Indholdsfortegnelse:

Adrenerge stoffer: 6
- *Noradrenalin* 6
- *Adrenalin:* 6
- *Xylometazolin* 7
- *Terbutalin* 7
- *Salmeterol:* 7

Adrenerge blokerende stoffer: 7
- *Doxazosin* 7
- *Propanolol* 8
- *Metoprolol* 8

Kollignerge agonister: 8
- *Acetylkolin* 8
- *Pilokarpin* 8
- *Nikotin* 9

Acetylkolinesterasehæmmere + antidot: 9
- *Neostigmin* 9
- *Organofosfater* 9
- *Atropin:* 10
- *Ipratropium* 10

Astma: 11
- Korttidsvirkende beta2-agonister 11
  - Terbutalin 11
- Langtidsvirkende beta2-agonister 11
  - Salmetrol 11
  - Theofylin 11
- Leukotrien antagonister 11
- *Teofyllin* 11

Neuromuskulært blokker 11
- *Suxamethon (succinylcholin)* 11
- *Rocuronium* 12

Antidepressiva: 12
- Tricycliske antidepressiva (Amitriptylin) 12
- Selektive serotonin reuptake inhibitorer (SSRI) 13
- Serotonin/noradrenalin reuptake inhibitorer (SNRI) 13

Lithium 13

Antipsykotika 13
- Typiske (1. generations) antipsykotika - haloperidol 13
- Atypiske (2. generations) antipsykotika 14

Anxiolytika/hypnotika 15

Benzodiazepiner: 15
- *Diazepam* 15

Non-benzodiazepiner: 15
- *Zolpidem* 15

Parkinsonsmidler 16
- Levodopa 16
- Decarboxylasehæmmer 16
- COMT-hæmmer 17
- MAO-B hæmmer 17

Lokal anæstesi/lokalanagetika: 17
- *Benzocain, Lidocain, Bupivacain* 17
- *Articain (med/uden vasokontriktor (når relevant)* 18

Gasanæstesi: 18
- *Dinitrogenoxid (N2O, kvælstofilte)* 18
- *Sevoflurane* 18

Opioid analgetika: 19
- *Morfin* 19
- *Kodein* 19
- *Tramadol* 19
- *Metadon* 20
- *Naloxon* 20

Non-opioid analgetika: 20
- *ASA* 20
- *Ibuprofen* 21
- *Diclofenac* 21
- *Naproxen* 22
- *Paracetamol* 22

Histaminsystemet 22
- 1. og 2. generation H1-antagonister 22
- H2-antagonister 23

Migrænemidler 23
- Triptaner 23

Sekundær analgetika 23
- TCA 23
- Antiepileptika: 23
  - *Gabapentin* 23
  - *Karbamazepin* 23

Antiarytmika: 24
- *Klasse I: Flecaimide (natriumhæmmere)* 24
- *Klasse II: Beta-blokkere (metoprolol)* 24
- *Klasse III: Amiodarone (kaliumkanalblokkere)* 24
- *Klasse IV: Calcium kanal antagonister* 25

Hjerteglykosider: 25
- *Digoxin* 25

Midler mod angina pectoris: 26
- Nitrater/nitriter 26
- beta-receptorblokerende stoffer (Se længere oppe) 26
- calcium kanal antagonister (Se længere oppe) 26

Diuretika 26
- Thiazider 26
- Loop-diuretika 26
- Spironolakton 26

Antihypertensiva: 27
- Sympatikushæmmere, β- hhv α-adrenerge antagonister, calcium kanal antagonister 27
- ACE-hæmmere 27

Lipid sænkende stoffer: 27
- **HMG CoA reductase hæmmere (statiner)** 27

Midler med virkning på koagulationen: 28
- *Heparin* 28
- *Acetylsalicylsyre (Se ovenfor)* 28
- *Wafarin* 28
- *Clopidogrel* 29
- *Tranexamsyre* 29

Protonpumpehæmmere (PPI) 30

Antiemetika 30
- H1R antagonister 30
- 5-HT3R antagonister (serotonin) 30
- Antipsykotika (dopamin-antagonister) 30

Laxantia 31

Glukokortikoider: 31
- *Hydrocortison* 31
- *Prednisolon* 32
- *Beklometason* 32

Antidiabetika: 33
Orale antidiabetiske stoffer 33
- *Metformin* 33

None-orale antidiabetiske lægemidler 33
- *Insulin* 33
- *GLP-1 receptor agonists* 34

Kønshormoner: 34
- Orale antikonceptiva 35

Bisphosphonater 35

Cancer kemoterapi: 36
Cytostatika: 36
- Alkylerende stoffer: 36
  - Chlorambucil 36
  - Cisplatin 36
- Antimetabolitter 37
  - Methotrexat 37
  - Cytarabine 37
- Mitosehæmmere 37
  - Vincristin 37

- ○ Paclitaxel....37
- ● DNA-fragmenterende stoffer....37
  - ○ Bleomycin....37
- ● Topoisomerasehæmmere:....37
  - ○ Camptothekiner....37
  - ○ Podophylatoxiner....38

Biologiske lægemidler (mAb):....38
- ● Rituximab....38
- ● Cetuximab....38

Hormon terapi:....38
- ● Receptor agonister:....38
  - ○ Prednisolon....38
- ● Receptor antagonister....39
  - ○ Tamoxifen....39
- ● Enzym hæmmere....39

Antibiotika:....39

Cellevægssyntese hæmmer....39
- ● Penicilliner....39
  - ■ Penicillin G....39
  - ■ Penicillin V....39
  - ■ Ampicillin....39
  - ■ Amoxicillin +/-clavulansyre....40
  - ■ Dicloxacillin....40
- ● Cefalosporiner....40
  - ○ Cefuroxim....40

Proteinsyntese hæmmer....40
- ● Makrolider....40
  - ○ Claritromycin....40
  - ○ Azitromycin....40
  - ○ Erythromycin....40
- ● Tetracykliner....41
  - ○ Tetracyklin....41
  - ○ Doxycyklin....41
- ● Aminoglykosider....41
  - ○ Gentamycin....41
  - ○ Tobramycin....41
- ● Lincosamider....41
  - ○ Clindamycin....42
- ● Fucidin....42
  - ○ Fucidin....42

DNA-syntese hæmmer:....42
- ● Fluorkinoloner....42
  - ○ Ciproflaxacin....42
- ● Metronidazol....42

- ○ Metronidazol ... 42
- ● Sulfonamider ... 43
  - ○ Sulfametizol ... 43
- ● Trimetoprim ... 43
  - ○ Trimetoprim ... 43

Antimykotika ... 43

- ● Nystatin ... 43
- ● Miconazol ... 44
- ● Fluconazol ... 44
- ● Itraconazol ... 44

Herpes: ... 44

- ● Acyklovir (aciclovir) ... 44
- ● Valaciclovir ... 45
- ● Ganciclovir ... 45

HIV-behandling: ... 45

- ● Atazanavir ... 45
- ● Lamivudin ... 45
- ● Efavirenz ... 45
- ● Tenofovir ... 46
- ● Integrase-inhibitor: raltegravir ... 46

Hepatitis B og C: ... 46

- ● Interferon-a (til begge) ... 46
- ● Sofosbuvir (kun til C) ... 46
- ● (lamivudin og tenofovir virker også) ... 46

Influenza: ... 46

- ● Oseltamivir ... 46

Adrenerge stoffer:

- **Noradrenalin**
  - **Selektivitet:** $alfa_1$, $alfa_2$, beta1 (meget svag $beta_2$)
  - **Administration:** Intravenøst
  - **Elimination:**
    - Hurtig metabolisme via COMT og MAO og udskilles renalt
    - Meget kort halveringstid
  - **Virkningsmekanisme:**
    - **Ved binding til $alfa_1$ ($GPCR_q$)**: Et signal-molekyle/ligand binder til GPCR ekstracellulært, hvorved G-proteinet binder på alfa-subunit og dets GDP udskiftes med GTP. G-protein-alfa-subunit aktiverer PLC, der spalter PIP2 til IP3 og DAG. IP3 binder til ER og stimulerer åbning af Ca^{2+}-kanaler og frigivelse af Ca^{2+}. Resultatet af den øgede Ca^{2+}-koncentration medfører øget vasokontraktion i glat muskulatur, der yderligere resulterer i hypertension (øget blodtryk).
    - **Ved binding til $alfa_2$ ($GPCR_i$)**: Et signal-molekyle/ligand binder til GPCR ekstracellulært, hvorved G-proteinet binder på alfa-subunit og dets GDP udskiftes med GTP. G-protein-alfa-subunit hæmmer aktiveringen af adenylatcyklase, hvormed cAMP-niveauet sænkes. Mindre cAMP fører til mindre PKA-aktivering. Denne signaleringsvej åbner også K^+-kanaler, hvilket hyperpolariserer cellen og dæmper fx kontraktilitet. Dette fungerer som et negativ feedbacksystem og nedsætter dermed neurotransmitfrigørelse.
    - **Ved binding til $beta_1$ ($GPCR_s$)**: Et signal-molekyle/ligand binder til GPCR ekstracellulært, hvorved G-proteinet binder på alfa-subunit og dets GDP udskiftes med GTP. G-protein-alfa-subunit stimulerer adenylatcyklase, som stimulerer dannelsen af cAMP fra ATP. Stigningen i cAMP aktiverer PKA, som fosfylerer og åbner L-type Ca^{2+}-kanaler i SR. Dette giver øget intracellulær calciumkoncentration og dermed øget kontraktilitet i hjertemuskulaturen.
      Yderligere vil adrenalin stimulere renin-frigørelsen, således angiotensinogen kan omdannes til angiotensin 1. Angiotensin 1 vil via ACE omdannes til angiotensin 2, der vil resultere i en vasokonstriktion samt øget aldosteron frigørelse (øget reabsorption af natrium og vand samt øget udskilllelse af kalium → øget bt)
  - **Bivirkninger:** Hypertension, arytmier
  - **Indikation:** Anafylatisk shock (lavt BT ved fx septisk shock)
  - **Kontraindikation:**

- **Adrenalin:**
  - **Selektivitet:**
    - $alfa_1$, $alfa_2$, $beta_1$ og $beta_2$
  - **Administration:**
    - Intravenøst, intramuskulært
  - **Elimination:**
    - Hurtig metabolisme via COMT og MAO og udskilles renalt
    - Meget kort halveringstid
  - **Virkningsmekanisme:**
    - **Adrenalin:** Adrenalin er en ikke-selektiv adrenerg agonist, som binder til alle adrenerge receptorer, dvs. både $alfa_1$, $alfa_2$, $beta_1$ og $beta_2$ adrenerge receptorer.
    - $Alfa_1$ = Vasokonstriktion > Øget blodtryk
    - $Alfa_2$ = Hæmmer NA frigivelse > Virker sederende/afslappende
    - $Beta_1$ = Øget hjertefrekvens og kontraktilitet samt reninfrigørelse

        - Beta$_2$ = Bronkodilation og vasodilation
    - **Bivirkninger:**
        - Hjertebanken pga. øget inotropi, kronotropi og dromotropi
        - Takykardy → Som ovenfor → Øget hjertefrekvens
        - Hypertension pga. vasokonstriktion
    - **Indikation:**
        - Hjertestop: Stim. hjerte til at pumpe mere effektivt
        - Anafylaktisk shock: Her ses bronkospasme (brokonkonstriktion) pga massiv histamin frigivelse. Adrenalin virker bronkodilaterende her.
        - I lokalanæstesi: Indgift af adrenalin medfører karkontraktion (alfa$_1$). Mindsker blodflow og clearance af det lokale analgetika.
    - **Kontraindikation:**
    - **Interaktion:** Adrenalin + propranolol → Nedsat bronkodilation (adrenalin hæmmet)

- **<u>Xylometazolin</u>**
    - **Selektivitet:** alfa$_1$
    - **Administartion:** Lokalt som næsespray
    - **Elimination:** Hepatisk metabolisme og udskilles renalt
    - **Virkningsmekanisme:** Karkontraherende effekt via Gq-stimulering af alfa$_1$
    - **Bivirkninger:** Næseirritation, tørhed i næseslimhinden
    - **Kontraindikation:** Forsigtighed ved hypertension og hjertesygdom

- **<u>Terbutalin</u>**
    - **Selektivitet:** Beta2-agonist (GPCR$_s$)
    - **Administration:** Inhalation (korttidsvirkende)
    - **Elimination:** Hepatisk metabolisme, udskilles renalt
    - **Virkningsmekanisme:**
        - Aktivere Gs-proteinet → ↑ cAMP → aktivering af PKA → PKA hæmmer MLCK → Bronkodilation
    - **Bivirkninger:** Tremor, takykardi, hypokaliæmi
    - **Indikation:** Akut astmaanfald
    - **Kontraindikation:** Hypertension og hjertesygdom

- **<u>Salmeterol:</u>**
    - **Selektivitet:** Beta2-agonist (GPCR$_s$)
    - **Administration:** Inhalation (langtidsvirkende)
    - **Elimination:** Hepatisk
    - **Virkningsmekanisme:**
        - Aktivere Gs-proteinet → ↑ cAMP → aktivering af PKA → PKA hæmmer MLCK → Bronkodilation
    - **Bivirkninger:** Tremor, takykardi, hypokaliæmi
    - **Indikation:** Astma
    - **Kontraindikation:** Akut astmaanfald
    - **Interaktion**: Samtidig indtagelse med betablokker svækker virkningen
    - **Overdosering**: Propanolol

Adrenerge blokerende stoffer:

- **<u>Doxazosin</u>**
    - **Selektivitet:** Alfa$_1$-adrenerg-antagonist
    - **Administartion:** P.o.
    - **Elimination:** Metaboliseres i leveren og udskilles via fæces
    - **Virkningsmekanisme:** Blokerer alfa$_1$ → vasodilation

- **Bivirkninger:** Hovedpine, træthed, ortostatisk hypotension
- **Indikation:** Hypertension
- **Kontraindikation:** ortostatisk hypotension

- **Propanolol**
  - **Selektivitet:** $Beta_1$ og $beta_2$
  - **Administration:** P.O og I.v.
  - **Elimination:** Metaboliseres i leveren og udskilles i urinen
  - **Virkningsmekanisme:**
    - β_1:
      - ↓ hjertefrekvens og ↓ kontraktilitet → lavt bt
      - ↓Renin frigivelse → ↓omdannelse af angiotensinogen til angiotensin 1 → → ↓angiotensin 2 → vasodilatiom + ↓aldosteronsekretion → lavt bt
    - β_2: bronkokonstriktion
  - **Bivirkninger:** Søvnforstyrrelser, bradykardi, muskeltræthed
  - **Indikation:** Eksamensangst, hypertension
  - **Kontraindikation:** Astma og KOL

- **Metoprolol**
  - **Selektivitet:** $Beta_1$ antagonist
  - **Administration:** P.o. og i.v.
  - **Elimination:**
    - Metaboliseres i leveren via CYP-enzymer og udskilles primært renalt
  - **Virkningsmekanisme:**
    - β_1:
      - ↓ hjertefrekvens og ↓ kontraktilitet → lavt bt
      - ↓Renin frigivelse → ↓omdannelse af angiotensinogen til angiotensin 1 → → ↓angiotensin 2 → vasodilatiom + ↓aldosteronsekretion → lavt bt
  - **Bivirkninger:**
    - Træthed, hovedpine, svimmelhed
    - Hypotension, bradykardi
    - Kolde hænder/fødder
    - søvforstyrrelser
  - **Indikation:**
    - Hypertension, angina pectoris, stabiliseret hjerteinsuccifiens
    - arytmier, efter myokardieinfarkt
  - **Kontraindikation:** Bradykardi, astma, kol, behandlet hjertesvigt, svær hypotension

Kollignerge agonister:

- **Acetylkolin**
  - **Note:** Kvartanær amin, kan ikke krydse BBB
  - **Selektivitet:** M_1, M_2, M_3 (N_1 og N_2)
  - **Administartion:** Iv.
  - **Elimination:** Hydrolyseres af acetylkolinesterase
  - **Virkningsmekanisme:** Parasympatisk aktivitet (bradykardi)
    - M2 (hjerte): negativ ionotrop og kronotrop
    - M3 (bronkier, glat muskulatur, kirtler): Konstriktion + sekretion
  - **Kontraindikation:** Astma og KOL

- **Pilokarpin**
  - **Note:** Tertiær amin, non-selektiv agonist

- **Administration:** Topikalt (øjendråber), peroralt (tablet)
- **Elimination:**
  - Metaboliseres hepatisk og udskilles renalt
- **Virkningsmekanisme:** (Parasympatisk aktivitet)
  - Stimulerer G_q og virker bedst på M_3-receptorer
  - $G_q \rightarrow IP_3$ og DAG → øget $[Ca^{2+}]$
  - M_2: Nedsat cardiac output
  - M_3: Påvirker m. constrictor pupillae og m. cilliaris → Kontraktion af pupil og akkommodere linsen
- **Bivirkninger:**
  - Bradykardi (lav hjerterytme)
  - Diarré og urininkontinens
  - Øget svedsekretion (M_1), tåresekretion (M_3) & bronkial sekretion (M_3)
  - Miosis
- **Indikation:** Øjendråber ved akut glaukom & mundtørhed (dryppes i munden)
- **Kontraindikation:** Astma, kol, bradykardi

- **<u>Nikotin</u>**
  - **Note:** Tertiær amin, N_1 og N_2
  - **Administration:** P.o via mundslimhinde (tyggegummi), inhalation (cigaretter), transdermalt (plaster)
  - **Elimination:** Metaboliseres hepatisk og udskilles renalt
  - **Virkningsmekanisme:** (Sympaticus og parasympaticus)
    - Nikotin binder til nikotinerg-R → Na^+ (og Ca^{2+}) influx → depolarisering af neuroner i CNS → øger dopaminfrigivelsen og medfører afhængighed
    - Autonome nervesystem → stim. binyremarv → øget NA og adrenalin i blodet
    - Effekter i CNS
    - Dosisafhængighed effekt
  - **Bivirkninger:** Afhængighed, tremor,
  - **Indikation:** Stop rygning folkens. Rygestop (plaster, tyggegummi)
    - Reducerer abstinenssymptomer
  - **Kontraindikation:** Alvorlig hjerte-kar-sygdom, graviditet, arytmier

Acetylkolinesterasehæmmere + antidot:

- **<u>Neostigmin</u>**
  - **Note:** Reversibel acetylcholinesterase-hæmmer + kvartær amin
  - **Administration**: i.v. og i.m.
  - **Elimination:** Renalt
  - **Virkningsmekanisme:**
    - Hæmmer ach-esterase (spalter ach til acetat og cholin) → øget ach i synapsekløften → stimulering af muskarine og nikotinerge receptorer → kollignerg krise → øget muskelkontraktion
  - **Indikation:**
    - Myesthenia gravis (autoimmunsygdom med nedsat nikotin receptorer. neostigmin kompenserer for de manglende receptorer)
    - Blæreatoni (ikke kan trække sig sammen)
  - **Bivirkninger:**
    - Øget [ach] → parasympaticus aktivering
    - Ingen neurologiske bivirkninger, da den ikke kan krydse BBB
  - **Kontraindikation:** Astma/KOL, bradykardi, hypotension
  - **Antidot**: Atropin (ophæver de nikotinerge effekter)

- **<u>Organofosfater</u>**
  - **Note:** Irreversibel acetylcholinesterase-hæmmer (spalter ach til acetat og cholin) + tertiær amin
    - De fleste organofosfater er toksiske og anvendes ikke som almindelig medicin. Kun få har (eller har haft) terapeutisk anvendelse.
    - Kan føre til død
    - Behandles med atropin (Ach-receptor kompetitiv antagonist), der lindrer de muskarine symptomer
  - **Administration:**
    - Terapeutisk (sjældent i dag)
      - Fx ved glaukom
    - Forgiftning:
      - Gennem hud (hudkontakt), Inhalaion (aerosoler) → Massiv aktivering muskarine receptorer
  - **Elimination:** Metaboliseres hepatisk og elimineres renalt
  - **Virkningsmekanisme:**
    - Hæmmer irreversibelt acetylcholinesterase, hvilket resulterer i ekstrem øget acetylcholinkoncentration i synapsen → parasympatisk aktivitet (post og præsynaptisk
    - Stimulerer både nikotinerge og muskarine receptorer
    - Historisk: Mod glaukom og myasthenia gravis
  - **Symptomer:** Miosis (kontraktion af m. sphincter pupillae), diarre, øget sekretion (spyt, sved), bronkokonstriktion
  - **Antidot:** Atropin (reaktiverer ach-esterase)
  - **Indikation:**
    - Benyttes mod insekter, ingen klinisk

- **<u>Atropin:</u>**
  - **Note:**
    - Tertiær amin
    - Fungerer som antidot mod neostigmin og organofosfater
  - **Selektivitet:** Non-selektiv kompetitiv antagonist for muskarine ach receptorer
  - **Administration:** I.v., i.m., s.c., p.o.
  - **Elimination:** Renalt
  - **Virkningsmekanisme:**
    - Blokerer muskarine ACH-receptorer → hæmmer parasympaticus
    - M2: ↑ hjertefrekvens
    - M3: bronkodilation og ↓ sekretion af kirtler
  - **Bivirkninger:** Urinretention, sløret syn, mundtørhed, obstipation
  - **Indikation:** Ved forgiftning mod organofosfat
  - **Kontraindikation:** Takykardi, myasthenia gravis
  - **Overdosis**: aktivt kul

- **<u>Ipratropium</u>**
  - **Note:** Kvaternær amin, antimuskarinerg virkning
  - **Selektivitet:** Non-selektiv kompetitiv antagonist på muskarine ACh-receptorer (M1-M3)
  - **Administration:** Inhalation
  - **Elimination:** Renalt
  - **Virkningsmekanisme:**
    - Blokerer M3-receptorer → bronkodilatation og reduceret sekretion af mucus i luftvejene
  - **Indikation:** KOL
  - **Kontraindikation:** Overfølsomhed over for atropin-lignende stoffer

Astma:

- Korttidsvirkende beta$_2$-agonister
  - Terbutalin
- Langtidsvirkende beta$_2$-agonister
  - Salmetrol
  - Theofylin
- Leukotrien antagonister
  -
  - Leukotriner er antiinflammatoriske mediatorer, som giver
    - Bronkokonstriktion
    - Øget slinproduktion
    - Øget risiko for ødem og inflammation i luftvejene
  - Leukotrien antagonister virker:
    - ↓ bronkokonstriktion, altså bronkodilation
    - ↓ Slimproduktion
    - ↓Ødem og inflammation i luftvejene
- **Theofylin**
  - **Note:** Smal terapeutisk indeks - små dosisændringer eller interaktioner kan give toksicitet
  - **Administration:** P.O
  - **Elimination:** Hepatisk
  - **Virkningsmekanisme:**
    - Hæmmer PDE (phosphodiesterase), som er involveret i nedbrydningen af cAMP.
    - En høj [cAMP] → stimulere PKA → PKA fosforylere MLCK → ingen interaktion mellem aktin og myosin → Bronkodilation
  - **Indikation:** KOL og astma
  - **Bivirkninger:** GI-gener, hovedpine, tremor
  - **Kontraindikation:** Epilepsi og hjertearytmier
  - **Interaktioner:**
    - Markrolid (erythromycin): hæmmer CYP-systemet → øget [theofylin] → Toxsicitet
    - Ciprofloxacin: hæmmer CYP-systemet → øget [theofylin]

Neuromuskulært blokker

Neuromuskulære blokkere er lægemidler, der hæmmer signaloverførsel mellem motoriske nerver og skeletmuskulatur ved den neuromuskulære endeplade, hvilket medfører reversibel, slap muskelparalyse uden tab af bevidsthed eller smertelindring.

Depolariserende stoffer

- Suxamethon (succinylcholin)
  - **Note:**
    - Blokerer efter depolarisering
    - Uselektiv agonist for nikotinerge receptorer
  - **Administration:** Intravenøst og intramuskulær
  - **Elimination:** Elimineres ikke i synapsen, men hydrolyseres hurtigt af plasmaacethylcolinesterasen → Virkning på 5-10min.
  - **Virkningsmekanisme:**
    - Agonist på nikotinerge acethylcolinreceptorer (reversibel binding)

        - Nedbrydes ikke af Ach-esterase i synapsekløften → Vedvarende depolarisering ved binding til nikotin-receptoren → Receptoren forbliver åben og der er ingen mulighed for repolarisering → Neuromuskulær blokade → Total muskelafslappelse
    - **Indikation:**
        - Muskelrelaksering
        - Ved intubering → Ved anæstesi inden operation
        - Elektrochok-behandling
    - **Kontraindikation:** Forbrændinger
    - **Bivirkninger:** Hyperkaliæmi, bradykardi, arytimer, myalgi (muskelsmerter)

Non-depolariserende stoffer

- Rocuronium
    - **Note:**
        - Non-depolariserende blokker
        - En non-selektiv kompititiv nikotinerg receptor antagonist.
        - Effekten er reversibelt (modsat suxamethon)
    - **Administration:** Intravenøst
    - **Elimination:** Metaboliseres primært hepatisk og udskilles primært via galde og i mindre grad renalt
    - **Virkningsmekanisme:**
        - Binder irreversibelt til binding site og forhindrer acetylcolin i at binde → Ingen depolariseing → Muskalafslappende (paralyse)
        - Blokade sker ved direkte hæmning
    - **Indikation:** Ved intubering → Ved anæstesi inden operation
    - **Bivirkninger:** Få bivirkninger af klinisk betydning

Antidepressiva:

- **<u>Tricycliske antidepressiva (Amitriptylin)</u>**
    - **Note:** Et sekundært analgetikum
    - **Administration:** P.O.
    - **Elimination:** Metaboliseres hepatisk og udskilles renalt
    - **Virkningsmekanisme:**
        - On target: Binder og hæmmer NET og SERT → ↑[serotonin og noradrenalin] → aktivering af alfa$_2$-adrenerg (G_i) → hæmmet Ca^{2+}-influx præsynaptisk og øget K^+-efflux postsynaptisk → hyperpolarisering → nedsat nociceptiv signal og smerteopfattelse
        - TCA virker sekundært ved at hæmme de spændingsafhængige natriumkanaler på smerteneuron, der normalt fører signalet videre. Således kan signalet ikke videresendes gennem første neuron, hvorved smertemekanismen hæmmes.
    - **Indikation:**
        - Depression: depression skyldes lave [Na og SA], hvorfor impulsoverførslen i CNS er nedsat. Derfor kan TCA medvirke til at øge niveauet af monoaminer i CNS.
        - Migræne og spædingshovedpine - virker som analgetikum (både SA og NA har smertemodulerende egenskaber)
        - Neuropatiske smerte
    - **Off-target bivirkninger:**
        - Alfa$_1$- antagonist: Ortostatisk hypotension
        - H1-receptor antagonist: vægtøgning og sedation
        - Muskarinerg acetylcholin receptorer: Mundtørhed

- **Indikation:** Middelsvær-svær depression, hvor SSRI ikke virker. Neuropatiske smerter (fantomsmerter), diabetes neuralgier eller VZV
- **Kontraindikationer:**
  - Epilepsi
  - Alvorlige hjerterytmeforstyrrelser
- **Interaktioner**: adrenalin - risiko for hypertension

- **<u>Selektive serotonin reuptake inhibitorer (SSRI)</u>**
  - **Note:** Førstevalg ved depression
  - **Administration:** P.O
  - **Elimination:** Metaboliseres i leveren og udskilles renalt
  - Virkningsmekanisme:
    - Selektiv hæmning af serotonintransporteren (SERT), hvilket resultere i en øget [serotonin] i synapsekløften → øget stemningsleje (mere glad)
  - **Indikation:** Depression, angst og OCD
  - **Bivirkninger:** GI-gener, hovedpine, søvnforstyrrelser

- **<u>Serotonin/noradrenalin reuptake inhibitorer (SNRI)</u>**
  - **Administration:** p.o
  - **Elimination:** Metabolisere i leveren og udskilles renalt
  - **Virkningsmekanisme**: Hæmmer SERT og NET → øget SA og Na i synapsekløften → forstærket monoaminerg system (øget humør og stemningsleje)
  - **Indikation:** Depression, angtslidelser, neuropatiske smerter
  - **Bivirkninger:** GI-gener, hovedpine, søvnforstyrrelser

Lithium

- **Note:** Hæmmer dopaminsyntese og noradrenalinsyntesen samt stimulere serotoninsyntesen
- **Administration:** P.O
- **Elimination:** Renalt
- **Virkningsmekanisme**: Modulere neurotransmission (↓ dopamin, ↑ serotonin) → stabilisere stemning (udjævne følelsesmæssige udsving forhindres og ekstrem skift i humør)
- **Indikation:** Bipolar sygdom og unipolær depression
- **Bivirkninger:** Tremor, GI-gener, nyrepåvirknin

Antipsykotika

En gruppe lægemidler, der anvendes til behandling af psykotiske symptomer, især hallucinationer, vrangforestillinger, tankeforstyrrelser og agitation, primært ved psykiske lidelser som skizofreni og bipolar lidelse.

- Typiske (1. generations) antipsykotika - haloperidol
  - **Note:**
    - Har høj affinitet for D_2-receptorer → stærke ekstrapyramidale bivirkninger
    - Mesiolimbiske system: ↓dopaminaktivitet → hallucinationer aftager
    - Nigrostiale bane: ↓dopaminaktivitet → forstyrre den motoriske kontrol → EPS
  - **Administration:** P.o.

- **Elimination:**
  - Metaboliseres primært i leveren, udskilles via galde og renalt.
  - Lang halveringstid
- **Virkningsmekanisme:**
- Typiske antipsykotika virker ved kraftig blokade af D_2-receptorer i hjernen. I den mesolimbiske dopaminbane reducerer dette den forhøjede dopaminaktivitet, hvilket medfører en reduktion af hallucinationer og vrangforestillinger. Samtidig blokeres D_2-receptorer i den nigrostriatale bane, hvor dopamin er nødvendig for normal motorisk funktion. Denne dopaminreduktion i nigrostriatum forstyrrer den motoriske kontrol og fører til en øget risiko for ekstrapyramidale bivirkninger (EPS), da typiske antipsykotika ikke modvirker serotonins hæmmende effekt på dopaminfrigivelsen.

- Typiske antipsykotika er primært D_2-antagonister, men de blokerer også flere andre receptorer, herunder muskarine, histaminerge, adrenerge og serotonerge receptorer. Blokaden af muskarine receptorer er årsagen til, at disse stoffer kan give antikolinerge bivirkninger som mundtørhed, obstipation, vandladningsbesvær og sløret syn.
- D_2-R findes bl.a. i den nigostriatale bane (central for motorisk kontrol), som er en del af det ekstrapyramidale motoriske system. Ved blokering af disse, giver det såkaldte ekstrapyramidale bivirkninger, såsom reduktion i dopaminaktivtet og dermed parkinsonisme-lignende symptomer.
  - Kraftig blokade af dopamin D_2-receptorer
  - Virker især i mesiolimbiske dopaminsystem
- **Indikation:** Skizofreni/psykose, kvalme, tourettes
- **Bivirkninger:**
  - Off-target: (Samme som amitriptylin → Blokerer samme receptorer)
    - $Alfa_1$- antagonist: Ortostatisk hypotension
    - H1-receptor antagonist: vægtøgning og sedation
    - Muskarinerg acetylcholin receptorer: Mundtørhed
    - Serotonin-antagonist i hjertet: Forlænget QT, arytmier og hjertestop
  - On-target:
    - Ekstrapyramidale bivirkninger: Parkinson, dystonier
    - Hyperprolaktinæmi
    - Vægtøgning
- **Kontraindikation:** Parkinson (forværres)

- Atypiske (2. generations) antipsykotika
  - **Note:**
    - Blokerer D_2-receptorer og 5-HT2A-receptorer → svagere ekstrapyramidale bivirkninger
    - Mesiolimbiske system: ↓dopaminaktivitet → hallucinationer aftager
    - Nigrostriale bane: ↑dopaminaktivitet → motorisk kontrol → ↓EPS
  - **Administration:** P.o.
  - **Elimination:** Metaboliseres i leveren og udskilles via urin og fæces
  - **Virkningsmekanisme:**
  - Atypiske antipsykotika blokerer 5-HT_2A-receptorer, hvilket reducerer serotonins hæmmende effekt på dopaminfrigivelsen. Dette medfører øget dopamin i de nigrostriatale baner og dermed mindre D_2-blokade i motoriske baner, hvilket reducerer risikoen for EPS.

  - Atypiske antipsykotika virker på både dopamin- og serotoninreceptorer, men mange af dem har også betydelig affinitet for muskarine receptorer. Derfor kan de give antikolinerge bivirkninger, dog ofte i varierende grad afhængigt af præparatet.
    - Moderat dopamin D_2-blokade
    - Samtidig blokade af serotonin (5-HT_2A) receptorer
  - **Indikation:** Skizofreni/psykose

- **Bivirkninger:**
  - Off-target (Samme som amitriptylin)
    - $Alfa_1$- antagonist: Ortostatisk hypotension
    - H1-receptor antagonist: vægtøgning og sedation
    - Muskarinerg acetylcholin receptorer: Mundtørhed
    - Serotonin-antagonist i hjertet: Forlænget QT, arytmier og hjertestop
  - On-target
    - Ekstrapyramidale bivirkninger: Parkinson, dystonier
    - Hyperprolaktinæmi
    - Vægtøgning

Anxiolytika/hypnotika

Lægemidler, der anvendes til at dæmpe angst (anxiolytika) og/eller fremkalde søvn (hypnotika) ved at hæmme centralnervesystemets aktivitet.

Benzodiazepiner:

- Diazepam
  - **Administration:** P.O
  - **Elimination:** Hepatisk metabolisme og udskilles renalt
  - **Virkningsmekanisme**:
    - non-selektiv positiv allosterisk modulator af $GABA_A$-receptoren:
    - → binder allosterisk til $GABA_A$ receptoren → konformationsændring
    - → øger åbningsfrekvensen af Cl-kanalen, hvis GABA binder til det aktive site
    - → Cl-strømmer ind → hyperpolarisering af neuroner
    - → hæmmet neuronal excitabilitet
  - **Indikation:** Angst, søvnløshed, ved lægelige procdurer/ indgreb
  - **Bivirkninger:**
    - Sedation
    - Nedsat reaktionsevne
    - Respirationsdepresssion (opioider binder til my-receptorerne i respirationscenteret i medulla oblongata. Dette resulterer i nedsat følsomhed for stigende [pCO2] i blodet. Den refelktoriske respiration ophører)
    - Træthed
  - **Terapeutiske virkninger:**
    - Angstdæmpende
    - Sederende effekt
    - Antiepileptisk effekt (muskelrelakserende)
      - Skyldes at neuronerne i CNS hyperpolariseres og fyringsfrekvenserne nedsættes
  - **Kontraindikationer:**
    - Myasthenia gravis: Forværrer muskelkraftnedsættelsen
    - Akut alkohol og opoidforgiftning: respirationsdepression
  - **Længerevarende brug:**
    - **Tolerance:** Lægemidlets effekt reduceres på trods af opretholdt dosis. Der kræves derfor en større dosis for at opnå effekt.
    - **Afhængighed og abstinenser:** Øget dopaminfrigørelse resulterer i udviklingen af eufori og afhængighed. Årsagen til den øget dopaminfrigivelse kan skyldes en hæmning af inhibitoriske GABA-interneuroner, der resulterer i en øget dopamin. Ved pludselig ophør, udvikles abstinenser - kræver forsigtig udtrapning

- **Overdosis:** Flumazenil (kompetitiv antagonist på benzodiazepinsitet - ophæver den sedative virkning)
- **Stoffer der øger risikoen for død ved samtig dosering:**
  - Alkohol
  - Opoider
  - Hypnotika (benzodiazepiner)
  - Antidepressiva
  - Antipsykotika

Non-benzodiazepiner:

- Zolpidem
  - **Administration:** P.O.
  - **Elimination:** Renalt
  - **Virkningsmekanisme**:
    - Selektiv agonist på $GABA_A$-receptorer:
    - → ↑ Cl^--influx
    - → hyperpolarisering
    - → søvnfremkaldende effekt
  - **Indikation:** Insomni (søvnbesvær)
  - **Bivirkninger:** Døsighed, svimmelhed, hovedpine, hukommelsesforstyrrelser
  - **Terapeutiske virkninger:** Forbedre søvnkvalitet
  - **Kontraindikationer:** Svær respirationsinsufficiens, samtidig indtag af alkohol eller opoider, søvnapnø (forstyrret vejrtrækning under søvn)
  - **Forgiftning**: Behandles med Flumazenil (kompetitiv antagonist på benzodiazepinsitet - ophæver den sedative virkning)
  - **Interaktion:** Opioider som fx morfin, benzodiazepiner og alkohol øger risiko for død ved samtidig dosering med zoldipem.
  - **Øger risikoen for død ved samtidig dosering:**
    - Alkohol
    - Opoider
    - Hypnotika (benzodiazepiner)

Alkohol

Antiepileptika

- De forskellige virkningsmekanismer skal kunnes (som f.eks. hæmning af Natrium og Calcium kanaler, samt virkning via GABA systemet)
- Diazepam

Parkinsonsmidler

Parkinsons sygdom er en degenerativ hjernelidelse, hvilket skyldes tab af dopaminerge neuroner (neuroner med dopamin).

- Levodopa
  - **Note:** Forstadie til dopamin gives næsten altid med decarboxylase hæmmer. Antiparkinsonmidler
  - **Administration**: p.o
  - **Elimination:** renalt
  - **Virkningsmekanisme:**
    - Levodopa kombineres med decarboxylase-hæmmere da levodopa decarboxyleres i tarm og lever til dopamin som ikke passerer blod-hjerne-barrieren. Ved tilsætning af decarboxylasehæmmer forbliver

mere levodopa uomdannet og passerer derved blod-hjerne-barrieren → effekt på CNS
    - **Indikation:** Parkinsons sygdom
    - **Bivirkninger:** Kvalme, opkast, ortostatisk hypotension
    - **Kontraindikationer:** Samtidig behandling med ikke-selektiv MAO-hæmmere

- Decarboxylasehæmmer
    - **Note:** Gives ofte med Levodopa
    - **Administration**: P.O
    - **Indikation:** Hjælpepræparat til levodopa (anti-parkinsons)
    - **Elimination:** Metabolisere hepatisk og udskilles renalt
    - **Virkningsmekanisme:**
        - Hindrer decarboxylering af levodopa til dopamin før levodopa har nået sit virkningssted i hjernen → øger biotilgængeligheden og forlænger det kliniske respons af levodopa
    - **Bivirkninger:** Hallucinationer, forvirring
    - **Kontraindikationer:** Samtidig behandling med ikke-selektiv MAO-hæmmere
    - **Interaktioner**: Forstærker virkningen af levodopa

- COMT-hæmmer
    - **Administration**: p.o
    - **Elimination:** Metabolisere hepatisk og udskilles renalt
    - **Virkningsmekanisme:**
        - COMT: nedbryder dopamin/levo-dopa ekstracellulært
        - COMT-hæmmer:
            - ↓ nedbrydning af levodopa i perifert væv
            - ↑ levodopa til CNS
            - Forlænger levodopas virkning
    - **Bivirkninger:** diarre og kvalme
    - **Kontraindikationer:** Svær leversygdom

- MAO-B hæmmer
    - **Note:** Øger dopamin i CNS
    - **Administration**: p.o
    - **Elimination:** Metabolisere hepatisk og udskilles renalt
    - **Virkningsmekanisme:**
        - MAO-B: nedbryder dopamin
        - MAO-B-hæmmer:
            - ↓ nedbrydning af dopamin
            - ↑ dopamin i synapsespalten
    - **Bivirkninger:** Insomni (søvnløshed), kvalme, hovedpine
    - **Kontraindikationer:** Samtidlig behandling med SSRI, TCA, SNRI

Lokal anæstesi/lokalanagetika:

- Benzocain, Lidocain, Bupivacain
    - **Note:**
        - Inddeles i estere (benzocain) og amider (Lidocain og Bupivacain).
        - Virkning kan påvirkes af pK_a, lipidopløselighed og proteinbinding
        - Svage baser → indtræder fysiologisk pH → uioniseret → trænger ind i cellen
        - Ved tilsætning af adrenalin øges virkningsvarigheden
    - **Administration:** Topikalt, subkutant, centralt og perifert
    - **Elimination:**

        - Estere: Ved hydrolyse katalyseret af plasma-kolinesterase
        - Amid: I leveren via CYP-enzymer
    - **Virkningsmekanisme:**
        - De virker ved at reversibelt blokere spændingsafhængige natriumkanaler i axoner og dermed hæmme dannelsen af AP.
        - Hurtig og kort virkningstid: Lidocain
        - Langsom og lang virkningstid: Bupivacain
    - **Bivirkninger:**
        - Lokalt:
            - Vævsskader ved applikation (hæmatom, nerveskade, infektion)
            - Intravaskulær injektion → Husk at aspirere
        - Systemisk:
            - Cerebrale symptomer: Fx tremor, kramper, bevidstløshed, kan føre til kredsløbs- og respirationsstop
            - Kardiale symptomer: Vasodilation, bradykardi & hypotension
    - **Indikation:** Benyttes til at give analgesi i et ønsket afgrænset område
    - **Kontraindikation:**
        - Kendt allergi over for ester-lokalanalgetika
        - Lidocain med adrenalin: svær hjertearytmi, ukontrolleret hypertension

- Articain (med/uden vasokontriktor (når relevant)
    - **Administration:**
        - Infiltration og ledningsanalgesi
        - Anvendes næsten altid med vasokonstriktor (adrenalin)
    - **Elimination:**
        - Metaboliseres i plasma (estergruppe) og delvis i lever
        - Hurtig elimination → Lavere systemisk toksicitet
    - **Virkningsmekanisme:**
        - De virker ved at reversibelt blokere spændingsafhængige natriumkanaler i axoner og dermed hæmme dannelsen af AP.
    - **Bivirkninger:** Vasoonstriktor-relaterede bivirkninger (hjertebanken)
    - **Indikation:**
        - Mest anvendte lokalanalgetikum i tandlægepraksis
        - Infiltration i over- og underkæbe
        - Kirurgiske og almindelige indgreb
    - **Kontraindikation:**
        - Allergi
        - Med adrenalin: svær hjertearytmi, ukontrolleret hypertension

Gasanæstesi:

- Dinitrogenoxid (N_2O, kvælstofilte)
    - **Note:** Må ikke gives som ren N_2O. Har en lav blod/gas opløselighed (hurtig indsættende og hurtig ophør af effekt)
        - Lattergas har god analgetisk effekt og er generelt en god smertedækning. Dertil har lattergas en høj induktionshastighed (hurtig virkning) i forhold til andre inhalationsgivne anæstesimidler. Den giver effektiv smertelindring, men kun svag søvndyssende virkning, og anvendes derfor ofte som supplement til andre anæstetika.
        - Har en høj MAC-værdi (104) - høj koncentration for at opnå virkning - svag analgetisk virkning
        - Lav potens - høj dosis for at opnå effekt (anæstesi)

- **Administration:** Inhalation
- **Elimination:** Udånding
- **Virkningsmekanisme:** Giver analgesi, sedation og anxiolyse (angsdæmpning)
- **Bivirkninger:** Anæmi, hovedpine, intrakraniel trykstigning
- **Indikation:** Benyttes som inhalationsgas til anæstesi og analgesi
- **Kontraindikation:** Hjerteinsufficiens, nedsat bevidsthed, kæbe/ansigtsskader (ikke kan benytte ansigtsmaske)

- Sevoflurane
  - **Note:** Halogenerede inhalationsanæstetika (bedøvelsesmiddel der indåndes)
  - **Administration:** Inhalation
  - **Elimination:** Udånding
  - **Indikation:** Benyttes som korttidsvirkende inhalationsgas til anæstesi
  - **Bivirkninger:** Leverpåvirkning, interkraniel trykstigning grundet øget CSV, bradykardi
  - **Kontraindikationer:** leverinsufficiens, alvorlig respirationsinsufficiens

Opioid analgetika:

Opioder binder til opiod receptorer, som er G-protein koblede receptorer $GPCR_i$ (placeret i dorsalhornet i medulla spinalis). De virker som agonister, dvs. de aktiverer receptorerne. De har en primær effekt i CNS.

Nociceptiv smerte kaskade:
Når et opioid binder til receptoren, hæmmes adenylatcyklase, som normalt katalyserer omdannelsen af ATP til cAMP. Dette medfører et fald i den intracellulære cAMP-koncentration. Den reducerede cAMP-mængde fører til hæmning af spændingsafhængige Ca^{2+}-kanaler i den præsynaptiske nervecelle, hvilket mindsker Ca^{2+}-influx og dermed hæmmer frigivelsen af excitatoriske neurotransmittere. Resultatet er en nedsat smerte overførsel. I den postsynaptiske nervecelle aktiveres K^+-kanaler, hvilket fører til hyperpolarisering af cellen. Dette gør neuronet mindre exciterbart og bidrager til opioiders analgetiske og sederende effekt.

- **<u>Morfin</u>**
  - **Note:** Stærk opoid
  - **Administration:** p.o, i.v., s.c., i.m.
  - **Elimination:** hepatisk
  - **Virkningsmekanisme:** Er en u-receptor-agonist. Dette fører til hæmning af det neuron, som indeholder denne receptor
  - **Indikation:** Benyttes ved stærk smerte
  - **Bivirkninger:** Eufori, sedation, respirationsdepression, kvalme, ortostatisk hypotension
  - **Kontraindikationer:** Respirationsinsufficiens, KOL, astma
  - **Interaktioner:**
    - Andre sedation virkende lægemidler samt alkohol
    - Antihistaminer mod kløe
  - **Overdosis:** Nalaxone

- **<u>Kodein</u>**
  - **Note:** Er et prodrug til morfin (svag opoid) - 3000 gange svagere end morfin
  - **Administration:** p.o
  - **Elimination:** Hepatisk

- **Virkningsmekanisme:**
  - Prodrugget metaboliseres via demetyhyllering til morfin (aktive metabolit).
  - Kun 20% af de indtagne codin omdannes til morfin, der giver den smertestillende effekt. Den lave procent er årsagen til den lavere analgetiske effekt.
- **Indikation:** Svag smerte. Anvendes ofte i kombination med ASA og paracetamol
- **Bivirkninger:** Eufori, sedation, respirationsdepression, kvalme, ortostatisk hypotension
- **Kontraindikationer:** Respirationsinsufficiens

- **Tramadol**
  - **Note:** Dual-action agonist
  - **Administration:** p.o
  - **Elimination:** Hepatisk
  - **Virkningsmekanisme:**
    - Virker ved at være en dual action-agonist, som er fuld agonist for u-receptoren samt blokerer præsynaptisk genoptagelse af noradrenalin og serotonin
  - **Indikation:** Benyttes ved moderat til stærk smerte
  - **Bivirkninger:** Respirationsdepression, obsipation, afhængighed
  - **Kontraindikationer:** Respirationsinsufficiens
- **Metadon**
  - **Note:** Stærk opoid
  - **Administration:** p.o og i.v.
  - **Elimination:** Renal
  - **Virkningsmekanisme:** u-opoidreceptor agonist → hæmmer smerteoverførsel og reducere opoid-tolerance og hyperalgesi
  - **Indikation:** Kroniske smerter
  - **Bivirkninger:** Respirationsdepression, sedation, kvalme og opkast
  - **Kontraindikationer:** QT-forlængelse eller respirationsinsufficiens

- **Naloxon**
  - **Note:** Opoidantagonist (invers agonist) med affinitet for alle receptorer
  - **Administration:** i.v.
  - **Elimination:** Leveren
  - **Virkningsmekanisme:** Indtagelsen afhænger af pt´s nuværende eller tidligere forbrug af opoider fx. morfin
    - Pt har ikke taget morfin: Naloxon har ikke en virkning
    - Pt har taget en overdosis af morfin: Naloxon fungere som antidot
    - Pt var tidligere misbruger af morfin: Naloxon kan fremkalde abstinenser
  - **Indikation:** antidot til behandling af akut overdosering af opoider og har hurtig virkning
  - **Bivirkninger:** Akut abstinenssyndrom, takykardi, hypertension

Non-opioid analgetika:

- **ASA**
  - **Note:**
    - ASA er et NSAID.
    - Har svag analgetisk effekt.
    - Kodimagnyl = Kodein + ASA
  - **Administration:** P.o (tabl.), rektalt og sjældent intravenøst. Virker i 7-10 dage (svt levetid for thrombocytter)
  - **Elimination:**

        - Metaboliseres i leveren til salicylsyre
        - Udskilles renalt
        - Elimination er dosisafhængig
    - **Virkningsmekanisme:** Irreversibel hæmning af COX-1 (aktiv på basalniveau og sørger for konstant prostaglanndinsyntese) og COX-2 (aktiv ved inflammation)→ Mindre prostaglandin- og tromboxan A (TXA2) produktion
        - Mindre prostaglandin → Analgetisk, antipyretisk, antiinflammatorisk
        - Mindre tromboxan A_2 → COX-1 hæmmes i thrombocytter → Antikoagulerende
    - **Indikation:**
        - Svag til moderat smerte + reumatiske sygdomme
        - Ved lave doser som profylakse til trombosedannelse
    - **Bivirkninger:** Gastrointestinal blødning, tinitus ved overdosis, lokale ødemer og øget blødningstendens
    - **Ved længerevarende brug (profylakse):** Lav dosis:
        - Trombocytter: har ingen kerne, kan ikke gendanne COX-1 → langvarig antitrombotisk effekt
        - Endothelceller: Har en kerne, kan gendanne COX-1 → prostaglandinsyntesen bevares
        - Den lave dosis medfører mindre systemisk COX-hæmning og dermed færre GI-gener
    - **Kontraindikationer:**
        - Mavesår - prostaglandinsyntesen hæmmes

- **<u>Ibuprofen</u>**
    - **Note:**
        - Et NSAID
        - Svag non-opioid analgetikum
        - Har en perifer virkning
    - **Administration:** P.o. (tabl.), rektalt og sjældent intravenøst
    - **Elimination:** Metaboliseres hepatisk og udskilles renalt. Kort halveringstid
    - **Virkningsmekanisme:**
        - Reversibel hæmning af COX-1 og COX-2 → Mindre prostaglandin- og tromboxan A produktion
            - Mindre prostaglandin → Analgetisk (nedsætter sensibiliseringen i nociceptorer, smertelindring), antipyretisk, antiinflammatorisk
            - Mindre tromboxan A_2 → COX-1 hæmmes i thrombocytter (kortvarig) → meget mindre antikoagulerende (ift ASA)
    - **Indikation:**
        - Milde til moderate smerter
        - Inflammatoriske smerter
        - Postoperative smerter
        - Feber
    - **Bivirkninger:**
        - Gestrointestinale gener (nedsat prostaglandinsytensen, resulterer i en nedsat mukøs sekretion og øget syre sekretion i ventriklen), øget blødningstendens og nyrepåvirkning
    - **Kontraindikationer:**
        - Aktivt mavesår eller GI-blødning
        - Svær nyreinsufficiens
        - Svær hjerteinsufficiens

- **<u>Diclofenac</u>**
    - **Note:**
        - Et NSAID

        - Svag non-opioid analgetikum
    - **Administration:** P.o. (tabl.), rektalt, intravenøst, topikalt (plaster)
    - **Elimination:**
        - Metaboliseres hepatisk, udskilles renalt og via galde. Halveringstid ca. 1-2 timer
    - **Virkningsmekanisme:**
        - Reversibel hæmning af COX-1 og COX-2 → Mindre prostaglandin- og tromoxan A produktion
            - Mindre prostaglandin → Analgetisk, antipyretisk, antiinflammatorisk
            - Mindre tromboxan A_2 → COX-1 hæmmes i thrombocytter → mindre antikoagulerende (ift ASA)
    - **Indikation:**
        - Milde til moderate smerter
        - Inflammatoriske smerter
        - Postoperative smerter
        - Muskel- og ledsmerter
    - **Bivirkninger:**
        - Gastrointestinale gener (pga. hæmmelse af mucus sekretion og stimulering af syre sekretionen i ventriklen) og nyrepåvirkning
    - **Kontraindikationer**
        - Aktivt mavesår eller GI-blødning
        - Svær nyreinsufficiens
        - Svær hjerteinsufficiens

- **<u>Naproxen</u>**
    - **Note:**
        - Et NSAID
        - Svag non-opioid analgetikum
    - **Administration:** P.o. og rektalt
    - **Elimination:**
        - Metaboliseres hepatisk og udskilles renalt. Lang halveringstid
    - **Virkningsmekanisme:** Samme som de 3 ovenfor
    - **Indikation:** Samme som de 3 ovenfor
    - **Bivirkninger:** Samme som de 3 ovenfor
    - **Kontraindikationer:** Samme som de 3 ovenfor

- **<u>Paracetamol</u>**
    - **Note:**
        - Analgetisk, antipyretisk, men ikke antiinflammatorisk.
        - Har en virkning centralt
    - **Administration:** P.o., rektal og i.v.
    - **Elimination:** Metaboliseres hepatisk (glutation) og udskilles renalt.
    - **Virkningsmekanisme:**
        - Paracetamol betragtes som en svag-COX-hæmmer og virker primært i CNS, hvor især PGE_2-dannelsen nedsættes. Derfor vil den ikke give GI-gener, da den ikke hæmmer COX perifært (påvirker ikke prostaglandinsyntesen i ventriklen).
        - Paracetamol omdannes normalt til ikke-toksiske stoffer via enzymet gluthation i leveren. Ved en overdosis, vil enzymet blive opbrugt, således paracetamol ikke kan omdannes til ikke-toksiske stoffer
    - **Indikation:**
        - Milde til moderate smerter
        - Feber
        - Postoperative smerter (fx tandkirurgi)

- **Bivirkninger:** Hepatotoxisk ved overdosering
- **Kontraindikationer**
  - Svær leverinsufficiens
  - Overdosering → Over 4000mg pr. døgn → Letal
- **Antidot:** N-acetylcystein → Prodrug til cystein

Histaminsystemet

- **1. og 2. generation H1-antagonister**
- Indikation: Allergiske reaktioner, kvalme og opkast, søvnbesvær
  - **1. generation**
    - Kan passere BBB
    - Benyttes ved behov for sederende effekt
    - Disse passerer blod-hjerne-barrieren og binder ud over H_1 også til andre receptorer, især muskarine og delvist serotonerge receptorer. Dette giver sedation, sløret syn, mundtørhed og andre antikolinerge bivirkninger. De kan nedsætte reaktionsevne og koncentration
  - **2. generation** (non-sedative H_1-antagonister)
    - Kan ikke passere BBB
    - Ikke sedative
    - Disse er mere selektive for H_1-receptorer og krydser ikke effektivt blod-hjerne-barrieren, blandt andet fordi de transporteres ud af CNS via P-glykoprotein. De giver derfor minimal sedation og er velegnede til patienter, der skal bevare normal opmærksomhed.
  - **Bivirkninger:** Akkomodationsproblemer og mundtørhed

- H2-antagonister
  - **Administration:** p.o
  - **Elimination:** Renalt
  - **Indikation:** GI-gener (kvalme og opkast) -antimetika (mod kvalme op opkastninger)
  - **Normal mekanisme:** Histamin binder til H2 (G_S) → aktivering af AC → ↑ cAMP → ↑mavesyresekretion
  - **Virkningsmekanisme:**
    - Blokerer H2-receptorer ($GPCR_S$) på ventriklens paritalceller:
    - → Hæmmer AC → ↓cAMP → ↓PKA
    - → ↓ aktivering af H+/K+-ATPasen
    - → ↓ syreproduktion og mavesyresekretion
  - **Bivirkninger:** Hovedpine, diarre, obstipation
  - **Kontraindikationer:** Nedsat nyrefunktion

Migrænemidler

- Triptaner
  - **Note:** Selektiv serotoninagonister
  - **Administration:** p.o
  - **Elimination:** Renal
  - **Virkningsmekanisme:** Agonist på serotonin receptorer → vasokonstrktion af cerebrale kar →↓ smerte og inflammation ved migræne
  - **Indikation:** Akut migræneanfald (ikke profylakse)
  - **Bivirkninger:** Trykken i bryst, svimmelhed, kvalme og træthed
  - **Kontraindikationer:** Iskæmisk hjertesygdom

Sekundær analgetika

- **TCA**
- Antiepileptika:
  - **Gabapentin**
    - **Note:**
      - Lille dosis: epileptisk virkning
      - Høj dosis: analgetisk virkning
    - **Administration:** p.o
    - **Elimination:** renalt
    - **Virkningsmekanisme:**
      - Binder til spændingsafhængige Ca2+-kanaler i CNS:
      - →↓ Ca^{2+}-influx i præsynaptiske neuroner
      - →↓ frigivelse af excitatoriske neurotransmittere → smertedæmpende effekt (analgetisk)
    - **Bivirkninger:** Kvalme, opkastninger, træthed, svimmelhed
    - **Indikation:** Diabetes neuropati, epilepsi

  - **Karbamazepin**
    - **Administration:** p.o.
    - **Elimination:** Renalt
    - **Virkningsmekanisme:**
      - Blokere spændingsafhængige Na+-kanaler:
      - → Stabiliserer inaktiveret kanaltilstand + folænger refraktærperioden
      - → ↓ excitabilitet og neuronal fyring → antiepileptisk og analgetisk effekt
    - **Indikation:** Epilepsi, trigeminal neuralgi
    - **Bivirkninger:** Svimmelhed, døsighed, GI-gener

Antiarytmika:

Antiarytmiske lægemidler bruges til at behandle hjerterytmeforstyrrelser. De inddeles efter deres virkningsmekanisme på ionkanaler og receptorer i hjertet.
Formålet med behandlingen er: genoprette normal hjerterytme, kontrollere hjertefrekvensen, forebygge alvorlige komplikationer (hjertesvigt)

- **Klasse I: Flecaimide (natriumhæmmere)**
  - **Note:**
  - **Administration:** P.o. og i.v.
  - **Elimination:** Metaboliseres hepatisk og udskilles renalt
  - **Virkningsmekanisme:**
    - Virker ved at hæmme spændingsafhængige natriumkanaler i hjertet, specielt i hjertets ventrikler. Ledningshastigheden i ventriklerne reduceres. Klasse Ia forlænger aktionspotentialet, Ib forkorter det (lidocain), Ic har minimal effekt på aktionspotentialet, men kraftigt nedsat ledningshastighed (flecaimide).
  - **Indikation:** Atrieflimren, arytmier
  - **Bivirkninger:** Hovedpine, svimmelhed, synsforstyrrelser, opkastning, proarytmier
  - **Kontraindikationer:** Hjertesvigt, AV-blok

- **Klasse II: Beta-blokkere (metoprolol)**
  - **Note:** Hæmning af sympatisk stimulation af hjertet
  - **Administration:** P.o. og intravenøst
  - **Elimination:** Metaboliseres primært hepatisk og udskilles renalt
  - **Virkningsmekanisme:**
    - Hæmmer den sympatiske stimulering af hjertet ved at blokere beta-1-receptorer i sinusknuden og AV-knuden → blodtryks fald
      - De hæmmer beta-sammenlige receptorer i primært hjerte-kredsløb. Dette medfører nedsat frekvens- og AV-knude-ledning
      - Det sympatiske nervesystem aktivitet reduceres, hvorved blodtrykket falder
    - Samtidig hæmmes renin-sekretionen i nyrerne (angiotensinogen kan ikke omdannes til angiotensin 1) →↓angiotensin 2 → vasodilation + ↓aldosteronfrigivelse → øget udskillese af natrium og vand samt retention af kalium → lavt bt
  - **Indikation:** Atriflimren, sinustakykardi, hypertension
  - **Bivirkninger:** Bradykardi, bronkokonstriktion, hypotension, træthed og søvnforstyrrelser
  - **Kontraindikationer:** Astma og KOL, bradykardi
- **Klasse III: Amiodarone (kaliumkanalblokkere)**
  - **Note:**
    - Meget bredspektret antiarytmikum
    - Effektiv, men toxsisk
  - **Administration:** I.v. ved akutte, livstruende rytmier og p.o ved langtidsbehandling
  - **Elimination:** Metaboliseres hepatisk og udskilles primært galde og fæces
  - **Virkningsmekanisme:**
    - Disse hæmmer K^+-kanaler i repolariseringsfasen, hvorved både aktionspotentialets varighed og refraktærperioden forlænges. Dette stabiliserer hjerterytmen og gør det sværere for unormale impulser at sprede sig.
    - Derudover:
      - Na^+-blokade (Klasse I effekt)
      - beta-blokerende (Klasse II effekt)
      - Ca^{2+}-kanalblokade (Klasse IV effekt)
  - **Indikation:** Atrieflimren og atrieflagren, ventrikulære arytmier, hjertesvigt
  - **Bivirkninger:** Forhøjede levertal, tremor ataksi, bradykardi, QT-forlængelse
  - **Kontraindikationer:**
    - Sinusknudedysfunktion
    - Svær bradykardi
    - Graviditet og amning
- **Klasse IV: Verapamil (Calcium kanal antagonister)**
  - **Note:**
    - Virker primært på hjertets ledningssystem
    - Effektiv på AV-knuden → Nedsat overledning
  - **Administration:** P.o. og i.v.
  - **Elimination:** Metaboliseres hepatisk og udskilles via galde og nyrer
  - **Virkningsmekanisme:**
    - Klasse IV er calciumkanalblokkere og et eksempel herpå er stoffet verapamil (non-dihydropyridin). Blokerer langsomme L-type Ca^{2+}-kanaler, specielt i sinus- og AV-knuden → nedsat ledningshastighed og reduceret hjertefrekvens
    - Effekter:
      - ↓ Ca^{2+}-influx
      - ↓ depolariseringshastighed
      - ↓ refraktærperiode i AV-knuden
      - ↓ hjertefrekvens
  - **Indikation:** Takykardi, trieflimren

- **Bivirkninger:** Bradykardi, hypotension,
- **Kontraindikationer:** Hjertesvigt, sinusknudesyndrom, svær bradykardi

Hjerteglykosider:

- **Digoxin**
  - **Note:** Smal terapeutisk indeks og bivirkninger kan let opstå ved små dosisændringer
  - **Administration:** p.o, i.v.
  - **Elimination:** Renalt → problematisk for patienter med nedsat nyrefunktion (øget ophobning → øget risiko for toksicitet → risiko for arytmier)
  - **Virkningsmekanisme:**
    - Hæmmer natrium/kalium-pumpen (Na/K-ATPase) på hjertemuskelcellernes membran → intracellulære [Na] stiger.
    - Den øget [Na+] hæmmer Na+/Ca2+-exchanger, hvilket medføre øget calciumkoncentration intracellulært → stimulere muskelkontraktion og der opnås en øget hjertekontraktilitet (positiv ionotrop)
  - **Indikation:** Hjertesvigt, atrieflimren
  - **Bivirkninger:** Arytmier, GI-gener, bradykardi
  - **Kontraindikationer:** AV-blok, ventrikulær arytmier

Midler mod angina pectoris:

- **Nitrater/nitriter**
  - **Note:** Udvikling af tolerance ved kontinuerlig brug
  - **Administration:** p.o
  - **Elimination:** Renalt
  - **Virkningsmekanisme:**
    - Nitrater omdannes til NO i glat muskulatur → ↑ cGMP → ↓intracellulær Ca2+ og fosorylering af MLCK (inaktiveres) →vasodilatation
    - Det fungerer som en prodrug, der i vaskulært glat muskulatur omdannes til nitrogenoxid. NO aktiverer guanylatcyklase, der stimulerer dannelsen af GTP til cGMP i glatte muskulaturer, hvilket medfører en nedsat Ca2+-influx og nedsat fosforylering af MLCK. Dette resultere i en relaksation af karvæggens glatte muskulaturer.
  - **Indikation:** Akut angina pectoris
  - **Bivirkninger:** Hovedpine, hypotension
  - **Kontraindikationer:** Hypotension, samtidig brug af PDE-hæmmere
- **beta-receptorblokerende stoffer** (Se længere oppe)
- **calcium kanal antagonister** (Se længere oppe)

Diuretika

Lægemidler der stimulere urinproduktionen

- **Thiazider**
  - **Administration:** p.o
  - **Elimination:** Renal
  - **Virkningsmekanisme:**
    - Hæmmer Na^+/Cl^--symporteren i distale tubulus
    - → ↓ Na^+- og vandreabsorption

        - → ↑ Ca^{2+}-reabsorption → diurese (urinproduktion)
    - **Indikation:** Hypertension, ødemer
    - **Bivirkninger:** Hypokaliæmi, hypokalcæmi, hypoglykæmi
    - **Kontraindikationer:** Hypokaliæmi, gig, svær nyreinsufficiens

- **<u>Loop-diuretika</u>**
    - **Note:** Effektiv ved lav GFR
    - **Administration:** p.o.
    - **Elimination:** Renal udskillelse
    - **Virkningsmekanisme:**
        - Hæmmer $Na^+/K^+/2Cl^-$-symporteren i Henles slynge (tykke ascenderende ben):
        - → ↓ Na^+-reabsorption
        - → ↑ udskillelse af Na^+, K^+, Ca^{2+} og Mg^{2+} → kraftig diurese
    - **Indikation:** Akut lungeødem, hjertesvigt, ødemer, hypercalcæmi
    - **Bivirkninger:** Ototoksicitet, hypotension, hypokaliæmi
    - **Kontraindikationer:** hypokaliæmi

- **<u>Spironolakton</u>**
    - **Administration:** p.o
    - **Elimination:** Renalt
    - **Virkningsmekanisme:**
        - Kompetitiv antagonist på aldosteronreceptoren i samlerørene - Altså hæmmer aldosteron receptoren:
        - → ↓ Na^+-reabsorption
        - → ↓ K^+-udskillelse → svag diuretisk effekt
    - **Indikation:** Hjertesvigt, levercirrose, hypertension
    - **Bivirkninger:** Hyperkaliæmi, menstrutionsforstyrrelser
    - **Kontraindikationer:** Hyperkaliæmi, svær nyreinsufficiens

Antihypertensiva:

- Sympatikushæmmere, β- hhv α-adrenerge antagonister, calcium kanal antagonister
- **ACE-hæmmere**
    - **Note:** ACE findes i lungerne, og omdanner angiotensin 1 til angiotensin 2 (vil normalt resultere i karkonstruktion + aldosteronvirkning (hvilket fører til øget reabsorption af natrium og vand samt øget udskillelse af kalium → øget bt))
    - **Administration:** p.o
    - **Elimination:** Renal
    - **Virkningsmekanisme:**
        - **Hæmmer ACE** → ↓ angiotensin II
        - → ↓ vasokonstriktion, altså vasodilation
        - → ↓ aldosteronsekretion → Øget udskillelse af natrium og vand samt retention (tilbageholdelse) af kalium → lavt bt
        - Yderligere vil ACE-hæmmeren inhibere nedbrydningen af bradykinin (forårsager vasodilation) → lavt bt
    - **Indikation:** Hypertension + hjerteinsufficiens
    - **Bivirkninger:**
        - Hypotension, svimmelhed, hovedpine (pga nedsat perifer modstand)
        - Tør hoste (pga øget bradykinniveauer)
        - Hyperkaliæmi (nedsat aldosteron → øget rentention af kalium)
    - **Kontraindikationer:** Graviditet (fosferet nyre er afhængig af angiotensin 2 for udvikling og blodgennemstrømning), svær nyreinsufficiens
    - Interaktioner:

Lipid sænkende stoffer:

- HMG CoA reductase hæmmere (statiner)
  - **Note:** Selektiv kompetitiv HMG-CoA-reduktese hæmmer i leveren
  - **Administration:** p.o
  - **Elimination:** Udskilles via galde og urin
  - **Virkningsmekanisme:**
    - Konkurrerer med HMG-CoA om binding til enzymet HMG-CoA-reduktase (katalyserer normalt omdannelsen af HMG til mevalonat – tidlig metabolit i dannelsen af kolesterol) → reaktionen blokeres og kolesterolsyntesen hæmmes → mindsket kolesterol
    - Hepatocytterne registrerer den nedsatte kolesterolniveau → opregulering af LDL-receptorer i hepatocytterne → leverens optag af LDL-partikler fra blodet øges, og nedbrydes i leveren → mindre kolesterol i plasma → beskytter mod hjerte-kar-sygdom
  - **Indikation:** Hyperkolesterolæmi, diabetes med forhøjet kadiovaskulær risiko
  - **Bivirkninger:** Myalgi, GI-gener
  - **Kontraindikationer:** Gravide, amning og svær leverinsufficiens

Midler med virkning på koagulationen:

- **<u>Heparin</u>**
  - **Note:**
    - Antikoagulans med hurtig indsættende effekt
    - Virker kun parenteralt
    - Hæmmer den sekundære hæmostase (koagulationskaskaden)
  - **Administration:** I.v., IKKE p.o.
  - **Elimination:** Optages og nedbrydes i lever og udskilles delvist renalt
  - **Virkningsmekanisme:**
    - Binder til og aktiverer antithrombin, som hæmmer aktiveringen af koagulationsfaktorerne 10 og 2a. Faktor 10 spalter normalt faktor 2 til faktor 2a, mens faktor 2a spalter fribrinogen til fibrin. Dermed hæmmes omdannelsen af fibrinogen til fibrin og blodets evne til at koagulere reduceres.
    - Resultat:
      - ↓ fibrindannelse
      - ↓ trombevækst
  - **Indikation:** Atrieflimren, tromboseprofylakse, graviditet
  - **Bivirkninger:** Blødning, osteoporose (langtidsbrug), hypersensivitetsreaktioner
  - **Kontraindikationer:** Aktivblødning, svær koagulationsforstyrrelse
  - **Interaktioner:** Warfarin, ASA og NSAID forstærker dets effekt

- **<u>Acetylsalicylsyre</u>** (Se ovenfor)
  - **Note:** Hæmmer den primære homæostase (blodpladeaktiveringen)
  - **Virkningsmekanisme:** Hæmmer COX-1 enzymet irreversibelt og hæmmer derved dannelsen af prostaglandiner og TXA2 (Tromboxan A2). TxA2 er normalt prokoagulerende, og tiltrækker flere blodplader, aktiverer trombocytterne og fremmer blodpladeaggretion. Uden TxA2 opnås en blodfortyndende effekt.

- **Wafarin**
  - **Note:**
    - Har lægemiddel- og fødevarinteraktioner.
    - Virker som en indirekte vitamin K antagonist
    - Hæmmer den sekundære hæmostase (koagulationskaskaden)
  - **Administration:** P.o.
  - **Elimination:** Metaboliseres i leveren og udskilles renalt. Lang halveringstid
  - **Virkningsmekanisme:**
    - Ikke en direkte antagonist, men hæmmer vitamin-K-epoxidreduktase og hæmmer derfor aktiveringen af k-vitamin afhængige koagulationsfaktorer. K-vitamin er essentielt for aktivering af koagulationsfaktorerne 2, 7, 9 og 10. Når disse ikke aktiveres, vil koagulationskaskaden hæmmes og koagulationen vil ikke finde sted (antikoagulerende effekt)
  - **Indikation:** Atrieflimren, lungeemboli/trombembolier, mekaniske hjerteklapper
  - **Bivirkninger:**
    - Ved for lav dosis → Utilstrækkelig antikoagulation → Risiko for blodprop
    - Ved for høj dosis → Øget risiko for blødning
  - **Kontraindikationer:** Graviditet, aktiv blødning, alkoholmisbrug, svær leverinsufficiens
  - **Interaktion:**
    - Øget warfarin effekt:
      - Trimetoprim og Erytromycin
      - PP1-hæmmer
      - Fluconazol
      - Amiodarone (anvendes til kardial arytmi)
    - Nedsætter warfarins effekt:
      - Vitaminholdig føde (farmakodynamisk interaktion)
      - Rifampicin (AB mod DNA-syntesen)
  - **Overdosering:** Vitamin K - leveren danner flere koagulationsfaktorer → modvirker warfarins effekt (lav INR - hurtig koagulation)

- **Clopidogrel**
  - **Note:**
    - Hæmmer den primære hæmostase (blodpladeaktiveringen)
    - ADP-receptor antagonist
  - **Administration:** P.o.
  - **Elimination:** Prodrug, der metaboliseres hepatisk og inaktive metabolitter udskilles via urin og fæces
  - **Virkningsmekanisme:**
    - En ADP-receptor-antagonist, der binder irreversibelt til det aktive site af ADP-receptorer på trombocytterne, således at ADP ikke kan binde. Dette hæmmer dannelsen af glykoprotein 2A og glykoprotein 2B, der normalt krydsbinder fibrin i fibrinnetværket. På denne måde hæmmes trombocytfunktionen og der opnås øget blødningstendens ved at hæmme fibrinlinking.
  - **Indikation:**
  - **Bivirkninger:** Øget blødningstendens → Kan medføre postoperative blødninger
  - **Kontraindikationer:** Aktivblødning, svær koagulationsforstyrrelse

- **Tranexamsyre**
  - **Note:** Antifibronolytikum. Bruges til at reducere blødning ved at hæmme fibronolyse.
    - (Fibrinolytika virker ved at aktivere plasminogen til plasmin, der øger nedbrydningen af fibrin i blodpropper og kan ved overdosering give alvorlige problemer. Behandling

af overdosering kan ske med antifibrinolytika, der virker ved at hæmme plasmin aktivering, hvorved fibrin dannelsen fremmes og den normale koagulation genetableres).

- **Administration:** P.o., I.v. (ved akut blødning) og topikalt (fx mundskyld ved tandkirurgi)
- **Elimination:** Udskilles uomdannet renalt. Dosisjusteringved nyreinsufficiens
- **Virkningsmekanisme:**
  - Virker ved reversibelt at hæmme plasmin aktivering (der normalt nedbryder fibrin i fibrinolysen), hvorved fibrin dannelsen fremmes og den normale koagulation genetableres.
- **Indikation:**
  - Akut blødning (fx post partum blødning), kirurgi, tandbehandling hos pt. med koagulationsfortyrrelser
- **Bivirkninger:** Kvalme, opkast, diarré, hovedpine, svimmelhed
- **Kontraindikationer:** Tidligere trombose, svær nyresvigt,
- **Interaktion:** Heparin (hæmmer fibrindannelse) + tranexamsyre (fremmer fibrindannelse)

Protonpumpehæmmere (PPI)

- **Note:** Kraftig syrehæmmende lægemidler (irreversibel hæmning)
  - Behandling af gastroøsofagel reflukssygdom, mavesår
- **Administration:** p.o
- **Elimination:** Renalt
- **Virkningsmekanisme:**
  - Er et prodrug der aktiveres ved kontakt med HCL i ventriklen og omdannes til en aktiv sulfenamid.
  - Sulfenamid binder irreversibel og hæmmer K+/H+-ATPasen (protonpumpen) i paritalceller:
  - → ↓ H^+-sekretion
  - → kraftigt nedsat mavesyreproduktion (langvarig reduktion)
- **Indikation:** Ulcus ventriculi (mavesår), profylakse med NSAID og reflux sygdom
- **Bivirkninger:** GI-gener og infektioner (diarre, forstoppelse), mal-absorption af vitamin B_{12}, magnesium og calcium
- **Kontraindikationer:** Svær leversygdom

Antiemetika

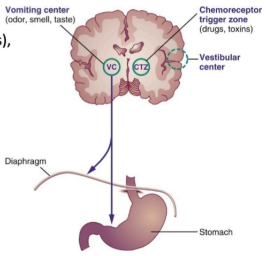
Behandling af kvalme/opkast

- **H1R antagonister**
  - **Virkningsmekanisme:** Blokere H1-receptorer og dæmper histaminmedieret stimulering af kvalme
  - **Effekt**: Sedativ, antikolinerge effekter (1.generation)
  - **Bruges ved:** Køresyge, Vestibulær betinget kvalme
- **5-HT3R antagonister (serotonin)**
  - **Virkningsmekanisme:** Binder til og blokerer 5-HT3R-receptorer, således serotonin ikke kan binde → hæmmer opkastningsrefleks
  - **Effekt:** Hæmmer serotonin "opkast signal" → mindre kvalme og opkast
  - **Bruges ved:** Strålebehandling og kemoterapi-induceret kvalme

- **<u>Antipsykotika (dopamin-antagonister)</u>**
  - **Virkningsmekanisme:** Blokere D2-receptorer i CTZ, således dopamin ikke kan binde og udøve sin effekt (kvalme og opkast). D2-antagonister vil derfor have en antiemetisk virkning.
  - **Effekt:** Risiko for ekstrapyramidale bivirkninger (pga blokade af D2-receptorer i de motoriske baner)
  - **Bruges ved:** Kvalme, opkast

H1 receptor antagonister (1. generation antihistaminer)

- Transportsyge er resultatet forstyrrelser i det indre øre balancecenter, layrinth-vestibular nuclei, som er under histamin H1 receptorers (og muskarine receptorers) kontrol. Antihistaminer forhindrer ved kompetitiv binding at histamin kan signallere via H1 receptoren -> nedsat input til brækcenter (VC).
- H1 antagonister har desuden signifikant antikolinerg effekt i brækcenter (VC).
- Virker mod transportsyge, graviditetskvalme (brug skal dog undgås), postoperativ kvalme, migræne



Serotonin 5-HT$_3$ receptor antagonister

- Kompetitiv hæmning af 5-HT$_3$ receptorer i chemoreceptor trigger zonen (CTZ) -> nedsat stimulation af CTZ. Hjernestammens brækcenter (VC) modtager input fra CTZ (samt cerebral cortex , GI kanalen og balancecenteret).
- CTZ aktiveres af kemoterapeutika og andre kemiske stimuli.
- Anvendes til behandling af kvalme ifm. kemoterapi

Antipsykotika

- Antagonistisk kompetitiv hæmning af dopamin D$_2$ receptorer i CTZ -> nedsat stimulation af CTZ
- Antagonisme af muskarine receptorer i CTZ kan også spille en rolle.
- Anvendes til behandling af graviditetskvalme, postoperativ kvalme, strålesyge og kemoterapi.

Laxantia

- **Note:** Lægemiddel der fremmer afføring ved at: øge vand i afføring, stimulerer tarmbevægelser, gør afføringen blødere og lettere at udskille
- **Laxantia med virkning på tarmmotorikken:**
  - Virkningsmekanisme:
    - Virker lokal irriterende på tarmens slimhinde → øget mobilitet
    - Øget permeabilitet gennem slimhinden → øget adgang af væske og elektrolytter til lumen
  - Bivirkninger:
    - Diarré ved overdosering, abdominale smerter
- **Laxantia med virkning på tarmindhold → Osmotiske laxantia**
  - Virkningsmekanisme:
    - Opløsninger af salte der ikke kan absorberes over tarmens slimhinde (f.eks. magnesium, fosfater) eller andre ikke absorbare molekyler (f.eks. glycerin, lactulose, PEG) → vandindhold i tarmens lumen øges ved osmose → intraluminalt tryk øges → peristaltikken stimuleres
  - Bivirkninger:
    - Abdominale krampesmerter, dehydrering, flatulens (ved lactulose behandling)
- **Laxantia med virkning på tarmindhold → Rumopfyldende laxantia**
  - Virkningsmekanisme:
    - Syntetiske fibre eller fibre af naturprodukter absorberer vand → fibrenes volumen øges → intraluminalt tryk øges → peristaltikken stimuleres + den øgede vandmængde blødgører det fæcale materale.
  - Bivirkninger:
    - Få systemiske bivirkninger, flatulens, oppustedhed
  - Interaktioner:
    - Fibrene kan forhindre absorption af andre lægemidler ved fysisk binding (f.eks. salicylsyrer, warfarin, digitalis glycosider, tetracyclin)
- **Laxantia med virkning på tarmindhold → Blødgørende/smørende laxantia**

- Virkningsmekanisme:
  - Anioniske surfaktanter (detergens 'sæber') bruges til at reducere overfladespændningen af tarmindholdet, samt befordre indtrængning af tarmvæske i det fæcale materiale
- Bivirkninger:
  - Diaré, milde abdominale krampesmerter

Glukokortikoider:

Glukokortikoider er steroidhormoner, der ved binding til intracellulære receptorer påvirker genekspression og regulerer inflammation, immunrespons og stofskifte.
Anvendes ved inflammatoriske og autoimmune sygdomme, alvorlige allergiske reaktioner, KOL, binyrebarksvigt.

- **Hydrocortison**
  - **Note:** Førstevalg ved akut binyebarkinsuffuciens
    - Har nåde glukokortikoid- og mineralaktivitet
  - **Administration:** P.o., i.v. (akutte tilstande), i.m., topikalt
  - **Elimination:** Metaboliseres hepatisk og udskilles renalt
  - **Virkningsmekanisme:**
    - Det er lipofilt og kan passere cellemembranen → diffunderer ind i cellen og binder til intracellulær glukokortikoidreceptorer (cytoplasma)
    - Receptor-hormon-kompleks → Translokerer til cellekernen → Regulering af genekspression
      - ↓ proinflammatoriske cytokiner
      - ↓ prostaglandiner og leukotriener
        - Stimulere syntesen af lipocortin, der hæmmer pospholipase A (der normalt stimulerer omdannelsen af phospholipider til arachidonsyre →prostaglandinger og TXA2)
      - ↑ antiinflammatoriske proteiner
  - **Indikation:** Binyrebarkinsufficiens, septisk shock, substitution ved stress, astma, reumatoid artritis
  - **Bivirkninger:** Øget infektionsrisiko, mavesår
    - **Langvarig brug:**
      - Svækker immunforsvaret - øger risikoen for infektioner og nedsat heling (antikoagulent)
      - Osteoporose - kæbeknoglen
      - Mundtørhed og metaboliske ændringer (diabetes og hypertension)
  - **Kontraindikationer:** Aktiv, ubehandlet infektion, aktivt mavesår, osteoporose
- **Prednisolon**
  - **Note:**
    - Syntetisk glukokortikoid
    - Ca. **4 x stærkere** glukokortikoid effekt end hydrokortison
  - **Administration:** P.o., i.v. (akutte tilstande), i.m., topikalt
  - **Elimination:** Metaboliseres hepatisk og udskilles renalt
  - **Virkningsmekanisme:**
    - Binder til intracellulær glukokortikoidreceptor
    - Receptor-steroid-komplekset translokerer til cellekernen
      - ↓ transkription af proinflammatoriske gener

        - ↑ **antiinflammatoriske proteiner**
    - **Indikation:** Autoimmune sygdomme, Allergiske reaktioner og astma
    - **Bivirkninger:** Øget infektionsrisiko, mavesår
    - **Kontraindikationer:** Aktiv, ubehandlet infektion, aktivt mavesår, osteoporose
- **<u>Beklometason</u>**
    - **Note:**
        - Syntetisk glukokortikoid
        - Høj lokal antiinflammatorisk effekt
        - Høj lokal antiinflammatorisk effekt
    - **Administration:**
        - Inhalation (astma, KOL)
        - Topikalt
    - **Elimination:** Metaboliseres hepatisk og udskilles via galde og renalt
    - **Virkningsmekanisme:**
        - Binder til intracellulær glukokortikoidreceptor
        - Receptor-steroid-komplekset translokerer til cellekernen
            - ↓ inflammatoriske cytokiner
            - ↓ prostaglandiner og leukotriener
            - ↓ eosinofile celler, mastceller og prostaglandiner
            - Resultat: Nedsat slimproduktion, nedsat hyperreaktivitet
    - **Indikation:** Astma, KOL og inflammatoriske hudlidelser
    - **Bivirkninger:** Oral candidas, hæshed, irritation i svælg, hoste
    - **Kontraindikationer:** Ubehandlet svampe- eller virusinfektion i luftveje

Antidiabetika:

Orale antidiabetiske stoffer

- Metformin
    - **Note:** Førstevalg ved type II diabetes
        - Karakteriseret ved insulinresistens og forhøjet hepatisk glukoseoutput
    - **Administration:** P.o.
    - **Elimination:** Udskilles uomdannet via nyrerne
    - **Virkningsmekanisme:**
        - Virker ved at påvirke leverens glukoseproduktion + kroppens insulinfølsomhed i perifert væv
        - Virker ved at sænke blodsukkeret uden at øge insulinsekretion. Dette sker ved at metformin hæmmer glukeonegenesen i leveren og øger transporten til og dermed glukoseoptaget i perifære væv (øget insulinfølsomhed).
    - **Indikation:** Type II diabetes (vægtreducerende og medføre ikke hypoglykæmi)
    - **Bivirkninger:** Gastrointestinale gener → Kvalme, diarré og abdominal ubehag
    - **Kontraindikation:** Svær nyreinsufficiens

None-orale antidiabetiske lægemidler

- **<u>Insulin</u>**
  - **Note:**
    - Til type I diabetes
    - Peptidhormon produceret i pancreas.
    - Findes
      - Hurtig og korttidsvirkende (3-5 timers varighed) → ifm måltider
      - Korttidsvirkende humant insulin i opløsning (6-8 timers) → i.v.
      - Intermediært virkende insulin (12-18 timers varighed)
      - Langtidsvirkende insulin (16-42 timers varighed)
      - Kombinationspræparater bestående af 1, 2 og 3
        - Indeholder både hurtigtvirkende og langtidsvirkende
  - **Administration:** I.v., subcutant, ikke p.o.
  - **Elimination:** Nedbrydes primært i lever og nyrer og har meget kort halveringstid i plasma
  - **Insulinfølsomme væv:** Muskel, fedt og leveren
  - **Virkningsmekanisme:**
    - Insulin udskilles fra beta-cellerne i pancreas som respons på øget blodglukose. Insulin binder så til insulinreceptoren (en tyrosin-kinase-R) på overfladen af mange celler.
    - **Lever:** I leveren sker glukoseoptag og -frigivelse via GLUT-2, som er insulin-uafhængig. Insulin hæmmer glukosefrigivelse til blodet ved at regulere enzymaktivitet, hvilket medfører nedsat glukoneogenese og øget lagring af energi i form af glykogen og fedt
    - **Muskelvæv:** Insulin vil i muskelvæv stimulere translokation af GLUT-4-transportere til cellemembranen. Dette medfører øget glukoseoptag og energilagring i musklerne, samt sænket blodglokuse.
    - **Hjernen:** I hjernen optages glukose af GLUT-1 og GLUT-3, som **<u>ikke</u>** reguleres af insulin. Således har insulin ikke en direkte effekt på glukoseoptag her, men har betydning for appetitregulering i hypothalamus.
  - **Indikation:** Type I diabetes og type II ved utilstrækkelig effekt af p.o. behandling
  - **Bivirkninger:** Hypoglykæmi (sved, rysten, hjertebanken, kan fører til bevidsthedstab), vægtøgning, ødemer og allergiske reaktioner
  - **Kontraindikation:** Hypoglykæmi
  - **Interaktioner:** Kombination med alkohol kan fremme hypoglykæmi

- **<u>GLP-1 receptor agonists</u>**
  - **Note:**
    - GLP-1 nedsætter bl.a. ventrikeltømning, hvorved der sker langsommere glukoseoptag.
    - Desuden reduceres appetit og mætheden øges via dets virkning i hypothalamus. Til sidst fremmer det vægttab grundet lavere fødeindtag,

hvilket samlet forbedre kroppens metabolisme hos patienter med type 2 diabetes eller svær overvægt.
- GLP-anologer:
  - Liraglutid = En modificeret human GLP-1 analog
  - Exenatid = En GLP-1 receptoragonist (ikke human anolog)
  - Semaglutid = GLP-1-analog
  - Dulaglutid = GLP-1-receptoragonist

- **Administration:** Subcutant, p.o.
- **Elimination:** Metaboliseres i væv og minimalt renalt
- **Virkningsmekanisme:**
  - GLP-1 stimulerer glukoseafhængig insulinsekretion fra beta-celler og hæmmer glukagonfrigevelse fra alfa-celler. Således sænkes blodglukosen efter måltider. Behandlingen er relativt sikker i forhold til udvikling af hypoglykæmi, da insulinfrigvelsen kun øges ved forhøjet glukose, og ikke når glukoseniveauet er normalt eller lavt.
- **Indikation:** Type II diabetes, overvægt/fedme
- **Bivirkninger:** GI-gener (Kvalme, opkast, diarré), nedsat appetit og mavesmerter
- **Kontraindikation:** Type 1 diabetes (destruktion af beta celler), evt graviditet

Kønshormoner:

Orale antikonceptiva er peroralt indgivne hormonelle præventionsmidler, som indeholder østrogen og/eller gestagen, og som forhindrer graviditet primært ved at hæmme ovulation, ændre cervikalslim og påvirke endometriet gennem regulering af hypothalamus–hypofyse–gonade-aksen.

- **<u>Orale antikonceptiva</u>**
  - **Note:**
    - Gives typisk som kombinationspræparater af østrogen og gestagen.
    - P-piller = ingen ovulation + tyk cervikalslim
    - FSH stimulerer follikel og ægmodning
    - LH stimulerer ægløsning (ovulation)
  - **Administration:** P.o. (tabl) i typisk 21 dage + 7 dages pause
  - **Elimination:** Metaboliseres hepatisk og udskilles via urin el. fæces
  - **Virkningsmekanisme:**
    - De virker ved at påvirke den hormonelle regulering af menstruationscyklussen, således at processerne for at opnå graviditet hæmmes. Præventionen kan enten bestå af en kombination af østrogen og gestagen: p-piller, p-plaster og vaginalring eller bestå af gestagen alene: minipiller, p-stav, hormonspiral, p-sprøjte.
    - Kombinationspræparaters væsentlige mekanisme er hæmning af ovulationen (ægløsning). Under normal cyklus producerer hypofysen FSH og LH, som styrer follikelmodning og udløser den afgørende LH-stigning, som frigiver et æg.
      Ved indtag af kombinationspræparater ses konstant høj østrogenkoncentration, der giver negativ feedback til hypofysen, hvorved FSH-sekretionen hæmmes og den ovarielle follikel udvikles ikke, så der modnes ikke ægceller.

Konstant høj gestagenkoncentration vil hæmme LH-sekretion via negativ feedback, hvorved LH-stigning forhindres, ovulation udebliver og der sker ingen ægløsning.

Desuden ændrer gestagen den cevikalslimhinde (fortykkes), så sædcellerne ikke kan passere cervix i lige så høj grad. Østrogen og gestagen ændrer begge endometriet, så i tilfælde af befrugtning, så kan ægget ikke implanteres.

        - Kombinationen af østrogen og gestagen påvirker dermed endometriet og gør det uegnet for implantation
    - **Indikation:** Prævention, akne, PCOS
    - **Bivirkninger:** Kvalme, brystspænding, hovedpine, humørsvingninger
    - **Kontraindikation:** Rygning + alder, aktiv brystkræft, gravidtet

Bisphosphonater

Bisfosfonater er lægemidler, der hæmmer osteoklaster og dermed reducerer knogleresorption og forebygger knogletab.

- **Note:**
    - Førstevalg ved osteoporose
    - Binder stærkt til hydroxyapatit i knoglevævet
    - Hæmmer osteoklastaktivitet og hæmmer dermed knogleresorptionen
- **Administration:** P.o. (indtages fastende med vand) og i.v.
- **Elimination:** Udskilles uomdannet renalt og akkumuleres i knogle
- **Virkningsmekanisme:**
    - Findes i to hovedgrupper
        - Simpel (ikke nitrogenholdige)
            - De ikke nitrogenholdige bisfosfonaterne optages i osteoklastene uder knogleresorption → omdannes til toksiske ATP-analoger i osteoklasterne, som inkorporeres i cellens energimetabolisme → apoptose
        - Nitrogenholdige
            - Optages af osteoklaster → hæmmer enzymet FPPS (nødvendig for osteoklasternes cytoskelet-opbygning) → nedsat osteoklastfunktion → apoptose af osteoklaster
    - Bisfosfonater findes nemlig i to hovedgrupper; simple (ikke-nitrogenholdige) og nitrogenholdige, der virker forskelligt. Simple bisfosfonater optages i osteoklasterne, når disse resorberer knogle. I osteoklasten vil de omdannes til toksiske ATP-analoger, der vil ophobes i cellen og medføre apoptose. Effekten af disse er, at osteoklaster dør hurtigere og knogleresorption falder markant.
      De nitrogenholdige bisfosfonater optages også i osteoklaster under resorption, men de hæmmer enzymet farnisyl-dephosphat-syntase (FPP-synthase), der står for dannelsen af proteiner, som er vigtige for osteoklasters cytoskelet-struktur, membranstabilitet og bevægelighed. Ved hæmning af FPP-synthase vil osteoklaster således blive funktionelt lammede, resorptionen stopper og osteoklasterne undergår apoptose.
- **Indikation:** Osteoporose
- **Bivirkninger:** GI-gener, osteonekrose af kæben
- **Kontraindikation:** Svær nyresvigt, gravide, ammede
- **Interaktioner**: Absorptionen af bisfosfonater hæmmes ved samtidig indtagelse af calcium, jern og magnesiumholdige præparater

Cancer kemoterapi:

Cytostatika:

- Alkylerende stoffer:
  - Chlorambucil
    - **Note:** DNA-skadende
    - **Administration:** P.o.
    - **Elimination:** Metaboliseres hepatisk og metabolitter udskilles primært renalt
    - **Virkningsmekanisme:**
      - Danner kovale bindinger (alkylering) til DNA
      - Krydsbinder DNA-strenge
      - → Hæmmet DNA-replikation og transkription → Apoptose
    - **Indikationer:** Testikelcancer, ovariecancer, lungecancer
    - **Bivirkninger:** Knoglemarvssuppression (leukopeni), infektionsrisiko, kvalme, opkast
  - **Cisplatin**
    - **Note:** Meget potent
    - **Administration:** I.v.
    - **Elimination:**
      - Udskilles primært renalt
      - Akkumulerer i nyrerne
      - Dosisjustering ved nyresvigt
    - **Virkningsmekanisme:**
      - Cisplatin er et alkylerende middel, der danner kovalent binding/alkylbinding med DNA og laver således tværbindinger i DNA-strengen (krydsbinding af guaninbaserne). Dette forhindrer DNA-replikation og resulterer i apoptose.
    - **Indikationer:** Testikelcancer, ovariecancer, lungecancer
    - **Bivirkninger:**
      - Knoglemarvssuppression med neutropeni, trombocytopeni og anæmi, som kan medføre øget infektionsrisiko, blødningstendens og nedsat sårheling ved tandekstraktion
- Antimetabolitter
  - Methotrexat
    - **Note:** antibiotika mod DNA (virker som DHF-reduktase inhibitor)
    - **Anvendes:** Lymfomer, brystkræft
    - **Virkningsmekanisme:**
      - Hæmmer DHF-reduktase, således dihydrofolat ikke kan omdannes til tetrahydrofolat, hvilket er essentiel for nukleinsyresyntesen.
    - **Bivirkninger:** Immunsupprimerende
  - Cytarabine
    - **Note:**
    - **Anvendes:** Leukæmi (AML, ALL), non-hodgkin lymfom
    - **Virkningsmekanisme:** Hæmmer DNA-polymerase og stopper DNA-elongering
    - **Bivirkninger:** Myleosupression

- Mitosehæmmere
    - Vincristin
        - **Note:** Antimitotika (hæmmer miosen), plantederivat (kemisk baseret på stoffer der findes i planter)
        - **Anvendelse:** Akut leukæmi og lymfomer
        - **Administration:** i.v
        - **Virkningsmekanisme:**
            - Binder til Beta-tubulin, hvilket medføre depolymerisering af mikrotubuli samt hæmmer polymerisering i tentrådsapparattet.
            - Celledeling **hæmmes** i metafasen → apoptose
        - **Bivirkninger:** Perifer neurotoksicitet og obstipation
        - **Interaktioner:** Itraconazol (antimykotika) øger risikoen for neurotoksicitet

    - Paclitaxel
        - **Anvendelse:** Brystkræft, lungekræft, ovariecancer
        - **Virkningsmekanime:**
            - binder til beta-tubulin i mikrotubuli og forhindre depolymerisering → Cellecyklus **stopper** i M-fasen
- DNA-fragmenterende stoffer
    - Bleomycin
        - **Anvendelse:** Testikelkræft, hodgkin lymfom
        - **Virkningemekanisme:** Binder til DNA og danner frie radikaler → DNA-strengbrud → hæmmer celledeling og apoptose

- **Topoisomerasehæmmere:**
- **Normale funktion:** Enzymer, der forhindrer supercoils og knuder under replikation, når de to DNA strenge adskilles. Inddeles i toposimerase 1 (enkeltstrengsbrud) og topoisomerase 2 (dobbeltstrengsbrud).
    - *Camptothekiner*
        - **Anvendelse:** Ovariecancer, lungekræft
        - **Virkningemekanisme:**
            - Hæmmer topoisomerase 1, og forhindre reperation af enkeltstrengs-DNA-brud
            - → DNA-skader (enkeltstrengsbrud) ophobes under replikation → celledeling stopper → celledød
    - *Podophylatoxiner*
        - Anvendelse: Testikelkræft, lymfomer
        - Virkningemekanisme:
            - Hæmmer topoisomerase 2, og forhindre reperation af dobbeltstrengs-DNA-brud → øget ophobning af dobbeltstrengs brud
            - DNA-fragmentering → celledød

Biologiske lægemidler (mAb):

- **<u>Rituximab</u>**
    - **Note:** Immunsuprimerende antistof
    - **Administration:** Parenteral → i.v. og s.c.
        - Gives ofte med paracetamol el. antihistamin
    - **Elimination:** Ingen renal eller hepatisk elimination → Retikuloendoteliale system
    - **Virkningsmekanisme:**

        - Binder til modne B-celler → B-celle-drab
        - → ↓ antistofproduktion
        - → ↓ antigenpræsentation
        - → ↓ autoimmun aktivitet / tumorbyrde
    - **Bivirkninger:** Feber, kulderystelser og infektioner
    - **Kontraindikation:** Aktiv alvorlig infektion
- **<u>Cetuximab</u>**
    - **Note:** Målrette cancerterapi
    - **Elimination:** Ingen renal eller hepatisk elimination → Retikuloendoteliale system
    - **Administration:** i.v
    - **Virkningsmekanisme:**
        - Antistof binder til EGFR (epidermal growth factor receptor) på cellen → blokerer cellens tyrosinkinase og intracellulær signalering → hæmmer celle proliferation og cellens vækst → fremme apoptose
    - **Bivirkninger:** Træthed, diarre, hypomagnesiæmi >A

Hormon terapi:

- Receptor agonister:
    - Prednisolon
        - **Note:**
        - **Administration:**
        - **Elimination:**
        - **Virkningsmekanisme:**
        - **Bivirkninger:**
        - **Kontraindikation:**
- Receptor antagonister
    - Tamoxifen
        - **Note:** Østrogenreceptor antagonist i brystvæv og en partiel agonist i endometrie og knoglevæv
        - **Selektivitet**: selektiv østrogen receptor modulator
        - **Administration:** p.o
        - **Indikation:** Mammecancer
        - **Virkningsmekanisme:**
            - I brystvæv binder tamoxifen kompetitivt til østrogenreceptoren og blokerer herved for østrogens effekt → østrogen-følsomme tumors vækst hæmmes.
            - Tamoxifen er et prodrug, som omdannes til dens aktive substans amoxifin i leveren. Amoxifin er en kompititiv antagonist på østrogen receptorer og hæmmer således effekten af østrogen (agonisten) i østrogen følsomme væv som mammae/bryster. Østrogen er nemlig en vækstfaktor, og derfor ønsker man at hæmme det, så tumoren ikke deler sig yderligere.
        - **Bivirkninger:**
            - Længerevarende behandling med tamoxifin kan give øget risiko for endometriecancer, da tamoxifen virker som en østrogenreceptor-agonist i endometriet

        - **Interaktioner:**
            - Tamoxifen forstærker warfarins virkning, da begge lægemidler metaboliseres af CYP-systemet.
- Enzym hæmmere

Antibiotika:

Cellevægssyntese hæmmer

- **Penicilliner**
    - **Note:** Tidsafhængige og bakterocid
    - **Virkningemekanisme:** Binder og hæmmer transpeptidase, der normalt danner krydsbindingerne i peptidoglykanlaget. Dette resultere i at cellevæggen svækkes, og vand trænger ind i cellen, pga øget intracellulær osmotisk tryk. Cellen svulmer og brister
        - **Penicillin G**
            - **Administration:** i.v (er ikke syrefast)
            - **Elimination:** Udskilles uomdannet i urinen
            - **Halveringstid:** 30 min (kortere)
        - **Penicillin V**
            - **Administration:** p.o (er syrefast)
            - **Elimination:** 80% udskilles uomdannet i urinen
            - **Halveringstid:** 30-60 min (længere)
        - **Ampicillin**
            - **Administration:** p.o og i.v
            - **Elimination:** Renalt
            - **Kontraindiceret:** Penicillinallergi
            - **Bivirkninger:** Kvalme + opkast
        - **Amoxicillin +/-clavulansyre**
            - **Note:** bredspektret
            - **Administration:** p.o
            - **Elimination:** Renal
            - **Kontraindiceret:** Penicillinallergi
            - **Bivirkninger:** GI-gener, hududslæt
            - **Interaktioner:** Clavulansyre + beta-laktamer - clavulansyre binder irreversibelt til beta-laktamaser og beskytter beta-lakam-ab nod nedbrydningen
        - **Dicloxacillin**
            - **Note**: Effektiv mod pencillinase-producerende stafylokokker
            - **Administration**: p.o
            - **Elimination**: Renal
            - **Bivirkninger**: GI-gener, allergiske reaktioner, hududslæt
- Cefalosporiner
    - **Cefuroxim**
        - **Note**: 2. generations cefalosporiner og tidsafhængig
        - **Administration**: i.v og i.m (kræver sundhedsfagligt personale)
        - **Elimination**: Renal
        - **Bivirkninger**: GI-gener, allergiske reaktioner, hududslæt

- **Kontraindikationer**: Alvorlig penicillin-/cefalosporinallergi (krydsreaktion på cephalosporiner - immunsystemet reagere på cephalosporiner, da de begge har en beta-laktam-ring)

Proteinsyntese hæmmer

- **Makrolider**
- **Note:** Bakterostatiske og koncentrationsafhængig
- **Virkningsmekanisme:** Makrolider binder til reversibelt 50S-underenheden af bakteriers ribosomer. De hæmmer translokation under proteinsyntesen:
  → Peptidkæden kan ikke forlænges
  → Hæmmet proteinsyntese
  - Claritromycin
    - **Note**: Hæmmer CYP-systemet
    - **Administration**: p.o
    - **Elimination**: galde og renalt
    - **Bivirkninger**: GI-gener, smagsforstyrrelser, øget QT-interval
    - **Kontraindikationer**: Alvorlige hjerterytmeforstyrrelser
  - Azitromycin
    - **Administration**: p.o
    - **Elimination**: Galde og renal
    - **Bivirkninger**: GI-gener, hovedpine, øget QT-interval
    - **Kontraindikationer**: Overfølsomhed over for makrolider
  - Erythromycin
    - **Note**: Stærk CYP-system hæmmer
    - **Administration**: p.o og i.v
    - **Elimination**: Udskilles med galde
    - **Bivirkninger**: GI-gener, smagsforstyrrelser, øget QT-interval
    - **Kontraindikationer**: Overfølsomhed over for makrolider
- **Tetracykliner**
- **Note:** Bredspektret med bakterstatisk virkning og er tidsafhængig
- **Virkningsmekanisme**: Binder reversibelt til 30S-underenheden af bakteriers ribosomer. Hæmmer binding af aminoacyl-tRNA til A-sitet:
  → Peptidkæden kan ikke forlænges
  → Hæmmet proteinsyntese
  - Tetracyklin
    - **Note**: Danner komplekser med Ca2+
    - **Administration**: p.o
    - **Elimination**: Renal udskillelse
    - **Bivirkninger**: GI-gener, fotosensitivitet, tandskader og misfarvning
    - **Kontraindikationer:** Gravide og amning, børn under 8 år, svær nyreinsufficiens, må ikke gives med mælk
    - **Interaktion:** Tetracyklin + mælk → Ca^{2+} nedsætter absorption og effekt
      - Binder til ca2+ (tandemalje, knoglevæv) → defekter eller misfarvning af tænder samt nedsat knoglevækst
      - Gravide: kan krydse placenta og binde til ca2+ og hæmme knoglevæksten i fosteret
  - Doxycyklin
    - **Administration**: p.o

        - **Elimination**: Hepatisk
        - **Bivirkninger**: GI-gener, fotosensitivitet, candida-overvækst
        - **Kontraindikationer:** Gravide og amning, børn under 8 år, overfølsomhed over for tetracykliner, må ikke gives med mælk

- **<u>Aminoglykosider</u>**
- **Note:** Bakterocidt og er koncentrationsafhængig
- **Virkningsmekanisme:** Binder til irreversibelt 30s-underenhed af bakteriens ribosomer. Dette resultere i en abnorm proteindannelse, hvor der dannes dysfunktionelle proteiner.
    - Gentamycin
        - **Spektrum:** G^- stave
        - **Administration**: i.v, i.m
        - **Elimination**: Renal
        - **Bivirkninger**: Nefrotoksisk og ototoksisk
        - **Kontraindikationer:** Myasthenia gravis, svær nyreinsufficiens, graviditet (skadelig for fosterets øre og nyre)
        - **Interaktioner:** Synergistisk effekt med beta-laktamer
        - **Længerevarende behandling:** Dosis skal justeres efter nyrefunktion for at reducere toksicitet
    - Tobramycin
        - **Administration**: i.v, i.m
        - **Elimination**: Renal
        - **Bivirkninger**: Nefrotoksisk og ototoksisk
        - **Kontraindikationer:** Myasthenia gravis, svær nyreinsufficiens, graviditet (skadelig for fosterets øre og nyre)
- **<u>Lincosamider</u>**
- **Note:** Bakterostatisk
- **Virkningsmekanisme**: Binder reversibel til 50S-underenheden af bakteriers ribosomer. Hæmmer proteinsyntesen ved at blokere peptidkædeforlængelse:
  → Bakteriostatisk effekt
    - Clindamycin
        - **Note**: Mod anaerobe og gram-positive bakterier
        - **Indikation:** Penicillinallergiker
        - **Administration**: p.o, i.v
        - **Elimination**: Udskilles med galde
        - **Bivirkninger**: GL-gener, hududslæt, kvalme og opkastninger
        - **Kontraindikationer:** Nedsat leverfunktion
- **<u>Fucidin</u>**
- **Virkningsmekanisme**: Hæmmer bindingen af RNA til ribosomernes 50s del i bakterier. Dette sker ved at hæmme elongering faktoren, som indgår i bakteriens proteinsyntese.

    - Fucidin
        - **Administration**: Topikal, p.o
        - **Elimination**: Udskilles med galde
        - **Bivirkninger**: GI-gener, leverpåvirkninger og hudreaktioner
        - **Kontraindikationer:** Svær leversygdom og overfølsomhed

DNA-syntese hæmmer:

- **Fluorkinoloner**
- **Note:** Bakterocidt og koncentrationsafhængige
    - **Ciproflaxacin**
        - **Note**: Bakterocidt virkning
        - **Administration**: i.v, p.o, i.m
        - **Elimination**:
        - **Virkningsmekanisme:** Binder irreversibelt til DNA-gyrase (svarer til topoisomerase 2 i huame celler). Dette forhindre relaksering af supercoilis (manglende afvikling af spænding og DNA-brud). Dette resultere i DNA-brud og DNA transskriptionen og replikationen forhindres
        - **Bivirkninger**: GI-gener, QT- forlænges, fotosensitivitet, inducerer epileptiske anfald (kan nedsætte krampe-tærsklen - nemmere kan udløse kramper)
        - **Kontraindikationer:** Gravide, amning, epilepsi, børn (beskadigelse af brusk i leddene)
        - **Interaktioner:**
            - Jern, calcium, magnesium og zink hæmmer optagelsen af ciprofloxacin
            - Hæmmer CYP-systemet - kan øge warfarins eller theopfylins koncentration ved sammentidlig behandling
- **Metronidazol**
- **Note:** Bakterocidt og koncentrationsafhængige
    - **Metronidazol**
        - **Note:** Virker på anaerobe bakterier
        - **Administration**: p.o, i.v, topikal, rektal
        - **Elimination**: Primært hepatisk/i leveren, hvor kun en mindre del udskilles uomdannet renalt.
        - **Virkningsmekanisme:** Et prodrug der via ferredoxin og nitroreductase-enzymer reduceres til en aktiv metabolit. Den aktive metabolit binder til bakteriens DNA, og resulterer i DNA-fragmentering. Dette hæmmer nukleinsyresyntesen og fører til celledød.
        - **Bivirkninger**: GI-gener, hovedpine, perifer neuropati
        - **Kontraindikationer:**
            - Samtidig alkoholindtag → antabus reaktion
            - Svær leversygdom
- **Sulfonamider**
    - S*ulfametizol*
        - **Note**:
            - Bakteriostatisk
            - hæmmer 1. trin i folinsyntesen
            - virker kun på bakterier
        - **Administration**: p.o
        - **Elimination**: Renal
        - **Virkningsmekanisme:** Hæmmer dihydrofolat-syntase (DHF-syntase), således PABA ikke kan omdannes til dihydrofolat (DHFA). Dette resultere i en hæmmelse af DNA-syntesen.

- **Bivirkninger**: Hududslæt, GI-gener, knoglemarvssuppression, nefrotoksitet og heåatotoksisk
- **Kontraindikationer:** Sulfa-allergi, graviditet, amning, svær lever og nyresygdom
- **Interaktioner:** Virker synergistisk med trimetoprim

- **Trimetoprim**
  - Trimetoprim
    - **Note**:
      - Bakteriostatisk
      - hæmmer 2. trin i folinsyntesen
      - virker på humane og bakterieceller
    - **Administration**: p.o
    - **Elimination**: Renal
    - **Virkningsmekanisme:** Hæmmer dihydrofolat reduktase (DHF-reduktase), således dihydrofolat ikke kan omdannes til tetrahydrofolat. Dette resultere i en nedsat purin- og tyramidinsyntese, hvorved DNA-syntesen hæmmes.
    - **Bivirkninger**: Hududslæt, GI-gener, knoglemarvssuppression
    - **Kontraindikationer:** Folatmangel, graviditet, svær nyreinsufficiens

Antimykotika

- **Nystatin**
  - **Note**: Polyener (hydrofil og en hydrofob del) og har en fungicid virkning
  - **Administration**: p.o og topikal > Lokalt
  - **Elimination**: Via fæces
  - **Virkningsmekanisme:** Binder til ergosterol i cellevæggen i fungi, hvor den danner en transmembranøs ionkanal. Dette resultere i en ændring i cellulær permeabilitet ved tab af Na+ og K+-ioner. Dette resulterer i iontab og celledød.
  - **Bivirkninger**: GI-gener, lokal irritarion (ved topikal brug)
  - **Kontraindikationer:** Overfølsomhed over for nystatin

- **Miconazol**
  - **Note**: Fungistatisk virkning
  - **Administration**: Topikal > Lokalt
  - **Elimination**: Hepatisk metabolisme
  - **Virkningsmekanisme:** Azolers funktion er at hæmme ergosterolsyntesen i svampens cellemembran og virker ved at hæmme enzymet 14-alfa-sterol-demethylase. Dermed forhindres omdannelsen af lanosterol til ergosterol, hvorved svampens cellemembran svækkes og bliver ustabil. Dette resulterer i hæmmet vækst.
  - **Bivirkninger**: Lokal irritation, kløe, svie
  - **Kontraindikationer:** Overfølsomhed
  - **Interaktioner:** Hæmmer CYP-systemet og lægemidler, som metaboliseres af dette, får en øget plasmakoncentration

- **Fluconazol**
    - **Note**: Fungistatisk virkning
    - **Administration**: p.o, i.v > Systemisk
    - **Elimination**: Renal
    - **Virkningsmekanisme:** Virker ved at hæmme syntesen af ergosterol fra lanosterol i fungi ved at hæmme 14-alfa-sterol-demethylase. Dette resulterer i en ustabil cellevæg, hvilket hæmmer celle væksten.
    - **Bivirkninger**: GI-gener, hududslæt, hovedpine, OT-forlængelse
    - **Kontraindikationer:** Overfølsomhed for azoler, svær leversygdom
    - **Interaktioner:** Hæmmer CYP-systemet og lægemidler, som metaboliseres af dette, får en øget plasmakoncentration

- **Itraconazol**
    - **Note**: Fungistatisk virkning
    - **Administration**: p.o
    - **Elimination**: Udskilles via galde og fæces
    - **Virkningsmekanisme:** Virker ved at hæmme syntesen af ergosterol fra lanosterol i fungi ved at hæmme 14-alfa-sterol-demethylase. Dette resulterer i en ustabil cellevæg, hvilket hæmmer celle væksten.
    - **Bivirkninger**: GI-gener, hududslæt, hovedpine, leverpåvirkning
    - **Kontraindikationer:** Hjertesvigt, graviditet, svær leversygdom
    - **Interaktioner:** Hæmmer CYP-systemet og lægemidler, som metaboliseres af dette, får en øget plasmakoncentration

Herpes:

- **Acyklovir (aciclovir)**
    - **Note**: Effektiv mod HSV og VZV. Det virker virusstatisk
    - **Administration**: p.o, i.v, topikal
    - **Elimination**: Renal
    - **Virkningsmekanisme:** Aciclovir diffundere ind i den virus inficeret celle, hvor tyramidinkinaser fosforylere aciclovir til aciclovir monofosfat, således det ikke kan træde ud af cellen. Den øget ophobning af aciclovir-monofosfat vil fosforyleres af cellulære kinaser til aciclovir-trifosfat (aktive stof). Dette føre til en hæmning af viral DNA-polymerase og virus replikation.
    - **Bivirkninger**: GI-gener, hovedpine, neurotoksicitet
    - **Kontraindikationer:** Overfølsomhed og svær nyreinsufficiens
- **Valaciclovir**
    - **Note**: Prodrug til aciclovir
    - **Administration**: p.o
    - **Elimination**: Renal
    - **Virkningsmekanisme:** Samme som aciclovir
    - **Bivirkninger**: GI-gener, hovedpine
    - **Kontraindikationer:** Overfølsomhed og svær nyreinsufficiens
- **Ganciclovir**
    - **Note**: Nukleosidanalog
    - **Administration**: i.v

- **Elimination**: Renal
- **Virkningsmekanisme:** Fosforyleres af viral kinase (UL97). Hæmmer viral DNA-polymerase. Indbygges i DNA → kædestop
- **Bivirkninger**: Myleosupression, nefrotoksicitet, GI-gener
- **Kontraindikationer:** Graviditet, overfølsomhed, svær knoglemarvssuppression

HIV-behandling:

HIV-behandling er livslang kombinationsbehandling med antiretrovirale lægemidler, der hæmmer HIV-replikation og forhindrer sygdomsprogression og smitte.

- **Atazanavir**
  - **Note**: HIV-proteasehæmmer
  - **Administration**: P.o. med mad
  - **Elimination**: Metaboliseres hepatisk
  - **Virkningsmekanisme:** Hæmmer HIV-1 protease → ↓ viral replikation
  - **Bivirkninger**: Kvalme, diarre, hovedpine
  - **Kontraindikationer:** Svær leverinsufficiens
  - **Interaktion:** Kombination med PPI nedsætter absorption
- **Lamivudin**
  - **Note**:
    - Nukleosid revers transkriptase-hæmmer
    - Anvendes mod HIV og hepatitis B
  - **Administration**: P.o. og ofte i kombinationsbehandling
  - **Elimination**: Udskilles primært uomdannet renalt
  - **Virkningsmekanisme:**
    - Hæmmer HIV revers transkriptase → Hæmmer viral DNA-syntese
  - **Bivirkninger**: Kvalme, diarré, hovedpine, træthed
  - **Kontraindikationer:** Kendt overfølsomhed
- **Efavirenz**
  - **Note**: Non-nukleosid revers transkriptase-hæmmer (NNRTI)
  - **Administration**: P.o. ofte ved sengetid
  - **Elimination**: Metaboliseres hepatisk
  - **Virkningsmekanisme:**
    - Ikke-kompetitiv hæmning af HIV-1 revers transkriptase
    - Binder allosterisk til enzymet → Hæmmer viral DNA-syntese
  - **Bivirkninger**: Svimmelhed, søvnforstyrrelser, angst
  - **Kontraindikationer:** Graviditet, svær leverinsufficiens
- **Tenofovir**
  - **Note**: Anvendes mod HIV og hepatitis B
  - **Administration**: P.o.
  - **Elimination**: Udskilles renalt via glomerulær filtration og tubulær sekretion
  - **Virkningsmekanisme:**
    - Hæmmer HIV revers transkriptase → Indbygges i viralt DNA → Kædetermination
  - **Bivirkninger**: Nefrotoksicitet, Gastrointestinale gener
  - **Kontraindikationer:** Svær nyreinsufficiens

- **<u>Integrase-inhibitor: raltegravir</u>**
  - **Administration**: P.o. 2x dgl.
  - **Virkningsmekanisme:** Hæmmer HIV-integrase → Ingen videre viral replikation
  - **Bivirkninger**: Hovedpine, kvalme, diarré, træthed
  - **Kontraindikationer:** Kendt overfølsomhed

Hepatitis B og C:

- **Interferon-a (til begge)**
  - **Note**: Antiviral og immunstimulerende virkning (et alternativ til nukleosidanaloger.
  - **Administration**: s.c. og i.m.
  - **Elimination**: Hepatisk og renal nedbrydning
  - **Virkningsmekanisme:** Det inhiberer syntesen af viralt protein og viral replikation samt aktiverer immunceller, som kan genkende virusinficerede celler og destruere dem.
  - **Bivirkninger**: Knoglemarvsupression, depression, influenza-ligne symptomer
  - **Kontraindikationer:** Autoimmun hepatitis, alvorlig hjertesygdo
- **Sofosbuvir (kun til C)**
  - **Note**: Nukleotidanalog
  - **Administration**: p.o
  - **Elimination**: renal
  - **Virkningsmekanisme:** Virker ved at hæmme RNA-afhængig RNA-polymerase (virker ved kædeterminering). Sofosbuvir mangler den pentose, som er en vigtig komponent og nødvendig for nukleinsyrens forlængelse. Derfor hæmmes viral replikation og virus syntesen.
  - **Bivirkninger**: Knoglemarvsdepression og hududslæt
  - **Kontraindikationer:** Samtidlig indtag af P-glykoprotein-induktorer (fx. rifampicin)
- (lamivudin og tenofovir virker også)

Influenza:

- **Oseltamivir**
  - **Indikation:** Influenza-virus (A+B)
  - **Administration**: p.o
  - **Elimination**: Renal
  - **Virkningsmekanisme:** Oseltamivir er et prodrug, der i leveren omdannes til oseltamivirarboxylat. Det aktive stof hæmmer neuraminidase på influenzavirus' overflade. Herved forhindres frigivelse af nydannede viruspartikler fra inficerede celler, hvilket reducerer virusspredning i luftvejsepitelet.
  - **Bivirkninger**: GI-gener
  - **Kontraindikationer**: Overfølsomhed

Forgiftningsbehandling: For såvidt der nævnes specifikke antidoter under de enkelte lægemidler (f.eks. N-acetylcystein under paracetamol (acetaminophen)) skal de kendes