. עד כה למדנו על המערכת הפרה-סימפטית:

השפעה על כלל האיברים המצוינים, השפעה בלתי ישירה על ידי NO. נעבור לחלק הביוכימי – בקצה העצב, בסינפסה, יש צורך להעביר את השדר אל איבר המטרה או אל תא עצב אחר – השדר צריך לעבור בצורה אחרת כי אין רצף של תאי עצב, אלא קיים מרווח – מרווח סינפטי (מרווח בין תא עצב למשהו אחר), כדי שהשדר לא ייקטע הוא חשב להמשיך לעבור, וזה מבוצע על ידי מתווכים כימיים. יש תהליך מיוחד המייצר חומרים אילו ועל ידי סיגנל מיוחד מופרשים החוצה. לאחר ההפרשה צריך לוודא שהחומר יגיע אל הממבראנה הבאה, לקבלת וודאות העברת השדר. הפרשה על ידי אקוזיטוזה אל המרווח הסינפטי, ושם הם פועלים על רצפטורים על ממבראנה הבאה. הרצפטורים נמצאים על הממבראנה הפוסט-סינפטי. קיימים גם רצפטורים הנמצאים על הממבראנה הפרה-סינפטי. אותם חומרים מסוגלים גם להתחבר אל הרצפטורים הפרה-סינפטיים כחלק ממשבש שלילי וחיוני. רצפטורים אילו נקראים נירורטרנסמיטורים. אצטיל כולין הוא הנורטרנסמיטר של המערכת הפרה-סימפטית, הוא מסומן Ach. הוא משוחרר גם על ידי העצב הראשון כאחראי להעברת השדר לעצב השני, וגם משוחרר על ידי העצב השני להעברת השדר אל האיבר. (מופרש נקשר ומעביר סיגנל הלאה). על מנת ש-Ach ישפיע הוא צריך להקשר לרצפטור, וקיימים שני סוגים עיקריים:

1. רצפטור ניקוטיני – Nicotinic receptor – N.
2. רצפטור מוסקריני – Muscarinic receptor – M.



האצטיל כולין נוצר בתוך תא העצב ואחראי על כך הוא אנזים בשם אצטיל כולין טרנספראז ChAT, חומרי המוצא הם כולין ואצטיל קואנזים A. הכולין מאד ספציפי לתהליך זה, והאצטיל משמש להרבה מאד תהליכים ביוכימיים. המולקולה נוצרת ונאגרת בבוועיות (vesicles), כהגנה נגד פרוק, על מנת שהבוועיות ינדדו לממבראנה ויעברו איחוי איתה, והפרשת התוכן – יש צורך בסיגנל. הסיגנל לנדידה וההפרשה (אקוזיטוזה), שהוא לא ספציפי לתהליך זה בלבד, הם יוני סידן. יש צורך בעלייה בריכוז הסידן התוך התאי. (תזכורת: אינוזיטול טרי פוספט גורם להעלאת

יוני סידן תוך תאי על ידי הפרשתו מהגולג'י), קיימות תעלות סידן הנפתחות וגורמות לכניסת הסידן אל התא, מה הסינגל לפתיחת התעלות? הפרשי המתח שדברנו עליהם מקודם. ברגע שמתח הממבראנה משתנה התעלות, תלויות המתח, נפתחות ויש הכנסת היונים. לאחר האקוזיטוזה, יש צורך ליצירת קשר לרצפטור – ממבראנה של שריר, גנגליה או כל איבר אחר (בתהליך קצה). אם אנחנו נמצאים בגנגליה (תא עצב שני) אז הרצפטור יהיה רצפטור ניקוטיני – בגנגליה יש רק רצפטורים ניקוטיניים. רצפטור ניקוטיני יופיע גם בצומת עצב-שריר. אם מדובר על כל איבר אחר (לב, ריאות...) תמיד זה יהיה רצפטור מוסקוליני M. לאחר ההיקשרות לרצפטור, יש מעבר של הסינגל (פתיחת תעלה, הפעלה של קסקדת G-protein ושליחים שניוניים, פרוטאין קינאז, רצפטור בגרעין ועוד), היקשרות הפיכה, חשוב שהאצטיל כולין יתפרק, כדי לאפשר היקשרות חדשה. תהליך הפירוק מאד מהיר, על ידי אצטיל כולין אספראז (AchE (30msec). האנזים נמצא בשתי צורות – צורה אחת קשורה לממבראנה הפרה-סינפטית, מפני שגם שם יש רצפטורים, וגם אנזים מסיס בפלסמה. המסיס שונה במעט ונקרא פסידו כולין אספראז או בוטירו כולין אספראז שגם כן יודע לפרק את האצטיל כולין, במהירות לשני תוצרי פירוק: כולין עצמו באותה צורה שנכנס לתהליך, כלומר ממוחזר. (עוד אתר להתערבות עם תרופות). התוצר המשני אצטט, המשמש לתהליכים אחרים.

הרצפטור הניקוטיני נמצא גם בשתי המערכות וגם בצומת עצב-שריר, ולכן השימוש בו דרך תרופות מצומצם מפני שטווח הפעילות שלו רחב. נזכיר אותו בעיקר בהקשר של צומת עצב-שריר NMJ. לכן אנו מדברים על הרצפטור המוסקריני – נמצא בכל איברי המטרה של המערכת הפרה-סינפטית. השם שלו נובע האפיניות הגבוהה לחומר בשם מוסקרין. חומר זה הוא אלקלואיד – חומר טבעי המופק מצמח או בעל חיים או פטרייה – למוסקרין עצמו אין שימוש תרופתי, הוא בסך הכול שימש לזיהוי הרצפטור. קיימים 5 סוגים של במשפחת הרצפטור, והם מצומדים אל חלבוני G ושליחים שניוניים. נהוג לחלק את המשפחה לשתי תת-קבוצות:

1. אי-זוגיים 1,3,5 שמנגנון פעולתם הוא דרך רצפטורים המצומדים לתת יחידות מסוג Q.

2. זוגיים 2,4 – רצפטורים המצומדים ל-Gi – מעכב אדנילאט ציקלאז.

• 1M מצוי בעיקר במוח – בגלל העדר הימצאותו ברקמות אחרות, הוא מוגדר כרצפטור מוחי.

• 2M נמצא בלב ובמוח – בגלל התפוצה הייחודית בלב הוא נקרא רצפטור קרדיאלי (לבבי). נמצא גם על הממבראנה הפרה-סינפטית, כלומר לוקח תפקיד במשוב שלילי.

• 3M נמצא בשריר חלק, על בלוטות הפרשה אקזוקריניות ובמוח .

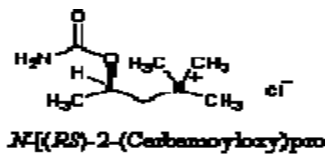
• 4M נמצא במוח.

• 5M לא זוהה בוודאות – ראו mRNA בעל דמיון למשפחה של M (באזור הגרעין השחור במוח).

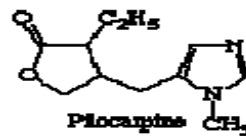
התרופות שנקשרות לרצפטור M, באות לחקות קישור של אצטיל כולין – תחרות על בסיס של אנלוגים מתוך רצון להשיג כמה דברים: ספציפיות – אצטיל כולין יודע להקשר לכל רצפטורי M

ו-N, על ידי ספציפיות נוכל למקד לאחד הרצפטורים. דבר נוסף הוא הגברה של האפקט – אצטיל כולין מתפרק מאד מהר, אם נרצה להאריך או להגביר את ההשפעה נשתמש באנלוג.

- תרופות אגוניסטיות - דומות מבחינת מבנה לאצטיל כולין – קיימת קבוצה אסטרית וקבוצה חנקנית (אפיניות גבוהה לאצטיל כולין אסטרזאז אתר אסטרי ואתר אניוני), השוני בתרופות השונות הוא ביחסן לקבוצות אילו – שינוי לאסטרים מקבוצות השונות ממתיל יובילו להישגים משמעותיים. התרופות יכילו קבוצה אסטרית וקבוצה בסיסית – אנלוגיה שדורשת את הקישור של התרופה. השינויים בתרופות יוביל לפירוק במשך זמן ארוך יותר, והגברת הספציפיות לרצפטור מסוים. הקבוצה הטעונה חשובה לפעולה על הרצפטור המוסקריני. שתי דוגמאות:



בטהנכול



פילוקרפין

שימוש בתרופות אילו:

1. טיפול בגלוקומה.
2. נפוץ לאחר ניתוח – כדי להימנע מהפעלת מערכת העיכול.
3. שימוש נוסף הוא הפעלת מערכת השתן לאחר ניתוח. ריקון של שלפוחית השתן נעשה על ידי בטהנכול.

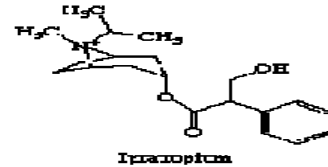
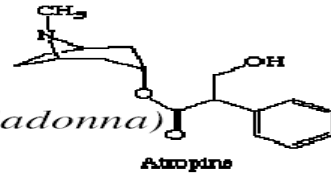
תרופות אילו נקראות אגוניסטים של כולין או אנלוגים של אצטיל כולין, אסטרים של כולין או אגוניסטים מוסקירנים או פרה-סימפטו-מימטיות. האפקט התרפויטי בשימוש בתרופות אילו יפעיל גם הרבה מאד מערכות אחרות, כצפוי, כלומר תופעות לוואי.

- הקבוצה הגדולה יותר היא אנטגוניסטים מוסקריניים – פעילות הפוכה למה שתואר קודם. קישור לרצפטור וחסימה של הרצפטור מפני אצטיל כולין. אנטגוניסטים תחרותיים לרוב. גם פה צריך התאמה מרחבית, כמו באגוניסטיות, אך צריך גם קבוצה נוספת שתמנע קישור של האצטיל – מבוצע יל ידי קבוצות ארומטיות. בקבוצה זו אנו מליחים להשיג סלקטיביות גדולה מאשר בקבוצת האגוניסטים. שימושים של הקבוצה: הכנה לניתוח - במהלך ניתוח צריך למזער את פעולת מערכת העיכול והשתן = הקטנת הפרשות (מעברי אויר חופשיים) – כל התרופות יודעות להקטין הפרשות על ידי מניעת קישור לרצפטור M. שימוש נוסף הוא מניעת הפרשה מוגברת של HCl בקיבה על ידי קישור ל-M1. שימוש נוסף הוא הרחבת האישון (midriasis), חסימה של רצפטור M תוביל להרחבתו שימוש באטרופין או בנגזרותיו (האנטגוניסט הכי ידוע ושימוש). הרצפטור מדכא גם הקאה במנגנון מסוים ולא בכל סוגי ההקאות (פרמין זה לא מנגנון זה). עוד שימוש הוא טיפול בפרקינסון. מאד חשוב מה האפקט התרפויטי שאנו רוצים להשיג - חומרים טעונים או לא, חודרות אל המוח או לא, הידרופובי או הידרופילי. תופעות לוואי של אנטגוניסטים: טשטוש ראייה, יובש בפה (הקטנה בהפרשת רוק), טכיקרדיה (העלאת קצב הלב), עליית חום גוף (חסימת בלוטות זיעה), עצירת שתן, הזיות ובעיות זיכרון כתוצאה מחדירה אל המוח.

לסיכום נושא אנטגוניסטים-מוסקריניים :

Muscarinic Antagonists

- Atropine (alkaloid from *Atropa belladonna*)
- Scopolamine (Scopoderm)
- Pirenzepine (Ulcepin)
- Benactizine
- Ipratropium Bromide (Aerovent)
- Procyclidine (Kemadrin),
- Biperiden (Dekinet)



קבוצה שלישית ומאד גדולה – indirect agonists

- עיכוב אנזים אצטיל כולין אסטראז יוביל לאי פירוק של אצטיל כולין וכך הארכת משך הפעולה. יש סכנה של הצטברות יתר על המידה. (דומה לאגוניסט, אך פועל בצורה עקיפה). עיכוב זה גם לא טוב מפני שאין פה ספציפיות. התרופות צריכות להכיל אתר אסטרי ואתר אניוני – התאמה אל האנזים, והיקשרות לפרק זמן ארוך (דקות עד חודשים ואף קישור בלתי הפיך). קישור בלתי הפיך = גזי לוחמה, חומרי הדברה. השוני בתפקוד נבע מהשוני בקבוצות האסטריות והאניוניות. ההשפעות של התרופות דומות להשפעה של תרופות אגוניסטיות – הרבה רוק, זיעה, שתן, צואה, האטה של קצב הלב.

6.12.2006

הרצאה 6 (השלמה)

האנזים AchE - כולל שני אתרי קישור: אתר אסטרי (סרין-OH) ואתר אניוני. אם חסרה לנו אחת הקבוצות, עדין מתאפשר קישור, אך חלש יותר. המבנה הכימי מאד קריטי למידת הפעילות, כלומר משך העיכוב. ככל שהקשר חזק יותר, כך משך העיכוב ארוך יותר---משפיע על השימוש בתרופה ובתזמון שלה.

שימוש קליני במעכבי האנזים – מיאסטיני גריביס – myasthenia gravis – מחלה של חולשת שרירים – קיימים סממנים כמו צניחת שפתיים או עפעפיים (פנים), כלומר פריפריה אל המרכז. זאת מחלה פרוגרסיבית (עד מוות). אין טיפול בגורם המחלה, אך יש טיפול בסימפטומים. זוהי מחלה אוטואימונית, התוקפת את הרצפטור הניקוטיני (קיימים מספר תת סוגים, הרצפטור המדובר הוא רצפטור בצומת עצב – שריר), כתוצאה מהפגיעה אין אפשרות להעביר את הסיגנל הלאה, בשל חוסר אינטראקציה בין אצטיל כולין לרצפטור (אצטיל כולין מופרש, כלומר כל המסלול תקין עד לקצה הניירון). מפני שאנחנו לא יודעים מה הגורם למחלה, אבל מבינים את מקור הסימפטומים, ההתמקדות היא בטיפול בהם. יש מספר דרכים לאפיון המחלה (תגובת החולה, רמות נוגדנים בדם ...) אחת מהן היא דרך פרמקולוגית: תרופה זו היא Edrophonium או שמה המקורי Tensilon. במבנה שלה אין אסטר, ויכולה להקשר רק דרך הקישור האלקטרו סטטי (החלש) דרך האתר היוני. דבר זה גורם לעיכוב של האנזים למספר דקות (מונע פירוק אצטיל כולין), רמות האצטיל כולין עולות ומתאפשר לנו לזהות את המחלה. עלייה ברמות

האצטיל תגדיל את הסיכוי לאינטראקציה שלו עם רצפטור, מדידת סיגנל בצומת עצב-שריר: עלייה ברמות כיווץ השריר, תוביל למסקנה כי זוהי המחלה, זו גם שיטה לטיפול במחלה (לא מוצלח כל כך, אבל זה מה יש...). שיטה זו היא לא היחידה לאבחון המחלה. טיפול במחלה הוא ממשפחת התרופות הדומה לזו, אך עם יכולת קישור ארוכה יותר. משפחת תרופות הגורמת לעיכוב בפרקי זמן בינוניים (שעות), וכצפוי היא מעכבת את פעילות האנזים אצטיל אסטראז. שתי תרופות ממשפחה זו היא: Neostigmine – מסוגלת להקשר באתר האסטרי ולכן העיכוב הוא במשך שעות. התרופה השנייה היא Pyriostigmine. תרופה נוספת מאותה משפחה היא Physostigmine – מולקולה לא טעונה, דבר המאפשר מעבר אל המוח. המטען פוגע בחדירות המולקולות ולכן תרופה זו מסוגלת לחדור למוח טוב יותר, ולעכב את פעילות האנזים שם. שוב פעם בא לידי ביטוי העיקרון של מבנה כמכתיב אפיון תרופה. טיפול במערכת העצבים המרכזית – נבחר מעכבים לא טעונים. טיפול בפריפריה – נשתמש בתרופות טעונות, ופחות חדירות. התרופה Physostigmine משמשת גם כתרופת עיניים, תרופות אחרות מהמשפחה מטפלות במחלת האלצהיימר (Rivastigmine, Galantamine). הקבוצה השלישית (פרק זמן ארוך) – פרק הזמן תלוי בצורת העיכוב, ואף יכול להיות עיכוב בלתי הפיך.

שמה של הקבוצה הוא Organophosphates – אטום זרחן מסוגל ליצור 5 קשרים, וכל הקבוצה מבוססת על עקרון זה. באופן כללי זאת קבוצה המעכבת בצורה בלתי הפיכה, כלומר נמצאים בקבוצה זו רעלנים ולא תרופות – רעלי לוחמה וחומרי הדברה. כמו ששמים לב השימוש פה הוא שימוש שונה. סינפסות כולינרגיות נמצאות באזורי הרצפטורים, ולכן מתקבלים כל האפקטים: גרם על רצפטור ניקוטיני וגם על מוסקריני, וגם אפקטים מרכזיים (כלומר גם חדירות אל המוח והשפעה שם). רצפטור מוסקריני--->כיווץ אישון, הפרשות רבות (האדם הרטוב), כיווץ הסינפונות וקשיי נשימה. רצפטור ניקוטיני--->נמצא בנגליה של שתי המערכות (סמפטית ופארא-סימפטית) ובצומת עצב-שריר--->צומת שריר: נמצא באזור שריר שלדי (סקלטלי), כל מולקולה שתגיע תוביל להעברת סיגנל, כלומר רעידות (פאסיקולציה). בנוסף מתרחשת חסימה של הרצפטור הניקוטיני ושיתוק של השריר (עודף האצטיל כולין גורם לשיתוק). חדירה אל מערכת העצבים המרכזית – השפעה על מרכז הנשימה (שיתוק) ועל תהליך הנשימה – עוד מסלול המשפיע על מסלול הנשימה (כמו שני הרצפטורים). ה-Ecothiophate הוא החומר היחיד מהמשפחה שיש לו שימוש קליני (גלוקומה), כל השאר משמשים להדברה וכנשק כימי (מופיע במצגת).

כשיש הרעלה של אורגנופוספטים – יש הפעלה של כל האמור לעיל. כל הסימפטומים מתרחשים ביחד, ולכן פתרון הבעיה צריך להגיע מתקיפה של כל אחד מהמסלולים. אנטגוניסט מוסקריני משמש לחסימת הרצפטור המוסקריני (אטרופין המוכר לנו היטב – חוסם את האפקטים המוסקריניים). טיפול ברצפטור הניקוטיני (הנמצא הצומת עצב-שריר) בעייתי כי אין לנו אנטגוניסט טוב מספיק. בשל הפיזור הרחב של הרצפטור קשה להשיג ספציפיות. שתי נגזרות מסוימות של משפחת ה-Oximes הן: Pralidoxime ו-Toxigonim. הן בעלות חנקן טעון ולכן יכולות להקשר לאתר האניוני של האנזים, הקרוב לאתר האסטרי, שקשור לרעלן – ובאמצעות התקפה נוקליאופילית של התרופה על האורגנופוספאט נוצר קשר חדש, הבא על חשבון הקשר שהיה לרעלן עם האנזים (קשר של הפוספט המרכזי), ומוביל לשחרור הרעלן. לתהליך זה קוראים

רה-גנרציה של האנזים. כמו ששמנו לב, הפעילות של התרופה לא קשורה אל האנזים, אלא לאנזים, מה הספציפיות לרצפטור ניקוטיני? התשובה היא שיש השפעה גם על הרצפטור המוסקרני, אך הספציפיות קשורה למטען של המולקולה, הגורמת לה להיות מוכוונת אל אתרי עצב-שריר. פרק הזמן לטיפול במשפחת ה-Oximes הוא של מספר דקות עד 24 שעות. תהליך ה-aging – אחת קבוצות הפוספט עוזבת את הרעלן, בכל רעלן עוזבת קבוצה אחרת, ומתקבל קשר אנזים-רעלן חזק יותר, יכול להיווצר קשר כפול, וגם התקפה נוקליאופילית לא תוכל לעזור פה. הרעלים שמגיעים אל מערכת העצבים המרכזית – מטופלים על ידי משפחת ה-Benzodiazepines חומרים המסוגלים להכניס אל המערכת המרכזית ולהקטין את העירור – פעילות על רצפטור GABA המכיל תעלת כלוריד ורצפטור MADA בעל תעלת סידן, פעילויות של רה/דה-פולריזציה של התא ובהתאמה עיכוב או הפעלה של התא. תרופות ממשפחה זו משרים רגיעה על התאים באמצעות הכנסת יוני כלוריד אל תוך התאים.

7.12.2006

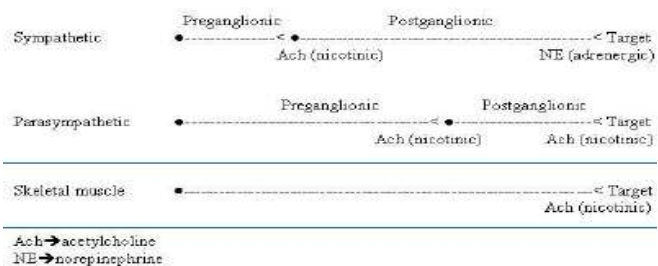
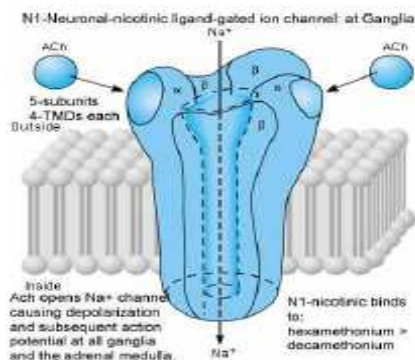
הרצאה '6

היום נדבר על NMJ – צומת עצב-שריר.

לא חלק מהמערכת הפרה-סימפטית. עצב אחד המגיע מהמערכת המרכזית אל השריר עצמו, ומכאן השריר לוקח פיקוד על המצב. השריר הוא שריר רצוני. הדמיון הוא הניורוטנסמיטור (אצטיל כולין) הרצפטור (ניקוטיני) והסינפסה הכולינרגית. עד עכשיו תארנו 3 מנגנוני תרופות: אגוניסטיים, אנטגוניסטיים ומעכבי אנזים אצטיל כולין אסטראז. היום נדבר על תרופות הפועלות ברמת התא: חסימת תעלות או נשאים ועוד.

צומת עצב-שריר סוג ספציפי של סינפסה. אופן הפעולה: להשגת כיוון השריר יש צורך בעלייה בריכוז התוך תאי של סידן. קיימות שתי אפשרויות: שחרור ממאגרים בתוך התא, או תעלות סידן תלויות מתח המכניסות סידן אל תוך התא (מנגנון דומיננטי יותר). הקשור של האצטיל כולין הוא לרצפטור ניקוטיני ולא מוסקרני כמו שהכרנו. הרצפטור מצומד לתעלת הנתרן (מבנה חלבוני הממבראנה), המוביל לפתיחה ולהכנסת נתרן אל התא של השריר, מתקבלת עליית מתח המובילה לעליית ריכוז הסיידן בתא (כתוצאה מפתחת תעלות סידן, ושחרור מאגרים תוך-תאיים) העלייה בריכוז הסיידן מפעילה שרשרת תגובות המסתיימת בכיוון השריר. הרצפטור הניקוטיני נמצא גם באתרים אחרים מצומת עצב-שריר, כמו הגנגליה (מפגש עצב-עצב) הסימפטית, המוח. העובדה שהתפוצה רחבה, לא מעידה על כך שיש סוג אחד. אפיניות לניקוטין מגדירה רצפטור כזה, אך יש מספר תת-סוגים שלו.

Nicotinic receptor



תרופות המתערבות ברמת הסינתזה של אצטיל כולין :
התערבות בעיכוב האנזים, או מחזור הכולין – והשפעה על הסינתזה מחדש. קבלת
ניורטרסמיטור שגוי, כתוצאה מהכנסת אנאלוג לכולין או אנאלוג לאצטיל כולין. בשני המקרים
מדובר על החלשת הסיגנל.

כאשר אנו מדברים ברמה של אקזוציטוזה (הפרשה של האצטיל כולין למרווח הסנפתי), אנו
צריכים להסתכל על רמות הסידן (מעבר הפוטנציאל החשמלי). הורדת רמת הסידן תתרחש
במספר מנגנונים: קשירתו לחומרים (תרופות) סופחי סידן (לדוגמא EDTA), אנאלוגים
לתעלות סידן כמו (מגנזיום, קדמיום, קובלט ותרופות).

בוטליניום – רעלן המופק מהחיידק *clostridium botulinium* – קושר סידן, ומוריד את ריכוזו
ובנוסף מסוגל לחסום את תעלות הסידן---שיתוק של רקמות עד למוות.

רעלן נוסף הוא הארס של האלמנה השחורה, קושר סידן וחוסם תעלות סידן.
קבוצה נוספת, הפועלת באופן שונה לחלוטין, המשתקת את פעילות השריר היא אמינופירידינים.
הפעילות היא על ידי מנגנון הגברה. הפעילות היא ברמת העצב, כמו הקבוצות הקודמות, חסימה
של תעלות אשלגן ולא מאפשר לתא לעבור רה-פולריזציה. העצב נשאר "מחושמל" כי אין הפסקה
של הדה-פולריזציה, באמצעות חסימת ההוצאה של אשלגן החוצה. קבוצת המשפחות שמבוססת
על חומרים אילו מעוררת פעילות שרירים, בניגוד לקבוצות הקודמות. שימוש: העפלת שרירים,
מחלת אלצהיימר.

אגוניסטים ניקוטיניים – יש לנו בעיה של חוסר ספציפיות, הגורם לעירור של הרבה מאד תופעות
לוואי. ניקוטין הוא אגוניסט ברמות נמוכות, ברמות גבוהות הוא אנטגוניסט.
אנטגוניסטים - חסימת הרצפטור הניקוטיני – יש לנו סלקטיביות גבוהה יותר. יש שתי קבוצות
אפשריות:

1. תחרותיים – נקשרות לאתר הקשור שהחומר האנדוגני נקשר אליו (אצטיל כולין במקרה
זה). בראש הרשימה: Tubocurarine (curare) – אלקלואיד אשר גורם לשיתוק של
צומת עצב-שריר. נגזרות שלו משמשות כתוספות לתרופות להרפיית שרירים בניתוחים.
2. חוסמים דה-פולריזטוביים – מתפקדים כמו ניקוטין, בשלב הראשון מגבירים עירור
ולאחר מכן חוסמים. הם מתחרים עם האצטיל כולין עצמו, החסימה היא הפיכה. מכניזם
בשני שלבים: הפעלת השריר ולאחר מכן חסימת דה-פולריזציה על ידי חיבור אל
הרצפטור. משך הפעולה שלהם קצר, מפני שהם מפורקים על ידי אסטראזות, ולכן
השימוש העיקרי שלהם הוא לניתוחים קצרים.

אלקלואידים

קבוצה גדולה של חומרים טבעיים. נמצאים בבעלי חיים, צמחים ופטריות. קבוצה חנקנית כבסיס,
ולרוב משמש כטוקסין על מנת לאפשר שרידות גבוהה יותר לאורגניזם. בכימיה אלקלואיד מוגדר
כבסיס אורגני. מולקולות לא טעונות---אינם מסיסים במים, אלא בממס אורגני (אלכוהול).

קיימים שני סוגים אקראיים (לפי משפחות כימיות) :

1. משפחה כימית :

- פירידינים (פילוקרפין = אסטר של כולין, ניקוטין).
- טרופינים (אטרופין, קוקאין).
- כינולינים (כינין = טיפול במלריה וכחומר טעם לתעשיית המזון, קוינידין = טיפול בהפרעות קצב).
- איזוקינולינים – צמח הפרג. (מורפין = מדכא כאבים, קודאין = מדכא כאב ושיעול, פאפאברין).
- פנתילאמין (רטאלין=שימוש ל-HDAD, אפדרין, מטה-אמפטמין = חומרים ממריצים).
- אינדולים (LSD, טריפטמין = טיפול נוירולוגי).

2. מקור האלקלואיד (האורגניזם)

- Vinka alkaloids – מקורם מצמחי הוינקה. (וינבלסטין, וינקריסטין) מוות מבוקר של תאים. מעורבים בטיפול בלימפולות.

14.12.2006

הרצאה 7

מערכת העצבים הסמפטטית. מערכת אדרנרגית.

החצי השני המשלים של המערכת הפרה-סימפטטית. הן עובדות בשיתוף פעולה תוך שמירה על איזון. כל אחת דומיננטית במצב אחר. קיימים הבדלים מהותיים בין שתיהן :
אזור המוצא – עמוד השדרה, בין המוח לעמוד השדרה התחתון (אזור המוצא של הפרה-סימפטטית). סוג הניורטרנסמיטור לא קובע את ההשתייכות למערכת זו או השנייה, אלא המוצא של העצב. מבחינה מבנית יש דמיון – עצב פרה-גנגליוני ועצב פוסט-גנגליוני. ברוב המקרים המבנה הפוך למערכת השנייה : עצב פרה-גנגליוני קצר, ועצב פוסט-גנגליוני ארוך, הגנגליה קרובה לעמוד השדרה.

בשתי התת מערכות קיימים אותם רצפטורים ואותו אצטיל כולין. זאת הסיבה לבעייתיות בספציפיות של תרופות, הפעלה של שתי המערכות.

יוצאי דופן של המערכת : המדולה של האדרנל – מורכבת משני חלקים : מדולה – אזור מרכזי אשר מייצר הורמונים מסוימים, הבולט בהם הוא האדרנלין, והמעטפת : קורטקס – מפריש הורמונים אחרים. העצבוב הוא על ידי המערכת הסימפטטית (לפי אזור המוצא), אך הוא לא אופייני למערכת זו. האצטיל כולין, מגיע אל איבר המטרה. הניורטרנסמיטור (משוחרר בקצבות של הפוסט-גנגליון) האופייני למערכת הוא NA או NE (נוראדרנלין או נוראפינפרין), אל המדולה מגיע ניורטרנסמיטור שונה ה-אצטיל כולין, אשר מגרה את המדולה לייצור אדרנלין, שהוא ניורטרנסמיטור של המערכת הסימפטטית. גם השוני הזה מוסבר על ידי שינויים אבולוציוניים, ככל הנראה בלוטת האדרנל הייתה שייכת למערכת העצבים בעבר.

שוני נוסף, בגנגליה אצטיל כולין עובד על רצפטור ניקוטיני, כמו בפרה-סימפטטית, באיברי המטרה, זה שונה, משתחרר NA והרצפטורים הם אלפא וביתא.

פעילות פיזיולוגית במצבי מתח/סטריס.

האנזימים המפרקים :

COMT – catechol-o-methyl transferase , MAO – monoamino oxidase שניהם נמצאים גם בתאי עצב וגם ברקמות, כאשר היחסים משתנים. בתאים עצביים נמצא יותר MAO וברקמות נמצא יותר COMT, לעיתים יהיו אתרים עם אנזים אחד בלבד.

להכניס ציור מהמצגת

תרופות הקשורות לסינתזה:

תרופות המעכבות אנזימים (3 המעורבים בשרשרת הסינתזה). עיקרון הפעולה: נגזרת של הסובסטרט (אנאלוג), אשר מובילה לתוצר לא פעיל ו/או להשפיע על קצב פעילות האנזים. התוצר המתקבל כלא פעיל, הוא בעצם כן פעיל (במקרה של עיכוב של השלב הראשון – טירוזין, או של השלב השני) ולוקח חלק במשוב שלילי על ידי קישור חזק לאוטורצפטור פרה-סינפטי. שימוש בתרופות במנגנון זה יהיה בעייתי בגלל חוסר הספציפיות. שימוש יהיה במקרה של מחלות יתר לחץ דם – עיכוב של נוראפינפרין ופחות התכווצות של כלי הדם. לשלב השלישי – יש חומר המעכב את האנזים DOPA קרבוקסילאז, ובכך משפיע על הסינגל.

תרופות הקשורות לרמת האגירה של החומר:

אגירת הדופמין לתוך הוויקולות מבוצעת על ידי משאבות ספציפיות. התרופות, כמו רזרפין, נאגרת במקום הדופמין, ובכך יש שחרור של החומר הלא נכון, והקטנה של הסינגל.

תרופות הקשורות לשחרור:

תרופות הנכנסות לתוך הוועיות בשלב האקוזיטוז, וגורמות לדחיקה של הנוראפינפרין החוצה – יש שחרור מהיר ביחד החוצה (boost), והכול עובר למרווח הסנפטי.

תרופות הקשורות מנגנוני uptake:

שגיא נורא נורא טיפש!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!

תרופות הקשורות למטבוליזם של CA (קטכול אמין):

תוצר שנופץ יותר במערכת העצבים המרכזית הוא NHPG, בדיקה של רמתו אומרת לנו על הפעילות במוח, כאשר רוצים לבדוק פעילות סימפתטית מוגברת בפריפריה נבדוק רמה של VMA. תוצרי הפירוק האלו מתקבלים על ידי מטבוליזם של NE על ידי האנזימים MAO ו-COMT. (שקף מטבוליזם באתר).

(איתי): פירוק קטכול אמינים (NE בתוכם) נעשה על ידי אנזימים לא ספציפיים שמפרקים את

כל סוגי הקטכול אמינים. יש שני סוגי אנזימים כאלו:

MAO- מצוי במיטוכונדריה בתאים עצביים

CONT- אנזים שממשיך בפירוק אחרי MAO ולפעמים לפניו תלוי במיקום. ברב המקרים מקבלים תוצר פירוק שנוצר אחרי ששני האנזימים פעלו. יש שני תוצרי פירוק כאלו, אחד נפוץ בפריפריה ואחד נפוץ במח.

MHPG- נפוץ במח- מערכת עצבים מרכזית

VMA- נפוץ בפריפריה, חומצה ונילית.

בלוטת אדרנל (בפריפריה) מייצרת קטכולאמינים. ניתן לבדוק רמת חומרים אלו בשתן, ואם יש רמה גבוהה של אחד החומרים ניתן לדעת את מיקום הבעיה, למשל גידול בבלוטת האדרנל. התרופות כיום בד"כ מעכבות את האנזימים, אם רוצים את האפקט ההפוך אז מוסיפים את האנזים עצמו כתרופה.)

תרופות מעכבות MAO – נפוצות יותר, מפני שהוא נפוץ יותר בתאי עצב. קיימים שני סוגים מאנזים זה: A.type A, type B. הוא אנזים פחות ספציפי, כלומר מסוגל לפרק את כל ה-CA במידה רבה. B יותר ספציפי, יש לו אפיניות גבוהה יותר לא דופמין מאשר CA אחרים, גם הספציפיות שלו לא גבוהה מידי, אך יותר דומיננטי לגבי דופמין. טיפול בדיכאון יבוצע על ידי תרופות אילו, מפני שכך פירוק ה-CA יוקטן ותיאגר כמות גדולה יותר. (טיפול חלופי לתרופות טרי-ציקליות). תרופות דרך B טובות לפרקינסון, בו יש מצב עם ריכוז דופמין נמוך. דוגמאות:

• Parnat, Nargil – מעכבות A ו-B.

• Selegelin – עיכוב B בלבד. התרופה החדישה יותר היא Rasagelin – מחקרים

מראים כי יש לה יכולת למנוע חמצון, ובכך מונעת הרס נוירונים (פרקינסון...).

תרופות הפועלות על רצפטורים:

רצפטורים אדרנרגים – אלפא וביתא. רצפטורים המצומדים לחלבוני G ---> שליחים שניוניים. למשפחת אלפא יש α_1, α_2 – את אחד נמצא לרוב על כלי דם, יוביל לכיווץ כלי הדם והעלאת הלחץ דם. סוג 2 נמצא בעיקר במוח, פרה-סינפטי, יוצר משוב שלילי.

משפחת β יש 3 תת-סוגים: 1,2,3. β_1 נמצא בעיקר על הלב – פוסט סינפטי. האצה של הדופק וכיווץ חזק יותר. B_2 יכול להיות פרה-סינפטי (במוח) זניח, ורוב הכמות תהיה פוסט-סינפטי בשריר חלק בסינפנות וברחם, מוביל לשחרור של השריר.

יתר לחץ דם מחולק לרוב לשני סוגים:

יתר ל.ד. ראשוני – מופיע בפתאומיות וקשה להסביר אותו.

יתר ל.ד. שניוני – מופיע כתוצאה ממאורע, יודעים להסביר מה המקור ליתר ל.ד.

בכל מקרה הטיפול הוא אותו טיפול. קיימות מספר משפחות של תרופות לטיפול:

1. α_1 אנטגוניסט – חסימת השדר לכיווץ כלי הדם. לדוגמא: פראזוזין.

2. α_2 אגוניסט – הקטנת סיגנל סימפטי, על ידי הפעלתו ושימוש בעובדה שהוא אוטורצפטור (משוב עצמי). לדוגמא: קלונידין.

3. חוסמי רצפטורי β – חסימת הרצפטורים הגורמים להאטת פעילות הלב וכיווץ הסינפנות. אנו רוצים תרופות שייחסמו את β_1 (נמצא בשריר הלב – האטת קצב הדופק ועוצמת הדחיסה), ולא את β_2 (נמצא בסינפנות – גורם להרחבתן וחסימתן תוביל לכיווץ). קיימות תרופות המסוגלות לחסום את שניהם או רק את 1. אנשים עם בעיות נשימה לא יקבלו תרופות החוסמות את שניהם, וחייבים לקבל תרופה ספציפית. חוסם לא ספציפי – Propranolol, חוסם סלקטיבי – Atenolol.

4. חוסמי תעלות סידן – ניתן לדבר על שריר הלב, ועל שרירים בדפנות כלי דם. הרפיה או מניעת כיווץ של שרירי כלי הדם יטפלו ביתר לחץ דם. כיווץ מתרחש כאשר יש עלייה בריכוז יוני הסידן בתא, חסימה של תעלות תמנע את העלייה של ריכוז היונים ולכן תמנע או תחליש את עוצמת כיווץ השרירים. לגוף יש מנגנוני פיצוי על הורדת לחץ הדם, על ידי הגברת הדופק, ואז מרגישים דפיקות לב חזק. יש תרופות אחרות אשר עובדות על שריר הלב עצמו, ואז לא נראה את המנגנון נכנס לפעילות.
5. מעכבי ACE – הכליות מפרישות חומר בשם רנין, אשר במספר פעילויות מטבוליות לחומר שנקרא אנגיוטנסין 1, ולאחריו 2. חומר זה גורם לעליית לחץ דם במספר מנגנונים: באופן ישיר גורם לכיווץ כלי דם, גורם להפרשת הורמונים מבלוטת האדרנל – אחד מהם הוא אולדסטרוון, שגורם לעליית לחץ דם. אנזים ACE אחראי על המעבר אנגיוטנסין 1 ל-2, לכן חסימתו תוריד את רמות התוצר הסופי, ומקטינים את לחץ הדם.
6. קבוצת המשתנים (Diuretics)- התרופות שהסברנו עד עכשיו גורמות בצורה זו או אחרת להקטנת הקוטר של כלי הדם, תרופות אלו פועלות על הכליות, חומרים מהדם עוברים אל הכליות ומופרשות בשתן, קבוצת המשתנים פועלות על הנשאים, מגבירים את הוצאת הנתרן מהגוף ולכן כדי לשמר את הלחץ האוסמוטי יוצאים מים יחד איתו ויורד לחץ הדם בעקבות הוצאת המים. (התרופות יעילות גם כנגד בצקות).

- ברוב במקרים לא ניתן לטפל בלחץ דם גבוה על ידי תרופה אחת, על ידי שילוב מספר תרופות במקביל, ניתן להשתמש בריכוזים נמוכים יותר של כל אחת מהן וכך מורידים את תופעות הלוואי ומגבירים את יעילות הטיפול.

11.1.2007

הרצאה 8

עודד נרדם, מזיל ריר צהבהב על לחיו, פותח את עיניו לראות מה קורה ושוב נרדם, הוא רק רוצה לישון, שיעזבו אותו, אבל אז בא איזה רשד ואומר לו "עודד...עודד... אתה רוצה קבב?" שגיאה המלך משתלט על הכתיבה....

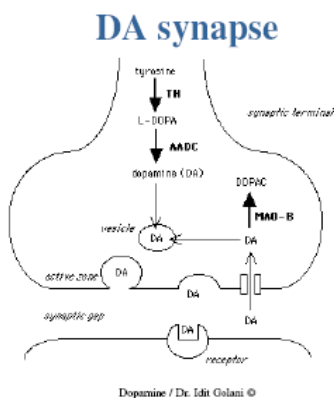
מערכת העצבים המרכזית

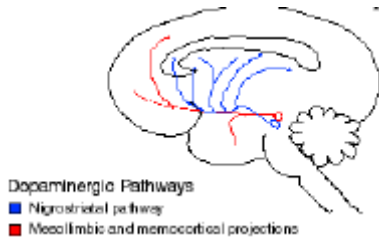
דופמין- נחשב לכטוכולאמין, מסונתז מטירוזין, אחרי שדופמין עובר אקוזיטוזה מהסינפסה למרווח הסינפטי, הוא נקלט על ידי רצפטורים על איבר המטרה ועובר UPTAKE1 אל העצב לשימוש חוזר. האנזימים COMP ו-MAO-B מפרקים את הדופמין (גם MAO-A אבל הוא פחות ספציפי לדופמין).

ישנם 3 מסלולים דופמינרגיים:

1. [-nigrostriatal pathway](#) אחראי על תנועות רצוניות

ולא רצוניות. במחלת הפרקינסון יש פגיעה במסלול זה





2. **mesolimbic** - אחראי על רגשות ותחושות, סכיזופרניה היא מחלה אופיינית כאשר יש פגיעה במסלול זה.

3. מסלול אנדוקריני (tuberoinfundibular tract) - אחראי על הפרשת פרולקטין

רצפטורי דופאמין


RECEPTOR FAMILY	RECEPTORS	LOCALIZATION	SIGNAL TRANSDUCTION
D1	D1 and D5	Brain; effector tissues, especially smooth muscle of the renal vascular bed.	stimulates adenylyl cyclase and increases cAMP
D2	D2	brain; effector tissues, especially smooth muscle; presynaptic nerve terminals	inhibit adenylyl cyclase, open potassium channels, and decrease calcium influx.
	D3	Brain (striatum and limbic system) where they act to inhibit DA synthesis and release.	Inhibition of adenylyl cyclase.
	D4	Brain and cardiovascular system.	inhibition of adenylyl cyclase

כל חמשת הרצפטורים מקושרים ל-G-proteins.

D1 ו-D5 מעוררים אדינליז ציקלאז ומגבירים יצור cAMP. D2, D3, D5 עושים ההפך.

מחלת הפרקינסון

מחלה כרונית ופרוגרסיבית (מחמירה עם הזמן), יש הרס ניורונלי, הרס תאי עצב, ולכן יש ירידה משמעותית בדופמין, לא יודעים מה בדיוק הגורם לה, אך ניתן לזהות כיוונים בעלי קשר למחלה. במסלול nigrostriatal יש גם אצטיל כולין וניורוטנסמיטורים שונים, כאשר יש ירידה בדופמין הש.מ מתערער ולכן כאילו רמת האצטיל כולין מוגברת. בד"כ מבחינים במחלה רק כאשר 80% מהניורונים הדופמינרגיים במוח נהרסו. הסימנים הבולטים למחלה הוא רעד בפנים, בידיים, שרירים נוקשים, האטה בתנועה. המחלה יכולה להיגרם כתוצאה:

1. מתורשה גנטית, מוטציה על parkin gene (קשור ליוביקוטיין ומערכת סימון להרס חלבון ומשארים כי יוביקוטיין משמש גם סימון חלבונים, וקשור לבקרה עליהם) הנמצא על כרומוזום 6. (גילו גם גנים קשורים על כרומוזומים 2 ו-4).
2. על ידי טוקסינים, MPTP (טוקסין אקסוגני) הדומה להרואין, עובר שינוי בגוף וגורם בסופו של דבר לדגרדציה של ניורונים. (ישנם גם טוקסינים אנדוגנים הגורמים למחלה).
3. מפגיעת ראש קשה ()
4. מדלקות וירליות
5. שימוש בסמים ותרופות הגורמים לסימנים דמויי פרקינסון.



עודד עולה לנגן שוב פעם!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!

טיפולים :

הטיפול הוא בסימפטומים ולא מסוגל לטפל בבעיה עצמה. האם ניתן להעלות את רמות הדופמין רק במסלול הניגרוסטרואטלי? לא, מתקבלות תופעות לוואי נוספות כתוצאה מהשפעה על מסלולים נוספים במוח ובפריפריה. דופמין נוצר במוח, ואינו חודר את מחסום דם-מוח (BBB). מתן של L-Dopa, פרקורסור של דופמין, לא מספיק טוב מפני שרק אחוז קטן ייכנס למוח ויהפוך לדופמין, הרוב יתרחש בפריפריה. נרצה לעכב את הפעילות האנזמתית לקבלת דופמין בפריפריה, וכך יתקבל יותר דופמין במוח. מתן של מעכב לדופה-קרבוקסילאז, שלא חודר למוח, תפתור את הבעיה. שילוב של L-Dopa ביחד עם המעכב ישפר בצורה משמעותית את רמות הדופמין במוח. זה מנגנון שפותח לפני עשרות שנים ועד היום הוא היעיל ביותר לטיפול בפרקינסון (עם שינויי ריכוזים שונים). כזכור המחלה פרוגרסיבית, וכמות הניורונים הפנויים והאפקטיביים קטנה, ולכן בשלבים מאוחרים של המחלה צריך להגביר את המינונים. תרופות :

1. אמנטדין – תרופה המגבירה את שחרור הדופמין מבוטות באקזוציטוזה.
 2. אנאלוגים לדופמין שמסוגלים לחדור את ה-BBB ויחקו את הדופמין. (ברומו-קרפטין).
 3. סלגילין – עיכוב אנזימים מפרקי דופמין (MAOB לדוגמא).
- כאשר יש פחות דופמין, ניורטרנסמיטר אחר הופך להיות דומיננטי יותר (כמו אצטיל-כולין), ולכן צריך גם להקטין את הסינגל הכולינרגי, להקטנת ריכוז הניורטרנסמיטר האחרים, לדוגמא: בנזו-טרופין – מקטין השפעת אצטיל-כולין.

בעבר היה נהוג לבצע התערבות כירורגית כטיפול בפרקינסון. ביצוע Thalamotomy – נתק בין הגרעין השחור לתלמוס, וכך השדר הלא תקין, אשר גורם לרעד ונוקשות השרירים, לא יצליח לעבור (מצב בו גם רמות הדופמין נמוכות וגם הסינגל הכולינרגי חזק יותר). היום מכניסים אלקטרודה לאזור התלמוס, וסוללה המוכנסת מתחת לעצם הברית, הגלים שמשודרים מהאלקטרודה משבשים את הסינגל הלא תקין הקיים, וכך מתקבלת ירידה של הסימפטומים.

סכיזופרניה

מחלה שמשולב בה פן גנטי, בנוסף לסביבתי. מחלה כרונית, ניורודגנרטיבית (הרס ניורונים במוח) הפגיעה הביוכימית היא במסלול המזוליני ועלייה ברמות הדופמין. נקודת המפתח לפתרון המחלה היא יחסי הריכוזים של ניורטרנסמיטורים במוח.

המחלה מתבטאת בתחום החשיבה, התנהגות ורגש (הזיות, מחשבות שווא, התנהגות אלימה, אדישות, סגירות חברתית).

הטיפול התרופתי : הורדת ריכוז הדופמין. התמודדות עם הסימפטום, ולא עם הגורם. הדור הישן הן אנטגוניסטים לדופמין (בעיקר לרצפטורים D1 D2 ו-D4). הדור החדש יותר משפיעות על רצפטורים נוספים (ניקוטיני לדוגמא). תופעות הלוואי שיתקבלו במצב כזה יהיו דמויות פרקינסון, בשל חסימת הרצפטורים. חולי פרקינסון מפתחים תופעות של פרנויה, ולהיפך אנשים שמקבלים טיפול לסכיזופרניה מראים בעיות בתנועה ועוד.

רצפטור D2 יכול להיות פוסט או פרה-סינפתי, ולוקח חלק בקליטת הניורטרנסמיטר בשני המסלולים.

תרופות :

1. סוג ישן – בעיקר D2 אנטגוניסטיות. השפעה מיידית על תופעות ההתנהגות (פחות אלימות), הבעיה נותרה בתחום החברתי-רגשי, לא היה שיפור בתחום זה.
2. סוג חדש – Typical Neuroleptics – מתערבות מעבר לרצפטור D2, יש השפעה על D1,4, רצפטורים לסרטוניו. יש רמות שונות של פוטנטיות לכל תרופה, שכמובן משפיע על רמת המינון של התרופה. התרופות הן תרופות טרי-ציקליות, נוגדות דיכאון (לדוגמא chloropromazine) יש כ-8 קבוצות כימיות לתרופות אלו, נדבר רק על חלקן: Halperidol, Fluphenazine – משפיעות על כלל הסימפטומים (חיוביים ושליליים). חסימה של סרטונין מלחזור, והשארתו במרווח הסנפתי, על מנת לאזן את המערכת מחדש. בנוסף חסימה של רצפטורים כולינרגיים – טיפול בתופעות לוואי דמויות פרקינסון.
3. דיייייייייייייייי פשוט די, אי אפשר לקלוט יותר, אני צריך תרופה לקליטה.

25.1.2007

הרצאה 9

אנלגזיה – שיכוך כאב

אנסטסיה – הרדמה. קיימים מרדמים מקומיים וכלליים.

קבוצה 1 - נרקוטיקה – Opiates – מקורם מצמח הפרג. האב טיפוס הוא המורפין, כולם אלקלואידים. מבחינה קלינית – השימוש הוא לשיכוך כאבים חזקים. קודאין, תרופה נוספת המופקת מפרג משמשת לטיפול בשיעול. יש חומרים אלקלואידים, שתופעות הלוואי שלהן משמשות כתרופה לתופעה/מחלה אחרת – לדוגמא טיפול בשלשולים קשים (דיזנטריה). אלקלואידים ברובם אינם מסיסים במים, אלא בממסים כוהליים, ובשיטות הפרדה שונות ממצים את החומר הפעיל. משפחת הפננטרנים – phenanthrenes הקבוצה עליה נדבר היום :

הרבה מאד תרופות נכנסות לסל הנרקוטיקה – טבעיות וסינתטיות (oxycontin, vicodin קודאין). ניתן לקבל גם תרופות חצי סינתטיות. מורפין – שימוש עקרי כמשכך כאב חזק והשרייה של הרדמה. קיימות הרבה תופעות לוואי – כיווץ אישון, אופוריה, דיכוי נשימה (סיבה להימנעות בשימוש תוך כדי לידה).

נדבר על שני מנגנונים :

1. מנגנון ההתמכרות.

2. מנגנון שיכוך הכאב על ידי המורפיום.

בשני המקרים הפעולה היא על מערכת העצבים, ההבדל הוא על איזה סוג עצבים. הסיגנל לכאב עובר מהפריפריה אל המוח דרך עצבים אפרנטיים (דקים מאוד וספציפיים) אל המוח אל מרכז הכאב שם יש עיבוד של הסיגנל והרגשת כאב. כשמדובר על התמכרות, מחקרים הראו כי אזור בתוך המוח (VTA- ventral tegamental area), והסיגנל שונה לחלוטין.

מנגנון ההתמכרות

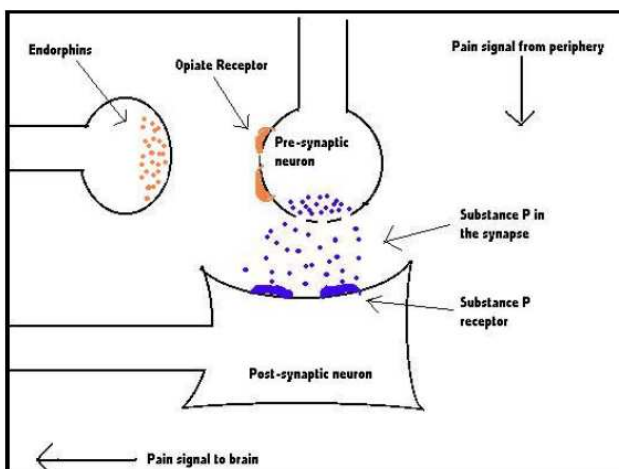
תהליך הנעשה על פני ה-VTA. אזור די מצומצם במוח, יש בו מספר נויורטרנסמיטורים פעילים (שיווי משקל בין מספר נויורו.) – 3 במספר: רצפטור אופייטי – רצפטור בעל אפיניות לחומרים אנדו-דורפינים, חומרים דמויי מורפין ובכך מתאפשר הקישור למורפיום עצמו, למרות שהוא לא מסונתז בגוף, אלא מגיע כמקור חיצוני, רצפטור דופמינרגי לדופמין ורצפטור ל-GABA. קיים שיווי משקל בין דופמין ל-GABA כלומר בין אקסטיציה ועיכוב (רלקסציה). דופמין מצומד לחלבוני G, GABA מצומד לתעלות כלוריד. מורפין נקשר לרצפטור אופייטי, הקיימים בכל המערכת העצבית (כולל VTA). כאשר הוא נקשר באזור זה הוא גורם לעיכוב בהפרשת ה-GABA, כלומר עיכוב של הרצפטור. מתקבל מצב שבו שיווי המשקל מתערער, פחות GABA ועלייה בכמות הדופמין, בעיקר באזור ה-VTA. עלייה בדופמין היא עדות לתהליך ההתמכרות.

מנגנון שיכוך הכאב

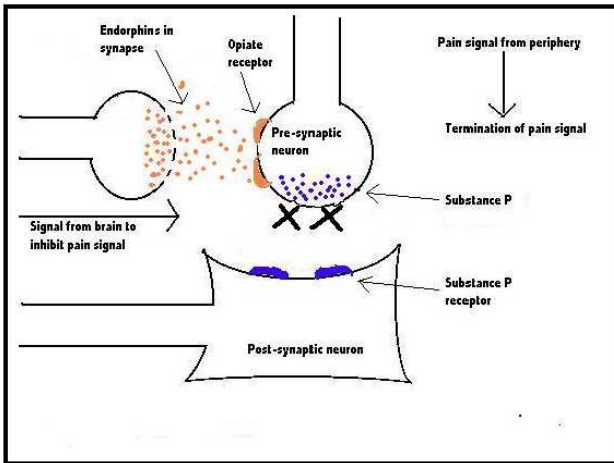
מנגנון שונה לחלוטין ממנגנון ההתמכרות. יש 4 סוגים שונים של רצפטורים אופייטיים. רצפטורים הקושרים את האנדו-דורפינים. δ , μ_1 , μ_2 ו- κ . במוח יש אזור האחראי על הכאב, גם המורפיום וגם האנדו-דורפינים יודעים להקשר לרצפטורים והם אגוניסטים – חסימה של תהליך הכאב לא על ידי אנטגוניסטים. μ_1 נמצא בעיקר במוח, רצפטור KAPPA נמצא בעיקר בעמוד השדרה, כלומר חומרים שיקשרו לרצפטורים אלו, על ידי הפעלתו ולא חסימתו, יובילו לשיכוך כאב. μ_2 נמצא במערכת העיכול ומערכת הנשימה, הפעלתו מקושרת לתופעות הלוואי שהזכרנו קודם (דיכוי נשימתי, עצירות). רצפטור δ הממוקם במוח, מקושר לתופעות לוואי כמו האופוריה – אקטיבציה של הרצפטור תוביל לאופוריה (פה ניתן להבין איך מורפין מוביל גם רלקסציה, וגם להתמכרות ואקטיבציה בשני המנגנונים השונים).

אנדו-דורפינים :

מולקולות בעלות פעילות דומה למורפין. קיימות 9-11 מולקולות כאלו. אנקפלין נקשרת לרצפטור μ (יותר לסוג 1 ופחות לסוג 2). β אנדו-דורפין הוא הורמון פפטידי, מיוצר על ידי בלוטת יתרת המוח.

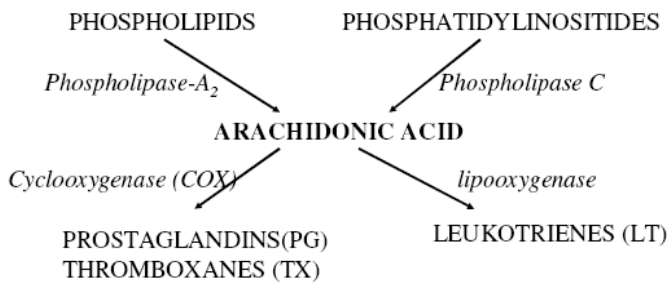


איך אגוניסט יכול לחסום סיגנל למעבר כאב :
התהליך זהה לחלוטין (חלק חשמלי בעצב, ותיווך כימי בסינפסה). קישור של אנדו-דורפין נקשר לרצפטור אופייטי μ_1 או KAPPA גורם לאקסוציטוזה של נויורטרסמיטור substance P, אשר אחראי להעברת סיגנל הכאב אל המוח, כאשר הסיגנל מגיע למוח יש הפרשה של אנדו-דורפינים אחרים במוח והשראה של מצב רלקסציה ואופוריה המובילים לשיכוך כאב.



ככל שרמות האנדו-דורפינים תעלה, או ככל שכמות החומר שניתן מבחוץ תעלה נקבל חסימה של שחרור substance P. כלומר ככל שנגביר את האקטיבציה של הרצפטור האפייטי נקטין את הפרשת substance P. מנגנון העברת הכאב מעורב בהרבה מאד חומרים אחרים, לא ניתן הסבר מלא למה עודף של אנדו-דורפינים מונע את הכאב. כמו שצינו יש חומרים נוספים היודעים להקשר לרצפטור האופייטי, והם אנטגוניסטים החוסמים אותו, ישמשו לתהליכי התמכרות.

קבוצה 2 - קבוצת תרופות נוספת לשיכוך כאב, הורדת חום או נוגדי דלקת. קבוצה כוללת אספירין, אקמול, אופטלגין, אדויל, נקסין ועוד. כמו שאמרנו בתהליך הכאב מעורבים מספר חומרים, כשחלקם נקראים prostaglandins, ומיוצרים בגוף: חומרים אלו מעורבים בהליך סגירת הגולגולת אצל תינוקות, שמירה על הזרע בבלוטת הערמונית, נמצאים במערכת העיכול כחלק מהומיאוסטזיס בגוף ומקטינים הפרשת HCl בקיבה, ברחם, במצבי דלקת ועוד. חומרים אלו מצד אחד מיוצרים ומצטברים בתהליכים לא תקינים (דלקת) ותקינים (באיברים השונים) כאחד. תהליך יצירת prostaglandins הוא ממקור של חומצה ארכידונית (20 פחמנים – חומצה אורגנית), שהיא מרכיב של פוספוליפידים בממבראות של תאים. שחרור של החומצה הארכידונית נעשה על ידי פעילות של אחד משני האנזימים: פוספוליפאזות A2 או C. החומצה מהווה חומר מוצא לפעילות אנזימתית נוספת וקבלת חומרים אחרים, כמו prostaglandins



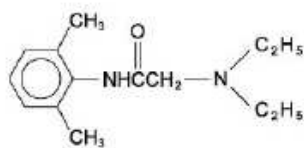
ואחרים. ה-prostaglandins מתקבל מפעילות של האנזים COX (cyclooxygenase), כאשר יש שני תת-סוגים שלו 1,2. התרופות שאנו נדבר עליהם מעכבות את פעילות האנזים COX.

תרופות במשפחה:

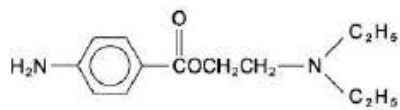
- נתחיל באספירין – פיתוח של חומצה סליצילית. חומר טבעי, אלקלואיד, חומצה הפוגעת ברירת הקיבה. לכן צריך למתן את הפעילות החומצית. מיתון החומציות מתקבל על ידי הכנסת מתיל במקום הקרבוקסיל. אספירין משכך כאב, מוריד חום ואנטי דלקתי. המינון הנדרש לקבל השפעה נגד חום וכאב הוא 500 מ"ג על מנת לקבל השפעה אנטי דלקתית צריך 2 גרם, במצב זה אספירין מונע צימות של טסיות דם ומצב זה נקרא דילול דם. העיכוב של ה-COX הוא בלתי הפיך. תופעות הלוואי: דימומים בקיבה כתוצאה מחומציות יתר, תסמונת ריי (בעיקר בילדים, פגיעה נוירולוגית ופגיעה בכבד – צפצופים באוזניים, בעיית שיווי משקל, תפקודי כבד לקויים).

- אקמול – עיכוב של COX, אבל בצורה שונה. עיקר הפעילות היא בתוך המוח, ופחות בפריפריה (לכן הוא לא אנטי דלקתי). בעל יכולת ללכוד רדיקלים חופשיים כגורם להורדת חום ושיכוך כאבים. העיכוב של האנזים הפיך. אקמול עלול להיות טוקסי, גורם לפגיעה כבדית וכלייתית. אחד מתוצרי הפרוק (פארא-בנזו-קוינון) של אקמול בכבד רעיל.
- דיפירון – אופטלגין – בעל 3 האפקטים, בניגוד לאקמול, כלומר גם אנטי דלקתי. העיכוב שלו הפיך, אך יש שתי בעיות עיקריות: עלול לגרום לדיכוי מח העצם ושוק אנפילקטי.
- NSAID – שם כללי לתרופות נוגדות דלקת, הכולל גם את התרופות שדברנו עליהן עד כה, שלא ממשפחת הסטרואידים. חומר פעיל איבו-פרופן. עיכוב לא סלקטיבי, כלומר שני תת-סוגים של COX. מסתבר שסוג 2 נכנס לפעולה במצב של דלקת, וסוג 1 בפעילות נגד חום וכאב – מפה נובעות גם רוב תופעות הלוואי. היום יש תרופות חדשות בעלות סלקטיביות יותר (אתופן, ויוקס) אך להן יש תופעות לוואי אחרות ולא כל כך נעימות...
- לשגיא יש קרחת במצב מתקדם מאד, הוא מנסה להכחיש את זה אבל זה לא יעזור לו!!!

קבוצה 3 – חומרי הרדמה מקומית. מתחלקת לשתי קבוצות: קבוצת אסטרים וקבוצת אמידים. קיים דמיון בין שתי הקבוצות – טבעת בנזנית ואמין שלישוני. המבנה הדומה חיוני לפעילות



Example of an amide: Lidocaine HCl



Example of an ester: Procaine HCl

הפרמצבטית שלהם. חומר ההרדמה אף פעם לא מוזרק ישירות אל אתר המטרה, אלא לידו כאשר יש הנחה שהוא יעבור דיפוזיה אליו. הטבעת מאפשרת את

תכונת הליפופיליות – מעבר ממבראנות. קבוצת החנקן הבסיסית מאפשרת שני מצבים: טעון ולא טעון (חנקן שלישוני או חנקן ריבעוני), שתי צורות אלו נמצאות בשיווי משקל המושפע על ידי pH הסביבה וקבוע הפרוק של החומר עצמו (pKa). (כאשר pH נמוך מ-pKa יהיה יותר מהצורה הטעונה)

מנגנון הפעולה: הומפה לומפה חוסם את הבובמבה הניקוטינית (סתם). דיפוזיה דרך הממבראנה וחסימת תעלת נטרון או כניסה דרך התעלה וחסימתה, רק הצורה הטעונה (+NA) יכולה לחסום את התעלה, כדי שהתרופה תכנס דרך התעלה היא צריכה להיות פתוחה (פתוחה באקסיטציה).

Benzocaine – אין לו קבוצה אמינית ולכן אין שתי צורות של טעונה או לא טעונה, יש לו יכולת אלחוש (הרדמה) נמוכה.

אם רוצים להאריך את משך הפעולה של החומרים ניתן כמובן לתת כמות גדולה יותר או להזריק אותו עם חומר מכווץ כלי דם לאזור המוזרק, כגון אדרנלין.

בלוטות אקדוקריניות-הפרשה אל מחוץ למחזור הדם, לדוגמא בלוטות זיעה. בלוטות אנדוקריניות-הפרשה אל מחזור הדם, לדוגמא בלוטות מוחיות כגון היפופיזיה, הורמונים סטרואידים בעלי 3 טבעות משושות ואחת מחומשת, דומה לכולסטרול שהוא חומר המוצא,

השלד בין ההורמונים הסטרואידים דומה אך ההתמרות שונות, הכולסטרול הופך להורמון במיטוכונדריה, ישנם גם הורמונים פפטידיים כגון אינסולין, כדי שההורמון יעביר את הסיגנל הוא צריך להקשר לרצפטורים שונים היכולים להיות על ממברנת התא(בדרי"כ הפפטידיים) ויכולים להכנס לתוך התא ושם להעביר את הסיגנל (בדרי"כ הליפופיליים ממוצא הכולסטרול-סטרואידאליים), לפעמים כניסה לגרעין ופעילות כפקטורי תעתוק.

ויסות פעילות ההורמונלית מתבצע בשלוש רמות :

1. הפרשת ההורמון על ידי בלוטת ההיפוטלמוס הגורמת להפרשת ההורמון אחר על ידי בלוטת ההיפופיזה, ההורמון השני מגיע לבלוטת מטרחה המשתנה ותלויה, ההורמון השלישי המופרש מבלוטת המטרחה גורם לדיכוי ההפרשה של ההורמון מההיפוטלמוס בדרי"כ על ידי משוב שלילי.

2. אנטגוניזם של הורמונים, לדוגמא אינסולין וגלוקגון.

3. הפרשת ההורמון עולה על ידי הסובסטרט שעליו ההורמון עובד שרמתו יורדת, לדוגמא אינסולין וגלוקוז.

• הורמונים נישאים בדם על ידי חלבוני דם, גלובולין בעיקר.

דוגמא לויסות על ידי בקרה שלילית היא על **ציר ההיפוטלמוס, היפופיזה, בלוטת יותרת הכליה**, ההיפוטלמוס מפריש את ההורמון CRF הגורם לבלוטת ההיפופיזה לייצר את ההורמון ACTH, ההורמון זה מגיע לבלוטת יותרת הכליה המפרישה קורטיקוסטירואידים שפועלים להורדת רמת הפרשת ההורמון מההיפוטלמוס וההורמון מההיפופיזה, ישנם גלוקו- קורטיקוסטירואידים ומינכלו- קורטיקוסטירואידים, הגלוקו מעורבים במשק הגלוקוז, הם יודעים להעלות את רמות הגלוקוז החופשי בדם על ידי השפעה של גלוקגון, הם יודעים להשתתף בפירוק חלבונים פחמימות ושומנים, הקורטיזול הוא ההורמון הטבעי והוא מקור לשאר ההורמונים מסוג גלוקו... בבלוטת יותרת הכליה, האלדוסטרון הוא ההורמון טבעי נוסף שהינו המקור לשאר ההורמונים מסוג מינכלו... תפקיד סוג זה של הורמונים הוא מאזן האלקטרוליטים בגוף. אלדוסטרון גורם לשמירת הנתרן בגוף והיא הפרשתו בשתן, נספחים נוזלים וכך עולה לחץ דם.

נטפל בסטרואידים ממקור בלוטת יותרת הכליה כאשר ישנה פעילות לא מאוזנת וצריך לספק את ההורמונים ממקור חיצוני, הסטרואידים הם נוגדי דלקת ובנוסף מדכאי המערכת החיסונית.

ישנם תופעות לוואי בשימוש בהורמונים אלו (של בלוטת האדרנל) כגון עליית לחץ דם ובצקות, הקטבוליזם של פחממות שומנים וחלבונים נפגעת, ישנה תופעה הנקראית buffalo hump, הצטברות שומן באזור העורף, תופעות לוואי נוספות הם ברמת המשוב השלילי, על ידי טיפול ממושך מדכאים את הפעילות האנדוגנית ותתכן פגיעה בבלוטת האדרנל, לאחר שמפסיקים את הטיפול יתכן כי נגלה שבלוטת האדרנל התנוונה.

ציר היפוטלמוס, היפופיזה, בלוטת התריס- ההורמון המופרש על ידי ההיפוטלמוס הוא TRH הגורם להפרשת ההורמון TSH על ידי ההיפופיזה, ההורמון TSH פועל על בלוטת התריס להפריש את ההורמונים T3 ו-T4 (גורמים שוב לבקרה שלילית), הורמונים אלו הם החומצה האמינית טירוזין עם אטומי יוד, אלא לא הורמונים סטרואידים, מופרשים למחזור הדם ופועלים על תאי שומן, תאי מערכת העיכול והכבד, לבלוטה שני מצבים, מצב היפו של ירידה בפעילות ומצב של היפר כאשר הבלוטה בפעילות יתר, בהיפו הבן אדם יהיה עייף רעב יהיה לו קר עקב חוסר הספקת לפריפרייה וירידה בלחץ דם, הטיפול במצב זה הוא לקיחת T4 שיכול לאבד אחד מהיוד ולהיות

T3 הפעיל יותר, בהיפר הבן אדם יהיה רזה, קושי בשינה, חם לו, עלייה בקצב הלב, במקרים אלו ניתן לבצע פעילות כירורגית, כמו כן ניתן להשתמש בתרופות הפועלות ברמת הסינטזה של T3 ו-T4

T4

