|  |  |
| --- | --- |
| **Fag:**  **Farmakologi** | **År:**  2015 |
| **Emne** | **Note** |
| **Noradrenerg/adrenerg neurotransmission**  **Frigørelse og eliminering af neurotransmitter:**  **Feedback regulering af neurotransmitter:**  **Adrenerge receptorer:**  **Co-transmittere med noradrenalin:** | De fleste sympatiske postganglionære nervefibre indeholder og frigør noradrenalin og benævnes noradrenerge fibre. Se emne 6 for yderligere detaljer om det autonome nervesystem. Binyremarvens celler frigør en blanding af adrenalin og noradrenalin.  Noradrenalin og co-transmittere lagres i vesikler i det postganglionære neuron og frigives ved vesiklernes kollision med neuronets membran. Frigjort noradrenalin elimineres fra virkningsstedet hovedsageligt ved genoptagelse (aktiv transportpumpe kaldet aminpumpe – hæmmes af kokain, TCA, nogle antihistaminer 🡪 hæmning medfører øget sensibilisering overfor noradrenalin) og deponering i de noradrenerge neuroterminaler og kun i mindre omfang ved enzymatisk biotransformation (MAO især effektiv – hæmning heraf 🡪 øget deponering af katekolaminer herunder ad- og noradrenalin). Udefra tilført noradrenalin og adrenalin elimineres dog overvejende ved sidstnævnte måde.  I de præsynaptiske nerveterminaler findes receptorer der har en regulerende effekt på frigørelse af transmitteren. Autoreceptorer kaldes de, og stimuleres af neurotransmitteren selv, hvorved der kan opstå hhv. en negativ feedback (reduceret frisætning af neurotransmitter) eller positiv feedback (øget frisætning af neurotransmitter). 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 noradrenalin.  Adrenoreceptorer (7TM) er G-protein koblede og inddeles ud fra noradrenalins, adrenalins og isoprenalins potens for receptorerne i følgende undertyper:   * Alfa-adrenoreceptorer: noradrenalin > adrenalin > isoprenalin * Beta-adrenoreceptorer: Isoprenalin > adrenalin > noradrenalin   Receptorerne underinddeles i følgende:   * *alfa1-receptor, Gq*; Aktivering af fosfolipase C hvorved dannelsen af IP3 og DAG øges som bevirker intracellulær calcium influks 🡪 Fører til kontraktion af glatmuskulatur 🡪 øget kredsløb modstand, nedsat venøst volumen, kontraktion af m. dilatator pupillae 🡪 pupildilation. * *alfa2-receptor, Gi*; Hæmmer adenylatcyklase og derved cAMP 🡪 nedsætter Ca+ konc. og derved nedsætter neurotransmitterfrigørelse. Præsynaptisk lokalisation eller på glatmuskulatur eller blodplader. Præsynaptiske receptorer fører til hæmning af neurotransmitterfrigørelse, mens receptorer på glatmuskulatur fører til kontraktion. * *beta1-receptorer, Gs*; Stimulere adenylatcyklase og øger cAMP 🡪 øger Ca+ konc og derved muskelkontraktion i hjertemuskelceller, stigning i hjertefrekvens og minutvolumen, hurtigere afslapning af ventrikler, øget ledningshastighed i hjertets impulsledningssystem * *beta2-receptorer, Gs*; Stimulere adenylatcyklase og øget cAMP 🡪 Åbner K+-kanal og fører derved til bronkodilation. Fører til relaksation af glatmuskulatur, f.eks. i bronkier (bronkodilation) eller blodkar (vasodilation) i skeletmuskulatur. Receptorer i leveren aktiverer glykogenolyse => øget glukose og frie fedtsyre i plasma. * *beta3-receptor*; Gs; Lipolyse i fedtceller.   Co-transmittere med noradrenalin er neuropeptid Y (NYP) og ATP. Ved længere tids aktivering af noradrenerge nerver frigives først ATP, så noradrenalin og herefter NYP.   * NYP påvirker perifer vasokonstriktion og hæmmer frigivelsen af neurotransmittere fra noradrenerge nerver. * ATP: ATP-nedbrydningsproduktet adenosin er en vigtig neuromodulator. Adenosin virker vasodilatorisk både ved præjunktionel hæmning af sympatiske nerver og ved aktivering af postjunktionelle receptorer. |
| **Adrenerge stoffer:**  **Adrenerge agonister:** | Sympatomimetika omfatter lægemidler med samme virkning som adrenalin og noradrenalin. De virker således:   * Direkte agonistisk på adrenoreceptorer. * Indirekte på præsynaptiske receptorer, som dermed øger frigivning af noradrenalin i synapsen.   Lægemidlerne har kardiovaskulære virkninger. I blodkarrenes glatte muskulatur regulerer adrenoreceptorerne dennes tonus, hvorfor agonister er af stor betydning for kontrol af den perifere karmodstand og den venøse kapacitans i forskellige organer og væv. Alfa1 og alfa2 receptorerne er excitatoriske (vasokonstriktive) mens beta2 er receptorerne er inhibitoriske (vasodilatorisk).  adresig2  **Noradrenalin**  *Virkningsmekanisme:*  Agonist til alle adrenerge receptorer bortset fra beta2, og kun beta3-receptoren i lille grad.   * Alfa1; Aktivering af fosfolipase C hvorved dannelsen af IP3 øges som bevirker calcium influks 🡪 Fører til kontraktion af glatmuskulatur 🡪 stigning i systoliske og diastoliske blodtryk. * Alfa2; Hæmning af adenylylcyklase og derved hæmning af cAMP. Påvirker den synaptiske transmission. Nedsat tonus og motilitet i GI-kanal. * Beta1; Øger hjertes kontraktilitet, puls, ledningsevne, pacemaker-aktivitet, alarmerer hjernen, frigiver renin.   *Indikationer:*  Kredsløbssvigt, septisk shock, lokalanalgesi.  *Kontraindikationer:*  Hypertension, hypovolemisk chok, arteriosklerose, koronarsklerose, igangværende behandling med tricykliske antidepressiva. Forsigtighed ved gravide, ammende, diabetes.  *Bivirkninger:*  Hypertension, hovedpine, kvalme, opkastning, tremor, sved, uro, angst, konfusion, angina pectoris evt. hjerteinfarkt, hjerneblødning.  *Interaktioner:*  Antidepressiva (imipramin), MAO-hæmmere. Forstærker noradrenalins virkning på kredsløbet.  *Forgiftningssymptomer:*  Øget bivirkningssymptomer.  *Forgiftningsbehandling:*  Symptomatisk. Evt. anti-adrenerge lægemidler.  *Farmakokinetik:*   * Absorption; God. * Distribution; Biotilgængelighed: 0 % * Elimination; Metaboliseres i lever. * Virkningsvarighed; Få min. * Halveringstid; Få min. * Dosis; i.v 0,01-0,05 mg/kg/min   **Adrenalin**  *Virkningsmekanisme:*  Agonist til alle adrenerge receptorer bortset fra beta3.   * Alfa1; Aktivering af fosfolipase C hvorved dannelsen af IP3 øges som bevirker calcium influks 🡪 Fører til kontraktion af glatmuskulatur 🡪 stigning i systolisk og diastolisk blodtryk (obs. ved lille konc ses ingen blodtryksstigning). * Alfa2; Påvirker den synaptiske transmission. Nedsat tonus og motilitet i GI-kanal. * Beta1; Øger hjertes kontraktilitet, puls, ledningsevne, pacemaker-aktivitet, alarmere hjernen, frigiver renin. * Beta2;   *Indikationer:*  Hjertestop (intravenøs indgift), kredsløbssvigt, akut astmaanfald (inhalation), bronkospasmer, anafylaktisk chok (intravenøs indgift), lokalt på blødende sår og svulne slimhinder, lokalanalgesi.  *Kontraindikationer:*  Hypertension, hypovolemisk chok, arteriosklerose, koronarsklerose, igangværende behandling med tricykliske antidepressiva. Forsigtighed ved gravide, ammende, diabetes.  *Bivirkninger:*  Hypertension, hovedpine, kvalme, opkastning, tremor, sved, uro, angst, konfusion, angina pectoris evt. hjerteinfarkt, hjerneblødning.  *Interaktioner:*  Antidepressiva (imipramin), inhalationsanæstetikum, antiparkinssonmiddel, visse beta-blokkere.  *Forgiftningssymptomer:*  Øget bivirkningssymptomer.  *Forgiftningsbehandling:*  Symptomatisk. Evt. anti-adrenerge lægemidler.  *Farmakokinetik:*   * Absorption; God. * Distribution; Biotilgængelighed: 0 % * Elimination; Metaboliseres i lever. * Virkningsvarighed; 3-5 min ved subcutan injektion og hurtigere ved i.m. * Halveringstid; Få min. * Dosis;   Anafylaktisk shock: i.m. 0,6 mg eller i.v./sublingual 0,1 mg.  Hjertestop hos voksen: i.v./i.o 1 mg hvert 3-5. minut.  Astma hos voksne: s.c. 0,2-0,6 mg.   * Anvendelse; i.m, i.v, sublingualt, i.o (intraossøst), s.c.   **Xylometazolin**  *Virkningsmekanisme:*  Alfa1 selektiv agonist.  *Indikationer:*  Mod slimhindevulst i næsen. Akut rhinitis (forkølelse, allergi) eller akut sinuitis (bihulebetændelse).  *Kontraindikationer:*  Snævervinklet glaukom. Forsigtighed ved gravide, hypertension, hjerteinsuifficens, diabetes.  *Bivirkninger:*  Slimhindeirratation, nasal tørhed, nysen, senere nasal tilstopning – atrofi af nasalslimhinde.  *Forgiftningssymptomer:*  Hypertension, temperaturstigning.  *Farmakokinetik:*   * Absorption; Ringe * Anslagstid; Få min. * Virkningsvarighed; 10-12 timer. * Dosis; næsedråber/næsespray 1 mg/ml. * Anvendelse: Næsedråber/næsespray --> ortrivin eller Zymelin.   **Terbutalin**  *Virkningsmekanisme:*  Agonist til beta2-receptor 🡪 Dilaterer bronkier, hvorfor det er et vigtigt lægemiddel i behandling af anfaldene af bronkokontriktion ved astma bronchiale.  *Administration:*  Ved inhalation (oftest) eller peroralt.  *Indikationer:*  Akut astma, KOL, bronkospasmer, præmatur fødsel.  *Bivirkninger:*  Hovedpine, tremor, takykardi, rastløshed mundtørhed, tandsmerter. Irritation af mundslimhinde. Hyperglykæmi hos diabetikere.  *Interaktioner:*  Betablokkere og tricykliske antidepressiva.  *Forgiftningssymptomer:*  Arytmi.  *Farmakokinetik:*   * Absorption; Ringe. * Distribution; Biotilgængelighed: 20-30 % efter peroral indgift. Når max 30 min efter inhalation. * Elimination; Metaboliseres i lever. Udskilles renalt som metabolitter. * Anslagstid: 1-5 min. * Virkningsvarighed; bronkodilation varer 2-6 timer ved inhalation.   **Salmeterol**  *Virkningsmekanisme:*  Agonist til beta2-receptor.   * Beta2-rec; dilaterer bronkioler, afslapper glatmuskulatur, kontrahere skeletmuskulatur. * Langvarig hæmmende virkning på frisætningen af flere astmamediatorer   *Administration:*  Ved inhalation eller peroralt.  *Indikationer:*  Akut astma, KOL, bronkospasmer, prematur fødsel.  *Bivirkninger:*  Hovedpine, tremor, takykardi, rastløshed mundtørhed, tandsmerter. Irritation af mundslimhinde.  *Interaktioner:*  Betablokkere og tricykliske antidepressiva.  *Forgiftningssymptomer:*  Tremor, hovedpine, taykardi.  *Forgiftningsbehandeling:*  Propranolol.  *Farmakokinetik:*   * Absorption; God da stoffet er lipidopløsligt, til gengæld er biotilgængeligheden kun på 5% da der er udtalt first pass metabolisme ved peroral indgift. * Elimination; Metaboliseres i lever. * Anslagstid; 10-20 min, maks. effekt efter 30 min. * Virkningsvarighed; 12 timer ved inhalation 2 gange dglt. * Dosis; 50 mg 2 gange dagl. * Anvendelse; Kombineres med inhalationsstereoid i astma- og KOL-behandling. Inhalationspulver- eller spray til akutte allergiske reaktioner, samt profylakse. |
| **Adrenergt blokerende stoffer (alfa- og betablokkere):** | Sympatolytika er lægemidler der blokerer den noradrenerge neurotransmission. De findes som:   * Direkte antagonister 🡪 alfa og betareceptorblokerende hvorved binding og effekt af adrenalin og noradrenalin hindres. * Indirekte antagonister. Blokere/interfererer med noradrenalins syntese, deponering, frisætning.   **Doxazosin**  *Virkningsmekanisme:*  Selektiv kompetetiv antagonist til alfa1-receptorer postsynaptisk. Fører til afslapning af glatmuskulatur, perifer vasodilation og nedsat blodtryk som følge af den nedsatte perifere modstand. Blodtryksfaldet ved behandling med stoffer skaber tendens til tarkykardi.  *Indikationer:*  Hovedindikation er benign prostatahyperplasi med urinobstruktion. Doxazosin er tidligere blevet anvendt som antihypertensivum, da der i dag findes bedre præparater på markedet, anvendes de i dag sjældent til dette formål.  *Kontraindikationer:*  Overfølsomhed overfor alfa-blokkere, kronisk urinvejsinfektion, nyresten. Forsigtighed ved patienter med nedsat hjerte og lever funktion.  *Bivirkninger:*  Tendens til tarkykardi og ortostatisk hypotension.  *Interaktioner:*  Behandling med andre antihypertensivaer eller midler mod impotens --> forstærker den blodtryksnedsættende virkning.  *Forgiftningssymptomer:*  Hypotension, evt. shock.  *Forgiftningsbehandling:*  Dopaminfusion.  *Farmakokinetik.*   * Distribution; 50 % pga. førstepassage-metabolisme i lever. * Elimination; Metaboliseres i leveren til inaktive metabolitter. * Virkningsvarighed; Maks effekt efter 8-9 timer. Virker i 24 timer. * Halveringstid; 22 timer. * Anvendelse; Tabletter peroralt.   **Propranolol (betablokker)**  *Virkningsmekanisme:*  Non-selektiv antagonist idet den blokere både beta1 og beta2-receptorer (betablokker). Fungere som en inverse agonist, ved at binding af propranolol nedsætter den basale aktivitet af betareceptorerne. Fører til bronkokonstriktion, membranstabilisering, antihypertensiv virkning.  *Indikationer:*  Eksamens angst, tremor, tyreotoxicosis, migræneprofylakse.  *Kontraindikationer:*  Ikke stabiliseret hjerteinsufficiens, hypotension og bradykardi. Astma bronchiale og KOL.  *Bivirkninger:*  Træthed, muskeltræthed, kvalme, bronkospasmer, hypoglykæmi.  *Interaktioner:*  Flere antidiabetika, - kan sløre symptomer på hypoglykæmi. Forsigtighed ved astmamidler, antidepressiva, NSAID (kan ophæve den antihypertensive virkning), calciumantagonist, lidokain. Må ikke gives med antimalariamidlet meflokin.  *Forgiftningssymptomer:*  BT-fald, bradykardi og evt. atrioventrikulært blok og i svære tilfælde bevidsthedstab. Kramper kan forekomme.  *Forgiftningsbehandling:*  Beta-receptor stimulerende stoffer.  *Farmakokinetik:*   * Absorption; God absorption fra mavetarm kanal da stoffet er lipofilt (passerer derved også blod-hjerne-barrieren), men undergår first pass metabolismen i leveren hvorfor biotilgængeligheden kun er mellem 30%. * Elimination; Metabolisers i lever vha. CYP-systemet. Metabolitter udskilles renalt. Uomdannet udskilles <5% renalt. * Clearance; 0,8-1,0 L/min. * Halveringstid; 3-6 timer. * Anvendelse; Tabletter peroralt.   **Metoprolol**  *Virkningsmekanisme:*  Selektiv antagonist til beta1-receptor. Fører til antihypertensiv virkning. Sænker reninfrigivelsen fra nyrerne.  *Indikationer:*  Benyttes hyppigt mod angina pectoris og hypertensin. Stabiliseret hjerteinsufficiens. Arrytmier. Myokardieinfarkt. Profylakse til migræne.  *Kontraindikationer:*  AV-blok og ubehandlet hjerteinsufficiens. Forsigtighed ved ukontrolleret diabetes, astma bronchiale, KOL.  *Bivirkninger:*  Træthed, søvnløshed, muskeltræthed, bronkospasmer, kardiel depression, hypoglykæmi.  *Interaktioner:*  Astammidler (bronkospasmer), calciumantagonister (reducere clearance), antidepressiva (hæmmer metabolisme), NSAID (ødem), lidokain, antiarytmikum (hæmmer metabolisme), tuberkulostatiukum (øger clearance), hostemiddel (hæmmer metabolisme).  *Forgiftningssymptomer:*  BT-fald, bradykardi og evt. atrioventrikulært blok og i svære tilfælde bevidsthedstab. Kramper kan forekomme.  *Forgiftningsbehandling:*  Beta-receptor stimulerende stoffer.  *Farmakokinetik:*   * Absorption; God absorption fra mavetarm kanal da stoffet er lipofilt (passerer derved også blod-hjerne-barrieren), men undergår first pass metabolismen i leveren hvorfor biotilgængeligheden kun er mellem 50%. * Elimination; Metaboliseres i lever. 10 % udskilles uomdannet renalt. * Clearance; 0,8-1,0 L/min. * Halveringstid; 2-5 timer. * Anvendelse; Depottabletter. |