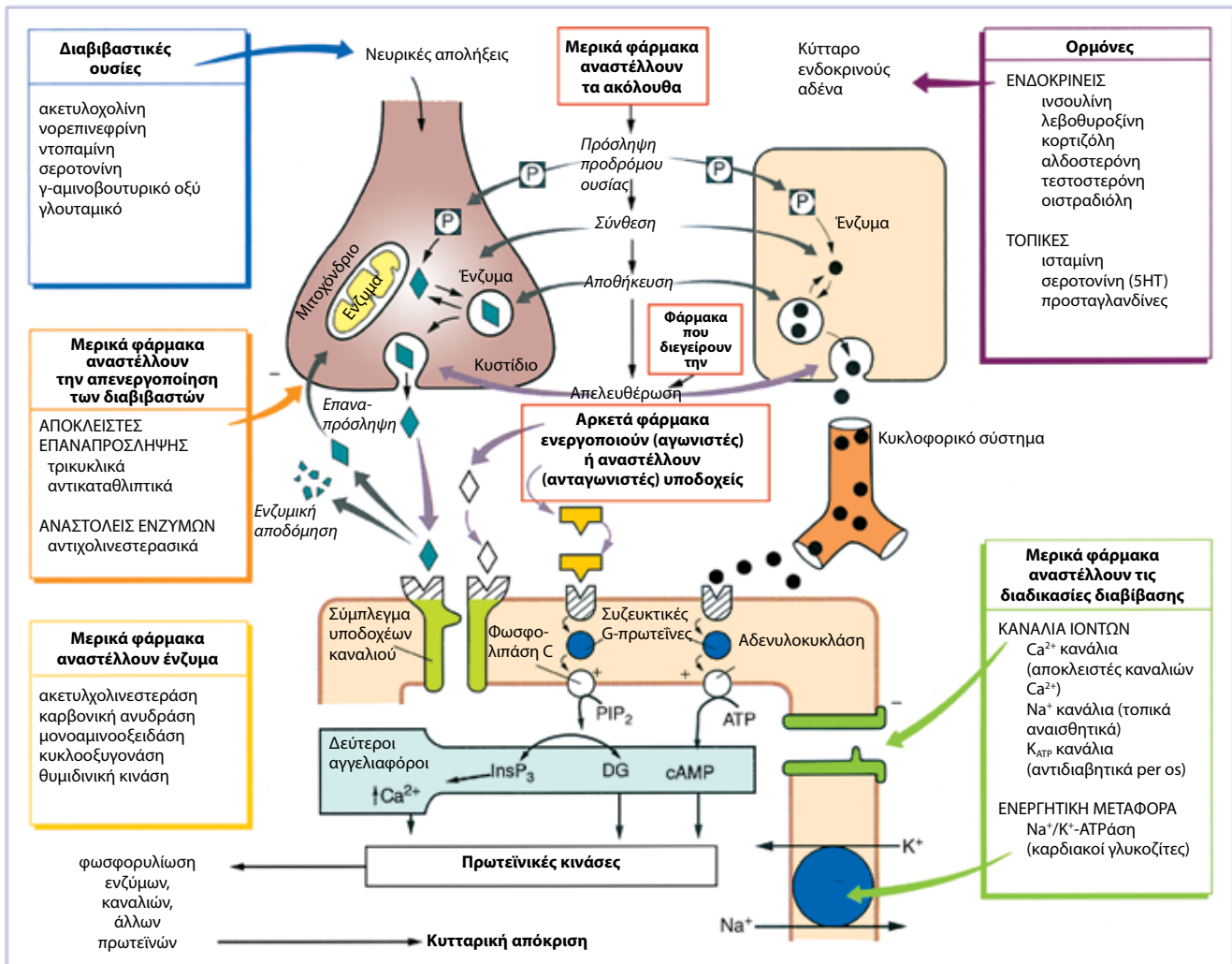




# 1 Εισαγωγή: αρχές της δράσης των φαρμάκων



**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:

- τη **φαρμακοδυναμική**: η οποία μελετά τις επιδράσεις του φαρμάκου στον οργανισμό- και
- τη **φαρμακοκινητική**: η οποία μελετά τον τρόπο με τον οποίον ο οργανισμός επηρεάζει το φάρμακο σε συνάρτηση με τον χρόνο (π.χ., απορρόφηση, κατανομή, μεταβολισμός και απέκκριση).

Οι πιο συνηθισμένοι τρόποι με τους οποίους ένα φάρμακο μπορεί να επιφέρει τα αποτελέσματά του φαίνονται στο σχήμα. Μερικά φάρμακα (π.χ., ενεργός άνθρακας, ωσμωτικά διουρητικά) δρουν δυνάμει των φυσικοχημικών τους ιδιοτήτων και αυτό ονομάζεται **μη ειδική** φαρμακολογική δράση. Μερικά φάρμακα δρουν ως ψευδή υποστρώματα ή αναστολείς κάποιων **συστημάτων μεταφοράς** (δεξιά κάτω) ή **ενζύμων** (αριστερά κάτω). Τα περισσότερα φάρμακα, ωστόσο, προκαλούν τα αποτελέσματά τους επιδρώντας σε ειδικά πρωτεϊνικά μόρια, που συνήθως βρίσκονται στην κυτταρική μεμβράνη. Αυτές οι πρωτεΐνες ονομάζονται **υποδοχείς** (👤). Ο φυσιολογικός τους ρόλος είναι να ανταποκρίνονται σε ενδογενείς χημικές ουσίες

του οργανισμού, όπως είναι οι **διαβιστικές ουσίες** στις νευρομυϊκές συνάψεις (αριστερά πάνω, 🧠) ή οι **ορμόνες** (δεξιά πάνω, 📌). Για παράδειγμα, η **ακετυλοχολίνη (ACh)** είναι ένας νευροδιαβιστής που απελευθερώνεται από τις απολήξεις των κινητικών νευρών και ενεργοποιεί τους υποδοχείς στον σκελετικό μυ, ξεκινώντας μια αλληλουχία αντιδράσεων που καταλήγουν στη συστολή του μυός. Χημικές ουσίες (π.χ., η ακετυλοχολίνη) ή φάρμακα που ενεργοποιούν τους υποδοχείς και παράγουν κάποια αντίδραση ονομάζονται **αγωνιστές** (👤). Αντίθετα, ορισμένα φάρμακα, που ονομάζονται **ανταγωνιστές** (👤), συνδέονται με τους υποδοχείς, αλλά δεν τους ενεργοποιούν. Οι ανταγωνιστές μειώνουν την πιθανότητα σύνδεσης μιας διαβιστικής ουσίας (ή άλλου αγωνιστή) με τους υποδοχείς της και έτσι μειώνουν ή αναστέλλουν τη δράση της.

Η ενεργοποίηση των υποδοχέων από έναν αγωνιστή συζεύγνυται με φυσιολογικές ή βιοχημικές αντιδράσεις μέσω μηχανισμών μεταβίβασης του σήματος (κάτω μέρος του σχήματος) που συχνά (αλλά όχι πάντα) περιλαμβάνουν μόρια που ονομάζονται «**δευτεριοι αγγελιαφόροι**» (📌).

Η αλληλεπίδραση μεταξύ ενός φαρμάκου και της θέσης δέσμευσης στον υποδοχέα εξαρτάται από τη **συμπληρωματικότητα** στο ταίριασμα μεταξύ των δύο μορίων. Όσο πιο ακριβές είναι το ταίριασμα και όσο μεγαλύτερος είναι ο αριθμός των δεσμών (συνήθως μη ομοιοπολικών),

τόσο ισχυρότερες θα είναι οι ελκτικές δυνάμεις 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 **σχετικά εκλεκτική** δράση σε έναν τύπο υποδοχέα.

Τα φάρμακα χορηγούνται για να προκαλέσουν μια θεραπευτική δράση, αλλά συχνά προκαλούν και **ανεπιθύμητες ενέργειες** (Κεφ. 46), οι οποίες ποικίλλουν από ασήμαντες (π.χ., ελαφρά ναυτία) μέχρι θανατηφόρες (π.χ., απλαστική αναιμία).

## Υποδοχείς

Είναι πρωτεϊνικά μόρια που φυσιολογικά ενεργοποιούνται από διαβιβαστές ή ορμόνες. Πολλοί υποδοχείς έχουν κλωνοποιηθεί και έχει προσδιοριστεί η αλληλουχία των αμινοξέων τους. Οι τέσσερις βασικοί τύποι υποδοχέων είναι οι εξής:

- 1 Τα κανάλια ιόντων που ενεργοποιούνται από αγωνιστή (πρόσδεμα). Αποτελούνται από πεπτιδία που σχηματίζουν έναν κεντρικό πόρο (π.χ., ο νικοτινικός υποδοχέας, Κεφ. 6, ο υποδοχέας του γ-αμινοβουτυρικού οξέος-GABA, Κεφ. 24).
- 2 Οι υποδοχείς που συζεύγνυνται με μια G-πρωτεΐνη (βλέπε ακολούθως) αποτελούν μια οικογένεια υποδοχέων με επτά διαμεμβρανικές έλικες. Συνδέονται (συνήθως) μέσω δευτέρων αγγελιαφόρων για να επιφέρουν τις φυσιολογικές δράσεις τους.
- 3 Πυρηνικοί υποδοχείς για τις στεροειδείς (Κεφ. 34) και θυρεοειδικές ορμόνες (Κεφ. 35). Βρίσκονται στον πυρήνα του κυττάρου και ρυθμίζουν τη μεταγραφή και, συνεπώς, τη σύνθεση πρωτεϊνών.
- 4 Οι υποδοχείς που συνδέονται με κινάσες βρίσκονται στην κυτταρική μεμβράνη και χαρακτηρίζονται (συνήθως) από ενδογενή δραστηριότητα τυροσινικής κινάσης. Περιλαμβάνουν τους υποδοχείς για την ινσουλίνη, τις κυτταροκίνες και τους αυξητικούς παράγοντες (Κεφ. 36).

Οι **μεταβιβαστικές ουσίες** είναι χημικές ουσίες που απελευθερώνονται από τις νευρικές απολήξεις στη συναπτική σχισμή και συνδέονται με υποδοχείς της προ- αλλά κυρίως της μετα-συναπτικής μεμβράνης. Η σύνδεση αυτή ενεργοποιεί τους υποδοχείς αλλάζοντας τη στερεοδιάταξη τους, γεγονός που ακολουθώντας πυροδοτεί μια αλληλουχία μετασυναπτικών δράσεων που καταλήγουν, π.χ., σε μυϊκή συστολή ή αδενοκίνηση. Μετά την απελευθέρωσή της, η μεταδιαβιβαστική ουσία απενεργοποιείται (αριστερά στην εικόνα) είτε με ενζυμικό καταβολισμό (π.χ., ακετυλοχολίνη) 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 του αίματος. Εκδηλώνουν τις φυσιολογικές δράσεις τους σε ιστούς που διαθέτουν τους αναγκαίους ειδικούς ορμονικούς υποδοχείς. Τα φάρμακα αλληλεπιδρούν με το ενδοκρινικό σύστημα είτε αναστέλλοντας (π.χ., αντιθυρεοειδικά φάρμακα, Κεφ. 35) είτε αυξάνοντας (π.χ., από του στόματος χορηγούμενοι αντιδιαβητικοί παράγοντες, 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 αντιισταμινικά (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 της ηλεκτροχημικής βαθμίδωσης, από τη μεγαλύτερη προς τη μικρότερη συγκέντρωση. Η ανοιχτή ή η κλειστή μορφή αυτών των καναλιών ελέγχεται είτε από τη διαφορά δυναμικού της μεμβράνης (κανάλια διεγερόμενα από το δυναμικό, voltage gated channels, εφεξής δυναμικό-διεγερόμενα) είτε από ουσίες διαβιβαστές (κανάλια διεγερόμενα από προσδέτες, ligand-gated channels, εφεξής χημείο-διεγερόμενα). Μερικά κανάλια (π.χ., κανάλια  $Ca^{2+}$  στην καρδιά) είναι και δυναμικό- και χημείο-διεγερόμενα.

Τα δυναμικό-διεγερόμενα κανάλια  $Na^+$ ,  $K^+$  και  $Ca^{2+}$  έχουν την ίδια βασική δομή (Κεφ. 5), και το καθένα έχει υποτύπους. Σημαντικά παραδείγματα φαρμάκων που δρουν στα δυναμικό-διεγερόμενα κανάλια είναι οι **αποκλειστές καναλιών ασβεστίου** (Κεφ. 16), που αναστέλλουν τα κανάλια  $Ca^{2+}$  τύπου L στις λείες μυϊκές ίνες των αγγείων και στην καρδιά, και τα **τοπικά αναισθητικά** (Κεφ. 5) που αναστέλλουν τα κανάλια  $Na^+$  στα νεύρα. Μερικά **αντισπασμωδικά φάρμακα** (Κεφ. 25) και μερικά **ανταρρυθμικά** (Κεφ. 17) επίσης αναστέλλουν τα κανάλια  $Na^+$ . Κανένα κλινικά χρήσιμο φάρμακο δεν δρα κατά κύριο λόγο στα δυναμικό-διεγερόμενα κανάλια  $K^+$ , ωστόσο τα per os χορηγούμενα **αντιδιαβητικά φάρμακα** δρουν σε ένα διαφορετικό τύπο καναλιού  $K^+$  που ρυθμίζεται από την ενδοκυτταρική τριφωσφορική αδενοσίνη (ATP, Κεφ. 36).

**Οι διαδικασίες ενεργητικής μεταφοράς** αφορούν στη μεταφορά ουσιών ενάντια στη βαθμίδωση της συγκέντρωσης. Χρησιμοποιούν ειδικά μόρια φορείς στην κυτταρική μεμβράνη και απαιτούν μεταβολική ενέργεια, όπως π.χ.:

- 1 **Αντλία νατρίου**. Εξωθεί τα ιόντα  $Na^+$  από το εσωτερικό του κυττάρου μέσω ενός μηχανισμού που αντλεί ενέργεια από το ATP με την ενζυμική δράση της αδενοσινό-τριφωσφατάσης (ATPάση). Ο φορέας συνδέεται με τη μεταφορά ιόντων  $K^+$  μέσα στο κύτταρο. Οι **καρδιακοί γλυκοζίτες** (Κεφ. 18) δρουν αναστέλλοντας την  $Na^+/K^+$ -ATPάση. Οι λειτουργίες μεταφοράς  $Na^+$  ή/και  $Cl^-$  στον νεφρό αναστέλλονται από ορισμένα διουρητικά (Κεφ. 14).
- 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 (ΚΝΣ).

## Ένζυμα

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

## Δεύτεροι αγγελιαφόροι

Είναι χημικές ουσίες των οποίων η ενδοκυττάρια συγκέντρωση αυξάνεται ή, σπανιότερα, μειώνεται σε απόκριση της ενεργοποίησης υποδοχέων από αγωνιστές, οι οποίοι πυροδοτούν διαδικασίες που τελικά συντελούν σε μια κυτταρική απόκριση. Οι πλέον μελετημένοι δεύτεροι αγγελιαφόροι είναι: τα ιόντα  $Ca^{2+}$ , η κυκλική μονοφωσφορική αδενοσίνη (cAMP), η 1,4,5-τριφωσφορική ινοσιτόλη ( $InsP_3$ ) και η διακυλογλυκερόλη (DG).

Το cAMP σχηματίζεται από την ATP υπό την επίδραση της αδενοκυκλάσης, όταν, π.χ., διεγείρονται οι β-αδρενεργικοί υποδοχείς. Το cAMP ενεργοποιεί την πρωτεϊνική κινάση A, η οποία φωσφορυλιώνει μια πρωτεΐνη (ένζυμο ή κανάλι ιόντων) και οδηγεί σε μια φυσιολογική αντίδραση.

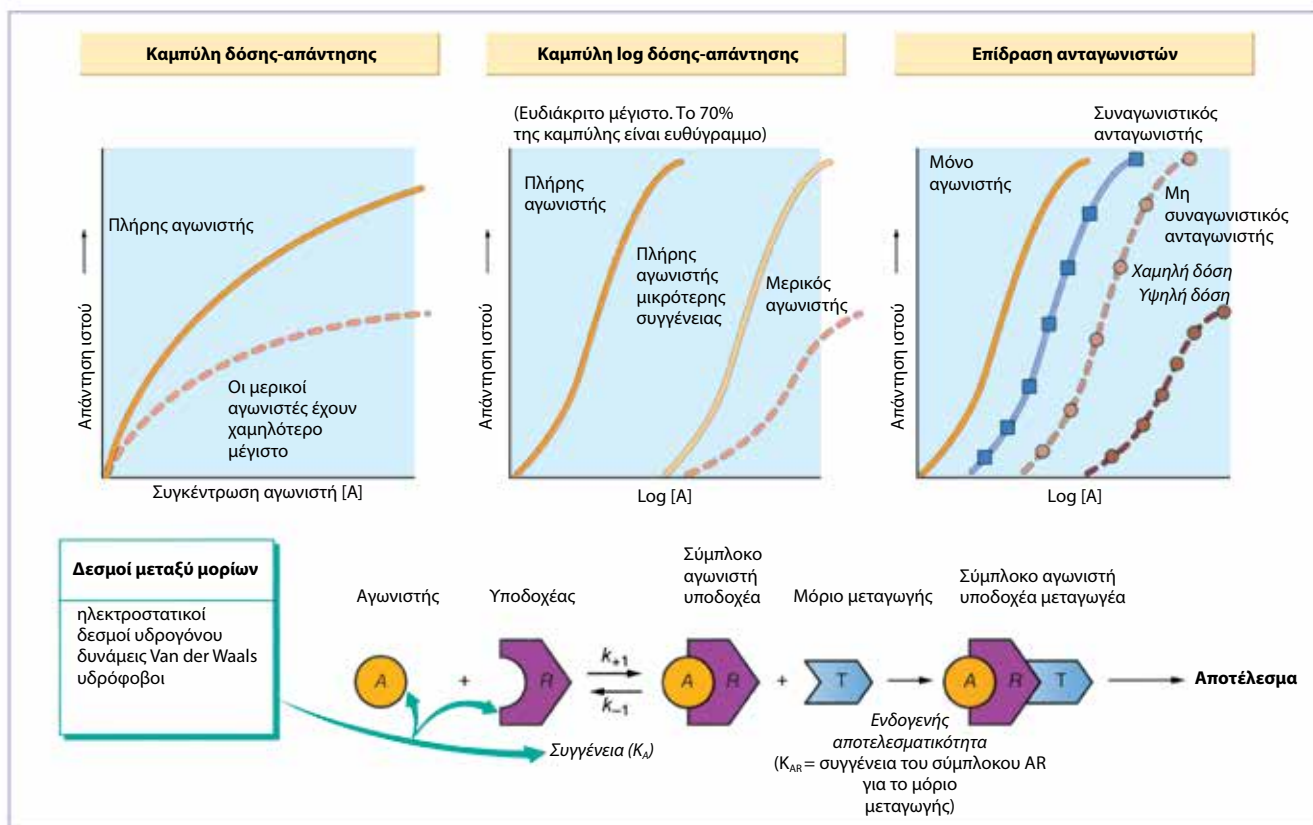
Τα  $InsP_3$  και DG σχηματίζονται από την 4,5-διφωσφορική φωσφατιδυλινοσιτόλη ( $PIP_2$ ) της μεμβράνης, υπό την επίδραση μιας φωσφολιπάσης C. Και οι δύο αυτοί αγγελιαφόροι μπορούν, όπως το cAMP, να ενεργοποιήσουν τις κινάσες, αλλά η  $InsP_3$  προκαλεί την εν λόγω δράση έμμεσα, κινητοποιώντας τις ενδοκυττάριας αποθήκες  $Ca^{2+}$ . Ορισμένες μוסκαρινικές και α-αδρενεργικές δράσεις της ακετυλοχολίνης περιλαμβάνουν αυτό τον μηχανισμό (Κεφ. 7).

## G-πρωτεΐνες

Η διέγερση της αδενοκυκλάσης και της φωσφολιπάσης C, η οποία ακολουθεί την ενεργοποίηση του υποδοχέα, γίνεται με τη μεσολάβηση της οικογένειας των G-πρωτεϊνών (ρυθμιστικών πρωτεϊνών 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-υποομάδας με ένα μόριο GTP. Η α-GTP διαχωρίζεται από την G-πρωτεΐνη και διεγείρει (ή αναστέλλει) την αδενοκυκλάση ή φωσφολιπάση C. Το μήνυμα προς το ένζυμο, ακολούθως, διακόπτεται επειδή η α-GTP έχει ενδογενή ενέργεια GTPάση, προκαλώντας υδρόλυση της GTP σε GDP. Στη συνέχεια η α-GDP επανασυνδέεται με τις υποομάδες β, γ της G-πρωτεΐνης.

## 2

## Οι αλληλεπιδράσεις φαρμάκου-υποδοχέα



Οι ιστοί στον οργανισμό παρουσιάζουν μόνο μερικές βασικές απαντήσεις όταν εκτίθενται σε αγωνιστές (π.χ., μυϊκή συστολή, αδενική έκκριση), και η ποσοτική σχέση ανάμεσα σε αυτές τις φυσιολογικές απαντήσεις και στη συγκέντρωση του αγωνιστή μπορεί να υπολογιστεί με τη χρήση **βιοαναλύσεων**. Το πρώτο μέρος της αλληλεπίδρασης 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 τον λογάριθμο της συγκέντρωσης του φαρμάκου (**καμπύλη λογαρίθμου δόσης-αποτελέσματος**, πάνω μεσαίο σχήμα). Αν θεωρήσουμε ότι η αλληλεπίδραση ανάμεσα στο φάρμακο (A) και τον υποδοχέα (R) (κάτω σχήμα) υπακούει στον νόμο της δράσης των μαζών, τότε η συγκέντρωση του συμπλόκου φαρμάκου-υποδοχέα (AR) δίνεται από τον τύπο:

$$[AR] = [R_0][A]/K_d + [A]$$

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 παραγάγουν την ίδια μέγιστη απάντηση όπως οι πλήρεις αγωνιστές, ακόμα και αν έχουν

την ίδια χημική συγγένεια με τον υποδοχέα (πάνω αριστερά και κέντρο  $\text{---}$ ). Έτσι, εκτός από τη χημική συγγένεια με τον υποδοχέα, ένας αγωνιστής έχει άλλη μία 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 υποδοχείς. Αυτό προκαλεί μια παράλληλη μετατόπιση της καμπύλης log συγκέντρωσης-απάντησης του φαρμάκου A προς τα δεξιά, αλλά η μέγιστη απάντηση δεν μειώνεται (δεξιά πάνω,  $\blacksquare$ ). Αντίθετα, οι **μη αναστρέψιμοι ανταγωνιστές** ελαττώνουν τη μέγιστη απάντηση (δεξιά πάνω,  $\bullet$ ). Ωστόσο, στις χαμηλές συγκεντρώσεις μπορεί να γίνει παράλληλη μετατόπιση της καμπύλης log συγκέντρωσης-απάντησης χωρίς να ελαττωθεί η μέγιστη απάντηση (πάνω δεξιά,  $\circ$ ). Δεδομένου ότι ένας μη αναστρέψιμος ανταγωνιστής μειώνει τον διαθέσιμο αριθμό υποδοχέων σε ένα σύστημα, είναι προφανές ότι δεν είναι απαραίτητο όλοι οι υποδοχείς να είναι κατειλημμένοι για να παράγουν μια μέγιστη απάντηση (δηλαδή υπάρχει **εφεδρεία υποδοχέων**).

## Δέσμευση φαρμάκων στους υποδοχείς

### Ενδομοριακές δυνάμεις

Τα μόρια του φαρμάκου στο περιβάλλον των υποδοχέων, αρχικά, έλκονται από ηλεκτροστατικές δυνάμεις σχετικά μεγάλης εμβέλειας. Στη συνέχεια, αν το μόριο έχει την κατάλληλη ηλεκτροχημική δομή για να εφαρμόσει στη θέση πρόσδεσης του υποδοχέα, δεσμοί υδρογόνου και δυνάμεις van der Waals προσδένουν το φάρμακο στον υποδοχέα. Οι μη αναστρέψιμοι ανταγωνιστές δεσμεύονται σε υποδοχείς με ισχυρούς ομοιοπολικούς δεσμούς.

## Συγγένεια

Είναι μια παράμετρος που προσδιορίζει το πόσο εύκολα ένα φάρμακο προσδένεται σε έναν υποδοχέα. Χαρακτηρίζεται από τη σταθερά διάστασης στην κατάσταση ισορροπίας ( $K_D$ ), η οποία είναι ο λόγος των τιμών των σταθερών προς την κατεύθυνση διάστασης ( $k_{-1}$ ) και προς την κατεύθυνση σύνδεσης του φαρμάκου με τον υποδοχέα ( $k_{+1}$ ). Το αντίστροφο της σταθεράς  $K_D$  ονομάζεται σταθερά συγγένειας προς τον υποδοχέα ( $K_A$ ), η οποία (επί απουσίας εφεδρικών υποδοχέων, βλέπε ακολούθως) είναι η συγκέντρωση του φαρμάκου που προκαλεί το 50% της μέγιστης απόκρισης.

## Ανταγωνιστές

Οι περισσότεροι 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 αναστρέψιμα στους υποδοχείς, και η απόκριση ενός ιστού μπορεί να επανέλθει στο μέγιστο αν αυξηθεί η δόση του αγωνιστή, διότι αγωνιστής και ανταγωνιστής συναγωνίζονται για τις θέσεις δέσμευσης στον υποδοχέα. Η ικανότητα του αγωνιστή σε υψηλότερες δόσεις να υπερβεί τις επιδράσεις του ανταγωνιστή έχει ως συνέπεια την παράλληλη μετατόπιση της καμπύλης δόσης-αποτελέσματος προς τα δεξιά (δεξιά πάνω ■) και θεωρείται το χαρακτηριστικό γνώρισμα του συναγωνιστικού ανταγωνισμού.

Οι **μη αναστρέψιμοι ανταγωνιστές** προκαλούν ένα αποτέλεσμα που δεν μπορεί να αντιστραφεί από την αύξηση της συγκέντρωσης του αγωνιστή. Το μοναδικό σημαντικό παράδειγμα είναι η **φαινοξυβενζαμίνη**, που συνδέεται ομοιοπολικά με α-αδρενεργικούς υποδοχείς. Η επακόλουθη αναστολή, η οποία δεν μπορεί να υπερνικηθεί, είναι πολύτιμη στην αντιμετώπιση του φαιοχρωμοκυτώματος, ενός όγκου που απελευθερώνει μεγάλες ποσότητες 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 απόκριση 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 μία την άλλη, π.χ. η επίδραση προστακυκλίνης και θρομβοξάνης A2 στη συγκόλληση των αιμοπεταλίων (Κεφ. 19).

## Εφεδρικός υποδοχέας

Σε μερικούς ιστούς (π.χ., στις λείες μυϊκές ίνες), οι μη αναστρέψιμοι ανταγωνιστές μετατοπίζουν τη λογαριθμική καμπύλη δόσης-αποτελέσματος προς τα δεξιά χωρίς να μειώνουν τη μέγιστη απόκριση, υποδηλώνοντας ότι η μέγιστη απόκριση μπορεί να επιτευχθεί χωρίς ο αγωνιστής να καταλάβει όλους τους διαθέσιμους υποδοχείς. Οι πλεονάζοντες υποδοχείς ονομάζονται «εφεδρικοί», αλλά ο όρος είναι κατά τι παραπλανητικός καθότι και αυτοί έχουν λειτουργική σημασία. Αυξάνουν τόσο την ευαισθησία όσο και την ταχύτητα απάντησης 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.

## Μερικοί αγωνιστές

Είναι αγωνιστές που δεν προκαλούν 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 ένα **μεταγωγό 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 μικρότερη βαθμιαία συγγένεια προς ένα μεταγωγό μόριο και συνεπώς δεν μπορεί να προκαλέσει την πλήρη απόκριση.

Όταν οι μερικοί αγωνιστές δρουν μόνοι τους στους υποδοχείς, προκαλούν μια φυσιολογική απάντηση, αλλά μπορεί να ανταγωνίζονται τις επιδράσεις ενός πλήρους αγωνιστή. Αυτό συμβαίνει 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.

**Μερικοί αγωνιστές και εφεδρικοί υποδοχείς.** 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 δραστηριότητά 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 ανακλαστικές αντιδράσεις. Σε ορισμένες περιπτώσεις ωστόσο, χρησιμοποιούνται ολόκληρα πειραματόζωα, και οι ίδιες αρχές εφαρμόζονται στις κλινικές δοκιμές.

Οι βιοαναλύσεις μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον υπολογισμό:

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

Ο υπολογισμός της σχετικής δραστηριότητας μιας σειράς αγωνιστών επί διαφορετικών ιστών είναι ένας από τους κύριους τρόπους ταξινόμησης των υποδοχέων, π.χ. των αδρενεργικών υποδοχέων (Κεφ. 17).

## Δοκιμασίες 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 υπολογιστεί 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 και το ραδιοεπισημασμένο φάρμακο συνήθως δεν προσδένεται σε μία μόνο κατηγορία υποδοχέων.

## Χαρτογράφηση υποδοχέων

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

## Ταχυφυλαξία, απευαισθητοποίηση, ανοχή και αντίσταση στα φάρμακα

Κατά τη μακροχρόνια χορήγηση ενός φαρμάκου είναι δυνατόν να παρατηρηθεί μείωση της αποτελεσματικότητάς του με την πάροδο του χρόνου. Όταν το φαινόμενο εμφανίζεται γρήγορα (σε μερικά λεπτά) ονομάζεται **ταχυφυλαξία** ή απευαισθητοποίηση, ενώ όταν εμφανίζεται μετά από μέρες ή εβδομάδες ονομάζεται ανοχή. Ο όρος **ανοχή στα φάρμακα** χρησιμοποιείται για χημειοθεραπευτικές ουσίες που χάνουν την αποτελεσματικότητά τους, π.χ. τα ανθελονοσιακά (Κεφάλαιο 43). Η **ανοχή** μπορεί να οφείλεται στον αυξημένο μεταβολισμό του φαρμάκου, π.χ. αιθανόλη, βαρβιτουρικά (Κεφ. 3), ή σε μηχανισμούς ομοιοστάσης (συνήθως αδιευκρίνιστοι), οι οποίοι μειώνουν σταδιακά την επίδραση του φαρμάκου, π.χ. μορφίνη (Κεφ. 29). Αλλαγές στους υποδοχείς μπορεί να προκαλέσουν απευαισθητοποίηση, π.χ. σουζαμεθόλιο (Κεφ. 6). Μείωση στον αριθμό των υποδοχέων (υπορρύθμιση, downregulation) μπορεί να οδηγήσει σε ανοχή, π.χ. ισοουλίνη (Κεφ. 36).