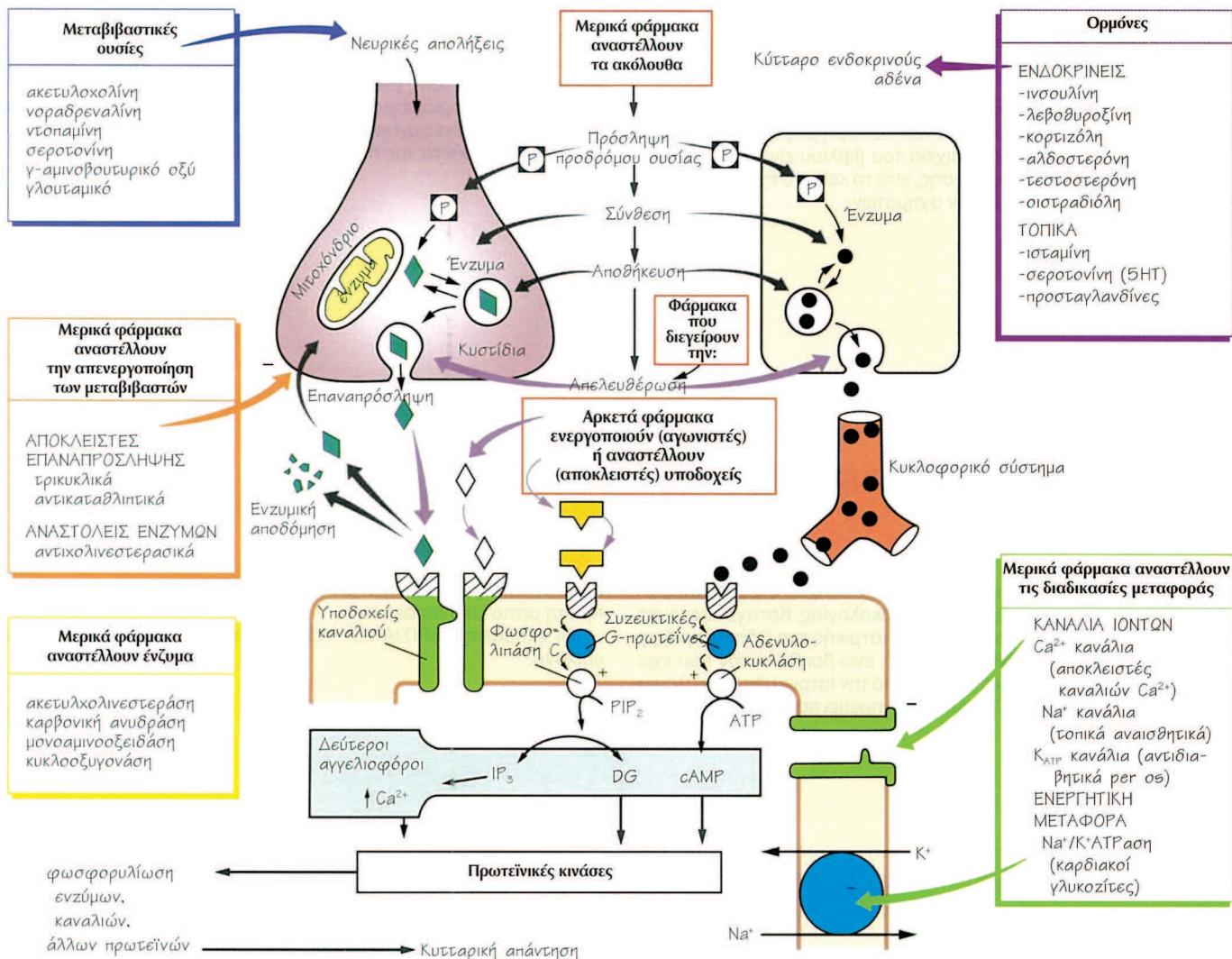


## 1

## Εισαγωγή: αρχές της δράσης των φαρμάκων



Η ιατρική φαρμακολογία είναι η επιστήμη των χημικών ουσιών (φαρμάκων) που αλληλεπιδρούν με τον ανθρώπινο οργανισμό. Αυτές οι αλληλεπιδράσεις μελετώνται από δύο επιμέρους κλάδους της φαρμακολογίας:

- της **φαρμακοδυναμικής**: οι επιδράσεις του φαρμάκου στον οργανισμό, και
- της **φαρμακοκινητικής**: ο τρόπος με τον οποίο ο οργανισμός επηρεάζει το φάρμακο σε συνάρτηση με το χρόνο (π.χ., απορρόφηση, κατανομή, μεταβολισμός και απέκριση).

Οι πιο συνηθισμένοι τρόποι με τους οποίους ένα φάρμακο μπορεί να επιφέρει τα αποτελέσματά του φαίνονται στο σχήμα. Μερικά φάρμακα (π.χ., ενεργός ανθρακας, ασμωτικά διουρητικά) δρουν δυνάμει των φυσιοχημικών τους ιδιοτήτων και αυτό ονομάζεται **μη-ειδική** φαρμακολογική δράση. Μερικά φάρμακα δρουν ως ψευδή υποστρώματα ή αναστολείς για κάποια **συστήματα μεταφοράς** (δεξιά κάτω) ή ως ένζυμα (αριστερά κάτω). Τα περισσότερα φάρμακα, ωστόσο, προκαλούν τα αποτελέσματά τους επιδρώντας σε ειδικές πρωτεΐνες, οι οποίες συνήθως βρίσκονται στην κυτταρική μεμβράνη, και ονομάζονται **υποδοχείς** (□). Ο φυσιολογικός τους ρόλος είναι να ανταποκρίνονται σε ενδογενείς χημικές ουσίες του οργανισμού, όπως είναι οι **διαβιβαστικές ουσίες** στις νευρομυϊκές συνάψεις (αριστερά πάνω, ◆) ή οι **ορμόνες** (δεξιά πάνω, ●). Π.χ., η **ακετυλοχολίνη (Ach)** είναι ένας νευροδιαβιβαστής που απελευθερώνεται από τις απολήξεις των κινητικών νεύρων και ενεργοποιεί

τους υποδοχείς στο σκελετικό μυ. Ξεκινώντας μια σειρά αντιδράσεων που καταλήγουν στη συστολή του μυός. Χημικές ουσίες (π.χ., Ach) ή φάρμακα που ενεργοποιούν τους υποδοχείς και παράγουν κάποια αντίδραση ονομάζονται **αγωνιστές** (◊). Αντίθετα, ορισμένα φάρμακα συνδέονται με τους υποδοχείς, αλλά δεν τους ενεργοποιούν, και ονομάζονται **ανταγωνιστές (antagonists)**, ή **αποκλειστές (blockers)**, ή **αναστολείς (inhibitors)** (■). Εφεξής θα χρησιμοποιείται ο όρος ανταγωνιστής σε σχέση με υποδοχείς, ο όρος αναστολέας σε σχέση με ένζυμα και ο όρος αποκλειστής σε σχέση με κανάλια. Ο ανταγωνιστής μειώνει την πιθανότητα ενός ενδογενούς αγωνιστή ή φαρμάκου αγωνιστή να συνδεθεί με τους υποδοχείς του, και έτσι μειώνει ή αναστέλλει τη δράση τους.

Η ενεργοποίηση των υποδοχέων από έναν αγωνιστή συζευγνύεται με φυσιολογικές ή βιοχημικές αντιδράσεις μέσω μηχανισμών μεταβίβασης του σήματος (κάτω) που συχνά, αλλά όχι πάντα, περιλαμβάνουν μόρια που ονομάζονται **δεύτεροι αγγελιοφόροι** (□).

Η αλληλεπίδραση μεταξύ ενός φαρμάκου και της θέσης δέσμευσης στον υποδοχέα εξαρτάται από τη **συμπληρωματικότητα** (ταίριασμα) μεταξύ των δύο μορίων. Όσο πιο ακριβές είναι το ταίριασμα και όσο μεγαλύτερος είναι ο αριθμός των ηλεκτρο-χημικών δεσμών (συνήθως μη-ομοιοπολικοί), τόσο ισχυρότερες θα είναι οι δυνάμεις συνοχής μεταξύ τους, και τόσο μεγαλύτερη θα είναι η “συγγένεια” του φαρμάκου με τον υποδοχέα. Η ικανότητα ενός φαρμάκου να συνδέεται με ένα συγκεκριμένο τύπο υποδοχέα ονομάζεται **ειδικότητα**.

Κανένα φάρμακο δεν είναι πραγματικά ειδικό, αλλά πολλά έχουν μια σχετική εκλεκτική δράση σε έναν τύπο υποδοχέα.

Τα φάρμακα χορηγούνται για να προκαλέσουν μια θεραπευτική δράση, αλλά σχεδόν πάντα προκαλούν και ανεπιθύμητες ενέργειες (Κεφ. 45), οι οποίες ποικίλουν από μη-αντιληπτές ή ασήμαντες (π.χ., ελαφρά ναυτία) μέχρι θανατηφόρες (π.χ., απλαστική αναιμία).

## Υποδοχείς

Είναι μόρια πρωτεΐνης που φυσιολογικά ενεργοποιούνται από ενδογενείς ουσίες διαβιβαστές ή ορμόνες. Πολλοί υποδοχείς έχουν κλωνοποιηθεί και έχει προσδιορισθεί η σειρά των αμινοξέων τους. Οι τέσσερις βασικοί τύποι υποδοχών είναι οι εξής:

1 Οι πύλες καναλιών ιόντων που συνέχονται με πρόσδεμα. Αποτελούνται από πεπτιδία που σχηματίζουν έναν κεντρικό πόρο (π.χ., ο υποδοχέας της νικοτίνης, Κεφ. 6, ο υποδοχέας του γ-αμινοβούτιρικού οξείος - GABA, Κεφ. 24).

2 Οι υποδοχείς που συζευγνύονται με μια G-πρωτεΐνη (βλέπε ακολούθως). Αποτελούν μια οικογένεια υποδοχέων με επτά διαμεμβρανικές έλικες, και συνδέονται (συνήθως) μέσω δευτερογενών αγγελιοφόρων για να επιφέρουν τις φυσιολογικές αντιδράσεις τους.

3 Πυρηνικοί υποδοχείς για στεροειδείς ορμόνες (Κεφ. 34) και τις ορμόνες του θυρεοειδούς (Κεφ. 35). Βρίσκονται στον πυρήνα του κυττάρου και ρυθμίζουν τη μεταγραφή και, συνεπώς, τη σύνθεση πρωτεΐνων.

4 Οι υποδοχείς που συνδέονται με κινάσες βρίσκονται στην κυτταρική μεμβράνη και χαρακτηρίζονται (συνήθως) από ενδογενή δραστικότητα τυροσινικής κινάσης. Π.χ., υποδοχέας για την ινσουλίνη, κυτοκίνες και αυξητικούς παράγοντες (Κεφ. 36).

Οι διαβιβαστικές ουσίες είναι χημικές ουσίες που απελευθερώνονται από τις νευρικές απολήξεις στο συναπτικό χάσμα και δεσμεύονται σε υποδοχείς της προ- αλλά κυρίως της μετα-συναπτικής μεμβράνης. Οι υποδοχείς ενεργοποιούνται, πιθανώς αλλάζοντας τη χωροδιάταξή τους, γεγονός που ακολουθώς προκαλεί μια σειρά μετα-συναπτικών αντιδράσεων που καταλήγουν, π.χ., σε μική συστολή ή αδενική έκκριση. Μετά την απελευθέρωσή της η διαβιβαστική ουσία απενεργοποιείται (αριστερά κέντρο) είτε με ενζυμικό καταβολισμό (π.χ., Ach) είτε με επαναπρόσληψη (π.χ., νοραδρεναλίνη, GABA). Πολλά φάρμακα δρουν είτε μειώνοντας είτε ενισχύοντας τη συναπτική μεταβίβαση.

Οι ορμόνες είναι χημικές ουσίες που απελευθερώνονται στην κυκλοφορία. Εκδηλώνουν τις φυσιολογικές δράσεις τους σε ιστούς που έχουν ειδικούς υποδοχείς ορμονών. Τα φάρμακα αλληλεπιδρούν με το ενδοκρινικό σύστημα είτε αναστέλλοντας (π.χ., αντιθυρεοειδικά φάρμακα, Κεφ. 35), είτε αυξάνοντας (π.χ., από το σόρτα μοριακό φάρμακο, Κεφ. 36) την απελευθέρωση της ορμόνης. Άλλα φάρμακα ενεργοποιούν (π.χ., στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, Κεφ. 33) ή αναστέλλουν τους υποδοχείς ορμονών (Κεφ. 34). Τοπικές ορμόνες (αυτακοειδή), όπως π.χ., η ισταμίνη, η σεροτονίνη (5-υδροξυτριπταμίνη, 5HT), οι κινίνες και οι προσταγλανδίνες απελευθερώνονται σε παθολογικές καταστάσεις. Οι επιδράσεις της ισταμίνης μπορούν μερικές φορές να ανασταλούν με αντισταμινικά (Κεφ. 11). Φάρμακα που αναστέλλουν τη σύνθεση προσταγλανδίνης (π.χ., ασπιρίνη) χρησιμοποιούνται ευρέως ως αντιφλεγμονώδη (Κεφ. 32).

## Συστήματα μεταφοράς

Τα λιπίδια της κυτταρικής μεμβράνης παρεμποδίζουν τη μεταφορά των υδρόφιλων μορίων προς το εσωτερικό ή το εξωτερικό του κυττάρου.

Τα κανάλια ιόντων είναι εκλεκτικοί πόροι στη μεμβράνη που επιτρέπουν τη μεταφορά ιόντων υπό την επίδραση ηλεκτροχημικής βαθμίδωσης, από τη μεγαλύτερη προς τη μικρότερη συγκέντρωση. Η ανοιχτή ή η κλειστή μορφή αυτών των καναλών ελέγχεται είτε από τη διαφορά δυναμικού της μεμβράνης (**κανάλια διεγειρόμενα από το δυναμικό, voltage gated channels**, εφεξής δυναμικό-διεγειρόμενα) ή από ουσίες διαβιβαστές (**κανάλια διεγειρόμενα από προσδέτες, ligand-gated channels**, εφεξής **χημειο-διεγειρόμενα**). Μερικά κανάλια (π.χ., κανάλια  $\text{Ca}^{2+}$  στην καρδιά) είναι και δυναμικο- και χημειο-διεγειρόμενα. Τα δυναμικο-διεγειρόμενα κανάλια  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  και  $\text{Ca}^{2+}$  έχουν την ίδια βασική δομή (Κεφ. 5), και τα καθένα έχει υποτύπους. Σημαντικά παραδείγματα φαρμάκων που δρουν στα δυναμικο-

διεγειρόμενα κανάλια είναι οι αποκλειστές καναλιών ασβεστίου (Κεφ. 16), τα οποία αναστέλλουν τα κανάλια  $\text{Ca}^{2+}$ -τύπου L στις λείες μυϊκές ίνες των αγγείων και την καρδιά, και τα τοπικά αναισθητικά (Κεφ. 5) που αναστέλλουν τα κανάλια  $\text{Na}^+$  στα νεύρα. Μερικά αντισπασμαδικά φάρμακα (Κεφ. 25) και μερικά αντιαρρυθμικά (Κεφ. 17), επίσης, αναστέλλουν τα κανάλια  $\text{Na}^+$ . Κανένα κλινικά χρήσιμο φάρμακο δε δρα κατά κύριο λόγο στα δυναμικο-διεγειρόμενα κανάλια  $\text{K}^+$ , ωστόσο τα *per os* χορηγούμενα αντιδιαβητικά φάρμακα δρουν σε ένα διαφορετικό τύπο καναλιού  $\text{K}^+$  που ρυθμίζεται από την ενδοκυτταρική τριφωσφορική αδενοσίνη (ATP, Κεφ. 36).

Οι διαδικασίες ενεργητικής μεταφοράς αφορούν στη μεταφορά ουσιών ενάντια στη βαθμίδωση συγκέντρωσης, από τη μικρότερη προς μεγαλύτερη, χρησιμοποιώντας ειδικά μόρια φορείς στην κυτταρική μεμβράνη και απαιτούν ενέργεια, όπως π.χ.:

1 Αντίλια νατρίου. Εξωθεί τα ιόντα  $\text{Na}^+$  από το εσωτερικό του κυττάρου μέσω ενός μηχανισμού που αντλεί ενέργεια από το ATP με την ενζυμική δράση της αδενοσίνο-τριφωσφατάσης(ATPase). Ο φορέας συνδέεται με τη μεταφορά ιόντων  $\text{K}^+$  μέσα στο κύτταρο. Οι καρδιακοί γλυκοζίτες (Κεφ. 18) δρουν αναστέλλοντας τη  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase. Οι λειτουργίες μεταφοράς  $\text{Na}^+$  και/ή  $\text{Cl}^-$  στο νεφρό αναστέλλονται από ειδικά διουρητικά (Κεφ. 32).

2 Μεταφορά νοραδρεναλίνης. Τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (Κεφ. 28) επιμηκύνουν τη δράση της νοραδρεναλίνης (Nor) αναστέλλοντας την επαναπρόσληψή της στις νευρικές απολήξεις στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (KN).

## Ένζυμα

Είναι καταλυτικές πρωτεΐνες, οι οποίες αυξάνουν την ταχύτητα των χημικών αντιδράσεων στον οργανισμό. Στα φάρμακα που δρουν αναστέλλοντας ένζυμα ανήκουν: οι αντιχολινεστεράσες που ενισχύουν τη δράση της Ach (Κεφ. 6 και 8), οι αναστολείς της καρβονικής ανυδράσης που είναι διουρητικά (αυξάνουν τη ροή των ούρων, Κεφ. 14), οι αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης που είναι αντικαταθλιπτικά (Κεφ. 28) και οι αναστολείς της κυκλοοξυγονάσης (π.χ., ασπιρίνη, Κεφ. 32).

## Δεύτεροι αγγελιοφόροι

Είναι χημικές ουσίες των οποίων η ενδοκυτταρια συγκέντρωση αυξάνεται ή, σπανιότερα, μειώνεται σε απάντηση της ενεργοποιότησης υποδοχέων από αγωνιστές, οι οποίοι πυροδοτούν διαδικασίες που τελικά συντελούν σε μια κυτταρική απάντηση. Οι πλέον μελετημένοι δεύτεροι αγγελιοφόροι είναι: τα ιόντα  $\text{Ca}^{2+}$ , η κυκλική μονοφωσφορική αδενοσίνη (cAMP), η 1,4,5-τριφωσφορική ινοσιτόλη (IP<sub>3</sub>) και η διακυλογλυκορόλη (DG).

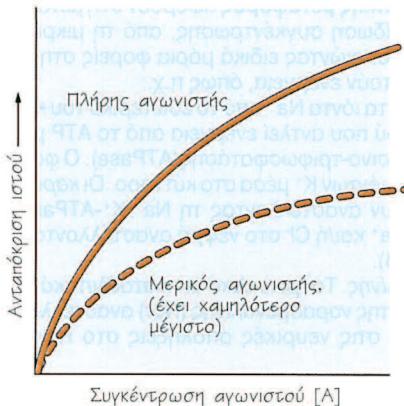
Το cAMP σχηματίζεται από την ATP υπό την επίδραση της αδενυλικής κυκλάσης, όπως, π.χ., διεγείρονται οι β-αδρενεργικοί υποδοχείς. Το cAMP ενεργοποιεί την πρωτεΐνη Κινάση Α, η οποία φωσφορυλώνει μια πρωτεΐνη (ένζυμο ή κανάλι ιόντων) και οδηγεί σε μια φυσιολογική αντίδραση.

Τα IP<sub>3</sub> και DG σχηματίζονται από την 4,5-διφωσφορική φωσφατιδυλινοσιτόλη (PIP<sub>2</sub>) της μεμβράνης, υπό την επίδραση της φωσφολιπάσης C. Και οι δυο αυτοί αγγελιοφόροι μπορούν, όπως το cAMP, να ενεργοποιήσουν τις κινάσες, αλλά η IP<sub>3</sub> προκαλεί την εν λόγω δράση έμμεσα, κινητοποιώντας το ενδοκυτταρικά αποθηκευμένο  $\text{Ca}^{2+}$ . Ορισμένες μουσκαρινικές και α<sub>1</sub>-αδρενεργικές δράσεις της Ach περιλαμβάνουν αυτόν το μηχανισμό (Κεφ. 7).

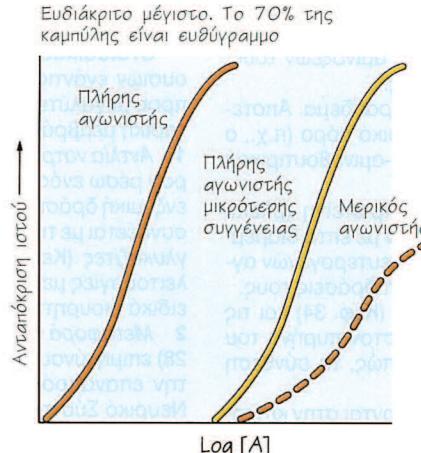
## G-πρωτεΐνες

Η διεγερση της αδενυλικής κυκλάσης και της φωσφοκινάσης C, η οποία ακολουθεί την ενεργοποίηση του υποδοχέα, γίνεται με τη μεσολάβηση της οικογένειας των G-πρωτεΐνων (ρυθμιστικών πρωτεΐνων δεσμευμένων με τριφωσφορική γουανοσίνη [GTP]), οι οποίες αποτελούνται από τρεις υπομονάδες: α, β και γ. Το σύμπλοκο υποδοχέα-αγωνιστή προκαλεί δομικές μεταβολές στις G-πρωτεΐνες, προκαλώντας τη σύνδεση της α- υπομονάδας με ένα μόριο GTP. Η α-GTP διαχωρίζεται από την G-πρωτεΐνη και διεγείρει (ή αναστέλλει) την αδενυλική κυκλάση ή φωσφοκινάση C. Το μήνυμα προς το ένζυμο, ακολούθως, διακόπτεται επειδή η α-GTP έχει ενδογενή ενέργεια GTPase, προκαλώντας υδρόλυση της GTP σε GDP. Στη συνέχεια η α-GDP επανασυνδέεται με τις υπομονάδες β, γ της G-πρωτεΐνης.

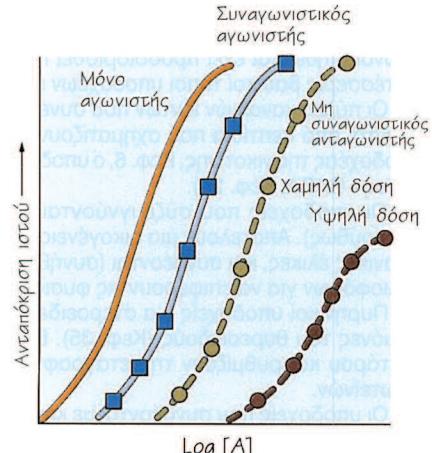
Καμπύλη δόσης-αποτελέσματος



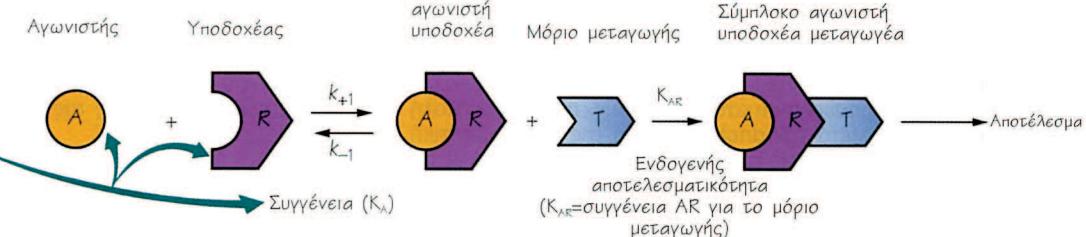
Καμπύλη log δόσης-αποτελέσματος



Επίδραση ανταγωνιστών



Δεσμός μεταξύ μορίων
-ηλεκτροστατικοί -δεσμοί υδρογόνου -δυνάμεις Van der Waals -υδροφόδιοι



Οι ιστοί στον οργανισμό παρουσιάζουν μόνο μερικές βασικές απαντήσεις όταν εκτίθενται στους αγωνιστές (π.χ., μική συστολή, αδενική έκκριση) και η ποσοτική σχέση ανάμεσα σε αυτές τις φυσιολογικές απαντήσεις και τη συγκέντρωση του αγωνιστή μπορεί να υπολογιστεί με τη χρήση **βιοαναλύσεων**. Το πρώτο μέρος της αλληλεπιδρασης φαρμάκου-υποδοχέα, δηλαδή η πρόσδεση του φαρμάκου στον υποδοχέα, μπορεί να μελετηθεί μεμονωμένα χρησιμοποιώντας **αναλύσεις πρόσδεσης**.

Έχει βρεθεί πειραματικά ότι για πολλούς ιστούς και αγωνιστές, όταν η απάντηση σε σχέση με τη συγκέντρωση του φαρμάκου απεικονίζεται με γραφική παράσταση, εμφανίζεται ως μια καμπύλη που συχνά είναι γεωμετρική υπερβολή (καμπύλη **δόσης-αποτελέσματος**, αριστερά πάνω). Πρακτικά, είναι πιο εύκολο, να απεικονίζεται το αποτέλεσμα σε σχέση με το λογαρίθμη της συγκέντρωσης του φαρμάκου (**καμπύλη λογαρίθμου δόσης-αποτελέσματος**, πάνω μεσαίο σχήμα). Αν θεωρήσουμε ότι η αλληλεπιδραση ανάμεσα στο φάρμακο (A) και τον υποδοχέα (R) (κάτω σχήμα) υπακούει στο νόμο της δράσης των μαζών, τότε η συγκέντρωση του συμπλόκου φαρμάκου-υποδοχέα (AR) δίνεται από τον τύπο:

$$[AR] = \frac{[R_0][A]}{K_D + [A]}$$

όπου  $[R_0]$  = ολική συγκέντρωση υποδοχέων,  $[A]$  = συγκέντρωση αγωνιστή,  $K_D$  = σταθερά διάστασης και  $[AR]$  = συγκέντρωση των κατειλημμένων υποδοχέων.

Δεδομένου ότι αυτή είναι εξίσωση υπερβολής, το σχήμα της καμπύλης δόσης-αποτελέσματος εξηγείται εάν η απάντηση είναι άμεσα ανάλογη προς το  $[AR]$ . Δυστυχώς, αυτή η απλή θεωρία δεν εξηγεί όλα τα πειραματικά αποτελέσματα, αφού ορισμένοι αγωνιστές, που ονομάζονται **μερικοί αγωνιστές**, δεν μπορούν να παράγουν την ίδια μέγιστη αντίδραση όπως οι πλήρεις αγωνιστές, ακόμα και αν έχουν την ίδια χημική συγγένεια με τον υποδοχέα (δεξιά πάνω και

κέντρο →). Έτσι, εκτός από τη χημική συγγένεια με τον υποδοχέα, ένας αγωνιστής έχει άλλη μια χημική ιδιότητα που ονομάζεται **ενδογενής αποτελεσματικότητα**, η οποία είναι η ικανότητά του να προκαλεί μια απάντηση όταν συνδέεται σε έναν υποδοχέα (κάτω σχήμα).

Ένας **συναγωνιστικός ανταγωνιστής** δεν έχει ενδογενή αποτελεσματικότητα. Συνεπώς, καταλαμβάνοντας ένα ποσοστό των υποδοχέων, ουσιαστικά μειώνει τους διαθέσιμους ελεύθερους υποδοχέες. Όταν το φάρμακο A προς τα δεξιά, αλλά το μέγιστο αποτέλεσμα δεν μειώνεται (δεξιά πάνω, ■). Αντίθετα, οι **μη-αντιστρέψιμοι ανταγωνιστές** καταστέλλουν το μέγιστο αποτέλεσμα (δεξιά πάνω, ●). Ωστόσο, στις χαμηλές συγκέντρωσεις μπορεί να γίνει παράλληλη μετατόπιση της καμπύλης log συγκέντρωσης-αποτελέσματος χωρίς να ελαττωθεί το μέγιστο αποτέλεσμα (πάνω δεξιά, ○). Δεδομένου ότι ένας μη-αναστρέψιμος ανταγωνιστής μειώνει το διαθέσιμο αριθμό υποδοχέων σε ένα σύστημα, είναι προφανές ότι δεν είναι απαραίτητο όλοι υποδοχέες να είναι κατειλημμένοι για να παράγουν μια μέγιστη αντίδραση (δηλαδή υπάρχει εφεδρεία υποδοχέων).

## Δέσμευση φαρμάκων στους υποδοχέα

### Ενδομοριακές δυνάμεις

Τα μόρια του φαρμάκου στο περιβάλλον των υποδοχέων, αρχικά, έλκονται από σχετικά μεγάλης εμβέλειας δράσης ηλεκτροστατικές δυνάμεις. Στη συνέχεια, αν το μόριο έχει την κατάλληλη χημική δομή για να εφαρμόσει στη θέση πρόσδεσης του υποδοχέα, δεσμοί υδρογόνου και δυνάμεις van der Waals προσέδενουν το φάρμακο στον υποδοχέα. Μη-αντιστρέψιμοι ανταγωνιστές δεσμεύονται σε υποδοχέες με ισχυρούς ομοιοπολικούς δεσμούς και δεν αποδεσμεύονται.

## Συγγένεια

Είναι μια παράμετρος που προσδιορίζει πόσο εύκολα ένα φάρμακο προσδένεται σε έναν υποδοχέα. Χαρακτηρίζεται από τη σταθερά ισορροπίας - διάστασης ( $K_D$ ), η οποία, για μια αμφιδρομη αντίδραση μεταξύ φαρμάκου και υποδοχέα, είναι ο λόγος των σταθερών ισορροπίας της ανάδρομης ( $k_1$ ), και προαχθείσας ( $k_1^+$ ), αντίδρασης. Το αντίστροφο της σταθεράς  $K_D$  ονομάζεται σταθερά συγγένειας προς τον υποδοχέα ( $K_A$ ), η οποία (σε απουσία εφεδρικών υποδοχέων, βλέπε ακολούθως) είναι η συγκέντρωση του φαρμάκου που προκαλεί το 50% του μέγιστου αποτελέσματος.

## Ανταγωνιστές

Είναι φάρμακα που προσδένονται στους υποδοχείς, αλλά δεν τους ενεργοποιούν. Μπορεί να είναι συναγωνιστικοί ή μη αναστρέψιμοι. Άλλοι τύποι ανταγωνιστών είναι λιγότερο συχνοί.

Οι **συναγωνιστικοί ανταγωνιστές** δεσμεύονται στους υποδοχείς και παρεμποδίζουν τη δράση των αγωνιστών στον υποδοχέα. Όμως, η αντίδραση ενός ιστού μπορεί να επανέλθει στο μέγιστο αν αυξηθεί η δόση του αγωνιστή, γιατί αγωνιστής και ανταγωνιστής συναγωνίζονται για τις θέσεις δέσμευσης στον υποδοχέα, ανάλογα με τη συγκέντρωσή τους και τη  $K_A$ . Σε μεγάλες δόσεις αγωνιστή, ανεξάρτητα από τη σταθερά συγγένειας αγωνιστή και ανταγωνιστή, εκτοπίζεται ο ανταγωνιστής από τις θέσεις δέσμευσης στον υποδοχέα, και επικρατεί η δράση του αγωνιστή. Το φαινόμενο αυτό εξηγεί την παράλληλη μετατόπιση της καμπύλης δόσης-αποτελέσματος προς τα δεξιά (δεξιά πάνω ■) και θεωρείται το χαρακτηριστικό γνώρισμα του συναγωνιστικού ανταγωνισμού.

Οι **μη αντιστρεπτοί ανταγωνιστές** προκαλούν ένα αποτέλεσμα που δεν μπορεί να αντιστραφεί από την αύξηση της συγκέντρωσης του αγωνιστή. Το μοναδικό σημαντικό παράδειγμα είναι η φαινοξύβενζαμίνη, που συνδέεται ομοιοπολικά με α-αδρενεργικούς υποδοχείς. Η επακόλουθη αναστολή, η οποία δε μπορεί να υπερνικηθεί, είναι πολύτιμη στην αντιμετώπιση του φαιοχρωμοκυτώματος, ενός όγκου που απελευθερώνει μεγάλα ποσά αδρεναλίνης (Adr).

## Άλλοι τύποι ανταγωνισμού

Οι **μη-συναγωνιστικοί ανταγωνιστές** δεν δεσμεύονται στην περιοχή του υποδοχέα, αλλά δρουν σε μεταγενέστερο στάδιο της μετάδοσης του σήματος για να εμποδίσουν την ανταπόκριση σε έναν αγωνιστή, π.χ., οι αποκλειστές καναλιών  $Ca^{2+}$  (Κεφ. 15).

Οι **χημικοί ανταγωνιστές** απλά δεσμεύονται στο ενεργό φάρμακο και το απενεργοποιούν, π.χ., η πρωταμίνη καταργεί το αντιπηκτικό αποτέλεσμα της ηπαρίνης (Κεφ. 19).

Οι **φυσιολογικοί ανταγωνιστές** είναι δύο ουσίες με αντίθετα αποτελέσματα που τείνουν να εξουδετερώσουν η μια την άλλη, π.χ., η επίδραση προστακυλίνης και θρομβοδιάνης-Α<sub>2</sub> στη συγκόλληση των αιμοπεταλίων (Κεφ. 19).

## Εφεδρικός υποδοχέας

Σε μερικούς ιστούς (π.χ., στις λείες μυϊκές (ίνες), οι μη αντιστρέψιμοι ανταγωνιστές μετατοπίζουν τη λογαριθμική καμπύλη δόσης-αποτελέσματος προς τα δεξιά χωρίς να μειώσουν τη μέγιστη απάντηση, αποδεικνύοντας ότι η μέγιστη απάντηση μπορεί να πραγματωθεί χωρίς ο αγωνιστής να καταλάβει όλους τους διαθέσιμους υποδοχείς. Οι πλεονάζοντες υποδοχείς ονομάζονται «εφεδρικοί», και έχουν και αυτοί λειτουργική σημασία. Αυξάνουν και την ευαισθησία και την ταχύτητα ανταπόκρισης ενός συστήματος, γιατί η συγκέντρωση του συμπλόκου φαρμάκου- υποδοχέα (και συνεπώς η απάντηση) εξαρτάται τόσο από τη συγκέντρωση του αγωνιστή όσο και από την ολική συγκέντρωση του υποδοχέα.

## Μερικός αγωνιστής

Είναι ένας αγωνιστής που δεν προκαλεί την ίδια μέγιστη απάντηση όπως ένας "πλήρης" αγωνιστής. Ο μηχανισμός του φαινομένου δεν είναι κατανοητός. Μια πιθανή εξήγηση είναι ότι η αγωνιστική δράση εξαρτάται από τη χημική συγγένεια του συμπλόκου φαρμάκου-υποδοχέα προς ενός μεταγωγικό μόριο (κάτω σχήμα). Έτσι, ένας πλήρης αγωνιστής δημιουργεί ένα σύμπλοκο με υψηλή χημική συγγένεια προς ένα μεταγωγό μόριο (π.χ., G-πρωτεΐνες, Κεφ. 1), ενώ ένα σύμπλοκο μερικού αγωνιστή-υποδοχέα έχει μια μικρότερου βαθμού συγγένεια προς ένα μεταγωγό μόριο και συνεπώς δεν μπορεί να προκαλέσει την πλήρη αντίδραση.

Όταν οι μερικοί αγωνιστές δρουν μόνοι τους, προκαλούν μια αντίδραση (η οποία μπορεί να είναι θεραπευτικά επαρκής), αλλά ανταγωνίζονται τις επιδράσεις ενός πλήρους αγωνιστή. Αυτό συμ-

βαίνει γιατί μερικοί από τους υποδοχείς δεσμεύονται από τον μερικό αγωνιστή, που έχει ασθενέστερη επίδραση, και όχι από τον πλήρη αγωνιστή, που έχει μεγαλύτερη επίδραση (π.χ., μερικοί ανταγωνιστές των β-αδρενεργικών υποδοχέων, Κεφ. 15 και 16).

## Ενδογενής αποτελεσματικότητα

Είναι η ικανότητα ενός αγωνιστή να αλλάζει τη δομή ενός υποδοχέα ώστε να επάγει μια απάντηση στο σύστημα. Ορίζεται ως η συγγένεια του συμπλόκου αγωνιστή-υποδοχέα προς ένα μεταγωγό μόριο.

**Μερικός αγωνιστής και εφεδρικός υποδοχέας.** Ένα φάρμακο που είναι μερικός αγωνιστής για έναν ιστό που δεν διαθέτει εφεδρικούς υποδοχείς, μπορεί να δράσει ως πλήρης αγωνιστής σε έναν άλλο ιστό που έχει πολλούς εφεδρικούς υποδοχείς, γιατί η μικρή δραστικότητά του μπορεί να αντισταθμιστεί ενεργοποιώντας ένα μεγαλύτερο αριθμό υποδοχέων από εκείνον που απαιτείται από έναν πλήρη αγωνιστή.

## Βιοανάλυση

Οι βιοαναλύσεις περιλαμβάνουν τη χρήση ενός βιολογικού ιστού για να συσχετίσουν τη συγκέντρωση του φαρμάκου με τη φυσιολογική απάντηση. Συνήθως χρησιμοποιούνται απομονωμένοι ιστοί, γιατί αφενός είναι ευκολότερο να ελεγχθεί η συγκέντρωση του φαρμάκου γύρω από τον ιστό και, αφετέρου, επειδή εξαλείφονται οι αντανακλαστικές αντιδράσεις. Σε ορισμένες, όμως, περιπτώσεις χρησιμοποιούνται οι ολόκληρα πειραματόζωα, όπως και στην περίπτωση κλινικών δοκιμών στον άνθρωπο.

Οι βιοαναλύσεις μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον υπολογισμό:

- της συγκέντρωσης ενός φαρμάκου (σήμερα χρησιμοποιούνται κατά κύριο λόγο χημικές μέθοδοι)
- της σταθεράς πρόσδεσης ενός φαρμάκου
- της δραστικότητας ενός φαρμάκου σε σύγκριση με κάποιο άλλο.

Ο υπολογισμός των σχετικών δραστικότητων μιας σειράς αγωνιστών επί διαφορετικών ιστών είναι ένας από τους σημαντικούς τρόπους που χρησιμοποιούνται για την ταξινόμηση των υποτύπων υποδοχέων, π.χ., αδρενεργικών υποδοχέων (Κεφ. 17).

## Μέτρηση της πρόσδεσης φαρμάκου σε υποδοχείς

Τα πειράματα πρόσδεσης φαρμάκου σε υποδοχείς είναι σχετικά απλά. Κλάσματα μεμβρανών από ομογενοποιημένους ιστούς επωάζονται με ραδιοεπισημασμένο φάρμακο (συνήθως με  $^3H$ ) και ακολούθως απομονώνεται με διήθηση το κλάσμα του ομογενοποιημένου που περιέχει τη ραδιενέργεια. Μετά τη διόρθωση της μη ειδικής πρόσδεσης, μπορεί να υπολογισθεί το  $^3H$ -φάρμακο που είναι συνδεδεμένο στους υποδοχείς, καθώς, επίσης, και το  $K_A$  και  $B_{max}$  (αριθμός θέσεων πρόσδεσης). Οι προσδιορισμοί πρόσδεσης χρησιμοποιούνται ευρέως για τη μελέτη των υποδοχέων των φαρμάκων, αλλά έχουν το μειονέκτημα ότι δεν εκτιμάται καμία λειτουργική αντίδραση, ενώ συχνά το ραδιοεπισημασμένο φάρμακο δεν προσδένεται σε μια μόνο κατηγορία υποδοχέων.

## Χαρτογράφηση υποδοχέων

Η κατανομή των υποδοχέων σε έναν ιστό γίνεται σε ιστολογικές τομές του ιστού με τη μέθοδο της αυτοραδιογραφίας. Στον άνθρωπο χρησιμοποιείται η τεχνική τομογραφίας εκπομπής ποζιτρόνων (positron emission tomography, PET), με τη βοήθεια της οποίας χαρτογραφείται η κατανομή και πικνότητα των υποδοχέων σε διάφορες ανατομικές θέσεις, όπως, π.χ., της ντοπαμίνης στον εγκέφαλο (Κεφ. 27).

## Ταχυφυλαξία, ανοχή και αντίσταση στα φάρμακα, απευασθητοποίηση

Κατά τη μακροχρόνια χορήγηση ενός φαρμάκου είναι δυνατό να παρατηρηθεί μείωση της αποτελεσματικότητάς του. Όταν το φαινόμενο εμφανίζεται γρήγορα (σε μερικά λεπτά), ονομάζεται **ταχυφυλαξία**, ενώ όταν εμφανίζεται μετά από μέρες ή εβδομάδες ονομάζεται **ανοχή** ή αντοχή. Η **ανοχή** μπορεί να οφείλεται στον αυξημένο μεταβολισμό του φαρμάκου, όπως π.χ., των βαρβιτουρικών (Κεφ. 3), ή σε μηχανισμούς ομοιόστασης (συνήθως αδιευκρίνιστοι), οι οποίοι μειώνουν σταδιακά την επίδραση του φαρμάκου, όπως π.χ., της μορφίνης (Κεφ. 29). **Αντίσταση στα φάρμακα** είναι όρος που χρησιμοποιείται για χημειοθεραπευτικές ουσίες, όπως π.χ., τα ανθελονοσιακά. Μείωση στον αριθμό των υποδοχέων (υπορύθμιση, down-regulation) μπορεί να οδηγήσει σε απευασθητοποίηση ή σε ανοχή, όπως π.χ., της ινσουλίνης (Κεφ. 36).

Παράγοντες που επηρεάζουν την απορρόφηση του φαρμάκου

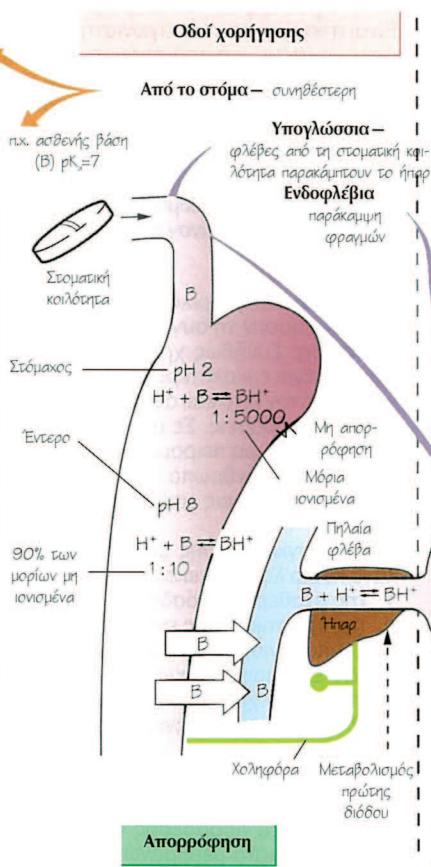
Μορφή  
Σταθερότητα στα οξέα και ένυδρα  
Κινητικότητα του εντέρου  
Τροφές στο στομάχι  
Βαθμός μεταβολισμού πρώτης διόδου

#### Λιποδιαλυτότητα

Εξαρτάται από το  $pK_a$  του φαρμάκου και το  $pH$  του περιβάλλοντος. Το μη ιονισμένο είναι περισσότερο διαλυτό από το ιονισμένο φάρμακο

Η σχέση είναι (για ασθενείς βάσεις):

$$\log \frac{BH^+}{B} = pK_a - pH$$



#### Απορρόφηση

#### Οδοί χορήγησης

Από το στόμα – συημέστερη

Υπογλώσσια – φλέβες από τη σοματική καρδιότητα παρακάμπτουν το ήπαρ

Ενδοφλέβια παρακάμψη φραγμών

Στόμακος

Στόμακος

Εντέρο

Χοληθρά

Μεταβολισμός πρώτης διόδου

Εντέρο

Ηπαρ

Μεταβολισμός πρώτης διόδου

Ηπαρ

Χοληθρά

Μεταβολισμός πρώτης διόδου

Ενδοκυττάριο υγρό

Μεσοκυττάριο υγρό

Ενδαγειακός χώρος

Κατανομή