|  |  |
| --- | --- |
| **Fag:**  **Farmakologi** | **År:**  2015 |
| **Emne** | **Note** |
| **Lægemidler inden for gynækologi og obstetrik**  **Det kvindelige reproduktive system**  **Kønshormoner som lægemiddel** | Overordnet set reguleres menstruationscyklus og dermed ovulationen af mængden såvel som frigivelsessekvensen af gonodatropin-releasing hormone (GnRH) fra hypothalamus til adenohypofysen. GnRH stimulerer her syntese og sekretion af kønshormonerne follikulærstimulerende hormon (FSH) og det luteiniserende hormon (LH) 🡪 stimulerer follikelvækst i ovariet.  Frigivelsen af GnRH kontrolleres af et kompliceret samspil mellem noradrenalin, der stimulerer sekretionen, og dopamin der hæmmer sekretionen. Samspillet mellem noradrenalin og dopamin påvirkes primært af kønshormonerne østrogen og progesteron, i lille grad af testosteron, men påvirkes også af endorfiner, prolaktin og neuropeptider.   * Østrogen: Stigende koncentrationer har en negativ feedback mekanisme på sekretionen af GnRH. Hæmningen forsvinder når koncentrationen er lav. Midtvejs i cyklus forekommer en akut, kortvarig øgning i østrogen koncentration som dog virker ved positiv feedback mekanisme ved at øge LH cellers følsomhed overfor GnRH. * Progesteron og prolaktin: Hæmmer sekretionen af GnRH.   **Østrogener**  *Fysiologisk effekter af østrogen*:  Østrogen er nødvendig for den normale pubertetsudvikling. Ovariets produktion af østrogen er nødvendig for de forandringer som endometriet gennemgår under menstruationscyklus. Ovariets østrogenproduktion ophører som regel i 50-55 års alderen. Andre effekter af østrogen er bl.a. en metabolisk effekt i form af nedsat absorption af knogle og en kardiovaskulær hvor bl.a. blodkoagulation øges.  *Indikationer:*  Kontraception (svangerskabsforebyggende i forbindelse med progesteron, østrogen anvendes aldrig alene i den forbindelse).  Østrogen kan gives ved substitutionsbehandling hhv. systemisk (anvendes til behandlingskrævende overgangsalder symptomer) eller lokalt (anvendes ved vaginale symptomer som også ofte opstår i menopause). Østrogener anvendes også som sekvens-behandling dvs. behandling af blødningsforstyrrelser i menopausen.  Østrogen mindsker de resorptive processer i knoglerne og beskytter dermed mod udvikling af osteoporose. Forebyggelse af osteoporose er dog ikke primær indikation for østrogenbehandling, da der findes specifik behandling herfor med mindre alvorlige bivirkninger.  *Administration:*  Systemisk østrogen behandling kan gives peroralt, parenteralt (intramuskulært), vaginalt, som næsespray, plastre på huden eller creme.  *Bivirkninger ved systemisk behandling:*  Brystspænding, hovedpine, kvalme, blødningsforstyrrelser og ødemer – forsvinder ofte efter 1-2 mdr. behandling. Øget risiko for kredsløbslidelser som thrombe-dannelse og øget risiko for cancer mammae udvikling.  Behandling med østrogen får endometriet til at proliferere og øger dermed risikoen for endometriecancer 🡪 systemisk behandling med østrogen alene er derfor forbeholdt kvinder der har fået fjernet livmoderen. Lokal behandling har ikke samme alvorlige bivirkninger.  *Kontraindikationer mod systemisk behandling:*  Cancer mammae, cancer endometri, vaginalblødning af ukendt årsag, parenkymatøse leverlidelser, tidligere thromboser eller myokardieinfarkt.  *Interaktioner:*  Metaboliseringen af østrogen øges under indgift af visse antiepileptika herunder karbamazepin, fenytoin og fenobarbital.  *Farmakokinetik:*  Metaboliseres i leveren i forskellig grad alt efter hvilket østrogen der er tale om.  **Progesteron og gestagen**  *Fysiologisk effekter af progesteron:*  Progesteron produceres i ovariet, størst mængde i sidste halvdel af menstruationscyklus. Progesteron kan omdanne et østrogenpåvirket endometrium fra proliferationsfasen til sekretionsfasen ved at øge differentieringen af endometriet. Der findes progesteronreceptorer i endometrivævet og i mammaevæv.  *Virkningsmekanisme af gestagener:*  Gestagener har samme virkning på endometriet som progesteron. Gestagener binder sig til progesteronreceptorerne i bl.a. endometriet med højere affinitet end progesteron. Hæmmer således i hypotahalmus GnRH-afgiften og påvirker cervikalsekretet, så det bliver uigennemtrængeligt for spermier.  Gestagener nedsætter følsomheden for insulin i målorganerne. Gestagen har en dosisafhængig indvirkning på lipoproteinmønsteret, når det gives sammen med østrogen, således at den østrogenbetingede øgning af HDL-kolesterol hæmmes eller konverteres til et fald.  *Indikationer:*  Kontraception (svangerskabsforebyggende), blødningsforstyrrelser, akne, endometriose og som substitutionsbehandling med østrogen.  *Administration:*  Progesterol har kun ringe effekt ved peroral administration grundet stor metabolisering i leveren. Til peroral behandling anvendes gestagenerne.  *Bivirkninger:*  Kvalme, brystspændinger, øget appetit, tørhed i vagina og, i store doser, virilisering.  *Farmkokinetik:*  Gestagener metaboliseres i leveren til en lang række forbindelser, der udskilles både via fæces og via urin. Gestagener kan passere placenta og udskilles i mælk.  **Kontraception**  Med kontraception menes svangerskabsforebyggende midler. Disse kan gives som kombinationspræparater der indeholder både østrogen og gestagen i form af p-piller, plastre og vaginalring. De kan også gives som hormonel kontraception med gestagen alene i form af mini-piller, subkutant eller hormonspiral. Østrogen alene anvendes ikke som kontraception.  *Virkningsmekanisme:*   * P-piller og vaginalring: Gestagen + østrogen hæmmer sekretionen af GnHR i hypothalamus ved negativ feedback mekanismer (se figur) og hindrer derved ovulation. Derudover påvirker den gestagene komponent cervikalsekretet og gør dette uegnet til implantion.      * Minipiller: Gestagen har virkning på cervikalsekret * Fortrydelsespille: Stor mængde gestagen --> blødning => æg fjernes. Hvis pillen tages inden ægløsning vil denne helt blive forhindret.   *Kontraindikationer:*  Cancer mammae, cancer endometri, leversygdom, forhøjet blodtryk, svær diabetes, dyb venøs trombose, arterosklerostiske karsygdomme.  *Bivirkninger:*   * Hyppigere, mindre alvorlige: Ved anvendelse af kombinationspræparater kan ses blødningsforstyrrelser. For mini-piller er dette den hyppigste bivirkning og kan lede til amenoré (menstruationsstop). For begge præventionsvalg kan forekomme kvalme, irritation, lægkramper, brystspændinger, hovedpine, vægtøgning, depression og vaginale infektioner. * Sjældne, alvorlige bivirkninger: Risikoen for udvikling af thromboser er 3-6 gange forøget hos dem der anvender kombinationspræparater grundet øget produktion af koagulationsfaktorer. Risikoen er større i 3. og 4. generationstions præparater. 2. generation er førstevalget grundet lavest risiko for thrombosedannelse. Men 4. generation er velegnet til behandling af hudproblemer. Kontraception der kun indeholder gestagen indebærer ikke risiko for udvikling af thromber.   *Interaktioner:*  Medicin der inducerer CYP-systemet i leveren som fenytoin, fenobarbital og rifampicin øger metaboliseringen af p-piller. |
| **Midler ved kalcium- og knoglemetaboliske sygdomme** | Skelettet fungerer ikke kun som støtteorgan, men fungerer også som depot for kalcium og fosfat. Remodellering af knoglen forekommer gennem hele livet.  En af de hyppigste metaboliske knoglesygdomme er osteoporose. Ved osteoporose ses nedsat knoglemængde og forringet knoglestruktur 🡪 øger risiko for knoglebrud. Skyldes som regel en kombination af lav peak bone mass, negativ balance mellem remodelleringscyklus og øget aktiveringsfrekvens. Knogletabet mindskes betydeligt i forbindelse med menopausen grundet fald i serum-østrogen niveauet. Profylaktisk omfatter råd om livsstil (rygestop, kostvaner, motion, osv.) samt hos ældre anbefales tilskud af kalcium og D vitamin.  Den ekstracellulær koncentration af kalcium vigtig for bl.a. nerve- og muskelcellers excitation, blodets koagulation, en række sekretionsprocesser og knoglesystemet. Serum kalcium niveauet reguleres af bl.a. hormonet PTH der binder til receptorer på nyretubulusceller og osteoblaster 🡪 herved stimuleres osteocytter og osteoblaster til aktiv udpumpning af kalcium til ekstracellulærvæsken. Desuden øger PTH knogleremodelleringen og nyrernes tubulære reabsorption.  De hyppigste kalciummetaboliske sygdomme er de hyperkalcæmiske tilstande.  **Biphosphonater**  *Virkningsmekanisme:*  Der findes tre forskellige bisfosfonater der alle hæmmer osteoklasternes aktivitet på en af følgende måder:   * Hæmmer farnesyl difosfat-syntase hvormed forankringen i osteoklasternes cytoskelet af en række andre intracellulære enzymer hæmmes 🡪 svækker osteoklasternes funktion og overlevelse. * Dannelse af cytotoksiske ATP-analoger 🡪 Osteoklast apoptose.   Når osteoklasternes aktivitet hæmmes reduceres knogleremodelleringsrummet (de åbne resorptionslakuners samlede volumen) og antallet af svage steder i den trabekulære knogle nedsættes.  *Indikationer:*  Osteoporose, hyperkalcæmi, osteogensis imperfecta, fibrøs dysplasi. Kan sinke udvikling af knoglemetastaser ved mammae- og prostatacancer.  *Kontraindikationer:*  Gravide, ammende, svær nyreinsufficiens.  *Bivirkninger:*  Abdominalsmerter, kvalme, dyspepsi og halsbrand. Erosioner eller usura kan i sjældne tilfælde forekomme i oesofagus. Risiko for osteonekrose i kæben (sjældent) opstår oftest i forbindelse med tandekstraktion eller anden kæbekirurgi. Profylakse i form af god mundhygiejne er her vigtig.  *Farmakokinetik:*   * Absorption; Aktivering kræver lav pH og sker først i ventrikel. Efter peroral indgift absorberes kun 0,5-0,7 %. Absorptionen hæmmes af samtidig indtag af føde og drikke bortset fra vand. Indtagelse af føde og anden peroral medicin bør udsættes 30-60 min. * Distribution; Optages i skelettet, af osteoklaster ved endocytose i forbindelse med knogleremodellering, hvorfra det afgives meget langsomt (år). * Elimination; Metaboliseres ikke men udskilles uomdannet via urinen.   Dosis; peroralt dagligt, ugentligt, månedligt eller hvert 3. Måned mod osteoporose. Hos patienter med malign hyperkalcæmi kan en eller få doser intravenøst normalisere serum-kalicum hos de fleste patienter. |
| **Behandling af diabetes**  **Fysiologisk insulin**  Sekretion af insulin:  Insulins virkningsmekanisme:  **Diabetes**  **Antidiabetika** | Hormonet insulin produceres i beta-cellerne i de langerhanske øer i pancreas og secerneres til blodbanen.  Insulinsekretionen styres af en række intracellulære processer, herunder glukoseniveauet i blodet – ved øget glukoseniveau øges optaget af glukose i beta-cellen hvorved tømning af insulingranula til blodbanen stimuleres. Tilstødende celler i de langerhanske øer i pancreas producerer insulin-regulerende stoffer som glukagon (stimulerer) og somatostatin (hæmmer).  Insulinsekretionen aktiveres foruden af glukose også af en akut øgning i de cirkulerende koncentrationer af aminosyrer, frie fedtsyrer og af inkretinhormonerne der dannes i tarmceller ved bl.a. at GLP-1 binder til GLP-1 receptor under et måltid.  Binder til specifikke receptorer i plasmamembranen i insulinfølsomme celler herunder muskel-, lever- og fedtceller. Ved aktivering af receptorerne sendes signalproteiner til transportproteiner for glukose, aminosyrer og ioner. Endvidere induceres der ændringer i aktiviteten af mange intracellulære enzymer i kulhydrat- og lipidmetabolismen og ændringer i DNA og RNA-syntese.  Insulin har stor betydning for cellevækst, celledifferentiering, membrantransport af næringsstoffer og elektrolyttter samt metabolisme.  Diabetes opstår når der er misforhold mellem insulinsekretion og insulinfølsomhed. Der findes to typer diabetes:   * Type 1: Autoimmunproces med selektiv destruktion af betaceller hvorfor der forekommer stærkt nedsat insulinsekretion. Debuterer ofte i barndommen eller hos unge. De karakteristiske metabolske forstyrrelser er hyperglukæmi med glukosuri, øget koncentration af FFA i blodet, negativ kvælstofbalance og vægttab pga. glukosuri og proteinkatabolisme. * Type 2: Insulinstimulerende glukoseoptag i celler finder ikke sted grundet insulinresistens (insulins biologiske virkning er mindre end normalt). Den nedsatte insulinfølsomhed skyldes at fedtceller frigiver talrige mediatorer som giver øget insulinresistens. Patofysiologien er desuden kendetegnet ved store abnormiteter i inkretinsekretionen og intekrinvirkning (i forbindelse med et måltid ses nedsat GLP-1 respons). Beta-cellemassen mindskes med tiden, hvilket er forklaringen på hvorfor diabetikere med denne type med tiden vil få brug for insulinbehandling. Risikofaktorer er mangel på fysisk aktivitet og stærk fedme.   **Insulin**  *Virkningsmekanismer:*  Erstatter det insulin som kroppen ikke selv er i stand til at danne. Består af humant insulin eller insulin analog. Klassificeres efter virkningsprofil:   1. Hurtig og korttidsvirkende insulin-analoger (anvendes i forbindelse med måltider). 2. Hurtigt virkende humant insulin i neutral opløsning (anvendes intravenøst). 3. Intermediært virkende humant insulin. 4. Langtidsvirkende insulinanaloger (anvendes 1-2 gange dglt). 5. Kombinationspræparater bestående af 1, 2 og 3.   *Indikationer:*  Ketoacidose, altid ved diabetes type 1, temporært hos diabets type 2 med markant hyperglykæmi hvor ændring i livsstil eller peroral antidiabetika ikke virker og temporært hos gravide med hyperglykæmi.  *Administration:*  Parentalt, da insulin vil nedbrydes i ventrikel og tarm ved peroral administration. Patienter adminsitrerer selv insulin subkutant som er kendetegnet ved først langsom og dernæst hurtig og nogenlunde konstant absorption. Insulinbehandling må individualiseres ved hver patients behov. I dag findes bærbare og programmerbare insulinpumper – tilfører automatisk en basalinfusion af insulin døgnet rundt.  *Interaktioner:*  Beta-receptor blokkerende lægemidler kan i sjældne tilfælde sløre symptomer på hypoglykæmi. Alkohol kan fremme hypoglykæmi.  *Bivirkninger:*  Hypoglykæmi (hyppigst hos type 1 diabetikere) pga. ubalance i glukose/insulin niveau er den hyppigste bivirkning (irritation, svimmelhed, fjernhedsfornemmelse, nedsat koncentrationsevne, uro, sved, hjertebanken, tremor) – kan især optræde forud for måltider især hvis de udskydes, i forbindelse med hårdt muskelarbejde og alkoholindtag.  *Farmakokinetik:*   * Dosis; type 1 – Er meget individuelt men typisk flergangsterapi med 3-4 injektioner. 20 % gives som hurtigvirkende inden måltid og 40 % gives som langtidsvirkende inden sengetid. Type 2 - insulin overvejes hvis perorale antidiabetika eller omlægning i kost ikke virker. Da administreres insulin som regel sammen med perorale antidiabetika. * Anvendelse; Subkutant, intramuskulært og intravenøst. Variation i absorption af insulin fra subcutis er en stor udfordring ved insulinbehandling af diabetes. Ved s.c påvirkes absorptionshastigheden af indstikssted, fysisk aktivitet og rygning.   **GLP-1-receptor agonister**  Antidiabetika med fortrinsvis virkning på den endogene insulinsekretion ved type 2 diabetikere.  *Virkningsmekanisme:b*  Glukagonlignede peptid 1 (GLP-1) binder til specifikke receptorer på bl.a. betaceller. Peptidet har forskellige virkninger som giver bedre glykæmisk regulation og reduceret kropsvægt:   * Hjerne: Giver mæthedsfornemmelse. * Mavesæk: Forsinker ventrikeltømning. * Pancreasøer: Stimulerer insulinsekretion, stimulerer beta-celle proliferation, hæmmer, beta-celle apoptose, hæmmer glukagonsekretion.   *Indikationer:*  Type 2 diabetes.  *Bivirkninger:*  Kvalme. - Der er ingen langstidserfaring af GLP-1-analogerne. Der er ingen eller minimal risiko for hypoglykæmi.  *Farmakokinetik:*   * Halveringstid; 1,5 minutter - der bruges derfor GLP-1-analoger. * Anvendelse; I.v.   **Metformin (peroral administration)**  Antidiabetika med fortrinsvis virkning på insulinresistens ved type 2 diabetikere.  *Virkningsmekanisme:*  Potenserer endogent insulins hæmmende effekt på leverens glukoneogenese og det øger den insulinmedierede optagelse af glukose i det perifere væv. Dermed opnås både nedsat glukoseproduktion i lever og øget optag i muskler. Mindsker også glukoseoptag fra tyndtarmen og virker samtidig svagt anorektisk.  *Indikationer:*  Bruges til førstevalgs behandling af type 2 patienter med omlægning af kost og øget fysisk aktivitet.  *Bivirkninger:*  Metalsmag, kvalme, løs afføring. Laktatacidose og akut nyresvigt er yderst sjældne.  *Kontraindikationer:*  Nedsat nyrefunktion, svære symptomer på hjerte- eller lungesygdom og kronisk leversygdom.  *Farmakokinetik:*  Administreres peroralt og absorberes hurtigt over tyndtarmen med biotilgængelighed på 50-60%. Fuld klinisk virkning ses efter et par dage. Udskilles uomdannet via urinen. |