

Farmakologi

Af Asma Bashir

Københavns Universitet

www.asmabashir.com

MEDICINORDINATION PÅ HOSPITALER:

Formål med medicinskema:

- Optimal sikkerhed ved lægemiddelordination
- Rette lægemiddel til rette patient på rette tidspunkt
- Medicinstatus samlet på et sted

Medicinskemaet er et journalbilag og dermed et juridisk dokument

§ 6. stk. 1. i lægeloven: en læge er under udøvelsen af sin gerning forpligtet til at vise omhu og samvittighedsfuldhed henvender også ved økonomisk ordination af lægemidler, benyttelse af medhjælp mv.

Medicinordinationer findes i dag enten som medicinskemaer eller i EPJ (elektrisk patient journal) / EPM (elektrisk patient medicinering)

ORDINATIONSTYPER

- Fast ordination
- Pn (ved behov)
- Engangsordination
- Delegeret ordination

OPDELING

- Ordinationsdel
- Administrationsdel

RECEPTER

Indledning når man skriver recepter:

- Traditionelt med dobbeltkors #, som betyder "in nomine dei" (i Guds navn)

Anvisning til apoteket:

- "Rp." (recipe; dansk: Tag!)
Efterfulgt af lægemiddel-form, lægemidlets navn (handelsnavn), styrke og den ordinerede mængde

Brugsanvisning:

- Til patienten: indledes med bogstaver d.s. (detur, signatur; dansk: udlever)

F.eks.:

Rp.: form, navn, styrke

No.: mængde (f.eks. hvor mange tabletter i flasken skal der være)

D.s.: dosering og indikation på let forståelig dansk

Evt. hvor mange gange recepten kan indløses

Evt. tilskud

MEDICIN.DK SYMBOLER

- Alment sygesikringstilskud
- Klausuleret sygesikringstilskud til bestemte sygdomme
- Klausuleret sygesikringstilskud til pensionister eller bestemte sygdomme

- A – Må udleveres en gang med mindre udleveringen sker i mindre portioner ad gangen
- AP4 – Må udleveres en gang efter samme recept. Anvendelse af speciel recept eller angivelse af lægens cpr-nummer.
- AP4BG – Som AP4 men kun til sygehuse
- B – Må udleveres flere gange hvis dette er angivet på recepten
- BEGR – Som A men kun til sygehuse
- HA – Håndkøb Apoteksforbeholdt
- HF – Håndkøb ikke apoteksforbeholdt
- HX – Håndkøb ikke apoteksforbeholdt. Max en pakke per kunde/dag
- NB-S – Som A kun til sygehuse eller speciallæger

EKSEMPLER PÅ LÆGEMIDLER

- Dolol (tramadol) – A
- Contalgin (morfin) – AP4
- Pamol (paracetamol) – HX
- Stesolid – A
- Lyrica – B
- Genotropin – BEGR
- Accutin – NBS, alment praktiserende læge må ikke udskrive den

KARDIOLOGI OG LÆGEMIDLER

NITROGLYCERIN

- *Indikation:* angina pectoris
- *Form:* findes som tabletter eller spray
- *Indtagelse:* tages sublinguelt
- *Indtrædelse af virkning:* som regel efter ½-2 min. Dosis kan gentages ved manglende effekt efter 5 min.
- *Virkningsmekanisme:*
 - Virker på Guanylyl cyclase (GTP → cGMP)
 - Cyclic GMP aktiverer cGMP dependent kinase som fosforylerer og inaktiverer myosin light-chain kinase
 - Derved kan den ikke reagerer med Ca⁺⁺ og hindrer fosforylering af myosin hæmmende karkontraktion
 - Afslapper glat muskulatur
 - Ophæver koronarspasm
 - Venodilatation → ↓ preload
 - Arteriedilatation → ↓ afterload
 - Hjertets arbejde nedsættes og dermed iltforbrug
 - Dilaterer kollateraler → redistribution af blod til iskæmiske områder
- *Bivirkninger:* dunkende hovedpine pga. venedilatation. Flushing

DIURETIKA

- *Indikation:* ved symptomatisk hjerteinsufficiens med organstase og ødemdannelse. Akut venstresidigt hjertesvigt med svær lungestase eller lungeødem pga. ↑ fyldningstryk af hjertet behandles med iv. indgift af loop-diuretikum. Ved kronisk hjerteinsufficiens med lettere ødemer og symptomer anvendes tiaziddiuretika.
- *Virkningsmekanisme:* den renale udskillelse af salt og vand øges
- *Klinisk effekt:* aftagelse af dyspnø og mindskelse af perifere stasefænomener

LOOP-DIURETIKA SOM FUROSEMID (DIURAL®) OG BUMETANID (BURINEX®)

- 1. valgspræparater ved svære hjerteinsufficiens
- Primært angrebepunkt: det tykke ascenderende ben af Henles slynge
- *Virkningsmekanisme:* de filtreres ikke glomeruli, secernerer i proximale tubuli. De binder sig til Na⁺/K⁺,2Cl⁻-cotransporteren i det tykke ascenderende ben af Henles slynge (TAL) og hæmmer reabsorptionen af natrium- og klorioner. Den ↑ Na⁺-udskillelse ledsages af et tab af kalium, magnesium, klorid, og vand.
- *Bivirkninger:* hypokaliæmi, hypovolæmi, ototoksicitet ved ↑ doser. Behandlingen skal altid ledsages af kaliumtilskud med omhyggeligt kontrol af elektrolytter.
- *Interaktioner:* sammen med NSAID-præparater → nyrefunktionsnedsættelse og aftagende diuretisk virkning. Sammen med aminoglykosider → ototoksicitet

TIAZIDER SOM BENDROFLUMETHIAZID

- *Indikation:* hypertension, lette ødemer, recidiverende kalkholdige nyresten
- *Angrebepunkt:* de distale snoede tubuli (tubuli contorti distales)

- *Virkningsmekanisme:* de filtreres ikke i glomeruli, secernerer i proximale tubuli, virker på Na^+ -reabsorption fra den lumenale side i distale tubuli
- *Bivirkninger:* generelt kun sjældent subjektive bivirkninger. \uparrow doser \rightarrow \downarrow glukosetolerans (provokerer Diabetes Mellitus type 2) og \uparrow P-Urat, og undertiden provokere arthritis urica-anfald. Tillige giver de \uparrow P-Triglycerid og P-Cholesterol, især LDL-fraktionen. I en del tilfælde impotens. Ved $\text{GFR} < 30 \text{ ml/t}$ gives i kombination med furosemid.
- *Interaktioner:* kombination med diuretika kan føre til nyrefunktionsnedsættelse og aftagende diuretisk virkning

ALDOSTERONANTAGONISTERNE SPIRONOLAKTON OG EPLERENON

- *Indikation:* post-AMI, hjerteinsufficiens (udrivningsfraktion $< 40 \%$) (specielt Eplerenon) og kronisk systolisk hjerteinsufficiens i NYHA-III-IV og en udvandringsfraktion $< 35 \%$ (specielt Spironolakton). Behandlingen gives først når patienterne er velkompenserede på en basisbehandling bestående af diuretikum, ACE-hæmmer eller angiotensin II-receptor antagonist og β -blokkere.
- *Virkningsmekanisme:* Spironolakton er et svagt diuretikum og svagt antihypertensivum og nedsætter reabsorptionen af natrium i nyrenes samlerør ved kompetitiv hæmning af aldosteron. Der ses et fald i den perifere modstand. Det insufficiante hjertes fyldningstryk og pumpefunktion nedsættes og venstre ventrikels udvandringsfraktion øges. Den modvirker interstitiel fibrosedannelse i myokardiet.
- *Bivirkninger:* gynækomasti (op til 20 %) pga. en vis affinitet til androgen- og progesteronreceptorerne, ses ikke ved Eplerenon, der kun påvirker aldosteronreceptorerne. Andre bivirkninger er hyperkaliæmi.

BETA-BLOKKERE – BETA-ADRENOCEPTOR BLOKERENDE STOFFER

- *Indikation:* stabil angina, arytmier, kronisk hjerteinsufficiens, hypertension, glaukom, thyreotoxikose, migræne, essentiel tremor, eksamensnervøsitet.
- Ingen plads i behandlingen af akut hjertesvigt, dvs. ingen lungeødem, kardiogent shock eller tegn på væskeretention. Patienter med kronisk systolisk hjerteinsufficiens og post-AMI-hjerteinsufficiens skal være i en basisbehandling med diuretika og ACE-hæmmer, så der ikke forekommer stasefænomener og/eller væskeretention.
- *Virkning:* en nedsættelse af myokardiets iltforbrug via en hæmning af adrenergt indiceret stigning i puls, blodtryk og myokardiekontraktilitet. De dæmper den forhøjede sympatiske aktivitet og normaliserer aktiviteten af de kardielle β -receptorer. Desuden bedres myokardiets blodforsyning som følge af forlængelse af den diastoliske gennemblødningstid dvs. ved at mindske hjertefrekvensen. De medfører også regression af venstre ventrikulær hypertrofi samtidigt med udvandringsfraktionen øges. De reducerer nyrenes reninsekretion, og dermed falder angiotensin II-koncentrationen, der videre medfører fald i sympatisk nerveaktivitet pga. nedsættelse af en faciliterende virkning af angiotensin II på det sympatiske nervesystem.
- *Startdosis:* startes langsomt med en lav dosis og øges hver 2. uge indtil måldosis er nået. F.eks. metoprolol 12,5 mg, bisoprolol 1,25 mg eller carvedilol 3,125 mg x 2 dgl. Slutdosis er metoprolol 200 mg, bisoprolol 10 mg eller carvedilol 25 mg x 2 dgl.
- *Bivirkninger:* muskeltræthed, mareridt, depression og impotens (\downarrow libido). Kan give bradykardi og AV-blok. Kan medføre \uparrow S-Triglycerider og \downarrow HDL-kolesterol, mens total kolesterol og LDL-kolesterol er uændret. Kan fremprovokere Diabetes Mellitus type 2.

Et pludseligt ophør af langtidsbehandling med β -receptor antagonist kan udløse \uparrow sympatikustonus med takykardi og blodtryksstigning med risiko for forværring af angina pectoris. Desuden nervøsitet, indre uro og rysten. Hos patienter med aterosklerotisk hjertesygdom kan udover angina pectoris medføre AMI eller pludselig død. Fænomenet skyldes \uparrow følsomhed for katekolaminer pga. \uparrow receptorantal der afsløres, når β -blokaden forsvinder. Seponering bør derfor foretages gradvist over flere dage.

- *Kontraindikationer:* atrioventrikulær overledningsforstyrrelse, spasmaangina, hypotension, svært irreguleret diabetes mellitus. Anbefales forsigtighed ved KOL, astma bronchiale, symptomer ved Raynauds sygdom.

ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME- (ACE) HÆMMER/ANGIOTENSIN II-ANTAGONISTER

- *Indikation:* basisbehandling for patienter med hjerteinsufficiens og systolisk \downarrow funktion af venstre ventrikel, EF < 40 %. Regression af venstre ventrikels hypertrofi.
- *Virkningsmekanisme:* hæmmer omdannelse af angiotensin I til det potente karkontraherende angiotensin II ved at blokere det enzym (converting enzyme) som katalyserer denne proces. Ligeledes hæmning af aldosteronsekretionen og nedbrydningen af det kardilaterende peptid bradykinin. Hæmning af remodellering af venstre hjertekammer efter AMI.
- *Klinisk effekt:* vasodilatation.
- *Startdosis:* for at forebygge et dramatisk blodtryksfald pga. \uparrow reninkoncentrationen, indledes behandlingen forsigtigt evt. med en \downarrow testdosis. Behandling med diuretika, vasodilatorer og sympaticus-hæmmere bør som hovedregel være seponeret nogle dage forud, da man ellers ved behandlingens start frarøver patienten den sidste forsvarsmekanisme. Afhængigt af den kliniske tilstand gradvis dosistitrering til optimalt terapeutisk niveau i løbet af dage til uger. Forsigtighed tilrådes hos patienter med hypotension (systolisk < 90 mm Hg), ved hyponatriæmi og hypovolæmi efter en intensiv diuretisk behandling.
- *Bivirkninger:* hos nogle nyrefunktionsnedsættelse (kan acceptere en stigning i nyretal op til 20 % ellers overveje seponering).
- *Interaktioner:* NSAID (ikke acetylsalicylsyre) svækker effekten af ACE-hæmmere. \uparrow risiko for hyperkaliæmi, hvis der samtidig gives kaliumtilskud og/eller kaliumbesparende diuretikum.
- *Kontraindikationer:* hjerteinsufficente patienter med aortastenose, mitralstenose, pulmonalstenose eller hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati. Graviditet og amning og dobbeltsidige nyrearteriostenose (kan ophøre nyrens glomerulær filtration pga. ophævelse af den angiotensin II-medierede konstriktion).

ANGIOTENSIN II-ANTAGONISTER SOM LOSARTAN OG CANDESARTAN

- *Indikation:* de patienter, der under ACE-hæmmerbehandling udvikler bivirkninger (tør hoste) eller allergisk ødem (angioneurotisk ødem)
- *Virkningsmekanismer:* disse blokerer en af de receptorer, AT₁-receptorer, som angiotensin II påvirker
- *Bivirkning:* svimmelhed, tør hoste og angioneurotisk ødem er sjældent.

CALCIUMANTAGONISTER

- Hovedageligt til patienter, som ikke kan tåle β -blokkere
- *Virkningsmekanismer:* hæmmer calciumtransporten over cellemembranerne, hvilket i modstandskarrens glatte muskelceller giver tonusnedsættelse førende til vasodilatation, dvs. perifere kardilatation. Følgende præparater har følgende virkninger:

1. Verapamil – virker overvejende på hjertet
 2. Dihydropyridinderivater: amlodipin, felodipin, isradipin, nifedipin – virker overvejende på karrene
 3. Diltiazem – midt imellem
- *Startdosis:* startes med ↓ dosis og ved utilstrækkelig effekt gradvist øges til maksimal anbefalet dosis.
 - *Bivirkninger:* nogle får perifere ødemer eller hovedpine som følge af cerebral vasodilatation ved behandling med dihydropyridinderivater. Nogle patienter kan få obstipation af verapamil.
 - *Kontraindikation:* Verapamil og Diltiazem er kontraindiceret ved svær hjerteinsufficiens, AV-blok og syg sinusknude pga. deres negativ inotrop kardial virkning.

KALIUMKANAL-ÅBNERE

Nicorandil er en perifert virkende vasodilatator med virkning på karrenes glatte muskulatur. Åbning af kaliumkanalerne i muskelcellerne fører til afslapning af disse og ↑ gennemblødning bl.a. af koronarkarrene.

SINUSKNUDEHÆMMERE

Ivabradin hæmmer impulsbredningen i sinusknuden og derved nedsætter hjerterefrekvensen. Kan benyttes ved normal sinusrytme og hvor der er kontraindikation mod behandling med β-blokkere eller intolerans over for disse.

DIGOXIN

- *Indikation:* patienter med hjertesvigt og samtidig atrieflimren/flagren med påskyndet ventrikelaktion, uanset årsagen til hjerteinsufficiens. Den gives som den sidste mulighed i behandlingen ved hjerteinsufficiens.
- *Virkningsmekanisme:* øger myokardiets kontraktilitet ved at hæmme $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -pumpen bundet til cellemembranen, dvs. den binder sig til den ekstracellulære del af pumpen. Den øgede intracellulære natriumioner hæmmer udpumpningen af calciumioner til ekstracellulærvæsken medførende ↑ intracellulære calcium koncentration omkring aktin- og myosinfilamenterne i sarkomeret. Samtidig hæmmes AV-overledningen.
- *Dosis:* det terapeutiske interval for digoxin angives til 1,0-2,2 nmol. I terapeutiske koncentrationer ↑ parasymphaticustonus (hæmning af sinusknuden), samtidig mindskes sympaticus tonus, hvilket gør, at ↑ parasymphaticustonus ses tydeligere bl.a. i form af lavere puls. Den har en lang halveringstid, hos yngre ca. 40 timer, hos ældre 50-60 timer og ved anuri ca. 5-6 døgn.
- *Bivirkninger:* ved doser > 2,5 nmol kan medføre forskellige former for arytmier, sinusbradikardi, nodal takykardi, øget ventrikulær ekstrasystoli og evt. polymorf ventrikulær takykardi. Digoxin kan påvirke CNS. Ved digoxinforgiftning optræder synsforstyrrelser, kvalme, opkastning og hallucinationer.
- *Kontraindikation:* WPW-syndrom hos voksne, da digoxin kan påvirke det accessoriske ledningsbunt, således at overledningen øges til 1:1, dermed udvikling af ventrikulær takykardi eller ventrikelflimren. Den må heller ikke anvendes til 2. og 3. grads AV-blok samt obstruktiv kardiomyopati.

ANTIKOAGULATION

- *Indikation:* ved svært ↓ venstre ventrikelfunktion, stort forvægs AMI og aneurisme på venstre ventrikel samt atrieflimren og svære grader (NYHA III-IV) med sinusrytme, hvor der er ↑ tromboembolisk risiko samt ved tromboser.

ACETYLSALICYLSYRE

- *Virkningsmekanisme:* inaktivering af enzymet cyclooxygenase og dermed hæmning af produktion af tromboxan A₂-induceret trombocyttaggregation.
- *Dosis:* 75 mg dgl livslang hos alle patienter med iskæmiske hjertesygdom ved fravær af bivirkninger (gastrointestinal blødning, ventrikeldyspepsi, allergi) og aterosklerose
- *Klinisk effekt:* den relative risiko for et nyt infarkt nedsættes med 27 % og den absolutte risiko med 3,3 %.

CLOPIDOGREL – ADP-RECEPTORANTAGONISTER

- *Indikation:* til høj-risikopatienter med ST/T-ændringer i ekg og/eller troponin-forhøjelse. Desuden alternativ til acetylsalicylsyre, når den ikke tolereres.
- *Virkningsmekanisme:* Clopidogrel er en overfladereceptorhæmmer og hæmmer ADP's binding til sin trombocyt receptor og modvirker herved ADP-medieret forstærkning af trombocyttaggregationen.
- *Klinisk effekt:* vist at have en nedsættelse af reinfarkt-hyppigheden hos patienter med AKS, AMI og primær PCI, især i kombination med acetylsalicylsyre over 12 måneder.

BEHANDLINGSSTOFFER VED ARYTMIER

Traditionelt opdeles anti-arytmika i 4 klasser:

1. *Klasse I:* Na⁺-kanal-blokkere og hæmmer depolariseringshastigheden og hermed konduktionshastigheden.
 - a) Disse stoffer virker på adskillige typer af ionkanaler og hæmmer ledningshastigheden (Na⁺-kanaler) og forlænger repolariseringsfasen (K⁺-kanaler). Der er:
 - Kinidin:
 - Kan øge QRS-bredden og forlænge QT evt. med fremkomst af U-takker
 - Effektivt i suppression af paroxysmal atrieflimren.
 - Risiko for proarytmi (torsades des pointes: forlænget QT over 500 ms)
 - Bivirkning: diare, kvalme, mavesmerter, øresusen, trombocytopeni, arytmier, Torsades des pointes og hududslæt
 - Disopyramid
 - Bivirkning: mundtørhed, urinretention, læsebesvær, forstoppelse, Torsades des pointes
 - b) En relativt selektiv virkning på Na-kanalerne og forkorter den samlede varighed af aktionspotentialer.
 - Lidokain
 - Effektivt i hæmning af ventrikulær ekstrasystoli, ventrikulær takykardi og ventrikelflimren
 - Ingen virkning på supraventrikulære takykardier
 - ↑ virkningen under iskæmi
 - Ringe negativ inotrop virkning
 - Beskeden påvirkning af sinus- og AV-knudefunktion
 - Ingen effekt på mortaliteten
 - Bivirkninger er konfusion, evt. kramper og i sjældnere tilfælde hjertesvigt og AV-blok
 - Mexiletin – virkningsmekanisme og bivirkninger samme som lidokain

- c) En selektiv virkning på Na-kanalerne. Hæmmer ledningshastigheden (\uparrow QRS-bredde) og automaticitet. Begge stoffer kan slå patienter med iskæmiske hjerter ihjel lidt hurtigere end placebo
- Flecainid:
 - Nogen virkning ved recidivfrekvensen af paroksyttisk atrieflimren
 - Effektivt i forebyggelse af WFW-relaterede takykardier, da stoffet hæmmer overledningen i accessoriske fibre
 - Uegnet til at behandle atrieflagren pga. udtalt antikolinerg virkning ved overledningen
 - Suppression af ekstrasystolen ved ventrikulær ekstrasystoli og iskæmisk hjertesygdom, men også markant overdødelighed
 - Moderat negativ inotrop virkning
 - Bivirkninger: svimmelhed, hovedpine, synsforstyrrelser, kvalme og proarytmi (monomorft VT)
 - Propaferon:
 - Forebyggelse af recidiverende atrieflimren hos ca. 50 %
 - Har en β -blokade lignende effekt
 - Bivirkning: svimmelhed, mavesmerter, kvalme, proarytmier, astma
- d) *Klasse II:*
- β -receptor antagonist med hæmmende virkning på de autonomt regulerende dele af impulsledningssystemet: sinusknuden, AV-knuden og stress-induceret ventrikulær ekstrasystoli.
 - Virksomme i frekvensregulering af atrieflimren og atrieflagren og i forebyggelse af ventrikulær takykardi og ventrikelflimmer.
 - Proarytmi ses ikke men bradykardi, overledningsforstyrrelser og hjertesvigt kan udløses
 - Bivirkninger: AV-blok, negativ inotropi, hypotension, træthed, bronkospasmer, nedsat perifer cirkulation, impotens, astma, manglende insulinføling
- e) *Klasse III* – forlængelse af aktionspotentialiets repolariseringsfase, ses som QT-forlængelse og forlænget refraktærperiode. Angrebepunkt blokade af en eller flere typer K^+ -kanaler.
- Sotalol:
 - Selektiv β -receptorblokker
 - Hæmmer K^+ -flux gennem K^+ -kanaler i cellemembranen
 - Hæmmer sinusknudedefunktionen og AV-overledningen
 - Let negativ inotrop virkning
 - Virksom ved takyarytmi med re-entry-mekanisme, både ventrikulær og supraventrikulær (WPW-syndromet, AV-nodal-takykardi)
 - Recidiv forebyggelse af paroksyttisk atrieflimren
 - Ved høje doser proarytmi i form af torsade des pointes
 - Amiodaron:
 - Forlænger repolarisationsfasen med ledsagende QT-forlængelse
 - Hæmmende virkning på impulsledningshastigheden (Na^+ og K^+ -kanaler)
 - Blokerende virkning på α - og β -receptorer samt calciumkanaler

- Hæmning af sinus- og AV-knundefunktion
- Forebyggelse og behandling af de fleste ventrikulær takykardi og supraventrikulære takykardier
- I lavdosis fastholdelse af sinusrytme ved paroksyttisk atrieflimren
- Reserveres til behandling af refraktære arytmier, hos patienter med ↓ ventrikelfunktion
- Mange bivirkninger: blåfarvning af huden, ↑ solfølsomhed (solbeskyttelse), hepatitis (få %), thyroidea-bivirkninger, neuropati, gastrointerstinale forstyrrelser, udvikling af lungefibrose-lignende allergisk alveolitis (få %), steroideffekt, corneaaaflejringer, proarytmi i form af torsade des pointes (QT-forlængelse)

f) Klasse IV:

- Calciumantagonister: hæmning af AV-overledningen og i mindre omfang af sinusknuden
- Frekvensregulering af permanent atrieflimren, AV-nodal re-entry takykardi og WPW-re-entry-takykardi
- Ingen hæmmende virkning ved paroksyttisk atrieflimren
- Af stoffer: Verapamil og diltiazem
- Verapamil i store doser til terminering af supraventrikulær takykardi – et alternativ til adenosin
- Ikke egnet til akut behandling af takykardi af brede QRS-komplekser pga. hæmodynamisk kollaps

ANDRE ARYTMIKA

- Digoxin:
 - Hæmning af AV-knude via vagus
 - Hæmning af sinus
 - Ved større doser ↑ automaticiteten i ventrikelmyokardiet med udvikling af efterpotentialer
 - Regulering af kronisk atrieflimren, specielt ved hjerteinsufficiens
 - Ingen forebyggende virkning på paroksyttisk atrieflimren
 - Har et snævret terapeutisk interval til 1,0-2,2 nmol/l.
 - Bivirkninger: cerebrale og gastrointestinale symptomer, forskellige former for arytmier, sinusbradikardi, nodal takykardi, øget ventrikulær ekstrasystoli og evt. polymorf ventrikulær takykardi
- Adenosin: endogent purin, binder til A₁-receptor i AV-knuden → åbner K⁺-kanaler → hyperpolarisering → forbigående AV-blok
 - Forbigående AV-blok
 - Terminering af supraventrikulære re-entry-takykardier, der inddager AV-knuden
 - Ledsagende kortvarig vasodilatation, og der kan optræde bronchokonstriktion
 - Ingen effekt på atrieflimren
 - Bivirkninger: varmekøbsfølelse i kroppen, tryk i brystet, åndenød, palpitationer

STATINER

- *Virkningsmekanisme*: hæmmer syntesen af kolesterol ved effektivt at konkurrere med 3-hydroxy-3-methylglutaryl (HMG)-CoA om binding til det enzym (HMG-CoA-reduktase), der katalyserer omdannelsen af HMG

til mevalonsyre, som er en tidlig metabolit i dannelsen af kolesterol. Det resulterende fald i den intracellulære koncentrationer af kolesterol der aktiverer transkriptionen af en række gener, f.eks. genet for LDL-receptoren. Flere LDL-receptorer på overfladen af især hepatocytter sikrer herefter en hurtigere optagelse i leveren, ikke blot LDL, men også VLDL og rest-partikler, som er forstadier til LDL. Statiner reducerer således LDL i plasma både ved at fremme LDL-katabolisme og ved at hæmme LDL-syntese, mens effekten på HDL er stort set uændret.

Andre virkninger omfatter ↑ dannelsen af NO og dermed forbedret endotelfunktion, hæmning af inflammation (f.eks. adhæsion af monocytter til endotel, som er et tidligt trin i ateroskleroseudvikling), og hæmning af dannelsen af proinflammatoriske cytokiner, antioxidativt aktivitet, en antiproliferativ effekt på glatte muskelceller og hæmning af trombocyttaggregation. Der sker reduktion af CRP, som er en følge af LDL-reduktion og mindsning af den inflammation, der er forbundet med aterosklerotisk karsygdom.

- *Dosis:* størst aktivitet om natten, hvorfor de fleste statiner doseres om aftenen, så blodkoncentrationen er størst om natten.
- *Bivirkninger:* hepatitis, hvor ALAT-værdier er $> 3 \times$ øvre normalgrænse. Randomyolyse som kan give muskelsmerter

CHOLESTEROLABSORPTIONSHÆMMERE

- *Virkningsmekanisme:* reducerer absorption af kolesterol og kolesterol-lignende plantesteroler fra tarmen. Leveren forsyner sig med kolesterol, dels ved optagelse af kolesterol i cirkulerende lipoproteiner i blodet, dels kylomikronrestpartikler med kolesterol absorberet i tyndtarmen.

ANIONBYTTERE

- *Indikation:* anvendes til reduktion af LDL-niveauet dvs. til behandling af patienter med ren hyperkolesterolemie
- *Virkningsmekanisme:* udøver deres effekt i mavetarmkanalen og absorberes ikke. De udveksler klorioner med galdesyrer, som bindes til lægemidlet og udskilles fækalt. Herved afbrydes det enterohepatiske galdehyrekredsløb, og for at kompensere for tabet af galdesyrer omdanner leveren mere kolesterol til galdesyrer. Det resulterende fald i intracellulært kolesterol i hepatocytter medfører syntese af flere LDL-receptorer, som derefter fjerner LDL fra blodbanen i højere tempo. Resultatet er moderat ↓ P-LDL.
- *Kontraindikation:* kan øge triglycerider, derfor er hypertriglyceridæmi en kontraindikation. Administrationsformen er et pulver, der kan strøs på ymer eller oprøres i vand eller saft.

FIBRATER OG NICOTINSYRE

1. *Virkningsmekanisme:* de bremser leverens dannelse af VLDL og sænker derfor P-Triglycerid samtidig med at HDL-Cholesterol øges.

Nicotinsyre hæmmer frigørelsen af fedtsyrer fra fedtvæv, der som frie fedtsyrer i plasma normalt ville blive transporteret til leveren, for at blive esterificeret med glycerol og secerneret som triglycerid i VLDL.

KOSTTILSKUD

Fiskeolie som tilskud reducerer P-Triglycerid men har ingen dokumenteret gunstig effekt på P-Cholesterol.

GASTROENTEROLOGI OG LÆGEMIDLER

LÆGEMIDDELSTOFGRUPPER MED VIRKNING PÅ TARMPASSAGEN

1. *Stoffer med regulerende virkning på mave-tarmkanalens motilitet (= Peristaltikfremmende midler)*
 - a) *Metoklopramid*: den øger tarmmotiliteten og ventrikeltømningen via en direkte prokinetisk effekt i tarmen, sandsynligvis ved at øge acetylcholin-sekretionen (parasymptomimetisk stimulation) via stimulation af 5HT₄-receptorer.
 - b) *Domperidon* har samme prokinetisk effekt som metoklopramid, men krydser ikke blodhjernebarrieren i nævneværdig grad og har derfor mindre risiko for parkinsonistiske bivirkninger og hyperprolaktinæmi.
2. *Laksantia*

Disse øger også tarmpassagen og kan inddeles i 3 grupper:

 - a) *Irriterende laksantia herunder bisacodyl*, virker peristaltikfremmende ved en direkte stimulerende effekt på mucosa
 - b) *Osmotisk virkende/rumopfyldende laksantia herunder laktulose og magnesiumoxid* virker ved at holde på vand i lumen hvorved fæces-volumen ↑ og sekundært stimulerer peristaltikken
 - c) *Blødgørende laksantia* øger også tarmmotiliteten ved en direkte blødgørende effekt
3. *Obstipantia*
 - a) Disse nedsætter tarmmotiliteten og hæmmer derved diare. Som stofnavne kan nævnes *loperamid* og *opium*, der ligeom andre opioider hæmmer tarmmotiliteten ved en direkte opioideffekt i mavetarmkanalen (enteriske nervesystem) i form af ↑ tonus og dermed ophævet peristaltik. Loperamid har den fordel, at det ikke krydser blodhjernebarrieren i nævneværdig grad og derfor ikke giver risiko for eufori og afhængighed modsat andre opioider.

Spasmolytika hæmmer spasmer i mavetarmkanalen via antimuskarinerne effekter, der medfører hæmmet parasymptomatisk aktivitet.

LÆGEMIDLER TIL BEHANDLING AF ULCUS

1. *Syrepumpehæmmende terapi*
 - a) *Protonpumpehæmmere f.eks. omeprazol*, der virker ved at hæmme protonpumpens sekretion af H⁺ i parietalcellerne i ventriklen, der virker ved at modificere en cystein i transportmolekylet
 - b) *H₂-histaminantagonister herunder cimetidin og ranitidin* hæmmer syreproduktionen ved at blokere histamins stimulerende effekt på aluminiumhydroxid, magnesiumoxid kan kun i begrænset omfang hele ulcus, men kan anvendes med lindrende effekt som kortvarig neutralisering af mavesyren.
2. *Slimhindebeskyttende terapi*
 - a) *Sukralfat* fremmer sårheling ved en kompleks mekanisme via beskyttelse af mucosa i tarmen
 - b) *Misoprostol* er en prostaglandinanalogue (af PGE₁), som hæmmer ventriklens HCl-produktion via direkte effekt på parietalceller. Stoffet modvirker f.eks. NSAID-inducerede ulcus
3. *antibiotika behandling af Helicobacter pylori infektion*. Som eradikationsterapi anvendes triple-terapi med 2 antibiotika og 1 protonpumpehæmmer eller H₂-antagonist.

CYTOSTATIKA – DE HYPPIGST ANVENDTE I KLINIKKEN

ALKYLERENDE STOFFER

Alkylerende stoffer indeholder positive ladede grupper der reagerer med elektronrige grupper på molekylerne i cellerne, især DNA, hvor de danner kovalente bindinger. Der sker en cross-linking af dobbeltstrengene gennem guaninbaserne (N7) i DNA-dobbeltstrengen.

Essentielt er dannelse af carbonium ion (carbon atom med kun 6 elektroner i ydre skal). Carbonium ion reagerer med elektron-donorer N7 i guanin-basen der er meget nukleofil og er formentlig det vigtigste target for alkylerende stoffer.

DNA duplikering og DNA's funktion som template ødelægges herved. Finder sted uafhængigt af, om cellerne er i hvilefase eller i aktiv cellecyklus. De er direkte karcinogene. Gruppen omfatter:

CYKLOFOSFAMID

- Prodrug
- Indgives peroralt, intravenøst eller intramuskulært
- Dosering: 400-1200 mg/m² givet med 3-4 ugers intervaller
- I leveren: hydroxylering → metabolitter: 4-hydroxycyklofosfamid og aldofosfamid
Aldofosfamid → fosfamid-mustard (cytotoksisk) og akrolein (kan forårsage hæmoragisk cystitis)
- Elimineres i leveren. 10 % udskilles uændret i urinen
- Anvendes ved mammacancer, leukæmier, ovarier, myelomatose, lymfomer
- Bivirkninger: knoglemarvssuppression, alopeci og emesis

CISPLATIN

- En del af et uorganisk tungmetalkompleks
- Gives intravenøst
- Dosering: 50-100 mg/m² hver 3 uge eller 20 mg/m² dagligt i 5 dage hver 3 uge.
- Virkningsmekanisme: inde i cellen dissocieres Cl⁻ fra komplekset og efterlader to meget reaktive grupper. Dette medfører binding mellem (cross-linking) N7 og O6 af nærliggende guanin-baser.
- Elimination i nyrerne
- Anvendes ved testiscancer, ovariecancer, blærecancer, lungecancer og hoved-hals-cancer
- Bivirkninger: kumulativ nyreskade → hydrering og forceret diurese vigtig! GFR < 60 ml/min er kontraindikation. Andre: neuro- og ototoksicitet samt emesis.

CARBOPLATIN

- Mindre toksisk end cisplatin
- Elimination gennem nyrerne, derfor dosis skal beregnes efter patientens nyrefunktion
- Anvendes ved samme tumorer som cisplatin
- Bivirkning: mindre nefro-, neuro- og ototoksicitet – færre GI-bivirkninger (kvalme og opkastning) – større myelotoksicitet.

ANTIMETABOLITTER

Antimetabolitter virker ved at konkurrere med de naturlige substrater og blokere indbygning af puriner eller pyrimidiner i DNA/RNA, hvorved koden bliver forkert - kompetitiv mekanisme. Dette fører til hæmning af DNA-syntesen og celledød. De rammer celler i aktiv cellecyklus.

METHOTREXAT

- Folsyre analog
- Gives peroralt, intravenøst, intramuskulært eller intratekalt
- Binder sig til enzymet dihydrofolsyrereduktase (DHFR) og blokerer reduktionen af dihydrofolat til tetrahydrofolat, som er et vigtigt coenzym for purin- og pyrimidinsyntesen
- 24 timer efter efterfulgt af Leucovorin kan ophæve de toksiske virkninger af medikamentet
- Elimination gennem nyrerne, alkanisering af urinen for at undgå nyreskader
- Anvendes ved akut leukæmi, malignt lymfom, koriokarcinom og mammacancer
- Bivirkninger: knoglemarvsdepression, mucositis og diare

5-FLUOROURACIL (5-FU)

- Purimidine-analog
- *Virkningsmekanisme*: hæmmer enzymer i nukleinsyresyntesen og bliver indbygget i DNA og RNA
- 3 aktive metabolitter:
 - 5-fluorodeoxyuridylat: hæmmer enzymet thymidylatsyntese, der igen hæmmer DNA-syntesen
 - 5-fluoruridintrifosfat, der inkorporeres i RNA og forårsager ændringer i RNA's funktion
 - 5-fluorodeoxyuridintrifosfat, der inkorporeres i DNA og forårsager funktionsforstyrrelser
- Gives intravenøst
- Elimination 5 % i nyrerne, 1/3 i leveren og resten i andre organer
- Anvendes ved coloncancer, rectumcancer, mammacancer og hoved-hals-cancer
- Bivirkninger: diare, mundhulebetændelse, øjnenes gener og knoglemarvsdepression

CYTOSIN-ARABINOSID

- Prodrug
- Cytotoksisk stof Ara-CTP hæmmer DNA-syntesen ved hæmning af DNA-polymerase og ved inkorporation i DNA
- Gives intravenøst, subkutant eller intratekalt
- Elimination i lever, plasma og perifer væv
- Anvendes ved maligne hæmatologiske lidelser især AML
- Bivirkninger: knoglemarvsdepression, alopeci, kvalme, opkastninger, diare, stomatitis, leverpåvirkning, feber, konjunktivitis og cerebellar toksicitet

FLUDARABINFOSFAT

- Purin-analog
- Prodrug

- Gives intravenøst
- Defosforylering → F-ara-A i plasma → intracellulært aktiv stof F-ara-ATP
- F-ara-ATP inkorporeres i DNA og medfører DNA-skader samt hæmmer DNA- og RNA-polymeraser
- Elimination 60 % i nyrerne
- Anvendes ved kroniske lymfoproliferative lidelser f.eks. CLL
- Bivirkninger: knoglemarvsdepression, kvalme, diare og hududslæt. Sjældne neurologiske bivirkninger

HYDROXYUREA

- Hæmmer ribonukleotidreduktase og blokerer omdannelsen af ribonukleotider til deoxyribonukleotider, der medfører hæmning af DNA-syntesen
- Gives peroralt
- Elimination 50-80 % i nyrerne
- Anvendes ved CML og andre myeloproliferative sygdomme
- Bivirkninger: knoglemarvstoksicitet, gastrointestinale bivirkninger i form af kvalme, nedsat appetit og diare, hudkløe, udslæt og hyperpigmentering

ANTIMITOTIKA

Binder til tubulin og hæmmer derved polymerisering såvel som depolymerisering af mikrotubuli. Virker især på de mikrotubuli, der indgår i mitosetenen. Virker i metafasen af celledeling.

VINKRISTIN

- Binder sig til tubulin og forhindrer polymeriseringen af dette protein til mikrotubuli
- Gives intravenøst
- Elimination i leveren
- Anvendes ved leukæmi, myelomatose, lymfomer, sarkomer og Wilms' tumor
- Bivirkninger: perifer neurotoksicitet, obstipation, knoglemarvsdepression, alopeci, og kvalme

PAKLITAXEL

- Binde til mikrotubuli, dermed forhindres depolymerisering
- Gives intravenøst
- Elimination i leveren
- Anvendes ved ovariecancer, mammacancer og lungecancer
- Bivirkninger: knoglemarvsdepression, alopeci, emesis, diare, mucositis, perifer neuropati

TOPOISOMERASE-HÆMMERE

Enzymer og kontrollerer/modificerer DNA's 3-dimensionale struktur. De binder til enzymet under kløvningen af DNA og forhindrer samlingen af molekylet igen. Derved fremkaldes permanente brud på DNA, hvilket fører til celledød.

DOXORUBICIN

- Antracyclin
- Skyder sig ind mellem molekylets basepar og medfører hæmning af nukleinsyresyntesen
- Hæmmer topoisomerase II, der reparerer forekommende strengbrud i DNA
- Gives intravenøst
- Elimination 40-50 % i galden, 5 % i nyrene
- Anvendes ved ovariecancer, mammacancer og malignt lymfom
- Bivirkninger: knoglemarvsdepression, alopeci, mucositis og emesis. Udenfor karbanen medfører vævsnekrose, kardiomyopati (den kumuleret dosis > 550 mg/m²)

ETOPOSID

- Hæmning af enzym topoisomerase II
- Gives intravenøst
- Elimination 20-45 % i nyrene, resten i leveren
- Binder sig til albumin. Er albuminkoncentration ↓ → ↑ den frie fraktion af etoposid → ↑ toksicitet
- Anvendes ved testiscancer, småcellet lungecancer, lymfomer og leukæmi
- Bivirkninger: myelotoksicitet, alopeci, kvalme og opkastning

NATURPRODUKTER

BLEOMYCIN

- Virker ved at fremkalde enkeltstrengs- og dobbeltstrengsbrud i DNA ved en direkte binding til DNA-molekylet. Dette sker ved at binde jern (chelator) og oxygen - medførende oxidation af jern og dannelse af superoxid og/eller hydroxyl radikale
- Gives intravenøst, intramuskulært
- Nedbrydelse af bleomycinhydrolase i de fleste væv, elimination i nyrene
- Anvendes ved Hodgkins lymfom og testiscancer
- Bivirkninger: hyperpigmentering, lungefibrose (ved samlede dosis > 400.000 IE)

ANTINEOPLASTISKE ANTISTOFFER

- **Rettet mod CD52: Alemtuzumab** – CD52 monoklonalt antistof, der er rettet mod CD52, som udtrykkes på B-, T- og NK-celler, monocytter og makrofager.
Binding til CD52 medvirker komplementmedieret cytolyse.
1. valg ved T-celle prolymfocyt leukæmi og ved kemoterapieresistent kronisk lymfatisk leukæmi samt ved metastaserende colorektalcancer.
- **Rettet mod VEGF (vascular endothelial growth factor): Bevacizumab** – Ved binding af antistoffer til VEGF nedsættes den biologiske funktion af VEGF.
Nedsat vaskularisering af tumorer.
Metastaserende colorektal cancer

- **Rettet mod EGFR (Epidermal growth factor receptor): Cetuximab** – Ved binding til EGFR blokeres denne tyrosinkinase aktivitet, hvorved celleproliferation hæmmes og der sker en induktion af celledrab. Metastaserende colorektal cancer sammen med Iridotecan
- **Rettet mod CD20: Rituximab** – (MabThera) et kimært monoklonalt antistof rettet mod CD20, som er udtrykt på modne B-lymfocytter, gives i kombination med cytostatika eller ved relaps eller kemoterapieresistent, der forlænger overlevelsen ved en række af non-Hodgkin B-celle lymfomer. Lovende behandlingsform ved CLL og andre småcellede B-celle lymfomer samt autoimmun hæmolytisk anæmi, idiopatisk trombocytopenisk purpura og trombotisk trombocytopenisk purpura. Er ikke kurativt.
Rituximab fører til depletering af cirkulerende B-lymfocytter op til måneder efter behandling og er ikke associeret med betydende toksicitet.
Bivirkninger: smerter i de afficerede lymfekirtler, hjerteinsufficiens og angina pectoris samt anæmi, neuro- og trombocytopeni.
- **Rettet mod HER-2 (extracellulær part af epidermale vækstfaktor receptor): Trastuzumab** – antistof der er rettet mod den humane epidermale vækstfaktorreceptor HER-2, der er overpræsenteret hos 20-30 % af patienter med mammacancer. Graden af HER-2 ekspresion vises ved immunhistokemi. Trastuzumab binding hæmmer tumorrelle prolifering og inducerer antistofafhængig cytotoxicitet. Bivirkninger er influenzalignende symptomer, hjerteinsufficiens, pleuraekssudat, knoglesmerter, leverpåvirkning, udslæt og alopeci.
- **Tyrosinkinasehæmmere** – katalyserer overførsel af en fosfatgruppe fra ATP til tyrosinkinase, der har betydning for signaltransduktion i celleproliferation, differentiering, overlevelse og funktion. Abnorm TK-aktivitet kan bidrage til carcinogenese, angiogenese, invasivitet, metastasering og resistans mod cytotoxisk behandling. TK-inhibitorer hæmmer den katalytiske aktivitet f.eks. Imatinib (Glivec) ved CML og har effekt ved GIST-tumorer (gastrointestinale stromale tumorer). EGF (epidermal growth factor)-receptorernes funktion kan hæmmes ved andre tyrosinkinasehæmmere som f.eks. sunitinib.
Bivirkninger: gastrointestinalt ubehag, leverpåvirkning, myalgi, udslæt og væskeophobning samt knoglemarvsdepression.

ENDOKRIN TERAPI

- **Hormoner** – kræver at receptorerne er udtrykt i tumorvæv:
 - Gestagen: metastatisk endometrie- og mammacancer
 - Glukokortikoider: lymfatisk leukæmi, maligne lymfomer, myelomatose
 - Somatostatinanaloger (PUD, væksthormon- og gastroenteropankreatiske endokrine tumorer og GI-obstruktion)
- **Antihormoner** – kræver at receptorerne er udtrykt i tumorvæv:
 - Antiøstrogener: tamoxifen (mammacancer)
 - Antiandrogener: lokalavanceret og metastaserende prostatacancer

- **Enzymhæmmere** – hæmmer koncentration af cirkulerende østrogen hos postmenopausale kvinder. Hos præmenopausale kvinder skal behandling forudgås af medicinsk eller aktinisk kastraktion). Tilsvarende hos mænd skal orkidektomi og antiandrogener anvendes.

SELEKTIVE IMMUNSUPPRESSIVA (uden cytostatisk virkning):

- *Hæmning af calcineurin* (T-celle funktion) (*ciclosporin* og *tacrolimus*)
- *Anti-T-thymocytglobulin* (T-celle funktion)
- *IL-2 receptor antagonist* (Th1 hæmning)

ANDRE IMMUNSUPPRESSIVA (cytostatisk virkning) – antimetabolitter: Azathioprin (Imurel), mercaptopurin (guanine-analog)

BIOLOGISKE CYTOREGULATORER

- *Interferoner α , β , γ* – dannes ved virusinfektioner, bakteriel infektioner, mitogener, allergener, hæmmer viral replikation og er immunmodulerende og antiproliferative, kun beskeden effekt på solide tumorer
 - *Interferon α* : hårcelleleukæmi, kronisk myeloid leukæmi, lymfomer, myelomatose, malign melanom, carcinoid tumor
 - *Interferon β* : multipel sclerose
 - *Interferon γ* : kronisk granulomatøs sygdom
- *Interleukiner (IL-2)* – cytokiner: renal cellekarcinom
- *Tumornekrose faktor (TNF)*
- *Hæmopoietiske vækstfaktorer*: virker på de forskellige stamceller:
 - *Erythropoitin*: erythroid vækstfaktor
 - *Granulocyt-makrofag kolonistimulerende faktor (GM-CSF)*: myeloid vækstfaktor
 - *Granulocyt kolonistimulerende faktor (G-CSF)*: myeloid vækstfaktor
- *BCG Bacillus Calmette Guerin (TB vaccine)* – blæreskylning, regression af urotelcellekarcinom - øger tid til recidiv

REUMATOLOGI OG LÆGEMIDLER

NSAID

- Antiinflammatorisk, analgetisk, antipyretisk og tromboseforebyggende
- Hæmmer syntese af prostaglandiner (PG) ved at hæmme enzymet cyklooxygenase (COX). Der findes perifert 2 typer (COX-1 og COX-2), hvoraf COX-2 opreguleres under patologiske forhold som f.eks. inflammation og menes at have et betydeligt ansvar for PG-syntesen her. Acetylsalicylsyre og ibuprofen hæmmer begge typer COX, mens de nye f.eks. rofecoxif er mere eller mindre selektive COX-2 hæmmer. Selektiviteten for COX-2 bevirker ikke større antiinflammatoriske effektivitet, men reducerer visse bivirkninger.
- *Bivirkninger:*
 - Kan fremkalde smerter i epigastriet og øget blodtab med fæces. Ikke COX2-selektive NSAID dvs. ren COX-1.
 - Ved langvarig behandling risiko for udvikling af ulcus pga. dels lokalirriterende effekt på ventrikelvæggen og dels systemisk effekt pga. hæmmed PG-syntese (bortfald af beskyttende virkning på ventrikelslimhinden ved øgning af bikarbonat- og mucinsekretion samt gennemblødning i ventrikelvæggen)
 - Hæmmed tromboxansyntese i blodplader medførende ↑ blødningstid.
 - Intolerance med symptomer som urtikaria eller astma (skyldes formentlig at COX-hæmning medfører ↑ syntese af leukotriener)
 - ↓ renal gennemblødning medførende væskeretention. Hos patienten med ↓ nyrefunktion akut nyresvigt.

Glukokortikoider

- *Virkning:* antiinflammatorisk
- *Virkningsmekanisme:* binder til cytoplasmatiske receptorer. Steroid-receptor-komplekset migrerer til nucleus og reagerer med DNA. Der sker transkription og proteinsyntese. Den antiinflammatoriske effekt skyldes bl.a. dannelse og mobilisering af lipocortin, som indirekte hæmmer phospholipase-A2, hvilket resulterer i hæmmed frigørelse af arakidonsyre og hermed nedsat syntese af alle former for eicosanoider. Desuden en hæmning af induktion/opregulering af cyklooxygenase-2, der yderligere medfører hæmmed prostaglandinsyntese. Blodbilledet ændres med ↓ cirkulerende lymfocytter, monocytter, eosinofile og basofile granulocytter og ↑ antal neutrofile. Funktion/reaktivitet af leukocytter inkl. makrofager er hæmmed bl.a. pga. hæmmed frigørelse af diverse cytokiner samt hæmmed interaktion med adhæsionsmolekyler f.eks. på endotelet.
- *Bivirkninger:* sjældent et problem ved kortvarig systemisk behandling og lokal behandling (dage). Ved langvarig behandling (uger til måneder): en forstærkning af de fysiologiske effekter: metaboliske og suppression af den endogene hormonregulation og forlængelse af farmakologiske effekter f.eks. ↓ immunforsvar og dermed ↓ modstandsevne ved infektioner. Cushings syndrom med "moon-face" og stria. Osteoporose. Væksthæmning hos børn. Hæmmed sårheling. ↑ intraokulært tryk. ↑ risiko for perforation og blødning ved ulcus ventriculi og duodeni. Fremkaldelse eller forværring af Diabetes Mellitus. Muskelsvind.

Psykiske forstyrrelser. Hæmning af ACTH-sekretionen og binyrebarkfunktionen, hvilket kan føre til binyrebarkinsufficiens.

LÆGEMIDLER TIL BEHANDLING AF HYPERCALCÆMI

BISFOSFONATER

Syntetiske pyrofosfatanaloger, hvor den labile P-O-P-struktur erstattes af den stabile P-C-P-struktur. Bindes til knoglemineral og hæmmer "knogle turnover".

CALCITONIN

Der anvendes syntetisk laksecalcitonin. Stimulerer calcitoninreceptorer i knogler og nyrer. Hæmmer osteoklastaktivitet og nedsætter osteoklastantal, hvorved knogleresorption nedsættes. Øget renal udskillelse af calcium. Kan bruges ved hypercalcæmisk krise mhp. at opnå hurtigt fald i P-Calcium.

GLUCOCORTICOIDER

Nedsætter intestinal absorption og reabsorption i nyretubuli via nedregulering af vitamin D receptor. Virker bedst ved vitamin D forgiftning.

CALCIMIMETIKA (CINACALCET)

Stimulerer det calcium sensitive receptor (CaSR) i gl. parathyroidea (positiv allosterisk modulator), hvorved PTH sekretion sænkes. Bruges til hyperparathyroid hypercalcæmi.

BIFOSFONATER – ALENDRONAT, ETIDRONAT, IBANDRONAT, RISEDRONAT OG ZOLEDRONAT:

- Binder sig til hydroxyapatit og hæmmer osteoklasternes resorption. ↑ BMD
- Præparater skal tages ½-1 time før morgenmad for bedre absorption. De skal tages stående og med glas vand for at undgå oesophagusirritation
- Alendronat, risedronat og zoledronat forebygger både vertebrale og non-vertebrale brud
- Etidronat og ibandronat forebygger kun vertebrale brud, ikke non-vertebrale brud
 - Bonviva (ibandronat) 150 mg: 1 tbl./måned eller som indsprøjtning x 1 hver 3. måned
 - Didronate (Etidronat) 200 mg: 2 tbl. om morgen i 14 dage hver 3. måned
 - Fosamax (Alendronat) 10 mg eller 70 mg eller Fosavance 70 mg + 2800 IE D-vitamin: 1 tbl. dgl. eller ugentligt. Bivirkninger: kvalme, opkastninger, mavesmerter, ledsmerter
 - Optinate (Risedronat) 5 eller 35 mg: 1 tbl. dgl eller ugentligt. Bivirkninger: kvalme, opkastninger, mavesmerter, ledsmerter
 - Aclasta (Zoledronat) 5 mg x 1/år. Bivirkninger: influenzalignende symptomer, ledsmerter og feber
- Bivirkninger: ukarakteristisk dyspepsi, muskuloskeletale smerter og allergiske reaktioner
- Kontraindikation: hypocalcæmi, osteomalaci og ↓ nyrefunktion

ØSTROGENER

- Effekter: hæmmer de knogledybrydende celler og ↑ BMD og ↓ risiko for fraktur. Fjerner overgangsalder-symptomer: hedeture og svedtendens

- Bivirkninger: brystspænding, menstruationsblødning (nogle), DVT (sjælden), ↑ risiko for brystkræft, blodprop i hjerte og hjerne. Bruges derfor ikke som forebyggende

SELEKTIVE ØSTROGENRECEPTOR-MODULATORER (SERM) – KUN EVISTA (RALOXIFEN) MARKEDSFØRT

- Modifieret østrogen, der virker agonistisk på visse østrogenreceptorer og antagonistisk på andre. f.eks. raloxifen (dosis: 60 mg/dag) virker agonistisk på skelettet (reducerer risiko for vertebrale brud) og antagonistisk på brystvæv
- Bivirkninger: hedeure, lægkramper, DVT og cerebral trombose (meget sjældent). Tidligere tromboembolisk sygdom er kontraindikation

1A-HYDROXYLEREDE VITAMIN D-METABOLITTER – ETALPHA®

- Virker antiresorptivt ved at supprimere PTH-sekretionen. ↑ BMD og ↓ frakturforekomst

PARATHYROIDEAHORMON – 1-34 PTH OG 1-84 PTH

- Gives som dgl. subkutane injektioner
- Påvirker osteoblasterne, der herefter aktiverer osteoklasterne. Der opnås en anabol effekt i modsætning til den katabole effekt af kontinuerlig sekretion som ved primær hyperparathyroidisme. ↑ BMD. Påvist fald i vertebrale og non-vertebrale brud
- Ulemper: dyr behandling og patienten skal lære at give sig selv injektioner med mindre der er hjemmesygeplejerske
- Kontraindikation: hypercalcæmi, åbenstående epifyselinier, tidligere strålebehandling
- Bivirkning: kvalme, lægkramper og hypercalcæmi

STRONTIUM – STRONTIUM RANELAT MARKEDSFØRT

- Gives som pulver i en dosis på 2 g/dag, tages fastende om aften for at modvirke diare og bedre absorption
- ↑ BMD og ↓ vertebrale og non-vertebrale frakturer. Hæmmer osteopklasterne og ↑ dermed knoglemassen og ↓ risiko for brud.
- Bivirkning: diare, kvalme, hovedpine, DVT og hududslæt (sjælden)

INFEKTIONER OG LÆGEMIDLER

B-LACTAMER

- Omfatter peniciliner, cefalosporiner, carbapenemer og β -laktamase-hæmmere.
- På molekylær basis har stofferne den fireleddede ring til fælles. Sidekæden R er bestemmende for spektret af bakteriearter.
- Høj distribution i mange væv (led, pleura/pericardiel hulrum, galde, spyt, mælk, og krydser placenta). Fedt-uopløselig medfører dårlig penetration til blod-hjerne-barriere medmindre meninges er inflammerede, så ses der en terapeutisk effektiv koncentration i CSF
- Halveringstid: ca. ½-2 timer, for ceftriaxon dog 8 timer.
- Stofferne udskilles renalt ved glomerulær filtration, og som andre organiske svage syrer, ved tubulær sekretion (90 %).
- Bivirkninger: udslæt, nældefeber, ødem af læber, øjenomgivelser og slimhinder, og yderst sjældent anafylaktisk chok med bronkokonstriktion og hypotension. Drug feber og nyreinsufficiens efter behandling med store doser i længere tid. Peroral penicillin, især bredspektret, ændrer bakteriefloraen i GI og kan medføre GI infektioner forårsaget af andre mikroorganismer resistente overfor penicillin.
- **Benzylpenicillin og fenoxyethylpenicillin, også kaldet hhv. penicillin G og V**
Ved infektioner forårsaget af grampositive bakteriearter: streptokokker (herunder pneumokokker), penicillinfølsomme stafylokokker og clostridier. Af gramnegative meningokokker. Gonokokker er ikke følsomme længere pga. resistensudvikling pga. β -laktamase-produktion eller kromosomal resistens. Benzylpenicillin er middel til pneumoni opstået udenfor hospital, bakteriel meningitis og bakteriel endocarditis. Penicillin V er syrestabilt og kan gives peroralt. Penicillin V anvendes til halsbetændelser med streptokokker, dosis 1 MIE x 3 gange dagligt. Dosis må ikke overstige 20 MIE/dag. Penicillin gives til pneumonier med pneumokokker 1 MIE x 2 dagligt.
- **Penicillinase-stabile penicilliner** kaldes også for stafylokokpenicilliner og gives mod infektion med stafylokokkus aureus (da de normalt er resistente for penicillin). F.eks. Dicloxacillin gives 4 x 1 g IV ved alvorlig systematisk infektion. Kan også gives per oralt.
- **Ampicillin** hvis tilføjelse af NH₂-gruppe på sidekæden R i penicillin. Virker på gramnegative stave herunder E. coli uden erhvervet resistens. Også virkning på Hæmophilus Influenzae og Salmonella, men da ampicillin ikke virker intracellulært, kan den ikke bruges som behandling til intracellulære salmonellainfektioner som tyfus og paratyfus.
- **Cefalosporiner** hæmmer opbygning af peptidoglykanlaget. Ekskretion foregår hovedsagligt nyrer via tubulær sekretion. 40 % af ceftriaxon sker via galde. De har effekt på grampositive bakteriearter. De nye cefalosporiner virker på de gramnegative stave, der er resistente overfor penicilliner. Hvis E. coli-stammer eller Klebsiella er blevet ampicillinresistente, er cefuroxim og ceftriaxon velegnet til behandling af infektioner. Ceftriaxon bruges også sammen med penicillin i behandling af bakteriel meningitis. Ceftriaxon har en lang halveringstid og doseres 1 g x 1 dagligt. Ved penicillin-allergi hos en patient med stafylokokkus aureus infektion kan cefuroxim ofte bruges: 750 mg x 3 dgl. Til behandling af infektioner med Pseudomonas

aeruginosa anvendes i kombination med aminoglykosider. Bivirkninger: Hypersensitivitetsreaktioner som ved penicillin, der kan være nogen grad af krydsreaktion (10 % af penicillin-sensitiverede individer vil være allergiske overfor cephalosporiner). Nefrotoksisk, diarre ses ved p.o. af nogle cephalosporiner

- *Carbapenemer* kan kun gives intravenøst. Der er 3 registrerede præparater: meropenem, imipenem og ertapenem. De er af de mest bredspektrede antibiotika og virker både på grampositive, gramnegative, aerobe og anaerobe bakterier. De bør ikke anvendes før der foreligger et mikrobiologisk svar. Doseringen for meropenem er 500 mg x 3 dgl. Bivirkninger: Kvalme, opkast, neurotoksisk ved høje plasmakonc.
- *Amoxicillin og piperacillin med tazobactam* ved ampicillinresistente *Hæmophilus Influenzae* og til visse andre β -lactamase-producerende enterobakterier.

GLYCOPEPTIDER

- Vancomycin er et glykopeptid med baktericid virkning på grampositive bakterier
- Indikation: infektion mod stafylokokker resistente mod penicillinase-stabile penicilliner
- Virkningsmekanisme: hæmning af transpeptidasen
- Halveringstid og elimination: halveringstid er på 6-10 timer og udskilles uomdannet i urinen.
- Dosis: gives IV, og doseringen er 1 g x 2 dgl. Ved diarre forårsaget af *clostridium difficile* gives per oralt ca. 4 x 250 mg dagligt i 7 dage.
- Bivirkninger: tromboflebitis og universal rødme ved hurtige indgift, derfor gives over ca. 2 timer. Ved hurtigere indgift → hjertestop

AMINOGLYKOSIDER

- En gruppe af indbyrdes beslægtede antibiotika, hvoraf nogle produceres af streptomyces-arter, andre er semisyntetiske produkter.
- Der er følgende:
 - Streptomycin
 - Gentamycin
 - Tobramycin
 - Netimicin
 - Amikacin
- Udover findes 2 stoffer kun til lokalt brug: framycetin og neomycin.
- *Indikation*: mod aerobe og fakultative anaerobe gramnegative stave, herunder enterobakterier og de fleste pseudomonas-arter. Varierende effekt over for gramnegative kokker og grampositive bakterier. Stammer af stafylokokkus aureus er følsomme. Til lungeinfektioner med pseudomonas aeruginosa f.eks. hos patienter med cystisk fibrose (Tobramycin)
- Da stofferne er meget polære, gives derfor kun som IV.
- *Virkningsmekanisme*: De transporteres aktivt over cellemembranen og binder sig irreversibelt til 30S-delen af bakteriernes ribosomer. Det medfører en fejl læsning af mRNA med følgende dannelse af defekte proteiner, nonsens proteiner. Bakteriocid og denne effekt øges i kombination med cellevægs-syntese-hæmmere.

- *Dosis:* for gentamycin 5 mg/kg/dag. Doseringen skal justeres efter kropsvægt og nyrefunktion efter 2 dosis, hvor der kontrolleres for S-værdi inden man giver den 3. dosis.
- *Halveringstid og elimination:* Halveringstiden hos en person med normal nyrefunktion er på ca. 2-3 timer og elimineres gennem nyrerne ved glomerulær filtration.
- *Bivirkninger:* påvirkning af n. vestibularis og n. cochlearis (toksisk og irreversibelt). Dette skyldes akkumulation af stoffet i endolymfen med degeneration af receptorerne i både cochlea og vestibulærapparat til følge. Resultatet bliver tunghørhed, døvhed, svimmelhed og øresusen. Nyretoksisk effekt (oftest er reversibelt) Den nefrotoksiske påvirkning forstærkes hvis der i forvejen er ↓ nyrefunktion samt hvis der samtidig gives andre nyretoksiske medikamenter som cisplatin eller store doser loop-diuretika.

TETRACYKLINER

- *Indikation:* de væsentlige indikationer er rickettsie-infektioner, klamydia-infektioner, leptospiroser, tularæmi.
- *Virkningsmekanismer:* optages i bakteriecellen ved en kombination af passiv diffusion og aktiv transport og binder sig til 30S-delen af ribosomerne. Herved hindres bindingen af aminoacyl-tRNA til mRNA-ribosomkomplekset og proteinsyntesen går i stå. Tetracykliner er reversible, derfor virker de bakteriostatisk. Tetracykliner er lipofile og trænger intracellulært. De bindes i udtalt grad til knogle- og tandvæv, hvorfor de må ikke gives til børn under 12 år. Da tetracykliner krydser placentabarrieren, vil der være risiko for indbygning af stoffet i fosterets tand- og knoglevæv med misfarvning og kompromitteret knoglevækst til følge. Hyppige brug af tetracyklin vil medføre selektion og spredning af resistente stammer.
- *Farmakokinetik:* Hovedsageligt p.o., ellers i.v.. Absorption via GI er irregulær og ufuldstændig, men kan forbedres ved indtagelse uden mad. Tetracykliner chelerer metal ioner (Ca²⁺, Magnesium, jern, aluminium) og danner non-absorberbare komplekser. Altså skal stoffet ikke indtages med mælkeprodukter.
- *Dosis:* 1 g i døgnet fordelt på 2-4 doser, når det bruges til behandling af systemiske infektioner og i doser på 500 mg i døgnet ved aknebehandling.
- *Halveringstid og elimination:* halveringstid er 10 timer, og udskilles dels ved nyrerne og dels ved leveren.
- *Bivirkninger:* kvalme, opkastninger, øsofagit, diarre og fotosensibilisering. Leverskader hos patienter med ↓ nyrefunktion, som behandles med store doser tetracyklin. Langvarig behandling med tetracykliner kan især hos ældre medføre ↓ koncentrationer af B-vitaminer og ↑ udskillelse af C-vitamin i urinen. Pga. chelerende effekt vil tetracykliner lagres i voksende knogler og tænder. Skal derfor ikke gives til børn, gravide (ovenstående samt hepatotoksisk) eller ammende kvinder. Langvarig brug kan give knoglemarvsdepression.

KLORAMFENIKOL

- *Indikation:* til anvendelse ved øjeninfektioner. Har bakteriostatisk effekt på de fleste gramnegative stave, dog ikke pseudomonas aeruginosa. Den virker endda på de fleste grampositive kokker, klamydia, rickettsier og anaerobe bakterier undtagen clostridium-arter.
- *Virkningsmekanisme:* virker på proteinsyntesen ved at binde sig reversibelt til 50S-delen af bakterieribosomerne.
- *Bivirkninger:* den mest frygtede er knoglemarvsdepression som optræder i 2 former: en reversibel form, der er dosisafhængig og kan give anledning til anæmi, og en irreversibel form, der resulterer i aplastisk anæmi.

MAKROLID

- *Indikationer:* følsomme for de fleste grampositive bakterier samt visse gramnegative som Bordetella pertussis, Legionella-arter og Neisseria-arter. Enterobakterier er resistente. Så hovedindikationer for anvendelse af makrolider er som alternativ til penicillin ved behandling af luftvejsinfektioner forårsaget af pneumokokker, hæmolytiske streptokokker, mycoplasma pneumoniae, klamydia eller Legionella-arter. Hæmophilus Influenzae kan ikke behandles med erytromycin, men med de nyere makrolider roxitromycin, klaritromycin og azitromycin.

Af præparater er der erythromycin, roxitromycin, klaritromycin og azitromycin.

Erythromycin er effektiv mod Gram positive bakterier og spirokæter, Kun effektiv ved nogle få Gram negative (*N.gonorrhoea*, *H.influenzae* *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella sp.* *Samt nogle klamydia infektioner*).

Azithromycin er mindre aktiv mod Gram positive, men udviser god effekt mod *H.influenzae*, *Legionella sp.*

- *Virkningsmekanisme:* hæmmer proteinsyntesen ved at binde sig til 50S-delen af bakteriernes ribosomer. Kan være bakteriocid eller bakteriostatisk alt afhængig af koncentration samt hvilken mikroorganisme der er tale om.
- *Halveringstid og elimination:* halveringstid for erythromycin: 90min., azithromycin 90 min x 8-16 gange. Udskilles dels i aktiv form via galden, hvilket medfører meget høje koncentrationer i tarmen. Delvis metabolisme sker i leveren via CYP3A4
- *Bivirkninger:* gastrointestinale gener, værst ved erythromycin og mindre ved de nye makrolider. Erythromycin kan desuden give reversibel høretab, ventrikulær arytmi og forlænget QT-interval.

KLINDAMYCIN

- *Indikation:* anvendes først og fremmest aktivt over for stafylokokker, streptokokker og Bacteroides-arter (alternativ til metronidazol), men anvendes sjældent pga. den kraftige påvirkning af tarmens anaerobe bakterier.
- *Virkningsmekanisme:* virker bakteriostatisk gennem en reversibel binding til 50S-delen af bakteriernes ribosomer og en følgende hæmning af proteinsyntesen
- *Dosis:* 600 mg x 3 po eller IV. Resistens udvikles efter længere tids anvendelse.
- *Halveringstid og elimination:* halveringstid ca. 3 timer. Udskillelsen via galden hvor kun en ringe del udskilles uomdannet renalt.
- *Bivirkninger:* stoffet er særligt frygtet for at kunne udløse Clostridium difficile-toksin-associeret diare, der i særligt uheldige tilfælde kan ende i såkaldt pseudomembranøs enterokolit

FUSIDIN

- *Indikation:* virkning på stafylokokker (der er resistente overfor penicilinase-stabile penicilliner), koryneforme stave og Nocardia-arter, mens gramnegative stave er resistente.
- *Virkningsmekanisme:* binder sig til den såkaldte elongeringsfaktor, der er en vigtig brik i proteinsyntesen. Denne binding blokerer proteinsyntesen og fusidin virker derfor bakteriostatisk.
- *Dosis:* 500 mg x 3 po eller IV
- *Halveringstid og elimination:* halveringstid ca. 6 timer. Udskilles via galden, metaboliseres i leveren.. Normal dosis af fusidin er.
- *Bivirkninger:* kvalme

SULFONAMIDER

- PABA analog, substrat i folinsyresyntasen. For øjeblikket findes der 3 slags præparater:
 - Det letopløselig og hurtigt udskillelige sulfamatizol
 - Det langsomt udskillelige sulfametoxazol der findes som kombinationspræparat Trimetoprim
 - Det langsomt udskillelige sulfadoxin, der findes som kombinationspræparat med pyrimetamin
- *Indikation:* urinvejsinfektion. Kombinationspræparat sulfametoxazol/trimetoprim anvendes til behandling af pneumocystis carinii-pneumoni hos patienter med AIDS. Kombinationspræparat sulfadoxin/pyrimetamin bruges klorokinresistent plasmodium falciparum-malaria
- *Virkningsmekanisme:* konkurrerer med PABA og blokerer folsyresyntesen ved kompetitiv hæmning og stopper bakteriernes vækst. Virkningen er bakterostatisk
- *Dosis:* 1 g x 2 dgl.
- *Halveringstid og Elimination:* halveringstid ca. 2 timer. De sidste 2 præparater har længere halveringstid hhv. 15 timer og 1 uge. De udskilles via urinen.
- *Bivirkninger:* Milde; Kvalme, opkast, hovedpine og mental depression. Risiko for sensibilisering eller allergiske reaktioner. Bivirkninger ved kombinationspræparat sulfametoxazol/trimetoprim er feber, ledaffektioner, toksisk hepatitis akut hæmorrhagisk pankreatit og akut tubulær nefropati

TRIMETOPRIM

- Folatantagonist
- *Indikation:* anvendes hovedsagligt til behandling af urinvejsinfektion og til langtidsprofylakse mod urinvejsinfektioner
- *Virkningsmekanisme:* Konkurrerer om bakterielle dihydrofolat reductase, som er meget mere sensitiv til trimetoprim end det humane enzym er. Bakteriostatisk.
- *Dosis:* 200 mg x 2 po dgl. Ved profylakse gives 100 mg til natten
- *Halveringstid og elimination:* halveringstiden 10 timer. Kan passere cellemembraner. Udskilles renalt ved glomerulær filtration og tubulær sekretion
- *Bivirkninger:* Kvalme, opkast, udslæt, megaloblastisk anæmi. Må ikke anvendes til gravide og ammende.
- *Interaktioner:* forstærker virkningen af fenytoin og nedsætter virkningen af cyklosporin

KINOLONER

- *Indikation:* til infektioner salmonella enterica, ved længerevarende eller alvorlige infektioner med zoonotiske salmonella-arter, alvorlige infektioner med β -lactam-resistente enterobakterier og som profylakse til dem der har haft kontakt med meningokok-meningit-patienter. Andre mulige indikationer er Legionella-infektioner, gonore med penicillinasedannende gonokokker og infektioner med P. aeruginosa, hvor β -lactam-antibiotika ikke kan anvendes. Streptokokker, pneumokokker og anaerobe bakterier i praksis er resistente.
- *Virkningsmekanisme:* virker baktericidt ved at hæmme enzymet DNA-gyrase, der inducerer supercoiling i bakteriens kromosom. Stoffer hæmmer ikke det tilsvarende enzym i humane celler
- *Halveringstid og elimination:* de forskellige præparater udskilles dels renalt (ofloxacin) og dels via metabolisme i leveren (ciprofloxacin og moxifloxacin). Ved nedsat nyrefunktion halveres dosis

- *Bivirkninger:* kvalme og opkastninger og forbigående stigning i levertal. De bør ikke gives til personer med epilepsi, da de kan fremprovokere krampeanfald. Sjældnere bivirkninger er synsforstyrrelser, hallucinationer, konfusion og depression

METRODINAZOL

- *Indikation:* infektioner med anaerobe bakterier, ved protozосygdомme og til postoperativ behandlingsfeltforeurening. Anaerobe bakterier findes ofte i abdominal- og i hjerneabscesser, hvorfor metronidazol indgår i behandling. Den indgår også i nogle af behandlingsregimerne for *Helicobacter pylori*. Den er meget potent over for *Bakteroides fragilis* og klostridier.
- *Virkningsmekanisme:* den passerer cellemembranen og hæmmer nucleinsyresyntesen. Den binder sig til DNA og bryder DNA-strengene
- *Halveringstid og elimination*
- *Bivirkninger:* kvalme, hovedpine, svimmelhed og udslæt.
- *Interaktioner:* kan forstærke warfarins effekt, og ved samtidigt indtagelse af alkohol har den en antabus-lignende reaktion.

RIFAMPICIN

- *Indikation:* anvendes overfor de fleste grampositive bakteriearter, *Neisseria*-arter, klamydia, en del enterobakterier, *Legionella*-arter og mykobakterier, herunder *Mykobakterium tuberculosis*. Stoffet anvendes til meningokoksygdom som profylakse hos gravide. Den i kombination med fusidin kan anvendes til behandling af infektioner med methicillin-resistente stafylokokker (osteomyelit). Endelig bruges den ved behandling af svære pneumonier forårsaget af *Legionella pneumophila*. Resistens forekommer ved monoterapi, og derfor anvendes det altid i kombination med et eller flere andre antibiotika.
- *Virkningsmekanisme:* virker baktericidt ved at hæmme bakterierne DNA-afhængige RNA-polymerase.
- *Halveringstid og elimination:* halveringstid 3 timer. Hovedparten metaboliseres i leveren og udskilles via galden. En lille del udskilles uændret via nyrerne. Ved anuri kan hele eliminationen ske via galden og nyreinsufficiens er derfor ikke en kontraindikation.
- *Bivirkninger:* kvalme og mavesmerter, leverpåvirkning hos 1-2 %, sjældent trombo- og neutropeni og hæmolytisk anæmi.

ISONIAZID

- *Indikation:* isoniazid indgår sammen med rifampicin, etambutol og pyrazinamid (virker på samme måde som Isoniazid) i den anbefalede initialbehandling af tuberkulose.
 - *Virkningsmekanisme:* virker på *M. tuberculosis* ved at hæmme syntesen af mykolsyre, som indgår i mykobakteriernes cellevæg. Resistens udvikles hurtigt.
 - *Halveringstid og elimination:* Halveringstid 1-3 timer, afhængig af om man omdanner stoffet hurtigt eller langsomt i leveren. Hovedparten af stoffet acetyleres i leveren, resten udskilles uændret i urinen ved glomerulær filtration.
 - *Bivirkninger:* perifer neurit, opticusneurit, svimmelhed og ataksi hos 1 %.
- Af bivirkninger af pyrazinamid nævnes kvalme, opkastninger samt ledsmerter. Fototoksiske bivirkninger forekommer ved udsættelse for stærkt sollys

LUNGESYGDOMME OG LÆGEMIDLER

ANFALDSMEDICIN

- KORTTIDSVIRKENDE B₂-AGONISTER – SALBUTAMOL, TERBUTALIN
 - Aktivering af receptorer fører til stimulering af adenylyl cyklase og dermed øget cAMP produktion og protein kinase A aktivering (PKA) førende til relaxering af glat muskulatur i bronchieerne og dermed bronkodilatation. Gavnligt ved både astma og KOL.
 - Øgning i den mucociliære clearance
 - Hæmning af mediatorfrigørelsen fra inflammatoriske celler
 - Bivirkninger: tremor, muskelkramper og hjertebanken
 - Større doser inhaleret β_2 -agonist via forstøverapparat f.eks. salbutamol eller terbutalin 5 mg hvert 20. minut er vigtigt led i den akutte behandling i hospitalet
- LANGTIDSVIRKENDE B₂-AGONISTER – FORMOTEROL, SALMETEROL
 - Langtidsvirkende med hurtigtindsættende effekt
 - Gives ikke som monoterapi
 - Anvendes til behandling af akutte symptomer hos patienterne med inhalationssteroid
 - Høj pris
 - Bivirkninger samme som korttidsvirkende β_2 -agonister
- ANTIKOLINERGIKA – IPRATROPIUMBROMID
 - Kun som inhalation
 - Aktivering af muscarine acetylcholin receptorer: antagonisme medfører ↓ IP₃-dannelse og dermed reduceret stigning i intracellulær calcium og relaxsation af glat muskulatur i bronchieerne. Reduceret sekretion
 - Hæmmer den bronchiekontraherende effekt af n. vagus
 - Gives hvis der er for store bivirkninger ved β_2 -agonister
 - Bivirkninger: mundtørhed (yderst sjældent)
- METHYLYXANTHINER – THEOFYLLIN OG VISSE DERIVATER
 - Svagere effekt end ved β_2 -agonister
 - Virker afslappende på glat muskulatur bl.a. i bronchieerne
 - Øger den mukociliære clearance
 - Nedsætter den vaskulære modstand i lungerne
 - Respirationsstimulerende
 - En lille antiinflammatorisk effekt
 - Mange bivirkninger: kvalme, opkastning, søvnforstyrrelse, rastløshed, hovedpine, takyarytmi og ekstrasystoli. Elektrolytforstyrrelser, forvirring og regulære krampeanfald ved overdosering

FOREBYGGENDE MEDICIN

- INHALATIONSSTEROID – ↓ symptomerne, ↑ livskvaliteten, ↑ lungefunktionen, ↓ den brochiale hyperreaktivitet, kontrollerer luftvejsinflammation, ↓ hyppigheden og sværhedsgraden af eksacerbationer og ↓ mortaliteten
 - Lægemidler: Beclometason, Budesonid, Fluticason, Mometason
 - Systemisk kortikosteroidbehandling Prednisolon 25-50 mg dgl. i 10-14 dage uden aftrapning – til behandling af sværere eksacerbationer. De forebygger progression af eksacerbationen, ↓ behovet for behandling i hospitalsregi, ↓ risikoen for tidligt relaps efter akut behandling og ↓ morbiditetenStimulering af glukokortikoidreceptorer fører til et antiinflammatorisk respons bl.a. via reduceret dannelse af prostaglandiner og leukotriener, ↑ syntese af antiinflammatoriske cytokiner (IL-10 og IL-12) samt ↓ COX-2 induktion og øget mængde β_2 -agonister. Den antiinflammatoriske effekt reducerer den kroniske inflammation ved astma (og til dels KOL) og kan være livsreddende ved status astmatics

- LEUKOTRIEN-ANTAGONISTER
 - Antiinflammatorisk og bronchodilaterende effekt
 - Leukotrien receptor antagonist: blokerer CysLT1 receptoren.
 - Svagere effekt end ved inhalationssteroid og β_2 -agonister
 - Dokumenteret effekt ved anstrengelsesudløst og acetylsalicylsyre-induceret asthma
 - Symptomatisk effekt ved allergisk rhinitis

- KROMONER (KROMOGLYKAT OG NEDOKROMIL)
 - Kun som inhalation
 - Begrænset antiinflammatorisk effekt end inhalationssteroid, derfor begrænset brug
 - ↓ Mediatorfrigørelsen fra mastceller
 - Forebygger allergiske asthmaanfald
 - Effekt på anstrengelsesudløst anfald
 - Ej bronchodilaterende virkning
 - Fordel: uden systemisk effekt

ANTI-IGÉ (OMALIZUMAB)

- Et rekombinant humaniseret monoklonalt anti-IgE-antistof, der bindes til den konstante del af frit IgE, hvorved IgE ikke kan nå effektorcellernes receptorer
- Til patienter med svær allergisk asthma, dvs. dokumenteret betydelig helårsallergi
- Dosis fastlægges ud fra P-IgE, hvor ↑ koncentrationer umuliggør behandling

ENDOKRINOLOGI OG LÆGEMIDLER

DIABETOGENE MEDICINSK STOFFER

- **SULFONYLURINSTOFFER (TOLBUTAMID, GLIBENCLAMID)** – blokerer ATP-afhængig K^+ -kanaler i β -cellernes plasmamembran. Dette fører til membran-depolarisering, hvor de spændingsafhængige Ca^{2+} -kanaler åbnes og Ca^{2+} -influxen øges. Dette medfører \uparrow intracellulær Ca^{2+} -koncentration og stimulerer insulinsekretion. Behandlingen medfører vægtøgning på omkring 3 kg. SU skal altid tages i forbindelse med mad. Alle SU er proteinbundne og metaboliseres i leveren.
Bivirkninger: hypoglykæmi, ofte hos hukommelsessvækkede, ved alkoholmisbrug eller svær leversygdom. Risikoen for hypoglykæmi er mindst for SU som gliklazid, glipizid og glimepirid.
- **BIGUANIDER (METFORMIN)** – til overvægtige. Medfører en mindsket mortalitet og færre mikro- og makrovaskulære komplikationer i forhold til sulfonylurinstoffer og insulin. Den \uparrow insulinfølsomhed i det perifere væv, stimulerer glykolyse, reducerer den endogene glukoseproduktion (glukoneogenese) i leveren (reducerer P-Glykagon niveau) samt mindsker glukoseabsorptionen fra tyndtarmen. Den giver ikke hypoglykæmi eller forårsager vægtstigning.
Bivirkninger: kvalme, (opkastninger?), \downarrow appetit og løse afføringer er forbigående.
Metformin er kontraindiceret hos patienter med \uparrow S-Kreatinin (risiko for udvikling af laktacidose), hjerteinsufficiens og påvirket leverfunktion. Pga. risiko for akut nyreinsufficiens i forbindelse med anvendelse af jodholdigt røntgenkontraststof bør patienter i metforminbehandling have seponeret metformin 48 timer forud for indgift af kontraststoffet. Dermed elimineres også en risiko for laktacidose.
- **PPAR-GAMMAAGONISTER (GLITAZONER)** – \uparrow insulinfølsomhed i fedt-, muskel og levervæv ved at aktivere den nukleære peroxisom-proliferator-aktiverende receptor- γ (PPAR- γ) og dermed deres glukoseoptagelse. Virkningsmekanismen omfatter bl.a. en differentiering af præadipocytter til insulinfølsomme adipocytter og en omfordeling af triglyceridophobning fra bughulen til subcutis.
Glitazoner ordineres som monoterapi eller i kombination med metformin eller sulfonylurinstoffer.
Bivirkninger: hjerteinsufficiens, væskeretention (vægtøgning), \downarrow hæmoglobin, \uparrow risiko for frakturer.
- **MEGLITINIDER (REPAGLINID)** – ligner sulfonylurinstoffer med samme virkningsmekanisme. Har hurtigt indsættende virkning og kort virkningstid.
- **DIPEPTIDYLPEPTIDASE-IV-HÆMMERE (DPP-IV-HÆMMERE)** – Ved diabetes type 2 er GLP-1-sekretion og virkning \downarrow og man behandler derfor med GLP-1 analog, *Exenatid* og *liraglutid*. Den er resistent overfor DPP-IV. Den gives som subkutane injektioner x 2 dgl. GLP-1 stimulerer GLP-1 receptor \rightarrow \uparrow insulinsekretion og hæmning af glukagonsekretion men kun ved \uparrow BS i blodet. GLP-1 forsinker ventrikeltømmningen og medvirker således til at mindske stigningen i den postprandiale glukosekoncentration. Den giver mæthedensfølelse, forbedrer β -celle funktion. Der er ingen vægtøgning. Den er godkendt som monoterapi eller i kombination med metformin eller glitazon.
Bivirkning: kvalme

- **A-GLUCOSIDASEHÆMMER (ACARBOSE)** – kompetitive hæmmere af α -glukosidase i den intestinale børstesøm. Hæmmer nedbrydning af oligo- og polysakkarider (stivelse) til glukose, hvilket fører til forsinket og mindsket optagelse af glukose og dermed mindre måltidsrelateret stigning i BS.
Bivirkninger: flatulens, diare samt borborygmi. Der ses ingen vægtøgning eller hypoglykæmi.
- **INSULIN** – forhindrer hyperglykæmiske symptomer og at forebygge diabetiske senkomplikationer. Der findes 4 hovedtyper af rekombinant fremstillede humane eller analoge insulinpræparater, alle i styrken 100 IE/ml.
Bivirkninger: hypoglykæmi, lipodystrofi (fedtvævshypertrofi), sjældnere atrofi ved indgiftsstedet, allergi overfor insulin

NON-FARMAKOLOGISK BEHANDLING – REDUCERER INSULINRESISTENS

- Kostregulering – spar på det animalske fedt – spis groft – spis grønt – spis fisk – spis ofte, og spis varieret. Kulhydrat 45-60 energi-%, fedt 25-35 energi-% og protein 10-20 energi-%.
- Fysisk aktivitet (½-1 time 3-4 x ugentligt)
- Rygeafvænning

MEDIKAMENTEL BEHANDLING

- Hvis de terapeutiske mål ikke opnås, er Metformin 1. valgsstof. Har påvist nedsættelse af mikrovaskulære og kardiovaskulære komplikationer ved type 2 diabetes.
- 2. valgsstoffer: sulfonylurinstof eller glitazoner. Glitazoner har mange bivirkninger som f.eks. ↑ risiko for hjerteinsufficiens, væskeretention, ↓ hæmoglobin, ↑ risiko for fraktur (kvinder)
- Hvis de terapeutiske mål fortsat ikke er opnået, så kombinationsbehandling med metformin + sulfonylurinstof
- Evt. Metformin + insulin (*NB: behovet for insulin er ↑ end ved type 1 pga. betydelig insulinresistens*)
- Ved hypoglykæmi (< 2,5 mmol/L) som komplikation til insulinbehandling: Korrektion af hypoglykæmi med glukoseindgift p.o. eller iv eller glukagon 1 mg im.

ANTIMIGRÆNE MIDLER

Akut anfaldsbehandling og profylaktisk migrænebehandling

- Anfaldsbehandling:
 - Svage analgetika – paracetamol 1 g, acetylsalicylsyre 1 g, NSAID (diclofenac, naproxen (bedst dokumenteret), ibuprofen)
 - Metoklopramid f.eks. 10 mg – mindsker kvalme og fremmer ventrikeltømningen, da under migræneanfaldet ofte ventrikelatoni med forsinket absorption af lægemidler til følge
London-kur – metoklopramid kombineret med svage analgetika og benzodiazepin
 - Triptaner – serotonin-(5-hydroxytryptamin-1, 5-HT)-agonister – er første medikamenter til behandling af migræne. Medfører selektiv kranial vasokonstriktion, med central hæmning af neurogen inflammation og central hæmning af smerteimpulser fra det trigeminovaskulære system. Disse skal tages tidligt i hovedpinefasen, ikke under aurafasen. Hvis hovedpinen vender tilbage, kan dosis gentages. Hvis 1. dosis ikke virker, nytter det ikke at gentage dosis.
Der er følgende midler:
 - Sumatriptan 50-100 mg som tablet, 6 mg som injektion sc., 20 mg som næsespray, 25 mg som stikpille. Effekt 70-80%
 - Zolmitriptan 2,5 mg som tablet og smeltetablet. Effekt 60-70%
 - Naratriptan 2,5 mg som tablet. Effekt kun 50%
 - Rizatriptan 10 mg som tablet og smeltetablet. Effekt 60-70%
 - Almotriptan 12,5 mg som tablet. Effekt 60-70%
 - Frovatriptan 2,5 mg som tablet. Effekt 60-70%
 - Eletriptan 40 mg som tablet. Effekt 60-70%Bivirkninger er relativt få og oftest kortvarige (paræstesier, pressende fornemmelse i brystet, sedation). Pga. risiko for kontraktion af koronarkar er det kontraindiceret at give triptaner til patienter med kendt iskæmisk hjertesygdom, svær hypertension, cerebrovaskulære sygdomme, hemiplegisk eller basilaris migræne, graviditet, MAO-hæmmere (forsigtighed ved SSRI). For at forebygge hovedpine betinget af medicinoverforbrug må der maks. indtages triptaner 9 dage/måned
Ulemper: recidiv af hovedpine (20-40%), vasokonstriktion, (høj pris)
- Ergotamin (1-2 mg som stikpille) – virker ligesom triptaner ved at kontrahere de større intrakranielle arterier. Kan forværre kvalme- og opkastningstendens ved akut migræneanfald og ca. 1/3 kan derfor ikke anvende ergotamin. Kan gives samtidig med kvalmestillende. Ved forbrug over 9 dage/måned → stor risiko for hovedpine betinget af medicinforbrug. Må ikke kombineres med triptaner pga. den biologiske $T_{1/2}$ på 24-36 timer for ergotamin og langvarig vasokonstriktion
- Profylaktisk migrænebehandling skal overvejes ved 2-3 svære migræneanfald per måned. Havldelen af patienter kan få reduceret antallet af anfald med 50%.
 - β -adrenerge blokkere – Propranolol 40-160 mg, metoprolol 100-200 mg. Disse kan forværre astma og maskere tyreotoksikose og hypoglykæmi, de bør ikke anvendes ved kardiale blok, kredsløbsinsufficiens, svær regulerbar diabetes mellitus eller hypertension
 - Calciumblokkere – Flunarizin (Sibelium®) 5-10 mg om aften. Bivirkninger er vægtøgning, sedation, depression samt provokation af en latent parkinsonisme

- ACE-hæmmer – Candesatan (Atacand®) 8-16 mg om aften. Forbigående gener som svimmelhed og lettere kvalme, kan mindskes ved dosisreduktion
- Antiepileptika
- Valproat – depottabletter 500-1500 mg om aften. Bivirkninger er vægtøgning, tremor og hårtab, teratogenicitet ved anvendelse under graviditet
- Topiramet – langsom optrapning over 4-8 uger til dosis 100-200 mg dagl. Ingen vægtøgning, kan bruges ved diabetes og astma. Bivirkninger er vægttab, sedation, svimmelhed, ataksi, koncentrationsbesvær, nyresten.
 - Serotonin-antagonister – Pizotifen 1,5-3 mg til natten. Bivirkninger sedation og kraftig appetitstimulerende virkning
 - NSAID-præparater – tolfenamsyre, naproxen
 - Ved blandingshovedpine (migræne og hovedpine af spændingstype) – tricykliske antidepressiva f.eks. amitriptylin (Saroten®) 25-75 mg til natten

ANTIPILEPTIKUM

- Oxcarbazepin (Trileptal, Apydan) – 1. valgspræparat til fokale anfald med og uden generaliserede tonisk-kloniske anfald. Dosering: 150 mg, stigende med 150 mg hver 2. dag til 450 mg x 2. Vedligeholdelsesdosering: 600-1200 mg/døgn.
Ved overdosering: træthed, svimmelhed, ataksi, diplopi og tremor. ↓ natrium og ødemer. Allergiske reaktioner hududslæt, agranulocytose. Svigt af p-piller. ↑ leverenzzymer.
- Carbamazepin (Tegretol, Trimonil, Nordotol, karbamazepin) – fokale anfald med og uden generaliserede tonisk-kloniske anfald. Startdosis 100 mg x 1 stigende med 100 mg hver 2. dag til 400 mg x 2. Vedligeholdelsesdosis 600-1600 mg/døgn.
Samme bivirkninger som Oxcarbazepin. Neuralrørsdefekter hos børn med moderen behandlet for midlet under svangerskabet.
- Valproat (Delepsine, Deprakine, Orfiril) – virkning på alle typer anfald. 1. valg ved idiopatiske generaliserede epilepsier. Dosis 600-1000 mg (1-2 x dgl). Vedligeholdelsesdosis 500-2000 mg dgl.
Bivirkninger: ventrikelslimhindeirritation, ↑ appetit og vægtstigning (50%), tremor manuum og alopeci samt toksisk hepatitis og trombocytopeni. Neuralrørdefekter hos børn med moderen med behandling under svangerskabet.
Kontraindikation: leverinsufficiens og trombocytopeni.
- Lamotrigin (Lamictal, lamotrigin) – virkning på alle typer anfald undtagen myoklonier. 1. valg ved fokal epilepsi. Langsom og forsigtig start pga. risiko for allergisk hudreaktion (10%). Dosering: 25 mg/døgn i 2 uger, derefter 50 mg i 2 uger. Herefter øges med højst 50 mg hver eller hver 2. uge til klinisk respons. Vedligeholdelsesdosis 100-600 mg
- Topimat (Topimax) – virkning på alle typer anfald. Forsigtig start pga. risiko for kognitive bivirkninger. Startdosis 25 mg i 14 dage stigende med 25 mg hver 14. dag til 75 mg x 2. Vedligeholdelsesdosis 150-300 mg dgl.
Bivirkning: vægttab.
- Levetiracetam (Keppra) – virkning på de fleste anfaldstyper. Startdosis 250 mg x 2 stigende med 250 mg/uge til vedligeholdelsesdosis 1000-3000 mg/døgn.
Bivirkninger: psykiske ændringer, emotionel labilitet.
- Phenytoin (Fenytoin) – fokale og generaliserede tonisk-kloniske anfald. Ved status epilepticus. Resoberes langsomt fra mavetarmkanalen, hvor 2 doser/døgn, og ligevægtskoncentrationen i plasma nås efter 7-12 dage. Dosis: 5 mg/kg/døgn (200-400 mg).
Bivirkninger: træthed, ataksi, dysartri, svimmelhed og nausea. Hududslæt og neuropati. Ved langvarigt brug: gingival hyperplasi og hirsutisme.
Kontraindikation: leverinsufficiens. Risiko for p-pillesvigt.

- Phenobarbital (Fenemal, phenobarbital) – virkning ved alle typer anfald. Bruges sjældent pga. kognitive bivirkninger. Døgndosis 50-100 mg, ligevægtskoncentration efter 3 uger.
- Primidon – fokale og sekundært generaliserede tonisk-kloniske anfald, juvenil myoklon epilepsi, Lennox-Gastaut syndrom. Stoffet nedbrydes i organismen til phenobarbital, som antages at være den virksomme metabolit.
- Vigabatrin (Sabrilex) – virkning mod fokale anfald med og uden sekundær generalisering og infantile spasmer. Bruges ikke mere pga. irreversible synsdefekter.
- Clonazepam (Rivotril) – ved alle typer anfald, især myoklonier. Ved status epilepticus. Toleransudvikling.
- Clobazam (Frisium) – ved alle typer anfald, mest som tillægsbehandling og natlige anfald.
- Ethosuximid (Zarondan) – kun ved absencer. Absorberes hurtigt fra mavetarmkanalen og indtages med måltider.
- Gabapentin – GABA-lignende aminosyre, ved fokale anfald med og uden sekundært generaliserede tonisk-kloniske anfald.
- Pregabalin (Lyrica) – GABA-analog.
- Tiagabin (Gabitril) – GABA re-uptake hæmmer, der øger mængden af GABA i synapserne.
- Sultiam (Ospolot) – begrænset anvendelse, ved behandlingsresistent epilepsi.

SMERTESTILLENDE

MORFIN

- *Indikation:* stærke smerter
- *Virkningsmekanisme:* virker ved specifik binding til og stimulation af opioid-receptorer, som er regionalt fordelt i CNS i baghornene i medulla spinalis, i formatio reticularis, og i thalamus og det limbiske system. Receptorerne er placeret såvel præsynaptisk som postsynaptisk, og aktivering bevirker hæmning af transmitterafgift samt ↓ eksitabilitet og hermed ↓ transmission af noksiske impulser. Endvidere findes et væsentligt bidrag til analgesien supraspinalt, hvor morfin indirekte aktiverer descenderende baner, som virker inhibitorisk på transmissionen i 1. synapse spinalt.
- *Klinik:* manifesterer sig dels ved at morfin hæver smertetærsklen, dels ved at patientens reaktion på det sensoriske input ændres.
- Der er beskrevet følgende virkninger/bivirkninger efter indgift af morfin:
 - Let sedation – efter almindelige terapeutiske doser
 - Eufori – enkelte klager over dysfori
 - Angstdæmpende effekt
 - Pupilkonstriktion – formentlig som følge af stimulation af oculomotorius
 - Kvalme og opkastning – som følge af stimulation af den kemoreceptive triggerzone i medulla oblongata
 - Respirationsdeprimerende virkning – respirationscentrets følsomhed for CO₂ er nedsat
 - Hostestillende effekt – kan medføre sekretophobning af betydning for respiration
 - Histaminfrigørelse – hos astmatikere kan give anledning til bronkokonstriktion
 - Obstipation – hæmning af ventriklens motilitet og tømning, øger tonus i tarmens glatte muskulatur og hæmmer tarmens propulsive bevægelser