

Eksamen i farmakologi - SODB16054E



38

05 januar 2023

Planlagt: 09:00 - 13:00

Eksamensnr: 38

Plads: EH-1009

Side 1 af 15

Opgave 1 – Farmakodynamik (10 point)

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

Der findes overordnet følgende farmakologiske targets:

- Receptorer
- Ionkanaler
- Enzymer
- Transportører

Da der specifikt spørges ind til det farmakologiske target receptorer, vil der blive redegjort for denne. Der er 4 typer af receptorer: g-protein koblet receptorer, ionkanal receptorer, tyrosinkinase receptorer, hvoraf de 3 førstnævnte er befindende på cellens plasma-membran.

G-protein koblet receptorer (GPCR) er 7-transmembrane receptorer, som har et ligand bindingssite extracellulært og et g-protein bindingssite intracellulært. Her vil receptorens O-terminal befinde sig intracellulært, mens N-terminalen befinder sig ekstracellulært. Ud fra N-terminalens længde, kan man inddele g-protein koblet receptorer i 3 klasser: Klasse A, klasse B og klasse C. Klasse A har en kort N-terminal og denne kender vi som de adrenerge og muskarine receptorer, mens klasse B har en medium N-terminal og klasse C har en lang N-terminal. G-protein koblet receptorer har et G-protein koblet til receptoren intracellulært, og dette g-protein bestemmer hvilken signaleringsvej der igangsættes ved stimulation af receptoren. Der findes følgende 3 g-proteiner, som vi skal stifte bekendtskab med: G_q -, G_s - og G_i -proteiner. Ved stimulation af en G_q -protein koblet receptor, vil der opstå en konformationsændring i receptoren, som ultimativt aktiverer phospholipase C. Phospholipase C vil spalte PIP₂ til IP₃ og DAG. DAG vil aktivere PKC, mens IP₃ vil binde til IP₃ receptorer på det sarcoplasmatiske reticulum og stimulere åbningen af L-type calcium kanaler, som leder til influx af calcium i cellen. Dette tillader at den intracellulære calcium koncentration stiger, hvoraf calcium kan gå i kompleks med calmodulin og aktivere CaM kinasen. CaM kinasen fosforylerer MLCK således den kan fosforylere MLC. Derved opnås vasokontraktion. Et eksempel på sådan en receptor kunne være de alfa1-adrenerge receptorer, hvor lægemidlet doxazosin kan benyttes. Doxazosin er en alfa1 adrenerg receptor antagonist, og benyttes til blandt andet hypertension men også prostatakræft. Antagonisten leder til vasodilation i kroppen, som giver en nedsat perifær modstand således blodtrykket falder. Doxazosin virker yderligere relaxerende på urinvejen, således bedre blæretømning kan opnås ved prostatakræft. Prostata er nemlig forstørret her og vil presse på urinvejen. Ved stimulation af en G_s -protein koblet receptor, vil der opstå en konformationsændring i receptoren, som ultimativt aktiverer adenylylcyclase. Adenylylcyclase vil spalte ATP til cAMP, som tillader at den intracellulære koncentration af cAMP stiger. Den høje intracellulære cAMP koncentration aktiverer PKA. PKA kan nu fosforylere L-type calciumkanaler, som leder til influx af calcium i cellen. Dette tillader at den intracellulære calcium koncentration stiger, hvoraf calcium kan gå i kompleks med calmodulin og aktivere CaM kinasen. CaM kinasen fosforylerer MLCK således den kan fosforylere MLC. Dette giver vasodilation i glatmuskulatur, kontraktion i hjertemuskulatur og sekretion i eksempelvis nyrerne. Et eksempel på et lægemiddel her ville være metoprolol. Metoprolol er et antihypertensiva og fungerer ved at virke som en beta1 adrenerg receptor antagonist. Beta1 adrenerge receptorer befinder sig i hjertet og giver en positiv inotrop, konotrop og domotrop effekt, og stimulerer yderligere frigivelsen af renin i nyrerne (sekretion) som igangsætter RAAS. På denne måde stiger blodtrykket. Ved en hæmning af disse receptorer med metoprolol opnås en negativ

ionotrop, konotrop og domotrop effekt, som øger hjertet nyttevirkning, samt hæmme reninfrigivelse. Alt dette giver et lavere blodtryk. Ved stimulation af G_i -protein koblet receptorer, vil adenylylcyclase hæmmes således ovenstående mekanisme ikke udføres. Der fås ingen høj intracellulær cAMP koncentration og derved ingen aktivering af PKA. Dette ses ved brugen af opioider, som fungerer som en opioidreceptor agonist. Opioidreceptorer er nemlig af typen: G_i -protein koblet receptorer. Brugen af opioider stimulerer receptoren som hæmmer smertetransmissionen.

Ionkanal receptorer er transmembrane receptorer, som har et bindingssite extracellulært på cellen. Ionkanalreceptorerne er derved afhængige af ligandbinding til at aktiveres og udføre sin funktion. Ionkanal receptorerne kan yderligere have et allosterisk site, som andre lægemidler kan binde allosterisk til og enten hæmme eller øge effekten af den ortosteriske agonist. Et eksempel på et lægemiddel hertil kunne være GABA som neurotransmitter, som binder til det ortosteriske site, mens benzodiazepiner kan binde allosterisk til $GABA_A$ -receptoren. GABA er en $GABA_A$ -receptor agonist, og stimulerer åbningen af receptoren som tillader chlorid influx, som hyperpolariserer cellen. Benzodiazepiner er en positiv allosterisk modulator, som binder til benzodiazepin sitet på receptoren og øger effekten af GABA, som derved giver en øget åbningsfrekvens. Benzodiazepiner benyttes ved angstbetingede situationer og giver en angstdæmpende effekt. Det kan yderligere give en sederende effekt og benyttes som antiepileptika. Man kan yderligere nævne rocuronium som et lægemiddel eksempel. Rocuronium er en nikotin1 receptor antagonist (neuromuskulær receptor), som derved hæmmer acetylcholins binding til receptor og dens aktivering. Derved hæmmes neurotransmissionen og muskelkontraktion hæmmes.

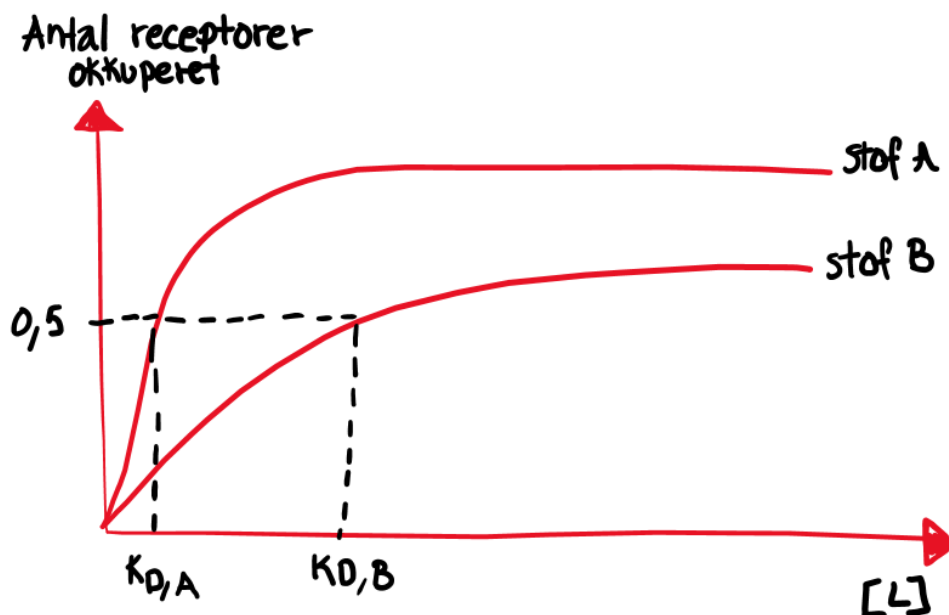
Tyrosin kinase receptorer er transmembrane receptorer, som har et bindingssite extracellulært. Intracellulært findes tyrosiner i receptoren samt kinaser, og ved en stimulering af denne receptor, vil kinaserne aktiveres som spalter tyrosinerne og igangsætter en intracellulær kaskade. Et eksempel på en tyrosinkinase receptor er epidermal growth factor receptor, nemlig EFG-receptoren. Denne receptor kan muteres og blive konstitutive aktive under visse former for kræft, og derfor kan lægemidlet cetuximab benyttes. Cetuximab fungerer som en EGF-receptor antagonist, som hæmmer aktiviteten af receptoren, hæmmer ligandbinding, og inducerer en cytotoxisk apoptotisk reaktion i kræftcellen.

B) Beskriv og illustrer, hvordan man finder et lægemiddels (L 's) affinitet for en given receptor.

Beskriv hvorfor, det er ønskværdigt, at lægemidler har en høj affinitet.

Et lægemiddels affinitet for en given receptor, kan findes ud fra dissociationskonstanten. Dissociationskonstanten fortæller om den lægemiddelkoncentration som okkuperer halvdelen af receptorerne. Dissociationskonstanten fortæller noget om lægemidlets affinitet, og derfor vil en lav dissociationskonstant være lig en høj affinitet. Det er ønskværdigt at lægemidler har en høj affinitet, da det betyder man blot skal benytte sig af en lavere lægemiddelkoncentration som yderligere sænker risikoen for udviklingen af uønskede bivirkninger. En høj affinitet fortæller nemlig om lægemidlets evne til at binde til target, og derfor betyder en høj affinitet, at lægemidlet "kun" eller nærmest kun har affinitet til den specifikke receptorer. Dette gør at man ikke oplever off-target bivirkninger i høj grad, og derfor ikke udvikler uønskede bivirkninger.

I figuren nedenfor er illustreret hvorledes man finder lægemidlets affinitet for en given receptor. Det ses at stof A har en lavere dissociationskonstant og derved en højere affinitet. Der ses yderligere at man derfor skal bruge en lavere lægemiddelkoncentration for at okkupere halvdelen af receptorerne.

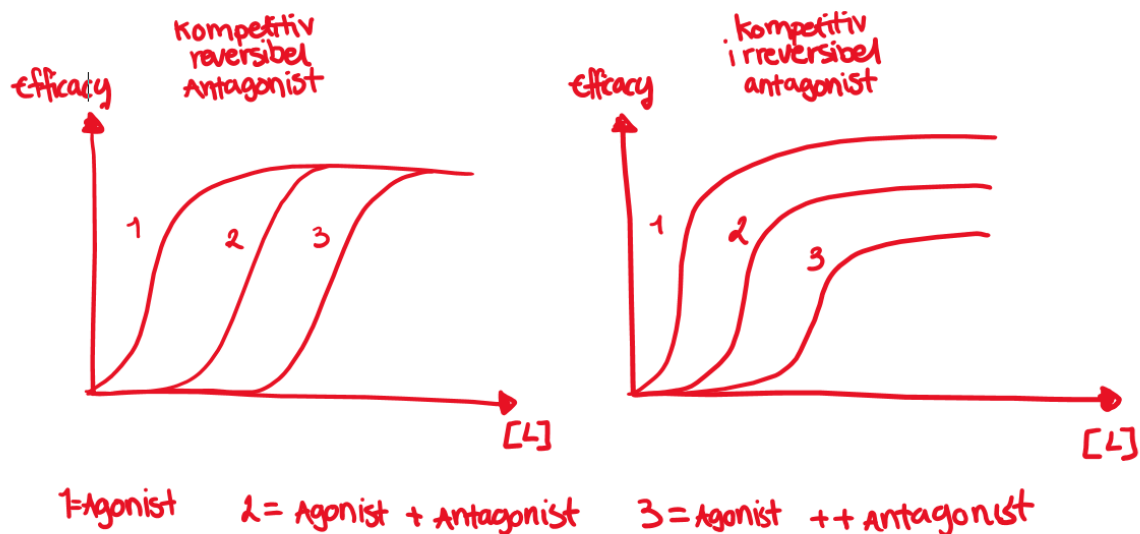


- C) **Beskriv og illustrer** hvordan dosis-respons kurven for adrenalin til en adrenerg receptor vil moduleres i tilstedeværelse af stigende koncentration af hhv. et lægemiddel, som er en kompetitiv og en non-kompetitiv antagonist. **Angiv** desuden hvilke forhold der giver anledning til non-kompetitiv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

Adrenalin til en adrenerg receptor vil fungere som en adrenerg receptor agonist.

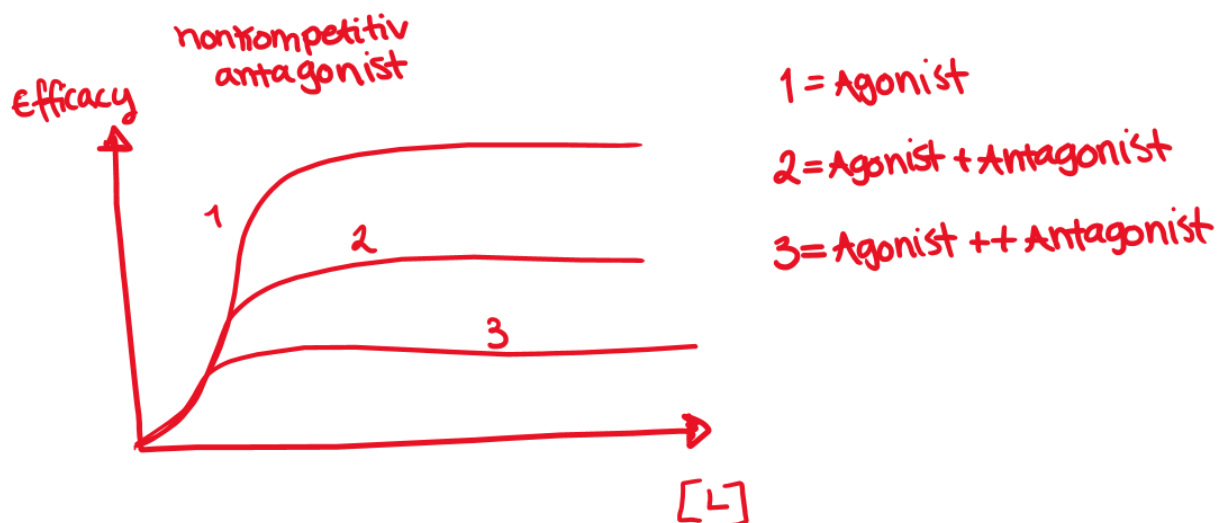
Ved tilstedeværelsen af en kompetitiv antagonist, vil den kompetitive antagonist konkurrere med agonisten om binding til den adrenerge receptor. Man kan yderligere nævne at den kompetitive antagonist kan være irreversibel eller reversibel som har betydning for receptoren men også for dosis-respons kurven. Ved en reversibel kompetitiv agonist, vil man se at dosis-respons kurven forskydes til højre, og dette indikerer, at der sker et fald i affiniteten. Man ser dog ikke at kurven falder i det lodrette plan, altså på y-aksen. Det lodrette plan repræsenterer nemlig efficacy, og ved en reversibel kompetitiv antagonist, vil man stadig opnå en maksimal efficacy, altså en maksimal effekt af receptoren. Den reversible kompetitive antagonist kan nemlig løsrives fra target ved en stigende koncentration af agonisten og derved opnås den maksimale effekt. Ved en irreversibel kompetitiv antagonist, vil man se at dosis-respons kurven både forskydes til højre men også falder i det lodrette plan. Kurven forskydes til højre, da affiniteten falder grundet konkurrence mellem agonist og antagonist. Kurven falder i det lodrette plan, da antagonist er irreversibel, ensbetydende med at antagonist ikke vil løsrives fra target. På denne måde vil man aldrig opnå en maksimal effekt af receptoren, da antagonist vil stå i vejen for binding af agonist. En stigning af agonist koncentration vil ingen betydning have her.

Ovenstående kan illustreres på nedenstående to figurer:



Ved tilstedeværelsen af en non-kompetitiv antagonist, vil den non-kompetitive antagonist ikke konkurrere med agonisten om binding til receptoren. Antagonisten vil nemlig binde allosterisk til receptoren, mens agonisten frit kan binde til sit site. På denne måde vil dosis-respons kurven ikke forskydes til højre, da affiniteten ikke bliver påvirket. Man vil dog opleve et fald af kurven i det lodrette plan, da efficacy påvirkes. Efficacy påvirkes, da binding af en antagonist allosterisk vil hæmme aktiviteten af receptoren. På denne måde fås ingen effekt af receptoren. Dette betyder også at potensen falder. Potensen er et udtryk for lægemidlets evne til at udløse et biologisk respons, og hvis antagonist hæmmer receptoren, kan lægemidlet ved binding til receptoren nemlig ikke udløse et biologisk respons (effekt). Derfor ses også et fald i potensen. De forhold der giver anledning til en non-kompetitiv inhibition er det allosteriske site på target.

Ovenstående kan illustreres på nedenstående figur:



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

Høje niveauer af adrenalin i kroppen vil udkonkurrere den reversibel kompetitive antagonist, og derfor vil den reversible kompetitive antagonist kun have en kortvarig virkning, og derfor ingen stor farmakologisk virkning. Den irreversible kompetitive antagonist vil have stor farmakologisk virkning, da den nemlig ikke kan løsrides. De høje niveauer af adrenalin i kroppen har derfor ingen betydning for den irreversible kompetitive antagonist. Den non-kompetitive antagonist reagerer yderligere heller ikke på de høje niveauer af adrenalin i kroppen. Den non-kompetitive antagonist binder nemlig allosterisk og interagerer ikke med adrenalins bindingssite. Den non-kompetitive antagonist hæmmer aktiviteten af agonisten og receptoren, og derfor fås stor farmakologisk virkning af den non-kompetitive antagonist.

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).

- A) 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.

De farmakokinetiske parametre der ligger til grund for forløbet af kurverne er førsteordenskinetik og compartment fænomet. Førsteordenskinetik fortæller at transporten af et lægemiddel er afhængig af den lægemiddelkoncentration der allerede befinder sig i kroppen, mens compartment fænomet fortæller om hvordan et lægemiddel fortolker/anser kroppen ved elimination. Compartment fænomet inddeles i 1. compartment og 2. compartment. Ved 1. compartment vil lægemidlet anse kroppen som et rum, og derfor vil elimination af lægemidlet foregå over en fase med en konstant hastighed, mens lægemidlet ved 2. compartment vil anse kroppen som to eller flere rum, og derfor vil elimination af lægemidlet foregå over to eller flere faser med forskellige hastigheder. Nedenfor ses 1. compartment, da kurverne forløber flot uden knæk. Ved 2. compartment ville man nemlig se et knæk i kurverne, som repræsenterer overgangen fra det ene rum til det andet rum i kroppen.

Man kan yderligere diskutere at kurverne repræsenterer absorption og elimination, hvor forløbet af kurverne har betydning for vurderingen af biotilgængeligheden. Absorptionen fortæller om transporten af et lægemiddel fra applikationsstedet til det systemiske kredsløb i uændret form. Absorptionen kan fortælle om biotilgængeligheden af et lægemiddel, samt dets first pass metabolisme. Biotilgængeligheden er lig den andel af lægemidlet der når frem til det systemiske kredsløb i uændret form, mens first pass metabolismen er lig den andel af lægemiddel som metaboliseres på sin vej til det systemiske kredsløb. Denne andel af lægemiddel ses som værende tabt. Den opadgående fase af kurverne beskriver nemlig disse fænomener, som fortæller at noget af lægemidlet er gået tabt på sin vej til det systemiske kredsløb, og på denne måde kan man vurdere biotilgængeligheden ved de forskellige administrationsveje.

Hvis man tager kig på den intravenøse administration, kan man se en maksimal plasmakonzentration allerede fra administration til tiden 0, og dette skyldes at man administrerer lægemidlet direkte til det systemiske kredsløb. Man kan derfor ud fra denne viden benytte den intravenøse administration til at vurdere biotilgængeligheden af de andre administrationsveje. Her benyttes f.eks. følgende udtryk:

$$F = AUC_{p.o.} / AUC_{i.v.}$$

Jeg kan derfor sammenligne arealet under kurverne for de andre administrationsveje med arealet under kurven for den intravenøse administration. Biotilgængeligheden for den intramuskulære administration er derfor omkring 0.85, mens den for den subkutane er omkring 0.7, og for den perorale er omkring 0.6.

B) Beregn fordelingsvolumen og totale clearance for et lægemiddel, kaldet 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.

Der er givet følgende udtryk for at beregne fordelingsvolumen for lægemidlet: $V_d * C_0 = \text{Dosis} * F$, hvor vi ønsker at isolere fordelingsvolumen: $V_d = (\text{Dosis} * F) / C_0$.

Her er dosis givet til 2 mg, biotilgængeligheden for intravenøs administration er lig 1, og plasmakonzentrationen til tiden 0 aflæses til: 20 mikrog/L = 0.02 mg/L. Dette indsættes i formelen og fordelingsvolumen bestemmes:

$$V_d = (2 \text{ mg} * 1) / 0.02 \text{ mg/L} = \mathbf{100 \text{ L.}}$$

Der fås en fordelingsvolumen på 100 L, som indikerer at størstedelen af lægemidlet befinder sig udenfor blodplasma, og befinder sig derfor i kroppens væv.

Der er givet følgende udtryk for at beregne den totale clearance for lægemidlet: $Cl_{total} = k_e * V_d$. Her mangler vi blot at bestemme eliminationskonstanten, som gøres via følgende udtryk: $\ln 2 = k_e * t_{1/2}$, hvor vi ønsker at isolere eliminationskonstanten: $k_e = \ln(2) / t_{1/2}$. Halveringstiden aflæses fra grafen til at være 10 timer. Dette indsættes i formelen og nu bestemmes eliminationskonstanten og herefter den totale clearance:

$$k_e = \ln(2) / 10 \text{ timer} \approx 0.07 \text{ timer.}$$

$$Cl_{total} = 0.07 \text{ timer} * 100 \text{ L} = \mathbf{7 \text{ L plasma renses for lægemiddel hver time.}}$$

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

Det kan ikke betale sig at rense patientens blod med hæmodialyse ved overdosis af lægemidlet, da fordelingsvolumen på 100 L, indikerer at størstedelen af lægemidlet befinder sig udenfor blodplasma, og derfor befinder sig i kroppens væv. Der vil fås ingen bemærkelsesværdig effekt af hæmodialyse.

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

Ved forgiftning af acetylsalicylsyre ønsker man en hurtigere elimination af lægemidlet. Her kan vi påvirke tubulærvæskens pH, da svage syrer, såsom acetylsalicylsyre vil være ioniseret i basiske miljøer. Derfor vil man administrere bikarbonat som gør tubulærvæsken basisk, som derved ioniserer acetylsalicylsyre. På denne måde vil acetylsalicylsyre ikke blive reabsorberet til de peritubulære kapillærer. Vi husker nemlig at lægemidler følger 1. ordenskinetik som forudsætter at et lægemiddel skal være småt, lipofilt og upolært, og kan derfor benytte sig af passiv diffusion ved transport over cellemembranen. Hvis molekylet er ladet kan det ikke benytte sig af passiv diffusion, og derved er lægemidlet ion-trapped. Dette fænomen kalder man "ion-trapping".

Opgave 3 – Antibiotika/antiviral terapi (10 point)

A) Tetracykliner bruges f.eks. som antibiotisk behandling af Klamydia-infektioner. Tetracykliner er kontraindiceret hos gravide i 2. og 3. trimester pga. risiko for indbygning i tand- og knoglevæv, som kan forårsage misdannelser. Hvilken type antibiotika er tetracykliner?

Tetracykliner er et bakteriostatika, som er en proteinsyntese hæmmer. Den er specifik en hæmmer af 30s ribosomal subunit i 70s ribosomet.

B) Beskriv tetracykliners virkningsmekanisme?

Tetracykliner er specifikt en hæmmer af 30s ribosomal subunit i bakteriens 70s ribosom. Tetracykliner binder specifikt til 16 rRNA af 30s ribosomal subunit. På denne måde hæmmer den binding af tRNA til A-sitet og derfor forstyrres elongationsprocessen. Proteinsyntesen er derved hæmmet.

C) Angiv administrationsformen for tetracykliner.

Tetracykliner kan administreres intravenøst og peroralt

D) Tetracykliner binder til metalioner (er en kelator). Hvad vil du råde din patient til i forbindelse med administration af tetracykliner?

Det anbefales at patienten ikke indtager mælk ved samtidig brug af tetracykliner. Mælk indeholder calcium og magnesium og kan binde til tetracykliner og hæmme dens absorption og virkning. Man kan yderligere finde calcium i knoglerne og tænderne, og derfor anbefales det ikke for gravide kvinder at indtage tetracyklin, da det kan binde til calcium i knoglerne og give knogleabnormaliteter. Det kan yderligere binde til calcium i tænderne under mineraliseringsprocessen og give anledning til "tetracyklin tænder", som er tænder med en gråsort farvetone.

E) Udfyld de resterende felter i dette skema for antibiotika og antimykotika

Stofgruppe	Lægemiddel	Virkningsmekanisme	En bivirkning
Proteinsyntesehæmmere	Azithromycin	Azithromycin er en makrolid og er en 50s ribosomal subunit hæmmer, som virker bakteriostatisk. Den virker specifikt ved at hæmme 23 rRNA af 50s	Forlænget QT-interval. Antibiotika induceret diarre.

		ribosomal subunit i bakteriens 70s ribosom. Dette hæmmer peptidbinding og exit.	
Cellevægssyntese hæmmer	Amoxicillin	Amoxicillin er et bredspektret beta-lactamer, som virker bakteriocidt mod grampositive og gramnegative bakterier. Den virker specifikt ved at hæmme transpeptidase 3. Transpeptidase 3 er ansvarlig for krydsbindingen af aminohexoser (n-acetylglukosamin, n-acetylmuramin og peptidkæder) via peptidglycinbroer. Uden transpeptidase 3 vil cellevæggen svækkes som tillader influx af vand, som gør at bakterien svulmer op og sprækker.	Kvalme og diarre.
Nukleinsyresyntese hæmmer	Metronidazol	Metronidazol er en nukleinsyresyntese hæmmer og den virker smalspektret mod gramnegative anaerobe bakterier. Den virker som en prodrug, som intracellulært vil omdannes til en aktiv metabolit, som sætter sig på DNA'et og inducerer DNA-brud. Dette virker bakteriocidt.	Antabus reaktion ved samtidig indtag af alkohol.

Antimetabolitter	Methotrexat	Methotrexat er en antimetabolit, som specifikt virker som en DHF reductase inhibitor. På denne måde kan DHF ikke omdannes til THFA, som er essentielle for nukleinsyresyntesen. Methotrexat kan benyttes ved kræft, hvor cellerne deler sig hurtigt. Derfor ønsker man at hæmme deres deling ved at hæmme dannelsen af byggesten til nukleinsyresyntesen.	Immunsupprimerende
Polyener	Nystatin	Nystatiner er et polyener som har et lavt systemisk optag og fungerer derfor bedst lokalt. Nystatiner er en cellemembran hæmmer, og vil derfor specifikt binde til ergosterol i membranen. Her vil den introducere huller som tillader bevægelsen af monokovalente ioner. Dette virker fungistatisk i lave doser og fungicid i høje doser.	Ikke relevant (oral suspension)
Azoler	Fluconazol	Fluconazol er en azol, som virker systematisk og har en biotilgængelighed på 90%. Fluconazol virker som en ergosterolsyntese hæmmer, og virker derfor som en 14-	Hovedpine

		sterol methylase inhibitor, og hæmmer derved omdannelsen af lanesterol til ergosterol. Uden ergosterol kan cellemembranen ikke dannes optimalt og den svækkes.	
--	--	--	--

Opgave 4 - Smertebehandling og bivirkninger (10 point)

- A) Acetylsalicylsyre, sammen med stoffer som ibuprofen og paracetamol, er svage analgetika, der virker ved at hæmme cyclooxygenasen (COX). Forklar hvordan en hæmning af COX kan give en smertelindrende virkning.

COX-enzymet kan inddeles i COX1 og COX2 enzymet. COX1 enzymet er tilstede i endothelceller og trombocytter og er altid aktive på et basalt niveau, mens COX2 enzymet er tilstede i endothelceller og er aktive ved inflammation. COX enzymet har til ansvar at omdanne arachidonat til prostaglandiner. Prostaglandiner dannet af COX1 enzymet øger mucussekretionen i mave-tarmkanalen, hæmmer syresekretionen i ventriklen, øger nyregennemblødning og kan give endometriekontraktioner. COX1 enzymer kan yderligere danne TxA2 som er prokoagulerende. Prostaglandiner dannet af COX2 kaldes prostaglandiner 2: PGE2. De er proinflammatoriske og har yderligere en antikoagulerende effekt. PGE2 giver inflammationssymptomer såsom rødme, hævelse, feber og **smerte**.

Dannelsen af prostaglandiner fra COX-enzymene fungerer som en kemisk mediatorer for smertebanen. Prostaglandiner sammen med kalium sensibiliserer nemlig smerteneuronerne (nociceptorerne), mens bradykinin aktiverer og depolariserer neuronet. En hæmning af COX-enzymene via paracetamol og NSAIDs (ibuprofen, acetylsalicylsyre, diclofenac og naproxen), hæmmer omdannelsen af arachidonat til prostaglandiner. Derved fås ingen produktion af prostaglandiner, som kan sensibilisere smerteneuronet. Smerten er hermed hæmmet.

- B) Acetylsalicylsyre binder irreversibelt til cyclooxygenasen. Beskriv hvorfor dette kan være en fordel som forebyggende behandling mod blodpropper, både i forhold til virkning og bivirkning.

Acetylsalicylsyre er en selektiv irreversibel COX1 inhibitor. Dette er en fordel som forebyggende behandling mod blodpropper, da vi husker at COX1 enzymer også danner TxA2, som har en prokoagulerende effekt. Ved at hæmme COX1 enzymet, hæmmer vi også dannelsen af TxA2, og derved opnås en øget blødningstendens, altså en blodfortyndende effekt.

- C) Paracetamol er også en hæmmer af cyclooxygenasen. Den deler virkningen som et svagt analgetikum med acetylsalicylsyre, men der er andre af acetylsalicylsyres virkninger som paracetamol ikke har. Nævn hvordan paracetamol adskiller sig fra acetylsalicylsyre i forhold til (a) ønskede virkninger og (b) uønskede virkninger.

Paracetamol er en uselektiv reversibel COX hæmmer, mens acetylsalicylsyre er en selektiv irreversibel COX1 hæmmer. Paracetamol virker ligesom acetylsalicylsyre: antipyretisk og analgetisk,

dog adskiller den sig fra acetylsalicylsyre ved ikke at være antiinflammatorisk, og ej antikoagulerende. Man kan diskutere om hvorvidt det virker antikoagulerende, da det hæmmer COX enzymet og derved dannelsen af TxA_2 . Dog ville dette være i lille grad og have ingen betydelig effekt. Paracetamol giver overordnet færre bivirkninger end NSAIDs som giver mavesår, øget blødningstendens, nyretoksicitet, hudallergi og kvalme.

D) Hvilken anden ønsket virkning end den smertestillende har de tre stoffer tilfælles?

Antipyretisk

Opgave 5 – CNS (6 point)

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

Diazepam tilhører gruppen: benzodiazepiner. Diazepam kan benyttes som et anxiolytika, som benyttes ved angstbetingede situationer (virkningsmekanisme i næste delopgave), kan benyttes sederende (søvnfremkaldende) og kan benyttes som antiepileptika.

Som antiepileptika øger den virkningen af den inhibitoriske GABA neurotransmission. Ved epilepsi er der nemlig en øget excitatorisk neurotransmission, som kan skyldes øget aktivitet i de glutaminerge neuroner eller en inhibition af den inhibitoriske neurotransmission som derfor giver en øget excitatorisk neurotransmission. Man ønsker derfor at genetablere balancen ved at stimulere de inhibitoriske neurotransmission.

B) Beskriv virkningsmekanismen for diazepam?

Diazepam fungerer som en positiv allosterisk modulator for GABA_A -receptoren. Ved binding af diazepam allosterisk til benzodiazepin sitet på receptoren, vil den KUN ved binding af GABA til receptoren øge effekten af GABA. Derfor opnås en øget åbningsfrekvens, som giver et øget influx af chlorid til cellen. Dette hyperpolariserer cellen i længere tid. Benzodiazepiner har ingen virkning hvis GABA ikke er bundet til receptoren.

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

Alkohol, opioider, antipsykotika og hypnotika.

Opgave 6: Anti-koagulation (6 point)

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

Der er følgende 4 stoffer: warfarin, heparin, acetylsalicylsyre (ASA) og clopidogrel.

Warfarin fungerer som en vitamin-k reductase inhibitor og vil derfor hæmme dannelsen af de vitamin-k afhængige koagulationsfaktorer, altså faktor 10, faktor 7 og faktor 2. Disse faktorer har stor betydning for koagulationskaskaden. Faktor 10 omdanner nemlig faktor 2 til faktor 2a, mens faktor 2a stimulerer faktor 7 til at omdanne fibrinogen til fibrin. Uden disse koagulationsfaktorer kan koagulation ikke opnås, og derfor får man en øget blødningstendens/blodfortyndende effekt.

Heparin fungerer som en antithrombin activator og vil derfor hæmme aktiveringen af faktor 10, samt hæmme faktor 2a. Vi husker at faktor 10 omdanner faktor 2 til faktor 2a, mens faktor 2a stimulerer

faktor 7 til at omdanne fibrinogen til fibrin. Uden disse koagulationsfaktorer kan koagulation ikke opnås, og derfor får man en øget blødningstendens/blodfortyndende effekt.

Acetylsalicylsyre er en selektiv irreversibel COX1 inhibitor. COX1 enzymer danner nemlig TxA₂, som har en prokoagulerende effekt. Den tiltrækker nemlig vasokonstriktorer og blodplader. Ved at hæmme COX1 enzymet, hæmmer vi også dannelsen af TxA₂, og derved opnås en øget blødningstendens/blodfortyndende effekt.

Clopidogrel er en ADP-receptor antagonist. Clopidogrel binder til ADP receptorerne på blodpladerne og hæmmer dens dannelse og frigivelse af glykoprotein 2a og 2b. Glykoproteiner har nemlig betydning for krydsbindingerne af fibrin og etablerer fibrinnetværket. Uden disse glykoproteiner fås intet fibrinnetværk, og derfor fås en øget blødningstendens/blodfortyndende effekt.

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

De fungerer alle sammen blodfortyndende og derfor kan der opstå en øget blødningstendens ved invasive operative indgreb. Dette skal man være opmærksom på ved aspirin. Ved clopidogrel gælder det samme, dog anbefales det at ophøre brugen af clopidogrel efter samtale med egen læge før sin odontologiske behandling.

Opgave 7 – Hormoner (6 point)

A) Insulin. Beskriv virkningen af insulin på a) lever, b) muskel, og c) hjerne.

Insulin vil optage glukose og omdanne det til glycogen og triglycerider i leveren.

Insulin vil optage glukose og omdanne det til glycogen i musklen.

Insulin vil optage glukose og omdanne det til triglycerider.

B) Insulin som lægemiddel. Beskriv kort de forskellige former for insulin der anvendes i behandling af type 1 diabetes. Særligt med hensyn til farmakokinetik

Insulin kan anvendes på flere forskellige måder:

- Korttids- og hurtigvirkende insulin analoger, som tages ifm. et måltid og efterligner K- og L-cellefunktionen. K- og L-celler de danner GLP-1, og GLP1 virker på insulinreceptorerne på betacellerne, som gør man får en øget følsomhed for insulin.
- Langtidsvirkende insulin analoger, som tages 1-2 gange om dagen og vedligeholder en konstant insulinkoncentration i kroppen.
- Korttidsvirkende humane insulin som tages ifm. et måltid
- Intermediært humane insulin som tages intravenøst.

C) GLP-1 anvendes i dag til behandling af type 2 diabetes. Angiv kort effekten af GLP-1 på insulinsekretionen og hvorfor GLP-1 behandling er relativt sikker i forhold til udvikling af hypoglykæmi.

GLP-1, specifikt GLP-1 analoger benyttes som inkretinterapi og er et polypeptid. Den øger følsomheden for insulinreceptoren, således insulinoptaget kan øges. GLP-1 anvendes ofte ved

diabetes type II, som skyldes en nedsat følsomhed for insulin, man ser dog yderligere en øget inkretin frigivelse ved diabetes type II. Man kan derfor sikre sig at der ikke udvikles hypoglykæmi, da man øger følsomheden for insulinreceptorerne.

Opgave 8 – Interaktioner (10 point)

Warfarin (Marevan) er et lægemiddel, der er behæftet med talrige lægemiddelinteraktioner.

- A) Angiv hvilken kategori af lægemidler warfarin tilhører og angiv mindst en indikation hvor lægemidlet anvendes

Warfarin tilhører kategorien: antikoagulanter, og benyttes ved øget risiko for blodpropper.

- B) Beskriv virkningsmekanisme for warfarin

Warfarin fungerer som en vitamin-k reduktase inhibitor og vil derfor hæmme dannelsen af de vitamin-k afhængige koagulationsfaktorer, altså faktor 10, faktor 7 og faktor 2. Disse faktorer har stor betydning for koagulationskaskaden. Faktor 10 omdanner nemlig faktor 2 til faktor 2a, mens faktor 2a stimulerer faktor 7 til at omdanne fibrinogen til fibrin. Uden disse koagulationsfaktorer kan koagulation ikke opnås, og derfor får man en øget blødningstendens/blødfortyndende effekt.

Den farmakologiske effekt af warfarin er påvirket af indtagelse af næringsmidler, der indeholder et højt af vitamin K.

- C) Angiv eksempel på næringsmiddel der indeholder højt niveau af vitamin K og beskriv hvorledes indtag af store mængder af sådanne næringsmidler influerer virkningen af warfarin

Grøntsager indeholder store mængder vitamin K. Vitamin K modvirker virkningen af warfarin, og derfor benyttes den også ved et for højt indtag af warfarin (overdosis).

- D) Angiv hvorvidt der er tale om farmakodynamisk eller farmakokinetisk lægemiddelinteraktion imellem næringsmidlet og warfarin

Der er tale om farmakodynamiske interaktioner, da vitamin K influerer virkningen af warfarin.

Warfarin metaboliseres af CYP2C9 og lægemidlet har et smalt terapeutisk vindue.

Lægemidlet amiodarone (der anvendes til behandling af kardial arytmi) har en inhibitorisk effekt på enzymet CYP2C9. Co-administration af warfarin med amiodarone indebærer derfor en risiko for lægemiddelinteraktion.

- E) Angiv hvorvidt co-administration af amiodarone vil have en stimulatorisk eller en inhibitorisk virkning på effekten af warfarin og hvorvidt der er tale om farmakodynamisk eller farmakokinetisk interaktion.

Da lægemidlet amiodarone har en inhibitorisk effekt på enzymet CYP2C9 som metaboliserer warfarin, vil elimination af warfarin hæmmes. Derfor opnås en stimulatorisk virkning på effekten af warfarin. Der er tale om farmakokinetiske interaktioner

Opgave 9 – Ordinationsret og bivirkninger (5 point)

Lægemidler udleveres fra et apotek ift. udleveringsbestemmelser. Hvilke(t) af følgende udsagn er korrekt(e)?

1. Udleveringsgruppe AP4 omfatter afhængighedsskabende lægemidler
2. Udleveringsgruppe HF er humane faktorpræparater
3. Udleveringsgruppe B er lægemidler på almindelig recept
4. Udleveringsgruppe HA(18) er lægemidler i håndkøb, apoteksforbeholdte (>18 år)
5. Udleveringsgruppe NBS er lægemidler der kun må udleveres af kliniske farmakologer

Udsagn 1 og 4 er korrekte.

Opgave 10 – Recept (5 Point)

Søren Hansen 130957-2251, Tandhjul 27, 4000 Rodløse har smerter efter behandling for tandkødsbetændelse. Du vælger at behandle ham med ibuprofen 400 mg 3 x dagligt i 2 uger, hvorefter du vil se ham igen i din klinik. Skriv en recept på Ibuprofen "Orifarm" til ham

Der udleveres en pakke med 50 tabletter (Vnr. 195015), derfor skrives 50 ved No.

Hvis der ikke var angivet en liste med pakker, priser og form, ville jeg skrive No. 42, som indikerer det antal som Søren skal indtage i løbet af de to uger.

H:S Rigshospitalet Blegdammvej 9 · 2100 København · Telefon 3545 3545		
Sygehuskode 1301	Alt. kode	Alt. navn
Lægens navn Tandlæge Jan Nielsen		Recept
Skræde 130957-2251 Søren Hansen, Tandhjul 27 4000 Rodløse		Apotek
Barn		Ant
Forsendelse og andre bemærkninger		
Ordination (Gyldig indtil 2 år fra udstedelsesdatoen) Præparatnavn, dispenseringsform, styrke, mængde samt brugsanvisning og udlevering		
Rp. Filmovertrukne tabl., Ibuprofen "Orifarm", 400 mg		
No. 50		
Ds. 1 tabl. 3 gange dagligt i 14 dage mod smerter efter behandling for tandkødsbetændelse.		
Dato og underskrift 05.01.23 <i>Jan Nielsen</i>		
Forbeholdt apoteket		
Udstedt af Sygeskrivers Forhandlingsudvalg		
Kommunikationsinformation 05 11 888 882/883 SNA		

1 Lokalanalgetika opdeles i estere og amider

1 Ja

2 De toksiske virkninger af lokalanalgetika kan modvirkes med naloxon

2 Nej

3 Antipsykotika er antagonist på D2 receptoren

1 Ja

4 Behandling med antipsykotika kan øge risikoen for cariesangreb

1 Ja

5 H2 receptor antagonist er mere potente og længerevirkende end protonpumpehæmmere (PPI)

2 Nej

6 Inhalationssteroider virker profylaktisk ved at hæmme både straks- og sen reaktionen hos astmatiske patienter

1 Ja

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

2 Nej

- 8 Biotilgængeligheden vil være større ved rektal
administration end ved intramuskulær administration
- 0 Ved ej
- 9 Ipratropium er en muskarin receptor agonist
- 2 Nej
- 10 Antipsykotika har antiemetisk effekt
- 1 Ja
- 11 Virkningsmekanismen af Betablokkere for hypertension
er hovedsaglig via blokade af beta-2 receptorer
- 2 Nej