

Indholdsfortegnelse

2020 vinter reeksamen.....	1
2020 vinter ordinær.....	8
2019-vinter ordinær.....	15
2018 vinter ordinær.....	23
2017 vinter ordinær.....	31
2017 vinter reeksamen.....	31
2016 vinter reeksamen.....	37
2016 vinter ordinær.....	38
2015 vinter reeksamen.....	44
2015 vinter ordinær.....	50
2014 vinter reeksamen.....	56
2014 vinter ordinær.....	66

2020 vinter reeksamen¹

Opgave 1 – Farmakodynamik (10 point)

A. Beskriv og illustrer de forskellige grader af agonisme som kan observeres på en G-protein koblet receptor og angiv hvilken parameter de adskiller sig på

- Fuld agonist: Binder til receptor og ændrer dens konformation, hvilket fremkalder et maksimalt respons, dvs. et respons på niveau med den respons, den endogene ligand kan fremkalde.
- Partiel agonist: Fremkalder et submaksimalt respons, dvs. et respons som er lavere end det, den endogene ligand kan fremkalde.
- Invers agonist: Binder til konstitutivt aktiv receptor og ændrer dens konformation, så den nu er inaktiv. Fremkalder altså et negativt respons.

De adskiller sig fra hinanden ved at have forskellige efficacy (Emax).

B. Angiv hvad der forstås ved en kompetitiv antagonisme og beskriv hvordan stigende koncentration af en kompetitiv antagonist vil påvirke bindingen af en agonist og det deraf følgende respons.

¹ For at undgå misforståelser: Eksempelvis er ''2020 vinter sygeeksamen'' afholdt i februar 2021. Ligeledes er alle andre eksaminer også afholdt året efter, at kurset er foregået, da der er nytår mellem kursus og eksamen.

Kompetitiv antagonisme er når liganden binder non-kovalent til det aktive site, som det blokerer for bindingen af andre ligander, hvorefter den dissocierer efter noget tid. Den konkurrerer altså med andre ligander om binding til det aktive site. Dosis og affinitet afgør altså hvilken ligand der binder. Ved stigende koncentration af (reversibel) kompetitiv antagonist vil Dosis/respons kurven blive forskudt til højre, da en højere koncentration af agonist nu vil være nødvendig, for at fremkalde samme respons.

C. Beskriv hvordan hhv. en agonist og en antagonist kan fungere som lægemiddel og giv et eksempel på begge

Agonist kan imitere den endogene ligands virkning, og bruges derfor i tilfælde hvor der er fravær eller underskud på den endogene ligand. Eksempler er insulin ved diabetes, dopamin (levodopa) ved Parkinson. Desuden kan de bruges i situationer hvor man vil udnytte receptorer til at udløse et fysiologisk respons, der skal fungere som terapeutisk effekt. Eksempler på dette er **opioider** ved analgesi, **adrenerge agonister** (**Salmeterol**; langtidsvirkende Beta2, **Terbutalin**; korttidsvirkende Beta2 → bronchodilatation), (**Xylometazolin**; næsespray Alfa1 → vasokonstriktion lokalt), **Suxamethon** på nACh-receptorer til neuromuskulære blokader (unikt princip; depolariserende agonist "blokker").

Antagonister er "blokkere", og blokerer for bindingen af andre ligander, herunder endogene eller exogene agonister. Dette kan bruges ved for stor aktivitet af den endogene ligand, eller som antidot ved toksicitet af exogen ligand.

- Eksempel på antagonister der modvirker overaktivitet af endogen agonist, er Anti-psykotika. De binder non-selektivt på **dopaminerge** (primært **D2**) **receptorer**, hvormed de blokerer binding og virkning af dopamin. Flere eksempler: **anti-arytmika**; **beta adrenerge antagonister**, **calcium kanal antagonister**, **alfa adrenerge antagonister**. Kemoterapi; **Tamoxifen** (antihormon; virker på nukleære/intracellulære receptorer).
- Eksempler på anvendelse som antidot er **Flumazenil** mod diazepam og zolpidem forgiftning, **Atropin** ved muscarin svampeforgiftning, organofosfat forgiftning (binder antagonistisk non-selektivt på mACh-receptorer), **Naloxon** ved opioid forgiftning (binder non-selektivt på opioide receptorer)
 - **N-Acetylcystein** ved Paracetamol forgiftning (virker dog enzymatisk; ikke en egentlig antagonist)

D. Beskriv begreberne desensibilisering and tolerance, samt hvilke cellulær og fysiologiske mekanismer der kan ligge til grund for disse fænomener (nævn mindst tre)?

Desensibilisering er et fald i efficacy af en ligand, selv om dosis/koncentration er den samme. Dette kan indtræde minutter/timer efter administration. Ofte ved Anti-psykotika, Anti-depressiva, Anxiolytika. Det sker ved vedvarende stimulation af GPCR. **Tolerance** sker uger/år efter administration og først efter desensibilisering.

Følgende årsager:

- Ændring af receptors signaleringsegenskaber (nedsat signaltransduktion i neuron)
- Translokation af receptorer (internalisering)
- Homeostatiske kompensationer

Opgave 2 – Farmakokinetik (10 point)

Det vides følgende om 2 lægemidler A og B: Begge forekommer 95% bundet til plasmaprotein; nyreclearance udgør 99% af total clearance for begge lægemidler og lægemiddel A er en svag syre, mens lægemiddel B hverken er syre eller base. Lægemiddel A har en halveringstid i plasma på 2 timer, mens lægemiddel Bs halveringstid er 24 timer. Gør rede for, hvordan man kan forklare forskellene i halveringstider mellem A og B på baggrund af denne viden om lægemidlerne?

Lægemidlerne er i lige høj grad plasmaproteinbundne og har lige høj grad renal elimination. A er dog en svag syre har derfor lavere pKa. Transport over biologiske membraner afhænger af lipofilitet, størrelse og ioniseringsgrad. Et stof med lavere pKa vil i højere grad være ioniseret i urinen, og vil derfor i mindre grad blive reabsorberet og dens elimination vil forløbe meget hurtigere.

Opgave 3 – Antibiotika (10 point)

Du har givet pencillin V til en patient med rodabsces og rodbehandlet patientens tand. Patienten ringer nu efter 4 dage og siger hun har fortsat ondt i tanden samt feber. Du tillægger metronidazol for at give bedre dækning mod anerobe bakterier;

A. Angiv metronidazols virkningsmekanisme;

Metronidazol tilhører (+Ciprofloxacin) gruppen DNA-syntesehæmmere. Den binder til DNA og fragmenterer det med brud i DNA-strengen → hæmmer DNA syntese → apoptose. Virker bakteriocid.

B. Patienten fortæller, at hun godt kan lide at drikke en flaske rødvin om dagen. Hvad informerer du patienten om.

Det er problematisk når hun tager metronidazol, da det kan reagere med alkohol og give antabus lignende effekt.

C. Patienten har trods behandling med penicillin V og metronidazol fortsat feber. Du har podet fra patientens rodabsces og resistens svaret indløber nu. Du kontakter en klinisk mikrobiolog på det lokale sygehus, som anbefaler ciprofloxacin. Beskriv virkningsmekanismen for ciprofloxacin.

Ciprofloxacin tilhører også gruppen DNA-syntesehæmmere. Forskellen fra metronidazol er, at denne irreversibelt hæmmer **DNA gyrase** (en bakteriel topoisomerase II) og forhindrer dermed relaxering af DNA supercoil. Ingen DNA repair, replikation eller transkription kan foregå → apoptose.

D. Patienten har epilepsi, så hvad skal du nu informere patienten om

Ciprofloxacin har epileptiske anfald som bivirkning.

E. Nævn to stoffer som hver for sig virker bakteriostatisk, men kombineret har bakteriocid virkning. Begrund svaret.

Sulfonamid og trimethoprim. Disse tilhører gruppen Anti-metabolitter. Sulfonamid hæmmer omdannelsen af PABA til dihydrofolat ved at hæmme dihydropteroat reversibelt, mens trimethoprim hæmmer omdannelsen af dihydrofolat til tetrahydrofolat ved at hæmme

dihydrofolatreduktase reversibelt. Ved samtidig administration hæmmes hele processen og intet tetrahydrofolat vil syntetiseres, og virkningen vil være bakteriocid.

F. Nævn to vigtige organ relaterede bivirkninger til behandling med sulfa præparater;

Knoglemarvsdepression

Hududslæt

G. Du er på vandretur i Himalaya med rejseselskab. En af de kvindelige deltagere får blærebetændelse. Eneste behandlingsmulighed er trimethoprim. Der er ingen læger med og hun spørger dig, fordi du har ordinationsret, om hun skal gå i gang med behandlingen. Hvad vil du spørge hende om før behandlingen eventuelt igangsættes;

Om hun er gravid, da trimethoprim også har affinitet for humant DHFR, og kan påvirke fosterets vækst negativt.

Opgave 4 - Smertebehandling og bivirkninger (10 point)

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

Årsagen er anatomisk. Tænder og mundregionen er innerveret sensorisk af Nervus Trigemini (3. kranienerve). Derimod virker opioider på my, delta og kappa receptorer, som findes i synapsekløfterne i tractus spinothalamicus.

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

Disse stoffer har deres virkning gennem hæmning af Cox enzymerne, der omdanner Arachidonsyre til Prostaglandiner (PGD₂, PGE₂, PGI₂) og Tromboxan A₂. Prostaglandiner forstærker nociceptive virkning af andre stoffer, der frigives fra skadet, inflammatorisk eller iskæmisk væv ved at sensibilisere nociceptorerne.

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

Den alvorligste bivirkning er gastriske ulcere / mavesår. Dette sker på grund af hæmning af Cox enzymerne. Cox 1 opretholder homeostase i de fleste væv herunder mavesækken. Ved hæmning af Cox 1 sker der mindre bikarbonatsekretion fra parietalcellerne ind i ventriklen, og mucuslaget der beskytter mavesækkens slimhinde mod den stærkt sure mavesaft bliver tyndere. Dermed kan der opstå mavesår.

D. En overdosis paracetamol kan være letal. Hvorfor?

Paracetamol omdannes i leveren til en toksisk metabolit NAPQ1, der normalt omdannes enzymet **Glutathion** til en non-toksisk metabolit. N-Acetylcystein bruges her som antidot.

Opgave 5 – Basale principper i kemoterapi (6 point)

A. Tamoxifen bliver brugt til behandling af østrogenreceptor positive brystcancerformer. Redegør for virkningsmekanismen af Tamoxifen under behandling af brystcancer.

Tamoxifen er et såkaldt ”antihormon”, da den binder antagonistisk på og inaktiverer de intracellulære/nukleære østrogenreceptorer. Dette mindsker væksten i østrogen følsomme væv som mammae/bryster.

B. Redegør for hvorfor der er en grænse for hvor længe man må give Tamoxifen.

Fordi Tamoxifen også virker østrogen antagonistisk på andre væv, herunder endometriet. Når østrogen ikke kan påvirke endometriet, bliver hormoncyklus her skudt ud af balance, og dette kan føre til endometriehyperplasi eller endometriose.

C. Metastaserende brystcancer behandles i nogle tilfælde med en kombination af angiogenese-hæmmere og anti-mitotika som eksempelvis Vinkristin. Angiv target af Vinkristin og redegør for virkningsmekanismen.

Vincristin binder på GTP-binding site på beta-tubulin (udgør mikrotubuli med alfa-tubulin) og hæmmer tubulin polymerisering. Dette forhindrer dannelsen af tentradsapparatet i M-fasen (anti-mitotika) og celledeling.

Opgave 6 - Anxiolytika/hypnotika/alkohol (6 point)

A. Angiv hvilken gruppe af lægemidler Diazepam tilhører og beskriv 3 terapeutiske virkninger?

Diazepam tilhører gruppen anxiolytika. 3 Terapeutiske virkninger er: Sederende, anti-epileptisk og angstdæpende.

B. Beskriv virkningsmekanismen for diazepam?

Diazepam er en positiv allosterisk modulator (”enhancer”). Den binder på GABA_A-receptorer og øger affiniteten for den inhibitoriske neurotransmitter GABA (Cl⁻ influx → hyperpolarisering af postsynaptiske neuron).

C. Angiv 4 stofgrupper, der øger risiko for død ved samtidig dosering med diazepam?

Sederende stoffer er stærkt kontraindicerede for patienter der tager diazepam:

- Alkohol
- Anti-depressiva
- Anti-histaminer / H1 antagonist (specifikt 1. Generations)
- Opioider
- Anti-psykotika

Opgave 7: Anti-koagulation (6 point)

A. Nævn 4 stoffer der hæmmer koagulationen og beskriv kort deres virkningsmekanisme

- **ASA/Aspirin/Magnyl:** Hæmmer Cox enzymer irreversibelt. Cox enzymer omdanner Arachidonsyre til Prostaglandiner og Thromboxan A₂, hvor sidstnævnte er nødvendig for thromocytaggregering. Eftersom thrombocytter ikke har nogen nucleus, kan de ikke producere ny TXA₂. Der vil være øget blødningstendens og nedsat sårheling.
- **Clopidogrel/ADP-receptor antagonist:** Binder irreversibelt på thrombocyttens ADP-receptorer. ADP-binding er nødvendig ved fibrinlinking og thromocytaggregering.
- **Heparin:** Aktiverer antithrombin 3, som hæmmer omdannelse af prothrombin til thrombin.
- **Warfarin/Kumariner/Vitamin K antagonist:** Hæmmer Vitamin K Epoxid Reductase, som producerer Vitamin K, som er nødvendig for aktivering af koagulationsfaktorer og prothrombin.

B. Hvilket odontologiske komplikationer kan der opstå som følge af aspirin og/eller clopidrogrel behandling og hvilke overvejelser bør man have herom?

Der vil være øget blødningstendens og nedsat sårheling, hvorfor man skal overveje tidspunkt og type af behandling. Kirurgiske indgreb er problematiske, og lægemidlet bør seponeres forinden.

Opgave 8 – Glukokortikoider (6 point)

A. Beskriv virkningsmekanisme for glukokortikoider på receptor niveau

Glukokortikoider er steroide hormoner og passerer cellemembraner, hvorefter de binder på nukleære/intracellulære receptorer, der ændrer genekspression.

B. Angiv bivirkninger ved langvarig brug af glukokortikoider p.o., som kan have betydning for behandling af patienten i tandlægestolen

Langvarig brug af glukokortikoider hæmmer både det innate og det adaptive immunrespons (virker jo anti-inflammatorisk). Patienten har øget risiko for infektioner.

Opgave 9: Hjerte kredsløb (6 point)

A. Beskriv virkningsmekanismen for Digoxin.

Digoxin/Hjerteglykosid hæmmer Na⁺/K⁺ ATP-asen, som opretholder de intra- og ekstracellulære koncentrationer af Natrium og Kalium og dermed gradienterne hen over cellemembranen. Den intracellulære koncentration af natrium vil stige og gradienten vil forsvinde, hvormed Na⁺/Ca²⁺ exchanger (antiport) ikke vil kunne pumpe Ca²⁺ ud af hjertemuskelcellen. Dette vil medføre øget inotropi og dermed øget CO.

B. Angiv bivirkninger ved behandling med Digoxin.

Bivirkninger er Takykardi, træthed, kvalme opkast.

C. Hvad kan problemet være ved Digoxin behandling hos patienter med nedsat nyrefunktion?

Digoxin elimineres renalt uomdannet, hvilket kan være problematisk ved nedsat nyrefunktion, da lægemidlet vil have nedsat clearance og forlænget halveringstid.

Opgave 10 – Interaktioner (8 point)

Redegør for 2 farmakokinetiske og 2 farmakodynamiske mekanismer hvorved farmakologiske stoffer kan interagere?

Farmakokinetisk interaktion:

- **Absorption: Protonpumpehæmmere** hæmmer H^+/K^+ ATP-asen i ventriklens parietalceller irreversibelt, hvilket vil øge mavesyrens pH. Da **ASA** er en svag syre, vil større andel være på ioniseret form, hvormed mindre af den vil kunne optages via MTK. Der vil være antagonistisk interaktion.
- **Metabolisme: Makrolider** (*Azithromycin, Erythromycin, Clarithromycin*) elimineres af CYP enzymerne i leveren, hvilket **Warfarin** også gør. Der vil derfor være potenserende interaktion mellem de to lægemidler, da de vil konkurrere om binding til CYP enzymerne.
- **Elimination:** Natriumbikarbonat og ASA

Farmakodynamisk interaktion:

- **Lægemiddel-lægemiddel binding**
- **Samme receptor binding:** Naloxon (reversibel kompetitiv antagonist; antidot) og opioider (både endogene og exogene) binder begge til **my, delta og kappa receptorer**, hvor naloxon blokerer for opioiders binding. Giver antagonistisk virkning.
- **Samme fysiologisk respons:** Både Opioider, non-opioider (herunder Paracetamol & NSAID; ibuprofen, diclofenac, naproxen), og sekundær analgetika som anti-epileptika og anti-depressiva har analgetisk effekt. F.eks. kombineres kodein og ASA i kodimagnyler, da de har additiv effekt. Evt. kan nævnes stoffer der har sederende effekt; Alkohol, Anxiolytika, Hypnotika, Anti-depressiva, anti-psykotika, Anti-histaminer (1. Generations).

Opgave 11 – Ordinationsret og bivirkninger (6 point)

Indiker 3 fejl i nedenstående recept

H:S Rigshospitalet
Registernum: 9 - 2100 København - Tlf: 3545 3545

Supernummer: 1301
Lægers navn: _____

Recept

Skema: 070762-3434
Ida Rasmussen,
Svenskerparken 34
2500 Sveaborg

Personnr., navn og adresse
Apmrk.
Bemrk.

Formulation og andre bemærkninger

Ordination (syddig indtil 2 år fra udstedelsesdatoen)
Præparatnavn, doseringsform, styrke, mængde samt brugsanvisning og advarsel

#

Rp.
Tabl. Morfin 10 (ti) mg
No. 50
D.s. To tabletter 4 gange dagligt i 5 dage.

Dato og underskrift

Formulation, apotek
dd.mm.åååå
Rod Boresen

1. Tandlægens navn, cpr., adresse og telefonnummer er ikke oplyst
2. Ved "No" skal der stå antal med bogstaver "halvtreds" for at undgå forfalskning
3. Ved "D.s." skal der stå hvad indikationen for lægemidlet er

2020 vinter ordinær

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 receptor, angiv et eksempel på hver af disse receptortyper samt et lægemiddel som modulerer aktiviteten af den angivne receptor.

- **GCPR/metabotrope receptorer:** Disse receptorer kondukterer ikke selv ioner ind eller ud af cellen, men aktiverer via 2nd messengers signaleringskaskader intracellulært, som fosforylerer et protein, hvilket kan forårsage proteinsyntese, genekspression eller konformationsændring i en ionkanal. Et eksempel er alle **Adrenerge receptorer**. Disse er alle af typen GPCR. Beta-1 og beta-2 adrenerge er Gs, alfa-2 er Gi, mens alfa-1 er Gq koblet. Selektive agonister på disse er **terbutalin**, **salmeterol** (b2) og **xylometazolin** (a1).
- **Ligandgatede ionkanaler/ionotrope receptorer:** Ionkanaler kan være af flere typer, og denne type er ligandgated, således at når en ligand binder på membranproteinet enten intra- eller extracellulært, vil denne ændre konformation, og tillade ion influx eller efflux. Et eksempel på disse ligandgatede ionkanaler er **Nikotinerge receptorer**. De findes centralt (i CNS), ganglionært og neuromuskulært. Agonister til de neuromuskulære er **Suxamethon**, **Acetylcholin**, desuden **nikotin**. Ved binding af ligand tillader de depolariserende influx af Na⁺, K⁺ og Ca⁺.

- **RTK / Enzymkoblede receptorer:** Disse er receptorer er monomere proteiner forankrede i cellemembranen, og har et receptorsite ekstracellulært og et enzymatisk site intracellulært. Ved binding af ligand på begge receptorer sker der dimerisering, og de to monomere krydsfosforylerer hinanden intracellulært på tyrosinerne. De fosforylerede tyrosiner bliver samlingssted for intracellulære signaleringsproteiner. Disse proteiner aktiverer andre kaskader; gentranskription. Hermed aktiveres receptoren og den kan igangsætte en intracellulær kaskade. Typisk mål for endogene signaleringsmolekyler; hormoner, cytokiner. Et eksempel er **insulin eller GH**. Også **kemoterapimiddel cetuximab** har denne type receptor.

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 foretager et bindingsforsøg. Til vævshomogenat tilsættes radiomærkede ligander med kendt koncentration. Derefter frafiltreres de ubundne ligander. Nu kan man måle radioaktiviteten i opløsningen. Man ved pga. kendt koncentration, hvad radioaktiviteten ville have været hvis 100% af ligander havde bundet. Dette indsættes som punkt i et koordinatsystem hvor x-aksen angiver koncentration, og y-aksen angiver bindingsgrad fra 0-1 (%). Forsøget gentages for forskellige koncentrationer og en bindingskurve fås ved potensregression.

Grunden til man ønsker høj affinitet er:

- Mindre dosis nødvendig for at opnå ønskede virkning
 - Færre off-target bivirkninger, da lægemidlet binder bedre til sit target
- Bedre patient compliance, da det kræver færre administrationer

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

(Reversibel) kompetitiv antagonist: Kurven vil have samme hældning, men vil forskydes til højre, da det nu kræver en højere koncentration af ligander, for at opnå tilsvarende virkning, idet agonist liganderne konkurrerer med antagonisterne om binding til aktive sites. Højere koncentration vil give højere sandsynlighed for binding.

(Irreversibel) non-kompetitiv antagonist: Denne ligand binder kovalent til det aktive site og dissocierer ikke eller dissocierer meget langsomt. Disse receptorer er irreversibelt inaktiverede og kan ikke binde en agonist. Derfor bliver kurven affladet (lavere hældning) og får lavere E_{max} (lavere efficacy). Samme respons som før kan ikke opnås uafhængigt af koncentrationen af ligand.

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.

En kompetitiv antagonist vil have lille virkning her, da den endogene agonist adrenalin nemt vil udkoncurrere antagonist, og ikke muliggøre binding til adrenerge receptorer. Derimod vil en non-kompetitiv inhibitor binde kovalent ved hver mulighed og ikke dissociere, hvilket vil sænke virkningen af adrenalin.

Opgave 2 – Farmakokinetik (10 point)

A. **Beskriv hvorledes man finder fordelingsvolumen (Vd) for et nyt lægemiddel og beregn fordelingsvolumen for stofferne acetylsalicylsyre (Vd = 14 L/70 kg) og sertralin (1400 L/70kg)**

Formlen for fordelingsvolumen er:

$$Vd = \frac{D * F}{C_{p0}}$$

???

B. **Gør desuden rede for hvad denne forskel i fordelingsvolumen vil betyde for udskillelsen af de to lægemidler og hvad dette vil betyde ved en gentagen administration**

Den lavest mulige fordelingsvolumen er når det er lige så stort som plasmavolumen 3.5L/70kg. Altså kan fordelingsvolumen sammenholdes med plasmavolumen for at afgøre, hvor meget der findes uden for plasma, dvs. om det er fordelt meget ud i kroppens kompartmenter. Et lægemiddel med høj fordelingsvolumen vil være fordelt ud i flere kompartmenter, og have lang halveringstid og langsom clearance, hvorimod et lægemiddel med lav fordelingsvolumen vil have kort fordelingsvolumen, da det primært findes i plasma og udsættes for høj grad af clearance.

C. **Gør endelig rede for en måde, hvorpå man kan forcere udskillelsen af en svag syre som acetylsalicylsyre ved forgiftning.**

Man kan give nogle alkaliserende antidoter som f.eks. natriumbikarbonat, der øger pH i urinen, og dermed fanger ASA på ionform, så snart det bliver filtreret ud i urinen i nyrerne, hvormed det ikke kan reabsorberes. På denne måde kan man øge elimination af ASA.

Opgave 3 – Antibiotika/antiviral terapi (10 point)

A. **Du ønsker at behandle en rodabsces med kirurgi og antibiotika. Initialt ordinerer du penicillin V, men effekten er ikke som ønsket og efter 4 dage beslutter du at tillægge metronidazol for at give bedre dækning overfor anerobe bakterier. Beskriv hvordan penicillin V og metronidazol elimineres**

Penicillin V elimineres renalt. Ved renal elimination filtreres det ud fra de glomerulære kapillære og ud i urinen.

Metronidazol elimineres hepatisk. Stoffet gennemgår fase 1 (anabolsk) og fase 2 (katabolsk) metabolisme før den udskilles via galden.

B. **Patienten har netop fået strålebehandling på grund af en hoved-hals cancer. Det gør derfor ondt, når patienten synker. Hun forespørger om hun kan få metronidazol som stikpiller/suppositorier rektalt. Hvad svarer du?**

Metronidazol optages via MTK, og kan derfor godt administreres rektalt.

C. **Beskriv mindst tre mekanismer, hvormed antibiotika-resistens udvikles.**

Bakterier kan være naturligt resistente mod visse antibiotika, hvis de har har gener mod antibiotika. Den anden mulighed er, at de via mutation har tilegnet sig resistens. Den tredje og mest sandsynlige mulighed er, at resistensen er blevet erhverv fra andre bakterier. Dette kan ske på følgende måder:

- **Konjugation:** Bakterier overfører ved parring mellem F- og F+ bakterier den ene streng af F plasmidet, som samtidig kan være et R (resistens) plasmid. Dermed er begge bakterier F+, men desværre også R+.

- **Transduktion:** Bakteriofag som har inkorporeret bakteriel resistens DNA fra tidligere bakterium inficerer ny bakterie, og giver resistens DNA videre.
- **Transformation:** Lysis af en bakteriecelle fører til udslip af DNA-materiale, hvorefter det kan optages af en anden bakterie. Denne er mindre relevant.

Opgave 4 - Smertebehandling og bivirkninger (10 point)

En patient kommer ind til aftalt rodbehandling. Han fortæller at han dagligt tager hjertemagnyl (75 mg acetylsalicylsyre). Han har desuden taget 2 kodimagnyl (hver 500 mg acetylsalicylsyre og 9,6 mg codein) umiddelbart inden han ankom for at dulme de smerter som rodbehandlingen kunne give.

A. **Hvad skal man være særlig opmærksom på ved operative indgreb på patienter der har indtaget acetylsalicylsyre?**

Øget blødningstendens og nedsat sårheling grundet ASA-hæmning af Cox-1.

B. **Hvad er virkningsmekanismen bag denne effekt og hvorfor er det særlig udtalt for acetylsalicylsyre i forhold til andre svage analgetika (non-steroid anti-inflammatory drugs, NSAID)?**

ASA hæmmer Cox enzymer i trombocytter irreversibelt, hvilket medfører nedsat omsætning af PGG2 til TXA2, som er nødvendig for trombocyt aggregering. Eftersom trombocytter ikke har nogen nucleolus, kan de ikke bare danne Cox-1 enzymet på ny, og man må vente 7 dage før, man har samme antal trombocytter med Cox-1 som før ASA-administration. De andre NSAID hæmmer kun Cox-1 reversibelt, og virkningen er derfor mindre udtalt.

C. **Udover acetylsalicylsyre, så indeholder kodimagnyl også codein som tilhører klassen af opioider. Hvilke(n) receptor(er) binder opioiderne til og er de antagonist eller agonister?**

De binder på opioide receptorer, som alle er af typen Gi:

- **My-receptor:** Tillader efflux af K⁺ postsynaptisk → hyperpolarisering
 - Sederende, euforiserende, obstipation, respiratorisk depression, miosis
- **Delta-receptor:** Tillader efflux af K⁺ postsynaptisk → hyperpolarisering
 - Obstipation, respiratorisk depression
- **Kappa-receptor:** Nedsætter influx af Ca²⁺ præsynaptisk → mindre Neurotransmitter frigivelse via calciumafhængige SNAP/SNARE komplekser
 - Sederende, obstipation, miosis, hallucinationer

D. **Opioiderne klassificeres også som stærke analgetika på grund af deres kraftige smertestillende virkning, men codein bliver ofte, klinisk set, klassificeret som et 'svagt opioid'.**

Hvilken mekanisme ligger til grund for at codein har en svagere analgetisk virkning end de andre opioider?

Kodein er en prodrug som aktiveres ved metabolisering af et CYP-enzym i leveren. Ca. 10% af kodein bliver dermed omdannet til morfin. Affiniteten af kodein til my-receptorer ca. 3000 gange lavere end affiniteten af morfin, som er et stærkt analgetisk lægemiddel.

Opgave 5 - Anxiolytika/hypnotika/alkohol (8 point)

A. **Angiv indikation for Zolpidem og redegør for virkningsmekanisme**

Zolpidem er først og fremmest en mild **hypnotika**, og indikationen for den er **indsovningsbesvær**. Den er kemisk set en **non-benzodiazepin**, som er anderledes end diazepiner, men har næsten samme virkningsmekanisme. Den binder som **positiv allosterisk modulator** / **"enhancer"** på GABA_A-receptor og øger affiniteten for den inhibitoriske GABA neurotransmitter (Cl⁻ influx → hyperpolarisering).

B. **Angiv 3 stofgrupper, der øger risiko for død ved samtidig dosering med zolpidem.**

Interaktioner mellem forskellige sederende & CNS inhiberende stoffer kan være livsfarlige. Dette gælder bl.a. alkohol, anti-depressiva, anti-histaminer, anxiolytika, opioider.

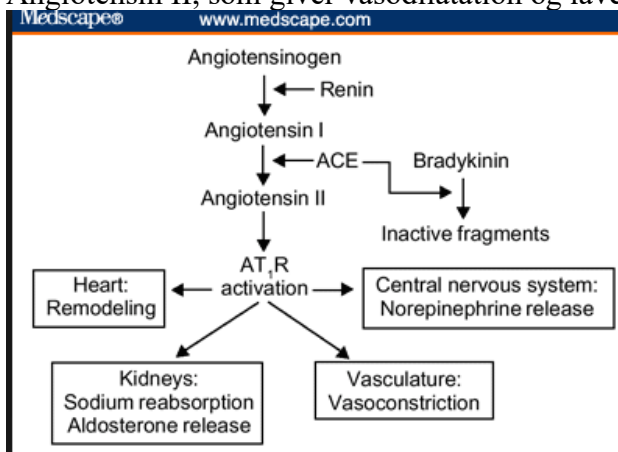
C. Hvordan kan overdosis evt. behandles?

Flumazenil er kompetitiv antagonist til GABA_A-receptorer og kan benyttes som antidot.

Opgave 6: Hjerte/Kar (6 point)

A. **Beskriv Angiotensin Konverterende Enzym hæmmers (ACE-hæmmere) virkningsmekanisme.**

Target for dette lægemiddel er et enzym. I kroppen omdanner ACE fra lungerne Angiotensin I til Angiotensin II, som stimulerer vasokonstriktion og aldosteron frigivelse fra binyrerne, hvilket fører til reabsorption af vand i nefronerne. Når ACE hæmmes fås altså lavere koncentration af Angiotensin II, som giver vasodilatation og lave Blod Volumen. Dette giver alt i alt lavere BT.



B. Hvilke bivirkninger har ACE hæmmere?

Hypotension, hoste (pga. hæmmet Bradykinin nedbrydning → bronchokonstriktion), ødemer.

C. Hvad er virkningsmekanismen for Statiner

Statiner er **kolesterolnedsættende stoffer**. De virker ved at hæmme **HMG-CoA reductase**, som er med til at danne kolesterol i hepatocytter. Da kolesterol syntese er hæmmet, aktiveres gentranskription for LDL-receptorer, som samler LDL (indeholder jo kolesterol) fra plasma. Denne LDL kan så kataboliseres i hepatocytter til kolesterol.

Opgave 7 – Hormoner (8 point)

A. Redegør for virkningsmekanismen for p-piller (kombinations p-pille)

Kombinations p-piller (antikonceptiva) indeholder en kombination af 2 hormoner, østrogen og progesteron. Dette giver kronisk høje koncentrationer af disse to hormoner i kroppen, hvilket skyder menstruationscyklus ud af balance.

Kronisk høje koncentrationer af østrogen giver negativ feedback på FSH, hvilket hæmmer follikeludviklingen i ovarierne.

Kronisk høje koncentration progesteron giver negativ feedback på LH, hvilket hæmmer ovulation/ægløsning i ovarierne. Desuden hæmmes modning af endometrievæggen til forplantning af en zygote.

B. Angiv hvilken sygdom der behandles med lægemidlet metformin samt beskriv virkningsmekanismen.

Metformin benyttes mod diabetes. Hæmmer glukoneogenese i leveren, reducerer glukoseoptag i MTK, øger cellers følsomhed for insulin og dermed glukoseoptaget i skeletmuskulatur, øger fedtsyreoxidation. Alt i alt mindre blodsukker.

C. Beskriv virkningsmekanismen for bisfosfonater samt angiv administrationsformen:

Der findes **1. generations (simple)** og **2. generations (potente)**. Simple **bisfosfonater** akkumulerer i osteoklaster og inducerer apoptose. Potente Bisfosfonater hæmmer osteoklasternes adhæsion til knogleoverfladen ved at forstyrre forankring til overfladeproteiner. Hæmmer på denne måde knogleresorptionen (osteoporose medicin). Peroral administration.

Opgave 8 – CNS (8 point)

A) Parkinsons sygdom behandles ofte med levodopa. Beskriv virkningsmekanismen?

Tyrosin → Levodopa → Dopamin → NA → Adrenalin

Levodopa er forstadiet til dopamin og kan omdannes til dopamin via en decarboxylase som findes flere steder gennem kroppen. Da man ikke ønsker omdannelse til dopamin før levodopa når CNS, administreres den peroralt sammen med en decarboxylase hæmmer, så den ikke bliver omdannet i leveren, men først når levodopa er passeret BHB. Dette er vigtigt, da dopamin ikke kan passere BHB. Efter levodopa har passeret BHB, vil den omdannes af decarboxylase til dopamin i CNS.

B) Levodopa gives altid sammen med en såkaldt decarboxylase hæmmer. Beskriv hvorfor?

Decarboxylase hæmmer gives med så Levodopa ikke decarboxyleres i leveren inden den når CNS via blodbanen. Et peroralt administreret lægemiddel vil gå følgende vej før den når det systemiske kredsløb:

MTK → Lever → Lunger → Systemisk

C) Antipsykotika, både typiske og atypiske, kan give parkinsonisme-lignende symptomer og akutte dystonier, også kaldet ekstrapyramidale bivirkninger. Forklar mekanismen?

Parkinsonisme er forårsaget af neurodegeneration i dopaminerge neuroner med nucleus i substantia nigra og ventrale tegmentum. Dette giver mindre dopaminsyntese og dermed mindre effekt af denne, hvorfor tremor, rigiditet mm. opstår.

Antipsykotika har lignende virkning, da den fungerer som non-specifik kompetitiv antagonist på dopaminerge receptorer (dopamin koncentration er forhøjet ved psykotiske sygdomme). Dette giver såkaldte **ekstrapyramidale bivirkninger**, da nogle dopaminerge neuroner modulerer motoriske neuroner. Dette giver bradykinesi, tremor, rigiditet, tardiv dyskinesi.

Opgave 9 – Ordinationsret og bivirkninger (5 point)

Du har som tandlæge haft en patient der har fået en bivirkning af den medicin du har ordineret. Hvilke(n) af nedenstående bivirkninger SKAL altid anmeldes til Lægemiddelstyrelsen?

1. En bivirkning der er så alvorlig, at den har ført til indlæggelse
2. En livstruende eller dødelig bivirkning
3. En bivirkning der har forårsaget misdannelse
4. En bivirkning der har givet varigt mén
5. En bivirkning der er opstået som følge af en interaktion mellem det lægemiddel du har ordineret, og et lægemiddel din patient fik i forvejen

Følgende bivirkninger SKAL indberettes til Lægemiddelstyrelsen:

- Alle bivirkninger for lægemidler markedsført for under 2 år
- Uventede
- Alvorlige:
 - Livstruende
 - **Dødelige**
 - **Invaliderende**
 - **Hospitalindlæggelse**
 - **Interaktionsforårsagede**
 - **Misdannelser hos nyfødte**

Altså 1, 2, 3, 4, 5

Opgave 10 – Recept (5 Point)

Din patient har en absces du vil behandle med Dalacin (clindamycin) 300 mg 3 x dagligt i 3 dage. Skriv en recept til patienten (på næste side), som angiveligt har normal nyrefunktion.

NB! Da den viste recept er en billede fil, har du ikke mulighed for at udfylde/skrive i recepten. Du skal derfor beskrive med henvisning til receptens felter, hvordan recepten skal se ud.

H:S Rigshospitalet
Blegdamsvej 9 - 2100 København S - Telefon 3543 3543

Suppl. kode: 4501 4502 4503 4504
Lægers navn: _____

Recept

Alder: _____ (Personer, navn og alder) Afsnit: _____
Barn: _____ Afsnit: _____
Forordelser og andre bemærkninger: _____

Ordination (Gyldig indtil 2 år fra udstedelsesdatoen)
Præparatnavn, doseringsform, styrke, mængde samt brugsanvisning og udløstid

Såle og underskrift: _____
Kontrollabelt apotek: _____

Udstedt af: Lægemiddelexportationskontrollen
Bemærkelsesværdigt: 02 11 888 200 000 000

Personale:

Tandlæge
Arnold Hansen
Molargade 1, 2000 Rodløse
Tlf.: 11111111
010100-1111

Patient:

Farmakum:

#

Rp.: Tablet, Dalacin 300mg

No.: 9

Ds.: 3 tabletter dagligt i 3 dage mod absces

2019-vinter ordinær

Opgave 1 – Farmakodynamik (10 point)

A. G-Protein koblede receptor signalerer vha 'second messenger' systemer. Redegør for de tre hyppigste typer af signalering og angiv et eksempel på en receptor for hver type signalering, samt et lægemiddel som virker via denne nævnte receptor.

Typen af signalering hos GCPR. Adrenerge receptorer angives som eksempel.

- **Gs:** stimulerer Adenylat Cyclase
 - Stimuleret adenylat cyclase stimulerer mere ATP → cAMP (2nd messenger) dannelse

- cAMP stiger → PKA aktiveres
- PKA fosforylerer protein → genekspression, proteinaktivitet, ændring i ionkanal
- **Et eksempel er B1 og B2 adrenerge receptorer**
- **Gi:** inhiberer Adenylat Cyclase
 - Inhiberet AC → mindre ATP → cAMP
 - cAMP falder → mindre PKA-aktivitet
 - **Et eksempel er A2 adrenerge receptorer**
- **Gq:** stimulerer PLC
 - PLC kløver PIP2 i cellemembranen til DAG og IP3 (2nd messengers)
 - IP3 frigives til cytosol
 - Aktiverer IP3 receptorer; ligandgatede ionkanaler (Ca²⁺) på sER
 - Intracellulær Ca²⁺ stiger
 - DAG bliver i membranen
 - Aktiverer PKC sammen med Ca²⁺ → aktivering af andre targets → cellerespons
 - **Et eksempel er A1 adrenerge receptorer**

B. **Tegn dosis-response kurver for 2 agonister (A og B) med forskellig potency (potens) og efficacy. Stof A skal have højere potens og mindre efficacy end stof B.**

Kurve A tegnes stejlere (lavere K_d = højere potens), men lavere i højden (lavere E_{max} = lavere efficacy)

C. **Beskriv hvordan en partiel agonist adskiller sig fra hhv en fuld agonist og en antagonist. Beskriv endvidere et eksempel hvordan en partiel agonist kan bruges terapeutisk og hvordan denne funktion adskiller sig fra en fuld agonist og en antagonist.**

Partielle agonister adskiller sig fra fulde agonister som har let/mindre niveau af efficacy (lavere E_{max}) ift. Fulde agonister. "Submaksimal" efficacy.

Den adskiller sig fra en antagonist ved at den har en E_{max} der er >0. Antagonister er nemlig "blokkere" og forårsager ingen konformationsændring i receptorer.

Et eksempel på en partiel agonist er **Metadon** (opioider), nogle **1. og 2. generations anti-psykotika**.

Hvordan bruges de terapeutisk? Evt. mindre risiko for overdoseringer?

D. **Bivirkninger kan klassificeres som on-target og off-target. Beskriv hvad dette betyder og giv eksempler på begge?**

Bivirkninger er **on-target** når præparatet binder til de receptorer, den var tiltænkt at binde på. **Off-target** bivirkninger er ved præparatets binding til receptorer ud over dem, den var tiltænkt at binde på.

Et eksempel er TCA:

On-target bivirkninger er ved binding til **SERT og NET** → tremor, hovedpine, søvnbesvær (SERT blok) & hypertension, takykardi (NET blok).

Off-target bivirkninger ved binding til Alfa-1 (vasokonstriktion → øget BT), mAChR: M1 (konfusion), M2 (takykardi), M3 (tør mund), histamin receptorer (vægtøgning).

E. **Angiv hvordan et lægemiddels affinitet for en given receptor relaterer til mulige off-target bivirkninger?**

Et præparat har som regel bedst affinitet for sit tiltænkte target, men kan binde til andre molekyllære targets og give off-target bivirkninger, f.eks. hvis **dosis er for høj**, eller hvis det bliver **administreret for ofte**. Dog kan det også skyldes en lav affinitet til den tiltænkte receptor, og i så fald vil et præparat med højere sandsynlighed give off-target bivirkninger.

Opgave 2 – Farmakokinetik (10 point)

A. Redegør for mekanismer, der regulerer lægemidlers renale udskillelse?

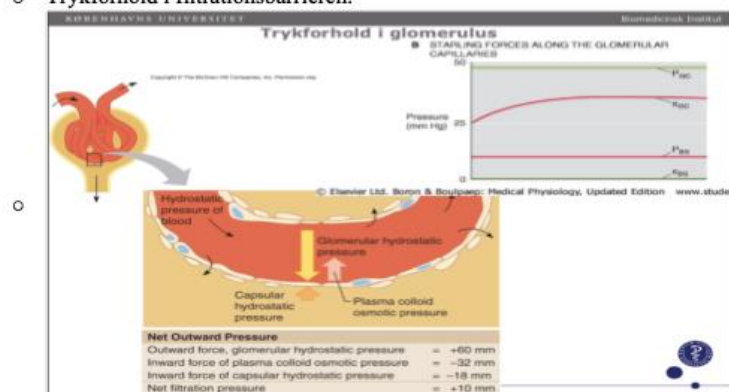
Den renale udskillelse (CL_R) reguleres af 3 mekanismer:

1. Filtration
2. Sekretion
3. Reabsorption

Disse tre mekanismer danner urinen. Filtration og sekretion øger urinens volumen, mens reabsorption mindsker den. Filtrationen foregår i corpusculi reni og er bestemt af GFR (glomerulære filtrationsrate) i L/tid. Denne styres af nettofiltrationstrykket. Der filtreres ud i Bowmans kapsel fra glomerulus kapillærerne. Filtrationen af stoffer er bestemt af deres lipofilitet, størrelse, ionisering. Sekretionen sker via aktiv transport i proximale tubuli. Reabsorptionen sker via passiv diffusion hen over cellemembranerne i Henles slynge og distale tubuli.

- **Faktorer der bevirker filtration: *i glomerulus self**

- Den efferente arteriole har en mindre diameter end den afferente arteriole
- Den afferente arteriole er større i diameter end andre arterioler i kroppen
 - Ergo opstår der et hydrostatisk tryk inde i glomerulus som bevirker filtration (trykket kommer ultimativt af blodtryk)
- Trykforhold i filtrationsbarrieren:



- Hydrostatisk tryk udad fra glomerulus: P_{gc}
- Kolloid osmotisk tryk indad fra glomerulus (plasma proteiner i blodet): π_{gc}
- Hydrostatisk tryk indad fra Bowmans (væske i kapslen): P_{bs}
- π_{bs} : basically ikke eksisterende; ingen proteiner filtreres
 - Der er en nettofiltration (positiv)

B. Beskriv hvilken af disse mekanismer der er påvirket af lægemidlets binding til plasmaprotein og beskriv hvordan?

Filtrationen er påvirket af bindingen til plasmaprotein, da den ikke kan filtrere plasmaproteinerne fra glomerulære kapillære ud i Bowmans kapsel. Kun de frie molekyler kan filtreres.

C. Redegør for hvorledes pH-forhold kan påvirke elimination af lægemidler.

Generelt er Renal eksrektion (20%) lav ift. Den hepatiske (80%), da de fleste lægemidler er små og lipofile og vil reabsorberes. Her kan dog bruges nogle **alkaliserende "antidoter"**

(**natriumbikarbonat**) som kan ion-trappe svage syrer ved at ionisere dem gennem øgning af OH-koncentrationen i urin. Der findes også antidoter til svage baser.

Opgave 3 – Antibiotika/antiviral terapi (10 point)

En patient kommer til tandlægeklinikken med fascialisparese og ptose (hængende øjenlåg) samt skorper ved det ene øre. Patienten fortæller, at der har været blærer. Egen læge har diagnosticeret varicella-zoster virusinfektion og sat patienten i behandling med valaciclovir.

A. Redegør for virkningsmekanismen for valciclovir

Valciclovir (Antiviral medicin) er en prodrug, som metaboliseres hepatisk til sin aktive metabolit **acyklovir**. Som aktiv metabolit er den **analog til guanosin**, og inde i cellen fosforyleres den bl.a. af viral thymidin kinase (som særligt udtrykkes i inficerede celler) til acyklovir trifosfat, som hæmmer DNA polymerase ved at terminere voksende kæde.

B. Hvis patienten er dialysepatient skal dosis så reduceres?

Ja. Dialysepatienter lider bl.a. af nyresvigt, hvilket er et problem da acyklovir elimineres renalt.

En ældre tandlæge kollega blev som ung smittet med hepatitis B virus, da han stak sig på en kanyl i den klinik, hvor han arbejdede. Han er blevet fulgt mange år uden medicin, men nu tyder leverprøver og elastografi af leveren på, at der er leverpåvirkning og begyndende fibrose. Behandlende læge har derfor besluttet at igangsætte behandling.

C. Angiv førstevalgspræparat til behandling af hepatitis B virus og stoffets virkningsmekanisme

Interferon-alfa. Hæmmer viral replikation og viral proteinsyntese. Stimulerer desuden aktivering af immunforsvaret.

Behandlingen er principielt livslang medmindre patienten serokonverterer. Patienten følges fire gange om året med blodprøver.

D. Angiv det organ, som hyppigst giver bivirkninger ved brug af dette stof og som man monitorerer funktion af ved blodprøver

Nyrerne.

En patient med rodabsces er mødt op i konsultationen. Du har trukket tanden ud, men vurderer at det er nødvendigt at behandle med antibiotika. Patienten er penicillin allergiker. Du spørger patienten, hvad han får af medicin og finder udad, at han får adskillige neuroleptika og metadon, som alle forårsager forlænget QT interval.

E. Vil du vælge clindamycin eller et makrolid præparat som f.eks clarithromycin til denne patient- begrund svaret?

Clindamycin (lincosamid) vælges, da makrolider forlænger QT interval.

Opgave 4 - Smertebehandling og bivirkninger (10 point)

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

Fordi smerter fra tænder og mundregion kommer via Nervus Trigeminus (3. kranienerve) og ikke medulla spinalis og hjernestammen, hvor opioider har deres virkning på μ , δ og κ opioide receptorer.

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

Disse stoffer har analgetisk effekt ved at **hæmme dannelsen af Cox-1 og Cox-2 enzymerne**. Når der opstår traume på et væv, omdannes phospholipider i cellemembranerne af **Phospholipase A2** til Arachidonsyre. Denne omdannes af Cox-1 eller Cox-2 til ustabile **PGG2** og derefter til **PGH2**. **PGH2** kan enten blive til **TXA2** eller til forskellige **prostaglandiner (PGI2, PGE2, PGD2)**. Cox-1 er et housekeeping enzym og findes i de fleste væv, mens Cox-2 induceres ved vævstraume og findes typisk i inflammatoriske celler. Cox-1 står for hæmostase i vævene, herunder produktion af **gastrisk mucussekretion, renalt omløb, trombocyttaggregering**, mens Cox-2 står for produktion af signaleringsmolekyler såsom **tromboxan og prostaglandiner ved inflammation**. Prostaglandinerne **forstærker nociceptive virkning** af andre stoffer perifert. Andre stoffer frigives fra **skadet, inflammatorisk eller iskæmisk** væv og har indflydelse på nociception, herunder bradykinin, histamin, H^+ , K^+ , ATP, og i nogle nerveender Substans P.

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

Bivirkningerne afhænger af, om det er Cox-1 specifik, Cox-2 specifik eller uspecifik Cox hæmmer. **Ulcerationer og blødning i ventriklen** er den alvorligste bivirkning ved Cox-1 hæmning. Dette opstår da hæmning af Cox-1 giver en mindre bikarbonatsekretion og dermed tyndere mucuslag i ventriklen. Det tyndere mucuslag giver dårligere beskyttelse mod syren i mavesaften, og dermed ulcerationer og blødning. I dag findes syreumpehæmmere som kan modhjelpe ulcerationerne i ventriklen fra ASA-administration.

D. En overdosis paracetamol kan være letal. Hvorfor?

Ved dosis på 10-15 mg får man irreversibel leversvigt pga. ophobning af en toksisk metabolit **NAPQ1**, som i små mængder metaboliseres af **glutathion til non-toksisk metabolit**. N-acetylcystein kan benyttes som antidot, da den omdannes til glutathion.

Opgave 5 - Anxiolytika/hypnotika/alkohol (6 point)

A. Angiv hvilken gruppe af lægemidler Diazepam tilhører og beskriv 3 terapeutiske virkninger?

Diazepam tilhører gruppen anxiolytika, men benyttes også som antiepileptika. Terapeutiske virkninger: angstdæpende (anxiolytisk), sløvende (sederende), antiepileptisk.

B. Beskriv virkningsmekanismen for diazepam?

Diazepam er en positiv allosterisk modulator / "enhancer" på GABA_A-receptoren, dvs. den binder ikke på det ortosteriske aktive site, men på et allosterisk site. Dette øger affiniteten af receptoren for GABA. GABA-receptorer er Cl⁻ influx kanaler og er dermed inhibitoriske receptorer. De giver derfor mindre postsynaptisk excitabilitet.

C. Angiv 4 stofgrupper, der øger risiko for død ved samtidig dosering med diazepam?

Sederende: Antihistaminer, opioider, anti-depressiva (AED), alkohol, anti-psykotika.

Opgave 6: Anti-koagulation (8 point)

A. Nævn 4 stoffer der hæmmer koagulationen og beskriv kort deres virkningsmekanisme

- **Warfarin** (kumariner, vitamin K antagonist): Hæmmer enzym der danner vitamin K → lavere vitamin K koncentration. Vitamin K er vigtig for aktivering af koagulationsfaktorer og prothrombin.
- **Heparin**: Aktiverer **antithrombin 3**, som hæmmer omdannelse af prothrombin til thrombin.
- **ASA**: Irreversibel hæmning af Cox enzymer i trombocytter, hvilket medfører nedsat omsætning af PGG₂ til TXA₂, som er nødvendig for trombocyt aggregering.
- **Clopidogrel (ADP-receptor-antagonist)**: Hæmmer irreversibelt trombocytens ADP-receptorer og dermed ADP-afhængige hæmning af fibrinlinking og trombocyt aggregering

B. Hvilket odontologiske komplikationer kan der opstå som følge af aspirin og/eller clopidrogrel behandling og hvilke overvejelser bør man have herom?

Øget blødningstendens. Dette kan være en komplikation ifb. med operationer i munden, f.eks. tandekstraktion. Her bør antikoagulantia præparatet seponeres inden operationen.

Opgave 7 – Basale principper i kemoterapi (6 point)

A. Tamoxifen bliver brugt til behandling af østrogenreceptor positive brystcancerformer. Redegør for virkningsmekanismen af Tamoxifen under behandling af brystcancer.

Tamoxifen er et antihormon, da det er en **østrogen-receptor kompetitiv antagonist**. Eftersom celler i mammae også har østrogen-receptorer, har østrogen ved administration af tamoxifen mindske virkning på væksten i dette væv.

B. Redegør for hvorfor der er en grænse for hvor længe man må give Tamoxifen.

Tamoxifen har også virkning på andre væv, hvor østrogen almindeligvis har virkning. Præparatet virker østrogen-antagonistisk på endometriet, hvilket kan føre til endometriehyperplasi og sjældnere endometriose, da hormonniveauer i menstruationscyklus bliver skudt ud af balance.

C. Metastaserende brystcancer behandles i nogle tilfælde med en kombination af angiogenese-hæmmere og anti-mitotika som eksempelvis Vinkristin. Angiv target af Vinkristin og redegør for virkningsmekanismen.

Vincristins target site er GTP binding site på beta-tubulin. GTP er ustabil og hydrolyserer til GDP, hvilket udløser **tubulin depolymerisering**. Hermed intet tetrådsapparat i mitosen.

Opgave 8 - Interaktioner (8 point)

A. Et lægemiddel kan påvirke et andet lægemiddels absorption, metabolisme eller ekskretion. Angiv et eksempel på hver af disse samt hvad denne type af interaktioner kaldes.

Farmakokinetiske interaktioner: Et lægemiddel påvirker et andet lægemiddels absorption, metabolisme eller ekskretion

- **Absorption:** Protonpumpehæmmere hæmmer $H^+/K^+ATPase$ i parietalceller irreversibelt, hvilket øger ventrikelsaftens pH. Dette giver nedsat absorption af syreafhængige stoffer som f.eks. ASA (lavere biotilængelighed). ASA fanges på ionform af den forhøjede pH. Antagonistisk interaktion.
- **Metabolisme:** Makrolider (Clarithromycin, Erythromycin, Azitromycin) nedbrydes af CYP enzymer i leveren, hvilket resulterer i potenserende interaktion med andre stoffer, som også nedbrydes af disse enzymer, da stofferne konkurrerer med hinanden. Et eksempel er warfarin som får længere halveringstid og dermed større virkning.
- **Ekskretion:** Alkaliserende antidoter som natriumbikarbonat kan øge pH i urinen, hvilket kan fange svage syrer som ASA på ionform, og dermed øge dens clearance. Antagonistisk interaktion.

B. Et lægemiddel kan også påvirke et andet lægemiddels funktion ved at binde direkte til dette, binde samme receptor eller virke på samme fysiologiske respons. Angiv et eksempel på hver af disse samt hvad denne type af interaktioner kaldes.

Farmakodynamiske interaktioner: Et lægemiddel påvirker et andet lægemiddels effekt direkte

- **Lægemiddel-lægemiddel binding:** Oftest Antidoter?? N-acetylcystein omdannes til glutathion, som normalt metaboliserer toksiske metabolit NAPQ1 fra paracetamol til non-toksisk metabolit.
- **Samme receptor binding:** Naloxon (reversibel kompetitiv antagonist; antidot) og opioider (både endogene og exogene) binder begge til **my, delta og kappa receptorer**, hvor naloxon blokerer for opioiders binding. Giver antagonistisk virkning.
- **Samme fysiologisk respons:** Både Opioider, non-opioider (herunder Paracetamol & NSAID; ibuprofen, diclofenac, naproxen), og sekundær analgetika som anti-epileptika og anti-depressiva har analgetisk effekt. F.eks. kombineres kodein og ASA i kodimagnyler, da de har additiv effekt.

C. Hvilken af disse to typer interaktioner forekommer hyppigst?

Farmakokinetiske interaktioner (især ved polyfarmaci hos ældre), da farmakodynamiske interaktioner er absolut kontraindiceret.

Farmakokinetiske interaktioner:

- Ændring af gastrointestinal **absorption**
- Ændring af plasmaproteinbinding → påvirker **elimination**
- Højere **hepatisk clearance**
- Ændret **renal clearance**

Farmakodynamiske interaktioner:

- Ændring af receptorer
- Ændring af enzymer

Opgave 9 – Ordinationsret og bivirkninger (4 point)

Du skal som tandlæge være opmærksom på, om din patient får bivirkninger til den medicin du har ordineret. Hvilke(t) af følgende udsagn om bivirkninger er korrekt(e)?

1. Bivirkninger skal anmeldes til Sundhedsstyrelsen

2. Man kan finde oplysninger om lægemiddelbivirkninger på pro.medicin

3. Alvorlige bivirkninger (fx dem der har givet anledning til indlæggelse) SKAL anmeldes til Lægemiddelstyrelsen

4. De kliniske symptomer du mistænker som bivirkning kommer altid efter påbegyndelse af den medicinske behandling

5. Bivirkninger bliver ALTID identificeret inden lægemidlet bliver markedsført

1, 2, 3

Opgave 10 – Recept (4 Point)

Du skal have fornyet indholdet i dit medicinskab på klinikken.

Du mangler bupivacain til lokalbedøvelse. Udskriv injektionsvæske Marcain (2,5 mg/ml). Du får brug for i alt 10 x 20 ml.

H:S Rigshospitalet
Blegdamsvej 9 - 2100 København - Telefon 3545.3545

Recept

Udskrivningskode: 1301
Lægers navn: _____

Skriv: _____ (Person, navn og adresse) Apotek: _____

Barn: _____ Alder: _____

Forordelse og andre bemærkninger: _____

Ordination (Gyldig indtil 2 år fra udstedelsesdatoen)
Præparatnavn, doseringsform, styrke, mængde samt brugsanvisning og udløstidspunkt

Dato og underskrift: _____

Forbeholdt apoteket: _____

Udstedt af: _____

Personale:

Tandlæge

Arnold Hansen

Molargade 1, 2000 Rodløse

Tlf.: 11111111

010100-1111

Patient:

Farmakum

#

Rp: Injektionsvæske, Marcain, 2,5 mg/ml

No: 10 stk.

Ds: Skal bruges på klinikken til lokalanalgesi ved tandoperationer.

Dato og underskrift:

18/12/2021 Arnold Hansen

2018 vinter ordinær

Opgave 1 – Farmakodynamik (10 point)

A. G-Protein koblede receptor signalerer vha 'second messenger' systemer. Redegør for de tre hyppigste typer af signalering og angiv et eksempel på en receptor for hver type signalering, samt et lægemiddel som virker via denne nævnte receptor.

- **Gs:** Ligand binder på GPCR ekstracellulært, og proteinet ændrer konformation. G-protein binder på alfa-subunit og aktiveres. alfa-subunit dissocierer GDP og binder GTP:
 - G-protein-alfa-subunit kompleks dissocierer og stimulerer Adenylat Cyclase, som stimulerer ATP → cAMP.
 - Mere cAMP → PKA-aktivering
 - PKA fosforylerer targetenzym → genekspression, proteinaktivitet, ændring i ionkanal
- **Gi:** Ligand binder på GPCR ekstracellulært, og proteinet ændrer konformation. G-protein binder på alfa-subunit og aktiveres. alfa-subunit frigiver GDP og binder GTP:
 - G-protein-alfa-subunit kompleks dissocierer og inhiberer Adenylat Cyclase, som stimulerer ATP → cAMP.
 - Mindre cAMP → mindre PKA-aktivering
- **Gq:** Ligand binder på GPCR ekstracellulært, og proteinet ændrer konformation. G-proteinet tiltrækkes af konformationsændringen og binder på alfa-subunit, hvormed den aktiveres. Alfa-subunit dissocierer GDP og binder GTP:
 - G-protein-alfa-subunit kompleks dissocierer og stimulerer membranproteinet PLC
 - PLC kløver membranproteinet PIP2 → IP3 og DAG
 - IP3 binder på ligandgatede Ca²⁺ kanaler på sER → intracellulær Ca²⁺ koncentration stiger
 - DAG i membranen sammen med Ca²⁺ aktiverer → aktivering af andre targets → cellerespons

B. Tegn dosis-response kurver for 2 agonister (A og B) med forskellig potency (potens) og efficacy. Stof A skal have højere potens og mindre efficacy end stof B.

Kurve A skal have højere potens = lavere EC₅₀, hvilket svarer til en stejlere kurve end B. Kurve B skal have højere efficacy E_{max}, hvilket svarer til en højere steady state end A.

C. Hvad kaldes hhv et lægemiddel med efficacy = 0 og et lægemiddel med negativ efficacy? Hvilket krav stiller det til en receptor at et lægemiddel kan have en negative efficacy?

Lægemiddel med efficacy = 0: Denne kaldes en antagonist. De benævnes også "blokkere", da de ikke forårsager nogen konformationsændring, men blot blokkerer for bindingen af andre ligander. Lægemiddel med efficacy < 0: Denne kaldes en invers agonist. Den forårsager en konformationsændring i en receptor, som er konstitutivt aktiv, hvormed den lukkes og ikke laver mere signaltransduktion.

D. Hvad forstås ved en positiv allosterisk modulator. Giv et eksempel på et lægemiddel som udøver sin effekt via denne mekanisme.

En positiv allosterisk modulator, også kaldt en allosterisk enhancer, binder ikke på det ortosterisk aktive site, men på et allosterisk site, og ændrer dermed konformationen, så affinitet og/eller efficacy af agonist øges.

Et eksempel er diazepam, som binder allosterisk på GABA_A-receptor, og øger affiniteten af denne for GABA neurotransmitter.

Opgave 2 – Farmakokinetik (10 point)

A. Redegør for mekanismer, der regulerer lægemidlers renale udskillelse ?

Den renale clearance reguleres af 3 mekanismer:

- **Filtration:** Foregår i corpusculi reni. Denne mekanisme måles som den GFR i L/tid, som er bestemt af nettofiltrationstrykket, som afhænger af bl.a. blodtrykket.
- **Sekretion:** Foregår primært i proximale tubuli. Aktiv sekretion af stoffer ud i urinen.
- **Reabsorption:** Foregår langs hele nefronet. De fleste lægemidler er små og lipofile og bliver filtreret ud i urinen i Bowmans kapsel, og kan reabsorberes langs nefronet. Denne kan dog påvirkes så mere af stoffet elimineres renalt, f.eks. ved at udnytte stoffets ioniseringsgrad.

B. Redegør for hvilken af disse mekanismer der er påvirket af lægemidlets binding til plasmaprotein og beskriv hvordan ?

Filtration påvirkes af lægemidlets **binding til plasmaprotein** (f.eks. albumin), da disse er for store til at blive filtreret ud af de glomerulære kapillærer og ind i Bowmans kapsel. Altså vil et lægemiddel med høj grad af plasmaproteinbinding blive filtreret mindre, og dermed have **længere halveringstid og langsommere clearance**.

C. Redegør for hvilken af disse mekanismer der er påvirket af lægemidlets binding til pH og beskriv hvordan ?

Reabsorptionen er påvirket af pH. Afhængig af stoffets pK_a og urinens pH, vil den enten være på ioniseret eller unioniseret form når den filtreres ud i urinen. Hvis man påvirker urinens pH, kan man iontrappe stoffet på ioniseret form i urinen, og dermed stoppe for stoffets reabsorption. Mindre af stoffet vil reabsorberes, og man vil få kortere halveringstid og hurtigere clearance.

Opgave 3 – Antibiotika (10 point)

En patient har en rodabsces, som på trods af drænage, penicillin og metronidazol stadigvæk giver patienten smerter og feber. En podning fra rodkanalen er blevet sendt til klinisk mikrobiologisk afdeling. De finder to bakterier, som begge er følsomme for amoxicillin med clavulansyre.

A. Redegør for virkningsmekanismen for amoxicillin med clavulansyre

Amoxillin med clavulansyre er egentlig to præparater, der administreres sammen. Amoxillin er en **cellevægshæmmer** (det aktive stof er beta-lactam), som hæmmer til **bakteriel transpeptidase**, således at bakterien ikke kan syntetisere og fornye sin cellevæg. Da cellevæggen har høj turnover rate vil cellevæggen blive ustabil og grundet det indre osmotiske tryk i bakterien vil den ruptere og dø. Dog er beta-lactamase positive bakterier resistente overfor amoxillin og derfor gives også **clavulansyre, som er en beta-lactamase hæmmer**. De har **synergistisk** interaktion.

Patienten fortæller nu at han er dialyse-patient.

B. Skal doseringen af amoxicillin med clavulansyre reduceres – begrund svaret?

Hvis patienten er dialysepatient, betyder det, at personen har problemer med den renale clearance pga. f.eks. nyresvigt. Der er derfor indikation for, at doseringen af amoxillin med clavulansyre skal reduceres, fordi man ikke vil udfordre patientens nyrefunktion og renale clearance yderligere.

En anden patient har også en rodabsces. Du valgte initialt at give en kur med 5 dages penicillin V. På trods af drænage og penicillin har patienten stadigvæk kæbesmerter, hævelse og feber. Du vælger nu at give 5 dage med metronidazol kombineret med penicillin.

C. Hvad skal du huske at gøre patienten opmærksom på, før han går ud af din tandlægeklinik. Med andre ord hvad er det vigtigt han informeres om i relation til behandlingen med metronidazol?

Patienten må ikke drikke alkohol mens han tager metronidazol, da de kan reagere med hinanden og give antabus effekt.

Denne patient er også dialyse patient.

D. Skal doseringen af metronidazol reduceres – begrund svaret?

Eftersom kun 10-15% elimineres renalt og resten hepatisk, behøver doseringen af metronidazol ikke reduceres, eller evt. reduceres lidt.

Opgave 4 - Nonsteroidale antiinflammatoriske midler (NSAID) (10 point)

A. Redegør for den analgetiske virkning af non-steroidale antiinflammatoriske midler (NSAID) ved at svare på følgende:

- Hvilket protein binder NSAID til og hvad er effekten af bindingen?
 - Hvad er den fysiologiske funktion af proteinet?
 - Hvorfor kan bindingen af NSAID til proteinet lede til en mindsket nociceptiv aktivitet fra det påvirkede område i kroppen?
- NSAID binder til Cox enzymet, som findes på 2 isoformer Cox-1 og Cox-2 og hæmmer deres virkning.
 - Cox-enzymet producerer prostaglandiner og tromboxan A₂ (TXA₂) fra Arachidonsyre. Cox-1 findes i de fleste væv og står for homeostase som f.eks. gastrisk mucussekretion, renalt omløb, trombocyttaggregering, mens Cox-2 står for produktion af signaleringsmolekyler som tromboxan og prostaglandiner ved inflammation.

- c) Fordi der produceres færre prostaglandiner (PGI₂, PGE₂, PGD₂), som forstærker den nociceptive effekt perifert.

B. En patient som skal have foretaget et større operativt indgreb i munden, fortæller at han netop har taget acetylsalicyl syre. Hvad skal man være særligt opmærksom på under indgrebet?

Man skal være opmærksom på, at ASA hæmmer Cox enzymer irreversibelt i trombocytter. Dette er problematisk, da trombocytter ikke har nogen nucleolus, og ikke kan producere ny Cox-1, som er nødvendig for trombocyttaggregering ved hæmostase. Derfor vil der være øget blødningstendens og nedsat sårheling.

C. Efter operationen får patienten ordineret kodein

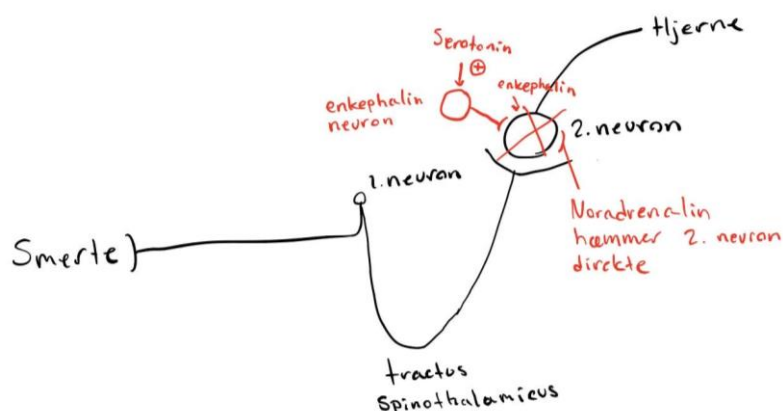
a. Nævn hvilken stofklasse kodein tilhører.

b. På hvilken måde adskiller kodein sig fra de andre stoffer i samme klasse?

- a) Kodein tilhører stofklassen opioider
b) Kodein er en prodrug, som metaboliseres af CYP systemets enzymer i leveren, hvoraf 10% bliver til morfin. Den er et svagt opioid og har 3000 gange lavere affinitet til my-receptoren end morfin.

D. De Tricykliske Antidepressiva kan også bruges som analgetika. De tilhører klassen af Sekundære Analgetika. Forklar deres analgetiske virkningsmekanisme.

TCA virker antagonistisk på SERT og NET (transportører) og hæmmer dermed reuptake af serotonin og noradrenalin. Koncentrationen af serotonin stiger altså ekstracellulært. Serotonin kan stimulere **descenderende enkephalinerge modulatoriske** neuroner til at frigive **enkefalin**, som er en type endorfin (endogen morfin). **Enkephalinerge neuroner** er altså **descenderende inhibitorisk kontrol**, og enkefalin binder postsynaptisk på My-receptorer, som er Gi-koblede. Dermed hyperpolariseres det postsynaptiske neuron (2. neuron) i smertebanen (tractus spinothalamicus) og bliver mindre excitabel.



Opgave 5 - CNS (8 point)

A. Antipsykotika anvendes til behandling af bl.a. skizofreni. Hvilken receptor er det primære target for deres effekt, og hvilken effekt har de på receptoren?

Antipsykotika har primært affinitet for **dopaminerge receptorer**, især D₂-receptorerne, som er Gi koblede. De virker som non-specifikke **non-kompetitive antagonist**er på dopaminerge receptorer, og blokkerer derfor bindingen og virkning af dopamin.

B. Ved at binde sig til receptoren vil de antipsykotiske stoffer reducere de psykotiske symptomer, men samtidig er det risiko for generende bivirkninger. Beskriv de vigtigste bivirkninger, der relaterer sig til binding af stofferne til receptoren og beskriv hvilken type af bivirkning er tale om?

Antipsykotika er kendt for mange bivirkninger. De vigtigste er motoriske on-target bivirkninger, som kaldes **ekstrapyramidale bivirkninger**. Disse bivirkninger opstår, da dopamin under normale omstændigheder modulerer aktiviteten i motoriske baner. Ved non-kompetitive antipsykotika blokering på dopaminerge receptorer, vil dopamin i lavere grad binde til dopaminerge receptorer og have lavere virkning. Dette kan give motoriske forstyrrelser, der minder om Parkinsonisme-lignende tilstand (hvor der ses neurodegeneration i dopaminerge neuroner), herunder **bradykinesi, tremor, rigiditet, tardiv dyskinesi** mm.

C. Mange antipsykotika binder sig også til muskarine acetylcholin receptorer. Hvad er effekten af stofferne på denne receptor? Nævn samtidig vigtige bivirkninger, der er relateret til binding af stofferne til denne receptor?

Antipsykotika (også antidepressiv TCA) er antagonist på mAChR, hvoraf der er 5 subtyper, der er blandet Gq- og Gi-koblede. Ved blokering af mAChR, fås bivirkninger som **mundtørhed, akkomodationsbesvær, obstipation**.

D. Antipsykotika binder sig ofte til andre receptorer end den primære target receptor. Dette omfatter blandt andet serotonin 5-HT₂ receptorer. Beskriv hvilken type af bivirkning der her er tale om? Hvad er effekten af stofferne på denne receptor og hvilken vigtig bivirkning ses som konsekvens heraf?

Der er her tale om off-target bivirkninger, da lægemidlet binder på receptorer, den ikke var tiltænkt at binde på.

Antipsykotika binder **antagonistisk** på serotonin 5-HT₂ receptorer, hvilket kan føre til **vægtøgning**.

Opgave 6 - Hjerte-Kredsløbsfarmakologi (6 point)

A) Beskriv virkningsmekanismen for Digoxin.

Også kaldt **hjerateglykosid**. Digoxin **hæmmer Na⁺/K⁺ ATPasen**, som under normale omstændigheder opretholder intra- og ekstracellulære natrium og kalium koncentrationer, og dermed deres gradienter. Højere natrium intracellulært hæmmer Na⁺/Ca²⁺ exchanger (faciliteret transport; antiport). Øget Ca²⁺ intracellulært giver øget inotropi.

B) Angiv bivirkninger ved behandling med Digoxin.

Arrytmier, takykardi, træthed, gastrointestinale; kvalme, opkast, nedsat appetit.

C) Hvad kan problemet være ved Digoxin behandling hos patienter med nedsat nyrefunktion?

Digoxin elimineres renalt uomdannet, og dosering skal derfor reduceres, da der vil være risiko for forgiftning.

Opgave 7 – Lunger, Mave, Tarm (8 point)

A. Angiv en allergisk tilstand der effektivt kan behandles med antihistaminer og mindst en allergisk tilstand hvor antihistaminbehandling ikke er speciel effektiv som enkeltstående behandling?

Høfeber er en allergisk tilstand, som effektivt kan behandles med antihistaminer.

Anafylaktisk shock kan ikke effektivt behandles med antihistaminer alene. Her kan den være supplement til Sympatikus stimulerende lægemidler som **adrenalin** og **glukokortikoider**.

B. Angiv hvilken type allergimedisin der bl.a. aldrig må ordineres til piloter, baggrunden herfor og hvilken type piloten med fordel kan anvende i stedet?

1. generationsstof H1-antagonister (anti-histamin), der er sløvende (sederende) og søvndyssende (hypnotika).

Piloten kan i stedet anvende **2. generationsstof H1-antagonister**.

C. Angiv to typer af lægemidler til behandling af astma der via to forskellige mekanismer øger den intracellulære koncentration af cAMP i bronkiernes glatmuskulatur.

Gs-koblede **Beta-2-agonister (terbutalin, salmeterol)** øger den intracellulære koncentration af cAMP. Disse står for relaxering af glatmuskulatur i bronchier og viscera → vasodilatation (i viscera) og bronchodilatation. Terbutalin er korttidsvirkende og salmeterol er langtidsvirkende.

Theophyllin: Denne hæmmer **PDE (Phosphodiesterase)** som kløver cAMP til AMP. Hermed stiger cAMP koncentrationen → øget PKA-aktivering → K⁺ kanal åbning → relaxering af glatmuskulatur i viscera og bronchier; vasodilatation (viscera) og bronchodilatation.

D. Patienter der lider af NSAID/aspirin-sensitiv astma har en overproduction af en bestemt gruppe inflammatorisk mediatorer, der forårsager bronchokonstriktion. Angiv denne gruppe af mediatorer, dets protein target, samt et lægemiddel der virker bronchodilatorisk på samme target.

COX enzymer omdanner arachidonsyre til bl.a. prostaglandiner. Ved aspirin tilstedeværelse er omdannelsen til prostaglandiner hæmmet, hvilket medfører at arachidonsyre omdannes videre til **leukotriener**, som binder på **cysLT1-receptoren**, hvilket forårsager **bronchokonstriktion**.

Leukotrien antagonist er et lægemiddel som hæmmer cysLT1-receptoren i luftvejene, hvilket giver antiinflammatorisk virkning.

Opgave 8 - Interaktioner (8 point)

A. Et lægemiddel kan påvirke et andet lægemiddels absorption, metabolisme eller ekskretion. Angiv et eksemplet på hver af disse samt hvad denne type af interaktioner kaldes.

Farmakokinetiske interaktioner:

- **Absorption:** Protonpumpehæmmere hæmmer H⁺/K⁺/ATPase i parietalceller irreversibelt, hvilket øger ventrikelsaftens pH (lavere H⁺ konc.). Dette giver nedsat absorption af syreafhængige stoffer som f.eks. ASA (lavere biotilængelighed). ASA fanges på ionform af den forhøjede pH. Antagonistisk interaktion.
- **Metabolisme:** **Makrolider** (Clarithromycin, Erythromycin, Azitromycin) nedbrydes af CYP enzymer i leveren. Da disse enzymer også nedbryder andre stoffer, vil de konkurrere med hinanden, hvilket vil resultere i potenserende interaktion. Et eksempel er **warfarin** som får længere halveringstid og dermed større virkning ved samtidig makrolid administration.
- **Ekskretion:** Alkaliserende antidoter som natriumbikarbonat kan øge pH i urinen, hvilket kan fange svage syrer som ASA på ionform, og dermed øge dens clearance. Antagonistisk interaktion.

B. Et lægemiddel kan også påvirke et andet lægemiddels funktion ved at binde direkte til dette, binde samme receptor eller virke på samme fysiologiske respons. Angiv et eksempel på hver af disse samt hvad denne type af interaktioner kaldes.

Farmakodynamiske interaktioner: Et lægemiddel påvirker et andet lægemiddels effekt direkte

- **Lægemiddel-lægemiddel binding:** Ofte Antidoter?? N-acetylcystein omdannes til glutathion, som normalt metaboliserer toksiske metabolit NAPQ1 fra paracetamol til non-toksisk metabolit.
- **Samme receptor binding:** Naloxon (reversibel kompetitiv antagonist) og opioider (både endogene og exogene) binder begge til **my, delta og kappa receptorer**, hvor naloxon blokerer for opioiders binding. Giver antagonistisk virkning.
- **Samme fysiologisk respons:** Både Opioider, non-opioider (herunder Paracetamol & NSAID; ibuprofen, diclofenac, naproxen), og sekundær analgetika som anti-epileptika og anti-depressiva har analgetisk effekt. F.eks. kombineres kodein og ASA i kodimagnyler, da de har additiv virkning.

C. Hvilken af disse to typer interaktioner forekommer hyppigst?

Farmakokinetiske interaktioner (især ved polyfarmaci hos ældre), da farmakodynamiske interaktioner er absolut kontraindiceret.

Farmakokinetiske interaktioner:

- Ændring af **gastrointestinal absorption**
- Ændring af **plasma proteinbinding** → påvirker elimination
- Ændret **hepatisk clearance**
- Ændret **renal clearance**

Farmakodynamiske interaktioner:

- Ændring af **receptorer**
- Ændring af **enzym**

Opgave 9 – Ordinationsret og bivirkninger (5 point)

Lægemidler udleveres i henhold til bestemte udleveringsbestemmelser (grupper). Forbind de korrekte grupper med de korrekte udleveringsbestemmelser

Gruppe

1. HF

2. AP4

3. BEGR

4. B

5. HA18

HF → E

AP4 → A

Udleveringsbestemmelse

A. Kan udleveres en (1) gang efter samme recept (kopiagt)

B. Kan udleveres en gang, med mindre receptudstederen har angivet på recepten, hvor mange gange og med hvilket tidsmellemlum yderligere udlevering må finde sted

C. Håndkøb, apoteksforbeholdte (>18 år)

D. Kun sygehuse

E. Håndkøb, ikke apoteksforbeholdt

BEGR → D

B → B

HA18 → C

Opgave 10 – Recept (5 Point)

Jens Nielsen 101055-2223 Bakkedraget 9, 2000 Rødløse har haft smerter efter tandudtrækning, og du vil gerne skrive en recept på et smertestillende lægemiddel. Da den viste recept er en billede fil, har du ikke mulighed for at udfylde/skrive i recepten. Du skal derfor beskrive med henvisning til recepten felter, hvordan du vil udskrive recepten på Brufen® (ibuprofen) 600 mg tabletter i doseringen 1 tablet x 2 dagligt i 5 dage mod svage smerter.

H:S Rigshospitalet
Blegdamsvej 9 · 2100 København · Telefon 3545 3545

Recept

Supplimentskode: 1301
Lægers navn: _____

Skrive (Personnr., navn og adresse) Apotek
Barn Amt
Forsendelse og andre bemærkninger

Ordnation (Gyldig indtil 2 år fra udstedelsesdatoen)
Præparatnavn, doseringsform, styrke, mængde samt brugsanvisning og udlevering

Dato og underskrift
Forbeholdt apoteket

© Udstreder af Lægeordningen Forhandlingsudvalg
Kommunikationsinformation
05.11.2006 00:00:00 0004

Personale:

Tandlæge

Arnold Hansen

Mølsgade 1, 2000 Rødløse

Tlf.: 11111111

010100-1111

Patient:

Jens Nielsen

Bakkedraget 9, 2000 Rødløse

101055-2223

Farmakum:

#

Rp.: Tablet, Brufen 600mg

No.: 10

Ds.: 1 tablet 2 gange dagligt i 5 dage mod svage smerter

Dato og underskrift
20/12/2021 Arnold Hansen

2017 vinter ordinær

2017 vinter reeksamen

Opgave 1 – Farmakodynamik (10 point)

A) Beskriv og illustrer de forskellige grader af agonisme som kan observeres på en G-protein koblet receptor og angiv hvilken parameter de adskiller sig på:

Fulde agonister imiterer den endogene ligands virkning, og har dermed en maksimal virkning. De fremkalder et respons på niveau med den endogene ligand, dvs. på $E_{max} = 1$

Partielle agonister fremkalder et let/mindre respons end den endogene ligand (submaksimal virkning), og har derfor et lavere niveau af efficacy ($0 < E_{max} < 1$).

Inverse agonister binder på konstitutivt aktiv receptor og ved konformationsændring inaktiveres receptoren. Hermed stopper signaltransduktionen og ionkonduktansen og der er tale om negativ respons, dvs. $E_{max} < 0$.

B) Angiv hvad der forstås ved en kompetitiv antagonisme og beskriv hvordan stigende koncentration af en kompetitiv antagonist vil påvirke bindingen af en agonist og det deraf følgende respons.

(Reversibel) Kompetitiv antagonisme er ved non-kovalent binding af ligand til aktivt site på receptor. Eftersom bindingen er non-kovalent vil den dissociere fra sitet med tiden, hvorfor den vil konkurrere med andre ligander om binding til det aktive site. Hvilken der binder afgøres af koncentration og affinitet.

Ved stigende koncentration af kompetitiv antagonist vil sandsynligheden for dens binding til det aktive site øges i forhold til sandsynligheden for agonistens binding til det aktive site.

C) Beskriv hvordan hhv en agonist og en antagonist kan fungere som lægemiddel og giv et eksempel på begge

Agonister:

- Ved fravær eller underskud af den endogene ligand, hvor exogen agonist kan bruges som erstatning. Eksempel er insulin ved Diabetes, der binder på RTK og fører til genekspression, som sænker blodsukkerkoncentrationen ved at øge glukoseoptag, øge glykogensyntese, hæmme glukoneogenese etc. Levodopa ved Parkinson, der omdannes til dopamin i CNS.
- Udnytte af receptorer til fremkaldelse af bestemt fysiologisk respons som terapeutisk effekt: Opioider → analgetisk, adrenerge agonister (Salmeterol; langtidsvirkende Beta2, Terbutalin; korttidsvirkende Beta2 → bronchokonstriktion) (Xylometazolin; næsespray; Alfa1 → vasokonstriktion lokalt), Suxamethon på nACh-receptorer til neuromuskulære blokader (unik princip; depolariserende agonist "blokker")

Antagonister er "blokkere", og blokkerer for bindingen af andre ligander, herunder endogene eller exogene agonister. Dette kan bruges ved for stor aktivitet af den endogene ligand, eller som antidot ved toksicitet af exogen ligand.

- Eksempel på antagonist der modvirker overaktivitet af endogen agonist, er Anti-psykotika. De binder non-selektivt på dopaminerge (primært D2) receptorer, hvormed de blokerer binding og virkning af dopamin.
- Eksempler på anvendelse som antidot er **Flumazenil** mod diazepam og zolpidem forgiftning, **Atropin** ved muscarin svampeforgiftning, organofosfat forgiftning (binder antagonistisk non-selektivt på mACh-receptorer), **Naloxon** ved opioid forgiftning (binder non-selektivt på opioide receptorer)

D) Beskriv begreberne desensibilisering and tolerance, samt hvilke cellulær og fysiologiske mekanismer der kan ligge til grund for disse fænomener (nævn mindst tre) ?

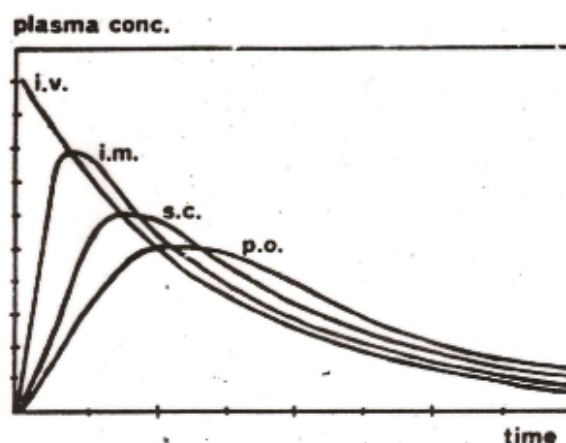
Desensibilisering er et fald i efficacy af en ligand, selv om dosis/koncentration er den samme. Dette kan indtræde minutter/timer efter administration. Ofte ved Anti-psykotika, Anti-depressiva, Anxiolytika. Det sker ved vedvarende stimulation af GPCR. **Tolerance** sker uger/år efter administration og først efter desensibilisering.

Følgende årsager:

- Ændring af receptors signaleringsegenskaber (nedsat signaltransduktion i neuron)
- Translokation af receptorer (internalisering)
- Homeostatiske kompensationer

Opgave 2 – Farmakokinetik (10 point)

A) Nedenfor ses en figur, der illustrerer plasma koncentrationen som funktion af tiden, for samme dosis af et lægemiddel administreret hhv. intravenøst (i.v.), intramuskulært (i.m.), subcutant (s.c.) eller peroralt (p.o.). Redegør for hvilke farmakokinetiske parametre der ligger til grund for forløbet af kurverne og angiv (vurder) biotilgængeligheden (F) for det givne stof for hver af de fire administrationsformer.



Ved intravenøs administration er biotilgængeligheden 100%, da den administreres direkte ind i det systemiske kredsløb. Ved denne administration fordeles lægemiddel kun i et kompartment, dvs. der sker ingen refordeling af lægemiddel i andre kompartmenter. Ved administrationsformerne IM, SC og PO ses knæk i kurverne, hvilket indikerer, at der sker refordeling af lægemidlet i to (eller flere) kompartmenter.

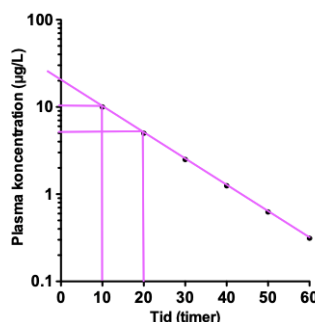
Biotilgængelighed er den fraktion af lægemidlet ($0 < F < 1$) der når det systemiske kredsløb i uændret form, dvs. et mål for hvor stor First Pass effekten har været (**MTK** → **Lever** → **Lunger** → **Systemisk**). Eftersom samme dosis af lægemidlet er administreret ved alle 4 administrationsformer,

ses det at biotilgængeligheden er lavere end ved IV administration. Den præcise Biotilgængelighed for PO (eller IM eller SC) kan beregnes ved formlen:

$$F = \frac{AUC_{PO}}{AUC_{IV}}$$

Ved aflæsning af figuren vurderes Biotilgængelighed af IM til 80%, SC til 60% og PO til 50%.

B) Beregn fordelingsvolumen og totale clearance for et lægemiddel X133-222, hvis elimination ses på figuren nedenfor. Enkeldosis på 2 mg blev administreret intravenøst og relevante værdier til beregning af clearance kan aflæses på figuren.



Følgende formler gælder for farmakokinetik:

$$\ln 2 = k_e \cdot t_{1/2}$$

$$V_d \cdot C_0 = \text{Dosis} \cdot F$$

$$Cl_{\text{total}} = k_e \cdot V_d$$

$$k_e = \ln 2 / t_{1/2} \Rightarrow \ln 2 / 10$$

$$2 \text{ mg} \cdot 1 / 0.02 \text{ mg/L} = 100 \text{ L}$$

$$0.09 \cdot 100 = 6.93 \text{ L/timer}$$

C) Forklar hvorfor det sandsynligvis ikke kan betale sig at rense en patients blod med hæmodialyse, hvis en overdosis indtages af X133-222?

Fordelingsvolumen er meget højt, hvilket indikerer at lægemidlet er velfordelt i kroppens kompartenter, hvorfor en hæmodialyse ville have lille effekt, da lægemidlet vil have langsom clearance og lang halveringstid.

Opgave 3 – Svage Analgetika (4 point)

Fru Larsen får trukket en tand ud hos sin tandlæge. Da det er overstået siger tandlægen til hende: ”(a) Når det så begynder at gøre ondt, (b) så tager du 2 paracetamol og (c) fortsætter med at tage dem 3 gange dagligt.”

Hvilke af tandlægens ovenstående 3 udsagn er uhensigtsmæssige med hensyn til instruktion af patienten vedrørende smertedækning? Hvorfor?

Alle sammen:

(a) er uhensigtsmæssig, da patienten efter tandudtrækning med sikkerhed vil have ondt i noget tid, hvorfor hun helst skal have smertestillende på forhånd.

(b) er uhensigtsmæssig da patienten måske ikke ved hvad Paracetamol er. Tandlægen burde her have brugt handelsnavnet for det lægemiddel, patienten skal tage.

(c) er uhensigtsmæssig da det er utydeligt, hvor længe patienten skal tage den dosering, og om det er 3x2 Piller efter de 2 første (altså 8 eller 6 dagligt? 6x 500mg panodil er maksimaldosis).

Opgave 4 – Antibiotika (10 point)

A) Du ønsker at behandle en rodabsces med kirurgi og antibiotika. Initialt ordinerer du penicillin V, men effekten er ikke som ønsket og efter 4 dage beslutter du at tillægge metronidazol for at give bedre dækning overfor anerobe bakterier. Beskriv hvordan penicillin V og metronidazol elimineres.

Penicillin V elimineres renalt. Renal elimination består 3 mekanismer/processer:

- Filtration: Foregår i corpusculi reni, hvor ioner, molekyler mm. filtreres fra glomerulus og over i Bowmans kapsel. Dette er styret af nettofiltrationstrykket i de glomerulære kapillærer og kan måles som den GFR i L/tid.
- Sekretion: Foregår i den proximale tubulus og foregår som aktiv sekretion ud i urinen
- Reabsorption: Foregår langs hele nefronet. De fleste lægemidler vil reabsorberes, da de er små og lipofile. Her vil membranegenskaber som lipofilicitet, størrelse og ioniseringsgrad altså styre graden af reabsorption.

B) Patienten har netop fået strålebehandling på grund af en hoved-hals cancer. Det gør derfor ondt, når patienten synker. Hun forespørger om hun kan få metronidazol som stikpiller/suppositorier rektalt. Hvad svarer du?

Ja det kan lade sig gøre. Der vil dog være mindre First Pass Metabolisme ved rektal administration (og dermed højere Biotilgængelighed F), da den gennemgår ruten Kolon → Lever → Lunge → Systemisk, hvormed den ikke udsættes for metabolisme i ventriklen og tyndtarmen.

C) Angiv mindst tre mekanismer, hvormed antibiotika-resistens udvikles.

En bakterie kan være resistens af egen natur, af mutation, eller fordi den har erhvervet resistens. Følgende mekanismer findes til resistenserhvervelse:

- Konjugation: Under parring af F-plasmid positiv bakterie og F-plasmid negativ bakterie dannes en pilus, dvs. en midlertidig fusion af cellemembraner, hvor den ene streng af F-plasmid kan passere gennem. Dog kan dette plasmid også indeholde Resistens gener. Efter parring vil begge bakterier være F-positive, men vil desværre også være resistente.
- Transduktion: Bakteriofag som tidligere har inficeret resistent celle og inkorporeret resistensgener i sit arvemateriale, giver det nu videre til nyt ikke-resistent bakterium
- Transformation: Resistent bakterie er død og rupteret, hvormed resistens arvemateriale kan optages af en ny ikke-resistent bakterie. Mindre relevant.

Opgave 5 – Autonome nervesystem (6 Point)

A) En gartner indbringes til skadestue i bevidstløs tilstand med profus spytsekretion, miosis, diare og subkutane muskelfascikulationer. Hvilken forgiftning er sandsynligvis tale om, og hvilken farmakologisk behandling kan i såfald anvendes?

Han er sandsynligvis blevet forgiftet med Organofosfater fra insekticider. Organofosfater er tertiære aminer der kan krydse BHB og have hæmme ACh-esterase, og dermed øge ACh i synapserne (Øget kirtelsekretion, miosis, diarré, glatmuskelkontraktioner). Antidoten her er Atropin (også en tertiær amin), som virker mACh-receptor antagonistisk (blokerer for ACh binding).

B) Angiv hvorledes hjertefrekvensen ændres efter indgift af noradrenalin til henholdsvis et ubehandlet forsøgsdyr, og et forsøgsdyr, der er forbehandlet med atropin.

Atropin er antagonist på mACh-receptorer. M2 sænker hjertets inotropi og kronotropi ved agonistbinding (parasymptikus; nervus vagus). Derfor stiger hjertets inotropi og kronotropi ved Atropin.

Noradrenalin binder til adrenerge receptorer. Noradrenalin har primært affinitet for Alfa 1, Beta 1 og Alfa 2. Dermed vil hjertets kronotropi (HF) stige.

Hvis man administrerer noradrenalin på et forsøgsdyr, der er forbehandlet med atropin, vil dyrets hjerterefrekvens stige mere end et dyr, der ikke er forbehandlet med atropin.

Opgave 6 – Glukokortikoider (6 point)

A) Beskriv virkningsmekanisme for glukokortikoider på receptor niveau

Glukokortikoider er steroidhormoner og kan passere cellemembranen, hvor de binder til intracellulære/nukleære receptorer i cytosolen, hvorefter de danner kompleks og transporteres til nucleus, hvor de ændrer genekspression.

B) Angiv bivirkninger ved langvarig brug af glukokortikoider p.o., som kan have betydning for behandling af patienten i tandlægestolen

Glukokortikoider har anti-inflammatorisk effekt. Langvarig brug af glukokortikoider kan have immunsupprimerende effekt, da det hæmmer både det innate og det adaptive immunsystem.

Opgave 7 - Lokalanalgetika (8 point)

A) Lokalanæstetika er normalt tilsat et karkontraherende farmakon for at forlænge virkningsvarigheden, og samtidig nedsætte den nødvendige mængde lokalanæstetikum. Det karkontraherende lægemiddel kunne både være noradrenalin og adrenalin, men der anvendes kun adrenalin. Hvilke receptorer bliver påvirket af det karkontraherende stof, og hvad er grunden til at man anvender adrenalin og ikke noradrenalin?

Noradrenalin påvirker Alfa 1, Beta 1, Alfa 2, men ikke Beta 2. Adrenalin har derimod lige stor affinitet for (non-selektiv) for alle adrenerge receptorer. Derfor er adrenalin et bedre valg som adjuvans ved lokalanalgesi (vasokonstriktor), da den ikke giver kardiovaskulære bivirkninger, eftersom den er non-selektiv overfor adrenerge receptorer.

B) Beskriv de vigtigste symptomer ved forgiftning med lokalanæstetika.

Disse kan forekomme ved fejlagtig administration, herunder hvis det administreres intravenøst. Der kan opstå CNS og kardielle symptomer: CNS-symptomer er: Kramper, synsbesvær, svimmelhed, følelsesløshed i tungen. Kardiovaskulær symptomer er bradykardi og hypotension.

Opgave 8: Anti koagulerende (6 point)

A) Redegør for behandling af overdosering med fibrinolytika.

Fibrinolytika er lægemidler som fremmer fibrinolysen, og gives til patienter der har høj risiko for blodpropper. Fibrin nedbrydes af plasmin, der aktiveres fra plasminogen af koagulationsfaktorer. Tranexamsyre kan derfor benyttes som antidot ved overdosering med fibrinolytika, da den binder til

plasminogen og hæmmer dens omdannelse til plasmin. Tranexamsyre hæmmer dermed fibrinolysen.

B) Angiv aspirin (acetilsalicylsyre) og clopidogrels virkningsmekanismer.

ASA/Aspirin/Magnyl hæmmer Cox enzymerne irreversibelt. Cox enzymerne omdanner dermed ikke arachidonsyre til Thromboxan A2 og prostaglandiner (PGD2, PGE2, PGI2). Prostaglandiner forstærker andre stoffers nociceptive virkning (histamin, bradykinin, H⁺, K⁺, ATP mm.) ved at sensibilisere nociceptorerne.

Clopidogrel binder til Thrombocytternes ADP-receptorer og forhindrer dermed ADP binding. Dette hæmmer fibrinlinkin og trombocyttaggregering.

C) Hvilket odontologiske komplikationer kan der opstå som følge af aspirin og/eller clopidogrel behandling og hvilke overvejelser bør man have herom?

Øget blødningstendens og nedsat sårheling.

Opgave 9 – CNS farmaka (6 point)

A) Hvilke af følgende stofgrupper kan give antikolinerge bivirkninger: Tricykliske antidepressiva, selektiv serotonin reuptake inhibitorer (SSRI), serotonin/noradrenalin reuptake inhibitorer (SNRI), typiske antipsykotika, atypiske antipsykotika, benzodiazepiner?

Antikolinerge bivirkninger:

- TCA
- Anti-psykotika (typiske og atypiske; forskellen ligger i: 1. graden af ekstrapyramidale bivirkninger 2. efficacy mod "resistente" patienter, efficacy mod negative symptomer etc.)

B) Angiv mekanismen?

TCA og anti-psykotika er ikke 100% selektive over for deres tiltænkte receptor, og har derfor off-target bivirkninger ved antagonistisk binding af mACh-receptorer.

C) Angiv antikolinerge bivirkninger, som stofferne kan fremkalde?

Kolinerge receptorer er koblet til det parasympatiske nervesystem.

- M1 "den neurale": Gq
 - Øget aktivitet i autonome ganglier → Øget kirtelsekretion
 - Øget CNS excitation → hukommelse?
- M2 "den kardiale": Gi
 - Nedsat inotropi og kronotropi → nedsat HF og CO
- M3 "den glandulære og glatmuskulære": Gq
 - Stimulation af eksokrine kirtler
 - Tåresekretion
 - Svedsekretion
 - Intestinal, bronchiel mucussekretion
 - Peristaltik
 - Kontraktion af m. ciliaris og m. sphincter pupillae → akkomodation

Ved antagonistisk binding hæmmes alle disse virkninger, hvorfor der som bivirkninger findes: mundtørhed, obstipation, akkomodationsbesvær, takykardi.

Opgave 10: Hjerte kredsløb (6 point)

A) Beskriv virkningsmekanismen for Digoxin.

Digoxin/Hjerteglykosid hæmmer Na^+/K^+ ATP-asen i hjertemuskelceller. Denne pumpe opretholder normalt de intra- og ekstracellulære koncentrationer af ionerne, hvilket opretholder iongradienterne. Da pumpen ikke aktivt transporterer Natrium ud af cellen, vil koncentrationen stige intracellulært, og $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchanger vil ikke kunne udnytte iongradienten til faciliteret transport af Ca^{2+} ud af hjertemuskelcellen. Dette vil medføre øget inotropi og dermed øget CO.

B) Angiv bivirkninger ved behandling med Digoxin.

Takykardi, træthed, GI problemer.

C) Hvad kan problemet være ved Digoxin behandling hos patienter med nedsat nyrefunktion?

Digoxin elimineres renalt uomdannet, dvs. i aktiv form, hvilket kan give problemer hos patienter med nedsat nyrefunktion, da lægemidlet vil have langsommere clearance og længere halveringstid.

Opgave 11 – Recept (4 Point)

Hvor og hvordan skal man anmelde lægemiddelbivirkninger?

Nævn mindst 3 kendetegn på at en lægemiddelbivirkning kan klassificeres som type A?

Bivirkninger anmeldes til Lægemiddelstyrelsen via elektronisk blanket.

Følgende bivirkninger skal altid anmeldes:

- Alle bivirkninger fra lægemidlet inden for 2 år fra markedsføringsdato
- Uventede
- Alvorlige:
 - Livstruende
 - **Dødelige**
 - **Invaliderende**
 - **Hospitalindlæggelse**
 - **Interaktionsforårsagede**
 - **Misdannelser hos nyfødte**

Type A bivirkninger:

- Hyppige og dosisafhængige
- Forudsigelige
- Milde eller moderate

2016 vinter ordinær

Opgave 1 – Farmakodynamik (10 point)

Redegør for de overordnede grupper af makromolekyler i cellen samt deres funktion og hvordan de kan påvirkes af lægemidler og (angiv mindst fire):

- **Receptorer:** Kan aktiveres (agonist/invers agonist) eller inaktiveres (antagonister). Ved aktivering igangsættes en signaleringskaskade intracellulært, hvoraf der findes forskellige pathways. Typer af receptorer:
 - **GPCR:** Såkaldte **metabotrope** receptorer, 7TM, serpentine receptorer. Eksempler er Terbutalin, salmeterol. Fører til proteinfosforylering → proteinsyntese, genekspression, konformationsændring af ionkanal.
 - **Enzymkoblede receptorer (RTK):** Eksisterer som dimer, og bliver enzymatisk aktiv ved ligandbinding på hver monomer. Insulinreceptorer er et eksempel. Fører til gentranskription.
 - **Intracellulære/nukleære receptorer:** Findes frit i cytosol. Dette er smart da de ligander den binder er lipofile ligander som kan passere cellemembran og nucleus. Eksempler på disse ligander er glukokortikoider, østrogen, progesteron, tamoxifen (antagonist). Fører til gentranskription.
 - (Ligandgatede ionkanaler): Blev tidligere klassificeret som receptor, men klassificeres nu som en ionkanal. **Nicotin**, **Suxamethon** (unikt: "agonist blokker"), **Rocuronium** (antagonist) er eksempler.
- **Ionkanaler:** Kan aktiveres eller inaktiveres.
 - Ligandgatede ionkanaler: Ved binding af ligand tillader den influx eller efflux af ioner. **Nicotin**, **Suxamethon**, **Rocuronium** er eksempler.
 - Spændingsgatede ionkanaler
- **Enzymer:** Kan inaktiveres
 - Eksempel er **ACE-hæmmere** eller **NSAID** som hæmmer COX enzymer.
- **Transportere:** Kan inaktiveres. Bruger enten ATP (aktiv) eller ionernes gradient (faciliteret; uniport, symport, antiport)
 - Eksempler er **TCA** som hæmmer NET og SERT, **digoxin** som hæmmer Na^+/K^+ ATPasen, **protonpumpehæmmere**

Beskriv, hvilke af disse grupper, der kan man påvirkes farmakologisk med agonister og antagonister og hvilke grupper der kun påvirkes af inhibitorer?

- Receptorer: Agonister, antagonister
- Ionkanaler: Agonister, antagonister, allosterisk modulation
- Enzymer: Kun antagonister
- Transportere: Kun antagonister

Beskriv og illustrer, hvordan man finder et lægemiddels affinitet for en given receptor. Angiv hvorfor, det er ønskværdigt, at lægemidler har en høj affinitet.

Man foretager et bindingsforsøg. Til vævshomogenat tilsættes radiomærkede ligander med kendt koncentration. Derefter frafiltreres de ubundne ligander. Nu kan man måle radioaktiviteten i opløsningen. Man ved pga. kendt koncentration, hvad radioaktiviteten ville have været hvis 100% af ligander havde bundet. Dette indsættes som punkt i et koordinatsystem hvor x-aksen angiver koncentration, og y-aksen angiver bindingsgrad fra 0-1 (%). Forsøget gentages for forskellige koncentrationer og en bindingskurve fås ved potensregression.

Grunden til man ønsker høj affinitet er:

- Mindre dosis nødvendig for at opnå ønskede virkning
 - Færre off-target bivirkninger, da lægemidlet binder bedre til sit target
- Bedre patient compliance, da det kræver færre administrationer

Redegør for, hvad der forstås ved en irreversibel inhibitor og giv mindst to eksempler på sådanne. Skitser endvidere, hvordan en stigende koncentration af en irreversibel inhibitor vil påvirke bindingskurven for en reversibel ligand.

En irreversibel non-kompetitiv antagonist er en antagonist, der binder kovalent til det aktive site og dissocierer meget langsomt eller slet ikke. Dermed konkurrerer de ikke med agonisterne om de aktive sites. Eksempel på disse er **ADP-receptor antagonister** (hæmmer fibrinlinking og trombocyttaggregering).

En stigende koncentration af irreversibel non-kompetitiv antagonist vil sænke antallet af receptorer, liganden kan binde til, hvilket vil sænke Bmax.

Hvilke fordele og ulemper kan der være forbundet med irreversible inhibitor?

Fordele: Lang halveringstid

Ulemper: Langsom clearance, problematisk ved toksicitet

Opgave 2 – Farmakokinetik (10 point)

- a) Definer den totale clearance og redegør for de processer, der er ansvarlige for clearance af et lægemiddel.

Den totale clearance er defineret ved den mængde plasma, der renses for aktivt lægemiddel pr. tid (L/tid). Man kan opstille regnestykket:

$$Cl_{Total} = Cl_R + Cl_H + Cl_{Rest}$$

Hvor R er renalt, H er hepatisk, og Rest er lunger, MTK, hud

Renal clearance processer:

- Filtration: Foregår i corpusculi reni. Lægemidlet filtreres ud ad glomerulus og ind i urinen i Bowmans kapsel. Filtrationen styres af den GFR, som er bestemt af nettofiltrationstrykket. F.eks. kan lavt BT give insufficient GF, hvilket giver nyresvigt.
- Sekretion: Foregår i proximale tubuli af nefronet. Her sker der aktiv sekretion af ioner og molekyler ud i urinen.
- Reabsorption: Foregår langs hele nefronet. De fleste lægemidler vil reabsorberes da de er små og lipofile. Derfor er renal clearance (20%) lav ift. den hepatiske clearance (80%).

Hepatisk clearance processer: Formålet med disse er at reducere lipofiliteten af stofferne, således at der sker mindre reabsorption. Et stof gennemgår enten fase 1, eller fase 1 og 2.

- Fase 1: Katabolsk fase: Oxidation, hydroxylering, reducere
- Fase 2: Anabolsk fase: Konjugering med glukuronsyre, N-acetylering, sulfatering

Opgave 3 – Antibiotika (10 point)

- a) Du vælger at behandle en rodabsces med kirurgi og antibiotika. Du overvejer penicillin. Vil du vælge penicillin V eller penicillin G og begrund hvorfor.

Penicillin G administreres intravenøst, mens penicillin V kan administreres peroralt, da den er syrestabil, og ikke bliver nedbrudt af den sure mavesaft. Man vil sædvanligvis vælge peroral administration da det er nemt og bekvemt for patienten.

b) Redegør for virkningsmekanismen for penicillin V og penicillin G.

Virkningsmekanismen for Penicillin V og G er den samme. De hører begge under gruppen cellevægshæmmere, da de indeholder stoffer beta-lactam, som hæmmer transpeptidase, som syntetiserer og fornyer den bakterielle cellevæg, som har høj turnover rate og derfor skal fornyes. Ved hæmning af cellevægssyntese vil vand diffundere ind i bakterien pga. dets indre osmotiske tryk, hvorefter den til sidst vil ruptere.

c) Angiv, hvorvidt de virker bakteriostatisk eller bakteriocidt.

Beta-lactam binder irreversibelt til transpeptidase og virker dermed bakteriocidt. Dette gælder alle beta-lactamer (PG, PV, amoxicillin, ampicilin, amoxicillin+clavulansyre, dicloxacillin).

d) Det viser sig nu, at patienten er penicillin allergiker. Angiv to præparater fra to forskellige stofgrupper, som vil egne sig til per oral behandling af patientens rodabsces.

- Proteinsyntese hæmmere: Makrolider (Azitromycin, Erytromycin, Clarytromycin) eller Lincosamidet Clindamycin
- Cellevægshæmmere: Cefalosporiner (Cefuroxim)

e) Du spørger patienten, hvad han ellers får af medicin og finder udad, at han får adskillige neuroleptika og metadon, som alle forårsager forlænget QT interval. Hvilke af de to angivne antibiotika angivet ovenfor vil du nu vælge at give til patienten til behandling af hans rodabsces.

Cefalosporinet Cefuroxim vælges, da makrolider forårsager forlænget QT-interval og ikke må administreres på patienter med hjertesygdomme. Clindamycin kan også vælges.

Opgave 4 - Nonsteroidale antiinflammatoriske midler (NSAID) (10 point)

Nævn mindst tre nonsteroidale antiinflammatoriske midler (NSAID) og redegør for deres virkningsmekanisme ved smerter.

- ASA
- Ibuprofen
- Diclofenac
- Naproxen

NSAID er non-opioid analgetika og er alle: **anti-inflammatoriske og analgetiske**. De virker ved at hæmme Cox enzymerne 1 & 2, som omdanner arachidonsyre til prostaglandiner og TXA₂. Særligt Cox-2 ønskes hæmmet, da denne induceres ved vævstraume. Prostaglandinernes funktion er nemlig at forstærke den nociceptive virkning af andre stoffer perifert.

Angiv desuden mindst to andre virkninger af NSAID og de vigtigste bivirkninger.

De er anti-pyretiske og anti-trombotiske. Anti-trombotisk effekt er særligt udtalt ved Aspirin, da den hæmmer Cox enzymer irreversibelt.

Vigtigste bivirkninger er gastriske ulcere og øget blødningstendens.

Giv mindst et eksempel på et kombinationspræparat, som indeholder NSAID og forklar kort princippet bag anvendelse af kombinationspræparater i smertebehandling.

Kodimagnyl indeholder kodein (svagt opioid) magnyl/ASA/aspirin (NSAID). Man kan gennem kombinationspræparater opnå additiv effekt, samtidig med at man mindsker stoffernes potentielle bivirkninger.

Opgave 5 - Glukokortikoider (4 point)

Redegør for indikationsområderne for systemisk (peroral) behandling med glukokortikoider

- Substitutionsbehandling ved binyrebarksinsufficiens
- Akut astma
- Prednisolon (inhiberer lymfocyt proliferation): lymfatisk leukæmi og maligne lymfomer

Opgave 6 - Opioider (8 point)

Opioider er ikke så effektive til behandlingen af smerter som følge af odontologiske indgreb som fx ved postoperative smerter i lemmer eller torso.

Redegør for opioiders virkningmekanisme ?

Opioider virker ved at binde på opioide receptorer (my, delta, kappa; alle Gi-koblede):

- **My-receptorer:** Agonist binder → K⁺ efflux postsynaptisk → mindre excitabilitet af postsynaptiske neuron.
 - Sederende, stærkt euforiserende, CNS-depression → respiratorisk depression
- **Delta-receptorer:** Agonist binder → K⁺ efflux postsynaptisk → mindre excitabilitet af postsynaptiske neuron.
 - CNS-depression → respiratorisk depression
- **Kappa-receptorer:** Agonist binder → Nedsat Ca²⁺ influx præsynaptisk → nedsat aktivering af SNAP/SNARE komplekser og neurotransmitter frigivelse → mindre excitation af postsynaptisk neuron, mindre transmission af smerte.
 - Hallucinationer, sederende

Redegør på denne baggrund for den differentielle effektivitet ved odontologiske ift. postoperative smerter i lemmer og torso ?

- Opioider virker ved at binde på opioide receptorer (my, delta, kappa; alle Gi-koblede), der findes i smertebaner (tractus spinothalamicus) i medulla spinalis og hjernestammen. Stimuli fra tænder og mundregionen transmitteres derimod gennem 3. kranienerve.

Opgave 7: Hjerne-Kredsløbsfarmakologi (6 point)

A) Beskriv kort indikation for nitroglycerins og stoffets virkningsmekanisme?

Indikationen for **nitroglycerin** er **Angina Pectoris**. Stoffet virker ved at **frigøre NO**, som medfører **afslapning af glatmuskulatur** → **vasodilatation**.

b) Hvilke bivirkninger kan der ses ved nitroglycerin?

Hovedpine, svimmelhed, ortostatisk hypotension.

c) Hvad er virkningsmekanismen for calcium kanal antagonist ved indikationen fra a)

Calcium kanal antagonist/blokkere blokerer L-type calcium kanaler (spændingsgatede), hvilket nedsætter aktivitet i kar og ledningssystem. Ifb. med Angina pectoris vil den **hæmme Ca^{2+} influx** til glatmuskulaturceller, hvormed **tonus af glatmuskulatur i kar mindskes → vasodilatation**. Hermed kan man undgå iskæmi i myokardievæggen.

Opgave 8: Cancer kemoterapi (6 point)

Cisplatin hæmmer non-selektivt deling af hurtigt voksende celler og udviser derfor klassiske bivirkninger relateret til kemoterapeutiske agenser.

a) Opgiv mindst 4 væv, der påvirkes af behandling med non-selektive kemoterapeutiske agenser og beskriv bivirkningerne forbundet med dette.

Alt hurtigt prolifererende væv, herunder:

- Knoglemarvsceller: Immunsuppression, træthed, øget blødningstendens
- Gastrointestinale epitelceller: Kvalme, opkast pga. irritation af tarmen
- Hårproducerende celler: Hårtab
- Kønsceller: Sterilitet (sjældent)

b) Forklar hvordan Cisplatin virker.

Cisplatin er et alkyliserende kemoterapi lægemiddel, dvs. den går sammen med Cl^- og danner carbonium-ion, som danner kovalente bindinger mellem guaniner i DNA-strengen ("Cross-linking"). Dette inducerer nedbrydning af DNA.

c) Du har en patient i stolen der skal have ekstraheret en tand. Patienten er i Kemoterapi behandling med Cisplatin. Hvilke bivirkninger forbundet med knoglemarvssuppression som følge af kemoterapi, skal du være specielt opmærksom på i forbindelse med operationen?

Bivirkninger jeg skal være opmærksom på, er immunsuppression og øget blødningstendens, pga. færre knoglemarvsceller.

Opgave 9: Autonomt nervesystem (6 point)

Angiv receptorer og receptorselektivitet for adrenalin sammenlignet med noradrenalin?

Adrenerge receptorer:

- **Alfa-1:** G_q → glatmuskulatur kontraktion → Vasokonstriktion, bronchokonstriktion
- **Alfa-2:** G_i → Nedsat NT frigivelse, nedsat insulin sekretion, glatmuskulatur kontraktion
- **Beta-1:** G_s →
 - Hjertet: Øget Ca^{2+} koncentration i hjertemuskelceller → øget kronotropi og inotropi → øget HF og BT
 - Nyrerne: Øget Renin sekretion → øget BV
- **Beta-2:** G_s → Relaxering af glatmuskulatur i bronchier, viscera, kar → vasodilatation (i viscera), bronchodilatation, glykogen nedbrydning i lever → øget blodglukose

Receptorselektivitet for adrenalin sammenlignet med noradrenalin: Begge er næsten non-selektive over for de adrenerge receptorer, dog er Noradrenalin mere selektiv over for Beta-1 receptor. Alt i alt vil BT stige hvis NA administreres. Derfor bruges NA ved shockterapi, mens man ved anafylaksi og hjertestop bruger Adrenalin, da man vil stimulere det svage hjerte uden at belaste det med et højt BT.

Beskriv og forklar effekten på det systoliske og diastoliske blodtryk samt puls efter administration af henholdsvis noradrenalin og noradrenalin?

Noradrenalin har primært affinitet for Alfa 1, Beta 1 og Alfa 2 receptorer. Dette giver vasokonstriktion (alfa 1), øget blodglukose (Alfa 2), øget inotropi & kronotropi, øget BV (Beta 1). Den har kun meget lidt affinitet for Beta 2 receptorer, hvorfor den øger både systolisk og diastolisk blodtryk.

Opgave 10 – Ordinationsret og bivirkninger (6 point)

Nævn mindst 5 kriterier for bivirkninger der altid skal anmeldes?

- Alle bivirkninger for lægemidler markedsført for under 2 år
- Uventede
- Alvorlige:
 - Livstruende
 - Dødelige
 - Invaliderende
 - Hospitalindlæggelse
 - Interaktionsforårsagede
 - Misdannelser hos nyfødte

Hvilke specielle krav er gældende for receptudskrivelse af lægemidler der er afhængighedsskabende (AP4)?

- Tandlægen skal angive sit CPR-nummer.
- Mængde og styrke angives med tal og bogstaver for at reducere risiko for forfalskning.
- Kun en ordination pr. recept.

Opgave 11 – Recept (4 Point)

Skriv en recept på penicillin-V (Vepicombin, 12 tabletter à 500.000 IE, 1 tablet 2 gange dagligt i i 6 dage), til efterbehandling af tandekstraktion med rodinflammeret kindtand hos Anastasia Jensen, 101040-1010, Gadestræde 10, 7070 Fyldning. Du er tandlæge Niels Nielsen med cpr. 020250-2222 Gebisset 25, 7070 Fyldning

Personale:

Tandlæge
Niels Nielsen
020250-2222
Gebisset 25, 7070 Fyldning

Patient:

Anastasia Jensen
101040-1010
Gadestræde 10,
7070 Fyldning

Farmakum:

#

Rp: Tablet, Vepicombin, 500.000 IE

No: 12 stk.

Ds: 1 tablet 2 gange dagligt i 6 dage mod infektion i kindtand

Dato og underskrift: 21/12/2021 Niels Nielsen

2015 vinter reeksamen

Opgave 1 – Farmakodynamik (10 point)

Lægemidler virker langt overvejende ved at interagere med 4 typer af proteiner, nemlig:

- **Receptorer**
- **Ion kanaler**
- **Enzymer**
- **Transportører**

Angiv den cellulære lokalisering af disse proteiner?

Ionkanaler og **transportører** findes forankret i cellemembranen, nucleus' membran og organellers membraner. **Receptorer** findes forankret i cellemembranen (GPCR, RTK) og frit i cytosollen (intracellulære receptorer). **Enzymer** befinder sig både intracellulært (både cytosol og nucleus) og ekstracellulært.

Angiv hvad der forstås ved hhv. en agonist og en antagonist?

En agonist forårsager en konformationsændring på det bundne protein og har en efficacy på > 0 . Agonister imiterer den endogene ligands virkning. En invers agonists virkning er det modsatte af den endogene ligands virkning.

En antagonist kaldes også "blokker" og har en efficacy = 0. Denne ligand forårsager ingen konformationsændring, og blokkerer blot for andre liganders binding.

Redegør for og illustrer begrebet efficacy?

Efficacy er en ligands evne til at skabe en aktivitet efter binding på en receptor. Denne aktivitet er konformationsændring. Hvis konformationsændringen er på niveau med den, den endogene ligand har, er der tale om en maksimal respons, og der er tale om en fuld agonist. Hvis der er et submaksimalt respons, er der tale om en partiel agonist.

Der tegnes kurver for fuld agonist, partiel agonist, antagonist og invers agonist.

Angiv for hvilke af de fire ovenstående grupper af proteiner begrebet efficacy kan anvendes?

Kun receptorer og ionkanaler kan binde agonister. Derfor kan man sige at begrebet kun kan anvendes for disse 2 grupper af proteiner.

Redegør for hvad der forstås ved hhv. en kompetitive og en non-kompetitive antagonist og illustrer hvordan de hver især vil påvirke bindingskurven for en agonist?

En reversibel kompetitiv antagonist binder til det aktive site, og blokerer for binding af andre ligander. Eftersom den vil dissociere, er dens binding er midlertidig. Dette medfører en situation, hvor agonistens eller antagonistens binding vil afhænge af hver deres affinitet og koncentrationer. De vil altså konkurrere om binding til receptorerne.

En irreversibel non-kompetitiv antagonist vil binde kovalent til det aktive site og dissociere meget langsomt eller slet ikke. Derfor vil det samlede antal receptorer, agonisten kan binde til være reduceret.

Bindingskurven vil ved tilstedeværelse af reversibel kompetitiv antagonist være forskudt til højre (højere K_d), mens den ved tilstedeværelse af irreversibel non-kompetitiv antagonist vil have lavere B_{max} .

Opgave 2 – Farmakokinetik (10 point)**Redegør overordnet for de 3 overordnede processer, der beskrives i farmakokinetik – absorption, fordeling og elimination:**

- **Absorption:** Transport af lægemiddel fra applikationssted til det systemiske kredsløb. Altså først absorberet når det er i det systemiske kredsløb. **Eksempelvis skal peroralt administreret lægemiddel gennemløbe MTK → leveren → lungerne før det når det systemiske kredsløb.**
 - Transport over biologiske membraner sker enten aktivt (ATP-krævende), faciliteret, eller passivt. Den passive transport er styret af følgende faktorer:
 - **Lipofilitet:** Jo mere lipidopløseligt, desto bedre
 - **Størrelse:** Jo mindre, desto bedre
 - **Ioniseringsgrad:** Jo mindre ioniseret, desto bedre
 - First-pass metabolisme: Absorption er påvirket af den metabolisering lægemidlet gennemgår på vej til det systemiske kredsløb. **MTK → Lever → Lunge → Systemisk.** Dette påvirker **biotilgængeligheden F** af stoffet; den fraktion af lægemidlet der når det systemiske kredsløb i uændret form.
- **Fordeling:** Hvor godt lægemidlet fordeles ud i kroppens kompartmenter
 - Er styret af følgende faktorer:
 - **Membranegenskaber:** lipofilitet, størrelse, ioniseringsgrad
 - **Bloodflow:** gennemstrømning, vaskularisering
 - **Anatomiske barrierer:** Er passage mulig? F.eks. BHB
 - **Plasmaproteinbinding:** Langsom fordeling → langsom elimination, da nyrene filtrerer blodet og kun får de frie stoffer med
- **Elimination:**
 - Når absorption og elimination er i ligevægt, siger man at der er **steady state**. I denne situation virker lægemidlet bedst. Koncentration ved steady state afhænger af clearance, dosis, dosering, absorption

- Den samlede elimination der foregår på et givent tidspunkt kaldes Total Clearance og måles i L/tid. Den totale clearance er defineret ved den mængde plasma, der renses for aktivt lægemiddel pr. tid (L/tid). Man kan opstille regnestykket:

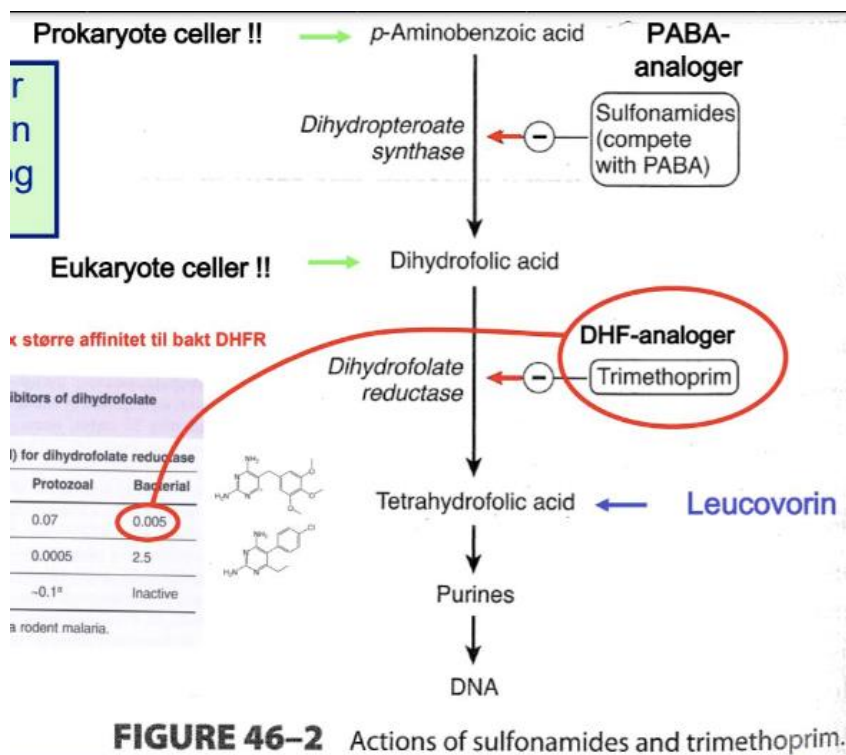
$$Cl_{Total} = Cl_R + Cl_H + Cl_{Rest}$$

- Eliminationen foregår primært hepatisk (>80%), da de fleste lægemidler er små og lipofile, og reabsorberes tilbage til blodet i nyrerne.

Opgave 3 – Antibiotika (10 point)

Beskriv kort de 4 typer cellulære/molekylære angrebepunkter ved antibakteriel behandling. Angiv herunder stofgrupper eller stoffer der virker via de enkelte angrebepunkter.

- **Cellevægshæmmere:** Det aktive stof er **beta-laktam**, som hæmmer transpeptidase irreversibelt, der syntetiserer og fornyer cellevæggen. Eftersom cellevæggen har høj turnover rate, vil bakterien dø hvis cellevæggen ikke kan fornye sig, pga. dens indre osmotiske tryk, som forårsager passiv diffusion ind i bakterien. Bakterien vil ruptere. Alle er baktiericide.
- **Proteinsyntese hæmmere:** Binder på ribosomernes subunits (enten 30s eller 50s), og hæmmer dermed translationen. De fleste er bakteriostatiske, da de binder reversibelt (**Tetracykliner**; *Tetracyklin, Doxycyklin, Makrolider*; *Erythromycin, Azitromycin, Clarithromycin, Lincosamid; Clindamycin, Fusidin*). **Aminoglykosider** (*Gentamycin, Tobramycin*) binder dog irreversibelt og er baktiericide.
- **Antimetabolitter:** **Sulfonamid** hæmmer omdannelse af PABA til dihydrofolat (dihydropteroat syntase) og **trimethoprim** hæmmer omdannelse af dihydrofolat til tetrahydrofolat (dihydrofolatreduktase). Dette hæmmer syntesen af nukleotider, som er nødvendige i væksten af baktierieceller. Ved samtidig binding er de baktiericide.
- **DNA-syntese hæmmere:** **Ciprofloxacin** hæmmer DNA gyrase (bakteriel topoisomerase II) irreversibelt, som forhindrer relaxering af DNA supercoil → ingen replikation eller transkription. **Metronidazol** binder til DNA og fragmenterer det. Begge er baktiericide.



Opgave 4 – Antibiotika og antivirale midler (8 point)

Aciclovir kan bruges til behandling af infektioner med herpes simplex virus og varicella zoster virus. Beskriv virkningsmekanismen (4 point) og mulige administrationsveje for behandlingen (2 point).

Acyklovir/aciclovir fosforyleres blandt andet af viral thymidin kinase, som er særligt udtrykt i virusinficerede celler, og bliver til acyklovirtrifosfat, som er analog til dGTP. Den virker ved at binde til den voksende DNA kæde under replikation, og hæmmer dermed funktionen af DNA polymerase.

Cefuroxim er et cephalosporin, som kan bruges som profylakse mod endocarditis hos disponerede patienter før tandindgreb (ifølge Dansk Cardiologisk Selskabs Nationale Behandlingsvejledning – punkt 7.10). Spørgsmålet er om det er praktisk. Beskriv administrationsvejen (2 point).

Cephalosporiner (*cefuroxim*) tilhører gruppen af antibiotika kaldt cellevægshæmmere, da de indeholder stoffet beta-lactam. Dette antibiotikum administreres intravenøst.

Opgave 5 Analgetika (10 point)

Redegør for forskelle på opioide og non-opioide analgetika mht:

- Virkningssted og -mekanisme
- Analgetisk effekt
- Bivirkninger

Opioide analgetika:

- **Virkningssted og mekanisme:** Virker på opioide μ -, δ - og κ -receptorer, der alle er Gi-koblede. Disse receptorer findes primært i medulla spinalis og hjernestammen, hvorfor deres virkning primært er ved smerter i områder, der innerveres af spinalnerverne. μ og

delta receptorer virker postsynaptisk, hvor de tillader efflux af K⁺ ioner, hvilket hyperpolariserer neuronet og gør det mindre excitabelt. Kappa-receptorerne virker præsynaptisk, hvor de nedsætter Ca²⁺ influx, hvilket nedsætter neurotransmitterfrigivelsen af SNAP/SNARE komplekser. Dermed fås mindre excitation af postsynaptiske neuron og mindre transmission af smerte.

- **Analgetisk effekt:** Primært uden for hovedregionen. Graden af effekt varierer med opoid analgetikum, hvor morfin og metadon er stærke opioider, mens kodein og tramadol er svage opioider.
- **Bivirkninger:** Euforiserende (my), sederende (my, kappa), hallucinationer (kappa), CNS-depression (my, delta)

Non-opioid analgetika: NSAID og Paracetamol

- **Virkningssted og mekanisme:** Både NSAID og paracetamol har som virkningsmekanisme at hæmme cyklooxygenaser, der har til funktion af omdanne arachidonsyre til TXA₂ og prostaglandiner. Prostaglandiner (PGI₂, PGE₂, PGD₂) kan forstærke nociceptive virkning af andre stoffer i perifere neuroner. Andre stoffer frigives fra skadet, inflammatorisk eller iskæmisk væv og har indflydelse på nociception, herunder bradykinin, histamin, H⁺, K⁺, ATP, og i nogle nerveender Substans P
- **Analgetisk effekt:** Benyttes meget i odontologien, da de har analgetisk virkning i mund-, ansigt- og halsregionen, som innerveres sensorisk af kranienervene, og ikke spinalnervene. Virker primært analgetisk og anti-inflammatorisk (ikke paracetamol). Desuden antipyretisk og i varierende grad antitrombotisk.
- **Bivirkninger:** Øget blødningstendens og ulcerationer i ventriklen pga. Cox-1 hæmning.

Opgave 6 – Cankerkemoterapi (6 point)

Topoisomerasehæmmere virker bredt, og derfor bruges Topoisomerase I og II hæmmere til behandling af mange typer af cancer.

A) Beskriv funktionen af Topoisomeraser i DNA-replikation.

Topoisomeraser har som funktion at fjerne supercoil i DNA-strukturen, hvilket er nødvendigt i bl.a. DNA repair og replikation.

B) Redegør for hvordan Topoisomerasehæmmere virker, og hvad slutresultatet af Topoisomerasehæmmerbehandling er på både DNA- og celleniveau.

Topoisomerasehæmmere hæmmer religeringen af DNA-strengen, efter Topoisomerase I eller II har lavet hhv. enkelt- eller dobbeltstrengsbrud. Her bruges hhv. **Camptothecin** eller **podophylatoxiner**. På denne måde vil DNA processerne ikke kunne foregå, og cellen vil undergå apoptose.

Opgave 7 – Mave – Tarm (6 point)

Angiv indikationen for protonpumpehæmmere, og redegør for deres virkningsmekanisme og vigtigste bivirkninger.

Indikationen for **protonpumpehæmmere**/syrepumpehæmmere:

- Ved NSAID-administration → modvirker gastriske ulcerationer forårsaget af tyndere mucuslag i ventriklen, da de gør mavesaften mere basisk

- Gastro-øsofageal reflux syndrom

Opgave 8 – Glukokortikoider (6 point)

a) Beskriv virkningsmekanisme for glukokortikoider på receptor niveau

Glukokortikoider er steroide hormoner, som kan passere cellemembraner. De binder til intracellulære receptorer i cytosolen, som de danner ligand-receptor komplekser med, hvorefter de passerer ind i nukleus og ændrer gentranskription og dermed proteinsyntesen.

b) Angiv bivirkninger ved langvarig brug af glukokortikoider p.o., som kan have betydning for behandling af patienten i tandlægestolen

Glukokortikoider **hæmmer både medfødte/innate og adaptive/erhvervede immunrespons** → øget risiko for infektioner. Desuden slimhindeatrofi.

Opgave 9 – Autonome nervesystem (point 6)

En gartner indbringes til skadestue i bevidstløs tilstand med profus spytsekretion, miosis, di og subkutane muskelfascikulationer. **Hvilken forgiftning er sandsynligvis tale om, og hvilken farmakologisk behandling kan i så fald anvendes?**

OBS: Jeg troede først det var **Muscarin** (svampegift) eller **Pilokarpin** (pilegift) forgiftning, men det er meget sjældent at mennesker forgiftes af disse. Det kræver en dum gartner. Svaret er dog **Organofosfater**, som findes i Pesticider (står i bogen).

Organofosfat forgiftning. Her kan anvendes **antagonister på mACh-receptorerne**, først og fremmest **Atropin** (reversibel non-kompetitiv antagonist).

Angiv neostigmins virkningsmekanisme og anvendelse?

Neostigmin hæmmer reversibelt Ach-esterase, der normalt kløver ACh til cholin og acetat i synapsekløften, hvorefter de genoptages i præsynapsen. Dette øger Acetylcholin koncentrationen i synapsekløften, hvilket giver øget excitation af postsynaptiske neuron.

Neostigmin anvendes først og fremmest til behandling af **Myasthenia Gravis**, som er en **autoimmun sygdom**, hvor antistoffer binder på nACh-receptorer, og derfor mindsker antallet af ledige receptorer for Ach, og forstyrrer transmissionen. Ved at forøge koncentrationen af Acetylcholin kan dette afhjælpes. Desuden bruges det til **revertering af neuromuskulær blokade** fra **Suxamethon** eller høj dosis af Nikotin.

Forklar hvorfor neostigmin, der er en kvaternær amin, og ikke fysostigmin, der er en tertiær amin, anvendes ved behandling af myasthenia gravis. Begge stoffer har samme virkningsmekanisme?

Kvaternære aminer (ipratropium, neostigmin, acetylcholin) passerer ikke BHB og har derfor ikke de CNS-bivirkninger som tertiære aminer har (organofosfater, pilokarpin, nikotin, fysostigmin; ikke pensum).

Opgave 10 – Interaktioner (8 point)

Redegør for 2 farmakokinetiske og 2 farmakodynamiske mekanismer hvorved lægemidler kan interagere ?

Farmakokinetiske interaktioner: Et lægemiddel påvirker et andet lægemiddels absorption, metabolisme eller eksretion

- **Absorption: Protonpumpehæmmere** hæmmer $H^+/K^+ATPase$ i parietalceller irreversibelt, hvilket øger ventrikelsaftens pH. Dette giver nedsat absorption af syreafhængige stoffer som f.eks. ASA (lavere biotilængelighed). ASA fanges på ionform af den forhøjede pH. Antagonistisk interaktion.
- **Metabolisme: Makrolider** (*Clarithromycin, Erythromycin, Azitromycin*) nedbrydes af CYP enzymer i leveren, hvilket resulterer i potenserende interaktion med andre stoffer, som også nedbrydes af disse enzymer, da stofferne konkurrerer med hinanden om binding til CYP-enzymen. Et eksempel er **warfarin** som får længere halveringstid og dermed større virkning.

Farmakodynamiske interaktioner: Et lægemiddel påvirker et andet lægemiddels effekt direkte

- **Binding til samme receptor:** **Naloxon** er reversibel non-kompetitiv antagonist til opioide receptorer, og nedsætter derfor **opioide** (*morfin, metadon, kodein, tramadol*) agonisters effekt. Der er altså antagonistisk effekt
- **Samme fysiologiske respons:** Både opioider (*morfin, metadon, kodein, tramadol*) og non-opioider (*Paracetamol, NSAID; ibuprofen, diclofenac, Naproxen, ASA*) har analgetisk effekt, og kan få additiv effekt ved kombination. F.eks. er Kodimagnyl et kombinationspræparat, der erstatter en del af den analgetiske virkning fra ASA med Kodein, så man får færre ASA-bivirkninger.

2015 vinter ordinær

Opgave 1 – Farmakodynamik (10 point)

Angiv hvad der forstås ved et farmakologisk target – giv et eksempel fra hver af de fire mest almindelige grupper af targets ?

Et target er et molekyle som en ligand (endogen eller exogen) kan binde til. De fire mest almindelige grupper af targets og deres eksempler:

- **Receptorer:**
 - GPCR: mACh-receptorer, adrenerge receptorer,
 - RTK: Insulin receptor, cetuximab
 - Intracellulære/nukleære receptorer:
- **Ionkanaler:** nACh-receptorer
 - Ligandgatede
 - Spændingsgatede
- **Enzymer:** Ach-esterase, Cox, transpeptidase, HMG-CoA reductase (Danner Kolesterol i leveren), vitamin-K epoxid reductase (Danner Vitamin K), PDE (cAMP $\rightarrow$ AMP), ACE, topoisomerase, Antithrombin 3 (Anti-koagulantia: Hæmmer omdannelse af prothrombin til thrombin)
- **Transportere:** $Na^+/K^+ATPase$, protonpumper (H^+), Na^+/Ca^{2+} exchanger

Beskriv og skitser hvordan man bestemmer et lægemiddels affinitet og maksimale binding til en given receptor?

Man kan udføre bindingsforsøg, hvormed man kortlægger en ligands affinitet i et koordinatsystem. Man kan hælde en kendt koncentration af radiomærkede ligander i vævshomogenat. Herefter kan ubundne targets frafiltreres. Radioaktiviteten fra vævshomogenatet måles. Dette gentages for forskellige koncentrationer af ligander. Disse data indsættes med koncentration på x-aksen og binding fra 0-1 på y-aksen. Der laves en potensregression. Kurven afladning til hældning ~ 0 er B_{max} , hvor der ikke vil være yderligere binding uanset koncentration af ligand.

Bivirkninger kan klassificeres som on-target og off-target. Beskriv hvad dette betyder og giv eksempler på begge?

On-target bivirkninger er bivirkninger fra en ligands binding til den tiltænkte target. Off-target bivirkninger er bivirkningerne fra en ligands binding til en target, den ikke var tiltænkt at binde på. F.eks. vil en ligand der har lav affinitet til den tiltænkte target binde på alle mulige andre targets ud over den tiltænkte target, hvilket vil give off-target bivirkninger. Hvor store off-target bivirkninger kommer selvfølgelig an på affiniteten af liganden.

Eksempler:

On-target bivirkninger er ekstrapyramidale bivirkninger fra **anti-psykotika**.

On-target bivirkninger er ved TCA binding til **SERT og NET** $\rightarrow$ tremor, hovedpine, søvnbesvær (SERT blok) & hypertension, takykardi (NET blok).

Off-target bivirkninger ved binding til **Alfa-1** (vasokonstriktion $\rightarrow$ øget BT), **mAChr**: M1 (konfusion), **M2** (takykardi), **M3** (tør mund), **histamin receptorer** (sedation, vægtøgning).

Beskriv hvordan et lægemiddels affinitet for en given receptor relaterer til mulige off-target bivirkninger?

Lav affinitet af ligand til den tiltænkte receptor giver stor sandsynlighed for off-target bivirkninger.

Opgave 2 – Farmakokinetik (10 point)

Gør rede for, hvordan pH kan have betydning for absorption af den svage syre acetylsalicylsyre.

ASA er en svag syre og vil i den stærkt sure mavesaft være på uioniseret form. Uioniserede stoffer har bedre vilkår for absorption gennem biologiske membraner.

Forklar desuden, hvorfor alkalisering af urinen med bikarbonat er nyttig ved forgiftning med acetylsalicylsyre. ?

Alkalisering af urinen med bikarbonat fungerer ved ion-trapping af ASA. ASA vil blive filtreret ud i den alkaliserede urin i Bowmans kapsel, hvor den vil dissociere sin H^+ og blive ioniseret. Ioniseret ASA vil ikke reabsorberes fra nefronet. Man kan på denne måde øge dens renale elimination.

Opgave 3 – Antibiotika (10 point)

Du vil behandle oral candidiasis hos en patient med tandprotese. **Før følgende svampemidler nystatin, miconazol og fluconazol angiv følgende; virkningsmekanismen og hvorvidt det kan administreres lokalt og/eller systemisk.**

Nystatin:

- Virkningsmekanisme: **Polyent** makrolid; Binder til ergosterol i svampecellernes membran og danner transmembrane porer, hvilket fører til tab af intracellulær K^+ . Cellen dør.
- Administration: Holdes i mund før synkning. Lokalbehandling af superficiel sygdom.

Miconazol:

- Virkningsmekanisme: **Azol**; Hæmmer **lanosterol demethylose** → hæmmer syntese af ergosterol → permeabel membran
- Administration: Lokalbehandling af superficiel sygdom (topikalt).

Fluconazol

- Virkningsmekanisme: **Azol**: samme som miconazol
- Administration: Kan administreres både lokalt (peroralt) og systemisk (**IV**)

Itraconazol

- Virkningsmekanisme: **Azol**: samme som miconazol
- Kan administreres både lokalt (peroralt) og systemisk (**IV**)

Beskriv indikationen og virkningsmekanismen for lamivudine.

Lamivudin:

- Indikation: HIV
- Virkningsmekanisme: NRTI; nukleosid revers transkriptase inhibitor. Cytosin analog

Beskriv indikationen og virkningsmekanismen for efavirenz.

Efavirenz:

- Indikation: HIV-1
- Virkningsmekanisme: Non-NRTI; non-nukleosid revers transkriptase inhibitor

Opgave 4 - Nonsteroid antiinflammatoriske midler (NSAID) og glukokortikoider (10 point)

Nævn mindst tre nonsteroid antiinflammatoriske midler (NSAID) og beskriv deres virkningsmekanisme ved smerter.

- ASA
- Ibuprofen
- Diclofenac
- Naproxen

NSAID hæmmer Cox-enzymene, der producerer prostaglandiner, som forstærker den nociceptive virkning perifert af stoffer der frigives ved inflammation, herunder Bradykinin, Histamin, H^+ , K^+ mm.

Forklar hvorledes acetylsalicylsyre adskiller sig fra andre NSAID og angiv eksempel på terapeutisk anvendelse af dette.

ASA adskiller sig fra de andre NSAID ved at den hæmmer Cox enzymer irreversibelt. Idet trombocytter ikke har nogen nucleus, kan de ikke bare syntetisere Cox-enzymet på ny, hvilket påkræver produktion af en ny trombocyt med nye Cox-enzymet. Fordelen ved dette er lang halveringstid.

Redegør for hvordan NSAID og glukokortikoider kan forårsage gastrointestinale gener og mavesår.

NSAID hæmmer både Cox-1 og Cox-2. Cox-1 er udtrykt i de fleste væv i kroppen, mens Cox-2 er inducerbart ved vævstraume og findes primært i inflammatoriske celler. Cox-1 står for homeostase i vævene, herunder gastrisk mucussekretion, der beklæder og beskytter mavesækken fra den stærkt

sure mavesaft. Når Cox-1 hæmmes sker der mindre bikarbonatsekretion i parietalcellerne, hvilket fortynder mucuslaget i ventriklen. Hermed irriterer den sure mavesaft ventriklen og giver mavesår.

Opgave 5: Opioider (6 point)

Opioider, fx morfin, virker ved at binde til opioid-receptorer i CNS. Opioid-receptorerne tilhører klassen af G-protein koblede receptorer. **Nævn G-proteinet som receptoren kobler til og beskriv dets second messenger system.**

My-, delta- og kappa-receptorer kobler til Gi-proteinet. Gi-proteinet har følgende second messenger system/pathway:

Ligand binder ekstracellulært til opioid GPCR. Opioid receptor ændrer konformation, som tiltrækker G-protein. G-protein binder på alfa-subunit af GPCR, hvormed G-proteinet aktiveres. Alfa-subunit dissocierer GDP og binder GTP. Alfa-subunit-G-protein kompleks dissocierer og stimulerer Adenylat Cyclase i cellemembranen, som omdanner ATP til cAMP. Intracellulært cAMP stiger og stimulerer PKA aktivitet. PKA fosforylerer et protein, hvilket fører til genekspression eller proteinsyntese eller ændring i ionkanal.

Aktiveringen af opioid receptorer inhiberer den nociceptiske transmission mellem synapser i dorsalthornet i rygmærken. Beskriv de cellulære mekanismer der ligger til grund for inhibitionen.

Opioidreceptorer er af tre subtyper: my, delta og kappa:

- My-receptor: Agonist binder og ændrer konformation → Gi signaleringspathway igangsættes → K⁺ kanaler fosforyleres og ændrer til åben konformation → K⁺ efflux → hyperpolarisering → mindre excitabilitet i postsynaptisk neuron og mindre nociception
- Delta-receptor: Agonist binder postsynaptisk og ændrer konformation → Gi signaleringspathway igangsættes → K⁺ kanaler fosforyleres og ændrer til åben konformation → K⁺ efflux → hyperpolarisering → mindre excitabilitet i postsynaptisk neuron og mindre nociception
- Kappa-receptor: Agonist binder præsynaptisk og ændrer konformation → Gi signaleringspathway igangsættes → nedsætter Ca²⁺ influx → nedsat neurotransmitterfrigivelse ved depolarisering i nerveender via calciumafhængige SNAP/SNARE komplekser.

Opgave 6 – Lokalanalgetika (4 point)

Beskriv de vigtigste symptomer ved forgiftning med lokalanalgetika.

Symptomer ved forgiftning/toksicitet med lokalanalgetika sker pga. absorption i det systemiske kredsløb fra injektionsstedet:

- CNS-symptomer: Synsforstyrrelser, høreforstyrrelser, svimmelhed
 - Svær forgiftning: Respirationsbesvær → frie luftveje + ilttilskud, kramper → Diazepam
- Kardiovaskulære symptomer: Arrytmi, Hypotension, Bradykardi

Opgave 7: Anti-koagulation (6 point)

Nævn 4 stoffer der hæmmer koagulationen og beskriv kort deres virkningsmekanisme

- **Warfarin (kumariner, vitamin K antagonist):** Hæmmer vitamin K epoxid reductase, som danner vitamin K, der er nødvendig for dannelse af koagulationsfaktorer og prothrombin.
- **Heparin:** Aktiverer antithrombin 3, der omdanner prothrombin til thrombin.
- **ASA:** Hæmmer irreversibelt Cox enzymer, som omdanner PGH₂ til TXA₂, som er nødvendig i aktivering og aggregering af trombocytter.
- **Clopidogrel (ADP-receptor antagonist):** Binder irreversibelt antagonistisk til ADP-receptorer på trombocytter og forhindrer ADP-afhængig fibrinlinking og trombocyttaggregering.

Hvilket odontologiske komplikationer kan der opstå som følge af aspirin og/eller clopidogrel behandling og hvilke overvejelser bør man have herom?

ASA og clopidogrel kan give øget blødningstendens og nedsat sårheling. Disse faktorer bør overvejes ved valg af behandling og tidspunkt.

Opgave 8 – Cancer kemoterapi (6 point)

Dirigeret cancerterapi inkluderer hæmmere af tyrosine kinase signaleringsveje. Tyrosine kinase receptorer omsætter signaler fra omgivelserne til ændringer i celleopførsel via ændringer i gentranskription. Mange cancertyper overudtrykker tyrosin kinase receptorer, f.eks. epidermal growth factor receptor EGFR (ErbB1) eller EGFR2(ErbB2), hvilket medfører øget cellevækst og celledeling pga. øget transkription af gener involveret i cellecycelus kontrol.

A) Beskriv hvordan tyrosin kinase receptorer kan føre til øget cellevækst og celledeling i cancer, hvor der ikke ses overudtryk af receptorer, men hvor receptoren er muteret

En muteret receptor kan være blevet konstitutivt aktiv, således at den ikke behøver ekstracellulær binding af agonist for at blive aktiveret. En anden mulighed er, at receptoren gennem mutation har fået øget affinitet for agonist.

B) Navngiv og forklar virkningen af hæmmende antistoffer imod EGFR (ErbB1) (2 virkningsmekanismer)

Cetuximab er et antistof, som binder antagonistisk på EGFR, der er en RTK, som stimulerer til vækst og cellecycklusprogression.

C) Nogle cancer udtrykker ændrede Ras molekyler, der er konstitutivt aktive. Hvorfor responderer disse cancer ikke på behandling med de ovennævnte lægemidler?

Problemet er, at RAS ikke selv er en RTK, men et molekyle som aktiveres af GTP.

Opgave 9 - Lunger (6 point)

Angiv en gruppe af bronkodilaterende lægemidler, der primært anvendes i behandling af kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL), administrationsvejen, samt 1 typisk bivirkning?

Ipratropium er antagonist til M₃-receptoren, hvilket fører til bronchodilatation.

Administrationsformen er inhalation. En typisk bivirkning er mundtørhed (mindre aktivitet i kirtelvæv).

Salmeterol er langtidsvirkende agonister på adrenerge Beta₂-receptorer. Administrationsformen er inhalation. En typisk bivirkning er hypotension, tremor.

Angiv en lokal bivirkning ved inhalationssteroidbehandling, samt hvorledes lokale bivirkninger kan forebygges?

Lokale bivirkning ved inhalationssteroid: Hæshed, mundsvamp.
Dette kan forebygges ved at skylle munden efter inhalation.

Angiv hvilket lægemiddel der anvendes til behandling af akut astmatisk anfald ?

Terbutalin. Korttidsvirkende adrenerg Beta2-receptor agonist (Gs).
Glukokorticoider (hydrocortison, prednisolon, beklometason) kan også anvendes.

Opgave 10 – Ordinationsret og bivirkninger (4 point)

Hvordan udleveres følgende lægemidler? (H: Håndkøb; B: Almindelig recept eller AP4: Afhængighedsskabende lægemidler)?

- Depottablet Doltard® (Morfin) (30 mg) (20 styks)
- Tablet Panodil® (Paracetamol) (500 mg) (100 styks)
- Tablet Pamol® (Paracetamol) (500 mg) (20 styks)
- Depottablet Brufen® (Ibuprofen) (800 mg) (30 styks)

- Depottablet Doltard® (Morfin) (30 mg) (20 styks) → AP4
- Tablet Panodil® (Paracetamol) (500 mg) (100 styks) → B
- Tablet Pamol® (Paracetamol) (500 mg) (20 styks) → H
- Depottablet Brufen® (Ibuprofen) (800 mg) (30 styks) → B

Opgave 11 – Recept (4 Point)

Du skal have fornyet indholdet i dit medicinskab på klinikken.
Du mangler lokalbedøvelse. Udskriv injektionsvæske
Marcain(5 mg/ml). Du får brug for i alt 20 hætteglas.

Svar:

Læge:

Patient:

Personale:

Tandlæge
Arnold Hansen
Mølargade 1, Rodløse
Tlf. 11111111
Cpr.: 010100-1111

Patient:
(tom)

Farmakum:
#

Rp: Injektionsvæske, Marcain 5 mg/ml
No: 20 stk.
Ds: Skal bruges på klinikken som lokalanalgesi ved tandoperationer

2014 vinter reeksamen

Opgave 1 – Farmakodynamik (10 point)

Redegør for de overordnede grupper af makromolekyler i og på cellen som kan påvirkes af lægemidler samt deres funktion (angiv mindst fire):

- **Receptorer:** Kan aktiveres (agonist/invers agonist) eller inaktiveres (antagonist). Ved aktivering igangsættes en signaleringskaskade intracellulært, hvoraf der findes forskellige pathways, der kan ende med ændring i genekspression, proteinsyntese, eller konformation af ionkanal.

- **GPCR:** **Terbutalin**, **salmeterol** (B2), **xylometazolin** (A1) mm.
- **RTK:** Typisk mål for endogene signaleringsmolekyler; hormoner, cytokiner. Et eksempel er **insulin** eller **GH**. Også **kemoterapimiddel cetuximab** har denne type receptor.
- **Intracellulær/nukleær:** Eksempler på disse ligander er **glukokortikoider**, **østrogen**, **progesteron**.
- **Ionkanaler:** Kan aktiveres og inaktiveres. Ved aktivering ændrer proteinet konformation og tillader influx eller efflux af ion gennem proteinet. Der findes to subtyper:
 - **Ligandgatede ionkanaler:** Ændrer konformation ved binding af ligand. **Nikotin**, **Acetylcholin** (agonister), **suxamethon** (agonist "blokker"; initielt depolariserende agonist, senere desensibilisering og blokade), **rocuronium** (kompetitiv antagonist; non-depolariserende neuromuskulær blokade). Desuden a
 - **Spændingsgatede ionkanaler:** Ændrer konformation ved ændring af spænding. Lokalanalgetika blokerer disse intracellulært.
- **Enzymer:** Kan kun inaktiveres.
 - **Ach-esterase**, **Cox**, **transpeptidase**, **HMG-CoA reductase** (danner Kolesterol i leveren), **vitamin-K epoxid reductase** (danner Vitamin K), **PDE** (cAMP → AMP), **ACE**, **topoisomerase**, **Antithrombin 3** (Hæmmer omdannelse af prothrombin til thrombin)
- **Transportører:** Kan kun inaktiveres. Disse bruger enten ATP (aktiv transport) eller ionernes gradient (faciliteret transport; uniport, symport, antiport)
 - Eksempler er **TCA** som hæmmer NET og SERT, **digoxin** som hæmmer Na⁺/K⁺ ATPasen, **protonpumpehæmmere**

Beskriv hvilke af disse grupper der kan man påvirkes farmakologisk med både agonister og antagonist og hvilke grupper der kun påvirkes af en af disse typer lægemiddel? Angiv et eksempel på en agonist og en antagonist for de grupper af 'targets', hvor begge typer lægemiddel finde

Receptorer og ionkanaler kan påvirkes af både agonister og antagonist. Enzymer og transportører kan kun påvirkes af antagonist.

Beskriv og illustrer hvordan man finder et lægemiddels affinitet for en given receptor. Angiv hvorfor det er ønskværdigt at lægemidler har en høj affinitet.

Man kan udføre bindingsforsøg, hvormed man kortlægger en ligands affinitet i et koordinatsystem. Man kan hælde en kendt koncentration af radiomærkede ligander i vævshomogenat. Herefter kan ubundne targets frafiltreres. Radioaktiviteten fra vævshomogenatet måles. Dette gentages for forskellige koncentrationer af ligander. Disse data indsættes med koncentration på x-aksen og binding fra 0-1 på y-aksen. Der laves en potensregression. Kurven afladning til hældning ~ 0 er B_{max}, hvor der ikke vil være yderligere binding uanset koncentration af ligand.

Høj affinitet af lægemiddel til dens receptor er ønskværdigt pga. følgende:

- Mindre dosis nødvendig for at opnå ønskede virkning
 - Færre off-target bivirkninger, da lægemidlet binder bedre til sit target
- Bedre patient compliance, da det kræver færre administrationer

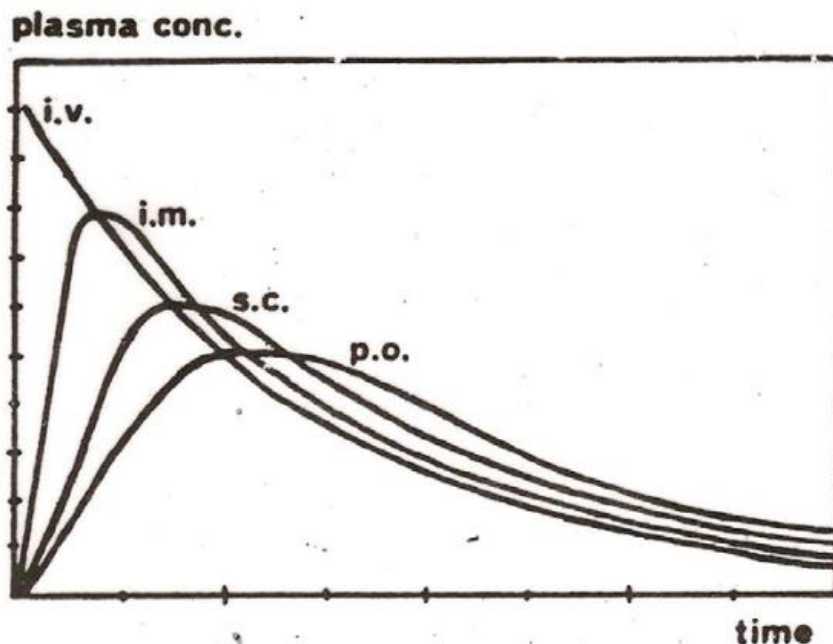
Hvad forstås ved en positiv allosterisk modulator. Giv et eksempel på et lægemiddel som udøver sin effekt via denne mekanisme.

En positiv allosterisk modulator / "enhancer" er en ligand, der binder allosterisk på sin target og ændrer dens konformation så affinitet og/eller efficacy af agonist øges. **Diazepam** (anxiolytika) og

Zolpidem (Hypnotika) binder begge på GABA_A-receptorer og øger deres affinitet for den inhibitoriske GABA neurotransmitter, der giver Cl⁻ influx og hyperpolariserer cellen.

Opgave 2 – Farmakokinetik (10 point)

Nedenfor ses en figur, der illustrerer plasma koncentrationen som funktion af tiden, for samme dosis af et lægemiddel administreret hhv. intravenøst (i.v.), intramuskulært (i.m.), subcutant (s.c.) eller peroralt (p.o.). Redegør for forløbet af kurverne og angiv (vurder) biotilgængeligheden (F) for det givne stof for hver af de fire administrationsformer.



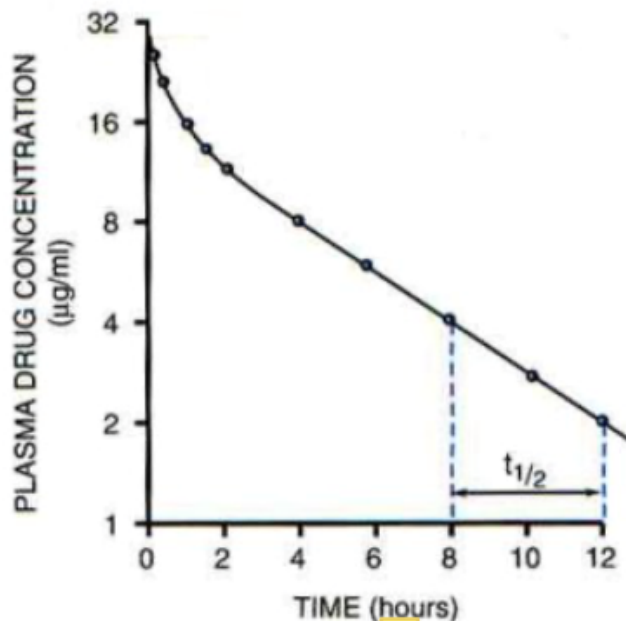
Ved intravenøs administration er biotilgængeligheden 100%, da den administreres direkte ind i det systemiske kredsløb. Ved denne administration fordeles lægemiddel kun i et kompartment, dvs. der sker ingen refordeling af lægemiddel i andre kompartmenter. Ved administrationsformerne IM, SC og PO ses knæk i kurverne, hvilket indikerer, at der sker refordeling af lægemidlet i to (eller flere) kompartmenter.

Biotilgængelighed er den fraktion af lægemidlet ($0 < F < 1$) der når det systemiske kredsløb i uændret form, dvs. et mål for hvor stor First Pass effekten har været (**MTK → Lever → Lunger → Systemisk**). Eftersom samme dosis af lægemidlet er administreret ved alle 4 administrationsformer, ses det at biotilgængeligheden er lavere end ved IV administration. Den præcise Biotilgængelighed for IM, SC og PO kan beregnes ved formlen:

$$F = \frac{AUC_{PO}}{AUC_{IV}}$$

Ved aflæsning af figuren vurderes Biotilgængelighed af IM til 80%, SC til 60% og PO til 50%.

Nedenstående figur illustrerer eliminationen af et lægemiddel som udviser 1. Ordens kinetik – dvs at plasmakoncentrationen reduceres exponentielt med tiden i eliminationsfasen.



Angiv stoffets halveringstid ?

Halveringstiden $T_{1/2}$ er 4 timer.

Du ved at stoffet er givet i en dosis på 300 mg og ønsker nu at bestemme stoffets fordelingsvolumen ($V_d = (D * F) / C_0$):

Anslå (ved ekstrapolation) stoffets plasma koncentration til tiden 0 (C_0) og redegør hvorfor denne værdi ikke kan måles ?

Plasmakoncentration til tiden 0: 32 µg/ml

Måling af plasmakoncentrationer fås fra blodprøver over tid efter administration. Da lægemidlet ikke vil være fordelt ud til tiden 0, kan denne plasmakoncentration ikke effektivt måles.

Angiv hvilket administrationsform der er tale om ud fra forløbet af kurven og angiv biotilgængeligheden ved denne administrationsform ?

Administrationsformen er IV. Biotilgængeligheden ved denne administrationsform er 100%, da den administreres direkte i det systemiske kredsløb og ikke udsættes for First Pass Metabolisme.

Beregn stoffets fordelingsvolumen (V_d) ?

$$V_d = \frac{D * F}{C_0}$$

$$V_d = \frac{300mg * 1}{0,00032mg/ml} = 937500 ml = 937,5L$$

Forklar hvad er stofs fordelingsvolumen er udtryk for ?

Fordelingsvolumen kan sammenholdes med plasmavolumen for at afgøre, hvor meget der findes uden for plasma, dvs. om det er fordelt meget ud i kroppens kompartmenter. Et lægemiddel med høj fordelingsvolumen vil være fordelt ud i flere kompartmenter, og have lang halveringstid og langsom clearance, hvorimod et lægemiddel med lav fordelingsvolumen vil have kort fordelingsvolumen, da det primært findes i plasma og udsættes for høj grad af clearance.

Opgave 3 – Antibiotika (10 point)

Du sidder i din tandlæge praksis og skal behandle en patient med en rodabsces, som har feber og er alment påvirket. Udover at du sikrer afløb fra patientens byld vurderer du, at der også er indikation for antibiotisk behandling.

Du overvejer behandling med penicillin V. Beskriv virkningsmekanismen for penicillin V.

Penicillin V tilhører gruppen Cellevægshæmmere, da de indeholder stoffet Beta-lactam, som hæmmer transpeptidase enzymet, der har til funktion at syntetisere cellevæggen. Cellevæggen skal kontinuerligt fornyes, da cellevæggen har høj turnover rate. Når ikke transpeptidase kan syntetisere cellevæggen, vil cellen pga. det indre osmotiske tryk ruptere.

Du får nu at vide at patienten er penicillin allergiker. Du overvejer derfor behandling med erythromycin. Angiv virkningsmekanismen for erythromycin.

Erythromycin (ligesom Azithromycin, Clarithromycin) er en makrolid og tilhører proteinsyntese hæmmere. Den binder reversibelt til 30s subunit i ribosomerne og hæmmer dermed translationen.

Angiv en hjerterelateret kontraindikation til behandling med erythromycin:

Makrolider er kontraindiceret ved langt QT-syndrom (kardiovaskulær sygdom), da de kan forlænge QT interval.

Du beslutter dig for at ordinere clindamycin. Angiv virkningsmekanismen for clindamycin

Clindamycin er et lincosamid og tilhører proteinsyntese hæmmere. Den binder (ligesom makrolider) reversibelt til 50s subunit i ribosomerne og hæmmer translationen.

Dagen efter har du en anden patient med tandbyld i din praksis. Du overvejer doxycyklin behandling til denne patient pga diverse allergier. Angiv to kontraindikationer (og her tænkes ikke på allergi) for doxycyklin behandling;

Doxycyklin (tetracyklin) kontraindikationer:

- Gravide: Stoffet kan krydse placenta
- Børn: Hæmmer knoglevækst og forstyrrer tandudvikling

Du er kæbekirurg og indlægger en patient til behandling med gentamicin og et andet antibiotikum pga et problematisk resistenssvar og efter råd fra mikrobiologerne.

Gentamycin virker synergistisk med hvilken gruppe af antibiotika

Aminoglykosider (gentamycin, tobramycin) virker synergistisk med Beta-lactam antibiotika. Cellevægshæmmere øger membranpermeabiliteten, og gentamycin kan i højere grad trænge ind og have virkning på proteinsyntesen.

Angiv to vigtige organspecifikke bivirkninger til systemisk behandling med gentamicin;

Nefrotoksisk (nyrer) & ototoksisk (nervus vestibulocochlearis).

Opgave 4 – Lokal analgetika (6 point)

Redegør for virkningsmekanismen for lokal anæstetika ved at beskrive:

- Hvilken ionkanal, der påvirkes og hvordan det sker
- Hvilken funktion denne kanal har i nerveledning.
- Hvad der forstås ved begrebet "use-dependency"
- Hvilke sensoriske nerve fibre, der påvirkes og hvad konsekvensen heraf er.

- Lokalanalgetika er svage baser, og diffunderer uioniseret over neuronets membran, hvorefter den ioniseres intracellulært, hvor der er lavere pH. I ioniseret form binder de intracellulært på og blokerer (antagonist) spændingsgatede Na⁺ ionkanaler langs axonet.
- Ved depolarisering til tærskelværdien i neuronets soma og axonhøj aktiveres de spændingsgatede ionkanaler og skifter til åben konformation, hvormed impulset transmitteres fra soma til nerveenderne.
- Det betyder at effekten afhænger af den koncentration af lokalanalgetika man bruger. Dvs. at større dosis desto længere virkning.
- C-fibre og Alfa-fibre. Konsekvensen er analgetisk effekt, da disse er nociceptive fibre.
 - A-alpha (proprioception) – Tykkere (højere konduktans) og mindre effekt af lokalanalgetika
 - A-beta (proprioception) – Tykkere (højere konduktans) og mindre effekt af lokalanalgetika
 - A-delta (smerte) – Tynde (lav konduktans) og stor effekt af lokalanalgetika
 - C (smerte) – Tynde (lav konduktans) og stor effekt af lokalanalgetika

Opgave 5– Anæstesimidler (8 point)

Beskriv de faktorer (mindst fire), som har betydning for induktion og vedligeholdelse af generel anæstesi med inhalationsanæstetika.

- Fysiologiske faktorer:
 - Ventilationsrate:** Jo højere ventilationsrate, desto mere gas optages pr. tidsenhed
 - CO:** Jo højere Cardiac Output, desto hurtigere bliver det optagne gas transporteret og fordelt ud i vævene
- Farmakologiske faktorer:
 - Blod/gas fordelingskoefficienten:** Denne styrer hastigheden af induktion og udluftning; Jo lavere opløselighed i blod, desto hurtigere induktion og udluftning/opvågning, da mindre gas forbliver i blod pr. tidsenhed.
 - Olie/gas fordelingskoefficienten:** Denne styrer potensen og fordelingen af gassen; Jo højere opløselighed, desto langsommere udluftning/opvågning, da gassen har nemt ved at trænge ind i vævene og bliver velfordelt.

Redegør for inhalationsanæstetikas virkning på kredsløbet og angiv herunder hvordan dette påvirker perfusionen af hjerne, nyrer og lever.

Gassen inhaleres og optages i det systemiske kredsløb i alveolerne, hvorfra gassen bliver transporteret ud i vævene. Hjernen er et fedtfattigt væv (lav olie/gas fordelingskoefficient) og er meget vaskulært (høj perfusion), hvilket bevirker at gas hurtigt går i ligevægt med blodet. Leveren og nyrerne er derimod indre organer, som også er meget vaskulære (høj perfusion), men er dog fedtrige (høj olie/gas fordelingskoefficient), hvilket bevirker, at gas langsomt går i ligevægt med blodet, da fedtet fungerer som reservoir for gassen.

Opgave 6 – Svage analgetika (6 point)**Redegør for acetylsalicylsyres terapeutiske virkninger samt de tilgrundliggende mekanismer.**

ASA/aspirin/magnyl er et NSAID og har analgetisk, anti-inflammatorisk, anti-pyretisk og antithrombotisk effekt.

- **Analgetisk:** ASA hæmmer Cox enzymerne irreversibelt, som omdanner Arachidonsyre til prostaglandiner (PGD₂, PGE₂, PGI₂) og Tromboxan A₂. Prostaglandinerne forstærker den nociceptive virkning af andre stoffer perifert ved at sensibilisere nociceptorerne. Andre stoffer frigives fra **skadet, inflammatorisk eller iskæmisk** væv og har indflydelse på nociception, herunder **bradykinin, histamin, H⁺, K⁺, ATP, og i nogle nerveender Substans P**.
- **Anti-inflammatorisk:** Hæmmer produktion af (pro-inflammatoriske) prostaglandiner, der aktiverer andre inflammatoriske celler og tilkalder mastceller, som frigiver histamin.
- **Anti-pyretisk:** Hæmmer prostaglandinsyntesen i Hypothalamus, hvilket påvirker kropstemperaturen og kan mindske feber.
- **Antithrombotisk:** Hæmmer Cox enzymer irreversibelt, hvilket udgør et problem i trombocytter, da de ikke har nogen nucleus, og ikke bare kan producere nyt Cox-1 enzym. Den hæmmer dermed trombocyttaggregering.

Opgave 7 – Autonome nervesystem (6 point)

Ipratropium bruges ofte ved KOL (kronisk obstruktiv lungelidelse), medens terbutalin ofte bruges ved astma.

a) Beskriv stoffernes virkningsmekanisme herunder foretrukken administrationsmåde og begrundelsen for denne?

- **Ipratropium:** Ipratropium virker antagonistisk af Gq koblede M₃-receptorer (bronchokontraherende), hvormed den virker bronchodilaterende. Indikationen er KOL.
- **Terbutalin:** Har samme virkningsmekanisme som salmeterol, dog korttidsvirkende. Lægemidlet virker agonistisk på Gs koblede Beta₂-adrenerge receptorer, hvormed den forårsager åbning af K⁺ ionkanaler og aflapning af glatmuskulatur i bronchier (bronchodilatation). Administreres pulmonalt ved inhalation. Indikationen er astma.

b) Angiv de vigtigste bivirkninger for ipratropium og salmeterol?

- **Ipratropium:** Mundtørhed pga. antagonistisk virkning på M₃-receptor.

- **Salmeterol:** Er ikke 100% selektive for Beta2-receptorer, og kan binde til Beta-1 receptorer og give Takykardi.

Opgave 8 – Hjerte – Kredsløb (4 point)

Redegør for behandling af overdosering med fibrinolytika.

Fibrinolytika er lægemiddel der fremmer omdannelse af plasminogen til plasmin, som igangsætter fibrinolyse. Overdosering med dette kan behandles med Tranexamsyre (''anti-fibrinolytika''), der binder til plasminogen og forhindrer omdannelsen til plasmin, hvilket hæmmer fibrinolysen.

Opgave 9 - Hjerte kredsløb (6 point)

A) Beskriv virkningsmekanismen for Digoxin.

Digoxin (hjerteglykosid) hæmmer Na^+/K^+ ATP-asen (Natrium-kalium pumpen), som under normale omstændigheder er den pumpe, der opretholder iongradienterne af Natrium og Kalium. Når denne pumpe er hæmmet, vil Natrium koncentrationen stige intracellulært, hvilket nedsætter $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchanger antiporten i hjertemuskelceller. Øget Ca^{2+} koncentration intracellulært vil medføre øget inotropi.

B) Angiv bivirkninger ved behandling med Digoxin.

Takykardi, Træthed, GI problemer.

C) Hvad kan problemet være ved Digoxin behandling hos patienter med nedsat nyrefunktion?

Digoxin elimineres uomdannet renalt. Dette kan være et problem ved nedsat nyrefunktion, da det vil give langsommere clearance og forlænge halveringstiden.

Opgave 10 - Histaminsystemet (6 point)

Beskriv de fysiokemiske forskelle på 1. og 2. generations antihistaminer (H1) i forbindelse med CNS penetration, virkning og bivirkning:

Begge er kompetitive antagonist på **H1-receptoren** (**Gq** koblet GPCR). Dog:

- CNS-penetration: 1. Generationsstof krydser BHB, mens 2. Generationsstof ikke gør. 1. Generationsstof påvirker derfor generelt CNS i højere grad. Binder bl.a. på Nucleus Vestibularis.
- Virkning:
 - 1. Generations antihistaminer (H1-antagonister) er **sederende og søvndyssende**, hvilket kan betragtes som terapeutisk effekt eller bivirkning, alt efter indikation. Desuden er 1. Generationsstof **anti-emetisk** pga. antagonisme på H1-receptorer på **Nucleus Vestibularis**.

- 2. Generationsstof forårsager derimod ikke CNS Depression, da det ikke krydser BHB, men kan benyttes mod **allergiske reaktioner**.
- H1-receptorer findes i luftveje og glatmuskulatur hvor BEGGE virker:
Bronchodilatation, vasokonstriktion, mindskning histamins påvirkning af nerveender (smerte, kløe).
- Bivirkning:
 - 1. Generationsstof: Ud over de klassiske bivirkninger: CNS Depression (Sederende, søvndyssende)
 - 2. Generationsstof: Klassiske bivirkninger (anti-muscarinerge; mundtørhed, obstipation, sløret syn)

1. generations antihistaminer anvendes i forbindelse med lindring af en række lidelser. Nævn mindst 3 af disse anvendelser:

- Transportsyge
- Kvalme (anti-emetika; påvirkning af Nucleus Vestibularis)
- Tillæg til anæstesi (f.eks. ved tandlægeskræk)

Angiv hvilken behandling der er specielt anvendelig til acetylsalicylsyre(=ASA, aspirin, magnyl) følsomme astma patienter og beskriv hvorfor ?

Leukotrien receptor antagonist kan anvendes her. Astma-patienter kan være følsomme over for ASA, fordi den hæmmer omdannelse af Arachidonsyre til Prostaglandiner, hvilket forskyde omdannelsen af arachidonsyre til Leukotriener, der ved binding til CysLT1-receptorer i luftvejene forårsager bronchokonstriktion. Ved antagonistisk binding til CysLT1-receptorer kan denne virkning reduceres.

Opgave 11 – Interaktioner (8 point)

Redegør for 3 af de mulige farmakokinetiske mekanismer hvorved 2 stoffer kan interagere

Farmakokinetiske interaktioner: Et lægemiddel påvirker et andet lægemiddels absorption, metabolisme eller eksretion

- **Absorption: Protonpumpehæmmere** hæmmer H^+/K^+ -ATPase i parietalceller irreversibelt, hvilket øger ventrikelsaftens pH (lavere H^+ konc.). Dette giver nedsat absorption af syreafhængige stoffer som f.eks. **ASA** (lavere biotilængelighed). ASA fanges på ionform af den forhøjede pH. **Antagonistisk** interaktion.
- **Metabolisme: Makrolider** (*Clarithromycin*, *Erythromycin*, *Azithromycin*) nedbrydes af CYP enzymer i leveren. Da disse enzymer også nedbryder andre stoffer, vil de konkurrere med hinanden, hvilket vil resultere i **potenserende** interaktion. Et eksempel er **warfarin** som får længere halveringstid og dermed større virkning ved samtidig **makrolid** administration.
- **Ekskretion: Alkaliserende antidoter** som **natriumbikarbonat** kan øge pH i urinen, hvilket kan fange svage syrer som **ASA** på ionform, og dermed øge dens clearance. **Antagonistisk** interaktion.

Opgave 12 – Recept

Skriv en recept på penicillin-V (Vepicombin, 12 tabletter à 500.000 IE, 1 tablet 2 gange dagligt i i 6 dage), til efterbehandling af tandekstraktion med rodinflammeret kindtand hos Anastasia Jensen, 101040-1010, Gadestræde 10, 7070 Fyldning. Du er tandlæge Niels Nielsen med cpr. 020250-2222 Gebisset 25, 7070 Fyldning

H:S Rigshospitalet
Blegdammvej 9 · 2100 København · Telefon 3545 3545

Supplerende: 1301
Lægens navn: _____

Recept

Sikrede: _____ (Personer, navn og adresse) Apotek: _____

Børn: _____ Amt: _____

Forordelse og andre bemærkninger: _____

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

Dato og underskrift: _____

Forbeholdt apoteket: _____

Indeholder af legemidlets forordelsesbetydning

Kommunikationsinformation DS 11.908 (02/00) SNA

Lægens navn:

Tandlæge

Niels Nielsen

020250-2222

Gebisset 25, 7070 Fyldning

Sikrede:

Anastasia Jensen

101040-1010

Gadestræde 10, 7070 Fyldning

Farmakum:

#

Rp: Tablet, Vepicombin 500.000 IE

No: 12 stk.

Ds: 1 tablet 2 gange dagligt i 6 dage mod rodinflammation i kindtand

2014 vinter ordinær

Opgave 1 – Farmakodynamik (10 point)

Beskriv og illustrer de forskellige grader af agonisme som kan observeres på en G-protein koblet receptor og angiv hvilken parameter de adskiller sig på:

- Fulde Agonister: Imiterer den endogene ligands virkning, da den fremkalder et respons i samme grad som den endogene. Den binder til receptor og ændrer dens konformation og har maksimal efficacy ca. 100% E_{max}.
- Partielle Agonister: Denne agonist kan kun fremkalde et let/mindre respons, der er under det maksimale respons, dvs. den har submaksimalt efficacy (lavere E_{max})
- Inverse Agonister: Denne binder på receptorer, som får dem til at inaktivere receptorer, der er konstitutivt aktive. Man taler her om en efficacy < 0.

De adskiller sig fra hinanden på deres **efficacy (E_{max})**. Kurver tegnes for hver type.

Angiv hvad der forstås ved en kompetitiv antagonisme og beskriv hvordan stigende koncentration af en kompetitiv antagonist vil påvirke bindingen af en agonist og det deraf følgende respons.

Kompetitiv antagonisme er tilstedeværelsen af en reversibel kompetitiv antagonist, som binder non-kovalent og reversibelt på sin receptor, dvs. at den over tid vil dissociere fra receptoren. Den vil ikke ændre konformation på receptoren, men blot blokere for bindingen af andre ligander.

Ved tilstedeværelse af både kompetitiv antagonist og agonist ved de konkurrerer om bindingen til receptorerne. Afgørende faktor her vil være deres hver især koncentration og affinitet. Kurven ved stigende koncentration af kompetitiv antagonist vil forskyde Dosis/respons kurven til højre, da det nu vil kræve en højere koncentration af agonist for at fremkalde samme respons.

Beskriv hvordan hhv en agonist og en antagonist kan fungere som lægemiddel og giv et eksempel på begge

Agonister kan imitere den endogene ligands virkning. De kan derfor bruges ved fravær eller underskud af den endogene ligand. Dette kan f.eks. være hvis den endogene ligand ikke bliver syntetiseret i kroppen som ved diabetes (insulin), Parkinson (dopamin) eller i situationer hvis man gerne vil udnytte tilstedeværelse af receptorer til at udløse et fysiologisk respons, f.eks. **opioider** (analgesi), Adrenerge agonister (Beta2; **Salmeterol**, **Terbutalin** → bronchodilatation) (Alfa1; **Xylometazolin** næsespray → vasokonstriktion lokalt). Desuden **Suxamethon** til neuromuskulære blokader.

Antagonister er ”blokkere”, og blokkerer for bindingen af andre ligander, herunder endogene eller exogene agonister. Dette kan bruges ved for stor aktivitet af den endogene ligand, eller som antidot ved toksicitet af exogen ligand.

- Eksempel på antagonist der modvirker overaktivitet af endogen agonist er Anti-psykotika. De binder non-selektivt på dopaminerge (primært D2) receptorer, hvormed de blokerer binding og virkning af dopamin.
- Eksempler på anvendelse som antidot er **Flumazenil** mod diazepam og zolpidem forgiftning, **Atropin** ved muscarin svampeforgiftning, organofosfat forgiftning (binder antagonistisk non-selektivt på mACh-receptorer), **Naloxon** ved opioid forgiftning (binder non-selektivt på opioide receptorer)
 - **N-Acetylcystein** ved Paracetamol forgiftning (virker dog enzymatisk; ikke en egentlig antagonist)

Beskriv begreberne desensibilisering and tolerance, samt hvilke cellulær og fysiologiske mekanismer der kan ligge til grund for disse fænomener (nævn mindst tre) ?

Desensibilisering er et fald i efficacy af en ligand, selv om dosis/koncentration er den samme. Dette kan indtræde minutter/timer efter administration. Ofte ved Anti-psykotika, Anti-depressiva, Anxiolytika. Det sker ved vedvarende stimulation af GPCR. **Tolerance** sker uger/år efter administration og først efter desensibilisering.

Følgende årsager:

- Ændring af receptors signaleringsegenskaber (nedsat signaltransduktion i neuron)
- Translokation af receptorer (internalisering)
- Homeostatiske kompensationer

Opgave 2 – Farmakokinetik (10 point)

Det vides følgende om 2 lægemidler A og B: Begge forekommer 95% bundet til plasmaprotein; nyreclearance udgør 99% af total clearance for begge lægemidler og lægemiddel A er en svag syre, mens lægemiddel B hverken er syre eller base. Lægemiddel A har en halveringstid i plasma på 2 timer, mens lægemiddel Bs halveringstid er 24 timer. Gør rede for, hvordan man kan forklare forskellene i halveringstider mellem A og B på baggrund af denne viden om lægemidlerne?

Begge lægemidler er i lige høj grad bundet til plasmaproteinerne og elimineres i lige høj grad renalt. Dog er A en svag syre, hvilket nedsætter dens halveringstid i stor grad i forhold til B. Transport over biologiske membraner afhænger af et stofs lipofilitet, størrelse og ioniseringsgrad. Et relativt surt stof vil i urinens pH være mere ioniseret end et stof med neutral pKa. Derfor vil lægemiddel A i lavere grad blive reabsorberet, og dens elimination vil forløbe hurtigere (kortere halveringstid).

Opgave 3 – Antibiotika (10 point)

Du har givet pencillin V til en patient med rodabsces og rodbehandlet patientens tand. Patienten ringer nu efter 4 dage og siger hun har fortsat ondt i tanden samt feber. Du tillægger metronidazol for at give bedre dækning mod anerobe bakterier;

Angiv metronidazols virkningsmekanisme ?

Metronidazol tilhører gruppen DNA-syntese hæmmere (+Ciprofloxacin). Metronidazol binder til DNA og fragmenterer det med brud i DNA-strengen → hæmmet DNA syntese → apoptose. Bakteriocid.

Patienten fortæller, at hun godt kan lide at drikke en flaske rødvin om dagen. Hvad informerer du patienten om. ?

Dette er problematisk, da Metronidazol reagerer med alkohol og giver antabus lignende effekt.

Patienten har trods behandling med penicillin V og metronidazol fortsat feber. Du har podet fra patientens rodabsces og resistens svaret indløber nu. Du kontakter en klinisk mikrobiolog på det lokale sygehus, som anbefaler ciprofloxacin. **Beskriv virkningsmekanismen for ciprofloxacin. ?**

Ciprofloxacin tilhører gruppen DNA-syntese hæmmere. Den hæmmer DNA gyrase (en bakteirel Topoisomerase II) irreversibelt, hvilket forhindrer relaxering af DNA supercoil. Dette forhindrer transkription og replikation, hvilket medfører apoptose. Bakteriocid.

Patienten har epilepsi, så hvad skal du nu informere patienten om ?

Ciprofloxacin har epileptiske anfald som bivirkning. Derfor kan patienten opleve epileptiske anfald.

Nævn to stoffer som hver for sig virker bakteriostatisk, men kombineret har bakteriocid virkning. Begrund svaret. ?

Antibiotika tilhørende gruppen Anti-metabolitter har bakteristatisk virkning på egen hånd, men bakteriocid virkning ved samtidig administration. Disse to antibiotika er sulfonamid og trimethoprim. Sulfonamid hæmmer omdannelsen af PABA til dihydrofolat og Trimethoprim hæmmer omdannelsen af dihydrofolat til tetrahydrofolat. Dette hæmmer syntesen af nukleotider, som er nødvendige i væksten af bakterieceller. Ved samtidig administration hæmmer de hele processen og bakterierne dør af mangel på metabolit.

Nævn to vigtige organ relaterede bivirkninger til behandling med sulfa præparater; ?

Knoglemarvsdepression
Hududslæt

Du er på vandretur i Himalaya med rejseselskab. En af de kvindelige deltagere får blærebetændelse. Eneste behandlingsmulighed er trimethoprim. Der er ingen læger med og hun spørger dig, fordi du har ordinationsret, om hun skal gå i gang med behandlingen. Hvad vil du spørge hende om før behandlingen eventuelt igangsættes; ?

Trimethoprim er kontraindiceret ved graviditet, da det har lidt affinitet til humant DHFR. Jeg ville spørge hende om hun er gravid. Amk siden hvornår blev du gravid og hvornår tog du på vandretur.

Opgave 4 - Nonsteroid antiinflammatoriske midler (NSAID) (8 point)

Nævn mindst tre nonsteroid antiinflammatoriske midler NSAID) og beskriv deres virkningsmekanisme ved smerter ?

- Ibuprofen
- Diclofenac
- Naproxen
- ASA/Aspirin/Magnyl

Virkningsmekanismen er hæmning af Cox enzymerne (irreversibelt ved ASA), som omdanner Arachidonsyre til Prostaglandiner (PGD₂, PGE₂, PGI₂) og Tromboxan A₂. Under normale omstændigheder forstærker prostaglandiner den nociceptive virkning af andre stoffer gennem sensibilisering af nociceptorerne. Andre stoffer er bradykinin, histamin, ATP, K⁺, H⁺ mm. og frigives fra **skadet, inflammeret eller iskæmisk væv**. Dette benævnes analgetisk effekt.

Angiv desuden mindst to andre virkninger af NSAID og de vigtigste bivirkninger ?

Anti-inflammatorisk, Anti-pyretisk, antithrombotisk.

Øget blødningstendens & nedsat sårheling, gastriske ulcere.

Giv mindst et eksempel på et kombinationspræparat, som indeholder NSAID og forklar kort princippet bag anvendelse af kombinationspræparater i smertebehandling ?

Kodimagnyl: Kombination af ASA (NSAID) og Kodein (svagt opioid).

Man kan på denne måde opnå et præparat som er Anti-inflammatorisk, anti-pyretisk og analgetisk, og samtidig mindske de bivirkninger der skulle være fra NSAID. Pga. opioidernes virkning vil den også virke i CNS.

Opgave 5: Lokalanalgetika (10 point)

Beskriv lokalanalgetikas virkningsmekanisme

Lokalanalgetika er svage baser, og vil ekstracellulært være på uioniseret form. Ved diffusion til intracellulærrummet vil de opleve et fald i pH, hvormed de vil være på deres aktive ioniserede form. Herefter kan de binde til og blokere de Spændingsgatede Natrium Ionkanaler (VGNC), der står for propagering af Aktionspotential/impulset langs aksonet.

Angiv de vigtigste former for administration (mindst tre):

Topisk, Terminal analgesi, Regionær analgesi, IV, Epidural/intrathecal.

Angiv de vigtigste (mindst tre) faktorer, som indvirker på anslagstiden og virkningsvarigheden af nerveblokade

- Vasokonstriktor tilstedeværelse: Længere virkning ved tilstedeværelse af vasokonstriktor
- Dosis: "Use-dependent"; større dosis → længere virkning
- Regionær vs. Terminal analgesi: Regionær analgesi har længere anslagstid
- Vævs pH: Jo tættere pKa er på vævs pH, desto hurtigere anslagstid.
- Proteinbinding: Bupivacain binder næsten 100% til vævsproteiner i applikationssted, derfor lang anslagstid og lang halveringstid. Lidokain binder kun ca. 60% derfor kortere anslagstid og kortere halveringstid.

Opgave 6: Lokalanalgetika (8 point)

Beskriv betydningen af lokal anæstetika's fysiske-kemiske egenskaber for deres farmakologiske effekter. Du skal i din besvarelse komme ind på følgende spørgsmål:

- A) Hydrolyseres estere hurtigere end amider?
 - B) Hvad betyder det for den kliniske effekt af stoffet?
 - C) Stoffets hydrophobicitet
 - D) Hvorfor kan Benzocain bruges til behandling af overfladesår?
 - E) pH-afhængigheden af lokal anæstetika's effekt
 - F) Hvilken betydning har en lokal infektion for effekten af lokal anæstetika ?
- A. Ja, Estere hydrolyseres hurtigere end amider. De hydrolyseres ved applikationsstedet af esteraser i plasma.

- B. Estere (prokain, benzokain) har kortere virkningstid end amider og udløser hyppigere allergiske reaktioner.
- C. Jo højere lipidopløselighed, desto højere penetrationshastighed, højere potens, længere varighed, længere anslagstid og mindre systemisk absorption. Stoffet lagres i vævet.
- D. Benzokain er en ester og har derfor ringe virkning ved injektion, men kan derimod benyttes ved topisk administration.
- E. Jo tættere pKa af lokalanalgesi er på vævs pH (7,4), desto kortere anslagstid har stoffet. De er svage baser.
- F. I inflammatorisk væv vil pH være lavt (ca. 6) og man vil i lavere grad få uioniseret B ($BH^+ \rightarrow B + H^+$), hvormed B får dårligere penetration af cellemembranen. (Intracellulært vil den jo binde igen H^+ (da det er relativt surt) og være på sin aktive form)

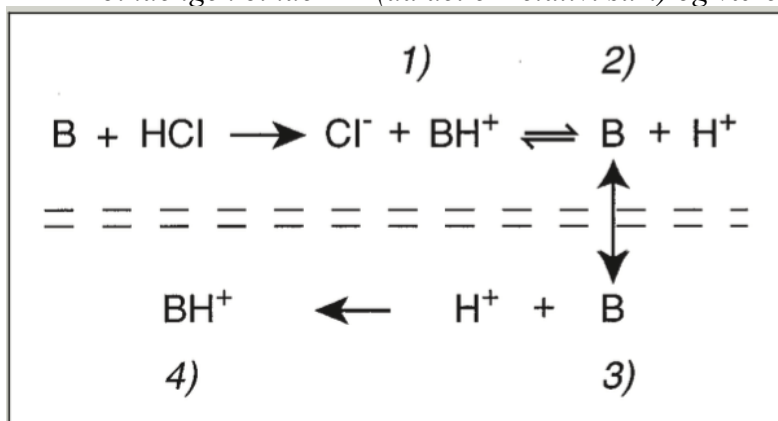


Fig. 3. Lokalanalgesimidlet er en svag base (B), som er uopløselig i vand, hvorfor den opløses i en stærk syre (HCl). Herved dannes en sur elektrolytopløsning (1), som er den der injiceres i vævene. Her sker der en opbufring til væv-pH (2), hvorved fri, fedtopløselig base frigives. Basen er i stand til at penetrere nervecellevæggen (myelinskeden) og trænge ind i nervecellen. Her er der lidt mere surt end udenfor, hvorfor basen igen forbinder sig med hydrogenionen (3), og danner den lokalanalgetisk aktive kation, BH⁺ (4), som er den der blokerer natriumionkanalen på indsiden.

Opgave 7 – Opioider (6 point)

Beskriv hvorfor kodein er velegnet til peroral administration mens morfin ikke er ?

Kodein er en prodrug, der omdannes til dens aktive metabolit (morfin) i leveren, hvilket nødvendiggør peroral administration. **Morfin** vil ved peroral administration derimod blive udsat for First Pass Metabolisme, hvilket vil nedsætte dens biotilgængelighed markant.

Hvad er fordelene ved at smertebehandle med tramadol i forhold til andre opioider som morfin eller metadon?

Tramadol er et svagt opioid, mens morfin og metadone er stærke opioider. De stærke opioider er afhængighedsdannende og ved binding til opioide my-receptorer stærkt euforiserende. Derfor foretrækker man svagere opioider.

Nævn to kontraindikationer for morfinbehandling.

- Respirationsinsufficiens: Morfin giver CNS depression som kan give respirations depression (også andre midler gør dette; Antihistaminer, opioider, alkohol, anti-depressiva (AED), anti-psykotika.
- Obstipation

Opgave 8 – Hjerte – kredsløb (6 point)

Angiv aspirin (acetilsalicylsyre) og clopidogrels virkningsmekanismer.

- **ASA/Aspirin/Magnyl:** Hæmmer Cox-enzymet og dermed omdannelsen af arachidonsyre til prostaglandiner, som sensibiliserer nociceptorer og forstærker den nociceptive virkning af andre stoffer perifert. Andre stoffer frigives fra **skadet, inflammeret eller iskæmisk væv**, herunder **bradykinin, histamin, H⁺, K⁺, ATP, og i nogle nerveender Substans P**.
- **Clopidogrel (ADP-receptor antagonist):** Er et antikoagulant, da det binder antagonistisk på Trombocytternes ADP-receptorer, og forhindrer dermed fibrin linking og thrombocyttaggregering

Hvilket odontologiske komplikationer kan der opstå som følge af aspirin og/eller clopidogrel behandling og hvilke overvejelser bør man have herom?

Øget blødningstendens og nedsat sårheling. Man skal derfor overveje tidspunkt og type af behandling, da kirurgiske indgreb kan give komplikationer.

Opgave 9 – CNS (8 point)

Mange psykofarmaka har en sløvende/sederende effekt. Hvilke af følgende stofgrupper kan virke sederende: **Tricykliske antidepressiva, SSRI, SNRI, typiske antipsykotika, atypiske antipsykotika, benzodiazepiner?**

Sederende:

- Typiske (1. Generations) & atypiske (2. Generations) antipsykotika pga. off-target binding til H₁ receptorer
- Benzodiazepiner (Diazepam) er anxiolytika og binder til GABA_A-receptorer, hvilket giver CNS-depression og har sederende effekt.
- Anti-depressiva: TCA er de mest sederende anti-depressiva, dernæst SSRI, mens SNRI er de mindst sederende. Pga. off-target bivirkning fra histaminergerceptorer.

Sederende stoffer:

- Alkohol
- Opioider
- Antipsykotika
- Antihistaminer
- AED / Antiepileptiske stoffer
- Antidepressiva

Beskriv virkningsmekanismerne for den sedative effekt?

Anti-Depressiva (TCA, SSRI, SNRI) og Antipsykotika (Typiske og atypiske) har sedativ effekt på grund af deres affinitet til H1-receptorer i CNS, som de virker antagonistiske på (ligesom 1. generations antihistaminer).

Benzodiazepiner (Diazepam) har derimod sedativ effekt gennem dens positive allosteriske modulation (enhancer) af GABA_A-receptorerne, således at de har mere affinitet til den inhibitoriske GABA neurotransmitter.

Opgave 10 – Ordinationsret og bivirkninger (4 point)

Lægemiddel bivirkninger kan opdeles i 2 grupper: A og B. Nævn mindst 3 karakteristika for type A bivirkninger:

Lægemiddel bivirkninger:

Type A

- Bivirkninger som er **forudsigelige** ud fra lægemidlets farmakologiske profil, da de følger de ønskede lægemiddelvirkninger. Ved A-bivirkninger er der blot tale om en uønsket, excessiv reaktion som fx hypoglykæmi ved insulin og dehydrering ved diuretika.
- De er **hyppige** og **dosisafhængige**
- De er ofte **milde eller moderate** af karakter – sjældent alvorlige.

Type B

- Kan **ikke forudsiges** ud fra lægemidlets farmakologiske profil
- Er **sjældne** og relativt **dosis uafhængige**
- Ofte **alvorlige** bivirkninger (fx allergiske manifestationer)

Opgave 11 – Recept (5 Point)

Udskriv en recept på stoffet paracetamol i relevante smertestillende doser til

Kim Larsen 101088-2223 Solbakken 10, 1000 Solløse har smerter efter ekstraktion af en visdomstand. Udskriv en recept på smertestillende medicin (paracetamol 500 mg). To tabletter 3 x dagligt i 3 dage, og herefter ved behov, maksimalt 6 tabletter dagligt

Svar:
Læge/tandlæge:
N. Nielsen

Patient:
101088-2223
Kim Larsen, Solbakken 10
1000 Solløse

#

Rp:
Filmovertr. T., Panodil
500-mg
No.-96
D.s.: To tabletter 3 x
dagligt i 3 dage mod
stærke smerter,
herefter ved behov,
maksimalt 6 tabletter
dagligt.

dd.mm.åååå Aut ID Søren Nielsen

Lægens navn:

Tandlæge

Arnold Hansen

Cpr: 010100-1111

Molargade 1, 2000 Rodløse

Tlf: 11 11 11 11

Patient

Kim Larsen

101088-2223

Solbakken 10, 1000 Solløse

Farmakum:

#

Rp: Tablet, Paracetamol 500mg

No:18 stk

Ds: 2 tabletter 3 gange dagligt i 3 dage, og herefter ved behov. Mod smerter fra tandudtrækning.

Maksimalt 6 tabletter dagligt.