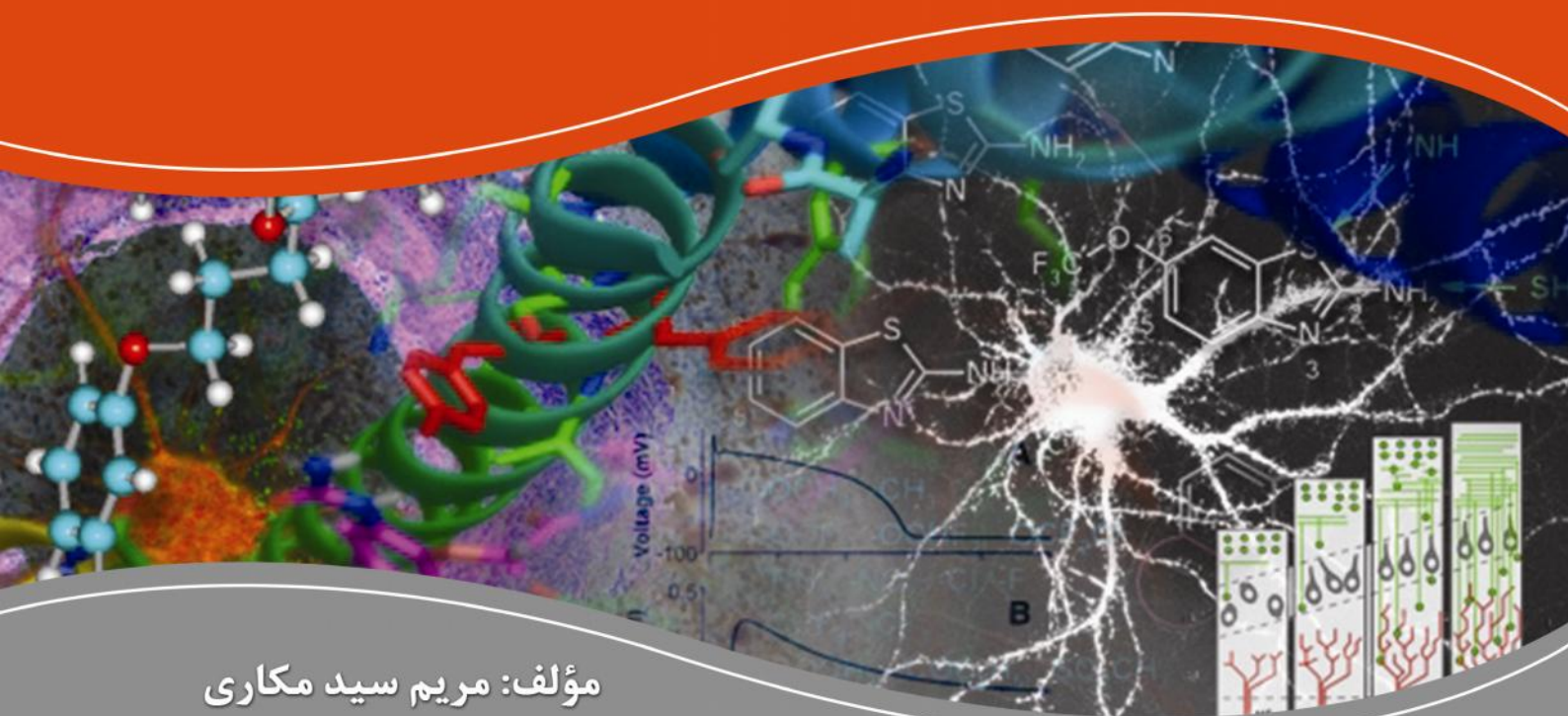


مؤسسه علمی آموزشی
فرهیختگان
راه دانش



داروشناسی

درسنامه - نکات کلیدی - تست های فصل به فصل



مؤلف: مریم سید مکاری
کارشناسی ارشد تربیت مدرس
محسن نیکدل
کارشناسی ارشد تربیت مدرس

فارماکولوژی یا دارو شناسی علمی است که به مطالعه و بررسی تعامل مواد شیمیائی با سیستم های زنده می پردازد که اگر این ماده شیمیائی دارو باشد یعنی ماده ای که به منظور پیشگیری، تشخیص و درمان بیماریها در انسان به کار می رود از آن به عنوان فارماکولوژی پزشکی یاد می شود.

سم شناسی شاخه ای از فارماکولوژی است که به اثرات زیانبار و ناخواسته مواد شیمیائی بر موجودات زنده می پردازد.

تاریخچه فارماکولوژی

کشف ویژگی های درمانی گیاهان از همان دوران ماقبل تاریخ و به مرور زمان در اثر آزمایش و خطا و تجربه های فراوان آغاز شد.

بین ملت های جهان مصریان قدیم را باید نخستین ملتی دانست که از گیاهان دارویی به نحو گسترده ای استفاده می کردند، پاپیروس که گمان می رود ۳۵۰۰ سال قبل نوشته شده است شامل ۸۰۰ نسخه و ۷۰۰ دارو است .

در چین یک کتاب به نام Pen Tsao یعنی دارونامه برگ گیاهی که حاوی ۳۶۵۰ نام داروست حدود ۲۷۳۵ سال قبل از میلاد مسیح(ع) توسط امپراتور Shen Nuny به تالیف در آمده بود.

در میان هندیان باستان نیز استفاده از خواص درمانی گیاهان رواج کامل داشته است.

قدمت دارو سازی در یونان باستان از سایر کشورهای باستانی آن زمان کمتر است، اما دانشمندان یونان باستان تاثیرات بیشتری روی سیر تکاملی تاریخ پزشکی داروسازی داشته اند که از آن جمله می توان به جالینوس پدر علم داروسازی اشاره کرد که تالیفات فراوانی در زمینه های مختلف علم طب دارو که اهم آنها در ۱۶ جلد گردآوری شده است.

گسترش فارماکولوژی در ایران: از اوایل قرن پنجم میلادی که تعصبات مذهبی در اروپا به اوج خود رسیده بود عده ای از پزشکان و داروسازان با مساعدت شاهپور اول به خدمت دانشگاه جندی شاپور درآمدند و جندی شاپور به مرکز تجمع اندیشه های یونان، هند، آسیای غربی و ایران تبدیل شد و علم پزشکی و داروسازی در آن رونق یافت. با گسترش علم فیزیک در سده ی هفدهم میلادی پزشکی مواد یا دانش تهیه دارو و استفاده بالینی از آنها به عنوان زمینه ساز فارماکولوژی گسترش یافت.



در اواخر قرن هجدهم و اوایل قرن نوزدهم فرانکوماژندی و شاگردش کلود برنالد روش های فیزیولوژی و فارماکولوژی تجربه را آغاز کردند.

با پیشرفت علم شیمی و فیزیولوژی در اوایل قرن بیستم دانشمندان درصدد یافتن نحوه ی عمل دارو در بافت های بدن درآمدند ولی تنها حدود ۶۰ سال است که ارزیابی ادعاهای درمانی به طور واقعی امکان پذیر شده است و از همان زمان با گسترش تحقیقات زمین شناسی اطلاعاتی در مورد دارو و گیرنده آن جمع آوری شد. در حال حاضر فارماکولوژی به زیر بخش های تخصصی تر تقسیم می شود که به چند مورد اشاره خواهیم کرد:

فارماکولوژی بالینی: در زمینه پزشکی بالینی و مطالعه ی اثر دارو بر روی انسان و حیوان است.

نورو فارماکولوژی: مطالعه اثر متقابل دارو و سیستم ایمنی می باشد.

سایکو فارماکولوژی: اثر دارو بر روان و مغز و مشاهده تغییر رفتار مغز است.

فارماکوژنتیک: آزمایش بالینی ژنتیکی در مورد افزایش پاسخ به دارو است.

توکسیکولوژی: مطالعه اثرات مضر و سمی مواد شیمیایی یا داروها برای بدن است.

فارماکوژنومیک (فارماکوژنتیک): مطالعه چگونگی اثر ژنها بر نوع (کمی یا کیفی) پاسخ دهی افراد به داروست. در واقع یکی از زمینه های جدید علم فارماکولوژی است که با تلفیقی از علم فارماکولوژی و علم ژنومی (بررسی ژن ها و عملکرد آنها) به وجود آمده است. هدف این علم توسعه داروهای ایمن، موثر با دوزهای قابل تحمل با کمترین عوارض می باشد.

اغلب داروها با یک دوز مشخص برای همه تهیه می شوند ولی میزان و نوع اثر آنها در افراد مختلف فرق می کند. امروزه یکی از مهمترین مشکلات جامعه پزشکی عارضه جانبی داروهاست.

محققین با استفاده از تهیه پروژه ژنوم انسانی در پی شناسایی ژن های موثر در پاسخ دهی افراد به داروها هستند که این پاسخ دهی ممکن است مثبت (همان اثر درمانی مورد نظر) و یا منفی (عارضه جانبی دارو) باشد.

به علت تنوع ژنتیکی در انسان ها نوع پاسخ دهی افراد به یک داروی خاص از فردی به فرد دیگر یا از نژادی به نژاد دیگر متفاوت است. عوامل زیادی از جمله سن، جنس، وضعیت سلامتی، و اینکه بیمار همزمان داروی دیگری مصرف کند در تعیین اثر دارو بر بیمار موثرند. به عنوان مثال در دهه ی ۱۹۵۰ میلادی پزشکان دارویی به نام سوکسینیل کولین را قبل از جراحی تجویز می کردند که باعث شل شدن ماهیچه ها می شود که مشاهده شد این دارو باعث فلج

شدن عضلات تنفسی و در نتیجه خفگی چندین بیمار شده بود. پزشکان دریافتند که در بدن این بیماران مشکل جهش یافته آنزیمی وجود دارد که در دفع سوکسینیل نقش دارد.

تهیه نمونه DNA از فرد و بررسی ژن های موثر در سرنوشت دارو با کمک دستگاه PCR امکان این پیش بینی را فراهم می سازد که دارو چه اثری روی فرد بیمار خواهد داشت.

در آینده طراحی دارو با ویژگی های ژنتیکی افراد مختلف یک جمعیت صورت می گیرد یعنی مردم داروهایی را مصرف خواهند کرد که با ساختار ژنتیکی اختصاصی آنها سازگار باشد.

علی رقم همه ی این مزایا یکی از نگرانی هایی که در علم فارماکولوژیک وجود دارد این است که فارماکولوژیک سبب کاهش سود شرکت های دارویی از ناحیه فروش دارو می شود که ممکن است شرکت های دارویی در مقابله با این تهدید قیمت داروهای جدید را بالا ببرند که برای جوامع کم درآمد نگران کننده می باشد.

اصول فارماکولوژی

دارو: در دانش پزشکی به هر ماده ای که برای درمان، تسکین علائم، تشخیص بیماری و یا پیشگیری از آن به کار رود و بر ساختار و یا کارکرد ارگانسیم زنده اثر گذارد دارو گفته می شود.

دارو ممکن است منشاء طبیعی (گیاهی، حیوانی) داشته باشد و یا اینکه به طور مصنوعی تهیه شود.

داروهای شیمیایی معمولاً در آزمایشگاهها، دانشگاهها و مراکز تحقیقات توسط پزشکان و یا داروسازان کشف شده و پس از تحقیقات کافی مراجع رسمی در کارخانه های داروسازی تولید می شود.

داروها به صورت های مختلفی مصرف می شوند: خوراکی، موضعی، استنشاقی، تزریقی

ماهیت دارو: به طور کلی دارو به ماده ای گفته می شود که طی واکنش های شیمیایی خود در عملکرد بیولوژیک تغییر ایجاد می کند. عموماً مولکول دارو با یک مولکول خاص در سیستم زیستی که نقش تنظیم کنندگی دارد بر هم کنش می کند که ممکن است نقش فعال کنندگی یا مهارکنندگی داشته باشد، به این مولکول خاص گیرنده یا رسپتور می گویند.

در موارد نادری داروها به عنوان یک دشمن شیمیایی (آنتاگونیست) با داروهای دیگر تداخل دارند و نقش مهار کنندگی ایفا می کنند و همچنین برخی از داروها (داروهای اسموتیک) به طور انحصاری با آب واکنش می دهند.



داروها ممکن است درون بدن تولید شوند مثل هورمون ها و یا منشا خارجی داشته باشند و مواد شیمیایی باشند. سموم نیز دارو محسوب می شوند که ممکن است دارای ریشه معدنی باشد مثل کادمیوم و آرسنیک و یا منشا بیولوژیک داشته باشند و به وسیله ی گیاهان و جانوران ساخته شوند که به آنها توکسین گفته می شود. از آنجا که واکنش دارو با گیرنده اش شیمیایی است باید شکل، اندازه، ترکیب اتمی و بار الکتریکی مناسبی داشته باشد.

معمولا داروها نقطه ی تجویز متفاوتی نسبت به جایگاه عمل خود دارند مثلا یک قرص آرام بخش از طریق خوراکی مصرف می شود ولی جایگاه عمل آن در مغز است بنابراین یک داروی خوب اولاً باید خاصیت لازم برای انتقال از محل تجویز به جایگاه عمل خود را داشته باشد و ثانياً در زمان معقول غیر فعال شده یا از بدن دفع شود تا اثر مناسبی داشته باشد، البته باید یادآور شد که برخی از داروها مانند داروهای موضعی و یا استنشاقی مکان اثر نزدیک به محل تجویز دارند.

در شرایط STP داروها ممکن است به ۳ شکل گاز (نیتریک اکسید)، مایع (نیکوتین) و یا جامد (مثل آسپیرین) باشند. که این شرایط تعیین کننده نحوه ی ورود و دریافت آنها در بدن است به عنوان مثال برخی از داروهای مایع مانند هالوتان در دمای اتاق تبخیر می شوند و میتوانند به همان شکل تنفس شوند، برخی از داروها به صورت غیر آلی هستند مانند فلزات سنگین و آهن.

بسیاری از داروها بازها و اسیدهای ضعیف اند و توسط خود بدن هدایت می شوند زیرا تفاوت PH در مکان های مختلف بدن ممکن است درجه یوتیزاسیون این قبیل داروها را تغییر دهد (در ادامه به جزئیات بیشتر اشاره خواهیم کرد)

اندازه دارو: وزن مولکولی اغلب داروها بین ۱۰۰ تا ۱۰۰۰ می باشد ولی معدود داروهایی وجود دارند که وزن مولکولی آنها بسیار کوچک (لیتیم با وزن مولکولی ۷) و یا بسیار بزرگ می باشند (معمولا پروتئین ها)

برای اینکه یک دارو بتواند اختصاصی عمل کند باید از نظر اندازه، شکل، بار الکتریکی و دیگر خصوصیات منحصر به فرد باشد که به نظر می رسد اندازه مولکول باید در بیشتر موارد برابر ۱۰۰ واحد MW باشد تا چنین اتصال انتخابی صورت بگیرد. برای اینکه دارو بتواند در بدن به راحتی حرکت کند (از محل تجویز به جایگاه عمل برسد) وزن مولکولی آن عمدتاً نباید بیشتر از ۱۰۰۰ باشد زیرا داروهایی با وزن بیش از ۱۰۰۰ واحد MW به راحتی بین قسمت

های مختلف بدن انتشار نمی یابند، بنابراین برای سهولت انتشار داروهای خیلی بزرگ اغلب اینها را مستقیماً به قسمتی از بدن که در آنجا اثر دارند تجویز می کنند.

شیمی اتصال دارو - گیرنده:

اتصال دارو به گیرنده از طریق پیوندهای شیمیایی صورت می گیرد که شامل ۳ پیوند اصلی (۱) کوآلانت، (۲) یونی، (۳) هیدروفوب و همچنین پیوند هیدروژنی می باشند.

نیروهایی که دارو را به گیرنده اش جذب می کنند باید به اندازه کافی قوی و بادوام باشند تا منجر به پاسخ فیزیولوژیک گردد.

۱- پیوند کوآلانت: پیوندی است که از به اشتراک گذاشته شدن یک زوج الکترونی توسط دو اتم به وجود می آید که

انرژی پیوند آن تقریباً $100 \frac{\text{Kcal}}{\text{mol}}$ بوده و لذا یک پیوند قوی و غیر قابل برگشت می باشد و مسئول پایداری اکثر

مولکول های آلی است و فقط موقعی می تواند شکسته شود که انرژی کافی اضافه شده یا عامل کاتالیتیک مثل آنزیم

وجود داشته باشد که شکسته شدن پیوند را تسهیل کند، گرچه اکثر فعل و انفعالات دارو - گیرنده به آسانی برگشت

پذیرند ولی بعضی از ترکیبات مثل نیتروژن موستاردهای ضد سرطان و سایر داروهای آکلیله کننده DNA که تقسیم

سلولی در تومورها را مختل می کنند کمپلکس های نسبتاً ناپذیری ایجاد می کنند که خاصیت مطلوبی برای

یک داروی ضد سرطان یا ضد باکتری است زیرا در درمان سرطان مهار طولانی و مداوم سلول مورد نیاز می باشد اما

تشکیل کوآلانت بین مواد آلوده کننده محیط و مواد سازنده زنده مولکولی ممکن است سبب ایجاد سرطان در سلول

های طبیعی و سالم شود.

۲- پیوند یونی: از جاذبه الکترواستاتیک بین یون های با بار مخالف تشکیل می شود که انرژی آن به طور قابل توجهی

کمتر از پیوند کوآلانت و متناسب با مربع فاصله ی بین دو یون کاهش می یابد و تا پیوندهای هیدروژنی ضعیفتر و

همچنین پیوندهای خیلی ضعیف تر شامل برهمکنش های دو قطبی القایی مثل نیروهای واندروالسی تغییر می کنند.

۳- داروهای بسیار محلول در چربی: معمولاً با پیوند هیروفوبی (آبگریز) که بسیار ضعیف هستند با لیپیدهای غشای

سلول یا شاید با دیواره ی داخلی انواع گیرنده تداخل می کنند.



داروهایی که با پیوندهای ضعیف (نیروهای واندروالسی و...) به گیرنده خود متصل می‌شوند اهمیت بیشتری نسبت به داروهای متصل شونده با پیوند کوالانت دارند و انتخابی تر عمل می‌کنند زیرا تشکیل این پیوندهای ضعیف نیازمند نزدیکی و جایگیری دقیق دارو در محل گیرنده اش می‌باشد و همچنین اگر مولکول دارو و گیرنده شکل فضایی سه بعدی مکملی داشته باشند نیروی اتصال قوی تری برقرار می‌شود.

دینامیک اتصال دارو و گیرنده

مولکول دارو پس از مصرف و عبور از غشاها وقتی در نزدیک سطح گیرنده قرار گرفت جاذبه الکترواستاتیک اولین نیرویی است که داروها را به طرف سطح گیرنده با بار مخالف می‌کشد. این نوع پیوند از فاصله ی دورتر می‌تواند ایجاد جاذبه کند که پیوند هیدروژنی و اندروالس از این فاصله قادر به ایجاد جاذبه نمی‌باشند.

عموما پیوند یونی (الکترواستاتیک) باید قبل از آنکه گیرنده فعال شود از طریق ایجاد پیوند هیدروژنی یا وان در والس یا هر دو تقویت شود در غیر این صورت به آسانی و سریع توسط انرژی اغتشاش گرمایی شکسته می‌شود. حتی اگر پیوندهای ثانویه متعددی ایجاد شود کمپلکس دارو- گیرنده باز هم تفکیک می‌شود مگر اینکه پیوند کوالانت ایجاد شده باشد. بنابراین برای طراحی یک داروی کوتاه اثر بسیار انتخابی باید مولکول هایی را انتخاب کنیم که پیوندهای ضعیف تری تشکیل می‌دهند.

تعداد محدودی مواد وجود دارند که با وجود اینکه از نظر شیمیایی خنثی هستند اثرات دارویی دارند به عنوان مثال زنون که یک گاز بی اثر است در فشارهای بالا اثر بیهوش کنندگی دارد.

ایزومرهای فضایی دارو

برای اینکه یک دارو بتواند به خوبی به گیرنده اش متصل شود باید شکل فضایی مناسبی داشته باشد و اگر شکل دارو مکمل جایگاه گیرنده اش باشد اتصال بهتری خواهد داشت.

وجود یک مرکز نامتقارن در ساختمان یک مولکول سبب ایجاد دو ایزومر فضایی می‌شود که تصویر آینه‌ای یکدیگرند که به آنها انانتیومر می‌گویند. تفاوت چنین ایزومرهایی مانند اختلاف دست چپ و راست است که دارای خواص فیزیکی یکسان می‌باشند و تنها تفاوت آنها در این است که ایزومر راست گرد (d) نور قطبی شده (نوری که در یک صفحه نوسان میکند) را به راست و ایزومر چپ گرد (l) آن را به چپ می‌چرخاند.



مخلوط مساوی از دو ایزومر را راسمیک می‌گویند که اثری بر نور قطبی شده ندارد.

کاربرد ایزومری فضایی در زیست‌شناسی بسیار گسترده است به طوری که اکثر داروهای مفید کایرال می‌باشند. در بیشتر موارد یکی از انانتیومرها جایگیری بهتری در مولکول گیرنده نسبت به انانتیومر آینه‌ای خود دارد، اگر انانتیومرهای دارو را مانند دست چپ و راست و جایگاه گیرنده را مانند دستکشی فرض کنیم که مولکول دارو باید در آن جای بگیرد به راحتی می‌توان پی برد که یک داروی چپ گرد برای یک گیرنده چپ موثرتر از انانتیومر راست گرد است. داروهایی مثل افدرین با دو مرکز نامتقارن ۴ ایزومر و یا سترومر دارند.

انانتیومرها در گیرنده‌های مختلف فعالیت متفاوتی دارند همچنین برای داروهای مختلف ممکن است فقط یک انانتیومر آنها فعال باشد و انانتیومر دیگر بی اثر یا سمی و یا حتی ممکن است مفید باشد ولی با اثرات کاملاً متفاوت. به عنوان مثال کارودیلول که با گیرنده‌های آدرنژیک تداخل دارد دارای دو انانتیومر $L(-)$ (S در منابع جدید) و $R(+)$ در منابع جدید) $D(+)$ می‌باشد که هر دو ایزومر تقریباً به طور برابر گیرنده‌های را بلوک می‌کنند ولی ایزومر R در بلوک کردن گیرنده‌های B_{100} برابر ضعیف‌تر از ایزومر S است. و یا در داروی پنیسیلین آمین ایزومر S یک عامل قوی در تورم مفصل است در حالی که ایزومر R به شدت سمی است.

اتصال دارو به آنزیم نیز مانند اتصال آن به گیرنده به صورت انتخابی فضایی می‌باشد که می‌توان نتیجه گرفت یک انانتیومر دارویی معمولاً بهتر از دیگری به آنزیم متابولیز کننده دارو متصل می‌شود. بنابراین انانتیومرهای یک دارو ممکن است اثر متفاوتی با هم داشته باشند.

به همین صورت ایزومرهای یک دارو تمایل متفاوتی به اتصال با ترانسپورترها دارند.

متاسفانه طی سال‌های درازی داروها به صورت راسمیک تهیه و به بازار عرضه می‌شوند که حدود نیمی از داروی دریافتی غیر فعال یا حتی سمی می‌باشد. در حال حاضر اکثر داروها به دو فرم راسمیک و هم انانتیومر منفرد وجود دارند علیرغم اینکه به نظر می‌رسد استفاده از فرم خالص دارو نسبت به راسمیک از عوارض جانبی مربوطه می‌کاهد متاسفانه شواهدی در این باره وجود ندارد.



طراحی دارو

قبل از انجام یک طراحی خوب برای دارو باید اطلاعات کافی و مناسبی از گیرنده بیولوژیکی آن داشته باشیم تا با توجه به ساختمان سه بعدی جایگاه گیرنده بتوانیم ساختمان مولکولی مناسب دارو را پیش بینی کنیم ولی تاکنون داروهای بسیار کمی براساس ساختمان گیرنده ساخته شده اند. خوشبختانه پیشرفت برنامه های کامپیوتری اخیر این امکان را به وجود آورده تا در طراحی ساختمان دارو برای اتصال به گیرنده دقیق تر عمل کرد. گسترش روش های کارآمدتر شناسایی گیرنده ها باعث تنوع فراوان و حتی پیچیدگی در سیستم نامگذاری آنها گردیده است.

تداخلات دارو و بدن به طور کلی به دو دسته تقسیم می شود:

۱- فارماکودینامیک: به طور ساده اثرات دارو بر بدن است.

۲- فارماکوکینتیک: اثرات بدن بر دارو می باشد که در باره ی جذب، توزیع، متابولیسم و دفع دارو بحث می کند.

اصول کلی فارماکودینامیک

به طور جامع باید گفت فارماکودینامیک مطالعه بیوشیمیایی و فیزیولوژیکی اثرات دارو روی بدن یا میکروارگانیسم ها و انگل های درون بدن و همچنین مکانیسم اثرات دارو و ارتباط بین غلظت یک دارو و اثر آن می باشد.

اغلب داروها برای ایجاد اثر باید به گیرنده متصل شوند که این اتصال در سطح سلولی مرحله آغازین توالی واکنشی است این اتصال ممکن است با یک سری رسپتور انجام گیرد یا همچنین با آنزیم ها، کانال ها و پروتئین های مختلف مثل توپولین که این تداخلات کاملاً اختصاصی نیستند و در خیلی از موارد با افزایش دوز دارو ، دارو روی اهداف دیگری اثر می گذارد که عوارض جانبی مختلفی را در پی دارد.

وقتی صحبتی از دارو و رسپتور می شود به این معنی است که دارو و رسپتور نسبت به هم تمایل دارند



$k + 1$

$(K+1)$ = ثابت تمایل می باشد

انواع تعاملات دارو با گیرنده

داروی آگونسیت پس از اتصال به گیرنده با ایجاد تغییراتی در سطح گیرنده آنرا فعال می کند و سبب ایجاد پاسخ می شود، در بعضی گیرنده ها مولکول اثر کننده درون خود گیرنده واقع شده و با اتصال دارو مستقیماً فعال می شود

مانند باز شدن یک کانال یونی و در برخی دیگر مولکول اثر کننده یک مولکول واسطه مجزا می باشد که گیرنده پس از اتصال دارو با آن ارتباط برقرار می کند.

داروهای آنتاگونیست وقتی روی رسپوتر می نشینند باعث بلوک یا مهار آن می شوند در واقع از اتصال مولکول های دیگر به گیرنده جلوگیری می کند (در فصل بعد به توضیحات بیشتری اشاره شده است)

برخی از داروها با اتصال به گیرنده از اتصال آگونیست به گیرنده جلوگیری نمی کند و دارای اثر آلوستریکی می باشند یعنی می توانند تاثیر مولکول آگونیست را افزایش یا کاهش دهند.

نکته: مهار آلوستریکی با افزایش دوز آگونیست از بین نمی رود.

برخی از داروها مولکول ها یا آنزیم هایی را مهار می کنند که وظیفه آنها مهار عملکرد یک آگونیست اندوژن است، بنابراین با اینکه اثر مهاری دارند ولی اثر یک آگونیست را افزایش می دهند مانند مهارکننده های کولین استراز (آنزیم تجزیه کننده استیل کولین).

اثرات این داروها اغلب انتخابی بوده و عوارض جانبی کمتری نسبت به آگونیست های اگزوژن دارند.

برای هر گیرنده دو فرم تصور شده است: ۱- فرم غیر فعال (Ri) و ۲- فرم فعال (Ra)

بررسی ها نشان داده که برخی از گیرنده ها گاهی اوقات در وضعیت فعال (Ra) قرار دارند و حتی در صورت نبود آگونیست می توانند پاسخ فیزیولوژیک ایجاد نمایند. اصطلاحا چنین فعالیتی را فعالیت ذاتی می نامند. بسیاری از داروهای آگونیست تمایل زیادی به وضعیت فعال گیرنده دارند و در صورتی که با غلظت های کافی جهت اشباع گیرنده ها تجویز شوند حداکثر پاسخ را ایجاد می کنند و باعث تبدیل اکثر ذخایر گیرنده ای به ذخایر دارو- Ra می شود که به آنها آگونیست های کامل می گویند.

در مقابل اینها آگونیست های نسبی قرار دارند که مانند آگونیستهای کامل به گیرنده ها متصل شده و آنها را تحریک می کنند ولی با قدرت کمتری، یعنی بسیاری از گیرنده ها در وضعیت Ri-D می مانند و با افزایش دوز نیز به حداکثر پاسخ نمی رسند و چنین داروهایی دارای اثر بخشی درونی کمی دارند مانند متانیوم که یک داروی شل کننده عضلات است.



انتاگونیسم خنثی

به صورت ثابت ماندن نسبت R_i و R_a متصل به دارو با همان اندازه‌های نسبی در نبود هرگونه دارویی در نظر گرفته می‌شود که هیچ تغییری در این حالت مشاهده نمی‌شود به نحوی که دارو هیچ گونه اثری ندارد غیر از اینکه حضور آن در جایگاه گیرنده، گیرنده را از دسترسی آگونیست‌ها خارج می‌نماید.

آگونیست معکوس: به داروهایی گفته می‌شود که تمایل آنها به فرم R_i گیرنده بیشتر از فرم R_a می‌باشد و در نتیجه فعالیت ذاتی گیرنده را کاهش می‌دهند و اثرات متضادی نسبت به آگونیست‌های گیرنده را ایجاد می‌کنند.

مدت زمان تاثیر دارو در بدن

در برخی موارد اثر دارو با جدا شدن دارو از گیرنده به پایان می‌رسد اما در بیشتر موارد بعد از جدا شدن دارو از گیرنده اثر آن همچنان باقی می‌ماند، مثلاً ممکن است برخی از مولکول‌های جفت شونده هنوز به شکل فعال وجود دارند. اثر برخی از داروهایی که با پیوند کوالانسی به گیرنده متصل می‌شوند تا زمانی که کمپلکس دارو-گیرنده وجود دارد همچنان باقی می‌ماند علی‌رغم اینکه دارو در بدن وجود ندارد.

هر مولکولی برای این که در نقش یک گیرنده خوب ظاهر شود ابتدا باید از نظر اتصال به مولکول دارو انتخابی باشد و ثانیاً پس از این اتصال عملکرد آن طوری تغییر کند که فعالیت سلول‌ها، بافت و ... (سیستم‌های زیستی) را تحت تاثیر قرار دهد.

در درون بدن مولکول‌های زیادی وجود دارند که می‌توانند به مولکول‌های دارویی متصل شوند ولی نمی‌توانند سیستم بیولوژیک را تغییر دهند در واقع مولکول‌های تنظیم‌کننده نیستند و جایگاه‌های اتصال خنثی می‌باشند. این مولکول‌ها با وجود اینکه گیرنده اختصاصی دارو نیستند ولی می‌توانند توزیع و متابولیسم و داروها را در بدن تحت تاثیر قرار دهند مانند آلبومین که یک پروتئین پلاسما است.