

FARMAKOLOGI

Mitt namn är Per Hellström. Jag är professor vid Institutionen för medicinska vetenskaper på Uppsala Universitet och arbetar med utveckling av läkemedel.

I den här presentationen kommer vi att följa ett läkemedels väg genom kroppen från absorption till eliminering. Vi kommer däremellan att se närmare på hur läkemedlet fördelas i kroppen och hur det når fram till sitt målorgan.

Vi ska också gå på djupet och se hur läkemedlet ger effekt genom att påverka mottagarstrukturer, dvs receptorer, som reglerar olika funktioner i våra organ.

När vi beskriver läkemedlets vandring genom organismen så är det lättast att göra det med begreppen absorption (upptag) av läkemedel, distribution (fördelning) och eliminering (utsöndring).

Utsöndringen kan ske på två sätt. Dels genom att läkemedlet bryts ner genom metabolism, dels att det utsöndras med urin eller galla till tarmen.

Redan innan absorptionen av ett läkemedel måste det tillföras på något sätt. Vi har många olika sätt att tillföra läkemedel. Vi talar om det som administrering av läkemedel.

Det vanligaste administreringssättet är att ge läkemedel **oralt**, dvs via munnen. Läkemedlet kommer då att tas upp i tarmen.

Andra sätt är att ge läkemedlet **parenteralt**, dvs som en injektion, ge det **rektalt** i form av ett stolpillertablett via ändtarmen,

sublingualt som en tablett under tungan,

som en **inhalation** via lungorna,

eller ibland **lokalt** som näsdroppar eller hudsalva.

När läkemedel ska absorberas över en slemhinna så kan det ske på tre sätt:

- a) Dels direkt genom cellmembranen som är fettlöslig,
- b) Dels genom de vattenlösliga porer som finns i membranen
- c) I vissa enstaka fall finns det också transportmekanismer för upptag av läkemedel, t ex vitamin B12.

Läkemedel som är fettlösliga kan utnyttja hela membranen för upptag, medan de läkemedel som är vattenlösliga tas upp via de vattenlösliga porerna som utgör 0,1% av den totala membranytan.

Fettlösliga läkemedel har således ett effektivare upptag och fördelning i kroppen, medan läkemedel som är vattenlösliga elimineras snabbast.

Läkemedel som tas upp från mag-kanalen kommer därefter alltid att passera levern genom portådern som löper från hela mag-tarmkanalens blodflöde till levern. I levern kan läkemedlet brytas ner. Ofta blir läkemedel som tas upp från mag-tarmkanalen mindre aktivt på det viset.

Beroende på hur läkemedlet är bundet till plasmaproteiner, såsom albumin, under sin fördelning i kroppen kommer det att fördelas i kroppens olika vattenfaser. Läkemedel som har en kraftig bindning till de proteiner som finns i blodbanan kommer att ha en liten distribueringsvolym. Läkemedel som inte har någon typisk bindning till plasma proteiner kommer att spridas fritt i det totala kroppsvattnet. Man talar här om en liten central volym och en större perifer volym där läkemedlet kan fördelas.

Läkemedlet elimineras vanligen efter principen ”högre koncentration = snabbare eliminering”.

Detta innebär att vi får en eliminering som är snabb i början och därefter avtar. Vi kan ur en sådan kurva beräkna läkemedlets eliminering som en halveringstid. Halveringstiden är alltid konstant.

Den tid det tar att minska koncentrationen av läkemedel i blodet till hälften tar alltid lika lång tid.

Plasmakoncentrationskurvan visar de olika faserna av läkemedlets upptags i absorptionsfasen, fördelning i distributionsfasen och eliminering i elimineringsfasen.

Läkemedel som har en lång halveringstid hinner inte alltid att elimineras fullständigt ur kroppen innan nästa dos ska ges.

Det innebär att man kommer att få en ackumulering av läkemedlet i plasma. Det är viktigt att känna till att det tar $5 \times t_{1/2}$ innan man uppnår en jämvikt-koncentration där lika stor mängd läkemedel kommer att elimineras, dvs när det inträder jämvikt mellan upptag och eliminering. Om koncentrationen i blodet blir för hög så uppstår biverkningar. Om koncentrationen blir för låg så blir det ingen effekt.

Läkemedel ger sina effekter genom att de stimulerar receptorer. Olika celler har olika receptorer. Receptorn ska man se som en anpassad mottagarstruktur som kan förmedla signaler från blodbanan vidare in i cellen och utlöser de effekter som vi söker.

De läkemedel som påverkar receptorer kan vara av två olika typer:

a) Läkemedel som stimulerar receptor. Dessa talar vi om som agonister. Det finns rena agonister och partiella agonister.

b) Läkemedel som blockerar receptorer så att de naturliga agonisterna inte kan binda till receptorn. De kallas antagonist. Det finns två typer av antagonist, reversibla antagonist och irreversibla antagonist.

När man beskriver ett läkemedels effekt via en receptor så visar det matematiska sambandet att det finns en mättnad för den biologiska effekten. Man når ett tak där effekten inte kan ökas mer – det betyder att alla receptorer är uppbundna och mer effekt kan inte åstadkommas. Det matematiska sambandet är komplicerat med linjära axlar varför man som regel använder sig av en logaritmerad x-axel. Den är komprimerad från höger mot vänster och innebär att dos-responskurvan nu får ett linjärt förlopp. Vi använder som regel den typen av dos-responskurva som vi använder oss av.

Den här bilden ska förklara potensbegreppet. Dos-responskurvorna för tre olika agonister A, B och C visas. Den tvärgående linjen (grön) visar halva maxsvaret. Det är vår referenspunkt. När man konstruerar dos-responskurvor kommer man att märka att olika substanser kräver olika mycket substans för att nå halva max-svaret. Krävs mycket läkemedel för att nå halva max-svaret så har läkemedlet en låg potens (C). Behövs det lite är läkemedlet mer potent (A)

Bilden visar dos-responskurvor för de två typerna av agonist, ren och partiell agonist. Bägge substanser binder till receptorn, men den partiella receptorn kan inte stimulera fullt ut – det blir ett lägre biologiskt svar.

För att visa effekten av en reversibel antagonist, som egentligen bara binder till receptorn, men saknar egen effekt, så krävs att man använder sig av en agonist samtidigt. När man studerar effekten av agonisten märker man att det nu krävs större mängder av agonisten. Först

med en dos av antagonisten, sedan med en högre dos av antagonisten. Med tillräckligt stor mängd av agonisten kan man ändå nå till topp och få ett maxsvar. Detta karakteriserar en reversibel antagonist.

För att visa effekten av en irreversibel antagonist som binder mycket hårt till receptorn, men saknar egen effekt, så krävs också här att man samtidigt använder sig av en ren agonist med full effekt.

När man har tillsatt den irreversibla antagonisten, så märker man att det nu inte längre går att nå upp till maxsvar, oberoende av hur mycket av agonisten som man tillsätter. Detta karakteriserar en reversibel antagonist. Substansen binder till receptorn och blockerar den för lång tid framöver, eller t o m förstör receptorn. Detta är bakgrunden till att man beskriver läkemedlet i det här fallet som en irreversibel antagonist.

Vi har nu kommit fram till den sista bilden beskriver hela processen där vi tar upp ett läkemedel i kroppen och fördelar det så att vi får den effekt som vi avser. I plasma kommer läkemedlet att vara delvis bundet till proteiner. Det är enbart den fria icke-proteinbundna delen av läkemedlet som kan passera över membran och nå fram till de receptorer som skall aktiveras.

På samma sätt är det den fria icke-proteinbundna delen av läkemedlet som elimineras.

Vi har nu slutit cirkeln på så sätt att det läkemedel som tas upp till kroppen och som fördelas till olika organ kan ge sin effekt där genom den fria icke-proteinbundna andelen av läkemedlet. Senare sker också en eliminering av läkemedlet via njuren. Återigen är det här den fria fraktionen av läkemedlet som kan elimineras, medan den proteinbundna andelen av läkemedlet fungerar som en depå och förlänger läkemedlets närvaro och effekt.

Med det är den här farmakologiska översikten klar och jag vill tacka för uppmärksamheten.