Ø\*ie

|  |  |
| --- | --- |
| **Fag:**  **Farmakologi** | **År:**  2015 |
| **Emne** | **Noter** |
| **Histaminsystemet**  **Generelt**  Histamin virkningsmekanisme:  Antihistamin virkningsmekanisme:  **Stoffer:** | Histamin er en basisk amin, der dannes ved dekarboxylering af aminosyren L-histidin.  Involveret i mindst følgende 3 mediator-mekanismer i organismen:   * Allergiske type 1-processer: Histamin frigives fra mastceller og basofile granulocytter ved kontakt mellem allergen og IgE. Histamin binder til H1 og H2-receptor hvorefter det udøver sin virkning på kar, nerver, kirtel- og muskelceller. * Sekretionsprocesser: Stimulation af H1 og H2-receptor fører til sekretion af saltsyre i ventrikel (H2) samt vasodilation i næsen (H1) 🡪 sekretion. * Histamin fungerer som intracerebral signalsubstans i bestemte dele af hjernen via H3 receptorer. Derudover findes H4 receptorer i knoglemarv og på inflammatoriske celler i CNS.   OBS: histamin anvendes kun klinisk ved positiv kontrol priktest samt ved visse lungefunktionsmålinger og undersøgelser af ventriklens syresekretion.  Stimulation af H1-receptor af Histamin:  H1 receptorer findes i luftvejene og lunger samt i glatmuskulatur 🡪 Kardilation, øget vaskulær permabilitet (hvilket fremmer bekæmpelse af infektion), ødem, kontraktilitet af glatmuskulatur i mave-tarm-kanal, kontraktilitet af bronkiers glatmuskulatur, sensoriske nerveterminalender (smerte, kløe).  Stimulation af H2-receptor af Histamin:  H2 receptorer findes på parietalceller i ventrikel. Ved stimulation med histamin øges syresekretionen i ventriklen.  Antihistaminer er uspecifikke med affinitet til en lang række receptorer, men i dag findes antihistaminer med overvejende affinitet til H1 receptoren. Til systemisk brug udøver antihistaminerne deres effekt ved kompetitiv antagonisme. Antihistaminer er således inverse agonister. Antihistaminerne eller deres aktive metabolitter (prodrug) har ingen affinitet til H2 receptorer. De inddeles efter deres effekt på receptorerne i 1. og 2. generation (hhv. sederende og non-sederende).  *Kontraindikationer:*  Ældre metaboliserer stoffer langsommere.  De sederende antihistaminer er kontraindicerede ved astma pt’er pga. deres antikolinerge egenskaber der i visse tilfælde kan hæmme respirationen.  *Bivirkninger:*  Hyppigheden af bivirkninger er lav. De sederende antihistaminer virker sløvende, men denne effekt er dosisafhængig, således at stofferne først virker sederende når maksimaldosis overskrides. Derudover kan de sederende antihistaminer have bivirkninger i form af akkommodationsparese og mundtørhed.  *Interaktioner:*  Der vil ofte findes betydende interaktion mellem sederende antihistaminer og lægemidler med virkning på de øvrige receptorer hvortil antihistamin har affinitet.  *Farmakokinetik:*   * Absorption; Fuldstændig fra mave-tarm kanal. * Distribution; 50-97 % binder til plasmaproteiner. Penetrere blod-hjerne-barriere. * Elimination; Varierende grad af CYP-P450. Varierende pga. genetisk polymorfi af metaboliserende enzymer. Der forekommer både omdannelse af prodrug til aktiv metabolit, omdannelse af aktivt lægemiddel til aktiv metabolit og inaktivering. * Anslagstid; Begyndende effekt efter 1 time. Maks effekt inden for et døgn. * Halveringstid; 2-20 timer.   **1. generations H1-antagonister**  *Virkningsmekanisme:*  Sederende (sløvende/beroligende) antihistaminer der lettere passerer blod-hjerne-barrieren end de non-sederende. Den sederende effekt kan ses som en bivirkning men kan også udnyttes terapeutisk. Påvirker flere receptorer herunder H1-receptorer, muskarine receptorer, serotonin-receptor, dopamin-receptor, alfa1-adreno-receptor.  *Indikationer:*  Allergi hvor sedation ønskes, f.eks. kløende hudsygdomme. Den antikolinerge virkning kan udnyttes mod transportsyge  *Kontraindikationer:*  Stoffer med udprægede antikolinerg virkning.  *Bivirkninger:*  Påvirkning af sedation (døsighed) og antikolinerge bivirkninger i form af mundtørhed og vandladningsproblemer. Sjældne er allergiske reaktioner.  **2. generations H1-antagonister**  *Virkningsmekanisme:*  Overvejende affinitet til H1-receptor og uden sederende effekt, da den svært passerer blod-hjerne-barrieren.  Der findes nu også 3. generations antagonister uden sedation og med yderligere allergiske virkninger.  *Indikationer:*  Allergiske tilstande. Har effekt på hud- og slimhinderelateret symptomer.  *Bivirkninger:*  Stort set ingen.  **H2-antagonister**  H2 receptorer findes på parietalceller som står for syresekretion i ventriklen. Disse receptorer blokeres ikke af almindelige antihistaminer men af særlige H2 antagonister hvorved syresekretion hæmmes.  *Virkningsmekanisme:*  Hæmmer kompetitivt og reversibelt den fastende og i mindre grad den fødestimulerende syresekretion. Syresekretion reduceres med 50-75 %.  *Indikationer:*  Ulcussygdom (bør kombineres med antibiotika til behandling af helicobacter pylori), gastroøsofagal reflukssygdom, forebyggelse af erosioner i ventrikelslimhinde ved stress samt gastrinproducerende tumor (Zollinger-Ellisons syndrom).  *Bivirkninger:*  Sjældent forekommende, men diarré, hovedpine, svimmelhed, hududslæt og leverpåvirkning kan forekomme  *Interaktioner:*  Få. Hæmmer absorption af ketokonazol.  beta-adrenoreceptor-antagonister, antidiabetika, benzodiazepiner, cykliske antidepressiva.  *Farmakokinetik:*   * Absorption; Biotilgængelighed 50 %. * Distribution; Plasmaproteinbinding 15 %. * Elimination; Renalt. 30-65 % elimineret efter et døgn. * Clearance; 34-43 L/time. * Anslagstid; Symptomlindring i første behandlingsuge, heling efter 4 uger vdr. ulcusbehandling. * Halveringstid; 2 timer. |
| **Midler mod fordøjelseskanalens sygdomme** | Syren i ventriklen udskilles af parietalcellerne og der dannes 200-400 mmol i døgnet. Parietalcellen har receptorer for acetylkolin, gastrin og histamin (H2). Blokeres én eller flere af disse receptorer reduceres syresekretionen. Syresekretionen kan desuden hæmmes via en blokade af parietalcellernes syrepumpe ved specifik hæmning af enzymeaat H+/K+-ATPasen vha. syre/protonpumpehæmmere.  **Protonpumpehæmmere PPI / syrepumpehæmmer**  *Virkningsmekanismer:*  Det virksomme stof i PPI er sulfenamidforbindelse (inhibitor) der aktiveres ved kontakt med saltsyre i ventriklen 🡪 Den aktive inhibitor binder irreversibelt til enzymet H+/K+-ATPasen, som udgør protonpumpen i parietalcellens luminale membran og er det sidste led i sekretionsmekanismen 🡪 Hæmmer syresekretionen og miljøet bliver mindre surt. Protonpumpehæmmere reducerer den daglige syreproduktion med 80-95% - således er PPI’s syrereducerende effekt større end H2 –receptor antagonisters og virkningen er længerevarende.  *Indikationer:*  Ulcussygdom og gastroosøfagal reflukssyndrom hvor PPI har vist at have en hurtigere heling end behandling med H2-receptor-antagonister. Derudover Zollinger-Ellisons syndrom.  *Bivirkninger:*  Kvalme, diare, forstoppelse, hovedpine, hududslæt.  *Interaktioner:*  Kan forlænge levers omsætning af diazepam, fenytoin og warfarin.  *Farmakokinetik:*   * Elimination; Omsættes af CYP2C19 i leveren.   **Antiemetika**  *Virkningsmekanismer:*  Hæmning af kvalme og opkastning sker via påvirkning af:   1. Brækcenter i medulla oblongata. 2. Dopaminerge kemoreceptorer i triggerzonen i bunden af fjerde hjerneventrikel. 3. Mave-tarm kanalens motorik.   De forskellige steder behandles med;   1. Antikolinergika og H1-receptor antagonister hæmmer brækcenter i medulla oblongata --> Kvalme nedsættes. 2. Centrale dopaminreceptor antagonister, 5-HT3-receptor antagonister, gastrointestinale prokinetika og antipsykotika 🡪 blokerer centrale dopaminreceptorer i triggerzonen + påvirker perifere dopaminreceptorer i den øverste del af mave-tarm kanalen og fremskynder ventrikeltømning 🡪 impulsaktivitet af afferente nerve fra mavesæk til brækcenter nedsættes 🡪 kvalme nedsættes.   *Indikationer:*  Symptomatisk kvalme, opkastning, dyspepsi ved lidelser med forsinket ventrikeltømning.  *Bivirkninger:*  Døsighed. Ekstrapyramidale symptomer i form af akut dystoni, angstsymptomer, depression, konfusion, agitationer og hallunicationer kan forekomme.  **Laxantia**  *Virkningsmekanismer:*  Fremmer defækationen - udskillelse af affaldsprodukter via tarmen.  Kan gøre ved at;   * Ændre sammensætning og volumen af tarmindhold. * Påvirke tarmens motoriske funktion og transportfunktion af vand og salte.   Laxantia opdeles efter virkemåde;   * Blødgørende midler - blødgøre. * Volumenforøgende midler - blødgøre. * Osmotisk virkende midler - danne halvflydende. * Reflektorisk virkende midler - halvflydende og vandig.   Frem for anvendelse af laxantia er det dog bedst med kostomlægning med mere fiberrig kost, øget væskeindtagelse, motion og indøvelse af fornuftige defækationsvaner.  *Indikationer:*  Forstoppelse. |
| **Respirationsvejens farmakologi**  **Midler mod KOL**  **Midler mod astma** | I Danmark lider 5-10% af befolkningen af astma og omtrent 300.000 af KOL. Hos halvdelen af astma pt’erne kan påvises en specifik type I-allergi (IgE-medieret) som årsag til sygdommen. Det er en inflammationssygdom der involverer hele luftvejstræet og submukøs ødemdannelse med tilstedeværelse af inflammatoriske celler, hypertrofi af glatte muskelceller, kirtelhyperplasi med øget sekretion samt områder med epithelafstødning. I mere end 80% af tilfældene skyldes KOL tobaksrygning. Sygdommen er karakteriseret ved kronisk luftvejsinflammation. Mucussekretionen og kirtelhyperplasien er mere udtalt her end ved astma. Der forekommer permanent destruktion af alveolevæggene.  Hvor flertallet af astmatikere med optimal behandling kan opnå og bevare normal lungefunktion samt symptomfrihed, vil de fleste af KOL-pt’er på debuttidspunktet have pådraget sig et irreversibelt tab af lungefunktion, som vil tiltage, hvis tobaksforbruget ikke standses, og symptomerne vil sjældent helt kunne elimineres ved behandling.  Centralt i beh. af astma star glukokortikoider til inhalation (“inhalationssteroider”) som dæmper inflammation og forebygger forsnævringer, herefter kommer bronkodilaterende lægemidler som udøver direkte effekt på bronkialmuskulaturen.  **Ipratropium**  *Virkningsmekanisme:*  Ipratropium er et antikolinergt lægemiddel, der blokerer og har samme affinitet for alle tre typer M-receptorer. De direkte effekter ved KOL er bronkodilation og nedsat kirtelsekretion.  *Indikation;*  KOL. Kombination af korttidsvirkende beta2 agonister og ipratropin har vist mere effektiv virkning end maksiaml dosis af enkeltstofferne ved behandling af akut, svær eksacerbation i bade astma og KOL.  *Bivirkninger;*  Mundtørhed.  *Farmakokinetik:*   * Absorption; den peroale biotilgængelighed er på mindre end 3% hvorfor intratropium administreres ved inhalation. * Anslagstid; den bronkodilaterende effekt opnås efter 15-30 min, når makseffekt efter 1,5-3 timer og varer mindst 24 timer. * Elimination; Metaboliseres af CYP-systemet.   **Korttidsvirkende beta2 agonister**  *Virkningsmekanisme:*  Selektive beta2-agonister er de væsentligste lægemidler til symptomatisk behandling af obstructive lungesygdomme. Lægemidlerne udøver deres virkning ved at stimulere beta2-receptorer, hvorved adenylylcyklasen aktiveres 🡪 den intracellulære concentration af cAMP øges 🡪 Aktivering af proteinkina A som fosforylerer flere intracellulære nøgleproteiner 🡪 via flere mekanismer fører dette til afslapning af luftvejens muskulatur.  *Indikation;*  Obstruktive lungesygdomme. Væsentligste lægemiddel til symptomatisk behandling heraf.  *Bivirkninger;*  Generelt få ved inhalation. Reflektorisk takykardi som følge af vasodilation samt tremor.  *Interaktioner;*  Effekten af beta2-agonister kan ophøres ved samtidig administration ad beta-adrenoceptor-antagonister. En række gasanæstetika øger myokardiets følsomhed for beta2-agonister, hvorfor der bør udvises forsigtighed herfor.  *Farmakokinetik:*   * Anslagstid; Den brokodilaterende effekt indsætter efter 5-15 min og er maksimal efter 30 min. Virkningsvarigheden er 4-6 timer. * Elimination; uomdannet via nyrerne men metaboliseres også I et vist omfang i leveren. * Dosering: Administeres via inhalation, og systemisk behandling bør kun foretages i tilfælde hvor inhalation er praktisk umuligt grundet øget risiko for bivirkninger ved systemisk administration.   **Langtidsvirkende beta2 agonister**  *Virkningsmekanisme:*  Som de korttisvirkende beta2-agonister, men den forlængere virkningsvarighed skyldes antageligt stoffernes øgede fedtopløsligehed, som medfører, at de bindes kraftigt til cellemembranen.  *Indikation;*  Anvendes profylaktisk ved obstruktive lungesygsomme. Anbefales kun hvis det langtidsvirknede beta2-agonist kombineres med inhalationssteroid ved behandling af astma.  *Bivirkninger;*  Se ovenfor.  *Interaktioner;*  Se ovenfor.  *Farmakokinetik:*   * Anslagstid; Den brokodilaterende effekt indsætter efter 5-15-30 min og er maksimal efter 2-3 timer. Virkningsvarigheden er ca. 12 timer. * Elimination; metaboliseres til inaktive metabolitter i leveren.   **Inhalationssteroider (beclometasondipropionat, budesonid, fluticason)**  *Virkningsmekanisme:*  Glukokortikoiderne udøver deres virkning via binding til glukokortikoidreceptoren GR som er en inaktiv intracellulær receptor der efter binding af glukokortikoid aktiveres og translokeres ind i cellekernen. Her binder den til DNA-sekvenser på gener hvilket medfører op- eller nedregulering af gentransskription og dermed ændring i genprodukt. En anden virkning er direkte interaktion mellem aktiveret GR og en række cytokininducerede transskriptionsfaktorer der bl.a. resulterer i:   * øget syntese af lipokortin-1 🡪 hæmmet frigørelse af arakidonsyre 🡪 hæmmet dannelse af proinflammatoriske prostaglandiner * øget syntese af antiinflammatoriske cytokiner * opregulering af mængden af beta-2-adrenoceptorer * nedsat syntese af proinflammatoriske cytokiner samt af Cox-2   🡪 resultat: regression af ødem, reduceret mukussekretion, opheling af epitheldefekter  *Administration:*  Systemisk (peroralt eller i.v. – prednisolon eller metylprednisolon) eller som inhalation. 🡪 lægemidlerne fremkommet ved en modificering af hydrokortison  *Bivirkninger:*  Systemisk: klassiske symp. for glukokortikoidoverskud: cushings syndrome (moon face, central fedme, atrofisk hud, øget tendens til blå mærker). Osteoporose, kompromitteret sårheling, BT stigning, øget intraokulært tryk, forværring af diabetes samt ventrikel ulcus. Nedsat resistens mod infektioner, øget risiko for aktivering af latent infection som tuberkulose, suppression af ACTH-sekretion, psykiske ændringer, forstyrret søvn.  Inhalationsvejen leder til bivirkninger som hæshed og oral candidiasis.  *Interaktioner:*  Ingen af betydning ved inhalationsadministration.  *Farmakokinetik:*  Absorption: efter inhalation direkte over i lungekredsløb med maks effect efter 30 min.  **Leukotrien antagonister**  *Virkningsmekanisme:*  Er en selektiv kompetetiv antagonist rettet mod cys-LT1-receptoren samt hæmmere af enzyme 5-lipoxygenase 🡪 brokodilaterende virkning. Den brokodilaterende virkning er væsentligt mindre end beta2-antagonisters og den antiinflammatoriske effekt er mindre end inhalationssteroiderne.  *Indikation;*  Velegnet til astma udløst af acetylsalisylsyre overfølsomhed og ved isoleret anstrengelses udløst astma.  *Bivirkninger;*  Ses sjældent. Hovedpine og kvalme kan forekomme.  *Interaktioner;*  Ingen klinisk betydende.  *Farmakokinetik:*   * Absorption; Hurtig og biotilgængelighed på 60-80% efter peroral indgift. * Anslagstid; Bronkodilation ses efter 3-4 timer og varer mindst 24 timer. Den antiinflammatoriske virkning indsætter langsomt. * Halveringstiden er 3-5 timer. * Elimination; Metaboliseres af CYP-systemet.   **Teofyllin**  *Virkningsmekanisme:*  Er ikke helt klarlagt. Men man mener at teofyllins bronkodilaterende effekt kan skyldes at teofyllin hæmmer flere fosfodiesterase (PDE)-isoenzymer, som er ansvarlige for nedbrydningen af intracellulære cykliske nukleotider.  Adenosinantagonisme og øget frisætning af adrenalin fra binyrerne, kan muligvis også være medvirkende mekanismer.  Teofyllin øger nyttevirkningen af diafragma betydeligt.  *Indikation;*  Obstruktive lungesygdomme (astma).  *Bivirkninger;*  Gastrointestinale gener. Med stigende doser tiltager symptomer og der ses derudover indre uro, palpitationer og takykardi. Svimmelhed, hovedpine, confusion og kramper samt hypotension.  *Interaktioner;*  Teofyllins virkning øges ved samtidig indgift af rifampicin, karbamazepin, fenytoin og tobaksrøg. Mange lægemidler kan hæmme teofyllins virkning, herunder erytomycin, fluvoxamine, acklovir og verapamil.  *Farmakokinetik:*   * Absorption; Ved peroral indgift er biotilgængeligheden på 100%. * Halveringstid; varierer mellem 3-13 timer afhængigt at bl.a. alder, køn, ryge- og kostvaner. * Terapeutisk indeks; er snævert hvorfor koncentrationen må kontrolleres nøje. * Elimination; Metaboliseres af CYP-systemet. |