|  |  |
| --- | --- |
| **Fag:**  **Farmakologi** | **År:**  2015 |
| **Emne** | **Note** |
| **Lægemiddel interaktioner**  **Lægemiddelinteraktion def.**  **Klassifikation af interaktioner**  **Interaktion konsekvenser**  Uønskede:  Ønskede:  **Polyfarmaci**  **Interaktioner hos ældre**  **Typer af interaktionsmekanismer**  Farmakokinetiske:  Farmakodynamiske:  **Håndtering af lægemiddelinteraktion**  **Risikopatienter**  **Interaktionsoversigter** | Et lægemiddels indvirkning på organismen (farmakodynamik) eller organismen indvirkning på et lægemiddel (farmakokinetik) påvirkes af en samtidig, forudgående eller efterfølgende indtagelse af et andet lægemiddel.  En interaktion både farmakodynamiske og farmakokinetisk kan også opstå ved samtidig indtag af føde eller alkohol samt ved tobaksrygning (miljømæssige påvirkninger).   1. Antagonisme (effekten reduceres) 2. Potenserende (effekten øges) 3. Additivt (lægemidlerne har relaterede effekter – når en del af et lægemiddels dosis kan erstattes med en del af et andet lægemiddels dosis og de opnår samme effekt som hvis man kun anvendte et af lægemidlerne) 4. Synergistisk (virkende sammen (og gensidigt forstærkende) 5. Uforudset (en bivirkning eller effekt som ikke er set ved det enkelte lægemiddel)   I form af hhv. udvikling af en toksisk reaktion (eller udvikling af bivirkninger) dvs. en forstærket effekt (potenseret effekt) eller formindskelse / udeblivelse af et lægemiddels effekt (antagonistisk effekt) hvilket kan være lige så alvorligt.  Men interaktioner kan også være ønskelige fx den additive effekt af flere antidiabetika og antihypertensiva. Synergistisk effekt af to eller flere lægemidler kan også ønskes udnyttet.  Samtidig indgift af flere lægemidler (5-7 forskellige lægemidler) er ikke ualmindeligt, slet ikke hos ældre. Hyppigheden af lægemiddelinteraktioner er steget i takt med større kendskab til farmacien generelt, men skyldes i høj grad også polyfarmaci.  Hos ældre ses hyppigere lægemiddelinteraktioner, dette skyldes flere forhold:   * Øget følsomhed for virkning og bivirkning * Polyfarmaci * Ofte generelt nedsat renal og hepatisk eliminationsevne * Langtidsbehandling * Sygdomsforekomst * Nedsat homøostatisk respons   Hos ældre ses tillige øget medicin-sygdom interaktioner, hvor et lægemiddel forværre en sygdoms symptomer.   * Ændring af gastrointestinal absorption: Et lægemiddel kan påvirke et andet lægemiddels absorption ved at ændre enten aborptionshastigheden eller absorptionsfraktionen. Fx kan opioider nedsætte ventrikeltømning hvilket kan nedsætte absorption over tarmepitel af andre lægemidler fx paracetamol. Dette problem kan som regel løses ved at dosere med 3-4 timer interval. Dette gælder også interaktion med føde. * Ændring af plasmaproteinbindingen:   Lægemidler der er bundet til plasmaproteiner i udtalt grad, displaceres fra proteinbindingen ved tilsætning af andre udtalt proteinbundne lægemidler. Frie, ikke-proteinbundne, lægemidler er mere aktive end bundne og dette kan derfor lede til øget farmakologisk virkning. Dette har dog ikke så stor klinisk relevans – udskilles hurtigere når det ikke er bundet.   * Øgning i leveromsætning:   Mange lægemidler, samt rygning, øger omsætningen af andre lægemidler ved induktion af både fase-I og fase-II-lægemiddelnedbrydende enzymer i leveren. Afhængigt om metabolitten er aktiv eller inaktiv hhv. forøges eller mindskes den farmakologiske effekt.   * Hæmning af leveromsætning:   Vil medføre nedsat clearance og som regel forlænget halveringstid. Skyldes oftest kompetetiv hæmning af CYP. Da der findes multiple CYP-enzymer vil en inhibitor kunne hæmme omsætning af visse lægemidler men ikke alle lægemidler.   * Ændring af renal udskillelse:   Lægemidler og metabolitter som er svage syrer udskilles via det samme aktive transport system og der er derved mulighed for gensidig kompetitiv hæmning.   * Ændring ved receptorer:   Synergisme, antagonisme, potensering, additiv effekt.  Indgift af lægemiddel fx TCA kan hæmme reabsorptionen af anden lægemiddelt fx noradrenalin i det præganglionære neuron 🡪 således øges lægemidlets effekt (potenserende effekt).   * Ændring af elektrolyt- og væskebalance:   Kan ændre lægemidlets virkning, hhv. potensere eller hæmme.  Samtidig indgift af to eller flere lægemidler, for hvilke der er kendte famakokinetiske interaktioner, er ikke absolut kontraindiceret. Man bør dog vælge et ikke-interagerende lægemiddel, hvis et ligeværdigt findes. Hvis ikke dette lader sig gøre, er hyppig kontrol samt evt. dosisregulering nødvendig. Generelt vil langvarig behandling, fremfor kortvarig behandling, med farmakokinetiske interaktioner udøve størst risiko.  Samtidig indgift med lægemidler der har kendte farmakodynamiske interaktioner bør undgås!  Ældre patienter som har fysiologisk nedsat nyrefunktion, samt patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion vil være mere udsatte for udvikling af klinisk betydningsfulde interaktioner.  [www.pro.medicin.dk](http://www.pro.medicin.dk)  [www.interaktionsdatabasen.dk](http://www.interaktionsdatabasen.dk) |
| **Lægemiddel toksikologi**  **Toksicitet def.**  Akut toksicitet:  Kronisk toksicitet:  **Risikovurdering** | Et stofs toksicitet udtrykker et stofs evne til, i en given dosis, at fremkalde en kritisk effekt i organismen. Toksicitet ved akut dosering inddeles på baggrund af LD50-værdier (den dosis der dræber 50% af den doserede population):   * Meget giftige (<25) * Giftige (>25-200) * Sundhedsskadelige (>200-2000)   Forekommer under eller efter en akut eksponering. Ses normalt kun mens stoffet er til stede i organismen og forsvinder i takt med at stoffet elimineres 🡪 Reversibel toksisk reaktion.  En massiv akut eksponering kan doge føre til kroniske skader 🡪 Irreversibel toksisk reaktion som følge af akut eksponering. Fx massiv akut eksponering for NSAID og paracetamol kan følge til kroniske leverskader.  Kroniske skader kan skyldes akkumulering af stoffets ændringer i vævets strukturer eller funktioner opstået under eksponeringen af stoffet.  Foretages på baggrund af fareidentifikation (toksicitet), effektvurdering (dosis-effekt), eksponering og risikobeskrivelse. |