

1

Εισαγωγή
Κεφάλαιο

Εισαγωγή

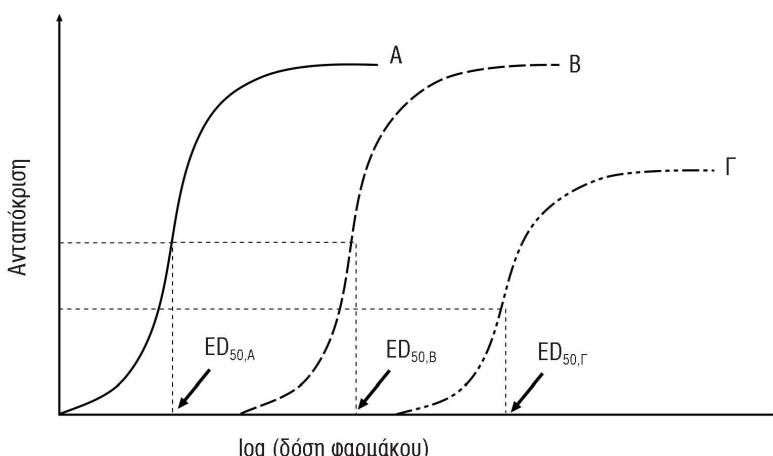


Οι δράσεις των φαρμάκων μελετώνται από διάφορες οπτικές γωνίες, κάθε μία από τις οποίες δίνει έμφαση σε διαφορετικές παραμέτρους και παρέχει διαφορετικές πληροφορίες. Έτσι, η φαρμακολογία μελετά τη δράση του φαρμάκου σε επίπεδο κυττάρου, οργανισμού και πληθυσμού. Στη δράση των φαρμάκων σε επίπεδο κυττάρου εστιάζει η Μοριακή Φαρμακολογία. Οι βασικοί όροι και αρχές της Μοριακής Φαρμακολογίας αναλύονται στα επόμενα κεφάλαια.

Μερικοί βασικοί φαρμακολογικοί όροι που περιγράφουν γενικά τις δράσεις των φαρμάκων είναι οι εξής:

Αποτελεσματικότητα: Είναι η μέγιστη βιολογική δράση (ανταπόκριση) που προκαλείται από ένα φάρμακο.

Ισχύς: Είναι ένα μέτρο της ποσότητας του φαρμάκου που απαιτείται για να προκαλέσει ανταπόκριση. Όσο χαμηλότερη είναι η δόση του φαρμάκου που απαιτείται για μια δεδομένη ανταπόκριση, τόσο ισχυρότερο είναι το φάρμακο. Η ισχύς εκφράζεται ως η δόση του φαρμάκου που παράγει το 50% της μέγιστης ανταπόκρισης. Η δόση αυτή καλείται **μέση δραστική δόση, ED_{50}** (effective dose). Η ED_{50} ενός φαρμάκου μπορεί να υπολογιστεί από την ημιλογαριθμική καμπύλη δόσης-ανταπόκρισης. Ένα φάρμακο με χαμηλή ED_{50} είναι ισχυρότερο από ένα φάρμακο με μεγαλύτερη ED_{50} (Εικόνα 1).



Εικόνα 1. Το φάρμακο Α έχει μεγαλύτερη ισχύ από το φάρμακο Β αλλά ίση αποτελεσματικότητα με αυτό. Το φάρμακο Γ έχει μικρότερη ισχύ και αποτελεσματικότητα από τα φάρμακα Α και Β.

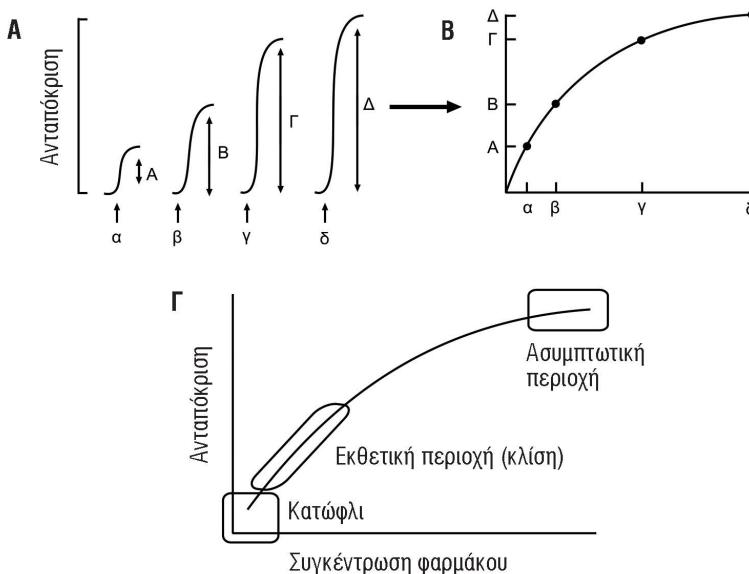


Καμπύλες δόσης - ανταπόκρισης

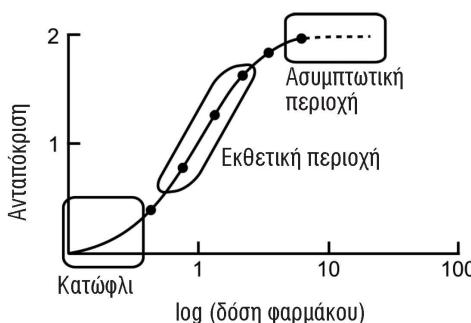
Τα φάρμακα μπορούν να επάγουν ή να αναστέλλουν βιοχημικές διαδικασίες στα κύτταρα, και κατ' επέκταση να τροποποιούν λειτουργίες ιστών και οργάνων. Ως **ανταπόκριση** ορίζεται η μεταβολή που παρατηρείται μετά από επίδραση ενός φαρμάκου, ανεξάρτητα αν αυτή είναι αύξηση ή μείωση μιας λειτουργίας.

Όλες οι μετρήσεις της δράσης ενός φαρμάκου ή της ευαισθησίας ενός συστήματος γίνονται μέσω των καμπυλών δόσης-ανταπόκρισης. Ο όρος είναι γενικός και αναφέρεται στη γραφική απεικόνιση της σχέσης μεταξύ της ποσότητας ενός φαρμάκου και του αποτελέσματος που αυτό έχει στο βιολογικό σύστημα. Ιστορικά, ως όρος προέρχεται από μελέτες σε ολόκληρους οργανισμούς, γι' αυτό και χρησιμοποιείται ο όρος “δόση” για να καθορίσει την ποσότητα του φαρμάκου που μελετάται. Σε *in vitro* συστήματα είναι πιο ακριβής ο όρος “καμπύλη συγκέντρωσης-ανταπόκρισης”. Οι καμπύλες δόσης-ανταπόκρισης έχουν τρεις περιοχές (Εικόνα 2): Το κατώφλι, την εκθετική περιοχή και τη μέγιστη ασυμπτωτική περιοχή. Το κατώφλι αντιστοιχεί στο εύρος των δόσεων του φαρμάκου που δεν προκαλούν σημαντική ανταπόκριση. Η εκθετική περιοχή αντιστοιχεί στο εύρος των δόσεων όπου παρατηρείται γραμμικά αυξανόμενη ανταπόκριση με αύξηση της δόσης του φαρμάκου. Η μέγιστη ασυμπτωτική περιοχή αντιστοιχεί στη μέγιστη ανταπόκριση (δεν παρατηρείται αύξηση της ανταπόκρισης με αύξηση της δόσης του φαρμάκου).

Συνήθως χρησιμοποιούμε ημιλογαριθμική κλίμακα, όπου ο λογάριθμος της δόσης (ή συγκέντρωσης) συναρτάται με την ανταπόκριση. Η ημιλογαριθμική απεικόνιση (Ει-



Εικόνα 2. Καμπύλης δόσης-ανταπόκρισης. (Α) Σειρά ανταποκρίσεων (Α, Β, Γ, Δ) παράγονται από αυξανόμενες συγκεντρώσεις (α, β, γ, δ αντίστοιχα) του φαρμάκου. (Β) Οι ανταποκρίσεις απεικονίζονται ως προς τις συγκεντρώσεις του φαρμάκου που τις προκαλούν. (Γ) Απεικονίζονται οι διαφορετικές περιοχές μιας καμπύλης δόσης-ανταπόκρισης.



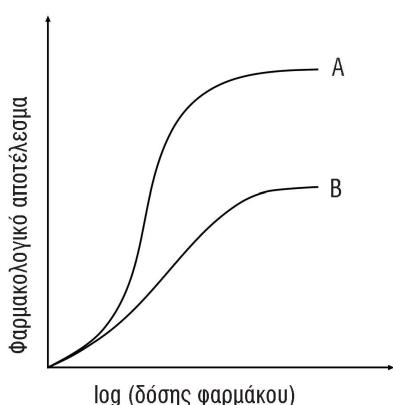
Εικόνα 3. Ημιλογαριθμική καμπύλη δόσης-ανταπόκρισης. Η ανταπόκριση σε ένα φάρμακο απεικονίζεται ως προς το λογάριθμο της δόσης του φαρμάκου που την προκαλεί. Φαίνονται οι τρεις κύριες περιοχές της καμπύλης: Κατώφλι, εκθετική και μέγιστη ασυμπτωτική περιοχή.

κόνα 3) επιτρέπει καλύτερη εκτίμηση της μέγιστης ασυμπτωτικής περιοχής, καθώς και την απεικόνιση μεγαλύτερου εύρους συγκεντρώσεων. Γενικά, τα περισσότερα βιολογικά συστήματα ανταποκρίνονται σε ένα μεγάλο εύρος συγκεντρώσεων (100-300 φορές διαφορά) κι ένα τέτοιο εύρος παρουσιάζεται καλύτερα σε ημιλογαριθμική κλίμακα.

Η κλίση του μεσαίου τμήματος της καμπύλης αυτής ποικίλει από φάρμακο σε φάρμακο. Απότομη κλίση σημαίνει ότι μικρή αύξηση της δόσης του φαρμάκου προκαλεί μεγάλη μεταβολή στο φαρμακολογικό αποτέλεσμα (Εικόνα 4).

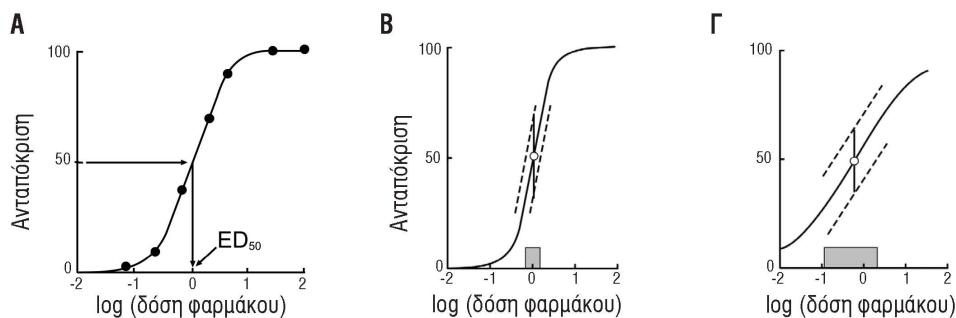
Εάν η κλίση της ευθείας στην ημιλογαριθμική απεικόνιση είναι μεγάλη, τότε μικρά λάθη στο σχεδιασμό της καμπύλης δεν επηρεάζουν σημαντικά τον υπολογισμό της ισχύος του φαρμάκου. Αντίθετα, αν η κλίση της ευθείας είναι μικρή, μικρά λάθη στο σχεδιασμό της καμπύλης επηρεάζουν σημαντικά τον υπολογισμό της ισχύος του φαρμάκου (Εικόνα 5).

Η καμπύλη δόσης-ανταπόκρισης πρέπει να προκύπτει από πολλές μετρήσεις σε διαφορετικά δείγματα, προκειμένου να απεικονίζει με ακρίβεια τη δράση του φαρμάκου και να εξασφαλίζει ακρίβεια στον υπολογι-



Εικόνα 4. Καμπύλη δόσης-ανταπόκρισης δύο φαρμάκων Α και Β. Η καμπύλη του φαρμάκου Α έχει μεγαλύτερη κλίση από την καμπύλη του φαρμάκου Β, που σημαίνει ότι μικρότερη μεταβολή της δόσης του φαρμάκου Α προκαλεί μεγαλύτερη μεταβολή στο φαρμακολογικό αποτέλεσμα σε σχέση με το φάρμακο Β.

Εικόνα 6. Σχεδιασμός καμπύλης δόσης-ανταπόκρισης. (Α) Η καμπύλη δόσης-ανταπόκρισης προκύπτει από ένα μόνο πείραμα, ενώνοντας τα σημεία που αντιστοιχούν στην ανταπόκριση του ίστου σε διάφορες συγκεντρώσεις φαρμάκου. (Β) Απεικονίζονται οι τιμές της ανταπόκρισης του ίστου που προκύπτουν από τις ίδιες συγκεντρώσεις φαρμάκου σε περισσότερα του ενός πειράματα. Οι αναλογικοί κύκλοι αντιστοιχούν στις μετρήσεις που απεικονίζονται στο (Α) ενώ οι κλειστοί κύκλοι είναι επιπλέον μετρήσεις. (Γ) Απεικονίζεται προσαρμοσμένη καμπύλη που προκύπτει από όλες τις μετρήσεις που φαίνονται στο Β. Όπως φαίνεται, υπάρχει διαφορά στην ED_{50} που προκύπτει από αυτήν την καμπύλη (συνεχής γραμμή) σε σχέση με την ED_{50} που προκύπτει από την καμπύλη του (Α) (στικτή γραμμή). (Δ) Τα πειραματικά δεδομένα απεικονίζονται ως μέση τιμή \pm σταθερό σφάλμα της μέσης τιμής για κάθε συγκεντρώση του φαρμάκου.



Εικόνα 5. Μέτρηση της ισχύος ενός φαρμάκου μέσω προσδιορισμού της μέσης δραστικής δόσης ED_{50} . (Α) Διάφορες συγκεντρώσεις φαρμάκου προστίθενται στο σύστημα, μετράται η ανταπόκριση του ιστού και από την ημιλογαριθμική καμπύλη δόσης-ανταπόκρισης υπολογίζεται η ED_{50} (αφού πρώτα προσδιοριστεί η μέγιστη ασυμπτωτική περιοχή). (Β) Αποκλίσεις σε καμπύλες δόσης-ανταπόκρισης με μεγάλη κλίση δίνουν μικρό εύρος τιμών ED_{50} στον άξονα X (σκιασμένο κουτί). (Γ) Αποκλίσεις σε καμπύλες δόσης-ανταπόκρισης με μικρή κλίση δίνουν μεγάλο εύρος τιμών ED_{50} στον άξονα χ.

σμό της ισχύος του φαρμάκου, καθώς και στη σύγκριση δύο φαρμάκων μεταξύ τους (Εικόνα 6). Ένας σημαντικός λόγος για το σχεδιασμό προσαρμοσμένης καμπύλης δόσης-ανταπόκρισης που προκύπτει από πολλές μετρήσεις, είναι η ελαχιστοποίηση της συμμετοχής της βιολογικής ποικιλότητας στον υπολογισμό της ισχύος φαρμάκου ή στη σύγκριση δύο φαρμάκων. Έτσι, όπως φαίνεται στο παράδειγμα της Εικόνα 7, αν

