|  |  |
| --- | --- |
| **Fag:**  **Farmakologi** | **År:**  2015 |
| **Emne** | **Noter** |
| **Anxiolytika/hypnotika**  Angstens psykobiologi:  Søvnens psykobiolog:  **Benzodiazepiner:**    **Non-benzodiazepiner:** | Farmaka hvis hovedvirkning er mindskelse af angst og søvninduktion, obs. antidepressiva er dog førstevalget ved angsttilstande. Anxiolytika henregnes til benzodiazepiner, mens hypnotika kan henregnes benzodiazepiner og til nyere udviklede stoffer der er ikke-benzodiazepiner. Et eksempel på et naturligt hypnotika er melatonin, der er et søvnregulerende hormon.  Medfødt reaktion (hensigtsmæssig alarmreaktion) karakteriseret ved en særlig, subjektiv, skræmmende oplevelse, en række somatiske forandringer betinget af noradrenerg stimulation samt en ændret adfærd, typisk undvigelse. Inddeles i hhv. panikangst (angst kommer i anfald) og generaliseret angst (angst mere kronisk til stede). Den medikamentelle behandling skal ofte kombineres med psykoterapi.  Angstreaktioner kan ses som symptom ved en række somatiske sygdomme fx hjertesygdomme og hypertyreose og som led i abstinenstilstande.  Involverede neurotransmittere er primært GABA, serotonin og noradrenalin.  Søvnrytme og længde afhænger af alder, men også af individuelle forskelle. Under søvn sker en række fysiologiske forandringer (kardiovaskulært, respiratorisk, hormonalt, mv.)  En række kemiske forbindelser indgår i søvnens komplicerede neurofysiologi. Derudover har eksterne faktorer som lyd, lys og temperatur også en rolle, samt den somatiske og psykiske tilstand.  Der findes flere søvnforstyrrelser der er diagnostiseret. Et eksempel herpå er insomni (subjektiv oplevelse af utilstrækkelig søvn trods tilstrækkelig tid i sengen) som er hovedindikationen for behandling med hypnotika.   * Primær søvnløshed: Søvnforstyrrelse uden påviselig årsag, optræder hyppigt hos personer over 50 år. Besvær med indsovning eller afbrudt søvn. * Sekundær søvnløshed: Optræder i forbindelse med anden lidelse typisk somatisk sygdom med smerter eller alvorlige lidelser som hjerteinsufficiens eller astma. Psykiske lidelser kan være depression, angst eller misbrug.   Anvendes når der er brug for hurtigt indsættende og specifik angstdæmpende og søvninducerende virkning i kort tid (timer til få uger). Har desuden muskelrelakserende effekt hvorfor de kan mindske psykisk betingede spasmer i tværstribet muskulatur ved fx spændingshovedpine.  **Diazepam**  *Virkningsmekanisme:*  Benzodiazepin (anxiolytika/hypnotika) virker på GABA systemet 🡪 øger den inhibitorisk effekt af GABA på impulsledning. Benzodiazepin lægemidler binder til GABAA -receptorkomplekset på subunits α1-6, β1-3, γ1-3 og øger kanalens åbningsfrekvens (lægemidlet virker altså som en positiv allosterisk modulator) 🡪 Cl- influx i postsynaptisk neuron 🡪 hyperpolarisering 🡪 nedsat neuronal excitabilitet (effekten indtræder øjeblikkeligt!)  *Indikationer:*  Angst (ofte i forbindelse med andre farmaka eller kognitiv terapi), insomni (søvnløshed i form af indsovnings- og gennemsovningsbesvær), kramper (muskelrelaksering), abstinenssymptomer som fx ved epileptiske tilstande.  *Administration:*  Peroralt eller intravenøst ved akutte tilstande som status epilepticus og i anæstesiologien samt kirurgien. Rektal adsministration hos børn med febrile kramper.  *Kontraindikationer:*  Myastenia gravis, hepatisk insufficiens, respiratorisk insufficiens, hos ældre med større cerebral sensitivitet tilrådes lavere doser. Forsigtighed i sidste trimester af graviditet samt hos ammende.  *Bivirkninger:*  Få bivirkninger, men dosisrelateret. Normal dosering kan give træthed. Ved langvarig behandling kan ses apati og tristhed. Andre psykiske bivirkninger kan være aggression og nedsat selvkontrol samt tømmermændsfølelse i dagtimer. Motoriske i form af nedsat koordination (hvorfor bilkørsel bør undgås først i behandlingen). Kognitive i form af indprentningsevnen og korttidshukommelsen. Ved høje doser kan ses desorientering og konfusion. Ved intravenøs indgift kan ses tromboflebitis.  Langvarig behandling kan føre til afhængighed, dog ofte i forbindelse med et blandingsmisbrug med bl.a. opioider og alkohol.  Aftrapning af benzodiazepiner skal ske langsomt.  *Interaktioner:*  Potenserer (øget virkning) alkohol, opioider, andre hypnotika, antidepressiva, antipsykotika, antihistamin. Omeprazol forlænger eliminationshastigheden af diazepam.  *Forgiftningssymptomer:*  Lav toksicitet. Sjældent dødelig, men farlig indtaget med alkohol og lign. Flumazenil er en benzodiazepin-antagonist, der anvendes ved overdoseringer.  *Farmakokinetik:*   * Absorption; Hurtigt (1-2 timer) og næsten fuldstændigt som følge af deres lipofilcitet. * Distribution; Fordeles til forskellige væv og organer. * Metaboliseres; i lever af CYP-enzymer, hvorved der dannes hydrofile (udskilles renalt) men i nogle tilfælde aktive metabolitter med længere halveringstid som fører til akkumulation. * Clereance; <100 ml/min. * Virkningsvarighed; langtidsvirkende. * Halveringstid; 2-4 døgn (30-90 timer). * Dosis; 15 mg/døgn.   ***Zolpidem***  *Virkningsmekanisme:*  Et non-benzodiazepin hypnotikum der binder selektivt til benzodiazepin-sites på GABAA-receptor.  *Indikationer:*  Insomni (søvnløshed), i modsætning til benzodiazepiner virker de ikke muskelrelaxerende/anxiolytiske/antiepileptiske.  *Bivirkninger:*  Få, hvor de hyppigste er hovedpine, træthed, svimmelhed og gastrointestinale gener. Mindre risiko for afhængighed end ved benzodiazepiner.  *Farmakokinetik:*   * Absorption; Hurtig. Biotilgængelighed 70 %. * Elimination; Metaboliseres i lever. Mindre end 1% udskilles uomdannet. * Anslagstid; 15-20 min. * Halveringstid: 2-3 timer. |
| **Rusmidler (psykoaktive stoffer)**  **Skadeligt brug af rusmidler generelt:**  Afhængighed:  Abstinenstilstand:  Tolerance:  Farmakodynamik:  Farmkokinetik:  **Eksempel på rusmiddel:** | Indtagelse af psykoaktivt stof fremkalder en rustilstand, akut intoksikation, hvis karakter er meget forskellig afhængig af stof og individ. Skadeligt brug af psykoaktive stoffer konstateres, når der følger helbredsmæssige skader.  Adfærdsmæssige, psykiske og fysiologiske fænomener, der kan udvikles ved gentagen brug af psykoaktivt stof. Symptomer udvikles gradvist og der findes forskellige sværhedsgrader. Udtryk for neuroadaptiv forandring.  Symptomer efter ophør eller mindskelse af brug gennem nogen tid. Når et stof kan **undertrykke** eller helt fjerne abstinenssymptomer for et andet stof, tales om krydsafhængighed. Behandling af abstinenser bygger på et farmakon inden for samme stofgruppe (agonist) med en længere halveringstid, eller som har et mildere abstinensforløb.  Ved forstsat brug skal indtages større doser for at opnå samme effekt. Udtryk for neuroadaptiv forandring.  Rusen har et dosisafhængigt og tidsbegrænset forløb.  Psykoaktive stoffer interagerer med vigtige neurobiologiske processer i hjernen. Konsekvensen heraf er en adfærdsmodificerende effekt i form af fx gentagen indtag af rusmidler grundet bl.a. euforien (positiv forstærkning; mindskelse af angst, tristhed og dysfori og/eller abstinenssymptomer). Neurotransmitteren dopamin spiller i denne sammenhæng en væsentlig rolle.  Jo hurtigere koncentrationen stiger i centralnervesystemet, des større grad af eufori. Administrationsmåden er her afgørende.  **Alkohol**  *Virkningsmekanisme:*  Kraftig CNS-påvirkning med opstemthed, hæmningsløshed, usikre motoriske funktioner og svækket selvkontrol. Kutan kardilation, nedsat kardiel kontraktilitet, hæmning af vasopressin og oxytocin. Ved promille 2 ses ofte usikker gang, sløvhed stigende til koma og senere død (promille 5).  Den kraftige CNS påvirkning ses i form af påvirkning af specifikke neurotransmittere som GABAA og glutamat-systemet. Dette skaber en ændring i ligevægten mellem hjernens vigtigste hhv. inhiberende og excitatoriske systemer. Mange andre neurotransmittere påvirkes dog også, herunder serotonin, noradrenalin samt cannabis og opioidsystemerne. Derudover ses, uspecifik påvirkning af biologiske membraner betinget af den høje molære koncentration 🡪 kan forklare organskader der ses ved langvarigt forbrug.  Afhængighed afspejler langvarig påvirkning af det dopaminerge belønningssystem og opioidsystemet. Nedregulering af GABA-receptorer og opregulering af NMDA-receptorer og øget frigørelse af glutamat ligger til grund for abstinens- og afhængighedstilstande.  *Indikationer:*  Rusmiddel, lægemiddel ved forgiftning med metanol og ætylenglykol.  *Kontraindikationer:*  *Bivirkninger:*  Ved kronisk forbrug; proteinsyntese og glukoneogenese hæmmes, triglyceridsyntese fremmes. Fedtophobning (steatose) i lever, senere levercirrose og evt. alkoholisk hepatitis. Andre senfølger af stort og langvarigt misbrug kan være oesophagusvaricer, mavesår, pancreatitis og hepatisk encefalopati. Svækkelse af hjerte og tværstribet muskulatur. Effekten på nervesystemet er udtalt og omfatter fx perifer neuropati med smerter og demens. Blodpladeaggregationen hæmmes. Da alkohol passerer placenta frit vil der opstå misdannelser af foster.  Længerevarende alkoholindtagelse resulterer i tolerance og psykisk og fysisk afhængighed med abstinenssymptomer som tremor, sved, muskelsmerter samt uro, angst og irritabilitet. Krydsafhængighed benyttes typisk ved abstinensbehandlingen af alkohol.  *Interaktioner:*  Forstærker virkning af andre CNS-deprimerende midler - anxiolytika, hypnotika, opoider, antipsykotika, sederende antihistaminer.  Kronisk forbrug øger omsætning af andre lægemidler pga. induktion i CYP-systemet, mens akut indtag hæmmer omsætningen af andre lægemidler.  *Farmakokinetik:*   * Absorption; Absorberes passivt, men hurtigt (1 time) fra mave-tarm kanal og næsten fuldstændigt (biotilgængelighed 90%). Fødeindtagelse mindsker absorption (3 timer). * Distribution; Fordeles i kroppens vandfase og er ikke proteinbundet. Passere frit placenta. * Elimination; Hepatisk metabolisme, idet mindre end 10% udskilles uomdannet via urin, sved og eksspirationsluft. I leveren omdannes alkohol af enzymet alkoholdehydrogenase til acetylaldehyd: Etanol + NAD+ 🡪 Acetylaldehyd + NADH + H+. Dette involverer flere organeller. En anden omdannelsesvej er vha. CYP-systemet – denne induceres efter langvarig alkoholindtagelse.   **Anxiolytika/hypnotika**  Er beskrevet nærmere i ovenstående.  Omfatter beskedne påvirkninger af højere psykiske funktioner ved normale doser. Ved skadeligt brug indtages altså større doser for at opnå rusvirkning. Den akutte intoksikation er på væsentlige punkter identisk med alkoholrus og kan behandles med **Flumazenil (benzodiapan)**. Abstinenssymptomer kan være tremor, angst, indre uro, kvalme, takykardi, sved, forhøjet blodtryk og epileptiske kramper og abstinensspykoser med tilkomst af bevidsthedssvækkelse, hallucinationer og vrangforestillinger.  **Opioider**  Omfatter morfinlignende stoffer inklusive morfin (smertestillinde midler) – omtalt nærmere i emne 2.  Hos den morfinafhængige forløber den akutte intoksikation således: Udtalt grad af eufordi efter itravenøs indgift. Udefra opleves patienten som stofpåvirket med nedsat bevidsthedsniveau pg psykomotorisk temto, talen er dysartrisk og pupiller kontraherede. Efter ca. 15 minutter vil disse symptomer være væk. Indtages morfin ikke igen vil opstå abstinenssymptomer (tåre- og næseudflåd, sveden, gaben, let temperatusvingning, pupildilation, blodtryksstigning og søvnforstyrrelse. Risiko for udvikling af afhængighed er størst for heroin da det passerer blod-hjerne-barrieren hurtigst. |