

Pharmacodynamics: Introduction, Receptors, Mechanism of Drug Action, Dose-Response relationships & SAR

Dr. Naeimi

Associate Professor of Pharmacology

انواع مکانیسم اثر داروها

۱- تئوری گیرنده

۲- ضد متابولیت ها

۳- وقفه دهنده های آنزیمی

۴- اثر بر روی غشاء های سلولی

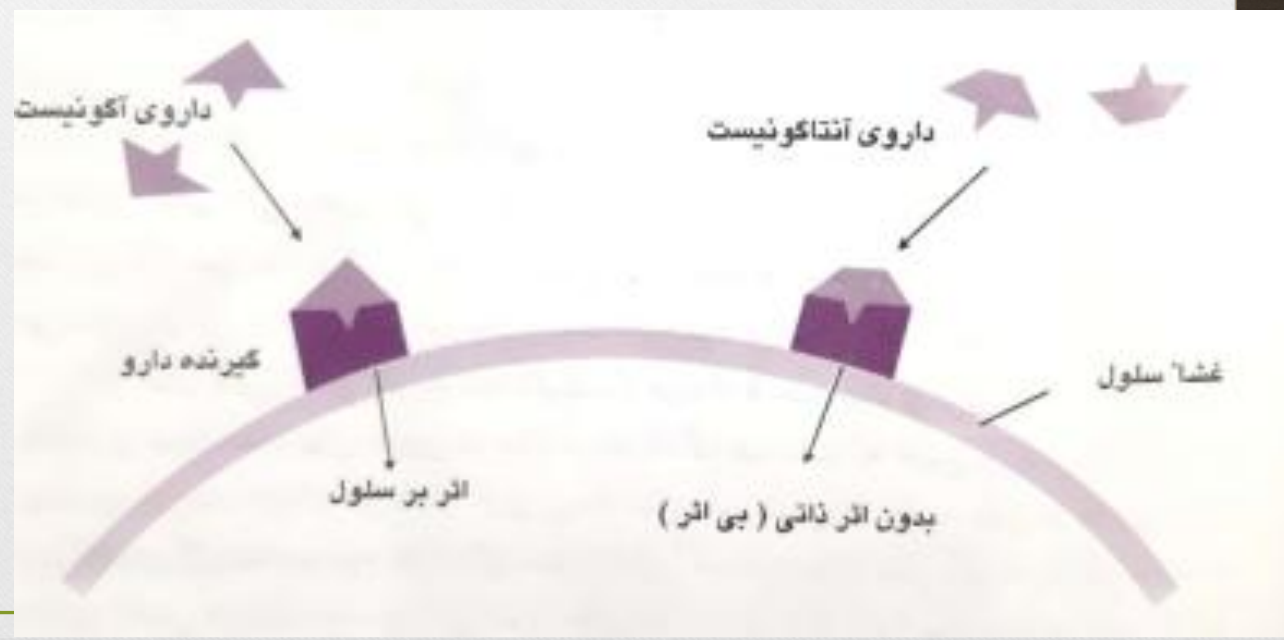
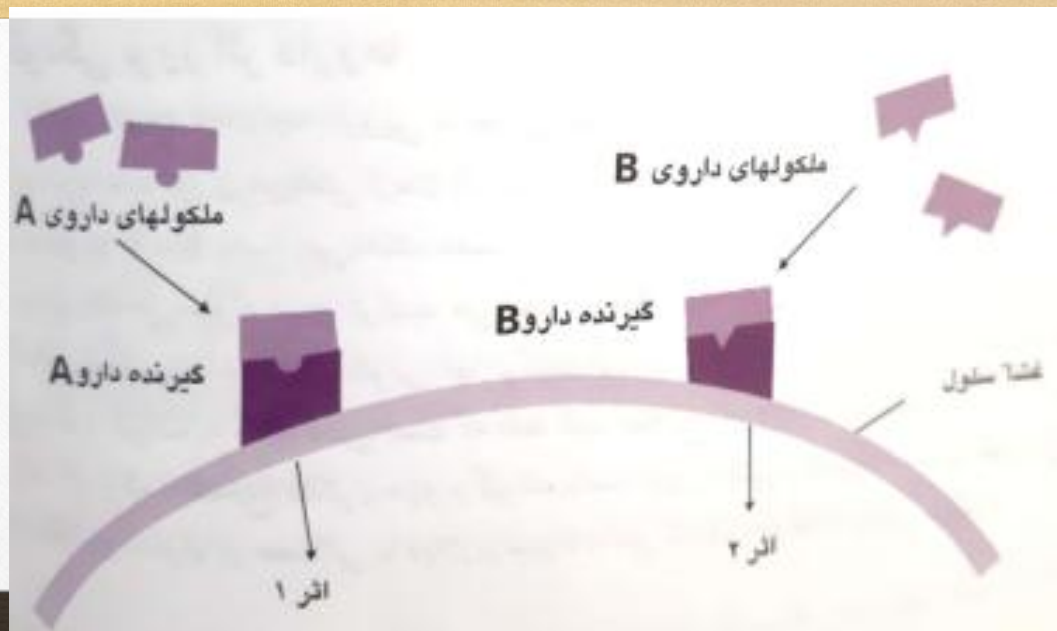
۵- اثر سمیت سلولی

۱- تئوری گیرنده:

✓ استیل کولین و گیرنده های موسکارینی

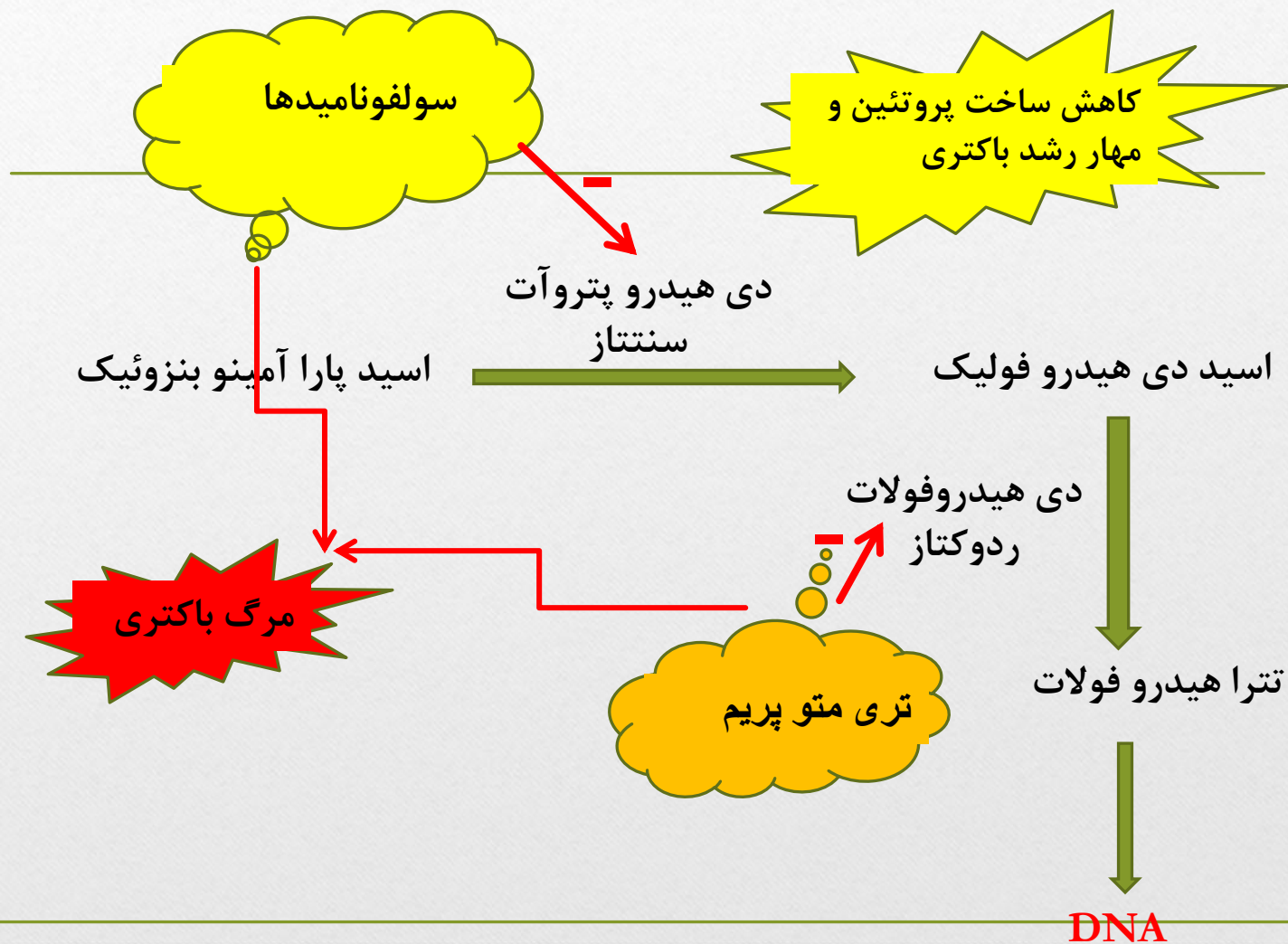
✓ آگونیست ، آنتاگونیست

✓ قفل و کلید

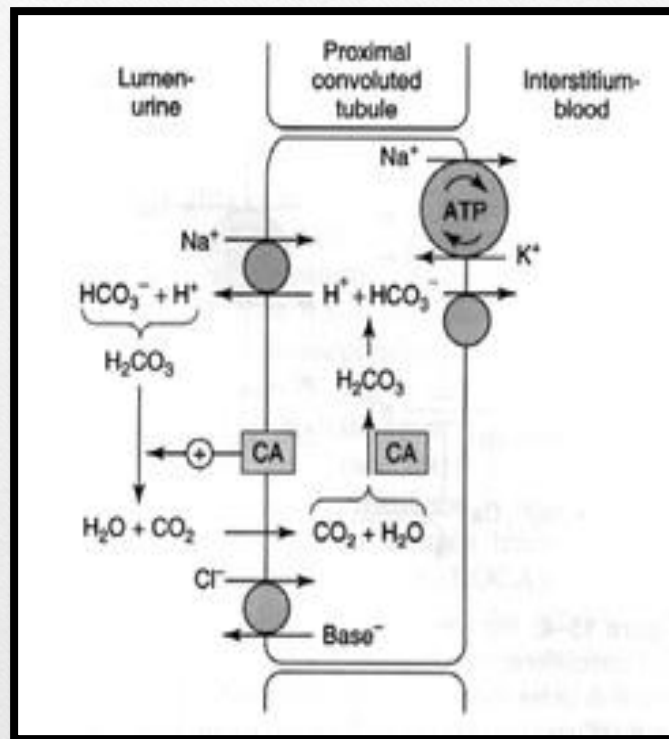


۲- ضد متابولیت ها:

✓ سولفونامیدها



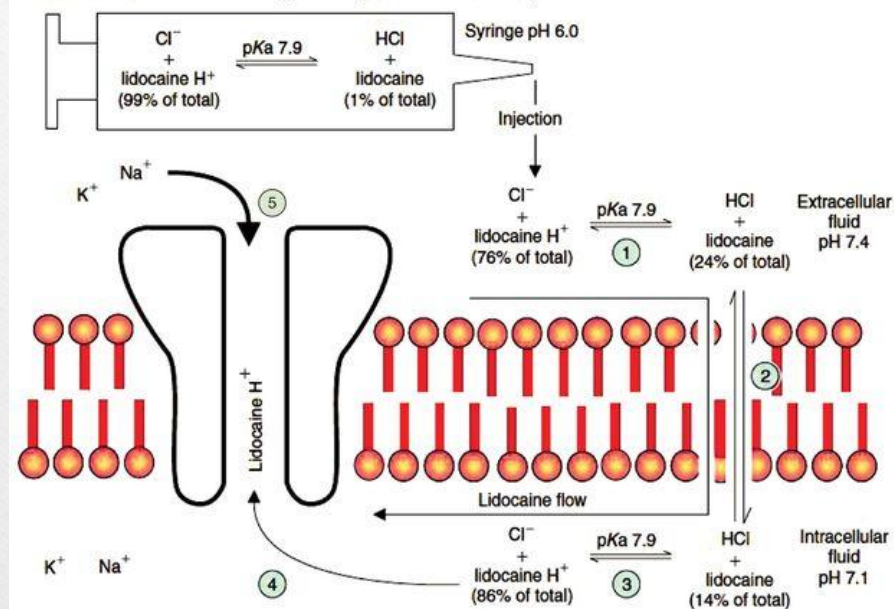
۳- وقفه دهنده های آنزیمی:



مانند: استازولامید، کافئین ✓

۴- اثر بر روی غشاء های سلولی:

Mechanism of action of LA action agents using lidocaine as an example



داروهای بی حس کننده موضعی ✓

۵- اثر سمیت سلولی:

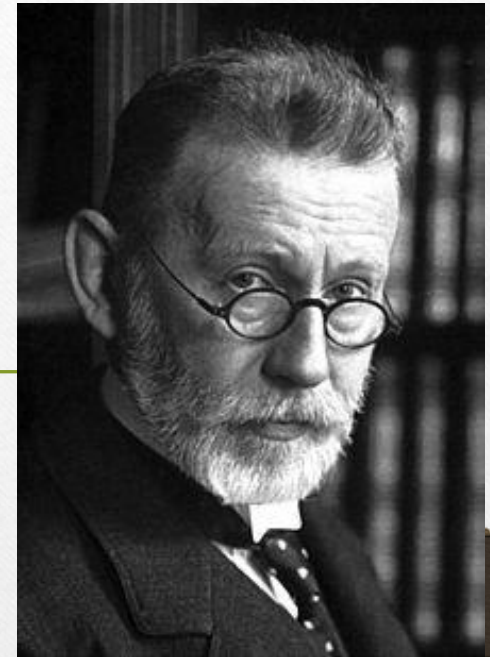


✓ گاز خردل، سیانورها، ضد سرطان ها.



J. N. Langley

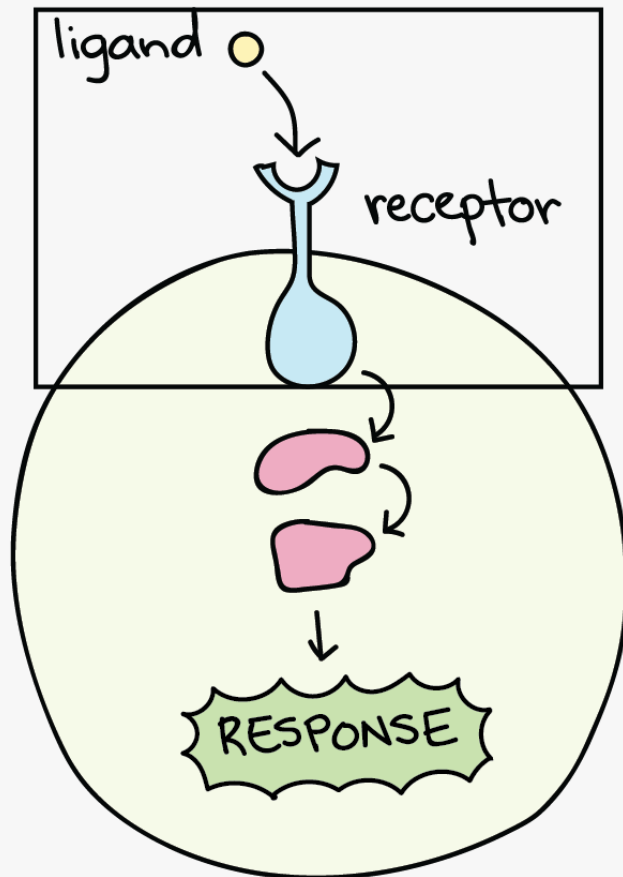
- Vital Force
- Chemical Intact



S. Ehrlich

➤ Drug(D1)+Receptor(R) → DR complex → Effect /
Action/Response

Receptor



➤ ماکرومولکول فانکشنال

➤ تعامل شیمیایی

➤ کمپلکس

➤ سیگنال

➤ پاسخ

➤ signal transduction

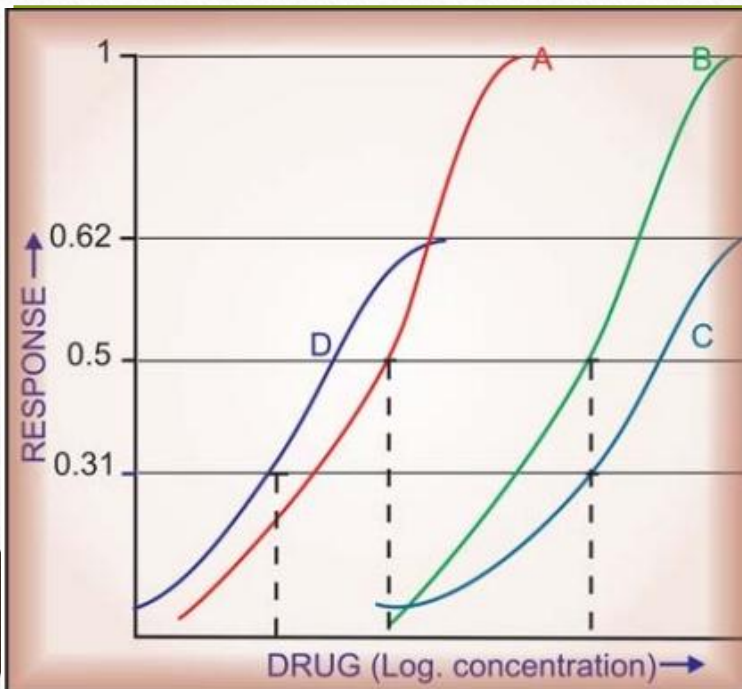
➤ چند هزارم ثانیه الی

چند تا رسپتور نام ببرید؟

➤ آنزیم ها، مولکولهای حامل، رسپتورهای موسکارینی و نیکوتینی، DNA، کانال های یونی...

➤ رسپتور ماکرومولکول فانکشنال است که به یک سیستم انتقال پیام به داخل سلول وصل است.

آنزیم	داروی مهارکننده
استیل کولین استراز	فیزوستیگمین
باکتریال ترانس پپتیداز	پنی سیلین و سفالوسپورین
کربنیک انیدراز	استازولامید
دی هیدروفولات ردوکتاز	متوترکسات
پروستاگلاندین سنتتاز	آسپرین
ترومبین	هپارین



➤ عمل دارو (Action)

➤ اثر دارو (Effect)

□ Efficacy : توانایی بروز اثر

□ Affinity : میل ترکیب با گیرنده

□ Potency

➤ Agonist: مورفین، کدئین، هروئین

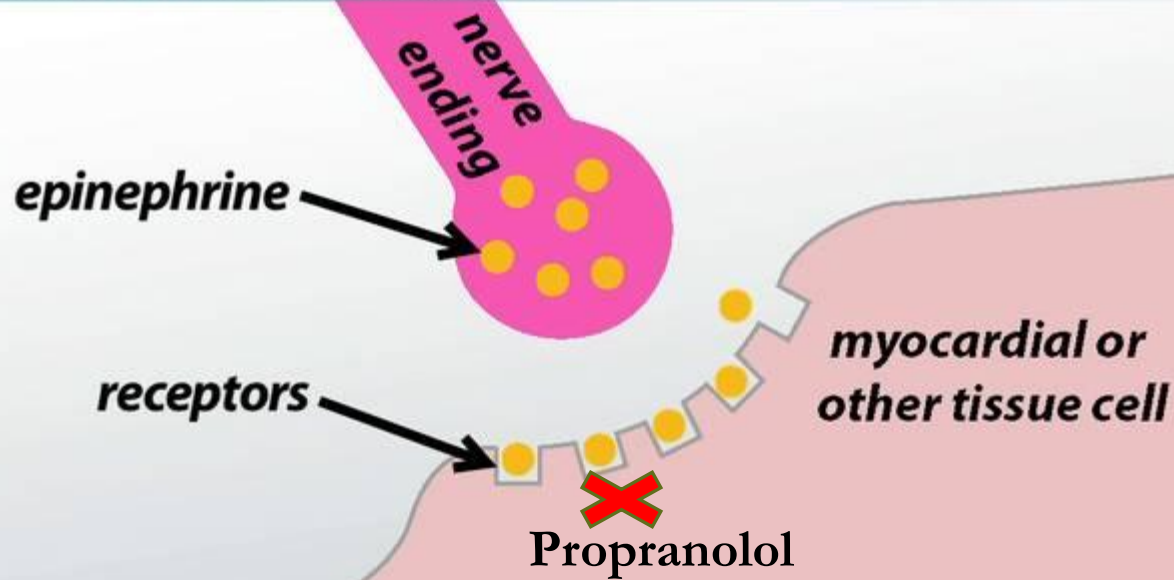
➤ Antagonist: نالوکسان

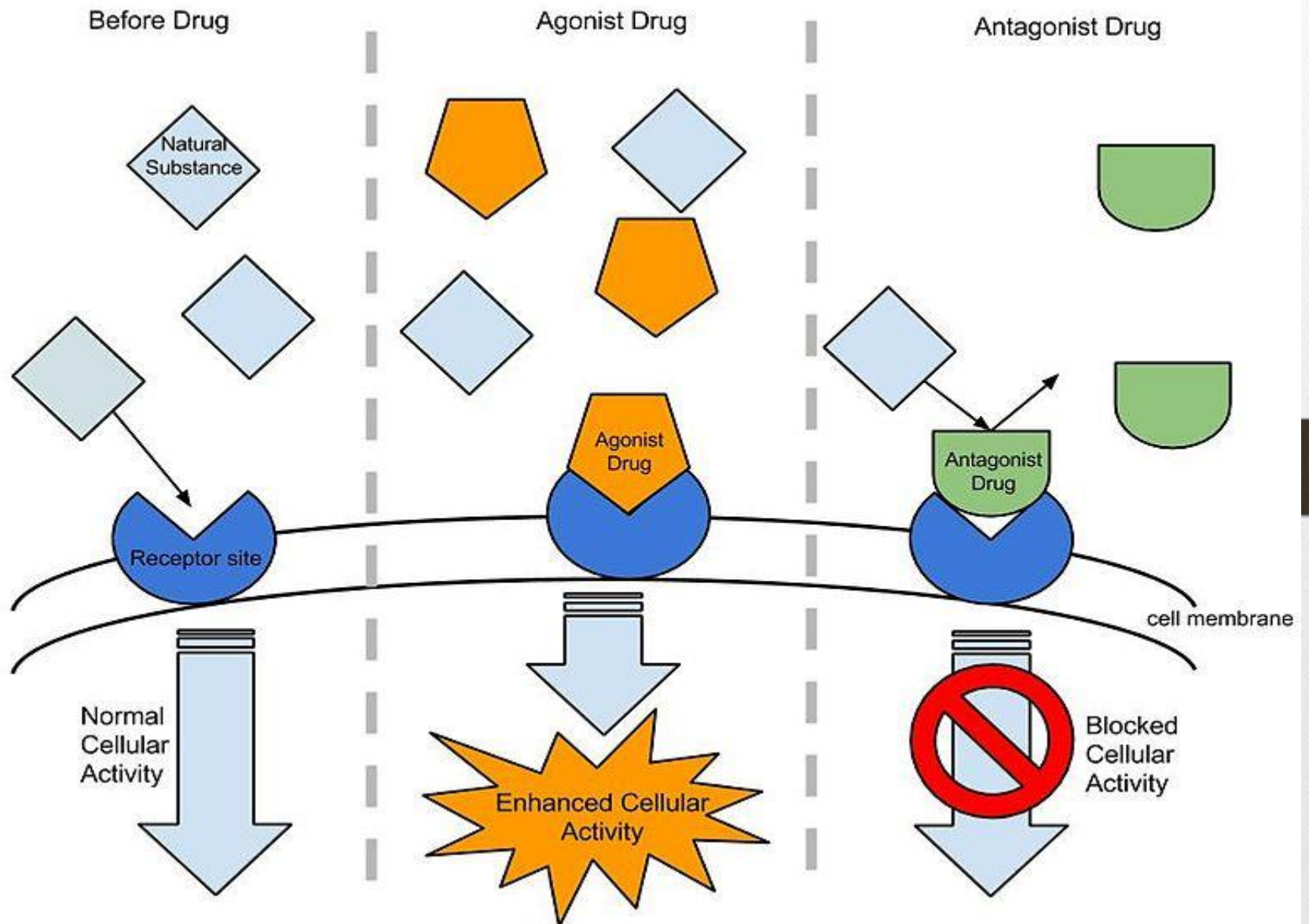
➤ Partial Agonist نالرفین } میل ترکیب به گیرنده
توانایی بروز اثر دارند، ولی با شدت کمتر

➤ سولفات منیزیم، هوشبرهای استنشاقی

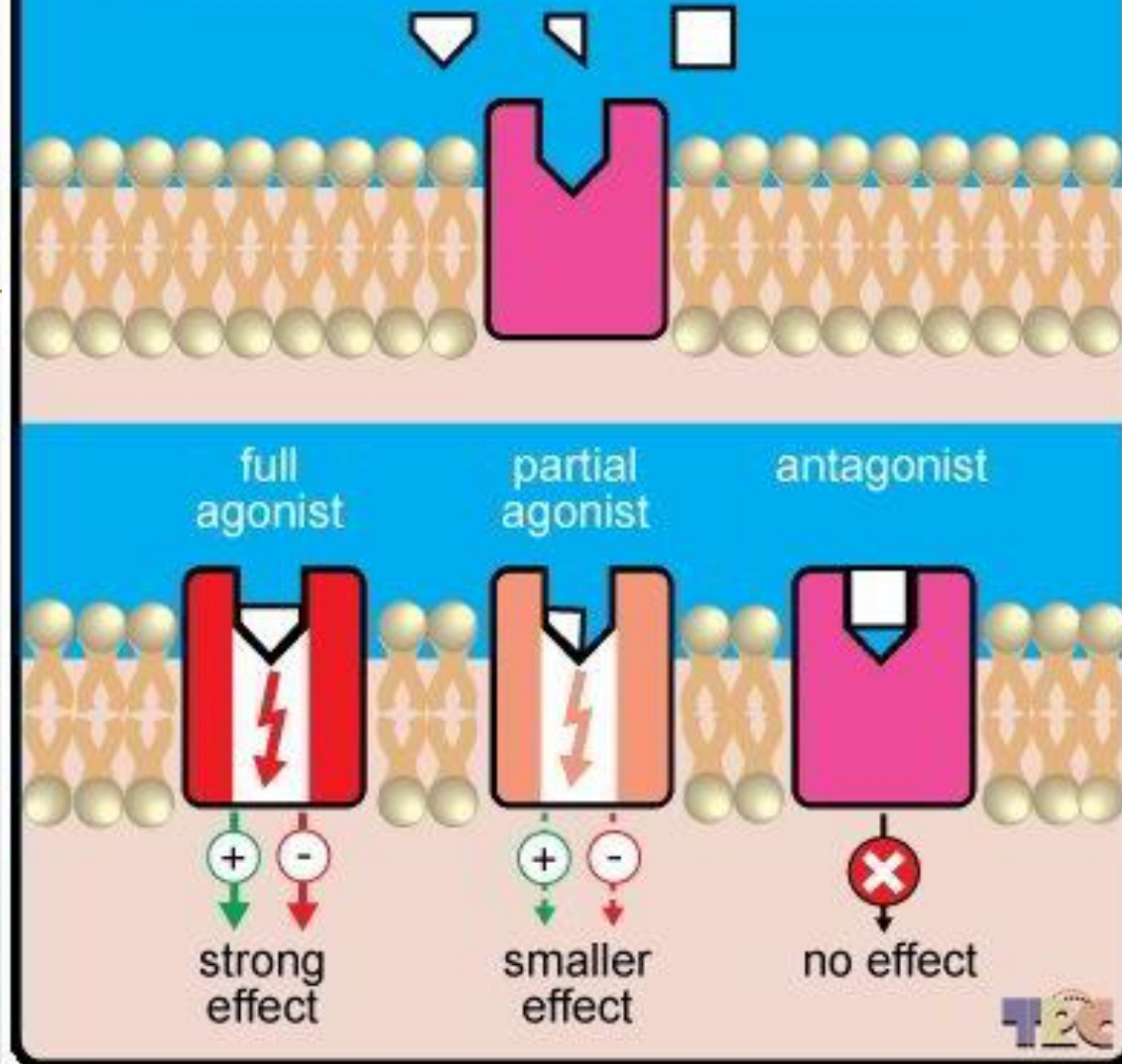
➤ تجویز آتروپین و پیلوکارپین در چشم

AN ADRENERGIC PHARMACOLOGY BRIEF



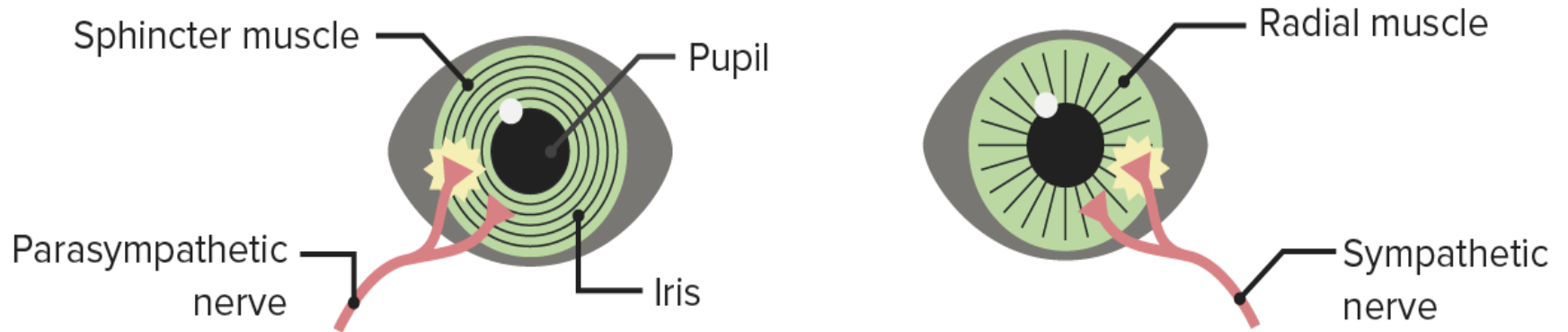


ligands

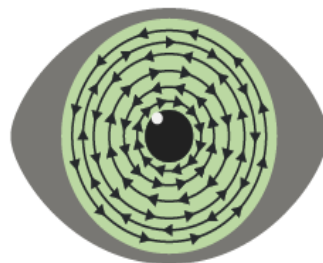


↑ Light levels

↓ Light levels



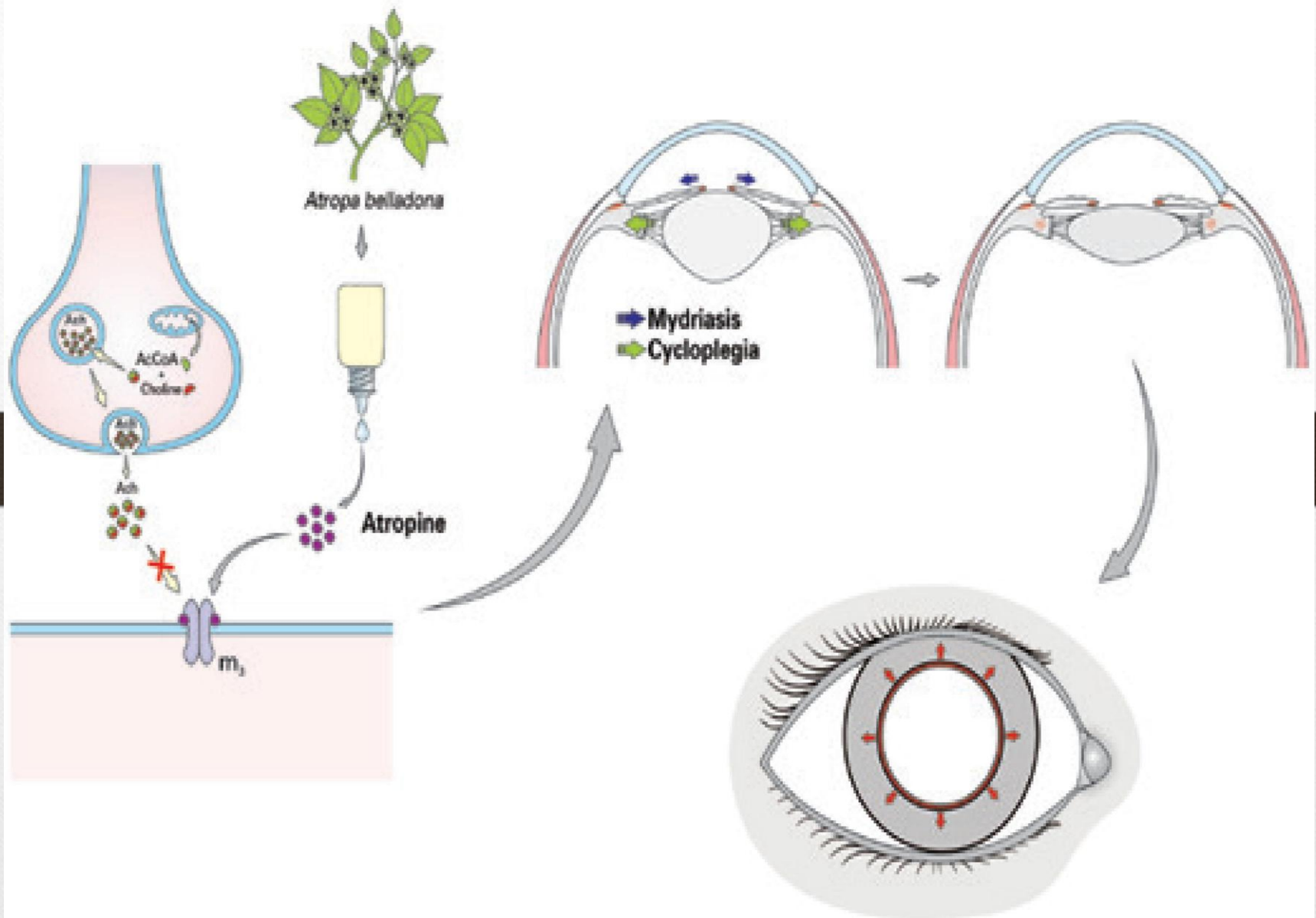
Constricts
< 1 second



Miosis



Mydriasis



Miotics

Pilocarpine

Physostigmine

Primary effects



Constriction of pupil
(vasoconstriction)

Mydriatics

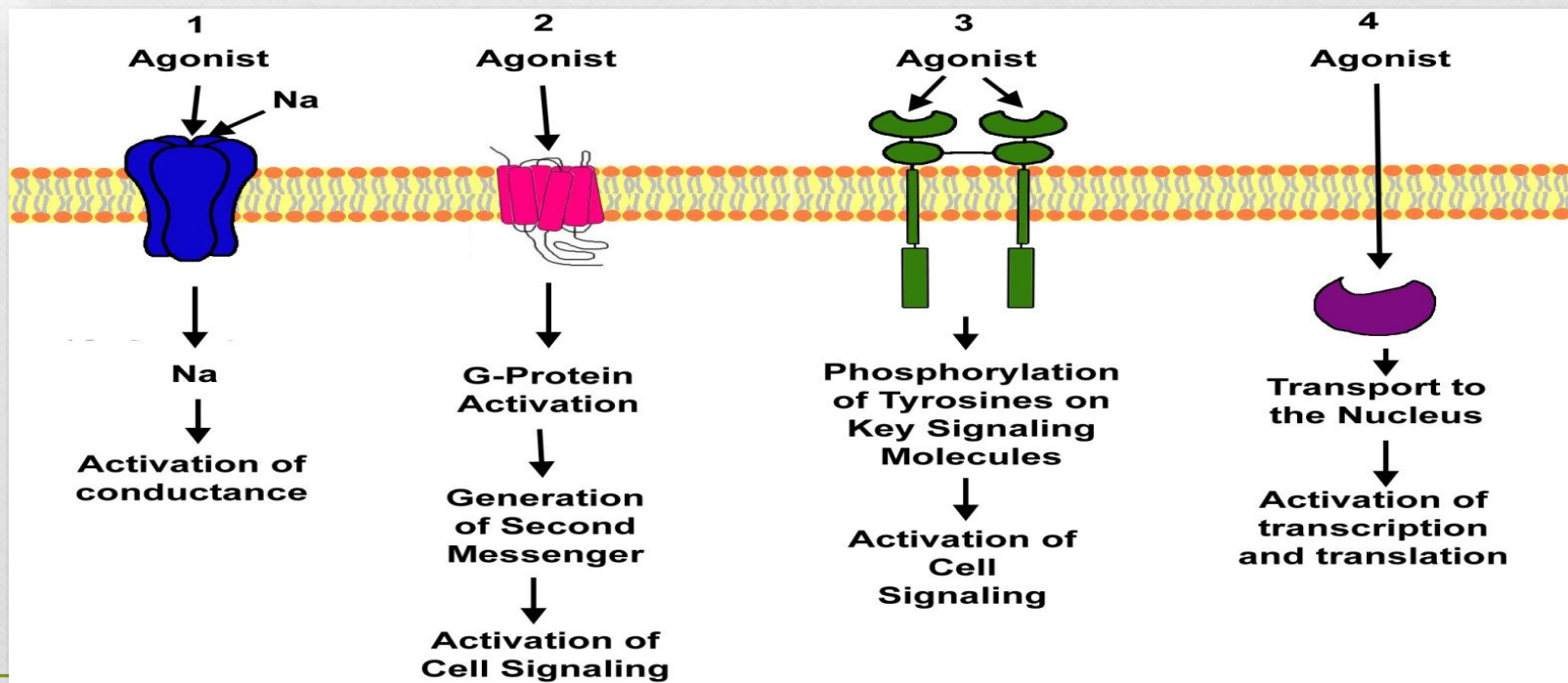
Atropine

Scopolamine



Dilation
(vasodilation)

- 1- Ion-channel related receptors
- 2- G-protein-related receptors
- 3- Tyrosine kinas receptors (گیرنده های سیتوکایینی)
- 4- Steroid receptors (گیرنده های داخل سلولی)



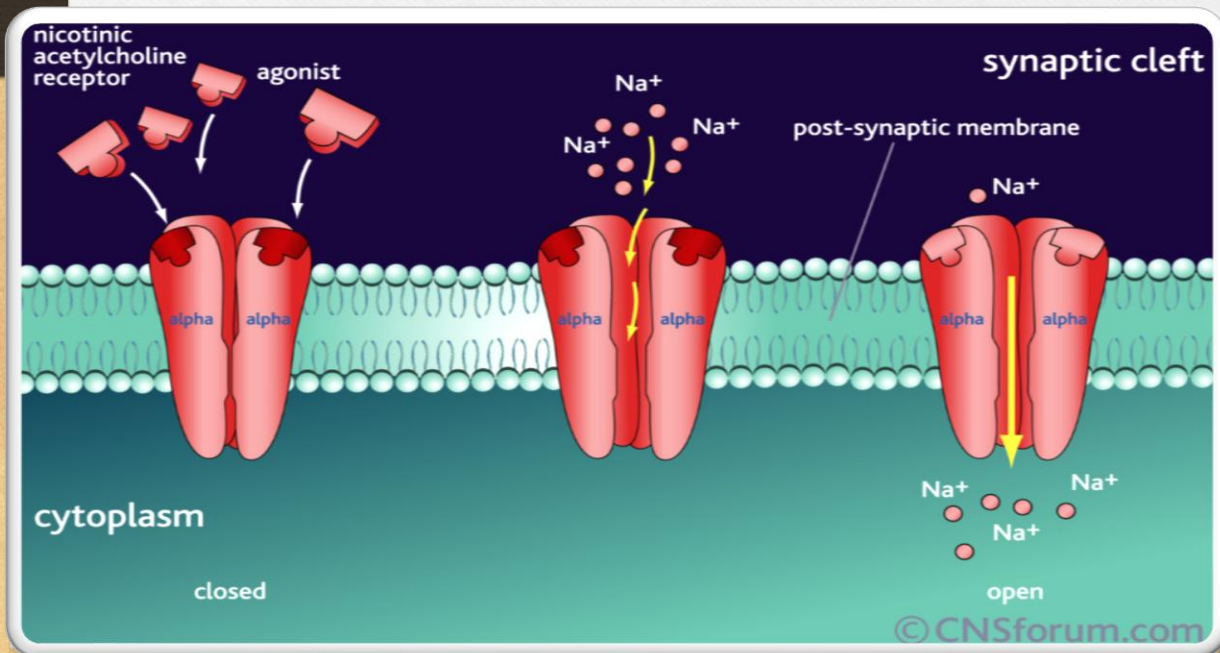
۱- گیرنده های مرتبط با کانال یونی:

غشاء سلول

مدت اثر

گیرنده های نیکوتینی استیل کولین در ماهیچه مخطط

اتصال دیازپام و گیرنده GABA

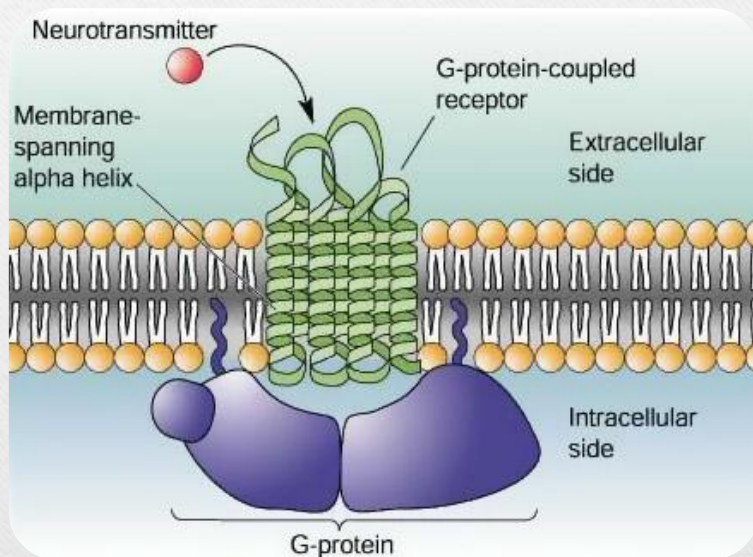


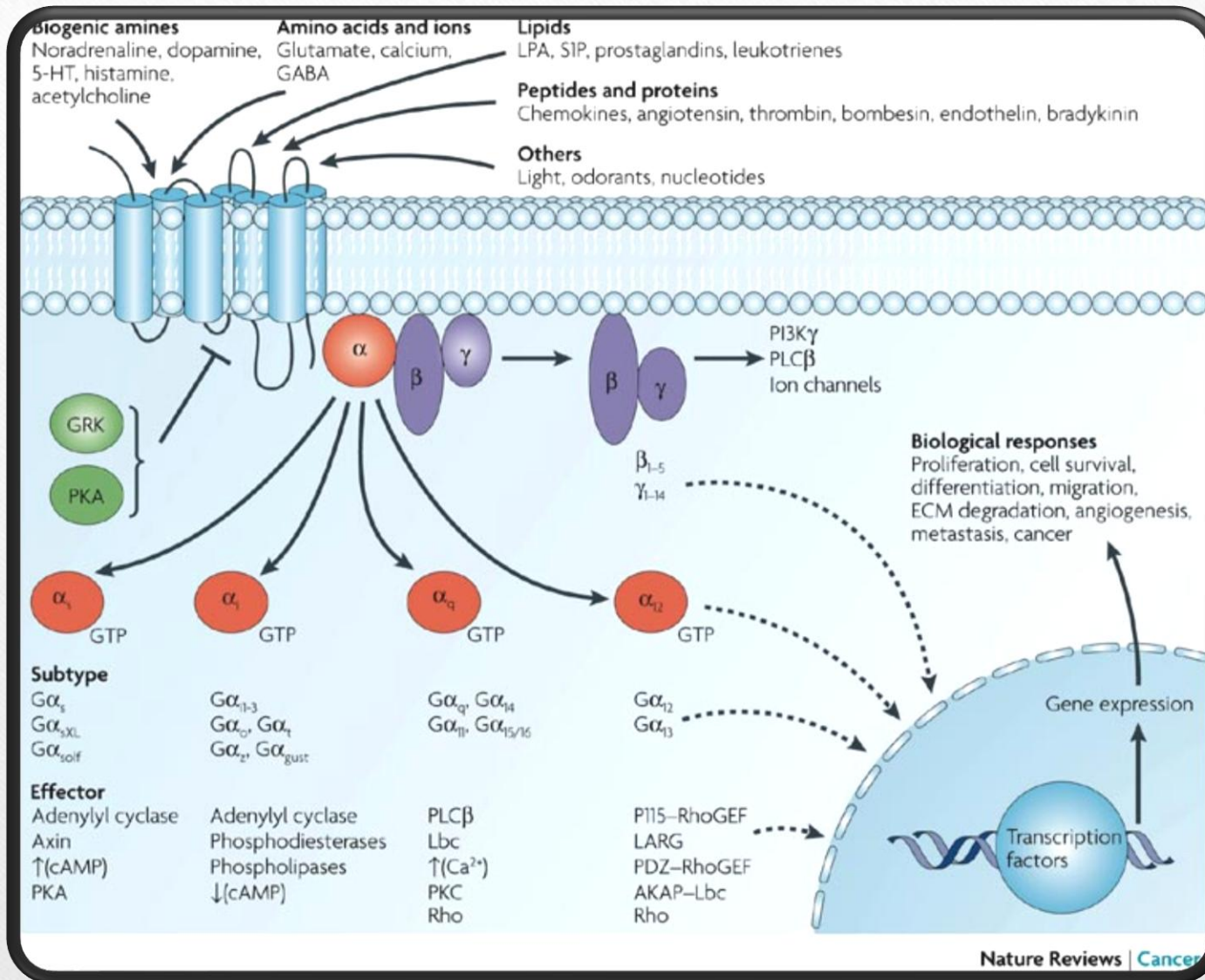
۲- گیرنده های مرتبط با G پروتئین:

■ غشاء سلول

■ مدت اثر

گیرنده های موسکاربینی استیل کولین در قلب و یا در ماهیچه حلقوی عنبیه.





شکل: گیرنده مرتبط با پروتئین G

➤ ۳- گیرنده های تیروزین کیناز:

فسفریله کردن تیروزین

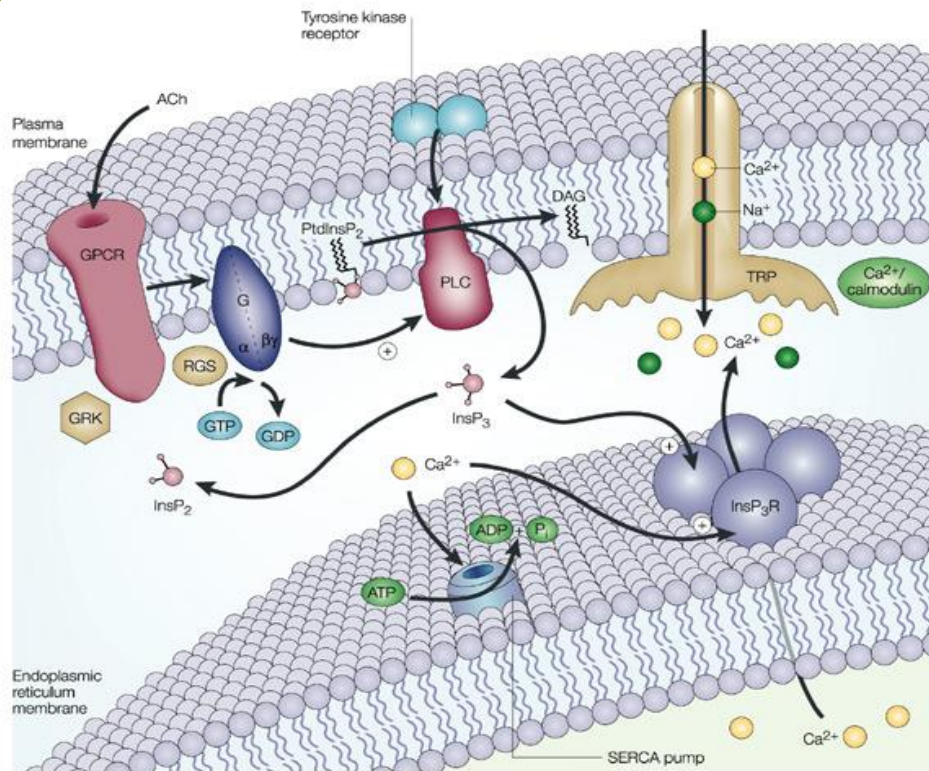
غشاء سلول

مدت اثر

سرعت تکثیر سلول

مثال ۱: گیرنده های انسولینی

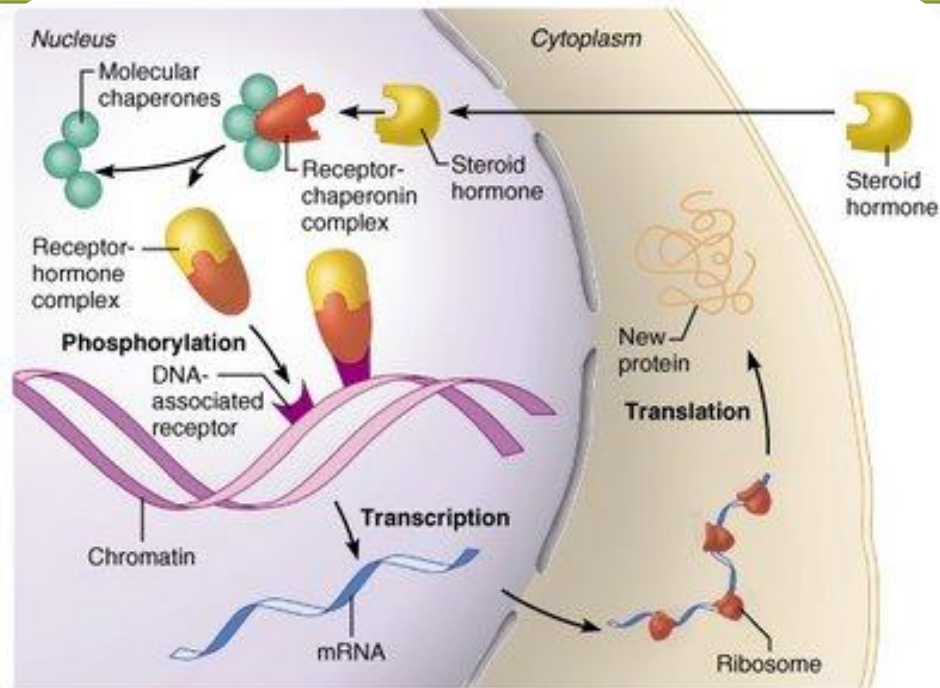
مثال ۲: گیرنده هورمون رشد



Nature Reviews | Drug Discovery

Nature Reviews | Drug Discovery

➤ ۴- گیرنده های استروئید:



Copyright © 2001 Benjamin Cummings, an imprint of Addison Wesley Longman, Inc.

Copyright © 2001 Benjamin Cummings, an imprint of Addison Wesley Longman, Inc.

داخل سلول

هسته

پروتئین

مدت اثر

مثال: گیرنده های کورتیکواستروئیدها، آلدوسترون، استروژن، پروژسترون

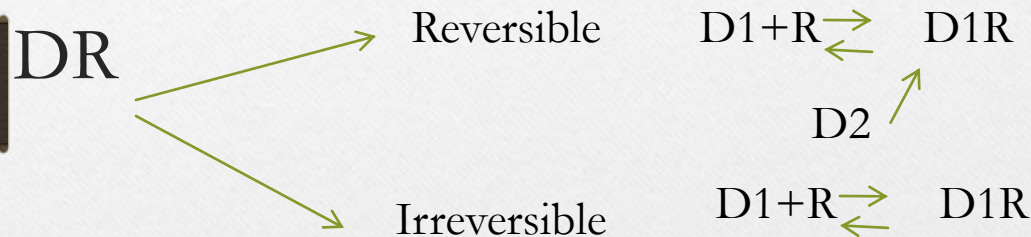
به طور خلاصه:

- فارماکودینامیک اثرات داروها را روی اعضای بدن در حالت سلامتی بررسی می کند.
 - مکانیسم های اثر دارو
-
- داروها وقتی وارد بدن می شوند در جایگاه خاصی (آنزیم، غشای سلول...) تماس حاصل می کند: Drug-Receptor(DR) Interaction
 - به محلی که دارو با آن تماس می یابد گیرنده (receptor) گویند.
 - وقتی دارو با جایگاه خود ترکیب شد، رویدادی به نام Drug Action روی خواهد داد.
 - این رویداد موجب وقوع یک سری حوادث می شود که Drug Effect نامیده می شود.

- اتصال دارو با گیرنده :

۱- برگشت پذیر یا رقابتی

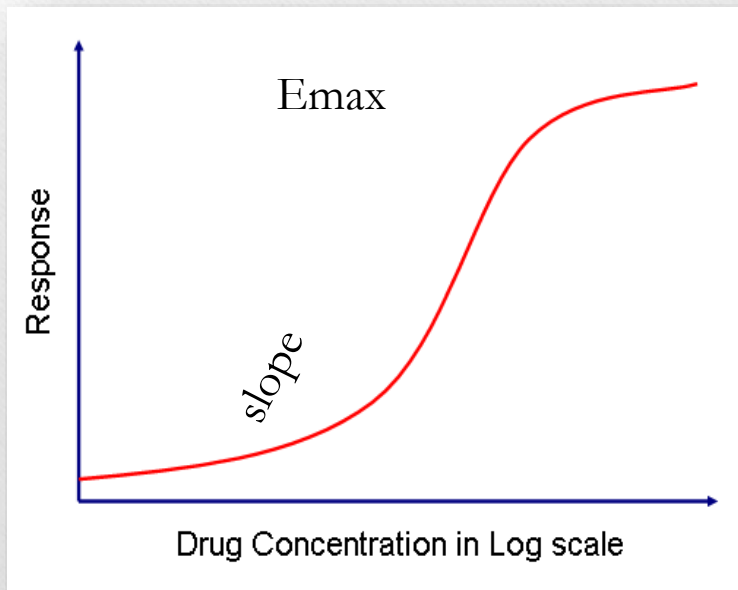
۲- برگشت ناپذیر یا غیر رقابتی



- پیلوکارپین و آتروپین در چشم

ارتباط بین مقدار دارو و پاسخ عضو:

Dose-Response relationships

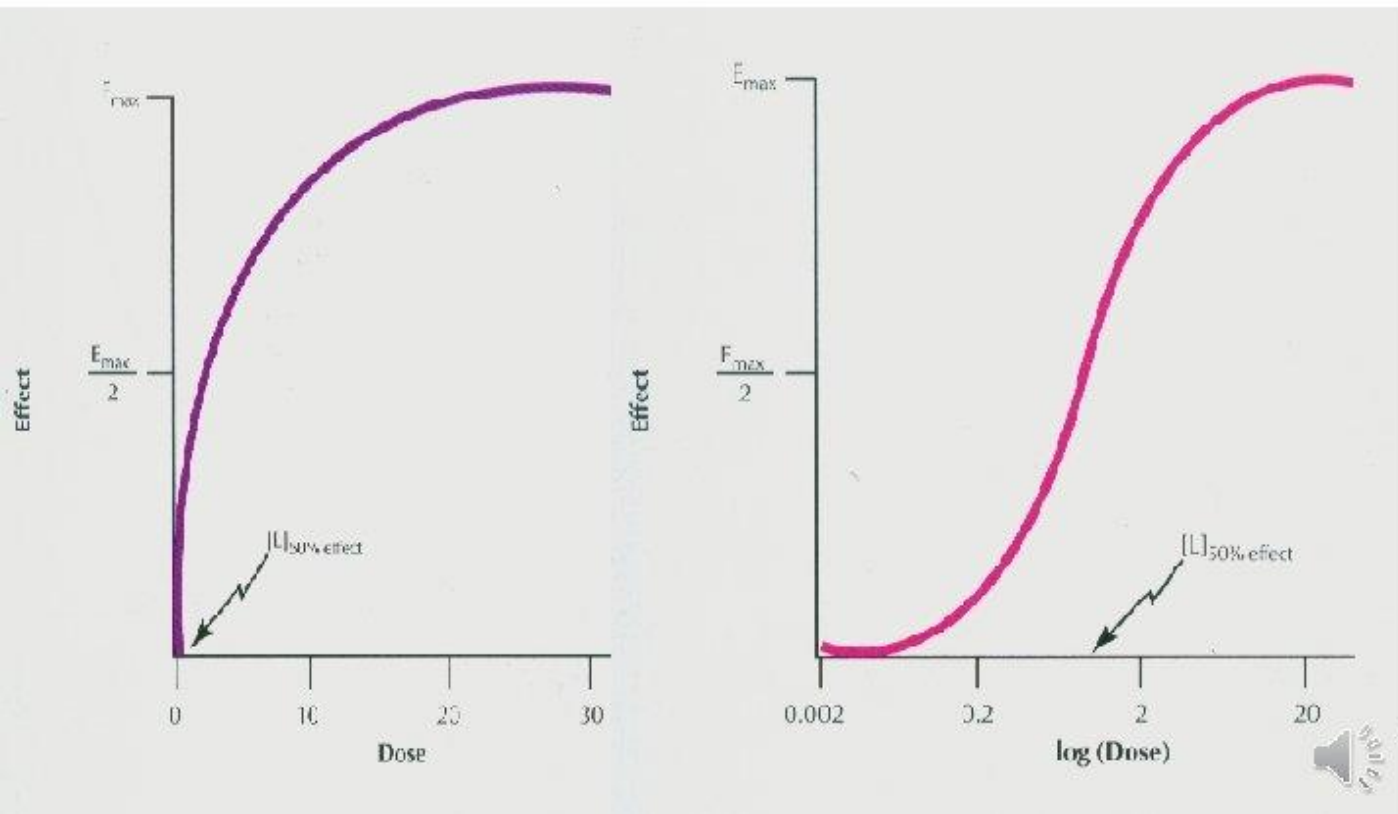


لگاریتمی

حداکثر اثر E_{max}

Maximal Effect

GRADED DOSE-RESPONSE CURVE



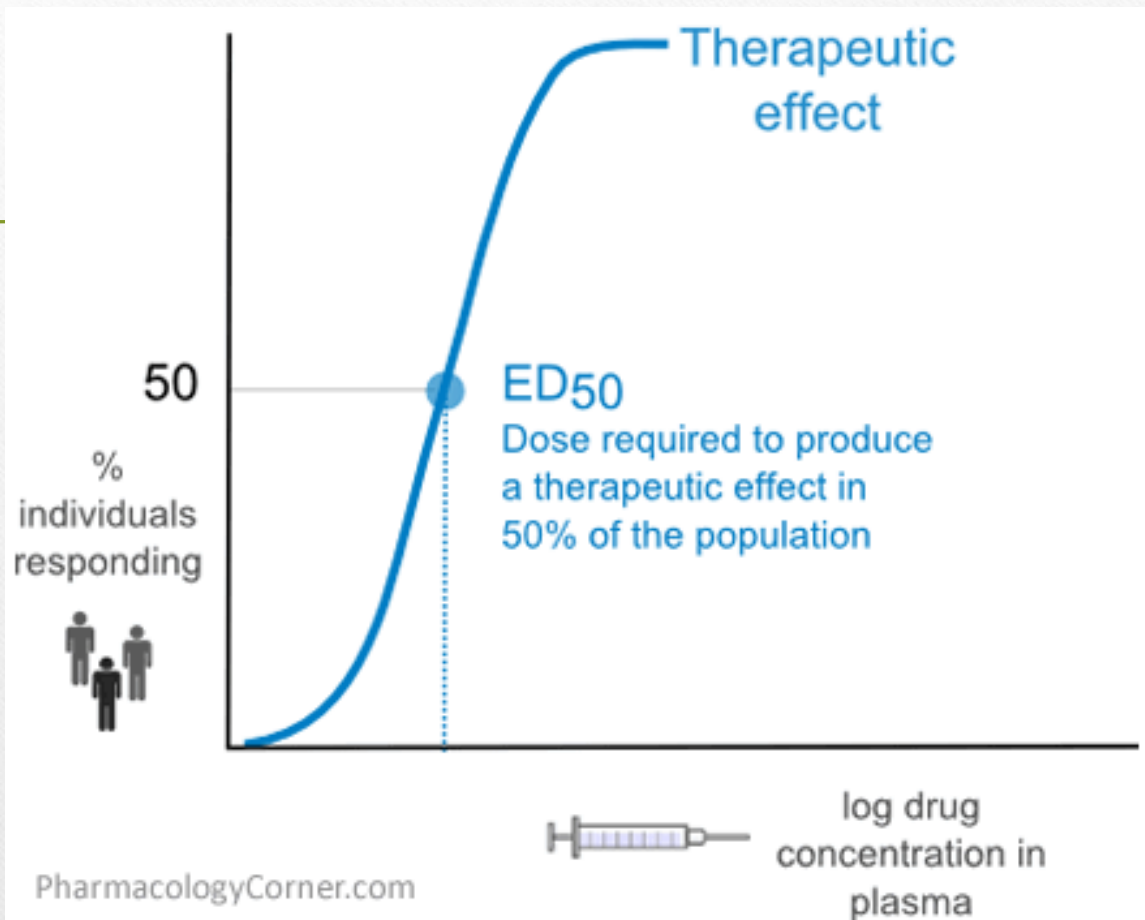
ED50 (Median Effective Dose)

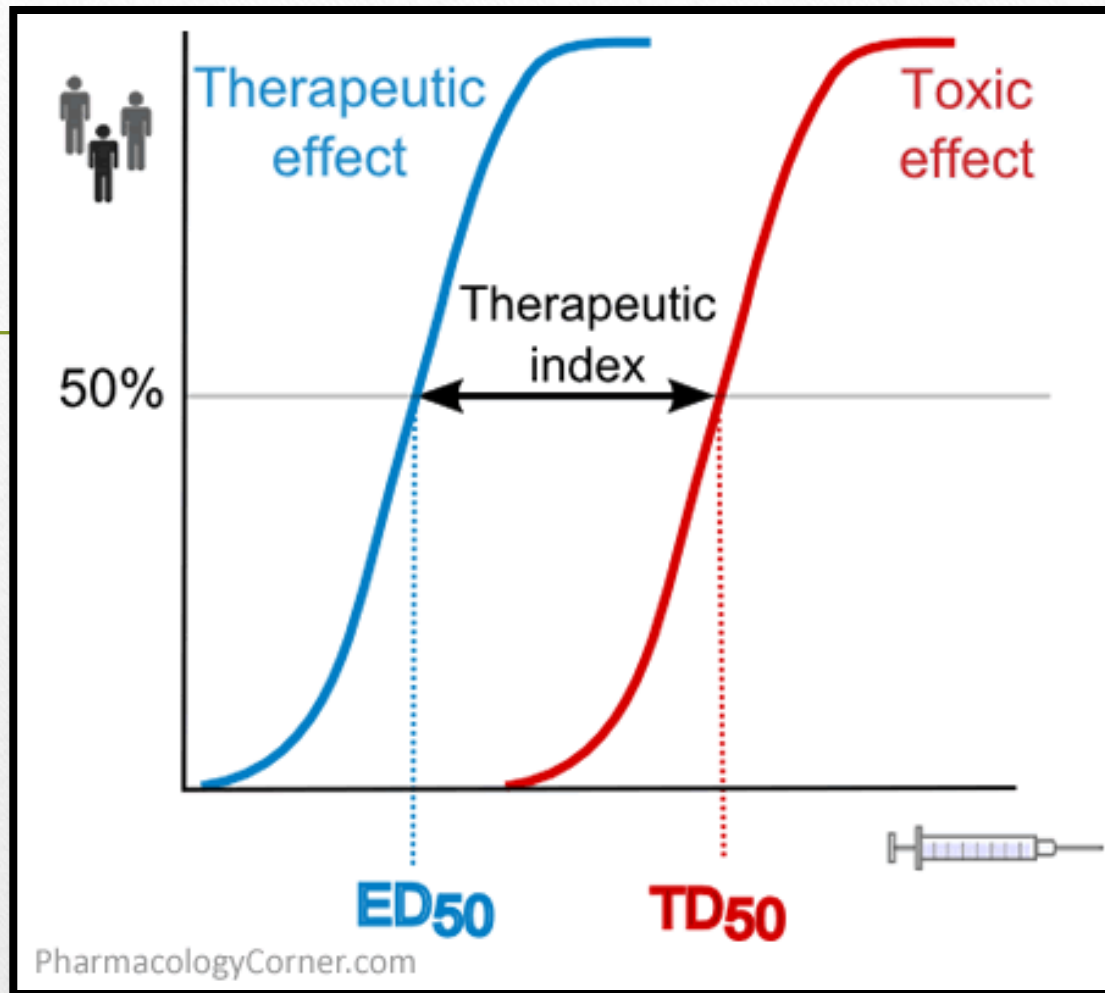
دوزی از یک دارو که می تواند نصف اثرات مقدور توسط همان دارو را ایجاد کند.

LD50 (Median Lethal Dose)

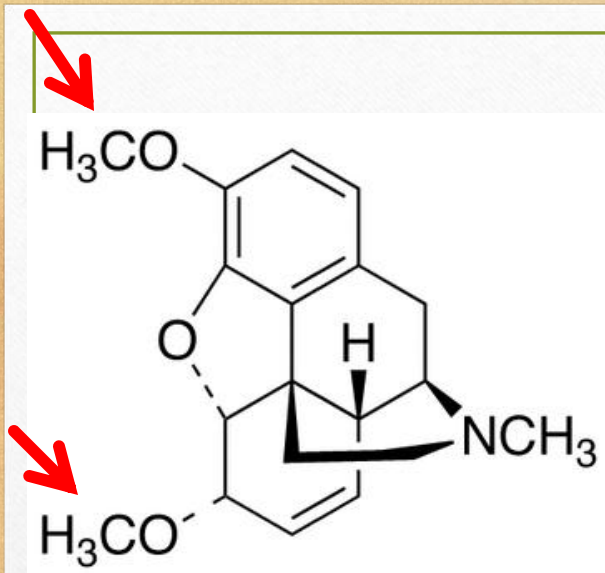
دوزی از دارو که منجر به کشتن نصف جمعیت مورد آزمایش باشد.

- Therapeutic Index (TI): $LD50/ED50$

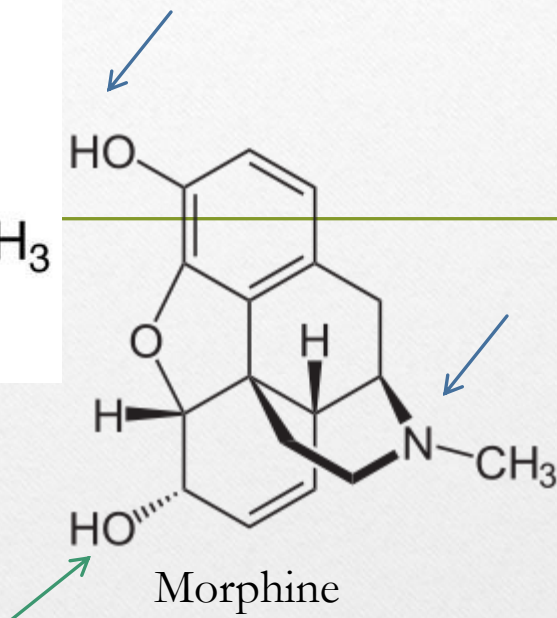




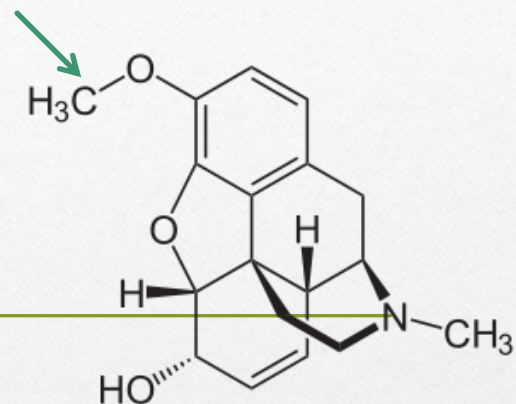
-
- Structure *A*ctivity *R*elationship (S.A.R)



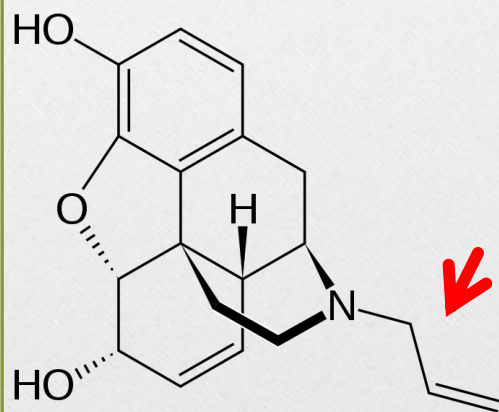
Heroin
Methyl codeine



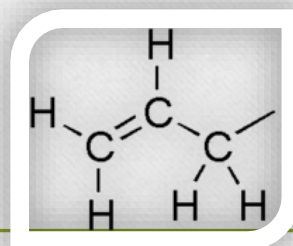
Morphine



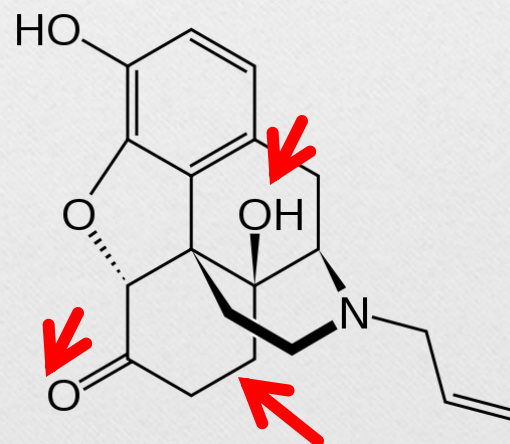
Codeine
Methyl morphine



Nalorphine



Allyl



Naloxone

پدیده تضاد یا آنتاگونیسم

❑ تضاد فیزیولوژیک

❑ تضاد فارماکولوژیک (رقابتی و غیر رقابتی)

❑ تضاد شیمیایی

❑ تضاد فیزیولوژیک:

- ۱- اپی نفرین (آدرنرژیک) و هیستامین (اتاکوئید، هورمون موضعی)
- ۲- آتروپین، مورفین و سروتونین

❑ تضاد فارماکولوژیک (رقابتی و غیر رقابتی)

❑ گیرنده

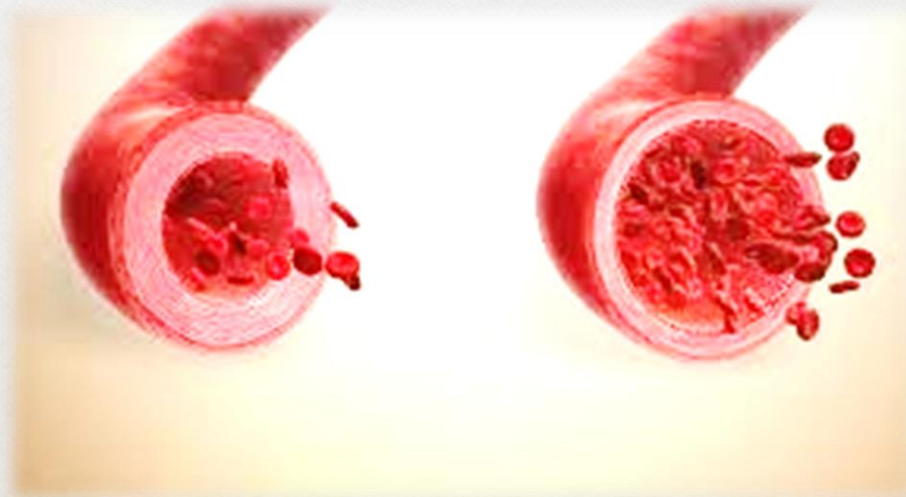
- نوع رقابتی:

- Atropine & Acetylcholine
- Propranolol & Epinephrine, Norepinephrine
- Diphenhydramine & Histamine
- Spironolactone & Aldosterone

❑ تضاد فارماکولوژیک (رقابتی و غیر رقابتی)

- نوع غیر رقابتی:

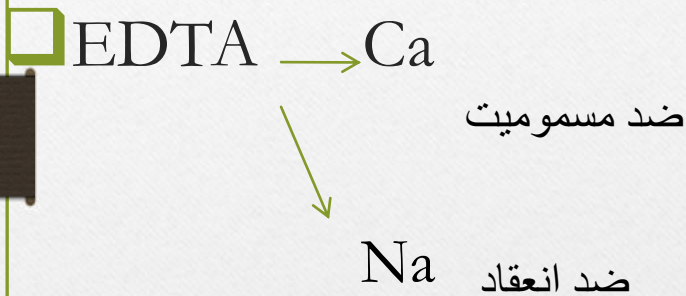
- Phenoxybenzamine & Epinephrine, Norepinephrine



❑ تضاد شیمیایی:

– مثال ۱: هپارین (اسیدی) و پروتامین (بازی)

– مثال ۲: EDTA شلاته کننده فلزات و ضد انعقاد



- ضریب پایداری: آهن < مس، سرب < کبالت، روی، کادمیوم < کلسیم < سدیم، پتاسیم

Synergism

➤ اثر ترکیبی دو دارو با خواص فارماکولوژیک مشابه

➤ $A+B > A \text{ OR } B$

➤ سولفونامیدها و تری متوپریم

Potentiation

افزایش دادن اثر یک دارو توسط داروی دیگر با خواص فارماکولوژیک غیر مشابه

پنی سیلین و پروبنسید