

1. ALMEN FARMAKOLOGI	4
1.10 ALMENE DEFINITIONER	4
1.20 RECEPTORBEGREBET	4
1.30 DOSIS- VIRKNINGSFORHOLD	6
1.40 LÆGEMIDDELBIKIRNINGER	9
1.50 FARMAKOTERAPI HOS GRAVIDE, NYFØDTE OG LAKTERENDE.....	10
1.60 FARMAKOTERAPI HOS GAMLE.....	11
2. FARMAKOKINETIK	12
2.10 LÆGEMIDLERS PASSAGE AF BIOLOGISKE MEMBRANER	12
2.20 ABSORPTION	13
2.30 FORDELING	14
2.40 ELIMINATION	15
2.50 RENAL UDSKILLELSE	17
2.60 METABOLISERING (BIOTRANSFORMATION)	18
2.70 ALMEN FARMAKOKINETIK	22
3. DET AUTONOME NERVESYSTEMS FARMAKOLOGI	23
3.10 INTRODUKTION TIL AUTONOM FARMAKOLOGI.....	23
3.20 KOLINGERGE STOFFER	27
3.30 ANTICHOLINERGE STOFFER	31
3.40 GANGLIEBLOKKERENDE STOFFER	33
3.50 ADRENERGE STOFFER	34
3.60 ADRENERGT BLOKKERENDE STOFFER OG STOFFER DER.....	40
INTERFERERER MED NORADRENALIN SYNTSE, BINDING OG FRIGØRELSE	40
3.70 DOPAMINERGE OG ANTIDOPAMINERGE STOFFER	43
4. HJERTE, KREDSLØB OG NYRE	44
4.10 ANTIHYPERTENSIVA	44
4.20 MIDLER MOD ANGINA PECTORIS	50
4.30 BEHANDLING AF KRONISK HJERTEINSUFFICIENS	53
4.50 ANTIARYTMIKA	56
4.60 DIURETIKA	58
4.70 STOFFER MED VIRKNING PÅ VANDUDSKILLELSEN	62
5. STOFFER MED VIRKNING PÅ DEN	63
GLATTE MUSKULATUR	63
5.10 HISTAMIN OG HISTAMINANTAGONISTER	63
5.20 SEROTONIN, SEROTONINANTAGONISTER OG SEKALE- ALKALOIDER.....	66
5.30 MIGRÆNEMIDLER	69
5.40 EIKOSANOIDER	70
5.50 ASTMAMIDLER	71
5.60 HOSTEMIDLER	73
6. MAVE-TARMKANAL	74
6.10 MIDLER MOD ULCUSSYGDOMMEN	74

6.20	ANTIEMETIKA OG STOFFER MED REGULERENDE	77
	VIRKNING PÅ MAVETARMKANALENS MOTILITET	77
6.30	LAKSANTIA	78
6.40	OBSTIPANTIA	79
7.	ALKOHOL, ANTIEPILEPTIKA OG ANTIPARKINSONMIDLER	79
7.10	ALKOHOL	79
7.20	ANTIEPILEPTIKA	83
7.30	ANTIPARKINSONMIDLER	85
8.	ANÆSTESIMIDLER	88
8.10	ALMENTOM ANÆSTESI	88
8.20	GASANÆSTETIKA	89
8.30	MIDLER TIL INTRAVENØS ANÆSTESI	92
8.40	LOKALANALGETIKA	92
8.50	NEUROMUSKULÆRT BLOKERENDE STOFFER	94
8.60	ANDRE MUSKELRELAKSANTIA	97
9.	PSYKOFARMAKA	97
9.10	ALMENTOM PSYKOFARMAKA	97
9.20	ANTIPSYKOTIKA (NEUROLEPTIKA)	98
9.30	LITHIUM	100
9.40	ANTIDEPRESSIVA	101
9.50	ANXIOLYTIKA OG HYPNOTIKA	104
10.	ANALGETIKA OG ANTIREUMATIKA	107
10.10	ALMENTOM ANALGETIKA	107
10.20	CENTRALT VIRKENDE ANALGETIKA	108
10.30	MEDICIN- OG STOF AFHÆNGIGHED	113
10.40	PERIFÆRT VIRKENDE ANALGETIKA OG ANTIREUMATIKA	114
11.	HÆMATOLOGISKE STOFFER	121
11.10	ANTIANÆMIKA	121
11.20	ANTIKOAGULANTIA	123
11.30	FIBRINOLYTIKA	125
11.40	ANTITROMBOTISKE STOFFER (THROMBOCYTFUNKTIONSHÆMMENDE)	126
11.50	PLASMALIPIDSÆNKENDE MIDLER	126
12.	ENDOKRINOLOGI	126
12.10	ALMENTOM	126
12.20	HYPOTHALAMUS OG HYPOFYSEHORMONER	127
12.30	THYROIDEAHORMONER OG ANTITYROIDE STOFFER	128
12.40	KORTIKOSTEROIDER	130
12.50	GONADOTROPINER, KØNSHORMONER OG INHIBITORER	134
12.60	ANTIDIABETIKA	140
12.70	PARATHORMON (PTH), CALCITONIN OG VITAMIN D	143
12.80	BIFOSFONATER	144
13.	ANTIBAKTERIELLE MIDLER	145
13.10	ALMENTOM ANTIBAKTERIELLE LÆGEMIDLERS VIRKEMÅDE	145
13.20	BETA-LACTAM ANTIBIOTIKA OG ANDRE CELLEVÆG SYNTSE HÆMMERE	149

13.30	PROTEINSYNTSEHÆMMERE	152
13.40	AMINOGLYKOSIDER OG POLYMYXINER	155
13.50	FOLINSYRE SYNTSEHÆMMERE	155
13.60	DNA GYRASE HÆMMERE	156
13.70	TUBERKULOSEMIDLER	157
13.80	URINVEJSDESINFICERENDE MIDLER	159
13.90	DIVERSE ANTIBIOTIKA	159
14.	MIDLER MOD IKKE-BAKTERIELLE INFEKTIONER	160
14.10	DESINFEKTIONSMIDLER	160
14.20	SVAMPEMIDLER	161
14.30	ANTIVIRALE MIDLER	162
14.40	MALARIAMIDLER	164
14.50	MIDLER MOD AMØBER OG ANDRE PROTOZOER	166
14.60	ORMEMIDLER	167
14.70	MIDLER MOD EKTOPARASITTER	167
15.	CANCER OG IMMUNFORSVARET	168
15.10	CANCERKEMOTERAPI	168
15.20	IMMUNOSUPPRESSIVA	171
15.30	IMMUNSTIMULERENDE MIDLER	172
16.	LÆGEMIDDELINTERAKTIONER	172
16.10	ALMENT OM LÆGEMIDDELINTERAKTION	172
16.20	SPECIELLE LÆGEMIDDELINTERAKTIONER	174
17.	TOKSIKOLOGI	174
17.10	ALMEN TOKSIKOLOGI	174
17.20	FORGIFTNINGSBEHANDLING	179
17.30	SPECIEL TOKSIKOLOGI	179
17.40	ANTIDOTER	180
17.50	NATURSTOFGIFTE	181
17.60	LÆGEMIDDEL TOKSIKOLOGI	181

For resten af toksikologien se ”noter i toksikologi”.

1. ALMEN FARMAKOLOGI

1.10 ALMENE DEFINITIONER

1. Definere farmakologi, farmakokinetik, farmakodynamik, farmakoterapi, toksikologi, lægemiddel (farmakon)

Farmakologi er læren om lægemidler.

Farmakokinetik er de forhold, som bestemmer optagelsen, fordelingen, metabolismen og udskillelsen af farmaka. Beskrivelsen af et lægemiddels skæbne i den organisme det er indgivet til.

Farmakodynamik er læren om lægemidlers virkemåde i organismen.

Farmkoterapi er anvendelsen af lægemidler ved sygdomsbehandling.

Toksikologi er læren om gifte (ikke toksiner) og deres virkninger.

Farmakon er det egentlige aktive lægemiddel , enkeltstof (kemikalier og droger), som benyttes i farmakoterapien, enten som sådanne eller som compositum.

1.20 RECEPTORBEGREBET

1. Definere receptorer og angive konsekvensen af, at et lægemiddel virker via receptorer

En receptor er et sted på celleoverfladen, hvortil et fysiologisk aktivt stof eller lægemiddel bindes, før det udøver sin virkning.

At et lægemiddel virker via receptorer har adskillige konsekvenser, f.eks. kan receptoren mættes, den kan sidde andre steder udover det sted, som ønskes påvirket og derved give bivirkninger m.m.

2. Beskrive teorien om lægemiddel-receptorinteraktion med hensyn til binding (K_D) og effekt ($K_{act} = EC_{50}$)

Responset på lave doser af et stof er som regel direkte proportionalt med dosis, mens forøgelsen af responset aftager i takt med at dosis stiger, endelig nås en dosis, hvor en yderligere stigning i respons ikke kan fås.

$$E = \frac{E_{max} \times C}{C + EC_{50}}$$

E: den effekt som observeres ved koncentrationen C.

E_{max} : det maksimale respons, som stoffet kan producere.

EC_{50} : den koncentration af stoffet som giver 50 % af den maksimale effekt.

$$B = \frac{B_{max} \times C}{C + K_D}$$

B: stof bundet til receptor.

C: koncentrationen af frit, ubundet stof.

B_{max} : den totale koncentration af receptorsites (ved uendelig høje stofkoncentrationer).

K_D : repræsenterer koncentrationen af frit stof, ved hvilken den halve maksimalbinding ses.
(dissociations ligevægtskonstant)

Denne konstant karakteriserer reciprok receptorens affinitet for at binde stoffet, hvis K_D er lav er bindingsaffiniteten høj og omvendt.

EC_{50} og K_D kan være identiske, men er det ikke nødvendigvis.

3. Definere affinitet

Affinitet kan defineres som stoffers tilbøjelighed til at reagere med hinanden eller reaktion mellem lægemiddel og en receptor.

4. Definere agonist, antagonist og partiel agonist

En agonist er et stof, som binder til og aktiverer receptoren på en eller anden måde, som direkte eller indirekte giver effekten.

Antagonister er stoffer, som binder til en receptor og derved hindrer binding af andre molekyler.

En partiel agonist binder til en receptor, men har ikke ligeså stor effekt, som en fuld agonist.

5. Definere kemisk (f.eks. heparin/protamin) og fysiologisk (f.eks. glukocorticoider/insulin) antagonisme

Kemiske agonister involverer ikke nødvendigvis en receptor, et stof kan godt antagonisere virkningen af et andet stof ved at binde til det og derved inaktivere det. f.eks. kan protamin, som er et positivt ladet protein ved fysiologisk pH, bruges til at modsvare effekten af heparin, som er en negativt ladet antikoagulant. Et stof antagoniserer altså det andet ved at binde til det og gøre det ude af stand til at interagere med blodkoagulerende proteiner.

Mange fysiologiske funktioner kontrolleres af modsatrettede regulatoriske pathways og det kan udnyttes i den kliniske behandling. F.eks. fører mange af glucocorticoidernes katabolske effekter til en stigning i blodsukkeret, en effekt som fysiologisk er modsat insulins. Selvom glucocorticoider og insulin virker på helt forskellige receptor-effektor systemer, kan klinikerne nogengange give insulin for at modsvare de hyperglycemiske effekter af glucocorticoidhormoner.

6. Definere "spare receptors" og beskrive betydningen af disse for effekten af en given lægemiddelkoncentration

Receptorer siges at være "spare" i forhold til et givet farmakologisk respons, når det maksimale respons kan udøves af en agonist uden at denne optager alle de tilgængelige receptorer. F.eks. kan

hjertermuskulaturens maksimale inotropiske respons på katecholaminer opnås selv når over 90 % af beta-receptorerne optages af en antagonist.

7. Definere kompetitiv (reversibel) og non-kompetitiv (irreversibel) antagonisme og angive med eksempler den kliniske betydning heraf

Receptor antagonist binder til receptoren, men aktiverer den ikke. På den måde forhindrer antagonistene at agonister kan binde sig til og aktivere receptorerne. Denne slags antagonist kan opdeles i to klasser afhængig af om de reversibelt eller irreversibelt konkurrerer med agonisterne om binding til receptorerne.

Når kompetitive antagonist (reversible) bruges i praksis må man huske, at inhibitionsgraden produceret af den kompetitive antagonist er afhængig af koncentrationen af antagonist. Virkningen og varigheden af nogle stoffer, afhænger af deres koncentration i plasma, hvilket påvirkes kraftigt af hastigheden af clearance og udskillelse. Da disse to ting har en meget forskellig hastighed fra individ til individ, må man tage højde herfor. Desuden skal man huske at virkningen af en kompetitiv antagonist i nogle tilfælde, kan overdøves af en stigning i endogen agonist, som der f.eks. produceres mere af i forbindelse med motion o.lign.

Non-kompetitive antagonist (irreversible) binder enten meget tæt (med stor affinitet) til receptoren eller også danner de en kovalent binding med denne. Antallet af frie receptorer vil så være bestemmende for om en vis dosis agonist stadig vil kunne producere et respons. Virkningens varighed er relativt uafhængig af antagonistens egen eliminationshastighed, men nærmere afhængig af turnoverhastighed for receptormolekylerne. Et eksempel er phenoxybenzamin, som er en irreversibel alfa-adrenoceptor antagonist, som bruges til kontrol af hypertension i forbindelse med tumor i binyremarven.

8. Skitsere log koncentrations-virkningskurver for

a) agonist alene

Se figurer Katzung s. 14.

b) agonist + kompetitiv antagonist

Se figurer Katzung s. 14.

c) agonist + non-kompetitiv antagonist

Se figurer Katzung s. 14.

1.30 DOSIS-VIRKNINGSFORHOLD

1. Definere følgende termer: potens, efficacy (intrinsic activity), maksimalvirkning (maximal efficacy), idiosynkrati, hypo- og hyperreaktivitet, tolerance, takyfyklaxi, selektivitet

Potens: Potens defineres som den dosis af et stof, der skal til for at give 50 % af stoffets maksimale effekt. Denne værdi er altså stoffets potens.

Efficiency: Efficiency er den maksimale effekt et stof har, som ikke øges af en højere dosis. D.v.s. det er der, hvor kurven flader ud på en dosis-respons kurve.

Idiosynkasi: Respons på et stof som er højst usædvanlig – normalt bruges ordet om overfølsomhed.
Hypo/hyperreaktivitet: Intensiteten af effekten af en given dosis af et stof er enten lavere eller højere end den effekt, der ses hos de fleste individer.

Tolerance: Et nedsat respons på et stof, som kan ses ved længere behandling.

Takyfylaksi: Når responset på et stof falder meget hurtigt efter dette er indgivet, taler man om takyfylaksi.

Selektivitet: Udtryk for, i hvor høj grad et lægemiddel kun påvirker bestemte funktioner, væv eller celler.

2. Skitsere log dosis-virkningskurver for lægemidler med forskellig potens og maksimalvirkning hos et enkelt individ

Se Katzung s. 28 figur 2-18.

3. Skitsere log koncentrations-virkningskurver for agonister med forskellig affinitet og efficiency

Se s. 10 i "Medical pharmacology at a glance".

4. Skitsere en fordelingskurve, der angiver antallet af responderende individer i en normal population som funktion af dosis (enten-eller reaktion)

Se Katzung s. 29 figur 2-19.

5. Skitsere en kumuleret fordelingskurve (dosis-procent kurve), der angiver forholdet mellem dosis og procent responderende individer i en normal population

Se Katzung s. 29 figur 2-19.

6. Definere ED₅₀, TD₅₀, LD₅₀ og terapeutisk index baseret på henholdsvis kliniske forsøg og dyreforsøg. Skitsere disse ved hjælp af dosis-procent kurver

ED₅₀: (median **E**ffektive **D**ose) – den enkeltdosis, der fremkalder en farmakologisk effekt hos halvdelen af en population.

TD₅₀: (median **T**oxic **D**ose) – den enkeltdosis, der fremkalder en toksisk effekt hos halvdelen af en population.

LD₅₀: (median **L**ethal **D**ose)- den enkeltdosis, der fremkalder dødsfald hos halvdelen af en population (dyreforsøg).

Terapeutisk index: Forholdet mellem dødelig og effektiv middeldosis LD₅₀/ED₅₀, baseret på dyreforsøg. I klinisk sammenhæng anvendes forholdet mellem den middeldosis, der fremkalder en bestemt bivirkning og effektiv middeldosis, TD₅₀/ED₅₀ evt. TD₁₀/ED₉₀ o.a.

For kurver se Katzung s. 29 figur 2-19.

7. Definere synergisme, summation (additiv effekt) og potentiering og give eksempler herpå

Synergisme: Er i bredeste betydning kombinationseffekten af to lægemidler, når disse virker i samme retning, kan være additiv (summation) eller supraadditiv (potentiering).

Summation: Se ovenfor.

Potentiering: Er det samme som supraadditiv effekt – kombinationseffekten af to lægemidler, når denne er større end summen af enkeltvirkningerne.

8. Redegøre for principielt forskellige årsager til varierende dosis-effekt relation, variation i

a) lægemidlets koncentration ved receptoren b) koncentrationen af endogen receptorligand (agonist) c) antallet af funktionelle receptorer d) post-receptor mekanismer

a) lægemidlets koncentration ved receptoren:

Den mængde lægemiddel der når receptoren varierer fra patient til patient, fordi der er store individuelle forskelle i absorptionshastighed, fordeling til kroppens kamre og clearance fra blodet.

b) koncentrationen af endogen receptorligand (agonist):

Der er også stor forskel op koncentrationen af endogen receptorligand (agonist). F.ex. propranolol, som er en beta-adrenoceptor antagonist, nedsætter hjertefrekvensen betydeligt hos en patient, hvis endogene catecholaminer er øgede, men vil ikke have den store effekt på en veltrænet maratonløber.

c) antallet af funktionelle receptorer:

Ændringer i antallet af receptorer har stor betydning for variationer i dosis-effekt-relationen – også hos det enkelte individ. Cellerne adapterer til ændringer i omgivelserne, f.ex. ændringer i hormonpåvirkning eller neurotransmitterpåvirkning. Dette sker ved en receptorspecifik densitiseringsmekanisme. Denne mekanisme er medvirkende til to klinisk vigtige fænomener – takyfyksemi og tolerance samt det ”overshoot” fænomen, som følger, når man holder op med at tage specifikke medikamenter. I det sidstnævnte tilfælde skyldes det enten at den endogene agonist ikke er i høj nok koncentration til at klare opgaven, når der er nedreguleret receptorer, eller at den producerer et alt for kraftigt respons, fordi der er et øget antal receptorer.

d) post-receptormekanismer:

Responset på et stof hos en patient afhænger af de biokemiske processer i den responderende celle og den fysiologiske regulation, som interagerende organsystemer udøver. Særlig bør man være opmærksom på alder, generel helbredstilstand og sygdommens sværhedsgrad samt den patofysiologiske mekanisme. Alle disse forhold kan påvirke effekten af et evt. indgivet medikament.

9. Angive forskellige muligheder for at reducere en toksisk effekt med bevaret terapeutisk effekt

Hvis den toksiske og terapeutiske effekt medieres af samme receptor-effektormekanisme (f.ex. antikoagulant → blødning, insulin → hypoglykæmi) kan man reducere den toksiske effekt ved

monitorering og nøje tilpasning til den enkelte, samt reducere af adderende faktorer – f.ex. kulhydrater i forbindelse med insulin. Man kan også kombinere stoffer, så den optimale dosis kan reduceres, hvis den har for stor toksisk effekt.

Hvis den toksiske og terapeutiske effekt medieres af identiske receptorer i forskellig væv eller ved forskellige effektor pathways, kan man reducere den toksiske effekt (ex. digitalis glykosider, metotrexat) ved at give den mindst mulige dosis, som giver en acceptabel bedring, ved at give lignende stoffer sideløbende, så dosis af det første kan reduceres. Endelig kan man manipulere med koncentrationen af stof, som er tilgængeligt for receptorer i forskellige dele af kroppen (ex. aerosol i forbindelse med glucocorticoider) – faktisk anatomisk selektivitet.

Hvis de toksiske og terapeutiske effekter medieres af forskellige receptortyper (f.ex. H₁ og H₂ antihistaminer) kan dette udnyttes til at maksimere de terapeutiske effekter, fordi selektiviteten er meget større.

1.40 LÆGEMIDDELBIKIRKNINGER

1. Definere lægemiddelbivirkninger

Lægemiddelbivirkninger omfatter alle observerede virkninger udover den ønskede terapeutiske effekt i den konkrete behandlingssituation.

2. Angive at et lægemiddels terapeutiske effekt og bivirkning kan udløses af samme receptor-effektor mekanisme

F.ex. warfarin – blødning eller insulin – hypoglykæmi. Denne form for bivirkning er dosisafhængig og skyldes oftest mild overdosering af et stof med en meget stejl dosis-responskurve.

- identiske receptorer, men i forskellige væv

F.ex. opiater – forstoppelse.

- forskellige receptorer

F.ex. propranolol – bronkokonstriktion.

3. Angive, at bivirkninger kan forårsages af hjælpestoffer og farvestoffet i det brugsfærdige præparat

Hjælpestoffer og farvestoffer i det brugsfærdige præparat kan forårsage bivirkninger.

4. Definere lægemiddelallergi

Lægemiddelallergi (hypersensitivity) er en lægemiddelbivirkning, som forudsætter forudgående eksposition (sensibilisering) for lægemidlet. Allergiske reaktioner er ofte uforudsigelige og har ingen klar dosisafhængighed.

5. Angive, at lægemiddelallergi kan være type I (anafylaksi ved penicillin), type II (LE ved hydralazin, hæmolytisk anæmi ved metyldopa), type III (vaskulitis ved sulfonamider) og type IV (kontaktdermatitis ved mepyramin-salve)

Lægemiddelallergi af type I – anafylaksi, skyldes oftest penicillin. Stoffet interagerer med IgE fikseret til mastceller eller basofiler, hvilket udløser frigivelse af histamin og andre mediatorer.

Lægemiddelallergi af type II – blodyskrasi eller cytotoxiske reaktioner, skyldes at antistofferne IgM eller IgG interagerer med stoffet, som er kombineret med blodcellemembranen, hvorved der

dannes et antigenkompleks. Complement aktiveres og der sker cellelyse. Kan ses ved behandling med cytotoxiske anti-cancer agenter.

Lægemiddelallergi af type III – vaskulitis, skyldes at phagocytotiske celler eller komplement aktiveres af et dannet antigenkompleks, hvilket giver inflammation og skade på kapillærendothelet.

Lægemiddelallergi af type IV – udslæt, skyldes at T-lymfocytter sensitiseres af et hapten-protein kompleks. Når lymfocytterne kommer i kontakt med den antigenpræsenterende celle, produceres et inflammatorisk respons. Hvis antigenet kommer ind gennem huden (f.ex. antibiotisk crème), kan kontakt sensitiviteten udløse eksem-lignende udslæt med ødem på applikationsstedet.

1.50 FARMAKOTERAPI HOS GRAVIDE, NYFØDTE OG LAKTERENDE

1. Angive at risikoen for fostermisdannelser (teratogen effekt) er største i 1. trimester og at risikoen for generel fosterbeskadigelse (embryotonisk effekt) eksisterer gennem hele graviditeten

Risikoen for fostermisdannelser er størst i første trimester, mens risikoen for generel fosterbeskadigelse eksisterer gennem hele graviditeten. Mere præcis angivelse af hvilke organer m.m. som er i fare i hvilke perioder se Katzung s. 981 figur 60-1.

2. Angive nogle lægemidler, der indebærer særlig risiko for udvikling af teratogen effekt

Thalidomid, kønshormoner, cytostatika samt carbamazepin. Cyclophosphamid og cytarabin er eksempler på cytostatika, som ved indtagelse i første trimester kan give medfødte misdannelser. Carbamazepin bruges mod epileptiske krampeanfald og kan ved anvendelse i første trimester give neuralrørsdefekter.

3. Angive nogle lægemidler med risiko for embryotoniske effekter samt beskrive disse

Aminoglykosider og tetracykliner har begge denne risiko. Tetracykliner er en fællesbetegnelse for en antibiotikaslægt. Aminoglykosider er bl.a. streptomycin, gentamycin m.m.

4. Angive nogle lægemidler der ikke bør anvendes lige før og under fødslen, og redegøre for årsagerne hertil

Opiater med langtidsvarighed og acetylsalicylsyre.

5. Angive nogle lægemidler, der ikke bør anvendes hos lakterende

Lithium, ergotalkaloider (migrænemedicin), opiat og chloramfenicol.

6. Angive forskellige årsager til øget risiko for lægemiddelforgiftninger hos nyfødte

Nyfødte har en uudviklet hepatisk og renal elimination og en uudviklet blod-hjernebarriere, hvilket gør dem mere sårbare overfor lægemidler og forgiftninger stammende fra brug af disse.

1.60 FARMAKOTERAPI HOS GAMLE

1. Redegør for terapeutiske konsekvenser af de aldersbetingede ændringer i absorption, fordeling og elimination

Der kan være en vis ændring i absorptionen hos ældre, som skyldes ændrede spisevaner, større indtagelse af håndkøbsmedicin og ændringer i mavesækkens tømning, som bliver langsommere.

Ændringer i fordeling skyldes hovedsagelig, at ældre har nedsat gennemsnitlig kropsvægt, nedsat total og procentmæssigt vandindhold og en stigning i procentmæssigt fedtindhold. En ændring i serumproteinernes sammensætning forskubber desuden ratioen af frit og bundet stof.

M.h.t. metabolisme synes leverens funktioner hovedsagelig nedsat, når det drejer sig om fase I-reaktioner. Desuden restituerer leveren meget langsommere efter sygdom, hvilket man skal tage højde for ved administration af stoffer som clears primært af leveren, da denne vil være nedsat.

For eliminationens vedkommende er den vigtigste ændring et fald i creatininclearance, hvilket vil sige en længere halveringstid for de fleste stoffer.

2. Angive, at ældre er en risikogruppe ved anvendelsen af følgende:

a) CNS-aktive farmaka

Sedativer og hypnotika: har en kraftigt øget halveringstid.

Analgetika: Ældre er mere sensitive overfor analgetika p.g.a. aldersrelaterede ændringer i respirationen.

b) Kardiovaskulære farmaka

Antihypertensiva: Thiazider og calciumkanal-blokkere fremfor ACE-inhibitorer og beta-blokkere.

Positive inotrope agenter: Digitalis' halveringstid er øget med ca. 50 % samtidig med at fordelingsvoluminet er mindsket. Specielt de arrytmiske bivirkninger er farlige for ældre.

c) Antibiotika

Det er hovedsagelig den øgede halveringstid man skal være opmærksom på her – specielt aminoglykosiderne, da de kan give koncentrationsafhængig toksicitet i nyrene og andre organer.

d) Antiinflammatoriske farmaka

Aspirin kan give gastrointestinal irritation og blødning – nyere NSAID'er kan give irreversible nyreskader. Fordi disse stoffer clears af nyrene, skal man være opmærksom på den nedsatte aldersbetingede clearance – ellers kan en ond cirkel igangsættes med NSAID'erne.

Corticosteroider kan bruges, hvis fuld NSAID dosis ikke tåles, men man skal være opmærksom på den for ældre specielle dosis- og varighedsafhængige osteoporose, det kan udløse.

2. FARMAKOKINETIK

2.10 LÆGEMIDLERS PASSAGE AF BIOLOGISKE MEMBRANER

1. Beskrive principielt forskellige mekanismer, hvorved lægemidler passerer biologiske membraner (diffusion, filtration, carrier-medieret transport, pinocytose)

Diffusion: Diffusion foregår som følge af en koncentrationsforskel – molekylerne bevæger sig fra områder med høj koncentration til områder med lavere koncentration. Diffusion af mindre molekyler gennem cellemembranen kan dels foregå ved, at molekylerne ”opløses” i membranens indre lipidfase og passerer mellem dennes fosfolipidmolekyler, dels ved at molekylerne passerer gennem særlige porelignende strukturer (kanaler) dannet af integrale proteiner. Den første transportform gælder især for lipofile stoffer, mens den anden især gælder hydrofile stoffer.

Filtration: Filtration er den proces, hvorved væske tvinges gennem en membran eller en anden barriere, fordi trykket på de to sider af denne er forskelligt. Den mængde væske som filtreres i et givet interval er proportional med forskellen i tryk, membranens overfladeareal og membranens permeabilitet.

Carrier-medieret transport: Membrantransport kan faciliteres ved binding af det transporterede stof til specifikke transportmolekyler, der udgøres af integrale membranproteiner. Denne form for transport udviser kemisk selektivitet, mætningskinetik og hæmningsfænomen. Faciliteret transport kan ikke foregå mod stoffets elektrokemiske gradient.

Ved både primær og sekundær aktiv transport kan stoffet dog transporteres mod sin elektrokemiske gradient enten alene eller koblet et andet stof, hvor de begge er koblet til transporteren.

Pinocytose: Pinocytose (celledrikning) foregår når et opløst stof kommer i kontakt med cellemembranen og invagineres. Der er to slags endocytose – konstitutiv og receptormedieret, hvoraf den sidste oftest involverer clatrin-coatede pits. Receptormedieret endocytose er ansvarlig for f.ex. internaliseringen af LDL, som er en vigtig del af cellens kolesterolmetabolisme samt optagelsen af mange forskellige stoffer f.ex. insulin, epidermal vækstfaktor m.m.

2. Angive de fysisk-kemiske egenskaber, der er af betydning for lægemidlers transport over biologiske membraner inkl. hud (lipidopløselighed, molekylstørrelse, ioniseringsgrad)

Lipidopløselighed, molekylstørrelse og ioniseringsgrad er selvfølgelig af altafgørende betydning for graden af transport over den forskellige biologiske membraner for et givet stof.

3. Redegøre for begrebet ”iontrapping” (ulige fordeling af lægemidler/kemikalier i områder med forskellig surhedsgrad)

Det er ikke rigtig til at finde nogen steder, men jeg går ud fra, at det er noget i stil med iodid-trapping i glandula thyroidea, hvor en iodidpumpe pumper iodid ind i thyroideacellen mod dets gradient, mens det passivt diffunderer derfra ud i kolloidet med sin gradient - og derved er fanget.

2.20 ABSORPTION

1. Definere absorption, "first pass effect", absorptionsfraktion, biotilgængelighed (bioavailability) og absorptionshastighed

Absorption: Et lægemiddels transport fra applikationsstedet til det systemiske kredsløb.

First pass effect: Det fænomen, at en del af en peroral lægemiddeldosis elimineres ved 1. passage gennem tarmslimhinde og lever.

Absorptionsfraktion: Den del af en lægemiddeldosis, som optages i tarmen.

Biotilgængelighed: Den brøkdel af en dosis, der efter peroral administration når det systemiske kredsløb uomodnet, angiver stoffets biotilgængelighed, som symboliseres ved F.

Absorptionshastighed: Den hastighed, hvormed et lægemiddel absorberes – angivet ved absorptionshastighedskonstanten k_a .

2. Definere AUC (area under curve)

Area Under Curve = arealet under plasmakonzentrations-tids-kurven efter indgift af en enkeltdosis.

3. Angive en metode til beregning af biotilgængelighed

Arealet under kurven angiver hvor meget af et stof, der absorberes. For et givet præparat kan F beregnes ud fra forholdet mellem AUC efter henholdsvis peroral og intravenøs administration:

$$F = \frac{AUC_{p.o.}}{AUC_{i.v.}} \quad \text{eller} \quad F = f \times (1 - ER), \text{ hvor } f: \text{ absorptionsgraden og } ER: \text{ ekstraktionsratioen}$$

4. Skitsere typiske plasmakonzentrationskurver efter intravenøs, intramuskulær, subcutan og peroral administration af et lægemiddel

Se "Opgaver og noter i Farmakologi" side 39, figur 3.

5. Angive transportmekanismer for lægemiddelabsorption fra mave-tarmkanalen

Jeg kan ikke rigtig finde noget konkret om dette, men jeg vil gå ud fra, at transportmekanismerne er de samme som for føde – aminosyrer, glukose, fedtsyrer o.s.v.

6. Angive betydningen af lægemidlers fysisk-kemiske egenskaber og formulering (f.ex. mikstur, tablet, kapsel) for den gastro-intestinale absorption

De fleste stoffer gives oralt og må passere gennem tarmvæggen for at komme ud i blodet. Absorptionsprocessen er påvirket af mange faktorer: stoffets formulering, syrestabilitet og

enzymstabilitet, tarmmotiliteten, føde i mavetarmkanalen, graden af firs-pass metabolisme, lipidopløselighed (uioniserede stoffer er mere lipidopløselige end ioniserede og stoffernes ioniseringsgrad afhænger blandt andet af pH i miljøet og stoffets pK). Normalt er absorptionen dog proportional med stoffets lipidopløselighed.

7. Redegøre for betydningen af biologisk faktorer for den gastro-intestinale absorption

Absorptions hastighed og absorptionsfraktion er afhængig af tilstedeværelse af føde og om stoffet er indtaget i flydende eller fast form. I sidste tilfælde har også partikelstørrelsen betydning. Absorptionen af et lægemiddel kan hindres eller forsinkes eller øges afhængig af dets kemiske struktur og af hvilke fødemidler der er tilstede. Mælk kan f.ex. øge optagelsen af organiske opløsningsmidler.

8. Angive forhold, der begrundet valget af henholdsvis peroral, intravenøs, subkutan, intramuskulær, perkutan og rektal administration. Angive indbyrdes fordele og ulemper ved disse administrationsområder

Peroralt. De fleste stoffer gives peroralt og fordi det er det nemmeste, er det, det mest udbredte. Nogle stoffer (f.ex. benzylpenicillin og insulin) ødelægges af syre eller af enzymer i mavetarmkanalen og må derfor gives paraenteralt.

Intravenøs injektion. Ved intravenøs injektion kommer stoffet direkte ind i cirkulationen og bypasserer derved absorptionsbarriererne. Det anvendes hvis man skal have en hurtig effekt, ved kontinuerlig administration, ved store volumina og til stoffer som giver lokal vævsskade, hvis de gives ad andre veje (f.ex. cytotoxiske stoffer).

Intramuskulær og subcutan injektion. Stoffer i vandig opløsning absorberes normalt rimelig hurtigt ad denne vej.

Andre veje. Andre veje inkluderer inhalation (f.ex. inhalationsanæstetika) og lokal anvendelse (f.ex. salve). Sublingual og rektal administration undgår den portale cirkulation.

9. Redegøre for metoder til at ændre absorptions hastigheden ved peroral, intramuskulær og subkutan administration

Ved peroral administration kan absorptions hastigheden ændres ved samtidig indgift af føde eller undladelse af dette. Ved intramuskulær og subcutan administration kan absorptions hastigheden ændres ved f.ex. at give stoffet i form af en ester som anvendes ved neuroleptiske depotpræparationer.

2.30 FORDELING

Forudsat 1. Ordens elimination:

1. Definere det tilsyneladende fordelingsrum

Det tilsyneladende fordelingsrum er et fiktivt volumen, hvori en lægemiddeldosis ville være fordelt, hvis koncentrationen overalt var lig med plasmakoncentrationen.

2. Angive en metode til bestemmelse af det tilsyneladende fordelingsrum i et ét-kompartment system (V_d)

Fordelingsrummet er en fiktiv størrelse, der kan overskride organismens samlede volumen adskillige gange. Teoretisk kan fordelingsrummet bestemmes ved at indgive en enkelt i.v. dosis. Afbildes plasmakonzentrationskurven som funktion af tiden i et semilogaritmisk diagram, kan plasmakonzentrationen til $t = 0$ aflæses på y-aksen ved ekstrapolation. Værdien sættes ind i formlen:

$$V_d = \frac{D \times F}{C_{pl_0}} \quad \text{hvor } D = \text{dosis.}$$

3. Beskrive den farmakokinetiske betydning af plasmaproteinbinding (V_d, halveringstid, metaboliseringshastighed, renal udskillelse)

De fleste lægemidler er i større eller mindre grad bundet til plasmaproteiner, som også findes i interstitielrummet omend i lavere koncentration end i plasma. Plasmaproteinbindingen influerer ligesom bindinger i den øvrige del af organismen på fordelingen og dermed et stofs kinetik. I alle kinetiske beregninger hvori plasmakonzentrationen indgår, er det den ubundne koncentration af stoffet, der indgår i beregningerne. I praksis bruges dog ofte total plasmakonzentrationen. Hvis f.ex. V_d beregnes ud fra total koncentrationen i plasma, vil en høj plasmaproteinbinding medføre et for lille V_d. Plasmaproteinbindingen er altså en del af fordelingsrummet. Plasmaproteinbindingsgraden af et stof kan mindskes, hvis to stoffer konkurrerer og bindingsstederne, derved øges den frie koncentration af stoffet. Når den mindskede plasmaproteinbindingsgrad kun sjældent får kliniske konsekvenser, hænger det sammen med, at et lægemiddel, der frigøres fra plasmaproteinbindingen, fordeler sig over hele organismen, således at den momentane stigning i plasmakonzentrationen af frit lægemiddel bliver beskeden. Derudover vil en øget fri fraktion af lægemidlet øge dets elimination.

4. Redegøre for lægemidlers passage af blod-hjernebarrieren, over placenta og til modermælk

Stærkt ioniserede lipiduopløselige stoffer, bl.a. kvartære aminer, passerer vanskeligt barriererne. Placenta passerer i reglen lettere en blod-hjernebarrierer.

Alle lægemidler udskilles, men i meget forskellig grad. Et lægemidlets koncentration i mælken er afhængig af opløselighed i vandfase og fedtfase, dissocieringsgrad ved mælkenes pH, som normalt er 6,6-7,3, proteinbinding i mælk og serum, konjugering, metabolisering, indtagen mængde og varigheden af indtagelsen samt absorptions-hastighed og plasmahalveringstid for det indtagne stof.

2.40 ELIMINATION

1. Definere og angive eksempler på 1. og 0. ordens elimination

Ved en 1. ordens proces er koncentrationsændringen ligefrem proportional med koncentrationen af den del af stoffet, der er tilgængelig for den pågældende proces.

Første ordens elimination defineres som eliminationskinetik, hvor eliminationshastigheden er proportional med plasmakonzentrationen.

Nulte ordens eliminaiton defineres som eliminationskinetik, hvor eliminationshastigheden er uafhængig af plasmakoncentrationen. Ethanol og phenytoin elimineres ved nulte ordens elimination (undtagen selvfølgelig helt i starten).

2. Angive årsager til at de fleste lægemidler elimineres efter 1. ordens kinetik

Mange stoffer udviser et eksponentielt fald i plasmakoncentrationen, fordi den hastighed hvormed eliminationsprocesserne arbejder er proportional med koncentrationen af stof i plasma. Følgende processer er involveret:

1. Elimination i urinen ved glomerulær filtration
2. Metabolisme, normalt i leveren
3. Optagelse af leveren og efterfølgende elimination i galden.

Hvis et enzymesystem som er ansvarligt for metabolismen bliver mættet, skifter eliminationskinetikken til 0. orden.

3. Skitsere plasmakoncentrationskurver efter intravenøs administration svarende til 0., 1. og blandet 0.-1. ordens elimination

Se s. 12 ” Medical pharmacology at a glance”.

4. Definere biologisk halveringstid ($t_{1/2}$) og angive dens relation til eliminationshastigheds-konstanten (k_e)

Biologisk halveringstid er den tid, det tager organismen at eliminere halvdelen af den tilbageværende stofmængde i organismen.

$$\ln 2 = k_e \times t_{1/2} \rightarrow t_{1/2} = 0,693/k_e$$

5. Definere den totale plasmaclearance (Cl_{tot}) og angive metode til bestemmelse af denne

Den totale plasmaclearance er volumen af det tilsyneladende fordelingsrum (ml eller l), der pr. tidsenhed befries for den aktive substans. Det dækker summen af samtlige eliminationsprocesser, d.v.s. summen af den renale clearance Cl_{en} og eventuel metabolisk clearance Cl_{met} .

Kan bestemmes ved: $Cl_{total} = k_e \times V_d$.

6. Redegøre for sammenhængen mellem V_d , biologisk halveringstid og clearance (Cl_{tot}) (formel)

$$t_{1/2} = 0,693/k_e \text{ og } Cl_{total} = k_e \times V_d \rightarrow k_e = 0,693/t_{1/2} \rightarrow Cl_{total} = (0,693/t_{1/2}) \times V_d$$

7. Angive de vigtigste eliminationsveje

De vigtigste eliminationsveje er leveren og nyrerne.

2.50 RENAL UDSKILLELSE

1. Redegøre for mekanismerne ved lægemidlers renale udskillelse (glomerulær filtration, tubulær sekretion, tubulær reabsorption)

Den renale udskillelse af lægemidler og disses metabolitter foregår ved glomerulær filtration. For visse stoffer kan der desuden være tale om tubulær sekretion i de proksimale tubuli samt tubulær tilbagediffusion i de distale tubuli. Ved glomerulær filtration filtreres den frie plasmafraktion af den pågældende substans, d.v.s. den del, der ikke er bundet til plasmaproteinerne. Den glomerulære filtration finder således sted for alle lavmolekylære substanser. Mængden af glomerulært filtreret farmakon stiger proportionalt med plasmakoncentrationen af den pågældende substans.

2. Redegøre for de fysisk-kemiske egenskaber ved lægemidler, der betinger deres renale udskillelsesmekanisme

Udover glomerulær filtration foregår der som nævnt for visse stoffer også tubulær sekretion. Dette sker via syresekretionssystemet eller via det basiske sekretionssystem afhængigt af om substansen er syre eller base. Plasmaproteinbindingen er næsten uden betydning for de tubulære sekretionssystemer. Dette indebærer, at mængden af tubulært secerneret substans væsentligt afhænger af den totale plasmakoncentration. Sekretionskapaciteten kan mættes, hvilket har betydning for udskillelsen af nogle lægemidler.

I de distale tubuli foregår der tilbagediffusion af en række substanser. Graden af denne diffusion afhænger af stoffets fedtopløselighed og ionisering, jo mere fedtopløseligt et lægemiddel er, jo lettere diffunderer stoffet tilbage over tubulusmembranen. Metabolitter af lægemidler er oftest mindre fedtopløselige en modersubstansen. Jo mere ioniseret et stof er jo lettere diffundere det tilbage.

3. Redegøre for nyrefunktionens betydning for dosering af lægemidler med overvejende renal elimination

Ved nedsat nyrefunktion aftager den glomerulært filtrerede mængde stof proportionalt med nyrefunktionsnedsættelsen. Plasmahalveringstiden er omvendt proportional med graden af nyrefunktionsnedsættelsen.

Ved nedsat nyrefunktion er sekretionskapaciteten tillige nedsat tilsvarende. Plasmahalveringstiden forlænges.

Tilbagediffusionen i de distale tubuli afhænger bl.a. af tubulusvæskens pH. Derudover afhænger graden af tilbagediffusion af den aktuelle koncentration af lægemiddel i tubulusurinen. Jo større diuresen er, jo lavere vil lægemiddelkoncentrationen være og jo mindre vil diffundere tilbage.

Ved nedsat nyrefunktion er den mængde lægemiddel, der er udskilt i tubulusvæsken ved glomerulær filtration nedsat. Da graden af tubulær tilbagediffusion afhænger af koncentrationen i tubulusvæsken, er den afhængig af den renale koncentreringsevne ved den pågældende sygdom, idet nedsat koncentreringsevne vil medføre uændret diurese, indtil nyrefunktionsnedsættelsen er

betydelig. Mængden af lægemiddel, der således tilbagediffunderer vil være nedsat og plasmahalveringstiden væsentligt afhængig af graden af nedsat nyrefunktion.

4. Redegøre for, hvorledes man ad farmakologisk vej kan påvirke den renale udskillelse af lægemidler

Lægemiddelkoncentrationen vil stige i tubulusvæsken i takt med reabsorption af natrium og vand. Da de fleste lægemidler er små lipofile molekyler, vil en koncentrationsgradient i forhold til plasma ikke kunne opretholdes og lægemidlet vil derfor tilbagediffundere ved passiv reabsorption. Den passive reabsorption kan nedsættes, hvis lægemidlets polaritet øges ved ionisering. Mange lægemidler er svage syrer eller svage baser og deres ioniseringsgrad er derfor pH-afhængig. Polariteten og dermed udskillelsen af en svag base kan øges ved acidificering af urinen. Det samme vil ske for en svag syre ved alkalisering. Disse forhold har kan udnyttet ved behandling af visse lægemiddelforgiftninger.

2.60 METABOLISERING (biotransformation)

1. Redegøre for biotransformationens indflydelse på farmakologisk virkning, toksicitet og elimination

Elimination: Lipofile xenobiotika omdannes til mere polære og dermed bliver de lettere at udskille. Uden denne omdannelse vil de fleste stoffer have en meget længere virkningstid, da terminering af deres virkning ville afhænge af renal udskillelse alene.

Toksicitet og virkning: De fleste metaboliske produkter er mindre farmakodynamisk aktive eller ligefrem inaktive, men nogle biotransformationsprodukter har øget aktivitet eller toksiske egenskaber, som f.ex. mutagenitet, teratogenitet og carcinogenitet.

2. Angive organ- og subcellulær lokalisation af de vigtigste lægemiddelmetaboliserende enzymer

De vigtigste organer er leveren, nyrerne, mavetarmkanalen, lungerne og huden. Enzymerne er lokaliseret i mitochondrierne, cytosolen, lysosomer, endoplasmatisk reticulum, nuclear envelope eller plasmamembranen.

3. Angive mindst ét eksempel på oxidation, reduktion og hydrolyse (fase I reaktion) og på konjugation (fase II reaktion)

Oxidation:

Alifatisk hydroxylering: $RCH_2CH_3 \rightarrow RCH_2CH_2OH$

F.ex. ibuprofen, chlorpropamid, secobarbital, pentobarbital, amobarbital og digoxin.

N-dealkylering: $RNHCH_3 \rightarrow RNH_2 + CH_3O$

F.ex. morfin, benzphetamin, caffein og theophyllin.

Dehydrogenering: $RCH_2OH \rightarrow RCHO$

F.ex. ethanol.

Reduktion:

Carbonyl reduktion: $RCOR' \rightarrow RCHOHR'$

F.ex. metyrapon, metadon og naloxon.

Hydrolyse:

Amider: $RCONHR_1 \rightarrow RCOOH + R_1NH_2$

F.ex. procainamid, lidocain og indometacin.

Esterer: $R_1COOR_2 \rightarrow R_1COOH + R_2OH$

F.ex. procain, succinylcholin og aspirin.

Konjugation:

Acetylering:

Hvor acetyl-CoA er den endogene reaktant, N-acetyltransferase i cytosolen er transferasen og substratet er en amin. (Ex. sulfonamider, isoniazid, clonazepam, dapson og mescaline).

Sulfatkonjugation:

Hvor phosphoadenosyl phosphosulfat er den endogene reaktant, sulfotransferase i cytosolen er transferasen og substraterne er phenoler, alkoholer og aromatiske aminer.

(Ex. Salicylsyre, nikotinsyre, cholsyre og deoxycholsyre).

4. Beskrive komponenterne i det mikrosomale enzymsystem og opstille reaktionsskema for bruttoprocessen

Mikrosomale stofoxidationer kræver cytochrom P450, cytochrom P450 reductase, NADPH og molekylært oxygen.

Cytochrom P450 reductase er et flavoprotein, mens cytochrom P450 er et hæmprotein.

$NADPH + H^+ + O_2 + \text{lægemedel} \rightarrow NADP^+ + H_2O + \text{ox.}$

5. Beskrive mekanismen ved den mikrosomale enzyminduktion

Mange af de stoffer som udsættes for fase I reaktioner, inducerer cytochrom P450, enten ved at øge dens syntesehastighed eller ved at reducere dens nedbrydning. Induktionen resulterer i en acceleration af metabolismen og nedsætter sædvanligvis den farmakologiske virkning af induceren og coadministrerede stoffer.

6. Redegøre for følgende faktors betydning for biotransformation:

- a) **art, alder, køn** Lægemedler metaboliseres langsommere i præpuberteten og i seniet. Kun nogle få stoffer metaboliseres hurtigere af mænd end af kvinder (ethanol, propranolol, benzodiazepiner, østrogener og salicylater).
- b) **genetiske faktorer** Der er meget store individuelle forskelle på den metaboliske hastighed. Genetiske faktorer som påvirker enzymniveauer står for nogle af disse forskelle. F.ex metaboliseres

succinylcholin kun halvt så hurtigt hos folk, som af genetiske årsager har en defekt i pseudocholinesterase, som hos folk hvor den er normalt fungerende. Der er mange andre eksempler på genetiske stof-metabolisme polymorfismer.

c) **administration af andre fremmedstoffer (livsstil, erhverv)** Diæt og miljø bidrager yderligere til de individuelle variationer i stof-metabolismen. Kulgrillede fødevarer og korsblomstrede grøntsager inducerer f.ex. CYP1A-enzymet, mens grapefrugt inhiberer CYP3A metabolismen af coadministrerede lægemiddelsubstrater. Rygere metaboliserer nogle stoffer hurtigere end ikke-rygere p.g.a. enzyminduktion.

d) **ernæringstilstand** Kosten kan f.ex. have betydning for tilgængeligheden af substrater til konjugering, så man ved "underernæring" kan være mere sårbar overfor toksicitet af f.ex. paracetamol.

7. Redegøre for sygdommens indflydelse på biotransformation af lægemidler (leversygdomme, hjerteinsufficiens)

Forskellige leversygdomme som påvirker leverens arkitektur eller funktion, hæmmer de hepatiske lægemiddel-metaboliserende enzymer – specielt mikrosomale oxidaser, hvorved eliminationen af lægemidlerne påvirkes kraftigt. F.ex. diazepam har en kraftigt øget halveringstid i sådanne tilfælde, hvilket kan give koma hos leverpatienter, hvis det gives i normaldosis.

Hjerteinsufficiens hæmmer dispositionen af de lægemidler, hvis metabolisme er flow-begrænset, fordi flowet til leveren er nedsat.

8. Definere polymorfi

Genetisk monomert betingede forskelle i en befolkning med mindst to fænotyper med henblik på lægemiddelsomsætning: slow eller poor og fast metabolizers. Den mindst hyppige fænotype skal have en frekvens på mindst 1 %.

9. Skitsere en fordelingskurve, der angiver antallet af responderende individer, ved en bimodal fordeling som funktion af dosis

Se Katzung s. 29, figur 2-19.

10. Angive eksempler på genetisk betingede forskelle i metaboliseringshastigheden for lægemidler:

a) **nedsat plasmakolinesterase (suxameton)**

Suxameton er det samme som succinylcholin. Det er en depolariserende neuromuskulær blokker. 5 % har den genetiske defekt, hvor plasmakolinesterase er nedsat.

b) **nedsat hepatisk acetyleringsevne (isoniazid)**

Isoniazid er et tuberkulostatika. Befolkningen acetylerer enten med en plasmahalveringstid på 60 min. (type I) eller på 160 min. (type II). Heterozygoter har en intermediær halveringstid.

c) **nedsat glukose-6-fosfat dehydrogenase (primakin)**

Primakin er et middel mod malaria. Standarddoser kan give hæmolyse eller methæmoglobinæmi hos folk med nedsat niveau af glucose-6-P-dehydrogenase.

11. Angive klinisk relevante eksempler på interaktion ved enzyminduktion (lægemidler, endogene substanser, kemikalier) og redegøre for mulige terapeutiske konsekvenser

F.ex. kræver længerevarende brug af barbiturater en noget højere dosis warfarin. skulle dette være nødvendigt, da disse er enzyminducerende. Lignende interaktioner ses hos folk som får følgende lægemiddelsammensætninger:

Antiphycotika eller sedativer + P-piller.

Sedativer + antikonvulsionsmidler.

Alkohol + hypoglykæmiske midler.

12. Angive, at lægemiddeItolerance kan udvikles ved "selvinduktion" (karbamazepin)

Karbamazepin har en kraftigt enzyminducerende effekt og tolerance herfor kan altså udvikles ved "selvinduktion". Ved indtagelse i over 1 mdr. stiger clearance af karbamazepin til over det dobbelte.

13. Angive et eksempel på at et lægemiddel gennem enzyminduktion kan øge eliminationen af en endogen substans (fenytoin/østrogener)

Fenytoin er et antiepileptikum. Kan ved enzyminduktion øge eliminationen af østrogener – har f.ex. betydning ved samtidig indtagelse af kontraception.

14. Angive eksempler på at et fremmedstof gennem enzyminduktion kan øge eliminationen af et lægemiddel (alkohol inducerer fenobarbital)

Phenobarbital er et antiepileptikum. Alkohol forstærker gennem enzyminduktion virkningen af phenobarbital.

15. Angive, at enzymsystemets funktion kan hæmmes af lægemidler (cimetidin)

Cimetidin inhiberer via enzymsystemet metabolismen af chlordiazepam, diazepam, warfarin m.m.

16. Angive, at lægemidlers virkning kan bero på hæmning af metaboliseringen af en endogen substans (MAO-hæmmere, kolinesterasehæmmere)

MAO-A er f.ex. den aminoxidase som primært er ansvarlig for metabolismen af norepinephrin, serotonin og tyramin. Ved hæmning af denne vil der ske en ophobning af disse stoffer.

Kolinesterasehæmmere inhiberer acetylcholinesterase, hvorved koncentrationen af endogen acetylcholin stiger.

17. Angive, at nogle stoffers terapeutiske anvendelse beror på hæmning af metaboliseringen af exogene sustanser (alkohol/metanol, disulfiram/alkohol)

Disulfiram hæmmer metaboliseringen af alkohol, så intermediaerproduktet ophobes.

Alkohol hæmmer metabolismen af metanol.

2.70 ALMEN FARMAKOKINETIK

1. Redegøre for de faktorer, der bestemmer steady state plasmakoncentrationen (C_{ss}) af et lægemiddel ("van Rossum's" formel)

$$C_{ss} = \frac{D \times F \times t_{1/2}}{\text{teta} \times V_d \times 0,693}$$

2. Skitsere forløbet af plasmakoncentrationen ved påbegyndelse af multipel dosering med fast dosisinterval

Se "Opgaver og noter i Farmakologi" side 50 figur 7.

3. Angive efter hvor mange halveringstider steady state plasmakoncentration nås ved gentagen lægemiddeldosering (teoretisk og i klinisk praksis)

Tidspunktet for opnåelse af halv steady state koncentration er netop lig stoffets biologiske halveringstid. Heraf følger at 75 % af steady state nås efter to halveringstider og 100 % (98,5 %) nås efter seks halveringstider.

4. Redegøre for, hvorledes steady state plasmakoncentrationen (C_{ss}) kan opnås hurtigt (administration af mætningsdosis)

Hvis man kender stoffets clearance kan man administrere en mætningsdosis, som giver steady state hurtigt uden at overstige den toksiske grænse. Derefter kan man vedligeholde med en vedligeholdelsesdosis, hvor man sørger for at den indgivne mængde pr. tidsenhed er lig med den udskilte mængde pr. samme tidsenhed.

5. Angive hvilke faktorer, der er bestemmende for fluktuationerne omkring steady state plasmakoncentrationen, og angive en metode til at skønne over udsvingenes størrelse

Det kan jeg ikke rigtig finde nogen steder, men jeg vil gå ud fra at f.ex. proteinbinding kan være medvirkende til fluktuationer omkring steady state og muligvis ændringer i clearance, men hvordan man vurderer udsvingenes størrelse kan jeg ikke rigtig gennemskue.

3. DET AUTONOME NERVESYSTEMS FARMAKOLOGI

3.10 INTRODUKTION TIL AUTONOM FARMAKOLOGI

1. Beskrive de fysiologiske virkninger ved adrenerg og kolinerig stimulation af: øje, hjerte, kar bronkier, mave, tarm, blære, uterus, sved-, sput- og bronkialkirtler, reninsekretion, lipolyse og glycogenolyse

Øjet:

Adrenerg: Kontraherer den radiale muskulatur i iris og afslapper m. ciliaris

Kolinerig: Kontraherer den cirkulære muskulatur i iris og kontraherer m. ciliaris.

Hjertet:

Adrenerg: Accelererer sinusknuden og de ektopiske pacemakere, samt øgning af kontraktiliteten.

Kolinerig: Decelerer sinusknuden og nedsætter kontraktiliteten.

Kar:

Adrenerg: Kontraherer blodkarrene i huden og splanchnicus og afslapper karrene i skeletmuskulaturen.

Kolinerig: Afslapper karrene i skeletmuskulaturen og frigiver EDRF.

Bronkier:

Adrenerg: Afslapper den glatte muskulatur.

Kolinerig: Kontraherer den glatte muskulatur.

Mave-tarm:

Adrenerg: Afslapper den glatte muskulatur i væggen og kontraherer sphinctere.

Kolinerig: Kontraherer den glatte muskulatur i væggen og afslapper sphinctere. Øger sekretionen og aktiverer plexus myentericus.

Blæren:

Adrenerg: Afslapper væggen og kontraherer sphincteren.

Kolinerig: Kontraherer væggen og afslapper sphincteren.

Uterus:

Adrenerg: Ved graviditet afslappes den glatte muskulatur, hvis de er beta2-receptorer og kontraheres hvis det er alfa-receptorer.

Kolinerig: Kontraherer den glatte muskulatur ved graviditet.

Svedkirtler:

Adrenerg: Øger de termoregulatoriske og apokrine svedkirtlers sekretion.
 Kolinerg: Ingen effekt.

Reninsekretion:

Adrenerg: Øger reninfrigivelsen.
 Kolinerg: Ingen effekt.

Lipolyse:

Adrenerg: Øger lipolysen.
 Kolinerg: Ingen effekt.

Glykogenolyse:

Adrenerg: Øger glykogenolysen.
 Kolinerg: Ingen.

2. Beskrive biosyntese og nedbrydning af acetylcholin, adrenalin, noradrenalin og dopamin og angive de involverede enzymer

Acetylcholin syntetiseres i nerveterminalens cytosol ud fra acetyl-CoA og cholin v.h.a. enzymet cholin-acetyltransferase. Acetyl-CoA syntetiseres i mitochondrierne, som der er mange af i nerveender og cholin transporteres ind fra ekstracellulærvæsken v.h.a. en natrium-afhængig membrancarrier.

Acetylcholin nedbrydes af acetylcholinesterase til cholin og acetat. Der er meget acetylcholinesterase i cholinerge synapser.

Enzymet tyrosin hydroxylase omdanner tyrosin til dopa, som v.h.a. dopa carboxylase omdannes til dopamin. Dopamin omdannes til noradrenalin v.h.a. enzymet dopamin beta-hydroxylase. Noradrenalin omdannes til adrenalin v.h.a. enzymet phenylethanolamin-N-methyltransferase.

Adrenalin og noradrenalin omdannes enten af MAO til dihydroxymandelinsyre, som omdannes af COMT til VMA og udskilles, eller de omdannes af COMT til henholdsvis metanephrin og normetanephrin, som så af MAO omdannes til VMA og udskilles.

Dopamin omdannes af MAO til dihydroxyphenylacetat, som af COMT omdannes til homovalinsyre eller også omdannes dopamin af COMT til 3-methoxytyramin, som af MAO omdannes til homovalinsyre og udskilles.

3. Redegøre for lokalisation, oplagring, frigørelse, genoptagelse og inaktivering af acetylkolin, noradrenalin og dopamin

Acetylcholin:

Efter dannelsen oplagres acetylcholinmolekylerne i enderne af de cholinerge neuroner i små membranbundne vesiler og større vesikler, som er længere fra den synaptiske membran.

Acetylcholin transporteres fra cytoplasmaet ind i vesiklerne af en antiporter, som fjerner protoner (den kan blokeres af vesamicol). Frigørelsen af transmitter er afhængig af ekstracellulær calcium og sker når et aktionspotentiale når terminalen og udløser tilstrækkelig influx af calciumioner. Den øgede calciumkoncentration destabiliserer vesiklerne. Der er receptorer i den præsynaptiske nerveende, som regulerer transmitterfrigørelsen både en acetylcholinautoreceptor og en heteroreceptor.

Det vesikulære membranprotein synaptobrevin interagerer med proteiner i den terminale membran, hvilket resulterer i exocytotisk udstødelse af acetylcholin ud i den synaptiske kløft.

Med tiden vil al den frigivne acetylcholin komme i kontakt med et acetylcholinesterase molekyle, som spalter acetylcholin til cholin og acetat, hvorved transmitterens effekt ophører.

Noradrenalin:

Adrenerge neuroner transporterer også precursormolekyler ind i nerveenden, syntetiserer transmitteren og lagrer den i membranbundne vesikler. I dette tilfælde er det tyrosin, som v.h.a. en Na⁺-carrier transporteres ind i cellen, omdannes til DOPA, som omdannes til dopamin, der transporteres i vesikler, hvori dopamin-beta-hydroxylase omdanner det til noradrenalin.

Frigivelse af transmitter fra noradrenerge nerver svarer til den calciumafhængige proces, som er beskrevet under acetylcholin. Ligesådan findes auto- og heteroreceptorer.

Inaktivering af noradrenalins transmission sker enten ved simpel diffusion væk fra stedet, genoptagelse i nerveenden eller optagelse i perisynaptiske gliaceller eller glatte muskelceller.

4. Beskrive de kolinerge og adrenerge receptorer, herunder angive organmæssig lokalisation, agonister, antagonist samt virkningen af stimulation og blokade

Den transmittersubstans som frigives i de sympatiske nerveender er noradrenalin. Nogle præganglionære sympatiske fibre passerer direkte til binyremarven, som kan frigøre adrenalin til blodet. Adrenalin og noradrenalin producerer deres effekt på organerne ved at påvirke alfa, beta-1 og beta-2 adrenoceptorer.

Nerveenderne i de postganglionære parasympatiske fibre frigiver acetylcholin og producerer deres virkning på effektororganerne ved at aktivere muskarine receptorer.

Alle præganglionære nervefibre i både det parasympatiske og det sympatiske nervesystem, frigiver acetylcholin fra nerveenderne, som aktiverer nikotinreceptorer i de ganglionære neuroner.

Adrenoceptorer inddeles i to hovedtyper: alfa-receptorer, som medierer de exitatoriske effekter af nordrenalin og adrenalin, mens deres inhibitoriske effekter generelt medieres af beta-receptorerne – undtagelserne er den glatte muskulatur i tarmen, hvor alfa-stimulation er inhibitorisk og i hjertet, hvor beta-stimulation er exitatorisk. De responser som medieres af alfa- og beta-receptorer kan adskilles v.h.a. phentolamin og propranolol, som selektivt blokerer henholdsvis alfa- og beta-receptorerne.

Potensen af de forskellige stoffer har følgende rækkefølge: ved exitatoriske reponser (alfa): noradrenalin > adrenalin > isoprenalin og omvendt for de inhibitoriske responser (beta): isoprenalin >> adrenalin > noradrenalin.

Beta-1-receptorer: Hjertet og den glatte muskulatur i tarmen.

Beta-2-receptorer: Bronchial, vaskulær og uterin glat muskulatur.

Alfa-1-receptorer: Primært postsynaptisk.

Alfa-2-receptorer: Primært præsynaptisk. Stimulation af disse med noradrenalin reducerer

.. yderligere frigørelse af transmitter – negativ feedback.

Acetylcholin frigøres af:

1. Alle præganglionære autonome nerver.
2. Alle postganglionære parasympatiske nerver.
3. Nogle postganglionære sympatiske nerver (termoregulatoriske svedkirtler og vasodilatoriske fibre i skeletmuskulaturen).
4. Nerver til binyremarven.
5. Somatiske motoriske nerver til skeletmuskulaturens endeplader.
6. Nogle neuroner i CNS.

Acetylcholinreceptorer inddeles i nikotine og muskarine.

Acetylcholin frigivet i nerveenderne i de postganglionære parasympatiske fibre virker på de muskarine receptorer og kan blokeres af atropin. Der findes M1 (hjernen og ventriklens parietalceller), M2 (hjertet) og M3 (glat muskulatur og kirtler).

Nikotine receptorer findes i autonome ganglier og i binyremarven, hvor effekten af acetylcholin kan blokeres selektivt af hexamethonium. Nikotinreceptorerne i skeletmuskulaturens neuromuskulære junctions blokeres ikke hexamethonium, men af tubocurarin.

Muskarine agonister: methacholin, karbakolin, bethanechol og pilocarpin.

Anticholinesteraser: edrophonium, neostigmin, fysostigmin og pyridostigmin.

Muskarine antagonist: atropin, hyoscin, ipratropium, tropicamid, benzhexol m.m.

Nikotine agonister: nikotin, karbakolin og anticholinesteraser.

Ganglieblokkere: hexamethonium, trimetaphan og overskud af nikotin.

Alfa-agonister:

Alfa-1/alfa-2: Adrenalin og noradrenalin.

Alfa-2: Clonidin og alfa-methylnoradrenalin.

Alfa-1: Phenylephrin og methoxamin.

Alfa-blokkere:

Alfa-1/alfa-2: Phenoxybenzamin og phentolamin.

Alfa-1: Prazosin.

Beta-agonister:

Beta-1/beta-2: Adrenalin og isopranalin.

Beta-2: Salbutamol og terbutalin.

Beta-1: Noradrenalin og dubutamin.

Beta-blokkere:

Beta-1/beta-2: Propranolol, naddol, timolol, oxprenolol, pindolol og alprenolol.

Indirekte sympatomimetika:

Efedrin, amfetamin, (tyramin) og kokain.

Adrenerge neuronblokkere:

Reserpin, guanathidin og bethanidin.

5. Redegøre med eksempler for, hvorledes man ad farmakologisk vej kan modificere synaptisk transmission

a) Syntese af falsk transmitter.

Methyl dopa kan syntetiseres istedet. Se senere under methyl dopa.

b) Hæmning af transmitter-genoptagelse.

Transmittergenoptagelsen kan hæmmes af kokain og imipramin. Disse stoffer inhiberer den carrier, som transporterer noradrenalin ind i cytoplasmaet fra den synaptiske spalte. Det resulterer i en øget transmitteraktivitet i kløften.

c) Hæmning af deponering i granula.

Reserpin kan hæmme deponering i granula ved at inhibere en carrier, som sidder i væggen af granula. Denne carrier har specielt høj affinitet for katecholaminer. Dette resulterer i mangel på transmitter.

d) Hæmning af transmitterfrigørelse.

Botulinus toxin blokerer frigivelsen af acetylcholin fra vesiklerne ved at fjerne to aminosyrer fra synaptobrevin, som er et protein, der er involveret i fusionen mellem cellemembranen og vesiklerne.

e) Frigørelse af transmitter.

Tyramin og amfetaminer er i stand til at frigive oplagret transmitter fra noradrenerge nerveender. De optages v.h.a. aminpumpen (transmittergenoptagelse) og kan i nerveenden flytte noradrenalin fra lagringsvesiklerne, inhibere monoamin oxidase eller andet som resulterer i øget noradrenalinaktivitet i synapsen.

f) Hæmning af transmitternedbrydning.

Transmitternedbrydningen kan hæmmes af monooxidasehæmmere eller kolinesterasehæmmere. Kolinesterasehæmmere er f.ex. pyridostigmin og fysostigmin.

g) Post- og præsynaptisk receptoragonisme/antagonisme.

Det drejer sig måske om autoreceptorer eller negativ feedback ?

h) Opnå forskellig virkning ved konstant stimulation af ionkanal og G-protein-koblede receptorer. Nikotin sammenlignet med muskarin ?

6. Redegøre for adaptiv receptorregulation

En antagonist kan f.ex. øge antallet af receptorer i et kritisk væv eller i en celle ved at forhindre nedregulering forårsaget af en endogen agonist. Når antagonisten seponeres kan det øgede antal receptorer give et overdrevent respons på fysiologiske koncentrationer af agonist. Dette er bl.a. årsagen til udvikling af tolerance.

3.20 KOLINGERGE STOFFER

STOFFER MED DIREKTE VIRKNING

Acetylcholin, karbakolin (carbachol), betanekol, pilokarpin, nikotin

1. Redegøre for virkningsmekanismer og farmakologiske virkninger

Stofferne bindes til de perifære cholinerge receptorer og udløser en virkning svarende til acetylcholins. De virker hovedsagelig på muskarinreceptorerne. Alle muskarine receptorer synes at være af den G-protein koblede type og binding af en muskarin agonist aktiverer en IP₃ DAG-

kaskade. Muskarine agonister øger også de intracellulære koncentrationer af cGMP og øger kaliumfluxen over cellemembranen.

Farmakologisk virkning på organerne:

Øjet:

Muskarine agonister i den konjunktivale sæk fører til kontraktion af sphincteren (miose) og af m. ciliaris (akkommodation), hvilket faciliterer afløb af aqueous humor til Schlemm's kanal, hvilket dræner det forreste øjekammer.

Det kardiovaskulære system:

De primære effekter af de muskarine agonister er reduktion af perifær modstand i karrene og ændringer i hjerterefrekvensen.

Små doser af acetylcholin giver vasodilatation, hvilket giver blodtryksfald ofte fulgt af refeleksmæssig øgning af hjerterefrekvensen. Større doser acetylcholin giver bradykardi og nedsætter konduktionshastigheden i AV-knuden oven i den hypotensive effekt.

Sinusknudens hastighed falder, atriernes kontraktionskraft falder, AV-knudens konduktionshastighed falder og ventriklernes kontraktionskraft falder en smule.

Det respiratoriske system:

Der sker en kontraktion af den glatte muskulatur i bronkierne og en stimulation af kirtlerne, som giver øget sekretion.

Mave-tarmkanalen:

Stigning i motorisk og sekretorisk aktivitet. Spyt- og ventrikelkirtler stimuleres særlig kraftigt. Peristaltikken øges og de fleste sphinctere slappes.

Urinblæren:

Kontraktion af m. detrusor og relaksation af trigonum og sphincteren.

Andre kirtler:

Muskarine agonister stimulerer sekretionen fra sved-, tåre- og nasopharygeale kirtler.

CNS:

Indeholder både muskarine og nikotine receptorer. Hjernen indeholder flest muskarine og rygmargen indeholder flest nikotine. Alligevel har nikotin en vis effekt, som ved større koncentrationer viser sig ved induktion af tremor, emesis og stimulation af det respiratoriske center.

Det perifære nervesystem:

De autonome ganglier er sæde for nikotinerig synaptisk virkning, hvilket betyder at man ved indgift af nikotinerge stoffer, vil få en øgning i aktionspotentialerne i de postganglionære neuroner i både det parasymatiske og det sympatiske nervesystem.

2. Redegøre for absorption, virkningsvarighed og følsomhed overfor kolinesterase nedbrydning

Acetylcholin, betanekol og karbakolin absorberes dårligt og fordeles dårligt til CNS, fordi de er hydrofile. Acetylcholin er meget følsom overfor nedbrydning af kolinesterase, mens de andre to stoffer ikke nedbrydes af enzymet i nævneværdig grad.

Pilokarpin og nikotin absorberes fint fra de fleste administrationssteder.

Acetylcholin virker selv efter stor bolusinjektion typisk kun 5-20 sek., mens de andre stoffer har en meget længere virkningstid (min. 2 timer).

3. Redegøre for anvendelse, bivirkninger og kontraindikationer

Pilokarpin og karbakolin:

Anvendelse: Pilokarpin og karbakolin er miotika (pupilkontraherende stoffer) som anvendes til behandling af akut glaukom og glaukoma simplex (her sammen med en beta-blokker).

Physostigmin kan også anvendes.

Kontraindikationer: Ved aktiv iritis, hvor faren for sekundært glaukom øges.

Bivirkninger: Bivirkningerne svarer til øget parasymphaticusfunktion, hvortil ses hovedpine og akkomodationsspasme. Den lokale påvirkning af m. ciliaris, giver akkomodationsstimulation og briller kan blive nødvendigt. Pupilkontraktionen giver orienteringsbesvær i dæmpet belysning.

Nikotin:

Indikation: Anvendes bl.a. ved rygeophør. Undersøgelser viser at nikotinsubstitutionsbehandling ved rygeophør fordobler både korttids- og langtidsophørsraten.

Forsigtighedsregler: Ingen egentlige forsigtighedsregler hos rygere med et større forbrug end 10 cigaretter dagligt. Ved anvendelse af plaster dog hos folk med plasterallergi og svære akutte og kroniske hudlidelser. Anvendelse af inhalator bør være med forsigtighed hos folk med akut astma bronkiale og KOL.

Bivirkninger: Nikotin virker lokalirriterende og udløser oftest mild og forbigående lokalirritation i mund, svælg, hud og nasalmucosa.

Generel anvendelse af cholinmimetika:

Mavetarmkanalen og urinvejene: Kan anvendes til sygdomme med depression af den glatte muskulatur uden obstruktion. F.ex. postoperativ ileus, medfødt megacolon, urinretention og reflux esophagitis. Mest brugt er betanekol og neostigmin.

Neuromuskulære junctions: Myastenia gravis er en autoimmun sygdom, som nedsætter antallet af funktionelle receptorer på de postjunctionale endeplader.

Cholinesterasehæmmere er specielt anvendelige – men det er direkte virkende cholinerge stoffer ikke. Langtidsterapi af myastenia gravis kan udføres med neostigmin og pyridostigmin.

Antimuskarin forgiftning: Kan f.ex. ses ved overdosis af tricykliske antidepressiva. Physostigmin anvendes her, fordi den både går ind i CNS og vender symptomerne her såvel som i det perifære nervesystem.

Generelle kontraindikationer for parasymphatomimetika:

Astma bronkiale, tyreotoksikose, mekanisk tarmpassagehindring eller ureterpassagehindring, akut hjertesvigt og ulcus pepticum.

Generelle bivirkninger for parasymptomimetika:

Kommer som regel p.g.a. overdosering eller øget følsomhed. Symptomerne er ildebefindende, kvalme, opkastninger, abdominalsmerter, svedudbrud, bradykardi og hypotension. Det anbefales at administrationen kun er subcutan og ikke intramuskulær eller intravenøs.

ACETYLKOLINESTERASEHÆMMERE

Fysostigmin, neostigmin, organophosphater

4. Redegøre for virkningsmekanismer og farmakologiske virkninger

Acetylkolin binder til acetylcholinesterases aktive site og hydrolyseres, hvilket giver frit cholin og acetyleret enzym. I andet trin splittes den kovalente acetylenzymbinding ved addition af vand.

Neostigmin og fysostigmin gennemgår en to-trins hydrolyse analog til acetylcholins, men forskellen er at det carbamoylerede enzym er meget mere resistent overfor hydration (addition af vand) og dette trin forlænges (30 min. – 6 timer). Organofosfaterne gennemgår også en binding, hvilket giver et phosphoryleret aktivt site, hvilket er ekstremt resistent overfor hydration (tusindvis af timer). Neostigmin og fysostigmin anses derfor for reversible inhibitorer, mens organofosfaterne anses for irreversible inhibitorer.

Farmakologisk virkning på organerne:

CNS: Ved små koncentrationer sker der en aktivering af EEG og et subjektivt alert-respons. I højere koncentrationer kan det give kramper, koma og respirationsstop.

Effekterne på øjet, det respiratoriske system, mavetarmkanalen og blæren er de samme som for de direkte virkende cholinerge stoffer.

Det kardiovaskulære system: På selve hjertet dominerer den parasymptatiske påvirkning med negativ kronotropisk, dromotropisk og inotropisk effekt samt et fald i cardiac output. Effekten på karrene og den glatte muskulatur er mindre udtalt end for de direkte virkende cholinerge stoffer, fordi kun de cholinerge nerver påvirkes og de dominerer ikke i karrene.

Neuromuskulære junctions: Lave koncentrationer giver øget kontraktionsstyrke. Men højere koncentrationer resulterer i fibrillering af muskelfibrene. Neostigmin har yderligere en direkte nikotinerge agonist-effekt i den neuromuskulære junction, hvilket bidrager til dens effekt i behandling af myastenia gravis.

5. Redegøre for passage af biologiske membraner, herunder optagelsesveje

Fysostigmin absorberes fint fra alle steder.

Neostigmin absorberes dårligt fra conjunctiva, huden og lunger p.g.a. dens permanente ladning, som gør den uopløselig i lipider, hvorfor meget større doser kræves ved oral end ved parenteral administration, mens fysostigmin fordeles til CNS og er mere toksisk.

Organofosfaterne absorberes fint gennem huden, lungerne, tarmsystemet og conjunctiva – hvorfor de er farlige for mennesker. Echothiophat er meget polær og mere stabil end de andre organofosfater. Den kan laves til vandig opløsning og bruges til øjnene, hvor den beholder sin aktivitet i ugevis. Malation absorberes fint p.g.a. lipidsolubilitet. Den metaboliseres hurtigt til inaktivt produkt og kan bruges.

6. Redegøre for anvendelse (ofthalmologisk, myastenia gravis), bivirkninger og kontraindikationer

Se spørgsmål 3 – de er lagt sammen.

7. Beskrive symptomerne ved forgiftning, samt redegøre for forgiftningsbehandling med atropin og oximer (obidoxin)

Direkte virkende muskarine stimulanter giver følgende symptomer ved forgiftning: kvalme, opkastninger, diarre, sputsekretion, kutan vasodilatation og bronchial konstriktion. Behandlingen er med atropin 1-2 mg paraenteralt.

Direkte virkende nikotine stimulanter (nikotin selv) giver følgende symptomer ved akut forgiftning: kramper som kan udvikles til koma og respirationsstop, depolarisering af muskelendepalader, som kan føre til depolariseringsblokade og respirationsparalyse, hypertension og hjertearytmi.

Behandlingen er følgende: det muskarine overskud p.g.a. parasymptatisk gangliestimulation kan kontrolleres med atropin. Central stimulation kan behandles med antikonvulsiva som diazepam.

Forgiftning med cholinesterase inhibitorer giver følgende symptomer: miose, sputsekretion, svedsekretion, bronchial konstriktion, opkast og diarre, depolariseringsblokade af de neuromuskulære junctions. Behandlingen er med atropin i store paraenterale doser samt med pralidoxin.

Ses oftest p.g.a. brugen af pesticider i landbruget eller i hjemmet.

3.30 ANTICHOLINERGE STOFFER

Atropin, skopolamin, propantelin, pirenzepin, biperiden, orfenadrin, ipratropium, cyklopentolat

Der henvises i øvrigt til den antikolinerge virkning af visse antihistaminer, fentiaziner og cykliske antidepressiva.

1. Redegøre for virkningsmekanisme og farmakologiske virkninger

Atropin bevirker en reversibel blokade af virkningen af cholinomimetika ved muskarine receptorer, d.v.s. at blokade med en lav dosis atropin kan brydes af en større dosis acetylkolin eller en anden muskarin agonist, hvilket tyder på at der er konkurrence om et fælles bindingssted på receptorproteinet.

De væv som er mest sensitive overfor atropin er spytkirtler, bronchiekirtler og svedkirtler.

Ventriklen parietalceller er de mindst sensitive. I de fleste væv blokerer de antimuskarine agenter de exogent administrerede cholinocceptor agonister end endogent frigivet acetylcholin.

Atropin virker specifikt på muskarin receptorer og skelner ikke imellem M₁, M₂ og M₃. De fleste syntetiske antimuskarine stoffer er mindre specifikke en atropin, når det drejer sig om interaktion med nonmuskarine receptorer.

Farmakologiske virkninger:

CNS: Atropin har en minimal stimulerende effekt på CNS. Skopolamin har mere udtalt effekt på CNS, som ses ved sløvhed og evt. amnesi ved normaldosering.

Tremoren ved Parkinsons syge reduceres ved centraltvirkende antimuskarine stoffer.

Skopolamin kan modvirke vestibulære forstyrrelser.

Øjet: Anticholinerge stoffer giver mydriasis (dilateret pupil), cycloplegi (svagere kontraktion af m. ciliaris – dårlig akkomodation) og nedsat lakrimal sekretion.

Kardiovaskulært: Lave doser atropin giver initialt bradykardi, som følges af takykardi, når vagusblokaden trænger igennem. Højere doser giver takykardi. Ligesom sinusknuden påvirkes også AV-knuden, så PR-intervallet på EKG'et forkortes.

Det respiratoriske system: Ved administration af atropin sker der en vis bronkiedilatation og et fald i sekretionen. Kan være gavnligt for astmapatienter og patienter med KOL.

Det gastrointestinale system: Der sker et fald i motilitet og sekretion, som forlænger ventriklens tømningshastighed og transittiden i tarmene. De antimuskarine stoffer har en kraftig effekt på spytkirtlerne og det giver patienterne tør mund.

Urinveje: Den glatte muskulatur i ureter og blæren afslappes.

Svedkirtler: Atropin undertrykker den termoregulatoriske svedsekretion.

2. Beskrive absorption og passage af blod-hjerne barrieren

De naturligt forekommende alkaloider og de fleste tertiære antimuskarine stoffer absorberes fint fra mavetarmkanalen og gennem conjunctiva. Af de kvarternære stoffer absorberes kun 10-30% (f.ex. ipratropium) fra mavetarmkanalen. De kvarternære derivater optages dårligt i hjernen, mens de andre stoffer kan opnå temmelig høje koncentrationer på 30 min. til 1 time.

3. Angive atropins virkningsvarighed i øjet

Atropin virker på iris og m. ciliaris i mindst 72 timer.

4. Redegøre for antikolinerge stoffers anvendelse, bivirkninger og kontraindikationer

De antikolinerge stoffers anvendelse:

CNS: Kan i samspil med levodopa være effektivt i behandlingen af Parkinsons syge.

Skopolamin anvendes til at modvirke søsyge.

Undersøgelse med ophtalmoskop faciliteres ved brug af antimuskarine agenter administreret som øjendråber. Desuden kan de anvendes til at forhindre synechia (adhæsion) ved uveitis og iritis.

Det respiratoriske system: Ipratropium bruges til astma, som inhalatorisk stof. Ligeledes kan KOL-patienter have glæde af stoffet.

Det kardiovaskulære system: Øget vagusaktivitet ledsager til tider smerterne ved myokardieinfarkt med depression af sinusknudens og AV-knudens funktion til følge – her kan paraenteral atropin bruges til at forhindre nedsættelsen af cardiac output. Desuden kan det anvendes til folk med hyperaktive sinus caroticus reflekser, som får dem til at få synkoper.

Gastrointestinalt: Kan anvendes til at behandle ulcus udenfor ventriklen, men det bruges ikke meget længere. Kan også anvendes i samspil med et opioidt antidiarretisk stof til behandling af rejsediarre.

Urinvejene: Imipramin er et tricyklisk antidepressiva med stærke antimuskarine effekter, som kan anvendes til at reducere inkontinens.

Kolinerg forgiftning: Kan ses ved indtagelse af vilde svampe og ved brug af cholinesterasehæmmer insecticider samt ved kemisk krigsførelse (nervegas). For at modvirke de muskarine effekter skal man anvende en tertiær amin (f.ex. atropin) - fordi en kvaternær ikke modvirker effekten i CNS. Se desuden spm. 7 under cholinesterasehæmmere.

Bivirkninger:

P.g.a. den brede effekt af antimuskarine stoffer, vil behandling med atropin eller lign. rettet mod et organsystem, have bivirkninger på andre organsystemer.

I meget høje koncentrationer blokerer atropin alle parasymatiske funktioner, men i de normale doser er det ganske ufarligt.

Kontraindikationer:

Antimuskarine stoffer er kontraindikeret hos patienter med glaukom. Man skal være forsigtig med anvendelse hos ældre mænd – specielt dem med prostatisk hyperplasi.

Antimuskarine stoffer kan øge symptomerne hos patienter med ventrikel ulcus, hvorfor H₂-histamin antagonist foretrækkes.

5. Beskrive atropinforgiftningens symptomatologi og redegøre for behandlingen

Forgiftede personer viser følgende symptomer: tør mund, mydriasis, takykardi, varm og rød hud, agitation og delirium, som kan vare uger. Desuden oftest feber. Overdosis af atropin og relaterede stoffer behandles symptomatisk (se under forgiftning).

3.40 GANGLIEBLOKKERENDE STOFFER

Hexametonium, nikotin, tetraætylammonium

1. Beskrive virkningsmekanismer (depolariserende/ikke-depolariserende)

De ganglieblokkerende stoffer blokerer virkningen af acetylcholin og lignende agonister ved de nikotine receptorer i de parasymatiske og sympatiske ganglier.

De ganglieblokkerende stoffer er syntetiske aminer (hexametonium og tetraætylammonium).

De nikotine receptorer i ganglierne kan ligesom dem i de neuromuskulære junctions, udsættes for depolariserende og nondepolariserende blokade. Nikotin producerer et depolariserende ganglieblok.

De andre er nondepolariserende kompetitive antagonist. Hexametonium blokerer dog ionkanalen, som er styret af acetylcholin receptoren og ikke receptoren selv.

3.50 ADRENERGE STOFFER

DIREKTE RECEPTORSTIMULERENDE:

Noradrenalin, adrenalin, isoprenalin, xylometazol, clonidin, salbutamol (albuterol), terbutalin, salmeterol, fenylefrin, dopamin

INDIREKTE VIRKENDE:

Amfetamin, tyramin, kokain

”BLANDEDE”

Efedrin

1. Redegøre for inddelingen af perifære adrenerge receptorer i alfa-1, alfa-2 og beta-1 (kardiale), beta-2 (bronchiale og vaskulære) og beta-3 (lipocytære) receptorer, herunder beskrive organmæssig lokalisation samt virkningerne af stimulation og blokade

De adrenerge receptorer inddeles i alfa- og beta-receptorer.

Alfa-receptorer: adrenalin > noradrenalin >> isoprenalin

Beta-receptorer: isoprenalin > adrenalin > noradrenalin

Beta-receptorerne inddeles i beta-1 (kardiale), beta-2 (bronchiale og vaskulære) samt beta-3 (lipocytære), hvor beta-1 har lige stor affinitet for noradrenalin og adrenalin, mens beta-2 har højere affinitet for adrenalin end for noradrenalin. Alle beta-receptorerne virker ved at øge intracellulær cAMP.

Alfareceptorerne inddeles i alfa-1 og alfa-2, hvor alfa-1 receptorerne virker ved at øge intracellulær IP₃, DAG og alfa-2 receptorerne virker ved at nedsætte koncentrationen af intracellulær cAMP.

2. Beskrive basisstrukturen for adrenerge stoffer og angive substitutioner med indflydelse på passage af biologiske membraner, receptorspecificitet og virkningsvarighed

Phenylethylamin er basisstrukturen i sympatomimetika. Dette stof består af en benzenring med en ethylamin sidekæde. Substitutionerne kan laves på den terminale aminogruppe, på benzenringen og på alfa- eller beta-carbon.

Substitutioner med OH-grupper i 3. eller 4. position giver katecholaminer.

Substitution af aminogruppen øger beta-receptoraktiviteten – jo større substituenten er jo lavere affinitet for alfa-receptoren.

Substitution på benzenringen (OH-grupper) giver altså katecholaminer, som er meget mere potente end f.ex. phenylephrin, som kun har en OH-gruppe i position 3. Dette stof har dog en længere virkningstid, fordi det ikke inaktiveres af COMT i tarmen og leveren, som katecholaminerne gør. Amfetamin og efedrin, som ingen OH-grupper har, har en endnu længere virkningstid og deres fordeling til CNS er øget.

Substitution ved alfa-carbonet, gør molekylet resistent overfor oxidation af MAO og det forlænger altså stoffets virkning – særlig efedrin og amfetamin.

Direkte virkende agonister har generelt en substitution i beta-carbonet – dopamin har dog ikke.

3. Redegøre for virkningsmekanismer (direkte/indirekte receptorstimulation) og farmakologiske virkninger, herunder især omfanget af pressor, hjertestimulerende, bronkodilaterende og CNS-stimulerende virkning. Herudover beskrive de farmakologiske virkninger på øje, mave-tarm o.s.v.

Farmakologiske virkninger:

Blodkarrene: Alfa-receptorer øger arteriel modstand og dominerer i huden og splanchnicus. Beta-receptorer øger relaksationen af den glatte muskulatur.

Hjertet: Den direkte effekt på hjertet bestemmes hovedsagelig af beta-1 receptorer, som ved stimulation øger både normal og unormal pacemakeraktivitet, overledningshastigheden i AV-knuden og den intrinsiske kontraktilitet.

Blodtrykket: En alfa-agonist øger den perifære modstand og nedsætter den venøse kapacitans, hvilket giver højere blodtryk, som ved tilstedeværelsen af normale barorefleksers nedsætter hjertefrekvensen drastisk, mens det øgede venøse tilbageløb øger slagvoluminet, så den samlede effekt faktisk er svagt positiv inotropisk.

En beta-agonist nedsætter den perifære modstand og øger hjertets output, så nettoeffekten er vedligeholdelse eller svag stigning i systolisk tryk, mens det diastoliske falder.

Øjet: Den radiale del af m. dilator pupillae indeholder alfa-receptorer og aktivering af disse giver mydriasis. Alfa-agonister øger outflowet af aqueous humor fra øjet og beta-antagonister nedsætter produktionen af dette, hvilket kan udnyttes i behandlingen af glaukom.

Respirationssystemet: Aktivering af beta-2 receptorer i den glatte muskulatur i bronkierne giver bronchodilatation.

Gastrointestinalt: Både alfa- og beta-stimulerende stoffer går den glatte muskulatur i mavetarmkanalen til at afslappes.

Køns- og urinveje: Alfa-receptorer i blæren er involveret i konstriktion mens beta-2-receptorer er involveret i relaksation.

Exokrine kirtler: Apokrine svedkirtler på hænderne reagerer med øget svedsekretion ved stimulation med adrenoceptorstimulanter – det er dem, som ellers reagerer på psykologisk stress.

Metaboliske effekter: Aktivering af beta-3-receptorer på fedtcellerne øger lipolysen. Sympatomimetiske stoffer øger leverens glycogenolyse, denne effekt medieres hovedsagelig af beta-receptorer.

Effekt på endokrine funktioner m.m.: Insulinsekretionen stimuleres af beta-receptorer og inhiberes af alfa-2-receptorer. Reninsekretionen stimuleres af beta-1-receptorer og inhiberes af alfa-2-receptorer.

CNS: Katecholaminer har meget svært ved at komme igennem blod-hjerne barrieren og deres effekt på CNS ses kun ved meget høje koncentrationer, hvor en følelse af nervøsitet og ubehag opstår. Amfetamin som nemt trænger igennem barrieren, giver en følelse af øget opmærksomhed, eleveret humør, insomnia, eufori og anorexi. Ved meget høje koncentrationer ses psykotisk adfærd. Disse effekter skyldes fremning af dopamin medierede processer.

Virkningsmekanismer:

Adrenalin: Adrenalin er en meget potent vasokonstriktor og hjertestimulant. Den udøver sin effekt på hjertet primært gennem beta-1-receptorer og på karrene primært gennem alfa-receptorer. Adrenalin aktiverer også beta-2-receptorer i karrene, hvilket fører til dilatation – dette kan forklare det fald i diastolisk tryk, som nogle gange iagttages ved epinephrin indspøjtning.

Noradrenalin: Noradrenalin har lignende effekt på beta-1-receptorer i hjertet og på alfa-receptorer, men en meget lille effekt på beta-2-receptorer, hvorfor den øger perifer modstand og både diastolisk og systolisk tryk.

Isoprenaline: Isoprenaline er en meget potent beta-receptor agonist, men har praktisk talt ingen effekt på alfa-receptorer. Det har en positiv chronotropisk og inotropisk effekt på hjertet og er en potent vasodilator. Dette fører til øget cardiac output samt et fald i diastolisk tryk og gennemsnitligt arterielt tryk.

Dopamin: Aktiverer D₁-receptorer i nogle kar, som fører til vasodilatation, hvilket klinisk har betydning for det renale blodflow i kombination med en aktivering af D₂-receptorer, som er præsynaptiske og nedsætter frigørelsen af noradrenalin.

Fenylefrin: Er en ren alfa agonist, som ikke inaktiveres af COMT og har en meget længere virkningstid end katecholaminerne.

Efedrin: Efedrin findes i nogle planter. Den har en høj bioavailability og lang virkningstid. Virker primært ved frigivelse af oplagrede katecholaminer og har nogen direkte effekt på adrenoceptorer. Den er nonselektivt og effekterne af den ligner adrenalins. Den har ligesom adrenalin en vis pressoeffekt. Desuden er den appetitdæmpende.

Xylometazolin: Er en direkte virkende alfa agonist. Den virker vasokonstriktorisk (lokalt), hvilket bl.a. vil sige i nasalmucosa.

Clonidin: Virker både stimulerende og hæmmende på perifære og centrale alfa-receptorer. Den mest fremtrædende effekt er en central alfa agonistisk virkning, som fører til hæmning af de spinale centre, hvilket resulterer i en nedsat kardonus og nedsat blodtryk.

Terbutalin: Sympatomimetikum med stimulerende virkning overvejende på beta-2-receptorer. Anvendes som bronchodilaterende og vejhæmmende middel.

Salmeterol: Langtidsvirkende sympatomimetikum med stimulerende virkning overvejende på beta-2-receptorer. Anvendes som bronchodilaterende middel.

Alle de ovenstående stoffer er direkte virkende receptorstimulerende undtagen efedrin, som virker både direkte og indirekte. De nedenstående stoffer er alle indirekte virkende.

Amfetamin: Trænger meget nemt igennem blod-hjerne barrieren. Dens farmakokinetik ligner efedrins, men den trænger lettere igennem til CNS og har en meget mere udtalt effekt på humør og årvågenhed samt en dæmpende effekt på appetiten. Dens perifære virkninger medieres primært gennem frigivelse af oplagrede katecholaminer.

Kokain: Kokain er et lokalt anestetikum med en perifær sympatomimetisk effekt, som skyldes inhibering af transmitter genoptagelsen i noradrenerge synapser. Den kommer let ind i CNS og producerer her en amfetamin-lignende effekt, som er kortere virkende og mere intens. Hovedeffekten af kokain i CNS er at inhibere dopamin- genoptagelse i neuroner i "pleasure-centeret" i hjernen.

3. Redegøre for absorption, passage af blod-hjerne barrieren, omtrentlig virkningsvarighed og elimination

Adrenalin: Ingen virkning ved peroral indgift p.g.a. fuldstændig første passage metabolisme. Ved subcutan injektion indtræder virkningen først efter 3-5 min. Intramuskulær injektion kan bruges akut, da virkningen her indtræder hurtigere. Øjeblikkelig virkning ved intravenøs indgift. Plasmahalveringstiden er 2-3 min. Træder ikke nemt gennem blod-hjerne barrieren. Nedbrydes af MAO.

Noradrenalin og dopamin: Gennemtrænger ligesom adrenalin kun blod-hjerne barrieren med besvær. Indgives som dopamin, der så omdannes til noradrenalin. Indgives intravenøst, da det ligesom adrenalin metaboliseres i mave-tarm kanalen og leveren næsten 100 % i first pass.

Både for adrenalin og dopamin gælder, at virkningen hurtigt ophører p.g.a. hurtig metabolisme.

Efedrin: Absorberes fuldstændig fra mave-tarm kanalen. Plasmahalveringstiden er 3-6 timer. 70 % af dosis udskilles uomdannet gennem nyrerne. Passerer blod-hjerne barrieren og placenta.

Clonidin: Absorberes fra mave-tarm kanalen. Max. plasmakoncentration opnåes efter 3 timer. Plasmahalveringstid ca. 20 timer. 65 % udskilles uændret, 1/3 gennem fæces og 2/3 gennem nyrerne.

Xylometazolin: Absorberes i ringe grad. Efter lokal applikation indtræder virkningen i løbet af et par minutter og varer 10-12 timer.

Terbutalin: Biotilgængeligheden efter peroral indgift er 10-20 % p.g.a. betydelig first pass effekt. Varer 8-12 timer. Det meste udskilles som metabolitter gennem nyrerne i løbet af 24 timer.

Salmeterol: Inhaleret salmeterol virker lokalt i lunger og plasmakoncentrationen er minimal. Virkningen indtræder efter 10 min. og varer 12 timer.

Amfetamin og kokain: Amfetamin og kokain har en udtalt effekt på CNS, til hvilken de nemt trænger igennem. Amfetamins virkningstid er lidt længere end kokains.

4. Redegøre for anvendelse, bivirkninger og kontraindikationer

Anvendelse:Tilstande hvor blodtryk eller blodflow skal øges:

Sympatomimetiske stoffer kan bruges til akut hypotension for at vedligeholde cerebral og coronar blodflow. Sådanne situationer kan opstå ved alvorlig blødning, rygmarsvskader, overdosis af antihypertensiva eller CNS-depressanter. Behandlingen er sædvanligvis kort mens det påkrævede intravenøse væske eller blod administreres. Direkte virkende alfa-agonister som noradrenalin og fenylefrin kan anvendes, hvis man ønsker vasodilatation som her.

Ved kronisk ortostatisk hypertension anvendes oral efedrin.

Shock er normalt associeret med hypotension, ændret mentaltilstand, oliguri og metabolisk acidose. De tre hovedmekanismer, som er ansvarlige for shock er hypovolemi, hjerteinsufficiens og ændret vaskulær modstand. Afhængig af den underliggende sygdom, vælges vasokonstriktor eller vasodilator.

Kardiogent shock:

Skyldes som regel massive myokardie infarkter. Positive inotrope agenter som dopamin og dobutamin kan i moderate doser øge cardiac output uden (som noradrenalin) at lave nogen væsentlig vasokonstriktion.

Tilstande hvor blodflowet skal reduceres:

En reduktion i regionalt blodflow kan være ønskeligt for at opnå hæmostase ved kirurgi, til reduktion af diffusionen af lokale anæstetika og til reduktion af blodtilstrømning til mukøse slimhinder. Alfa-agonister er valget her – hvilken slags afhænger af den maksimale nødvendige efficacy, ønsket virkningstid og administrationsform.

Adrenalin kan anvendes til lokal applikation til facial, oral og nasopharyngeal kirurgi. Det er smart at kombinere alfa-agonister med lokale anæstetika, hvilket adrenalin ofte bruges til.

Alfa-agonister foretrækkes til at reducere generne ved hø-feber, fordi de er slimhinde "blodstoppende". Fenylefrin og fenylpropandamin anvendes her i næsespray og øjendråber. Længere virkningstid opnåes med efedrin og de lokalt virkende stoffer xylometazolin og oxymetazolin.

Respirationssystemet:

Non-selektive stoffer eller beta-selektive stoffer anvendes til behandling af astma. F.ex. terbutalin under navnet bricanyl.

Anafylaktisk:

Adrenalin administreres subcutant.

Øjet:

Fenylefrin er en effektiv mydrisk agent, som kan bruges til at gøre retinaundersøgelse lettere. Kan også bruges som "blodstopper" ved mindre allergiske reaktioner. Adrenalin kan ved kronisk brug reducere det intraoculære tryk, hvilket kan udnyttes til behandling af glaukom.

Køns- og urinveje:

Beta-2-agonister afslapper en gravid uterus. F.ex. terbutalin anvendes til at undertrykke for tidlig fødsel. Efedrin gives oralt mod stress inkontinens.

Kontraindikationer og bivirkninger:Adrenalin:

Bivirkninger: Blodtryksstigning, takykardi, risiko for takyarytmier inkl. ventrikelflimmer, svimmelhed og tremor.

Kontraindikationer: Degeneratio myocardii, tyreotoksikose, hypertension, svær arteriosclerose, fæokromocytom og mb. Raynaud. Må ikke gives til patienter i behandling med tricykliske antidepressiva eller under anæstesi med halogenerende anæstetika. Karkontraherende sympatomimetika er kontraindicerede og kan virke lethalt i behandlingen af shock med nedsat blodvolumen, hvor den sympatiske tonus reflektorisk er maksimal.

Dopamin:

Bivirkninger: Kvalme, opkastninger, tremor. U hensigtsmæssig blodtryksstigning. Risiko for takykardi og angina pectoris hos patienter med coronarsclerose. Lungeødem kan udvikles hos patienter med svær hjerteinsufficiens.

Kontraindikationer: Hypovolemi, ubehandlede takyarytmier og ventrikelflimren. Fæokromocytom.

Clonidin:

Bivirkninger: Ved hypertensionsbehandling skal evt. seponering ske gradvis for at forhindre hypertensiv krise. Ved små doser, som anvendes til behandling af migræne og menopausale hovedpine ses næppe nogle bivirkninger.

Der ses ofte muntørhed. Clonidins centrale virkninger kan resultere i sedation, sjældnere svimmelhed, søvnforstyrrelser, impotens, depression og halucinationer. Appetitløshed og obstipation. Kutane vasokonstriktorerisk bleghed af fingre eller ansigt kan forekomme. Den renale virkning kan føre til natriumretention, som kan ophæve den antihypertensive effekt, som dog kan genoprettes ved samtidig behandling med diuretika.

Efedrin:

Bivirkninger: Svimmelhed, hovedpine, kvalme, opkastninger, dyspepsi, svedudbrud, tremor, palpitation, ekstrasystoler, rastløshed, søvnforstyrrelser, vandledningsbesvær p.g.a. blæreparalyse. Bivirkningerne forsvinder i reglen i løbet af et par uger, hvor der udvikles tolerance.

Kontraindikationer: Hjerteinsufficiens og tyreotoksikose.

Fenylefrin:

Bivirkninger: Hypertension. Der er risiko for systemiske bivirkninger. Se i øvrigt de andre adrenergika.

Kontraindikationer: Glaukom med snæver kammervinkel.

Salmeterol:

Bivirkninger: Dosisafhængig tremor i ekstremiteterne og let takykardi kan forekomme som kompensation for perifer kardilatation.

Terbutalin:

Bivirkninger: Tremor, blodsukkerkoncentrationen kan øges hos diabetikere. Risiko for hypokaliæmi. Forekomsten af muskeltremor er hyppigere ved infusion end ved inhalation.

Kontraindikationer: Takyarytmi. Hjertesvigt p.g.a. takykardi.

Xylometazolin:

Bivirkninger: Kan give anledning til medikamentel rhinitis.

Kontraindikationer: Glaukom med snæver kammervinkel. Må p.g.a. absorptive bivirkninger ikke anvendes umiddelbart efter transspenoidal hypofysektomi eller kirurgiske indgreb, hvor dura mater har været berørt.

5. Beskrive symptomer ved forgiftning og redegøre for behandling

Pressoragenterne kan føre til meget store stigninger i blodtrykket, hvilket kan give cerebral blødning eller lungeødem. Det øgede hjertearbejde kan være forgænger for angina pectoris eller myocardi infarkt. Beta-stimulerende stoffer giver ofte sinus takykardi og kan provokere til ventrikulære arytmier. Hvis disse uønskede virkninger af sympatomimetika opstår, kræves der behandling med en specifik adrenerceptor antagonist. For yderligere angående behandlingen se under forgiftninger kap. 59.

3.60 ADRENERGT BLOKERENDE STOFFER OG STOFFER DER INTERFERER MED NORADRENALIN SYNTESE, BINDING OG FRIGØRELSE

ALFA-RECEPTOR BLOKERENDE:

Fentolamin (alfa-1 og alfa-2)

Prazoxin (alfa-1)

BETA-RECEPTOR BLOKERENDE:

Beta-1: Metoprolol

Beta-1 + beta-2: Propranolol, pindolol, timolol

STOFFER, DER INTERFERER MED NORADRENALIN SYNTESE, BINDING OG FRIGØRELSE

Metyldopa, reserpin, guanetidin

1. Redegøre for angrebepunkter og virkningsmekanismer

Alfa-receptor antagonist er enten reversible eller irreversible i deres interaktion – reversible antagonist dissocierer fra receptorerne – det gør de irreversible ikke. Både fentolamin og prazosin er reversible antagonist.

Beta-blokerende stoffer optager beta-receptorer og reducerer kompetitivt receptorbindingen af katecholaminer og andre beta-agonister. Nogle er rene antagonist og nogle er partielle antagonist, d.v.s. de laver en delvis aktivering af beta-receptoren. Nogle er desuden selektive overfor enten beta-1 eller beta-2-receptorer. Kemisk ligner beta-receptor antagonisterne isoproterenol, som er en potent beta-receptor antagonist. Pindolol er den eneste af de nævnte, som er en partiel antagonist.

Methyldopa er genne mgået under 4.10 antihypertensiva.

2. Redegøre for virkningerne på hjerte, kredsløb og øje og angive, hvilke stoffer der har CNS-virkninger

Farmakologiske virkninger af alfa-receptor blokkere:

Alfa-receptor antagonist reducerer den perifære modstand og vender effekten af en pressor som adrenalin (som har både alfa og beta-2 effekter) til at være et depressor respons (adrenalin reversal). Desuden kan de give postural hypotension p.g.a. antagonisme af det sympatiske nervesystems stimulation af alfa-1-receptorer i den glatte muskulatur i venerne. Kronisk brug af alfa-antagonister kan føre til kompensatorisk øgning af blodvolumen. Alfa-antagonister giver desuden miose og stoppet næse.

Fentolamin:

Er en kompetitiv antagonist ved både alfa-1 og alfa-2-receptorer. Den giver en reduktion i perifær modstand p.g.a. blokade af alfa-1-receptorer og alfa-2-receptorer i den glatte muskulatur.

Da fentolamin også blokerer præsynaptiske alfa-2-receptorer, fører det til øget frigivelse af noradrenalin fra sympatiske nerveender. Den ekstra frigivne noradrenalin bidrager til betydelig hjertestimulation via de ikke-blokerede beta-adrenoceptorer. Fentolamin inhiberer også responses på serotonin og den er en agonist ved muskarine H₁ og H₂ histamin receptorer.

Prazosin:

Prazosin er selektiv overfor alfa-1-receptorer. Der ses relaksation af både arteriel og venøs glat muskulatur.

Farmakologiske virkninger af beta-receptor blokkere:

Propranolol er temmelig lipofil og trænger nemt gennem blod-hjerne barrieren. Metoprolol, pindolol og timolol er også lipofile omend lidt mindre end propranolol – og de kan altså også gennemtrænge blod-hjerne barrieren.

Kronisk indgift af beta-blokkere sænker blodtrykket hos patienter med hypertension. Beta-receptor antagonist har en negativ chronotropisk og inotropisk effekt på hjertet. Desuden nedsætter de konduktionshastigheden i AV-knuden, hvilket fører til øgede PR-intervaller. Beta-blokkere antagoniserer den frigivelse af renin, som skyldes det sympatiske nervesystem.

Blokade af beta-2-receptorer i den bronchiale glatte muskulatur fører til en stigning i luftvejsmodstanden, specielt hos patienter med astma.

Flere beta-blokerende stoffer reducerer det intraoculære tryk, p.g.a. nedsat produktion af aquaos humor.

Propranolol inhiberer det sympatiske nervesystems stimulation af lipolysen. Kronisk indtagelse af beta-blokkere er associeret med øgede plasmakoncentrationer af VLDL og nedsatte koncentrationer af HDL kolesterol.

Propranolol:

Propranolol er prototypen på beta-blokerende stoffer. Det har en negligerbar effekt på alfa-receptorer og muskarine receptorer, og ingen synlig partiel agonist effekt på beta-receptorer.

Metoprolol:

Er beta-1 selektiv. Beta-1 selektive antagonist er at foretrække hos patienter med diabetes eller perifær vaskulær sygdom.

Timolol:

Er en nonselektiv agent, som er yderst effektiv til produktion af oculære hypotensive effekter.

Pindolol:

Har delvis beta-agonist aktivitet. Den er særlig brugbar til hypertension og angina pectoris.

3. Redegøre for anvendelse, bivirkninger, konsekvenser af pludselig seponering og kontraindikationer

Anvendelse af alfa-antagonister:

Hovedanvendelsen af fentolamin er til patienter med fæochromocytom, som er en tumor i binyremarven, der frigiver en blanding af adrenalin og noradrenalin.

Nogle patienter med Raynaud's sygdom kan have en vis effekt af fentolamin.

Fentolamin kan også anvendes til at vende den lokale vasokonstriktion, som noradrenalin kan være skyld i, i subcutant væv under intravenøs administration.

Prazosin er effektiv til behandling af milde eller moderate hypertensive tilstande. Desuden kan den anvendes til prostatisk hyperplasi, hvorved de urinære symptomer lettes.

Bivirkninger af alfa-antagonister:

Phentolamin: Hypotension, takykardi, arytmier, muskelsvaghed, svimmelhed, kvalme og diarre.

Prazosin: Ortostatisk hypotension især under initialdoseringen. Inkontinens, svimmelhed, takykardi, hovedpine eller træthed. Bivirkningerne er i reglen forbigående.

Kontraindikationer ved alfa-agonister:

Phentolamin: Svær hypotension.

Prazosin: Der er krydsallergi overfor øvrige quinazolinderivater (doxazosin og terazosin). Tilstande, inkl. hjerteinsufficiens, med lavt blodtryk. Alvorlig leverinsufficiens.

Anvendelse af beta-antagonister:

Beta-blokkere er særdeles anvendelige til behandling af hypertension, enten alene eller i samspil med et diuretikum eller en vasodilator. Betablokkere nedsætter frekvensen af angina anfald og øger ”motionstærsklen” hos patienter med angina pectoris.

Længerevarende brug af timolol, propranolol eller metoprolol hos patienter, som har haft myocardi infarkt, forlænger overlevelsestiden. Timolol anvendes desuden til at nedsætte det intraoculære tryk ved glaukom.

propranolol kan anvendes til at reducere intensiteten af og frekvensen af migræne. Ligeledes kan den anvendes til reduktion af tremor f.ex. ved alkoholabstinenser.

Beta-antagonister er effektive til behandling af både supraventrikulære og ventrikulære arytmier. Beta-agonisten øger AV-knudens refraktærperiode, hvorved det ventrikulære respons på atrieflimmer og atrieflagren får nedsat hastigheden.

Patienter med hyperthyroidisme har også god effekt af behandling med beta-blokkere, p.g.a. den excessive katecholamin aktivitet, der kendetegner denne sygdom.

Det kan være farligt at seponere beta-blokkere fra det ene øjeblik til det næste. Specielt patienter med iskæmisk hjertesygdom har en øget risiko, hvis beta-blokaden pludselig ophører. Denne effekt skyldes sikkert opregulering af antallet af receptorer i blokadeperioden.

Bivirkninger ved beta-antagonister:

De hyppigste bivirkninger er træthed og svimmelhed. Muskulær træthed kan være udtalt.

Bivirkninger fra CNS ses i form af søvnforstyrrelser, mareridt og depression. De sidstnævnte ses hyppigere jo mere lipofil en betablokker man anvender. Fra mavetarm kanalen ses bivirkninger i form af kvalme og tendens til diarré.

Endvidere ses bradykardi og AV-blok. Udvikling af hjerteinsufficiens ses undertiden som udvikling af lungeødem. Kolde hænder og fødder iagttages p.g.a. perifær vasokonstriktion. Bronkospasmer ses hos patienter med kronisk obstruktive lungelidelser.

Kontraindikationer ved beta-antagonister:

Spasmeangina. Patienter der er kardielt inkomenserede bør behandles med diuretika, ACE-hæmmere og digoxin, før evt. betablokade overvejes.

Beta-blokkere bør ikke anvendes ved bradykardi, sinoatrialt blok eller atrioventrikulært blok. Ej heller ved svær regulerbar diabetes mellitus eller hypotensive tilstande. Desuden er betablokkere kontraindikerede ved ubehandlet fæochromocytom og under hypersensibilisering.

For methyldopa, reseroin og guanetidin se bl.a. under antihypertensiva, hvor stofferne er mere indgående gennemgået.

3.70 DOPAMINERGE OG ANTIDOPAMINERGE STOFFER

DOPAMINERGE STOFFER:

Levodopa, dopamin, broncocriptin (se også 12.62)

DOPAMINANTAGONISTER:

Klorpromazin, haloperidol

1. Angive dopamin-følsomme receptors lokalisation og mulige fysiologisk rolle (dopaminerge receptorer i corpus striatum, hypothalamus, kemoreceptor "triggerzone", hjerte og kar, specielt nyrekar)

Dopamin-følsomme receptorer findes i corpus striatum, hypothalamus,, det limbiske system,, hypofysen, medulla, blodkar og hjertet.

2. Angive den terapeutiske anvendelse af dopamin

Dopamin har direkte beta-stimulerende virkning og indirekte alfa-stimulerende virkning. Øget hjertets minutvolumen primært betinget af beta-1-receptorstimulation. Øger renalt plasmaflow ved stimulation af specifikke dopaminerge receptorer. Har natriuretisk og svag diuretisk effekt.

Indikationer for anvendelse af dopamin er til shocktilstande, der ikke er forårsaget af hypovolemi. Akutte oliguriske tilstande, som ikke reverteres efter volumensubstitution og loop-diuretika. Regulær indikation: kardiogent shock.

For de andre stoffer se også under antiparkinsonmidler mm.

4. HJERTE, KREDSLØB OG NYRE

4.10 ANTIHYPERTENSIVA

SYMPATIKUSHÆMMENDE STOFFER:

Methyldopa, clonidin, moxonidin, reserpin, guanetidin

BETA-RECEPTORBLOKKERE:

Propranolol, metoprolol

ALFA-RECEPTORBLOKKERE:

Prazosin, fenoxibenzamin, fentolamin

ALFA + BETA-RECEPTORBLOKKERE:

Labetalol

CALCIUMANTAGONISTER:

Verapamil, nifedipin, diltiazem

HÆMMERE AF RENI-ANGIOTENSIN SYSTEMET:

Captopril, losartan

ANDRE VASODILATORER:

Hydralazin, natriumnitroprussid, diazoxid, pinacidil, indapamid

DIURETIKA:

Thiazider, loopdiuretika**1. Redegøre for angrebspunkter, virkningsmekanismer og hæmodynamisk virkemåde**Diuretika:

Diuretika virker ved at sænke blodtrykket ved at reducere mængden af natrium i kroppen. Initieft reduceres blodtrykket ved at reducere blodvoluminet og cardiac output – den perifære modstand øges måske. Efter 6-8 uger stiger cardiac output til normalt og den perifære modstand falder.

Natrium menes nemlig at øge den vaskulære modstand ved at øge karrenes stivhed.

Nogle diuretika har desuden direkte vasodilatorisk effekt. Hjertets output vil da øges eller forblive det samme. Diuretika kan sænke blodtrykket 10-15 mmHg og kan derfor alene anvendes til mild hypertension. Er hypertensionen svær, må de kombineres med sympaticushæmmende stoffer og vasodilatorer. Den vaskulære responsivitet nedsættes af vasodilatorer, så karrene bliver som uflexible rør og dermed meget sensitive overfor ændringer i blodvoluminet.

Thiazider bruges til mild hypertension hos mennesker med normal hjerte- og nurefunktion. Loopdiuretika bruges til svær hypertension, når mange stoffer med natriumretension til følge anvendes, ved renal insufficiens, når den glomerulære filtrationshastighed er 30-40 ml/min og ved hjertesvigt eller cirrhose.

Kaliumbesparende diuretika er gode til at undgå excessiv natriummangel, specielt hos patienter, som tager digitalis og til at øge den natriuretiske effekt af andre diuretika.

Sympaticushæmmende stoffer:

Sympaticushæmmende stoffer anvendes i samspil med diuretika, fordi deres effekt eller er begrænset, da de f.ex. producerer natriumretension m.m.

Methyldopa og clonidin reducerer det sympatiske outflow fra vasopressor centre i hjernestammen, men tillader samtidig disse centre, at beholde eller øge deres sensitivitet overfor baroreceptorkontrol.

Methyldopa omdannes til alfa-methylnoradrenalin og alfa-methyldopamin. Alfa-methylnoradrenalin oplagres i adrenerge nervevesikler, hvor det støkiometrisk erstatter noradrenalin og frigives ved nervestimulation til interaktion med postsynaptiske adrenoceptorer. Erstatningen af noradrenalin med falsk transmitter i de perifære neuroner er dog ikke ansvarlig for methyldopas antihypertensive effekt, fordi den alfa-methylnoradrenalin som frigives er en effektiv agonist ved de alfa-receptorer, som medierer perifær sympatisk konstriktion af arterioler og venoler. Derimod synes methyldopa's antihypertensive effekt, at skyldes stimulation af centrale alfa-adrenoceptorer v.h.a. methylnoradrenalin eller methyldopamin. Den sænker blodtrykket primært ved en reduktion i hjertets hastighed og minutvolumen.

Clonidins hypotensive effekt skyldes alfa-receptorpåvirkning i medulla. Clonidin nedsætter sympatisk og øger parasympatisk tonus, hvilket resulterer i et fald i blodtrykket og bradykardi. Reduktionen af blodtrykket ledsages af et fald i cirkulerende katecholamin nive au. Clonidin synes altså, at sensitivere hjernestamme pressorcentre til inhibering af barorefleksler.

Både methyldopa og clonidin har større affinitet for alfa-2-receptorer end for alfa-1-receptorer. Methyldopa og clonidin har lidt forskellige hæmodynamiske virkninger – clonidin nedsætter hjertets output og frekvens i lidt højere grad end methyldopa, hvorfor man mener, de virker på forskellige populationer af neuroner i hjernestammens vasomotor centre.

Guanetidin inhiberer frigørelse af noradrenalin fra sympatiske nerveender. Stoffet optages ved samme mekanisme, som transporterer noradrenalin selv. Guanetidin er ikke istand til at komme ind i CNS.

Reserpin blokerer for aminerge transmittervesiklers evne til at optage og lare biogene aminer, hvilket resulterer i mangel på noradrenalin, dopamin og serotonin i både perifære og centrale neuroner.

Beta-receptor blokkere:

Propranolol nedsætter blodtrykket primært fordi det nedsætter hjertets minutvolumen. Propranolol inhiberer katecholaminernes stimulation af reninproduktionen, som er medieret af Beta-1-receptorer. Den virker desuden højst sandsynligt også på præjunctionale beta-adrenoceptorer, hvorved den sympatiske vasokonstriktion mindskes.

Metoprolol er en ligeså potent inhibitor som propranolol overfor beta-1-receptorer (hjertet), mens den er meget mindre potent overfor beta-2-receptorer, hvilket gør den egnet til patienter som lider af astma, diabetes eller sygdomme i de perifære kar.

Alfa+beta-receptor blokkere:

Labetolol gives klinisk som en blanding af fire isomerer, hvoraf de to er inaktive, den tredje er en potent alfa-blokker og den fjerde er en potent beta-blokker. Den beta-blokerende isomer menes, at have selektiv beta-2-agonist og nonselektiv beta-antagonist virkning. Labetolol har en 3:1 ratio af beta:alfa antagonisme efter oral administration.

Blodtrykket nedsættes gennem en reduktion i perifær modstand uden nogen særlig effekt på hjertefrekvensen eller hjertets minutvolumen. P.g.a. kombinationen af alfa- og beta blokerende effekt er labetolol god til behandling af hypertension i forbindelse med fæochromocytom og hypertensive kriser.

Alfa-blokkere:

Prazosin producerer det meste af sin hypertensive effekt ved at blokere alfa-1-receptorer i arterioler og venoler. Selektiviteten overfor alfa-1-receptorer gør, at prazosin giver mindre refleks-takykardi end den nonselektive alfa-antagonist fentolamin.

Alfa-blokkere reducerer det arterielle tryk ved at dilatere både modstands- og kapacitanskarrene. De non-selektive stoffer fentolamin og fenoxymetazamin er effektive til behandling af fæochromocytom og i andre kliniske situationer, hvor der er en øget frigivelse af katecholaminer.

Vasodilatorer:

Vasodilatorer afslapper den glatte muskulatur i arteriolerne, hvorved den systemiske modstand i karrene nedsættes. Faldet i arteriel modstand og systemisk blodtryk igangsætter nogle kompensatoriske mekanismer, som medieres af baroreceptorer, det sympatiske nervestystem og renin, angiotensin og aldosteron, hvilket modsvarer vasodilatorens antihypertensive effekt. Derfor nogle virker vasodilatorer bedst i kombination med af de andre antihypertensiva, som kan modsvare de kompensatoriske justeringer. Det være sig diuretika og beta-blokkere f.ex.

Hydralazin dilaterer arterioler, men ikke vener. Den er effektiv til behandling af svær hypertension i kombination med andre antihypertensiva.

Natriumnitroprussid er meget effektiv til behandling af hypertensive kriser og hjerteinsufficiens. Den dilaterer både arterier og vener. Diazoxid er en effektiv langtidsvirkende arteriole dilator, som bruges til hypertensive kriser.

Calciumantagonister:

Udover anti-angina og antiarytmiske virkninger, dilaterer calciumantagonisterne også perifære arterioler og reducerer blodtrykket. Virkningsmekanismen i forbindelse med hypertension er inhibering af calciuminflux i arterielle glatte muskelceller.

Verapamil diltiazem og nifedipin er lige effektive til at sænke blodtrykket. Nifedipin er en mere selektiv vasodilator og har mindre cardiel depressiv effekt end verapamil og diltiazem. Verapamil har den største effekt på hjertet og nedsætter hjertefrekvensen og outputtet. Diltiazem har en intermediær virkning.

Hæmmere af renin-angiotensin systemet:

Reninfrigørelse fra nyrenes cortex stimuleres af nedsat tryk i nyrearterierne, sympatisk nervestimulation og nedsat natriumlevering eller øget natriumkoncentration i de distale tubuli. Renin splitter angiotensin I fra alfa-2-globulin. Angiotensin I, som er inaktivt, omdannes af ACE til det aktive vasokonstriktoriske stof angiotensin II. Angiotensin II giver også natriumretention. I binyremarven omdannes angiotensin II til angiotensin III. Både angiotensin II og angiotensin III stimulerer frigivelsen af aldosteron.

Der er to slags stoffer, som virker specifikt op renin-angiotensin systemet – ACE-hæmmere og kompetitive inhibitorer af angiotensin og dens receptorer. Captopril er en ACE-hæmmer. Losartan er en angiotensinreceptor blokerende agent.

Angiotensin inhibitorer sænker blodtrykket ved at nedsætte den perifære modstand i karrene. I modsætning til vasodilatorerne, giver disse stoffer ikke anledning til en refleksmæssig sympatisk aktivering og de kan derfor anvendes til patienter med iskæmisk hjertesygdom.

ACE-hæmmere er særlig gode til behandling af diabetisk nephropati, hvorved proteinurien mindskes og den renale funktion stabiliseres. De er desuden gode til patienter, som har haft et myokardie infarkt.

Losartan virker ved at blokere angiotensin receptorerne, så det ikke kan komme til at udøve sin effekt. Det har altså ingen effekt på bradykinin og det er netop denne effekt, som adskiller ACE-hæmmere fra receptorblokkere.

2. Angive de vigtigste bivirkninger og kontraindikationer

Bivirkninger ved sympaticushæmmende stoffer:

Methyldopa: Sedation, depression, dyspepsi og diarré.

Clonidin: Langsom seponering for at undgå hypertensiv krise. Ved de normalt anvendte doser ses ingen særlige bivirkninger. I starten mundtørhed.

Kontraindikationer ved sympaticushæmmende stoffer:

Methyldopa: Leverlidelser og fæochromocytom.

Clonidin: Ingen nævnte.

Bivirkninger ved beta-receptorblokkere:

Propranolol: Træthed og svimmelhed. Til tider udtalt muskeltræthed. Søvnforstyrrelser, mareridt og depression.

Metoprolol: Som propranolol.

Kontraindikationer ved beta-receptorblokkere:

Propranolol: Astma bronchiale og KOL. Ubehandlet hjerteinsufficiens, sinoatrialt blok, AV-blok. Tilstande med udtalt bradykardi eller/og lavt blodtryk.

Metoprolol: Sinoatrialt blok, AV-blok, ubehandlet hjerteinsufficiens, tilstande med bradykardi og/eller lavt blodtryk.

Bivirkninger ved alfa-receptorblokkere:

Prazosin: Ortostatisk hypotension, især i starten. Inkontinens, svimmelhed, takykardi, hovedpine eller træthed. Bivirkningerne er i regel forbigående.

Kontraindikationer ved alfa-receptorblokkere:

Prazosin: Krydsallergi for doxazosin og terazosin. Tilstande med lavt blodtryk. Alvorlig leverinsufficiens.

Bivirkninger ved alfa+beta-receptorblokkere:

Labetalol: Ortostatisk hypotension, svimmelhed, og gastrointestinale gener ved peroral indgift.

Kontraindikationer ved alfa+beta-receptorblokkere:

Labetalol: Truende eller manifest hjerteinsufficiens, forårsaget af mekanisk obstruktion f.ex. aortastenose, mitralstenose, lungeemboli og konstriktiv pericardit. AV-blok, astma bronchiale og KOL. Leverskade.

Bivirkninger ved calciumantagonister:

Verapamil: Obstipation, hypotension. Evt. forværring af hjerteinsufficiens og svimmelhed samt ankelødemer.

Nifedipin: Hovedpine og rødme i ansigtet, samt tremor og ankelødemer.

Diltiazem: Bivirkningerne er sjælden. Kvalme, hovedpine, udslæt og ankelødemer.

Kontraindikationer ved calciumantagonister:

Verapamil: Ingen nævnte, men forsigtighed ved AV-blok, manifest hjerterinsufficiens og WPW-syndrom med atrieflimren.

Nifedipin: Ingen nævnte, men nedsat dosis hos patienter med lavt eller sub normalt blodtryk og lever- eller hjerterinsufficiens.

Diltiazem: AV-blok grad 2 og 3. Syg sinusknude.

Bivirkninger ved hæmmere af renin-angiotensinsystemet:

Captopril: Milde og forbigående. Tør hoste, kvalme, smagsforstyrrelser, udslæt, neuropeni, angioneurotiske ødemer, proteinuri.

Losartan: Milde og forbigående. Svimmelhed, udslæt, hyperkaliæmi og forhøjede levertal.

Kontraindikationer ved hæmmere af renin-angiotensinsystemet:

Captopril: Krydsallergi med andre ACE-hæmmere. Tidligere angioneurotisk ødem. Nyrearteriestenose. Bør ikke anvendes hos børn.

Losartan: De samme som ACE-hæmmere.

Bivirkninger ved vasodilatorer:

Hydralazin: Hovedpine, flushing, svimmelhed, kvalme, paræstesier, allergiske reaktioner.

Kontraindikationer ved vasodilatorer:

Hydralazin: Takykardi, lupus erythematosus disseminatus og arthritis rheumatoides.

Bivirkninger ved diuretika:

Thiazider: Lyssensibilisering, hypokaliæmi, hyperuricæmi, hyperglycæmi.

Loop-diuretika: Øresusen og temporær hørenedsættelse. Muskelkramper og smerter hos patienter med kronisk nyresvigt.

Kontraindikationer ved diuretika:

Thiazider: Allergi overfor thiazider og for kemisk nærtstående sulfonamider og antidiabetika af sulfonylurinstofgruppen.

Loop-diuretika: Ingen nævnte. Men forsigtighed hos patienter med hypertension, svær leverinsufficiens og nefrotisk sygdom.

3. Angive principperne for medikamentel behandling af hypertension, herunder essentiel hypertension, hypertensiv krise og hypertension hos gravide

Ca. 90% af patienter med hypertension har essentiel hypertension, som er hypertension uden organisk kendt årsag.

Den medikamentelle behandlings art bestemmes ud fra graden af hypertension, tilstedeværelsen og graden af organskade og tilstedeværelsen af andre sygdomme.

En saltrestriktiv diæt kan være nok til at "behandle" patienter med mild hypertension.

Vægtreduktion uden saltrestriktion normaliserer blodtrykket hos ca. 75 % af overvægtige patienter med mild til moderat hypertension.

Ved mild eller moderat hypertension kan man starte med et enkelt stof, f.ex. thiaziddiuretikum eller beta-blokker, men ACE-hæmmere, calciumantagonister, selektive alfa-1-blokkere, alfa-beta-blokkere og sympaticushæmmende stoffer kan også bruges. Er det ikke sufficient kan man tilføje ekstra stof, gerne et diuretikum, hvis det ikke var det først anvendte stof.

Hvis tre stoffer er nødvendige, vil et diuretikum, en sympaticushæmmer eller en ACE-hæmmer og en vasodilator være effektivt.

De fleste hypertensive kriser ses hos patienter med svær dårligt kontrolleret hypertension og hos patienter, som brat stopper med at tage antihypertensiva. Behandlingen af en hypertensiv krise, kræver monitorering af blodtrykke, væskeindtag, diurese og daglig vejning. Behandlingens mål indenfor de første timer eller dage er ikke at normalisere blodtrykket, fordi kronisk hypertension er associeret med autoregulatoriske ændringer i cerebralt blodflow, hvilket ved hurtig normalisering, kan føre til cerebral hypoperfusion og hjerneskade. Istedet skal blodtrykket sænkes ca. 25 %, så det diastoliske tryk vedligeholdes på mindst 100-110 mmHg. Efterfølgende kan blodtrykket reduceres til normalt niveau gennem oral administration over uger.

De stoffer som oftest bruges til behandling af hypertensive kriser er vasodilatorerne natriumnitroprussid og diazoxid. Andre måske effektive stoffer indgivet paraenteralt er nitroglycerin, labetalol, calciumantagonister, hydralazin, reserpin og methyldopa.

Diuretika administreres for at undgå den volumenekspansion, som ofte følger behandling med vasodilatorer.

De fleste antihypertensiva bør ikke anvendes til gravide. Hvis det alligevel bliver nødvendigt med hypertensionsbehandling, er det en specialistopgave, da det skal justeres meget nøje, for ikke at skade barnet eller moderen.

4. Beskrive eventuelle symptomer ved seponering

Ved seponering af et antihypertensivum, må man være opmærksom på, at seponeringssyndrom (med takyarytmier og angina pectoris) er beskrevet for clonidin, alfa-methyldopa og beta-receptorblokkere. Disse stoffer skal aftrappes over 1-2 uger.

Ved pludselig seponering af beta-blokkere er der hos patienter med iskæmisk hjertesygdom set tilfælde af AMI, arytmier og død i løbet af få døgn.

4.20 MIDLER MOD ANGINA PECTORIS

NITRATER

Nitroglycerin, isosorbiddinitrat

BETA-RECEPTORBLOKKERE

Propranolol, metoprolol

CALCIUM ANTAGONISTER

Verapamil, nifedipin, diltiazem

1. Redegøre for mekanismerne for den terapeutiske effekt ved anstrengelsesudløst angina pectoris

Den primære årsag til angina pectoris er en ubalance imellem hjertets oxygenkrav og forsyningen af oxygen til hjertet gennem koronarkarrene. Ved klassisk angina opstår denne ubalance når oxygenbehovet stiger, som under anstrengelse, og det koronare flow ikke stiger tilsvarende. Den heraf følgende iskæmi, fører normalt til smerter. Hos nogle mennesker fører iskæmien ikke til smerter – dette kaldes for stum iskæmi.

Teoretisk set kan ubalancen mellem iltforsyning og myocardiets iltbehov korrigeres ved at øge det koronare flow (øge forsyningen) eller ved at nedsætte hjertets arbejde (nedsætte iltbehovet).

Ustabil angina er karakteriseret ved ændringer i karakter, frekvens, varighed og forudgående faktorer hos patienter med stabil angina. Desuden skal der ses anginaanfald i hvile. Variant angina skyldes spasmer i koronarkarrene.

cGMP faciliterer dephosphorylering af myosins lette kæder, hvilket forhindrer myosin i at interagere med aktin og dermed lave kontraktion. Nitraterne øger cGMP.

Calciumantagonister fører til vasodilatation, fordi de reducerer intracellulær Ca^{2+} , som er en vigtig modulator i aktiveringen af myosin light chain kinase, som phosphorylerer myosin light chain, hvilket igangsætter myosins interaktion med aktin. På denne måde bremses phosphoryleringen af myosin light chain.

Alle tre stofgrupper, som er anvendelige ved angina pectoris, nedsætter myokardiets iltbehov ved at nedsætte den perifære modstand i karrene eller ved at nedsætte hjertets minutvolumen.

2. Redegøre for administrationsmåde og anvendelse ved anstrengelsesudløst angina pectoris

Nitrater:

De organiske nitraters bioavailability er meget lav (10-20%) p.g.a. at leveren indeholder en organisk nitrat reduktase med meget høj kapacitet. Derfor er den foretrukne administrationsmåde sublingualt. Både nitroglycerin og isosorbiddinitrat absorberes effektivt på denne måde og når terapeutiske niveauer i blodet på få minutter. Effekten er dog kortvarig – ca. 15-30 min. Nitraterne er meget selektive stoffer og i terapeutiske doser udøver de deres virkning hovedsagelig på de glatte muskelceller.

Nitroglycerin bliver denitreret af glutathion S-transferase, hvilket frigiver frit nitration. En anden ukendt enzymatisk reaktion frigiver NO fra modermolekylet. NO er en mere potent vasodilator end nitrit. NO aktiverer guanylyl cyklase og øger intracellulær cGMP, hvilket er første skridt mod relaxsation af den glatte muskulatur. Alle dele af karsystemet afslappes som respons på nitroglycerin – vener ved lavere koncentration end arterier. Den primære effekt af en effektiv blodkoncentration er en betydelig afslapning af venerne, hvilket øger den venøse kapacitans og nedsætter ventrikulær preload. Hovedeffekten af nitrater på anstrengelsesudløst angina pectoris, er nedsat iltbehov for myokardiet mere end egentlig øget koronart blodflow.

Calciumantagonister:

Blokade med disse stoffer sker fra indersiden af membranen og de binder mere effektivt til kanaler i depolariserede membraner. Binding af et af disse stoffer synes at ændre åbningen af kanalen, fra at være en der efterfølger hver depolarisering til kun sjældne åbninger. Resultatet er et markant fald i calcium-strømmen over membranen, hvilket giver langtidsafslapning af den glatte muskulatur, et fald i kontraktiliteten i hele hjertet og et fald i sinusknudens pacemaker frekvens og AV-knudens

konduktionshastighed. Den glatte muskulatur i karrene synes at være mest sensitiv overfor calcium antagonist.

Nifedipin har en større ratio af effekten på den glatte muskulatur i karrene i forhold til effekten på hjertet end verapamil og diltiazem.

Calciumantagonister nedsætter altså myokardiets kontraktionskraft, som så nedsætter myokardiets iltbehov. Inhibering af calciuminflux i arterielle glatte muskelceller, fører til nedsat arteriel tonus og systemisk karmodstand, som fører til nedsat arterielt og intraventrikulært tryk. Alt dette fører til et fald i vægstrækket i venstre ventrikel, hvilket reducerer myokardiets iltbehov. Nedsat hjertefrekvens ved brug af verapamil og diltiazem nedsætter myokardiets iltbehov yderligere.

Verapamil og diltiazem nedsætter AV-knudens konduktionshastighed og er derfor effektive til behandling af supraventrikulær teentry takykardi og til nedsætning af det ventrikulære respons på atrieflimmer eller atrieflagren. Nifedipin påvirker ikke AV-knudens ledningshastighed.

Beta-blokkere:

Selvom beta-blokkere ikke er vasodilatorer er de meget effektive til behandling af angina pectoris. Den positive effekt skyldes primært at de nedsætter hjertefrekvensen, blodtrykket og kontraktiliteten, hvilket nedsætter myokardiets iltbehov både i hvile og i ved anstrengelse.

Administrationsmåde:

Hos hypertensive patienter kan monoterapi med enten langsomt frigivne eller langtidsvirkende calciumantagonister eller beta-blokkere være adækvat. Hos normotensive patienter kan langtidsvirkende nitrater være passende. Kombinationen af beta-blokker med en calciumantagonist eller to forskellige calciumantagonister, har vist sig at være mere effektivt end det individuelle stof alene. Nogle patienter kan kræve terapi med alle tre grupper af stoffer. Patienter med kronisk hypertension, sinus bradykardi eller AV-knude dysfunktion skal have nifedipin.

3. Beskrive bivirkningerne ved den terapeutiske anvendelse

Nitrater:

De vigtigste bivirkninger er ortostatisk hypotension, takykardi og dunkende hovedpine. Nitrater er kontraindikeret, hvis det intrakranielle tryk er forhøjet. Der er en stor grad af udvikling af tolerance – måske ligefrem takyfylaksi.

Calcium antagonist:

Kan give bradykardi og AV-blok. Negativ inotrop virkning og obstipation kan ses ved anvendelse af verapamil. Blodtryksfald. Palpitationer, rødme og varme af huden kan ses ved anvendelse af nifedipin. Desuden forekommer ødemer af underekstremiteten, som ikke er insufficiensbetingede. Verapamil skal anvendes med forsigtighed hos digitaliserede patienter, fordi det kan øge serum-digoxin gennem farmakologisk interaktion. Kortvirkende, hurtigt frigivne calcium antagonist er kontraindikerede hos patienter med ustabil angina pectoris.

Beta-blokkere:

Hyppigste bivirkninger er træthed og svimmelhed. Desuden ses muskulær træthed, søvnforstyrrelser, mareridt og depression. Gastrointestinalt ses kvalme og diarré. Kardielt ses bradykardi og AV-blok. Desuden seponeringssyndrom ved pludselig afbrydelse af behandlingen.

4.30 BEHANDLING AF KRONISK HJERTEINSUFFICIENS

DIURETIKA

Thiazider, loop-diuretika, K-besparende diuretika

HJERTEGLYKOSIDER

Digoxin

”VASODILATORER”

ACE-hæmmere, losartan, nitrater, hydralazin

1. Redegøre for virkningsmekanismer, symptomatiske virkninger og anvendelse ved kronisk hjerteinsufficiens, herunder eventuelle virkninger på mortaliteten

Hjerteinsufficiens er karakteriseret ved ændringer i såvel hjertets som det perifære karsystems dynamik, nedsat arbejdsevne og en betydelig mortalitet. Det kliniske billede er domineret af dysfunktion af venstre ventrikel, symptomer visende sig ved nedsat arbejdstolerance, tegn på væskeretention samt øget tendens til ventrikulære arytmier. Desuden symptomer på aktivering af det neurohormonale system (det sympatiske nervesystem, renin-angiotensin systemet, antidiuretisk hormon og atrialneuretisk peptid), hvilket fører til en øget perifær modstand.

Baroreceptorreflekserne synes at ”resette” til en lavere sensitivitet overfor arterielt tryk hos patienter med hjerteinsufficiens. Derfor vil der være nedsat sensorisk input til vasomotor centeret fra baroreceptorerne selv ved normalt tryk, hvorfor det sympatiske outflow er øget og det parasympatiske outflow er nedsat. Det kan give takykardi, øget kontraktilitet og karronus. Den vigtigste intrinsiske kompensation er myokardiel hypertrofi.

Diuretika anvendes til at nedsætte salt- og vandretentionen, hvorved det ventrikulære preload nedsættes. Reduktionen af det venøse tryk har to gode effekter – det reducerer ødem og dets symptomer og det reducerer hjertets størrelse, hvilket fører til bedre pumpefunktion.

ACE-hæmmere reducerer den perifære modstand og dermed hjertets afterload. Desuden reducerer de vand- og saltretentionen, hvorved de reducerer hjertets preload. De reducerer også den sympatiske aktivitet. Endelig reducerer de en remodelering af hjertet og karrene på længere sigt, hvilket bidrager til nedsat mortalitet og morbiditet. Losartan menes at have ligende effekter.

Vasodilatorerne er gode til behandling af hjerteinsufficiens, fordi de reducerer hjertets preload eller afterload eller begge dele. Hydralazin dilaterer arteriolerne, nitraterne dilaterer vener og venoler og ACE-hæmmere dilaterer arterioler og vener. Meget tyder på at længere tids anvendelse af hydralazin også reducerer den skadelige remodelering af hjertet.

Digoxins virkninger er gennemgået underneden, her skal blot anføres, at behandling med digoxin ikke påvirker mortaliteten på længere sigt, fordi det ikke er i stand til at vedligeholde effekterne på længere sigt.

Behandlingstrin ved kronisk hjerteinsufficiens:

1. Reducer hjertets arbejdsbelastning.
 - a. begæns aktivitetsniveauet.
 - b. reducer vægten.
 - c. kontroller hypertension.
2. Saltrestriktion.
3. Vandrestriktion. (sjældent nødvendigt)
4. Giv diuretika (først thiazider, siden hvis de ikke er effektive nok, loopdiuretika)
5. Giv ACE-hæmmer og digoxin.
6. Giv vasodilatorer.

2. Skitsere ventrikelfunktionskurve (Frank-Starlingkurve) for et insufficiant hjerte og angive effekten af behandling med diuretika, digoxin og vasodilatorer

For ventrikelfunktionskurve se Katzung figur 13-3 s. 200.

Målet med behandling af hjerteinsufficiens er at mindske hjertets preload og afterload. Det høje fyldningstryk kan mindskes med saltrestriktiv diæt og diuretika. Nitroglycerin nedsætter også preload ved at redistribuere blodet væk fra brystet ud i de perifære vener. Stoffer som nedsætter den perifære modstand nedsætter afterload – f.ex. ACE-hæmmere.

Kun for digoxin:

3. Beskrive farmakokinetikken (absorptionsfraktion, fordeling, $t_{1/2}$ og eliminationsmåde)

75 % af digoxin absorberes ved oral administration. Fordelingen sker hurtigt ud i mange væv inklusive CNS. Fordelingsrummet er 6,3 L/kg. De højeste vævskoncentrationer (10-50 gange højere end i plasma) er i hjertet, leveren og nyrerne. Ca. 2/3 udskilles umetaboliseret via nyrerne. Den renale clearance er proportional med creatinin clearance. Digoxin metaboliseres (1/3) i leveren og udskilles til tarmen via galden, hvor en vis grad af enterohepatisk recirkulation finder sted. Halveringstiden er ca. 40 timer.

4. Redegøre for virkningen på minutvolumen, hjertefrekvens, fyldningstryk, hjertestørrelse og plasmavolumen ved kongestiv hjerteinsufficiens

Digoxin øger intensiteten af interaktionen mellem aktin og myosinfilamenterne i sarcomeret. Det skyldes en stigning i koncentrationen af frit calcium i nærheden af de kontraktile proteiner under systolen. Stigningen i calciumkoncentration skyldes en stigning i intracellulær natrium p.g.a. inhibering af Na⁺/K⁺-ATPasen – dette fører til mindre uddrivning af calcium v.h.a. Ca²⁺/Na⁺-exchangeren.

Digoxin nedsætter varigheden af aktionspotentialer, hvilket bidrager til forkortning af atriernes og ventriklernes refraktærperiode. Digoxin har effekt på både det parasympatiske og det sympatiske nervesystem. I terapeutiske doser er det de parasympatiske effekter, som dominerer. Disse inkluderer sensitisering af baroreceptorer, central vagal stimulation og facilitering af muscarin transmission i hjertemuskelceller. Da den cholinerge innervation er meget rigeligere i atrieerne, vil

denne sidste effekt påvirke atrial og atrioventrikulær nodal funktion mere end Purkinje og ventrikulær funktion.

Det vil sige digoxin forøger myokardiets kontraktionskraft (positiv inotrop effekt), nedsætter hjertets frekvens ved sinusrytme (negativ kronotrop effekt) og hæmmer overledningen gennem AV-knuden (negativ dromotrop effekt). Ved større doser forøges sekundære pacemakercentres evne til selv at udsende impulser og reagere på stimuli.

Hjertets størrelse reduceres p.g.a. nedsat slutdiastolisk fibertension, hvilket skyldes øget systolisk uddrivning og nedsat fyldningstryk. Plasmavolumen nedsættes p.g.a. en øgning af det renale blodflow og dermed GFR.

5. Redegøre for faktorer, som er bestemmende for farmakokinetik og –dynamik (nyrefunktion, thyroideahormon, kalium, calcium, magnesium)

Virkingen af digoxin er afhængig af plasmaelektrolytternes forhold. Lavt plasmakalium, plasmamagnesium eller plasmacalcium forøger følsomheden. Hvis nyrefunktionen er nedsat, sker der en forsinkelse i eliminationen af digoxin med risiko for kumulation. Hyperthyroidisme reducerer eliminationshalveringstiden. Digoxin er kontraindikeret ved myxødem.

6. Redegøre for interaktionen med diuretika og verapamil

Verapamil hæmmer den renale elimination af digoxin. Interaktionen aftager ved kombinationsbehandling i løbet af 5-6 uger. Verapamil displacerer digoxin fra vævsbindingen og medfører en pludselig stigning i serumdigoxin, når behandlingen påbegyndes. Amiodaron og spironolakton nedsætter den renale sekretion af digoxin og øger dermed digoxinplasmakoncentrationen.

7. Angive at det terapeutiske indeks er lavt

Digoxin har et lavt terapeutisk indeks, hvilket vil sige TD₅₀/ED₅₀. Med andre ord der er ikke langt imellem effektiv dosis og toksisk dosis.

8. Beskrive EKG-ændringerne efter terapeutiske og toksiske doser

Se den lille EKG-bog.

9. Angive symptomerne ved overdosering og principperne for behandling heraf

De almindeligste kardielle intoksikationstegn er VES'er ofte koblede med bigemini, ventrikulær takykardi, ventrikelflimmer, forlænget AV-overledningstid, som kan udvikles til 2. eller 3. grads blok. Endvidere sinusbradykardi, sinuspauser samt atrial takykardi med vekslende AV-blok. Ellers ses appetitløshed, kvalme, opkastninger samt diarré. Søvnighed, hukommelsessvækkelse, hovedpine og gynækomasti. Hos ældre evt. konfusion og depression. Desuden fra sensoriet gulsyn, neuralgier og paræstesier i ekstremiteterne.

Behandling af de kardielle symptomer skal ske i EKG-overvågning på hospital. Ventrikulær takykardi kan søges behandlet med lidokain i.v. eller propranolol. Svære bradykardier kan evt. behandles med atropin eller midlertidig pacemaker kan være nødvendigt. Ved meget svære forgiftninger kan digoxinantistof være livsreddende.

10. Redegøre for principperne for digoxinbehandling (mætningsdosis, vedligeholdelses-

dosis, administrationsmåde) ved svær, akut hjerteinsufficiens og kronisk kongestiv hjerteinsufficiens

Hvis akut digitalisering ikke er nødvendig, anbefales det at starte behandlingen med forventet vedligeholdelsesdosis, som i løbet af en uge vil nå steady state hos patienter med normal nyrefunktion. I mere akutte tilfælde gives en initial mætningsdosis efterfulgt af vedligeholdelsesdoser. Mætningsdosis opdeles i 3-4 portioner givet indenfor 24-36 timer. Digoxin gives i de nævnte tilfælde oralt. Ved meget akut behov kan det gives i.v. men det er sjældent og skal monitoreres nøje.

4.50 ANTIARYTMIKA

Lidokain, digoxin, propranolol, verapamil, amiodaron

1. Angive virkningerne på hjertets automati, impulsledning, refraktærperiode og kontraktilitet

Amiodaron:

Amiodaron sænker sinusknudens hastighed og atrioventrikulær ledningshastighed, forlænger QT-intervallet og varigheden af QRS-komplekset. Den øger atrial, atrioventrikulær nodal og ventrikulær refraktærperiode. Desuden har den antianginøs effekt. Den har ingen negativ inotrop effekt.

Lidokain:

Lidokain hæmmer automati og excitabilitet i ventriklernes ledningssystem. I store doser hæmmes også impulsledningen. Lidokain har en beskedent negativ inotrop effekt.

Digoxin:

Digoxin forøger myokardiets kontraktionskraft, nedsætter hjertefrekvensen ved sinusrytme og hæmmer overledningen gennem AV-knuden. Ved større doser ses øget automati og excitabilitet – især i ventriklerne.

Propranolol:

Propranolol nedsætter automaticiteten i sinusknuden, hvilket fører til et fald i hjertefrekvensen. Desuden nedsætter den kontraktiliteten, ledningshastigheden og excitabiliteten.

Verapamil:

Verapamil hæmmer hovedsagelig den atrioventrikulære overledning. Desuden har den negativ inotropisk effekt.

2. Redegøre for administrationsmåde og anvendelse ved supraventrikulære og ventrikulære arytmier

Amiodaron:

Amiodaron har en meget lang halveringstid (13-103 dage). Der skal 15-30 dage til, før kroppens lager af amiodaron er stort nok til at estimere stoffets efficiacy. Der gives en loading dosis på 0,8-1,2 g/d i to uger, hvorefter vedligeholdelsesdosis er 200-400 mg/d. Amiodaron er effektiv til behandling af både supraventrikulære og ventrikulære arytmier.

Lidokain:

Lidokain er the drug of choice til supression af ventrikulær takykardi eller ventrikelflimmer. Lidokain administreres intravenøst, p.g.a. en meget høj first pass hepatisk metabolisme. Der gives en loading dosis på 150-200 mg over 15 min. evt. som flere bolus'er, hvilket følges af vedligeholdelsesdosis på 2-4 mg/min.

Digoxin:

Anvendes til supraventrikulære arytmier, som f.ex. atrieflimren eller atrieflagren. Hos patienter som ikke kræver akut digitalisering gives forventet vedligeholdelsesdosis, hvor steady state nåes i løbet af 1 uge. Hos patienter som kræver akut digitalisering, kan gives intravenøs mætningsdosis delt i 3-4 enkeltdoser med 2-4 timers mellemrum. Herefter gives vedligeholdelsesdosis.

Propranolol:

Propranolol administreres oralt. Der gives 10-40 mg 3-4 gange dagligt. Anvendes ved supraventrikulære og ventrikulære arytmier.

Verapamil:

Ved intravenøs administration gives bolus på 5 mg på 2-5 min efterfulgt af endnu en bolus på 5 mg. Derefter gives 5-10 mg hver 4-6 time eller 0,4 ug/kg/min. P.g.a. udbredt hepatisk metabolisering skal oral dosis være større – 120-640 mg fordelt på 3-4 doser/dag.

Verapamil anvendes til reentry supraventrikulære takykardier, som skyldes impuls-karusel i AV-knuden. Verapamil reducerer ventrikelhastigheden ved atrieflimner eller atrieflagren.

3. Redegøre for eliminationen af lidokain

Lidokains halveringstid er ca. 2 timer. Ved intravenøs injektion (som altid anvendes) er halveringstiden kun 5-10 min, fordi plasmakoncentrationen falder p.g.a. redistribution til vævene. Det biotransformeres hovedsagelig i leveren. Plasmahalveringstiden forlænges ved svære leverstaser og ved svær hjerteinsufficiens med reduceret minutvolumen.

4. Beskrive bivirkningerne af lidokain, propranolol og verapamil samt verapamils interaktion med digoxin

Lidokain:

Er i reglen dosisafhængige og forsvinder ved dosisreduktion. Svimmelhed, døsigthed, indre uro, konfusion, tågesyn, talebesvær, eufori, kvalme, bradykardi, overledningsblok, hypotension. Ved meget høje doser ses negativ inotrop effekt.

Propranolol:

De hyppigste bivirkninger er træthed og svimmelhed. Muskulær træthed kan være udtalt. Bivirkninger fra CNS ses som søvnforstyrrelser, mareridt og depression. Fra mavetarmkanalen observeres bivirkninger i form af kvalme og tendens til diarré. Kardielt kan ses AV-blok og bradykardi. Udvikling af hjerteinsufficiens kan ses, undertiden som udvikling af akut lungeødem. Kolde hænder og fødder samt hypotension kan forekomme.

Verapamil:

Bradykardi, AV-blok, kredsløbssjok og obstipation. Efter peroral indgift er bivirkninger relativt sjældne.

Verapamil hæmmer den renale elimination af digoxin og kan øge plasmadigoxin med op mod 50 %.

4.60 DIURETIKA

KULSYREANHYDRASE HÆMMERE

Acetazolamid

LOOP-DIURETIKA

Furosemid, bumetanid

THIAZIDER O.LIGN.

Klortiazid, hydroklortiazid, bendroflumetiazid (egl. thiazider), klortalidon, metolazon (thiazid lign.)

K-BESPARENDE DIURETIKA

Amilorid, spironolakton, kanrenoat

1. Redegøre for virkningsmekanismer og angrebepunkter i nefronet

Acetazolamid:

Acetazolamid hæmmer kulsyreanhydrase i proximale tubulus. Kulsyreanhydrase er nødvendig for reabsorption af Na^+ og HCO_3^- . Na^+ transporteres ind i tubuluscellen v.h.a. en Na^+/H^+ -antiporter. H^+ går sammen med HCO_3^- til dannelse af H_2CO_3 . H_2CO_3 splittes af kulsyreanhydrase til H_2O og CO_2 , som begge diffunderer ind i cellen, hvor de rehydreres til H_2CO_3 , som dissocierer til H^+ og HCO_3^- . H^+ er dermed igen klar til Na^+/H^+ -antiporteren og HCO_3^- transporteres igennem den basolaterale membran ud i blodet. Vand reabsorberes direkte proportionalt med saltreabsorption i dette segment. Acetazolamid fører altså til bicarbonatudskillelse og dermed en stigning i urinens pH.

Furosemid:

Furosemid blokerer $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ cotransporteren i den lumenale membran i tykke ascenderende Henle. Da der på den basolaterale side af disse celler sidder en Na^+/K^+ -ATPase, som også pumper K^+ ind i cellen, vil K^+ under normale forhold akkumuleres i cellen, hvilket resulterer i tilbagediffusion af K^+ ud i tubuluslumen, hvilket fører til et lumenpositivt elektrisk potentiale. Dette elektriske potentiale er den drivende kraft for reabsorption af de divalente kationer Mg^{2+} og Ca^{2+} ad den paracellulære vej. Blokade af $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ cotransporteren vil altså øge ekskretionen af Mg^{2+} og Ca^{2+} udover NaCl .

Klortiazid:

Klortiazid blokerer en Na^+/Cl^- cotransporter i distale tubulus. I disse celler reabsorberes Ca^{2+} aktivt via en apikal calciumkanal og en basolateral $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -exchanger. Det er en proces, som er reguleret af PTH.

Amilorid og spironolakton:

I samlerørernes principalceller har Na^+ en separat luminal kanal, som transporterer den ind i cellen. K^+ har ligeledes en egen luminal kanal, som transporterer den ud af cellen. Men Na^+ 's bevægelser er meget større end kaliums og der dannes derfor et negativt elektrisk potentiale lumenalt. Na^+ transporteres ud af cellen basolateralt v.h.a. en Na^+/K^+ -ATPase. Det lumenegative potentiale transporterer Cl^- tilbage til blodet ad paracellulær vej og driver K^+ ud i lumen v.h.a. den apikale kanal. D.v.s. der er en sammenhæng imellem leveringen af Na^+ til dette stykke og udskillelsen af K^+ . Diuretika som virker tidligere i nefronet, vil øge leveringen af Na^+ til dette sted og dermed K^+ -udskillelsen. Na^+ reabsorption og K^+ -udskillelse i dette område reguleres af aldosteron. I fravær af ADH vil samlerørerne være impermeable for vand. ADH indsætter vandkanaler i principalcellernes apikale membran. ADH sekretionen reguleres af serumosmolaliteten og volumenstatus.

De K-besparende diuretika antagoniserer effekten af aldosteron i samlerørerne og slutningen af distale tubulus. Spironolakton er en kompetitiv antagonist til aldosteron og virker på mineralokortikoidreceptorerne. Amilorid inhiberer Na⁺ transporten gennem ionkanaler i den lumenale membran.

2. Angive de akutte virkninger på elektrolyt-, brintion- og vandudskillelsen

Acetazolamid giver hyperchloræmisk metabolisk acidose, p.g.a. et fald i kroppens bicarbonat. Desuden øges udskillelsen af K⁺, p.g.a. øget NaHCO₃.

Furosemid øger udskillelsen af natrium, chlorid, kalium, H⁺, magnesium og calcium. Furosemid øger leveringen af salt og vand til samlerørerne, hvorved sekretionen af kalium og H⁺ øges. Dette giver hyperkalæmisk metabolisk alkalose. Desuden giver længerevarende brug hypomagnesiæmi. Tillige hyperuricæmi.

Klortiazid øger udskillelsen af natrium, chlorid, kalium, H⁺ og magnesium. Mens det nedsætter udskillelsen af calcium. Klortiazid giver hypokalæmisk metabolisk alkalose og hyperuricæmi.

K-besparende diuretika øger udskillelsen af natrium og chlorid. De nedsætter udskillelsen af kalium, H⁺ og magnesium og har ingen effekt på udskillelsen af calcium. K-besparende diuretika giver hyperchloræmisk metabolisk acidose, fordi H⁺ sekretionen inhiberes parallelt med K⁺ sekretionen. Desuden kan de give hyperkaliæmi.

3. Redegøre for de kroniske virkninger på organismens elektrolyt- og syre-base-status

Ved fortsat behandling med diuretika er diuresen og natriumudskillelsen ikke vedvarende forøget, men indstiller sig på en ny balance i løbet af få dage. Dette skyldes at natriumreabsorptionen forøges i andre nefronafsnit, hvor den ikke er blokeret af diuretika. Diuretikabehandlingen er stadig effektiv, fordi mængden af ekstracellulærvæske er reduceret. De kompensatorisk omlægninger af nefronets salt- og vandabsorption under kronisk diuretikabehandling er baggrunden for nogle af diuretikas bivirkninger og virkninger. Således kan tiazidernes antidiuretiske effekt ved diabetes insipidus og deres hæmning af lithiumudskillelsen forklares ved en kompensatorisk forøgelse af reabsorptionen af salt og vand (og lithium) i de proximale tubuli. Derved reduceres mængden af tubulusvæske, som viderebefordres til det distale nefron og hos patienter med defekter i den distale vandabsorption vil dette medføre nedsat diurese.

4. Redegøre for virkningen af thiazider og loop-diuretika på nyrenes koncentrerings- og fortyndingsevne

Fortyndingsevnen:

Nyrenes kapacitet til at udskille overskud af frit vand gennem produktion af hypoton urin beror på NaCl-reabsorption uden ledsagelse af vand i de vandimpermeable afsnit af nefronet. Diuretika, som hæmmer NaCl-reabsorptionen i disse nefronafsnit (thiazider og loopdiuretika), vil derfor reducere nyrenes fortyndingsevne (CH₂O). Dette indebærer en risiko for udvikling af hyponatriæmi, især ved overhydrering og/eller ødemtilstande med forhøjet plasma ADH.

Koncentreringssevnen:

Nyrenes evne til at tilbageholde frit vand gennem udskillelsen af højkoncentreret urin beror især på nyremarvens interstitielle hypertonicitet, samt på ADH's stimulation af samlerørernes vandpermeabilitet. Den medullære hypetonicitet generes ved selektiv udpumpning af NaCl i den

medullære del af Henles slynges ascenderende ben. En hæmning af denne reabsorption (loop-diuretika) vil derfor reducere nyrernes koncentreringsevne.

5. Angive en metode til vurdering af diuretikas maksimalvirkning, samt omtrentlige værdier for thiazider, loop-diuretika og K-besparende diuretika

Diuretikas kliniske effekt vurderes ved måling af initial døgndiurese eller natriumudskillelse, vægttab, blodtryksfald el.lign. Et mere eksakt mål for den kvantitative virkning er den fraktionelle natriumudskillelse, d.v.s. den procentdel af de udfiltrerede Na⁺ ioner, som udskilles i urinen (Fena som normalt er mindre end 1 %). Ved diuretika maksimalvirkning forstås den højeste fraktionelle natriumudskillelse, som kan opnås efter administration af en dosis diuretikum. Den er udfra figuren i "noter til farmakologi" side 28, ca. 30 % for loop-diuretika, ca. 10 % for thiazider og ca. 3 % for K-besparende diuretika.

6. Beskrive farmakokinetikken og angive den omtrentlige virkningsvarighed for thiazider, loop-diuretika og K-besparende diuretika

Loop-diuretika:

Loop-diuretika absorberes hurtigt fra mave-tarmkanalen. De elimineres ved renal sekretion og glomerulær filtration. Absorptionen af furosemid tager ca. 2-3 timer. Det diuretiske respons er meget hurtigt efter intravenøs injektion. Virkningsvarigheden af furosemid er ca. 4-6 timer. Halveringstiden afhænger af nyrefunktionen.

Thiazider:

Alle thiazider absorberes efter oral administration, men klorthiazid, som er mindre fedtopløselig, skal gives i relativt større doser. Alle thiaziderne sekreteres af det sekretoriske system for organiske syrer og konkurrerer delvis med sekretionen af urinsyre v.h.a. dette system. Virkningsvarigheden er fra 12-48 timer.

K-besparende diuretika:

Amilorid excreteres uændret i urinen og gennem fæces. Amilorids virkningsvarighed er ca. 24 timer og halveringstiden er ca. 6-9 timer. Spironolakton absorberes næsten fuldstændigt fra mavetarmkanalen. Fuld effekt på elektrolytter indtræder efter 2-7 dage. Maksimal hypotensiv effekt indtræder efter 2-3 uger. Plasmahalveringstiden for kanrenon er 16-22 timer. Spironolakton metaboliseres i leveren til den aktive metabolit kanrenon. 25-60 % udskilles gennem nyrerne som kanrenon og konjugater, resten udskilles gennem fæces.

7. Angive de vigtigste bivirkninger og kontraindikationer

Acetazolamid:

Bivirkninger: Træthed, depression og parastæsier. Hypotension.

Kontraindikationer: Kan udløse anfald af nyresten. Hyperchloræmisk acidose, hypokaliæmi, hyponatriæmi. Addisons sygdom. Bør ikke anvendes ved coma hepaticum og hypercalciuri.

Furosemid:

Bivirkninger: Hypokaliæmi. Øresusen og temporær døvhed. Muskelsmerter og lægkramper.

Kontraindikationer: Ingen nævnte.

Spironolakton:

Bivirkninger: Hypotension, hyperkaliæmi, hyponatriæmi. Døsighed. Ved langtidsbehandling gynækomasti hos mænd. I sjældne tilfælde menstruationsforstyrrelser og virilisering hos kvinder.

Kontraindikationer: Hyponatriæmi og behandling med ACE-hæmmere.

Klortiazid:

Bivirkninger: Lyssensibilisering, hypokaliæmi, hyperuricæmi, hyperglycæmi og initialt lipidæmi. Evt. impotens og hypercalciæmi.

Amilorid:

Bivirkninger: Kvalme. opkastninger, lægkramper, eksantem. Hypotension, hyperkaliæmi.

Kontraindikationer: Hyponatriæmi og behandling med ACE-hæmmere.

8. Redegøre for interaktioner med digoxin, lithium, nonsteroid anti-inflammatoriske stoffer og aminoglykosider

Thiazider: Virkningen af hjerteglykosider og ikke-depolariserende neuromuskulære blokkere kan forstærkes ved samtidig indgift af thiazider p.g.a. thiazidinduceret renalt kaliumtab. Virkningen af perorale antidiabetika nedsættes af thiazider. Ved samtidig indgift af lithium ses øget serumlithiumkoncentration p.g.a. nedsat renal clearance af lithium. Ved samtidig indgift af digoxin er der risiko for digoxinforgiftning.

Loop-diuretika: Virkningen af hjerteglykosider og ikke-depolariserende neuromuskulære blokkere forstærkes ved samtidig indgift af loop-diuretika p.g.a. loop-diuretikainduceret renalt kaliumtab. Risikoen for hypokaliæmi øges ved samtidig indgift af glukokortikoider p.g.a. synergistisk virkning på den renale kaliumekskretion. Virkningen af perorale antidiabetika nedsættes af loop-diuretika. Loop-diuretika forstærker den nefro- og ototoksiske effekt af aminoglykosider og hæmmer den renale tubulære ekskretion af gentamicin. Ved samtidig indgift af digoxin, er der risiko for digoxinforgiftning.

K-besparende diuretika: Kaliumtilskud øger risikoen for hyperkaliæmi. Ved samtidig indgift af ACE-hæmmere og kaliumbesparende diuretika øges kaliumkoncentrationen i blodet p.g.a. ACE-hæmmeres aldosteronsekretionshæmmende virkning. Virkningen af andre diuretika og antihypertensiva forstærkes. Ved samtidig indgift af spironolakton og digoxin nedsættes den renale sekretion af digoxin, hvorved digoxinplasmakoncentrationen øges.

9. Redegøre for stofvalg og administrationsmåde ved generelle ødemer, lungeødem, hypertension, forgiftninger, diabetes insipidus og nedsat nyrefunktion

Thiazider:

Thiazidernes moderate og langvarige virkning gør dem velegnede som førstehåndsmidler i ødembehandlingen. Den antidiuretiske virkning kan benyttes ved central eller renal diabetes insipidus og udgør den eneste medikamentelle behandling af sidstnævnte lidelse. Virkningen på calciumudskillelsen anvendes profylaktisk ved idiopatisk hypercalciuri med recidiverende nyre- og uretersten. Der gives 0,5-1 g/d af klortiazid ved ødemer. Ved hypertension gives 250 mg/d initialt – vedligeholdelsesdosis indstilles efter effekt.

Loop-diuretika:

Den kraftige og hurtigt indsættende virkning gør disse diuretika særligt velegnede til behandling f.ex. ved lungestase, ved hypertensive kriser med tegn på volumenekspansion, og til fremkaldelse af forceret diurese ved forgiftninger og urologiske operationer. De anvendes herudover i ødembehandlingen, når tilstrækkeligt resultat ikke opnås med thiazider alene, både ved hjerteinsufficiens, ved nefrotisk syndrom og ved levercirrose. I sjælde tilfælde med svære ødemer kan behandlingen med loop-diuretika suppleres med intermitterende thiazid- eller thiazidlignende diuretikumbehandling.

Et særligt indikationsområde er anvendelsen af meget store perorale eller intravenøse doser (op til 2 g furosemid i døgnet) til ødematøse og/eller hypertensive patienter med stærkt nedsat nyrefunktion.

Ved ødemer gives 20-40 mg i.v. Ved lungestase gives 40-120 mg i.v. Ved hypertensive kriser gives 40-80 mg i.v. Peroralt gives 20-80 mg/d.

K-besparende diuretika:

Kaliumbesparende diuretika benyttes i ødem- og hypertensionsbehandlingen i kombination med thiazider eller loop-diuretika, primært med henblik på begrænsning af kaliumtabet. Samtidig opnås en additiv effekt på natriumudskillelsen. Aldosteronantagonisterne er især indikeret ved hyperaldosteronisme. Spironolakton har antihypertensiv effekt og kan med fordel anvendes ved forhøjet blodtryk i forbindelse med hyperaldosteronisme.

Der gives 5 mg 1-2 gange dagligt af amilorid.

Ved ødemer og hypertension gives 100 mg dagligt af spironolakton. Ved primær hyperaldosteronisme gives op til 400 mg spironolakton dagligt fordelt på flere doser.

4.70 STOFFER MED VIRKNING PÅ VANDUDSKILLELSEN

ANTIDIURETIKA (midler til behandling af diabetes insipidus):

Desmopressin, thiaziddiuretika, karbamazepin, klorpropamid, klofibrat

1. Definere antidiuretisk effekt

Antidiuretisk effekt er nedsættelse af vandudskillelsen uden ændring af saltudskillelsen.

2. Redegøre for den antidiuretiske virkningsmekanisme ved diabetes insipidus samt angive hvilke stoffer, der er effektive ved central og renal diabetes insipidus

Vandreabsorption i nyrenes samlerør reguleres af det antidiuretiske hormon ADH (vasopressin), som dannes i hypothalamus og afgives til blodbanen fra hypofysens baglap ved en stigning i blodplasmaets osmolalitet eller et fald i blodvolumen eller arterielt blodtryk. ADH bindes til V₂-receptorer i tubuluscellernes peritubulære membran og via øget intracellulær produktion af cyklisk AMP stimuleres indbygningen af vandkanaler i den luminale membran, hvorved den osmotiske vandreabsorption faciliteres. Der sker ingen samtidig øget reabsorption af salte. Man skelner

imellem central og nefrogen diabetes insipidus. Central diabetes insipidus ses ved svigtende ADH-produktion, som kan være medfødt eller udløst af læsioner eller andre patologiske processer. Døgndiuresen kan stige til 20L, men vil som regel være under 10L. Nefrogen diabetes kan skyldes arvelig sygdom (primær) p.g.a. mutation i V₂-receptorgenet eller hyppigere strukturelle eller medikamentelt betingede nyrelidelser (sekundær). Tilstanden ses i forbindelse med kroniske interstitielle nyrelidelser, hypokaliæmi, hypercalciæmi, amyloidose og medikamentel behandling med bl.a. lithium, amphotericin B og vinblastin. I alle tilfælde medfører de patologiske forhold, at nyrerne reagerer med et nedsat diuretisk respons på et normalt vasopressinstimulus. Urinvolumen ved nefrogen diabetes er oftest meget mindre end ved central – ca. 2L – og er sjældent behandlingskrævende.

Til behandling af central diabetes insipidus anvendes idag hovedsagelig desmopressin. Carbamazepin, som stimulerer vasopressinsekretionen, kan anvendes hos patienter med partiel diabetes insipidus. Både ved nefrogen og central diabetes insipidus kan en vis antidiuretisk virkning opnås ved indgift af thiazider. Mekanismen er en kompensatorisk forøgelse af den proximale salt- og vandreabsorption. Derved aftager tilbudet af tubulusvæske til det distale nefron, og polyurien reduceres.

ADH-ANTAGONISTER = midler mod ADH-overproduktion:

Lithium, democyclokin, vasopressin-antagonister

3. Angive virkningsmekanismer og indikationsområde

ADH-antagonister inhiberer effekterne af ADH i samlerørerne – man mener det sker ved nedsat dannelse af cAMP som respons på ADH, samt en forstyrrelse af virkningen af cAMP i samlerørerne. ADH-antagonister bruges til behandling af SIADH (syndrome of inappropriate ADH secretion), hvis vandrestriktion ikke er effektivt nok. Der anvendes lithium(carbonat) eller demeclocykin.

ADH forøges også ved nedsat effektivt cirkulerende volumen. Behandling kan være nødvendig, hvis volumenerstatning ikke kan gennemføres p.g.a. hjertesvigt eller leversygdom f.ex.

5. STOFFER MED VIRKNING PÅ DEN GLATTE MUSKULATUR

5.10 HISTAMIN OG HISTAMINANTAGONISTER

AGONISTER

Histamin

H₁-ANTAGONISTER

Mepyramin (pyrilamin), difenhydramin, prometazin, cyklizin, cyproheptadin, astemizol, terfenadin

H₂-ANTAGONISTER

Cimetidin, ranitidin (se også 6.13)

1. Angive histamins lokalisation i organismen

Der findes histaminerge neuroner i den bagerste del af hypothalamus, hvis axoner projicerer til alle dele af hjernen, inklusive cerebral cortex og medulla spinalis. Desuden findes histamin i celler i ventriklens mucosa og i mastceller og basofiler.

2. Angive histamins lokalisation i mastcellen og beskrive faktorer, der udløser histaminfrigørelse (antigen-antistof reaktion, morfin, tubokurarin)

Histamin findes i lagringsgranula i mastcellerne. Disse granula indeholder histamin, sulfapolysaccharid, heparin eller chondroitinsulfat og et surt protein. Histamin kan frigives på flere måder. Mastcellerne har IgE-antistoffer siddende på deres overflademembraner. Hvis disse antistoffer udsættes for det rette antigen, får de mastcellerne til at degranulere. Degranuleringen frigiver histamin, ATP og andre mediatorer, som er lagrede i de sekretoriske granula. Histaminfrigørelse ved denne mekanisme er en mediator ved type I allergiske reaktioner. Stoffe som frigives ved IgG eller IgM medierede immunreaktioner, som aktiverer komplementkaskaden, frigiver også histamin fra mastceller og basofiler. Histamin modulerer sin egen frigørelse ved negativ feedback udøvet på H₂-receptorer i sensitiserede mastceller i nogle væv (hud og blod f.ex.), hvilket begrænser intensiteten af det allergiske respons.

Morfin og tubokurarin kan displace histamin fra heparin-proteinkomplekset i cellerne.

3. Redegøre for histamins fysiologiske og patofysiologiske rolle (syresekretion, allergiske reaktioner)

Se spørgsmål 2 og 4.

4. Beskrive histamins virkninger på hjerte-kredsløb, glat muskulatur, hud, nerveender og sekretion, herunder redegøre for opdelingen af histaminerge receptorer i H₁-, H₂- og H₃-receptorer

Der findes 3 slags histaminreceptorer: H₁-, H₂- og H₃-receptorer. H₁ findes i glat muskulatur, endothelium og i hjernen. H₂ findes i ventriklens mucosa, hjertemuskel, mastceller og i hjernen. H₃ findes præsynaptisk i hjernen og i plexus myentericus og andre neuroner.

Hjerte-kredsløb:

Histamin giver et fald i systolisk og diastolisk blodtryk og en øgning af hjertefrekvensen. Blodtryksændringerne skyldes vasodilatation, fordi histamin virker på arterioler og prækapillære sphinctere. Stigningen i hjertefrekvensen skyldes histamins stimulatoriske effekt på hjertet og en refleks-takykardi. De direkte kardielle effekter af histamin er øget kontraktilitet og øget pacemaker hastighed, hovedsagelig medieret af H₂-receptorer.

Histamin kan inducere ødem. p.g.a. virkning på H₁-receptorer i karrene i mikrocirkulationen.

Glat muskulatur:

Histamin giver gennem H₁-receptorerne, kontraktion af intestinal glat muskulatur. Ligeledes gennem H₁-receptorer giver histamin bronchokonstriktion.

Nerveender:

Histamin har en kraftig stimulerende effekt på sensoriske nerveender – specielt dem som medierer smerte og kløe, hvilket udløses gennem H₁-receptorer.

Sekretion:

Histamin stimulerer mavesyreproduktionen gennem aktivering af H₂-receptorer på parietalcellerne. Histamin stimulerer også sekretion i tyndtarmen og i tyktarmen.

5. Beskrive virkningen af intrakutan histamininjektion

En intrakutan histamininjektion har et respons, som involverer tre celletyper – glat muskulatur i mikrocirkulationen, kapillært eller venolært endothelium og sensoriske nerveender. På injektionsstedet ses en rødmen, som skyldes dilatation af de små kar, fulgt af en ødematøs hævelse på stedet og en rød irregulær blusen omkring hævelsen. Det blussende skyldes en axonrefleks. Desuden kan forekomme lokal kløe.

6. Redegøre for H₁-antagonisters farmakologiske virkningsspektrum (antihistaminerg, CNS, antikolinerg, lokalanalgetisk, antiserotonerg)

H₁-antagonister inddeles i 1. generations og 2. generations agenter. 1. generations agenter har relativt stærke sedative effekter og blokerer højst sandsynligt autonome receptorer. 2. generations agenter fordeles mindre til CNS.

H₁-receptor antagonist blokerer virkningen af histamin ved reversibel kompetitiv antagonisme ved H₁-receptoren.

Mepyramin, difenhydramin og cyklizin er 1. generations antihistaminer. Terfenadin er en 2. generations antihistamin.

Virkninger af 1. generations antihistaminer, som ikke skyldes histaminreceptorblokada:

Mepyramin og difenhydramin har henholdsvis moderat og stærk sedativ effekt, mens cyklizin kun har en mindre sedativ effekt. 1. generations antihistaminer har også en vis virkning i forbindelse med forebyggelse af transportsyge. Mepyramin og difenhydramin har tillige en vis anticholinerg effekt på de perifære muskarinreceptorer, som er atropinlignende. Prometazin har en vis adrenoceptor blokerende virkning (alfa-receptorer blokerende). Cyproheptadin har kraftig antiserotonerg virkning.

Mange 1. generations H₁-antagonister er effektive lokalanæstetika. De blokerer Na⁺-kanaler i excitable membraner på samme måde som prokain og lidokain.

7. Angive H₁-antagonisternes anvendelse ved allergiske lidelser, kløe, kvalme og transportsyge

H₁-antihistaminer bruges til behandling og forebyggelse af allergiske reaktioner. De er specielt gode til rhinitis og urticaria, hvor histamin er den primære mediator. Særligt 2. generations antihistaminer bruges til dette.

De stoffer som er mest effektive til forebyggelse af transportsyge, er difenhydramin og prometazin. Cyklizin er også anvendelig og har mindre sedativ effekt end de to andre.

Ved atopisk dermatitis bruges difenhydramin hovedsagelig p.g.a. dens sedative virkning og til kontrol af kløen.

Flere H₁-antagonister studeres for muligt brug til behandling af morgenkvalme hos gravide, men man har endnu ikke godkendt nogen, p.g.a. risikoen for teratogene effekter.

8. Angive H₁-antagonisters bivirkninger, forgiftningsbillede samt interaktioner med CNS-depressive stoffer, herunder alkohol og med erytromycin

De nævnte virkninger af 1. generations H₁-antihistaminer, som ikke sker gennem histamin-receptorer, er jo principielt bivirkninger.

Desuden ses døsighed, mundtørhed, sjældnere allergiske reaktioner, som specielt optræder ved lokal anvendelse. Interindividuelle variationer i eliminationshastigheden kan give store forskelle i sedationens varighed.

Forgiftningsbilledet viser motorisk uro, tremor, hallucinationer, desorientering, opstemthed eller angst. Bevidsthedssvækkelse, takykardi, pupildilatation, mundtørhed. Kramper kan forekomme. For nogle non-sedative antihistaminer, som metaboliseres extensivt, er der beskrevet hjertepåvirkning, specielt i form af forlænget Q-T-interval og ventrikulære arytmier herunder Torsade de pointes arytmier, specielt ved samtidig indtagelse af ketoconazol.

For terfenadin og astemizol gælder, at samtidig administration af nogle stoffer, som metaboliseres i leverens cytochrom P450 system, f.ex. erythromycin og ketoconazol, hæmmer stoffernes metabolisme, hvilket kan medføre toksiske koncentrationer af uomdannede lægemidler i plasma, resulterende i hjertearytmier som ovenfor nævnt.

For 1. generations antihistaminer gælder ved systemisk indgift, at den sederende effekt af anxiolytika, neuroleptika, hypnotika og alkohol forstærkes. Desuden øges monoaminoxidasehæmmernes kardiotoxicitet. Cykliske antidepressiva anticholinerge virkning forstærkes og effekten af cholinesterasehæmmere nedsættes.

9. Redegøre for virkningen af H₂-antagonister ved ulcussygdommen

H₂-antagonisterne hæmmer ventriklens syresekretion ved at blokere H₂-receptorer på parietalcellerne. H₂-antagonisterne letter symptomerne og fremmer helingsprocessen ved ulcus ventriculi og ulcus duodeni. Profylaktisk brug af mindre dosis forebygger recurrens. Desuden kan de anvendes ved gastroesophageal reflux og ved hypersekretoriske tilstande. Se endvidere 6.10 om midler mod ulcussygdommen.

10. Angive cimetidins vigtigste bivirkninger og interaktioner og sammenlign med ranitidin

Bivirkninger af cimetidin er sjældne. Der kan ses gynækomasti, hududslæt, leverpåvirkning, hovedpine, svimmelhed og bradykardi. Bivirkningernes hyppighed er lige stor for cimetidin og ranitidin.

Cimetidin hæmmer omsætningen af en række lægemidler ved at hæmme disses oxidative metabolisme i leveren og ved at hæmme den renale sekretion af kationiske farmaka som f.ex. metformin. Det kan øge plasmakoncentrationen af disse stoffer og har størst betydning for lidokain, phenytoin, theofyllin og warfarin, som har en snæver terapibredde.

Desuden hæmmer cimetidin omsætningen af metoprolol, propranolol, israpidin, nifedipin, labetalol, tolbutamid, nogle benzodiazepiner, kinin, pinacidil og cykliske antidepressiva.

Ranitidin vil i normale terapeutiske doser ikke inhibere den oxidative metabolisme af andre stoffer.

5.20 SEROTONIN, SEROTONINANTAGONISTER OG SEKALE-ALKALOIDER

AGONISTER

Serotonin, sumatriptan, buspiron, dexfenfluramin

ANTAGONISTER

Cyproheptadin, ondansetron

SEKALEALKALOIDER (ergot alkaloider)

Metysergid, ergotamin, dihydroergotamin, ergometrin(ergonovine), methylergometrin, bromocriptin, LSD

1. Angive serotonins lokalisation og virkninger (kredsløb, tarm og neurotransmitter)

I corpus pineale er serotonin precursor for melatonin. Men over 90 % af serotonin findes i enterochromaffine celler i mavetarm-kanalen. I blodet findes serotonin i trombocytterne. Serotonin findes også i raphe nuclei i hjernestammen, som indeholder serotonerge neuroners cellelegemer, som syntetiserer, lagrer og frigiver serotonin som transmitter. Hjernens serotonerge neuroner er involverede i funktioner, som humør, søvn, appetit, temperatur regulation, smerteperception, regulation af blodtrykket og opkastning. Serotonin er muligvis også involveret i depression, angst og migræne.

Der findes også serotonerge neuroner i det enteriske nervesystem i mavetarm-kanalen og omkring blodkar. Serotonins funktion i enterochromaffine celler er uvis.

Serotonins virkninger:

Hjerte-karsystemet:

Serotonin giver direkte kontraktion af glat muskulatur. Den er en kraftig vasokonstriktor undtagen i skeletmuskulaturen og i hjertet, hvor den dilaterer karrene. Desuden kan den give refleksbradykardi. Den har en mindre positiv kronotropisk og inotropisk effekt på hjertet. Serotonin får blodpladerne til at aggregere.

Mave-tarmkanalen:

Serotonin giver kontraktion af den glatte muskulatur i mavetarmkanalen, hvorved tonus øges og peristaltikken faciliteres.

Respiration:

Serotonin har en mindre direkte stimulerende effekt på den glatte muskulatur i bronchiolerne. Desuden kan den give hyperventilation p.g.a. en kemoreceptorrefleks.

Nervesystemet:

Serotonin er ligesom histamin en potent stimulator af smerte og kløe – sensoriske nerveender, og er ansvarlig for nogle af symptomerne ved insekt og plantebid. Den er en kraftig stimulator af kemosensitive nerveender i coronarkarrene, hvilket kan udløse et refleks respons med udtalt bradykardi og hypotension.

Serotoninreceptorer i mavetarmkanalen og i opkastningscenteret i medulla, deltager i opkastnings-refleksen.

Serotonin virker desuden som neurotransmitter.

2. Angive, at sekalealkaloider er partielle serotoninantagonister, partielle alfa-adrenerge agonister og dopaminagonister

Sekalealkaloider virker på adskillige receptorer. Deres effekter er bl.a. agonist, partiel agonist og antagonist virkninger på alfa-adrenoceptorer og serotoninreceptorer samt en agonist virkning på dopaminreceptorer i CNS.

3. Angive sekalealkaloidernes virkninger på CNS, kredsløb og uterus

CNS:

Nogle naturligt forekommende sekalealkaloider er kraftige hallucinogener – LSD illustrerer dette. Man mener, det skyldes agonist effekter på præ- eller postsynaptiske junctionale 5-HT₂-receptorer i CNS. Se ellers under Parkinsons syge.

Kredsløbet:

Ergotamin kontraherer de fleste kar, p.g.a. partiel agonist effekt på alfa-receptorer. Ergotamin og ergometrin har partiel agonist effekt på 5-HT₂-receptorer i karrene, hvor de cerebrale synes at være de mest sensitive, hvorfor de anvendes som migrænemidler.

Uterus:

Sekalealkaloidernes stimulerende effekt på uterus, kombinerer alfa-agonist, serotonin og andre effekter. Uterus' sensitivitet overfor sekalealkaloiderne øges gennem graviditeten højst sandsynligt p.g.a. en gradvis stigning i alfa-1-receptorer. I små doser kan sekalealkaloider fremprovokere rytmiske kontraktioner og relaksation af uterus. Ergometrin anvendes her.

4. Beskrive serotoninantagonisters og ergotamins anvendelse, bivirkninger og kontraindikationer

Ondansetron:

Anvendelse: Ondansetron er et antiemetikum, som anvendes til patienter i kemoterapi eller strålebehandling og som profylakse mod postoperativ kvalme og opkastning.

Bivirkninger: Obstipation, hovedpine. Rødme og varmfølelse. I sjælde tilfælde muskelkramper, brystmerter, arytmier, hypotension, bradykardi og hikke. Akutte overfølsomhedsreaktioner er set. Desuden ufrivillige bevægelser, forbigående synsforstyrrelser og svimmelhed.

Bør ikke gives til gravide – specielt ikke i 1. trimester.

Cyproheptadin:

Anvendelse: Ved allergiske sygdomme – specielt urticaria, høfeber og allergisk rinit.

Bivirkninger: Døsighed, mundtørhed, sjældnere allergiske reaktioner ved lokal anvendelse. Sedation er individuelt varierende.

Kontraindikationer: P.g.a. de anticholinerge virkninger: glaukom, vandladningsbesvær hos patienter med prostatahypertrofi.

Ergotamin:

Anvendelse: Migræneanfald.

Bivirkninger: Kvalme og opkastninger. Kramper i benene og paræstesier i ekstremiteternes distale dele. Abdominal smerter og diarré. I sjældne tilfælde efter normal dosis angina pectoris.

Kontraindikationer: Septikemi, svær hypertension, nyre- og leverinsufficiens, perifære vaskulære lidelser og koronarsygdomme.

5.30 MIGRÆNEMIDLER

Ergotamin, dihydroergotamin, metysergid, propranolol, sumatriptan

1. Beskrive ovennævnte stoffers anvendelse ved migræne, herunder profylaktisk behandling og anfaldskuperende behandling

Profylaktisk behandling:

Den profylaktiske behandling tilsigter gennem daglig medikation over et længere stykke tid, at nedsætte anfaldenes hyppighed og sværhedsgrad. Propranolol anvendes til profylakse. Dihydroergotamin kan også anvendes. Den er hovedsagelig venekontraherende. Metysergid anvendes ligeledes profylaktisk og er i modsætning til dihydroergotamin værdiløs til anfaldskupering.

Anfaldskuperende behandling:

Her anvendes hovedsagelig sumatriptan samt ergotamin. Disse stoffers virkning skyldes deres vasokonstriktoriske effekt. Ergotamins vasokonstriktoriske effekt er generel, hvorimod sumatriptans kontraherende effekt har mere specifik virkning på patologisk dilaterede intrakranielle kar. Ergotamins effekt på de perifære kar er langvarig og udtalt, mens sumatriptans effekt er mild og kortvarig.

2. Beskrive bivirkninger og kontraindikationer (herunder at ergotamin og metysergid er kontraindiceret ved graviditet)

Bivirkninger:

Ergotamin: Kvalme og opkastninger, kramper i benene og paræstesier i de distale dele af ekstremiteterne. Abdominal smerter og diarré. Angina pectoris efter normal dosis.

Dihydroergotamin: Kvalme og opkastninger.

Sumatriptan: Milde og kortvarige. Forbigående fornemmelse af prikken, varme, tyngde eller pressen overalt på kroppen. Forbigående svimmelhed, svaghedsfølelse og oppresionsfornemmelse. Kvalme, træthed og døsighed. Smerter på injektionsstedet. Forbigående rødmen, let blodtryksstigning, brystsmerter, hypotension, bradykardi, takykardi og palpitationer.

Propranolol: Træthed, diarré og forstoppelse. Ortostatisk hypotension med svimmelhedsfølelse kan forekomme. Bronchospasmer, hjerteinsufficiens, bradykardi søvnforstyrrelser og hallucinationer.

Kontraindikationer:

Ergotamin: Septikæmi, svær hypertension, nyre- og leverinsufficiens, perifære vaskulære lidelser og koronarsygdomme.

Dihydroergotamin: Forsigtighed: nedsat dosering ved stærkt nedsat leverfunktion.

Propranolol: Hjerteinsufficiens, astma bronchiale, nyreinsufficiens samt diabetes mellitus. Verapamilbehandling.

Sumatriptan: Koronarsygdom, Prinzmetal's angina, tidligere AMI, ukontrolleret hypertension, symptomgivende vaskulære lidelser, samtidig brug af ergotaminholdige lægemidler.

5.40 EIKOSANOIDER

Prostaglandiner, leukotriener m.m.

1. Angive hovedtrækkene af eikosanoidernes dannelse ud fra membranfosfolipider

Phospholipase A₂ fjerner arachidonsyre fra membranfosfolipider. Herefter laver cyklooxygenaser den om til PGH₂, som omdannes til prostaglandiner, prostacyclin og thromboxaner. Eller arachidonsyre omdannes af lipooxygenaser til 5-HPETE, som omdannes til leukotriener og omdannes til 15-HPETE, som omdannes til lipoxiner. Som en sidste tredje mulighed omdannes arachidonsyre af cytochrom P450 monooxygenaser til DHT, EET og 12-HETE. Cyklooxygenase eksisterer i to isoformer – en som er konstitutiv, d.v.s. altid er tilstede – og en som induceres i makrofager ved inflammation.

2. Angive, at eikosanoider kan påvirke kar, trombocytter, leukocytter, bronkier, tarm, uterus og ventrikelslimhinde

TXA₂ og PGF₂α er potente vasokonstriktorer, mens f.ex. PGE₂ er vasodilator.

De fleste prostaglandiner og thromboxaner aktiverer den gastrointestinale glatte muskulatur. Den længdegående muskulatur kontraheres af PGE₂ og PGF₂α, mens den cirkulære muskulatur kontraheres af PGI₂ og PGF₂α og afslappes af PGE₂.

Den respiratoriske glatte muskulatur afslappes af PGE₁, PGE₂ og PGI₂ og kontraheres af TXA₂ og PGF₂α.

PGE₁ og PGI₂ inhiberer trombocyttaggregation, mens TXA₂ er en potent trombocyttagregator. Neutrofiler og lymfocytter syntetiserer meget lidt om noget prostaglandin, mens monocytter har stor kapacitet til prostaglandin- og trombocyttsyntese gennem både konstitutive og inducible cyklooxygenaser. Ligeledes synes eosinofiler at have en høj kapacitet for dannelse af prostaglandiner og thromboxaner.

Både medulla og cortex i nyrerne syntetiserer adskillige eikosanoider, hvor de har vigtige regulatoriske funktioner.

Leukotrienerne LTC₄ og LTD₄ er potente bronchokonstriktorer.

Administration af prostaglandiner terminerer graviditet specielt PGE₂ og PGF₂alfa har potente oxytoksiske virkninger. Disse stoffer kan bruges til 1. eller 2. trimester abort. Desuden kan stofferne bruges til af blødgøre cervix ved fødslen.

Primær dysamenorrhea skyldes øget endometrial syntese af PGE₂ og PGF₂alfa under menstruationen. NSAID'er inhiberer dannelsen af prostaglandiner og letter symptomerne ved dysmenorrhea. PGE-stoffer beskytter mod mavesår. De er cytoprotektive i lave doser og syresekretionshæmmende i højere doser.

3. Angive nogle lægemidler, som hæmmer prostaglandinsyntesen (acetylsalicylsyre og andre non-steroide anti-inflammatoriske stoffer) og arakidonsyrefrigørelsen (glukokortikoider)

Cortikosteroider blokerer eikosanoidernes syntese. De inhiberer aktiviteten af phospholipase A₂, hvorved frigivelsen af arachidonsyre forhindres.

Non-steroide anti-inflammatoriske stoffer som aspirin, indometacin og ibuprofen blokerer både prostaglandin og thromboxan syntese ved at inhibere cyklooxygenase aktivitet.

5.50 ASTMAMIDLER

ADRENERGE BRONKODILATORER

Terbutalin, salbutamol, salmeterol

ANDRE BRONKODILATORER

Teofyllin (aminofyllin), ipratropium

GLUKOKORTIKOIDER

Beklometason, hydrocortison, prednisolon

ANDRE

Natriumkromoglikat

1. Redegøre for ovennævnte stoffers virkningsmekanismer ved astma bronchiale

Natriumkromoglikat:

Natriumkromoglikat i aerosol form er kun anvendelig profylaktisk. Dens virkningsmekanisme er ændring af funktionen af de forsinkede chloridkanaler i cellemembranen, hvilket inhiberer cellulær aktivering. Denne effekt på nerverne i luftvejene, inhiberer hoste. Effekten på mastcellerne er inhibering af det tidlige respons på antigen, mens effekten på eosinofilerne er inhibering af det sene respons. Profylaktisk behandling med natriumkromoglikat blokerer den bronkokonstriktion, som ses ved antigeninhalation, motion, aspirin m.m.

Teofyllin:

Teofyllin har direkte bronkodilaterende effekt, hvis mekanisme er ukendt. Desuden inhiberer den antigen induceret frigivelse af histamin fra lungevæv. Den forbedre også kontraktiliteten og

nedsætter trætheden af diaphragma, hvilket har god effekt hos KOL-patienter. Kan administreres oral og intravenøst.

Terbutalin og salmeterol:

De er begge beta-2-selektive adrenoceptor agonister. De er effektive efter inhalation eller oral administration. Terbutalin har en virkningstid på ca. 3-4 timer, mens salmeterol virker over 12 timer.

De relaxerer den glatte muskulatur i luftvejene, hvilket resulterer i bronkodilatation. Desuden inhiberer de frigivelsen af nogle af de bronchokonstriktive stoffer fra mastceller. De inhiberer mikrovaskulær lækage og øger mucociliær transport ved at øge ciliær aktivitet eller ved at påvirke sammensætningen af den mukøse sekretion.

Ipratropium:

Ipratropium er en muskarin antagonist, som laver bronkodilatation ved at inhibere den parasympatiske bronkokonstriktion. Den har kompetitiv inhiberende effekt på acetylcholin ved muskarine receptorer. I luftvejene frigives acetylcholin fra efferente vagusnerveender og de muskarine antagonister kan blokere kontraktionen af luftvejenes glatte muskulatur og den stigning i mucussekretion, som ses ved vagusstimulation.

Glukokortikoider:

Deres præcise virkningsmekanisme er ukendt. Deres vigtigste virkning er inhibering af den eosinofile luftvejsmucosa – inflammation i astmatiske luftveje. Glukokortikoiderne er nødvendige for en normal funktion af receptorerne på sekretoriske celler og effektorcellerne efter alfa- og beta-adrenerg stimulation. En relativ beta-2-receptordefekt synes, at være årsag til visse former for astma bronchiale og en normalisering af receptorens funktion finder først sted ved tilførsel af glukokortikoider. Glukokortikoiderne har en direkte virkning på cellernes proteinsyntese og herved på en række enzymer og overfladereceptorproteiner, som er vigtige for cellerne og den allergiske inflammation. De hæmmer desuden phospholipase A₂ og derved frigørelsen af arachidonsyre.

2. Redegøre for medikamentel behandling af astma

Astma inddeles efter sværhedsgrad i grad I-IV.

Astma grad I er defineret som anfald mindre end en gang om ugen af mindre end to timers varighed. De skal behandles med beta-2-agonist inhalator p.n.

Astma grad II er defineret som anfald mere end en gang om ugen men mindre end en gang om dagen og hvor astmaen kan påvirke gøremål og søvn. De behandles med beta-2-agonist inhalator p.n., inhalationssteroid og beklometason.

Astma grad III er dem som har daglige anfald som påvirker gøremål og søvn. De skal behandles med beta-2-agonist inhalator p.n., inhalationssteroid, beklometason og 1-2 pust 2 gange dgl. af langtidsvirkende beta-2-agonist, som f.ex. salmeterol.

Astma grad IV er dem som uafbrudt har symptomer og som har åndenød i hvile. De behandles som grad III samt med prednisolon.

3. Redegøre for bivirkninger:

Terbutalin: Tremor. Blodsukkerkoncentrationen kan øges hos diabetikere. Risiko for hypokaliæmi. Muskel-tremor og takykardi ses hyppigere ved infusion end ved inhalation.

Salmeterol: Dosisafhængig tremor i ekstremiteter og let takykardi som kompensation for perifær kardilatation.

Teofyllin: Kvalme, opkastninger, søvnforstyrrelser, hyerventilation, rastløshed, svimmelhed, hovedpine, ekstrasystoler, takykardi og hypotension.

Ipratropium: Mundtørhed.

Beklometason: Lokale infektioner med *candida* eller *aspergillus* i munden, halsen og struben samt hæshed.

Hydrokortison og prednisolon: Ved systemisk anvendelse hæmmes hypothalamus-hypofyse-binyrebarkfunktionen, der ses iatrogen hypercorticisme og reaktivering af sygdommen ved aftrapning.

Symptomerne på iatrogen hypercorticisme er osteoporose, aseptisk knoglenekrose, hudforandringer med cushingoid fedtfordeling, atrofi af huden, striae cutis, purpura, hirtuisme og psykiske symptomer. Måske risiko for aktivering af bestående ulcus ventrikuli, sløring og aktivering af microbielle infektioner især TB, forværring af diabetes mellitus og hypertension. Væksthæmning hos børn, myopati, posterior subkapsulær katarakt og glaukom.

4. Redegøre for teofyllins interaktioner (cimetidin, erythromycin)

Samtidig indgift af teofyllin og cimetidin, ciprofloxacin, disulfiram eller erythromycin medfører øget teofyllinkoncentration og forlænget plasmahalveringstid.

5. Redegøre for lægemidler, som kan medføre risiko hos astmapatienter (betareceptorblokerende stoffer, kolinerge stoffer, centralt virkende analgetika, andre respirationsdeprimerende lægemidler og nonsteroidale anti-inflammatoriske stoffer)

Betablokkere kan give bronkospasmer hos patienter med KOL. Desuden kan anafylaktiske reaktioner forstærkes under behandling med betablokkere.

Kolinerge stoffer er kontraindicerede til astmapatienter, fordi de kan give bronkospasmer eller i hvert fald bronkokonstriktion og øget bronchosekretion.

Centralt virkende analgetika og andre respirationsdeprimerende lægemidler, har en forøget risiko hos astmapatienter, da de jo netop virker respirationsdeprimerende.

Ved anvendelse af NSAID er der risiko for salicylsyreudløst astma bronchiale. Desuden skal man være forsigtig med at give NSAID sammen med glukokortikoider, da der er en øget risiko for ulcusblødning og perforation.

Generelt kan NSAID forværre astma, da de hæmmer prostaglandinsyntesen på et niveau, der gør at der istedet dannes flere leukotriener, som har bronkokonstruktionsvirkninger.

5.60 HOSTEMIDLER

HOSTESTILLENDENDE MIDLER

Kodein, noskabin

EKSPEKTORANTIA

Acetylcystein, bromhexin, ammoniumklorid

1. Angive mulige virkningsmekanismer

Hoste kan udløses fra receptorer i larynx, trachea, bronkier og pleura. I trachea og de store bronkier findes hoste- eller irriterende receptorer, som ved stimulation kan give hoste og bronkokonstriktion.

Ekspektorantia antages at fremme produktion og transport af sekret i bronkierne eller at påvirke komponenter i sekretet. Acetylcystein ændrer viskositeten når det gives inhalatorisk.

Sulfhydrylgruppen åbner disulfidforbindelser i mukoproteiner. Bromhexin spalter glykoproteinfibre i mukøst opspyt. Desuden øger det clearance af partikler fra luftvejene hos patienter med kronisk bronkitis.

Hostestillende midler hæmmer hosterefleksens ved at påvirke forskellige afsnit i refleksbanen.

Opioider og isochinolininderivater (noskapin) hæmmer det medullære hostecenter.

Kodein har desuden en vis analgetisk effekt – det har noskapin ikke. Ammoniumklorid gives som kombinationspræparat med kodein og indgår under ekspektorantia.

2. Angive præparatvalg ved tør hoste og ved hoste med sejt ekspektorat

Ved tør hoste anvendes kodein eller noskapin. Ved hoste med sejt ekspektorat anvendes acetylcystein eller bromhexin.

3. Angive bivirkninger og kontraindikationerBivirkninger:

Acetylcystein: Kvalme, dyspepsi og halsbrand. Bronkospasmer efter inhalation, men ikke efter peroral indgift.

Bromhexin: Ulcus ventrikuli kan forværres. Der kan ses forbigående let diarré og hovedpine samt kvalme.

Kodein: Obstipation. kvalme, opkastning, svimmelhed, dødsighed.

Noskapin: Kvalme, let svimmelhed, let hovedpine. Allergiske hudreaktioner kan forekomme.

Kontraindikationer:

Acetylcystein: Ingen anførte.

Bromhexin: Ingen anførte.

Kodein: Respirationsinsufficiens og astma.

Noskapin: Respirationsinsufficiens og astma.

6. MAVE-TARMKANAL**6.10 MIDLER MOD ULCUSSYGDOMMEN**

ANTACIDAAluminiumhydroxid, magnesiumhydroxid, magnesiumaluminiumsilikat**1. Redegøre for virkningen af antacida ved ulcussygdommen**

Antacida er svage baser, som reagerer med gastrisk HCl til dannelse af salt og vand. Dermed reducerer de surheden i ventriklen og nedsætter aktiviteten af pepsin, som kun er virksomt ved pH under 4,0. Patogenesen ved ulcus er ikke helt klarlagt, men man er overbevist om, at mavesyre og pepsinsekretion er nødvendige for udviklingen af et ulcus.

Efter et måltid produceres mavesyre med en hastighed på 45 meq/time. En enkelt dosis af 156 meq antacida givet 1 time efter et måltid, neutraliserer mavesyren i 2 timer. En mindre dosis inden man går i seng er forbyggende. Antacida kan fremme helingsprocessen ved ulcus duodeni, men man har endnu ikke klarlagt om dette også er tilfældet ved ulcus ventriculi.

2. Redegøre for bivirkninger og interaktionerBivirkninger:

Laksativ virkning kan optræde 8-10 timer efter indtagelsen. Obstipation. Phosphatmangel visende sig ved kvalme og træthed. Osteomalaci. Kan være neurotoksisk for kroniske uræmikere også i dialysebehandling.

Interaktioner:

Aluminium-, magnesium- og calciumioner kompleksbinder ciprofloxacin, diflunisel, digoxin, difulpiram, ekstramustinphosphat, etodronal, ketaconazol, norfloxacin, ofloxacin, penicillamin og tetracykliner, så der risikeres en svagere effekt af disse midler ved samtidig indgift. Bismuth nedsætter absorptionsfraktionen af digoxin og tetracykliner. Antacida hæmmer absorptionen af jern. Antacida bør ikke gives sammen med enteropræparater, da der herved kan ske brud på enterodrageringen, som følge af lokalt forhøjet pH-værdi.

H₂-RECEPTORANTAGONISTERCimetidin, ranitidin**3. Redegøre for virkningen ved ulcussygdommen**

H₂-receptorantagonister kan reducere basal, fødestimuleret og natlig mavesyresekretion 90 % efter en enkelt dosis. Disse stoffer er bl.a. effektive til at fremme helingen af duodenale og ventrikulære ulci og til at modvirke recurrens. De blokerer histaminreceptoren på parietalcellen, hvorved syresekretionen nedsættes.

4. Angive elimination, vigtigste bivirkninger og interaktionerElimination:

Cimetidin omsættes (30%) i leveren ved første-passage metabolisme. 50 % udskilles uændret gennem nyrerne. Ranitidin metaboliseres kun i ringe grad i leveren. Det meste udskilles uændret gennem nyrerne.

Bivirkninger:

Bivirkningerne er sjældne. Der kan ses gynækomasti, hududslæt, leverpåvirkning, hovedpine, svimmelhed og bradykardi. Psykiske bivirkninger, konfusion og hallucinationer er set hos ældre patienter efter indgift af cimetidin og ranitidin.

Interaktioner:

Cimetidin hæmmer omsætningen af en række lægemidler ved at hæmme disses oxidative metabolisme i leveren ved en direkte effekt på CYP450-systemet. Det kan medføre en øgning af plasmakoncentrationen og virkningen af disse stoffer. Den kliniske betydning af dette er mest udtalt for stoffer med snæver terapibredde, som lidokain, fenytoin, theofyllin og warfarin. Ranitidin har ikke disse interaktioner, da den ikke i samme grad omdannes i leveren.

PROTONPUMPEHÆMMER

Omeprazol

5. Redegøre for virkningen ved ulcussygdommen

Omeprazol er et prodrug, som aktiveres i det sure miljø i parietalcellens sekretoriske canaliculus. Den hæmmer reversibelt parietalcellens protonpumpe (H⁺/K⁺-ATPase). En enkelt daglig dosis kan praktisk talt hæmme syreproduktionen helt. Til sammenligning med behandling med H₂-receptorantagonister, hvor den intragastriske pH vil være mellem 1,5 og 2,0 til der under behandling med omeprazol være en pH på 5,0.

SLIMHINDEBESKYTTENDE STOFFER

Sukralfat

6. Redegøre for virkningen ved ulcussygdommen

Sukralfats virkemåde er man ikke helt sikker på, men den formodes at virke ved polymerisering og selektiv binding til nekrotisk ulcusvæv, hvor den så skulle være en barriere overfor pepsin og galde. Den er god til at hele ulcus duodeni.

7. Angive, at sukralfat kun er virksomt ved surt pH

Sukralfat kræver sur pH for at virke og skal altså ikke administreres sammen med nogle af de andre ulcusmidler, som nedsætter syresekretionen (antacida, cimetidin og omeprazol).

ANTICHOLINERGE STOFFER

Propantelin, pirenzepin

8. Redegøre for virkningen ved ulcussygdommen

Anticholinergika hæmmer ventriklens syresekretion, men de har også mange bivirkninger og derfor foretrækkes H₂-antagonister og syrespumpehæmmere.

PROSTAGLANDINAGONISTER

Misoprostol

9. Redegøre for virkningen ved ulcussygdommen

Strukturelt modificerede analoger af prostaglandin E1 og prostaglandin E2 har en længere virkningsvarighed og en større og mere specifik syrehæmmende effekt end de endogene prostaglandiner. Effekten antages delvis at bero på binding til specifikke prostaglandinreceptorer på parietalcellen. Prostaglandin analogerne stimulerer desuden mucus- og hydrogencarbonatsekretionen, hvilket er en af grundene til at de tillægges cytoprotektive egenskaber. De er særligt anvendelige til NSAID-inducerede ventrikelulcera.

MIDLER MOD *Helicobacter pylori*

Kombinationsbehandling med bismuthsubcitrat, metronidazol og tetracykliner

10. Redegøre for virkningen ved ulcussygdommen

Bismuthcitrat stimulerer de lokale regenerative processer og har en vis antibakteriel virkning på *helicobacter pylori*. Den virker beskyttende på ulcus på en måde, som ligner sukralfats effekt. Den gives i kombination med metronidazol og tetracyklin, hvorved ulcushelingsraten bliver meget høj.

6.20 ANTIEMETIKA OG STOFFER MED REGULERENDE VIRKNING PÅ MAVE-TARMKANALENS MOTILITET

Metoklopramid, cisaprid

1. Angive angrebepunkter og virkningsmekanismer

Cholinomimetika er effektive til at fremme gastrointestinal motilitet. Metoklopramid og cisaprid er mere selektive motilitetsstimulanter. Metoklopramid er desuden en dopaminantagonist. Begge stoffer frigiver acetylcholin fra kolinerge neuroner i plexus myentericus. De øger hastigheden af esophagal clearance, hæver trykket i den nedre esophagussphincter, accelerer ventrikeltømning og forkorter transittiden i tarmen. Metoklopramids centrale dopaminantagonis effekt synes at være ansvarlig for den antiemetiske virkning, en virkning som cisaprid ikke har.

Den antiemetiske effekt er dels betinget af en blokade af dopaminreceptorerne i brækcentrets triggerzone og dels af en accelereret ventrikeltømning til duodenum, hvorved impulaktiviteten i de afferente nerver fra pylorus nedsættes. Den perifære virkning er betinget af en blokade af dopaminreceptorer lokaliseret i den øvre del af mavetarmkanalen.

2. Angive indikationer og vigtigste bivirkninger

Indikationer:

Kvalme og opkastning også efter cytostatika og strålebehandling.

Bivirkninger:

Undertiden optræder der udtalte ekstrapyrimidale symptomer i form af akut dystoni. Metoklopramid kan give indre uro, angstsymptomer, depression, konfusion, agitation og hallucinationer.

6.30 LAKSANTIA

IRRITERENDE

Bisakodyl, sennesglykosider

RUMOPFYLDENDE

Laktulose, magnesiumoxid, plantefibre

BLØDGØRENDE

Paraffinolie, natriumdioktyl sulfosuccinat, natriumlaurilsulfoacetat

1. Redegøre for ovennævnte stoffers virkningsmekanismer

Laksantia opdeles i midler der primært har effekt på tarmindeholdets konsistens og volumen og midler der primært har effekt på tarmperistaltikken samt salt- og vandtransporten gennem tarmvæggen.

Til den første gruppe hører stoffer, der blødgør eller på anden måde ændrer konsistens og volumen af tarmindeholdet. Den anden gruppe indeholder osmotisk virkende og bulk-laksantia samt naturlige og syntetiske cellulosederivater. Såvel de osmotisk virkende som bulk-laksantias hovedvirkning er at øge tarmindeholdets volumen, hvorved peristaltikken stimuleres og tarmfloraen påvirkes. Dette medfører at den mængde salt og vand, som tilføres colon øges og at der udtømmes løsere fæces. Til den anden gruppe hører stoffer som synes dels at stimulere peristaltikken direkte, dels både at hæmme absorptionen af salt og vand og øge sekretionen fra tarmen af salt, vand og slim.

Til den førstnævnte gruppe hører laktulose, magnesiumoxid, plantefibre m.m. , som er rumopfyldende. Til den andennævnte gruppe hører bisakodyl og sennesglykosider, som er irriterende. Natriumlaurilsulfoacetat bruges som rektal laksantia, og er blødgørende.

2. Angive de vigtigste indikationer, kontraindikationer og bivirkninger

Indikationer:

Rumopfyldende: Obstipation.

Irriterende: Ønsket tarmtømning f.ex. inden røntgenundersøgelser, præ- eller postoperativt, akut opstået hårdnakket obstipation.

Bivirkninger:

Rumopfyldende: Meteorisme og flatulens p.g.a. luftudvikling i tarmkanalen.

Irriterende: Bivirkninger er ved anvendelse af moderate doser lidet fremtrædende. Der kan ses forstyrrelser i væske- og elektrolytbalancen ved stort forbrug.

Kontraindikationer:

Rumopfyldende: For laktulose er galactose- og laktoseintolerance en kontraindikation. For magnesiumoxid er nedsat nyrefunktion en kontraindikation, da der er risiko for magnesiumforgiftning.

Irriterende: Mekaniske hindringer for tarmpassagen, præileus, ileus. Peritoneale infektionstilstande f.ex. appendicitis.

6.40 OBSTIPANTIA

PERISTALTIKHÆMMENDE MIDLER

Opium, loperamid, diphenoxylat

1. Redegøre for virkningsmekanismer og anvendelse

Peristaltikhæmmende obstipantia virker direkte på tarmens glatte muskulatur eller på nerveplexus i tarmvæggen. De hæmmer peristaltikken og øger tonus af såvel tynd som tyktarm. Peristaltikhæmmende obstipantia kan anvendes kortvarigt ved akut diarré hos somatisk upåvirkede personer. De er også effektive overfor kronisk diarré, men kun undtagelsesvis vil længerevarende behandling være indiceret.

7. ALKOHOL, ANTIEPILEPTIKA OG ANTIPARKINSONMIDLER

7.10 ALKOHOL

1. Redegøre for absorption, fordeling og elimination

Ethanol absorberes hurtigt fra mavetarm-kanalen. Tilstedeværelsen af føde i tarmen forsinker absorptionen ved at dæmpe hastigheden af ventriklens tømning. Fordelingen er hurtig og fordelingsrummet for ethanol nærmer sig total body water (0,5-0,7 L/kg). I CNS stiger koncentrationen af ethanoliol hurtigt, fordi hjernen er velperfunderet og fordi ethanol nemt krydser biologiske membraner.

90 % af den indtagne alkohol oxideres i leveren, resten udskilles gennem lungerne og nyrerne.

2. Redegøre for metaboliseringsforhold og -kinetik, herunder mikrosomal metabolisering

Ved de mængder alkohol som normalt opnås i blodet, følger oxidationshastigheden 0. ordens kinetik, d.v.s. den er uafhængig af tiden og koncentrationen af stoffet. Den mængde alkohol som oxideres pr. tidsenhed er nogenlunde proportional med kropsvægten eller leverens vægt og eliminationen af alkohol fra kroppen reduceres kraftigt ved leverskade. En typisk voksen metaboliserer 7-10 g alkohol/time.

Enzymet alkoholdehydrogenase findes hovedsagelig i leveren og er ansvarligt for omdannelsen af alkohol til acetaldehyd. En pæn del af alkoholmetabolismen varetages af gastrisk alkoholdehydrogenase hos mænd, men i mindre grad hos kvinder, hvilket bidrager til de kønsrelaterede forskelle i omsætningshastighed. Omdannelsen af alkohol til acetaldehyd reducerer NAD⁺ til NADH.

Der er et enzymesystem, mikrosomal ethanol oxiderende system (MEOS), som bidrager til alkoholmetabolismen gradvist mere og mere, når alkoholkoncentrationen i blodet overstiger 100 mg/dL. Alkoholdehydrogenase bliver mættet ved stigende mængder alkohol, p.g.a. mangel på co-faktoren NAD⁺. MEOS bruger NADP⁺ istedet og kan derfor overtage noget af metabolismen ved høje koncentrationer. Alkoholikere har en højere MEOS-aktivitet end andre p.g.a. enzyminduktion. Det meste af den acetaldehyd som dannes fra alkohol, oxideres i leveren. Acetaldehyd omdannes af mitochondrial NAD⁺-afhængig aldehyd dehydrogenase til acetat. Acetat kan yderligere metaboliseres til CO₂ og vand. Det er netop oxidationen af acetaldehyd, der inhiberes af disulfiram. Acetaldehyd akkumuleres og det giver ubehagelige reaktioner.

3. Redegøre for faktorer, der er bestemmende for forløbet af plasmakoncentrationen

Føde i mavetarmkanalen, mængden af gastrisk alkohol dehydrogenase (som er større hos mænd) og mængden af total body water (som er større hos mænd). Føde i mavetarmkanalen forsinde absorptionen af alkohol ved at forsinke ventriklens tømning.

4. Beskrive alkohols virkninger på CNS, kredsløb, kulhydrat- og lipidstofskifte

CNS:

Alkohol giver sedation, angstnedsættelse og i højere koncentrationer sløret tale, ataksi, dårlig dømmekraft og uahæmmet opførsel. Disse virkninger på CNS er mest udtalte mens koncentrationen i blodet er stigende, fordi akut tolerance overfor alkohols effekter indtræder efter et par timers indtagelse. Kroniske drikkere, som er tolerante overfor alkohols effekter, skal have meget højere koncentrationer, for at udvise de samme adfærdsændringer. Ligesom andre sedative hypnotika er alkohol en CNS-depressant. Ved høje koncentrationer i blodet kan alkohol inducere koma, respiratorisk depression og død. Man har ikke fundet nogen specifik receptor for ethanol, men ved, at den påvirker mange forskellige molekulære processer, inklusive den effekt, at den øger virkningen af GABA på GABA_A-receptorer.

Hjertet og kredsløbet:

I høje doser nedsætter alkohol myokardiets kontraktilitet. Acetaldehyd menes at være skyld i dette, ved at ændre myokardiets katecholaminlagre.

Ethanol er en vasodilator, højst sandsynlig p.g.a. en kombination af CNS-effekt (depression af vasomotor centeret) og ved direkte virkning på den glatte muskulatur, produceret af metabolitten acetaldehyd.

Kulhydrat- og lipidstofskiftet:

Alkoholikere kan udvikle hypoglykæmi, p.g.a. hepatisk gluconeogenese. Nogle udvikler ketose, p.g.a. overskud af lipolytiske faktorer, specielt øget cortisol og væksthormon.

5. Beskrive symptomerne ved den akutte forgiftning, og angive principper for behandling

Ved en blodalkoholpromille højere end 3,5 –4 er der risiko for dødelig udgang som følge af respirations- og kredsløbssvigt. Alkoholiserede personer kan dog til en vis grad fungere på højere promiller (5-7). Samtidig med en fremadskridende bevidsthedsvækkelse er der fare for fatal hypotermi ved lav ydertemperatur. Desuden gylpen eller opkastning med aspiration til bronkierne. Dette kan føre til kvælning i opkast, aspirationspneumoni og eventuelt lungeabsces. Behandles ligesom sovemiddelforgiftning, se 9.50 spm. 7.

6. Beskrive symptomerne ved den kroniske forgiftning (alkoholisme), herunder den embryotoniske effekt, og angive principperne for behandling

Kronisk alkoholindtagelse påvirker i høj grad leveren, nervesystemet, mavetarm-kanalen og hjerte-karsystemet. Ethanol har direkte toksisk effekt. Desuden ledsages dette ofte af dårlig ernæring og vitaminmangel.

Leveren påvirkes startende med den reversible tilstand fedtlever, eventuelt progradierende til alkoholisk hepatitis og siden levercirrhose og leversvigt. Risikoen for udvikling af leversygdom er både relateret til størrelsen af det daglige forbrug og til varigheden af misbruget. Den øgede NAD⁺/NADH-ratio p.g.a. alkoholoxidation, resulterer i nedsat gluconeogenese, hypoglykæmi og ketoacidose. Det fremmer også syntesen af triglycerider fra frie fede syrer, hvilket bidrager til akkumuleringen af fedt i leverparenchymet.

Indtagelse af alkohol øger ventriklens og pancreas' sekretion og ændrer mucosabarrieren, så der er øget risiko for pancreatitis og gastritis. Alkohol skader også tyndtarmen reversibelt, hvilket fører til diarré, vægttab og multiple vitaminmangler.

Indtagelse af alkohol i høje doser over en længere periode, resulterer i tolerance og fysisk og psykisk afhængighed. Tolerance overfor de forgiftende effekter af alkohol, er en kompliceret proces, som ikke er helt klarlagt, men som inkluderer ændringer i nervesystemet såvel som de metaboliske ændringer beskrevet ovenfor. Stigningen i metabolisme af alkohol kan ikke alene forklare graden af tolerance.

Hvis kroniske alkoholikere stopper med at drikke, ses der tegn på fysisk afhængighed, som i milde tilfælde ses som hyperexcitabilitet og i svære tilfælde som kramper, toksisk psykose og delirium tremens. Den psykiske afhængighed består i en kompulsiv trang til opleve de belønnende effekter af alkohol og for aktive alkoholikere et ønske om at undgå abstinenser.

Årelangt forbrug af alkohol kan føre til neurologiske skader, som regel perifer nerveskade, som begynder med distale paræstesier i hænder og fødder. Kroniske alkoholikere kan også udvise gangforstyrrelser, ataxi, demens og demyelinerende sygdom. Thiaminmangel kan give Wernicke-Korsakoff syndrom. Kronisk alkoholforbrug kan give dilateret kardiomyopati med ventrikulær hypertrofi og fibrose. Desuden kan alkohol give hypertension. Alkoholikere kan have mild anæmi, p.g.a. alkoholrelateret folsyremangel. Alkoholikere med kroniske leverskader kan have forstyrrelser i væske- og elektrolytbalancen, inklusive ascites og ødemer. Desuden kan de udvikle hypoglykæmi og ketoacidose.

Hvis moderen har et kronisk alkoholforbrug under graviditeten, kan det have teratogene effekter på fosteret. Følgende abnormaliteter karakteriseres som føtalt alkoholsyndrom: retarderet kropsvækt, mikrocephali, dårlig koordinationsevne, underudvikling af den midtfaciale region og mindre ledanomaler. Mere alvorlige tilfælde inkluderer medfødte hjertefejl og mental retardering. Kraftigt alkoholforbrug i 1. trimester påvirker mest fosterets udvikling, mens kraftigt alkoholforbrug i den sidste del af graviditeten har en større effekt på føtal ernæring og fødselsvægt.

Alkoholikere har en højere incidens af infektioner, f.ex. tuberkulose og pneumoni. Endelig øger kronisk alkoholforbrug risikoen for kræft i munden, pharynx, esophagus og leveren.

Behandling:

Behandling må ofte indledes med afrusning. Behandlingen tager sigte på, at bringe de kliniske abstinenssymptomer og evt. delirøse symptomer til ophør ved at bringe patienten til ro. Derudover skal behandlingen forebygge abstinenskrampe. Hvis behandlingen sker på hospital undr opsyn, gives initielt barbital eller benzodiazepiner, som efterligner virkningen af alkohol og bringer patienten i ro. Man kan også give diazepam, vis peroral indtagelse af barbiturat ikke er mulig. Hvis afrusningen foregår ambulant, anvendes fortrinsvis chlordiazepoxid, som ikke er vanedannende. Truende delirium og reelt delirium skal behandles på hospital, og der gives store doser benzodiazepiner eller barbiturater med lang halveringstid samt væsketerapi. Kramper behandles med diazepam eller clonazepam, der kan evt. suppleres med carbamazepin. Hypoglykæmi behandles med glucose i.v. Ved Wernickes sygdom kan omgående indgift af thiamin være livsreddende. Der gives altid thiamin i.v. i de første par uger. Fortsat drikkeophør kan understøttes af disulfiram. Nogle af de symptomer, som optræder efter et par måneders ophør, kan behandles med ikke-vanedannende psykofarmaka.

7. Angive at alkohol kan give anledning til udvikling af tolerance, psykisk og fysisk afhængighed

Det er beskrevet undr spørgsmål 6.

8. Angive interaktionen med CNS-depressive farmaka

Et længerevarende alkoholforbrug uden leverskade øger den metaboliske biotransformation af nogle stoffer, mens akut indtagelse inhiberer metabolismen af andre, f.ex. phenothiaziner, tricykliske antidepressiva og sedative hypnotika.

9. Redegøre for disulfiram og calciumcarbamid's interaktion med alkoholnedbrydningen (virkningsmekanisme, symptomer og anvendelse)

Disulfiram virker ved at inhibere aldehyd dehydrogenase, så alkohol metaboliseres som normalt, men acetaldehyd akkumuleres. Symptomerne ved kombinationen af disulfiram og alkohol skyldes acetaldehydforgiftning og giver sig udtryk i rødmen, dunkende hovedpine, kvalme, opkastning, hypotension og konfusion få minutter efter alkoholindtagelsen. Effekten holder i ca. 30 minutter i milde tilfælde og i svære tilfælde op til flere timer. Når symptomerne aftager er patienten gerne udmattet og kan sove i timevis. Disulfiram anvendes til alkoholikere, som ønsker at holde op med at drikke. Kan også anvendes præoperationelt til ventelistepatienter, hvor et par måneders afholdenhed, vil nedsætte de risici, som et stort alkoholforbrug eller indebærer.

Calciumcarbimid kan jeg ikke finde noget om nogen steder !

10. Angive stoffer med "antabus-lignende" virkninger, disulfiram, calciumcarbamid og metronidazol

Metronidazol, calciumcarbimid og disulfiram har antabuslignende virkninger. Patienter bør advares om dette og bør undlade at indtage alkohol, mens de indtager disse stoffer og adskillige dage efter seponering.

11. Angive virkningsvarigheden af disulfiram (1-2 uger) og calciumcarbamid (12 timer)

Disulfiram virker 1-2 uger mens calciumcarbimid virker ca. 12 timer.

7.20 ANTIEPILEPTIKA

Fenytoin, karbamazepin, fenobarbital, valproat, diazepam, lamotrigin, oxcarbazepin

1. Angive ovenstående stoffers indikationsområder, partiel epilepsi (bl.a. de tidligere benævnte psykomotoriske anfald), generaliseret epilepsi (bl.a. de tidligere benævnte grand mal og petit mal) og status epilepticusFenytoin:

Generaliserede krampeanfald, simple og komplekse partielle anfald med eller uden sekundær generalisering.

Karbamazepin:

Simple og komplekse partielle anfald samt primært og sekundært generaliserede krampeanfald (herunder også abstinenskræmper), trigeminusneuralgi og andre neuralgier, atypiske ansigtssmerter.

Fenobarbital:

Epilepsi, især grand mal og fokale anfald. Abstinensstilstande. Præeklampsier.

Valproat:

Fortrinsvis til idiopatisk epilepsi (primær generaliseret epilepsi) som f.ex. pyknoleptisk petit mal, juvenil myoklon epilepsi evt. med generaliserede krampeanfald, feberkræmper og fotosensitiv epilepsi. Kan også have effekt ved sekundær generaliseret epilepsi (bl.a. myoklon-astatisk epilepsi) samt ved partielle anfald.

Diazepam:

Spasticitet. Epileptiske og febrile kræmper. Til behandling af muskelspæmmer forårsaget af tetanus. Status epilepticus.

Lamotrigin:

Epilepsi med partielle og/eller generaliserede anfald.

Oxcarbazepin:

Epilepsi, især simple og komplekse partielle anfald (psykomotoriske anfald) samt primært og sekundært generaliserede anfald (grand mal).

2. Angive ovennævnte stoffers eliminationsforhold, herunder redegøre for konsekvenserne af fenytoins saturable eliminationskinetik ved terapeutiske plasmakoncentrationerFenytoin:

Fenytoin metaboliseres ved parahydroxylering og konjugeres derefter med glucuronsyre og udskilles i urinen. Eliminationen af fenytoin er dosisafhængig. Ved lave koncentrationer metaboliseres fenytoin proportionalt med den hastighed, hvormed det præsenteres for leveren – d.v.s. 1. ordens kinetik. Men ved terapeutisk doser bliver koncentrationen i blodet så høj, at det nærmer sig leverens maksimalkapacitet for metabolisering af fenytoin. Yderligere øgning i dosis, selvom den er relativt lille, kan producere store ændringer i phenytoinkoncentrationen. Dette øger plasmahalveringstiden og giver risiko for toksicitet.

Karbamazepin:

Karbamazepin metaboliseres fuldstændig, delvis til et 10,11-dihydroderivat, som derefter konjugeres og udskilles. Det inducerer ligesom fenytoin og fenobarbital mikrosomale enzymer i leveren, hvorfor dets halveringstid falder ved længerevarende behandling.

Fenobarbital:

Barbiturater oxideres ved partiel oxidation i leveren til uvirksomme stoffer, som elimineres. Det er igen de mikrosomale enzymer i leveren, som er involverede i dette. Fenobarbital inducerer disse enzymer. Barbiturater er svage syrer og deres eliminationshastighed er afhængig af deres pK-værdi og urinens surhedsgrad (udskillelsen stiger hvis urinen er basisk).

Valproat:

Clearance af valproat er langsom og dosisafhængig ved høje doser. Noget af stoffet konjugeres direkte og udskilles herefter, resten beta- eller omega-oxideres til forskellige derivater, som så konjugeres og udskilles.

Diazepam:

Kumuleres ved daglig anvendelse p.g.a. den lange halveringstid (2-4 døgn). Metaboliseres i leveren. Hovedmetabolitten N-demethyldiazepam er også biologisk aktiv.

3. Angive ovennævnte stoffers bivirkningerFenytoin:

Diskret, snigende påvirkning af de kognitive funktioner i form af øget træthed, nedsat koncentrationsevne og hukommelsesbesvær. Ved overdosering påvirkes hovedsagelig de motoriske system med nystagmus, dobbeltsyn, ataksi, tremor og talebesvær. Hirtuisme, gynækomasti. Perifer neuropati især med areafleksi på underekstremiteten ses.

Karbamazepin:

Ataksi, svimmelhed, akkomodationsforstyrrelse, dobbeltsyn, træthed, mundtørhed, diarré. Allergiske reaktioner med hududslæt, feber, exfoliativ dermatitis, Stevens Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse, hårtab og evt. leukopeni. Hos ældre kan ses konfusion i starten.

Fenobarbital:

Hovedsagelig døsighed, stigende til søvnighed, dårlig hukommelse, depression og forlænget reaktionstid. Hos børn ses hyperaktivitet. Allergiske reaktioner med hududslæt og angioneurotisk ødem.

Valproat:

Øget appetit og vægtstigning ses hyppigt. Tremor manuuum. Krøllet hår eller krøller der forsvinder. Toksisk hepatitis, pankreatit og blødningstendens er beskrevet. Sjældnere ses hovedpine, paræstesier, enuresis, søvnløshed, amenoré og forlænget blødningstid.

Diazepam:

Initielt kan der forekomme døsighed, træthed, motorisk træghed og svimmelhed, disse forsvinder som regel ved udvikling af tolerans. Hukommelse, indlæring og opmærksomhed svækkes. Giver udvikling af tolerans og ved længere tids brug fysisk og evt. psykisk afhængighed. Se iøvrigt 9.50 under diazepam.

4. Angive at fenytoin, karbamazepin og fenobarbital inducerer det mikrosomale enzymssystem, og redegøre for interaktioner med warfarin og østrogener

Fenytoin, karbamazepin og fenobarbital inducerer det mikrosomale system i leveren. Hvis disse stoffer gives sammen øger de omsætningen af hinanden. Fenobarbital og karbamazepin hæmmer effekten af warfarin, mens fenytoin øger effekten af warfarin, p.g.a. gensidig interaktion. Karbamazepin, fenobarbital og fenytoin øger ved enzyminduktion metaboliseringshastigheden af hormonale kontraktiva. Dette medfører gennembrudsblødning eller nedsat antikonceptionel virkning.

5. Redegøre for fenytoins interaktioner med cimetidin, disulfiram og sulfametizol

En del forskellige farmaka har indflydelse på metabolismen af hydantoin derivater. Hæmmed metabolisme resulterende i højere plasmakoncentrationer og derved forstærket virkning fremkaldes af chloramphenicol, cimetidin, disulfiram, isoniazid, sulfametizol m.m.

6. Angive at karbamazepin har virkning på trigeminus neuralgi

Karbamazepin har virkning ved trigeminus neuralgi og andre neuralgier samt atypiske ansigtssmerter.

7. Angive at diazepam benyttes intravenøst og rektalt ved status epilepticus

Status epilepticus behandles primært med stoffer der hæmmer de polysynaptiske reflekser. Til disse stoffer hører først og fremmest benzodiazepinerne. Diazepam og clonazepam er på nuværende tidspunkt de vigtigste midler til behandling af status epilepticus. Diazepam gives intravenøst i doser på 100-200 mg sat til 500 mL isotonisk glucoseinfusionsvæske. Diazepam kan evt. gives rektalt i opløsning.

7.30 ANTIPARKINSONMIDLER

ANTICHOLINERGE STOFFER

Biperiden (se tillige 3.30)

DOPAMINERGE STOFFER

Levodopa, levodopa+decarboxylasehæmmer, amantadin, bromocriptin (se tillige 3.70)

MAO-HÆMMERE

Selegilin

1. Redegøre i korte træk for parkinsonsyndromets patofysiologi, herunder medikamentelt induceret parkinsonisme (antipsykotika (neuroleptika), metyldopa)

Parkinsonisme karakteriseres af en kombination af rigiditet, bradykinesi, tremor og postural instabilitet, som kan fremkomme af flere grunde, men er normalt idiopatisk. Parkinsons syge er generelt progressiv og fører til tiltagende invalidering med mindre effektiv behandling iværksættes. Den normalt høje koncentration af dopamin i basalganglierne er reduceret ved Parkinsons syge.

Genoprettelse af den dopaminerge aktivitet med levodopa og dopaminagonister, har god effekt på de kliniske symptomer. En alternativ indgangsvinkel har været at genoprette balancen mellem cholinerge og dopaminerge indflydelser på basalganglierne med antimuskarine stoffer.

Ved Parkinsons syge fremkaldt af neuroleptika er en forøgelse af det præsynaptiske dopaminindhold uden virkning, da postsynaptiske dopaminreceptorer er blokerede, hvorfor behandling med levodopa og dopaminagonister er virkningsløs. Anticholinergika har derimod god symptomdæmpende virkning. Reserpin og tetrabenazin udtømmer monoaminer fra deres lagre, mens haloperidol og phenothiaziner blokerer dopaminreceptorer. Disse stoffer kan derfor producere Parkinsonsk syndrom, normalt indenfor de første 3. mdr. behandling. Det forsvinder igen nogle uger efter seponering. Hvis behandling er nødvendig, skal det som ovenfor anført være med antimuskarine agenter.

2. Redegøre for ovennævnte stoffers virkningsmekanismer og anvendelse ved parkinsonisme

Levodopa:

Dopamin krydser ikke blod-hjernebarrieren og har derfor ingen effekt på Parkinsons syge, hvis det indgives i den perifære cirkulation. Levodopa, som er en vigtig precursor for dopamin, krydser barrieren til hjernen, hvori den decarboxyleres til dopamin. Dopaminreceptorer af D₁-typen findes i zona compacta i substantia nigra og præsynaptisk på axoner fra striatum, som kommer fra cortikale neuroner og fra dopaminerge celler i substantia nigra. D₂-receptorerne findes postsynaptisk i neuroner fra striatum og præsynaptisk på axoner i substantia nigra, som hører til neuroner i basalganglierne. Dopaminerge antiparkinsonmidler stimulerer mest D₂-receptorer. Kun ca. 1-3 % af levodopa kommer uændret ind i hjernen, resten metaboliseres ekstracerebralt. Men hvis levodopa gives sammen med en dopa carboxylase hæmmer, som ikke krydser blod-hjernebarrieren, nedsættes den perifære metabolisme af levodopa, plasmaniveauet stiger og mere kan gennemtrænge barrieren.

Behandling med levodopa har de bedste resultater de første par år. Dette skyldes at bivirkningerne forværres med tiden og nogen patienter bliver mindre responsive overfor levodopa, så tidligere virksomme doser ikke længere har nogen effekt. Man mener, at sygdommens progression er skyld i den nedsatte responsivitet. Levodopa har ingen effekt på sygdommens udvikling. Levodopa kan fjerne alle de kliniske tegn på Parkinsons syge, men er specielt effektiv til at lette bradykinesien.

Bromocriptin:

Bromocriptin er en partiel agonist ved præsynaptiske dopamin D₂-receptorer. Bromocriptin gives sammen med levodopa, hvor de begge gives i mindre doser, eller istedet for levodopa f.ex. til patienter, som er blevet uresponsive overfor levodopa.

Selegilin:

To slags monoaminoxidaser er fundet. Monoaminoxidase A metaboliserer noradrenalin og serotonin, monoaminoxidase B metaboliserer dopamin. Selegilin er en selektiv inhibitor af monoaminoxidase B, som derved forsinket nedbrydningen af dopamin. Den kan f.ex. anvendes til at forlænge effekten af levodopa og dermed gøre det muligt at reducere dosis af denne.

Amantadin:

Amantadin er egentlig en antiviral agent. Den er virksom som antiparkinsonmiddel, fordi den inhiberer glutamatreceptorer (NMDA). Amantadin er mindre potent end levodopa og dens effekt er kortvarig. Virkningen aftager hos nogle patienter i løbet af få uger til måneder. Den har god effekt på bradykinesien, rigiditeten og tremoren.

Biperiden:

Antimuscarine stoffer hjælper på tremoren og rigiditeten ved Parkinsons syge, men har kun meget ringe effekt på bradykinesien.

3. Beskrive bivirkninger, interaktioner og kontraindikationer

Levodopa kombineret med decarboxylasehæmmer:

Bivirkninger: Appetitløshed, kvalme, opkastninger, diarré, mundtørhed, ortostatisk hypotension med svimmelhed og besvimelse, evt. takykardi og palpitation. Ventrikulære eller atrielle ekstrasystoler kan optræde, specielt hos patienter med myokardielidelser. Psykiske forstyrrelser kan forekomme: eufori, irritabilitet, indre uro, søvnløshed, mareridt, aggressivitet, depression, konfusion og halucinationer. Hyperseksualitet kan forekomme. De gastrointestinale gener behandles bedst med dosisnedsættelse.

Interaktioner: Behandling med andre monoaminoxidasehæmmere end specifikke monoaminoxidasehæmmere B indenfor to uger inden medikationen forstærker den adrenerge virkning med risiko for hypertensive kriser og er kontraindiceret. P.g.a. synergisme øger levodopa den kardiotoxiske effekt af tricykliske antidepressiva. Levodopa kan nedsætte methyldopas antihypertensive virkning. Neuroleptika af typerne phentiazinderivater, butyrophenoner og thioxantener blokerer dopaminreceptorerne og ophæver virkningen. Metochlopramid nedsætter virkningen af levodopa og de to stoffer bør ikke anvendes sammen. Pyridoxin (vitamin B6) i store doser hæmmer effekten.

Kontraindikationer: Akut myokardieinfarkt og i det tidlige efterforløb heraf, svær angina pectoris. Partielle blok med arytmier bør kun behandles med levodopa efter vurdering af kardiolog. Akutte psykoser, kroniske depressive tilstande og aktuelle konfusionstilstande er kontraindikation.

Bromocriptin:

Bivirkninger: I starten ses kvalme, opkastninger, svimmelhed og hovedpine. Ved høje doser kan forekomme konfusion og hallucinationer, hypotension, let obstipation, impotens, nasal kongestion, natlige lægkramper og mundtørhed.

Interaktioner: Samtidig indgift af erythromycin øger biotilgængeligheden af bromocriptin.

Kontraindikationer: Patienter med hypofyseadenomer bør vurderes nøje med hensyn til tumorudbredelse og neuroendokrinologiske defekter.

Selegilin:

Bivirkninger: De mest almindelige bivirkninger er mundtørhed, svimmelhed og kvalme samt dyskinesier, som svinder ved reduktion af samtidigt doserede levodopadosis. Desuden optræder konfusion, søvnforstyrrelser og ortostatisk hypotension.

Interaktioner: Samtidig behandling med andre monoaminoxidasehæmmere kan resultere i voldsom hypertension. Samtidig behandling med pethidin kan forårsage agitation og temperaturstigning.

Kontraindikationer: Amfetamin og metamfetamin i urinen bevirker diskvalificering ved dopingtest.

Amantadin:

Bivirkninger: Bivirkninger ses hos nogle få procent og er dosisrelaterede. Det drejer sig hovedsagelig om symptomer fra centralnervesystemet (uro, koncentrationsbesvær, søvnløshed, og træthed) og fra gastrointestinalkanalen (appetitløshed og kvalme), men de er sjældent alvorlige.

Interaktioner: Ingen angivne.

Kontraindikationer: Nyreinsufficiens, leverinsufficiens, epilepsi, lav konfusionsgrænse.

Biperiden:

Bivirkninger: Perifære bivirkninger, som skyldes den anticholinerge virkning, er mundtørhed, konjunktival irritation, akkomodationsforstyrrelser, takykardi og urinretention. Gastrointestinale gener i form af appetitløshed, kvalme og evt. opkastning samt obstipation. Symptomer fra CNS optræder som svimmelhed, søvntræng og konfusion.

Interaktioner: Monoaminoxidasehæmmere øger den anticholinerge effekt.

Kontraindikationer: Fortrinsvis bestemt af den perifære anticholinerge virkning. Den centrale virkning kan fremkalde anfald hos patienter med epilepsi. Bør ikke anvendes til patienter med lav konfusionstærskel og/eller demens.

8. ANÆSTESIMIDLER

8.10 ALMENT OM ANÆSTESI

1. Definere anæstesi

Anæstesi er defineret som en reversibel tilstand karakteriseret ved analgesi, amnesi, bevidstløshed, muskelrelaksation og hæmning af reflekser.

2. Redegøre for principperne for præmedicinering (antikolinerge stoffer, anxiolytika, morfika, antacida)

De midler som anvendes til præanæstetisk medikation er stærktvirkende analgetika, hypnotika, anxiolytika, neuroleptika, og anticholinergika. Midlerne skal gives således, at de har maksimal effekt på tidspunktet for anæstesiindledningen.

Stærkt virkende analgetika er indiceret præanæstetisk til patienter med postoperative smerter. De gives i.v., i.m. eller s.c.

Hypnotika gives i.v. eller i.m. eller rektalt. Her anvendes middelhurtigt eliminerbare barbiturater. Barbiturater i passende dosering giver en udemærket sedation og søvn. P.g.a. barbituraternes protektive virkning på det cerebrale stofskifte er de velegnede til præanæstetisk medicinering før kraniotomier og hos patienter med øget intrakranielt tryk. Barbiturater er i stor udstrækning erstattet af benzodiazepiner.

Anxiolytika gives i.v., i.m. eller peroralt samt rektalt. Mange benzodiazepinderivater er yderst velegnede til præanæstetisk medikation. Benzodiazepinerne giver sedation og anterograd amnesi samt reducerer angst, spænding og uro. De har ingen analgetisk virkning.

Neuroleptika gives i form af midlet droperidol. Droperidol gives i.m. Herved opnåes døsighed og en vis antiemetisk virkning.

Anticholinergika gives i form af atropin, scopolamin eller glycopyrron. Disse stoffer kan anvendes til den præanæstetiske medikation for at reducere den øgede spyt- og slimsekretion i luftvejene, som forårsages af ketamin og muligvis isofluran. Gives i.m. eller s.c. Desuden anvendes anticholinergika nogengange i.v. umiddelbart før anæstesiindledning for at opnå en parasympatisk blokade som beskyttelse mod bradykardi og hypotension, som kan forårsages af suxamethon, trakeal intubation og visse kirurgiske manipulationer.

8.20 GASANÆSTETIKA

Kvælstofilte (N₂O), halotan, isofluran, sevofluran

1. Redegøre for faktorer, der har betydning for gasanæstetikas absorption, fordeling og elimination, herunder for forskellen i optagelse og fordeling af gasser med høj og lav fordelingskoefficient

Hastigheden hvormed en given koncentration af et anæstetikum i hjernen nåes, afhænger af opløseligheden af stoffet, stoffets koncentration i den inspirerede luft, den pulmonale ventilationshastighed, det pulmonale blodflow og koncentrationsgradienten af anæstetikummet mellem arterielt og blandet venøst blod. En af de vigtigste faktorer for overførsel af et anæstetikum fra lungerne til blodet, er stoffets fordelingskoefficient. Fordelingskoefficienten for N₂O er 0,47, for sevofluran 0,69, for isofluran 1,40 og for halotan 2,30. Denne fordelingskoefficient er et godt index for stoffets opløselighed og siger noget om stoffets affinitet for blod sammenlignet med luft. Jo højere en fordelingskoefficient, jo mere opløseligt i blod er stoffet.

Når et anæstetikum med lav blodopløselighed som f.ex. N₂O, diffunderer fra lungerne ude i det arterielle blod, skal der relativt få molekyler til at hæve dets partialtryk – og det arterielle tryk stiger hurtigt. Omvendt vil højt opløselige anæstetika, kræve flere opløste molekyler, før partialtrykket ændres signifikant – og gassernes arterielle tryk stiger langsommere. Der er altså et omvendt proportionalt forhold mellem opløseligheden i blodet og den hastighed hvormed anæstetikaets tryk stiger i arterielt blod (se s. 414 figur 25-4 i Katzung). N₂O som har en lav opløselighed i blod, opnår meget hurtigt et højt arterielt tryk, som fører til hurtig ligevægt med hjernen og hurtig induktion af anæstesi. Methoxyfluran som har en fordelingskoefficient på 12, har til sammenligning kun nået 20 % af sin ligevægtskoncentration på 40 min.

En stigning i inspireret anæstetisk koncentration, vil øge induktionshastigheden af anæstesi ved at øge den hastighed hvormed stoffet overføres til blodet.

En stigning i ventilationen fører til en lille stigning i arterielt tryk af anæstetika med lav opløselighed, men anæstetika med høj opløselighed vil øge deres arterielle tryk hurtigt.

En stigning i pulmonalt blodflow (f.ex. ved øget cardiac output), nedsætter hastigheden af stigning i arterielt tryk, specielt for de anæstetika, som har moderat til høj opløselighed. Det skyldes, at et øget flow, udsætter et større volumen blod for anæstetikum, d.v.s. blodkapaciteten stiger og trykket stiger langsommere. Et fald i pulmonalt blodtryk vil naturligvis have den modsatte effekt.

Koncentrationsgradienten for anæstetikum mellem arterielt og venøst blod afhænger hovedsagelig af vævenes optagelse af stoffet. Jo større forskellen er mellem trykket i venøst og arterielt blod, jo længere tid tager det at opnå ligevægt. Hvor hurtigt et anæstetikum trænger ind i vævene, afhænger af faktorer, som ligner dem, der bestemmer overførslen fra lunger til blod, inklusive væv:blods fordelingskoefficienten, hastigheden af blodgennemstrømningen i de pågældende væv og koncentrationsgradienterne. Som tidligere nævnt vil stoffer med en høj fordelingskoefficient være længere tid om at opnå ligevægt.

Generelt kan man sige, at mange af de faktorer, som har indflydelse på den ovennævnte ting, også vil have indflydelse på eliminationen af stofferne. Dermed vil lavtopløselige stoffer hurtigere elimineres end højtopløselige stoffer og recoverytiden vil altså være kortere for f.ex. N₂O end for isofluran. Den tidsperiode over hvilken man er udsat for anæstetikum, har også indflydelse på recoverytiden – specielt for moderat til højttopløselige stoffer, hvor recoverytiden øges jo længere tid, man udsættes for stoffet. Gasanæstetika elimineres gennem ekspireret luft eller/og ved metabolisme i leveren.

2. Beskrive de 4 anæstesi stadier

Den traditionelle beskrivelse af tegn og stadier af anæstesi bygger på Guedel's tegn og stammer fra observationer af virkningen af diethylether.

1. Analgesistadiet:

Først ses der analgesi uden amnesi. Senere i stadiet er der både analgesi og amnesi.

2. Ophidselsesstadiet:

Dette kaldes på engelsk excitementstadiet. I dette stadie er patienten extatisk og ophidset, men hlet sikkert amnesisk. Respirationen er uregelmæssig både i hastighed og volumen. Opkastning kan forekomme. Patienten kæmper eventuelt og inkontinens kan ses. Det tilstræbes at gøre dette stadie så kort som muligt. Stadiet ender med en genetablering af regelmæssig respiration.

3. Kirurgisk anæstesi:

Stadiet starter med recurrens af regelmæssig respiration og strækker sig til fuldstændig ophør af spontan respiration. Der er fire planer i dette stadie, som repræsenterer øget grad af anæstesi. Disse inkluderer ændringer i oculære bevægelser, øjenreflekser og pupilstørrelse.

4. Medullær depression:

Stadie 4 er indtrådt, når spontan respiration ophører. I dette stadie er der kraftig depression af vasomotorcenteret i medulla og det respiratoriske center. Uden respiratorisk og cirkulatorisk støtte vil man hurtigt dø.

P.g.a. den hurtige virkning af moderne anæstesimidler, som den præanæstetiske medikation, vil stadierne ikke kunne adskilles tydeligt. Det sikreste tegn på, at man har nået stadie 3 er, at der er tab af øjenlågsreflekser og at der er etableret et respirationsmønster, som er regelmæssigt og dybt.

3. Angive, hvorledes man udtrykker gasanæstetikas potens (MAC)

MAC (minimum alveolar anesthetic concentration) for et anæstetikum er defineret som den koncentration, der hos 50% af patienterne resulterer i immobilitet, når de udsættes for et smertefuldt stimulus, som f.ex. et kirurgisk snit. D.v.s. det repræsenterer et punkt på dosis-responskurven (ED₅₀).

Den dosis som skal gives kan udtrykkes i MAC. Individuelle patienter skal have mellem 0,5 og 1,5 MAC. N₂O har en MAC-værdi på over 100 %, hvilket vil sige at den ved 760 mmHg (100 % inspireret gas) ikke har en MAC på 1. Hvilket passer fint med det nedenstående – at N₂O ikke kan bruges som anæstetikum alene. Procentdelen udtrykker hvilket procent af atmosfæretrykket der skal til for at opnå en MAC på 1.

4. Angive, at man med N₂O alene ikke kan opnå fuld anæstesi

Det fremgår af ovenstående, at der ikke kan opnås kirurgisk anæstesi med dinitrogenoxid anvendt som eneste anæstesimiddel, når man samtidig skal tilgodese en sufficient oxygenering med minimum 20-30 % oxygen i indåndingsluften.

5. Redegøre for virkningerne på det perifære nervesystem, CNS, hjerte, kredsløb og respiration

Hjerte og kredsløb:

Halotan, isofluran og sevofluran nedsætter det gennemsnitlige arterielle tryk direkte proportionalt med deres alveolære koncentration. Haloflurans virkning på det arterielle tryks skyldes en reduktion i hjertets minutvolumen. Isofluran og sevoflurans effekter på det arterielle tryk skyldes et endothelium medieret fald i systemisk vaskulær modstand.

Inhalerede anæstetika påvirker hjertets hastighed enten ved at ændre på siunuknudens depolariseringshastighed eller ved at ændre det autonome nervesystems balance. Halotan giver bradykardi, mens isofluran og sevofluran øger hjertets hastighed. Alle inhalerede anæstetika øger trykket i højre atrium, hvilket afspejler deres depressive virkning på myokardiet. N₂O i kombination med potente inhalerede anæstetika giver dog sympatisk stimulation.

Det respiratoriske system:

Alle inhalerede anæstetika undtagen N₂O giver et fald i tidalvolumen og en stigning i respiratorisk hastighed. Denne stigning kompenserer ikke helt for faldet i tidalvolumen, og det samlede resultat er et fald i minutventilationen. De inhalerede anæstetika øger hvileniveauet af PaCO₂, samtidig øger det apnøgrænsen, d.v.s. det PaCO₂-niveau under hvilket apnø fremkommer p.g.a. manglende CO₂-dreven respiratorisk stimulation. Endelig nedsætter de det ventilatoriske respons på hypoxi. De inhalerede anæstetika undertrykker også den mucociliære funktion i luftvejene og virker bronkodilaterende.

Hjernen:

De inhalerede anæstetika nedsætter hjernens metaboliske hastighed og øger det cerebrale blodflow, fordi de nedsætter modstanden i de cerebrale kar. Hvis patienten hyperventileres inden anæstesen gives (for at nedsætte PaCO₂), kan stigningen i det intrakranielle tryk minimeres.

6. Angiv at anæstetikas virkningsmekanisme enten går via receptorer eller via fysisk – kemisk påvirkning af membraner

De fleste generelle anæstetika øger cellernes tærskel for affyring, hvilket vil sige giver et fald i neuronal aktivitet. Inhalerede anæstetika, intravenøse barbiturater og benzodiazepiner undertrykker spontan og fremkaldt aktivitet i neuronerne mange steder i hjernen. Den ioniske mekanisme menes at være aktivering af kalium flow, hvilket fører til hyperpolarisering. Man mener, at de enten udøver denne effekt ved at interagere direkte med hydrofobe steder på specifikke membranproteinkanaler eller at de mindre specifikt interagerer med lipidmatrix i membranen og derved sekundært ændrer kanalfunktioner.

7. Angive gasanæstetikas bivirkninger

Postoperativt ses kvalme evt. med opkastning, uro og kulderystelser. Halotan øger hjertets følsomhed overfor katecholaminer, hvorved der kan opstå arytmier. Halotan kan påvirke leveren toksisk.

Se i øvrigt spm. 5 om virkningen på de forskellige organsystemer, da det nærmest er en gennemgang af disse, der står under bivirkninger i lægemiddelkataloget.

8.30 MIDLER TIL INTRAVENØS ANÆSTESI

Tiopental, propofol, ketamin

1. Redegøre for tiopentals fordeling, virkningsvarighed og elimination ("redistribution")

Tiopental er et ultrakort virkende barbiturat.

Virkningen intræder i løbet af 30-60 sek. ved intravenøs injektion. Virkningsvarigheden af en enkelt dosis er mindre end 10 min. Årsagen til den kortvarige virkning er redistribution. Det intravenøst injicerede middel, som primært med blodet er ført til de bedst perfunderede organer, bl.a. hjernen, afgives delvis herfra igen for at fordeles til andre væv, f.ex. muskler. Herved falder koncentrationen i hjernen og patienten vågner. Ved indtrådt ligevægt afhænger virkningstiden af stoffets elimination, som foregår ved biotransformation i leveren. Plasmahalveringstiden er 4-5 min.

8.40 LOKALANALGETIKA

Lidokain, benzokain, bupivakain

1. Definere lokalanalgetika

Lokalanalgetika er lægemidler, som ved lokal applikation kan medføre reversibel ophævelse af nerveledning.

2. Angive forskellige nervetrådes påvirkelighed og rækkefølgen af funktionsbortfald ved lokalanalgesi

Lokalanalgesi blokerer reversibelt impulsledningen i axoner og andre excitable membraner, som bruger natriumkanaler, som middel til generering af et aktionspotential.

Ved applikation af et lokalanalgetikum ved en nerverod, vil de mindre B og C fibre blokeres først. De små A-delta fibre blokeres dernæst. D.v.s. smertefibre blokeres først. Andre følelser forsvinder dernæst og den motoriske funktion blokeres tilsidst.

I myeliniserede fibre skal tre på hinanden følgende knuder blokeres for at impulspropageringen stoppes. Myeliniserede fibre blokeres før umyeliniserede af samme størrelse, hvorfor præganglionære B-fibre blokeres før de mindre umyeliniserede C-fibre.

3. Redegøre for faktorer, der har betydning for lokalanalgetikas optagelse i perifære nerver

Jo mindre og jo mere lipofilt molekylet er, jo hurtigere vil det kunne interagere med natriumkanalreceptorer. Kanaler i det hvilende stadie har mindre affinitet for lokalanalgetika end kanaler i det aktiverede og inaktiverede stadie. Derfor vil hurtigt fyrende axoner påvirkes mere end hvilende fibre.

Desuden eksisterer lokalanalgetika i kroppen i enten uladet eller ladet som kationer. Den kationiske form menes at være den mest aktive ved receptorsitet, mens den uladete form er vigtig for hurtig penetration af membranerne. Dette er vigtigt fordi receptoren ikke er tilgængelig fra den ydre side af membranen. Dette har bl.a. betydning ved infektion i væv, da ekstracellulær pH er lav og de lokale analgetika så ikke vil være så meget i den uladete form. Det forklarer hvorfor lokalanalgetika virker dårligere i inflammert væv.

4. Redegøre for lokalanalgetikas virkningsmekanisme

Lokalanalgetika virker ved at blokere spændingsafhængige natriumkanaler. De binder til receptorer i nærheden af den intracellulære del af kanalen og blokerer kanalen på en spændings- og tidsafhængig måde. Når mere og mere lokalanalgetika appliceres til en nervefiber, stiger tærsklen for excitation, impulsledningshastigheden nedsættes og aktionspotentialamplituden falder- endelig forsvinder evnen til at generere et aktionspotential. Denne udvikling sker i takt med at flere og flere natriumkanaler blokeres. Som tidligere nævnt blokeres aktiverede og inaktiverede kanaler mere end hvilende.

5. Angive virkningsvarighed og eliminationsmåde

Varigheden af nerveblokaden afhænger af den hastighed, hvormed stofferne fjernes fra nerven. Denne hastighed afhænger dels af de enkelte stoffers fedtopløselighed og dermed binding til nerven, dels af den infiltrerede regions vaskularisering. Den systemiske elimination af lokalanalgetika afhænger af stoffets kemiske natur. Der er to forskellige stofgrupper: stoffer med esterbinding (f.ex. benzokain) og stoffer med amidbinding (f.ex. lidokain og bupivacain). Esterne nedbrydes hurtigt af esteraser i blodbanen og i leveren, hvorved der dannes syre og alkohol. Amiderne nedbrydes langsommere, fordi de ikke nedbrydes i blodbanen. De oxideres og deamineres i leveren. Begge slags udskilles gennem nyrerne som nedbrydningsprodukter (estere) eller som konjugerede og ikke-konjugerede forbindelser (amider).

Lidokain virker ca. 60 –120 min. Bupivacain virker ca. 240-480 min.

6. Angive at latenstiden for lokalanalgetisk virkning er 3-5 minutter for stoffer med kortvarig virkning og længere for stoffer med lang virkningsvarighed

Lidokains virkning indtræder hurtigt – efter 3-5 min. Bupivacains virkning kan være op til 45 min. om at slå an.

7. Beskrive bivirkningerne samt den akutte forgiftning og dennes behandling

Bivirkninger ved forgiftning:

Fra CNS ses excitation i form af tremor, konfusion og epileptiforme kramper, efterfulgt af depression af CNS endende med koma. Der er for de forskellige lokalanalgetika stort set proportionalitet mellem potens og toksisitet, dog synes den kardielle toksisitet af bupivacain at være relativt stor.

Behandling:

Trendelenburg's leje suppleret med kontrolleret ventilation med ren ilt. Kramper behandles med antikonvulsiva, f.ex. diazepam, midazolam eller thiopental i.v.

For lidokain alene:Bivirkninger ved forgiftning:

Svimmelhed, dødsighed, indre uro, konfusion, tågesyn, talebesvær, eufori, kvalme, bradykardi, overledningsblok, hypotension. Disse stigende til tremor, kramper, bevidstløshed, respirationsdepression, bradykardi og asystoli.

Behandling:

Symptomatisk behandling. De kardiovaskulære symptomer behandles med sympatomimetika, både alfa-stimulerende (metaraminol) og beta-stimulerende (isoprenalin). Bradykardi behandles med intavenøs atropin. Kramper behandles med hurtig virkende barbiturater eller antikonvulsiva f.ex. diazepam.

8. Redegøre for anvendelsen af vasokonstriktoriske stoffer som adjuvans til injektionsvæsker

Ved tilsætning af vasokonstriktorer til lokalanalgetika forsinkes absorptionen til blodbanen, så man kan anvende ca. dobbelt så store doser. Nedsættelsen af absorptions- og diffusionshastigheden fører til, at varigheden af analgesien forlænges især for de kortere virkende lokalanalgetika. Samtidig fremkaldes et relativt blodfattigt område på injektionsstedet. Man anvender adrenaling og felypressin (vasopressinlignende).

8.50 NEUROMUSKULÆRT BLOKERENDE STOFFER**DEPOLARISERENDE**

Suxameton (succinylcholin)

IKKE-DEPOLARISERENDE

Tubokurarin, pancuronium, vecuronium, atracurium

1. Beskrive virkningsmekanismerne

Depolariserende neuromuskulært blokerende stoffer virker ved overskud af depolariserende agonist – f.ex. succinylcholin. Virkemåden er principielt den samme som acetylcholins. Der udløses en depolarisering med efterfølgende muskelkontraktion. Efter depolariseringen reagerer musklen i en periode ikke på yderligere nervestimulation. Den periode er kun en brøkdel af et sekund efter acetylcholinpåvirkning, betydeligt længere efter påvirkning med depolariserende blokkere.

Ikke-depolariserende neuromuskulært blokende stoffer, blokerer impulsoverførslen ved at bindes til muskelendepladen i receptorkonkurrence med acetylcholin, som er den endogene transmitter. Herved forhindres acetylcholin i at fremkalde en depolarisering og dermed muskelkontraktion, som følge af nerveimpuls. Graden af muskelafslappelse afhænger af koncentrationsforholdet mellem acetylcholin og den anvendte ikke-depolariserende neuromuskulære blokker. Hvis koncentrationen af acetylcholin øges tilstrækkeligt, ophæves den neuromuskulære blokade. Dette kan gøres med cholinesterasehæmmere, som hæmmer nedbrydningen af acetylcholin.

2. Redegøre for fordeling og virkningsvarighed

Alle neuromuskulære blokkere er meget polære og inaktive, hvis de administreres oralt. De administreres altid intravenøst. De non-depolariserende neuromuskulære blokkere er højt ioniserede, krydser de membraner dårligt og har et begrænset fordelingsrum på 80-140 mL/kg. De trænger ikke ind i CNS.

Stoffer som udskilles gennem nyrerne har lange halveringstider og lang virkningsvarighed (over 35 min.). Stoffer som elimineres af leveren har korte halveringstider og kortere virkningsvarighed. Atracurium elimineres ved spontan enzymatisk og non-enzymatisk hydrolyse af esterbindinger. Den har en virkningsvarighed på ca. 20-35 min. Tubocurarin udskilles for ca. halvdelen gennem nyrerne og har en virkningsvarighed på over 35 min. 80 % af pancuronium udskilles gennem nyrerne, den har en virkningsvarighed på over 35 min. 75-90 % af vecuronium elimineres via leveren, resten gennem nyrerne. Den har en virkningsvarighed på ca. 20-35 min. Succinylcholin elimineres af butyrylcholinesterase i plasma. Den har en virkningsvarighed på under 8 min.

3. Redegøre for stoffernes elimination

De steroide nondepolariserende neuromuskulære blokkere (pancuronium og vecuronium bl.a.) metaboliseres til deres 3-hydroxy, 17-hydroxy og 3, 17-hydroxyprodukter i leveren hovedsagelig. 3-hydroxymetabolitten er 40-80 % så potent som moderstoffet, hvilket kun har betydning ved længere tids administrering, hvor metabolitten kan forlænge paralysen, da den udskilles langsommere end moderstoffet. Vecuronium er afhængig af leveren og galden for eliminationen, mens pancuronium er meget mere afhængig af nyrerne for udskillelsen.

Atracurium er en isoquinolin non-depolariserende neuromuskulær blokker. Den elimineres som ovenfor nævnt ved spontan nedbrydning til inaktive nedbrydningsprodukter.

Succinylcholins korte virkningsvarighed skyldes hovedsagelig dens hurtige hydrolyse, som katalyseres af plasma cholinesterase (butynylcholinesterase), som findes i plasma og i leveren. Den initiale metabolit, succinylmonocholin, er en meget svagere neuromuskulær blokker. Plasmacholinesterase hydrolyserer succinylcholin med en meget høj hastighed. Kun meget lidt af stoffet når frem til den neuromuskulære junction. Her er der dog nærmest ingen plasmacholinesterase og den neuromuskulære blokade ophører ved succinylcholins diffusion væk fra endepladen ud i ekstracellulærvæsken.

4. Redegøre for virkninger og bivirkninger (hjerter-kredeløb, muskelsmerter)

Non-depolariserende stoffers virkning på muskler:

Under anæstesi vil intravenøs administration af tubocurarin først give muskelsvaghed, dernæst bliver skeletmuskulaturen slap og reagerer ikke på stimulation. Generelt er store muskler mere modstandsdygtige overfor blokade og kommer sig hurtigere end små muskler. Diaphragma er den sidste muskel som paralyseres. De andre non-depolariserende stoffer har samme virkning som tubocurarin, deres latenstid og virkningsvarighed varierer bare. Virkningsvarigheden for tubocurarin er ca. 30-60 min.

Depolariserende stoffers virkning på muskler:

Efter intravenøs administration af succinylcholin, vil man se forbigående muskeltwitch specielt på brystet og abdomen. Paralysen breder sig til arme, ben og hals, mens der kun er en vis svaghed i

musklerne i pharynx og i ansigtet. Dernæst bliver respirationsmusklerne svage. Varigheden af succinylcholin er ca. 5-10 min.

Hjerte-kredsløb:

Vecuronium har ingen kardiovaskulære effekter. Tubocurarin og i mindre grad atracurium giver hypotension. Pancuronium giver en moderat stigning i hjertets hastighed og output. Succinylcholin giver forskellige arytmier, fordi det stimulerer autonome cholinocceptorer i form af nikotinreceptorer i sympatiske og parasympatiske ganglier og muskarine receptorer i sinusknuden i hjertet. I lave doser giver det negative inotropiske og kronotropiske effekter, i høje doser giver det positive inotropiske og kronotropiske effekter. Hvis der administreres en anden dosis 5 min. efter den første, kan det give bradykardi.

Hyperkaliæmi:

Nogle patienter responderer på succinylcholin med en overdreven frigivelse af kalium, som kan føre til hjertestop. Patienter som er forbrændte, har nerveskade eller neuromuskulær sygdom, lukket hovedtraume eller andre traumer samt peritoneale infektioner og nyresvigt er særligt sårbare.

Postoperative smerter:

Mange patienter klager over muskelsmerter efter de har fået succinylcholin. Man mener, at denne smerte er sekundær til den skade, som produceres i musklerne ved de usynkroniserede kontraktioner i muskler, som ligger ved siden af hinanden, lige før paralysen indtræder.

5. Redegøre for administrationsmåder og anvendelse

Succinylcholin anvendes når total muskelafslappelse er ønsket, specielt i forbindelse med endotracheal intubation af patienter, som ikke er fastende. Desuden til kortvarig muskelafslappelse, f.ex. ved elektroshockbehandling, samt tilfælde hvor hurtig reetablering af dne neuromuskulære funktion ønskes, f.ex. laryngoskopiske undersøgelser og indgreb. Normalt anvendes intravenøs injektion over 30 sek. Dosis til opnåelse af muskelafslappelse og inspirationslammelse er ca. 1mg/kg legemsvægt. Vedligeholdelsesdosis ved infusion er 2-4 mg/min.

Non-depolariserende neuromuskulære blokkere anvendes ved krav om total muskelafslappelse under anæstesi. Beherskelse af langvarige krampetilstande f.ex. tetanuskramper. Respiratorbehandling hvor patienten ikke på anden måde kan bringes til at følge respiratoren. Der gives en injiceret initialdosis, som eventuelt kan opfølges af vedligeholdelsesinfusion. Må kun gives ved frie luftveje og kontrolleret ventilation. Patienten skal være sederet/anæsteseret.

6. Beskrive interaktionen med aminoglykosider

Succinylcholins effekt potentières og forlænges af clindamycin, polymycin og aminoglykosider, f.ex. neomycin og gentamycin i høje doser, specielt hos patienter med nyresvigt og myastenia gravis.

Virningen af non-depolariserende neuromuskulære blokkere er betydeligt forstærket af anæstesi med desfluran, enfluran og isofluran i mindre grad af halofluran, da disse stoffer i sig selv har en neuromuskulært blokerende effekt. Clindamycin, polymyxiner og aminoglykosider har en svag, ikke-depolariserende virkning på den neuromuskulære overførsel. Denne virkning potentières af de ikke-depolariserende neuromuskulære blokkere, hvilket kan forårsage en forlænget blokade.

8.60 ANDRE MUSKELRELAKSANTIA

Diazepam, baklofen, dantrolen

1. Redegøre for anvendelsen

Antispastika gives i tilfælde af middelsvær til svær spasticitet. Det primære valg af præparater bør være baklofen, tizaniden, diazepam eller hvis nogen kraftnedsættelse kan accepteres – dantrolen. Behandlingen vil være mest effektiv, hvis spasticiteten dominerer i forhold til paresen, og den fleste midler er mere effektive overfor spinale læsioner end overfor cerebralt betinget spasticitet. Dantrolen virker dog ligeså godt på cerebralt som spinalt betinget spasticitet. Hos svært handicappede med spastisk paraplegi domineret af fleksorspasmer er baclofen som regel de bedste præparat. Kombination af flere stoffer samtidig, især perifært og centralt virkende stoffer, kan være en fordel, idet den antispastiske virkning f.ex. af diazepam og dantrolen er additiv.

9. PSYKOFARMAKA

9.10 ALMENT OM PSYKOFARMAKA

1. Definere og afgrænse psykofarmaka og angive en inddeling (hovedgrupper) af disse

Psykofarmaka defineres som lægemidler, der kan bedre/normalisere abnorme psykiske funktioner. I Disse inkluderes antipsykotika, lithium, antidepressiva, anxiolytika og hypnotika og evt. også midler mod demens.

2. Redegøre for begreberne: sedativ, anxiolytisk, hypnotisk, antidepressiv, antipsykotisk, psykotomimetisk, CNS-stimulerende og CNS-deprimerende virkning (uspecifik sedativ effekt)

Sedativ effekt: Beroligende/sløvende virkning, som er betinget af en generel dæmpning af CNS.

Anxiolytisk virkning: Angstdæmpende virkning.

Hypnotisk effekt: Søvnfremkaldende virkning.

Antidepressiv effekt: Virkning mod depressioner.

Antipsykotisk effekt: Virkning mod psykiske symptomer som hallucinationer, vrangforestillinger.

Psykotomimetisk virkning: Lægemiddel der kan fremkalde abnorme sindstilstande.

CNS-stimulerende effekt: Almen stimulerende effekt på CNS-funktioner.

CNS-deprimerende effekt: Almen hæmmende effekt på CNS-funktioner.

3. Angive virkningen af tricykliske antidepressiva, SSRI stoffer, monoaminoxidasehæmmere og antipsykotika (neuroleptika) på neuronale synapser

Tricykliske antidepressiva:

Tricykliske antidepressiva menes specielt at øge transmitterfunktionen af monoaminerne noradrenalin og serotonin ved at hæmme disses tilbageabsorption fra synapsespalterummet til den præsynaptiske nerveterminal.

SSRI-stoffer:

Selektive serotoningenoptagshæmmere (SSRI) hæmmer specifikt genoptagelsen af serotonin.

Monoaminoxidasehæmmere:

Monoaminoxidasehæmmere opdeles i to grupper: de irreversible, non-selektive MAO-hæmmere og de reversible, selektive MAO-hæmmere (RIMA antidepressiva).

Irreversible, nonselektive MAO-hæmmere hæmmer både MAO-A og MAO-B. Irreversibiliteten refererer til varigheden af enzymhæmningen, som er den tid (2-3 uger) det tager, at syntetisere et nyt enzym.

Reversible selektive MAO-hæmmere virker enten selektivt på MAO-A eller MAO-B. Substratet for MAO-A er noradrenalin og serotonin, substratet for MAO-B er hovedsagelig dopamin, tyramin og sporaminerne. Enzymhæmningen er kortvarig og inkomplet, derfor kaldes de reversible.

Antipsykotika:

Alle klinisk anvendte antipsykotika er receptorblokerende, d.v.s. de hindrer de i synapsen frigjorte transmittersubstanser (specielt dopamin) i at påvirke den følgende receptor, hvorved nerveimpulsens videreførsel hæmmes. De inddeles i typiske (traditionelle) og atypiske psykotika.

9.20 ANTIPSYKOTIKA (neuroleptika)

TRADITIONELLE ANTIPSYKOTIKA

Højdosis: Klorpromazin, thioridazin

Mellemdosis: Perfenazin

Lavdosis: Haloperidol

ATYPISKE ANTIPSYKOTIKA

Clozapin, risperidon

1. Redegøre for dopaminhypotesen

Af flere af følgende grunde, har man fremsat den hypotese, at excessiv dopaminaktivitet ligger til grund for skizofreni. For det første virker de fleste antipsykotiske stoffer ved at blokere postsynaptiske D₂-receptorer i CNS. For det andet kan øget dopaminerg aktivitet (f.ex. i forbindelse med levodopa eller amfetamin) forværre eller de novo producere skizofreni hos nogle patienter. For det tredje er dopaminreceptordensiteten fundet øget post mortem hos skizofrenipatienter, som ikke havde fået behandling med antipsykotika. For det fjerde viser PET-scanninger en øget dopamin receptordensitet hos skizofrene uanset om de har været i behandling med antipsykotika eller ej. For det femte er det rapporteret at succesfuld behandling af skizofrene, ændrer mængden af HVA, som er en dopaminmetabolit, i cerebrospinalvæsken, plasma og urinen. Problemet ved hypotesen er, at man ville forvente et meget bedre resultat af behandlingen af skizofrene med antipsykotika, hvis dette var hele grunden.

2. Redegøre for antipsykotikas virkning på receptorer for neurotransmittere

Der er indtil nu fundet 5 forskellige dopaminreceptorer, som udgør to adskilte familier, D₁-lignende og D₂-lignende. D₁ findes i putamen, nucleus accumbens og tuberculum olfactorium. Det andet medlem af denne familie, D₅, findes i hippocampus og hypothalamus.

D₂-receptoren findes præ- og postsynaptisk på neuroner i caudatus-putamen, nucleus accumbens og tuberculum olfactorium. D₃ findes i frontal cortex, medulla og mellemhjernen. D₄ er det nyeste medlem af denne familie og det er ikke angivet, hvor den findes.

Antipsykotika binder til receptorer af D₂-typen. Det er dog forskelligt, om de også binder sig til andre typer af receptorer, hvor stærk deres binding er o.s.v. F.ex. klorpromazin og thioridazin blokerer alfa-1-adrenoceptorer mere potent end D₂-receptorer og de blokerer også 5-HT₂ receptorer serotoninreceptorer relativt kraftigt. Perfenazin og haloperidol virker hovedsagelig på D₂-receptorer, men har også nogen virkning på 5-HT₂-receptorer og alfa-1-receptorer. Clozapin binder mere til D₄, 5-HT₂, alfa-1 og histamin H₁-receptorer end til både D₁ og D₂-receptorer. Risperidon er lige potent overfor D₂- og 5-HT₂-receptorer. De blokerer de nævnte receptorer.

3. Redegøre for antipsykotikas antipsykotiske, sedative og antiemetiske effekter samt autonome, ekstrapyrimidale og endokrine bivirkninger

Antipsykotika inddeles i typiske og atypiske antipsykotika. De typiske antipsykotika opdeles endvidere i højdosis (klorpromazin), mellemdosis (perfenazin) og lavdosis (haloperidol). Haloperidol har forholdsvis ringe sedativ og autonom effekt, men kan fremkalde svære ekstrapyrimidale bivirkninger. Klorpromazin og thioridazin har kraftige sedative effekter og autonome bivirkninger, men relativt få ekstrapyrimidale bivirkninger. Perfenazin har middelsvær sedative effekt og middelsvære autonome og ekstrapyrimidale bivirkninger. Ovenstående svarer meget godt til, at lavdosis antipsykotika binder sig selektivt til dopaminreceptorer (og derfor giver EPS), mens højdosis antipsykotika binder sig til en lang række receptorer, herunder cholinerge receptorer, hvilket modvirker EPS.

Clozapin har en forholdsvis lav dopaminreceptorblokering og giver derfor næsten aldrig ekstrapyrimidale bivirkninger. Til gengæld giver clozapin sedation og autonome bivirkninger.

Samtlige antipsykotika blokerer dopamin- D₂-receptorer, der i hjernen især er lokaliseret til de basale kerner, hypothalamus-hypofyse og brækcentret i den forlængede marv. Det er denne blokering, der antages at ligge til grund for de terapeutiske effekter – antipsykotisk effekt og antiemetisk effekt.

De fleste antipsykotika, især af lavdosis-typen, kan forårsage motoriske bivirkninger i form af akut dystoni, parkinsonisme og tardiv dyskinesi – de kan i længden blive irreversible og svært invaliderende og bør derfor undgås.

De autonome bivirkninger ses i form af ortostatisk hypotension, evt. med besvimelse initialt i behandlingen, takykardi, reversibel affladning af T-takker i EKG, mundtørhed, svedtendens, obstipation, urinretention og akkomodationsforstyrrelse.

Antipsykotika kan endvidere fremkalde forskellige hormonelle bivirkninger, især relaterede til prolaktinøgning. Det drejer sig især om brystspænding, galaktoré og amnenoré, men der ses også dæmpning af libido, erektion/lubrication og orgasme.

4. Redegøre for antipsykotikas anvendelse og kontraindikationer

Anvendelse:

Hovedindikationsområderne for antipsykotika i psykiatrien er følgende:

- skizofreni af enhver form
- skizotypisk sindslidelse
- paranoide psykoser af enhver form
- affektive syndromer, maniske tilstande og hypomane tilstande, agiteret depression
- akut og organisk psykosyndrom, delirøse tilstande efter forgiftninger af enhver art
- kronisk organisk psykosyndrom, konfusion med aggresion, natlig uro og sengeflugt

I neurologien kan antipsykotika anvendes til behandling af hyperkinesi, som Huntingtons chorea og tarditive dysminesier. Antipsykotika anvendes endvidere til behandling af neurologiske smertetilstande, ved neuropatier, migræne og smerte af thalamisk type efter apopleksi. Endelig benyttes højt doserede antipsykotikas virkning mod hyperpyreksi i behandlingen af følgerne efter svære hjerneskader, herunder hjernestammeanfald. Antipsykotika kan forsøges ved konstant hikke, kvalme og opkastning. I kombination med overfladeafkøling og evt. anæstesi kan antipsykotika anvendes til nedkøling af patienter. Anvendes som vasodilatorer i shockbehandling.

Kontraindikationer:

Ved alkohol-, sovemiddel- eller opiatforgiftning vil der evt. optræde bevidsthedssløvning eller koma. Snærvinklet glaukom kan komplicere behandling med højdosis antipsykotika. Allergiske reaktioner er kontraindikation.

5. Redegøre for interaktioner med alkohol, CNS-depressiva og levodopa

Antipsykotika, specielt sederende antipsykotika, forstærker virkningen af hypnotika, stærktvirkende analgetika (herunder opioider), antihistaminer, anxiolytika og alkohol. Antipsykotika kan hæmme nedbrydningen af cykliske antidepressiva og hæmmer virkningen af levodopa, dopamin og andre sympatomimetika. Ved samtidig indgift af klorpromazin eller analoge præparater og antihypertensiva ses forstærket antihypertensiv virkning.

9.30 LITHIUM

Lithium

1. Angive at lithium har et lavt terapeutisk indeks

Lithium har et lavt terapeutisk indeks.

2. Angive eliminationsmåde

Lithium metaboliseres ikke. Det udskilles gennem urinen. Clearance for lithium er ca. 20 % af kreatinins. Plasmahalveringstiden er ca. 20 timer.

3. Angive anvendelse ved behandling af mani og profylakse ved manio-depressive tilstande

Lithium anvendes til behandling af manio-depressiv sygdom. Lithium har terapeutisk virkning ved mani, men har ringe effekt ved depression. Vedligeholdelsesbehandling med lithium kan effektivt forebygge eller afsvække såvel depressive som maniske recidiver. Lithiumprofylakse er først og fremmest anvendeligt til bipolære forløb (manier og depressioner), men finder også anvendelse ved unipolære forløb (recidiverende depressioner).

4. Beskrive bivirkninger, kontraindikationer og interaktioner (tiaziddiuretika, nonsteroid anti-inflammatoriske stoffer)

Bivirkninger:

Let kvalme forekommer initialt. Håndtremor behandles med nedsat dosis, evt. propranolol eller metoprolol. Struma eller myxødem behandles med levothyroxin under fortsat lithiumindgift. Der kan ses vægtstigning og løs afføring med akut afføringstrang. Endvidere kan forekomme polyuri og polydipsi p.g.a. nedsat evne til at koncentrere urinen. Det er vigtigt at patienterne drikker rigeligt, for at undgå dehydrering. EKG kan vise affladning eller inversion af T-takker.

Kontraindikationer:

Akutte kontraindikationer er nyre- og hjerteinsufficiens. Der er relative kontraindikationer i risikosituationer som somatisk sygdom med feber, større kirurgiske indgreb, rigoristiske slankekure, saltfattig kost, behandling med diuretika samt alle situationer, der medfører dehydrering.

Interaktioner:

Den renale lithiumclearance kan nedsættes med risiko for lithiumforgiftning ved behandling med saltfattig kost, dehydrering, længerevarende behandling med thiaziddiuretika. Behandling med ACE-hæmmere nedsætter ligeledes den renale clearance af lithium. Hos patienter i lithiumbehandling er beskrevet øget lithiumkoncentration med risiko for intoksikation ved samtidig indgift af nonsteroid antiinflammatoriske stoffer.

5. Beskrive den akutte forgiftning og dennes behandling

Forgiftning kan ses efter indtagelse af stor enkeltdosis eller ved nedsat udskillelsesevne. Tegn til optrækkende forgiftning kan være grov tremor, sløvhed, søvnighed, utydelig tale, muskelrykninger, usikker gang, evt. kvalme og diarré. Fuldt udviklet forgiftning kan ligne meningit, encephalit eller apoplexia cerebri og medfører chorea, koma, kramper og nyresvigt. Svær lithiumforgiftning kan efterlade cerebrale skader.

Behandlingen består i seponering af lithium. Indlæggelse kan være nødvendigt, da tilstanden ofte forværres efter at serumlithium er begyndt at falde. Symptomatisk behandling som ved narkotisk forgiftning med korrektion af væske- og elektrolytbalance. Moderat til svær forgiftning behandles med gentagen hæmodialyse.

9.40 ANTIDEPRESSIVA

TRICYKLISKE ANTIDEPRESSIVA

Imipramin, amitriptylin

SSRI STOFFER (sedative serotonin reuptake inhibitors)

Fluoxetin, citalopram, paroxetin

MONOAMINOXIDASE (MAO) HÆMMERE

1. Angive de neurofarmakologiske virkninger af antidepressiva

De nuværende antipsykotika har deres primære virkning på metabolisme, genoptagelse eller selektiv receptorantagonisme af serotonin, noradrenalin eller begge. Tricykliske antidepressiva

menes at øge transmitterfunktionen af noradrenalin og serotonin ved at hæmme deres tilbageabsorption fra synapsespalterummet til den præsynaptiske nerveterminal. SSRI-stoffer udøver en specifik hæmning af reabsorptionen af serotonin. Irreversible, non-selektive MAO-hæmmere (isocarboxacid) hæmmer både MAO-A og MAO-B og gør det irreversibelt, så enzymhæmningen varer til et nyt enzym syntetiseres. Reversible selektive MAO-hæmmere virker enten selektivt på MAO-A (f.ex. moclobemid) eller MAO-B (f.ex. selegilin). Enzymhæmningen er kortvarig og reversibel. MAO-A's substrat er noradrenalin og serotonin, mens MAO-B's substrat er dopamin, tyramin og sporaminer primært.

2. Beskrive anvendelse og redegøre for bivirkninger og kontratindikationer af antidepressiva

Anvendelse:

Tricykliske antidepressiva:

Tricykliske antidepressiva har god effekt hos ca. 70 % med aktuel depressiv episode. Der er opnået god effekt hos 40-90 % af tilfælde af enuresis nocturna. Ved visse angsttilstande præget af panikanfald, hvor patienten er symptomfri mellem anfaldene, synes antidepressiva at udøve en specifik virkning på anfaldene. Antidepressive lægemidler anvendes i stigende grad til behandling af kroniske smerter, dysæstesier, brændende, sviende stikkende smerter som bl.a. ses ved neuropatier af forskellig ætiologi, udgør hovedindikationen. Ved samtlige antidepressiva sætter den initiale behandlingseffekt først ind efter 1-2 uger. Tricykliske antidepressiva synes at være ligeså effektive som lithium til forebyggelse af nye episoder ved tilbagevendende depressiv sygdom.

SSRI-stoffer:

Stoffernes hovedindikationsområde er milde og moderate depressioner. Ved behandling af svære depressioner med udtalt hæmning, svært pessimistisk tankeindhold, svære spiseforstyrrelser m.v. er effekten usikker.

Monoaminoxidasehæmmere:

Mao-hæmmere er effektive ved svære depressioner, men god effekt er også beskrevet ved længerevarende depressive tilstande præget af asteni og apati, samt eventuelle somatiske klager, fobier og/eller angst. Meget tyder på at de reversible (RIMA) MAO-hæmmers hovedindikationsområde er milde til moderate depressioner.

Bivirkninger:

Tricykliske antidepressiva:

De mest generende anticholinerge symptomer er urinretention og ileus oftest set hos ældre. Mundtørhed er udtalt og fører til øget cariesfrekvens og mundslimhindelidelser. De cirkulatoriske bivirkninger er de alvorligste. Specielt må man være opmærksom på ændringer i hjertets overledningshastighed såvel intraventrikulært i form af grenblok som varierende grader af AV-blok. En observeret ledningsforstyrrelse vil forværres under behandling. Ofte ses ortostatisk hypotension. Af psykiske bivirkninger kan specielt nævnes udvikling af mani og konfusion.

SSRI-stoffer:

Svage anticholinerge og kardiovaskulære effekter. Deres bivirkninger er ofte kvalme og opkastninger af forbigående natur. Tidligt i behandlingen kan der være søvnbesvær, nervøsitet, ængstelighed og agitation. Ofte ses seksuelle forstyrrelser i form af impotens, anorgasme og forsinket ejakulation. Der er beskrevet tilfælde af hyponatriæmi.

Monoaminoxidasehæmmere:

Lettere symptomer: søvnløshed, rastløshed, angsttilstande, agitation, konfusion og ejakulationshæmning. Middelsvære symptomer: sløvhed, døsigthed, hypotension, svimmelhed og allergisk betingede ankelødemer. Svære symptomer: hypertension, hovedpine og muskelkramper.

Kontraindikationer:Tricykliske antidepressiva:

Hjerteinsufficiens. Præparaterne må ikke anvendes 6 mdr. efter akut myokardieinfarkt. Snærvinklet glaukom.

SSRI-stoffer:

Ingen angivne.

Monoaminoxidasehæmmere:

Bør ikke anvendes til børn. Patienter med leverlidelser og hjerteinsufficiens bør ikke behandles med MAO-hæmmere, p.g.a. stor risiko for alvorlige bivirkninger. Patienter med essentiel hypertension eller fæochromocytom kan udvikle hypertensive kriser.

3. Beskrive den akutte forgiftning med tricykliske antidepressiva samt behandlingen heraf

Ved forgiftning med tricykliske antidepressiva ses takykardi, mundtørhed, vanskeligheder ved akkomodation og vandladning. Delirium kan ses i opvågningsfasen. I høj dosis kan stofferne medføre bevidstløshed. Samtidig kan der udvikles irritative cerebrale symptomer fra trækninger til epileptiforme kramper. Gennem en virkning på karrene udløses blodtryksfald. Bredden af QRS-komplekserne på EKG er en god indikator for sværhedsgraden. Livstruende symptomer optræder indenfor de første 24 timer efter indtagelsen – og oftest allerede indenfor de første 6 timer.

Behandlingen er indlæggelse, hvis der er symptomer. Ventrikeltømning. Da acidose sænker tærsklen for de kardielle symptomer, tilstræbes let alkalisering f.ex. ved hyperventilering. Epileptiforme kramper kræver relaksation og respiratorbehandling.

4. Redegøre for tricykliske antidepressivas interaktioner med adrenalin og noradrenalin

MAO-hæmmere i kombination med tricykliske antidepressiva kan give farlige bivirkninger. Adrenalin og noradrenalin, f.ex. i lokalanalgetika, bør ikke gives til patienter i behandling med tricykliske antidepressiva, da hypertensive kriser kan udløses.

5. Redegøre for monoaminoxidasehæmmernes interaktion med tyraminholdig føde

Amfetamin og amfetaminderivater samt tyramin øger frigørelsen fra transmitterlagrene af katecholaminer, hvilket kan fremkalde hypertension evt. hypertensiv krise med intrakraniell blødning. Denne virkning forstærkes fordi tyramins nedbrydning hæmmes af monoaminoxidasehæmmere. Disse stoffer er kontraindikeret ved behandling med MAO-hæmmere. Tyramin er indeholdt i nogle levnedsmidler og drikkevarer i f.ex. ost, rødvin, marinerede sild og vindruer, hvorfor disse bør undgås af patienter i behandling med MAO-hæmmere.

9.50 ANXIOLYTIKA OG HYPNOTIKA

ANXIOLYTISKE BENZODIAZEPINER

Diazepam, oxazepam, alprazolam

HYPNOTISKE BENZODIAZEPINER (sovemidler)

Nitrazepam, triazolam

ANDRE HYPNOTIKA

Zolpidem

1. Redegøre for benzodiazepiners virkning på GABA receptorkomplekser

Benzodiazepiner, barbiturater og imidazopyridiner binder til molekulære komponenter i GABAA-receptoren, som findes i nervemembraner i CNS. Denne receptor er et transmembranprotein, som fungerer som chloridkanal, aktiveret af den inhibitoriske neurotransmitter GABA. GABAA-receptoren består af flere subunits (alfa, beta, gamma o.s.v.), som der findes flere subtyper af. GABAA-receptorer i forskellige dele af CNS indeholder forskellige kombinationer af disse subunits. GABA menes at binde til receptorsites på alfa- eller betasubunit og denne interaktion initierer gating af chloridkanalstrømmen.

For at komplekset skal være følsomt overfor benzodiazepiner, skal der være et gamma-2-subunit tilstede, hvilket tyder på at benzodiazepinreceptorsitet findes på eller i nærheden af dette subunit. Der er mindst to forskellige benzodiazepinreceptorsubtyper, som har forskellig affinitet for forskellige stoffer.

Benzodiazepiner potentiører den GABAerge inhibition på alle niveauer i neuroaksen, inklusive medulla spinalis, hypotalamus, hippocampus, substantia nigra, cerebellar cortex og cerebral cortex. Benzodiazepiner øger effekten af GABA's synaptiske inhibition, som fører til et fald i fyringsfrekvensen i kritiske neuroner mange steder i hjernen. De erstatter altså ikke GABA, men forøger dens effekt uden direkte at aktivere GABA-receptoren eller at åbne chloridkanalerne. Den øgede chloridionkonduktans, som er induceret af interaktion mellem benzodiazepiner og GABA, sker i form af en øget frekvens af kanalåbninger.

Der er tre typer ligand-benzodiazepinreceptor interaktioner:

1. Agonist

Agonisttypen faciliterer GABA's virkning og virker som positiv allosterisk modulator af receptorfunktionen. Disse virkninger produceres af benzodiazepiner, som udviser anxiolytiske og antikonvulsive effekter. Zolpidem er en selektiv agonist ved BZ₁-receptoren.

2. Antagonist

Der er her tale om det syntetiske benzodiazepinderivat flumazenil, som blokerer virkningen af benzodiazepiner og zolpidem.

3. Inverse agonister

Inverse agonister virker som negative allosteriske modulatorer af GABA-receptorfunktionen. Deres interaktion med benzodiazepinreceptoren kan udløse angst og slagtilfælde.

2. Angive de farmakologiske virkninger (anxiolytisk, hypnotisk, antikonvulsiv og muskelrelakserende)

Sedation:

Sedation defineres som nedsat respons på et konstant stimulusniveau, med nedsat spontan aktivitet og tankevirksomhed. Disse adfærdsændringer ses ved de laveste effektive doser af sedative hypnotika.

Hypnose:

Benzodiazepiner mindsker indsovningstiden og forlænger den samlede søvntid, især stadium 2. Men varigheden af den dybe søvn nedsættes (stadie 3 og 4) og af REM-søvnen, især ved store doser.

Antikonvulsiv effekt:

De fleste af de sedative hypnotika kan inhibere udvikling og spredning af epileptiform aktivitet i CNS. Diazepam og nitrazepam er særligt gode til behandling af krampeanfald.

Muskelrelakserende effekt:

Benzodiazepiner har en inhiberende effekt på polysynaptiske reflekser og kan i høje doser nedsætte transmissionen i neuromuskulære junctions i skeletmuskulaturen.

3. Redegøre for anvendelse, bivirkninger og kontraindikationer

Diazepam:

Anvendelse: Ved angst- og urotilstande. Spasticitet. Alkoholabstinenssymptomer. Krampeanfald. Anæstesiindledning og kortvarig anæstesi. Forebyggende ved recidiverende krampeanfald. Sedation før undersøgelser og behandlinger.

Bivirkninger: Behandling gennem længere tid giver risiko for udvikling af tolerans og afhængighed. Abstinenssymptomer ved pludselig seponering kommer sent – op til 10 dage efter – og viser sig ved søvnløshed, delirøse tilstande og kramper bl.a.

Benzodiazepiner generelt:

Initialt kan forekomme døsighed, træthed, motorisk træghed og svimmelhed. Ved langtidsbehandling er de hyppigste bivirkninger nedsat initiativ, apati, hurtig udtrætning og evt. depression. Ved høje doser kan ses muskelsvaghed, svigtende muskelkoordination og evt. ataksi.

Benzodiazepiner svækker opmærksomhed, hukommelse og indlæring. Der ses anterograd amnesi, særligt udtalt ved kortidsvirkende stoffer som triazolam. Bivirkninger som sedation, svigtende koncentrationsevne og forlænget reaktionsevne, øger risikoen for ulykker.

Kontraindikationer: Myastenia gravis kan forværres. Alkohol og sovemiddelforgiftning potentières. Søvnnapnø. Svær leverinsufficiens. Akut respirationsinsufficiens.

Zolpidem:

Anvendelse: Søvnløshed.

Bivirkninger: Hyppigst let døsighed, depression og svimmelhed næste dag. Der kan ses nedsat koncentrationsevne, forlænget reaktionstid, dårlig hukommelse og hurtig udtrætning. Døgnrytmeændringer kan forekomme. Frekvensen af bivirkningerne stiger med dosis. Afhængighed kan føre til kronisk overdosering, karakteriseret ved talebesvær, ataksi, nystagmus, hukommelsessvækkelse, psykisk afladning og konfusion. Ved pludselig seponering optræder abstinenssymptomer med søvnløshed, uro- og angsttilstande. Evt. abstinenskramper.

Kontraindikationer: Kronisk lungeinsufficiens, søvnapnø, akut alkohol- og sovemiddelforgiftning, myastenia gravis.

Nitrazepam:

Anvendelse: Søvnløshed, myoklon-astatisk epilepsi. Infantile spasmer.

Bivirkninger: Se under diazepam for generelt om benzodiazepiner.

Kontraindikationer: Akut alkohol- eller sovemiddelforgiftning. Myastenia gravis kan forværres.

4. Angiv virkningsvarighed og risiko for akkumulation

Efter absorptionsfasen fordeles stofferne til kroppens forskellige væv og organer. For en del benzodiazepiner (f.ex. diazepam og nitrazepam), resulterer denne fordeling i et mærkbart koncentrationsfald af 2-4 timers varighed. Dette bratte koncentrationsfald kan være hensigtsmæssigt, når benzodiazepiner anvendes som hypnotika. Den høje koncentration under distributionen er velegnet til at fremkalde søvn, mens den lavere koncentration under den efterfølgende eliminationsfase evt. kan udnyttes til at dæmpe angst den følgende dag. Ved for høj dosering eller ved daglig anvendelse (kumulation), kan serumkoncentrationen imidlertid blive for høj under eliminationsfasen og forårsage bivirkninger, herunder hangover. En lang halveringstid øger risikoen for hangover og giver altid kumulation ved daglig anvendelse. Så benzodiazepiner med en halveringstid på over 12 timer, bør ikke anvendes dagligt, hvis man ikke ønsker en farmakologisk påvirkning døgnet rundt.

Halveringstider:

Diazepam: 72 timer
Nitrazepam: 24 timer
Alprazolam: 12 timer
Oxazepam: 10 timer
Triazolam: 3 timer

Alle benzodiazepinerne har en maksimal plasmakoncentration i 1-3 timer.

5. Beskrive anvendelse, bivirkninger, kontraindikationer og interaktioner (alkohol og CNS-depressiva)

Anvendelse, bivirkninger og kontraindikationer er beskrevet i spm. 3.

Interaktioner:Diazepam og nitrazepam:

Den sederende virkning forstærkes af alkohol, hypnotika, antipsykotika (specielt højdosis), antihistaminer, clonidin og opioider. Omsætningshastigheden nedsættes af cimetidin, disulfiram og østrogenholdige hormonale kontrazeptiva, hvilket kan føre til højere plasmakoncentration og længere halveringstid. Den kliniske betydning er lang virkningstid og kumulation. Omeprazol kan forlænge eliminationstiden af diazepam. Teofyllin modvirker diazepam's sedative og psykomotoriske virkning.

Zolpidem:

Den sederende virkning forstærkes af alkohol, antipsykotika, antihistaminer samt opioider.

6. Redegøre for udvikling af tolerance, psykisk og fysisk afhængighed

Kontinuerlig behandling med benzodiazepiner fører til udvikling af tolerans, hvilket vil sige aftagende effekt af samme dosis. Dette gælder især sedation, svimmelhed og reaktionsevne, i mindre grad anxiolytisk effekt og amnesi. Tolerans kan føre til behov for at indtage større doser og dermed til misbrug og psykisk og fysisk afhængighed hos prædisponerede personer.

Fysisk afhængighed kan opstå efter få ugers til måneders behandling med terapeutiske doser og viser sig ved psykiske og fysiske abstinenser ved seponering. Lettere abstinenssymptomer består i søvnløshed, rastløshed, rysten, hovedpine, appetitløshed og overfølsomhed overfor lyd, lys, lugt og berøring. I svære tilfælde ses hypotension, temperaturstigning, konfusion, psykose og /eller kramper. Det kan være svært at adskille abstinenssymptomer og primære angstsymptomer. Abstinenssymptomer er et udtryk for fysisk afhængighed og ikke nødvendigvis misbrug. Se iverigt under medicinmisbrug.

7. Redegøre for akut og kronisk forgiftning samt behandling heraf med bl.a. benzodiazepinantagonist (flumazenil)

Akut forgiftning ved f.ex. overdosis viser sig ved følgende virkninger, respirationsdepression, måske yderligere kompliceret af opkastning, tab af hjernestamme vasomotor kontrol og myokardiel depression.

Behandlingen starter med at sikre frie luftveje og lave mekanisk ventilation om nødvendigt. Opretholdelse af plasmavolumen, renal udskillelse og kardiell funktion. Brug af dopamin, som opretholder renalt blodflow, kan være nødvendigt. Hæmodialyse eller hæmoperfusion kan anvendes til at fremme eliminationshastigheden af stofferne. Flumazenil antagoniserer de sedative virkninger forårsaget af benzodiazepiner. Virkningen er dog kort og administration må højst sandsynligt gentages.

Kronisk forgiftning må være i relation til akkumulation, som er beskrevet under spm. 4.

10. ANALGETIKA OG ANTIREUMATIKA**10.10 ALMENT OM ANALGETIKA**

1. Definere analgetika

Analgetika defineres som lægemidler, der ved systemisk anvendelse virker smertestillende uden væsentlig påvirkning af bevidstheden.

2. Angive principper for vurdering af analgetisk effekt

Det kan jeg ikke rigtig finde noget om nogen steder, med mindre det drejer sig om deres virkningsvarighed o.lign. men det gør det nok ikke.

10.20 CENTRALT VIRKENDE ANALGETIKA**”STÆRKE”**

Morfin, petidin (meperidin), metadon, buprenorfin, ketobemidon, pentazocin, tramidol

”SVAGE”

Kodein, dextropropoxyfen (propoxyphen)

ANTAGONISTER

Naloxon

1. Angive lokalisation af opioid-receptorer samt endogene ligander (enkefalin, beta-endorfin, dynorfin)

Opioidreceptorer inddeles i my-, delta- og kappa-receptorer og findes hovedsagelig i hjernen og i den del af medulla spinalis, som er involveret i transmission og modulation af smerte. De endogene ligander findes på steder i hjernen, som er involverede i smertemodulation, i binyremarven og i tarmens nerveplexus.

2. Angive eksempler på opioid-agonister, antagonister og partielle agonister

Morfin, metadon, petidin, ketomebidon og tramadol er stærkt virkende agonister. Kodein og dextropropoxyfen er svagt virkende agonister. Buprenorfin og pentazocin er partielle agonister. Naloxon er en antagonist.

3. Angive opiums oprindelse, vigtigste indholdsstoffer og anvendelse

Opium stammer fra opiumsvalmuen. Opium indeholder ca. 20 alkaloider inklusive morfin, kodein, thebain og papaverin. Thebain og papaverin er ikke analgetiske agenter, men thebain er precursor for adskillige semisyntetiske opioid agonister (f.ex. etorphin, der anvendes veterinært og er 500-1000 gange så potent som morfin) og antagonister (naloxon). Hovedalkaloidet i opium er morfin, som findes i en koncentration af 10 %. Af tradition findes stadigvæk et gammelt præparat opium ”Dak”, der anvendes ved diarré.

4. Beskrive morfins absorption, fordeling og elimination

De fleste opioide analgetika absorberes fint fra subcutane og intramuskulære steder samt fra slimhinder i næse og mund. Absorption fra mavetarmkanalen er hurtig, opioidernes first pass metabolisme er forskellig fra stof til stof og individ til individ. Opioider forlader hurtigt blodet og

findes i de højeste koncentrationer i de væv, som er bedst perfunderede. Der sker også en betydelig akkumulation i muskler og fedtvæv. P.g.a. blod-hjernebarrieren findes opioider i relativt lave koncentrationer i hjernen sammenlignet med andre væv. Morfin har temmelig svært ved at få adgang til hjernen, mens kodein og heroin har meget nemmere ved det. Neonatale mangler blod-hjernebarrieren for opioider.

Opioider omdannes til polære metabolitter og udskilles gennem nyrerne. Morfin konjugeres med glucuronsyre. En af de metabolitter der herved dannes, morfin-6-glucuronid, menes at have endnu større potens end morfin selv. Akkumulation af disse metabolitter hos patienter med nyrsvigt, kan føre til forlænget og mere dyb analgesi.

5. Beskrive opioiders CNS-virkninger (analgesi, eufori, sedation samt påvirkning af respirationscentret og kemoreceptor "triggerzonen"

Hovedeffekten af opioide analgetika som har affinitet for μ -receptorer, er på CNS, inklusive analgesi, eufori, sedation og respiratorisk depression. Ved gentagen brug vil man se udvikling af tolerance overfor alle disse effekter. Opioideffekten beror på binding til særlige opioidreceptorer i CNS. De findes overvejende i hjernestammen og rygmarvens baghorn. Receptorernes naturlige aktivatorer er neuropeptider, enkefalin og endorfiner, også kaldet endogene opioider.

Efter dosis af f.ex. morfin, vil en typisk patient eller misbruger opleve en behagelig svævende fornemmelse af frihed for angst og fortvivelse. Denne eufori kan hos nogle patienter istedet være dysfori.

Døsighed og forvirret tankevirksomhed ses også som følge af opioidindtag. Hos ældre specielt kan de endog inducere søvn.

Alle opioide analgetika kan producere betydelig respiratorisk depression ved at inhibere hjernestammens respiratoriske mekanismer. Specielt kodein kan endvidere anvendes til at undertrykke hoste. De aktiverer hjernestammens kemoreceptor "triggerzone" og giver kvalme og opkastning.

6. Redegøre for opioiders virkninger på respiration, kredsløb, pupilforhold, mavetarmkanal og urogenitalsystem

Den respiratoriske depression som opioide analgetika kan producere, er dosisafhængig og afhængig af graden af input på det pågældende tidspunkt. Man kan f.ex. delvis overdøve opioidinduceret respiratorisk depression ved hjælp af forskellige stimulipåvirkninger. Når meget smertefulde stimuli, som har modvirket en respiratorisk depression, pludselig letter, kan den respiratoriske depression blive ganske udtalt.

Pupilkontraktion (miosis) ses ved næsten alle opioide analgetika. Det er en af de ting, der ikke udvikles tolerance overfor, og det er derfor en anvendelig indikator for at der er indtaget opioider. De fleste opioider har ingen særlig effekt på hjertet og hjertets frekvens eller på blodtrykket. Der kan ses en vis hypotension, som følge af centralt induceret vasodilatation. Den cerebrale cirkulation kan påvirkes af den stigning i PCO_2 , som skyldes respiratorisk depression. Det fører til øget cerebralt blodflow og hermed øget intrakranielt tryk, hvilket i nogle situationer kan være farligt. Opioider giver obstipation gennem virkning på det lokale enteriske nervesystem og gennem CNS. Ventriklens syresekretion nedsættes, tyndtarmens hviletone øges og tyktarmens propulsive peristaltiske bevægelser nedsættes samtidig med at tonus øges. Denne forsinkning i tyktarmens peristaltik øger vandabsorptionen og fører til obstipation. Opioider kan kontrahere sphincter Oddi, hvilket kan resultere i reflux af galde og pancreassekret og øgede plasmaamylase og -lipase niveauer.

Det renale blodflow nedsættes og tonus i ureter og blæren øges, hvilket kan give urinretention.

7. Angive indikationer og redegøre for kontraindikationer for opioider

Indikationer.

Stærkt virkende opioider:

Opioider er indiceret ved nociceptive opioidfølsomme smerter, hvis disse ikke lindres tilfredsstillende med andre midler og forholdsregler i forening. Specielt drejer det sig om svære akutte, ofte viscerale og iskæmiske smerter, men også postoperative og traumatiske, kroniske smerter grundet malign sygdom, kroniske smerter uden malign baggrundssygdom og astma kardiale.

Svagt virkende opioider:

Kodein anvendes bl.a. til irritationshoste. Svagt virkende opioide analgetika anvendes til lette moderate smerter, specielt i muskler, led, tænder og til traumatiske smerter. Kan også anvendes til kroniske smerter fortrinsvis sammen med paracetamol, ASA eller andre NSAID'er.

Kontraindikationer:

Stærkt virkende opioider:

Absolutte kontraindikationer findes ikke. Patienter med åndedrætslidelser må dog observeres. Den aktive morfinmetabolit morfin-6-glucuronid, elimineres renalt og kan nå toksiske koncentrationer hos patienter med nyreinsufficiens.

Svagt virkende opioider:

Kodein bør ikke anvendes til børn under 2 år og med forsigtighed til større børn. Patienter med lungeinsufficiens, evt. med meget sekret, bør ikke få kodein.

Dextropropoxyfen bør kun gives til patienter, som er psykisk stabile. Mistanke om stof- eller alkoholmisbrug og suicidal beredskab gør ordination uforvarselig.

8. Redegøre for opioiders interaktion med CNS-depressiva og alkohol

Stærkt virkende opioider:

Ved samtidig indgift af monoaminoxidasehæmmere ses excitation, hyperpyreksi, kramper samt hyper- eller hypotension. Virkningen af specielt højdosis neuroleptika forstærkes. Den sederende virkning forstærkes af benzodiazepiner. Bevidsthedssvækkelse og respirationssvækkelse forstærkes af alkohol og barbitursyrederivater.

Svagt virkende opioider:

Samtidig indtagelse af alkohol, anxiolytika, barbiturater, hypnotika og neuroleptika med sedativ virkning kan forstærke dextropropoxyfens CNS-deprimerende virkning. Hæmmer metabolismen af carbamazepin, således at uventet kraftig effekt og bivirkninger af carbamazepin kan opstå.

9. Beskrive symptomerne ved akut opioidforgiftning og redegøre for behandlingsprincipperne

Symptomerne ved akut opioidforgiftning er bevidsthedssvækkelse stigende til dyb koma, åndedrætssvækkelse og i svære tilfælde apnø. Pupilkontraktion. Behandlingen er med naloxon og sædvanligvis intensiv behandling.

10. Beskrive problemer ved kronisk opioidindtagelse

Afhængighed af opioider præges af tolerance og abstinenssymptomer som afspejler både fysisk og psykisk afhængighed. Toleranceudvikling starter allerede med den første opioiddosis, men bliver ikke klinisk manifesteret før efter 2-3 ugers regelmæssig indtagelse af terapeutisk dosis. Specielt stor tolerance udvikles overfor de analgetiske, euforiske og respiratorisk deprimerende effekter. Tolerance udvikles også overfor den emetiske, antidiuretiske og hypotensive bivirkninger, men ikke overfor de miotiske, konvulsive og obstipatoriske bivirkninger. Tolerance ved metadon udvikles langsommere og i mindre udstrakt grad end ved morfin. Der er desuden krydstolerance mellem opioiderne. Tolerance udvikles ikke nær så meget overfor den blandede antagonist-agonist opioider.

Abstinenssymptomerne er følgende: rhinorrhea, lacrimation, gaben, kuldegysninger, gåsehud, hyperventilation, hyperthermi, mydriasis, muskelsmerter, opkastning, diarré, angst og fjendtlighed. For morfin og heroin starter symptomerne ca. 6-10 timer efter sidste dosis. Indenfor 5 dage er de fleste symptomer forsvundet. For metadon gælder at der skal flere dage til for at nå abstinenssyndromets højdepunkt, mens det så til gengæld kan vare flere uger. Den psykiske trang kan sagtens vare mange måneder.

Det er den forholdsvis hurtigudviklede afhængighed af opioider, som gør kronisk indtagelse til et problem, men man bør dog ikke afstå fra behandling med disse til meget smerteforpinde patienter af den grund.

11. Redegøre for metadons anvendelse i eufomanibehandlingen

Metadon er den opioidagonist, som oftest anvendes til opioidafvænning. Erfaringen viser dog, at det er særdeles problematisk at anvende metadon til afgiftning. For det første er det meget vanskeligt at komme ud af en metadonbehandling, når den først er påbegyndt. For det andet er en metadonnedtrapning vanskelig at gennemføre i praksis. I forbindelse med institutions- eller hospitalsophold kan en metadonaftrapning dog benyttes. Fordelene ved metadon er dels en langsom absorption (maksimal plasmakonzentration 2-6 timer), der bevirker, at der ikke kommer nogen initial euforiserende effekt, dels en lang halveringstid (15-50 timer), hvilket mindsker risikoen for abstinenssymptomer og gør at man kan nøjes med 1 daglig dosis. Formålet med metadonbehandling er ikke at undgå abstinenssymptomerne, for det kan man ikke, men blot at mildne dem.

Vedligeholdelsesbehandling med metadon anvendes i tilfælde, hvor alle andre behandlingstiltag har været forgæves og hvor der foreligger betydelig asocial adfærd. Det øger muligheden for afvænning og resocialisering.

12. Angive forskelle/ligheder mellem morfin, petidin, metadon og buprenorfin med hensyn til virkningsvarighed, oral/parenteral potensratio (first pass metabolisme), påvirkning af respiration og kredsløb samt eufomanirisiko

Virkningsvarighed:

Morfin: 4-5 timer, petidin: 2-4 timer, metadon: 4-5(8) timer, buprenorfin: 4-8 timer.

Biotilgængelighed ved peroral indtagelse:

Morfin: 20-60%, petidin: 40-60 %, metadon: 40-100%, buprenorfin: 15-95% (virkningsløs peroralt)

Påvirkning af respiration og kredsløb:

Buprenorfin har længerevarende respirationsdeprimerende effekt end morfin og petidin. Metadon har også respirationsdæmpende effekt, men den aftager ved længerevarende behandling.

De fleste opioider har ingen særlig effekt på kredsløbet andet end måske en vis hypotensiv effekt.

Eufori:

Petidin, morfin og metadon har euforisk virkning, mens denne ikke er så udtalt ved buprenorfin.

13. Angive kodeins og dextropropoxyfens terapeutiske virkninger og vigtigste bivirkninger herunder eufomanirisiko, samt redegøre for stoffernes kliniske anvendelse

Kodein:

Kodein har hostestillende og analgetisk virkning. Bivirkningerne er kvalme, obstipation, opkastning, svimmelhed og døsigthed. Der er ringe risiko for udvikling af tolerans og afhængighed. Kodein anvendes til tør hoste ved laryngitis, tracheitis, bronchitis, pleuritis, lungecancer, lungeinfarkt, hæmoptyse. Som analgetikum ved lettere til middelstærke smerter fortrinsvis sammen med f.ex. paracetamol, ASA eller NSAID.

Dextropropoxyfen:

Dextropropoxyfen er en svag opioidagonist, metadonanalogue, hvis analgetiske virkning svarer til ASA's, kodeins og paracetamols. Bivirkningerne er svimmelhed, hovedpine, døsigthed, kvalme og opkastning. De forekommer, men er reglen ikke noget problem. Anvendes til lette til moderate smerter, væsentligt lokaliseret til muskler og led, desuden tandsmerter, og traumatiske smerter. Kan også som kodein i samspil med ASA o.lign. anvendes til kroniske smerter. Ved normal anvendelse er risikoen for misbrug beskedent.

14. Beskrive symptomer og forløb og redegøre for behandlingen af akut dextropropoxyfenforgiftning

Bevidsthedssvækkelse stigende til koma. Respirationssvækkelse, som kan udvikles langsomt med faldende respirationsfrekvens, men som til tider går over i apnø eller uregelmæssig respiration. Kardielle ledningsforstyrrelser i form af forlænget AV- og IV-overledningstid. Hjertestop i form af asystoli. Epileptiforme krampeanfald. De livstruende symptomer er særligt farlige gennem den pludselige, ofte uvarslede, indsættelse. Hos en tilvænnet forgiftet person, kan disse symptomer ses mens patienten stadig er ved bevidsthed. Særlig intensiv og langvarig overvågning er tilrådeligt, hvis patienten har indtaget retard præparatet.

Behandlingen starter med akut indgriben overfor respirationsinsufficiensen ved kunstig ventilation. Naloxon anvendes som antidot. Det har effekt på respirationsinsufficiensen og bevidsthedssvækkelsen, men ikke på de kardielle symptomer. Ved epileptiforme kramper behandles med antikonvulsivum, kurarisering og respirator. Behandlingen kræver overvågning. Observationen for livstruende symptomer kan afsluttes efter 24 timer, hvis symptomerne ikke har vist sig inden da. Efter 36 timer efter indtagelse af retard præparat.

15. Redegøre for anvendelsen af naloxon

Naloxon virker på såvel respirationsdepression som bevidsthedssvækkelse ved forgiftning med opioider. Givet til personer som er tilvænnet opioider, kan den fremkalde abstinenssymptomer umiddelbart. Naloxon er en ren antagonist og har ingen agonistisk effekt på opioidreceptorer, så den kan ikke forværre en respirationsinsufficiens fremkaldt af ikke-opioide stoffer. Antidotens virkning er momentant indsættende ved intravenøs injektion.

10.30 MEDICIN- OG STOF AFHÆNGIGHED

Centralt virkende analgetika, barbiturater, benzodiazepiner, alkohol, kokain, amfetamin, atropin, (pigæble), cannabis, inhalanter (butan, triklorætylen)

1. Definere medicinafhængighed

Medicinafhængighed defineres som en tilstand, der altid indebærer psykisk afhængighed og undertiden fysisk afhængighed og toleranceudvikling.

2. Definere toleranceudvikling, psykisk og fysisk afhængighed (abstinens)

Tolerance er det fænomen, at der ved fortsat administration af et lægemiddel, skal anvendes stigende doser for opnåelse af samme effekt.

Psykisk afhængighed er en tilstand karakteriseret ved en uimodståelig trang til at indtage et stof, for at opnå en lystbetonet, angstdæmpende eller lign. effekt.

Fysisk afhængighed er en tilstand, hvor fortsat indgift af et stof er nødvendigt for at undgå abstinenssymptomer.

Abstinenssymptomer er karakteristiske somatiske og psykiske symptomer, der opstår ved ophør med indgift af et stof, og som straks bringes til ophør ved fornyet indgift af stoffet.

3. Angive, hvilke af ovenstående stoffer der kan medføre de i punkt 2 nævnte tilstande

Centralt virkende analgetika, alkohol, barbiturater, benzodiazepiner, kokain, amfetamin, cannabis (der skal et meget stort forbrug til igennem lang tid, for at producere fysiske og psykiske afhængighedssymptomer – det er ikke det normale billede). Inhalanter udviser mest psykisk afhængighed.

4. Beskrive symptomerne ved indtagelse af ovennævnte stoffer

En opioidrus (f.ex. efter indtagelse af heroin, morfin, tramadol, ketomebidon eller petidin) består bl.a. i eufori, dæmpning af angst og uro samt øget selvvurdering, en effekt der hos den potentielle eller tidligere misbruger og ved intravenøs indgift, bliver til en ekstrem dejlig næsten orgastisk oplevelse.

De benzodiazepiner der hyppigst misbruges er de hurtigt absorberbare som diazepam og flunitrazepam. Den hurtige optagelse fremkalder hos prædisponerede individer eufori, et "sus" og en markant følelse af afslappelse og ro.

Cannabisrusen er præget af eufori, intensiverede sanseindtryk, ændret tidsoplevelse og apati. Der kan ses angst og paranoide ideer, især hos psykotiske patienter. Somatisk ses takykardi og injicerede conjunktivae.

Ved indtagelse af amfetamin eller kokain er rusen præget af øget velvære, opmærksomhed, optimisme og foretagsomhed. Hos psykotiske ses en forværring af de psykotiske symptomer og hos raske kan der ses udvikling af psykotiske symptomer ved langvarigt misbrug.

Inhalanter giver eufori og en afslappet ”alkoholpåvirkningslignende” følelse, efterfulgt af desorientering, problemer med at få tiden til at gå og mulige hallucinationer.

Barbiturater og alkohol har nogenlunde samme effekt – man mister hæmningerne og bliver sløvet, talen sløres måske og man har svært ved at koordinere bevægelser. Angst og uro dæmpes.

5. Angive principperne for behandling af afhængighed

Misbrugsbehandling kan opdeles i tre faser – rusbehandling, afvænning og forebyggelse af tilbagefald.

Rusbehandlingen går ud på at modvirke effekten af det indtagne stof med en antagonist. Det er langt fra altid nødvendigt, da rusen forsvinder af sig selv. Ved overdosering kan det dog være nødvendigt.

Afvænning og abstinensbehandling er især indiceret ved misbrug af opioider, anxiolytika og sedativa. Man kan nedtrappe ved hjælp af et langtidsvirkende stof, en agonist, som virker på de samme receptorer som misbrugstoffet (f.ex. metadon/heroin) og som derefter indgives i faldende doser. Clonidin til opioidmisbrug og carbamazepin til benzodiazepinmisbrug anvendes dog i stigende grad.

Den recidivforebyggende misbrugsbehandling består i en særlig grad af psyko-sociale tiltag, men kan også understøttes af medikamentelle tiltag ud fra følgende principper:

- Behandling med en antagonist, der blokerer for det pågældende misbrugsstof, så det ikke har nogen mærkbar effekt.
- Vedligeholdelsesbehandling (agonistbehandling) i form af en stabil dosis af et stof, der er beslægtet med misbrugsstoffet.
- Understøttende anxiolytisk behandling med f.ex. buspiron eller små doser antipsykotika (ikke vanedannende).

10.40 PERIFÆRT VIRKENDE ANALGETIKA OG ANTIREUMATIKA

PERIFÆRT VIRKENDE ANALGETIKA (non-opiates)

Acetylsalicylsyre, paracetamol (acetaminophen)

ANTIREUMATIKA: NSAID (nonsteroid anti-inflammatoriske stoffer)

Acetylsalicylsyre, ibuprofen, diklofenak, indometacin, naproxen, meloxicam

REMISSIONSINDUCERENDE ANTIREUMATIKA (slow acting anti-inflammatory agents)

Penicillamin, guldsalte, malariamidler, metotrexat

GLUKOKORTIKOIDER

(se tillige 12.40)

MIDLER MOD ARTHRITIS URICA

Allopurinol, probenecid, kolkicin, **NSAID**

1. Definere antipyretisk, anti-inflammatorisk, anti-reumatisk og urikosurisk effekt og beskrive principper til vurdering af disse

Antipyretisk effekt: febernedsættende virkning.

Antiinflammatorisk effekt: hæmmende virkning på inflammationsprocesser.

Antireumatisk effekt: virkning mod reumatiske lidelser.

Urikosurisk effekt: øget renal udskillelse af urinsyre.

2. Angive de terapeutiske virkninger af acetylsalicylsyre (analgetisk, antipyretisk, antiinflammatorisk, anti-thrombotisk)

De terapeutiske virkninger af acetylsalicylsyre er analgetisk, antipyretisk, antiinflammatorisk og antithrombotisk effekt.

3. Redegøre for acetylsalicylsyres absorption, fordeling og elimination

Acetylsalicylsyre absorberes hurtig fra maven og den øverste del af tyndtarmen, så plasmapeak nåes allerede efter 1-2 timer. Det sure medium i maven holder en stor del af salicylsyre på ikke ioniseret form, hvilket fremmer absorptionen. Men den høje koncentration af salicylsyre i mucosacellerne, kan ødelægge mucusbarrieren. Hvis ventriklens pH hæves af en passende buffer til 3,5 eller mere, nedsættes den gastriske irritation.

Acetylsalicylsyre absorberes som det er, og hydrolyseres hurtigt til acetat og salicylsyre af esteraser i vævene og i blodet. Salicylsyre bindes til albumin i blodet, men efterhånden som serumkoncentrationen af salicylsyre stiger, forbliver en større del ubundet og til rådighed for vævene. Salicylsyre udskilles enten uændret eller for hovedparten omdannes til vandopløselige konjugater, som hurtigt udskilles af nyrerne. Denne vej kan mættes, men udskillelsen af salicylsyre kan øges ved alkalisering af urinen, som øger udskillelsen af frit salicylsyre. Hvis acetylsalicylsyre gives i lave doser (600 mg), følger salicylsyre eliminationen 1. ordens kinetik. Ved højere doser er det en blanding af kapacitetsbegrænset og 1. ordens kinetik, hvorved plasmahalveringstiden stiger fra 3-5 timer til over 12 timer.

4. Angive mulige virkningsmekanismer for acetylsalicylsyres analgetiske og antipyretiske effekt

Man mener, at acetylsalicylsyres analgetiske effekt skyldes dens virkning på inflammation, men højst sandsynlig inhiberer den også smertestimuli på subcortikalt niveau.

Acetylsalicylsyre reducerer forhøjet temperatur, mens normal kropstemperatur kun påvirkes ganske lidt. Faldet i temperatur er relateret til øget varmedissipation grundet vasodilatation af overfladiske kar. Feber associeret med infektion menes at skyldes to ting, for det første produktion af prostaglandiner i CNS, som svar på bakterielle pyrogener, for det andet interleukin-1's virkning på hypothalamus. Interleukin-1 produceres af makrofager og frigives i forbindelse med et inflammatorisk respons. Acetylsalicylsyre blokerer både den pyrogeninducerede produktion af prostaglandiner og CNS's respons på interleukin-1, og "resetter" altså muligvis "temperaturkontrollen" i hypothalamus, hvorved varmedissipation faciliteres v.h.a. vasodilatation.

5. Redegøre for acetylsalicylsyres vigtigste bivirkninger og interaktioner

Bivirkninger:

Hyppigst er gastrointestinale bivirkninger med smerter og kvalme og risiko for udvikling af ulcera i ventrikel og tarm. Tinnitus eller hørenedsættelse kan være et tidligt tegn på intoksikation.

Larynxødem og bronchokonstriktion hos patienter uden kendt allergi skyldes salicylsyre hyperre-

aktivitet.

Interaktioner:

Virkingen af perorale antikoagulantia forstærkes ved indgift af acetylsalicylsyre i doser over 2 g p.g.a. hæmmed koagulationsfaktorsyntese. Selv små doser ASA hæmmer thrombocytfunktionen. Kombination med perorale antikoagulantia bør derfor undgås. Diflusalin hæmmer omsætningen af indometacin. Virkingen af methotrexat kan forstærkes. Salicylsyrederivater hæmmer den urikouriske effekt af probenecid.

6. Redegøre for anvendelsen af acetylsalicylsyre (indikationer og kontraindikationer)

Indikationer:

Lette til moderate smerter specielt i led, muskler og tænder, men også neuralgier, hovedpine og dysmenoré kan lindres. Febertilstande f.ex. ved forkølelse. Viscerale og andre intense smerter kan ikke lindres. P.g.a. salicylaternes antiinflammatoriske egenskaber er især smerter betinget af inflammatoriske lidelser påvirkelige, herunder smerter ved arthritis rheumatoides, men der kræves ofte så store doser for at opnå denne effekt, at bivirkningerne forhindrer en effektiv påvirkning af symptomerne. Salicylater i store doser anvendes ved febris rheumatica og i lavdosis ved thromboseprofylakse.

Kontraindikationer:

Aktiv ulcussygdom. Hæmofili, thrombocytopeni, blødningstendens p.g.a. salicylaternes hæmmende virkning på thrombocyttaggregationen og koagulationsprocessen. Acetylsalicylsyre bør ikke gives til patienter i behandling med antikoagulantia. Bør ikke anvendes de første 3 mdr. af en allopurinol-behandling. Allergi og intolerans overfor salicylater.

7. Angive de terapeutiske virkninger og vigtigste bivirkninger samt redegøre for anvendelsen af paracetamol

Paracetamol er fenacetinets hovedmetabolit og virker ligesom ASA analgetisk og antipyretisk. Det er usikkert om det også har antiinflammatoriske egenskaber. Paracetamol er stort set bivirkningsfrit i normale doser 0,5-1 g, 3-4 gange dagligt.

Indikationer:

Svage til moderate smerter, især ved tilstande, hvor inflammation ikke er fremtrædende. Ved visse febertilstande hos børn samt hos patienter i antikoagulationsbehandling og med thrombocytopeni, bør det overvejes at anvende paracetamol istedet for ASA.

Kontraindikationer:

Udtalt nyre- og leverinsufficiens.

8. Beskrive eliminationen af paracetamol

Paracetamol metaboliseres i leveren. Ca. 80 % af en dosis omdannes til glucuronid og sulfat, som udskilles gennem nyrerne. Størstedelen af resten omdannes til en toksisk metabolit, som dog ved normal dosering ikke når toksisk koncentration, idet den inaktiveres af glutathion i leveren.

9. Redegøre for acetylsalicylsyre - og paracetamolforgiftningens symptomatologi, forløb og behandling

Paracetamol:

Den reaktive intermediærmetabolit, som ved terapeutiske plasmakoncentrationer neutraliseres i leveren, vil ved toksiske plasmakoncentrationer medføre leverskade. Forgiftningssymptomerne svarer til symptomerne ved hepatitis og udvikles med en latenstid på 1-3 dage. Symptomerne er appetitløshed, kvalme, opkastning, smerter under højre kurvatur, gulsot, misfarvning af urin og afføring. I de sværeste tilfælde coma hepaticum med blødningstendens. Evt. myokardiepåvirkning, pancreasnekrose og nyrefunktionspåvirkning, stigende til akut tubulær nekrose. Klinisk og klinisk-kemisk påviselig levercelleskade forekommer sjældent efter indtagelse af mindre end 10-15g. Død kan indtræde efter indtagelse af over 25g.

Behandling: Indlæggelse til vurdering af forgiftningens sværhedsgrad ud fra plasmakoncentrationsbestemmelse. Hvis der er indikation for antidotbehandling anvendes N-acetylcystein.

Acetylsalicylsyre:

Symptomerne er opkastning, ofte blodtilblandet, desuden øresusen, hørened-sættelse, svimmelhed, forvirring, uro og svedtendens. Hos børn kan der ses temperaturstigning. Respiratorisk baseose. Hos børn især ses metabolisk acidose. Hæmostasen påvirkes gennem et hastigt fald i koagulationsfaktorer (II, VII, X) og i svære tilfælde ses blødningstendens. Letal dosis er 0,4-0,5 g/kg legemsvægt. I modsætning til forgiftning med paracetamol, vil patienter med ASA-forgiftning, som regel indlægges med symptomer 6 timer efter indtagelsen.

Behandling: Omgående indlæggelse. Umiddelbart iværksat intravenøs infusion med isotonisk natriumhydrogencarbonatopløsning. Fortsat forcering af diuresen med kaliumberigede infusionsopløsninger. Som regel er calciumtilskud indiceret. Hurtigst muligt K-vitamin i.v. Ved hypoglykæmi glucosetilskud. Fjernelse af salicylat fra organismen kan i svære tilfælde ske ved hæmoperfusion og hæmo- eller peritonealdialyse. Sidstnævnte kan være indiceret ved begyndende udvikling af lungeødem eller ved manglende reaktion på basetilførslen.

10. Beskrive den mulige virkningsmekanisme for den anti-inflammatoriske effekt af NSAID

De nye NSAID'ers antiinflammatoriske aktivitet ligner ASA's og medieres gennem inhibition af biosyntesen af prostaglandiner. Disse stoffer er i modsætning til ASA reversible inhibitorer af cyklooxygenase.

Indometacin og diklofenak menes at reducere syntesen af både prostaglandiner og leukotriener. Ved behandling med NSAID reduceres inflammation ved at nedsætte frigivelsen af mediatorer fra granulocytter, basofiler og mastceller. NSAID'erne nedsætter karrenes sensitivitet overfor bradykinin og histamin, påvirker lymfokininproduktionen fra T-lymfocytter og vender vasodilatationen.

11. Beskrive anvendelsen, den kliniske effekt, de vigtigste bivirkninger og interaktioner af NSAIDKlinisk effekt:

NSAID'erne har bl.a. det til fælles, at de udøver en antiinflammatorisk, analgetisk og antipyretisk effekt. De hæmmer prostaglandinsyntesen og nedsætter trombocytternes aggregationsevne.

Indikationer:

Hovedindikationen er reumatiske sygdomme, hvor inflammatoriske processer i bindevævet medfører subjektive symptomer, som smerter eller ledstivhed. Stofferne har ingen indflydelse på sygdommens forløb. NSAID kan desuden anvendes til symptomatisk behandling af smerter, specielt hvis det er ønskeligt samtidig at hæmme prostaglandinsyntesen. Endvidere kan stoffernes antipyretiske virkning udnyttes terapeutisk. De kan desuden anvendes til kronisk diarré, hvor

prostaglandinernes stimulerende virkning på tarmmuskulaturen kan have patogenetisk betydning. De har også været anvendt til lukning af ductus arteriosus, nogle tilfælde af nefrogen diabetes insipidus m.m.

Kontraindikationer:

NSAID er kontraindiceret ved frisk gastrointestinal blødning. Forsigtighed ved ulcussygdom. NSAID bør undgås ved sværere lever- og hjerteinsufficiens med vand- og saltretention og ved sværere thrombocytopeni.

Bivirkninger:

NSAID kan give ventrikelblødning eller -perforation, også længere nede i tarmen kan blødning og perforation ses. Risikoen for blødning eller perforation er 3-7 gange øget ved behandling med NSAID, især hos patienter over 60 år, ved samtidig glukokortikoidbehandling og ved tidligere ulcusanamnese. Allergiske og allergilignende bivirkninger omfatter såvel eksantemer som Quinch's ødem, rhinitis allergica med næsepolypper, astma og optræden af symptomer som ved serumsyge. For flere af stofferne er der beskrevet enkelte tilfælde med agranulocytose, thrombocytopeni og aplastisk anæmi. Symptomer fra CNS er hovedpine, svimmelhed, konfusion og evt. kognitiv dysfunktion hos ældre. Hovedpine og svimmelhed ses særlig hyppigt ved anvendelse af indometacin. Svimmelhed, tinnitus og døvhed ses ved høje koncentrationer af ASA. Bivirkninger fra nyrerne p.g.a. hæmmet prostaglandinsyntese, ses hovedsagelig hos patienter med kronisk nyresygdom, kroniske lever- og hjerteinsufficiens, sekundær hyperaldosteronisme, saltdepleterede patienter i diuretisk behandling og ved shocktilstande i forbindelse med f.ex. blødning og sepsis.

Interaktioner:

Nogle NSAID giver øget virkning af en del farmaka ved hæmning af den enzymatiske omsætning i leveren. Det gælder specielt ved samtidig indgift af phenylbutazon og phenytoin, ASA, valproat eller perorale antidiabetika, samt ved samtidig indgift af phenylbutazon eller salicylsyrederivater og perorale antikoagulantia. Samtidig indgift af NSAID og ACE-hæmmere øger risikoen for nyresten. Koncentrationen af methotrexat kan øges ved samtidig indgift af NSAID. Ved lithiumbehandling kan koncentrationen af denne øges ved behandling med NSAID. Hæmmet prostaglandinsynteseaktivitet i nyrerne medfører nedsat diuretisk effekt af loop-diuretika.

12. Beskrive anvendelsen (indikationer, kontraindikationer, administrationsmåde), den kliniske effekt og de vigtigste bivirkninger af guldsalte og pencillamin

Guldsalte

Klinisk effekt:

Guldsalte kan nedsætte produktionen af proinflammatoriske mediatorer som arachidonsyremetabolitter, cytokiner, vækstfaktorer, neuropeptider og immunoglobuliner, inkl. rheumafaktorer.

Guldsalte kan ændre funktionen af neutrofile granulocytter, monocytter, makrofager og lymfocytter som alle er involverede i den inflammatoriske proces.

Den aktive inflammationsproces i leddernes synovialis dæmpes langsomt fra det tidspunkt, hvor gludkuren har været i 2-3 måneder, idet morgenstivhed, ledsmerter og synovialissvulst aftager og oftest når et minimum efter 5-6 måneders behandling. Anæmi aftager. Noduli rheumatici kan blive mindre eller helt forsvinde. Destruktive processer og radiologiske forandringer kan evt. dæmpes, men allerede bestående leddestruktion ændres ikke.

Indikationer:

Arthritis rheumatoides med inflammatorisk aktivitet, hvis dette ikke kan beherskes med ASA eller NSAID behandling. Kan have god effekt ved arthritis psoriatica, når der er udtalt synovialisinflammation.

Administrationsmåde:

Behandling med guldforbindinger sker enten ved injektion af et vandopløseligt komplekst guldsalt eller ved peroral indgift af auranofin.

Kontraindikationer:

Svære toksiske bivirkninger under tidligere guldkur. Lupus erythematosus disseminatus. Nyrelidelser med nyreinsufficiens, erythrocyturi og /eller proteinuri. Blodsygdomme med svær granulocytopeni eller trombocytopeni. Alvorlig leversygdom.

Bivirkninger:

40-50% får bivirkninger. Bivirkningerne optræder oftest i de første måneder af kuren. De er sædvanligvis lette, men i svære tilfælde, må kuren droppes. Der er tale om både allergiske og toksiske bivirkninger. Der ses forskellige hudsymptomer – hyppigst hudkløe og eksantem. Stomatitis er aftøs eller sjældnere ulcerøs. Knoglemarvsdepression er en alvorlig bivirkning – hyppigst er trombocytopeni. Nyrebeskadigelse viser sig ved proteinuri. Gastrointestinale symptomer ses i form af diarré og løs afføring. I direkte tilslutning til guldinjektion kan i nogle tilfælde ses takykardi, ansigtsblussen, svimmelhed og bevidsthedstab (nitroid reaktion).

Penicillamin

Klinisk effekt:

Penicillamin kan fremkalde en bedring hos 50-70% af patienter med aktiv reumatoid arthritis. Virkningen er i samme niveau som virkningen af guldsalte og cytostatika og indtræder i løbet af 2-3 mdr. Der ses også bedring af ekstraartikulære manifestationer i form af noduli rheumatica og vasculitis, herunder ulcera og neuropati.

Indikationer:

Penicillamin kan anvendes ved aktiv reumatoid arthritis med reversible forandringer hos patienter, hvor sygdomsaktiviteten ikke kan kontrolleres med svagere virkende antireumatika. Kan også anvendes til cysteinuri og tungmetalforgiftning.

Administrationsmåde:

Princippet i anvendelsen af penicillamin ved reumatoid arthritis er en forsigtig start i lav dosis og langsom stigning til den laveste dosis, der kan kontrollere sygdomsaktiviteten. Penicillamin gives 1-2 timer før et måltid, helst kun en gang dagligt.

Kontraindikationer:

Tidligere alvorlige uønskede virkninger ved penicillaminbehandling.

Bivirkninger:

Frekvensen af bivirkninger er høj. Gastrointestinale bivirkninger ses i form af anoreksi, kvalme og evt. opkastning er de almindeligste. Mucokutane bivirkninger omfatter tidlige og sene hudforandringer. De tidlige hudforandringer er eksantemer, de sene er mere kroniske, kløende og skællende eksantemer. Hæmatologiske bivirkninger omfatter trombocytopeni, granulocytopeni, agranulocytose og evt. aplastisk anæmi. Renale bivirkninger ses som proteinuri. Der kan være krydsallergi mellem penicillin og penicillamin.

13. Redegøre for anvendelsen af glukokortikoider ved reumatiske sygdomme

De vigtigste indikationer for glukokortikoider er akutte inflammatoriske forandringer i centrale og/eller vitale organsystemer – eller udbredt inflammatorisk aktivitet i bevægeapparatet, hvor aktiviteten ikke lader sig kontrollere med andre antireumatika. Ved rheumatoid arthritis kan systemisk glukokortikoidbehandling være indiceret i kortere perioder, hvor en udtalt og reversibel aktivitet i ledsygdommen ikke lader sig kontrollere på anden måde, samt i tilfælde af alvorlige ekstraartikulære manifestationer.

14. Redegøre for virkningsmekanismer for midler mod arthritis urica

Urinsyresyntesen hæmmes med allopurinol og urinudskillelsen af urat øges af probenecid.

Ved nedbrydning af nukleinsyrer dannes puriner. Purinernes nedbrydning sker ved en omdannelse til urinsyre, der hovedsagelig udskilles med urinen som urat. Et af de sidste led i nedbrydningen af puriner er xanthin, som v.h.a. xanthinoxidase, oxideres til urinsyre. Dette foregår primært i leveren. Allopurinol hæmmer xanthinoxidase, hvorved plasmakoncentrationen af urat falder til normalværdier i løbet af et par uger. Xanthin og hypoxanthin ophobes i organismen, men de udskilles lettere end urinsyre. Desuden udøver disse stoffer via en feed-back mekanisme indirekte en hæmmende effekt på purinsyntesen hos de fleste patienter med arthritis urica.

Ved indgift af probenecid sker der en hæmning af reabsorptionen af urat både proksimalt og distalt for det sekretoriske segment i tubuli. Herved øges udskillelsen af urat og plasmakoncentrationen falder mod normale værdier i løbet af en uge.

15. Redegøre for principperne ved behandling af akut og kronisk arthritis urica samt angive de vigtigste bivirkninger og interaktioner

Akut behandling:

Da det akutte ledtilfælde skyldes en inflammatorisk reaktion i leddet, er behandling med NSAID i høje doser ofte effektivt. Lokal injektion af glukokortikoider kan også anvendes under forudsætning af at infektiøs artrit er udelukket. Behandling med colchicin peroralt kan også anvendes, men den anvendes ikke så meget mere, da det giver flere bivirkninger end behandling med NSAID.

Kronisk behandling:

Et enkelt arthritis urica-anfald eller asymptomatisk hyperurikæmi indikerer ikke en livslang forebyggende behandling. Ved recidiverende arthritis urica-anfald eller ved komplikationer til hyperurikæmi (tofi, nyresten, uratudløst nefropati) samt før påbegyndelse af cytostatisk behandling af myeloproliferative sygdomme er en profylaktisk behandling indiceret. Behandling af asymptomatisk hyperurikæmi synes ikke at have nogen effekt på udviklingen af nefropati, og en hyperurikæmi i forbindelse med nefropati er som regel sekundær til denne og ikke årsagen til den. Såfremt en patient i anamnesen har haft arthritis urica-anfald og udvikler en nefropati, uder at der kan påvises anden årsag til denne, er det formegentlig berettiget at behandle hyperurikæmien. I tilslutning til påbegyndelse af profylaktisk behandling kan arthritis urica-anfald udløses, hvorfor forebyggende behandling med NSAID i de første par måneder i nogle tilfælde kan anbefales. Urinsyresyntesen kan hæmmes med allopurinol og urinudskillelsen af urat kan øges af probenecid. Probenecidbehandling er dog kontraindiceret ved uratudløst nefropati og nyresten.

11. HÆMATOLOGISKE STOFFER

11.10 ANTIANÆMIKA

Jern

1. Beskrive jernstofskiftet (absorbtion, transport, binding og elimination)

Jern i føde er normalt på hæmform eller i jernkomplekser, hvor jern sidder sammen med forskellige organiske stoffer. Jern til terapeutisk brug er derimod som regel jernsalte eller jern bundet sammen med uorganiske stoffer.

Jern absorberes normalt fra duodenum og jejunum, selv mere distale dele af tyndtarmen kan også absorbere jern, hvis dette skulle blive nødvendigt. En normal diæt indeholder 10-15 mg elementært jern, hvoraf 5-10 % absorberes hos folk uden jernmangel. Jernabsorbtionen øges, hvis jernbehovet stiger. Det jern, som er i kød, absorberes mere effektivt, fordi hæmjernet, som er i myoglobin og hæmoglobin, kan absorberes intakt som Fe^{3+} uden først at skulle nedbrydes til det elementære jern. Non-hæm jern i fødevarer må først nedbrydes og omdannes til Fe^{2+} , før det kan absorberes. Denne form for absorption øges af tilstedeværelsen af vitamin C og HCl f.ex i ventriklen.

Jern absorberes over tarmmucosacellerne ved aktiv transport. Absorberet Fe^{2+} omdannes til Fe^{3+} i mucosacellerne. Sammen med det Fe^{3+} , der er fra spaltet hæm, bliver det nyligt absorberede jern gjort klar til umiddelbar transport fra mucosacellerne til plasma via transferrin eller det omdannes til ferritin og lagres i mucosacellerne. Generelt er det sådan, at når kroppens jernlagre er store og jernbehovet er lavt, omdannes nyabsorberet jern til ferritin i mucosacellerne istedet for at transporteres til andre steder. Når jernlagrene er små eller jernbehovet er stort, bliver nyabsorberet jern umiddelbart transporteret fra mucosacellerne til knoglemarven til hæmoglobinproduktion.

Jern transporteres i plasma bundet til transferrin, som er et beta-globulin, der specielt binder Fe^{3+} . Transferrin- Fe^{3+} -komplekset leveres til modnende erythroide celler v.h.a. en specifik receptormekanisme. Transferrinreceptorer, som er transmembranglycoproteiner, som er tilstede i stort antal på prolifererende erythroide celler, binder transferrin-jernkomplekset og internaliserer jern og frigiver det inde i cellen. Transferrin og transferrinreceptorer genbruges.

Jern kan lagres som ferritin eller hæmosiderin. Ferritin er den mest tilgængelige form for jernlagring. Ferritin er et vandopløseligt kompleks bestående af en kerne af Fe^{3+} -hydroxid dækket af en proteinskal af apoferritin. Hæmosiderin består af aggregater af Fe^{3+} -kerne-krystaller delvis eller helt blottet for apoferritin. Både ferritin og hæmosiderin lagres i makrofager i leveren, milten og knoglemarven. Ferritin findes desuden i mucosacellerne i tarmen og i plasma. Plasmaferritin er i ligevægt med oplagret ferritin i de reticuloendotheliale væv.

Der er ingen måde at udskille jern på. Små mængder jern tabes ved afstødning af tarmmucosaceller til afføringen og meget små mængder udskilles i galden, urinen og sveden. Disse tab står dog ikke for mere end ca. 1 mg jern om dagen. P.g.a. kroppens manglende evne til at øge udskillelsen af jern må jernbalancen reguleres ved at ændre absorptionen.

2. Beskrive behandling med perorale jernpræparater (ferrosalte)

Perorale jernpræparater kan fint bruges til behandling af jernmangel, hvis absorptionen fra mavetarmkanalen er normal. Man bruger normalt præparater, ferrosalte, som indeholder Fe^{2+} , da det absorberes mest effektivt. Ferrosulfat, ferrogluconat og ferrofumarat er effektive billige præparater. Hos en person med jernmangel kan 50-100 mg jern inkorporeres i hæmoglobin dagligt og ca. 25 % af det oralt administrerede jern, givet som ferrosalt, kan absorberes. Derfor bør man give 200-400 mg elementær jern dagligt, for at korrigere manglen hurtigt. De forskellige ferrosalte indeholder forskellige mængder elementær jern. Behandlingen bør fortsættes i 3-6 mdr., for at korrigere anæmien og genopfylde jernlagrene.

3. Angive bivirkningerne ved jernbehandling

De almindeligste bivirkninger ved behandling med perorale jernpræparater er kvalme, epigastrisk ubehag, abdominalkramper, obstipation og diarré. Bivirkningerne er i reglen dosisrelaterede og kan bedres ved at sænke dosis eller ved at indtage tabletterne ved måltider. Desuden bliver afføringen sort.

4. Redegøre for interaktionen mellem orale jernpræparater og tetracykliner

De perorale jernpræparater danner uopløselige chelater med tetracykliner og disse to bør gives med 4 timers mellemrum.

5. Beskrive opståelsesmåder, symptomer og forløb, samt redegøre for behandling af akut jernforgiftning

Akut jernforgiftning ses næsten kun hos små børn, som har indtaget et større antal jerntabletter. Store mængder oral jern giver nekrotiserende gastroenteritis med opkastning, abdominalsmerter og blodig diarré, fulgt af shock, dødsghed og dyspnø. Derefter ses ofte en midlertidig bedring, som dog kan efterfølges af alvorlig metabolisk acidose, koma og død. Man bør indlægge straks til ventrikeltømmning og udvaskning med karbonatopløsninger til dannelse af uopløselige jernsalte. Deferoxamin er et potent jernchelatdannende stof, som bør gives systemisk for at binde til allerede absorberet jern og til fremme af ekskretion i urinen og fæces. Desuden additiv behandling for gastrointestinal blødning, metabolisk acidose og shock.

Vitamin B₁₂ (cyanocobalamin), folinsyre (folsyre)

6. Beskrive vitamin B₁₂ og folinsyres betydning for DNA-syntesen samt mangelsymptomer

Vitamin B₁₂ og folsyre er essentielle for normal DNA-syntese. Mangel på disse fører til hæmmet DNA-syntese, inhibition af normal mitose og abnormal modning og funktion af de procucerede celler. Disse forandringer er mest udtalte i hurtigt delende væv, som knoglemarv og gastrointestinalt epitel, men alle delende celler påvirkes. Svær anæmi er hovedsymptomet hos patienter med B₁₂ eller folsyremangel. Neurologiske symptomer kan også forekomme ved B₁₂-mangel men ikke ved folsyremangel. Den slags anæmi som folsyremangel og B₁₂-mangel giver anledning til, er den karakteristiske megaloblastiske anæmi. Der er nedsat DNA-syntese og celledeling samtidig med fortsat RNA- og proteinsyntese, hvilket fører til produktion af store røde blodlegemer med en høj RNA/DNA-ratio, som oven i købet er meget sårbare.

7. Redegøre for vitamin B₁₂'s absorption og elimination

B₁₂ oplagres specielt i leveren. Det daglige indhold af B₁₂ i føden er ca. 5-30 µg, hvoraf 1-5 µg absorberes. Oplagringspoolen indeholder normalt 3000-5000 µg. Vitamin B₁₂ absorberes efter det har bundet sig til intrinsic factor. Intrinsic factor sekreteres af parietalcellerne i ventriklen. B₁₂-intrinsic factor-komplekset absorberes i distale ileum via et meget specifikt receptormedieret transportsystem. Mangel på B₁₂ skyldes derfor oftest mangel på intrinsic factor eller tab af eller dysfunktion af de absorptive mekanismer.

B₁₂ udskilles gennem urinen, men kun hvis de transcobalaminer, som transporterer det i plasma, har fået overskredet deres bindingskapacitet.

8. Angive indikationer, administrationsmåde og kontraindikationer

Indikationer:

Perniciøs anæmi, ventrikelresektion, ileumresektion i distale del eller anden dokumenteret B₁₂-mangel.

Administrationsmåde:

Paraenteral behandling med et depotpræparat. Hvis dette ikke kan gennemføres gives peroral tilførsel af B₁₂ i større doser. Behandlingen fortsættes resten af patientens liv, hvis den udløsende faktor ikke kan elimineres.

Kontraindikationer:

Folsyre er kontraindiceret ved B₁₂-mangel medmindre samtidig folsyremangel kan dokumenteres.

11.20 ANTIKOAGULANTIA

Heparin, warfarin, phenprocoumon

1. Redegøre for virkningsmekanismerne og angive hvilke stoffer der er virksomme in vitro

Heparin:

Heparin binder til endothelcelleoverflader. Dens biologiske aktivitet er afhængig af plasmaproteaseinhibitoren antithrombin III. Antithrombin inhiberer koagulationsfaktor proteaser ved at danne ækvimolære stabile komplekser med dem. Uden tilstedeværelse af heparin er dette en meget langsom proces. Heparin accelererer den 1000 gange. Kun 1/3 af de molekyler i kommercielle heparinpræparater har en accelererende effekt, fordi resten mangler det unikke polysaccharid, som er nødvendigt for høj-affinitetsbinding til antithrombin III. Det aktive heparinmolekyle binder tæt til antithrombin, hvilket fører til en konformationsændring af antithrombin. Denne konformationsændring udsætter dets aktive site for hurtigere interaktion med proteaserne – de aktiverede koagulationsfaktorer. Heparin katalyserer antithrombin-protease reaktionen uden at konsumeres. Når antithrombin-protease komplekset er dannet, frigives heparin intakt, så det kan binde endnu mere antithrombin.

High-molecular weight fraktioner af heparin som, har stor affinitet for antithrombin, inhiberer blodkoagulationen kraftigt. Low molecular weight fraktioner af heparin inhiberer aktiveret faktor X, men har mindre effekt på antithrombin og koagulation generelt.

Warfarin:

Coumarin antikoagulanter blokerer gamma-carboxyleringen af adskillige glutamatrester i prothrombin og faktor VII., IX og X, samt det endogene antikoagulante protein C. Blokaden resulterer i ukomplette molekyler, som er biologisk inaktive i koagulationen. Denne proteincarboxylering er fysiologisk koblet til den oxidative deaktivering af vitamin K epoxid tilbage til den aktive hydroquinonform. Dette skyldes at de ovennævnte faktorer er K-vitamin afhængige.

2. Redegøre for administrationsmåder, hvornår virkningen indtræder og hvor længe den varer

Warfarin:

Indstilles gerne med en INR på 2,0-3,0. Maksimal antikoagulant virkning indtræder 36-72 timer efter indgift af warfarin. Plasmahalveringstiden er 1-2 dage.

Heparin:

LMWH virker straks efter i.v. injektion. Absorberes ikke fra mavetarmkanalen. Plasmahalveringstiden er 3-4 timer. Ved subcutan injektion indtræder den koagulationshæmmende effekt i plasma efter 4-6 timer. De ufraktionerede hepariner (HMWH) absorberes heller ikke fra mavetarmkanalen. Virker straks efter i.v. injektion. Efter subcutan injektion er den koagulationshæmmende effekt i plasma maksimal efter 4-6 timer. Plasmahalveringstiden er 40-150 min.

3. Angive warfarins absorption og elimination

Warfarin absorberes fuldstændig efter peroral indgift. 1 % udskilles uændret gennem nyrerne, resten metaboliseres i leveren.

4. Redegøre for antikoagulantias anvendelse og vigtigste bivirkninger

Warfarin:

Indikationer:

Manifest thromboembolisk sygdom, f.ex. dyb venethrombose, lungeemboli, AMI, cerebral thromboembolisk sygdom og perifer arteriel thromboemboli. Ved disse sygdomme kan fibrinolysebehandling eller thrombembolektomi være indiceret som primær behandling. Heparin og perorale antikoagulantia gives efterfølgende for at modvirke vækst af restthromber og reokklusion. Hvis fibrinolysebehandling eller thrombembolektomi ikke anses for nødvendigt, gives heparin og perorale antikoagulantia som primær antithrombotisk behandling. Perorale antikoagulantia kan også anvendes ved høj risiko for thromboembolisk sygdom f.ex. kronisk atrieflimmer m.m.

Kontraindikationer:

Alvorlig hypertension, hæmoragisk diatese, leversygdom, tumorer og ulcerationer i mavetarmkanalen eller urinvejene, steatoré, neurokirurgiske indgreb, læsion af CNS, bakteriel endocarditis, graviditet før 12. og efter 36. uge og ved dårlig patientkooperation.

Bivirkninger:

Blødningskomplikationer er den almindeligste bivirkning. Sjældent ses hårtab, diarré, dermatitis og hudnekrose.

Heparin

Indikationer:

Thromboseprofylakse f.ex. i forbindelse med operationer. Ved manifest thromboembolisk sygdom anvendes ufraktionerede hepariner. Anvendes endvidere ved ekstrakorporal cirkulation, hæmodialyse, ustabil koronar iskæmi og til installation af intravenøse katetre. Se også under warfarin m.h.t. fibrinolysebehandling og trombembolektomi.

Kontraindikationer:

Hæmorrhagisk diatese. Blødning i CNS eller fra mavetarmkanalen, lunger, nyrer o.s.v. Store doser kan ikke gives de første dage efter operation, specielt ikke efter operation i CNS. Heparinallergi. Som relativ kontraindikation anses latent blødningsfare bl.a. lavt thrombocytaltal, svær hypertension, lever- og nyreinsufficiens.

Bivirkninger:

Blødningstendens, langvarig behandling kan medføre osteoporose.

5. Redegøre for behandling af overdosering (protaminsulfat, vitamin K1 = fytomenadion, transfusion**Warfarin:**

Overdosering behandles med vitamin K1 (fytomenadion) indgift. Ved svær blødning gives 5-20 mg vitamin K langsomt i.v. samt infusion af frisk frosset plasma eller infusion af faktor IX-koncentrat.

Heparin:

Heparin inaktiveres momentant af protamin. 1 mg protaminsulfat binder ca. 100 IE heparin. P.g.a. bivirkninger skal protamin injiceres langsomt i.v. I store doser kan protamin i sig selv gribe ind i hæmostasen.

6. Redegøre for warfarins interaktioner med disulfiram, fenobarbital, fenytoin, karbamazepin, salicylater, cimetidin, rifampicin og sulfametizol

Mange lægemidler øger eller hæmmer virkningen af perorale antikoagulantia – i særdeleshed warfarin. Disulfiram, fenytoin, salicylater, cimetidin og sulfametizol øger effekten af warfarin. Fenobarbital, karbamazepin og rifampicin hæmmer effekten af warfarin.

11.30 FIBRINOLYTIKA

Streptokinase, vævsplasminogenaktivator (alteplase)

1. Angive, at stofferne aktiverer omdannelsen af plasminogen til plasmin

Fibrinolytika lyserer thromber ved at katalysere dannelsen af plasmin fra dens precursor plasminogen.

2. Redegøre for behandling af overdosering (antifibrinolytika = hæmostatika: tranexamsyre)

Tranexamsyre er en syntetisk aminocarboxylsyre, som ved kompleksdannelse med plasminogen kompetitivt hæmmer aktivering af dette. Høje doser har også en direkte plasminhæmmende virkning. Anvendes bl.a. ved blødning i forbindelse med fibrinolysebehandling.

11.40 ANTITROMBOTISKE STOFFER (thrombocytfunctionsæmmende)

Acetylsalicylsyre

1. Redegøre for virkningsmekanismen

Prostaglandin thromboxan A₂ får thrombocytter til at ændre form, til at frigive deres granula og aggregere. Stoffe som antagoniserer dette, interfererer med thrombocyttaggregation in vitro og forlænger blødningstiden in vivo. Acetylsalicylsyre er prototypen på sådanne stoffer. ASA inhiberer syntesen af thromboxan A₂ ved irreversibel acetylering af enzymet cyklooxygenase. Den kerneløse thrombocyt kan ikke syntetisere nyt protein i sin 10 dage lange levetid.

11.50 PLASMALIPIDSÆNKENDE MIDLER

Lovastatin, kolestyramin

1. Angive virkningsmekanismer for stoffernes lipidsænkende virkning

Levostatin:

Levostatin er en selektiv hæmmer af hydroxymethylglutaryl-coenzym A (HMG-CoA) reductase, som er det hastighedsbestemmende enzym i kolesterolsyntesen. Stoffet øger dannelsen af LDL-receptorer og bl.a. derved sænkes LDL-cholesterol i blodet.

Kolestyramin:

Kolestyramin er en anionbytter, som indeholder en aktiv aniongruppe bundet til et inaktivt polymer-skelet. I tarmen udveksles chlorid med andre anioner, overvejende ioniserede galdesyre, som fjernes med afføringen. Det resulterende galdesyretab fører til øget omdannelse af kolesterol fra plasma gennem et øget antal LDL-receptorer i hepatocytternes membraner.

12. ENDOKRINOLOGI

12.10 ALMENT

1. Beskrive med eksempler principper for regulering af hormonbalancen

Glandula thyroideas samspil med hypofysen og hypothalamus er et meget godt eksempel på princippet i regulering af hormonbalancen. Hypothalamus sekreterer TRH til hypofysens forlap, hvor det øger syntesen og sekretionen af TSH, som øger gl. thyroideas syntese og frigivelse af T₃ og T₄. Frie cirkulerende thyroideahormoner, som afspejler det samlede indhold i plasma, udøver

negativ feedback på både hypofysens forlap og hypothalamus. Det er karakteristisk for regulationen af de fleste hormoner, at den på lignende måde udøves ved negativ feedback på et eller flere steder.

2. Angive med eksempler forskellige postreceptormekanismer for hormoner med effekt på intracellulære (genaktive) og membranreceptorer

F.ex. aldosteron binder til en intracellulær mineralokortikoidreceptor, hvilket blotter receptorens DNA-bindende domæne. Den efterfølgende binding til DNA fremmer dannelse af nye proteiner – i dette tilfælde f.ex. flere Na⁺/K⁺-ATPaser. Dette er et eksempel på intracellulære eller genaktive receptorer.

Insulinreceptoren har et alfa-subunit, som binder insulin ekstracellulært og et beta-subunit, som gennemløber cellemembranen. Den intracellulære del af beta-subunitet har tyrosinkinaseaktivitet. Sidstnævnte er et eksempel på en membranreceptormekanisme.

12.20 HYPOTHALAMUS OG HYPOFYSEHORMONER

Oxytocin, desmopressin

1. Angive kemisk natur, syntesested, transport og deponeringssted

Baglapshormonerne syntetiseres i hypothalamus og transporteres til hypofysens baglap, hvor de lagres og frigives til cirkulationen.

Begge hormoner er peptider bestående af 9 aminosyrer.

2. Angive oxytocins og desmopressins farmakologiske virkninger

Oxytocin fremkalder eller forsærker uterinkontraktioner samt virker på tilløbsrefleksen i mammae. Oxytocin virker især på pacemakerområderne i begge sider af fundus, hvorfra effekten spreder sig ned over uterus. Oxytocin virker på tilløbsrefleksen i mammae, hvorved mælkeudtømmelsen kan lattes og brystspænding aftage.

Desmopressin er en syntetisk fremstillet vasopressinanalogue med øget diuretisk effekt og næsten ingen pressoreffekt.

3. Angive, at V2-receptor agonisten desmopressin er uden karkontraherende effekt

Som nævnt ovenfor har desmopressin næsten ingen pressoreffekt i modsætning til vasopressin.

4. Angive administrationsveje for oxytocin og desmopressin

Desmopressin kan gives oralt som tabletter eller intranasalt enten ved at bruge næsespray eller endosispipetter. Doseres 2-3 gange dagligt.

Oxytocin gives intravenøst tilsat 1 L isotonisk NaCl til igangsætning af fødsel og som vestimulation under fødsel. Til lindring af brystspænding hos diegivende gives et pust 5 min. før amningens påbegyndelse. Ved uterusatoni eller prostaglandininduceret abort gives det intravenøst i 0,5 L isotonisk glucoseinfusionsvæske.

5. Angive bivirkninger ved behandling med desmopressin

Abdominalsmerter, hovedpine, kvalme, væskeretention, ødemer og hyponætriæmi.

6. Angive, at desmopressin anvendes ved diabetes insipidus og enuresis nocturna

Indikationer for anvendelse af desmopressin er diabetes insipidus, enuresis nocturna og evt. til undersøgelse af nyrenes koncentrationsevne.

7. Angive oxytocins terapeutiske anvendelse

Indikationer for anvendelse af oxytocin er til igangsætning af fødsel. Den fødende skal kontrolleres nøje, for at udgå hypertoni med risiko for uterusruptur eller intrauterin asfyksi. Det anvendes altså til vestimulation under fødsel, igangværende eller prostaglandininduceret abort, uterusatoni, brystspændingsreduktion hos diegivende.

12.30 THYROIDEAHORMONER OG ANTITYROIDE STOFFER

THYROIDEAREGULERENDE HORMONER

TRH (thyrotropin releasing hormone), TSH (thyrotropin)

THYROIDEAHORMONER

Tyroxin (levothyroxin), triiodtyronin (liothyronin)

1. Beskrive samspillet mellem hypothalamus (TRH), hypofyse (TSH) og gl. thyroidea

Hypothalamiske celler sekreterer TRH. TRH sekreteres ud i kapillærene i det portale venøse system til hypofysen. I hypofysen stimulerer TRH syntese og frigivelse af TSH. TSH stimulerer en adenylylcyklase mekanisme i de thyroide celler, så de øger syntesen og frigivelsen af T₃ og T₄. Thyroideahormonerne virker på hypofysen og hypothalamus ved negativ feedback. I hypofysen blokerer de virkningen af TRH og i hypothalamus inhiberer de syntese og sekretion af TRH. Glandula thyroidea regulerer desuden sin optagelse af iodid og syntese af thyroideahormoner ved en intrathyroid mekanisme, som er uafhængig af TSH og hovedsagelig er relateret til iodniveauet i blodet. Et højt iodniveau hæmmer ioderingen af thyreoglobulin.

2. Beskrive hovedtrækkene af organismens jodomsætning

Indtaget jod (I) omdannes til iodid (I⁻) og absorberes. Der skal hos voksne ca. 150 µg/d til for at opretholde normal thyroideafunktion. Det gennemsnitlige indtag er dog ca. 550 µg/d (USA). Det normale plasmaniveau af iodid er ca. 0,3 µg/dL og iodid fordeles i et rum på ca. 25 L. De organer, som hovedsagelig optager iodidet, er gl. thyroidea, som laver thyroideahormoner af det og nyrene, som udskiller det i urinen. Ca. 120 µg/d kommer ind i gl. thyroidea ved normale hastigheder af syntese og sekretion af thyroideahormoner. Gl. thyroidea sekreterer ca. 80 µg/d som T₃ og T₄. 40 µg/d diffunderer ud i ECV. De sekreterede T₃ og T₄ metaboliseres i leveren og andre væv hvorved frigives 60 µg/d af iodid ud i ECV. Netto tabes ca. 20 µg/d i afføringen. Den samlede mængde iodid som kommer ind i ECV er altså 500+40+60 = 600 µg/d. Af de 600 µg/d kommer altså 20 % ind i gl. thyroidea og 80 % udskilles i urinen.

3. Beskrive thyroideahormonernes syntese, transport, metabolisering og virkningsmekanisme

Iodid transporteres ind i gl. thyroidea ved iodid "trapping". Iodid oxideres så af en peroxidase til I₂, som hurtigt ioderer tyrosinrester på thyreoglobulinmolekylet til dannelse af MIT og DIT. Thyroideaperoxidase blokeres imidlertid af høje intrathyroide iodidniveauer og af thioamider. MIT og DIT går sammen til T₃ eller T₄. Thyroideahormonerne frigives fra thyreoglobulinet ved exocytose og proteolyse af thyreoglobulin på den apikale side af kollidet. De kollide dråber af thyreoglobulin fusionerer med lysosomer, som indeholder proteolytiske enzymer, som hydrolyserer thyreoglobulin og frigiver T₄, T₃, MIT og DIT. DIT og MIT deioderes i kirtlen og iodidet genbruges.

T₃ og T₄ er i plasma reversibelt bundet til protein – primært TBG. Ca. 0,04 % af T₄ og 0,4 % af T₃ findes frit.

En lille del af thyroxin inaktiveres ved deaminering, decarboxylering eller konjugering og ekskretion som glucuronid eller sulfat. Hovedsagelig metaboliseres thyroxin dog ved deiodering. Deioderingen kan enten danne den mere potente T₃ eller den inaktive revers T₃.

Der dannes ca 75 ug T₄ og dagen, hvoraf 15 ug omdannes til andre metabolitter, 35 ug omdannes til rT₃ og 25 ug til T₃.

T₃ og T₄ som har dissociert fra thyroidea bindende proteiner, kommer ind i målcellerne ved diffusion eller muligvis ved aktiv transport. Inde i cellen omdannes T₄ til T₃ af 5'-deiodinase og T₃ kommer ind i kernen, hvor den binder til et specifikt T₃-receptorprotein. De fleste af thyroideahormonernes effekter på de metaboliske processer synes at medieres ved aktivering af nucleære receptorer, som fører til øget RNA-dannelse og efterfølgende proteinsyntese.

4. Angive indikationerne for behandling med thyroideahormoner (hypothyroidisme, TSH-suppression)

Tyrogent myxødem (primært) og hypofysært myxødem (sekundært). Levothyroxin foretrækkes til behandling af myxødem, da liothyronin p.g.a. dets hurtigere virkning øger risikoen for kardiale bivirkninger. Liothyronin er især egnet til behandling af patienter med højdifferentieret thyroideacarcinom, som forbehandling til radioaktiv iodbehandling.

ANTITHYROIDE STOFFER

Thioamider: propyltiouracil, tiamazol, iodider, ¹³¹I

5. Redegøre for antithyroide stoffers virkningsmekanismer

Thioamidernes hovedvirkning er at forhindre hormonsyntese ved at inhibere den thyroidea peroxidase katalyserede reaktion (iodinering af tyrosinrester). Desuden blokerer de kobling af MIT og DIT. De blokerer ikke kirtlens iodoptagelse. Specielt propyltiouracil inhiberer også den perifære deiodenering af T₃ og T₄.

Iodider inhiberer ioderingen af tyrosinresterne på thyreoglobulinmolekylet og hormonfrigørelsen. Desuden nedsætter de størrelsen og vaskulariseringen af den hyperplastiske kirtel.

¹³¹I absorberes hurtigt og koncentrerer af gl. thyroidea, hvor den indkorporeres i lagringsvesikler. Efter et par ugers behandling ødelægges det thyroide parenchym.

6. Angive indikationer for behandling med antithyroide stoffer (tyrotoksikose) samt disses bivirkninger

Indikationer:Propyltiouracil og tiamazol:

Langtidsbehandling af tyreotoksikose. Basedow's sygdom, især tilfælde med mindre diffus struma eller uden struma. Antithyroid behandling er velegnet som forbehandling til behandling med radioaktivt jod eller til operation.

Iodid:

Thyreodektomiforbehandling ved tyreotoksikose i den sidste uge før operation efter forudgående behandling med antithyroide stoffer i den hensigt at nedsætte kirtlens vaskularisering. Ved forbehandling til thyreodektomi anvendes kaliumiodid tabletter. Iodid anvendes desuden intravenøst til behandling af tyreotoksisk krise.

Bivirkninger:Propyltiouracil og tiamazol:

Bivirkningerne er allergiske reaktioner i form af eksantem, feber, granulocytopeni og sjældent agranulocytose. Artralgi og leverpåvirkning kan ses.

Iodid:

Iodallergi, spytflåd og kvalme. Ved overdosering ses hududslæt og hypertermi samt hypersekretion i form af næseflåd, sinuitis, konjunktivitis, laryngitis, bronchitis, stomatitis og parotitis.

7. Angive, at thioamider passerer placenta

Ved behandling med thioamider under graviditet er der risiko for føtal hypothyroidisme, da disse passerer placenta.

8. Beskrive propranolols effekt ved tyreotoksikose

Beta-receptorblokerende midler anvendes ofte i kombination med antithyroid behandling og har specielt effekt på de kardielle symptomer samt tremor manuum. Propranolol er hyppigt anvendt.

12.40 KORTIKOSTEROIDER

Adrenokortikotropin (ACTH)

GLUKOKORTIKOIDER

Hydrocortison (cortisol), prednisolon, dexametason, beklometason

MINERALOKORTIKOIDER

Aldosteron, fluorhydrocortison (fludrocortisone)

ALDOSTERONANTAGONISTER

Spironolakton

1. Beskrive samspillet mellem hypothalamus, hypofyse og binyrebark, herunder funktionen

af ACTH og "releasing hormones"

Regulationen af hydrocortison sker gennem hypothalamus-hypofyse-binyrebarkaksen. Den corticotropinfrigørende faktor (CRF, corticotropine releasing factor), som frigøres fra hypothalamus, stimulerer hypofyseforlappen til sekretion af ACTH (adreno-cortico-trophic-homone), der stimulerer binyrebarkens hydrocortisonproduktion. Det frie plasmahydrocortison regulerer via en negativ feedback sekretionen af CRF og ACTH. Systemet udviser karakteristiske døgnvariationer med en høj hydrocortisonkoncentration i plasma om morgenen og stigning ved en række stressfulde stimuli, såsom infektioner, operationer og traumer.

2. Angive ACTH₁₋₂₄'s kliniske anvendelse

ACTH anvendes til at undersøge om der er tale om adrenal insufficiens og om denne er primær eller sekundær.

3. Sammenligne hydrocortison, prednisolon og dexametason med hensyn til antiinflammatorisk og mineralokortikoid effekt

Prednisolon har 5 gange så potent antiinflammatorisk effekt som hydrocortison, men har kun en trediedel af dens mineralokortikoide effekt. Dexametason har 30 gang så potent antiinflammatorisk effekt som hydrocortison, men igen mineralokortikoid effekt.

4. Beskrive hydrocortisons virkninger på kulhydrat, protein og lipidstofskiftet samt hydrocortisons og aldosterons virkninger på elektrolytstofskiftet

Hydrocortison stimulerer og er nødvendig for gluconeogenese, når man er fastende eller ved diabetes. Desuden øges leverens optagelse af aminosyrer og aktiviteten af de enzymer, som er involverede i gluconeogenese. I leveren øges glucogen syntetases aktivitet og produktionen af glucose fra protein. Stigningen i serumglucose stimulerer insulinfrigivelse. Fedtcellernes optagelse af glucose inhiberes, hvilket fører til lipolyse, men insulinfrigivelsen stimulerer lipogenese, hvilket alt i alt fører til en stigning i fedtlagring. I det hele taget er der altså tale om en glucosemobilisering, som er mest tydelig i den fastende periode og som også inkluderer aminosyrefrigivelse ved muskelmetabolisme. Overskud af glukokortikoid fører også til hypercholesterolæmi og en øget mængde frie fedtsyrer i blodet.

Aldosteron øger reabsorptionen af Na⁺ fra urin, sved, spyt og mavesaft. Natriummet diffunderer ud i de omgivende epithelceller og transporteres aktivt fra disse celler ud i interstitialvæsken. D.v.s. aldosteron giver natriumretention i ECV. I nyrerne har aldosteron bl.a. den effekt, at øgede mængder af Na⁺ udveksles for K⁺ og H⁺ i de renale tubuli, hvilket giver kaliumdiurese og øger urinens surhedsgrad.

5. Redegøre for glukokortikoidernes farmakologiske virkninger (anti-inflammatorisk effekt og virkning på immunapparatet) og anvendelse

Glukokortikoider har kapacitet til at reducere inflammatoriske manifestationer. Dette skyldes deres dybdegående effekter på koncentrationen, fordelingen og funktionen af perifære leukocytter. Efter en infusion af kort-virkende glukokortikoid øges koncentrationen af neutrofiler, mens lymfocytter (T og B-celler), monocytter, eosinofiler og basofiler i cirkulationen falder i antal. Ændringerne er maksimale efter 6 timer og er forsvundet efter 24 timer. Reduktionen i cirkulerende lymfocytter, monocytter, eosinofiler og basofiler skyldes, at de bevæger sig fra karrene til lymfoid væv.

Glukokortikoider inhiberer også leucocytter og makrofagers evne til at reagere på antigener og mitogener. Udover dette reducerer glukokortikoiderne den prostaglandin og leukotrinsyntese, som skyldes aktivering af phospholipase A₂. Endelig reducerer glukokortikoider ekspresionen af cyklo-oxygenase i inflammatoriske celler, så der er mindre enzym tilstede til produktion af prostaglandiner. Glukokortikoider nedsætter kapillærpermeabiliteten ved at inhibere aktiviteten af kininer og bakterielle endotoxiner og ved at nedsætte den mængde histamin, som frigives fra basofiler.

De antiimmune virkninger af glukokortikoider skyldes i stor udstrækning ovenstående, hvilket selvfølgelig også gælder for deres antiinflammatoriske virkning.

Anvendelse:

Glukokortikoider anvendes i substitutionsterapien ved primær og sekundær binyrebarkinsufficiens samt udenfor substitutionsterapien i farmakologiske doser ved behandling af sygdomme, hvor inflammatoriske og immunologiske reaktioner har patogenetisk betydning. Udenfor substitutions-terapien anvendes glukokortikoider enten systemisk eller lokalt. Ved inflammatoriske reumatiske sygdomme kan systemisk glukokortikoidbehandling være indiceret. Glukokortikoidbehandling kan komme i betragtning ved allergiske reaktioner som astma bronchiale. Glukokortikoider er indiceret ved immunhæmolytiske anæmier samt andre cytopenier, specielt trombocytopenier af formodet immunologisk patogenese. Anvendes i den immunosuppressive terapi i forbindelse med nyretransplantationer. Ved sygdomme i fordøjelsessystemet er glukokortikoider f.ex. indiceret ved kronisk aggressiv hepatitis, Chrons sygdom og colitis ulcerosa.

De almindeligste former for lokalbehandling er inhalationsbehandling ved astma bronchiale og salvebehandling ved en række hudsygdomme, lokal injektionsbehandling i led, bursae og synoviale seneskedder ved reumatiske sygdomme. Desuden anvendes glukokortikoider lokalt til inflammationshæmning ved øjensygdomme, øresygdomme, mundsygdomme, colitis ulcerosa og morbus Chron.

6. Beskrive bivirkninger og ricisi ved glukokortikoidbehandling

Systemisk brug:

Glukokortikoiderne har en hæmmende virkning på hypothalamus-hypofyse-binyrebarkfunktionen, som er klart størst ved systemisk behandling. Det drejer sig om glukokortikoidinsufficiens med bevaret aldosteronsekretion. De vigtigste symptomer på iatrogen hypercortisisme omfatter osteoporose, aseptisk knoglenekrose, hudforandringer med cushingoid fedtfordeling, atrofi af huden, striae cutis, purpura, hirtuisme, psykiske symptomer i form af søvnløshed, rastløshed, undertiden eufori og hos prædisponerede personer psykoser. Desuden risiko for aktivering af mikrobielle infektioner f.ex. TB, forværing af diabetes mellitus og hypertension, væksthæmning hos børn, myopati, posterior subkapsulær katarakt og glaukom. Pseudotumor cerebri er et symptom, som kan ses hos børn og viser sig ved opkastning, diplopi og stasepapil. Dette ses ved variationer i dosis. Steroid pseudoreumatisme består i diffuse muskel- og ledsmerter, som ikke påvirkes af NSAID, endvidere psykisk instabilitet, træthed og mathed. Symptomerne ses ved høj permanent dosis og ved aftrapning.

Ved injektion i led og bløddede:

Bruskdestruktion kan forekomme navnlig som følge af dårlig injektionsteknik eller overbelastning af leddet. Efter hyppigt gentagne injektioner i samme led, kan der opstå ustabilitet af leddet p.g.a. svækkede kapsulære ligamenter og osteonekrose.

7. Angive principperne for behandling af binyrebarkinsufficiens (Addisons sygdom)

Kronisk adrenocortikal insufficiens (Addisons sygdom) behandles med 20-30 mg cortisol dagligt med øgede mængder i perioder med stress. Selvom cortisol har nogen mineralokortikoid effekt, må der alligevel suppleres med et salt-retenderende hormon så som fluorhydrocortison. Dette er grunden til at glukokortikoider uden saltretenderende effekt ikke bruges til behandling af sådanne patienter.

Ved akut binyrebarkinsufficiens gives cortisol hemisuccinat eller fosphat i doser af 100 mg i.v. hver 6-8 time indtil patienten er stabil. Dosis reduceres gradvist herefter, hvorved opnås vedligeholdelsesdosis på 5 dage. Saltretenderende hormon adderes når cortisolosis er reduceret til 50 mg dagligt.

8. Beskrive regulering af aldosteronsekretionen

Aldosteron syntetiseres hovedsagelig i zona glomerulosa i binyrebarken. Sekretionshastigheden bestemmes af flere faktorer. ACTH har en moderat stimulerende effekt på aldosteronsekretionen, som dog ikke varer mere end et par dage hos normale individer. Aldosteron har kun en trediedel af cortisol's ACTH-supprimerende effekt, men i de mængder den sekreteres, udøver den alligevel en betydelig negativ feedback på ACTH-sekretionen. Hvis der ingen ACTH er tilstede (f.ex. efter hypofysektomi), vil aldosteronsekretionen falde til det halve, hvilket betyder at andre faktorer stimulerer dens sekretion. Hovedaktøren her er angiotensin II, som direkte stimulerer celler i zona glomerulosa til aldosteronsekretion.

9. Redegøre for mineralokortikoidernes virkningsmekanisme samt effekt ved overdosering

Mineralokortikoider fremmer reabsorptionen af natrium fra urinen i de distale tubuli, samtidig med at udskillelsen af K^+ og H^+ øges. Natriumreabsorptionen i svedkirtler, spytkirtler, gastrointestinalmucosa og over cellemembraner generelt øges også. Overskydende mængder af aldosteron, produceret af tumorer eller overdosis af mineralokortikoider, fører til hypernatriæmi, hypokaliæmi, metabolisk alkalose, øget plasmavolumen og hypertension.

Mineralokortikoider virker ved at binde til mineralokortikoidreceptorer i cytoplasmaet i målcellerne, specielt principalcellerne i de renale samlerør. Denne binding blottet receptorens DNA-bindende domæne og den efterfølgende binding til DNA, fremmer dannelsen af mRNA, som så ligger til grund for dannelse af nye proteiner. Disse proteiner inkluderer Na^+/K^+ -ATPaser, som giver flere natriumpumper.

10. Beskrive spironolaktens virkningsmekanisme og kliniske anvendelse

Spironolakton og dens aktive metabolit kanrenon er kompetitive aldosteronantagonister og reducerer derved antallet af natriumkanaler i samlerørernes lumenale membran, hvilket fører til natriumudskillelse og kaliumretention. Aldosteronantagonisters virkning kræver tilstedeværelsen af aldosteron og er derfor særlig udtalt ved hyperaldosteronisme.

Spironolakton er særligt indiceret ved hyperaldosteronisme, som jævnligt forekommer hos patienter der har været behandlet med diuretika gennem længere tid. Hyperaldosteronisme ses også ved svær, ubehandlet lever- og hjerteinsufficiens og nefrotisk sygdom. Spironolakton har antihypertensiv virkning og kan med fordel anvendes ved forhøjet blodtryk i forbindelse med hyperaldosteronisme.

12.50 GONADOTROPINER, KØNSHORMONER OG INHIBITØRER

1. Beskrive den fysiologiske regulation af sekretionen af releasing hormone (LH-RH), gonadotropiner og kønshormoner, herunder skitsere plasmakoncentrationskurver for FSH, LH, østrogen og progesteron under menstruationscyklus

FSH fra hypofysen er ansvarligt for den tidlige modning af ovariefolliklerne. FSH og LH tilsammen er ansvarlige for deres endelige modning. Et LH-burst er ansvarligt for ovulation og den initiale dannelse af corpus luteum. LH stimulerer sekretion af østrogen og progesteron fra corpus luteum.

Den hypothalamiske kontrol udøves af GnRH, som sekreteres ind i de portale hypofysielle kar. GnRH stimulerer sekretion af FSH og LH. GnRH sekreteres i episodiske bursts, som er essentielle for normal sekretion af gonadotropiner. Den episodiske sekretion af GnRH er et generelt fænomen, men også svingninger i frekvensen og amplituden af GnRH-bursts er vigtige for at generere andre hormonelle ændringer, som er ansvarlige for menstruationscyklussen. Frekvensen øges af østrogen og sænkes af progesteron og testosteron. Frekvensen stiger i den sidste del af den follikulære fase, kulminerende i LH-toppen. Under den sekretoriske fase, falder frekvensen p.g.a. virkningen af progesteron, men når østrogen og progesteron sekretionen falder i slutningen af cyklussen, stiger frekvensen igen.

For plasmakoncentrationskurve se Ganong s. 404, figur 23-29 eller Katzung s. 654 figur 40-1.

I den tidlige del af den follikulære fase er inhibin lav og FSH er noget eleveret, hvilket fremmer follikulær vækst. LH-sekretionen holdes i skak af den negative feedback fra det stigende plasma-østrogenniveau. 36-48 timer før ovulationen bliver østrogenfeedback'en positiv, hvilket initierer et burst af LH (LH-toppen) og producerer ovulation. FSH-sekretionen stiger også til en lille top, på trods af en lille stigning i inhibin. Det skyldes nok den på dette tidspunkt kraftige GnRH-stimulation. I den luteale fase er sekretionen af LH og FSH lav p.g.a. eleverede niveauer af østrogen, progesteron og inhibin. Østrogen udøver altså en feedback effekt, som ved moderat konstant østrogenniveau er negativ og ved høje østrogenniveauer er positiv. Feedback'en udøves både på hypofyse (LH) og hypothalamus (GnRH)-niveau. Inhibin inhiberer sekretionen af FSH på hypofysært niveau.

2. Redegøre for anvendelsen af bromocriptin ved infertilitet på grund af forhøjet serumprolaktin og til laktationshæmning

Bromocriptin er en dopamin-receptoragonist der nedsætter et forhøjet sereumprolaktinniveau, som hæmmer gonadotropinsekretionen. Derved kan både FSH og LH-sekretionen stimuleres. Bromocriptin anvendes til behandling af infertilitet p.g.a. anovulation eller lutealfasedefekt, hvis der er et forhøjet serumprolaktinniveau. Hypofysen skal være intakt, fordi mekanismen består i stimulation af hypofysefunktionen.

Hypofyseforlapshormonet prolaktin er af kardinal betydning for mælkekirtlens sekretion. Prolaktinsekretionen er under hypothalamisk kontrol, idet det herfra frigives dopamin, som gennem påvirkning af dopaminreceptorer på de laktotrope celler hæmmer hormonets sekretion. Bromocriptin, som er en syntetisk dopaminagonist, kan anvendes til hæmning af både fysiologisk og patologisk hyperprolaktinæmi.

GONADOTROPINER

Follikelstimulerende hormon (FSH), luteiniserende hormon (LH)

OVULATIONSTIMULERENDE STOFFER

Humant koriongonadotropin (hCG), menotropin (hMG), clomifen

3. Angive de fysiologiske virkninger af FSH og LH

FSH stimulerer ovariefollikelvækst hos kvinden og spermatogenese hos manden.

LH stimulerer ovulation og luteinisering af ovariefollikler hos kvinden og testosteronsekretion hos manden.

4. Angive indholdet af gonadotrope substanser i koriongonadotropin (hCG) og menotropin (hMG) samt disse præparaters oprindelse, anvendelse og bivirkninger

hCG:

hCG er et glycoprotein. Det produceres af syncytiotrofoblasten. Ligesom de hypofysiære glycoprotein hormoner er det dannet af en alfa- og en betasubunit. Alfa-subunit'en er den samme som alfa-subunit'en i LH, FSH og TSH. hCG er primært luteiniserende og luteotropt og har ringe FSH-aktivitet.

Da det er for kostbart at isolere LH fra hypofyser eller menopauseurin, anvender man hCG, som dannes i placentas trofoblastlag og udskilles gennem nyrerne hos svangre – særligt i første trimester. hCG har samme biologiske effekt som LH, men har en meget længere halveringstid. Bruges hos kvinder til behandling af infertilitet på grund af anovulation. Hos mænd anvendes det til behandling af hypogonadisme og retentio testis.

Bivirkninger:

Overstimulationssyndrom udløses af hCG efter forudgående overstimulation med FSH. Se under hMG.

hMG:

Menotropin (hMG) er en blanding af kataboliseret humant FSH og LH ekstraheret fra urinen hos postmenopausale kvinder. De kommercielle præparationer af hMG er biologisk standardiseret for FSH og LH indhold. De bruges til at stimulere ovariefollikeludvikling og spermatogenese hos infertile. Hos begge køn skal de bruges sammen med et luteiniserende hormon, d.v.s. hCG, for at tillade ovulation og implantation hos kvinder og testosteronproduktion og fuld maskulinisering hos mænd.

Bivirkninger:

Overstimulation af ovarierne kan føre til ukompliceret ovarieforstørrelse. En mere alvorlig komplikation er hyperstimulationssyndrom, som ses hos 0,5-4 %. Det er karakteriseret ved ovarieforstørrelse, ascites, hydrothorax og hypovolemi. Hæmoperitoneum p.g.a. bristet ovariecyste kan forekomme. Thromboembolisme kan ses hos mænd. Der er en øget incidens af tvillinger, trillinger o.s.v.

5. Beskrive clomifens virkningsmekanisme og anvendelse

Hypofysen kan stimuleres til at øge sekretionen af gonadotropiner ved påvirkning af feedback mekanismerne i hypothalamus-hypofyse-ovarie-systemet. Bromocriptin og clomifen bruges til dette. Bromocriptin er gennemgået i spm. 2. Clomifen er et syntetisk non-steroid med svag østrogenvirkning. Det virker formodentlig på østrogenreceptorerne i hypothalamus og bevirker

derived frigørelse af gonadotropiner, specielt FSH. Clomifen anvendes til behandling af infertilitet p.g.a. anovulation eller lutealfasedefekt.

ØSTROGENER

Østrogen (E1), østradiol (E2), østriol (E3), ethinyløstradiol, diætylstilbøstrol.

6. Angive en inddeling af østrogener efter oprindelse (naturligt forekommende/syntetiske)

De hovedøstrogener som produceres af kvinder er østrogen, østradiol og østriol. Østradiol synes at være ovarierens hovedsekretionsprodukt.

Ethinyløstradiol er et steroidt syntetisk østrogen. Diætylstilbøstrol er et non-steroidt syntetisk østrogen.

7. Angive den relative effekt af ethinyløstradiol og diætylstilbøstrol i relation til østradiol

Det spørgsmål har jeg ikke kunne finde svar på.

8. Redegøre for østrogenernes indikationer, kontraindikationer, vigtigste bivirkninger og interaktioner

Indikationer:

Østrogen gives som substitutionsbehandling ved østrogenmangel. En speciel indikation er forebyggelse af degenerative forandringer efter menopausen, specielt osteoporose, der kan forebygges med østrogen. Anvendes endvidere til hæmning af gonadotropinerne og dermed nedsættelse af testosteronproduktionen ved cancer prostatae. Specielle tilfælde af mamma cancer behandles med østrogener.

Indikationer for østrogen og gestagen:

En primær mangel på både østrogen og progesteron ses ved manglende udvikling af ovarier (f.ex. Turners syndrom) eller ved utilstrækkelig stimulation af ovarierne fra hypothalamus/hypofyse. Dette resulterer i manglende eller utilstrækkelig udvikling af de sekundære køns karakterer og primær amenoré. En tilsvarende mangel på begge hormoner ses efter menopausen, når ovarierne ikke længere reagerer på hypofysens stimulation med gonadotropiner. Kvindens organisme udsættes i første del af menstruationscyklus næsten udelukkende for østrogener, men hun i den anden halvdel påvirkes af en kombination af østrogen og progesteron. I de sidste dage af en cyklus falder koncentrationen af begge hormoner og det fører til en afstødning af endometriets øverste del, så menstruationen indtræder. Hvis man behandler kontinuerligt med østrogener, vil den konstante stimulation af endometriet medføre en stadig proliferation af slimhinden, som efterhånden bliver hypertrofisk og der kan opstå uregelmæssige, voldsomme blødninger. Bl.a. derfor må substitutionsbehandling til kvinder med intakt uterus gives i form af en kombination af østrogen og gestagen. Givet i tilstrækkelig dosis vil østrogener og gestagener ved negativ feedback på hypothalamus-hypofyse medføre ovulationsblokering, et princip som bl.a. anvendes ved antikonceptiva.

Kontraindikationer:

Kvinder med endometrie- eller mammacancer bør ophøre med østrogen, indtil kræftlidelsen er behandlet. Stor overvægt, udtalte varicer og familiær disposition til dyb venethrombose må anses for relative kontraindikationer mod østrogenbehandling, p.g.a. mistanke om risiko for venøse thromboemboliske komplikationer.

Bivirkninger:

Kvalme, ødemtendes, brystspænding. Bivirkningerne er dosisafhængige og afhængige af kombination med gestagen. Man mener, at der er en let øget risiko for endometrie-cancer og mammacancer. De syntetiske østrogener med steroidstruktur kan øge plasmatriglycerider og triglyceridholdige lipoproteiner i plasma.

Interaktioner:

Antiepileptika (karbamazepin, fenobarbital, fenytoin og muligvis oxcarbazepin), griseofulvin og rifampicin øger ved enzyminduktion metaboliseringshastigheden af østrogener. MAO-hæmmere hæmmer omsætningen af østrogen. Østrogener hæmmer den hypoglykæmiske virkning af perorale antidiabetika (sulfonylurinstoffer).

ANTIØSTROGENER

Tamoxifen, clonifen

9. Angive tamoxifens virkningsmekanisme, indikationer og almindeligste bivirkninger

Tamoxifen er en kompetitiv partiel agonist inhibitor af østradiol ved østrogenreceptorerne.

Indikationer:

Adjuverende behandling ved primær cancer mammae hos visse grupper af postmenopausale kvinder. Paliativ behandling af metastaserende cancer mammae hos visse grupper af postmenopausale kvinder.

Bivirkninger:

Færre og af mildere karakter end ved behandling med androgener. P.g.a. antiøstrogen-virkning: hedeture, vaginalblødning, pruritus vulvae, amenoré, smerter og erytem i tumorregionen. P.g.a. generel virkning: kvalme, mundtørhed, svimmelhed og lejlighedsvis væskeretention. Hos patienter med knoglemetastaser, kan der i starten af behandlingen optræde hypercalcæmi.

GESTAGENER OG ANTIGESTAGENER

Progesteron, syntetiske gestagener (derivater af progesteron eller 19-nortestosteron), gonaner, mifepriston (RU 486)

10. Redegøre for gestagens hovedindikationer og administrationsmåde

Indikationer:

Præpatater der udelukkende indeholder gestagener anvendes til substitutionsterapi ved anaovulation med tilstrækkelig endogen østrogen til stimulation af endometriet, samt ved luteal insufficiens, som ikke skyldes forhøjet prolaktin. Hvis corpus luteum insufficiens ved truende abort er konstateret, kan forsøge om substitutionsbehandling med progesteron er tilstrækkelig. Som suppression af endometrieli-gnende væv anvendes gestagener ved endometriose og recidiverende eller metastaserende endometrie-cancer.

Administrationsmåde:

Peroral behandling med progesteron er ikke virkningsfuldt, fordi hormonet inaktiveres ved first-pass metabolisme i leveren. Hvis man skal behandle med progesteron, må man enten give vagitorier eller suppositorier flere gange i døgnet eller daglige injektioner. Progesteron bruges derfor kun ved luteal insufficiens eller hvis andre gestagener ikke tåles.

De syntetiske gestagener opdeles i pregnaner, gonaner og estraner. Pregnaner er 17-hydroxyproge-

steronderivater. Estraner er 19-nortestosteronderivater. Gonanerne er også 19-nortestosteronderivater, men adskiller sig fra estranerne ved at have en ethylgruppe i beta-stillingen.

11. Redegøre for mifepristons indikation og virkningsmekanisme

Mifepriston er et 19-norsteroid, som binder til progesteronreceptoren og inhiberer aktiviteten af progesteron. Stoffet udviser luteolytiske egenskaber hos 80 % af kvinder, når det gives i den midtluteale fase. Store doser af stoffet forlænger den follikulære fase i den kommende cyklus, hvorfor det er svært at anvende kontinuerligt. Mifepristons hovedindikation har indtil videre været at terminere graviditet. Det anvendes altså som postcoitumsmiddel oftest i kombination med prostaglandin.

PERORALE ANTIKONCEPTIVA

Kombinationspræparater, sekvenspræparater (flerfasepræparater), rene gestagenpræparater

12. Redegøre for sammensætningen af de tre forskellige typer af perorale antikonceptiva og deres virkningsmekanisme

Der er flere forskellige måder at forbygge svangerskab på:

Ovulationsblokering ved tilførsel af østrogen og/eller gestagen hormon i tilstrækkelig mængde.
Ændring af cervixslimhinden ved tilførsel af gestagen, så den bliver uigennemtrængelig for sædceller.

Påvirkning af endometriet så det er uegnet til implantation af et eventuelt befrugtet æg.

Der er tre typer af peroral antikonceptiva, som er af betydning i denne sammenhæng:

Kombinationspræparater hvor alle tabletter indeholder en konstant mængde østrogen og gestagen hormon. Disse præparater er ovulationshæmmende. Indholdet af gestagen hormon fra begyndelsen af cyklus medfører dannelsen af et kirtel- og karfattigt endometrium, som ikke er egnet til implantation.

Flerfasepræparater, hvor forholdet mellem østrogen og gestagen hormon er varieret svarende til de forskellige faser i menstruationscyklus. De virker på samme måde som kombinationspræparaterne.

Minipiller, som indeholder en relativt lav dosis gestagen hormon, d.v.s. fra omkring halvdelen til en femtedel af den mængde, som indgår i kombinationspræparaterne. De virker næsten udelukkende på cervixslimhinden, selvom der også fremkaldes en vis corpus luteuminsufficiens med indvirkning på slimhinden.

Alle præparaterne indeholder kunstige hormoner. Det anvendte østrogen er ethinylestradiol. Gonanerne har kraftigere gestagenvirkning og kan derfor anvendes i mindre doser. Den vigtigste uønskede effekt er gestagenernes androgenvirkning, som er størst for nortestosteronpræparaterne og mindst for gonanerne.

13. Angive størrelsesordenen af den antikonceptive virkning ved anvendelse af forskellige perorale antikonceptiva

Minipillerne er de mindst sikre, fordi de kun har et angrebepunkt. Både kombinationspræparater og flerfasepræparater har en meget høj effektivitet.

14. Redegøre for perorale antikonceptivas vigtigste bivirkninger, kontraindikationer og interaktioner

Bivirkninger:

P-piller giver en øget risiko for thrombembolier. Denne risiko er dog mindsket ved det lavere hormonindhold i de nyere præparater.

Kontraindikationer:

Undersøgelser tyder på, at risikoen for thromboemboliske komplikationer er forøget ved tobaksrygning og ved stigende alder (over 35 år). Kombinationspræparater bør almindeligvis ikke gives til kvinder, som ryger meget – især i 40 års alderen. Kvinder med tidligere thromboembolisk sygdom, svær hypertension, rygere over 35 år eller med hyppig migræne med aura bør ikke anvende kombinations p-piller. Svær overvægt eller store åreknuder er en relativ kontraindikation. Hvis man alligevel vil give sådanne kvinder p-piller, bør man foretrække piller med 2. generations-gestagener (f.ex. levonorgestrel og norgestimant). Andre relative kontraindikationer er familiær disposition til arteriel cerebral thrombose eller AMI. Disse bør få præparater med 3. generations-gestagener (desogestrel og gestoden).

Interaktioner:

Antiepileptika (karbamazepin, fenytoin, phenobarbital og muligvis oxcarbazepin), griseofulvin og rifampicin øger ved enzyminduktion metaboliseringshastigheden af hormonelle kontrceptiva. Dette medfører gennembrudsblødning eller nedsat antikonceptionel virkning. Den fotosensibiliserende effekt af methoxsalen forstærkes af hormonelle kontrceptiva. Østrogenholdige hormonelle kontrceptiva nedsætter omsætningshastigheden af nogle benzodiazepiner, hvilket kan føre til højere plasmakoncentrationer og længere halveringstid.

15. Angive den diagnostiske betydning af, at østrogenholdige antikonceptiva øger indholdet af hormon-bindende globuliner i plasma

Estrogen øger plasmakoncentrationen af alfa-2-globulin, som binder hydrocortison (kortikosteroid-bindende globulin). Det synes ikke at føre til nogle kroniske ændringer i sekretionshastigheden af cortisol, men plasmakoncentrationerne kan være mere end doblede af normalt.

ØSTROGEN/GESTAGEN VED OSTEOPOROSE

16. Redegøre for den profylaktiske behandling af postmenopausal osteoporose med øtrogen/gestagen præparater

Nogle kvinder har et tab af knoglemassen på mere end 3 % årligt efter menopausen og udgør dermed en risikogruppe med hensyn til frakturer. Høj risiko for osteoporose er idag en af de vigtigste indikationer for østrogensubstitutionsbehandling. Selvom osteoblaster og osteoklaster har receptorer for både østrogen og progesteron, tyder det ikke på at gestagener har en selvstændig effekt på balancen mellem knogleformation og resorption, men muligvis stimulerer gestagener østrogens antiresorptive effekt på osteoklaster. Østrogen reducerer knogleomsætningen ved at hæmme aktiveringsfrekvensen, hvilket medfører en reduktion i remodeleringsrummets størrelse med en begrænset reversibel stigning i knoglemængden til følge.

ANDROGENERTestosteron, semisyntetiske androgener**17. Sammenligne testosteron og semisyntetiske androgener med hensyn til androgen og anabol effekt**

Testosteronpræparater er enten naturlige – testosteron og estere af testosteron, som i organismen fraspalter testosteron, eller artificielle derivater af testosteron, som har bevaret en større eller mindre androgenaktivitet. Det er svært at vurdere androgenernes effekt, fordi man ikke kan slutte direkte fra stoffernes androgene effekt på dyr til mennesker. Men generelt ser det ud til, at de semisyntetiske derivater har en lidt større anabolsk aktivitet (for nogen meget større) men nogenlunde den samme androgene aktivitet.

18. Redegøre for indikationer, administrationsmåde, kontraindikationer og vigtigste bivirkninger (virilisering)Kontraindikationer:

Cancer prostatae. Bør ikke anvendes til børn. Legal kastraktion.

Bivirkninger:

Udover uønsket virilisering har testosteron i terapeutiske doser ingen bivirkninger. I større doser kan testosteron forårsage salt- og vandretention.

Administrationsmåde:

Biotilgængeligheden af testosteron efter peroral indgift er ringe, idet betydelige mængder metaboliseres i leveren og tarmslimhinden. Anvendes derfor ikke til peroral indgift. De artificielle derivater kan derimod godt gives oralt. Testosteron indgives rektalt som suppositorier eller transdermalt ved plastre. Testosteronundecanoat (ester) kan gives oralt. Andre testosteronester gives intramuskulært og virker som depotpræparater.

Indikationer:

Hypogonadisme hos mænd. Nogle tilfælde af impotens hos manden kan skyldes utilstrækkelig testosteronproduktion. Klimakterium virile. Osteoporose, da manglende gonadefunktion hos begge køn, i det lange løb kan føre til osteoporose.

12.60 ANTIDIABETIKAInsulin**1. Angive insulins kemiske opbygning, herunder relationen til proinsulin og C-peptid, smat at der er species-forskelle**

Insulin er et lille protein, som består af 51 aminosyrer arrangeret i to kæder – en A-kæde og en B-kæde. Kæderne er koblet sammen med disulfidbroer og deres aminosyresammensætning udviser artsforskelle.

Insulins precursor proinsulin er et langt enkeltkædet protein. Proinsulin pakkes i granula, hvori det hydrolyseres til insulin og et residualsegment kaldet C-peptid, ved fjernelse af 4 aminosyrer. Insulin og C-peptid sekreteres i ækvimolære mængder.

2. Angive plasmahalveringstiden for insulin samt insulins eliminationsmåde (hepatisk og renalt)

Insulin elimineres gennem leveren og nyrerne. Det hydrolyseres af insulinase, som højst sandsynligt hydrolyserer disulfidbindingerne mellem A- og B-kæderne. Derefter er der yderligere proteolytisk nedbrydning. Halveringstiden er 3-5 min for cirkulerende insulin.

3. Angive insulins virkninger på glucoseoptagelse og glykogensyntese i muskel- og fedtvæv, lipolyse og triglyceridsyntese i fedtvæv og kaliumoptagelse i muskelvæv

Insulin øger glucoseoptagelsen i muskel- og fedtvæv og øger glykogensyntesen i muskelvæv. Det nedsætter lipolysen og øger triglyceridsyntesen i fedtvæv. Insulin øger tillige kaliumoptagelsen i muskelvæv.

4. Angive virkningen af følgende hormoner på blodets glukosekoncentration: insulin, glukagon, adrenalin, væksthormon, glukokortikoider og tyreoidhormoner

Thyreoidhormoner øger absorptionen af kulhydrat fra mavetarmkanalen og dermed stiger glucoseniveauet i blodet efter et måltid. Denne effekt er tydeligst ved hyperthyreoidisme, hvor glukoseniveauet bliver meget højt efter et måltid.

Insulin nedsætter glukosekoncentrationen i blodet ved at øge glucoseoptagelsen i mange væv.

Glukagon øger glukosekoncentrationen i blodet, da den er glycogenolytisk, gluconeogenetisk, lipolytisk og ketogen.

Adrenalin øger leverens glycogenolyse, hvilket fører til øget glukosefrigivelse til cirkulationen.

Væksthormon har initielt insulin-frigivende virkning med øget glucoseoptagelse i vævene. Efter et par timer ses dog en perifær insulinantagonistisk effekt med hæmmet glucoseoptagelse.

Glukokortikoider stimulerer og er nødvendige for gluconeogenese hos diabetikere. De øger leverens gluconeogenese og glykogensyntese og inhiberer fedtcellernes glucoseoptagelse.

INSULINPRÆPARATER

Kort-virkende, intermediært-virkende, langtids-virkende

5. Beskrive forskellige insulinpræparater med hensyn til tidspunkt for virkningsmekanisme, virkningsvarighed og principper for at opnå forlænget effekt

Krystallinsk insulin har i opløst tilstand kun en kortvarig virkning efter subcutan injektion. En længerevarende virkning kan opnås ved at kompleksbinde insulin med protamin og/eller zink. Man skelner imellem 4 typer af insulin – kortvirkende, intermediært virkende og langtidsvirkende samt kombinationspræparater med en kort- og en intermediærtvirkende komponent.

De korttidsvirkende virker efter ca. ½ time og har maksimal effekt efter 2-3 timer, mens virknings-

varigheden er 7-8 timer. De intermediært virkende virker efter $\frac{1}{2}$ -2 timer, har maksimal effekt efter 4-8 timer og varer i 18-36 timer. De langtidsvirkende virker efter 4-6 timer, har maksimal effekt efter 8-24 timer og virker i 24- 36 timer.

6. Redegøre for principper for administration af insulin (frekvens, administrationsmåder)

Hurtigt virkende insulinpræparater kan gives både intramuskulært, intravenøst og subcutant. De kan tilsættes infusionsvæsker indeholdende aminosyrer, glucose og elektrolytter, men ikke blod eller serum.

Insulinbehandling indledes ofte ved at give et intermediært virkende insulinpræparat subcutant 1-2 gange dagligt. Dosis øges gradvist hver 3. til 4. dag. Morgeninsulindosis udgør som regel $\frac{2}{3}$ af døgndosis. Den gennemsnitlige døgndosis er ca. 0,6 IE/kg le gemsvægt hos voksne diabetikere. Normalt bør det hurtigt virkende insulin udgøre 20-50 % af blandingen i morgeninjektionen. Optimal regulation opnås som regel ved anvendelse af insulin 2-4 gange i døgnet, ca. en halv time før et måltid.

7. Angive de vigtigste bivirkninger ved insulinbehandling (hypoglykæmi, lipodystrofi, allergi og resistens) samt terapi ved overdosering (glukose, glukagon)

Bivirkninger:

De hypoglykæmiske symptomer er mæthed, svimmelhed, svigtende koncentrationsevne, koldsved, varmfølelse, kuldefornemmelse, indre uro, fjernhed, sultfølelse, paræstesi, motorisk uro, tremor, indre skælven, hovedpine, palpitationer og evt. angina pectoris anfald. Patienterne kan virke berusede og agiterede. Der ses også mani, kramper og bevidstløshed. Disse symptomer ses især før måltiderne, hvis disse udskydes og i forbindelse med hårdt muskelarbejde. Lokale bivirkninger i form af lipodystrofi ses. Ændringer i refractionen ses navnlig ved overgang fra en periode med dårlig metabolisk kontrol til en periode med bedre kontrol.

Ved overdosering ses de hypoglykæmiske virkninger som omtalt ovenfor. Behandlingen er glukose i.v. og glukagon 1 mg. i.m.

8. Redegøre for interaktioner mellem insulin og beta-blokkere (maskering af hypoglykæmi-symptomer, hæmning af modregulation)

Ved samtidig anvendelse af beta-blokkere er der risiko for hypoglykæmi og medfølgende blodtrykstigning. Symptomerne på hypoglykæmi tilsløres af beta-blokkere, som ikke er beta-1-selektive. De beta-1-selektive blokkere fratrækkes derfor.

Perorale antidiabetika

SULFORNYLUREIDER

Tolbutamid, flibenklamid (glyburide)

BIGUANIDER

Metformin

9. Redegøre for mulige virkningsmekanismer og indikationsområder for henholdsvis sulfornylureider og biguanider

Sulfonylureider binder til en specifik receptor, som er associeret med en kaliumkanal i B-cellernes membran. Bindningen inhiberer kaliumflux, hvilket fører til depolarisering. Depolariseringen åbner spændingsafhængige calciumkanaler, hvilket resulterer i calciumflux og frigivelsen af insulin. Insulinsyntesen stimuleres ikke, men insulinfrigivelse som svar på glukose er øget. Sulfonylureider reducerer koncentrationen af plasmaglukagon. Virkningen menes at skyldes insulinfrigivelsen, som jo hæmmer A-cellernes sekretion. Det kræver dog tilstedeværelse af funktionelle B-celler i pancreas. Desuden menes sulfonylureider, at potentiere insulins virkning på målcellerne, men man er meget i tvivl om dette.

Man ved ikke helt hvordan biguanider virker, men følgende virkningsmekanismer er foreslået – direkte stimulation af glycolyse i vævene, med øget fjernelse af glucose fra blodet til følge, nedsat hepatisk gluconeogenese, langsommere glucoseabsorption fra mavetarmkanalen og endelig reduktion af plasmaglukagonniveauer.

Sulfonylureider er indicerede ved diabetes mellitus. Behandling vil som regel kun være indiceret hos normalvægtige og let overvægtige diabetikere i 40 årsalderen, hvor kostomlægning og motion ikke har ført til tilstrækkelig reduktion af blodglukose og glucosuri.

Biguanider er indicerede hos ikke-insulinkrævende, ikke ketose-tilbøjelige diabetikere, som er overvægtige og under 70 år, hvor behandling med diæt og motion har været utilfredsstillende. Metformin kan anvendes i kombination med sulfonylurinstofpræparater, hos patienter hvor sulfonylureider og diæt ikke har været tilstrækkeligt.

10. Angive de vigtigste bivirkninger

Sulfonylureider:

Hypoglykæmi p.g.a. overdosering, manglende fødeindtagelse eller kumuleret virkning.

Hypoglykæmisk koma med dødelig udgang forekommer. Bivirkninger er ellers sjældne og viser sig i form af gastrointestinale gener og allergiske hudreaktioner.

Biguanider:

I begyndelsen er bivirkninger almindelige og ses i form af appetitløshed, diarré, opkastning og metalsmag i munden. Vitamin B12-malabsorption kan forekomme og B12-vitamin bør derfor kontrolleres. Ketoacidose og acetonuri kan ses.

12.70 PARATHORMON (PTH), CALCITONIN OG VITAMIN D

Parathyroideahormon (PTH), calcitonin, vitamin D₂ (ergokalciferol), vitamin D₃, (cholecalciferol)

1. Angive ovennævnte substansers kemiske natur og dannelsessted/oprindelse

Parathyroideahormon (PTH) er et peptid, som dannes i glandulae parathyroideae. Vitamin D er et steroid, som produceres i huden fra dehydrocholesterol ved påvirkning af UV-stråling. Vitamin D₃ (cholecalciferol) og vitamin D₂ (ergokalciferol) findes i kosten. Calcitonin sekreteres af de parafollikulære celler i glandula thyroidea. Det er et peptid.

2. Redegøre for PTH's, calcitonins og vitamin D's fysiologiske virkninger (virkninger på reabsorption af calcium og fosfat i nyrerne, absorption af calcium fra tarmkanalen, deponering af calcium og fosfat i knoglevæv)

PTH regulerer calcium og fosfatflux over cellulære membraner i knogle og nyrer, hvilket resulterer i øget serumcalcium og nedsat serumfosfat. I knoglerne øger PTH aktiviteten og antallet af osteoklaster, som laver knogleresorption. Det virker også på osteoblaster og øger knogleremodelleringens turn-over tid. I nyrene øger PTH nefronets evne til reabsorption af calcium og magnesium, men nedsætter evnen til reabsorption af fosfat, aminosyrer, bicarbonat, natrium, chlorid og sulfat. Desuden stimulerer PTH nyrene til produktion af 1,25-dihydroxy vitamin D (1,25-OH₂-D). Nettoeffekten af PTH er altså at øge serumcalcium og reducere serumfosfat.

Vitamin D er et prohormon, som er precursor for nogle biologisk aktive metabolitter. Vitamin D hydroxyleres først i leveren til dannelsen af 25-OH-D. Dette omdannes i nyrene til 1,25-OH₂-D og 24,25-OH₂-D. 1,25-OH₂-D øger calcium og fosfatabsorptionen i tarmen. 25-OH-D er en mere potent stimulator end 1,25-OH₂-D af den renale reabsorption af calcium og fosfat. 24,25-OH₂-D stimulerer knogledannelse. 1,25-OH₂-D øger calcium og fosfatresorption i knoglerne. Nettoeffekten af vitamin D er at øge serumkoncentrationen af calcium og fosfat.

Calcitonin inhiberer osteoklasternes knogleresorption. I nyrene reducerer calcitonin både calcium og fosfatreabsorption. D.v.s. calcitonins hovedeffekt er at sænke serumcalcium og serumfosfat gennem påvirkning af knoglerne og nyrene.

3. Angive indikationerne

Vitamin D:

Profylaktisk og terapeutisk mod D-avitaminose. Hypoparathyroidisme og pseudohypoparathyroidisme. Renal osteodystrofi. Hypofosfatæmisk vitamin D resistent rickets og osteomalaci. Vitamin D-afhængig rickets. Fanconis syndrom. Hos ældre med lav calcium og D-vitaminindtagelse kan calcium og D-vitamin tilskud nedsætte knogletabet.

Calcitonin:

Calcitonin anvendes til behandling af hypercalcæmi, herunder specielt hypercalcæmisk krise. Mb. Paget. Behandling kan forsøges ved hørenedsættelse, truende fraktur og progredierende ossøs deformitet.

4. Angive, at D-vitaminerne omdannes til aktive metabolitter ved succesiv hydroxylering i lever og nyrer

Det er i spm. 2 beskrevet, hvordan vitamin D omdannes i lever og nyrer.

5. Angive symptomer og behandling ved vitamin D-overdosering

Symptomerne ved vitamin D overdosering skyldes den ledsagende hypercalcæmi og er præget af opkastninger, obstipation, hovedpine, arytmier og evt. asystoli. Behandlingen er i lette tilfælde seponering af vitamin D og evt. kalktilskud. I svære tilfælde indlæggelse og følgende tiltag: væske- og elektrolytforandringer korrigeres. Afhængig af ætiologi, sværhedsgrad og behandlingsresistens kan forskellige lægemidler anvendes: bifosfonater, calcitonin, kortikosteroider og plicamycin. Når hypercalcæmien skyldes vitamin D overdosering kan bifosfonat med fordel erstattes af glukokortikosteroider.

12.80 BIFOSFONATER

Bifosfonater, etidronat

1. Angive bifosfonaters virkning på knoglevæv

Bifosfonater binder sig stærkt til calcium-phosphatkrystaller og hæmmer deres vækst, aggregation og opløsning. De hæmmer basal og stimuleret osteoklastisk knogleresorption. Alt i alt nedsætter de remodelleringsrummet med en reversibel stigning i knoglemassen til følge.

2. Angive bifosfonaters indikationer

Bifosfonater anvendes ved malign hypercalcæmi. Primær og tertiær hyperparathyreoidisme, immobilisation og tyreotoksikose, hvor der er øget osteoklastisk knogleresorption. Mb. Paget med knoglesmerter. Fibrøs dysplasi. Osteoporose. Myelomatose og osteolytiske knoglemetastaser.

13. ANTIBAKTERIELLE MIDLER

13.10 ALMENT OM ANTIBAKTERIELLE LÆGEMIDLERS VIRKEMÅDE

1. Definere antibakterielt spektrum, bakteriostatisk effekt, baktericid effekt, bakteriel resistens og krydsresistens

Antibakteriel spektrum: angiver de bakteriestammer som er følsomme for det pågældende antibakterielle lægemiddel.

Bakteriostatisk effekt: væksthæmmende virkning på bakterier.

Baktericid effekt: bakteriedræbende virkning.

Bakteriel resistens: nedsat/ophævet følsomhed for et antibakterielt lægemiddel

2. Beskrive med eksempler de principielt forskellige virkningsmekanismer for antibakterielle stoffer

Midler som hæmmer cellevægsyntesen er beta-lactamer (penicilliner, cefalosporiner, monobactamer, carbapenemer), vancomycin og teicoplanin.

Midler som hæmmer proteinsyntesen er tetracykliner, chloramphenicol, aminoglykosider, makrolider, clindamycin og fusidin.

Midler som ændrer cellemembranernes permeabilitet er polymyxiner, amphotericin B, miconazol, fluconazol og itraconazol.

Midler som hæmmer nukleinsyresyntesen er rifamyciner, metronidazol, tinidazol, quinoloner, ethambutol, isoniazid, flucytusin og griseofulvin.

Beta-lactamerne har alle principielt den samme virkemåde, idet de binder sig til og inaktiverer de enzymer, som er nødvendige for dannelse af bakteriernes cellevæg. Beta-lactamerne adskiller sig fra hinanden ved deres forskellige affinitet for de forskellige enzymer.

Vancomycin hæmmer opbygningen af gram positive bakteriers cellevæg, det virker baktericidt på bakterier i vækstfasen.

Teicoplanin virker ved at hæmme opbygningen af de grampositive bakteriers cellevæg. Det virker hurtigt baktericidt på bakterier i vækstfasen.

Tetracyklinerne optages i mikroorganismene ved en aktiv transportmekanisme. Tetracyklin binder reversibelt til 30-s-delen af ribosomerne, hvorved proteinsyntesen hæmmes. Virkningen er udelukkende bakteriostatisk.

Chloramphenicol binder sig reversibelt til 50-s-delen af bakteriernes ribosomer og hæmmer derved proteinsyntesen i mikroorganismene reversibelt og giver således en ren bakteriostatisk effekt. Aminoglykosider transporteres aktivt ind i bakteriecellen og bindes reversibelt til receptorer på såvel 50-s-delen som 30-s-delen af bakteriernes ribosomer på det område, hvor de to dele af ribosomerne støder op til hinanden. Dette fører til fejllæsning af m-RNA koden. Herved dannes der abnorme proteiner med en påfølgende dysfunktion af bakteriecellerne, der fører til deres død. Aminoglykosiderne virker hurtigt baktericidt i koncentrationer, der er identiske med eller kun lidt over den mindste hæmmende koncentration.

Makrolider bindes reversibelt til 50-s-delen af bakteriernes ribosomer, hvorved proteinsyntesen hæmmes. De virker hovedsagelig bakteriostatisk.

Clindamycin bindes reversibelt til 50-s-delen af bakteriernes ribosomer og hæmmer herved proteinsyntesen. Det virker bakteriostatisk.

Fusidin hæmmer bindingen af transfer-RNA til 50-s-delen af ribosomer. Herved standses proteinsyntesen. Fusidin virker bakteriostatisk initialt, men efterhånden også baktericidt.

Polymyxiner er overfladeaktive stoffer, idet de indeholder en lipofil gruppe og en hydrofil gruppe i hver sin ende af molekylet. De ødelægger funktionen af bakteriernes cytoplasmatiske membran og virker derfor baktericidt på bakterier i såvel hvile og i vækst.

Amphotericin B reagerer reversibelt med steroler i svampenes plasmamembran og deres primære effekt er at gøre denne membran permeabel for protoner. Amfotericin B er fungistatisk eller fungicidt.

Miconazol ændrer cellemembranernes permeabilitet hos svampene, hvilket medfører tab af uorganiske kationer, aminosyrer og proteiner. Det virker fungistatisk og fungicidt i højere koncentrationer.

Fluconazol hæmmer ergosterolsyntesen. Er specielt aktivt overfor gærsvampe.

Itraconazol er effektivt ved infektioner med dermatocytter, gær og skimmelsvampe. Det forringer syntesen af ergosterol i svampeceller. Ergosterol er en vital cellemembran-komponent hos svampe.

Rifamycinerne hæmmer mikroorganismernes DNA-afhængige ribonukleinsyre-polymerase. Herved hæmmes initiering af ribonukleinsyresyntesen, hvilket bevirker, at rifamycinerne virker baktericidt på bakterier i vækstfasen.

Metronidazol passerer cellemembranen og trænger ind i mikroorganismene. I mikroorganismer med obligat anaerobt stofskifte omdannes det til aktive metabolitter, som hæmmer nukleinsyresyntesen og derved dræber mikroorganismene.

Fluorquinoloner hæmmer specifikt DNA-gyrase, som er det enzym, der er ansvarligt for opvikling af bakteriernes kromosom i en spiral, hvilket er nødvendigt for at det kan være indeni bakteriecellen. Hæmningen resulterer i bakteriedrab.

Flucytocin transporteres v.h.a. cytocinpermease ind i sensitive celler, så som flere svampe, medens humane celler kun påvirkes i ringe grad. Inde i svampecellerne deamineres det til 5-fluoruraciltriphosphat (5-F-UTP). Denne metabolit inkorporeres i cellens RNA eller omdannes yderligere til 5-F-UMP. 5-F-UMP bindes til folsyredelen af tymidylatsyntetase og hæmmer derved dette enzym og dermed DNA-syntesen. Den antikykotiske effekt af flucytocin skyldes således både inkorporationen af 5-F-UTP i RNA med deraf følgende virkning på den posttranskriptionelle modifikation og en hæmning af tymidylatsyntesen.

Ethambutol hæmmer RNA-syntesen ved at interferere i syntesen af polyaminer, som er nødvendige metabolitter. Virker bakteriostatisk på tuberkelbakterierne i vækstfasen.

Griseofulvin virker fungistatisk dels ved at forårsage abnorm hyfevækst, dels ved at være mitosehæmmer.

Isoniazid hæmmer syntesen af mycolsyre, som er en vigtig bestanddel af mycobakteriernes cellevæg. Det virker baktericid på bakterier i vækstfasen, dog således at bakterierne gennemgår 1-2 delinger inden virkningen sætter ind.

3. Angive forskellige mekanismer for resistensudvikling og angive eksempler herpå

Man skelner imellem naturlig resistens og erhvervet resistens. Naturlig resistens er ikke betinget af forudgående kendt kontakt med det pågældende antimikrobielle middel. Erhvervet resistens opstår som følge af kontakt mellem mikroorganismene og de antimikrobielle midler. I næsten hver bakteriestamme findes der enkeltindivider med en højere resistens overfor et givet antibiotikum end de øvrige individer i populationen. Sådanne enkeltindivider opstår ved mutation. De resistente mutanter vil have en stor fordel overfor de følsomme, hvis bakteriestammen påvirkes med det pågældende antibiotikum. På denne måde hæmmes alle de følsomme individer, medens de resistente kan formere sig. Resultatet er en bakteriestamme, hvor alle individerne er resistente og subkulturer af denne stamme vil ligeledes være resistente. Frekvensen af resistente mutanter er forskellig overfor forskellige midler og indenfor de forskellige bakteriestammer. Frekvensen på 1 resistent per 10.000.000 følsomme ses hyppigt. For nogle midlers vedkommende opnår mutanterne totalresistens i 1 trin. For andre midlers vedkommende sker der kun en langsom, trinvis øgning i mutanternes resistens.

En særlig form for resistens skyldes bakteriernes evne til at danne enzymer, som nedbryder antibiotika. Et vigtigt eksempel herpå er dannelsen af beta-lactamaser, som nedbryder beta-lactamer til inaktive forbindelser. Bakterier som kun danner små mængder af disse enzymer, vil ofte blive bestemt som fuldt følsomme. Ved påvirkning med det pågældende antibiotikum induceres bakterierne imidlertid til at producere store mængder enzym og bliver herved resistente.

Resistens kan overføres fra den ene bakteriestamme til den anden ved konjugation eller transduktion. Ved konjugation lægger to bakterier sig op ad hinanden og gennem en cytoplasma-

bro overføres genetisk materiale fra den ene bakterie til den anden. Ved konjugation kan resistens overfor flere antimikrobielle midler overføres samtidigt, ikke alene indenfor samme bakterieart, men også indenfor nært beslægtede bakteriearter.

Ved transduktion overføres det genetiske materiale med bakterievirus (bakteriofager). Resistensoverførsel finder især sted, hvor der er mange og forskellige bakterier.

4. Redegøre for risici ved lokal behandling og profylakse

Hensigten med profylaktisk brug af antibiotika er at supplere patientens egen infektionsresistens, men som regel opnås det stik modsatte. Den normale hud- og slimhinde ændres. De mikroorganismer, som patienten har en vis immunitet overfor, udryddes, og istedet åbnes vejen for resistente mikroorganismer, som patienten måske ingen immunitet har overfor og som måske er mere virulente.

Lokal anvendelse af antimikrobielle midler frembyder en større risiko for sensibilisering af patienten og resistensudvikling blandt mikroorganismene end den systemiske anvendelse.

Patientens sensibilisering skyldes, at de anvendte midler ved applikation på hud og slimhinder kan omdannes, hvorved deres haptene egenskaber forstærkes. Den intime kontakt med højmolekylære produkter stammende fra vævsnedbrydning eller fra mikroorganismene, begunstiger bindingen af haptener til makromolekyler med stærkt sensibiliserende effekt (carriers). Applikation på inficerede eksemmer bringer midlerne i intim kontakt med selve reaktororganer (den eksematiserede hud) hos patienter, som i forvejen er allergisk disponerede. Desuden misbruger patienterne ofte midler til lokal anvendelse til behandling på andre indikationer end midlerne er ordineret til og efter holdbarhedsdatoen er overskredet.

At der er en større risiko for resistensudvikling, skyldes, at koncentrationen af de antimikrobielle midler i overgangszonen mellem inficeret og normalt væv er så lav, at eventuelle mikroorganismer stadig vil kunne formere sig. Sådanne subinhibitoriske koncentrationer giver optimale forhold for resistensudvikling. Applikation på hud, slimhinder eller sår bringer de antimikrobielle midler i kontakt ikke blot med den forårsagende mikroorganisme, men tillige med talrige andre forurenende mikroorganismer. På denne måde sker der en kraftig selektion af resistente mikroorganismer.

5. Angive, at et antibakterielt lægemiddels effekt udtrykkes i MIC (minimal inhibitory concentration), som bestemmes in vitro

En mikroorganismes følsomhed overfor et bestemt antibiotikum kan udtrykkes ved MIC-værdien (minimal inhibitory concentration). MIC angiver den mindste koncentration af midlet, som virker hæmmende på den pågældende mikroorganisme, målt i mikg/ml. En mikroorganisme betegnes kun som følsom for et antibiotikum, hvis man ved normal dosering af dette middel kan opnå blodkoncentrationer på 5-10 gange MIC for den pågældende bakterie.

6. Redegøre for betydningen af at opretholde konstante plasmakoncentrationer ved behandling med bakteriostatiske midler

Det er vigtigt, så vidt jeg har forstået, at holde plasmakoncentrationen over minimum inhibitory concentration MIC, for at stofferne udøver deres effekt. Doseringen skal foregå på en sådan måde, at koncentrationen ikke på noget tidspunkt falder under MIC.

7. Redegøre for peak-koncentrationens betydning for bakteriocide stoffer

Bakteriocide stoffer indeles i to grupper: stoffer som udviser concentration-dependent-killing

(f.ex. aminoglykosider og quinoloner) og stoffer som udviser time-dependent-killing (f.ex. beta-lactam og vancomycin). De stoffer som er koncentrationsafhængige, har en kraftigere bakteriocid effekt jo højere koncentrationen er. Høje peak-koncentrationer øger deres efficiacy og nedsætter selektionen af resistente bakterier. Dette er grunden til at aminoglykosiders efficiacy er så høj ved en daglig dosering.

Stoffer som er tids-afhængige har ikke øget bakteriocid effekt ved jo højere koncentrationen er over maximum bactericidal concentration MBC. Deres bakteriocide aktivitet fortsætter så længe serumkoncentrationen er over MBC. Koncentrationen af disse stoffer bør holdes over MIC i hele dosisintervallet, hvis de ikke udviser postantibiotisk effekt.

13.20 BETA-LACTAM ANTIBIOTIKA OG ANDRE CELLEVÆG SYNTSE HÆMMERE

PENICILLINER

Benzylpenicillin, fenoksymetylpenicillin, dicloxacillin, ampicillin, piperacillin

1. Angive, at en intakt beta-laktamring er nødvendig for den antiabakterielle effekt

Hvis beta-laktamringen kløves enzymatisk af bakterielle beta-laktamaser, vil det deraf følgende produkt mangle antibakteriel aktivitet.

2. Beskrive penicillinernes antibakterielle virkningsmekanisme

Penicilliner inhiberer bakterievækst ved at interferere med et specifikt trin i bakteriernes cellevægs-syntese. Penicillinbindende proteiner (PBP'er) katalyserer den transpeptidasereaktion, som fjerner den terminale alanin til dannelse af en krydsbinding med et nærtstående peptid, hvilket giver cellevæggen dens strukturelle rigiditet. Beta-lactam antibiotika er strukturelt analoge til det naturlige substrat og er kovalent bundet til PBP'erne ved deres aktive sæde. Efter beta-lactam antibiotika har bundet sig til PBP, inhiberes transpeptidationen, peptidoglycansyntesen blokeres og cellerne dør. Penicilliner og cefalosporiner er kun baktericide, hvis cellerne er i aktiv vækst og syntetiserer cellevæg.

3. Beskrive penicilliners absorptionsforhold, fordeling, passage af blod-hjernebarrieren og eliminationsforhold

Absorption af oralt administreret stof er meget forskellig for de forskellige penicilliner og afhænger dels af deres syrestabilitet og proteinbinding.

Dicloxacillin, ampicillin og amoxicillin er syrestabile og bliver absorberet udemærket efter oral administration. Absorptionen nedsættes ved tilstedeværelse af føde. Efter paraenteral administration absorberes de fleste penicilliner fuldstændigt og hurtigt. Kun noget af stoffet er frit tilstede i blodet, resten er proteinbundet. Proteinbindingsgraden er forskellig for de forskellige stoffer, nafcillin er f.ex. meget proteinbundet, mens ampicillin er det i mindre grad.

Fordelingsvolumen er ca. 35 % af legemsvægten svarende til ECV. Penicillin fordeles hurtig i organismen, men det trænger kun i ringe grad ind i cellerne, passerer kun i ringe grad blod-hjerne barrieren, undtagen når den er inflammatorisk, og trænger kun vanskeligt ind i abscesser og eksudater. Penicillin udskilles hurtigt gennem nyrerne. Ca. 10 % ved glomerulær filtration og 90 % ved tubulær sekretion. Nogle penicilliner udskilles også mere eller mindre gennem galden f.ex. dicloxacilin.

4. Angive, hvorledes ovennævnte penicillinderivater adskiller sig fra hinanden med hensyn til absorption, syrestabilitet, penicillinasestabilitet og antibakterielt spektrum

Benzylpenicillin:

Absorberes hurtigt efter intramuskulær eller intravenøs injektion. Er ikke syrestabil. Ødelægges af beta-lactamase. Virker på infektioner forårsaget af grampositive bakterier.

Fenoksymethylpenicillin:

Gives peroralt og har protraheret optagelse. Syrestabil. Anvendes til *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, som ikke danner penicillinase, *Treponema pallidum* og *Borrelia burgdorferi*.

Dicloxacillin:

Syrestabil. Kan tages oralt. Beta-lactamase resistent. Anvendes bl.a. til *Staphylococcus aureus*, som danner penicillinase.

Ampicillin:

Ødelægges af beta-lactamase. Syrestabil og mere aktiv overfor gramnegative bakterier.

Piperacillin:

God aktivitet overfor gramnegative stave.

5. Angive penicillinernes vigtigste bivirkninger og interaktion med probenecid

Samtlige penicilliner er i vidtgående grad ugiftige. Neurotoksiske reaktioner kan forekomme ved intravenøs indgift af meget store doser benzylpenicillin. Viser sig i form af kramper. Hypokaliæmi og alkalose forekommer efter meget store doser og kan forklares ved, at natriumsalte af penicilliner griber ind i ombytningen i de distale tubuli. Allergiske reaktioner er de hyppigste og ses tiere efter indgift af ampicillin og amoxicillin. Hyppigst forekommer eksantem, sjældnere ”drugfever”, urticaria og anafylaktisk shock. De oralt tilførte penicilliner kan medføre gastrointestinale gener med dyspepsi, diarré og tarmfloraændringer.

Probenecid hæmmer den renale tubulære udskillelse og forøger dermed sereumkoncentrationen af penicilliner.

6. Angive eksempler på beta-lactamase-inaktiverer og deres virkningsmåde

Beta-lactamase inhibitorer ligner beta-lactam molekylerne, men har meget svag antibakteriel aktivitet. De er potentielle inhibitorer af mange, men ikke alle bakterielle beta-lactamaser og kan beskytte hydrolyserbare penicilliner fra inaktivering af disse enzymer. Beta-lactamase inhibitorer findes kun i tillavede kombinationer med specifikke penicilliner.

Beta-lactamase inhibitorer er mest aktive overfor beta-lactamaser produceret af *Staphylococcus*, *H. influenza*, *N. gonorrhoeae*, *Salmonella*, *Shigella*, *E. Coli* og *K. pneumoniae*. De er ikke så gode inhibitorer af beta-lactamaser produceret af *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia* og *Pseudomonas*, men de inhiberer beta-lactamaser produceret af *Legionella*, *Bacteroides* og *Branhamella*.

CEFALOSPORINERCefuroxim, cefotaxim**7. Beskrive cefalosporinernes antibakterielle virkningsmekanisme**

Cefalosporin C har en kemisk opbygning, som ligner penicillinernes, idet det indeholder den samme firleddede beta-lactamring. Udfra cefalosporin C fremstilles en række semisyntetiske cefalosporiner i lighed med de semisyntetiske penicilliner. Nogle af disse har klinisk anvendelse. De semisyntetiske cefalosporiner har samme virkemåde som penicillinerne, idet de hæmmer bakteriernes cellevægssyntese. Følsomme bakterier, som er under påvirkning af cefalosporiner, fortsætter deres vækst i længden, men de kan ikke dele sig og vokser derfor ud i lange tråde. Til sidst går de i opløsning og dør. Cefalosporiner virker altså baktericidt.

8. Angive administrationsmåden for de ovennævnte stoffer og at de er dyre i DK

Både cefuroxim og cefotaxim gives kun intravenøst. Et stort forbrug af bredspektrede cefalosporiner er både økologisk og økonomisk belastende.

9. Angive cefalosporiners vigtigste bivirkninger

Cefalosporiner er i vidtgående grad ugiftige. Ved høj dosering kan alle cefalosporiner give anledning til nyrebeskadigelse med akut tubulær nekrose. Cefuroxim og cefotaxim hører til nogle af de mindst nefrotoksiske. Nefrotoksiteten forstærkes ved samtidig indgift af loop-diuretika og aminoglykosider. Allergiske reaktioner i form af eksantem eller urticaria forekommer i 2-3 % af tilfældene. Cefotaxim virker kraftigt lokalirriterende og bør kun undtagelsesvis injiceres i.m. De fleste injicerbare cefalosporiner giver relativt let thromboflebitis. P.g.a. cefalosporinernes resistens overfor beta-lactamaser fra tarmbakterier giver de anledning til ændringer i tarmfloraen.

10. Redegøre for krydsallergi overfor penicilliner

Penicillinallergikere tåler oftest cefalosporiner, men i 5 % af tilfældene kan der være tale om krydsallergi. Penicillinallergikere udvikler lettere cefalosporinallergi end andre. Patienter som har haft type I allergiske reaktioner overfor penicillin (anafylaktisk shock eller urticaria) bør ikke behandles med cefalosporiner.

VANCOMYCINVancomycin**11. Angive virkningsmekanismer, kinetik og interaktioner**

Vancomycin inhiberer cellevægssyntese ved at binde til D-Ala-D-Ala-terminalen af det tilblivende peptidoglycan pentapeptid. Dette inhiberer transglycosylase, hvilket forhindrer yderligere elongering af peptidoglycanet og krydsbinding. Peptidoglycanet svækkes og cellen bliver sårbar overfor nedbrydning. Cellemembranen ødelægges også. Det virker altså baktericidt på bakterier i vækstfasen.

Vancomycin absorberes dårligt fra mavetarmkanalen og administreres kun oralt til behandling af antibiotika-associeret enterocolitis forårsaget af *Clostridium difficile*. Ellers administreres det i.v. Det fordeles til et stort område og når 7-30 % af serumkoncentrationen i cerebrospinalvæsken, hvis der er meningitis. 90 % af stoffet ekskretes ved glomerulær filtration.

Der er rapporteret enkelte tilfælde af ototoksiske bivirkninger, hyppigst hos patienter, der samtidig er behandlet med aminoglykosider. Denne kombination bør derfor undgås.

12. Angive resistensforhold

Resistens overfor vancomycin skyldes modifikation af D-Ala-D-Ala bindingsstedet på peptidoglycanet, hvor D-Ala erstattes af D-lactat. Dette resulterer i tab af en kritisk hydrogenbinding, som faciliterer høj-affinitetsbindingen af vancomycin til dens mål og derved tab af aktivitet.

CARBAPENEMER

13. Angive antibakterielle spektrum, enzymfølsomhed, administrationsmåde

P.g.a. sidekædernes struktur og placering er beta-lactamringen effektivt beskyttet mod den nedbrydende effekt af bakteriernes beta-lactamaser.

Carbapenemerne har et meget bredt spektrum omfattende næsten alle grampositive og gramnegative bakterier, såvel aerobe og anaerobe. Carbapenemerne har en nogenlunde ensartet virkning overfor næsten alle bakterier. Følgende bakterier er resistente overfor carbapenemer *Stenotrophomonas (Xanthomonas) maltophilia* og *Burkholderia (Pseudomonas) cepacia*. Meticillinresistente stammer af *Staphylococcus aureus* og *Staphylococcus epidermidis* er også resistente overfor carbapenemer.

Carbapenemer absorberes ikke fra mavetarmkanalen og må derfor gives paraenteralt – fortrinsvis i.v.

14. Angive resistensforhold, specielt induktion af beta-lactamase produktion

P.g.a. den udprægede stabilitet overfor beta-lactamaserne er resistente stammer sjældne og resistensudvikling ved induktion endnu ikke set. Man har set udvikling af resistens som følge af nedsat permeabilitet gennem bakteriernes cellevæg. Carbapenemer virker kraftigt inducerende på produktionen af beta-lactamaser, som ganske vist ikke nedbryder carbapenemerne, men som medfører resistens overfor de øvrige beta-lactam midler. Man må derfor anbefale stor tilbageholdenhed med anvendelse af carbapenemer.

13.30 PROTEINSYNTSEHÆMMERE

Chloramfenicol

1. Angive chloramfenicols antibakterielle virkningsmekanisme og angive, at virkningen er bakteriostatisk

Chloramfenicol er en potent inhibitor af mikroorganismers proteinsyntese. Den binder reversibelt til 50-s-delen af det bakterielle ribosom. Det inhiberer peptidyltransferase trinnet i proteinsyntesen. Chloramfenicol er et bakteriostatisk bredspektret antibiotikum, som er aktivt mod både aerobe og anaerobe grampositive og gramnegative bakterier.

2. Angive absorptionsforhold samt administrationsmåde, at det bruges i øjendråber, at det er billigt og derfor bruges i ikke-industrialiserede lande

Chloramfenicol absorberes hurtigt og fuldstændigt efter oral administration. Chloramfenicol palmitat er et prodrug, som hydrolyseres i tarmen til frigivelse af frit chloramfenicol. Den paraenterale form chloramfenicol succinat, frigiver også chloramfenicol ved hydrolyse, men koncentrationen i blodet bliver noget lavere end efter oral administration. Efter absorptionen fordeles chloramfenicol i hele organismen, inklusive CNS, hvor koncentrationen er ligeså høj som i serum. Stoffet penetrerer med lethed cellemembraner. Det meste af stoffet inaktiveres ved konjugering med glucuronsyre i leveren. Konjugater og aktivt stof udskilles i urinen. Chloramfenicol bruges nogengange i øjendråber til behandling af øjeninfektioner, p.g.a. det brede spektrum og dets penetration af oculært væv og aqueous humor. Det er billigt og bruges derfor i stor udstrækning i ikke-industrialiserede lande.

3. Beskrive de vigtigste bivirkninger (gray-baby-syndrom, knoglemarvsdepression)

Nyfødte mangler en effektiv glucuronsyrekonjugeringsmekanisme for nedbrydning af chloramfenicol og stoffet kan derfor akkumuleres, resulterende i gray-baby-syndrom med opkastning, flacciditet, hypotermi, grå farve, shock og kollaps.

Den alvorligste bivirkning ved chloramfenicol er pancytopeni. Pancytopenien kan optræde op til 3 mdr. efter ophør af behandlingen og er i 40 % af tilfældene dødeligt forløbende. Ved anvendelse af chloramfenicol bør patienter derfor følges med leucocyt- og differentialetælling hver anden dag. Store doser chloramfenicol har en toksisk virkning hos alle. Chloramfenicol hæmmer leucocytternes proteinsyntese og dermed organismens immunrespons.

TETRACYKLINER

Doxycyklin, tetracyklin

4. Angive tetracykliners antibakterielle spektrum og virkningsmekanisme

Tetracykliner er bredspektrede antibiotika som inhiberer proteinsyntese. De er bakteriostatisk for mange grampositive bakterier inklusive anaerobe og de er aktive mod nogle protozoa/amøber.

Tetracykliner kommer ind i mikroorganismer dels ved passiv diffusion og dels ved en energifhængig proces af aktiv transport. Følsomme celler koncentrerer stoffet intracellulært. Inde i cellen binder tetracyklinerne reversibelt til 30-s-delen af det bakterielle ribosom, hvorved det blokerer bindingsstedet for t-RNA på m-RNA-ribosomkomplekset. Det forhindrer addition af aminosyrer til det voksende peptid.

5. Angive administrationsmåde

60-70 % af tetracyklin absorberes efter oral administration. 95-100 % af doxycyklin absorberes efter oral administration. Begge kan administreres både oralt og i.v.

6. Beskrive absorption, passage af placentabarriere og elimination

Absorptionen finder hovedsagelig sted i den øvre del af tyndtarmen og svækkes af føde (ikke doxycyklin), divalente kationer, mælkeprodukter, antacida og basisk pH. Tetracykliner fordeles til hele organismen, undtagen cerebrospinalvæsken hvor koncentrationen kun er 10-25 % af koncentrationen i serum. Tetracykliner passerer placenta og når fosteret og ekskretes også i mælken. Tetracykliner ekskretes hovedsagelig i galden og urinen. Der sker en vis enterohepatisk recirkulation. Doxycyklin elimineres ved nonrenale mekanismer.

7. Redegøre for interaktion med di- og trivalente metaltioner

Tetracyklinerne inaktiveres ved chelatbinding til divalente og trivalente kationer, som calcium, magnesium, aluminium, jern og zink. Samtidig indgift af mælkeprodukter og medikamina indeholdende disse kationer hæmmer derfor absorptionen. Det gælder kun i mindre grad doxycyklin.

8. Angive de vigtigste bivirkninger

I høje koncentrationer kan tetracykliner give anledning til degeneration af leveren og leverinsufficiens. Tetracyklinerne indbygges i tandemaljen og knoglevævet og kan give anledning til misfarvning af tænderne og emaljedysplasi. Dette finder sted i fosteret og indenfor de første 12 leveår. Ved indgift til præmature ses hæmmet længdevækst af knoglerne.

Den lokalirriterende virkning kan give anledning til kvalme og opkastning ved peroral indgift. Mest udtalt for doxycyklin, mindre udtalt for tetracyklin.

Ved længere tids anvendelse ses en katabolsk effekt med negativ kvælstofbalance og undertrykkelse af den specifikke immunitet ligeledes ved længere tids anvendelse. Specielt hos ældre ses nedsat B₁₂, B₆ og pantotensyre i plasma og forøget udskillelse af vitamin C, hvorfor behandling suppleres med vitamintilskud. Der ses ændringer i tarmfloraen, som giver sig udslag i diarré, puritus ani eller puritus genitalis. Mere alvorligt er pseudomembranøs enterocolitis forårsaget af *Clostridium difficile*. Tilstanden kan være akut livstruende. P.g.a. undertrykkelse af normalfloraen bliver patienter under tetracyklinbehandling mere modtagelige overfor nosokomielle infektioner.

MAKROLIDER

Erytromycin, azitromycin, clindamycin

9. Beskrive den antimikrobielle virkningsmekanisme og angive at virkningen er bakteriostatisk

Erytromycin inhiberer proteinsyntese ved at binde til 50S-delen af ribosomerne. Proteinsyntesen inhiberes, fordi aminoacyl translokationsreaktioner og dannelsen af initieringskomplekser blokeres. Azitromycin virker efter samme princip. Virkningen er bakteriostatisk.

10. Angive indikationerne

Hovedindikationen for makrolidantibiotika er infektioner forårsaget af *Streptococcus pneumoniae* eller beta-hæmolytiske streptococci, hos patienter som er allergiske overfor penicillin. D.v.s. ved pneumoni, bronkopneumoni, tonsillitis, scarlatina, erysipelas, sårinfektioner, otitis media purulenta og sinusitis acuta. Stofferne er tillige førstevalgspræparater ved infektioner forårsaget af *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*, *Chlamydia tracheomatis* og *Legionella pneumoniae*.

11. Angive kinetiske forskelle:

Azitromycin gives kun peroralt. Erytromycin gives både peroralt og paraenteralt. Azitromycin kan gives 1 gang dagligt, mens erytromycin skal gives 2-4 gange dagligt. Erytromycin har en 5 gange højere maksimal plasmakonzentration end azitromycin, men den varer kun halvt så lang tid. Plasmahalveringstiden er 2 timer for erytromycin og 10-40 timer for azitromycin.

12. Angive de vigtigste bivirkninger, herunder enkeltdosisbehandling med azitromycin

Hyppigste bivirkninger er madlede, kvalme, mavekneb og forbigående diarré. De dyspeptiske gener er mest udtalte for erytromycin. Der ses tarmfloraændring og enkelte tilfælde af pseudomembranøs enterocolitis forårsaget af *Clostridium difficile*.

13.40 AMINOGLYKOSIDER OG POLYMYXINER

Gentamycin, tobramycin, netilmicin, kolistin (polymyxin E), streptomycin

1. Beskrive ovennævnte stoffers virkningsmekanisme

Aminoglykosider er irreversible inhibitorer af proteinsyntese. Inde i cellen binder aminoglykosider til 30-s-delen af ribosomerne. De inhiberer proteinsyntesen ved at hæmme dannelse af initieringskomplekset, inducerer fejllæsning af mRNA og får polysomer til at bryde op i ikke-funktionelle monosomer. De er baktericide.

2. Beskrive absorptions- og eliminationsforhold samt administrationsmåde

Aminoglykosider optages meget dårligt fra mavetarmkanalen, nærmest hele dosis udskilles med fæces. Aminoglykosider gives derfor som regel i.v., men kan også gives i.m. Trænger dårligt ind i celler og CNS. Aminoglykosider clears af nyrerne og ekskretionen er direkte proportional med creatininclearance.

3. Angive de vigtigste bivirkninger (nefrotoksitet, ototoksitet, udslæt)

Alle aminoglykosider er ototoksiske og nefrotoksiske. Det ses i højere grad ved behandling over 5 dages varighed, hos ældre og ved tilstedeværelse af nyreinsufficiens. Ototoksiteten kan manifestere sig som høreskade, førende til tinnitus, eller vestibulær skade i form af svimmelhed, ataksi og tab af balance. Nefrotoksiteten fører til stigning i serumkreatinin. Streptomycin og gentamycin er de mest vestibulotoksiske. Neomycin, tobramycin og gentamycin er de mest nefrotoksiske. Allergiske reaktioner i form af eksantem og drug fever ses af og til, hyppigst efter streptomycin. Kontaktdermatitis forekommer hos plejepersonalet.

4. Angive aminoglykosidernes interaktioner med loop-diuretika og neuromuskulært blokerende stoffer

Den neuromuskulære blokade, som aminoglykosider kan forårsage, forstærkes af neuromuskulært blokerende stoffer. Loop-diuretika hæmmer den renale tubulære ekskretion af gentamycin og øger risikoen for ototoksitet. Ved anvendelse af loop-diuretika i store doser i forbindelse med behandling af shocknyrer ved septikæmisk shock, skal der udvises særlig forsigtighed og indgift af aminoglykosid og loop-diuretika bør adskilles med mindst to timer.

13.50 FOLINSYRE SYNTESE HÆMMERE

Sulfametizol, trimetoprim**1. Beskrive ovennævnte stoffers antibakterielle virkningsmekanisme og angive, at de er synargistiske**

Følsomme mikroorganismer kræver ekstracellulær PABA for at danne dihydrofolsyre, som er et essentielt led i produktionen af puriner og syntesen af nukleinsyrer. Sulfonamider er strukturelle analoger til PABA, som kompetitivt inhiberer vækst ved reversibelt at blokere folsyresyntesen. Sulfonamider er altså bakteriostatisk. De er desuden synargistiske. Trimetoprim inhiberer bakteriel difolinsyre reduktase 50.000 gange mere effektivt end den inhiberer det samme enzym hos mennesket. Dihydrofolinsyre reduktaser omdanner dihydrofolinsyre til tetrahydrofolinsyre, et trin som fører til syntese af puriner og endelig DNA. Trimetoprim givet sammen med sulfonamider producerer sekventiel blokering af den metaboliske rækkefølge, hvilket resulterer i en betydelig øget aktivitet (synergisme) af begge stoffer. Kombinationen er ofte baktericid sammenlignet med den bakteriostatisk effekt, som produceres af sulfonamid alene.

3. Angive de vigtigste bivirkninger samt sulfametizols interaktioner med fenytoin og warfarinBivirkninger:

Kvalme og opkastning ses hyppigt efter oral indgift. Allergiske reaktioner i form af drug feber, eksantem og Stevens Johnson's syndrom. Lokalapplikation af sulfonamider på huden fører hyppigt til alvorlige allergiske reaktioner og bør aldrig anvendes.

Interaktioner:

Ved samtidig indgift af fenytoin øges plasmakoncentrationen af fenytoin med risiko for intoksikation. Sulfametizol øger effekten af warfarin.

13.60 DNA GYRASE HÆMMERE**QUINOLONER**Ciprofloxacin**1. Beskrive fluorquinoloners antibakterielle virkningsmekanisme**

Quinoloner blokerer bakteriel DNA-syntese ved at inhibere bakteriel topoisomerase II (DNA gyrase) og topoisomerase IV. Inhiberingen af DNA-gyrase forhindrer den afslapning af supercoiled DNA, som er nødvendig for normal transskription og replikation. Inhibering af topoisomerase IV interfererer højst sandsynligt med separationen af replikeret kromosomal DNA til de respektive datterceller under celledeling.

2. Beskrive ciprofloxacins absorption, fordeling og metabolisering

Ciprofloxacin absorberes fint efter oral administration – biotilgængeligheden er 70 %. Fordelingsvoluminet er ca. 4-5 L/kg. Der opnås høje koncentrationer i forskellige væv og det trænger ind i cellerne. Passerer til en vis grad blod-hjernebarrieren.

Ciprofloxacin udskilles gennem nyrerne, dels ved glomerulær filtration, dels ved tubulær sekretion. Ca. 10 % omdannes til metabolitter. En lille del udskilles med galden, hvor koncentrationen er 3 gange plasmakoncentrationen.

3. Beskrive ciprofloxacins begrænsede indikationer og dets bivirkninger

Indikationer:

Alvorlige infektioner forårsaget af følsomme bakterier. De fluorsubstituerede quinoloner er overordenlig bredspektrede, har høj aktivitet overfor en række problembakterier, virker på intracellulært lejrede bakterier, således *Salmonella*, *Legionella* og *Neisseriaceae*. Det er af afgørende betydning at disse stoffer ikke misbruges til behandling med andre midler, men forbeholdes alvorlige infektioner, forårsaget af mikroorganismer, som er resistente overfor andre midler. Fluorquinolonerne er således indicerede ved infektioner med *Salmonella typhi* og *paratyphi*. Desuden indiceret ved alvorlige infektioner forårsaget af *Enterobacteriaceae*, som ikke kan behandles med et beta-lactam antibiotikum. Ciprofloxacin er det bedst egnede til behandling af infektioner forårsaget af *Pseudomonas aeruginosa*.

Ciprofloxacin anvendes desuden til lokalbehandling af øjeninfektioner, hvor resistensbestemmelse har vist ciprofloxacinfølsomme bakterier.

Bivirkninger:

Ved lokal anvendelse kan forekomme øjenirritation.

Ved systemisk anvendelse, kvalme, opkastninger, abdominalsmerter, flatulens og diarré. Da *Clostridium difficile* er resistent overfor ciprofloxacin kan pseudomembranøs enterocolitis ses. Sjældnere forekommer hovedpine, svimmelhed, søvnløshed, tremor, hallucinationer, mareridt, konfusion og depression. Smags- og lugtforandringer samt synsforstyrrelser i form af dobbeltsyn og ændret farveopfattelse. Allergiske reaktioner i form af eksantem, erythema multiforme, drug feber, ødem og fotosensibilisering.

13.70 TUBERKULOSEMIDLER

Isoniazid, rifampicin (rifampin), etambutol, pyrazinamid

1. Beskrive ovennævnte stoffers antibakterielle virkningsmekanisme

Isoniazid inhiberer syntese af mycoliske syrer, som er essentielle komponenter af mycobakterielle cellevægge.

Rifampicin binder sig stærkt til beta-subunit på bakteriers DNA-afhængige RNA-polymerase og inhiberer derved RNA-syntese. Human RNA-polymerase binder ikke rifampicin. Rifampicin er baktericid for mycobakterier.

Etambutol inhiberer syntese af arabingalaktan, som er en essentiel komponent i de mycobakterielle cellevægge. Det fremmer aktiviteten af lipofile stoffer som rifampicin, fordi rifampicin penetrerer cellevæggen primært ved de lipofile domæner.

Pyrazinamid optages af makrofager og dræber bakterier som er i det sure miljø indeni makrofagen – det er inaktivt ved neutralt pH.

2. Angive isoniazids eliminationsforhold, herunder redegøre for begreberne "slow and rapid inactivation"

Isoniazid absorberes hurtigt fra mavetarmkanalen og diffunderer nemt ind i alle kropsvæsker og væv. Koncentrationen i CNS og cerebrospinalvæsken er mellem 20 og 100 % af serumkoncentrationen. Metabolisme af isoniazid, specielt acetylering af leverens N-acetyltransferase, er genetisk bestemt. Gennemsnitskoncentrationen af isoniazid i plasma hos hurtige inaktiverere er 1/3 til 1/2 af det den er hos langsomme inaktiverere og den gennemsnitlige halveringstid er henholdsvis under 1 timer og 3 timer. Ved daglig dosering er det ikke noget problem, at nogle mennesker clearer stoffet hurtigere end andre, men det kan være det ved ugentlig administration. Isoniazids metabolitter udskilles i urinen.

3. Beskrive de vigtigste bivirkninger, herunder angive interaktioner på grund af rifampicins induktion af de mikrosomale system

Isoniazid:

De hyppigste bivirkninger er neurologiske, der viser sig ved perifer neuritis, kramper, forværring af epilepsi, neuritis optica fulgt af synsnerveatrofi. Desuden ses ataksi, paræstesi, svimmelhed, muskeltrækninger, parese og encefalopati. Mentale forstyrrelser i form af udpræget eufori og hukommelsessvækkelse. Endvidere ses dyspepsi, urinretention, methæmoglobinæmi, agranulocytose, eosinofili, ikterus med hepatitislignende billede, pellagra, arthralgi og pyridoxinmangelanæmi.

Etambutol:

Synsforstyrrelser, manglende evne til at percipere farven grøn. Svimmelhed, ledsmerter, forhøjet serumurinsyre, angsttilstande, sensitivetsforstyrrelser og dyspepsi.

Rifampicin:

Gastrointestinale symptomer i form af kvalme, opkastninger og ændret smagssans. Forøjet alkalisk phosphatase og bilirubin. Ved høj dosering forekommer led- og muskelsmerter.

Rifampicin inducerer det mikrosomale cytochrom P450-system. Øger omsætningen af perorale antikoagulantia, chinidin, ciclosporin, glukokortikoider, israpidin, itraconazol, methadon, mexiletin og verapamil.

4. Angive formål og principper for kombinationsbehandling ved tuberkulose, herunder resistensforhold

Den kemoterapeutiske behandling af infektioner forårsaget af mykobakterier frembyder en del specielle problemer. De fleste antibiotika har ingen eller kun ringe effekt på mycobakterierne. I den inficerede organisme findes mycobakterierne overvejende intracellulært i makrofagerne eller i nekrotisk væv. Samtidig med den cellulære immunitet, som øger makrofagernes fagocytose og intracellulære bekæmpelsesfunktion, optræder der en cellulær hypersensibilitet (type IV reaktion), som ved store antigenmængder forårsager vævsdestruktion med dannelse af nekrotiske processer i hvilke værtsorganismens egen forsvarsmekanismer ikke er effektive. Tuberkelbakteriernes delingstid er 24 timer. De fleste andre menneskepatogene bakterier har en delingstid på 1/2-1 time. Den antibakterielle virkning af antituberkulosemidler er tilsvarende langsom, hvilket betinger, at midlerne skal gives i lang tid for at være effektive. Dette medfører flere bivirkninger. Endelig har tuberkelbakterierne en usædvanlig stor evne til resistensudvikling. Det er derfor et uomgængeligt

krav at tuberculose behandles med tre forskellige stoffer samtidig. Ca. 10 % af tuberkulose tilfælde i Danmark er forårsaget af initialt resistente tuberkelbakterier. Der ses nu tilfælde af multiresistent tuberculose hvert år. De primære stoffer i tuberkulosekemoterapien er isoniazid, rifampicin og pyrazinamid suppleret med etambutol, væsentligst for med sikkerhed at undgå resistensproblemer.

13.80 URINVEJSDESINFICERENDE MIDLER

Methamin, nitrofurantoin, fluorkinoloner

1. Beskrive virkningsmekanismer, anvendelse og vigtigste bivirkninger

Methamin er et uspecifikt virkende urinvejsinficerende middel, der i sur urin fraspalter formaldehyd. Karakteristisk for formaldehyd er, at det i opnåelige koncentrationer kun virker bakteriostatisk.

Methamin anvendes ved urinvejsinfektioner. Virker kun på bakterier i urinen. Kan anvendes profylaktisk mod ascenderende urinvejsinfektioner hos patienter med kateder a demeure, neurogen blæredysfunktion og medfødte eller erhvervede defekter i de fraførende urinveje.

Lejlighedsvis ses gastrointestinale gener. Ved høj dosering kemisk cystitis med dysuri til følge.

13.90 DIVERSE ANTIBIOTIKA

Metronidazol, fusidin, polymyxin B

1. Angive virkningsmekanismer, kinetik, bivirkninger og interaktioner

Metronidazol:

Metronidazol er et antimikrobielt middel med virkning på obligat anaerobe bakterier og protozoer. Det passerer cellemembranen og trænger ind i mikroorganismene. I mikroorganismen med obligat anaerob stofskifte omdannes det til aktive metabolitter, som hæmmer nukleinsyresyntesen og dermed dræber mikroorganismene.

Metronidazol absorberes næsten fuldstændig efter peroral indgift. Maksimal plasmakoncentration nås efter 1-2 timer. Fordelingsvoluminet er 85 % af legemsvægten og stoffet fordeler sig hurtigt. Det passerer blod-hjernebarrieren. Det passerer relativt let ind i abscesser, passerer placenta og udskilles gennem nyrerne i delvis inaktiv form som metabolitter.

Metronidazols bivirkninger er som regel lette: dyspepsi, især kvalme, metalsmag, sort tunge, hovedpine og hududslæt. Gynækomasti. Ved langtidsbehandling kan der optræde reversibel perifer neuropati.

Metronidazol kan fremkalde disulfiram-lignende reaktion med alkohol. Akutte forvirringstilstande kan opstå ved samtidig indgift af disulfiram. Metronidazol kan forstærke warfarins antikoagulerende virkning. Fenobarbital kan nedsætte virkningen af metronidazol ved enzyminduceret øget omsætningshastighed.

Fusidin:

Fusidin hæmmer bindingen af t-RNA til 50-s-delen af bakteriernes ribosomer. Herved standses proteinsynteseen. Det virker bakteriostatisk i starten, men efterhånden baktericid.

Fusidin absorberes næsten fuldstændig efter peroral indgift. Når maksimal plasmakonzentration på 2-3 timer. Fusidin fordeler sig hurtigt i organismen, koncentrationen i de fleste væv er ca. 1/3 af serumkoncentrationen. Det trænger let ind i betændelsesfoci, kumuleres i fedtvæv og udskilles med sved. Det passerer ikke den normale blod-hjernebarriere. Det passerer placenta og udskilles i modermælken. Fusidin udskilles ikke gennem nyrerne. Det udskilles næsten udelukkende med galden og det ikke omdannede stof reabsorberes, mens metabolitterne udskilles.

Bivirkningerne er dosisafhængig diarré og dyspepsi. Virker kraftigt lokalirriterende. Ved intravenøs infusion ses thromboflebitis. I store doser, især givet paraenteralt og specielt ved samtidig indgift af rifampicin ses leverpåvirkning med stigende alkaliske phosphataser og kolestatisk ikterus.

Polymyxin B:

Polymyxin B bruges til lokal anvendelse på hud, slimhinder og til tarmdesinfektion. Ødelægger funktionen af bakteriernes cytoplasmatiske membran og virker baktericid på bakterier i hvile og i vækst.

2. Angive indikationerMetronidazol:

Infektioner forårsaget af obligat anaerobe bakterier, som er følsomme overfor metronidazol, således ved hjerneabsces, lungeabsces, intraperitoneale abscesser og sårinfektioner udgået fra tram eller genitalia feminina interna. Ulcerøs gingivitis og tandabscesser. Profylaktisk overfor anaerobe infektioner i forbindelse med gynækologiske operationer og tarmkirurgi. Stoffet er endvidere effektivt ved en række infektioner forårsaget af parasitter.

Fusidin:

Fusidin anvendes som led i behandling af alvorlige stafylokokinfectioner som f.ex. septikæmi. Endvidere behandling af infektioner forårsaget af meticillinresistente stafylokokker eller til behandling af patienter, som er allergiske overfor penicilliner og cefalosporiner. anvendes fusidin i kombination med rifampicin.

14. MIDLER MOD IKKE-BAKTERIELLE INFEKTIONER

14.10 DESINFEKTIONSMIDLER

Sæber, ethanol, isopropylalkohol, jod, klorhexidin

1. Definere desinfektionsmidler

Desinfektionsmidler er stoffer der dræber eller hæmmer mikroorganismer ved direkte kontakt med disse.

2. Beskrive ovennævnte stoffers anvendelse ved desinfektion af hud, slimhinder og sår

Sæbe og varmt vand fjerner effektivt bakterier ved f.ex. håndvask.

De to alkoholer som oftest bruges til antiseptis og desinfektion er ethanol og isopropylalkohol. De har hurtig effekt og dræber vegetative bakterier, *M. tuberculosis* og mange svampe sat inaktiverer lipofile virus'er. De optimale baktericide koncentration er 60-90 volumenprocent i vand. De har en hududtørrende effekt.

Chlorhexidin bruges som antiseptisk middel i vandige opløsninger. Det er aktivt overfor vegetative bakterier og mycobakterier og har moderat aktivitet overfor svampe og virus'er. Anvendes til profylakse mod rifter og småskrammer. Til huddesinfektion og i mundskyllevæske til profylakse mod udvikling af plaque.

Iodid i 1:20.000 opløsning er baktericid på 1 min. og dræber sporer på 15 min.

3. Angive bivirkninger

Klorhexidin:

Mundskyllevæsken kan ved daglig anvendelse give misfarvning af tænder. Ved længere tids brug i munden kan der opstå epithelafskalninger og smagsforstyrrelser.

Iod:

Cadexomer-iod er et desinficerende middel til rensning af væskende sår. Bruges til rensning af alle typer væskende overfladesår, også inficerede f.ex. *ulcus cruris* og *decubitus*.

Iod kan fremkalde moderat vævsirritation og toksisk kontaktdermatitis. Iodallergi kan ses, men er sjældent.

Ethanol:

Ethanol anvendes også i skyllevæsker, som er flydende lægemidler beregnet til skylning af sår, operationskaviteter, urinveje og serøse kaviteter som f.ex. bug- og pleurahule.

Absorption af skyllevæske medfører risiko for bivirkninger fra nervesystemet og det kardiovaskulære system. Efter absorption af 1-2 L skyllevæske ses mild hypertension under operationen og ildebefindende og evt. opkastning efter indgrebet. Træthed. Ved eventuel overgang til blodet kan der forekomme risiko for hæmolyse og forskydninger af syre-basebalancen.

14.20 SVAMPEMIDLER

Mikonazol, griseofulvin, amfotericin B, nystatin

1. Angive hovedindikationer, administrationsmåde og vigtigste bivirkninger

Amfotericin B:

Amfotericin B absorberes dårligt fra mavetarmkanalen. Oral amfotericin B er derfor kun effektivt til svampe i lumen af kanalen og kan ikke bruges til systemisk behandling. Til systemisk behandling gives det derfor intravenøst.

Bivirkningerne ved behandling med amfotericin B kan opdeles i to: infusionsrelateret toxicitet og en langsommere virkende toxicitet. Den infusionsrelaterede toxicitet ses i form af feber,

kuldegysninger, muskelspasmer, opkastning, hovedpine og hypotension. De kan bedres ved at nedsætte infusionshastigheden og størrelsen af den daglige dosis. Nyreskade er det mest udtalte på længere sigt og forekommer hos næsten alle patienter, som behandles med klinisk signifikante doser af amfotericin B. Dialyse kan være nødvendigt. Nefrotoksiteten præsenterer sig ved tubulær acidose og alvorligt kalium og magnesiumtab. Den renale skade kan mindskes ved at give natrium sammen med amfotericin B.

P.g.a. dets brede spektrum og fungale virkning er amfotericin B første valg til behandling af næsten alle livstruende mykotiske infektioner. Det bruges ofte som initialbehandling af alvorlige svampeinfektioner og erstattes af et af de nye azolstoffer til kronisk terapi.

Griseofulvin:

Griseofulvin gives peroralt. Der absorberes 20-70 %. Absorptionen er langsom og fremmes af indtagelse af mælk eller fedtrig mad.

Griseofulvin anvendes til behandling af dermatofyose, hvor hårfollikler er angrebet og ved udbredt eller multifokal dermatofyose.

Bivirkninger er hovedpine, kvalme, diarré, opkastninger, træthed, depression, svimmelhed, lysudslæt, paræstiesier, xerostomi og lingua nigra, eksantemer, søvnløshed, albuminuri og perifer neuropati.

Nystatin:

Nystatin anvendes lokalt ved candidose. Mund- og mavetarm candidose, samt candidose på hud- eller slimhinder. Gives peroralt i tabletform til candidose i mavetarmkanalen. Gives som mikstur til oral og gastrointestinal candidose. Gives som creme eller salve til candidose på hud- og slimhinder.

Bivirkninger ses kun ved store doser i form af kvalme og diarré.

Mikonazol:

Mikonazol gives peroralt eller intravenøst, som creme, vaginalcreme og vagitorier. Bivirkninger ses i form af tremor, svimmelhed, hudreaktioner og diarré.

Anvendes lokalt til behandling af infektion i mundhule, mavetarmkanal, hud, genitalslimhinder og negle. Er virksomt overfor dermatofytter, candida og pityrosporum. Er faktisk næsten ligeså bredspektret som amfotericin B.

14.30 ANTIVIRALE MIDLER

Amantadin, acyclovir, zidovulin, indinavir, nevirapin

1. Angive hovedindikationer, antiviral virkningsmekanisme og vigtigste bivirkninger (resistensudvikling, knoglemarvsdepression (zidovulin))

Acyclovir:

Acyclovir behøver tre phosphoryleringstrin for aktivering. Det omdannes først til monophosphatderivatet af en virus-specifik thymidin kinase og derefter til di- og triphosphat derivater af værtens cellulære enzymer. Fordi det behøver viral kinase for at den første phosphorylering kan finde sted, aktiveres det selektivt og triphosphaterne akkumuleres kun i inficerede celler. Acyclovir triphosphat inhiberer viral DNA-syntese ved kompetitivt at inhibere dGTP til den virale DNA- polymerase og

ved at binde til DNA-templater, som et irreversibelt kompleks, hvorved kædeforlængelse termineres p.g.a. inkorporation i det virale DNA.

Acyclovir er effektivt til behandling af primære infektioner og recurrens af genital og labial herpes. Intravenøs acyclovir er også effektivt til behandling af primære eller recurrense HSV-infektioner. Det er første valg til intravenøs behandling af herpes simplex encephalitis og neonatal HSV-infektion.

Bivirkninger i form af kvalme, diarré og hovedpine ses. Intravenøs infusion kan være associeret med renal insufficiens eller neurologisk toksicitet.

Zidovulin:

Efter zidovulin er kommet ind i cellen ved passiv diffusion, bliver det phosphoryleret via tre cellulære kinaser. Dets triphosphatderivat er en kompetitiv inhibitor af deoxythymidin triphosphat til revers transskriptase. Derudover virker det som kædestopper i syntesen af proviral DNA. Zidovulin har in vitro aktivitet overfor HIV-1 og HIV-2 og humane T-celle virus'er.

Zidovulin inhiberer replikation af HIV-1 i smittede personer og nedsætter hastigheden og sygdomsudviklingen og forlænger overlevelsestiden. Zidovulin har effekt på behandling af HIV-associeret encephalopati og thrombocytopeni og i overførslen af HIV fra moder til barn.

De mest almindelige bivirkninger er myelosuppression, som resulterer i anæmi eller neutropeni. Denne effekt kan være additiv, når zidovulin gives sammen med andre stoffer, som giver knoglemarvsdepression. Stoffets kliniske effektivitet begrænses af den relativt hurtige resistensudvikling, specielt ved monoterapi. Zidovulin resistens skyldes mutationer i revers transskriptase genen.

Indinavir:

Indinavir er en specifik inhibitor af HIV-1 protease, et enzym som er essentielt for produktion af modne, infektiøse virioner. Det anvendes til behandling af HIV-1 infektioner og anbefales i kombination med en revers transskriptase inhibitor (f.ex. zidovulin) til forsinkning af resistensudvikling.

De mest almindelige bivirkninger er indirekte hyperbilirubinæmi og nefrolithiasis. Thrombocytopeni, kvalme, diarré og irritabilitet ses også.

Amantadin:

Amantadin inhiberer uncoating af det virale RNA i influenza A i smittede værtsceller, hvorved replikation forhindres. Amantadin er effektivt til forebyggelse og behandling af influenza A virus infektion.

De almindeligste bivirkninger er gastrointestinal intolerance og CNS-effekter (nervøsitet, koncentrationsbesvær).

2. Beskrive kombinationsbehandling ved AIDS

Da HIV relativt hurtigt udvikler resistens overfor antivirale stoffer, anvendes idag ofte en kombinationsbehandling med flere antivirale stoffer med forskellige angrebepunkter, d.v.s. både revers transskriptase hæmmere og protease hæmmere. Kombinationsbehandlingen betyder en mere effektiv blokering af HIV-replikationen og forsinket resistensudvikling.

Revers transskriptase hæmmere inhiberer den HIV-specifikke RNA-afhængige DNA-polymerase, hvorved syntesen af nye HIV-partikler går i stå. Zidovulin er en sådan hæmmer. Protease hæmmere

inhiberer den HIV-specifikke protease, hvorved nydannede HIV-partikler ikke bliver infektiøse. Indinavir er en sådan hæmmer.

14.40 MALARIAMIDLER

Kinin, klorokin, primakin, proguanil (chlorguanide), meflochin, pyrimetamin, doxycyclin

1. Redegøre for ovennævnte stoffer angrebepunkt i malariaparasiternes (*Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale*) livscyklus og deres anvendelse

Klorokin:

Klorokin er et meget effektivt blodschizonticid og er det stof, der mest bruges til profylakse og behandling af vivax, oval, malariae eller sensitiv falciparum. Der er moderat effektivt overfor gamatocytter af *P. vivax*, *P. ovale* og *P. malariae*, men ikke mod dem fra *P. falciparum*. Klorokin er ikke aktivt overfor det præerythocytiske plamodium og påvirker ikke radikale kure af *P. vivax* og *P. ovale*, fordi det ikke eliminerer det blivende leverstadium af disse parasitter.

Klorokin anvendes til at kurere akutte anfald af *P. vivax*, *P. ovale* og *P. malariae* set nonresistente *P. falciparum*. For at kurere *P. vivax* og *P. ovale* skal man give primakin sammen med klorokin. Klorokin bruges til profylakse overfor alle former for malaria undtagen i regioner, hvor *P. falciparum* er resistent.

Meflochin:

Meflochin bruges til profylakse og behandling af klorokinresistente og multiresistent falciparum malaria. Det er også effektivt til profylakse mod *P. vivax* og højst sandsynligt mod *P. ovale* og *P. malariae*. Meflochin har stærk aktivitet overfor *P. falciparum* og *P. vivax*, men er ikke aktiv overfor *P. falciparum* gamatocytter eller de hepatiske stadier af *P. vivax*.

Primakin:

Primakin er aktivt overfor de sene hepatiske stadier af *P. vivax* og *P. ovale* og kurerer disse infektioner. Primakin er også aktiv overfor de primære exoerythrocytiske stadier af *P. falciparum*. Når det anvendes i profylakse sammen med klorokin, beskytter det mod *P. vivax* og *P. ovale*. Primakin er meget gamatocidal overfor alle 4 typer.

Proguanil:

Pymethamin og proguanil er langsomt virkende blod schizonticider overfor sårbare stammer af alle fire malariatyper. Ingen af dem er gamatocide nok eller effektive mod de persistente leverstadier af *P. vivax* og *P. ovale*. De inhiberer selektivt parasiternes dihydrofolat reduktase. I områder hvor klorokinresistens ikke er så udbredt, kan en kombination af klorokin og proguanil bruges som profylaktisk alternativ til meflokin.

Kinin:

Kinin er et hurtigt virkende, højst effektivt blod schizonticid mod alle fire malaria parasitter. Stoffet er gamatocidal for *P. vivax* og *P. ovale*, men ikke særlig effektivt overfor *P. falciparum* gamatocytter. Kinin har ingen effekt på sporozoitte eller leverstadier af parasitterne.

Kininbehandling er nødvendig for alvorlige *P. falciparum* infektioner og gives her paraenteralt. Kininsulfat anvendes sammen med andre stoffer til oral behandling af akutte anfald af *P. falciparum* resistent overfor klorokin. Kinin er mindre effektivt end klorokin og anvendes derfor ikke til behandling af akutte anfald af vivax, ovale og malariae eller klorokinfølsom falciparum. Bruges normalt ikke profylaktisk.

Doxycyclin:

Doxycyclin er effektivt mod multiresistent *P. falciparum* og bruges derfor profylaktisk for op til 3 måneders ophold i Thailand og nærliggende områder og i andre områder til patienter, som ikke kan tage meflokin. Stoffet er også aktivt overfor blodstadier af de andre typer, men ikke overfor leverstadier.

2. Angive de vigtigste bivirkningerKlorokin:

Folk tolererer normalt klorokin fint, når det bruges til profylakse eller behandling. Gastrointestinale symptomer, mild hovedpine, pruritus, anorexi m.m ses sjældent.

Store i.m. doser og hurtig intravenøs infusion kan resultere i alvorlig hypotension og respirations- og hjertestop.

Meflokin:

Frekvensen og intensiteten af bivirkningerne er dosisrelateret. Kvalme, opkastning, smerter i epigastriet, diarré, hovedpine, svimmelhed, synkoper og ekstrasystoler ses.

Primakin:

Normalt tolereres det fint. Sjældent ses kvalme, smerter i epigastriet, abdominalkrampe og hovedpine. Leukocytose, pruritus og arytmier ses. Hos personer med G-6-PD-mangel kan standard-doser give hæmolyse eller methæmoglobinæmi. Selvom primakin kan producere methæmoglobinæmi i normale personer er effekten meget mere udtalt hos dem med medfødt mangel på NADH.

Proguanil:

Tåles fint. Mundsår og alopecia er beskrevet.

Kinin:

Kinin irriterer ventrikelmucosaen og giver ofte kvalme, opkastninger og smerter i epigastriet. Den toksiske tilstand kinkronisme består af hovedpine, kvalme, synsforstyrrelser, svimmelhed og mild tinnitus. Kan afbødes ved nedtrapning eller seponering. Intravenøs kinin kan give thromboflebitis. Kan give hæmolyse. Kinin er kontraindiceret hos patienter med G-6-DP-mangel.

Doxycyclin:

Gastrointestinale symptomer ses sjældent. Candidal vaginitis og sjældent fotosensitivitet.

3. Beskrive resistensudvikling ved anvendelsen af ovennævnte stofferKlorokin:

Klorokin-resistente parasitter menes at udvise klorokin via en membran P-glycoprotein pumpe, som ligner en kan har beskrevet for multiresistente cancerceller. In vitro kan pumpen inhiberes og resistensen vendes af stoffer som verapamil og desipramin.

Meflochin:

Sporadiske og lave niveauer af resistens overfor meflochin er set i Sydøst Asien og Afrika. Resistens overfor stoffet kan udvikle sig hurtigt og resistente stammer er fundet i områder, hvor stoffet aldrig har været brugt.

Primakin:

Nogle stammer af *P. vivax* er relativt resistente overfor primakin og behøver flere behandlinger.

Proguanil:

Der er udbredt resistens overfor proguanil i *P. falciparum* stammer og noget mindre i *P. vivax* stammer.

Kinin:

Resistens overfor kinin, når det anvendes alene har været stigende i Sydøst Asien. Men fuldstændig manglende respons på behandling ses ikke når kinin anvendes sammen med et andet stof.

14.50 MIDLER MOD AMØBER OG ANDRE PROTOZOER

Metronidazol, tetracykliner, klorokin, diloxanide furoate

1. Beskrive anvendelsen af ovennævnte stoffer ved infektioner med *Entamoeba histolytica*

Metronidazol er højst effektivt overfor amøber i tarmvæggen og andre væv. Det er ikke særlig effektivt overfor lumenale amøber.

Kloronkin er primært aktivt i tarmlumen, men ikke i væggen og andre væv.

Tetracykliner påvirker indirekte lumenale amøber, ved at inhibere bakterier associeret med *E. histolytica* i tarmlumen. Paromycin og erytromycin er direkte amøbicide.

I epidemiske områder bliver asymptomatiske bærere generelt ikke behandlet p.g.a. den store reinfektionsfrekvens. I andre områder behandles med et lumenalt amøbicid. Ved mild til moderat intestinal infektion anvendes metronidazol og et lumenalt amøbicid. Ved alvorlige tarminfektioner (dysenteri) anvendes samme behandling som ved moderat infektion, men væske- og elektrolytterapi samt opioider til kontrol af tarmmotiliteten skal adderes. Ved hepatisk absces behandles med metronidazol samt et lumenalt amøbicid.

2. Beskrive metronidazols virkningsmekanisme og anvendelse ved infektioner med *Giardia lamblia*, *Trichomonas vaginalis* og anaerobe bakterier samt angive bivirkninger

Metronidazol er the drug of choice til behandling af intestinal og ekstraintestinal amøbeinfektion og urogenital trichomoniasis og et alternativt stof til behandling af *Giardia Lamblia* samt til infektion med bakterielle anaerobes.

Inde i anaerobe bakterier og sensitive protozoale celler reduceres nitrogruppen i metronidazol kemisk af ferredoxin. Reduktionsproduktet synes ansvarligt for at dræbe organismen ved at reagere med forskellige intracellulære makromolekyler. Reduktionen er også ansvarlig for stoffets baktericide effekt på anaerobe bakterier. I amøbiasis dræber metronidazol *Entamoeba histolytica* trophozoitter men ikke cyster.

Bivirkningerne er hovedpine, tør mund og metalsmag. Urinen kan blive mørk eller rødbrun. Sjældent ses opkastning, diarré, søvnløshed, svaghed, svimmelhed, stomatitis m.m.

14.60 ORMEMIDLER

Mebendazol, pyrvin, levamisol

1. Angive for mebendazols anvendelse ved infektioner med *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura* og *Enterobius vermicularis* samt angive vigtigste bivirkninger

Mebendazol er et bredspektret anthelmintikum med virkning på de fleste intestinale rundorme. Ormens glucoseoptagelse hæmmes irreversibelt og både voksne orme og larvestadier dræbes. Også æggene af *Ascaris* og *Trichuris* dræbes, men ikke æg af *Enterobius*, som kan give autoinfektion. Anvendes til infektioner med spolorm (*Ascaris*), børneorm (*Enterobius*), piskeorm (*Trichuris*) og hageorm (*Amylostoma* og *Necator*).

Bivirkninger:

Diarré og abdominale smerter er rapporteret. Hypersensibilitetsreaktioner som eksantem, urticaria og angioødem forekommer i sjældne tilfælde.

Niklosamid

2. Angive niklosamids anvendelse ved infektion med bændelorm

Niklosamid virker gennem en hæmning af ilt- og glucoseoptagelsen samt parasiternes oxidative phosphorylering. Anvendes til infektioner med *Taenia*, *Diphyllobotrium* og *Hymenolepis*.

14.70 MIDLER MOD EKTOPARASITTER

Sarcoptes scabiei (fnatmide): benzylbenzoat, hexicid (hexaklorcyklohexan = lindan)

Pediculus capitis (hovedlus) og *Phthirus pubis* (morpion, fladlus): malation, pyretrin (pyretrum)

1. Angive ovennævnte stoffers anvendelse og bivirkninger

Hexicid kan jeg ikke finde nogen steder. Det eneste middel mod *Scabies* i lægemiddelkataloget er permetrin.

Malation virker på hovedlus, fladlus og deres æg. Anvendes altså ved pediculosis (virker på *Pediculus capitis* og *Phthirus pubis*). Bivirkningerne ved anvendelse af liniment er forbigående svie og kontaktdermatitis.

Pyretrin anvendes til pediculosis (virker på *Pediculus capitis*, *Pediculus corporis* og *Phthirus pubis*). Virker på lus og deres æg. Bivirkningerne er kontaktdermatitis og irritation af øjne og slimhinder.

15. CANCER OG IMMUNFORSVARET

15.10 CANCERKEMOTERAPI

ALKYLERENDE MIDLER

Cyklofosfamid, cisplatin

ANTIMETABOLITTER

Metotrexat, merkaptopurin, fluoruracil

ANTIBIOTIKA

Doxorubicin, bleocysin

MITOSEHÆMMERE

Vinkristin, vinblastin, paclitaxel

RADIOISOTOPER

¹³¹I

HORMONER

Glukokortikoider, kønshormoner

1. Beskrive ovennævnte stofgruppers virkningsmekanisme

Alkylerende midler:

Som gruppe virker de alkylerende midler ved at overføre deres alkylgrupper til forskellige cellebestanddele. Alkylering af DNA i kernen er højst sandsynligt hovedårsagen til at stofferne er cytotoxiske. Selvom disse stoffer ikke er celle-cyklus specifikke er cellerne dog mest sårbare overfor alkyleringen i den sene G₁-fase og i S-fasen.

Cyklofosfamid skal aktiveres til sin cytotoxiske form af mikrosomale enzymer. Cisplatin er et uorganisk metalkompleks. Det dræber celler i alle stadier af cellecyklus, inhiberer DNA-biosyntese og binder DNA ved dannelse af interstrand cross-links.

Antimetabolitter:

Metotrexat er en folsyreantagonist, som binder til det aktive sæde på dihydrofolat reductase, hvilket forstyrrer dannelsen af den reducerede form, som accepterer 1-carbon-enheder. Mangel på denne co-faktor afbryder syntesen af thymidylat, purinnukleotider og aminosyrerne serin og methionin, hvorved dannelsen af DNA, RNA og proteiner afbrydes.

Merkaptopurins effekt udøves af dens metabolitter, som dannes af hypoxantin-guanin phosphoribosyltransferase (HGPRT). Virkningsmekanismen er inhibering af nogle af de enzymer som står for purinernes interkonversion.

Fluoruracils effekt udøves også af dens metabolitter. En af dens metabolitter (FdUMP) danner et kovalent bundet kompleks med enzymet thymidylat syntase og dets co-faktor, hvilket er nødvendigt for syntese af thymidin nukleotider. Dette fører til inhibering af DNA-syntesen p.g.a. thymidinmangel. Fluoruracil omdannes til 5-fluoruridin triphosphat, som indkorporeres i RNA, hvor det afbryder RNA processing og funktion. Fluoruracil virker altså både på DNA og RNA.

Mitosehæmmere:

Vinblastin depolymeriserer mikrotubuli, som er en vigtig del af cytoskelettet og den mitotiske ten. Mitosen standses i metafasen, den mitotiske ten opløses og kromosomsegregationen afbrydes. Vinkristins virkningsmekanisme er som vinblastins. Paclitaxel virker også som ten-gift.

Antibiotika:

Doxorubicin binder til DNA med høj affinitet, hvilket blokerer syntese af DNA og RNA og skærer DNA-strengene ved at påvirke topoisomerase II. Det binder også til membraner og ændrer derved deres sammensætning, fluiditet og iontransport. Desuden laver det frie radikaler.

Bleomycin binder også til DNA, hvilket fører til brud på både enkelt og dobbeltstreng efter dannelse af frie radikaler og inhibering af DNA biosyntese. Bleomycin er et CCS-stof, som giver akkumulation i celler i G₂-fasen.

Hormoner:

Steroidhormoner binder til receptorproteiner i kræftceller. Meget specifikke receptorproteiner er identificeret for østrogen, progesteron, kortikosteroider og androgener i specielle neoplastiske celler. Virkemåden ved binding til Dna i kernen er den samme som ellers. De fleste steroid-sensitive kræftformer har specifikke receptorer. Der er f.ex. prednison-sensitive lymfomer og østrogen-sensitive bryst- og prostata-kræftformer, som indeholder specifikke receptorer. Man kan måle på disse østrogen og progesteron receptorer, for at se om kræftformen indeholder disse.

Radioisotoper:

¹³¹I anvendes til behandling af thyroideatumorer evt. i kombination med noget andet.

2. Redegøre for de vigtigste bivirkninger

Cyklofosamid:

Generelle, dosisafhængige cytostatikabivirkninger, især knoglemarvsdepression, som er maksimal 7-14 dage efter enkeltdosis samt alopeci. Efter behandling med høje doser indtræder hos 5-10 % hæmoragisk cystitis, som er reversibel ved omgående seponering af behandlingen.

Cisplatin:

Udtalt kvalme og opkastninger, dels i forbindelse med indgiften, dels i de følgende 1-2 dage. Anafylaktiske reaktioner kan forekomme. Vævsnekroser især ved ekstravasal infusion. Nyrebeskadigelse som er dosisrelateret og kumulativ og indtræder 1-2 uger efter enkeltdosis. Kan profylaktisk mindskes ved induktion af polyuri. Irreversibel hørenedsættelse forekommer når dosis overstiger 50 mg/m² legemsoverflade. Knoglemarvssuppression især thrombocytopeni, som ofte er maksimal 2-3 uger efter enkeltdosis, men blodværdierne normaliseres efter yderligere 2 uger. Elektrolytforstyrrelser som hypomagnesæmi, hypocalcæmi, hypokaliæmi og hypophosphatæmi. Neurotoksicitet kan indtræde efter 3-5 mdr.s behandling. Symptomerne er paræstesier i ekstremiteterne, tremor, muskelsvaghed m.m.

Metotrexat:

Knoglemarvssuppression er maksimal 7-14 dage efter enkeltdosis, stomatitis. Nyrefunktionsnedsættelse kan skyldes metotrexatudfældning i nyrerne efter indgift af gramdoser.

Alkalinisering og sikring af høje diureser er derfor absolut nødvendigt. Interstitiel pneumotitis og lungefibrose kan ses selv efter lavdosis behandling. Efter peroral indgift ses gastrointestinale bivirkninger – hyppigst kvalme.

Fluoruracil:

Kvalme, opkastninger, knoglemarvssuppression, som er maksimal 7-14 dage efter enkeltdosis. Desuden slimhindebelægninger og ulcerationer i munden, diarré, alopeci samt nedsat fertilitet.

Doxorubicin:

Udtalt knoglemarvssuppression med maksimal leuko- og thrombocytopeni efter 10-14 dage og normalisering ca. 3 uger efter seponeringen. Myokardiepåvirkning i form af EKG-forandringer og degenerativ kardiomyopati. Mucositis, alopeci, kvalme og opkastninger. Allergiske reaktioner i form af urticaria og feber. Udtalt vævsirriterende effekt, hvorfor det skal indgives i.v. Rødfarvet urin i døgnnet efter indgift.

Vinkristin:

Håraffald og sjældent knoglemarvssuppression. Udtalt nefrotoksisk effekt. Ved lave doser og start af behandling optræder paræstesier eller obstipation, som ved stigende dosis går over i bivirkninger omfattende lette pareser af ekstremiteterne, evt. stigende til paralyse, kranienervepareser, blæreatoni og paralytisk ileus.

Hormoner:

Androgener, østrogener og adrenocortikale hormoner kan alle give væskeretention gennem deres natriumretenderende effekt. Længerevarende brug af androgener og østrogener vil give henholdsvis maskulinisering og feminisering. Længere tids brug af adrenokortikale steroider kan resultere i hypertension, diabetes, øget sårbarhed overfor infektion og cushingoidt udseende.

3. Beskrive principperne for kombinationsbehandling ved cancerkemoterapi

Kombinationer af stoffer med forskellig toksicitet og virkemåde anvendes til at øge effektiviteten i forhold til anvendelse af et stof alene. Hvis stoffernes toksicitet ikke overlapper hinanden for meget, kan de gives i næsten fuld dosis og man vil se en additiv cytotoxisk effekt. Subcloner, som kun er resistente overfor en af agenterne kan måske så udryddes. Nogle kombinationer af anticancer stoffer udviser sand synergisme, d.v.s. deres effekt er større end additiv. Jvf. log-kill-hypotesen.

4. Beskrive anvendelsen af leukovorin som antidot mod metotrexat

Folsyreantagonisterne metotrexat, trimethoprim og pyrimethamin virker ved at hæmme omdannelsen af folsyre til folininsyre. Bivirkningerne ved længerevarende behandling og en overdosering kan ytre sig som en folsyremangel, der ophæves ved indgift af folininsyre (leucovorin). Folsyre reduceres i organismen v.h.a. enzymet dihydrofolsyre reductase (DHFR) til tetrahydrofolsyre (THF), der fungerer som co-enzym ved indbygning af kulstofatomer i puriner, pyrimidiner og aminosyrer. Under cytostatisk behandling med folsyreantagonister er den tilstræbte effekt en blokering af DHFR og dannelse af THF. Ønsker man at ophæve blokeringen, er det derfor nødvendigt at tilføre THF, f.ex. i form af en analog som det naturligt forekommende 5-methyl-THF eller en mere stabil substans.

5-formyltetrahydrofolsyre (folininsyre, leucovorin) er et in vitro stabilt stof, som efter peroral eller paraenteral indgift biotransformeres til 5-methyl-THF. Dette demetyleres let af normale celler til THF, men vanskeligere af tumorceller, hvorfor der opnås en vis selektiv beskyttelse af normalt væv.

15.20 IMMUNOSUPPRESSIVA

GLUKOKORTIKOIDER

Hydrokortison (cortisol), prednisolon, dexametason, beklometason

CICLOSPORIN

Ciclosporin (cyclosporine)

CYTOSTATIKA

Azitioprin, cyklofosamid, metotrexat

1. Beskrive ovennævnte stoffers immunosuppressive virkningsmekanisme og angive deres anvendelse

Glukokortikoider:

Administration af glukokortikoider reducerer størrelsen og det lymfoide indhold i lymfeknuder og milt. Glukokortikoider menes at forstyrre cellecyklussen hos aktiverede lymfoide celler.

Glukokortikoider er cytotoxiske overfor bestemte undergrupper af T-celler, men deres immunologiske effekter skyldes højst sandsynligt deres evne til at modificere cellulære funktioner mere end en direkte cytotoxicitet.

Glukokortikoider stimulerer produktionen af inflammatoriske inhibitorer inklusive PAF, leukotriener, prostaglandiner, histamin og bradykinin. Monocytter og neutrofiler får nedsat kemotaksi og nedsat baktericidale og fungicidale aktiviteter. Glukokortikoider nedsætter produktionen af IL-2 og IFN-gamma. Selvom den cellulære immunitet er mere påvirket end den humorale, kan det primære antistof respons være nedsat og ved fortsat brug vil tidligere etableret antistof respons også være nedsat.

Glukokortikoider anvendes til autoimmune sygdomme som f.ex. hæmolytisk anæmi, idiopatisk thrombocytopeni, inflammatorisk tarmsygdom, lupus erythematosus og nogle tilfælde af Hashimoto's thyteoiditis. Kortikosteroider modulerer også allergiske reaktioner og er anvendelige til astma bronchiale. Anvendes desuden ved organtransplantation.

Ciclosporin:

Ciclosporin er en effektiv immunosuppressiv agent til anvendelse ved organtransplantation, knoglemarvstransplantation og til udvalgte autoimmune sygdomme.

Stoffet er et fedtopløseligt peptid antibiotikum, som synes at virke på et tidligt stadie i antigen receptor-induceret differentiering af T-celler ved at blokere deres aktivering.

Azathioprin:

Azathioprin er et derivat af merkaptopurin. Selvom dets virkning højst sandsynligt medieres af merkaptopurin i dets aktive form, anvendes azathioprin mere til immunosuppression end merkaptopurin. Immunosuppression med azathioprin eller merkaptopurin skyldes forstyrrelse af nukleinsyremetabolismen i trin, som er nødvendige for den bølge af lymfoid celledifferentiation, som følger antigenstimulation.

Cellulær immunitet og primære og sekundære serum antistof responses kan blokeres af disse cytotoxiske stoffer. Er specielt anvendeligt ved nyretransplantation. Har også vist sig effektiv ved rheumatoid arthritis, Chrons sygdom og multipel sclerose.

Cyklofosamid:

Cyklofosamid ødelægger prolifererende celler, men synes også at alkylere nogle hvilende celler. I meget store doser kan det inducere specifik tolerance overfor et nyt antigen, hvis det indgives samtidig med antigenet. I mindre doser er det meget effektivt til behandling af autoimmune sygdomme.

Metotrexat:

Metotrexat anvendes til rheumatoid arthritis og til patienter som har idiosynkratiske reaktioner på purinantagonister. For virkemåde se 15.10 spm. 1.

15.30 IMMUNSTIMULERENDE MIDLER

Cytokiner (interleukiner), aldesleukin (IL-2), lenograstim (G-CSF = granulocyt-kolonistimulerende faktor)

1. Beskrive ovennævnte stoffers immunstimulerende virkningsmekanisme og angive deres anvendelse

Cytokiner er en stor heterogen gruppe af proteiner med forskellige funktioner. I de fleste tilfælde medierer cytokiner deres effekter gennem celleoverfladereceptorer på eller i relevante målceller og deres virkningsmekanisme synes at ligne hormoner. I andre tilfælde har cytokiner antiproliferative, antimikrobielle og antitumorale effekter.

IL-2 stimulerer T-celleproliferation, T-hjælper celler type1, naturlige dræberceller (NK) og LAK-celler (lymfokin aktiverede dræberceller).

G-CSF stimulerer granulocytproduktionen. Se tabel 56-2 i Katzung for egenskaber for de andre cytokiner.

Anvendes til behandling af immunodeficiency disorders, kroniske infektiøse tilstande og kræft.

16. LÆGEMIDDELINTERAKTIONER

16.10 ALMENT OM LÆGEMIDDELINTERAKTION

1. Definere lægemiddelinteraktioner

Lægemiddelinteraktion er det fænomen, at administration af et lægemiddel ændrer virkningen af et andet lægemiddel.

2. Angive, at en given lægemiddelinteraktion ikke nødvendigvis udelukker anvendelsen af 2 lægemidler samtidig, og at behandlingen ofte kan finde sted med visse forsigtighedsregler (særlig kontrol, dosisjustering)

Man kan altså godt behandle med to lægemidler samtidig selvom de udviser interaktion, hvis man bare tager højde for det. Interaktioner er ikke kontraindikationer, men siger blot, at der skal udvises særlig varsomhed.

3. Angive, at lægemiddelinteraktioner kan finde sted efter nedenstående principielle mekanismer, samt angive klinisk relevante eksempler herpå

1. Fysisk-kemiske interaktioner:

Kompleksbinding, destruktion m.m. kan også ske ved blanding af lægemidler før administration (kemisk uforligelighed)

Klinisk relevant eksempel: Kompleksdannende forbindelser + metalioner, benzylpenicillin + glukoseinfusionsvæske (lav pH).

2. Farmakokinetiske interaktioner:

Ændring af koncentrationen af virksomt farmakon ved "receptoren" gennem påvirkning af:

a. Absorption:

- Binding i mavetarmkanal

Klinisk relevant eksempel: Tetracykliner + antacida/jern

- Ændring af ventrikeltømmingshastighed

Klinisk relevant eksempel: Antikolinergika

b. Fordeling:

- Ændring af V_d

Ingen relevante kliniske eksempler

c. Metabolisering:

- Stimulation (enzyminduktion)

Klinisk relevant eksempel: Rifampicin + warfarin.

- Hæmning

Klinisk relevant eksempel: Cimetidin + fenytoin.

d. Renal udskillelse:

- Ændring af urin-pH

Klinisk relevant eksempel: Bikarbonat + acetylsalicylsyre.

- Ændring af diurese

Klinisk relevant eksempel: Diuretika + acetylsalicylsyre.

- Forøgelse af tubulær reabsorption

Klinisk relevant eksempel: Thiazider + lithium.

- Hæmning af tubulær sekretion

Klinisk relevant eksempel: Probenecid + penicillin.

3. Farmakodynamiske interaktioner:

Interaktioner på "receptorplan", ofte med udkendt mekanisme

- Synergisme

Klinisk relevant eksempel: Aminoglykosider + neuromuskulære blokkere.

- Antagonisme

Klinisk relevant eksempel: Antipsykotika + levodopa.

- Ændring af receptorfølsomhed/antal

Klinisk relevant eksempel: Glukokortikoider + beta-adrenerge agonister

4. Angive, at klinisk betydningsfulde lægemiddelinteraktioner især forekommer blandt lægemiddelgrupper karakteriseret ved en eller flere af følgende egenskaber

Lavt terapeutisk indeks, alvorlige bivirkninger – specielt overdoseringsreaktioner, langvarig effekt, evt. langsom reversibel.

5. Angive nogle lægemiddelgrupper, der giver anledning til alvorlige interaktioner, og begrunde dette i henhold til spm 4

Orale antikoagulantia, antidiabetika, antiepileptika og CNS-depressiva giver anledning til alvorlige interaktioner, fordi de i hvert fald for de første to's vedkommende har lave terapeutiske index'er, som ved overskridning kan give alvorlige bivirkninger. Antiepileptika og CNS-depressiva kan ved interaktion med andre stoffer give alvorlige og langvarige bivirkninger. Se i øvrigt under de enkelte stoffer for nærmere detaljer.

16.20 SPECIELLE LÆGEMIDDELINTERAKTIONER

1. Redegøre for mekanismer og mulige terapeutiske konsekvenser ved de i nedenstående skema anførte interaktioner

Se vedlagte tabel fra pensumbeskrivelsen.

Skal gennemgås for hver enkelt interaktion, da de har forskellige konsekvenser afhængig af sammensætningen selvfølgelig.

17. TOKSIKOLOGI

17.10 ALMEN TOKSIKOLOGI

1. Definere begreberne toksicitet, farlighed (hazard) og risiko

Toksicitet: Et stofs evne til i en given dosis at udløse en skadelig effekt på en biologisk mekanisme.

Farlighed: Sandsynligheden for, at et stof fremkalder en toksisk effekt i en given situation.

Risiko: Risikovurdering er en vurdering af den statistiske mulighed for at et stof fremkalder en toksisk effekt i en given situation.

Et stofs farlighed kan vurderes ved at gennemføre en såkaldt risikovurdering, der beskriver den matematiske sandsynlighed for at en given ting vil ske. Ved cancerogene stoffer kan man f.ex. vurdere, hvilken dosis man kan tillade, at folk bliver udsat for, hvis man kun vil acceptere at stoffet fremkalder et cancertilfælde blandt 1 mill. udsatte.

2. Definere begreberne akut, subkronisk og kronisk toksicitet, og beskrive dyreeksperimentelle metoder til vurdering af disse

Akut = enkelt dosis. Kronisk = gentagen dosering over længere tidrum.

Man bestemmer f.ex. LD₅₀ på gnavere, men dette udtrykker blot ved hvilken dosis 50 % af forsøgsdyrene vil dø, men siger i øvrigt intet om stoffets andre toksiske egenskaber, som f.ex. langtidsvirkninger ved lave doser.

3. Definere selektiv toksicitet, bioakkumulation samt persistens

Selektiv toksicitet: Det fænomen, at toksiciteten kun er høj overfor en enkelt eller to arter.

Bioakkumulation: Det fænomen, at et stof ophobes i levende organismer i koncentrationer, der langt overstiger den i det omgivende miljø, som følge af en opkoncentrering gennem en fødekæde.

Persistens: Det fænomen, at et stof ikke eller kun delvis nedbrydes i det efter anvendelsen eksisterende økosystem.

4. Definere begreberne reproduktionstoksicitet, cancerogenitet og mutagenicitet og beskrive dyreeksperimentelle metoder til vurdering af disse

Reproduktionstoksicitet: Toksisk effekt på ethvert trin i forplantningen og overført på afkommet. Omfatter bl.a. embryotoksicitet, teratogenicitet og forplantningsevne.

Cancerogenicitet: Fremkaldelse af maligne sygdomme (lokaliserede eller generaliserede).

Mutagenicitet: Ændring af arveanlæggene.

5. Definere begrebet "no (observed) effect level" (N(O)EL) og tærskelværdi

NOEL: NOAEL (no observed adverse effect level) – den højeste dosis af et kemikalium, der ikke fremkalder en målelig toksisk effekt for en bestemt dyreart.

Tærskelværdi:

6. Kunne anvende begreberne fra almen farmakologi og farmakokinetik på toksikologiske problemstillinger (jvf. 1.10-1.39 og 2.10-2.74)

Det drejer sig om almene definitioner, receptorbegrebet, dosis-virkningsforhold, lægemidlers passage af biologiske membraner, absorption, fordeling, elimination, renal udskillelse og metabolisering.

7. Angive nogle væsentlige faktorer, der har indflydelse på hudabsorption

Om et stof absorberes fra huden afhænger af en række faktorer. Stoffet skal først og fremmest være ikke-ioniseret og må hverken være for vand- eller lipidopløseligt. Fugtighed og omgivende temperatur har også indflydelse på absorptionen. Ved kontakt med vand kan overhuden øge sit vandindhold til det femdobbelte og dermed øge permeabiliteten væsentligt. Ved arbejde med handsker kan huden blive opblødt og hvis man ikke har valgt det rigtige handskemateriale, kan det stof, man arbejder med, efter nogen tid diffundere gennem handsken og blive absorberet p.g.a. den opblødte hud. Hvis den omgivende temperatur bliver tilstrækkelig høj, vil kapillærerne i huden åbne sig med øget blodgennemstrømning til følge. P.g.a. den dermed øgede optagelse af stoffet fra underhuden, vil optagelse over overhuden øges. Såfremt overhuden beskadiges eller fjernes ved kemisk eller mekanisk påvirkning, er der ingen barrierevirkning længere og det vil fremme hudoptagelsen.

8. Angive nogle væsentlige faktorer, der har indflydelse på støv og aerosolers skæbne i luftvejene

Idet indåndingsluften på sin vej gennem luftvejene skifter retning og deler sig, falder lufthastigheden og dermed luftens evne til at transportere partikler. De største partikler vil lande i de øvre luftveje, og der vil herefter ske en fraktionering af partiklerne efter størrelse, så partikler på 5-10 µm vil bundfældes i bronchieerne og partikler på omkring 1 µm og derunder vil komme ned i alveolerne. Meget små partikler som er mindre end eller lig 0,1 µm til udåndes igen. Partikler som lander i de øvre luftveje, vil af cilier og det mukøse slimlag transporteres op til næse/svælgrummet, hvorfra de kvitteres eller synkes – hvis de er letopløselige kan de også absorberes.

9. Angive nogle væsentlige faktorer, der har indflydelse på gasser/dampes skæbne i luftvejene

Gasser kan dels virke lokalt i luftvejene og dels efter absorption. Jo mere vandopløselig gassen er, desto højere i luftvejene vil den blive opløst, mens en gas, der er tungtopløselig i vand, vil trænge helt ned i alveolerne. Absorptions-hastigheden afhænger af gassens opløseligheds-koefficient, den alveolære ventilation og lungernes perfusion. For gasser med en opløseligheds-koefficient under 1 har ændringer i perfusionen størst indvirkning på absorptions-hastigheden, men for gasser med en opløseligheds-koefficient over 1 er det ændringen i den alveolære ventilation, som er af størst betydning.

10. Beskrive toksiske reaktioner i lungerne: irritation, cellebeskadigelse, fibrosedannelse, allergiske reaktioner og cancer

Efter inhalation af såvel faste som gasformige stoffer kan der opstå lokale eller systemiske effekter eller evt. en kombination af begge dele. De lokale effekter kan opdeles i følgende grupper:

1. Irritation af de øvre luftveje med konstriktion til følge. Ødemdannelse kan forekomme og sekundært kan infektioner forværre tilstanden.
2. Ødelæggelse af celler førende til nekrose, øget permeabilitet og lungeødem. Ødemet er i almindelighed intraluminalt.
3. Fibrosedannelse med nedsættelse af lungekapaciteten, nedsat bevægelighed af lungevævet og smerter ved irritation af lungeoverfladen.

4. Emfysem med obstruktion og udvidelse af små luftveje, destruktiv dilatation af respiratoriske bronkioler.
5. Allergiske reaktioner med konstriktion af luftvejene.
6. Oncogenese med tumordannelse.

Mens de sidste fire reaktioner først opstår efter længere tids påvirkning, er de to første akutte reaktioner. Mens det for de første to reaktioner primært er epitelet, der bliver angrebet, er det ved fibrose- og emfysemændelsen især bindevævet, der angribes.

Vandopløselige, irritative gasser vil opløses i væsken i de øvre luftveje og her reagere med epitelet med den virkning, at dette afstødes. Irritative gasser vil udløse brændende smerter fra øjne og næse, og vil reflektorisk udløse bronkokonstriktion, der kan blive årsag til apnoe. Den opståede apnoe vil udløse øget respirationsfrekvens og dybde, som kan bevirke at den irritative gas trækkes længere ned i alveolerne og her give ødem.

Mindre vandopløselige, reaktive gasser som f.ex. kvælstofilterne kan forbigående give irritation i de øvre luftveje, men vil især udøve deres virkning i alveolerne. Der kan opstå lungeødem helt op til 24-48 timer efter påvirkningen.

11. Beskrive toksiske reaktioner i mavetarmkanal: irritation og ulceration

Der er i noterne ikke rigtig gennemgået noget direkte om mavetarmkanalen, men jeg vil gå ud fra, at man kan sige at mavetarmkanalens reaktion på forskellige toksiske påvirkninger er irritation og ulceration. F.ex. kan alkohol og nikotin vel give begge dele ?

12. Beskrive toksiske reaktioner i lever og nyrer

Leveren:

Leverens funktion er at ekstrahere stoffer fra portåreblodet og indføre dem i det intermediære stofskifte eller for xenobiotikas vedkommende at eliminere dem direkte med galden eller omdanne dem så de lettere kan elimineres i nyrerne. Efter denne renselsesproces føres blodet ud i det systemiske kredsløb. Beskadiges leveren efter akut eller kronisk eksponering med skadelige stoffer kan det medføre dramatiske ændringer i leverfunktionen. Alkohol, som objektivt set må betragtes som giftstof, er et godt eksempel på hvilke konsekvenser, beskadigelse af leveren kan få. Efter få dages overforbrug af alkohol ses lipidophobning i levercellerne p.g.a. ændringer i energistofskiftet og nedsat syntese af lipoproteiner. Ved fortsat overforbrug kan fedtleveren udvikle sig til egentlig cirrhose, hvor den aktive cellemasse erstattes af arvæv. Dermed nedsættes leverens evne til såvel afgiftning af stofskifteprodukter som ammoniak og xenobiotika og til syntese af vigtige stoffer som hormoner og koagulationsfaktorer. Overforbruget kan i værste fald føre til døden.

Leverkadernes opståen er i høj grad afhængig af, hvilket stof leveren eksponeres for og i hvor lang tid. Nogle stoffer kan fremkalde irreversible skader efter en enkelt akut eksponering, f.ex. tetrachlormethan, mens andre f.ex. alkohol, medfører en fremadskridende beskadigelse afhængig af eksponeringens varighed. Nedenfor er angivet typiske leverskader og eksempler på stoffer der fremkalder dem:

Fedtlever – CCL4, ethanol, valproat
 Celledød – Paracetamol, ethanol, Cu
 Cirrhose – Ethanol, arsen, vitamin A
 Cholestase – 1,1- dichlorethylen, ethanol, phalloidin
 Vaskulære skader – Arsen
 Tumorer – Aflatoxin, androgener, vinylchlorid

Nyrerne:

Aktiv sekretion af affaldsstoffer foregår særligt i nyrernes proximale tubuli, idet der her er specifikke transportsystemer for organiske syrer og baser. Disse sekretionsmekanismer kan også transportere xenobiotika, hvis kemiske struktur ligner det naturlige substrats. Skader i glomeruli viser sig ved ændringer i filtrationshastigheden. Epithelet i proximale tubuli er forholdsvis åbent, hvorfor en række stoffer let trænger ind i tubuluscellerne. Sekretionen af kationer, anioner, glutathionkomplekser og tungmetaller finder sted her, hvorfor koncentrationen af disse stoffer let når toksiske reaktioner. P.g.a. det meget høje energibehov i de sekretoriske mekanismer, er cellerne i proximale tubuli meget følsomme overfor iskæmi. Misbrug af svage analgetika kan give papilskader.

For resten af toksikologien se ”notet til toksikologi”.

13. Beskrive toksiske reaktioner i nervesystemet: Påvirkning af transmittersubstans, det perifære nervesystem og centralnervesystemet

Neurotoksiske skader kan groft deles op i strukturelle og funktionelle, nedenstående er eksempler på skader og det toxin, som kan forvolde dem:

Strukturelle:

Neuronet (neuronopati): Kviksølv, bly, arsen, CO, MPTP, streptomycin, cyanid, anoxi.

Schwanske celler (myelinopati): Hexachlorophen, triethyltin, bly.

Axoner (axonopati): 2,5-hexandion, acrylamid, disulfiram, metronidazol, vincristin.

Nerveterminaler: Nikotin, kokain, excitotoksiske aminosyrer.

Funktionelle:

Muskelsvækkelse: 2,5-hexandion.

Nedsat koordination: alkohol.

Kramper: DDT

Hørelsen: toluen, methyلكviksølv.

Synet: methyلكviksølv.

Følelsen: acrylamid.

Nedsat indlæring: opløsningsmidler

Nedsat hukommelse: opløsningsmidler.

P.g.a. nervesystemets høje energikrav fører anoksi hurtigt til skader, der kan være irreversible. Anoksien kan skyldes manglende ilttilførsel til nervesystemet, men også at de metaboliserings-systemer, der udnytter ilten, kompromitteres. Den manglende ilttilførsel ses ved kulmonooxidforgiftningen, mens manglende udnyttelse af ilten ses ved cyanidforgiftningen.

Hvis skader på neuronet er tilstrækkelig høje, vil først neuronet, derefter udløberne og senere de omkringliggende astrocytter degenerere.

14. Beskrive toksiske reaktioner i hud og slimhinder: allergi, ætsning og fototoksicitet

Følgende reaktioner kan ses efter hudkontakt med xenobiotika:

1. Irritativ effekt, akut eller kumulativ, reversibel.
2. Korrosiv effekt, direkte irreversibel kemisk virkning med nekrose- og ardannelse.
3. Hypo/hyperpigmentering.
4. Fototoxicitet/-allergi.
5. Kontakt allergi.
6. Kemisk acne.
7. Cancer.

Den irritative reaktion er et inflammatorisk respons, der viser sig som rødmen og ødem, evt. blæredannelse. Den korrosive reaktion skyldes stoffer, der har enten syre- eller basekarakter. Syrer danner et ætsskorpe på huden, som i nogen grad hindrer at virkningen går i dybden, mens baser forsæber huden og reaktionen kan derfor gå i dybden. Fototoksicitet er en kemisk induceret øgning af reaktiviteten i huden overfor UV-lys og synligt lys, som enten kan skyldes stoffer, huden kommer i kontakt med eller som bliver tilført huden via blodbanen. Som hovedreaktion ses opsvulmen, rødme og blisterdannelse. Fotoallergi er en tilsvarende reaktion, blot på immunologisk basis. Kemisk acne kan fremkaldes af en række stoffer, mens kloracne er en mere specifik acneiform eruption som fremkaldes af polycykliske chlorerede kulbrinter (dioxin).

15. Beskrive toksiske reaktioner i blod og bloddannende organer

16. Angive toksiske reaktioner i reproduktionssystemet herunder præ - og postnatale toksiske reaktioner

17. Beskrive udviklingen af geno- og epigenotoksisk betinget cancer

17.20 FORGIFTNINGSBEHANDLING

Afvaskning, fremkaldelse af opkastning (ipecacuanha), aspiration, medicinsk kul, dialyse, forceret diurese, pH-ændring, hæmoperfusion, antikonvulsiva, antiarytmika, midler til shockbehandling, antidotbehandling

1. Redegøre for de almene principper for symptomatisk behandling, herunder anvendelsen af ovenstående stoffer/procedurer

17.30 SPECIEL TOKSIKOLOGI

GASSER

Kulmonooxid, nitrose gasser, svovlbrinte, ammoniak, chlor, phosgen

METALLER

Kviksølv, bly, kobber

UORGANISKE STOFFER

Cyanider, syrer, baser, flussyre

ORGANISKE OPLØSNINGSMIDLER:

KULBRINTER

Hexan, lightergas, petroleum, lampeolie, toluen, benzen, dichlormetan, trichlorethylen

ALKOHOLER

Metanol, ethanol, etylenglykol

PESTICIDER

Acetylkolinesterasehæmmere, kobberforbindelser, kumariner

1. Beskrive opståelsesmåde, symptomer og forløb samt redegøre for behandling af forgiftninger med ovenstående stoffer/stofgrupper

17.40 ANTIDOTER

A. ANTIDOT SOM BINDER DIREKTE TIL GIFTSTOF

Dimerkaprol (anvendes f.ex. til arsen, uorganisk kviksølv og uorganisk bly)

Natriumedetat (EDTA) (anvendes f.ex. til uorganisk bly)

Penicillamin (anvendes f.ex. til kobber)

Deferoxamin (anvendes f.ex. til jern)

Methæmoglobindannere (nitrit, dimethylaminophenol) (anvendes f.ex. til cyanid)

Oximer (obidoxim) (anvendes f.ex. til acetylcholinesterasehæmmere)

B. ACCELERATION AF METABOLISK OMDANNELSE TIL UGIFTIGT PRODUKT

Tiosulfat (anvendes f.ex. til cyanid)

C. BLOKERING AF METABOLISK OMDANNELSE TIL GIFTIGT PRODUKT

Ethanol (anvendes f.ex. til metanol og etylenglykol)

D. RECEPTORKONKURRENCE

Oxygen (anvendes f.ex. til karbonmonooxid)

Atropin (anvendes f.ex. til acetylcholinesterasehæmmere, fysostigmin)

Naloxon (anvendes f.ex. til opioider)

E. BINDING TIL SPECIFIKT ANTISTOF

Anti-digitalis Fab (anvendes f.ex. til digitalisglykosider)

F. ANDEN MEKANISME

Phytomenadion (vitamin K) (anvendes f.ex. til kumariner og warfarin)

Silibinin (anvendes f.ex. til amanitin (grøn fluesvamp))

1. Beskrive ovenstående antidoters virkningsmekanisme og anvendelse

17.50 NATURSTOFGIFTE

1. Angive giftigheden af følgende planter og beskrive forgiftningsbehandlingen: Bjørneklo, skarntyde, liljekonval, grøn fluesvamp

2. Angive symptomerne og beskrive behandlingen ved stik af hvepsefamilien

17.60 LÆGEMIDDELTOKSIKOLOGI

1. Kendskab til forgiftninger med nedenstående lægemidler forventes i det omfang, som er anført i de relevante afsnit af pensumbeskrivelsen (angivet i parentes)

Acetylcholinesterasehæmmere (3.28)

Anticholinerge stoffer (3.35)

Adrenerge stoffer (3.56)

Digoxin (4.40)

H₁-receptorantagonister (5.18)

Sovemidler (7.16)

Lokalanalgetika (8.48)

Lithium (9.35)

Antidepressiva (9.43)

Benzodiazepiner (9.55)

Analgetika (10.29, 10.34, 10.65)

Jernpræparater (11.15)

Antikoagulantia (11.25)