|  |  |
| --- | --- |
| **Fag:**  **Farmakologi** | **År:**  2015 |
| **Emne** | **Note** |
| **Psykofarmakologi:**  **Psykofarmakas virkningsmekanisme:**  **Klassifikation af psykofarmaka:** | Psykofarmaka bør som regel kombineres med psykoterapeutisk behandling. For høj dosering af farmaka med sederende effekt kan dog nedsætte patientens motivation og evne til at drage fordel af den psykoterapeutiske behandling. Psykofarmaka udskrives dobbelt så ofte til kvinder som til mænd og med stigende hyppighed med alderen.  Det antages at påvirkning af den synaptiske neurotransmission gennem indvirkning på transport- eller receptormolekyler spiller en af de væsentligste rolle i måden hvorfor psykofarmaka virker. Nyere psykofarmaka, er mere specifikt virkende lægemidler, hvorfor disse primært påvirker et enkelt neurotransmittersystem – det gælder både antidepressiva og antipsykotika.  Antidepressiva: Blev tidligere kun anvendt til behandling af depression, men anvendes i dag ved en række angsttilstande:   * Generaliseret angst * Panik angst * Fobier * Akut belastnings stress * Posttraumatisk stress syndrom   Stemningsstabiliserende farmaka: Benyttes til forebyggelse af stemningssvingninger hos personer med recidiverende affektive lidelser herunder især af bipolar type (maniske og depressive faser).  Antipsykotika: Virksomme ved psykiske lidelser præget af angst og uro – hvilket formentligt skyldes lægemidlernes antidopaminerge virkning. Følgende lidelser behandles med antipsykotika:   * Skitzofreni * Paronoide psykoser * Akutte / forbigående psykoser * Bipolar sygdom (stemningssvingninger)   Antipsykotika er mest virksom overfor de produktive psykotiske symptomer som fx hallucinationer og vrangforestillinger og mindre udtalt overfor de negative symptomer som fx initiativløshed og tanketomhed. Der er ikke tale om en egentlig kurativ antipsykotisk behandling, kun om en symptomatisk dæmpning.  Anxiolytika og hypnotika: Benyttes til at mindske angst, uro og muskelspændinger ved ikke-psykotiske tilstande samt ved visse søvnforstyrrelser. Benyttes desuden i abstinensbehandlingen af forskellige afhængighedssyndromer. Se emne 3. |
| **Antidepressiva**  **Definition og patogenese:**  **Indikation:**  **Behandling:**  **Antidepressive lægemidler:** | Depression; stress betinget sygdom med forøget aktivitet i hypothalamus-hypofyse-binyre-aksen og underskud af serotonin og/eller noradrenalin i hjernen. På baggrund af denne teori er blevet udviklet antidepressive lægemidler der selektivt øger signalstofferne serotonin og noradrenlain i synapserne.  Antidepressiva anvendes til behandling af moderate til svære depressive episoder hos personer med unipolare depressive tilstande.  Derudover til en række angsttilstande.  Symptomerne vil forsvinde eller lindres med op til 60-70% i løbet af 4-8 ugers behandling. Placeboeffekten menes at forårsage 30-40% af virkningen. Depressionsbehandling kan inddeles i den akutte behandling, vedligeholdelsesbehandling og forebyggende behandling. Når pt. har responderet på den akutte behandling fortsættes denne 6-12 mdr. som vedligeholdelsesbehandling med samme antidepressiva.  Ved behandling af angsttilstande indsætter symptomlindring ofte først efter måneders behandling.  Ophør med antidepressiv behandling bør foregå under langsom aftrapning for at undgå ophørssyndrom (svimmelhed, kvalme, hovedpine, angst, nedsat stemningsleje, søvnforstyrrelse og influenzalignende symptomer).  **TCA**  *Virkningsmekanisme:*  Sekundær eller tertiær amin, som hæmmer genoptag af serotonin og noradrenalin fra synapsespalterne ved at blokere de pågældende membrantransportere. De sekundære har størst affinitet til noradrenalin membrantransportere, mens de tertiære aminer har størst affinitet for serotonin membrantransportere.  Foruden beskrevne mekanisme virker TCA også hæmmende på en række receptorer herunder serotonin, noradrenalin, histamin og acetylkolin, hvilket er årsag til omfattende bivirkningsprofil.  *Indikationer:*  Middelsvær- svær depression uden melakolisymptomer (søvnforstyrrelser, vægttab osv.) hvor SSRI ikke virker, alvorlig depression med melakolisymptomer, angst.  *Kontraindikationer:*  Hjerteinsufficiens, kardiale overledningsforstyrrelser, snævervinklet glaukom. Forsigtighed omkring ældre individer.  *Bivirkninger:*  Antikolinerge bivirkninger i form af mundtørhed og sløret syn, hos ældre kan udvikles forstoppelse, vandladningsbesvær og konfusion til der kan udvikles til livstruende tilstand. Antiadrengerne bivirkninger i form af hypotension. Antihistaminerge bivirkninger fører til vægtøgning.  *Interaktioner:*  Hæmmer visse CYP-enzymer, SSRI (kan medføre serotonergt syndrom), autonome symptomer, Adrenalin/noradrenalin (hypertension).  *Forgiftningssymptomer:*  Hjertestop, stor risiko for død pga. hæmning af overledningstid i hjerte. Voldsomme bivirkninger.  *Forgiftningsbehandling:*  Observation, aktivt kul, ventrikeltømning.  *Farmakokinetik:*   * Absorption; ca. 100 %, Biotilgængelighed er kun 20-50 % pga. firstpass metabolisme. * Distribution; Hurtig. * Elimination; Metaboliseres i lever vha. CYP-systemet. Dosis skal derfor nedsættes hos gamle mennesker. * Anslagstid; 2-4 uger. * Halveringstid; 20-30 timer. * Dosis; 75-200 mg/dag.   **SSRI**  *Virkningsmekanisme:*  Er en selektiv serotonin optagelseshæmmer. SSRI blokker for genoptag af serotonin hvorved signalstoffets aktivitet øges. Disse lægemidler har også andre farkodynamsike virkninger som især påvirker deres bivirkningsprofil.  *Indikationer:*  SSRI er førstevalget af antidepressiva ved middelsvær til svær depression uden melakolisymptomer (søvnforstyrrelser, vægttab osv.). Derudover anvendes de ved anoreksi, bulimi, angst, neurogene smerter.  *Bivirkninger:*  Har færre og mindre alvorlige bivirkninger end TCA, hvorfor de er bedre til ældre. Bivirkninger omfatter grundet den øgede serotonin aktivitet hovedpine, kvalme, opkastning, søvnforstyrrelser.  *Interaktioner:*  Ved samtidig behandling med serotonergt virkende farmaka er der risiko for udvikling af serotonin syndrom.  *Forgiftningssymptomer:*  Serotonin syndrom med temperaturstigninger, muskeltrækninger og bevidsthedspSlmring - kan være livstruende  *Farmakokinetik:*  Som TCA, men:   * Halveringstid; 20-36 timer. * Dosis; 20-200 mg/dag.   **SNRI**  *Virkningsmekanisme:*  Hæmmer både serotonin og noradrenalin memrantransportere, hvorved aktiviteten af begge signalstoffer øges. Har en beskeden receptorpåvirkning hvorfor bivirkningsprofilen også er mere beskeden.  *Indikationer:*  Depression og angst, neurogene smerter.  *Bivirkninger:*  Sedation og vægtøgning, ellers det samme som for SSRI. Lav bivirkningsfrekvens.  *Farmakokinetik:*  Som TCA, men:   * Halveringstid; 8 timer. * Dosis; 60-374 mg/dag. |
| **Stemingsstabiliserende farmaka:** | **Lithium**  *Virkningsmekanisme:*  Litium er et grundstof der kan indvirke på biologiske processer hvori der indgår Na+, K+, Ca2+ eller Mg2+.  Øger serotonerg og noradrenerg effekt og hæmmer dopaminerg effekt. Virker på G-proteiner, intracellulær transmission og PKC. Udover nervesystemet påvirker litium også en række organsystemer.  *Indikationer:*  Stemningsstabiliserende ved den bipolare affektive sindslidelse, kendetegnet ved såvel manier (forhøjet stemningsleje) som depression (formindsket stemningsleje). Primær anvendelsen er forebyggelse af disse sindstilstande.  Uden for psykiatrien anvendes det mod klyngehovedpine.  *Kontraindikationer:*  Ingen direkte. Myokardieinfarkt, kardielle ledningsforstyrrelser, nedsat glomerulær filtration, CNS lidelse, svær akne.  *Bivirkninger:*  Ved den akutte behandling: Tremor og kvalme er hyppigst. Ved langtidsbehandling; vægtøgning, diarre, let hukommelsestab. Renale bivirkninger er almindeligvis reversible, men efter mange års behandling kan ses nedsat irreversibel nyrefunktion (sjældent hvis bare doseringer overholdes).  *Interaktioner:*  Diuretika, NSAID og ACE-hæmmere (nedsætter clearance).  *Forgiftningssymptomer:*  Med stigende doser: Koncentrationsbesvær, træthed, tremor, talebesvær og kvalme, konfusion, gangbesvær, opkast, kramper og nyresvigt. Forgiftningen kan være letal eller efterlade kroniske følger især i form af cerebrale symptomer. Obs. risiko for forgiftning øges ved dehydrering eller salttab.  *Farmakokinetik:*   * Absorption; 100 %. * Distribution; Udskilles uomdannet renalt. * Clearance; 1/3 - 1/4 af den glomerulære filtrationsrate. * Anslagstid; 1-3 timer. * Elimination: Uomdannet renalt. * Halveringstid; 10-50 timer. * Dosis; Da litium har et lavt terapeutisk indeks er det vigtigt at dosere med omhu. Under behandling bør pt. være under observation. |
| **Antipsykotika**  **Klassificering af antispykotika:**  **Stofferne:**  **Figure2 Neuron pathway** | Den hyppigste anvendte klassificering af antopsykotika er opdelingen i første- (typiske, ældre) og andengenerationsantispykotika (atypiske, nyere), primært betinget af gruppernes forskellige bivirkningsprofiler   1. **generation/typisk**   Opdeles i   * Lavdosis / Dopaminselektive, hvorfor de kun binder til dopaminreceptorer. Ekstrapyramidale bivirkninger men få autonome bivirkninger. * Middeldosis; Mellem lav- og højdosis mht. bivirkninger. * Højdosis/ Bredspektret – de binder til flere receptorer hvorfor bivirkningerne er mere omfattende. Ingen ekstrapyramidale bivirkninger, men flere autonome bivirkninger samt vægtøgning kan forekomme.   *Virkningsmekanisme:*  Virker som kompetetive antagonister eller svage partielle agonister.  Blokerer dopamin-D2-receptorfamilien flere steder i hjernen:   * 1. *Nigrostriatale baner*(lokomotion 🡪 modvirker kvalme og opkast)   2. *Mesolimbiske baner*(følelser, belønning, hukommelse, indlæring 🡪 psykisk virkning)   3. *Mesokorticale baner*(kognition, motivation 🡪 Motorisk virkning fx parkinsonisme / ufrivillige bevægelser)   Mange antipsykotika blokerer også andre receptorer, både inden for og uden for dopaminfamilien, deriblandt noradrenerge, histaminerge, kolinerge og serotonerge receptorer. Dette bidrager til antipsykotikas kliniske virkninger både ønskede og uønskede.  *Indikationer:*  Psykiske tilstande - skitzofreni, paranoide psykoser, demens præget af hallunisationer og vrangforestillinger.  Lav dosis kan sænke ufrivillige bevægelser.  *Kontraindikationer:*  Graviditet, amning, allergi, CNS-depressiva.  *Bivirkninger:*  Ekstrapyramidale (motoriske) herunder akut dystoni (pludselig længerevarende muskelkramper også i ansigtet), parkinsonisme, tardive dyskineser (ufrivillige bevægelser som tungeuvaner).  Psykiske bivirkninger herunder følelse af at man er fjern fra omgivelserne, depressive symptomer og akatisi (rastløshed og uro i benene).  Autonome bivirkninger: mundtørhed, dilaterede pupiller, øget hjerteaktion, metaboliske symptomer (øget appetit og vægtøgning).  Kardiovaskulære: Bredspektret antispykotika kan fremkalde blodtryksfald, takykardi – hjertesygepatineter bør derfor behandles med dopaminselektive midler.  Hovedpart af bivirkninger er forudsigelige og dosisrelateret.  *Interaktioner:*  Antipsykotikum + TCA + antiparkinsonmidler 🡪 antikolinergt syndrom (autonome bivirkninger præget af konfusion, svimmelhed). Hæmmer metabolisme af TCA.  *Farmakokinetik:*   * Absorption; God absorption pga. høj lipofilitet. Høj first pass metabolisme hvorfor biotilgængelighed for højdosis antipsykotika kun er 30-40% og for lavdosis 50-60%. * Distribution; Hurtig. Plasmaproteinbinding er høj 90-99%. * Elimination; Metaboliseres vha. CYP-enzym system i leveren hvor der dannes både aktive og inaktive metabolitter - udskilles renalt. * Clereance; Høj. * Anslagstid; For depotpræparat (det aktive antipsykotikum er koblet til en fedtsyre) der gives intramuskulært er anslagstiden min 3 uger – fordel hos fx pt’er der ikke selv kan administrere deres medicin. Peroralt giver hurtigere effekt – efter 1-4 timer. * Virkningsvarighed; uger til måneder. * Halveringstid; Varierer meget fra 4-75 timer. Halveringstiden siger dog ikke noget om varigheden af antipsykotikas effekt, da effekten kan vare i uger til måneder efter seponering. * Dosis; Individuelt efter terapeutisk effekt og bivirkninger. Mindre doser hos ældre og somatisk syge!   **2. generation/atypisk**  Opdeles på samme måde som førstegeneration mht. dopaminselektive præparater og bredspektrede præparater, hvor bivirkningsprofilerne er de samme dog færre ekstrapyramidale bivirkninger ved andengeneration. Til gengæld tales der ikke om høj- og lavdosis.   * Dopaminselektive: Ekstrapyramidale bivirkninger, kun let sedation og autonome bivirkninger. * Bredspektret: Giver mindre ekstrapyramidale bivirkninger men til gengæld sedation, autonome bivirkninger og vægtøgning.   Virker som 1. generations antipsykotika.  Andengeneration er ofte førstevalgsmedicin, specielt af hensyn til færre motoriske (ekstrapyramidale) bivirkninger og den lidt bedre terapeutiske effekt på depression og negative symptomer. Man skal dog være opmærksom på vægtøgning og andre metaboliske problemer. |
| **Parkinsonsmidler**  **Hvad er parkinsons?**  **Stofferne:** | Progredierende bevægelsesforstyrrelser i form af hviletremor, hypokinesi, rigiditet og balanceforstyrrelser. Symptomerne skyldes tab af dopaminproducerende (dopaminerge) nerveceller beliggende substantia nigra højt i hjernestammen.  **Levodopa**  Mest anvendte og effektive præparat mod parkinsons, men efter ca. 5-7 års behandling opstår hos 50% af patienterne en gradvis reduktion af effekten. Der kan sidenhed opstår on/off fænomener – typisk tegn på fremskreden sygdom.  *Virkningsmekanisme:*  Mest effektive behandling og er altid kombineret med decarboxylasehæmmere. Kombinationen er nødvendig, da levodapa decorboxyleres i tarm og lever til dopamin som ikke passerer blod-hjerne-barrieren. Ved tilsætning af decarboxylasehæmmer vil en større mængde levodopa forblive uomdannet og passere blod-hjerne-barrieren.  *Indikationer:*  Parkinsons.  *Kontraindikationer:*  Akut myokardieinfarkt, svær angina pectoris og bør ikke gives til gravide og ammende.  *Bivirkninger:*  Kvalme, opkastning, ortostatisk hypotension, leverpåvirkning.  *Interaktioner:*  MAO-hæmmere, ikke MAO-B (risiko for hypertensiv krise), antipsykotika (modvirker effekt), TCA (forstærker virkning).  *Farmakokinetik:*   * Absorption; Fra tarm via carriere medieret transport. Er den samme proces som for proteiner, så proteinholdig mad vil nedsætte optaget af Levodopa. * Anslagstid; 1-4 timer. * Halveringstid; 30 min. til flere timer.   **Decarboxylase hæmmer**  *Virkningsmekanisme:*  Består af to benserazid og karbidopa. Forhindrer decarboxylering af Levodopa til dopamin. Gør at mere Levodopa kan nå virkningsstedet og blive til dopamin her.  *Farmakokinetik:*  - Halveringstid; benserazid: kort, karbidopa: 2 timer.  **COMT-hæmmer**  *Virkningsmekanisme:*  COMT-hæmmere forhindrer COMT i at nedbryde dopamin ekstracellulært. Virker kun ved samtidig behandling med Levodopa, da præparaterne øger biotilgængeligheden af levodopa og forlænger derved det kliniske respons.  *Indikationer:*  Fremskreden parkinsons med on/off fænomener.  *Kontraindikationer:*  Nedsat leverfunktion, MAO-hæmmer behandling. Gravide og ammende.  *Bivirkninger:*  Kvalme, mavesmerter, diare og hyperkinesier.  *Interaktioner:*  MAO-hæmmer (hypertensiv krise). Levodopa (nedsætter clearance), Jernpræparater (nedsætter absorption).  *Farmakokinetik:*   * Absorption; Stor first pass metabolisme, varierende biotilgængelighed. * Elimination; metaboliseres i lever. * Halveringstid; 1 time.   **MAO-B hæmmer**  *Virkningsmekanisme:*  Hæmmer MAO-B, som ellers nedbryder dopamin intracellulært i mitokondrierne Kan forskyde behandling med Levodopa eller bruges sammen med.  *Indikationer:*  Parkinsons  *Kontraindikationer:*  Behandling med andre MAO-hæmmere, SSRI, TCA.  *Bivirkninger:*  Mundtørhed, kvalme, ortostatisk hypotension, svimmelhed, konfusion, kardielle arytmier.  *Interaktioner:*  SSRI/TCA (serotonergt syndrom), Levodopa (forstærker virkning), MAO-hæmmere (hypertensiv krise). |