**ALMEN FARMAKOLOGI**Samspil mellem lægemiddel og den levende organisme (hvad enten rask eller syg).

**Almen farmakologi  
- Introduktion til farmakodynamik**

**FARMAKODYNAMIK**Farmakodynamik beskriver forholdet mellem lægemiddeldosis og tilhørende farmakologiske (medicinske) effekt. Farmakodynamik handler altså om hvad lægemidlet gør ved kroppen – farmakokinetik, mere herom senere, handler derimod om hvad kroppen gør ved lægemidlet.   
  
**Stof-receptor-interaktioner**  
**Lægemiddeltargets**Lægemidler virker ved at binde til targetmolekyler på cellemembraner eller i opløsning. Disse omfatter:

* Receptorer (vigtigste)  
  F.eks. G-protein-koblede receptorer
* Ionkanaler  
  F.eks. spændingsafhængige natriumkanaler
* Membrantransportører  
  F.eks. GLUT1
* Enzymer

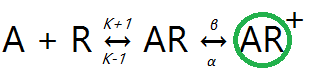
F.eks. topoisomerase

**Lægemiddelreceptorer**I farmakologisk forstand betegnes lægemiddelreceptorer som alle targetmolekyler gennem hvilke opløselige, fysiologiske mediatorer udøver deres effekt ved binding.  
Lægemidler kan enten aktivere receptorerne ved at inducere konformationsændring og dermed igangsætte intracellulære pathways *(agonister)* eller inhibere bindingen af agonister og dermed disses virkning *(antagonister)*.

**Specificitet**Lægemiddelsspecificitet er et udtryk for to samspillende faktorer: et lægemiddel bør således kun binde til receptorer som i videst muligt omfang kun findes ved ønsket lokation/væv for dets virkning - samtidig bør targetreceptoreren udvise stor ligandspecificitet, således kun få eller ingen andre molekyler end agonist/antagonist binder sig hertil og således spærrer for lægemidlet og dets funktion.

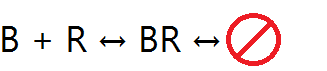
**Receptor-lægemiddel-interaktion**

* **Agonist (A)**: aktiverer receptor (R) og udviser efficacy (dvs. udløser et respons)



*På tegning: agonist binder til receptor (tidskonstant for association = K+1, tidskonstant for dissociation = K-1) og efter binding går der beta-tid før receptoren aktiveres.*

* **Anatagonist (B)**: blokerer receptor (R) og udviser liden til ingen efficacy (dvs. udløser ikke et respons)



*På tegning: antagonist binder sig til receptor (samme tidskonstanter som i ovenstående) - der forekommer ej receptoraktivering (og dermed ej respons), idet antagonisten blot blokerer for bindingen af en agonist.*

Et lægemiddel kan både være en agonist og en antagonist!

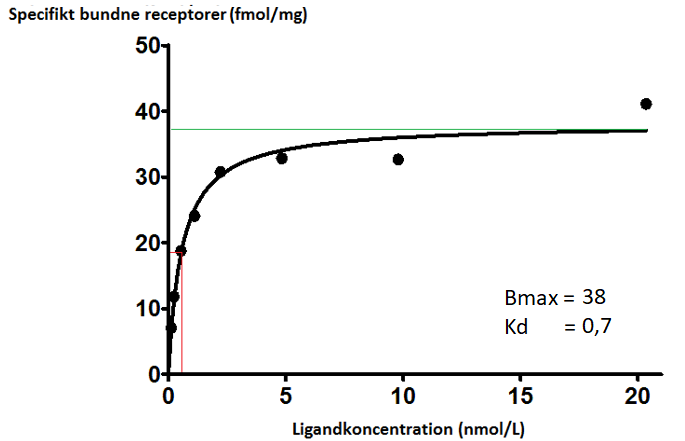
**Potency**   
Et agonistisk lægemiddels potency (eller potens)siger noget om dets evne til at *udløse* et ønsket respons - således vil et lægemiddel med høj potens kun fordre små koncentrationer før dets effekt (efficacy) kommer til udtryk.   
Et lægemiddel med lav potens fordrer omvendt højere koncentrationer før dets effekt (efficacy) kommer til udtryk.   
  
Potens er uafhængigt af effekt (efficacy)  
  
**Efficacy (e)**Efficacy siger noget om det agonistiske lægemiddels effekt - altså, hvor kraftfuldt dets inducerede respons er, når først responset *er* blevet udløst (potensafhængigt).   
Et agonistisk lægemiddel der kun udviser ringe efficacy, benævnes en *partiel agonist*.   
  
Et lægemiddel med høj potens kan have lav efficacy og omvendt.  
Et lægemiddel med høj potens og lav efficacy vil virke hurtigt og ved lave koncentrationer, men udløse et mindre respons, end et lægemiddel med lav potens og høj efficacy, som omvendt virker langsomt og ved højre koncentrationer men derimod udløser et større respons.  
Der findes åbenlyst også lægemidler med høj potens og høj efficacy eller omvendt lav potens og lav efficacy.

**Affinitet(Kd)**  
En ligands affinitet beskriver dens evne til at associere med dens receptor.

Affinitet udtrykkes ved *dissociationskonstanten* Kd.   
Kd = den *koncentration* af et lægemiddel ved hvilken halvdelen af de tilgængelige receptorbindingsites (Bmax er lægemiddelbundne)  
Kd er altså et koncentrationsmål. Jo lavere Kd, jo højere affinitet har lægemidlet for sin receptor.   
Kd kan desuden aflæses som den koncentration der giver 50 % af den maksimale virkning.   
  
Potens hænger sammen med affinitet.   
Hvis en agonist har svært ved at associere med dens receptor, altså hvis den har lav affinitet herfor, kræver det højere koncentrationer at *igangsætte* et respons, end hvis agonisten har nemt ved at associere med receptoren.  
  
Hvor et lægemiddels potens *kun* bruges om agonister, bruges affinitet både om agonister og antagonister. Dette skyldes at begge lægemiddeltyper vil have en større eller mindre tilbøjelighed til at ville associere med deres individuelt foretrukne receptor (affinitet), mens kun agonisten vil udløse et respons (potens), når den er bundet hertil.   
Potens siger jo netop noget om et lægemiddels evne til at udløse et respons, og da antagonisten pr. definition *ikke* gør således, giver det ej mening at bruge ordet herom.

**Bindingskurver**

Beskriver densiteten af tilgængelige receptorer i en vævsprøve (Bmax) og ligandens affinitet herfor (Kd).



**Bmax**  
= Maksimale tilgængelige binding sites/receptorer

**Kd**  
= Den ligandkoncentration hvor halvdelen af de tilgængelige receptorbindingsites (Bmax) er optagede.  
  
Jo højere Kd et givent lægemiddel har, jo lavere affinitet har det for dets receptor.   
Altså, hvis der skal en høj koncentration til for at mætte halvdelen af de tilgængelige receptorbindingsites, må lægemidlet have en lav affinitet for receptoren.

ro '00'00-0 
(j 

100 
Histamine 
(guinea pig heart) 
50 
10-7 
106 
Acetylcholine 
(frog rectus muscle) 
104 10-3 
10-2 
Concentration (mol/l) *På (B) ses en almindelig bindingskurve (hyperbel) med binding plottet mod koncentration.   
På (C) er binding plottet mod koncentration på en log-skala (sigmoid-kurve).   
Bemærk, at værdierne Kd og Bmax er uændrede kurverne imellem.* **Dosis-effekt-kurver**Dosis-effekt-kurven beskriver forhold mellem koncentration af lægemiddel og maksimale efficacy. Denne er *sjældent* magen til bindingskurven for samme agonist-receptor-kompleks, da maksimal effekt (efficacy) ofte indtræffer allerede inden alle tilgængelige binding sites er mættede. Effekt og antal mættede binding sites er altså sjældent ligefrem proportionale!   
  
Dosis-effekt-kurven er ofte mere 'interessant' end bindingskurven fra et farmakologisk perspektiv. Det er forholdet mellem virkningen og dosering vi er interesseret i, ikke antallet af receptorer der maksimalt kan bindes i sig selv.   
  
*Hvad bruges dosis-effekt-kurven til?*Dosis-effekt-kurven anvendes til at måle hvilken dosis der udløser medikamentets maksimale respons, Emax.   
Desuden taler man om EC50, som svarer til den dosering hvormed man opnår halvdelen af det maksimale respons for medikamentet.   
  
**Emax**= den dosering/agonistkoncentration hvormed man opnår maksimale medikamentrespons

**EC50**= den dosering/agonistkoncentration hvormed man opnår 50 % af maksimale medikamentrespons

Ligesom med bindingskurven anvendes ofte en logaritmisk skala, hvorfor kurven antager S-form når respons plottes mod koncentration.

På billedet til højre ses en dosis-effekt-kurve, hvor vi betragter to medikamenter med samme Emax, men med forskellige potenser. Der skal en større koncentration acetylcholin til for at *udløse/igangsætte* et respons i frøernes rectusmuskler, end der skal histamin til at *udløse/igangsætte* et respons i marsvinenes hjertemuskulatur. Begge agonister er *fuldstændige agonister*, idet de udløser et maksimalt respons under tilstrækkelige koncentrationer.

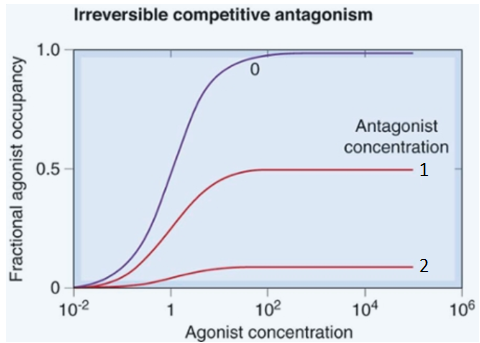
**Kompetitiv antagonisme**Kompetitiv antagonisme betegner virkningen af stoffer, der i modstand med agonister med samme receptorspecificitet, kæmper om at binde til en specifik receptortype.   
  
**Reversibel kompetitiv antagonisme**Ved tilstedeværelsen af en reversibel kompetitiv antagonist (dvs. en antagonist som spontant binder til og giver slip på sin specifikke receptor), falder koncentrationen af *agonistbeboede receptorer*, da en receptor kun kan binde ét af de to molekyler på én gang. Der altså kun plads til enten en agonist eller en reversibel kompetitiv antagonist på ethvert givent tidspunkt.   
  
Ved at hæve koncentration af agonistmolekyler kan man imidlertid overkomme den reversible kompetitive antagonists antagonistiske virkning, da de to modstandere netop er i kamp om samme receptorer - et klart overtal af agonister "vinder", således agonistens effekt forbliver uændret.   
  
Det betyder i dette tilfælde, at man ved en fikseret antagonistkoncentration, blot højreforskyder dosis-effekt-kurven i koordinatsystemet (se figur nedenfor) , uden at dette har indvirkning på hverken hældningen af eller Emax på selve kurven.  
*Efficacy* (styrken af cellerespons) forbliver altså den samme, men *potency* falder - der skal altså flere molekyler til at *igangsætte* celleresponset! Det er denne sidstnævnte faktor, der bevirker i højreforskydningen.   
   
Ratioen hvormed agonist-koncentrationen skal øges, for at opnå samme respons som ved tilstande uden antagonisttilstedeværelse, benævnes *doseringsratioen*, *r*.   
  
Doseringsrationen, r, stiger ligefrem proportionalt med koncentrationen af antagonistmolekyler.   
  
Kompetitiv antagonisme kendetegnes altså ved:

* Højreforskydning af dosis-effekt-log-kurve
* Lineært forhold mellem antagonistkoncentration og doseringsratio, *r*.

Reversible competitive antagonism 
1.0 
0.5 
10•2 
10 
100 
102 
Antagonist 
concentration 
1000 
104 
106 
Agonist concentration 

På figuren ses højreforskydning af dosis-effekt-kurven under stigende koncentrationer af reversible kompetitive antagonister. Grafen er uændret mht. hældning og Emax

**Irreversibel kompetitiv antagonisme**Betegner virkningen af stoffer der binder irreversibelt (eller med liden dissociationstendens) til de receptorer om hvilke de kæmper om binding til med modsvarende agonister. Her ses ikke alene en højreforskydning af dosis-effekt-kurven, men også agonistens Emax falder, som følge af færre binding sites hvorpå agonisten kan udvise sin efficacy og udløse respons. Disse binding sites er irreversibelt blokerede.



På grafen ses det, at stigende koncentrationer af irreversible kompetitive antagonister (hhv. 1 og 2) sænker Emax og dermed agonistens efficacy. Agonisten har færre tilgængelige sites hvorfra den kan udøve sin virkning. Desuden en højreforskydning, da der skal flere agonistmolekyler til, før et respons overhovedet kan udløses (nedsat potency) - adskillige binding sites er blokerede af irreversible kompetitive antagonister.

**Partielle agonister**Partielle agonister er agonister der kun kan udløse submaksimalt respons (her i relation til den fulde agonists Emax).   
En fuld agonist kendetegnes ved at besidde en efficacy der udløser et maksimalt *respons inden (eller senest når)* alle tilgængelige receptorer er agonistbundne. En partiel agonist vil omvendt ej udløse et maksimalt respons, selv når alle receptorer er agonistbundne, pga. dens lavere efficacy.

1.00 
0.80 
0.60 
0.40 
0.20 
0.00 
0.001 
0.01 
0.1 
10 
100 
Concentration (gmoVL) (log scale) 

I koordinatsystemet, hvor respons plottes mod koncentration (på en log-skala) ses én fuld agonist (lilla) og adskillige partielle agonister (resterende).

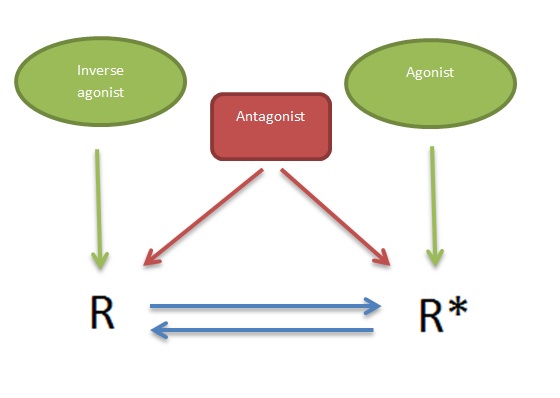
8 
8 유 유 
('넨크/크) esuodseu 
8° 

På figuren, hvor respons plottes mod agonistbundne receptorer, ses det, at den fulde agonist *næsten* udløser et maksimalt respons når kun halvdelen af receptorerne er bundne. Samtidig ses det, at de partielle agonister, selv når alle receptorer er bundne, ej udløser et maksimalt respons.

**Inverse agonister**Inverse agonister er i modsætning til antagonister, som blot blokerer binding sites for agonister, "aktive" molekyler, i den forstand, at de *slukker* eller *inaktiverer* konstitutivt aktive receptorer (dvs. receptorer som i fravær af agonister/antagonister er aktive "af sig selv").  
Inverse agonister siges derfor at have *negativ efficacy*.   
Mange medikamenter, der tidligere blev antaget som værende antagonister, er i virkeligheden inverse agonister - det skal forstås på den måde, at de inducerer en konformationsændring i deres pågældende receptor, der medfører at denne inaktiveres.   
En invers agonist der virker på en konstitutivt *inaktiv* receptor vil dog ej udløse et respons på trods af dets ellers negative efficacy, hvorfor det ikke gør nogen praktisk forskel om der egentlig er tale om en antagonist eller en invers agonist. Resultatet, nemlig at agonistbinding og følgende receptoraktivering hæmmes, er det samme.   
Den inverse agonist "inaktiverer" muligvis receptoren, men denne er jo i *forvejen* inaktiv.

100 
100 
50 
一 」 日 · ntra 1 (M) 
7 
Constitutivelevelot 
「 § ac 一 ~ on 
0 一 at 一 一 8 一 5 一 
「 0 rxe 黛 

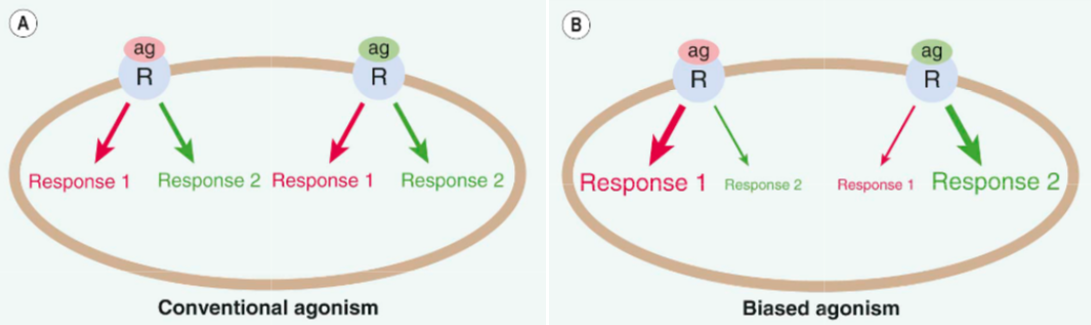
Koncentrations-effekt-kurve:   
I koordinatsystemet sammenlignes en uforstyrret agonist, med en agonist i selskab med en antagonist.   
Vi ser, sv.t. ovenstående, at grafen højreforskydes, men forbliver uændret mhp. Emax og hældning.  
I koordinatsystemet sammenlignes yderligere en uforstyrret invers agonist, med en invers agonist i selskab med en antagonist. Sv.t. agonisten, sker der her en højreforskydning af grafen, men ingen ændring i hverken respons eller hældning.

**Two-state receptormodellen**Beskriver efficacy, e, som en molekyleegenskab bestemt ved molekylets relative affinitet for enten R (inaktiv receptor) eller R\* (aktiv receptor). Modellen tager højde for dels inverse agonister, dels konstitutivt aktive receptorer (altså receptorer der er aktive "af sig selv").   
Modellen erstatter *ikke* den model vi så tidligere, af årsager der klargøres i nedenstående.

*Two-state receptormodel*

Inverse agonister ses at have større affinitet for R - dvs. tilbøjelighed til at ændre receptorens konformation, således denne antager R-form. Derfor skubber inverse agonister ligevægten mod venstre.   
  
Agonister ses at have større affinitet for R\* - dvs. tilbøjelighed til at ændre receptorens konformation, således denne antager R\*-form. Derfor skubber agonister ligevægten mod højre.   
  
Antagonister ses at have lige stor affinitet for R og R\* (i form af konstitutivt aktive receptorer) og ændrer derfor ikke på den *konstitutive* ligevægt - de ændrer dog ved ligevægten ved at blokere både aktive og inaktive receptorer for hhv. agonister og inverse agonister.

**Partisk agonisme**For at forstå begrebet *biased agonism*, bør man forstå, at receptorer sjældent kun udviser én form for inaktiv og én form for aktiv konformation; derimod altså ofte flere.   
Disse receptorer kan eksempelvis være knyttet til flere forskellige intracellulære pathways på én og samme tid, som hver især igangsættes med højere eller lavere ratio end de andre, afhængig af hvilken agonist der binder sig til den. En agonist kan således være mere tilbøjelig til at igangsætte én intracellulær pathway på receptor X, mens en anden agonist kan være mere tilbøjelig til at igangsætte en anden intracellulær pathway ved binding til samme receptor X.



I den traditionelle agonismeteori antog man, at de agonister, der bandt til samme receptor, igangsætte samme intracellulære værtsrespons. På baggrund af nyere forskning står det dog klart, at visse agonister kan være tilbøjelige til at igangsætte én intracellulær pathway med højere ratio end en anden, selvom receptoren kan igangsætte begge.

Agonist 
Affinity 
modulation 
Efficacy 
modulation 
Response 
Allosteric 
drug 
Agonism 
(orthosteric) \ 
Allosteric 
agomsm **Allosterisk modulering (herunder non-kompetitiv antagonisme)**Agonister og kompetitive antagonister binder sig begge til såkaldte *ortosteriske* binding sites - dvs. *primære* binding sites. Receptorproteiner besidder dog sideløbende andre binding sites, såkaldte *allosteriske* binding sites, gennem hvilke medikamenter og andre molekyler kan modulere eller justere receptorens funktion.   
  
*Allosteriske* binding sites, hvortil en ligand binder sig, kan eksempelvis inducere:

1. Affinitetsmodulering (potensmodulering)  
   Dvs. indirekte ændre konformationen af de *ortosteriske* sites, således agonistbinding øges, nedsættes eller totalt hæmmes
2. Efficacymodulering  
   Dvs. ændre agonistens efficacy (dvs. styrken af agonistens cellerespons) ved eksempelvis at påvirke den intracellulære pathway, som agonisten har bias for at igangsætte.
3. Allosterisk agonisme  
   Dvs. selvstændigt igangsætte en intracellulær pathway

Allosteriske ligander kan være enten allosteriske antagonister (modvirker agonistens virkning) eller allosteriske facilitatorer (øger agonistens virkning). Allosteriske *antagonister* benævnes i øvrigt non-kompetitive antagonister i modsætning til kompetitive antagonister, som vi stiftede bekendtskab til tidligere.   
  
Allosteriske ligander (antagonister eller facilitatorer) har således evnen til at hæve eller sænke Emax (dvs. øge eller nedsætte agonistens maksimale cellerespons) og/eller forskydningen af dosis-effekt-kurven (hæve/sænke potensen som følge af affinitetsmodulering).   
  
Affinitetsmodulering (potensmodulering)  
Ved indirekte at påvirke konformationen af det ortosteriske site, kan den allosteriske facilitator eller antagonist hhv. øge agonistens affinitet for dets binding site eller nedsætte agonistens affinitet for dets binding site.

På figuren ses de tre funktioner en mulig allosterisk ligand kan udføre:  
**a) affinitetsmodulering**  
dvs. en konformationsændring af det ortosteriske site  
**b) efficacymodulering**  
dvs. en styrkepåvirkning (negativ som positiv) af det cellerespons som agonisten igangsætter  
**c) allosterisk agonisme**   
dvs. selvstændigt igangsætte en intracellulær pathway

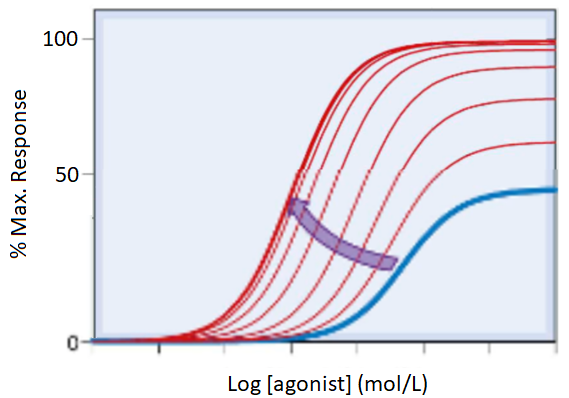
Positive affinity modulation 
100 
50 
Log [Agonist] (mol/L) 

Hvis agonistens affinitet for det ortosteriske site øges, sker der en venstreforskydning af dosis-effekt-kurven, idet mindre koncentrationer (doser) vil igangsætte samme respons som under vanlige omstændigheder. På grund af den *øgede* affinitet skal der færre agonistmolekyler til, før "lige så mange" binder sig som normalt. Potensen stiger altså!  
  
Dosis-effekt~~-~~kurven er uændret mhp. Emax og hældning, da affinitetsændringen ej øger agonistens *efficacy*, men derimod kun dens *potency -* dvs. evnen til at *igangsætte* et respons. Der mindes om at efficacy betegner *styrken* af responset, når *først* det er sat i gang.

Computergenereret alternativ tekst:
Negative affinity modulation 
100 
c 50 
Log [Agonistl (mol/L) 

Hvis agonistens affinitet for det ortosteriske site nedsættes (som følge af allosterisk modulering), sker der en højreforskydning af dosis-effekt-kurven. Højere koncentrationer (doser), *som ved reversibel kompetitiv antagonisme*, skal nu til, for at igangsætte samme respons som under vanlige omstændigheder.   
  
Dosis-effekt-kurven er uændret mhp. hældning og Emax, da agonistens *efficacy*, når først den er bundet, er uændret. Agonistens *potency* er derimod nedsat, da der skal større koncentrationer til end normalt, før den virker.

Efficacymodulering  
Ved at modulere efficacy - eksempelvis ved at påvirke den intracellulære pathway som antagonisten igangsætter - kan den allosteriske facilitator venstreforskyde kurven og hæve Emax, mens den allosteriske antagonist kan højreforskyde kurven og sænke Emax. Samtidig vil kurven hhv. stige eller falde for de to eksempler.



Ved at øge efficacy sker der (selvfølgelig) en stigning i Emax, da efficacy jo netop betegner styrken hvormed agonisten igangsætter et respons. Kurven er *ikke* venstreforskudt selvom det kan se sådan ud. Dette skyldes at blå og røde grafer overlapper hinanden og at man har valgt at tage log til koncentrationen af agonist, hvorfor kurven antager sigmoid-form.

Allosterisk agonisme  
Overskriften behøver ikke yderligere kommentarer (se tidligere).   
  
**Desensibilisering og tolerance**Desensibilisering og tolerance beskriver begge tilstanden, hvor et lægemiddels effekt gradvist nedsættes som følge af kontinuerlig eller gentagen brug.   
Skellet mellem de to tilsyneladende tilsvarende begreber, på trods af ikke at være klart defineret, beror på den tidsmæssige forskel i udviklingen af de to. Med desensibilisering forstås en proces hvor et lægemiddels effekt gradvist, men hurtigt nedsættes (typisk indenfor få minutter), mens der ved tolerance forstås en proces hvor et lægemiddels effekt gradvist, men mere langsomt nedsættes (indenfor alt mellem nogle få timer og adskillige uger). Desensibilisering og tolerance kan bl.a. opstå ved:

* Receptorforandringer (konformationsmæssige)
* Receptortab
* Udtømmende forbrug af mediatorer
* Øget lægemiddelnedbrydelse
* Fysiologisk tilpasning
* M.fl.