



11

06 januar 2022

Planlagt: 09:00 - 13:00

Eksamensnr: 11

Plads: E05-005

Side 1 af 14

**Opgave 1 – Farmakodynamik (10 point)**

- A) Hovedparten af lægemidler udøver deres virkning ved at modulere aktiviteten af receptor på cellens plasma-membran. **Beskriv** tre typer af sådanne receptorer, **angiv** et eksempel på hver af disse typer receptorer samt et lægemiddel som modulerer aktiviteten af den angivne receptor.

*Tre eksempler på receptorer, der er placeret på cellens plasmamembran er G-protein koblede receptorer, ligand-gated ionkanaler samt enzym-koblede receptorer.*

*G-protein koblede receptorer er transmembrane receptorer, der passerer membranen 7 gange, og det ligand-bindende domæne er placeret ekstracellulært, mens selve G-proteinet er placeret intracellulært og består af alfa-, beta- og gamma-subunit. Når en ligand binder til det ligand-bindende domæne, resulterer dette i, at alfa-subunit udskifter GDP med GTP, hvorved det bliver aktivt og kan udføre den videre signalering. Der findes henholdsvis Gs, Gi, Gq og Go protein koblede receptorer. Gs aktiverer adenylyl cyklase, som resulterer i øget koncentration af cAMP og derefter aktivering af PKA. Gi inhiberer adenylyl cyklase, hvilket fører til nedsat koncentration af cAMP. Gq aktiverer PLC, som herefter spalter PIP2 til IP3 og DAG, hvilket fører til øget intracellulær calcium koncentration, og Go's virkningsmekanisme er ikke velkendt. Et eksempel på en G-protein koblet receptor er opioid receptorer, som er Gi koblede receptorer, hvor opioider (fx morfin) er agonist hertil.*

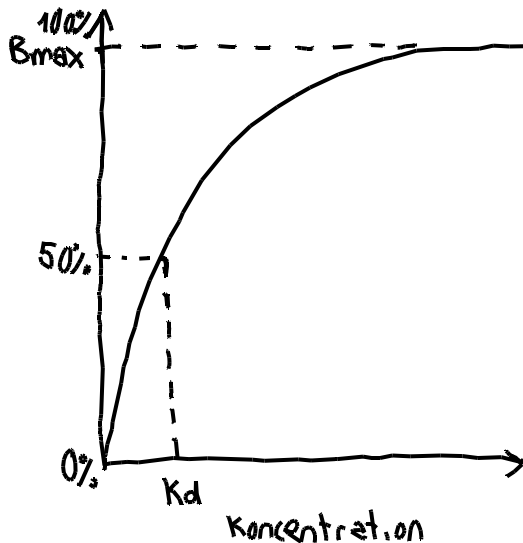
*Ligand-gated ionkanaler er også transmembrane receptorer, der har et ligand-bindende domæne ekstracellulært, og når der binder en ligand hertil, sker der en konformationsændring, der enten tillader eller blokerer, at ioner kan passere gennem denne membran. Disse fungerer derved som porer i membranen. Ionkanalerne er selektive og tillader eksempelvis passage af enten kationer eller anioner. Dette vil resultere i enten depolarisering eller hyperpolarisering af cellen. Et eksempel er nikotinerge acetylcholin receptorer, hvor nikotin og acetylcholin fungerer som agonister herfor.*

*Enzym-koblede receptorer er også transmembrane, og disse består af et ekstracellulært ligand-bindende domæne, der er koblet til et intracellulært domæne. Når en ligand binder til det ekstracellulære domæne, forekommer der en konformationsændring, således at der sker en enzymatisk kaskade intracellulært. Dette fører som regel til ændringer på gentransskriptionsniveau. Et eksempel herpå er epidermal growth factor receptor, som cetuximab er antagonist til.*

- B) **Beskriv** og **illustrer**, hvordan man finder et lægemiddels (L's) affinitet for en given receptor. Angiv hvorfor, det er ønskværdigt, at lægemidler har en høj affinitet. *Man finder et lægemiddels affinitet for en given receptor ud fra en bindingskurve, der illustrerer antal bundne receptorer ud af det fulde antal receptorer ved en stigende koncentration af lægemidlet. Denne bindingskurve angiver den maksimale antal receptorer, der har lægemiddel bundet hertil ( $B_{max}$ ), og ud fra denne bindingskurve kan affiniteten aflæses som  $K_d$ .  $K_d$  er dissociationskonstanten, der angiver ved hvilken koncentration, at halvdelen af receptorerne er besat af lægemidlet. På nedenstående graf er illustreret henholdsvis  $B_{max}$  og  $K_d$ .*

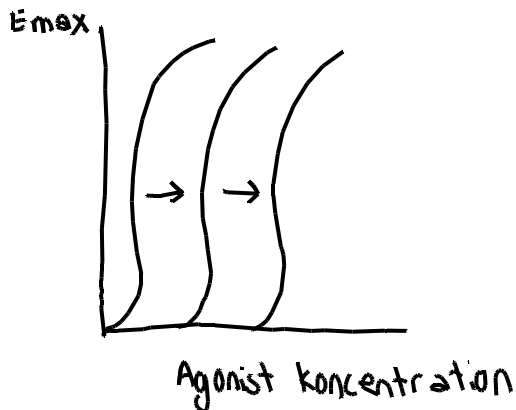
Det er ønskværdigt, at lægemidler har en høj affinitet, fordi dette betyder, at der kun skal en lille koncentration af lægemidlet til for at opnå en stor andel af receptorer, der er besat af lægemidlet. Dette har også indflydelse på, at der derved kun skal en lille koncentration af lægemidlet til for at igangsætte et respons (potency). I modsætning hertil vil et lægemiddel med lav affinitet resultere i, at der skal en væsentligt større koncentration af lægemidlet til for at opnå den ønskede effekt.

Lægemidler med en stor affinitet vil ligeledes mindske risikoen for off-target bivirkninger, fordi den store affinitet og den derved lille koncentration resulterer i, at lægemidlet i bedst mulige omfang kun binder til den ønskede receptor.

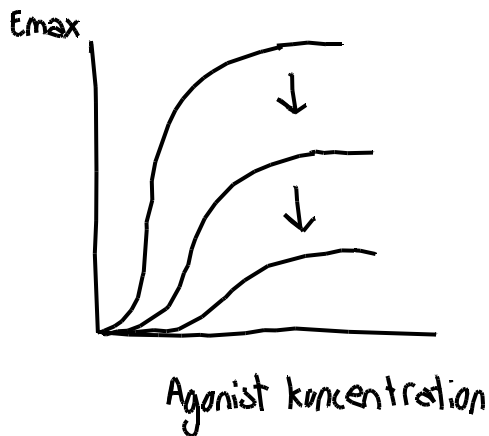


- C) **Beskriv og illustrer**, hvordan dosis-respons kurven for adrenalin til en adrenerg receptor vil moduleres i tilstedeværelse af stigende koncentration af hhv et lægemiddel som er en kompetitiv en non-kompetitiv antagonist, og angiv hvilke forhold der giver anledning til non-kompetitiv inhibition.

Dosis-respons kurven for adrenalin til en adrenerg receptor i tilstedeværelse af en stigende koncentration med en kompetitiv antagonist vil blive mere og mere højreforskuet. Dette skyldes, at en kompetitiv antagonist binder reversibelt til agonistens aktive site (det ortosteriske site), men da dette er reversibelt, opstår der en konkurrence mellem agonistens og antagonistens binding. Derfor vil agonisten kunne overkomme antagonistens hæmmende virkning ved at øge koncentrationen af agonisten. Dette betyder, at agonistens efficacy ikke er ændret, men potensen er blot blevet mindre, fordi det kræver en større koncentration af agonisten for at igangsætte et respons og opnå maksimal effekt. Dosis-responskurven for adrenalin i tilstedeværelse af en kompetitiv inhibitor er illustreret herunder.



Dosis-respons kurven for adrenalin til en adrenerg receptor i tilstedeværelse af en stigende koncentration med en non-kompetitiv antagonist vil resultere i en mindre efficacy, fordi uanset hvor meget koncentrationen af agonisten øges, vil agonisten ikke kunne overkomme den non-kompetitive antagonists hæmmende effekt. Derved kan agonisten ikke opnå maksimal effekt. Dette skyldes, at non-kompetitive antagonister enten binder allosterisk til receptoren og forårsager en inhiberende konformationsændring, eller fordi antagonisten binder irreversibelt til det ortosteriske site. Derved kan agonisten ikke konkurrere om binding til det ortosteriske site på trods af stigende koncentration. Dosis-respons kurven for adrenalin ved tilstedeværelse af en non-kompetitiv antagonist er illustreret herunder.



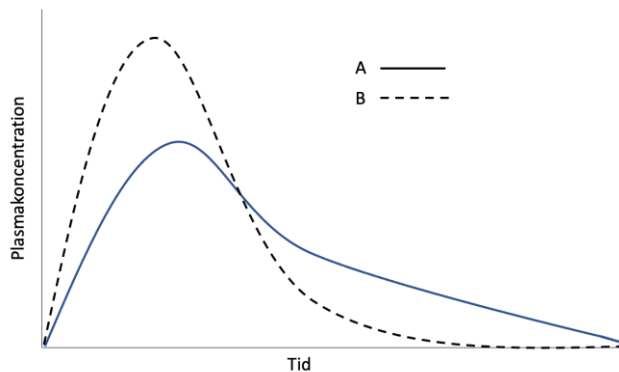
- D) **Beskriv** på baggrund af din tegning ovenfor, hvor stor farmakologisk virkning man vil få af hhv en kompetitiv og en non-kompetitiv inhibitor ved meget høje niveauer af adrenalin i kroppen.

Ved meget høje niveauer af adrenalin i kroppen vil det være muligt for adrenalin at overkomme den kompetitive inhibitor, og derfor vil det være muligt at opnå maksimal effekt. Dette kan ses ved højreforskydningen af dosis-respons kurven, hvor kun potensen er ændret, men både efficacy og hældning på kurven er den samme. Derfor vil den kompetitive antagonist ikke have betydelig farmakologisk virkning. Derimod vil det ved tilstedeværelse af en non-kompetitiv antagonist ikke være muligt for adrenalin at opnå maksimal effekt, uanset hvor stor koncentrationen af adrenalin er. Dette kan ses på dosis-respons kurven ved, at efficacy sænkes ved tilstedeværelse af den non-kompetitive antagonist. Dette betyder,

*at ved meget høje niveauer af adrenalin i kroppen vil en non-kompetitiv inhibitor have væsentlig bedre farmakologisk virkning end en kompetitiv inhibitor.*

## Opgave 2 – Farmakokinetik (10 point)

Nedenfor er vist plasmakoncentrationens forløb for to lægemidler A og B efter p.o. administration. De to lægemidler er kemisk set ens bortset fra at lægemiddel B er en svag syre.



- A) **Redegør** for, hvordan denne kemiske ændring kan give anledning til de observerede ændringer i farmakokinetik?

*Lægemiddel B er en svag syre, hvilket betyder, at den i ventriklen vil være på syreform og derfor ikke have nogen ladning. Dette skyldes, at i ventriklen er der meget lav pH, og derved også tilstedeværelse af mange  $H^+$ . Dette forårsager, at den svage syre beholder sin  $H^+$  og derfor forbliver på uladet form, hvorved den nemt kan absorberes fra ventriklen og hurtigt diffundere over i det systemiske kredsløb. I modsætning hertil er lægemiddel A ikke nogen svag syre, og derfor kan det formodes, at der går væsentligt længere tid, før A kan diffundere over i det systemiske kredsløb. Derudover ses det også, at den maksimale plasmakoncentration af A er mindre end B, hvilket formodentlig skyldes en first-pass metabolisme, som lægemiddel A har været igennem, før denne er absorberet over i det systemiske kredsløb. En lige så væsentlig first-pass metabolisme er ikke forekommet for lægemiddel B, fordi denne er absorberet direkte fra ventriklen grundet det sure pH. Ydermere kan det ses på grafen, at lægemiddel B væsentligt hurtigere opnår en meget lav plasmakoncentration, mens der går længere tid, før plasmakoncentrationen af lægemiddel A aftager. Dette kan skyldes en hurtig renal ekskretion af lægemiddel B, hvor denne svage syre er blevet ioniseret i den basiske urin, således at denne ikke kan reabsorberes og derved hurtigere udskilles. Dette fænomen kaldes ion-trapping.*

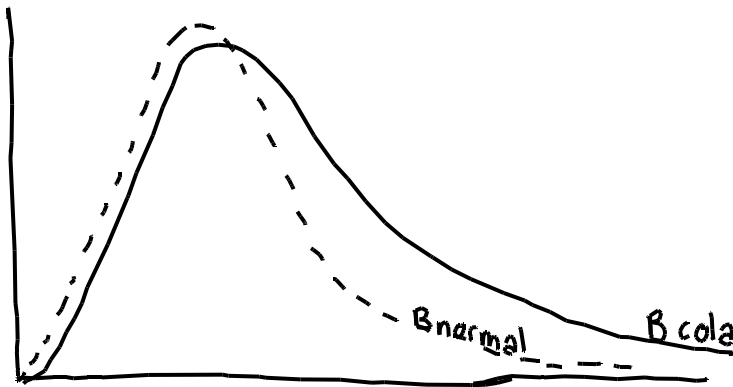
- B) De to stoffer er antihypertensive lægemidler og skal gives ved gentagen administration. **Beskriv** med udgangspunkt i van Rossum's formel og udsvingsformlen, hvordan den kemiske ændring fra stof A til stof B vil påvirke administrationsinterval og udsving i plasmakoncentrationen?

*Van Rossum's formel illustrerer steady state, hvilket beskriver den tilstand, hvor administration og elimination af lægemidlet er i ligevægt. Dette er ønskværdigt, fordi man således undgår koncentrationer under og over det terapeutiske indeks, da der ikke længere er store udsving. Således undgås der både uvirksomme og toksiske doser. Steady state koncentrationen kan beregnes ud fra følgende formel:*

$$C_{ss} = \frac{D * F}{\text{tidsinterval} * C_{total}}$$

*Denne formel illustrerer, at steady state koncentrationen afhænger af dosis, biotilgængelighed, tidsinterval og den totale clearance. Når stof A kemisk ændres til stof B, som er en svag syre, kan det ses på grafen, at der både hurtigere opnås en høj plasmakoncentration, men også en hurtigere eliminering af stof B. Dette betyder, at der hurtigere opstår udsving i plasmakoncentrationen fra en meget høj til meget lav koncentration, og der skal derfor også administreres lægemiddel B med hyppigere tidsintervaller.*

- C) Det oplyses, at en given patient i antihypertensiv behandling med stof B drikker 2-3L Cola om dagen. Phosphorsyren i Cola udskilles renalt og vil påvirke urinens pH. **Illustrer** og **redegør** for, hvordan det høje indtag af Cola kunne påvirke stoffets farmakokinetik? *Da den store mængde cola påvirker urinens pH, betyder dette, at urinen bliver mere sur, og derfor er der risiko for, at den svage syre B ikke udskilles lige så hurtigt renalt, som hvis pH i urinen var mere basisk som normalt forventet. Dette skyldes, at en svag syre normalt udskilles renalt via ion-trapping, som betyder, en basisk pH i urinen vil resultere i, at den svage syre afgiver sin  $H^+$  og derved bliver ioniseret. Når syren er ioniseret, kan denne ikke reabsorberes til kapillærerne igen, og derfor opstår der såkaldt ion-trapping, hvor den svage syre forbliver i urinen og derved kan udskilles renalt. Når den store mængde cola resulterer i en lavere pH i urinen, vil denne ion-trapping ikke forekomme, fordi den svage syre ved lav pH vil beholde sin  $H^+$  og forblive uladet. Derved kan den reabsorberes, og således udskilles lægemiddel B ikke lige så hurtigt længere. Der opstår derved en længere halveringstid. Dette kan ses på nedenstående graf ved, at lægemiddel B nu er længere tid i plasma, fordi ekskretionen ikke er sufficient som før. (Det er meningen, at begge grafer skal have samme opadgående stigning samt have lige højt toppunkt, men for at kunne adskille de to grafer, er de placeret til forskelligt).*



D) **Vurder**, om det kunne være hensigtsmæssigt at skifte til stof A?

*Det kunne muligvis være hensigtsmæssigt at skifte til stof A, som ikke er en svag syre, da dennes elimination ikke påvirkes af det store cola indtag og den derved lavere pH i urinen.*

### Opgave 3 – Antibiotika/antiviral terapi (10 point)

Din patient skal have foretaget et større kirurgisk indgreb i mundhulen og har en hjerteklapprotese. Derfor skal der gives forebyggende behandling mod hjerteklappbetændelse (endocarditis). Retningslinjerne foreskriver, at du skal give amoxicillin (2 g, tbl.) en time før indgrebet.

A) **Angiv**, hvilken type antibiotika er amoxicillin?

*Amoxicillin tilhører gruppen af bredspektrede penicilliner, hvilket er en cellevægssyntesehæmmer.*

B) **Beskriv**, hvilket forhold hos patienten, skal du være særligt opmærksom på før antibiotikabehandlingen?

*Da retningslinjerne foreskriver, at der skal administreres penicillin, er det vigtigt at vide, om patienten er allergisk over for penicilliner, da dette i værste tilfælde kan resultere i anafylaktisk shock.*

C) Efter en måned ser du patienten igen, som nu har fået hvide belægning i mundhulen og fortæller om en konstant metalagtig smag. Du mistænker mundsvamp. **Angiv**, hvilket stof kan dette behandles med?

*Oral candidiasis kan behandles med nystatin, som er et polyent antimykotika, der anvendes til lokale svampeinfektioner.*

D) **Redegør** for virkningsmekanismerne for to klasser af antimykotika?

*De to klasser af antimykotika er polyener og azoler.*

*Polyener er både hydrofile og hydrofobe, hvilket tillader, at disse kan placeret i cellemembranen på svampecellen. Stoffet binder til ergosterol, som er en væsentlig komponent i svampens cellemembran, hvilket resulterer i, at der dannes porer i*

cellemembranen. Dette tillader passage af ioner såsom natrium og kalium, hvilket resulterer i, at svampecellen dør. Derved er polyener fungicide.

Azoler er derimod en gruppe af antimyotika, der hæmmer det CYP-afhængige enzym 14-afla demethylase, således at omdannelsen af lanosterol til ergosterol hæmmes. Den hæmmede ergosterolsyntese bevirker en ændret permeabilitet i svampens cellemembran, hvilket resulterer i en fungistatisk virkning.

#### Opgave 4 - Smertebehandling og bivirkninger (10 point)

- A) Opioider er normalt de mest effektive midler til behandling af smerter, men det er mindre effektivt mod smerter i tænder og mundregionen. Hvorfor?

Opioider er opioidreceptor agonister, der binder til og aktiverer de Gi protein koblede opioidreceptorer af typen my-, delta- og kappa-receptorer. Disse receptorer er primært beliggende i dorsalthornet i medulla spinalis, hvor smerte fra torso og lemmer transmitteres igennem. Dog bliver smerter i tænder og mundregion transmitteret gennem kranienerver og herefter direkte til hjernestammen, hvilket betyder, at oral smertesIGNALERING ikke passerer gennem dorsalthornet i medulla spinalis. Dette giver anledning til, at opioider er mindre effektive ved disse smerter.

- B) En anden stofgruppe, der bruges som alternativ til opioiderne er non-steroide antiinflammatoriske stoffer (NSAIDs) og paracetamol. Beskriv virkningsmekanismen bag deres analgetiske effekt.

NSAID er en gruppe af lægemidler, der inhiberer enzymet COX (både COX1 og COX2). COX1 er et såkaldt "house keeping" enzym, der er konstitutivt aktivt, mens COX2 er inducerbart og opreguleres ved inflammationsreaktioner og smertereaktioner. Det er derfor inhibering af COX2, der er ønskværdigt for at opnå en analgetisk effekt. COX2 katalyserer omdannelsen af arachidonsyre til prostaglandiner, der fungerer som sensibiliserende agenter for nociceptorer. Ved at hæmme COX2, hæmmes dannelsen af disse prostaglandiner således også, hvilket resulterer i en nedsat sensibilitet af nociceptorerne og derved en analgetisk effekt på de perifere nerver. Derudover er COX2 også ansvarlig for at katalysere dannelsen af prostaglandiner, der opregulerer inflammation samt inducerer feber, og ved hæmning af COX2 forekommer der således også en antiinflammatorisk og antipyretisk effekt. NSAID såsom ibuprofen inhiberer reversibelt COX enzymerne, men acetylsalicylsyre adskiller sig fra de andre NSAID ved irreversibelt at hæmme COX enzymerne. På almindelige celler gør det ingen væsentlig forskel, at acetylsalicylsyre hæmmer COX enzymerne irreversibelt, da disse har kerner og derved proteinsynteseapparat til at producere nye enzymer. Dog er der den komplikation, at hæmning af COX1 på trombocytterne resulterer i hæmmet TXA2 syntese, hvilket resulterer i, at trombocytter ikke kan aggregere, og derved opstår der en antitrombotisk effekt. Da trombocytter ingen kerne har, og acetylsalicylsyre binder irreversibelt, går der 7-10 dage, før at den antitrombotiske effekt ophører, fordi det kræver produktion af nye trombocytter. Paracetamol er en svag hæmmer af COX1 og COX2, hvilket resulterer i en analgetisk og antipyretisk effekt grundet samme ovenfor beskrevne mekanisme, men paracetamol har ingen antiinflammatorisk eller antitrombotisk effekt.

- C) Nævn den alvorligste bivirkning ved NSAIDs. Hvad er den fysiologiske mekanisme, der ligger til grund for den bivirkning?



*Den alvorligste bivirkning af NSAID er udvikling af mavesår (ulcus), som i værste tilfælde kan resultere i perforation af ventrikelvæggen. Denne bivirkning skyldes hæmning af COX1, der blandt andet også katalyserer syntese af prostaglandiner, som nedregulerer mavesyresekretionen samt opregulerer mucussekretionen i ventriklen. Dette er med til at beskytte ventrikelslimhinden, men når COX1 inhiberes af NSAID, inhiberes dannelse af disse beskyttende prostaglandiner også. Dette resulterer i øget syresekretion samt nedsat mucussekretion, hvorved der er øget risiko for udvikling af mavesår. Samtidig vil den antitrombotiske effekt beskrevet i ovenstående spørgsmål resultere i, at blødningen fra mavesår kan være svær at stoppe.*

D) En overdosis paracetamol kan være letal. Hvorfor?

*En overdosis af paracetamol kan være letal, fordi en vis procentdel af metabolisering af paracetamol foregår via CYP-systemet i leveren. Denne metaboliseringsproces resulterer i dannelse af den reaktive metabolit NABQI, der normalt straks reagerer med glutation for således ikke længere at være reaktiv og toksisk. Ved en overdosering af paracetamol vil der ikke være tilstrækkeligt med glutation, og derfor vil NABQI i stedet binde til makromolekyler i leveren. Dette resulterer i levernekrose og kan derfor være letalt. En overdosis kan behandles med N-acetylcystein.*

### Opgave 5 – Autonome Nervesystem (6 point)

En gartner indbringes til skadestue i bevidstløs tilstand med profus slytsekretion, miosis, diare og subkutane muskelfascikulationer.

A) **Beskriv**, hvilken forgiftning er sandsynligvis er tale om, og hvilken farmakologisk behandling kan i så fald anvendes?

*Der er sandsynligvis tale om forgiftning med organofosfat, som blandt andet findes i pesticider. Organofosfat hæmmer irreversibelt enzymet acetylcholinesterase, hvis normale funktion er at nedbryde acetylcholin i synapsen. Når dette enzym hæmmes, bliver synapsen "oversvømmet" med acetylcholin, hvilket resulterer i et massivt kolinergt respons. Denne forgiftning kan behandles med atropin, som er en kolinerg antagonist, der kan inhibere virkningen af acetylcholin, men samtidig kan den også reaktivere acetylcholinesterasen.*

B) **Beskriv** neostigmins virkningsmekanisme og anvendelse?

*Neostigmin er en indirekte kolinerg agonist, hvilket skyldes, at lægemidlet reversibelt inhiberer enzymet acetylcholinesterase, hvorved acetylcholin ikke kan nedbrydes i synapsen. Dette resulterer i en øget virkning af acetylcholin og derved et øget kolinergt respons, hvilket blandt andet anvendes til patienter med myastenia gravis. Den øgede mængde acetylcholin resulterer i øget aktivering af nikotinerge receptorer, der blandt andet er placeret i den neuromuskulære junction, og ved aktivering af disse, resulterer dette i depolarisering af cellen og derved muskelaktivitet. Derudover vil muskarine receptorer også få en øget aktivitet, hvilket blandt andet resulterer i øget sekretion fra eksokrine kirtler.*

C) **Beskriv** hvorfor neostigmin, der er en kvaternær amin, og ikke fysostigmin, der er en

tertiær amin, anvendes ved behandling af myastenia gravis. Begge stoffer har samme virkningsmekanisme?

*Dette skyldes, at den kvartenære amin neostigmin blot reversibelt inhiberer acetylcholinesterasen, og dette er ønskværdigt for ikke at forårsage alvorlige reaktioner.*

### Opgave 6: Hjerte/Kar (6 point)

**Angiv 4 anti-hypertensive lægemidler og beskriv deres virkningsmekanisme.**

*Eksempler på 4 anti-hypertensive lægemidler er calcium-kanal antagonist, beta-blokkere, diuretika og ACE-hæmmere.*

*Calcium-kanal antagonist fungerer ved at blokere L-type calcium kanaler i både myokardiet og i blodkar. Blokering af calcium kanaler i hjertet resulterer i en nedsat calciumkoncentration intracellulært, hvorved hjertets kontraktilitet mindskes. Blokering af calcium kanaler i glatmuskulaturen i blodkar resulterer også i en nedsat calcium koncentration intracellulært, og dette har en vasodilaterende effekt, hvorved den perifere modstand mindskes. Derved sænkes blodtrykket.*

*Beta-blokkere er antagonist på beta-adrenerge receptorer, og i kontekst til den anti-hypertensive virkning er det primært den inhiberende effekt af beta1 receptorer beliggende i hjertet, der har relevans. Beta1 receptorer er Gs koblede receptorer, og stimulering af disse resulterer normalt i aktivering af Gs-signalvejen og derved en øget hjertekontraktilitet og frekvens. Da antagonist inhiberer beta1 receptorer, er det ikke muligt for noradrenalin og adrenalin at binde hertil og aktivere disse receptorer, hvilket resulterer i en nedsat hjertekontraktilitet og frekvens. Derudover hæmmer beta-blokkere også renin-frigivelsen, hvorved blodtrykket yderligere sænkes.*

*Diuretika har som funktion at øge udskillelsen af væske fra blodet gennem urinen. Der findes forskellige grupper af diuretika. Loop-diuretika er de stærkeste, og disse inhiberer  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$  co-transporteren, således at disse ioner ikke kan reabsorberes. Udskillelsen af disse ioner til urinen resulterer i øget diurese grundet osmotiske kræfter. Thiazider er en anden gruppe af diuretika, der inhiberer  $\text{Na}^+/\text{Cl}^-$  co-transportoren, hvilket også resulterer i diuretisk effekt. Den sidste gruppe af diuretika er de såkaldt kalium-besparende, der fungerer som aldosteron antagonist, hvorved  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPasen inhiberes, således at natrium reabsorption og kalium ekskretion hæmmes. Dette giver dog ingen væsentlig diuretisk effekt. Den diuretiske effekt af disse farmaka resulterer i en mindsket blodvolumen og derved mindsket blodtryk.*

*ACE-hæmmere inhiberer Angiotensin Konverterende Enzym, hvilket resulterer i nedsat omdannelse af angiotensin I til angiotensin II, hvilket resulterer i vasodilatation. Dette resulterer også i nedsat aldosteron sekretion, hvorved der kommer mindsket blodvolumen. Alt i alt resulterer dette til mindsket blodtryk.*

### Opgave 7 – Lunger (6 point)

- A) **Angiv** et lægemiddel, der anvendes til profylaktisk behandling af astma, og et der anvendes til behandling af akut anfald?  
*Den langtidsvirkende beta2-agonisten salmeterol anvendes til profylaktisk behandling af astma, mens den kortidsvirkende beta2-agonist terbutalin anvendes til behandling af akut anfald.*
- B) Theophyllin kan gives som tillæg ("add on") i behandlingen af middelsvær astma. **Beskriv** hvilket protein theophyllin påvirker og hvorledes?  
*Theophyllin påvirker fosfodiesterasen ved at have inhiberende virkning på dette enzym. Derved hæmmes den katalytiske effekt af fosfodiesterasen, som normalt omdanner cAMP til AMP fra Gs-signalvejen, der er aktiveret gennem beta2-adrenerge receptorer.*
- C) **Angiv** minimum en af theophyllins fysiologiske virkningsmekanismer, der modvirker astmatiske anfald.  
*Theophyllin inhiberer enzymet fosfodiesterase i de glatte muskelceller i bronkierne, hvilket resulterer i, at cAMP ikke bliver omdannet til AMP. Dette bevirker en øget koncentration af cAMP og derved aktivering af PKA, hvilket resulterer i bronkodilatation.*
- D) **Angiv** minimum et forhold, som tandlægen skal være opmærksom på, hvis patienten tager theophyllin?  
*Hvis patienten tager theophyllin, skal man være særligt opmærksom på at administrere andre lægemidler til patienten. Dette skyldes, at theophyllin har et snævert terapeutisk indeks, og interaktioner med andre lægemidler kan således resultere i påvirkning af koncentrationen af theophyllin.*

### Opgave 8 – Interaktioner (8 point)

- A) **Redegør** for, hvad on target og off target bivirkninger er.  
*On-target bivirkninger er en type af bivirkninger, der skyldes, at lægemidlet binder til den ønskværdige receptor, men i et andet end det tiltænkte væv. Dette vil sige, at lægemidlet har stor selektivitet for en given receptor, men hvis denne receptor også er beliggende i andre væv, kan lægemidlet også binde hertil og udøve sin enten agonistiske eller antagonistiske virkning. Dette resulterer i bivirkninger. Et eksempel på dette er ipratropium, som er en muskarin antagonist, der anvendes til KOL patienter med det formål at inhibere primært M3 receptorer i bronkierne, således at der forekommer en nedsat mucussekretion samt bronkodilatation. Dog kan ipratropium resultere i bivirkninger såsom mundtørhed, fordi M3 receptorer i spytkirtlerne også inhiberes. Derudover dækker on-target bivirkninger også over den type af bivirkninger, der skyldes et for stærkt respons af lægemidlet. Dette kan eksempelvis illustreres med anti-hypertensiva, hvor en for stor dosis og derved et for kraftigt respons resulterer i hypotension.*
- Off-target bivirkninger er derimod bivirkninger, der skyldes, at lægemidlet har affinitet for andre receptorer end blot den ønskede receptor. Derved vil lægemidlet ikke blot binde til og udøve sin virkning på den ønskede type receptor, men den vil også udøve sin virkning på andre typer af receptorer. Et eksempel herpå er antipsykotika, der udover at fungere som antagonist på dopamin D2-receptorer også har affinitet for en række andre G-protein*

*koblede receptorer. Dette resulterer blandt andet i mundtørhed grundet antagonisme på muskarine receptorer samt sederende effekt grundet antagonisme på H1-receptorer.*

- B) Lægemiddelinteraktioner kan medføre at et lægemiddel, som er givet i den behandlende dosis, kommer op på en plasmadosis, der kan give toksiske effekter eller bivirkninger.

**Beskriv** to typer af interaktioner, der kan medføre øget plasmakoncentration for et lægemiddel.

*To typer af interaktioner, der kan medføre øget plasmakoncentration for et lægemiddel er en øget absorption samt en nedsat elimination.*

*En øget absorption fra applikationsstedet kan blandt andet skyldes, at et lægemiddel inhiberer P-glykoprotein i cellerne i mave-tarmkanalen, således at et peroralt administreret lægemiddel absorberes mere end normalt. P-glykoprotein er et protein, når normalt pumper lægemidler ud af cellerne igen, således at eksempelvis lægemidler absorberet i enterocytterne i tarmslimhinden bliver transporteret tilbage i tarmlumen igen. Hvis denne funktion er inhiberet grundet interaktion med et andet lægemiddel, forårsager dette, at der ikke sker denne udpumpning tilbage i tarmlumen, og derved forårsager dette en øget absorption og som følge heraf en øget plasmakoncentration.*

*En nedsat elimination kan eksempelvis skyldes, at et lægemiddel inhiberer cytokrom P450 systemet, der normalt bidrager til metabolismen af en lang række lægemidler. Et eksempel på et CYP-inhiberende farmaka er erythromycin. Inhibering af CYP-systemet medfører derved en nedsat metabolisme af alle de lægemidler, der normal metaboliseres gennem disse reaktioner. Derudover kan en nedsat elimination også skyldes nedsat renal ekskretion, hvilket eksempelvis kan være tilfældet, hvis det ene lægemiddel resulterer i en mere sur pH i urinen, og det andet lægemiddel er en svag syre. Den svage syre vil således forblive på uladet form, hvorved lægemidlet nemt kan reabsorberes igen og derved ikke bliver udskilt via urinen. Både nedsat metabolisme og nedsat renal ekskretion kan resultere i en øget plasmakoncentration.*

- C) Er der i spørgsmål B tale om farmakodynamiske eller farmakokinetiske interaktioner?  
*Der er tale om farmakokinetiske interaktioner.*

### **Opgave 9 – Ordinationsret og bivirkninger (5 point)**

Aktivt kul er en vigtig del af behandlingen af den forgiftede patient. Hvilke(t) af følgende udsagn er korrekt(e)?

1. Aktivt kul binder til ethanol?
2. Aktivt kul binder til paracetamol?
3. Aspiration til lungerne er en alvorlig komplikation til indgift af aktivt kul?
4. Lithium og jern binder ikke til aktivt kul?
5. Aktivt kul virker også ved parenterale forgiftninger?

*Udsagn 1 og 3 er korrekte.*

## Opgave 10 – Recept (5 Point)

Pakninger, priser, tilskud og udlevering							
Tilskud	Udlevering	Disp.form og styrke	Vnr.	Pakning	Pris	Pris enh.	Pris DDD.
	(HX18)	Filmovertrukne tabletter 500 mg (kan dosisdisp.)	005813	10 stk. (blister)	ikke fast pris		
	(HA18)	Filmovertrukne tabletter 500 mg (kan dosisdisp.)	409193	20 stk. (blister)	21,45	1,57	9,44
●	(B)	Filmovertrukne tabletter 500 mg (kan dosisdisp.)	048744	100 stk. (dåse)	40,75	0,41	2,44
●	(B)	Filmovertrukne tabletter 500 mg (kan dosisdisp.)	083644	300 stk.	58,00	0,19	1,16
●	(B)	Filmovertrukne tabletter 1000 mg (kan dosisdisp.)	111955	100 stk.	46,50	0,47	1,40
●	(B)	Tabletter med modificeret udløsning 665 mg (kan dosisdisp.)	008453	100 stk. (dåse)	68,35	0,68	3,08
	(HA18)	Brusetabletter 500 mg	433126	20 stk. (blister)	28,35	1,92	11,51
⊗	(B)	Brusetabletter 500 mg	550616	60 stk. (blister)	68,90	1,15	6,89
■	(HX18)	Oral suspension 24 mg/ml	550624	60 ml	ikke fast pris		

Din patient har smerter efter tandekstraktion, og du vælger at behandle ham med tablet Panodil® i 3 dage (1 gram 4 x dagligt).

Skriv en recept (så får han tilskud) og vælg den billigste pakning. Se vedlagte udskrift fra medicin.dk Recepter.

**H:S Rigshospitalet**  
Blegdamsvej 9 - 2100 København - Telefon 3545 3545

Sygehusekode: 1301 | Ald. kode: | Ald. navn: |  
Lægens navn: |

**Recept**

Sikrede: 111165-2223 (Personnr., navn og adresse) | Apotek: |  
Peter Nielsen, Solvej 23  
2345 Rodkøbing | Amt: |

Bemærkninger: |

**Ordination (Gyldig indtil 2 år fra udstedelsesdatoen)**  
Præparatnavn, dispenseringsform, styrke, mængde samt brugsanvisning og udlevering

Dato og underskrift: |

Forbeholdt apoteket

Udskrift af Sygekræftens Forhandlingsudvalg | Kommuneinformation 02 11 800 8000 8000

*Jeg skriver recepten herunder med anvisning til felterne på recepten:*

**Lægens navn**

*Tandlæge Rod Boresen*

**Sikrede**

*111165-2223*

*Peter Nielsen, Solvej 23*

*2345 Rodkøbing*

**Ordination**

*#*

*Rp.*

*Filmovertr. Tabl. Panodil 500 mg*

*No. 100*

*D.s. To tabletter 4 gange dagligt i 3 dage mod smerter efter tandekstraktion*

**Dato og underskrift**

*06/01-2022*

*Rod Boresen*

11

- 1 Lokalanalgetika opdeles i estere og amider
- 1 Ja
- 2 De toksiske virkninger af lokalanalgetika kan modvirkes med naloxon
- 2 Nej
- 3 Antipsykotika er antagonist på D2 receptoren
- 1 Ja
- 4 Behandling med antipsykotika kan øge risikoen for cariesangreb
- 1 Ja
- 5 En recept har gyldighed i 2 år
- 1 Ja
- 6 H2 receptor antagonist er mere potente og længerevirkende end protonpump hæmmere (PPI)
- 2 Nej
- 7 Inhalationssteroider virker profylaktisk ved at hæmme både straks- og sen reaktionen hos astmatiske patienter
- 0 Ved ej

**Odont – Farma – Ordinær - V22**

Eksamen i farmakologi - SODB16054E (SODB16054E)

06-01-2022 09:00

11

8 Det tilsyneladende fordelingsvolumen for et lægemiddel kan være mindre end plasmavolumen.

2 Nej

9 Biotilgængeligheden vil være større ved rektal administration end ved intramuskulær administration

2 Nej

10 Ipratropium er en muskarin receptor agonist

2 Nej

11 Antipsykotika har antiemetisk effekt

1 Ja

12 Virkningsmekanismen af Betablokkere for hypertension er hovedsaglig via blokade af beta-2 receptorer

2 Nej