|  |  |
| --- | --- |
| **Fag:**  **Farmakologi** | **År:**  2015 |
| **Emne** | **Note** |
| **Det autonome nervesystem**  Inddeling af nervesystemet:  Opbygning af det autonome nervesystem:  Autonom neurotransmission:  Lægemidlers virke på autonomt nervesystem: | Nervesystemet inddeles overordnet i CNS og det perifere nervesystem, som underinddeles:   * Somatisk nervesystem * Autonome nervesystem  - sympatikus - parasympatikus   Er ikke direkte under viljens kontrol og er især forbundet med viscerale funktioner som kontrol af hjerte og kredsløb, fordøjelsen, vandladning og afføring.  Refleksbuer: Impulser fra viscerale receptorer løber via afferente nervebaner til CNS (rygmarv, medulla oblongata, hypothalamus, mm.) hvor de integreres og transmitteres via efferente neuroner til viscerale effektorer, eksempelvis glatmuskulatur og kirtelvæv.  Den perifere efferente del af det autonome nervesystem kan inddeles i hhv.:   * Sympatikus (fight or flight): Præganglionære fibre danner synapse med postganglionære fibre langt væk fra effektor organ. * Parasympatikus (rest and digest): Præganglionære fibre danner synapse med postganglionær fibre tæt på effektor organet.   En stor del af fibrene i det perifere autonome nervesystem syntetiserer og frigør acetylkolin (Ach) og benævnes kolinerge fibre. Disse omfatter:   * Præganglionære efferente fibre og somatiske motoriske fibre til skeletmuskulatur. * Alle postganglionære parasympatiske nervefibre og nogle postganglionære sympatiske nervefibre.   De fleste sympatiske postganglionære indeholder og frigør dog noradrenalin (NA) og benævnes noradrenerge fibre.  Som regel frigiver nerver mere end én neurotransmitter eller modulator for det autonome nervesystem gælder følgende:   * Sympatikus: ATP og NPY (neuropeptid Y) co-transmitter med noradrenalin. * Parasympatikus: VIP (vasoaktiv intestinal peptid) og NO (nitrogenoxid) co-transmitter med acetylkolin.   Der findes fem måder hvorpå lægemidler kan påvirke neurotransmittere og derved påvirke det autonome nervesystem:   1. Syntese 2. Lagring 3. Frigørelse af neurotransmitter 4. Aktivering af receptorer 5. Ophør af neurotransmitterens virkning |
| **Kolinerg neurotransmission**  **Acetylkolin**  Receptorer for acetylkolin / kolinerge receptorer:  **Andre neurotransmittere i kolinerge nerver**  **Feedback-regulering af neurotransmitter** | Kolin optages (hastighedsbegrænsende) til den præsynaptiske nerveterminal hvor acetylkolin dannes ved acetylering af kolin ud fra acetyl-coenzym A. Den dannede acetylkolin lagres i vesikler. Frigivelse af acetylkolin til synapsen mellem det præ- og postsynaptiske neuron sker når et nerveimpuls opstår, hvorved den intracellulære Ca2+ stiger og der vil ske sammensmeltning mellem de acetylholdige vesikler og den præsynaptiske membran. Det er hovedsageligt enzymet acetylkolinesterase (der er bundet til den postsynaptiske membran) der er ansvarlig for eliminationen (via hydrolyse) af acetylkolin i synapsen og dermed ophør af den kolinerge neurotransmission. Frisætning af Ach hæmmes af Mg2+ og botulinumtoksin.  Nikotinerge receptorer: Er ligandkoblede ionkanaler og består af 5 glykoproteinenheder, hvor der er to receptorsteder involveret. Stimulation heraf bevirker åbning af Na+ og K+ kanaler 🡪 depolarisering af postsynaptisk neuron eller i den motoriske endeplade i tværstribet muskulatur. Fortsat stimulation af sidstnævnte bevirker vedvarende depolarisering og muskelafslapning. De nikotinerge receptorer er lokaliseret i binyremarven, autonome ganglier og muskulære endeplader.  Muskarinerge receptorer (7TM): Er G-protein-koblede receptorer hvor mindst 5 subtyper er kendt:   * M1 (neurale og gastriske): Dannelse af IP3 og DAG 🡪 øger intracellulær calcium. * M2 (kardielle): Hæmmer adenylatcyklase og derved cAMP. * M3 (glandulære og glatmuskulatur): Virker som M1. * M4 og M5 findes i CNS. M4 virker som M2. M5 virker som M1.   Afhængig af hvilken muskarinerg receptor der stimuleres opnås følgende effekter 🡪 tegn på ”rest and digest”:   * Okulært/Øjet: kontraktion af m. spinchter pupillae og m. ciliaris. * Kardiovaskulært: Fald i hjertefrekvens og vasodilation 🡪 blodtryksfald. * Glatte muskler (udover kar): Kontraktion medfører øget gastrisk peristaltik og afslapning af spinchter, blærekontraktion og afslapning af spinchter samt kontraktion af bronchier mm. * Eksokrine kirtler: Øget svedsekretion, tåresekretion, bronchial sekretion, gastrisk/intestinal sekretion.   Obs. Mange lægemidler har antagonistisk effekt på de muskarinerge receptorer.  Nitrogenoxid (NO) og vasoaktivt intestinalt peptid (VIP) er begge co-transmittere med acetylcolin, dvs. de frigives sammen med acetylkolin. Begge virker vasodilaterende.  I de præsynaptiske nerveterminaler findes receptorer der har en regulerende effekt på frigørelse af transmitteren. Autoreceptorer kaldes de og stimuleres af neurotransmitteren selv. I det kolingerge nervesystem findes autoreceptorer i form af M2 og M4 receptorer der hæmmer frigørelsen af acetylkolin. Neurotransmitteren kan også regulere frigivelsen af andre neurotransmittere vha. heteroreceptorer. Andre stoffer som dopamin, serotonin, histamin, GABA, prostaglandiner og opioider har også en regulerende effekt på frigivelsen af neurotransmitteren acetylkolin via præjunktionelle heteroceptorer. |
| **Kolinerge stoffer** | Kolinerge stoffer/farmaka inddeles i følgende:   * Direkte agonister: Påvirker kolinerge receptorer hhv. muskarine eller nikotinerge receptorer direkte. * Indirekte agonister: Påvirker de kolinerge receptorer indirekte ved at hæmme nedbrydningen af acetylkolin via virkning på kolinesterasen, således at acetylkolin forbliver i synapsen hvorved stoffet stimulerer de kolinerge receptorerer. Disse farmaka er   acetylkolinesterasehæmmere. Indirekte agonister kan også øge frigivelsen af acetylkolin.   * Antagonister: Hæmmer den kolinerge neurotransmission. Inddeles efter hvorvidt de hæmmer de muskarinerge eller de nikotinerge receptorer, disse lægemidler er altså selektive over for den enkelte receptortype i modsætning til agonisterne. |
| **Direkte agonister:** | **Acetylkolin**  *Virkningsmekanisme:*  Direkte agonist til muskarine og nikotinerge receptorer. Fører til nedsat hjertefrekvens, kardilation, nedsat atriekontraktilitet, BT fald, bronkokonstriktion og sekretion, afslapning af sfinktere, urinafgang, peniserektion, øget sekretion hos kirtler.  *Farmakokinetik:*   * Absorption; Ringe absorption fra fordøjelseskanalen, da acetylkolin er hydrofil. * Elimination; Hydrolyseres hurtigt af acetylkloinesterase i synapse eller plasmakolinesterase i plasma. * Virkningstid: 10-20 sek. ved intravenøs indgift. Den korte virkningstid er årsagen til at acetylkolin ikke anvendes som lægemiddel!!   Bivirkninger:   * synkope grundet fald i blodtryk og hæmning af det sympatiske nervesystem   **Pilokarpin**  *Virkningsmekanisme:*  Selektiv agonist til muskarinerge receptorer.  *Indikationer:*  Snævervinklet eller akut glaukom (grøn stær).  *Kontraindikationer:*  Akut iritis, beh af astma.  *Bivirkninger:*  Øget parasympatisk virkning ved toksiske doser.  *Interaktioner:*  Atropin nedsætter effekt.  *Forgiftningssymptomer:*  Kolinerg krise --> ekstremt øget parasympatikus.  *Farmakokinetik:*   * Absorption; God/let absorption fra fordøjelseskanalen, da pilokarpin er lipidopløseligt. * Elimination: Hovedsageligt renalt. * Virkningsvarighed: 6-8 timer pga. resistens for acetylkolinesterase og plasmakolinesterase. * Anslagstid; 10-15 min. * Dosis; Drypning 4 gange dagl. * Anvendelse; Øjendråber.   **Nikotin**  *Virkningsmekanisme:*  Agonist til nikotinerge receptorer. Ved lave doser forekommer en centralstimulerende effekt 🡪 Stærkt vanedannede pga. dopamin frigørelse.  *Indikationer:*  Rygeafvænning (ved lav dosis).  *Kontraindikationer:*  Patienter med Føllings syndrom. Forsigtighed ved hjerte-karlidelser, kæbelidelser, kostbart tandarbejde, plastallergi, hudlidelser.  *Bivirkninger:*  Sympatiske effekter; takykardi og hypertension.  Parasympatiske effekter; Bradykardi, kvalme, urinafgang. Vanedannende. Letal ved dosis ca. 40 mg.  *Forgiftningssymptomer:*  Større doser nikotin fremmer tremor, kvalme, opkastning og stimulation af respirationscentret. Store doser fører til neuromuskulær blokade da det ikke nedbrydes af acetylkolinesterasen 🡪 fremkalder kramper, og dub, evt. let koma og respirationsstop.  *Farmakokinetik:*   * Absorption; God absorption fra fordøjelseskanalen, da nikotin er lipidopløsligt. Kan også absorberes fra intakt hud, da nikotin er en væske. * Elimination; Metaboliseres i lever. 10-20 % udskilles uomdannet renalt. * Virkningvarighed;   Ved sugetablet nås maks. plasmakonc efter 45 min.  Ved tyggegummi nås maks. plasmakonc efter 20-30 min.  Ved depotplaster nås maks. plasmakonc efter 5-8 timer.   * Halveringstid; 2 timer. * Dosis;   Sugetablet 1 eller 2 mg pr tablet ved rygetrang. Maks 30 mg dagl.  Tyggegummi 2 eller 4 mg pr stk. Maks 25 stk. dagl.  Plaster 7 mg/24 timer, 14 mg/24 timer eller 21 mg/24 timer. |
| **Indirekte agonitser (acetylkolinesterasehæmmere):** | **Neostigmin**  *Virkningsmekanisme:*  Kvarternær ammoniumoforbindelse. Binder kovalent til ”active sites” som acetylkolin, men hydroliseres meget langsommere. Intermediært virkende kolinesterasehæmmer. Stoffet forårsager således fortsat stimulation af kolinerge receptorer med acetylkolin.  *Indikationer:*  Myastenia gravis (autoimmun proces der nedsætter antal af nikotinreceptorer) både ved oral indgift som langtidsterapeutika eller som intravenøs indgift.  *Kontraindikationer:*  Mekaniske obstruktion i GI-kanal/urinveje, peritontitis. Forsigtighed ved ammende, gravide, hjerteinsufficens, hypotension.  *Bivirkninger:*  Koliksmerter, dyspepsi.  *Interaktioner:*  Atropin (ophæver virkning), Antihistamin, glukokortikoider (mindsker effekt), beta-blokkere (øge risiko for hypotension).  *Forgiftningssymptomer:*  Voldsom kolinerg virkning.  *Forgiftningsbehandling:*  Atropin eller obidoxim i.v/i.m, som inhiberer stimulation af muskarine receptorer og reaktivere acetylkolinesterasen.  *Farmakokinetik:*   * Absorption; Dårlig pga. ringe lipidopløselighed. * Elimination; Metaboliseres af plasmaesterase, 50 % udskilles uomdannet renalt. * Halveringstid; 1-2 timer. ?? * Virkningsvarighed; 2-10 min * Dosis;   Myasthenia gravis - 0,25-1,00 mg i.m/s.c 1-4 gange dagl.  Blære- og tarmatoni - 0,25-0,50 mg i.m/s.c hver 4.-6. time i 2-3 dage.  Antidot - 0,5-1,0 mg i.v 1-3 gang dagl.   * Anvendelse; i.v, i.m, s.c   **Organofosfat**  *Virkningsmekanisme:*  Binder stærkt kovalent til acetylkolinesterase, bliver med tiden en irreversibel acetylkolinesterasehæmmer. Stoffet forårsager således fortsat stimulation af kolinerg receptorer med acetylkolin.  *Indikationer:*  Ingen klinisk anvendelse. Men anvendes som insektcider og som kemiske kampvåben.  *Forgiftningssymptomer:*  Det kolinerge syndrom:   * Muskarinerg virkning; Øget sekretorisk aktivitet (bronchier og sved), øget tonus i glatmuskulatur - kvalme, opkastning, ufrivillig afgang af fæces/urin, nedsat minutvolumen og hjertefrekvens * Nikotinerg virkning; Muskelkramper, nerumuskulær blokade 🡪 blodtryksstining. * Cerebrale virkninger: Stimulation af CNS medfører angst og konfusion. Depression af CNS medfører koma og respirationsdepression.   Evt. alvorlig demyelinisering af perifere nerver 🡪 motorisk svaghed og tab af følesans.  *Forgiftningsbehandling:*  Atropin eller en kolinesteraseaktivator. Fjernelse af kontamineret tøj og afvaskning.  *Farmakokinetik:*   * Absorption; God, lipofil. |
| **Antagonister:**  Antimuskarinerge stoffer:  Kvarternære stoffer:  Non-kvarternære stoffer: | Antagonister medfører følgende:   * Kardiovaskulært: Takykardi, ringe effekt på BT * Glatte muskler (udover kar): Nedsat peristaltik, afslapning af blæremuskulatur, dilatation af bronchier * Eksokrine kirtler: Nedsat *spytsekretion*, svedsekretion, tåresekretion, bronchial sekretion samt gastrisk/intestinal sekretion * Øjet: Relaksering af m. ciliaris (mydriasis) og m. sphincter pupillae   **Atropin**  Naturligt forekommende stof i galnebær.  *Virkningsmekanisme:*  Non-selektiv kompetetiv antagonist, der virker på muskarinerge receptorer.  *Indikationer:*  Fremkaldelse af mydriasis (varer op til 8 dage), Antidot ved forgiftning med kolinesterasehæmmere, vagusudløst bradykardi, præoperativt med ønske om nedsat sekretion af spyt (antisekretorisk virkning).  *Kontraindikationer:*  Snævervinklet glaukom og prostatahypertrofi.  *Bivirkninger:*  Mundtørhed (xerostomi), urinretention, synsforstyrrelser, hæmmer gastrointestinal motilitet (ved stor dosis), tarkykardi.  *Interaktioner:*  Parasympatomimetika (atropin hæmmer dets virkning), MAO-hæmmere (virkning øges).  *Forgiftningssymptomer:*  Temperaturstigning, konfusion, hallucinationer, tremor, krampe, koma, respirationsdepression.  Toksisk dosis: 10-20 mg, letal dosis: 35-100 mg.  *Forgiftningsbehandling:*  Aktivt kul.  *Farmakokinetik:*   * Absorption; God, lipofil. * Distribution; Biotilgængelighed næsten 100 %. * Elimination; 40 % metaboliseres i lever, 60 % udskilles uomdannet renalt. * Virkningsvarighed; 4-6 timer. * Halveringstid; 2-3 timer. * Dosis;   Vagusudløst bradykardi og BT-fald 0,5-2,0 mg i.v   * Anvendelse; i.v.   **Ipratropium**  Syntetisk stof der er en kvarternær ammoniumforbindelse.  *Virkningsmekanisme:*  Non-selektiv kompetetiv antagonist. Antimuskarinerg virkning. Ikke i CNS. Bronkodilaterende.  *Indikationer:*  Astma, KOL eller allergisk rinitis.  *Kontraindikationer:*  Snævervinklet glaukom og prostatahyperplasi.  *Bivirkninger:*  GI-kanal gener, mundtørhed, hoste, bronkospasmer, hovedpine, svimmelhed, atrieflimmer.  *Interaktioner:*  Beta-blokkere (øget risiko for bronkospasmer).  *Farmakokinetik:*   * Absorption; Ringe da stoffet er hydrofilt. Kun 10-30% absorberes fra mave-tarm kanal. Det passerer heller ikke blod-hjerne-barrieren og virker dermed ikke centralt. * Elimination; 25 % udskilles uomdannet renalt. * Virkningsvarighed; 5-6 timer. Maks effekt efter 1,5-3 timer. * Dosis;   Inhalationspulver 40 mg 4 gange dagl.  Inhalationsspray 40 mg 3-4 gange dagl.  Inhalationsvæske 250-500 mg 3-4 gange dagl.  Inhalationsvæske hos børn 250 mg 3-4 gange dagl.   * Anvendelse; Inhalationspulver, inhalationsspray, inhalationsvæske.   **Kvarternære ammonium forbindelser**  *Virkningsmekanisme:*  Indirekte antimuskarinerg virkning. Kolinesterasehæmning giver indirekte kolinerg stimulation. Virker ikke i CNS. Giver øget parasympatiske og sympatiske virkninger pga. stimulation af autonome ganglier => nedsat hjertekontraktilitet, nedsat minutvolumen og hjertefrekvens, øget muskelkontraktilitet.  Findes som:   * 1. Kortvarigt virkende kolinesterasehæmmere. Binder og hæmmer acetylkolinesterase. Virker få sekunder og er reversibel. * 2. Intermediært virkende kolinesterasehæmmere. Stærk basisk gruppe binder kovalent til acetylkolinesterase. Virker i 2-10 minutter, men er reversibel.   *Indikationer:*   1. Diagnostisk til test af myasthenia gravis. 2. Langtidsterapi af myasthenia gravis.   *Bivirkninger:*  Kramper efterfulgt af koma, respirationsstop, vedvarende muskeldepolarisering, neuromuskulær blokade.  *Farmakokinetik:*   * Absorption; Ringe, hydrofil.   **Ikke-kvarternære ammoniumforbindelser**  *Virkningsmekanisme:*  Hæmmer virkning af atropin.  *Indikationer:*  Atropinforgiftning.  *Kontraindikationer:*  TCA (risiko for kramper).  *Interaktioner:*  Ketamin, propofol.  *Farmakokinetik:*   * Absorption; God, lipofilt. |