|  |  |
| --- | --- |
| **Fag:**  **Farmakologi** | **År:**  2015 |
| **Emne** | **Note** |
| **Midler mod svampesygdomme**  **Svampeinfektioner**  **Antimykotika** | Svampeceller er ligesom menneskeceller eukaryote (kerneholdige). Dette skaber behandlingsmæssige udfordringer idet stoffer som er virksomme mod svampe, oftest også er toksiske overfor menneskeceller.  Svampeinfektion i Danmark skyldes hyppigst gærsvampe, sjældnere skimmelsvampe. Systemiske svampeinfektioner opstår hyppigst hos hospitaliserede, immunsvækkede patienter og ofte hos patienter der har været i langvarig, bredspektret antibiotikabehandling.  Fungale sygdomme kan være;   * superficielle (hud og slimhinder). Benign karakter og behandles lokalt. Kan være udtryk for svækket immunsystem. * systemiske (indre organer). Inddeles i opportunistiske og endemiske mykoser.   Antimykotika omfatter lægemidler til behandling af svampeinfektioner.  **Nystatin**  *Virkningsmekanisme:*  Polyent antimykotikum, hvilket betyder at det har både en hydrofil del og en hydrofob del som gør, at stoffet kan indkorporeres i cellemembranen med lækage (huller i membranen) til følge. Det sker ved, at nystatin binder til ergosterol i svampens cellemembran 🡪 membran beskadiges, der skabes huller i membranen og gøres derved mere permeabel for kationer 🡪 tab af natrium, kalium og camlcium 🡪 svamp dør.  Fungistatisk/fungicidt alt efter dosis.  *Indikationer:*  Lokal behandling af oral og gastrointestinal svampeinfektioner/candidiasis (behandling af svampeinficeret slimhinder).  *Bivirkninger:*  Sjældne.  *Interaktioner:*  Ingen kendte udover at nystatin og klorhexidins virkning reduceres ved samtidig behandling.  *Farmakokinetik:*   * Absorption; Appliceres lokalt. Systemisk absorption er ringe. * Dosis; crème/salve 100.000 IE/g. * Anvendelse; Holdes i munden så længe som muligt før den synkes, indsmøres på protese.   **Miconazol**  *Virkningsmekanisme:*  Azol komponenten hæmmer enzymet 14-alfa-demethylase 🡪 omdannelsen af lanosterol til ergosterol (komponent i cellemembranen) hæmmes / ergosterol syntese hæmmes 🡪 ændring af plasmamembrans permabilitet og har fungistatisk virkning.  *Indikationer:*  Lokal behandling af hud, mundhule og genitalslimhinder.  *Kontraindikationer:*  Allergi.  *Bivirkninger:*  Kvalme, mundtørhed, hudreaktion, opkast  *Interaktioner:*  Hæmmer omsætning af warfarin hvorved dets virkning øges.  *Farmakokinetik:*   * Absorption; Absorberes ikke oralt og gastrointestinalt. * Dosis; 2 % creme.   **Fluconazol**  *Virkningsmekanisme:*  Som Miconazol.  *Indikationer:*  Systemisk behandling af orofaryngeal og vaginal candidiasis og andre fokale candida-infektioner som fx urinvejsinfekitioner og peritonitis.  *Kontraindikationer:*  Må kun anvendes under visse forudsætninger hos gravide og ammende.  *Bivirkninger:*  30% får lette bivirkninger i form af kvalme, hovedpine, svimmelhed og mavesmerter.  *Interaktioner:*  Hæmmer omsætning af warfarin hvorved dets virkning øges. Derudover er erythromycin (risiko for arytmier) og fluvastatin kontraindiceret.  *Farmakokinetik:*   * Absorption; Næsten fuldstændigt gastrointestinalt, biotilgængelighed 100 %. * Distribution; Akkumuleres i serum, veldistrubueret i hele kroppen også CNS. * Elimination; Nyrerne, 90 % ses uomdannet i urinen. Lille del i fæces. * Anslagstid; maks. konc efter 1,5 timer. * Anvendelse; peroralt parenteralt.   **Itraconazol**  *Virkningsmekanisme:*  Som Miconazol.  *Indikationer:*  Systemisk behandling af candidiasis og andre svampe.  *Bivirkninger:*  Lette bivirkninger som kvalme, opkastning, hovedpine og mavesmerter.  *Interaktioner:*  Hæmmer omsætning af warfarin hvorved dets virkning øges. Derudover er erythromycin (risiko for arytmier) og fluvastatin kontraindiceret.  *Farmakokinetik:*   * Absorption; Gastrointestinalt. * Distribution; Bundet til plasmaprotein. * Elimination; Metaboliseres i lever og udskilles via galde og urin. * Halveringstid; 20-30 timer. |
| **Midler mod virusinfektioner**  **Antivirale midler**  Behandling af herpes:  Behandling af hepatitis B:  Behandling af influenzavirus:  Behandling af HIV: | Virus formeres ved DNA/RNA-replikation i værtens celler.  Der findes mange potentielle angrebspunkter for antivirale lægemidler, men de hyppigst anvendte lægemidler virker enten ved at hæmme virusindtrængning i værtscellen eller ved at hæmme virusspecifikke enzymer som er nødvendige for replikation af vira.  **Acyklovir**  *Virkningsmekanisme:*  Acyklovir virker specifikt på HSV- og VZV-inficerede celler idet acyklovir omdannes til aktivt acyklovir trifosfat ved fosforylering af virus-udtrykt enzym 🡪 konkurrerer med dGTP om indbygning i DNA/RNA 🡪 hæmmer derved vius-DNA-replikation.  *Indikationer:*  Behandling af herpesvirus hhv. HSV (herpes-simplex-virus type 1 og 2) og VZV (varicella-zoster-virus). Systemisk behandling ved alvorlige infektioner og lokal behandling ved infektion i øjet og mindre alvorlige hud eller slimhindeinfektioner. Acyklovir kan også anvendes forebyggende.  *Kontraindikationer:*  Ingen.  *Bivirkninger:*  Hovedpine, diare, svimmelhed, kvalme, opkastning.  *Interaktioner:*  Probenecid reducere renal ekskretion.  *Farmakokinetik:*   * Absorption; Lav biotilgængelighed. * Elimination; Uomdannet renalt. * Anslagstid; 2 timer (længere tid ved nedsat nyrefunktion) * Halveringstid; 2-18 timer. * Administreres; peroralt.   **Ganciclovir**  *Virkningsmekanisme:*  Guaninnukleosidanalog virker specifik på CMV inficerede celler, ved at hæmme virus-DNA-replikation.  *Indikationer:*  Herpesinfektion forårsaget af cytomegalovirus (CMV).  *Bivirkninger:*  Hyppige. Neutropeni er den mest alvorlige og stoffet bør anvendes med forsigtighed for pt’er med dårlig knoglemarvsfunktion.  *Farmakokinetik:*   * Absorption; Biotilgængelighed ved peroral anvendelse er 6 %, hvorfor stoffet administreres intravenøst.   Formålet med hepatitis B behandling er at reducere risikoen for udvikling af levercirrose og leverkræft eller at sinke sygdomsprogressionen hvis der allerede er udviklet cirrose.  **Interferon-alfa**  *Virkningsmekanisme:*  Antiviral (hæmmer virusprotein syntese og virusreplikation) og immunstimulerende effekt (virker som en aktiv immuncelle).  *Indikationer:*  Kronisk HBV (hebatitis B)-infektion - især med udtalt inflammation i leveren.  *Kontraindikationer:*  Fremskreden leversygdom eller andre betydende sygdomme (fx diabetes, hjertekarsygdomme og psykriatiske lidelser).  *Bivirkninger:*  Influenzalignende symptomer, træthed, stofskifteforstyrrelser og psykiatriske symptomer er hyppige..  *Farmakokinetik:*   * Anvendelse; subkutan injektion 1 gang ugentligt.   **Oseltamivir**  *Virkningsmekanisme:*  Oseltamivir er et prodrug der i leveren metaboliseres til sin aktive metabolit oseltamivirkarboxylat der ekstracellulært hæmmer aktiviteten af neuramidase som er ét af to vigtige proteiner lokaliseret på overfladen af influenzavira. Uden disse proteiner kan influenzavira ikke inficere og sprede sig til luftvejsepitelet.  *Indikationer:*  Influenza A og B. Behandlingen iværksættes på baggrund af de karakteristiske influenzasymptomer. Kan også anvendes forebyggende under influenzaepidemier til særligt udsatte personer.  *Kontraindikationer:*  Bør ikke anvendes ved stærkt nedsat nyrefunktion. Gravide og ammende obs.  *Bivirkninger:*  Mest almindelige er gastrointestinale i form af fx kvalme, opkast.  *Farmakokinetik:*   * Absorption; Peroralt administration og biotilgængelighed er 75%. * Elimination; 90% omdannes i lever til aktivt stof. * Anslagstid; Virker ved administration inden 30-36 timer efter symptomers indtræffende.   Til behandlingen af HIV bruges ofte kombinationsbehandlinger for undgåelse af resistensudvikling. Lægemidlerne hæmmer replikationen, men udrydder ikke infektionen i latent inficeret celler. Inddeles efter virkningssted i 6 hovedgrupper:   1. CCR-5 hæmmere. Hæmmer binding til kemokinreceptorer (mediator ved inflammation) på celleoverflade 2. Fusionshæmmere. Hindrer fusion mellem HIV og cellemembran. 3. Nukleosid revers transkriptase hæmmere. Ligner normale DNA-byggesten og hæmmer transskription af viralt RNA til DNA. 4. Non-nukleosid revers transkriptase hæmmere. Hæmmer transskription af viralt RNA til DNA. 5. Integrasehæmmere. Hæmmer indbygning af transkripteret DNA i cellens DNA. 6. Proteasehæmmere. Hæmmer modning af virus, så de viruspartikler der frigives fra en inficeret celle ikke er infektiøse.   Nedenstående er eksempler på HIV-lægemidler med omtalte virkningsmekanismer:  **Zidovudin**  *Virkningsmekanisme:*  Er en nukleosid revers transkriptase hæmmere 🡪 hæmmer transskription af viralt RNA til DNA.  *Indikationer:*  Behandling af HIV i kombination med andre HIV-præparater.  *Bivirkninger:*  Kvalme, hovespine. Neutropeni, anæmi.  *Interaktioner:*  samtidig anvendelse med ganciclovir.  *Kontraindikation:*  Neutropeni, anæmi og samtidig anvendelse med ganciclovir.  *Farmakokinetik:*   * Anvendelse; anvendes oralt i kombinationstablet med lamivudin. * Elimination;Inaktiveres i levere og kun 10-20 % udskilles uomdannet via nyrerne.   **Atazanavir**  *Virkningsmekanisme:*  Proteasehæmmere 🡪 Hæmmer modning af virus, så de viruspartikler der frigives fra en inficeret celle ikke er infektiøse.  *Indikationer:*  Behandler HIV i kombination med et andet HIV-præparat.  *Bivirkninger:*  Hyperbilirubinæmi er hyppig og benign.  *Interaktioner:*  Rifampicin og omeprazol.  *Kontraindikationer:*  Nedsat leverfunktion.  *Farmakokinetik:*   * Elimination; Metaboliseres i leveren. * Administration; oralt   **Lamivudin**  *Virkningsmekanisme:*  Er en nukleosid revers transkriptase hæmmere 🡪 hæmmer transskription af viralt RNA til DNA.  *Indikationer:*  Behandler HIV i kombination med to andre HIV-præparater.  *Kontraindikationer:*  Ingen.  *Bivirkninger:*  I kombination med andre HIV-præparater: Milde. Kvalme, hovedpine.  *Interaktioner:*  Sjældent med zidovudin 🡪 skal holde øje med hæmoglobinniveauet.  *Farmakokinetik:*   * Anvendelse; Oralt i single-tablet-kombination med zidovudin eller abacavir. * Elimination; 70% udskilles uomdannet renalt   **Raltegravir**  *Virkningsmekanisme:*  Integrase-hæmmer 🡪 Hæmmer indbygning af transkripteret DNA i cellens DNA.  *Indikationer:*  Behandling af HIV  *Bivirkninger:*  Gastrointestinale symptomer, hepatitis, udslæt.  *Farmakokinetik:*   * Administreres; oralt * Elimination; Med fæces   **Maraviroc**  *Virkningsmekanisme:*  CCR-5 hæmmere 🡪 Hæmmer binding til kemokinreceptorer (mediator ved inflammation) på celleoverflade  *Indikationer:*  Behandling af HIV.  *Bivirkninger:*  Udslæt, renal faillure  *Interaktioner:*  Mange.  *Farmakokinetik:*   * Administration; oralt * Elimination; lever   **Enfurvirtide**  *Virkningsmekanisme:*  Fusionshæmmer 🡪 Hindrer fusion mellem HIV og cellemembran.  *Indikationer:*  Behandling af HIV.  *Farmakokinetik:*   * Administration; Er det eneste middel på HIV der gives som subkutan injektion, de øvrige præparater gives oralt.   **Efavirenz**  *Virkningsmekanisme:*  Non-nukleosid revers transkipase hæmmer 🡪 Hæmmer transskription af viralt RNA til DNA.  *Indikationer:*  HIV i kombination med andre HIV-præparater.  *Bivirkninger:*  Udslæt, kvalme, søvnforstyrrelser, abnorme drømme, hovedpine  *Interaktioner:*  Midazolam,pimozid og triazolam.  *Kontraindikationer:*  Markant nedsat leverfunktion  *Farmakokinetik:*   * Anvendelse; Oralt i kombinationstablet. * Elimination; Metaboliseres i lever, mindre end 1% udskilles uomdannet i leveren. |