Aarhus Universitet
Efterår 2018

Alexander Emil Kaspersen
Stud.med.

Udvidet stofliste

Indholdsfortegnelse

Parasympatomimetika/kolinoceptoragonister 10

Acetylkolin 10

Nikotin 11

Pilokarpin 14

Guanylylcyklase-agonister 14

Nitrogenoxid (NO)/endothelium-derived relaxing factor (EDRF) 14

Nitroglycerin/glyceryltrinitrat 15

Isosorbiddinitrat 15

Isosorbid-5-mononitrat 16

Amylnitrit 16

Neurokininreceptor-agonister 16

Substans P 16

Kolinesterasehæmmere 17

Neostigmin 18

Fysostigmin 18

Pyridostigmin 19

Malation/malathion 19

Rivastigmin 20

Donepezil 21

Parasympatolytika/kolinoceptorantagonister/antikolinergika 21

Atropin 22

Ipratropium 24

Tiotropium 25

Skopolamin/hyoscin/hyoscyamin 25

Tropikamid/tropicamid 26

Tolterodin 27

Trospiumklorid/trospiumchlorid 27

Glykopyrronium/glycopyrronium 27

Aklidinium/aclidinium 28

Biperiden 28

Vareniclin/vareniklin 28

Kolinesterasereaktivatorer 29

Obidoxim 29

Neuromuskulært blokerende stoffer/muskelrelaksantia 30

Suxametonium 30

Cis-atrakurium/cisatrakurium 31

Botulinum toksin type A 33

Sympatomimetika/adrenoceptor-agonister 34

Adrenalin/epinephrine 34

Noradrenalin/norepinephrine 37

Isoprenalin 39

Dopamin 39

Dobutamin 40

Metaoxedrin 41

Klonidin/clonidin 42*

α-metyldopa 43*

Moxonidin 44*

Tizanidin 44

Salbutamol 45

Terbutalin 46

Salmeterol 47

Formoterol 48

Indakaterol/indacaterol 49

Fenoterol 49

Efedrin 50

Purinoceptor-agonister 51

Adenosintrifosfat (ATP) 51

Adenosin 51

Præsynaptiske adrenoceptor-antagonister/noradrenerge- og serotonerge antidepressiva (NaSSA) 51

Mianserin 52

Noradrenalingenoptageseshæmmere (NARI) 54

Reboxetin *54*

Sympatolytika/adrenoceptor-antagonister 55

Fentolamin/phentolamin *55*

Doxazosin *56*

Propranolol *57*

Pindolol *60*

Timolol *62*

Sotalol *64*

Metoprolol *66*

Bisoprolol *69*

Atenolol *69*

Nebivolol *71*

Labetalol *73*

Carvedilol *74*

Dopaminagonister 75

Bromokriptin *75*

Kabergolin/cabergolin *76*

Ropinirol *76*

Rotigotin *77*

Aripiprazol *77*

Dopaminforstadier 77

Levodopa/L-DOPA *77*

Monoaminooxidase (MAO) A-hæmmere 78

Moklobemid *78*

Monoaminooxidase (MAO) B-hæmmere 80

Selegilin *80*

Dopamintransporter (DAT)-hæmmere 80

Bupropion *80*

Amfetamin *81*

Metamfetamin/methamfetamin/ice *83*

Dexamfetamin *83*

Kokain *83*

Modafinil *83*

Katekol-O-metyltransferase (COMT)-hæmmere 84

Entakapon *84*

Dopamingenoptagelsesinhibitorer 84

Metylfenidat (ritalin) *84*

Dopaminreceptor-antagonister 84

Domperidon *84*

Metoklopramid *85*

Klorpromazin *86*

Pimozid *87*

Flupentixol *90*

Haloperidol *91*

Flufenazin *93*

Zuklopentixol/zuclopentixol *94*

Perfenazin *96*

Melperon *97*

Klorprotixen/chlorprothixen *98*

Levomepromazin *100*

Amisulprid *101*

Sulpirid *102*

Risperidon *104*

Paliperidol/paliperidon *105*

Ziprasidon *107*

Klozapin/clozapin *108*

Olanzapin *110*

Quetiapin (Seroquel) *112*

Dekarboxylasehæmmer 114

Benserazid *114*

Serotoninagonister 114

Serotonin/5-hydroxytryptamin (5-HT) *114*

Sumatriptan *116*

Ergotamin/ergotamine *118*

Buspiron *119*

Lysergsyrediætylamid (LSD) *119*

Serotonintransporter (SERT)-inhibitorer 120

Citalopram *120*

Paroxetin *123*

Fluvoxamin/fluvoxamine *126*
Venlafaxin *129*
Imipramin *131*
Amitriptylin *134*
Nortriptylin *137*

Serotonintransporter (SERT)-substrater **140**
Metylendioxymetamfetamin/methylendioxymethamfetamin (MDMA)/ecstasy *140*

Stemningsstabiliserende lægemidler **141**
Litium/lithium *141*

Serotoninantagonister **146**
Pizotifen *146*
Ondansetron *147*

Antihistaminer **147**
Prometazin *147*
Mepyramin *148*
Difenhydramin *148*
Cetirizin *149*
Fexofenadin *149*
Loratadin *150*
Levokabastin *150*

Vasopressinreceptoragonister **151**
Vasopressin/antidiuretisk hormon (ADH) *151*
Terlipressin *152*
Desmopressin *153*

Oxytocinreceptoragonister **153**
Oxytocin *153*

Opioidreceptor-agonister **154**
Opium *155*
Morfin *155*
Metadon *158*
Petidin/meperidin *160*
Fentanyl *162*
Alfentanil *165*
Sufentanil *165*
Remifentanil *165*
Oxycodon *165*
Ketobemidon *166*
Buprenorfin *169*
Kodein *170*
Dextropropoxyfen *171*
Tramadol *174*
Heroin/diamorfin *176*
Loperamid (imodium) *176*

Opioidreceptor-antagonister **177**
Naloxon *177*

Prostaglandinanaloger **177**
Dinoproston *177*
Gemeprost *178*
Carboprost *178*
Alprostadil *179*
Misoprostol *179*
Epoprostenol *180*
Iloprost *181*
Latanoprost *181*

Cyklooxygenase (COX)-hæmmere **182**
Acetylsalicylsyre/aspirin (magnyl/hjertemagnyl/kodimagnyl/treo) *182*
Ibuprofen *187*
Diklofenac/diclofenac *188*
Paracetamol/acetaminofen (panodil/pamol) *189*
Naproxen *190*
Celecoxib *191*

Leukotrienreceptor-antagonister **191**
Montelukast *191*

Leukotriensyntesehæmmere **191**
Zileuton *191*

Glykokortikoidreceptor-agonister **192**
Hydrokortison/hydrocortison *192*
Prednison *194*

Prednisolon *194*
Metylprednisolon *197*
Dexametason *198*
Fludrokortison/flourkortisol *199*
Beklometason/beclometason *199*
Budesonid *200*
Flutikason/fluticason/fluticasone *201*
Ciclesonid/ciclosonid *202*
Mometason *203*

Glykokortikoidsyntesehæmmere **203**
Ketokonazol/ketoconazol *203*

Calcineurinhæmmere **204**
Ciklosporin/ciclosporin *204*
Takrolimus/tacrolimus *205*

Alkylerende cytostatika **207**
Cyklofosfamid/cyclophosphamid *207*
Carboplatin *207*
Cisplatin *207*

Antimetabolitter **207**
Azatioprin/azathioprin *207*
Mykofenolat/mycophenolat/mykofenolsyre *208*
Metotrexat *209*
5-fluoruracil *209*

Topoisomerasehæmmere **210**
Topotecan *210*
Doxorubicin *210*
Etoposid *210*

Mitosehæmmere **210**
Vinorelbin *210*
Paclitaxel *211*

Lymfocytreducerende midler **211**
Dimetylfumarat/dimethylfumarat *211*
Teriflunomid *211*
Fingolimod *211*

Tumornekrosefaktor α (TNFα)-hæmmere **211**
Infliximab *211*
Adalimumab *212*
Etanercept *212*

Anti-IgE-antistof **213**
Omalizumab *213*

Anti-RANKL-antistof **213**
Denosumab *213*

Interleukin-1 (IL-1)-receptor-antagonist **214**
Anakinra *214*

Interleukin-6 (IL-6)-receptor-inhibitor **214**
Tocilizumab *215*

Selektive adhæsionsmolekylehæmmere **215**
Natalizumab *215*

Antineoplastiske antistoffer **215**
Imatinib *215*
Trastuzumab *215*

Cytokiner **216**
Pegyleret interferon-α (IFN-α-2a eller IFN-α-2b) *216*
Interferon-β (IFN-β) *216*

Antacida **217**
Magnesiumoxid *217*
Magnesiumhydroxid *218*
Aluminiumhydroxid *218*

H_2-receptor-antagonister **219**
Ranitidin *219*

Syrepumpehæmmere/protonpumpehæmmere **220**
Omeprazol *220*
Esomeprazol/esomepraxol *221*

Antiinflammatoriske salicylater **222**
Mesalazin/5-aminosalicylsyre (5-ASA) *222*
Sulfasalazin (Salazopyrin) *222*

Laksantia **223**

Laktulose/lactulose *223*

Statiner **224**

Simvastatin *224*

Atorvastatin *226*

Rosuvastatin *227*

Lovastatin *229*

Pravastatin *230*

Fibrater **232**

Gemfibrozil *232*

Anionbyttere **232**

Kolestyramin *232*

Kolestipol *234*

Nikotinsyre/niacin/B3-vitamin **235**

Acipimox *235*

Kolesterolabsorptionshæmmere **236**

Ezetimib/ezetimibe *236*

Diuretika **237**

Furosemid *237*

Bumetanid *238*

Bendroflumetiazid *240*

Hydroklortiazid *242*

Indapamid *243*

Amilorid *243*

Spironolakton *244*

Eplerenon *245*

Perifert virkende vasodilatatorer **246**

Hydralazin *246*

Minoxidil *247*

Nicorandil *247*

Angiotensin I-konverterende enzym (ACE)-hæmmere **248**

Enalapril *248*

Captopril/kaptopril *249*

Lisinopril *250*

Ramipril *250*

Perindopril *251*

Angiotensin II-receptor-antagonister (AIIA) **252**

Losartan *252*

Valsartan *252*

Candesartan *253*

Irbesartan *253*

Direkte reninhæmmere **254**

Aliskiren *254*

Kalciumkanalblokkere **254**

Amlodipin *254*

Nifedipin *255*

Lercanidipin *255*

Verapamil *256*

Diltiazem *257*

Flunarizin *257*

Etosuximid/etosuksimid/ethosuximid *258*

Kaliumkanalblokkere **258**

Amiodaron *258*

Dronedaron *259*

Vernakalant *260*

Fampridin *260*

Sinusknudehæmmer/I_f-kanalhæmmere **260**

Ivabradin *260*

Natriumkanalblokkere **261**

Kinidin *261*

Lidokain/lidocain *262*

Benzokain/benzocain *264*

Bupivakain/bupivacain *265*

Mepivakain/mepivacain *266*

Prilokain/prilocain *267*

Ropivakain/ropivacain *268*

Fenytoin *269*

Flekanid *269*

Propafenon *269*

Valproat *270*
Karbamazepin *271*
Oxkarbazepin *272*
Lamotrigin *272*
Topiramat *273*

Endotelinreceptor-antagonister 273
Bosentan *273*

Fosfodiesterase (PDE)-hæmmere 274
Dipyridamol/dipyridamole *274*
Levosimendan *275*
Roflumilast *275*
Sildenafil (Viagra) *275*
Teofylin/teofyllin *276*
Teofylamin/teofyllamin *277*

Digitalisglykosider 277
Digoxin/digitalis *277*

Adenosindifosfat (ADP)-receptor-antagonister 278
Clopidogrel *278*
Ticagrelor *279*

Antitrombinforstærkere 280
Heparin (fragmin) *280*

Faktor Xa-hæmmere 283
Fondaparinux *283*
Rivaroxaban *284*
Apixaban *286*
Edoxaban *287*

Trombinhæmmere 288
Dabigatran etexilat *288*

K-vitamin-antagonister/vitamin K-antagonister (VKA) 289
Warfarin (marevan) *289*

Fibrinolytika 293
Vævsplasminogenaktivator (t-PA) *293*

Hæmostatika 295
Phytomenadion/fytomenadion *295*
Tranexamsyre *295*

Ekspektorantia/hostestillende midler 295
Acetylcystein/n-acetylcystein *295*

Antifibrosemidler 296
Pirfenidon *296*

Antiallergika 297
Natriumkromoglikat/natriumcromoglicat *297*

Thyroideahormon-agonister 297
Thyroxin (T_3)/tyroksin/tetraiodthyronin *297*

Antithyroide midler 298
Propyltiouracil/propylthiouracil (PTU) *298*
Tiamazol/metimazol *299*
Karbimazol *299*
Iod-131 (radioaktivt ^{131}I) *299*

Væksthormonreceptor-agonister 300
Somatropin *300*

Væksthormonreceptor-antagonister 301
Pegvisomant *301*

Somatostatinanaloger 302
Octreotid *302*

Gonadotropin releasing hormon (GnRH)-agonister/luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH)-agonister 303
Gonadotropinfrigørelseshormon (LHRH)/luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) *303*

Androgenreceptor-agonister 303
Testosteron *304*

Antiandrogener 304
Cyproteron *304*
Finasterid *305*

Østrogenreceptor-agonister 305
Østradiol/estradiol *305*
Østriol/estriol *307*

Østron/estron 307
Etinyløstradiol/etinylestradiol 308

Antiøstrogener **308**
Klomifen/clomifen 308

Selektive østrogenreceptor-modulatorer (SERM'er) **309**
Raloxifen 309

Progesteronreceptor-agonister/gestagenreceptor-agonister **309**
Progesteron 309
Desogestrel 310
Gestoden 311
Norgestimat 312
Noretisteron/norethisteron 313
Medroxyprogesteron 314

Antiprogestin/antiprogesteron **315**
Mifepriston/mifeproston 315
Danazol 315

Kønshormonanaloger **316**
Tibolon 316

Kalciumtilskud **316**
Kalcium 316

D-vitamin-receptor-agonister **317**
Kolecalciferol/vitamin D_3/cholecalciferol/D_3-vitamin 317
Ergocalciferol/vitamin D_2/D_2-vitamin 318
Alfacalcidol/alphacalcidol/1-α-OH-vitamin D_3 ... 318

Bisfosfonater **318**
Alendronat/alendronate 318
Zoledronat 319

Knogleanabole og antiresporptive lægemidler **320**
Strontiumranelat 320

Calciumstofskifteregulerende lægemidler **321**
Teriparatid 321
Calcitonin 322

Insulinreceptoragonister **322**
Insulin 323

Glukagonanaloger **325**
Glukagon 325

Sulfonylurinstoffer (SU) **326**
Glibenklamid/glibenclamid 326
Glimepirid 327
Gliklazid 328

Glukagonlignende peptid (GLP)-1-analoger/inkretinmimetika **329**
Liraglutid 329
Exenatid 331

Dipeptidylpeptidase (DPP)-IV-hæmmere/gliptiner **332**
Sitagliptin 332

Antihyperglykæmisk antidiabetikum **333**
Metformin 333

Sodium-glucose co-transporter (SGLT2)-hæmmere **335**
Dapagliflozin 335

Midler mod adipositas **335**
Orlistat 335
Amfepramon 336

Inhalationsanæstetika **337**
Kvælstofforilte/dinitrogenoxid (N_2O) 337
Sevofluran 337
Isofluran 338

GABA-receptor-agonister **338**
Baklofen 338
Gabapentin 338
Fenobarbital/phenobarbital/fenemal 339
Primidon/primidone 339
Thiopental/tiopental/tiomebumal 340
Propofol 340

Gammahydroxybutyrat (GHB)/fantasy *341*

Benzodiazepinreceptor-agonister* 341

Diazepam (Valium eller Stesolid) *341*

Oxazepam *343*

Midazolam *343*

Klonazepam/clonazepam *345*

Triazolam *346*

Lormetazolam *347*

Zolpidem *347*

Zopiklon/zopiclon *348*

GABA-transaminase-hæmmer 349

Vigabatrin *349*

GABA-genoptagelseshæmmer??? eller GABA-transportør-hæmmer 349

Tiagabin *349*

Benzodiazepinreceptor-antagonister.....349

Flumazenil *350*

Uratsyntesehæmmere.....350

Allopurinol *350*

Urikosuriske midler 350

Probenecid *350*

N-metyl-D-aspartat (NMDA)-receptor-antagonister 350

Ketamin *350*

Memantin *351*

Glutamat-frigørelses- og -genoptagelses-hæmmer352

Riluzol *352*

Cellevægssyntesehæmmende antibiotika 352

Benzylpenicillin/penicillin G *352*

Fenoxymetylpenicillin/penicillin V *352*

Dikloxacillin *353*

Ampicillin *353*

Pivampicillin *353*

Amoxicillin *353*

Mecillinam *353*

Piperacillin *354*

Tazobactam *354*

Ceftriaxon *354*

Cefuroxim *354*

Meropenem *354*

Aztreonam *354*

Vankomycin/vancomycin *355*

Proteinsyntesehæmmende antibiotika..... 355

Gentamicin *355*

Tetracyklin *355*

Doxycyklin *355*

Kloramfenikol *355*

Erytromycin *356*

Clarithromycin *356*

Clindamycin/klindamycin *356*

Fusidin *356*

Nukleinsyresyntesehæmmende antibiotika 356

Sulfametizol *356*

Trimetoprim/trimethoprim *357*

Ciprofloxacin *357*

Moxifloxacin *357*

Metronidazol/metronidazole *357*

Rifampicin *357*

Isoniazid/isonikotinsyre *358*

Etambutol *358*

Pyrazinamid *358*

Væksthæmmende antibiotika 358

Nitrofurantoin *358*

Antimykotika 358

Amfotericin B/amphotericin B *358*

Kaspofungin/caspofungin *359*

Flukonazol/fluconazol *359*

Vorikonazol *359*

Terbinafin *359*

Malariamidler 359
Kinin 359
Klorokin 360
Meflokin 360
Proguanil 360
Atovaquon/atovakvon 361

Nukleinsyresyntesehæmmende antiprotozoale midler 361
Pentamidin 361

Viral-DNA-replikation-hæmmere 362
Aciklovir/aciclovir/acyclovir 362
Valaciklovir/valaciclovir 362
Ganciklovir/ganciclovir 362

Influenzavirusneuraminidase-hæmmere 362
Oseltamivir 363

Viral-revers transkriptase-hæmmere 363
Lamivudin/lamivudine 363
Efavirenz 363

Proteasehæmmere 363
Indinavir 363

Anthelmintika 364
Mebendazol 364
Pyrvin 365

Hæmopoietiske vækstfaktorer 366
Granulocyt-kolonistimulerende faktor (G-CSF) ... 366
Erytropoietin/erytropoetin (EPO) 367

Jerntilskud 367
Jern 367

Jernkelerende midler 368
Deferoxamin 368

Kobalaminer 369
Kobalamin/vitamin B_{12}/B_{12}-vitamin 369
Cyanokobalamin 369
Hydroxycobalamin 369

Folsyretilskud 369
Folinsyre 369

Cannabinoider 370
Tetrahydrocannabinol (THC) 370

Alkoholer 370
Etanol/ethanol 370
Metanol/methanol 370

Giftige gasser 371
Kulmonoxid/kulilte (CO) 371
Cyanid 371

Giftige metaller 371
Bly 371

Naturlægemidler 371
Fiberprodukter 371
N-3-fedtsyrer 372
Ginkgo 373
Hvidtjørn 373
Perikon/perikum 374
Probiotika 374
Savpalme 375
Tranebær 375
Aloe vera 376
Coenzym Q_{10}/ubiquinon 376
Ginseng 377
Hvidløg 377
Ingefærrod 378
Pebbermynte 379

Parasympatomimetika/kolinoceptoragonister

Farmakodynamik (muskarinreceptor-agonister)

- Kardiovaskulære virkninger
  - Fald i hjertefrekvensen.
  - Dilatation af blodkarrene.
  - Nedsat kontraktilitet i atrierne.
  - Nedsat diastolisk potentialdrift.
  - Nedsat AV-ledningshastighed.
  - Mindre nedsat kontraktilitet af ventriklerne, idet disse kun modtager sparsom parasympatisk innervation.
  - M_3-muskarinreceptor-agonister fremkalder i karrene en frisætning af EDRF (endothelium-derived relaxing factor), der er identisk med NO, som aktiverer guanylylcyklase og øger cGMP i den glatte karmuskulatur, som sekundært hertil afslappes.
- Okulære virkninger
  - M_3-muskarinreceptor-agonister fremkalder kontraktion af m. sphincter pupillae og m. ciliaris, hvilket indebærer:
    - miosis
    - akkommodation
    - åbning af kammervinklen og bedre afløb for kammervæsken til Schlemms kanal (anvendes i behandlingen af glaukom).
- Trakeobronkiale virkninger
  - Kontraktion af den glatte bronkialmuskulatur.
  - Stimulation af sekretion fra brokialkirtlerne.
- Fordøjelseskanalen
  - Øget peristaltik.
  - Afslappelse af sfinktere.
  - Stimulation af sekretion.
- Blæren
  - Kontraktion af m. detrusor vesicae.
  - Afslappelse af trigonum og sphincter vesicae.
- CNS og PNS
  - I CNS forekommer både M_1-, M_4-, M_5-muskarin (cerebrum) og nikotinreceptorer (medulla spinalis).
  - Stoffer med stimulerende virkning på nikotinreceptorerne fremkalder i de autonome ganglier en kraftig øgning af impulsaktiviteten i de postganglionære sympatiske og parasympatiske neuroner.
  - Stimulation af nikotinreceptorerne i de motoriske endeplader i den tværstribede muskulatur indebærer øget Na^+-influks og depolarisering, som kan persistere i kortere eller længere tid afhængig af agonistens stabilitet over for hydrolyse.

Acetylkolin

Anvendes ikke som lægemiddel, pga. sin kortvarige virkning.
Famakokinetik:

- Hydrofilt/polært
    - Indeholder et kvaternært kvælstofatom (N) med positiv ladning, hvilket indebærer en ringe fedtopløselighed.
    - Absorberes dårligt fra fordøjelseskanalen.
    - Trænger vanskeligt gennem blod-hjerne-barrieren
- Hydrolyseres delvist i tarmen.
- Hydrolyseres hurtigt af acetylkolinesterasen efter intravenøs indgift, og virkningen af en bolusinjektion varer kun 10-20 sekunder. Plasmakolinesterase er medvirkende ved hydrolysen.

Farmakodynamik:

- Udøver præjunktionelle virkninger ved at hæmme frisætningen af noradrenalin gennem stimulation af præjunktionelle M_2-kolinoceptorer på de noradrenerge neuronterminaler.
- Udøver postjunktionelle virkninger ved stimulation af:
    - M_2-muskarinreceptorer:
        - Det M_2-receptoraktiverede G-protein bindes til kaliumkanaler postjunktionelt, hvilket medierer øget kaliuminfluks.
        - Hæmning af adenylylcyklasen --> nedsat Ca^{2+}-niveau intracellulært
    - M_1- og M_2-muskarinreceptorer:
        - Aktivering af fosfolipase C --> IP_3 og DAG --> stigning i intracellulært Ca^{2+} (ved aktivering af IP_3-receptorer i ER eller DAG-aktivering af proteinkinase C)
    - Nikotinreceptorer (N_N og N_M):
        - Åbning af Na^+- og K^+-ionkanaler i cellemembranen --> depolarisering i et postsynaptisk neuron eller i den motoriske endeplade i tværstribet muskulatur.

Nikotin

Er en tertiær amin.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Virker på nikotinreceptorer (i hjernen specielt på receptorer i det mesolimbiske område med særlig høj tæthed i nucelus accumbens, daglig rygning opregulerer antallet af nikotinreceptorer).
        - Central virkning.
            - Frigiver neuronalt dopamin (er associeret med den akutte belønningseffekt).
            - Påvirker desuden noradrenalin, acetylkolin, serotonin, glutamat, γ-aminosmørsyre og opioidpeptider.
            - Har en stimulerende og vækkende virkning.
            - Tremor, kvalme, opkastning og stimulation af respirationscentret (fremkaldes af større doser).
            - Kramper og dyb (evt. letal) koma (fremkaldes af store doser).
        - Perifer virkning.
            - Frigivelse af adrenalin fra binyrerne.
                - Let øgning i blodtryk og puls.

    - Nikotin stimulerer kemoreceptorerne i aortaroden, sinus caroticus (glomus caroticum) og koronararterierne.
        - Perifer virkning.
            - Respirationen stimuleres.
    - Nikotin injiceret parenteralt fremkalder:
        - Udtalt hypertension.
        - Vekslende takykardi og brakykardi.

Farmakokinetik:

- Administration:
    - Inhalation.
        - Inhalator.
        - Næsespray.
    - Transmucosalt.
        - Tyggegummi (er den mest anvendte behandling).
        - Resoriblet/sugetablet.
        - Mundspray.
    - Transdermalt.
        - Plaster (er ofte førstevalgsbehandling).
            - Giver en konstant tilførsel af ca. 1 mg nikotin per time.
            - Giver ikke mulighed for ad libitum-brug ved stærke abstinenser.
- Dosering:
    - Akut letal dosis af nikotin: 40-60 mg (svarer til indholdet i et par cigaretter).
- Absorption:
    - Lipofilt/upolært medikament (absorberes let fra fordøjelseskanalen og fra intakt hud).
    - Kan absorberes gennem slimhinder og hud (da alle nikotinprodukter, som anvendes til rygeafvænning, er alkaliske).
        - Dette giver en langsommere absorption og ikke de høje, hurtige peak-koncentrationer i blodet (som cigaretrygning giver).
    - Høj førstepassagemetabolisme i leveren (peroral behandling kan ikke anvendes).
- Elimination:
    - Metaboliseres i leveren via CYP2A6 til hovedmetabolitten cotinin (er farmakologisk relativt uvirksom).
        - Metaboliseres relativt hurtigt.
        - Halveringstid af cotinin: 24-36 timer.
    - Elimineres hovedsageligt renalt (ekskretionen kan fremskyndes ved acidificering af urinen).
- Nicotine replacement therapy (NRT)/nikotinsubstitutionsbehandling medfører plasmakoncentrationer der er $^{1}/_{3}$-$^{1}/_{2}$ gange lavere sammenlignet med cigaretter.
    - NRT/nikotinsubstitutionsbehandling udløser et langt mindre kardiovaskulær effekt end rygning.
- Halveringstid: ½-2 timer.

Anvendelse:

- Nicotine replacement therapy (NRT)/nikotinsubstitutionsbehandling benyttes ved rygeafvønning/rygestop (førstevalg).
    - Dæmper abstinenssymptomerne ved rygestop.
        - Rygeren undgår nemmere tilbagefald.
        - Rygeren kan nemmere bryde den vanemæssige og psykologiske afhængighed af rygningen.
    - Komplet rygeophør fra den valgte ophørsdag er afgørende for permanent rygestop.
    - Uden farmakologiske midler er der over 75 % tilbagefald i de første 6 uger.

Bivirkninger (symptomer mindskes ofte i løbet af få dages anvendelse af NRT pga. lokal toleranceudvikling, så seponering pga. bivirkninger er sjælden):

- Lokal irritation.
    - Hudirritation (rødme, kløe, svie).
    - Irritation i mund, næse, svælg og hals.
        - Ved anvendelse af næsespray ses forbigående bivirkninger i form af nysen, næseflåd og svie i næsen.
    - Halsbrand og sure opstød.
    - Hoste.
    - Hikke.
    - Flatulens.
    - Diaré.
    - Nikotinoverdosering (behandles med pausering af NRT og i øvrigt symptomatisk).
        - Utilpashed.
        - Mathed.
        - Kvalme.
        - Sveden.
        - Hjertebanken.
        - Øget spytsekretion.
        - Hovedpine.
        - Svimmelhed.
        - Liggetrang.
        - Diaré og/eller opkastning.

Akut forgiftning med nikotin:

- Symptomer ved akut forgiftning:
    - CNS-stimulation med kramper efterfulgt af depression af systemet (kredsløbskollaps) med koma og respirationsstop.
    - Perifert fremkaldes persisterende depolarisering af motoriske endeplader med muskelparese, der også rammer respirationsmuskulaturen.
    - Hjertearytmier og hypertension.
- Behandling af akut forgiftning:
    - Indgift af aktivt kul.
    - Atropin mod de muskarine virkninger og diazepam mod kramperne.
    - Evt. kunstig ventilation.

Pilokarpin

Er en direkte virkende M_3-muskarinreceptorer-agonist.
Er en tertiær amin.
Famakokinetik:

- Lipofilt/upolært medikament
  - Absorberes let fra fordøjelseskanalen.
- Elimineres hovedsageligt renalt (ekskretionen kan fremskyndes ved acidificering af urinen)

Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme: Pupilkontraktion, akommodation og åbning af kammervinklen.
- Kan i toksiske doser fremkalde udtalte parasympatomimetiske effekter, der kan blokeres med atropin.

Anvendelse:

- Mod glaukom.
  - Ved lokal administration i konjuntivalsækken ved akut glaukom med lukket kammervinkel behandles initialt og forud for eventuel iridektomi med både en muskarinagonist (pilokarpin) og en acetylkolinesterasehæmmer (fysostigmin).
  - Kolinoceptorstimulerende stoffer kan desuden anvendes som en del af behandlingen af åbenvinklet glaukom og nogle tilfælde af sekundært glaukom.
- Mod tør mund.

Guanylylcyklase-agonister

Nitrogenoxid (NO)/endothelium-derived relaxing factor (EDRF)

NO indeholder en uparret elektron i sin ydre skal og er et frit radikal.
Farmakodynamik:

- Dannelse af NO:
  - NO dannes i celler i organismen ved en reaktion mellem molekylær ilt og L-arginin katalyseret af enzymet NO-syntase (NOS).
  - Der findes flere konstitutive isoformer af NOS.
    - I karendotelet (eNOS).
    - I CNS og kolinerge perifere nerver (nNOS).
  - NOS findes også i en inducerbar form (iNOS).
    - Produceres under stimulation med bakterielt lipopolysakkarid og/eller cytokiner (f.eks. IL-l, TNFα) i makrofager, neutrofile leukocytter, endotelceller og glat karmuskulatur.
    - Glukokortikoider hæmmer syntesen af iNOS.
  - De konstitutive NOS-former (eNOS og nNOS) aktiveres af Ca^{2+}/calmodulin og producerer meget mindre NO end det inducerbare enzym.
- Virkning/mekanisme:
  - NO stimulerer (efter frisætning) den opløselige guanylylcyklase.

        - Dette fører til øget dannelse af cyklisk GMP samt aktivering af proteinkinase G og åbning af ionkanaler.
            - Aktivering af proteinkinase G, og følgende fosforyleringsprocesser, medfører nedsat intracellulært Ca^{2+} og afslapning.
            - NO åbner direkte kaliumkanaler, hvilket bevirker hyperpolarisering og nedsat Ca^{2+}-influks i glat muskulatur.
        - I hjertemuskulatur stimuleres fosfodiesterase 2, cyklisk AMP nedsættes, og Ca^{2+}- influks hæmmes.
    - NO har en cytoprotektiv effekt pga. den vasodilatatoriske virkning og i CNS gennem nedregulering af NMDA-receptorer.
    - Cytotoksiske effekter kan opstå ved reaktion med superoxidanioner (O_2^-) og dannelse af toksiske peroxynitritanioner ($ONOO^-$).
        - Hæmoglobins hæm binder hurtigt NO og blokerer den fysiologiske effekt af NO på karrene.
    - NO modvirker trombocytadhæsion og -aggregation, og NO dannet i endotelcellerne virker antageligt profylaktisk mod udvikling af aterosklerose.

Anvendelse:

- Behandling af erektil dysfunktion (impotens).
    - NO frisat fra parasympatiske nerver er hovedneurotransmitteren, som fører til erektion.
    - Dette udnyttes terapeutisk, idet nedbrydningen af cyklisk GMP, katalyseret af fosfodiesterase 5, selektivt kan hæmmes med sildenafil, vardenafil eller tadalafil.
- Mod akut pulmonal hypertension.
    - Inhalation af lave koncentrationer af NO fremkalder nogen bronkodilatation, men udtalt dilatation af pulmonale arterioler i relation til alveoli.

Nitroglycerin/glyceryltrinitrat

Organisk nitrat

Prodrug

Farmakodynamik:

-

Farmakokinetik:

-

Anvendelse:

- Angina pectoris.
- Hjerteinsufficiens.
    - Akut venstresidigt ventrikelsvigt (med eller uden lungeødem, hvor hjertets fyldningstryk og systemblodtrykket er forhøjede).

Isosorbiddinitrat

Organisk nitrat

Prodrug

Farmakodynamik:

-

Farmakokinetik:

-

Anvendelse:

- Angina pectoris.

Isosorbid-5-mononitrat

Organisk nitrat

Prodrug

Farmakodynamik:

-

Farmakokinetik:

-

Anvendelse:

- Angina pectoris.

Amylnitrit

Antidot.
Methæmoglobindanner.
Alkylnitrat.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Medfører dannelse af methæmoglobin, der binder cyanid.

Anvendelse:

- Antidot ved behandling af cyanidforgiftning (i kombination med tiosulfat).

Neurokininreceptor-agonister

Substans P

Er et neurokinin.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Binder til neurokinin-/takykininreceptorer (NK_1, NK_2, NK_3).
        - Virker bronkokonstriktorisk (har formentlig betydning ved astmaanfald og ved hosteanfald forbundet med hæmning af angiotensinkonverterende enzym (ACE)).
            - Ved anvendelse af hæmmere af ACE nedbrydes bradykinin ikke og vil gennem stimulering af sensoriske nerveender fremkalde frisætning af neurokininer, bronkokonstriktion og hoste.
        - Fremkalder vasodilatation og øget permeabilitet af de små kar (aktivering af disse nerver beskrives som neurogen inflammation).
- Aktiviteter af substans P:
    - Smertesignaler.
    - Komplekse centralnervøse funktioner.

Kolinesterasehæmmere

Farmakodynamik:

- Virkning beror på potensering af virkningerne af normalt, endogent frisat acetylkolin.
- Kardiovaskulære virkninger
    - Både parasympatiske og sympatiske organeffekter øges pga. stimulation af de autonome ganglier.
    - Parasympatiske effekter dominerer i hjertet, og er mindre udtalte på kar og blodtryk (end efter muskarine agonister, idet indirekte virkende stoffer aktiver begge autonome nervesystemer):
        - Nedsat hjertefrekvens.
        - Nedsat AV-overledningshastighed.
        - Nedsat atrie- og ventrikelkontraktilitet (præjunktionelt fremkaldt nedsat frisætning af noradrenalin).
        - Mindsket minutvolumen.
        - Kun toksiske doser fremkalder hypotension.
- Virkninger på CNS
    - Lavere koncentrationer: fremkalder i cerebrum et vækkerespons og tegn på diffus aktivering.
    - Højere koncentrationer: fremkalder kramper, der efterfølges af koma og respirationsstop.
- Virkninger på skeletmuskulaturen og de motoriske endeplader
    - Lave koncentrationer: øget kontraktilitet med overgang i fascikulationer og kramper
    - Høje koncentrationer: kramperne efterfølges af persisterende depolarisering og neuromuskulær blokade.
- Okulære, gastrointestinale, respiratoriske og urologiske virkninger
    - Svarer til de virkninger, der ses efter direkte virkende parasympatomimetika.

Neostigmin

Intermediært virkende kolinesterasehæmmer.
Kvaternær ammoniumforbindelse.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Reversibel, intermediært virkende kolinesterasehæmmer.
        - Bindes kovalent til acetylkolinesterase.
        - Har - foruden de generelt gældende virkninger på skeletmuskulaturen og motoriske endeplader - en direkte nikotinerg effekt på den motoriske endeplade.

Famakokinetik:

- Absorption:
    - Hydrofilt/polært medikament.
    - Absorptionen fra hud, lunger, conjunctiva og fordøjelseskanalsen er dårlig pga. ringe lipidopløselighed af de kvaternære ammoniumkarbamater.
- Virkningsvarighed: 2-10 minutter.

Anvendelser:

- Myasthenia gravis (autoimmun sygdom med antistofdannelse mod og deraf nedsat antal af nikotinreceptorer i skeletmuskulaturens motoriske endeplader).
    - Ved langtidsterapi af myasthenia gravis (peroral administration).
        - Symptomer: ptose, diplopi, afasi, dysfagi og muskelsvaghed i hoved-/hals- og ekstremitetsmuskulaturen).
    - Ved intravenøs behandling af myasthenia gravis.
- Generel anæstesi.
    - Intravenøst til revertering af neuromuskulær blokade (induceret af non-depolariserende neuromuskulært blokerende stof).
        - Neostigmin anvendes sammen med glukopyrron (er en muskarinreceptor-antagonist, som blokerer neostigmins øvrige kolinerge virkninger, således at man alene opnår virkning på skeletmuskulaturens nikotinerge receptorer).

Fysostigmin

Intermediært virkende kolinesterasehæmmer.
Tertiær amin.
Famakodynamik:

- Reversibel, intermediært virkende kolinesterasehæmmer.
    - Bindes kovalent til acetylkolinesterase.

Famakokinetik:

- Absorption:
    - Lipofilt/upolært medikament.
    - Er mere lipofil end de kvaternære ammoniumkarbamater (neostigmin og pyridostigmin), og absorberes derfor fra hud, lunger, conjunctiva og fordøjelseskanalsen.
    - Trænger ind i CNS.

- Virkningsvarighed: 2-10 minutter.

Anvendelser:

- Antidot (ved atropinforgiftning).
    - Fysostigmin kan ved atropinforgiftning sænke krampetærsklen og bør ikke anvendes ved forgiftninger med tricykliske antidepressiva.
    - Ved børn er atropinforgiftning letal.
    - Hos voksne medfører forgiftning udtalt central og perifer muskarinreceptorblokade.

Pyridostigmin

Intermediært virkende kolinesterasehæmmer.
Kvaternær ammoniumforbindelse.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Reversibel, intermediært virkende kolinesterasehæmmer.
        - Bindes kovalent til acetylkolinesterase.

Famakokinetik:

- Absorption:
    - Hydrofilt/polært medikament.
    - Absorptionen fra hud, lunger, conjunctiva og fordøjelseskanalsen er dårlig pga. ringe lipidopløselighed af de kvaternære ammoniumkarbamater.
- Virkningsvarighed: 2-10 minutter.

Anvendelser:

- Myasthenia gravis (autoimmun sygdom med antistofdannelse mod og deraf nedsat antal af nikotinreceptorer i skeletmuskulaturens motoriske endeplader).
    - Ved langtidsterapi af myasthenia gravis (peroral administration).
        - Symptomer: ptose, diplopi, afasi, dysfagi og muskelsvaghed i hoved-/hals- og ekstremitetsmuskulaturen).
- Behandling af postoperativ ileus og kongenit megacolon.
- Behandling af blæreatoni opstået postoperativt, efter fødsel eller sekundært til beskadiget medulla spinalis (neurogen blære).

Malation/malathion

Irreversibel kolinesterasehæmmer.
Organisk fosfat (tiofosfat).
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Irreversibel kolinesterasehæmmer.

Famakokinetik:

- Aktiveres i organismen ved omdannelse til de analoge iltforbindelser.
- Lipofilt/upolært medikament.
    - Absorberes let fra alle applikationssteder pga. stor lipofilicitet. Dette indebærer en stor risiko for toksiske CNS-virkninger.

- Metaboliseres hurtigt til inaktive forbindelser.

Anvendelser:

- Anvendes mod lus/ved aflusning.

Forgiftning:

- Akut forgiftning kan fremkalde det kolinerge syndrom, der består af:
    - Muskarinvirkninger.
        - a) Øget sekretorisk aktivitet.
        - b) Øget tonus i glat muskulatur (bronkospasmer, tarmperistaltik (kolik), ufrivillig afgang af urin og fæces, tenesmi rectales, pupilkonstriktion og nedsat intraokulært tryk).
    - Nikotinvirkninger (bifasisk, a og b).
        - a) Stimulation af autonome ganglier (giver blodtryksstigning).
        - a) Stimulation af de motoriske endeplader (giver muskelfascikulationer og kramper).
        - b) Autonom ganglieblokade (giver blodtryksfald).
        - b) Blokering af de motoriske endeplader (giver pareser med tidlig lammelse af pharynx- og larynxmuskulaturen).
    - Cerebrale virkninger.
        - a) Stimulation af CNS (angst, mareridt, konfusion m.v.).
        - b) Depression af CNS (koma, arefleksi, respirationsdepression).
- Ved forgiftninger ses desuden, at mange organofosfater kan medføre en alvorlig type demyelinisering af perifere nerver, der fører til langsomt udviklet motorisk svaghed og tab af følesans.

Rivastigmin

Er en "pseudo-irreversibel" kolinesterasehæmmer.

Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - "Pseudo-irreversibel" hæmmer af acetylkolinesterase.
    - Hæmmer butyrylkolinesterasen.

Farmakokinetik:

- Virkningsvarighed: 9 timer. Hæmningen varer længere end der er cirkulerende stof i blodet. Dette medfører, at stoffet trods en kort halveringstid kun kan doseres to gange i døgnet.
- Halveringstid ($t_{1/2}$): 1 time.

Anvendelse:

- Ved alzheimers sygdom (symptomatisk behandling med acetylkolinesterasehæmmere).
    - 60 % af alle patienter med demens har Alzheimers, der er karakteriseret ved forøget udfældning af proteinet β-amyloid (neurotoksisk) i bestemte områder i hjernen.
    - Sygdommen fører til tab af neuroner og reduktion i dannelsen af neurotransmittere.

Donepezil

Kolinesterasehæmmer.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Non-kompetitiv hæmmer af acetylkolinesterasen.

Farmakokinetik:

-

Anvendelse:

- Alzheimers sygdom.

Parasympatolytika/kolinoceptorantagonister/antikolinergika

Farmakodynamik:

- Alle muskarinreceptor-antagonisterne er kompetitive antagonister.
- Alle muskarinreceptor-antagonisterne udøver stort set de samme perifere virkninger, selvom nogle udviser nogen selektivitet, hvilket afspejler heterogenitet imellem muskarinreceptorerne.
- Virkning/mekanisme:
    - Antisekretorisk virkning
        - I små doser har stofferne antisekretorisk virkning, hvilket fører til nedsat, evt. ophævet, spyt-, sved- og bronkialsekretion.
        - Større doser nedsætter ventriklens mucinindhold, mens saltsyresekretionen kun hæmmes lidt, hvilket kan føre til acidificering af sekretet.
        - Mukociliær transport i bronkierne er hæmmet, hvorfor residual sekretion tenderer til at stagnere i lungerne.
    - Spasmolytisk virkning.
    - Øjet.
    - Hjertet.
        - Øget atrioventrikulær overledningshastighed (PQ-intervallet i ekg afkortes).
    - Kar.
        - Der ses ingen væsentlig påvirkning af blodtrykket.
        - Karrene modtager kun sparsom eller ingen parasympatisk innervation.
    - Blæren.
    - CNS.

Bivirkninger:

- Akkommodationsparese.
- Pupildilatation med lysskyhed.
- Mundtørhed.
- Næseslimhindetørhed.
- Takykardi.

- Vandladningsbesvær.
- Obstipation.
- Sjældne: Nystagmus og svimmelhed hos ældre.

Kontraindikationer (kontraindiceret hos):

- Patienter med snævervinklet glaukom (pga. den akutte intraokulære trykstigning, der medfører risiko for alvorlig synsbeskadigelse, evt. blindhed).
- Patienter med prostatahypertrofi (pga. risiko for urinretention med retrograd trykforøgelse og risiko for nyrebeskadigelse).

Akut forgiftning:

- Initialt præget af de perifere og centrale virkninger.
- Svær forgiftning er præget af depression af CNS med koma og lammelse af respirations- og kredsløbsfunktionerne samt hyperpyreksi (pga. ophævet svedproduktion).
- Oftest god prognose.
- Alvorlige symptomer og koma ses efter 10 mg.
- Død ses efter 35-100 mg.
- Børn er især følsomme overfor hyperpyreksieffekten.

Behandling ved akut forgiftning:

- Ved peroral indtagelse:
    - dels ventrikelaspiration, indgivelse af aktivt kul og evt. fremkaldelse af brækning (såfremt patienten er ved bevidsthed og oftest ikke hos børn).
    - dels symptomatisk behandling.
        - Kolde pakninger mod hypertermi.
        - Kunstig ventilation og ilt ved respirationsinsufficiens.
        - Diazepam ved central excitation, motorisk uro og kramper.
        - Evt. anvendes flygtige anæstetika.
        - Blærekateterisation ved akut urinretention.
- Fysostigmin kan i særlige tilfælde anvendes som antidot, også over for de centrale forgiftningssymptomer (ikke uden risiko pga. nedsat krampetærskel).

Atropin

Er en muskarinreceptor-antagonist/et munskarinreceptorblokerende farmaka.
Alkaloid bestående af en estergruppe og en basisk gruppe samt en aromatisk gruppe (i stedet for acetylgruppen som i acetylkolin).
Findes i galnebær (Atropa belladonna).
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Kompetitiv antagonist på muskarinreceptorer.
        - Antisekretorisk virkning
        - Spasmolytisk virkning
            - Hæmmer den gastrointestinale motilitet (kræver større doser end andre nævnte effekter). Hæmningen er ufuldstændig, idet andre transmittere end acetylkolin er vigtige i den normale funktion af plexus myentericus.

        - Afslapning af bronkial-, galdevejs- samt urinvejsmuskulatur (galdevejs- og urinvejsmuskulatur kun lidt påvirket, da andre transmittere end acetylkolin er vigtige).
        - Hæmning af reflektorisk bronkokonstriktion (f.eks. i forbindelse med generel anæstesi). Bronkokonstriktion forårsaget af lokale mediatorer såsom histamin og leukotriener (som ved astma) er upåvirket.
    - Øjet:
        - Langvarig og udtalt pupildilatation og akkommodationsparese, især efter lokal inddrypning i konjunktivalsækken. Det intraokulære tryk kan stige pga. hæmmet afløb via Schlemms kanal i forbindelse med pupildilatation, hvilket kan være skadeligt for patienter med snævervinklet glaukom.
    - Hjertet:
        - Medfører moderat takykardi (80-90 slag/min.) pga. vagolyse fremkaldt af blokade af de kardielle muskarinreceptorer. Der ses udelukkende en hæmning af parasympatisk tonus (ingen effekt på sympaticus).
        - Fremkalder i subkliniske doser en paradoks bradykardi, der skyldes en centralstimulerende virkning af nervus vagus.
        - Øget atrioventrikulær overledningshastighed (PQ-intervallet i ekg afkortes).
    - Kar:
        - Dilatation af hudkarrene, især i ansigtet og på halsen, dels pga. den ophævede svedsekretion, dels som følge af en ukendt mekanisme.
        - Blokerer muskarinreceptorer på karendotelcellerne, som medierer frisætning af nitrogenoxid (NO).
    - Blæren:
        - Afslapning af den glatte muskulatur i urinvejene.
        - Store doser kan hæmme miktionen.
    - CNS:
        - Mindre til moderate doser stimulerer dele af CNS og fremkalder psykisk excitation, angst, hallucinationer, respirationsstimulation, usikker gang, motorisk uro (førende til kramper) og evt. svære maniske anfald.
        - Store doser deprimerer CNS, især det ekstrapyramidale og retikulære system (kolinerg synapseblokering af de multineuronale descenderende ledningsbaner, antiparkinsonvirkning).

Farmakokinetik:

- Lipofilt/upolært medikament.
    - Absorberes godt fra fordøjelseskanalen.
    - Fordeles hurtigt over hele organismen.
    - Passerer blod-hjerne-barrieren.

- Ca. 60 % elimineres uomdannet med urinen. Resten nedbrydes i organismen, især i leveren.
- Virkningsvarighed: 4-6 timer. 48-72 timer for de okulære virkninger. Virkningen indtræder hurtigt.
- Halveringstid ($t_{1/2}$): 2,5-3 timer.

Anvendelser:

- Kardiovaskulært.
    - Behandling af sinusbradykardi pga. øget vagustonus (f.eks. i forbindelse med generel anæstesi, efter myokardieinfarkt, ved hjertekateterisation, arteriepunktur eller ved øget intracerebralt tryk).
    - Ved visse former for hjerteblok.
    - Som led i hjertestopbehandling, hvor der foreligger asystoli.
- Oftalmologisk ved iritis (langvarigt virkende mydriatika foretrækkes).
    - Ved inddrypning i konjunktivalsækken har atropin en virkningsvarighed på op til 1 uge.
- Generel anæstesi.
    - Forhindring/brydning af reflektorisk bronkokonstriktion (f.eks. i forbindelse med generel anæstesi).
- Præanæstetisk (især ved mund- og halskirurgi).
    - Antikolinergika anvendes, hvis man ønsker at reducere den øgede spyt- og slimsekretion i luftvejene (fremkaldes f.eks. af ketamin) eller i mundhulen (ved oral kirurgi).
- Gastrointestinalt som spasmolytika.
    - Ved en række tilstande, hvor der foreligger spastisk kontraktion eller øget motorik i ventrikel, tarm eller galdeveje.
- Som antidot.
    - Mod bivirkningerne der forekommer ved anvendelse af neostigmin og lignende stoffer til behandling af myasthenia gravis.
    - Ved symptomatisk behandling af forgiftning med kolinesterasehæmmere (især i forbindelse med forgiftning fremkaldt af typer af organiske fosfater, der bindes irreversibelt til acetylkolinesterase (f.eks. pesticider eller kemiske kampvåben (f.eks. sarin)).
        - De muskarinerge og nikotinerge indirekte virkninger kan være af livstruende karakter.
        - Forgiftningssymptomerne er et resultat af det kolinerge syndrom.

Ipratropium

Muskarinreceptor-antagonist.
Syntetisk, kvaternær ammoniumforbindelse bestående af en estergruppe og en basisk gruppe samt en aromatisk gruppe (i stedet for acetylgruppen som i acetylkolin).
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Kompetitiv antagonist på alle tre muskarinreceptorer (M_1-, M_2 og M_3-receptorerne).

    - De kvaternære aminer virker perifert og fortrinsvis på abdominalorganerne.
    - De kvaternære aminer virker i mindre koncentrationer end de tilsvarende tertiære.

Farmakokinetik:

- Hydrofilt/polært medikament.
    - Optræder ioniserede og passerer således dårligt biologiske membraner.
    - Absorptionen fra mave-tarm-kanalen er ringe og kun ca. 10-30 % absorberes.
    - Passerer ikke blod-hjerne-barrieren og virker derfor ikke centralt.

Anvendelser:

- Kronisk obstruktiv lungelidelse (KOL) eller astma.
    - Respiratorisk som inhalationsterapi ved svær astma eller kronisk obstruktiv lungelidelse (KOL), hvor anden behandling ikke er tilstrækkelig.
- Allergisk og (i visse tilfælde) non-allgergisk rhinitis.
    - Respiratorisk som antisekretorisk behandling (i form af næsespray).
- Gastrointestinalt som spasmolytika (ved en række tilstande, hvor der foreligger spastisk kontraktion eller øget motorik i ventrikel, tarm eller galdeveje).
- Urogenitalt (som smertestillende behandling ved urinvejsspasmer i forbindelse med nyre- og uretersten).
    - Benyttes oftest i kombination med analgetika.

Tiotropium

Er en muskarinreceptor-antagonist/et munskarinreceptorblokerende farmaka.

Kraftigt bundet til M_1- og M_3-receptorerne.
Herved opnås en lang virkningsvarighed.

Anvendelse:

- Kronisk obstruktiv lungelidelse (KOL).

Skopolamin/hyoscin/hyoscyamin

Er en muskarinreceptor-antagonist/et munskarinreceptorblokerende farmaka.
Alkaloid bestående af en estergruppe og en basisk gruppe samt en aromatisk gruppe (i stedet for acetylgruppen som i acetylkolin).
Findes i bulmeurt (Hyoscyamus niger).
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Kompetitiv antagonist på muskarinreceptorer.
        - CNS:
            - Virker kraftigere og i alle terapeutiske doser depressivt på CNS, især på hjernestammen og de motoriske funktioner.
            - Fremkalder søvnighed, slaphed og apati.
            - Kan hos nogen fremkalde excitation, hvilket forekommer efter toksiske doser.

    - Den antikolinerge virkning på mesencephalon er formentlig ansvarlig for virkningen mod transportsyge.
- Væsentlig individuel variation i følsomhed med hensyn til dosis.
- Ved moderate toksiske doser ses stupor (let grad af bevisthedssløring, halvvågen tilstand) ledsaget af ophævelse af viljekraften og efterfulgt af fuldstændig amnesi.

Farmakokinetik:

- Administration:
    - Peroralt.
    - Transdermalt (i form af depotplastre).
- Absorption:
    - Lipofilt/upolært medikament.
    - Absorberes godt fra fordøjelseskanalen.
    - Fordeles hurtigt over hele organismen.
    - Passerer blod-hjerne-barrieren.
- Elimination:
    - Ca. 6 % elimineres uomdannet med urinen. Resten nedbrydes i organismen, især i leveren.
- Virkningsvarighed: 4-6 timer (virkningen indtræder hurtigt).
- Halveringstid ($t_{1/2}$): 2,5-3 timer.

Anvendelser:

- Oftalmologisk ved iritis (langvarigt virkende mydriatika foretrækkes).
    - Skopolamin har en virkningsvarighed på 2-4 dage.
- Neurologisk ved forebyggelse af transportsyge (har i lave doser en udtalt sederende og tillige antiemetisk effekt (via hæmmende virkning på brækcentret i formatio reticularis)).
- Præanæstetisk, især ved mund- og halskirurgi (idet stoffet hæmmer spyt- og bronkialsekretionen).
- Gastrointestinalt som spasmolytika ved en række tilstande, hvor der foreligger spastisk kontraktion eller øget motorik i ventrikel, tarm eller galdeveje.
- Gastrointestinalt som smertebehandling ved galdevejsdyskinesi samt spasmer ved colon irritabile og diverticulosis coli.

Tropikamid/tropicamid

Er en muskarinreceptor-antagonist/et munskarinreceptorblokerende farmaka.
Syntetisk, tertiær amin.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Kompetitiv antagonist på muskarinreceptorer.
    - Udtalt centrale virkninger/bivirkninger.

Farmakokinetik:

- Absorption:
    - Lipofilt/upolært medikament.
    - Absorberes godt fra fordøjelseskanalen.
    - Fordeles hurtigt over hele organismen.

- Passerer blod-hjerne-barrieren.

Anvendelser:

- Oftalmologisk ved oftalmoskopi (kortvarigt virkende mydriatika foretrækkes).
  - Tropikamid fremkalder efter 15-30 min mydriasis, der har en virkningsvarighed på 12-18 timer.

Tolterodin

Er en muskarinreceptor-antagonist/et munskarinreceptorblokerende farmaka.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
  - Kompetitiv antagonist på muskarinreceptorer.

Anvendelser:

- Urogenitalt mod inkontinens (som spasmolytika ved neurogene blærespasmer med symptomer på imperiøs vandladning eller urge-inkontinens).

Trospiumklorid/trospiumchlorid

Er en muskarinreceptor-antagonist/et munskarinreceptorblokerende farmaka.
Syntetisk, kvaternær ammoniumforbindelse.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
  - Kompetitiv antagonist.
  - De kvaternære aminer virker perifert og fortrinsvis på abdominalorganerne.
  - De kvaternære aminer virker i mindre koncentrationer end de tilsvarende tertiære.

Farmakokinetik:

- Hydrofilt/polært medikament.
  - Optræder ioniserede og passerer således dårligt biologiske membraner.
  - Absorptionen fra mave-tarm-kanalen er ringe og kun ca. 10-30 % absorberes.
  - Passerer ikke blod-hjerne-barrieren og virker derfor ikke centralt.

Anvendelser:

- Gastrointestinalt som spasmolytika ved en række tilstande, hvor der foreligger spastisk kontraktion eller øget motorik i ventrikel, tarm eller galdeveje.
- Urogenitalt som smertestillende behandling ved urinvejsspasmer i forbindelse med nyre- og uretersten.
  - Benyttes oftest i kombination med analgetika.

Glykopyrronium/glycopyrronium

Er en muskarinreceptor-antagonist/et muskarinreceptorblokerende farmaka.

Har fire gange højere affinitet til M_3-receptorerne end M_2-receptorerne.

Anvendelse:

- Kronisk obstruktiv lungelidelse (KOL).
- Præanæstetisk (især ved mund- og halskirurgi).
    - Antikolinergika anvendes, hvis man ønsker at reducere den øgede spyt- og slimsekretion i luftvejene (fremkaldes f.eks. af ketamin) eller i mundhulen (ved oral kirurgi).

Aklidinium/aclidinium

Langtidsvirkende antikolinergikum.
Er en muskarinreceptor-antagonist/et muskarinreceptorblokerende farmaka.

Virker mest udtalt på M_3-receptorerne, i mindre grad på M_2-receptorerne.

Anvendelse:

- Kronisk obstruktiv lungelidelse (KOL).

Biperiden

Vareniclin/vareniklin

Er en nikotinreceptor-antagonist/et nikotinreceptorblokerende farmaka.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Binder sig specifikt til α_4-β_2-nikotinreceptorerne i hjernen.
        - Virker som en partiel agonist (i forhold til nikotin).
            - Abstinenssymptomer som rygetrang nedsættes.
        - Virker som en antagonist (i forhold til nikotin inhaleret i forbindelse med tobaksrygning).
            - Nydelsen ved tobaksrygning formindskes.

Farmakokinetik:

- Absorption:
    - Absorberes hurtigt og fuldstændigt.
    - Passerer blod-hjerne-barrieren.
- Proteinbinding: < 20 %.
- Elimination:
    - Udskilles uomdannet renalt.
        - Ved kreatinin-clearence < 30 ml/min. bør dosis halveres.
- Halveringstid: ca. 24 timer.

Anvendelser:

- Ved rygeafvænning/rygeophør (anbefales før bupropion, hvis behandling med NRT/nikotinsubstitut er uden effekt).
    - Mere effektivt end placebo og bupropion med 1 års kontinuerlig ophørsrate.
    - Yderligere 12 ugers behandling til ophørte rygere efter 3 måneder øgede ophørsraten efter ½ år og i mindre grad efter 1 år.

Bivirkninger (ca. 10 % stopper behandlingen pga. bivirkninger):

- Kvalme.
- Søvnløshed.
- Abnorme drømme.
- Opkastning (hos nogle få procent).

Kontraindikationer:

- Akut depression inden for de sidste måneder er en relativ kontraindikation.
- Rygere skal straks stoppe med vareniclin, hvis der forekommer selvmordstanker, og straks søge læge.

Kolinesterasereaktivatorer

Obidoxim

Er en kolinesterasereaktivator.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Kolinesteraseaktivator.
        - Obidoxim bindes elektrostatisk til acetylkolins bindingssted på enzymet. Oximgruppen (=NOH) i obidoxim reagerer med fosfor i den fosforylerede kolinesterase, således at fosfatradikalet spaltes fra enzymet ved hydrolyse.
- Uvirksomt ved forgiftning med organiske fosfater, der indeholder et CH_3O-radikal.

Farmakokinetik:

- Hydrofilt/polært medikament.
    - Trænger ikke ind i CNS pga. de positivt ladede kvaternære ammoniumgrupper i molekylet.
- Halveringstid i plasma ($t_{1/2}$): ca. 2 timer.

Anvendelser:

- Som antidot (mod forgiftning med kolinesteraseblokerende stoffer, hvor de muskarinerge og nikotinerge indirekte virkninger kan være af livstruende karakter (se evt. atropin)).
    - Behandling med obidoxim er forudsat så tidlig iværksat terapi, at kovalent, fast binding af giftstoffet til enzymet endnu ikke har fundet sted.

Bivirkninger:

- Ved høj dosering kan stoffet fremkalde muskelsvækkelse og andre bivirkninger (de fosforylerede oximer har i sig selv esterasehæmmende virkning).

Kontraindikationer:

- Kontraindiceret ved forgiftning med esterasehæmmere af karbamattypen (der spaltes spontant fra enzymet), da symptomerne kan forværres.

Neuromuskulært blokerende stoffer/muskelrelaksantia

Hovedvirkningsstedet er den tværstribede muskulaturs nikotinerge receptorer.
De udøver dog også en blokerende effekt på andre kolinerge receptorer (nikotinreceptorer i ganglierne og muskarinreceptorer i hjertet).

Suxametonium

Er et depolariserende neuromuskulært blokerende lægemiddel/depolariserende blokker/depolariserende muskelrelaksans.
Er også en nikotinreceptor-antagonist/et nikotinreceptorblokerende farmaka.
Kvarternær ammoniumforbindelse med to positivt ladede kvælstofatomer.
Består strukturelt af to acetylkolinmolekyler forbundet end-to-end.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Agonister for de postsynaptiske kolinerge nikotinreceptorer.
        - Blokering af den neuromuskulære transmission sker, når 15 % af de postsynaptiske receptorer har bundet en depolariserende blokker.
        - Revertering af neuromuskulær blokade kan ikke ske for depolariserende blokkere.

Farmakokinetik:

- Absorption:
    - Hydrofilt/polært medikament.
    - Vandopløseligheden skyldes positive ladninger, som medfører, at de i vandige medier forekommer som kationer. Desuden bidrager forskellige iltholdige grupper til hydrofiliciteten.
    - Absorberes ikke fra mave-tarm-kanalen.
    - Passerer ikke placenta og blod-hjerne-barrieren.
- Fordelingsvolumen: 80-140 ml/kg (lille fordelingsvolumen).
- Plasmakoncentrationstidsforløbet: beskrives bedst ved 2-compartment-model (det hurtige fald i plasmakoncentrationen afspejler fordelingen til væv, og det sekundære fald (i det væsentligste) er bestemt af eliminationen).
- Elimination:
    - Hydrolyseres i plasma ved hjælp af pseudokolinesterase (plasmakolinesterase) til succinylmonokolin (primær metabolit).
        - Succinylmonokolin har en væsentlig lavere neuromuskulært blokerende effekt end moderstoffet og nedbrydes yderligere til kolin og succinat.

        - Kun en ringe del af den indgivne dosis når den neuromuskulære endeplade, idet kapaciteten i plasma til at nedbryde suxametonium under normale omstændigheder er stor.
    - Fraktion der udskilles renalt: 0 %.
    - Det er den systemiske elimination, der er bestemmende for, hvor hurtigt suxametonium diffunderer væk fra endepladen, idet pseudokolinesterase kun forekommer i begrænset mængde i den neuromuskulære endeplade.
- Virkningsvarighed: kort.
    - Nogle patienter kan have en forlænget virkningsvarighed, således at der per tidsenhed nedbrydes færre molekyler suxametonium, hvilket skyldes en genetisk defekt i plasmakolinesterasen. Anvendelse af suxametonium til disse patienter bør enten undgås eller dosis reduceres.
- Anslagstid: kort.
- Halveringstid ($t_{1/2}$): 3-4 minutter.

Anvendelse:

- Endotrakeal intubering (i forbindelse med akutte kirurgiske indgreb, hvor der kræves muskelblokade).
    - Suxametonium anvendes ved akut indledning (1,5 mg/kg) til intubering, og den efterfølgende muskelblokade vedligeholdes ved hjælp af et non-depolariserende muskelrelaksans (f.eks. cis-atrakurium).

Bivirkninger:

- Hjertearytmier (livstruende) ved intravenøs indgift af suxametonium, specielt efter gentagne injektioner
- Muskelsmerter (optræder hos mellem 10 og 80 % af suxametoniumbehandlede patienter)
- Fascikulationer (er formentlig årsag til forekomsten af muskelsmerterne)
- Stigning i S-kalium, hvilket hos normale mennesker ingen klinisk betydning har, mens der hos nogle patienter (brandsårspatienter, patienter med immobiliserede CNS-sygdomme, uræmikere og patienter med store bløddelsskader) kan ses stigninger på op til 8-10 mmol/l med risiko for udvikling af hjertestop.
- Bradykardi (stimulation af muskarine receptorer i sinusknuden).
- Øgning af det intraokulære tryk, hvilket har betydning for patienter med perforerende øjenlæsioner.
- Øgning af det intragastriske tryk, hvilket muligvis øger risikoen for aspiration af ventrikelindhold til lungerne.
- Malign hypertermi er en af de farligste bivirkninger, især hvis suxametonium hos arveligt disponerede individer anvendes sammen med potente inhalationsanæstetika.

Cis-atrakurium/cisatrakurium

Er et intermediært virkende, non-depolariserende neuromuskulært blokerende lægemiddel/non-depolariserende blokker/non-depolariserende muskelrelaksans.
Kvarternær ammoniumforbindelse.
Farmakodynamik:

- Kompetitiv antagonist på muskeltype nikotinerge acetylkolinreceptorer (N_M).

    - Blokering af den neuromuskulære transmission sker, når 70 % af de postsynaptiske receptorer har bundet en non-depolariserende blokker.

Farmakokinetik:

- Absorption:
    - Hydrofilt/polært medikament.
    - Vandopløseligheden skyldes positive ladninger, som medfører, at de i vandige medier forekommer som kationer. Desuden bidrager forskellige iltholdige grupper til hydrofiliciteten.
    - Absorberes ikke fra mave-tarm-kanalen.
    - Passerer ikke placenta og blod-hjerne-barrieren.
- Fordelingsvolumen: 80-140 ml/kg (lille fordelingsvolumen).
- Plasmakoncentrationstidsforløbet: beskrives bedst ved 2-compartment-model (det hurtige fald i plasmakoncentrationen afspejler fordelingen til væv, og det sekundære fald (i det væsentligste) er bestemt af eliminationen).
- Elimination:
    - Glomerulær filtration (overvejende), med beskeden tubulær transport (pga. deres hydrofile karakter og høje ioniseringsgrad).
    - Hepatisk elimination (minimal).
    - Fraktion der udskilles renalt: 15 %.
    - En del af eliminationen foregår ved metabolisme.
        - Det meste elimineres ved Hofmann-elimination (”ikke-biologisk”/ikke-enzymatisk), idet lægemidlet uden medvirken af enzymer fragmenteres til leudanosin (en tertiær amin) og et monokvaternært akrylatderivat, der omdannes videre til laudanosin og en akrylester. Laudanosin har CNS-stimulerende egenskaber (fremkalder kramper).
        - Resten elimineres ved esterhydrolyse.
- Initialdosis: 0,1-0,15 mg/kg.
- Virkningsvarighed: 20-40 minutter.
- Anslagstid: 2-4 minutter.
- Halveringstid ($t_{1/2}$): 15 minutter.

Anvendelser:

- Endotrakeal intubering (i forbindelse med akutte kirurgiske indgreb, hvor der kræves muskelblokade).
    - Gives i forbindelse med vedligeholdelse af muskelblokade efter indledningsvis intubering og anvendelse af suxametonium.
    - Ved elektive indgreb gives en bolusdosis af det non-depolariserende lægemiddel, og blokaden vedligeholdes ved hjælp af enten en infusion af den non-depolariserende blokker eller indgift af refrakte doser.

Bivirkninger:

- Udøver også en effekt på andre nikotinerge receptorer end den neuromuskulære endeplade samt på en række muskarine receptorer. De vigtigste kliniske følger af de non-depolariserende blokkeres autonome effekt er:
    - en let histaminfrigørelse (mindre grad for cisatrakurium).
    - en let takykardi.

- Nyreinsufficiens påvirker eliminationen. Hos patienter med nyreinsufficiens skal vedligeholdelsesdosis reduceres for en lang række af de non-depolariserende lægemidler. Begyndelsesdosis (som bestemmes af lægemidlets fordelingsrum) skal være stort set uændret, specielt for at opnå tilfredsstillende intubationsforhold.
- Leverinsufficiens og levercirrose påvirker ikke eliminationen af cisatrakurium, men der ses en reduceret elimination af metabolitten laudanosin.
- Alder.
    - Nyfødte er specielt følsomme for non-depolariserende neuromuskulære blokkere, betinget af en umoden neuromuskulær transmission eller endeplade.
    - Hos ældre vil initialdosis være mindre, idet den procentuelle andel af ekstracellulærvæsken falder med stigende alder. Desuden er det vist, at der kan opnås samme blokade ved en mindre plasmakoncentration hos ældre end hos unge, hvilket medfører, at også vedligeholdelsesdosis kan reduceres noget hos ældre.

Botulinum toksin type A

Perifert virkende neuromuskulært blokerende middel til lokal behandling.
Botulinum toksin type A er et peptid eller neurotoxin, som produceres af bakterien Clostridium botulinum.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Kan forårsage pølseforgiftning.
    - Hæmmer frigivelsen af acetylkolin fra den postsynaptiske nervecelle.
        - Optages ved endocytose i den præsynaptiske kolinerge nerveterminal, hvorefter en disulfidbinding brydes og den lette kæde i toksinet bindes til 25 kd synapse-associeret protein (SNAP-25) og kløver dette.
        - SNAP-25 har betydning for sammensmeltningen af den kolinerge nerveendes vesikler med membranen og frisætningen af acetylkolin til synapsen.
    - Effekten er neuromuskulær blokering af aktionspotentialet.
    - I svedkirtler er effekten en hæmning af den kolinerge stimulering af svedsekretionen.

Farmakokinetik:

- Virkningen ved injektion indtræder i løbet af 2-3 dage.
- Maksimal virkning ses indenfor 5-6 uger.
- Virkningsvarighed: op til 4 måneder.
- Median letal dosis: 1,3-2,1 ng/kg.

Anvendelse:

- Ved en lang række tilstande, hvor der er muskelspasmer.
    - Blefarospasme.
    - Halvsidig facialisparese.
    - Spastisk torticollis (cervical dystoni).

    - Dynamisk spidsfodsdeformitet på grund af spasticitet som følge af infantil cerebral parese i 2-års-alderen.
    - Spasticitet i arm og håndled hos voksne som følge af slagtilfælde.
- Til blæredysfunktion.
    - Ved overaktiv blære med symptomer på urininkontinens, stærk vandladningstrang og øget vandladningshyppighed hos voksne patienter, som har udvist utilstrækkelig respons over for eller har intolerance over for antikolinerge lægemidler.
    - Til hæmning af neurogen detrusoraktivitet hos voksne med urininkontinens på grund af stabil subcervikal rygmarvsskade eller dissemineret sklerose.
- Mod kronisk migræne (til symptomlindring hos voksne patienter med hovedpine ≥ 15 dage om måneden, hvoraf mindst 8 dage med migræne, og som har udvist utilstrækkeligt respons på lægemidler til forebyggelse af migræne).
- Ved kraftig vedvarende svedsekretion (f.eks. i armhuler eller håndflader, hvor injektionsbehandling kan anvendes).
- I forbindelse med kosmetiske operationer.

Bivirkninger:

- Reversible og dosisafhængige:
    - Smerter og ubehag på indstiksstedet.
    - Feber og influenzalignende symptomer.
- Ptose (hængende øjenlåg) ved behandling af blefarospasme.
- Ved udtalt systemisk spredning (sjældent):
    - Udtalt muskelsvaghed.
    - Dysfagi.
    - Obstipation.
    - Aspirationspneumoni.
- Kardiovaskulære (sjældne):
    - Arrytmier.
    - Myokardieinfarkt.

Kontraindikationer (ved tilstande hvor den kolinerge transmission er svækket):

- Myasthenia gravis.
- Eaton-Lamberts syndrom.

Sympatomimetika/adrenoceptor-agonister

Adrenalin/epinephrine

Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Kardiovaskulære virkninger

- Regulation af tonus af blodkarrenes glatte muskulatur (stor betydning for kontrol af den perifere karmodstand og den venøse kapacitans i forskellige væv og organer).
  - Postjunktionelle α_1-adrenoceptorer (G_q-koblet) og α_2-adrenoceptorer (G_i-koblet) er excitatoriske (vasokonstriktoriske).
  - β_2-adrenoceptorerne (G_s-koblet) er inhibitoriske (vasodilatatoriske).
  - Præjunktionelle α_2-adrenoceptorer i kolinerge neuronterminaler hæmmer frisætning af acetylkolin og nitrogenoxid (NO).
- Små doser af adrenalin
  - Fremkalder en stigning i det systoliske og et fald i det diastoliske blodtryk, mens middelblodtrykket ikke ændres væsentligt.
  - Stigning af hjertefrekvensen og et øget slag- og minutvolumen (gennem β_1-adrenoceptorer i hjertet) mens den vaskulære modstand nedsættes (gennem β_2-adrenoceptorer i kredsløbet).
- Store doser af adrenalin
  - Fremkalder en stigning i både det systoliske og det diastoliske blodtryk som følge af en mere udtalt aktivering af α_1-adrenoceptorerne, der bevirker perifer vasokonstriktion og dermed øget vaskulær modstand.
- Mindsker endotelets permeabilitet, hvilket især har betydning for adrenalins antiallergiske virkning.
- Hjertets muskulatur og impulsledningssystem (virker via β_1-, β_2- og β_3-adrenoceptorer)
  - Øget kronotropi (stigning i hjertefrekvensen og hjertets minutvolumen).
  - Øget inotropi (øget kontraktilitet i myokardiet og deraf følgende øget slag- og minutvolumen).
  - Øget lusitropi (hurtigere afslapning).
  - Øget dromotropi (øget ledningshastighed i hjertets impulsledningssystem. Udnyttes i den akutte behandling af hjerteblok).
  - Øget batmotropi (nedsat refraktærperiode og øget excitabilitet i impulsledningssystemet og myokardiet som helhed, men specielt i purkinjetrådene, hvor der pga. øget diastolisk potentialdrift kan opstå ektopisk impulsgeneration. Dette kan resultere i ventrikulære ekstracystoler stigende til multifokal ventrikulær ekstrasystoli og evt. letal ventrikelflimren ved akut toksisk dosering).

- Lungerne
  - Fremkalder afslappelse af den glatte bronkialmuskulatur (via β_2-adrenoceptorerne) hos patienter med asthma bronchiale, især når tonus under anfald er stærkt forhøjet. Virkningen er uafhængig af anfaldets genese (histamin, acetylkolin, kininer, cysteinylleukotriener (Cys-LT) mv.).
  - Modvirker ødemdannelse og slimhindesvulst i relation til astmaanfaldet gennem adrenalins karkontraherende effekt (via α_1-adrenoceptorer) og dets antipermeabilitetsvirkning på karrenes endotel.

- Mave-tarm-kanalen
  - Hæmmer tarmmotiliteten gennem en afslappende virkning på vægmuskulaturen (α_1-, α_2-, β_1- og β_2-adrenoceptorer) og en kontraherende virkning på sfinkterne (α_1-adrenoceptorer).
  - Mindsket salt- og vandfluks ind i tarmlumen (via α_2-adrenoceptorer).
- Uterus
  - Fremkalder afslappelse af uterus hos gravide (via β_2-adrenoceptorerne).
- Blæren
  - Kontrol af blærens basis og m. sphincter urethrae (via α_1-adrenoceptorer).
  - Afslapning af vægmuskulaturen (via β_2-adrenoceptorer).
  - Ovenstående modvirker inkontinens.
- Øjet
  - Fremkalder pupildilatation ved stimulation af α_1-adrenoceptorer i m. dilator pupillae.
  - Nedsat dannelse af kammervæsken i øjet (via α_2-adrenoceptorer).
  - Øget produktion af kammervæsken i øjet (via β-adrenoceptorer).
  - Mængden af kammervæske i øjet er af betydning i forbindelse med behandling af glaukom, idet det intraokulære tryk er bestemt af mængden af kammervæske.
- Huden
  - Kontraktion af hudens små muskler mm. arrectores pilorum (via α_1-adrenoceptorer), hvilket fører til hårrejsning.
- CNS (fremkalder, ved parenteral indgift, nogen stimulation af dele af nervesystemet, til trods for at stoffet vanskeligt passerer blod-hjerne-barrieren)
  - Respirationen forstærkes, og der optræder psykisk excitation, angst, uro og tremor.
  - Stimulerer frigørelsen af ADH fra hypofysen.
- Metaboliske virkninger
  - Øger glykogenolysen i leveren via øget adenylylcyklase-aktivitet (hovedsageligt stimulation af β_2-adrenoceptorer).
  - Øger fedtnedbrydningen (både β_1- og β_3-adrenoceptorer).
  - Ovenstående medfører hyperglykæmi og en øget plasmakoncentration af frie fedtsyrer samt en kraftig stigning af organismens iltforbrug.
  - Lipolysen i fedtceller nedsættes via hæmmet dannelse af cAMP (via α_2-adrenoceptorer).
  - Blodpladeagglutination medieres ligeledes via α_2-adrenoceptorer.
  - Hypokaliæmi, pga. øget optagelse af kalium i skeletmuskulaturen ved stimulation af Na^+-K^+-pumpen via stimulation af β_2-adrenoceptorer i muskelceller.
  - Øget reninsekretion (via β_1-adrenoceptorer).
  - Hæmmet reninsekretion (via α_2-adrenoceptorer eller blokering af β_1-adrenoceptorer).

Anvendelser:

- Ved hjertestop

    - I 15 % af tilfældene er hjertestop forårsaget af asystoli (ikke stødbar rytme), og adrenalin ingives intravenøst, evt. intrakardielt ved akut hjertestop (f.eks. fremkaldt af forgiftning med kardiodepressive farmaka som tricykliske antidepressiva og β-adrenoceptor-antagonister).
    - I 80 % af tilfældene er hjertestop forårsaget af ventrikelflimmer eller ventrikulær takykardi (stødbar rytme, kan konverteres), og adrenalin indgives efter andet stød. Doseringen er 1 mg (til voksne), 0,01 mg/kg legemsvægt (til børn) ved intravenøs indgift og 10 gange denne dosis ved endotrakeal indgift. Indgiften af adrenalin gentages hvert 3.-5. minut,, og samtidig gives hjertemassage. Det er især den batmotrope og kronotrope virkning, der udnyttes.
- Ved akut hjerteblok ledsaget af et Adams-Stokes' anfald med synkope indgives adrenalin intramuskulært eller ved langsom intravenøs indgift. Her udnyttes den dromotrope og kronotrope virkning. Elektronisk pacemakerterapi foretrækkes hvis muligt.
- Ved behandling af akut astmaanfald administreres adrenalin ved inhalation fra dosisaerosolspray, hvorved der opnås en lokal karkonstriktorisk og antipermeabilitatorisk virkning. Behandling med β_2-adrenoceptor-antagonister foretrækkes.
- Behandling af anafylaktiske reaktioner: angioneurotiske ødemer, astmatiske reaktioner og anafylaktisk shock.
    - Ved manifest shock indgives adrenalin langsomt intravenøst efterfulgt af antihistaminpræparat (f.eks. cetirizin).
    - Ved indlæggelse kan adrenalin administreres intravenøst tilsat en glukoseopløsning, evt. i forbindelse med kortisolpræparat.
- Lokalt på diffust blødende sår og svulne slimhinder (i fortyndet opløsning), hvor stoffet gennem vasokonstriktion fremkalder hhv. blødningsstop og slimhindeskrumpning. Sekundært kan der dog forekomme vævshyperæmi og risiko for ny blødning.
- Ved shock (administreres ved kontinuerlig intravenøs infusion)
    - Centralt betingede shocktilstande.
    - Enkelte tilfælde af shock i forbindelse med myokardieinfarkt.
- Som karkontraherende tilsætningsmiddel til lokalanalgetika. Vasopressinanaloger foretrækkes ofte.

Kontraindikationer (gælder også for opløsninger af lokalanalgetika med adrenalintilsætning):

- Hypovolæmisk shock.
- Hypertyreose.
- Hypertension.
- Koronarsklerose.
- Generel karsklerose, specielt i cerebrum og underekstremiteter.
- Halotananæstesi, der øger hjertets følsomhed over for adrenalin.
- Igangværende behandling med tricykliske antidepressiva, der potenserer stoffernes virkninger.

Noradrenalin/norepinephrine

Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Kardiovaskulære virkninger

- Regulation af tonus af blodkarrenes glatte muskulatur (stor betydning for kontrol af den perifere karmodstand og den venøse kapacitans i forskellige væv og organer).
  - Postjunktionelle α_1-adrenoceptorer (G_q-koblet) og α_2-adrenoceptorer (G_i-koblet) er excitatoriske (vasokonstriktoriske).
  - β_2-adrenoceptorerne (G_s-koblet) er inhibitoriske (vasodilatatoriske).
- Små doser af noradrenalin
  - Fremkalder stigning i både det systoliske og det diastoliske blodtryk samt i middelblodtrykket som følge af vasokonstriktion (via α_1-adrenoceptorer i blodkarrene).
  - På trods af stimulering af hjertets β_1-adrenoceptorer kan hjertets frekvens og minutvolumen være reflektorisk nedsat som følge af den kraftige vasokonstriktion og stigning i perifer modstand og blodtryk.
- Mindsker endotelets permeabilitet, hvilket især har betydning for adrenalins antiallergiske virkning.
- Hjertets muskulatur og impulsledningssystem (virker via β_1-, β_2- og β_3-adrenoceptorer)
  - Øget kronotropi (stigning i hjertefrekvensen og hjertets minutvolumen).
  - Øget inotropi (øget kontraktilitet i myokardiet og deraf følgende øget slag- og minutvolumen).
  - Øget lusitropi (hurtigere afslapning).
  - Øget dromotropi (øget ledningshastighed i hjertets impulsledningssystem. Udnyttes i den akutte behandling af hjerteblok).
  - Øget batmotropi (nedsat refraktærperiode og øget excitabilitet i impulsledningssystemet og myokardiet som helhed, men specielt i purkinjetrådene, hvor der pga. øget diastolisk potentialdrift kan opstå ektopisk impulsgeneration. Dette kan resultere i ventrikulære ekstracystoler stigende til multifokal ventrikulær ekstrasystoli og evt. letal ventrikelflimren ved akut toksisk dosering).

- CNS
  - Noradrenalin har svagere virkninger end adrenalin.
  - Har en blokerende virkning på de perifere autonome ganglier, hvori stoffet i øvrigt normalt syntetiseres, og formentlig har en modulerende virkning på den kolinerge transmission. Administration af noradrenalin skal af denne grund afbrydes langsom for at undgå et udtalt blodtryksfald (blokade af sympatiske ganglier).
  - Stimulerer frigørelsen af ADH fra hypofysen.
- Metaboliske virkninger
  - Hæmmer sekretionen af insulin (via α_2-adrenoceptorer).
  - Øger sekretionen af insulin (via β_2-adrenoceptorer).
  - Hypokaliæmi, pga. øget optagelse af kalium i skeletmuskulaturen ved stimulation af Na^+-K^+-pumpen via stimulation af β_2-adrenoceptorer i muskelceller.

Anvendelser:

- Ved shock (administreres ved kontinuerlig intravenøs infusion)
    - Centralt betingede shocktilstande.
    - Enkelte tilfælde af shock i forbindelse med myokardieinfarkt.
- Som karkontraherende tilsætningsmiddel til lokalanalgetika. Vasopressinanaloger foretrækkes ofte.

Kontraindikationer (gælder også for opløsninger af lokalanalgetika med noradrenalintilsætning):

- Hypovolæmisk shock.
- Hypertyreose.
- Hypertension.
- Koronarsklerose.
- Generel karsklerose, specielt i cerebrum og underekstremiteter.
- Halotananæstesi, der øger hjertets følsomhed over for noradrenalin.
- Igangværende behandling med tricykliske antidepressiva, der potenserer stoffernes virkninger.

Isoprenalin

Adrenalinanalog.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Stimulerer både β_1- og β_2-adrenoceptorer.
        - Fremkalder ved inhalation fra dosisaerosolspray hovedsageligt en udtalt β_2-adrenoceptor-medieret bronkodilatation.
    - Ved inhalation absorberes en del af stoffet i det systemiske kredsløb, hvilket fører til stimulation af hjertets β_1-adrenoceptorer. Dette fremkalder øget kronotropi, inotropi, dromotropi og batmotropi, ledsaget af en udtalt stigning i hjertets iltforbrug og en nedsat nyttevirkning.
    - Andre β_2-adrenoceptor-medierede virkninger omfatter:
        - Kardilatation og fald i diastolisk og middelblodtryk med kun let fald (evt. stigning) i systolisk blodtryk.
        - Nedsat tarm- og uterustonus.

      Derfor foretrækkes β_2-adrenoceptor-agonister.
    - Metaboliske virkninger som adrenalin, men de er mindre udtalte.

Anvendelser:

- Tidligere anvendt på samme grundlag som adrenalin ved behandling af akut hjertestop samt ved akutte tilfælde af hjerteblok.

Dopamin

β-adrenoceptor-agonist.
Er en neurotransmitter i hjernen.
Farmakokinetik:

- Dopamin kan administreres som dopaminhydroklorid ved intravenøs infusion.

- Halveringstid: ca. 2 minutter.

Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
  - Aktiverer D_1-D_5-receptortyper.
  - Stimulerer også hjertets β_1-adrenoceptorer og fremkalder øget frekvens og kontraktilitet.
  - Hæmmer noradrenalinfrisætning via præjunktionelle D_2-dopaminreceptorer.
  - Dosisstørrelsen af dopamin spiller en væsentlig rolle for de hæmodynamiske virkninger af stoffet.
    - Små doser af dopamin
      - Bevirker vasodilatation i nyrerne, mesenteriet, hjernen og hjertet (via D_1-dopaminreceptorer). Kan blokeres af antipsykotika (f.eks. haloperidol).
    - Moderate doser af dopamin
      - Fremkalder øget hjertefrekvens, øget kontraktilitet og minutvolumen (via hjertets β_1-adrenoceptorer), mens middelblodtrykket ikke ændres væsentligt.
    - Større doser af dopamin
      - Fremkalder vasokonstriktion i visse kargebeter (via α_1-adrenoceptorer).
      - Fremkalder stigning af middelblodtrykket (via α_1-adrenoceptorer) og en nedsættelse af hjertefrekvensen (reflektorisk).

Anvendelse:

- Ved kardielt betingede shocktilstande (i nogle tilstande) og septisk shock, men kun såfremt det cirkulerende blodvolumen er sufficient og det centrale venetryk normalt eller let forhøjet.

Bivirkninger:

- Fremkomst af ventrikulær arytmi (alvorligste uønskede virkning i forbindelse med dopamininfusion).

Interaktioner:

- Propranolol modvirker dopamins kardielle virkninger.
- α-adrenoceptor-antagonister modvirker dopamins hypertensive effekt.
- Dopaminreceptor-antagonister kan ophæve dopamins vasodilaterende virkning, men pga. dopamins korte halveringstid er nedsættelse af infusionshastigheden normalt tilstrækkeligt.

Dobutamin

β-adrenoceptor-agonist.
N-substitueret derivat af dopamin, som til trods for manglende β-OH-gruppe har en direkte stimulerende virkning på β_1-adrenoceptorer.
Racemisk blanding af to stereoisomere enkeltstoffer.
Farmakokinetik:

- Administreres som hydrokloridsalt ved kontinuerlig intravenøs infusion pga. den korte halveringstid.
- Ved peroral indgift erstoffet uvirksomt.
- Stoffet metaboliseres hurtigt til inaktive konjugater og til 3-O-metyldobutamin.
- Overdosering kan fremkalde alvorlige arytmier, men i færre tilfælde efter end efter dopaminindgift.
- Ved for høj tilførselshastighed kan der forekomme frekvensstigning og stigning i det systoliske blodtryk.
- Halveringstid: ca. 2 minutter.

Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Direkte stimulerende virkning på β_1-adrenoceptorer og dermed på hjertet.
        - Har en relativt mere udtalt fremmende virkning på hjertets kontraktilitet end på dettes frekvens, uanset at begge virkninger antagelig er medieret via β_1-adrenoceptorer (især via den (+)-isomere form af stoffet).
        - Har således væsentlig mindre virkning på sinusknudens rytme end dopamin og har ingen betydende virkning på ledningshastigheden i atriet og ventriklerne.
        - Øger ledningshastigheden i AV-knuden.
        - Ingen virkning på D_1-dopaminreceptorerne (i modsætning til dopamin) i nyrernes karmuskulatur og fremkalder ikke renal vasodilatation.
        - Infusion af stoffet påvirker kun lidt den samlede perifere modstand.
            - Ved forudgående indgift af en β-adrenoceptor-antagonist øges den samlede perifere modstand, samtidig med at hjertets slag- og minutvolumen ikke øges. Dette tyder på, at dobutamin har en beskeden direkte α_1-adrenoceptor-stimulerende virkning.
        - Øger hjertets minutvolumen og mindsker det pulmonale tryk, hvilket indikerer et lavere diastolisk fyldningstryk i venste ventrikel.
        - Stoffet øger hjertets iltforbrug i mindre grad end de endogene katekolaminer og foretrækkes frem for disse.
        - I tilfælde med meget lavt blodtryk kan det dog være en fordel med dopamin, idet det ud over den positive inotrope effekt og øgning af hjertets minutvolumen har en direkte virkning på nyrernes dopaminreceptorer og således kan bidrage til opretholdelse af nyrens gennemblødning og diuresen.

Anvendelser:

- Som antidot ved forgiftning med β-adrenoceptor-antagonister.
- Ved akut behandling af kardiogent shock (i tiltagende omfang anvendes i stedet levosimendan).

Metaoxedrin

α_1-adrenoceptor-selektiv agonist.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Har overvejende α_1-adrenoceptor-stimulerende virkning af længere varighed, også efter peroral indgift.
    - Fremkalder en moderat stigning i blodtrykket ledsaget af bradykardi.

Anvendelse:

- Applikation lokalt på næseslimhinden for at modvirke slimhindesvulst ved allergisk og vasomotorisk rinitis.
- Længerevarende anvendelse kan fremkalde medikamentel rinitis (lokalirritative slimhindeforandringer).

Klonidin/clonidin*

Antihypertensivum.
Analgetikum.
Obstipans.
Centralt virkende α_2-adrenoceptor-selektiv agonist.
**Aktiverer de præsynaptiske α_2-adrenoceptorer, hvorfor stoffet har samme virkning som adrenoceptor-antagonisterne.*
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Aktiverer præsynaptiske α_2-adrenoceptorer og efterligner således den hæmmende effekt af noradrenalin på sympatisk nerveaktivitet (uden at have en sympatomimetisk effekt).
        - Den direkte virkning er en reduktion af aktiviteten i det vasomotoriske center i hjernen efterfulgt af nedsat sympatisk nerveaktivitet (sekundært).
            - Dette fører til reduktion i den perifere modstand og nedsat minutvolumen.
    - Ved vedvarende behandling med klonidin bidrager nedsat hjertefrekvens og minutvolumen dog også til den blodtrykssænkende virkning.
    - Virker obstiperende, idet stoffet hæmmer en abnormt øget sekretion og/eller hæmmer absorption af natriumioner og vand fra tarmepitelet.

Farmakokinetik:

- Absorption:
    - Absorberes let fra mave-tarm-kanalen.
- Elimination:
    - Ca. 50 % udskilles uomdannet i urinen, ca. 20 % i fæces.
- Halveringstid: 12-16 timer.

Anvendelser:

- Behandling af klimakterielle hedestigninger.
- Ved præmedicinering, hvor den sederende og analgetiske effekt udnyttes.
- Profylaktisk mod migræne (effekten er tvivlsom).
    - Forsøges ved manglende effekt af propranolol eller metoprolol.
    - Overvejes til patienter, der har 2-3 svære anfald per måned.

    - Er kun effektiv, hvis patienten ikke har et stort forbrug af specifik migrænemedicin eller almindelige analgetika. Hovedpine, som skyldes overforbrug af medicin, skal derfor udelukkes, inden profylakse iværksættes.
- Mod diaré (virker obstiperende).

Bivirkninger:

- Virker sløvende (sederende).
- Giver tør mund.
- Ortostatisk hypotension hos ældre, hvorfor stoffet ikke længere anvendes i normal behandling af hypertension.
- Erektil dysfunktion.
- Galaktoré.
- Seponeringssyndrom ved brat ophør med kraftig blodtryksstigning (forekommer).

α-metyldopa*

Antihypertensivum.
Centralt virkende α_2-adrenoceptor-selektiv agonist.
**Aktiverer de præsynaptiske α_2-adrenoceptorer, hvorfor stoffet har samme virkning som adrenoceptor-antagonisterne.*
Prodrug.
Farmakokinetik:

- Absorption:
    - 30-50 % absorberes ved peroral indgift.
- Prodrug, som ved dekarboxylering og hydrolysering omdannes til α-metylnoradrenalin (agonist på α_2-adrenoceptorer) katalyseret af L-aromatisk aminosyredekarboxylase i det noradrenerge neuron.
- Elimination:
    - Metaboliseres hovedsageligt i leveren.
- Maksimal plasmakoncentration: efter 3-6 timer.
- Halveringstid: 2-4 timer ved normal nyrefunktion (4 timer ved reduceret nyrefunktion).

Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - I CNS stimulerer α-metylnoradrenalin vasopressorcentret i hjernestammen, hvilket mindsker den sympatiske aktivitet.
    - Kan virke sederende og give træthed, men ikke mindst leverpåvirkning har begrænset anvendelsen af stoffet i behandlingen af hypertension.

Anvendelser:

- Hypertension.
    - Ved patienter med hypertension og nyreinsufficiens, idet nyrens blodflow ikke påvirkes.
    - Til gravide med hypertension, idet α-metyldopa ikke påvirker fostret, selv om det krydser blod-placenta-barrieren.
    - Pga. væskeretention er det næsten altid nødvendigt at anvende et diuretikum under behandlingen.

Bivirkninger:

- Der ses ingen eller kun meget beskeden tendens til ortostatisk hypotension.

Moxonidin*

Antihypertensivum.
Centralt virkende I_1-imidazolinreceptor-agonist.
Centralt virkende α_2-adrenoceptor-selektiv agonist.
**Aktiverer I_1-imidazolinreceptor og de præsynaptiske α_2-adrenoceptorer, hvorfor stoffet har samme virkning som adrenoceptor-antagonisterne.*
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Stimulerer I_1-imidazolinreceptorerne i medulla oblongata (affiniteten er 40-70 gange større end for adrenoceptorerne).
        - Receptorerne responderer på signaler fra arterielle baroreceptorer, hvorved den efferente sympatiske aktivitet og vagustonus moduleres.
    - Stimulerer selektivt centrale α_2-adrenoceptorer.
        - Stimulationen af disse receptorer fører til nedsat efferent sympatisk nerveaktivitet, blodtryksfald via fald i perifer modstand uden påvirkning af hjertets minutvolumen og ingen sikker ændring i hjertefrekvensen.

Farmakokinetik:

- Dosering:
    - Initialdosis: 0,2 mg 1 gang daglig.
    - Vedligeholdelsesdosis: 0,4 mg 1 gang daglig.
    - Maksimal døgndosis: 0,8 mg fordelt på to doseringer.

Anvendelse:

- Hypertensio arterialis.

Bivirkninger (centralnervøse bivirkninger ses mindre hyppigt end med metyldopa og klonidin):

- Sedation.
- Mundtørhed.

Kontraindikationer:

- Brady- og takyarytmier.
- Svær hjerteinsufficiens.
- Ustabil angina pectoris.

Tizanidin

Antispastikum.
Selektiv α_2-adrenoceptor-agonist.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Agonist på α_2-adrenerge receptorer.

        - Reducerer spasticitet ved præsynaptisk at inhibere motor neuroner på spinal-interneuronniveau.

Anvendelse:

- Ved behandling af spasticitet.

Salbutamol

β_2-adrenoceptor-selektiv agonist.
Farmakokinetik:

- Administreres oftest ved inhalation, men kan også indgives peroralt eller infunderes.
- Høj fedtopløselighed, hvorfor stoffet bindes kraftigt til cellemembranen (betydning for den forlængede virkningsvarighed).
- Er af væsentlig længere varighed end isoprenalins.
    - Ved inhalation indsætter virkningen efter 1-5 minutter, og bronkodilatationen varer i 2-6 timer.

Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Fremkalder afslappelse af uterus hos gravide (via β_2-adrenoceptorerne).
    - Metaboliske virkninger
        - Stigning i koncentrationerne i blodet af glukose, frie fedtsyrer og ketonstoffer.
        - Hos diabetikere kan stoffet fremkalde en udtalt hyperglykæmi ledsaget af ketoacidose.
    - Fremkalder afslapning af luftvejenes muskulatur (via stimulation af β_2-adrenoceptorer).
        - Aktivering af adenylylcyklasen medfører øget intracellulær koncentration af cAMP, der medfører aktivering af proteinkinase A, som fosforylerer intracellulære nøgleproteiner.
    - Virkningsmekanisme ved astma og KOL:
        - Den væsentligste virkningsmekanisme er funktionel antagonisme over for kontraktioner i den glatte luftvejsmuskulatur.
        - Andre effekter af medvirkende betydning for den profylaktiske virkning:
            - Øget mukuciliær clearance.
            - Nedsat mediatorfrisætning fra inflammatoriske celler.
            - Hæmmet neurotransmission i såvel de sendoriske C-fibre som luftvejenes kolinerge innervation.

Anvendelse:

- Behandling af anfald af bronkokonstriktion ved asthma bronchiale (er sammen med terbutalin det mest benyttede middel).

Bivirkninger:

- Takykardi som dels er forårsaget af en β_2-adrenoceptor-medieret nedsættelse af den perifere modstand, dels af aktivering af hjertets β_2-adrenoceptorer, og dels af at stofferne ikke er helt specifikke.

- Hypokaliæmi forårsaget af en stimulation af Na^+-K^+-pumpen.
- Tremor (mere eller mindre udtalt), hvilket antagelig skyldes en stimulation af β_2-adrenoceptorer i den tværstribede muskulaturs nerveender, hvilket forårsager øget frisætning af acetylkolin.
- Hyperglykæmi hos diabetikere, idet de stimulerer glukosedannelse i leveren. En effekt, diabetikere ikke er i stand til at modsvare ved øget insulinproduktion.

Terbutalin

β_2-adrenoceptor-selektiv agonist.
Farmakokinetik:

- Administreres oftest ved inhalation, men kan også indgives peroralt eller infunderes.
- Høj fedtopløselighed, hvorfor stoffet bindes kraftigt til cellemembranen (betydning for den forlængede virkningsvarighed).
- Er af væsentlig længere varighed end isoprenalins.
    - Ved inhalation indsætter virkningen efter 1-5 minutter, og bronkodilatationen varer i 2-6 timer.
- Har (i modsætning til katekolaminerne) ikke to sidestillede OH-grupper i benzenkernen, hvorfor stoffet ikke er substrat for enzymet katekol-O-metyltransferase (COMT).

Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Fremkalder afslappelse af uterus hos gravide (via β_2-adrenoceptorerne).
    - Metaboliske virkninger
        - Stigning i koncentrationerne i blodet af glukose, frie fedtsyrer og ketonstoffer.
        - Hos diabetikere kan stoffet fremkalde en udtalt hyperglykæmi ledsaget af ketoacidose.
    - Fremkalder afslapning af luftvejenes muskulatur (via stimulation af β_2-adrenoceptorer).
        - Aktivering af adenylylcyklasen medfører øget intracellulær koncentration af cAMP, der medfører aktivering af proteinkinase A, som fosforylerer intracellulære nøgleproteiner.
    - Virkningsmekanisme ved astma og KOL:
        - Den væsentligste virkningsmekanisme er funktionel antagonisme over for kontraktioner i den glatte luftvejsmuskulatur.
        - Andre effekter af medvirkende betydning for den profylaktiske virkning:
            - Øget mukuciliær clearance.
            - Nedsat mediatorfrisætning fra inflammatoriske celler.
            - Hæmmet neurotransmission i såvel de sendoriske C-fibre som luftvejenes kolinerge innervation.

Anvendelse:

- Behandling af anfald af bronkokonstriktion ved asthma bronchiale (er sammen med salbutamol det mest benyttede middel).

Bivirkninger:

- Takykardi som dels er forårsaget af en β_2-adrenoceptor-medieret nedsættelse af den perifere modstand, dels af aktivering af hjertets β_2-adrenoceptorer, og dels af at stofferne ikke er helt specifikke.
- Hypokaliæmi forårsaget af en stimulation af Na^+-K^+-pumpen.
- Tremor (mere eller mindre udtalt), hvilket antagelig skyldes en stimulation af β_2-adrenoceptorer i den tværstribede muskulaturs nerveender, hvilket forårsager øget frisætning af acetylkolin.
- Hyperglykæmi hos diabetikere, idet de stimulerer glukosedannelse i leveren. En effekt, diabetikere ikke er i stand til at modsvare ved øget insulinproduktion.

Salmeterol

β_2-adrenoceptor-selektiv agonist.
Ligner salbutamol, idet det tertiære butylradikal i salbutamol er erstattet med et langt alifatisk radikal (C_{10}) og en terminal fenylgruppe.
Farmakokinetik:

- Indgives ved inhalation to gange dagligt.
- Lipofilt/upolært medikament.
    - Høj fedtopløselighed, hvorfor stoffet bindes kraftigt til cellemembranen (betydning for den forlængede virkningsvarighed).
- Har (i modsætning til katekolaminerne) ikke to sidestillede OH-grupper i benzenkernen, hvorfor stoffet ikke er substrat for enzymet katekol-O-metyltransferase (COMT).
- Biologisk tilgængelighed: Kun ca. 5 % (pga. en udtalt førstepassageeffekt efter peroral indgift).
- Virkningsvarighed: ca. 12 timer (langvarig virkning).

Farmakodynamik:

- Affiniteten er ca. 1000 gange salbutamols, hvilket tilskrives sidekæden, som antagelig bindes til en ydre del af receptoren.
- Virkning/mekanisme:
    - Fremkalder afslappelse af uterus hos gravide (via β_2-adrenoceptorerne).
    - Hæmmende virkning (langvarig) på frisætningen af flere astmamediatorer (histamin, leukotrien C_4 og D_4, prostaglandin E_2 m.fl.).
    - Permeabilitetshæmmende virkning af stoffet på kar, der er fremtrædende og langvarig.
    - Fremkalder afslapning af luftvejenes muskulatur (via stimulation af β_2-adrenoceptorer).
        - Aktivering af adenylylcyklasen medfører øget intracellulær koncentration af cAMP, der medfører aktivering af proteinkinase A, som fosforylerer intracellulære nøgleproteiner.
    - Virkningsmekanisme ved astma og KOL:
        - Den væsentligste virkningsmekanisme er funktionel antagonisme over for kontraktioner i den glatte luftvejsmuskulatur.
        - Andre effekter af medvirkende betydning for den profylaktiske virkning:
            - Øget mukuciliær clearance.
            - Nedsat mediatorfrisætning fra inflammatoriske celler.

- Hæmmet neurotransmission i såvel de sendoriske C-fibre som luftvejenes kolinerge innervation.

Anvendelse:

- Mod bronkospasmer ved asthma bronchiale (som inhalationsspray eller inhalationspulver).

Bivirkninger:

- Takykardi som dels er forårsaget af en β_2-adrenoceptor-medieret nedsættelse af den perifere modstand, dels af aktivering af hjertets β_2-adrenoceptorer, og dels af at stofferne ikke er helt specifikke.
- Hypokaliæmi forårsaget af en stimulation af Na^+-K^+-pumpen.
- Tremor (mere eller mindre udtalt), hvilket antagelig skyldes en stimulation af β_2-adrenoceptorer i den tværstribede muskulaturs nerveender, hvilket forårsager øget frisætning af acetylkolin.
- Hyperglykæmi hos diabetikere, idet de stimulerer glukosedannelse i leveren. En effekt, diabetikere ikke er i stand til at modsvare ved øget insulinproduktion.

Formoterol

β_2-adrenoceptor-selektiv agonist.

Farmakokinetik:

- Høj fedtopløselighed, hvorfor stoffet bindes kraftigt til cellemembranen (betydning for den forlængede virkningsvarighed).
- Har (i modsætning til katekolaminerne) ikke to sidestillede OH-grupper i benzenkernen, hvorfor stoffet ikke er substrat for enzymet katekol-O-metyltransferase (COMT).

Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Fremkalder afslappelse af uterus hos gravide (via β_2-adrenoceptorerne).
    - Fremkalder afslapning af luftvejenes muskulatur (via stimulation af β_2-adrenoceptorer).
        - Aktivering af adenylylcyklasen medfører øget intracellulær koncentration af cAMP, der medfører aktivering af proteinkinase A, som fosforylerer intracellulære nøgleproteiner.
        - Virker bronkodilaterende ved behandling af astma (ved anvendelse af lægemidlet efter behov). Ved langvarig, regelmæssig brug aftager den bronkodilaterende effekt, formodentlig som følge af toleranceudvikling.
    - Kombineres behandlingen med glykokortikoider, udvikles der tilsyneladende ikke tolerance for formoterol.
    - Virkningsmekanisme ved astma og KOL:
        - Den væsentligste virkningsmekanisme er funktionel antagonisme over for kontraktioner i den glatte luftvejsmuskulatur.
        - Andre effekter af medvirkende betydning for den profylaktiske virkning:
            - Øget mukuciliær clearance.
            - Nedsat mediatorfrisætning fra inflammatoriske celler.
            - Hæmmet neurotransmission i såvel de sendoriske C-fibre som luftvejenes kolinerge innervation.

Anvendelse:

- Astma.
    - Profylaktisk.
    - Ved akutte anfald (pga. formoterols hurtigt indsættende virkning).

Indakaterol/indacaterol

β_2-adrenoceptor-selektiv agonist.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Fremkalder afslapning af luftvejenes muskulatur (via stimulation af β_2-adrenoceptorer).
        - Aktivering af adenylylcyklasen medfører øget intracellulær koncentration af cAMP, der medfører aktivering af proteinkinase A, som fosforylerer intracellulære nøgleproteiner.
    - Virkningsmekanisme ved astma og KOL:
        - Den væsentligste virkningsmekanisme er funktionel antagonisme over for kontraktioner i den glatte luftvejsmuskulatur.
        - Andre effekter af medvirkende betydning for den profylaktiske virkning:
            - Øget mukuciliær clearance.
            - Nedsat mediatorfrisætning fra inflammatoriske celler.
            - Hæmmet neurotransmission i såvel de sendoriske C-fibre som luftvejenes kolinerge innervation.

Farmakokinetik:

- Virkning indtræder inden for 5 min.
- Virkningsvarighed: 24 timer.
- Elimination:
    - Metaboliseres i leveren ved hydroxylering.
    - Udskilles i fæces.
- Halveringstid: 40-52 timer.

Anvendelse:

-

Fenoterol

β_2-adrenoceptor-selektiv agonist.
Farmakokinetik:

- Høj fedtopløselighed, hvorfor stoffet bindes kraftigt til cellemembranen (betydning for den forlængede virkningsvarighed).
- Har (i modsætning til katekolaminerne) ikke to sidestillede OH-grupper i benzenkernen, hvorfor stoffet ikke er substrat for enzymet katekol-O-metyltransferase (COMT).
- Virkningsvarighed: 6-8 timer.

Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:

- Fremkalder afslappelse af uterus hos gravide (via β_2-adrenoceptorerne).
- Fremkalder afslapning af luftvejenes muskulatur (via stimulation af β_2-adrenoceptorer).
    - Aktivering af adenylylcyklasen medfører øget intracellulær koncentration af cAMP, der medfører aktivering af proteinkinase A, som fosforylerer intracellulære nøgleproteiner.
- Virkningsmekanisme ved astma og KOL:
    - Den væsentligste virkningsmekanisme er funktionel antagonisme over for kontraktioner i den glatte luftvejsmuskulatur.
    - Andre effekter af medvirkende betydning for den profylaktiske virkning:
        - Øget mukuciliær clearance.
        - Nedsat mediatorfrisætning fra inflammatoriske celler.
    - Hæmmet neurotransmission i såvel de sendoriske C-fibre som luftvejenes kolinerge innervation.

Anvendelse:

- Behandling af asthma bronchiale i kombination med ipratropium.

Efedrin

Indirekte sympatomimetikum med systemiske virkninger.
β-adrenoceptor agonist.
Findes i Ephedra vulgaris.
Farmakokinetik:

- Meget stabilt og fuldt virksomt efter peroral indgift.
- Indgives ofte i form af hydrokloridsalt.
- Virkningsvarighed: 1-3 timer.

Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Stimulerer direkte β_2-adrenoceptorer.
    - Stimulerer indirekte α-adrenoceptorer.
    - Fremkalder
        - Bronkodilatation.
        - Vasokonstriktion.
        - Stigning i blodtrykket.
        - Moderat stimulation af CNS (amfetaminlignende).

Anvendelse:

- Behandling af kredsløbssvigt, specielt i forbindelse med hypotension forårsaget af anæstesi.
- Behandling af asthma bronchiale (tidligere).

Bivirkninger:

- Giver symptomer som søvnløshed, ængstelse, tremor og respirationsstimulation.
- Anorektisk virkning (i nogen grad).
- Takyfylaksi (ved fortsat indgift).

- Hjertearrytmier (kan fremkaldes ved parenteral indgift).

Purinoceptor-agonister

Adenosintrifosfat (ATP)

Er en neurotransmitter i det autonome nervesystem.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
  - ATP lagres i noradrenerge nerver og frigives sammen med noradrenalin og nukleotidaser.
    - Efter aktivering af receptorer nedbryder nukleotidaserne hurtigt ATP til ADP, AMP og adenosin.
  - ATP medierer hurtige, sympatiske og postjunktionelle effekter i det autonome nervesystem via aktivering af purinerge P_2-receptorer (inddeles i P_{2Y}-, P_{2U}-, P_{2X}-, P_{2Z}- og P_{2T}-receptorer).

Adenosin

Antiarytmikum.
Endogent nukleosid.
Farmakodynamik:

- ATP-nedbrydningsproduktet adenosin er en vigtig neuromodulator i især noradrenerge nerver (samt ved frisætning af dopamin, GABA, glutamat og acetylkolin).
- Virkning/mekanisme:
  - Adenosin aktiverer purinerge P_1-receptorer (inddeles i adenosinreceptorerne A_1, A_{2A}, A_{2B} og A_3).
    - Virker vasodilatatorisk både gennem en præjunktionel hæmning af sympatiske nerver og ved aktivering af postjunktionelle receptorer.
    - Hæmmer sinusknuden og impulsoverførslen i atrioventrikulærknuden ved aktivering af hjertets A_1-receptorer, som er koblet til en K^+-kanal.
- Teofyllin (og andre xantinalkaloider) blokerer adenosinreceptorer.

Anvendelse:

- Behandling af supraventrikulære arytmier (infusion af adenosin).

Præsynaptiske adrenoceptor-antagonister/noradrenerge- og serotonerge antidepressiva (NaSSA)

Mianserin

Dual action-præparat.
Markedsføres som racemat, hvor såvel R- som S-formen (begge enantiomerer) indgår i lægemidlet.

- Såvel ønskede som uønskede virkninger kan knytte sig til én eller begge enantiomerer og til deres respektive metabolitter.

Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Hæmmer præjunktionelle α_2-adrenoceptorer (hvilket giver den antidepressive virkning).
        - Medfører øget mængde af noradrenalin i synapsekløften, pga. øget frisætning.
        - Medfører øget mængde af serotonin i synapsekløften, pga. øget frisætning.
    - Hæmmer serotonin 5-HT_2- og 5-HT_3-receptorer.
    - Hæmmer α_1-adrenoceptorer.
    - Hæmmer histamin H_1-receptorer.
    - Hæmmer muskerinerge acetylkolinreceptorer.
    - Det øgede synapseindhold af serotonin og/eller noradrenalin indtræder hurtigt efter start på antidepressiv behandling.
        - Medfører øget stimulation af præ- og postsynaptiske serotonin- og/eller noradrenalinreceptorer.
          Sekundært til den øgede stimulation af receptorer vil der i forløbet af de første ugers behandling ske:
            - Receptornedregulering (via intracellulære signalmekanismer).
            - Ændret genekspression.
                - Fører til øget syntese af andre proteiner (brain derived neurotrophic factor (BDNF) er vist at fremme hjernens plasticitet ved at stimulere neurogenese og synapsedannelse, og spiller formentlig en rolle for depressionens patofysiologi når nedreguleret).
        - Den umiddelbare øgning af serotonin- og/eller noradrenalinindhold i synapserne efter påbegyndelse af antidepressiv behandling kan forklare den tidlige optræden af bivirkninger.
        - De sekundære virkninger til det øgede synapseindhold af serotonin og/eller noradrenalin hænger tidsmæssigt sammen med den forsinkede indsættelse af klinisk bedring.
            - Disse sekundære virkninger kan også forklare, hvorfor nogle af de antidepressive virkninger aftager inden for de første uger.
    - Antidepressiv behandling kan modvirke atrofi af hippocampus og andre limbiske strukturer, der er en del af patofysiologien ved depression.

Farmakokinetik:

- Dosisniveau: 30-90 mg pr. dag.
- Absorbtionen af antidepressiva er relativt komplet.
- Den systemiske tilgængelighed er nedsat pga. førstepassagemetabolisme i leveren.

    - Graden af førstepassagemetabolisme varierer fra 20-50 % for de forskellige antidepressiva (men der ses udtalt interindividuel variation på samme lægemiddel).
- Fordelingen til vævene, herunder hjernen, sker hurtigt, og vævsbindingen er generelt udtalt.
- Proteinbindingen i plasma varierer (venlafaxin ca. 30 %).
- Elimination:
    - Altovervejende ved metabolisme i leveren.
        - Demetylering og hydroxylering (via CYP-isoenzymer).
            - CYP2D6 (vigtigst).
            - CYP1A2.
            - CYP2C19.
            - CYP3A4.
        - Efterfølgende glukuronidering.
    - Clearence for antidepressive lægemidler er nedsat hos ældre (begrunder, sammen med en øget farmakodynamisk følsomhed, en mere forsigtig dosering af antidepressiva til ældre).
- Tilsyneladende fordelingsvolumen: 5-25 liter pr. kg.
- Halveringstid: 14 timer.

Anvendelse:

- Mod unipolære depressive tilstande.
    - Anvendes til behandling af moderate til svære depressive episoder.
    - Antidepressiva anvendes ikke til lette depressive episoder. Disse behandles med psykoterapi.
- Som supplement til stemningsstabiliserende lægemidler (sekundær position) ved behandling af depressive episoder ved bipolar affektiv sindslidelse.
    - Antages at kunne destabilisere sygdomsforløbet gennem udløsning af maniske symptomer (i visse tilfælde). Ved kombination af antidepressiva med stemningsstabiliserende lægemidler er denne risiko dog minimal.
- Mod angstsygdomme/affektive sygdomme (førstevalgspræparater).
    - Panikangst (SSRI er førstevalgspræparater).
    - Fobisk angst.
    - Social angst.
    - Generaliseret angst (SSRI er førstevalgspræparater).
    - Obsessiv-kompulsiv sygdom (OCD).
    - Posttraumatisk belastningsreaktion (PTSD).

Bivirkninger:

- Antihistaminerge bivirkninger:
    - Sedation.
    - Vægtøgning.
- Medfører relativt sjældent gastrointestinale og seksuelle bivirkninger (pga. antagonistisk virkning på serotoninreceptorer af typen 5-HT_2 og 5-HT_3).

Noradrenalingenoptageseshæmmere (NARI)

Reboxetin

Selektiv noradrenalingenoptagelseshæmmer (NARI)
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Hæmmer noradrenalinmembrantransporteren.
        - Forårsager en øget koncentration af noradrenalin i synapserne og øger dermed den noradrenerge aktivitet.
        - Forårsager desuden en mindre øget koncentration af serotonin i synapserne.
    - Det øgede synapseindhold af serotonin og/eller noradrenalin indtræder hurtigt efter start på antidepressiv behandling.
        - Medfører øget stimulation af præ- og postsynaptiske serotonin- og/eller noradrenalinreceptorer.
          Sekundært til den øgede stimulation af receptorer vil der i forløbet af de første ugers behandling ske:
            - Receptornedregulering (via intracellulære signalmekanismer).
            - Ændret genekspression.
                - Fører til øget syntese af andre proteiner (brain derived neurotrophic factor (BDNF) er vist at fremme hjernens plasticitet ved at stimulere neurogenese og synapsedannelse, og spiller formentlig en rolle for depressionens patofysiologi når nedreguleret).
        - Den umiddelbare øgning af serotonin- og/eller noradrenalinindhold i synapserne efter påbegyndelse af antidepressiv behandling kan forklare den tidlige optræden af bivirkninger.
        - De sekundære virkninger til det øgede synapseindhold af serotonin og/eller noradrenalin hænger tidsmæssigt sammen med den forsinkede indsættelse af klinisk bedring.
            - Disse sekundære virkninger kan også forklare, hvorfor nogle af de antidepressive virkninger aftager inden for de første uger.
    - Antidepressiv behandling kan modvirke atrofi af hippocampus og andre limbiske strukturer, der er en del af patofysiologien ved depression.

Farmakokinetik:

- Dosisniveau: 8-10 mg pr. dag.
- Absorbtionen af antidepressiva er relativt komplet.
- Den systemiske tilgængelighed er nedsat pga. førstepassagemetabolisme i leveren.
    - Graden af førstepassagemetabolisme varierer fra 20-50 % for de forskellige antidepressiva (men der ses udtalt interindividuel variation på samme lægemiddel).
- Fordelingen til vævene, herunder hjernen, sker hurtigt, og vævsbindingen er generelt udtalt.
- Proteinbindingen i plasma varierer (venlafaxin ca. 30 %).
- Elimination:

    - Altovervejende ved metabolisme i leveren.
        - Demetylering og hydroxylering (via CYP-isoenzymer).
            - CYP2D6 (vigtigst).
            - CYP1A2.
            - CYP2C19.
            - CYP3A4.
        - Efterfølgende glukuronidering.
    - Clearence for antidepressive lægemidler er nedsat hos ældre (begrunder, sammen med en øget farmakodynamisk følsomhed, en mere forsigtig dosering af antidepressiva til ældre).
- Tilsyneladende fordelingsvolumen: 5-25 liter pr. kg.
- Halveringstid: 13 timer.

Anvendelse:

- Mod unipolære depressive tilstande.
    - Anvendes til behandling af moderate til svære depressive episoder.
    - Antidepressiva anvendes ikke til lette depressive episoder. Disse behandles med psykoterapi.
- Som supplement til stemningsstabiliserende lægemidler (sekundær position) ved behandling af depressive episoder ved bipolar affektiv sindslidelse.
    - Antages at kunne destabilisere sygdomsforløbet gennem udløsning af maniske symptomer (i visse tilfælde). Ved kombination af antidepressiva med stemningsstabiliserende lægemidler er denne risiko dog minimal.
- Mod angstsygdomme/affektive sygdomme (førstevalgspræparater).
    - Panikangst (SSRI er førstevalgspræparater).
    - Fobisk angst.
    - Social angst.
    - Generaliseret angst (SSRI er førstevalgspræparater).
    - Obsessiv-kompulsiv sygdom (OCD).
    - Posttraumatisk belastningsreaktion (PTSD).

Sympatolytika/adrenoceptor-antagonister

Fentolamin/phentolamin

Uspecifik α-adrenoceptor-antagonist.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Øger noradrenalins frisætning, pga. blokade af præsynaptiske α_2-adrenoceptorer.
    - Uegnet som antihypertensivum, idet stoffet fremkalder takykardi.

Anvendelser:

- Mod hypertensive kriser udløst af isokarboxazid (MAO-hæmmer), der gives på særlig indikation (behandlingsrefraktær depression).
    - Isokarboxazid hæmmer metaboliseringen af pressoraminer i lægemidler (adrenalin og noradrenalin) og tyraminholdige fødemidler.

Bivirkninger:

- Takykardi.
- Svær hypotension, specielt ortostatisk, forekommer.
- Diaré, som skyldes blokering af α-adrenoceptorer i tarmvæggen (og dermed vægkontraktion), samt blokering af α-adrenoceptorer i sfinkterne (og dermed afslapning).

Doxazosin

Antihypertensivum.
α_1-adrenoceptor-selektiv antagonist.
Farmakokinetik:

- Dosering:
    - Begyndelsesdosis: 1 mg daglig, stigende til maksimalt 12-16 mg.
- Systemiske tilgængelighed ved peroral administration er ca. 50%.
- Elimination:
    - Metabolisering i leveren.
- Halveringstid: 22 timer.

Farmakodynamik:

- Fremkalder afslappelse af glat muskulatur (via α_1-adrenoceptorer).
    - Afslapper den glatte muskulatur i urethra og prostata, hvilket resulterer i en bedring af både strålekraft og vandladningssymptomer ved benign prostatahyperplasi.
- Fremkalder perifer vasodilatation (via α_1-adrenoceptorer) og blodtryksreduktion som følge af den nedsatte perifere modstand.

Anvendelse:

- Ukompliceret benign prostatahyperplasi med vandladningsobstruktion (hovedindikation).
- Tidligere mod hypertension (antihypertensivum), men anvendes i dag sjældent på denne indikation, idet andre lægemidler (f.eks. diuretika, kalciumkanalblokkere og ACE-hæmmere har vist sig at være bedre til behandling af hypertension.

Bivirkninger:

- Moderat takykardi som følge af blodtryksfaldet ved behandling med stoffet.
- Ortostatisk hypotension er en væsentlig uønsket bivirkning, som dog aftager noget ved fortsat indgift af stoffet.
- Væskeretention (hyppigt forekommende).
- Svimmelhed.
- Hovedpine.
- Træthed.

Propranolol

Antihypertensivum.
Klasse II-antiarytmikum.
Uselektiv β-adrenoceptor-antagonist/beta-blokker.
Indeholder et asymmetrisk kulstofatom, hvorfor stoffet eksisterer i optisk isomere former.

- L-formen er det aktive stof, der blokerer β-adrenoceptorerne.
- D-formen har ikke nogen β-adrenoceptor-antagonistisk effekt i terapeutiske koncentrationer.
- Forekommer i en racemisk blanding med lige dele af L- og D-isomerer.

Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Invers agonist (nedsætter den basale aktivitet af β-adrenoceptorerne)/antagonist på β_1- og β_2-adrenoceptorer.
        - Hæmmer delvist glykogenolysen i leveren hvilket modvirkes af glukagon. Hos insulinkrævende diabetikere kan dette indebære en accentuering af insulins hypoglykæmiske effekt og dennes varighed (forlænget restitutionsperiode), hvorfor forsigtighed tilrådes. Virkningen er endnu mere udtalt for uspecifikke β-adrenoceptor-antagonister end for β_1-adrenoceptor-selektive antagonister.
        - Nedsætter det intraokulære tryk ved glaukom, antagelig ved at mindske produktionen af humor aquosus. Normalt anvendes dog timolol.
        - Modvirker tremor ved parkinsonisme og i forbindelse med litiumterapi.
            - Virkningen skyldes blokade af de perifere præjunktionelle β_2-adrenoceptorer i nerver til skeletmuskulaturen.
    - Har en lokalanalgetisk, membranstabiliserende virkning (blokering af Na^+-kanal) og kan anvendes mod supraventrikulære og ventrikulære takyarytmier.
        - Virkningen skyldes både β_1-adrenoceptor-antagonisme og en kinidinlignende, membranstabiliserende effekt (blokering af hjertets natriumkanaler).
    - Medfører en uspecifik psykodativ virkning, som ikke påvirker de finere psykomotoriske funktioner i væsentlig grad (virkningen udnyttes af bl.a. musikere). Denne virkning er mulig pga. propranolols lipofilicitet og at stoffet krydser blod-hjerne-barrieren.

Farmakokinetik:

- Dosering:
    - Dosis ved profylaktisk behandling af migræne: 40-240 mg dagligt.
        - Pga. den store individuelle variation i biotilgængelighed, bør man først forsøge med meget små doser og så langsomt, over nogle måneder, finde frem til den optimale dosering.
        - Der findes depotkapsler, der kan indtages én gang daglig.
- Lipofil/upolær.
    - Absorberes godt fra mave-tarm-kanalen, men undergår førstepassagemetabolisme i leveren, hvorfor en stor del af lægemidlet ikke når over i det systemiske kredsløb, og biotilgængeligheden er tilsvarende hertil nedsat.

    - Passerer blod-hjerne-barrieren pga. dets høje fedtopløselighed.
    - Høj grad af proteinbinding pga. dets høje fedtopløselighed.
- Elimination:
    - Clearance: 0,8-1,0 l/min.
    - Metaboliseres i leveren af CYP1A2.
        - Hovedmetabolitten 4-hydroxypropranolol er en β-adrenoceptor-antagonist med samme efficacy og potens som propranolol og med kun lidt kortere halveringstid.
        - Der findes etniske forskelle, idet asiatere er mere følsomme, men også udskiller propranolol hurtigere.
    - Udskilles ved glomerulær filtration gennem nyrerne: <5 %.
    - Biotilgængelighed: 30 %.
- Halveringstid: 3-6 timer.

Anvendelse:

- Idet anvendelsen af β-adrenoceptor-antagonister/beta-blokkere er beregnet på at nedsætte hjertets aktivitet, er de senere udviklede specifikke β_1-adrenoceptor-antagonister, heriblandt metoprolol og atenolol (samt sotalol og nebivolol), mere anvendt.
- Ved iskæmisk hjertesygdom.
    - Profylaktisk ved angina pectoris (førstevalgspræparat, ligesom de specifikke β_1-adrenoceptor-antagonister).
- Som antiarytmikum (pga. sin membranstabiliserende virkning) og kan anvendes til både supraventrikulære og ventrikulære arytmier, samt ved digitalis- og katekolamin-fremkaldt arytmi.
    - Er ikke induceret ved arytmi som følge af koronarinfarkt (pga. negativ inotrop effekt). Der bør anvendes stoffer med ingen eller ringe membranstabiliserende effekt.
- Mod migræne (førstevalgspræparat).
    - Som profylaktisk behandling (kan sjældent ophæve anfaldstendensen helt, men en 50 % reduktion i anfald er realistisk).
        - Overvejes til patienter, der har 2-3 svære anfald per måned.
        - Er kun effektiv, hvis patienten ikke har et stort forbrug af specifik migrænemedicin eller almindelige analgetika. Hovedpine, som skyldes overforbrug af medicin, skal derfor udelukkes, inden profylakse iværksættes.
- Ved tyrotoksikose.
    - Foruden β-adrenoceptor-antagonisme skyldes virkningen en hæmning af omdannelsen af tyroksin til trijodthyronin.
- Ved blødende øsofagusvaricer.
    - Reducerer blødningsrisikoen.
- Andre indikationer:
    - Ved operation for fæokromocytom sammen med et α-adrenoceptor-blokerende stof.
    - Tremor ved parkinsonisme og litiumterapi.

Interaktioner:

- Samtidig indtagelse af fluvoxamin (SSRI-inhibitor) vil gennem hæmning af CYP1A2, hæmme metaboliseringen af propranolol og bevirker således, at plasmakoncentrationen stiger.
- Bør ikke anvendes sammen med stoffer, der har væsentlig negativ inotrop virkning på myokardiet.
    - Kombination med kalciumkanalblokkeren verapamil og lignende stoffer, som har en negativ inotrop virkning, øger tendensen til overledningsforstyrrelser og hjerteinsufficiens og kan have fatale konsekvenser.
- Ved kombination med prazosin er der hyppigere tilfælde af ortostatisk hypotension.
- Indgivelse af antimalariamidlet meflokin må ikke ske sammen med propranolol, idet der er risiko for hjertestop.
- Ved samtidig indgift af NSAID kan den antihypertensive virkning ophæves grundet væskeretention.
- Kombination med antidiabetiske lægemidler kan sløre symptomer på hypoglykæmi og ved blokering af leverens β_2-adrenoceptorer forlænge den hypoglykæmiske restitutionsfase, hvorfor β_1-adrenoceptor-antagonister bør foretrækkes hos diabetespatienter med risiko for hypoglykæmi.

Kontraindikationer:

- Hjerteblok.
- Truende hjerteinsufficiens.
- Patienter med asthma bronchiale og KOL, idet den β_2-adrenoceptor-antagonistiske virkning medfører bronkokonstriktion.

Bivirkninger:

- Som ved de β_1-adrenoceptor-specifikke antagonister:
    - Centrale virkninger (kvalme, diaré, træthed, søvnløshed, svimmelhed, mareridt og evt. depression), idet stoffet krydser blod-hjerne-barrieren pga. dets lipofilicitet.
        - Diaréen kan forværres af blokering af β_1-adrenoceptorer i fordøjelseskanalen.
    - Muskeltræthed, evt. svimmelhed (pga. det nedsatte minutvolumen).
    - Udtalt bradykardi.
    - Ændring af lipidprofilen.
- Bivirkninger som skyldes blokering af β_2-adrenoceptorer:
    - Kolde hænder og fødder pga. vasokonstriktion.
    - Hypoglykæmi (forårsaget af metaboliske β_2-adrenoceptorer og hæmmet glykogenolyse i forbindelse med små glykogendepoter).

Forgiftning:

- Symptomer:
    - Blodtryksfald.
    - Bradykardi.
    - Evt. atrioventrikulært blok.
    - Bevidshedstab (i svære tilfælde).
    - Kramper (ved forgiftning med propranolol, metoprolol og sotalol).
- Biokemi:
    - Acidose.

    - Hyperkaliæmi.
    - Stigende serumkreatinin.
- Propranolol har i høje doser en membranstabiliserende virkning (blokering af Na^+-kanaler) med bredt QRS-kompleks og forlænget QT-interval ved EKG.
- Differentialdiagnostisk ved forgiftning:
    - Uforklarlig bradykardi kan også skyldes forgiftning med kalciumkanalblokkere, digoxin eller kolinerge stoffer.
- Behandling:
    - Der behandles symptomatisk med respirationsstøtte og midlertidig elektrisk pacing af hjertet samt atropin og glukagon.
    - Displacering af β-adrenoceptor-antagonistiske lægemidler fra receptorerne og dermed revertering af forgiftningen opnås dog bedst ved infusion af en β-adrenoceptor-agonist, isoprenalin eller dobutamin.

Pindolol

Antihypertensivum.
Klasse II-antiarytmikum.
Uselektiv β-adrenoceptor-antagonist/beta-blokker.
Indol-substitueret.
Indeholder et asymmetrisk kulstofatom, hvorfor stoffet eksisterer i optisk isomere former.

- L-formen er det aktive stof, der blokerer β-adrenoceptorerne.
- D-formen har ikke nogen β-adrenoceptor-antagonistisk effekt i terapeutiske koncentrationer.
- Forekommer i en racemisk blanding med lige dele af L- og D-isomerer.

Farmakodynamik:

- Partiel agonist (aktiverer og øger aktiviteten af β-adrenoceptorerne, samtidig med at de beskytter receptorerne mod endogene katekolaminer).
    - Moderat egenstimulerende virkning på β-adrenoceptorer.
- Kun svag, negativ inotrop virkning på myokardiet.
- Ringe virkning på hvilefrekvensen.
- Moderat III-antiarytmiske virkninger relateret til blokade af Na^+-kanaler (membranstabiliserende virkning).
    - Virker især hæmmende på de autonomt regulerede dele af impulsledningssystemet, dvs. sinusknuden og AV-knuden, men også på stress-induceret ventrikulær ekstrasystoli.
- Hæmmer delvist glykogenolysen i leveren hvilket modvirkes af glukagon. Hos insulinkrævende diabetikere kan dette indebære en accentuering af insulins hypoglykæmiske effekt og dennes varighed (forlænget restitutionsperiode), hvorfor forsigtighed tilrådes. Virkningen er endnu mere udtalt for uspecifikke β-adrenoceptor-antagonister end for β_1-adrenoceptor-selektive antagonister.

Farmakokinetik:

- Lipofil/upolær.
- Elimination:

    - Clearance: 0,4-0,5 l/min.
    - Udskillelse gennem nyrerne: 40-50 %.
    - Biotilgængelighed: 90 %.
- Halveringstid: 2-5 timer.

Anvendelse:

- Idet anvendelsen af β-adrenoceptor-antagonister/beta-blokkere er beregnet på at nedsætte hjertets aktivitet, er de senere udviklede specifikke β_1-adrenoceptor-antagonister, heriblandt metoprolol og atenolol (samt sotalol og nebivolol), mere anvendt.
- Ved iskæmisk hjertesygdom.
    - Profylaktisk ved angina pectoris (førstevalgspræparat, ligesom de specifikke β_1-adrenoceptor-antagonister).
- Supraventrikulær takyarytmi.
    - Frekvensregulering af atrieflimren og atrieflagren.
    - Forebyggelse af supraventrikulære reentry-takykardier.
- Ventrikulær takyarytmi.
    - Iskæmiassocieret ventrikulær takyarytmi.
    - Kongenit langt QT-syndrom.
- Mod hypertension (hos patienter som skal beskyttes mod høj endogen sympatisk aktivitet, idet stoffet har en terapeutisk værdifuld antihypertensiv virkning hos disse patienter).
- Ved tyrotoksikose.
    - Foruden β-adrenoceptor-antagonisme skyldes virkningen en hæmning af omdannelsen af tyroksin til trijodthyronin.
- Andre indikationer:
    - Ved operation for fæokromocytom sammen med et α-adrenoceptor-blokerende stof.
    - Tremor ved parkinsonisme og litiumterapi.

Kontraindikationer:

- Hjerteblok.
- Truende hjerteinsufficiens.
- Patienter med asthma bronchiale og KOL, idet den β_2-adrenoceptor-antagonistiske virkning medfører bronkokonstriktion.

Bivirkninger:

- Som ved de β_1-adrenoceptor-specifikke antagonister:
    - Centrale virkninger (kvalme, diaré, træthed, søvnløshed, svimmelhed, mareridt og evt. depression), idet stoffet krydser blod-hjerne-barrieren pga. dets lipofilicitet.
        - Diaréen kan forværres af blokering af β_1-adrenoceptorer i fordøjelseskanalen.
    - Muskeltræthed, evt. svimmelhed (pga. det nedsatte minutvolumen).
    - Udtalt bradykardi.
    - Ændring af lipidprofilen.
- Bivirkninger som skyldes blokering af β_2-adrenoceptorer:
    - Kolde hænder og fødder pga. vasokonstriktion.

    - Hypoglykæmi (forårsaget af metaboliske β_2-adrenoceptorer og hæmmet glykogenolyse i forbindelse med små glykogendepoter).

Forgiftning:

- Symptomer:
    - Blodtryksfald.
    - Bradykardi.
    - Evt. atrioventrikulært blok.
    - Bevidshedstab (i svære tilfælde).
- Biokemi:
    - Acidose.
    - Hyperkaliæmi.
    - Stigende serumkreatinin.
- Differentialdiagnostisk ved forgiftning:
    - Uforklarlig bradykardi kan også skyldes forgiftning med kalciumkanalblokkere, digoxin eller kolinerge stoffer.
- Behandling:
    - Der behandles symptomatisk med respirationsstøtte og midlertidig elektrisk pacing af hjertet samt atropin og glukagon.
    - Displacering af β-adrenoceptor-antagonistiske lægemidler fra receptorerne og dermed revertering af forgiftningen opnås dog bedst ved infusion af en β-adrenoceptor-agonist, isoprenalin eller dobutamin.

Timolol

Uselektiv β-adrenoceptor-antagonist/beta-blokker med antagonistaktivitet mod α-adrenoceptorer.
Indeholder et asymmetrisk kulstofatom, hvorfor stoffet eksisterer i optisk isomere former.

- Består kun af L-isomeren, der er det aktive stof, der blokerer β-adrenoceptorerne.

Farmakokinetik:

- Lipofil/upolær.
    - Absorberes godt fra mave-tarm-kanalen, men undergår førstepassagemetabolisme i leveren, hvorfor en stor del af lægemidlet ikke når over i det systemiske kredsløb, og biotilgængeligheden er tilsvarende hertil nedsat.
- Elimination:
    - Clearance: 0,6 l/min.
    - Metaboliseres i leveren.
        - Genetisk polymorfi af CYP2D6-typen er påvist, således at 7-9 % af befolkningen omsætter disse stoffer langsomt, og plasmahalveringstiden er fordoblet.
    - Udskillelse gennem nyrerne: 10 %.
    - Biotilgængelighed: 50 %.
- Halveringstid: 4-6 timer.

Farmakodynamik:

- Uspecifik β-adrenoceptor-antagonist uden egenstimulerende virkning og uden membranstabiliserende egenskaber.
- Hæmmer delvist glykogenolysen i leveren hvilket modvirkes af glukagon. Hos insulinkrævende diabetikere kan dette indebære en accentuering af insulins hypoglykæmiske effekt og dennes varighed (forlænget restitutionsperiode), hvorfor forsigtighed tilrådes. Virkningen er endnu mere udtalt for uspecifikke β-adrenoceptor-antagonister end for β_1-adrenoceptor-selektive antagonister.

Anvendelse:

- Idet anvendelsen af β-adrenoceptor-antagonister/beta-blokkere er beregnet på at nedsætte hjertets aktivitet, er de senere udviklede specifikke β_1-adrenoceptor-antagonister, heriblandt metoprolol og atenolol (samt sotalol og nebivolol), mere anvendt.
- Mod glaukom (antagelig som følge af blokering af β-adrenoceptorerne i m. ciliaris og et hertil relateret fald i produktionen af humor aquosus).
    - Stoffet dispenseres som øjendråber.
- Ved tyrotoksikose.
    - Foruden β-adrenoceptor-antagonisme skyldes virkningen en hæmning af omdannelsen af tyroksin til trijodthyronin.
- Andre indikationer:
    - Ved operation for fæokromocytom sammen med et α-adrenoceptor-blokerende stof.
    - Tremor ved parkinsonisme og litiumterapi.

Kontraindikationer:

- Hjerteblok.
- Truende hjerteinsufficiens.
- Patienter med asthma bronchiale og KOL, idet den β_2-adrenoceptor-antagonistiske virkning medfører bronkokonstriktion.

Bivirkninger:

- Som ved de β_1-adrenoceptor-specifikke antagonister:
    - Centrale virkninger (kvalme, diaré, træthed, søvnløshed, svimmelhed, mareridt og evt. depression), idet stoffet krydser blod-hjerne-barrieren pga. dets lipofilicitet.
        - Diaréen kan forværres af blokering af β_1-adrenoceptorer i fordøjelseskanalen.
    - Muskeltræthed, evt. svimmelhed (pga. det nedsatte minutvolumen).
    - Udtalt bradykardi.
    - Ændring af lipidprofilen.
- Bivirkninger som skyldes blokering af β_2-adrenoceptorer:
    - Kolde hænder og fødder pga. vasokonstriktion.
    - Hypoglykæmi (forårsaget af metaboliske β_2-adrenoceptorer og hæmmet glykogenolyse i forbindelse med små glykogendepoter).

Forgiftning:

- Symptomer:
    - Blodtryksfald.
    - Bradykardi.

    - Evt. atrioventrikulært blok.
    - Bevidshedstab (i svære tilfælde).
- Biokemi:
    - Acidose.
    - Hyperkaliæmi.
    - Stigende serumkreatinin.
- Differentialdiagnostisk ved forgiftning:
    - Uforklarlig bradykardi kan også skyldes forgiftning med kalciumkanalblokkere, digoxin eller kolinerge stoffer.
- Behandling:
    - Der behandles symptomatisk med respirationsstøtte og midlertidig elektrisk pacing af hjertet samt atropin og glukagon.
    - Displacering af β-adrenoceptor-antagonistiske lægemidler fra receptorerne og dermed revertering af forgiftningen opnås dog bedst ved infusion af en β-adrenoceptor-agonist, isoprenalin eller dobutamin.

Sotalol

Antihypertensivum.
Klasse II- og klasse III-antiarytmikum.
Uselektiv β-adrenoceptor-antagonist/beta-blokker.
Indeholder et asymmetrisk kulstofatom, hvorfor stoffet eksisterer i optisk isomere former (50 % D-sotalol, 50 % L-sotalol).

- L-formen er det aktive stof, der blokerer β-adrenoceptorerne.
- D-formen har ikke nogen β-adrenoceptor-antagonistisk effekt i terapeutiske koncentrationer.
- Forekommer i en racemisk blanding med lige dele af L- og D-isomerer.

Farmakokinetik:

- Hydrofil/polær.
    - Absorberes mindre, men undergår ikke førstepassagemetabolisme i leveren, hvorfor biotilgængeligheden er relativ høj.
- Elimination:
    - Clearance: 0,15 l/min.
    - Udskilles ved glomerulær filtration gennem nyrerne i uomdannet tilstand: 90 %.
        - Plasmakoncentrationen og halveringstiden af de mere hydrofile stoffer kan øges betydeligt, hvis der ikke foretages dosisreduktion ved nyreinsufficiens.
    - Biotilgængelighed: 90 %.
- Halveringstid: 5-15 timer.

Farmakodynamik:

- Blokerer både β_1- og β_2-adrenoceptorer, har meget svag β-adrenoceptor-stimulerende virkning og praktisk taget ingen membranstabiliserende virkning (den β-blokerende virkning er begrænset til L-isomeren).
- Stoffet har udtalte klasse III-antiarytmiske virkninger relateret til blokade af IKr-K^+-kanalen (K^+-kanal-blokaden er ikke stereospecifik).

    - Virker især hæmmende på de autonomt regulerede dele af impulsledningssystemet, dvs. sinusknuden og AV-knuden, men også på stress-induceret ventrikulær ekstrasystoli.
    - Har let negativ inotrop virkning (som for de andre β-adrenoceptor-antagonister).
- Hæmmer delvist glykogenolysen i leveren hvilket modvirkes af glukagon. Hos insulinkrævende diabetikere kan dette indebære en accentuering af insulins hypoglykæmiske effekt og dennes varighed (forlænget restitutionsperiode), hvorfor forsigtighed tilrådes. Virkningen er endnu mere udtalt for uspecifikke β-adrenoceptor-antagonister end for β_1-adrenoceptor-selektive antagonister.

Anvendelse:

- Idet anvendelsen af β-adrenoceptor-antagonister/beta-blokkere er beregnet på at nedsætte hjertets aktivitet, er de senere udviklede specifikke β_1-adrenoceptor-antagonister, heriblandt metoprolol og atenolol (samt sotalol og nebivolol), mere anvendt.
- Ved iskæmisk hjertesygdom.
    - Profylaktisk ved angina pectoris (førstevalgspræparat, ligesom de specifikke β_1-adrenoceptor-antagonister).
- Supraventrikulær takyarytmi.
    - Frekvensregulering af atrieflimren og atrieflagren.
    - Recidivforebyggelse af paroksystisk atrieflimren (er ligeværdigt med kinidin).
    - Forebyggelse af supraventrikulære reentry-takykardier.
- Ventrikulær takyarytmi.
    - Iskæmiassocieret ventrikulær takyarytmi.
    - Kongenit langt QT-syndrom.
- Ved tyrotoksikose.
    - Foruden β-adrenoceptor-antagonisme skyldes virkningen en hæmning af omdannelsen af tyroksin til trijodthyronin.
- Andre indikationer:
    - Ved operation for fæokromocytom sammen med et α-adrenoceptor-blokerende stof.
- Tremor ved parkinsonisme og litiumterapi.

Kontraindikationer:

- Hjerteblok.
- Truende hjerteinsufficiens.
- Patienter med asthma bronchiale og KOL, idet den β_2-adrenoceptor-antagonistiske virkning medfører bronkokonstriktion.
- Er ikke indiceret ved arytmi som følge af koronarinfarkt (pga. negativ inotrop effekt). Der bør anvendes stoffer med ingen eller ringe membranstabiliserende effekt.

Bivirkninger:

- Som ved de β_1-adrenoceptor-specifikke antagonister:
    - Muskeltræthed, evt. svimmelhed (pga. det nedsatte minutvolumen).
    - Udtalt bradykardi.
    - Ændring af lipidprofilen.
- Bivirkninger som skyldes blokering af β_2-adrenoceptorer:

    - Kolde hænder og fødder pga. vasokonstriktion.
    - Hypoglykæmi (forårsaget af metaboliske β_2-adrenoceptorer og hæmmet glykogenolyse i forbindelse med små glykogendepoter).
- Proarytmi.
    - Torsades de pointes (dosisafhængig).

Forgiftning:

- Symptomer:
    - Blodtryksfald.
    - Bradykardi.
    - Evt. atrioventrikulært blok.
    - Bevidshedstab (i svære tilfælde).
    - Kramper (ved forgiftning med propranolol, metoprolol og sotalol).
- Biokemi:
    - Acidose.
    - Hyperkaliæmi.
    - Stigende serumkreatinin.
- Høje koncentrationer af sotalol kan, pga. den blokerende virkning på kaliumkanaler, forlænge aktionspotentialerne i myokardiet og medføre ventrikulære arytmier af typen torsades de pointes og ventrikelflimren.
- Differentialdiagnostisk ved forgiftning:
    - Uforklarlig bradykardi kan også skyldes forgiftning med kalciumkanalblokkere, digoxin eller kolinerge stoffer.
- Behandling:
    - Der behandles symptomatisk med respirationsstøtte og midlertidig elektrisk pacing af hjertet samt atropin og glukagon.
    - Displacering af β-adrenoceptor-antagonistiske lægemidler fra receptorerne og dermed revertering af forgiftningen opnås dog bedst ved infusion af en β-adrenoceptor-agonist, isoprenalin eller dobutamin.

Metoprolol

Antihypertensivum.
Klasse II-antiarytmikum.
β_1-adrenoceptor-selektiv antagonist/beta-blokker.
Indeholder et asymmetrisk kulstofatom, hvorfor stoffet eksisterer i optisk isomere former.

- L-formen er det aktive stof, der blokerer β-adrenoceptorerne.
- D-formen har ikke nogen β-adrenoceptor-antagonistisk effekt i terapeutiske koncentrationer.
- Forekommer i en racemisk blanding med lige dele af L- og D-isomerer.

Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Invers agonist/antagonist på β_1-adrenoceptorer (hæmmer de katekolamin-medierede positive kronotrope, batmotrope, dromotrope og inotrope virkninger).

- Iltforbruget nedsættes relativt mere end svarende til mindskelsen af hjertets arbejde, dvs. nyttevirkningen øges.
- Stoffet har klasse III-antiarytmiske virkninger.
    - Virker især hæmmende på de autonomt regulerede dele af impulsledningssystemet, dvs. sinusknuden og AV-knuden, men også på stress-induceret ventrikulær ekstrasystoli.
- I EKG'et ses forlænget PQ-interval.
- De β_1-adrenoceptor-selektive antagonister beskytter også mod forøget sympaticustonus i forbindelse med anstrengelser. Denne virkning er af profylaktisk værdi hos patienter med angina pectoris, hvor den medfører nedsat anfaldsfrekvens og øget arbejdstolerance.
- Fremkalder et fald i koncentrationen af HDL-kolesterol i plasma og en stigning i koncentrationen af triglycerider.
    - Uanset at LDL-koncentrationerne som regel ikke ændres, forekommer der en vis grad af fald i HDL-kolesterol/LDL-kolesterol-forholdet, som måske øger risikoen for koronarsygdom (mulig aterogen effekt).
    - Disse ændringer synes at forekomme mindre hyppigt ved anvendelse af stoffer med egenstimulerende virkning.
- Hæmmer delvist glykogenolysen i leveren hvilket modvirkes af glukagon. Hos insulinkrævende diabetikere kan dette indebære en accentuering af insulins hypoglykæmiske effekt og dennes varighed (forlænget restitutionsperiode), hvorfor forsigtighed tilrådes. Virkningen er endnu mere udtalt for uspecifikke β-adrenoceptor-antagonister.
- Længerevarende behandling med stoffet medfører en opregulering af β-adrenoceptorer, således at en pludselig seponering resulterer i en hyperaktivitet af hjertet (rebound-effekt). Seponering bør ske over 1-2 uger.

Farmakokinetik:

- Lipofil/upolær.
    - Absorberes godt fra mave-tarm-kanalen, men undergår førstepassagemetabolisme i leveren, hvorfor en stor del af lægemidlet ikke når over i det systemiske kredsløb, og biotilgængeligheden er tilsvarende hertil nedsat.
    - Passerer blod-hjerne-barrieren pga. dets høje fedtopløselighed.
    - Høj grad af proteinbinding pga. dets høje fedtopløselighed.
- Elimination:
    - Clearance: 0,8-1,0 l/min.
    - Metaboliseres i leveren af CYP2D6.
        - Genetisk polymorfi af CYP2D6-typen er påvist, således at 7-9 % af befolkningen omsætter disse stoffer langsomt, og plasmahalveringstiden er fordoblet.
    - Udskillelse gennem nyrerne: 10 %.
    - Biotilgængelighed: 50 %.
- Halveringstid: 2-5 timer.

Anvendelse:

- Idet anvendelsen af β-adrenoceptor-antagonister/beta-blokkere er beregnet på at nedsætte hjertets aktivitet, er de senere udviklede specifikke β_1-adrenoceptor-antagonister, heriblandt metoprolol og atenolol (samt sotalol og nebivolol), mere anvendt.
- Supraventrikulær takyarytmi.
    - Frekvensregulering af atrieflimren og atrieflagren.
    - Forebyggelse af supraventrikulære reentry-takykardier.
- Ventrikulær takyarytmi.
    - Iskæmiassocieret ventrikulær takyarytmi.
    - Kongenit langt QT-syndrom.
- Ved iskæmisk hjertesygdom.
    - Profylaktisk mod komplikationer og recidiv efter akut myokardieinfarkt (AMI).
    - Hyppigt mod angina pectoris (førstevalgspræparat).
- Hyppigt mod hypertension (evt. i kombination med andre antihypertensiva), idet selektive β_1-adrenoceptor-antagonister har en hypotensiv virkning hos hypertonikere, der ikke er ortostatisk betinget, mens blodtrykket findes uændret eller let nedsat hos normale.
    - Virkningen skyldes nedsat minutvolumen og muligvis blokering af β_1-adrenoceptor-medieret reninfrigørelse i nyrerne.
    - Den perifere karmodstand er initialt lettere forøget, senere upåvirket (på det oprindelige niveau).
    - En central hæmning af overordnede sympatiske centre (specialt i den laterale del af hypothalamus) er muligvis en medvirkende antihypertensiv faktor for lipofile β_1-adrenoceptor-antagonister.
- Mod kongestiv/kompenseret kronisk hjerteinsuffciens (stabiliseret med ACE-hæmmere og diuretika i velkontrolleret behandling uden ødemer eller lungestase. Dette på trods af at β_1-adrenoceptor-antagonister kan fremkalde hjerteinsufficiens eller forværre end bestående, evt. latent, insufficiens).
    - Kronisk systolisk hjerteinsufficiens.
    - Post-AMI-hjerteinsufficiens.
- Mod migræne.
    - Profylaktisk (kan sjældent ophæve anfaldstendensen helt, men en 50 % reduktion i anfald er realistisk).
        - Overvejes til patienter, der har 2-3 svære anfald per måned.
        - Er kun effektiv, hvis patienten ikke har et stort forbrug af specifik migrænemedicin eller almindelige analgetika. Hovedpine, som skyldes overforbrug af medicin, skal derfor udelukkes, inden profylakse iværksættes.
        - Benyttes idet metoprolol krydser blod-hjerne-barrieren pga. dets lipofilicitet.

Kontraindikationer:

- AV-blok.
- Ubehandlet hjerteinsufficiens.
- Forsigtighed ved ukontrolleret diabetes mellitus.

Bivirkninger:

- Centrale virkninger (mareridt, søvnløshed), idet stoffet krydser blod-hjerne-barrieren pga. dets lipofilicitet.
- Muskeltræthed, evt. svimmelhed (pga. det nedsatte minutvolumen).
- Udtalt bradykardi.
- Ændring af lipidprofilen.
- Bronkospasmer kan forekomme, specielt ved højere koncentrationer af metoprolol og atenolol, hvorfor stofferne kun må anvendes med stor forsigtighed til patienter med asthma bronchiale og KOL.

Forgiftning:

- Symptomer:
  - Blodtryksfald.
  - Bradykardi.
  - Evt. atrioventrikulært blok.
  - Bevidshedstab (i svære tilfælde).
  - Kramper (ved forgiftning med propranolol, metoprolol og sotalol).
- Biokemi:
  - Acidose.
  - Hyperkaliæmi.
  - Stigende serumkreatinin.
- Differentialdiagnostisk ved forgiftning:
  - Uforklarlig bradykardi kan også skyldes forgiftning med kalciumkanalblokkere, digoxin eller kolinerge stoffer.
- Behandling:
  - Der behandles symptomatisk med respirationsstøtte og midlertidig elektrisk pacing af hjertet samt atropin og glukagon.
  - Displacering af β-adrenoceptor-antagonistiske lægemidler fra receptorerne og dermed revertering af forgiftningen opnås dog bedst ved infusion af en β-adrenoceptor-agonist, isoprenalin eller dobutamin.

Bisoprolol

β_1-adrenoceptor-selektiv antagonist/beta-blokker.

Anvendelse:

- Mod kompenseret kronisk hjerteinsuffciens (stabiliseret med ACE-hæmmere og diuretika i velkontrolleret behandling uden ødemer eller lungestase. Dette på trods af at β_1-adrenoceptor-antagonister kan fremkalde hjerteinsufficiens eller forværre end bestående, evt. latent, insufficiens).
  - Kronisk systolisk hjerteinsufficiens.
  - Post-AMI-hjerteinsufficiens.

Atenolol

Antihypertensivum.
Klasse II-antiarytmikum.

β_1-adrenoceptor-selektiv antagonist/beta-blokker.
Indeholder et asymmetrisk kulstofatom, hvorfor stoffet eksisterer i optisk isomere former.

- L-formen er det aktive stof, der blokerer β-adrenoceptorerne.
- D-formen har ikke nogen β-adrenoceptor-antagonistisk effekt i terapeutiske koncentrationer.
- Forekommer i en racemisk blanding med lige dele af L- og D-isomerer.

Farmakokinetik:

- Hydrofil/polær.
    - Absorberes mindre, men undergår ikke førstepassagemetabolisme i leveren, hvorfor biotilgængeligheden er relativ høj.
- Elimination:
    - Clearance: 0,15 l/min.
    - Udskilles ved glomerulær filtration gennem nyrerne: 90 %.
        - Plasmakoncentrationen og halveringstiden af de mere hydrofile stoffer kan øges betydeligt, hvis der ikke foretages dosisreduktion ved nyreinsufficiens.
    - Biotilgængelighed: 50 %.
- Halveringstid: 6-9 timer.

Farmakodynamik:

- Da atenolol er en β_1-adrenoceptor-selektiv antagonist, hæmmer stoffet de katekolamin-medierede positive kronotrope, batmotrope, dromotrope og inotrope virkninger.
- Iltforbruget nedsættes relativt mere end svarende til mindskelsen af hjertets arbejde, dvs. nyttevirkningen øges.
- Stoffet har klasse III-antiarytmiske virkninger.
    - Virker især hæmmende på de autonomt regulerede dele af impulsledningssystemet, dvs. sinusknuden og AV-knuden, men også på stress-induceret ventrikulær ekstrasystoli.
- I EKG'et ses forlænget PQ-interval.
- De β_1-adrenoceptor-selektive antagonister beskytter også mod forøget sympaticustonus i forbindelse med anstrengelser. Denne virkning er af profylaktisk værdi hos patienter med angina pectoris, hvor den medfører nedsat anfaldsfrekvens og øget arbejdstolerance.
- Fremkalder et fald i koncentrationen af HDL-kolesterol i plasma og en stigning i koncentrationen af triglycerider.
    - Uanset at LDL-koncentrationerne som regel ikke ændres, forekommer der en vis grad af fald i HDL-kolesterol/LDL-kolesterol-forholdet, som måske øger risikoen for koronarsygdom (mulig aterogen effekt).
    - Disse ændringer synes at forekomme mindre hyppigt ved anvendelse af stoffer med egenstimulerende virkning.
- Hæmmer delvist glykogenolysen i leveren hvilket modvirkes af glukagon. Hos insulinkrævende diabetikere kan dette indebære en accentuering af insulins hypoglykæmiske effekt og dennes varighed (forlænget restitutionsperiode), hvorfor forsigtighed tilrådes. Virkningen er endnu mere udtalt for uspecifikke β-adrenoceptor-antagonister.

- Længerevarende behandling med stoffet medfører en opregulering af β-adrenoceptorer, således at en pludselig seponering resulterer i en hyperaktivitet af hjertet (rebound-effekt). Seponering bør ske over 1-2 uger.

Anvendelse:

- Idet anvendelsen af β-adrenoceptor-antagonister/beta-blokkere er beregnet på at nedsætte hjertets aktivitet, er de senere udviklede specifikke β_1-adrenoceptor-antagonister, heriblandt metoprolol og atenolol (samt sotalol og nebivolol), mere anvendt.
- Supraventrikulær takyarytmi.
    - Frekvensregulering af atrieflimren og atrieflagren.
    - Forebyggelse af supraventrikulære reentry-takykardier.
- Ventrikulær takyarytmi.
    - Iskæmiassocieret ventrikulær takyarytmi.
    - Kongenit langt QT-syndrom.
- Ved iskæmisk hjertesygdom.
    - Profylaktisk mod komplikationer og recidiv efter akut myokardieinfarkt (AMI).
    - Hyppigt mod angina pectoris (førstevalgspræparat).
- Hyppigt mod hypertension (evt. i kombination med andre antihypertensiva), idet selektive β_1-adrenoceptor-antagonister har en hypotensiv virkning hos hypertonikere, der ikke er ortostatisk betinget, mens blodtrykket findes uændret eller let nedsat hos normale.
    - Virkningen skyldes nedsat minutvolumen og muligvis blokering af β_1-adrenoceptor-medieret reninfrigørelse i nyrerne.
    - Den perifere karmodstand er initialt lettere forøget, senere upåvirket (på det oprindelige niveau).

Kontraindikationer:

- AV-blok.
- Ubehandlet hjerteinsufficiens.
- Forsigtighed ved ukontrolleret diabetes mellitus.

Bivirkninger:

- Muskeltræthed, evt. svimmelhed (pga. det nedsatte minutvolumen).
- Udtalt bradykardi.
- Ændring af lipidprofilen.
- Bronkospasmer kan forekomme, specielt ved højere koncentrationer af metoprolol og atenolol, hvorfor stofferne kun må anvendes med stor forsigtighed til patienter med asthma bronchiale og KOL.

Nebivolol

Antihypertensivum.
Klasse II-antiarytmikum.
β_1-adrenoceptor-selektiv antagonist/beta-blokker og agonist på β_2- og β_3-adrenoceptorer.
Indeholder et asymmetrisk kulstofatom, hvorfor stoffet eksisterer i optisk isomere former.

- L-formen er det aktive stof, der blokerer β-adrenoceptorerne.
- D-formen har ikke nogen β-adrenoceptor-antagonistisk effekt i terapeutiske koncentrationer.

- Forekommer i en racemisk blanding med lige dele af L- og D-isomerer.

Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Invers agonist/antagonist på β_1-adrenoceptor (har ingen egenstimulerende sympatomimetisk effekt og er uden membranstabiliserende virkning).
        - Hæmmer de katekolamin-medierede positive kronotrope, batmotrope, dromotrope og inotrope virkninger.
        - Iltforbruget nedsættes relativt mere end svarende til mindskelsen af hjertets arbejde, dvs. nyttevirkningen øges.
        - Stoffet har klasse III-antiarytmiske virkninger.
            - Virker især hæmmende på de autonomt regulerede dele af impulsledningssystemet, dvs. sinusknuden og AV-knuden, men også på stress-induceret ventrikulær ekstrasystoli.
        - I EKG'et ses forlænget PQ-interval.
        - De β_1-adrenoceptor-selektive antagonister beskytter også mod forøget sympaticustonus i forbindelse med anstrengelser. Denne virkning er af profylaktisk værdi hos patienter med angina pectoris, hvor den medfører nedsat anfaldsfrekvens og øget arbejdstolerance.
        - Fremkalder et fald i koncentrationen af HDL-kolesterol i plasma og en stigning i koncentrationen af triglycerider.
            - Uanset at LDL-koncentrationerne som regel ikke ændres, forekommer der en vis grad af fald i HDL-kolesterol/LDL-kolesterol-forholdet, som måske øger risikoen for koronarsygdom (mulig aterogen effekt).
            - Disse ændringer synes at forekomme mindre hyppigt ved anvendelse af stoffer med egenstimulerende virkning.
        - Hæmmer delvist glykogenolysen i leveren hvilket modvirkes af glukagon. Hos insulinkrævende diabetikere kan dette indebære en accentuering af insulins hypoglykæmiske effekt og dennes varighed (forlænget restitutionsperiode), hvorfor forsigtighed tilrådes. Virkningen er endnu mere udtalt for uspecifikke β-adrenoceptor-antagonister.
        - Nebivolol synes også (i modsætning til f.eks. atenolol og metoprolol) at kunne reducere vægstivheden i aorta, hvilket er en vigtig effekt af blodtrykssænkende medikamenter.
    - Agonist på β_2- og β_3-adrenoceptorer.
        - Resulterer i en nitrogenoxid (NO)-medieret vasodilaterende effekt og bidrager i hjertet til den kardioprotektive effekt af nebivolol.

Farmakokinetik:

- Dosering:
    - Dosis: 2,5 til maksimalt 10 mg daglig.
- Lipofil/upolær.
    - Absorberes godt fra mave-tarm-kanalen, men undergår førstepassagemetabolisme i leveren, hvorfor en stor del af lægemidlet ikke når over i det systemiske kredsløb, og biotilgængeligheden er tilsvarende hertil nedsat.

- Elimination:
  - Clearance: 0,86 l/min.
  - Udskillelse gennem nyrerne: 40 %.
  - Biotilgængelighed: 12-96 %.
- Halveringstid: 10-40 timer.

Anvendelse:

- Idet anvendelsen af β-adrenoceptor-antagonister/beta-blokkere er beregnet på at nedsætte hjertets aktivitet, er de senere udviklede specifikke β_1-adrenoceptor-antagonister, heriblandt metoprolol og atenolol (samt sotalol og nebivolol), mere anvendt.
- Supraventrikulær takyarytmi.
  - Frekvensregulering af atrieflimren og atrieflagren.
  - Forebyggelse af supraventrikulære reentry-takykardier.
- Ventrikulær takyarytmi.
  - Iskæmiassocieret ventrikulær takyarytmi.
  - Kongenit langt QT-syndrom.
- Ved iskæmisk hjertesygdom.
  - Profylaktisk mod komplikationer og recidiv efter akut myokardieinfarkt (AMI).
- Mod hypertension (evt. i kombination med andre antihypertensiva), idet selektive β_1-adrenoceptor-antagonister har en hypotensiv virkning hos hypertonikere, der ikke er ortostatisk betinget, mens blodtrykket findes uændret eller let nedsat hos normale.
  - Virkningen skyldes nedsat minutvolumen og muligvis blokering af β_1-adrenoceptor-medieret reninfrigørelse i nyrerne.
  - Den perifere karmodstand er initialt lettere forøget, senere upåvirket (på det oprindelige niveau).
  - En central hæmning af overordnede sympatiske centre (specialt i den laterale del af hypothalamus) er muligvis en medvirkende antihypertensiv faktor for lipofile β_1-adrenoceptor-antagonister.
- Mod kompenseret hjerteinsufficiens, specielt hos ældre patienter. Dette på trods af at β_1-adrenoceptor-antagonister kan fremkalde hjerteinsufficiens eller forværre en bestående, evt. latent, insufficiens.

Labetalol

Antihypertensivum.
Uselektiv β-adrenoceptor-antagonist/beta-blokker med antagonistaktivitet mod α-adrenoceptorer.
Indeholder to asymmetriske kulstofatomer, hvilket indebærer, at stoffet optræder som en racemisk blanding af to par kirale isomerer.

- En af de kirale isomerer er inaktiv.
- To af de kirale isomerer er potente selektive α_1-adrenoceptor-antagonister.
- Den sidste er en non-selektiv β-adrenoceptor-antagonist med svag β_2-adrenoceptor-agonisme (partiel agonist).

Farmakokinetik:

- Dosering:

  - Initialdosis: 100 mg 2-3 gange daglig.
  - Vedligeholdelsesdosis: 200-44 mg 2-3 gange daglig.
- Lipofil/upolær.
  - Absorberes godt fra mave-tarm-kanalen, men undergår førstepassagemetabolisme i leveren, hvorfor en stor del af lægemidlet ikke når over i det systemiske kredsløb, og biotilgængeligheden er tilsvarende hertil nedsat.
- Elimination:
  - Clearance: 1,7 l/min.
  - Udskillelse gennem nyrerne: <5 %.
  - Biotilgængelighed: 18 %.
- Halveringstid: ca. 5 timer.

Farmakodynamik:

- Reversibel α- og beta β-adrenoceptor-antagonist.
- Hæmmer delvist glykogenolysen i leveren hvilket modvirkes af glukagon. Hos insulinkrævende diabetikere kan dette indebære en accentuering af insulins hypoglykæmiske effekt og dennes varighed (forlænget restitutionsperiode), hvorfor forsigtighed tilrådes. Virkningen er endnu mere udtalt for uspecifikke β-adrenoceptor-antagonister end for β_1-adrenoceptor-selektive antagonister.

Anvendelse:

- Idet anvendelsen af β-adrenoceptor-antagonister/beta-blokkere er beregnet på at nedsætte hjertets aktivitet, er de senere udviklede specifikke β_1-adrenoceptor-antagonister, heriblandt metoprolol og atenolol (samt sotalol og nebivolol), mere anvendt.
- Mod hypertension (idet stoffet har en antihypertensiv virknng uden væsentlig ledsagende takykardi).
  - Har især fundet anvendelse i behandling af gravide.
  - Intravenøst til behandling af malign hypertension.

Bivirkninger:

- Symptomgivende ortostatisk hypotension (hyppigste bivirkning).
- Væskeretention (kan opstå, hvilket nødvendiggør diuretikumbehandling).
- Scalp tingling, der er en ejendommelig, prikkende fornemmelse i hovedbunden.

Carvedilol

Antihypertensivum.
Uselektiv β-adrenoceptor-antagonist/beta-blokker og α_1-adrenoceptor-selektiv agonist.
Indeholder et asymmetrisk kulstofatom, hvorfor stoffet eksisterer i optisk isomere former.

- L-formen er det aktive stof, der blokerer β-adrenoceptorerne.
- D-formen har ikke nogen β-adrenoceptor-antagonistisk effekt i terapeutiske koncentrationer.
- Forekommer i en racemisk blanding med lige dele af L- og D-isomerer.

Farmakokinetik:

- Dosering:
  - Initialdosis: 12,5 mg 1 gang daglig de første dage, herefter 25 mg 1 gang daglig.

    - Maksimal dosering: 50 mg daglig fordelt på 1-2 doser.
- Lipofil/upolær.
    - Absorberes godt fra mave-tarm-kanalen, men undergår førstepassagemetabolisme i leveren, hvorfor en stor del af lægemidlet ikke når over i det systemiske kredsløb, og biotilgængeligheden er tilsvarende hertil nedsat.
    - Passerer blod-hjerne-barrieren pga. dets høje fedtopløselighed.
    - Høj grad af proteinbinding pga. dets høje fedtopløselighed.
- Peroral biotilgængelighed er ca. 25 % (pga. den betydelige førstepassagemetabolisme).
- Halveringstid: 6-10 timer.
- Fordelingsvolumen: ca. 2 liter/kg.

Farmakodynamik:

- Fremkalder α_1-adrenoceptor- og non-selektiv β-adrenoceptor-blokade.
- Stoffet har ingen egenstimulerende virkning.
- Hæmmer delvist glykogenolysen i leveren hvilket modvirkes af glukagon. Hos insulinkrævende diabetikere kan dette indebære en accentuering af insulins hypoglykæmiske effekt og dennes varighed (forlænget restitutionsperiode), hvorfor forsigtighed tilrådes. Virkningen er endnu mere udtalt for uspecifikke β-adrenoceptor-antagonister end for β_1-adrenoceptor-selektive antagonister.

Anvendelse:

- Idet anvendelsen af β-adrenoceptor-antagonister/beta-blokkere er beregnet på at nedsætte hjertets aktivitet, er de senere udviklede specifikke β_1-adrenoceptor-antagonister, heriblandt metoprolol og atenolol (samt sotalol og nebivolol), mere anvendt.
- Mod kronisk hjerteinsuffciens (stabiliseret med ACE-hæmmere og diuretika i velkontrolleret behandling uden ødemer eller lungestase. Dette på trods af at β_1-adrenoceptor-antagonister kan fremkalde hjerteinsufficiens eller forværre end bestående, evt. latent, insufficiens).
    - Kronisk systolisk hjerteinsufficiens.
    - Post-AMI-hjerteinsufficiens.
- Mod hypertension idet stoffet virker antihypertensivt.
- Ved iskæmisk hjertesygdom.
    - Profylaktisk mod angina pectoris (førstevalgspræparat).

Bivirkninger:

- Ortostatisk hypotension.

Dopaminagonister

Bromokriptin

D_2-/D_3-dopaminerg-agonist.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:

    - Binder til de dopaminerge D_2- og D_3-receptorer.
        - Hæmmer sekretionen og nedsætter plasmakoncentrationen af prolaktin (der syntetiseres i hypofyseforlappen og hæmmer afgiften af gonadotropin releasing-hormone (GnRH).
            -

Farmakokinetik:

-

Anvendelse:

- Laktationshæmning.
    - Tilstande med symptomgivende hyperprolaktinæmi (til reduktion af mælkesekretion).
        - Prolaktinproducerende hypofyseadenomer (bromokriptin benyttes også under graviditet).
- Parkinsons sygdom (parkinsonisme).
- Akromegali (somatostatinanaloger er dog standardpræparater).

Bivirkninger:

-

Kabergolin/cabergolin

Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Virker i hypofysen via binding til specifikke D_2-dopamin-receptorer på de laktotrofe prolaktinproducerende celler.
        - Hæmmer sekretionen af prolaktin.
    - Agonist på 5-HT_{2B}-serotoninreceptorer (er bl.a. lokaliseret i hjerteklapper).

Anvendelse:

- Parkinsons sygdom (parkinsonisme).
- Tilstande med symptomgivende hyperprolaktinæmi (til reduktion af mælkesekretion).
    - Prolaktinproducerende hypofyseadenomer.
- Akromegali (somatostatinanaloger er dog standardpræparater).

Bivirkninger:

-

Ropinirol

D_2-/D_3-dopaminerg-agonist.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Nedsætter frigørelsen og plasmakoncentrationen af prolaktin.

Anvendelse:

- Til behandling af Parkinsons sygdom.

- Til reduktion af mælkesekretion.

Rotigotin

Aripiprazol

Andengenerationsantipsykotikum (SGA)/atypisk antipsykotikum.
Partiel dopamin-D_2-receptor-agonist.

Kan administreres intramuskulært, hvilket ofte er relevant ved behandling af maniske patienter med svigtende sygdomserkendelse

Dosisinterval ved depression: 5-10 mg.

Har en antidepressiv effekt (har med sin partielle dopaminagonisme en svag stimulerende effekt på dopaminsystemet, som kan forårsage den antidepressive effekt, idet nedsat dopaminerg funktion spiller en rolle i depressionens patogenese. Dette er formentlig også forklaringen på, at alle antipsykotika i høj dosering kan være potentielt forværrende i forhold til depression).

Den antimaniske effekt af antipsykotika skyldes den dopaminerge dæmpning, som disse lægemidler fremkalder.

Anvendelse:

- Mani.
    - Forebyggende effekt på mani (gælder kun maniske patienter, som har responderet akut på stoffet).
- Depression.
    - Depression som led i bipolær affektiv sindslidelse.
    - Unipolær depression (anvendes som tillægsbehandling i USA, men ikke i Danmark).
    - Psykotisk depression (antipsykotika anvendes i kombination med antidepressivum, uanset om det er en unipolær eller bipolær depression. En psykotisk unipolær depression vil dog ofte respondere alene på monoterapi med et antidepressivum).
- Skizofreni.

Dopaminforstadier

Levodopa/L-DOPA

Monoaminooxidase (MAO) A-hæmmere

Moklobemid

Selektiv MAO-A-hæmmer.
Antidepressivum.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Reversibel og selektiv hæmmer af monoaminoxidase (MAO) A (nedbryder normalt serotonin, dopamin og noradrenalin).
        - Hæmmer nedbrydningen af dopamin, serotonin og noradrenalin.
            - Øger mænden og effekten af noradrenalin.
            - Øger mængden og effekten af dopamin.
            - Øger mængden og effekten af serotonin.
        - Pga. den reversible og selektive MAO-hæmning er der ikke interaktions- og bivirkningsproblemer af samme grad som ved isokarboxazid.
    - Det øgede synapseindhold af serotonin og/eller noradrenalin indtræder hurtigt efter start på antidepressiv behandling.
        - Medfører øget stimulation af præ- og postsynaptiske serotonin- og/eller noradrenalinreceptorer.
          Sekundært til den øgede stimulation af receptorer vil der i forløbet af de første ugers behandling ske:
            - Receptornedregulering (via intracellulære signalmekanismer).
            - Ændret genekspression.
                - Fører til øget syntese af andre proteiner (brain derived neurotrophic factor (BDNF) er vist at fremme hjernens plasticitet ved at stimulere neurogenese og synapsedannelse, og spiller formentlig en rolle for depressionens patofysiologi når nedreguleret).
        - Den umiddelbare øgning af serotonin- og/eller noradrenalinindhold i synapserne efter påbegyndelse af antidepressiv behandling kan forklare den tidlige optræden af bivirkninger.
        - De sekundære virkninger til det øgede synapseindhold af serotonin og/eller noradrenalin hænger tidsmæssigt sammen med den forsinkede indsættelse af klinisk bedring.
            - Disse sekundære virkninger kan også forklare, hvorfor nogle af de antidepressive virkninger aftager inden for de første uger.
    - Antidepressiv behandling kan modvirke atrofi af hippocampus og andre limbiske strukturer, der er en del af patofysiologien ved depression.

Farmakokinetik:

- Dosisniveau: 300-600 mg pr. dag.
- Absorbtionen af antidepressiva er relativt komplet.
- Den systemiske tilgængelighed er nedsat pga. førstepassagemetabolisme i leveren.
    - Graden af førstepassagemetabolisme varierer fra 20-50 % for de forskellige antidepressiva (men der ses udtalt interindividuel variation på samme lægemiddel).
- Fordelingen til vævene, herunder hjernen, sker hurtigt, og vævsbindingen er generelt udtalt.
- Proteinbindingen i plasma varierer (venlafaxin ca. 30 %).
- Elimination:
    - Altovervejende ved metabolisme i leveren.
        - Demetylering og hydroxylering (via CYP-isoenzymer).
            - CYP2D6 (vigtigst).
            - CYP1A2.
            - CYP2C19.
            - CYP3A4.
        - Efterfølgende glukuronidering.
    - Clearence for antidepressive lægemidler er nedsat hos ældre (begrunder, sammen med en øget farmakodynamisk følsomhed, en mere forsigtig dosering af antidepressiva til ældre).
- Tilsyneladende fordelingsvolumen: 5-25 liter pr. kg.
- Halveringstid: 2 timer.

Anvendelse:

- Mod unipolære depressive tilstande.
    - Anvendes til behandling af moderate til svære depressive episoder.
    - Moklobemid anvendes især ved svær depression, når patienten ikke responderer på anden antidepressiv behandling.
    - Antidepressiva anvendes ikke til lette depressive episoder. Disse behandles med psykoterapi.
- Som supplement til stemningsstabiliserende lægemidler (sekundær position) ved behandling af depressive episoder ved bipolar affektiv sindslidelse.
    - Antages at kunne destabilisere sygdomsforløbet gennem udløsning af maniske symptomer (i visse tilfælde). Ved kombination af antidepressiva med stemningsstabiliserende lægemidler er denne risiko dog minimal.
- Mod angstsygdomme/affektive sygdomme (førstevalgspræparater).
    - Panikangst (SSRI er førstevalgspræparater).
    - Fobisk angst.
    - Social angst.
    - Generaliseret angst (SSRI er førstevalgspræparater).
    - Obsessiv-kompulsiv sygdom (OCD).
    - Posttraumatisk belastningsreaktion (PTSD).

Bivirkninger:

- Søvnforstyrrelser.
- Kvalme.

- Hovedpine.

Interaktioner:

- Andre serotonerge lægemidler (f.eks. SSRI og klomipramin) kan interagere og medføre udvikling af serotonergt syndrom.

Monoaminooxidase (MAO) B-hæmmere

Selegilin

Irreversibel MAO-B-hæmmer.
Antiparkinsonmiddel.
Farmakodynamik:

- Irreversibel hæmmer af monoaminoxidase (MAO) B (oxiderer normalt selektivt dopamin).
    - Øger mængden og effekten af dopamin.

Dopamintransporter (DAT)-hæmmere

Bupropion

Ældre antidepressivum.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Hæmmende virkning på neuronal noradrenalin- og dopamingenoptagelse.
    - Hæmmende direkte virkning på nikotinreceptoren (sandsynligvis).

Farmakokinetik:

- Absorption:
    - Absorberes hurtigt og fuldstændigt.
    - Passerer blod-hjerne-barrieren.
- Proteinbinding: 80 %.
- Elimination:
    - Metaboliseres i leveren via CYP2D6 til flere aktive metabolitter (halveringstid på 35 timer).
- Halveringstid: ca. 20 timer.

Anvendelse:

- Ved rygeafvænning/rygeophør (mere effektivt end placebo i kombination med moderat psykologisk støtte. Anvendes til rygere, der har anvendt nicotine replacement therapy (NRT) uden succes).
    - Behandlingsvarighed: 7-12 uger.

- Anvendes som et slow-release-præparat.
- 1-års-ophørsrate op 18-25 % mod 10 % for placebo.
- Behandling efter tilbagefald har vist ophørsrate efter 6 måneder på 12 % mod 2 % for placebo.
- Kombinationsbehandling med nicotine replacement therapy (NRT) har givet lidt højere ophørsrate.

Bivirkninger (ca. 10 % stopper behandlingen pga. bivirkninger):

- Søvnbesvær.
- Mundtørhed.
- Generaliseret krampeanfald (ses hos 1:1000 og er plasmakoncentrationsafhængigt, idet det forekommer oftere ved højere koncentrationer af stoffet).
- Alvorlig allergisk reaktion (er rapporteret hos 1:1000).

Kontraindikationer:

- Nedsat krampetærskel (dvs. epilepsi) eller tidligere krampeanfald.
- Anorexia nervosa.
- Stærkt nedsat leverfunktion.
- Maniodepressiv psykose.

Interaktioner:

- Monoaminooxidase (MAO)-hæmmer (må ikke gives indtil 14 dage efter behandling).
- Mulighed for interaktion med lægemidler, der omsættes via CYP2D6.

Amfetamin

SERT-substrat.
Indirekte sympatomimetikum med centrale virkninger.
Farmakokinetik:

- Lipofilt/upolært medikament.
- Elimination (langsomt, dage):
  - Oxidativ deaminering til fenylacetone i leveren.
  - Angribes ikke af COMT og MAO.
- Virkningsvarighed: langvarig.

Farmakodynamik:

- Substrat for serotonintransporteren (SERT), der er ansvarlig for at transportere serotonin tilbage ind i de serotonerge neuroner via sekundær aktiv transport drevet af natriumgradienten.
  - Hindrer kompetitivt genoptagelse af frisat serotonin.
  - Stimulerer revers transport af serotonin ud af cellen via SERT.
- Indirekte, perifere noradrenerge virkninger og har i modsætning til katekolaminerne en krafigt stimulerende virkning på CNS, idet det pga. lipidopløselighed trænger let gennem blod-hjerne-barrieren.
  - I PNS: Fremkalder frisætning af noradrenalin fra perifere sympatiske terminalgrene.
    - Forårsager tremor ved en direkte virkning på skeletmuskulaturen.
    - Takykardi.

        - Øget slag- og minutvolumen.
        - Hypertension.
        - Skrumpning af slimhinderne i mund og næse.
    - I CNS: Har en lignende virkning på noradrenerge og dopaminerge neuroner som i PNS, dog er en direkte receptor-stimulerende virkning ikke udelukket. Virker kraftigt dopaminfrisættende (via kompetetivt at hindre genoptagelsen af frisat noradrenalin og dopamin via noradrenalintransporten (NET) og dopamintransporteren (DAT). Denne frisætning er vigtig for stoffets stimulerende og afhængighedsskabende effekt).
        - Fremkalder eufori hos en betydelig procentdel af normale, ikke udtrættede individer.
        - Fremkalder psykomotorisk stimulation, ophæver træthedsfølelsen, virker søvnhæmmende og kan hos i forvejen udtrættede individer bringe den mentale og fysiske (motoriske) ydeevne op på et omtrentligt normalt niveau inden for et begrænset tidsrum.
        - Ingen antipsykotisk virkning, men hæver et patologisk sænket stemningsleje.
        - Fremkalder hos depressive patienter psykomotorisk stimulation, øget mental aktivitetstilstand, ofte angst, og virkningen kan følges af en yderligere sænkning af patientens depressive niveau.
        - Stimulerer appetitreguleringscentret i hypothalamus og ophæver sultfølelsen (anorektisk virkning).
        - Forårsager hyperrefleksi ved en central virkning.
        - Stimulerer respirationscentret.

Anvendelse:

- Har en fremtrædende virkning på søvnanfaldene ved narkolepsi (anvendes dog ikke ved denne sygdomstilstand, pga. risikoen for eufomani).
- Til hyperkinetiske børn samt voksne med ADHD.
- Kan ved visse former for parkinsonisme ophæve træthedsfølelsen og søvntendensen (anvendes dog ikke ved denne sygdomstilstand, pga. risikoen for eufomani).
- Diagnostisk ved Horners syndrom i form af hydroxyamfetamin, der trænger dårligt igennem blod-hjerne-barrieren, men fremkalder perifer noradrenalinfrisætning. Horners syndrom kan skyldes præ- eller postganglionære sympatiske læsioner. Ved postganglionære læsioner fremkalder stoffet ikke pupildilatation i modsætning til en α-adrenoceptor-agonist.

Bivirkninger:

- Eufomani (narkomani) ved fortsat brug af stoffet, der er karakteriseret ved en langsom toleranceudvikling, som kan være udtalt.
- Stærk psykisk (men ringe fysisk) afhængighed med lette til moderate abstinenssymptomer som træthed, nedtrykthed stigende til depression samt hypersomni.
- Langvarigt misbrug kan føre til udvikling af en kronisk psykose, der ligner paranoid skizofreni.

Metamfetamin/methamfetamin/ice

SERT-substrat.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Substrat for serotonintransporteren (SERT), der er ansvarlig for at transportere serotonin tilbage ind i de serotonerge neuroner via sekundær aktiv transport drevet af natriumgradienten.
    - Virker kraftigt dopaminfrisættende (via kompetetivt at hindre genoptagelsen af frisat noradrenalin og dopamin via noradrenalintransporten (NET) og dopamintransporteren (DAT)).
        - Er vigtig for stoffets stimulerende og afhængighedsskabende effekt.

Dexamfetamin

Kokain

Indirekte sympatomimetikum med centrale virkninger.
Esterlokalanalgetikum.
Farmakodynamik:

- Udøver en sympatomimetisk virkning gennem hæmning af noradrenalintransporteren (gennem hvilken noradrenalin genoptages over den præjunktionelle membran ved noradrenerge neuronterminaler både perifert og i CNS, idet stoffet let passerer blod-hjerne-barrieren).
- Central, euforiserende virkning.

Bivirkninger:

- Misbrug af stoffet (i stort omfang) pga. den centrale, euforiserende virkning.

Anvendelser:

- Som lokalanæstetikum til øjne.

Modafinil

Svag hæmmer af DAT

Central virkning af karakter som amfetamin, men svagere og uden væsentlig indflydelse på appetitregulationen. Svagere perifere virkninger.
Kan forårsage udvikling af eufomani.
Indikationen er narkolepsi og anvendes ved det hyperkinetiske syndrom hos børn.

Katekol-O-metyltransferase (COMT)-hæmmere

Entakapon
Antiparkinsonmiddel.
Hæmmer nedbrydningen af dopamin.

Dopamingenoptagelsesinhibitorer

Metylfenidat (ritalin)
Centralstimulantium.
Noradrenalin-dopamin-genoptagelseshæmmer.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Hæmmer ???Noradrenalin-dopamin-genoptagelseshæmmer.
        - Har en central virkning af karakter som amfetamin, men svagere og uden væsentlig indflydelse på appetitreguleringen.
        - Har svagere perifere virkninger end amfetamin.

Anvendelse:

- Ved narkolepsi.
- Det hyperkinetiske syndrom hos børn.
- Voksne med ADHD.

Bivirkninger:

- Kan forårsage udvikling af eufomani.

Dopaminreceptor-antagonister

Domperidon
Antiemetikum.
Prokinetikum.
Selektiv dopamin-D_2- og dopamin-D_3-receptor-antagonist.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:

- Antagonist på dopamin D_2- og D_3-receptorer.
  - Virker antiemetisk:
    - Hæmmer dopaminreceptorer (D_2) i brækcentrets kemoceptor triggerzone i medulla oblongata, i bunden af fjerde hjerneventrikel.
      - Den centrale antiemetiske effekt for domperidon er mindre udtalt end for metoklopramid, idet stoffet kun i mindre grad passerer blod-hjerne-barrieren.
  - Virker prokinetisk (fremskyndet ventrikeltømning, hvorved de afferente nerver fra pylorus til brækcentret nedsættes):
    - Hæmmer dopaminreceptorer i øvre mave-tarm-kanal (perifer virkning).
      - Fremmer ventrikeltømning.
- Kolinerg virkning.
- Direkte effekt på den glatte muskulatur.
  - Potenserer sfinkterfunktionen i den nedre del af øsofagus.
  - Styrken og koordinationen af de antrale og duodenale kontraktioner fremmes, således at ventrikeltømningen til duodenum accelereres.

Farmakokinetik:

- Administration:
  - Peroralt.
  - Rektalt.
- Dosering:
  - Peroralt: 10 mg 3-4 gange daglig.
  - Rektalt: 30 mg 4-8 gange daglig (eller 60 mg 2-4 gange daglig).
- Har en ringe fedtopløselighed (hvorfor stoffet ikke så let går centralt, og derved ikke fremkalder de antipsykotiske effekter og bivirkninger).
- Er substrat for P-glykoprotein.

Anvendelse:

- Mod kvalme og opkastninger.
- Dyspepsi ved lidelser med forsinket ventrikeltømning (gastroparese).
- Som adjuvans ved endoskopiske og radiologiske undersøgelser.

Metoklopramid

Antiemetikum.
Gastrointestinalt prokinetikum.
Selektiv dopamin-D_2-receptor-antagonist.
5-HT_4-receptor-agonist.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
  - Antagonist på dopamin D_2-receptorer.
    - Virker antiemetisk:
      - Hæmmer dopaminreceptorer (D_2) i brækcentrets kemoceptor triggerzone i medulla oblongata, i bunden af fjerde hjerneventrikel.

        - Den centrale antiemetiske effekt for domperidon er mindre udtalt end for metoklopramid, idet stoffet kun i mindre grad passerer blod-hjerne-barrieren.
    - Virker prokinetisk (fremskyndet ventrikeltømning, hvorved de afferente nerver fra pylorus til brækcentret nedsættes):
        - Hæmmer dopaminreceptorer i øvre mave-tarm-kanal (perifer virkning).
    - Kolinerg virkning.
    - Direkte effekt på den glatte muskulatur.
        - Potenserer sfinkterfunktionen i den nedre del af øsofagus.
        - Styrken og koordinationen af de antrale og duodenale kontraktioner fremmes, således at ventrikeltømningen til duodenum accelereres.
    - Agonist på 5-HT_4-receptorer.

Farmakokinetik:

- Administration:
    - Peroralt.
    - Rektalt.
- Dosering:
    - Peroralt: 10 mg 3-4 gange daglig.
    - Rektalt: 20 mg 3-4 gange daglig.

Anvendelse:

- Mod kvalme og opkastninger.
- Dyspepsi ved lidelser med forsinket ventrikeltømning (gastroparese).
- Som adjuvans ved endoskopiske og radiologiske undersøgelser.

Bivirkninger:

- Ekstrapyramidale bivirkninger
    - Parkinsonisme, akatisi, dystoni, dyskinesi.

Klorpromazin

Antipsykotikum.
Obstipans.
Er et fentiazin.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Blokerer dopamin-D_2-receptorer.
        - I mesolimbiske og mesokortikale baner (er af betydning for de psykiske virkninger, den specifikke dæmpning og den antipsykotiske effekt).
        - I mesostriatale baner (er af betydning for motoriske virkninger, f.eks. parkinsonisme).
            - Forårsager en øget kolinerg transmission og øget omsætning (turnover) af transmittersubstansen acetylkolin.
        - I hypothalamus og hypofysen (fremkalder en øget prolaktinsekretion).

        - Kemoreceptorer i triggerzonen i bunden af fjerde ventrikel (modvirker kvalme og opkastning).
    - Binder til reuptake 1 i serotonerge neuroner.
    - Har α_1-adrenoceptor-antagonistisk virkning (kan være associeret med ortostatisk hypotension).
    - Virker obstiperende (stoffet hæmmer en abnormt øget sekretion og/eller hæmmer absorption af natriumioner og vand fra tarmepitelet).

Farmakokinetik:

-

Anvendelse:

-

Bivirkninger:

-

Pimozid

Førstegenerationsantipsykotikum (FGA)/typisk antipsykotikum/klassisk antipsykotikum.
Lavdosisantipsykotikum.
Selektiv dopamin-D_2-receptor-antagonist.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Blokerer dopamin-D_2-receptorer.
        - I mesolimbiske og mesokortikale baner (er af betydning for de psykiske virkninger, den specifikke dæmpning og den antipsykotiske effekt).
        - I mesostriatale baner (er af betydning for motoriske virkninger, f.eks. parkinsonisme).
            - Forårsager en øget kolinerg transmission og øget omsætning (turnover) af transmittersubstansen acetylkolin.
        - I hypothalamus og hypofysen (fremkalder en øget prolaktinsekretion).
        - Kemoreceptorer i triggerzonen i bunden af fjerde ventrikel (modvirker kvalme og opkastning).

Farmakokinetik:

-

Anvendelse:

- Skizofreniske tilstande.
    - Skizofreni (primær indikation for antipsykotika).
    - Skizotypisk sindslidelse (når tilstanden præges af svær angst og/eller psykotiske symptomer).
    - Skizoaffektiv psykose (hvor der samtidig er skizofrene og affektive symptomer til stede).
- Psykoser.
    - Akutte paranoide psykoser.
    - Affektive psykoser.

        - Manier.
        - Agiterede depressioner.
        - Depressioner med vrangforestillinger.
    - Forgiftningspsykoser (fremkaldt af stimulantia (f.eks. amfetamin) eller hallucinogener (f.eks. LSD)).
- Delirøse tilstande (med og uden relation til misbrug, hvor behandling med benzodiazepiner, barbiturater eller elektrostimulation ikke er nødvendig eller hensigtsmæssig).
- Demens præget af hallucinationer og vrangforestillinger samt aggression præget af fysisk vold).
    - Forsigtighed skal udvises, idet der er en øget risiko for ekstrapyramidale bivirkninger hos disse patienter.
    - Antipsykotika anvendes i små doser.
- Ikke-psykotiske tilstande.
    - Ved behandlingsresistent angst.
    - Ved lettere abstinenstilstande efter alkohol- og medicinmisbrug (specielt hvor der er mistanke om, at benzodiazepiner kan føre til (yderligere) misbrug).
- I neurologien.
    - Til symptomatisk dæmpning af hyperkinesier.
        - Tardive dyskinesier.
        - Chorea Huntington.
        - Gilles de la Tourettes syndrom.
    - Ved neuropatier.
    - Ved migræne.
- Andre somatiske indikationer.
    - Kvalme og opkastning.
    - Smertetilstande som f.eks. zoster- og cancersmerter (oftest som supplement til anden analgetisk behandling).

Bivirkninger:

- Ekstrapyramidale bivirkninger.
    - Dystoni.
        - Akut dystoni (er kendetegnet ved længerevarende muskelkontraktioner, ofte med krampagtig mundåbning og/eller tyggebevægelser, øjendrejning opad, bagoverbøjning af hoved og ryg (opistotonus) samt fiksering af ekstremiteterne i let bøjet tilstand).
            - Der er omgående effekt af intravenøs injektion af et antikolinergikum, f.eks. biperiden 5 mg.
        - Tardiv dystoni (er en irreversibel og invaliderende tilstand, der kan udvikles i ekstremt sjældne tilfælde under langtidsbehandling).
    - Parkinsonisme.
        - Bradykinesi (langsomme bevægelser).
        - Rigiditet (muskelstivhed).
        - Tremor (rysten).
    - Akatisi.

        - Motorisk akatisi (gentagne bevægelser, trippen, en tilbøjelighed til at være i konstant bevægelse).
        - Psykisk akatisi (følelse af rastløshed og uro i ekstremiteterne, en trang til bevægelse).
            - Er ofte forbundet med dysfori, angst eller en forværring i den psykotiske tilstand.
            - Behandles bedst med dosisreduktion, men β-blokkere og benzodiazepiner kan forsøges som bivirkningsmedicin.
    - Tardive dyskinesier (ufrivillige bevægelser).
        - Udvikler sig under en længerevarende antipsykotisk behandling hos 20 % af de behandlede patienter, især hos ældre.
        - Ses hyppigst i form af det bukko-lingvo-mastikatoriske syndrom/dyskinesia orofacialis (består i gumlen og tungeprotrusioner).
        - 40 % er persisterende (irreversible) efter seponering af den antipsykotiske medicin.
        - Forebygges ved at give antipsykotika i så små doser og i så kort tid som muligt.
- Psykiske bivirkninger.
    - Specifik dæmpning/det akinetiske-indifferente syndrom (kan opleves som en ubehagelig blokering af følelser og kontakt med omgivelserne).
    - Depressive symptomer.
    - Uspecifik sedation.
- Hormonelle bivirkninger.
    - Prolaktinøgning (som følge af blokering af dopamin-D2-receptorer i hypothalamus og hypofyse).
        - Brystspænding.
        - Galaktoré.
        - Nedsat menstruationshyppighed og -varighed.
    - Osteoporosefremmende.
    - Fertilitetsreduktion.
        - Nedsat libido.
        - Nedsat erektion/lubrikation.
        - Nedsat orgasme.
        - Forsinket ejakulation.
- Autonome bivirkninger.
    - Mundtørhed.
    - Dilaterede pupiller (øget lysfølsomhed).
    - Akkommodationsvanskeligheder (uklart syn).
    - Øjet hjerteaktion.
    - Nedsat mavesyresekretion.
    - Nedsat tarmmotilitet.
    - Urinretention.
    - Forsinket ejakulation.
- Kardiovaskulære bivirkninger.
    - Ortostatisk blodtryksfald.

    - Takykardi (kun delvis som følge af det nævnte blodtryksfald).
    - EKG-forandringer (i form af forlænget QT-interval og affladet/forsænket T-tak).
- Metaboliske bivirkninger.
    - Nedsat appetit og vægtøgning.
    - Sukkersyge (nedsat insulinfølsomhed).
    - Dyslipidæmi.
- Hud- og øjenreaktioner.
    - Allergiske udsæt.
- Leverkomplikationer.
    - Moderat forhøjelse af transaminaser, basiske fosfataser og γ-glutamyltransferase (er almindeligvis harmløse og forbigående).
- Epileptiske anfald.
    - Især klozapin kan sænke krampetærsklen, især hos børn.
- Bloddyskrasi.
    - Granulocytopeni eller agranulocytose (formentlig på allergisk grundlag).
- Det neuroleptiske malignsyndrom (ekstremt sjælden, men meget alvorlig bivirkning).
    - Ekstrapyramidale symptomer.
    - Autonome forstyrrelser (forhøjet temperatur og puls, labilt blodtryk, sved).
    - Bevidsthedsændringer (stupor, mutisme, koma).

Flupentixol

Førstegenerationsantipsykotikum (FGA)/typisk antipsykotikum/klassisk antipsykotikum.
Lavdosisantipsykotikum.
Selektiv dopamin-D_1- og dopamin-D_2-receptor-antagonist.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Blokerer dopamin-D_2-receptorer.
        - I mesolimbiske og mesokortikale baner (er af betydning for de psykiske virkninger, den specifikke dæmpning og den antipsykotiske effekt).
        - I mesostriatale baner (er af betydning for motoriske virkninger, f.eks. parkinsonisme).
            - Forårsager en øget kolinerg transmission og øget omsætning (turnover) af transmittersubstansen acetylkolin.
        - I hypothalamus og hypofysen (fremkalder en øget prolaktinsekretion).
        - Kemoreceptorer i triggerzonen i bunden af fjerde ventrikel (modvirker kvalme og opkastning).

Farmakokinetik:

-

Anvendelse:

- Skizofreniske tilstande.
    - Skizofreni (primær indikation for antipsykotika).
    - Skizotypisk sindslidelse (når tilstanden præges af svær angst og/eller psykotiske symptomer).

    - Skizoaffektiv psykose (hvor der samtidig er skizofrene og affektive symptomer til stede).
- Psykoser.
    - Akutte paranoide psykoser.
    - Affektive psykoser.
        - Manier.
        - Agiterede depressioner.
        - Depressioner med vrangforestillinger.
    - Forgiftningspsykoser (fremkaldt af stimulantia (f.eks. amfetamin) eller hallucinogener (f.eks. LSD)).
- Delirøse tilstande (med og uden relation til misbrug, hvor behandling med benzodiazepiner, barbiturater eller elektrostimulation ikke er nødvendig eller hensigtsmæssig).
- Demens præget af hallucinationer og vrangforestillinger samt aggression præget af fysisk vold).
    - Forsigtighed skal udvises, idet der er en øget risiko for ekstrapyramidale bivirkninger hos disse patienter.
    - Antipsykotika anvendes i små doser.
- Ikke-psykotiske tilstande.
    - Ved behandlingsresistent angst.
    - Ved lettere abstinenstilstande efter alkohol- og medicinmisbrug (specielt hvor der er mistanke om, at benzodiazepiner kan føre til (yderligere) misbrug).
- I neurologien.
    - Til symptomatisk dæmpning af hyperkinesier.
        - Tardive dyskinesier.
        - Chorea Huntington.
        - Gilles de la Tourettes syndrom.
    - Ved neuropatier.
    - Ved migræne.
- Andre somatiske indikationer.
    - Kvalme og opkastning.
    - Smertetilstande som f.eks. zoster- og cancersmerter (oftest som supplement til anden analgetisk behandling).

Bivirkninger:

-

Haloperidol

Førstegenerationsantipsykotikum (FGA)/typisk antipsykotikum/klassisk antipsykotikum.
Lavdosisantipsykotikum.
Butyrofenon.
Selektiv dopamin-D_2-receptor-antagonist.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Blokerer dopamin-D_1-receptorer.

        - Dopamin bevirker vasodilatation i nyrerne, mesenteriet, hjernen og hjertet, hvilket kan blokeres af haloperidol.
    - Blokerer dopamin-D_2-receptorer.
        - I mesolimbiske og mesokortikale baner (er af betydning for de psykiske virkninger, den specifikke dæmpning og den antipsykotiske effekt).
        - I mesostriatale baner (er af betydning for motoriske virkninger, f.eks. parkinsonisme).
            - Forårsager en øget kolinerg transmission og øget omsætning (turnover) af transmittersubstansen acetylkolin.
        - I hypothalamus og hypofysen (fremkalder en øget prolaktinsekretion).
        - Kemoreceptorer i triggerzonen i bunden af fjerde ventrikel (modvirker kvalme og opkastning).
    - Blokerer dopamin-D_3- og dopamin-D_4-receptorer.
    - Binder til reuptake 1 i serotonerge neuroner.
    - Har α_1-adrenoceptor-antagonistisk virkning (kan være associeret med ortostatisk hypotension).

Farmakokinetik:

-

Anvendelse:

- Skizofreniske tilstande.
    - Skizofreni (primær indikation for antipsykotika).
    - Skizotypisk sindslidelse (når tilstanden præges af svær angst og/eller psykotiske symptomer).
    - Skizoaffektiv psykose (hvor der samtidig er skizofrene og affektive symptomer til stede).
- Psykoser.
    - Akutte paranoide psykoser.
    - Affektive psykoser.
        - Manier.
        - Agiterede depressioner.
        - Depressioner med vrangforestillinger.
    - Forgiftningspsykoser (fremkaldt af stimulantia (f.eks. amfetamin) eller hallucinogener (f.eks. LSD)).
- Delirøse tilstande (med og uden relation til misbrug, hvor behandling med benzodiazepiner, barbiturater eller elektrostimulation ikke er nødvendig eller hensigtsmæssig).
- Demens præget af hallucinationer og vrangforestillinger samt aggression præget af fysisk vold).
    - Forsigtighed skal udvises, idet der er en øget risiko for ekstrapyramidale bivirkninger hos disse patienter.
    - Antipsykotika anvendes i små doser.
- Ikke-psykotiske tilstande.
    - Ved behandlingsresistent angst.

    - Ved lettere abstinenstilstande efter alkohol- og medicinmisbrug (specielt hvor der er mistanke om, at benzodiazepiner kan føre til (yderligere) misbrug).
- I neurologien.
    - Til symptomatisk dæmpning af hyperkinesier.
        - Tardive dyskinesier.
        - Chorea Huntington.
        - Gilles de la Tourettes syndrom.
    - Ved neuropatier.
    - Ved migræne.
- Andre somatiske indikationer.
    - Kvalme og opkastning.
    - Smertetilstande som f.eks. zoster- og cancersmerter (oftest som supplement til anden analgetisk behandling).

Bivirkninger:

- Kan udløse depression.
- Har ikke længere nogen plads i den forebyggende behandling, især pga. de neurologiske bivirkninger, hvor det i langtidsbehandlingen især er de tardive dyskinesier, man bør frygte.

Flufenazin

Førstegenerationsantipsykotikum (FGA)/typisk antipsykotikum/klassisk antipsykotikum.
Lavdosisantipsykotikum.
Selektiv dopamin-D_2-receptor-antagonist.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Blokerer dopamin-D_2-receptorer.
        - I mesolimbiske og mesokortikale baner (er af betydning for de psykiske virkninger, den specifikke dæmpning og den antipsykotiske effekt).
        - I mesostriatale baner (er af betydning for motoriske virkninger, f.eks. parkinsonisme).
            - Forårsager en øget kolinerg transmission og øget omsætning (turnover) af transmittersubstansen acetylkolin.
        - I hypothalamus og hypofysen (fremkalder en øget prolaktinsekretion).
        - Kemoreceptorer i triggerzonen i bunden af fjerde ventrikel (modvirker kvalme og opkastning).

Farmakokinetik:

-

Anvendelse:

- Skizofreniske tilstande.
    - Skizofreni (primær indikation for antipsykotika).
    - Skizotypisk sindslidelse (når tilstanden præges af svær angst og/eller psykotiske symptomer).
    - Skizoaffektiv psykose (hvor der samtidig er skizofrene og affektive symptomer til stede).

- Psykoser.
    - Akutte paranoide psykoser.
    - Affektive psykoser.
        - Manier.
        - Agiterede depressioner.
        - Depressioner med vrangforestillinger.
    - Forgiftningspsykoser (fremkaldt af stimulantia (f.eks. amfetamin) eller hallucinogener (f.eks. LSD)).
- Delirøse tilstande (med og uden relation til misbrug, hvor behandling med benzodiazepiner, barbiturater eller elektrostimulation ikke er nødvendig eller hensigtsmæssig).
- Demens præget af hallucinationer og vrangforestillinger samt aggression præget af fysisk vold).
    - Forsigtighed skal udvises, idet der er en øget risiko for ekstrapyramidale bivirkninger hos disse patienter.
    - Antipsykotika anvendes i små doser.
- Ikke-psykotiske tilstande.
    - Ved behandlingsresistent angst.
    - Ved lettere abstinenstilstande efter alkohol- og medicinmisbrug (specielt hvor der er mistanke om, at benzodiazepiner kan føre til (yderligere) misbrug).
- I neurologien.
    - Til symptomatisk dæmpning af hyperkinesier.
        - Tardive dyskinesier.
        - Chorea Huntington.
        - Gilles de la Tourettes syndrom.
    - Ved neuropatier.
    - Ved migræne.
- Andre somatiske indikationer.
    - Kvalme og opkastning.
    - Smertetilstande som f.eks. zoster- og cancersmerter (oftest som supplement til anden analgetisk behandling).

Bivirkninger:

-

Zuklopentixol/zuclopentixol

Førstegenerationsantipsykotikum (FGA)/typisk antipsykotikum/klassisk antipsykotikum.
Middeldosisantipsykotikum.
Selektiv dopamin-D_1- og dopamin-D_2-receptor-antagonist.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Blokerer dopamin-D_2-receptorer.
        - I mesolimbiske og mesokortikale baner (er af betydning for de psykiske virkninger, den specifikke dæmpning og den antipsykotiske effekt).

        - I mesostriatale baner (er af betydning for motoriske virkninger, f.eks. parkinsonisme).
            - Forårsager en øget kolinerg transmission og øget omsætning (turnover) af transmittersubstansen acetylkolin.
        - I hypothalamus og hypofysen (fremkalder en øget prolaktinsekretion).
        - Kemoreceptorer i triggerzonen i bunden af fjerde ventrikel (modvirker kvalme og opkastning).

Farmakokinetik:

-

Anvendelse:

- Skizofreniske tilstande.
    - Skizofreni (primær indikation for antipsykotika).
    - Skizotypisk sindslidelse (når tilstanden præges af svær angst og/eller psykotiske symptomer).
    - Skizoaffektiv psykose (hvor der samtidig er skizofrene og affektive symptomer til stede).
- Psykoser.
    - Akutte paranoide psykoser.
    - Affektive psykoser.
        - Manier.
        - Agiterede depressioner.
        - Depressioner med vrangforestillinger.
    - Forgiftningspsykoser (fremkaldt af stimulantia (f.eks. amfetamin) eller hallucinogener (f.eks. LSD)).
- Delirøse tilstande (med og uden relation til misbrug, hvor behandling med benzodiazepiner, barbiturater eller elektrostimulation ikke er nødvendig eller hensigtsmæssig).
- Demens præget af hallucinationer og vrangforestillinger samt aggression præget af fysisk vold).
    - Forsigtighed skal udvises, idet der er en øget risiko for ekstrapyramidale bivirkninger hos disse patienter.
    - Antipsykotika anvendes i små doser.
- Ikke-psykotiske tilstande.
    - Ved behandlingsresistent angst.
    - Ved lettere abstinenstilstande efter alkohol- og medicinmisbrug (specielt hvor der er mistanke om, at benzodiazepiner kan føre til (yderligere) misbrug).
- I neurologien.
    - Til symptomatisk dæmpning af hyperkinesier.
        - Tardive dyskinesier.
        - Chorea Huntington.
        - Gilles de la Tourettes syndrom.
    - Ved neuropatier.
    - Ved migræne.
- Andre somatiske indikationer.

- Kvalme og opkastning.
- Smertetilstande som f.eks. zoster- og cancersmerter (oftest som supplement til anden analgetisk behandling).

Bivirkninger:

-

Perfenazin

Førstegenerationsantipsykotikum (FGA)/typisk antipsykotikum/klassisk antipsykotikum.
Middeldosisantipsykotikum.
Selektiv dopamin-D_2-receptor-antagonist.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
  - Blokerer dopamin-D_2-receptorer.
    - I mesolimbiske og mesokortikale baner (er af betydning for de psykiske virkninger, den specifikke dæmpning og den antipsykotiske effekt).
    - I mesostriatale baner (er af betydning for motoriske virkninger, f.eks. parkinsonisme).
      - Forårsager en øget kolinerg transmission og øget omsætning (turnover) af transmittersubstansen acetylkolin.
    - I hypothalamus og hypofysen (fremkalder en øget prolaktinsekretion).
    - Kemoreceptorer i triggerzonen i bunden af fjerde ventrikel (modvirker kvalme og opkastning).

Farmakokinetik:

-

Anvendelse:

- Skizofreniske tilstande.
  - Skizofreni (primær indikation for antipsykotika).
  - Skizotypisk sindslidelse (når tilstanden præges af svær angst og/eller psykotiske symptomer).
  - Skizoaffektiv psykose (hvor der samtidig er skizofrene og affektive symptomer til stede).
- Psykoser.
  - Akutte paranoide psykoser.
  - Affektive psykoser.
    - Manier.
    - Agiterede depressioner.
    - Depressioner med vrangforestillinger.
  - Forgiftningspsykoser (fremkaldt af stimulantia (f.eks. amfetamin) eller hallucinogener (f.eks. LSD)).
- Delirøse tilstande (med og uden relation til misbrug, hvor behandling med benzodiazepiner, barbiturater eller elektrostimulation ikke er nødvendig eller hensigtsmæssig).

- Demens præget af hallucinationer og vrangforestillinger samt aggression præget af fysisk vold).
    - Forsigtighed skal udvises, idet der er en øget risiko for ekstrapyramidale bivirkninger hos disse patienter.
    - Antipsykotika anvendes i små doser.
- Ikke-psykotiske tilstande.
    - Ved behandlingsresistent angst.
    - Ved lettere abstinenstilstande efter alkohol- og medicinmisbrug (specielt hvor der er mistanke om, at benzodiazepiner kan føre til (yderligere) misbrug).
- I neurologien.
    - Til symptomatisk dæmpning af hyperkinesier.
        - Tardive dyskinesier.
        - Chorea Huntington.
        - Gilles de la Tourettes syndrom.
    - Ved neuropatier.
    - Ved migræne.
- Andre somatiske indikationer.
    - Kvalme og opkastning.
    - Smertetilstande som f.eks. zoster- og cancersmerter (oftest som supplement til anden analgetisk behandling).

Bivirkninger:

-

Melperon

Førstegenerationsantipsykotikum (FGA)/typisk antipsykotikum/klassisk antipsykotikum.
Højdosisantipsykotikum.
Selektiv dopamin-D_2-receptor-antagonist.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Blokerer dopamin-D_2-receptorer.
        - I mesolimbiske og mesokortikale baner (er af betydning for de psykiske virkninger, den specifikke dæmpning og den antipsykotiske effekt).
        - I mesostriatale baner (er af betydning for motoriske virkninger, f.eks. parkinsonisme).
            - Forårsager en øget kolinerg transmission og øget omsætning (turnover) af transmittersubstansen acetylkolin.
        - I hypothalamus og hypofysen (fremkalder en øget prolaktinsekretion).
        - Kemoreceptorer i triggerzonen i bunden af fjerde ventrikel (modvirker kvalme og opkastning).

Farmakokinetik:

-

Anvendelse:

- Skizofreniske tilstande.

    - Skizofreni (primær indikation for antipsykotika).
    - Skizotypisk sindslidelse (når tilstanden præges af svær angst og/eller psykotiske symptomer).
    - Skizoaffektiv psykose (hvor der samtidig er skizofrene og affektive symptomer til stede).
- Psykoser.
    - Akutte paranoide psykoser.
    - Affektive psykoser.
        - Manier.
        - Agiterede depressioner.
        - Depressioner med vrangforestillinger.
    - Forgiftningspsykoser (fremkaldt af stimulantia (f.eks. amfetamin) eller hallucinogener (f.eks. LSD)).
- Delirøse tilstande (med og uden relation til misbrug, hvor behandling med benzodiazepiner, barbiturater eller elektrostimulation ikke er nødvendig eller hensigtsmæssig).
- Demens præget af hallucinationer og vrangforestillinger samt aggression præget af fysisk vold).
    - Forsigtighed skal udvises, idet der er en øget risiko for ekstrapyramidale bivirkninger hos disse patienter.
    - Antipsykotika anvendes i små doser.
- Ikke-psykotiske tilstande.
    - Ved behandlingsresistent angst.
    - Ved lettere abstinenstilstande efter alkohol- og medicinmisbrug (specielt hvor der er mistanke om, at benzodiazepiner kan føre til (yderligere) misbrug).
- I neurologien.
    - Til symptomatisk dæmpning af hyperkinesier.
        - Tardive dyskinesier.
        - Chorea Huntington.
        - Gilles de la Tourettes syndrom.
    - Ved neuropatier.
    - Ved migræne.
- Andre somatiske indikationer.
    - Kvalme og opkastning.
    - Smertetilstande som f.eks. zoster- og cancersmerter (oftest som supplement til anden analgetisk behandling).

Bivirkninger:

-

Klorprotixen/chlorprothixen

Førstegenerationsantipsykotikum (FGA)/typisk antipsykotikum/klassisk antipsykotikum.
Højdosisantipsykotikum.
Selektiv dopamin-D_1- og dopamin-D_2-receptor-antagonist.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Blokerer dopamin-D_2-receptorer.
        - I mesolimbiske og mesokortikale baner (er af betydning for de psykiske virkninger, den specifikke dæmpning og den antipsykotiske effekt).
        - I mesostriatale baner (er af betydning for motoriske virkninger, f.eks. parkinsonisme).
            - Forårsager en øget kolinerg transmission og øget omsætning (turnover) af transmittersubstansen acetylkolin.
        - I hypothalamus og hypofysen (fremkalder en øget prolaktinsekretion).
        - Kemoreceptorer i triggerzonen i bunden af fjerde ventrikel (modvirker kvalme og opkastning).

Farmakokinetik:

-

Anvendelse:

- Skizofreniske tilstande.
    - Skizofreni (primær indikation for antipsykotika).
    - Skizotypisk sindslidelse (når tilstanden præges af svær angst og/eller psykotiske symptomer).
    - Skizoaffektiv psykose (hvor der samtidig er skizofrene og affektive symptomer til stede).
- Psykoser.
    - Akutte paranoide psykoser.
    - Affektive psykoser.
        - Manier.
        - Agiterede depressioner.
        - Depressioner med vrangforestillinger.
    - Forgiftningspsykoser (fremkaldt af stimulantia (f.eks. amfetamin) eller hallucinogener (f.eks. LSD)).
- Delirøse tilstande (med og uden relation til misbrug, hvor behandling med benzodiazepiner, barbiturater eller elektrostimulation ikke er nødvendig eller hensigtsmæssig).
- Demens præget af hallucinationer og vrangforestillinger samt aggression præget af fysisk vold).
    - Forsigtighed skal udvises, idet der er en øget risiko for ekstrapyramidale bivirkninger hos disse patienter.
    - Antipsykotika anvendes i små doser.
- Ikke-psykotiske tilstande.
    - Ved behandlingsresistent angst.
    - Ved lettere abstinenstilstande efter alkohol- og medicinmisbrug (specielt hvor der er mistanke om, at benzodiazepiner kan føre til (yderligere) misbrug).
- I neurologien.
    - Til symptomatisk dæmpning af hyperkinesier.
        - Tardive dyskinesier.
        - Chorea Huntington.

        - Gilles de la Tourettes syndrom.
    - Ved neuropatier.
    - Ved migræne.
- Andre somatiske indikationer.
    - Kvalme og opkastning.
    - Smertetilstande som f.eks. zoster- og cancersmerter (oftest som supplement til anden analgetisk behandling).

Bivirkninger:

-

Levomepromazin

Førstegenerationsantipsykotikum (FGA)/typisk antipsykotikum/klassisk antipsykotikum.
Højdosisantipsykotikum.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Blokerer dopamin-D_2-receptorer.
        - I mesolimbiske og mesokortikale baner (er af betydning for de psykiske virkninger, den specifikke dæmpning og den antipsykotiske effekt).
        - I mesostriatale baner (er af betydning for motoriske virkninger, f.eks. parkinsonisme).
            - Forårsager en øget kolinerg transmission og øget omsætning (turnover) af transmittersubstansen acetylkolin.
        - I hypothalamus og hypofysen (fremkalder en øget prolaktinsekretion).
        - Kemoreceptorer i triggerzonen i bunden af fjerde ventrikel (modvirker kvalme og opkastning).

Farmakokinetik:

-

Anvendelse:

- Skizofreniske tilstande.
    - Skizofreni (primær indikation for antipsykotika).
    - Skizotypisk sindslidelse (når tilstanden præges af svær angst og/eller psykotiske symptomer).
    - Skizoaffektiv psykose (hvor der samtidig er skizofrene og affektive symptomer til stede).
- Psykoser.
    - Akutte paranoide psykoser.
    - Affektive psykoser.
        - Manier.
        - Agiterede depressioner.
        - Depressioner med vrangforestillinger.
    - Forgiftningspsykoser (fremkaldt af stimulantia (f.eks. amfetamin) eller hallucinogener (f.eks. LSD)).

- Delirøse tilstande (med og uden relation til misbrug, hvor behandling med benzodiazepiner, barbiturater eller elektrostimulation ikke er nødvendig eller hensigtsmæssig).
- Demens præget af hallucinationer og vrangforestillinger samt aggression præget af fysisk vold).
    - Forsigtighed skal udvises, idet der er en øget risiko for ekstrapyramidale bivirkninger hos disse patienter.
    - Antipsykotika anvendes i små doser.
- Ikke-psykotiske tilstande.
    - Ved behandlingsresistent angst.
    - Ved lettere abstinenstilstande efter alkohol- og medicinmisbrug (specielt hvor der er mistanke om, at benzodiazepiner kan føre til (yderligere) misbrug).
- I neurologien.
    - Til symptomatisk dæmpning af hyperkinesier.
        - Tardive dyskinesier.
        - Chorea Huntington.
        - Gilles de la Tourettes syndrom.
    - Ved neuropatier.
    - Ved migræne.
- Andre somatiske indikationer.
    - Kvalme og opkastning.
    - Smertetilstande som f.eks. zoster- og cancersmerter (oftest som supplement til anden analgetisk behandling).

Bivirkninger:

-

Amisulprid

Andengenerationsantipsykotikum (SGA)/atypisk antipsykotikum.
Selektiv dopamin-D_2-receptor-antagonist.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Blokerer dopamin-D_2-receptorer.
        - I mesolimbiske og mesokortikale baner (er af betydning for de psykiske virkninger, den specifikke dæmpning og den antipsykotiske effekt).
        - I mesostriatale baner (er af betydning for motoriske virkninger, f.eks. parkinsonisme).
            - Forårsager en øget kolinerg transmission og øget omsætning (turnover) af transmittersubstansen acetylkolin.
        - I hypothalamus og hypofysen (fremkalder en øget prolaktinsekretion).
        - Kemoreceptorer i triggerzonen i bunden af fjerde ventrikel (modvirker kvalme og opkastning).

Farmakokinetik:

-

Anvendelse:

- Skizofreniske tilstande.
    - Skizofreni (primær indikation for antipsykotika).
    - Skizotypisk sindslidelse (når tilstanden præges af svær angst og/eller psykotiske symptomer).
    - Skizoaffektiv psykose (hvor der samtidig er skizofrene og affektive symptomer til stede).
- Psykoser.
    - Akutte paranoide psykoser.
    - Affektive psykoser.
        - Manier.
        - Agiterede depressioner.
        - Depressioner med vrangforestillinger.
    - Forgiftningspsykoser (fremkaldt af stimulantia (f.eks. amfetamin) eller hallucinogener (f.eks. LSD)).
- Delirøse tilstande (med og uden relation til misbrug, hvor behandling med benzodiazepiner, barbiturater eller elektrostimulation ikke er nødvendig eller hensigtsmæssig).
- Demens præget af hallucinationer og vrangforestillinger samt aggression præget af fysisk vold).
    - Forsigtighed skal udvises, idet der er en øget risiko for ekstrapyramidale bivirkninger hos disse patienter.
    - Antipsykotika anvendes i små doser.
- Ikke-psykotiske tilstande.
    - Ved behandlingsresistent angst.
    - Ved lettere abstinenstilstande efter alkohol- og medicinmisbrug (specielt hvor der er mistanke om, at benzodiazepiner kan føre til (yderligere) misbrug).
- I neurologien.
    - Til symptomatisk dæmpning af hyperkinesier.
        - Tardive dyskinesier.
        - Chorea Huntington.
        - Gilles de la Tourettes syndrom.
    - Ved neuropatier.
    - Ved migræne.
- Andre somatiske indikationer.
    - Kvalme og opkastning.
    - Smertetilstande som f.eks. zoster- og cancersmerter (oftest som supplement til anden analgetisk behandling).

Bivirkninger:

-

Sulpirid

Andengenerationsantipsykotikum (SGA)/atypisk antipsykotikum.
Er et benzamid.

Selektiv dopamin-D_2-receptor-antagonist.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Blokerer dopamin-D_2-receptorer.
        - I mesolimbiske og mesokortikale baner (er af betydning for de psykiske virkninger, den specifikke dæmpning og den antipsykotiske effekt).
        - I mesostriatale baner (er af betydning for motoriske virkninger, f.eks. parkinsonisme).
            - Forårsager en øget kolinerg transmission og øget omsætning (turnover) af transmittersubstansen acetylkolin.
        - I hypothalamus og hypofysen (fremkalder en øget prolaktinsekretion).
        - Kemoreceptorer i triggerzonen i bunden af fjerde ventrikel (modvirker kvalme og opkastning).

Farmakokinetik:

-

Anvendelse:

- Skizofreniske tilstande.
    - Skizofreni (primær indikation for antipsykotika).
    - Skizotypisk sindslidelse (når tilstanden præges af svær angst og/eller psykotiske symptomer).
    - Skizoaffektiv psykose (hvor der samtidig er skizofrene og affektive symptomer til stede).
- Psykoser.
    - Akutte paranoide psykoser.
    - Affektive psykoser.
        - Manier.
        - Agiterede depressioner.
        - Depressioner med vrangforestillinger.
    - Forgiftningspsykoser (fremkaldt af stimulantia (f.eks. amfetamin) eller hallucinogener (f.eks. LSD)).
- Delirøse tilstande (med og uden relation til misbrug, hvor behandling med benzodiazepiner, barbiturater eller elektrostimulation ikke er nødvendig eller hensigtsmæssig).
- Demens præget af hallucinationer og vrangforestillinger samt aggression præget af fysisk vold).
    - Forsigtighed skal udvises, idet der er en øget risiko for ekstrapyramidale bivirkninger hos disse patienter.
    - Antipsykotika anvendes i små doser.
- Ikke-psykotiske tilstande.
    - Ved behandlingsresistent angst.
    - Ved lettere abstinenstilstande efter alkohol- og medicinmisbrug (specielt hvor der er mistanke om, at benzodiazepiner kan føre til (yderligere) misbrug).
- I neurologien.
    - Til symptomatisk dæmpning af hyperkinesier.

        - Tardive dyskinesier.
        - Chorea Huntington.
        - Gilles de la Tourettes syndrom.
    - Ved neuropatier.
    - Ved migræne.
- Andre somatiske indikationer.
    - Kvalme og opkastning.
    - Smertetilstande som f.eks. zoster- og cancersmerter (oftest som supplement til anden analgetisk behandling).

Bivirkninger:

-

Risperidon

Andengenerationsantipsykotikum (SGA)/atypisk antipsykotikum.
Er et benzisoxazol.
Selektiv dopamin-D_2-receptor-antagonist.
5-HT_{2A}-receptor-antagonist.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Blokerer dopamin-D_2-receptorer.
        - I mesolimbiske og mesokortikale baner (er af betydning for de psykiske virkninger, den specifikke dæmpning og den antipsykotiske effekt).
        - I mesostriatale baner (er af betydning for motoriske virkninger, f.eks. parkinsonisme).
            - Forårsager en øget kolinerg transmission og øget omsætning (turnover) af transmittersubstansen acetylkolin.
        - I hypothalamus og hypofysen (fremkalder en øget prolaktinsekretion).
        - Kemoreceptorer i triggerzonen i bunden af fjerde ventrikel (modvirker kvalme og opkastning).
    - Antagonist på 5-HT_{2A}-receptorer.
        - Kombinerede virkning på 5-HT_{2A}- og D_2-receptorer biddrager til den antipsykotiske effekt (især via binding til receptorer i det mesolimbiske system) samt til reducerende ekstrapyramidale bivirkninger.
- Non-sedativ.

Farmakokinetik:

-

Anvendelse:

- Bipolær affektiv sindslidelse (forebyggende behandling).
    - Mani.
        - Forebyggende effekt på mani (gælder kun maniske patienter, som har responderet akut på stoffet).
- Skizofreniske tilstande.
    - Skizofreni (primær indikation for antipsykotika).

    - Skizotypisk sindslidelse (når tilstanden præges af svær angst og/eller psykotiske symptomer).
    - Skizoaffektiv psykose (hvor der samtidig er skizofrene og affektive symptomer til stede).
- Psykoser.
    - Akutte paranoide psykoser.
    - Affektive psykoser.
        - Manier.
        - Agiterede depressioner.
        - Depressioner med vrangforestillinger.
    - Forgiftningspsykoser (fremkaldt af stimulantia (f.eks. amfetamin) eller hallucinogener (f.eks. LSD)).
- Delirøse tilstande (med og uden relation til misbrug, hvor behandling med benzodiazepiner, barbiturater eller elektrostimulation ikke er nødvendig eller hensigtsmæssig).
- Demens præget af hallucinationer og vrangforestillinger samt aggression præget af fysisk vold).
    - Forsigtighed skal udvises, idet der er en øget risiko for ekstrapyramidale bivirkninger hos disse patienter.
    - Antipsykotika anvendes i små doser.
- Ikke-psykotiske tilstande.
    - Ved behandlingsresistent angst.
    - Ved lettere abstinenstilstande efter alkohol- og medicinmisbrug (specielt hvor der er mistanke om, at benzodiazepiner kan føre til (yderligere) misbrug).
- I neurologien.
    - Til symptomatisk dæmpning af hyperkinesier.
        - Tardive dyskinesier.
        - Chorea Huntington.
        - Gilles de la Tourettes syndrom.
    - Ved neuropatier.
    - Ved migræne.
- Andre somatiske indikationer.
    - Kvalme og opkastning.
    - Smertetilstande som f.eks. zoster- og cancersmerter (oftest som supplement til anden analgetisk behandling).

Bivirkninger:

- Neurologiske bivirkninger
    - Meget tilbøjelig til at fremkalde de samme neurologiske symptomer som førstegenerationsantipsykotika
- Ikke-neurologiske bivirkninger

Paliperidol/paliperidon

Andengenerationsantipsykotikum (SGA)/atypisk antipsykotikum.
Selektiv dopamin-D_2-receptor-antagonist.

Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Blokerer dopamin-D_2-receptorer.
        - I mesolimbiske og mesokortikale baner (er af betydning for de psykiske virkninger, den specifikke dæmpning og den antipsykotiske effekt).
        - I mesostriatale baner (er af betydning for motoriske virkninger, f.eks. parkinsonisme).
            - Forårsager en øget kolinerg transmission og øget omsætning (turnover) af transmittersubstansen acetylkolin.
        - I hypothalamus og hypofysen (fremkalder en øget prolaktinsekretion).
        - Kemoreceptorer i triggerzonen i bunden af fjerde ventrikel (modvirker kvalme og opkastning).

Farmakokinetik:

-

Anvendelse:

- Skizofreniske tilstande.
    - Skizofreni (primær indikation for antipsykotika).
    - Skizotypisk sindslidelse (når tilstanden præges af svær angst og/eller psykotiske symptomer).
    - Skizoaffektiv psykose (hvor der samtidig er skizofrene og affektive symptomer til stede).
- Psykoser.
    - Akutte paranoide psykoser.
    - Affektive psykoser.
        - Manier.
        - Agiterede depressioner.
        - Depressioner med vrangforestillinger.
    - Forgiftningspsykoser (fremkaldt af stimulantia (f.eks. amfetamin) eller hallucinogener (f.eks. LSD)).
- Delirøse tilstande (med og uden relation til misbrug, hvor behandling med benzodiazepiner, barbiturater eller elektrostimulation ikke er nødvendig eller hensigtsmæssig).
- Demens præget af hallucinationer og vrangforestillinger samt aggression præget af fysisk vold).
    - Forsigtighed skal udvises, idet der er en øget risiko for ekstrapyramidale bivirkninger hos disse patienter.
    - Antipsykotika anvendes i små doser.
- Ikke-psykotiske tilstande.
    - Ved behandlingsresistent angst.
    - Ved lettere abstinenstilstande efter alkohol- og medicinmisbrug (specielt hvor der er mistanke om, at benzodiazepiner kan føre til (yderligere) misbrug).
- I neurologien.
    - Til symptomatisk dæmpning af hyperkinesier.
        - Tardive dyskinesier.

        - Chorea Huntington.
        - Gilles de la Tourettes syndrom.
    - Ved neuropatier.
    - Ved migræne.
- Andre somatiske indikationer.
    - Kvalme og opkastning.
    - Smertetilstande som f.eks. zoster- og cancersmerter (oftest som supplement til anden analgetisk behandling).

Bivirkninger:

-

Ziprasidon

Andengenerationsantipsykotikum (SGA)/atypisk antipsykotikum.
Selektiv dopamin-D_2-receptor-antagonist.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Blokerer dopamin-D_2-receptorer.
        - I mesolimbiske og mesokortikale baner (er af betydning for de psykiske virkninger, den specifikke dæmpning og den antipsykotiske effekt).
        - I mesostriatale baner (er af betydning for motoriske virkninger, f.eks. parkinsonisme).
            - Forårsager en øget kolinerg transmission og øget omsætning (turnover) af transmittersubstansen acetylkolin.
        - I hypothalamus og hypofysen (fremkalder en øget prolaktinsekretion).
        - Kemoreceptorer i triggerzonen i bunden af fjerde ventrikel (modvirker kvalme og opkastning).

Farmakokinetik:

- Administration:
    - Intramuskulær injektion (er ofte relevant ved behandling af maniske patienter med svigtende sygdomserkendelse).

Anvendelse:

- Skizofreniske tilstande.
    - Skizofreni (primær indikation for antipsykotika).
    - Skizotypisk sindslidelse (når tilstanden præges af svær angst og/eller psykotiske symptomer).
    - Skizoaffektiv psykose (hvor der samtidig er skizofrene og affektive symptomer til stede).
- Psykoser.
    - Akutte paranoide psykoser.
    - Affektive psykoser.
        - Manier.
        - Agiterede depressioner.
        - Depressioner med vrangforestillinger.

    - Forgiftningspsykoser (fremkaldt af stimulantia (f.eks. amfetamin) eller hallucinogener (f.eks. LSD)).
- Delirøse tilstande (med og uden relation til misbrug, hvor behandling med benzodiazepiner, barbiturater eller elektrostimulation ikke er nødvendig eller hensigtsmæssig).
- Demens præget af hallucinationer og vrangforestillinger samt aggression præget af fysisk vold).
    - Forsigtighed skal udvises, idet der er en øget risiko for ekstrapyramidale bivirkninger hos disse patienter.
    - Antipsykotika anvendes i små doser.
- Ikke-psykotiske tilstande.
    - Ved behandlingsresistent angst.
    - Ved lettere abstinenstilstande efter alkohol- og medicinmisbrug (specielt hvor der er mistanke om, at benzodiazepiner kan føre til (yderligere) misbrug).
- I neurologien.
    - Til symptomatisk dæmpning af hyperkinesier.
        - Tardive dyskinesier.
        - Chorea Huntington.
        - Gilles de la Tourettes syndrom.
    - Ved neuropatier.
    - Ved migræne.
- Andre somatiske indikationer.
    - Kvalme og opkastning.
    - Smertetilstande som f.eks. zoster- og cancersmerter (oftest som supplement til anden analgetisk behandling).
-
- Mani.
    - Forebyggende effekt på mani (gælder kun maniske patienter, som har responderet akut på stoffet).

Bivirkninger:

-

Klozapin/clozapin

Andengenerationsantipsykotikum (SGA)/atypisk antipsykotikum.
Dibenzazepin.
Dopamin-receptor-antagonist.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Blokerer dopamin-D_2-receptorer.
        - I mesolimbiske og mesokortikale baner (er af betydning for de psykiske virkninger, den specifikke dæmpning og den antipsykotiske effekt).
        - I mesostriatale baner (er af betydning for motoriske virkninger, f.eks. parkinsonisme).

- Forårsager en øget kolinerg transmission og øget omsætning (turnover) af transmittersubstansen acetylkolin.
- I hypothalamus og hypofysen (fremkalder en øget prolaktinsekretion).
- Kemoreceptorer i triggerzonen i bunden af fjerde ventrikel (modvirker kvalme og opkastning).

Farmakokinetik:

-

Anvendelse:

- Bipolær affektiv sindslidelse (forebyggende behandling).
  - Mani.
    - Kan anvendes ved behandlingsrefraktære manier (evt. som tillæg til anden behandling, men kun når mindst to andre antipsykotika har været forsøgt).
    - Forebyggende effekt på mani (gælder kun maniske patienter, som har responderet akut på stoffet).
- Skizofreniske tilstande.
  - Skizofreni (primær indikation for antipsykotika, klozapin har vist sig særlig effektiv i skizofrenibehandlingen).
  - Skizotypisk sindslidelse (når tilstanden præges af svær angst og/eller psykotiske symptomer).
  - Skizoaffektiv psykose (hvor der samtidig er skizofrene og affektive symptomer til stede).
- Psykoser.
  - Akutte paranoide psykoser.
  - Affektive psykoser.
    - Manier.
    - Agiterede depressioner.
    - Depressioner med vrangforestillinger.
  - Forgiftningspsykoser (fremkaldt af stimulantia (f.eks. amfetamin) eller hallucinogener (f.eks. LSD)).
- Delirøse tilstande (med og uden relation til misbrug, hvor behandling med benzodiazepiner, barbiturater eller elektrostimulation ikke er nødvendig eller hensigtsmæssig).
- Demens præget af hallucinationer og vrangforestillinger samt aggression præget af fysisk vold).
  - Forsigtighed skal udvises, idet der er en øget risiko for ekstrapyramidale bivirkninger hos disse patienter.
  - Antipsykotika anvendes i små doser.
- Ikke-psykotiske tilstande.
  - Ved behandlingsresistent angst.
  - Ved lettere abstinenstilstande efter alkohol- og medicinmisbrug (specielt hvor der er mistanke om, at benzodiazepiner kan føre til (yderligere) misbrug).
- I neurologien.
  - Til symptomatisk dæmpning af hyperkinesier.
    - Tardive dyskinesier.

        - Chorea Huntington.
        - Gilles de la Tourettes syndrom.
    - Ved neuropatier.
    - Ved migræne.
- Andre somatiske indikationer.
    - Kvalme og opkastning.
    - Smertetilstande som f.eks. zoster- og cancersmerter (oftest som supplement til anden analgetisk behandling).

Bivirkninger:

- Fremkalder ikke de samme neurologiske bivirkninger som førstegenerationsantipsykotika.

Olanzapin

Andengenerationsantipsykotikum (SGA)/atypisk antipsykotikum.
Dopamin-receptor-antagonist.
5-HT_{2A}-receptor-antagonist.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Blokerer dopamin-D_1-receptorer.
    - Blokerer dopamin-D_2-receptorer.
        - I mesolimbiske og mesokortikale baner (er af betydning for de psykiske virkninger, den specifikke dæmpning og den antipsykotiske effekt).
        - I mesostriatale baner (er af betydning for motoriske virkninger, f.eks. parkinsonisme).
            - Forårsager en øget kolinerg transmission og øget omsætning (turnover) af transmittersubstansen acetylkolin.
        - I hypothalamus og hypofysen (fremkalder en øget prolaktinsekretion).
        - Kemoreceptorer i triggerzonen i bunden af fjerde ventrikel (modvirker kvalme og opkastning).
    - Antagonist på 5-HT_{2A}-receptorer.
        - Har en antidepressiv effekt (kan (delvist) tænkes formidlet via en påvirkning af det serotonerge system).
        - Kombinerede virkning på 5-HT_{2A}- og D_2-receptorer biddrager til den antipsykotiske effekt (især via binding til receptorer i det mesolimbiske system) samt til reducerende ekstrapyramidale bivirkninger.

Farmakokinetik:

- Administration:
    - Intramuskulær injektion (er ofte relevant ved behandling af maniske patienter med svigtende sygdomserkendelse).

Anvendelse:

- Bipolær affektiv sindslidelse (forebyggende behandling).
    - Mani
        - Forebyggende effekt på mani (gælder kun maniske patienter, som har responderet akut på stoffet).

- Depression.
    - Depression som led i bipolær affektiv sindslidelse (typisk i kombination med fluoxetin (SSRI), i USA som kombotablet bestående af fluoxetin og olanzapin).
        - Forebyggelse af bipolar depression.
        - Dosis bør være lavere, end når fluoxetin (SSRI) og olanzapin anvendes til mani eller skizofreni.
    - Unipolær depression (tillægsbehandling).
    - Psykotisk depression (antipsykotika anvendes i kombination med antidepressivum, uanset om det er en unipolær eller bipolær depression. En psykotisk unipolær depression vil dog ofte respondere alene på monoterapi med et antidepressivum).
- Skizofreniske tilstande.
    - Skizofreni (primær indikation for antipsykotika).
    - Skizotypisk sindslidelse (når tilstanden præges af svær angst og/eller psykotiske symptomer).
    - Skizoaffektiv psykose (hvor der samtidig er skizofrene og affektive symptomer til stede).
- Psykoser.
    - Akutte paranoide psykoser.
    - Affektive psykoser.
        - Manier.
        - Agiterede depressioner.
        - Depressioner med vrangforestillinger.
    - Forgiftningspsykoser (fremkaldt af stimulantia (f.eks. amfetamin) eller hallucinogener (f.eks. LSD)).
- Delirøse tilstande (med og uden relation til misbrug, hvor behandling med benzodiazepiner, barbiturater eller elektrostimulation ikke er nødvendig eller hensigtsmæssig).
- Demens præget af hallucinationer og vrangforestillinger samt aggression præget af fysisk vold).
    - Forsigtighed skal udvises, idet der er en øget risiko for ekstrapyramidale bivirkninger hos disse patienter.
    - Antipsykotika anvendes i små doser.
- Ikke-psykotiske tilstande.
    - Ved behandlingsresistent angst.
    - Ved lettere abstinenstilstande efter alkohol- og medicinmisbrug (specielt hvor der er mistanke om, at benzodiazepiner kan føre til (yderligere) misbrug).
- I neurologien.
    - Til symptomatisk dæmpning af hyperkinesier.
        - Tardive dyskinesier.
        - Chorea Huntington.
        - Gilles de la Tourettes syndrom.
    - Ved neuropatier.
    - Ved migræne.
- Andre somatiske indikationer.
    - Kvalme og opkastning.

- Smertetilstande som f.eks. zoster- og cancersmerter (oftest som supplement til anden analgetisk behandling).

Bivirkninger:

- Neurologiske bivirkninger.
- Ikke-neurologiske bivirkninger (i langtidsbehandlingen begrænses brugen af olanzapin ofte, pga. tilbøjeligheden til at fremkalde sedation og vægtstigning).
  - Sedation.
  - Vægtstigning (især ved behandling med olanzapin. Vægtstigningen kan selv efter få ugers behandling komme til at udgøre et stort problem).

Quetiapin (Seroquel)

Andengenerationsantipsykotikum (SGA)/atypisk antipsykotikum.
Stemningsstabiliserende lægemiddel.
Er et dibenzazepin.
Selektiv dopamin-D_2-receptor-antagonist.
5-HT_{2A}-receptor-antagonist.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
  - Blokerer dopamin-D_2-receptorer.
    - I mesolimbiske og mesokortikale baner (er af betydning for de psykiske virkninger, den specifikke dæmpning og den antipsykotiske effekt).
    - I mesostriatale baner (er af betydning for motoriske virkninger, f.eks. parkinsonisme).
      - Forårsager en øget kolinerg transmission og øget omsætning (turnover) af transmittersubstansen acetylkolin.
    - I hypothalamus og hypofysen (fremkalder en øget prolaktinsekretion).
    - Kemoreceptorer i triggerzonen i bunden af fjerde ventrikel (modvirker kvalme og opkastning).
  - Agonist på 5-HT_{1A}-receptorer (biddrager også til den antipsykotiske effekt).
  - Antagonist på serotonerge 5-HT_{2A}-receptorer.
    - Kombinerede virkning på 5-HT_{2A}- og D_2-receptorer biddrager til den antipsykotiske effekt (især via binding til receptorer i det mesolimbiske system) samt til reducerende ekstrapyramidale bivirkninger.
    - Antidepressiv effekt (quetiapins aktive metabolit er en noradrenalingenoptagelseshæmmer. Desuden påvirker lægemidlet det serotonerge system på forskellig vis).

Farmakokinetik:

- Dosering:
  - Dosisinterval ved depression: 50-300 mg.

Anvendelse:

- Bipolær affektiv sindslidelse (forebyggende behandling).
  - Mani

        - Forebyggende effekt på mani (gælder kun maniske patienter, som har responderet akut på stoffet).
- Depression.
    - Depression som led i bipolær affektiv sindslidelse (monoterapi ved både type 1 og type 2).
        - Forebyggelse af bipolar depression.
    - Unipolær depression (som tillægsbehandling ved unipolære depressioner som ikke responderer på et antidepressivum).
    - Psykotisk depression (antipsykotika anvendes i kombination med antidepressivum, uanset om det er en unipolær eller bipolær depression. En psykotisk unipolær depression vil dog ofte respondere alene på monoterapi med et antidepressivum).
- Skizofreniske tilstande.
    - Skizofreni (primær indikation for antipsykotika).
    - Skizotypisk sindslidelse (når tilstanden præges af svær angst og/eller psykotiske symptomer).
    - Skizoaffektiv psykose (hvor der samtidig er skizofrene og affektive symptomer til stede).
- Psykoser.
    - Akutte paranoide psykoser.
    - Affektive psykoser.
        - Manier.
        - Agiterede depressioner.
        - Depressioner med vrangforestillinger.
    - Forgiftningspsykoser (fremkaldt af stimulantia (f.eks. amfetamin) eller hallucinogener (f.eks. LSD)).
- Delirøse tilstande (med og uden relation til misbrug, hvor behandling med benzodiazepiner, barbiturater eller elektrostimulation ikke er nødvendig eller hensigtsmæssig).
- Demens præget af hallucinationer og vrangforestillinger samt aggression præget af fysisk vold).
    - Forsigtighed skal udvises, idet der er en øget risiko for ekstrapyramidale bivirkninger hos disse patienter.
    - Antipsykotika anvendes i små doser.
- Ikke-psykotiske tilstande.
    - Ved behandlingsresistent angst.
    - Ved lettere abstinenstilstande efter alkohol- og medicinmisbrug (specielt hvor der er mistanke om, at benzodiazepiner kan føre til (yderligere) misbrug).
- I neurologien.
    - Til symptomatisk dæmpning af hyperkinesier.
        - Tardive dyskinesier.
        - Chorea Huntington.
        - Gilles de la Tourettes syndrom.
    - Ved neuropatier.
    - Ved migræne.
- Andre somatiske indikationer.

- Kvalme og opkastning.
- Smertetilstande som f.eks. zoster- og cancersmerter (oftest som supplement til anden analgetisk behandling).

Bivirkninger:

- Neurologiske bivirkninger.
- Ikke-neurologiske bivirkninger (i langtidsbehandlingen begrænses brugen af quetiapin ofte, pga. tilbøjeligheden til at fremkalde sedation og vægtstigning).
  - Sedation (især ved behandling med quetiapin).
  - Vægtstigning (kan selv efter få ugers behandling komme til at udgøre et stort problem).

Dekarboxylasehæmmer

Benserazid

Farmakodynamik:

- Benserazid hæmmer DOPA-dekarboxylasen, der normalt straks omdanner L-DOPA til dopamin. Koncentrationen af L-DOPA er derfor i CNS normalt lav.
  - Dopamin og dekarboxylasehæmmere (benserazid) passerer ikke blod-hjerne-barrieren.
  - Ved tilsætning af en dekarboxylasehæmmer vil en større mængde levodopa forblive uomdannet og passere blod-hjerne-barrieren.

Farmakokinetik:

- Halveringstid: ret kort.

Anvendelse:

- Gives i kombination med levodopa ved substitutionsbehandling af Parkinsons sygdom.

Serotoninagonister

Serotonin/5-hydroxytryptamin (5-HT)

Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme
  - Er i CNS og PNS involveret i:
    - Regulation af søvn og døgnrytmer.
    - Regulation af stemningsleje (via 5-HT_4- og 5-HT_7-receptorer). Dette udnyttes ved antidepressiv effekt af SERT-inhibitorer, der er selektive serotoningenoptagelseshæmmere.

- Betydning for psykotiske tilstande.
- Af betydning for vores evne til at filtrere uvæsentlige sensoriske input fra.
- Regulering af appetit og fødeindtagelse (via 5-HT_{2A}- og 5-HT_{2C}-receptorer ved bl.a. at regulere frisætningen af GABA og glutamat samt 5-HT_4-receptorer). Blokering af serotoninreceptorer (især 5-HT_2-receptorer) øger appetitten og medfører en vægtøgning, der kan være kraftig.
- Regulering af kropstemperatur.
- Kontrol af seksuelle funktioner.
- Medierer kvalme og opkastning (via stimulering af 5-HT_3-receptorer lokaliseret på sensoriske nerveender i gastrointestinalkanalen og i hjernens kemotriggerzone i area postrema i medulla oblongata).
- Smerte og kløe (via aktivering af sensoriske nerveender sammen med histamin).
- Spiller en rolle i indlæring og hukommelse (via 5-HT_4-receptorer).

o Gastrointesinalt frigives serotonin fra enterokromaffine celler, der fungerer som sensorer for tarmens "tilstand".
- Stimulerer gastrointestinal tonus og motilitet, enten ved direkte påvirkning af glat muskulatur eller indirekte at stimulere ganglieceller i tarmvæggen (via 5-HT_3-receptorer i autonome og enteriske neuroner og 5-HT_4-receptorer).
  - Ved serotoninproducerende tumorer i de enterokromaffine celler (karcinoid tumor) kan man derfor se diaré.
  - Ligeledes kan man se diaré som en bivirkning til behandling med inhibitorer af SERT (SSRI-præparater), hvilket medfører øget ekstracellulær koncentration af serotonin.

o Kardiovaskulære effekter varierer med kargebeter.
- De fleste større kar, herunder både vener og arterier, kontraheres af serotonin (via 5-HT_{2A}- og 5-HT_{2B}-receptorer, der findes på de glatte muskelceller i gastrointestinalkanalen, bronkier og kar).
  - Bl.a. kontraheres pulmonale kar, hvilket kan biddrage til serotonins mulige involvering i pulmonal hypertension.
- Kan forstærke effekten af andre karkontraherende stoffer som f.eks. noradrenalin og angiotensin II.
- Kan (omvendt fra ovenstående) også forårsage kardilatation, bl.a. i skeletmuskulatur og koronarkar, via stimulering af frigivelse af NO og prostaglandiner fra endotelceller (via 5-HT_7-receptorer).
  - Når endotelet er beskadiget, induceres dog kontaktion af koronarkar.
- Kan dilatere cerebrale kar, hvilket måske kan forklare den analgetiske effekt af serotoninreceptor-agonister ved migræne (via 5-HT_{1D}-receptorerne).
- Den direkte effekt på hjertet er relativt beskeden og omfatter en svag kronotropisk og inotropisk effekt.
- Serotonin spiller ikke en rolle ved regulering af det normale blodtryk, idet der kun er relativt små mængder af serotonin i blodet. Dette kan dog

ændres dramatisk ved karcinoid tumor, hvor store mængder af cirkulerende serotonin kan forekomme.
        - Indirekte kan høje mængder af serotonin også medføre bl.a. subendokardie fibroplasi og nedsat klapfunktion.
    - Blodplader
        - Ved beskadigelser af blodkar frigøres serotonin fra blodplader sammen med adenosindifosfat (ADP) og andre mediatorer, hvorved blodpladerne aggregerer (ved aktivering af 5-HT_{2A}-receptorer).
            - Hvis endotelet er intakt, i f.eks. koronarkar, vil den frigivne serotonin dilatere karret.
            - Hvis endotelet er beskadiget (f.eks. ved aterosklerose), vil serotonin kontrahere karret, hvilket yderligere kan reducere blodgennemstrømningen.
    - Respiratorisk
        - Svag bronkokonstriktorisk effekt via en direkte virkning på den glatte muskulatur. Dette kan forværre og evt. fremkalde astmaanfald hos patienter med 5-HT-producerende tumorer.

Farmakokinetik:

- Dannelse af serotonin
    - Dannes ud fra aminosyren tryptofan, der aktivt optages i cellerne, før den konverteres til 5-hydroxytryptofan vha. enzymet tryptofanhydroxylase (findes udelukkende i serotoninproducerende celler).
    - 5-hydroxytryptofan dekarboxyleres til serotonin/5-hydroxytryptamin vha. aminosyredekarboxylase.
- Elimination
    - Metaboliseres ved:
        - Deaminering katalyseret af monoaminooxidase (MAO)-systemet.
        - Efterfølgende oxidering til 5-hydroxyindoleddikesyre (5-HIAA), som udskilles med urinen.

Sumatriptan

5-HT_1-receptor-agonist.
Er et triptan, der er en gruppe af stoffer, der anvendes ved akut migræne, og som er agonister på 5-$HT_{1B/1D}$-receptorer.
Farmakokinetik:

- Administration:
    - Oralt som tabletter (i behandlingen af migræne).
    - Subkutan injektion (er væsentligt mere effektivt end triptaner som tablet og kan bruges ved svære anfald og ved Hortons hovedpine).
    - Intranasal spray (kan bruges, hvis oral indtagelse er usikker pga. opkastninger).
    - Stikpille (kan bruges, hvis oral indtagelse er usikker pga. opkastninger).
- Dosering:
    - Dosis på baggrund af administration:
        - Subkutan dosis: 6 mg.

        - Peroral dosis: 50 mg (evt. 100 mg).
        - Intranasal dosis: 20 mg.
        - Stikpilledosis: 25 mg.
    - Hvis der ikke er effekt af én dosis, opnås der ikke øget effekt ved at gentage dosis af en triptan.
    - Evt. recidiv af migrænen efter optimal behandling kan (med god effekt) behandles med fornyet triptandosis.
- Oral biotilgængelighed: 14 %.
- Biotilgængelighed ved subkutan administration: næsten 100 %.
- Maksimal plasmakoncentration opnås efter 10 minutter (ved subkutan injektion).
- Halveringstid: ca. 2 timer.

Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Agonist på 5-HT_{1B}- og 5-HT_{1D}-receptorer (der overvejende findes i det kranielle kredsløb).
        - Udløser kontrahering af intrakranielle, ekstracerebrale kar ved direkte effekt på vaskulære glatte muskelceller (ligesom ergotamin).
            - Har kun en mindre, forbigående vasokonstriktorisk effekt på perifere kar (pga. beskeden tilstedeværelse af 5-$HT_{1B/1D}$-receptoren.
            - Kan have en vasokonstriktorisk effekt på koronarkarrene, når de er aterosklerotiske.
        - Udløser hæmmet frisætning af vasoaktive neuropeptider.
        - Udløser hæmmet nociceptiv neurotransmission.
        - Effekten ved migræne er betinget af:
            - Kontraherer/dilaterer kranielle kar ved en 5-HT_{1B}-mekanisme.
            - Hæmmer neurogen inflammation omkring karrene (ved påvirkning af afferente fibre i trigeminusnerven) ved en 5-HT_{1D}-mekanisme.
            - Hæmmer trigeminusaktiviteten centralt i hjernestammen.
    - Agonist med høj affinitet for 5-HT_{1F}-receptorer.

Anvendelse:

- Mod akut migræne som anfaldskuperende behandling (anvendes langt hyppigere ved akut migræne end ergotamin, pga. betydeligt færre bivirkninger).
    - Både mod migræne med aura og migræne uden aura.
    - Recidiv af migræneanfaldet efter primært vellykket behandling ses i ca. 30 % af tilfældene efter behandling med sumatriptan.
- Mod Hortons hovedpine (ved subkutan administration).

Bivirkninger:

- Akutte bivirkninger:
    - Forbigående følelse af prikken, trykken og pressen overalt på kroppen.
    - Træthed og døsighed.
- Kronisk hovedpine/medicininduceret hovedpine (ved daglig eller næsten daglig indtagelse af triptaner).

Kontraindikationer:

- Patienter med iskæmisk hjertesygdom.
- Patienter med variantangina.
- Patienter med ukontrolleret hypertension.
- Patienter med symptomgivende perifere vaskulære lidelser.
- Patienter som er i behandling med sekalealkaloider.
- Graviditet.

Ergotamin/ergotamine

Partiel agonist på 5-HT_1-receptorer.
Er et ergotalkaloid, hvilket omfatter alkaloider fra svampen meldrøjer/Claviceps purpurea, som angriber korn- og græsarter (især rug og rajgræs), hvoraf mange udviser høj affinitet for 5-HT-receptorer.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Partiel agonist på 5-HT_1-receptorer (især 5-HT_{1B}).
        - Er en generel vasokonstriktor:
            - Kontraherer både arterier, arterioler og vener (i modsætning til sumatriptan), sandsynligvis pga. agonistisk effekt på både 5-$HT_{1B/1D}$-receptoren og 5-HT_2-receptoren.
                - Effekten på ekstremitetsarterierne er langvarig (kan måles som en nedsættelse af det systoliske blodtryk i ekstremiteterne 24 timer efter indgift af en normal terapeutisk dosis af stoffet).
                - Kan centralt resultere i forhøjet blodtryk.
            - Medfører kontrahering af intrakranielle kar, hvilket menes at ligge bag effekten af ergotamin ved akut migræneanfald.
    - Agonist på α-adrenerge receptorer.

Anvendelse:

- Akut migræneanfald.
    - Både mod migræne med aura og migræne uden aura.

Bivirkninger:

- Smerter i ekstremiteterne (skyldes den generelle vasokonstriktion af arterierne).
- Akroparæstesier (skyldes den generelle vasokonstriktion af arterierne).

Kontraindikationer:

- Bør ikke gives til gravide (pga. uteruskontraherende effekt).
- Septikæmi.
- Leversygdomme.
- Hjerte-kar-sygdomme.

Forgiftning:

- Kan medføre akut demens ledsaget af hallucinationer samt kraftige vasospasmer, der udløser voldsomme smerter og gangræn pga. iskæmi.

Buspiron

Anxiolytikum.
Azapiron.
Selektiv partiel 5-HT_{1A}-receptor-agonist.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
  - Er en selektiv partiel agonist på 5-HT_{1A}-receptorer og udløser herved en angstdæmpende (anxiolytisk) effekt.
  - Binder til dopaminreceptorer.
    - Har en overvejende dopaminfaciliterende effekt.
- Har ingen affinitet for GABA-receptorer (i modsætning til benzodiazepiner).
- Besidder ikke benzodiazepinernes sedative og afhængighedsskabende effekt (fører ikke til udvikling af afhængighed).
- Den anxiolytiske effekt er noget mindre end den, man ser ved behandling med benzodiazepiner.

Farmakokinetik:

- Absorption:
  - Absorberes hurtigt og fuldstændigt fra mave-tarm-kanalen.
- Maksimal plasmakoncentration: opnås efter 1-1,5 time.
- Elimination:
  - Undergår betydelig førstepassagemetabolisme i leveren.
    - Biotilgængeligheden er ca. 5 %.
  - En lille del (mindre end 0,1 %) udskilles uomdannet i urinen.
- Halveringstid: ca. 5 timer.

Anvendelse:

- Mod angst.
  - Generaliseret angst (angst præget af anspændthed, bekymringstendens og almen ængstelse over for dagligdagens begivenheder).

Bivirkninger:

- Hovedpine.
- Kvalme.
- Initial forværring af angstsymptomer (ses som ved SSRI-præparater).

Interaktioner:

- Samtidig behandling med MAO-hæmmere kan forårsage forhøjet blodtryk.

Lysergsyrediætylamid (LSD)

Er et hallucinogen.
5-HT_{2A}- og 5-HT_{1A}-receptor-agonist.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
  - Er partiel agonist på 5-HT_{2A}-receptorer med 5-HT_{2A}-receptorer som det primære target for dets kraftige hallucinogene virkninger.

        - Den hallucinogene effekt af LSD skyldes altså primært aktivering af 5-HT_2-serotoninreceptorer.
    - Er partiel agonist på 5-HT_{1A}-receptorer.
    - Har affinitet for dopaminerge receptorer.

Serotonintransporter (SERT)-inhibitorer

Citalopram

SSRI-præparat (selektiv serotoningenoptagelseshæmmer).
Antidepressivum.
Sekundært analgetikum.
Markedsføres som racemat, hvor såvel R- som S-formen (begge enantiomerer) indgår i lægemidlet.

- Såvel ønskede som uønskede virkninger kan knytte sig til én eller begge enantiomerer og til deres respektive metabolitter.

Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Selektiv og kompetitiv hæmmer af SERT uden betydende affinitet for de beslægtede transportere for noradrenalin (NET) og dopamin (DAT).
        - Forårsager en selektiv markant øgning i den synaptiske serotoninkoncentration.
    - Har ingen betydende affinitet for G-protein-koblede receptorer.
    - Det øgede synapseindhold af serotonin indtræder hurtigt efter start på antidepressiv behandling.
        - Medfører øget stimulation af præ- og postsynaptiske serotoninreceptorer. Sekundært til den øgede stimulation af receptorer vil der i forløbet af de første ugers behandling ske:
            - Receptornedregulering (via intracellulære signalmekanismer).
            - Ændret genekspression.
                - Fører til øget syntese af andre proteiner (brain derived neurotrophic factor (BDNF) er vist at fremme hjernens plasticitet ved at stimulere neurogenese og synapsedannelse, og spiller formentlig en rolle for depressionens patofysiologi når nedreguleret).
        - Den umiddelbare øgning af serotoninindhold i synapserne efter påbegyndelse af antidepressiv behandling kan forklare den tidlige optræden af bivirkninger.
        - De sekundære virkninger til det øgede synapseindhold af serotonin hænger tidsmæssigt sammen med den forsinkede indsættelse af klinisk bedring.
            - Disse sekundære virkninger kan også forklare, hvorfor nogle af de antidepressive virkninger aftager inden for de første uger.

    - Antidepressiv behandling kan modvirke atrofi af hippocampus og andre limbiske strukturer, der er en del af patofysiologien ved depression.
- Den kliniske effekt indtræder langsomt, idet signifikant antidepressiv effekt tidligst ses efter 2 uger og oftest efter 3-4 ugers behandling.
    - Menes at være et resultat af langsomt indtrædende adaptive ændringer i funktionen af bl.a. præsynaptiske 5-HT_1-receptorer.
- Efter 2-4 ugers behandling tages stilling til ændring af behandlingen.
    - Mest almindeligt er det at skifte til et TCA under plasmamonitorering eller til et dual action-præparat (venlafaxin).
    - Behandling med SSRI kan augmenteres/forstærkes med enten quetiapin eller litium (eller aripiprazol kan tillægges i relativ lav dosering).
- Kombination af to antidepressiva kan almindeligvis ikke anbefales.
    - Undtagelsen er dog ved bivirkninger i form af søvnproblemer eller seksuelle problemer.
- Har færre bivirkninger (i kraft af deres SERT-selektivitet) end andre antidepressiva, hvorfor de oftest anvendes som førstevalgspræparater.
- Ophør af medikamentel behandling bør foregå under langsom udtrapning (f.eks. over 4 uger), idet der hos mange patienter optræder et ophørssyndrom.
    - Ophørssyndromet skyldes kompensatorisk nedregulering af serotoninreceptorer, der i en periode vedvarer efter at det lægemiddelinducerede, øgede serotoninindhold i synapserne er tilendebragt.
        - Varer sjældent mere end en uge.
    - Symptomerne skyldes serotonerg hypostimulation og omfatter:
        - Svimmelhed.
        - Kvalme.
        - Hovedpine.
        - Angst.
        - Irritabilitet.
        - Nedsat stemningsleje.
        - Søvnforstyrrelse.
        - Influenzalignende symptomer.

Farmakokinetik:

- Dosisniveau: 20-60 mg pr. dag.
- Absorbtionen af antidepressiva er relativt komplet.
- Den systemiske tilgængelighed er nedsat pga. førstepassagemetabolisme i leveren.
    - Graden af førstepassagemetabolisme varierer fra 20-50 % for de forskellige antidepressiva (men der ses udtalt interindividuel variation på samme lægemiddel).
- Fordelingen til vævene, herunder hjernen, sker hurtigt, og vævsbindingen er generelt udtalt.
- Proteinbindingen i plasma varierer (venlafaxin ca. 30 %).
- Elimination:
    - Altovervejende ved metabolisme i leveren.
        - Demetylering og hydroxylering (via CYP-isoenzymer).
            - CYP2D6 (vigtigst).

                - CYP1A2.
                - CYP2C19.
                - CYP3A4.
            - Efterfølgende glukuronidering.
        - Clearence for antidepressive lægemidler er nedsat hos ældre (begrunder, sammen med en øget farmakodynamisk følsomhed, en mere forsigtig dosering af antidepressiva til ældre).
- Tilsyneladende fordelingsvolumen: 5-25 liter pr. kg.
- Halveringstid: 36 timer.

Anvendelse:

- Mod unipolære depressive tilstande.
    - Anvendes til behandling af moderate til svære depressive episoder (som førstevalg).
        - Til behandling af moderat til svær depression under graviditet og amning.
    - Antidepressiva anvendes ikke til lette depressive episoder. Disse behandles med psykoterapi.
- Som supplement til stemningsstabiliserende lægemidler (sekundær position) ved behandling af depressive episoder ved bipolar affektiv sindslidelse.
    - Antages at kunne destabilisere sygdomsforløbet gennem udløsning af maniske symptomer (i visse tilfælde). Ved kombination af antidepressiva med stemningsstabiliserende lægemidler er denne risiko dog minimal.
- Mod angstsygdomme/affektive sygdomme (førstevalgspræparater. Symptomlindring indsætter først efter måneders behandling).
    - Panikangst (SSRI er førstevalgspræparater).
    - Fobisk angst.
    - Social angst.
    - Generaliseret angst (SSRI er førstevalgspræparater).
    - Obsessiv-kompulsiv sygdom (OCD).
    - Posttraumatisk belastningsreaktion (PTSD).
- Spiseforstyrrelser som anoreksi og især bulimi.
- Helt eller delvist udviklet depressionssyndrom hos patienter med:
    - Parkinsons sygdom.
    - Apopleksi.
    - Myokardieinfarkt.
- Agitation ved demens.

Bivirkninger (er væsentligst knyttet til den øgede serotoninaktivitet, men bivirkningsprofilen er også påvirket af andre farmakodynamiske virkninger. Færre og mindre alvorlige end for TCA):

- Symptomer udløst af høj serotoninaktivitet:
    - Hovedpine.
    - Kvalme.
    - Diaré.
    - Svedtendens.
    - Agitation.
    - Søvnforstyrrelse.

    - Seksuel dysfunktion i form af forsinket eller udeblevet ejakulation og manglende orgasme.
- Hos ældre:
    - Hyponatriæmi (syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, hyppigt).
- Forlænger blødningstiden som følge af påvirkning af trombocytterne.
- Øget risiko for gastrointestinal blødning, når SSRI kombineres med NSAID.
- Serotonergt syndrom (hyperstimulation af serotoninreceptorerne som følge af overdosering med SSRI eller samtidig behandling med andre serotonergt virkende farmaka).
    - Temperaturstigning.
    - Muskeltrækninger.
    - Bevisthedsplumring.

Paroxetin

SSRI-præparat (selektiv serotoningenoptagelseshæmmer).
Sekundært analgetikum.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Selektiv og kompetitiv hæmmer af SERT uden betydende affinitet for de beslægtede transportere for noradrenalin (NET) og dopamin (DAT).
        - Forårsager en selektiv øgning i den synaptiske serotoninkoncentration.
    - Har ingen betydende affinitet for G-protein-koblede receptorer.
    - Det øgede synapseindhold af serotonin indtræder hurtigt efter start på antidepressiv behandling.
        - Medfører øget stimulation af præ- og postsynaptiske serotoninreceptorer. Sekundært til den øgede stimulation af receptorer vil der i forløbet af de første ugers behandling ske:
            - Receptornedregulering (via intracellulære signalmekanismer).
            - Ændret genekspression.
                - Fører til øget syntese af andre proteiner (brain derived neurotrophic factor (BDNF) er vist at fremme hjernens plasticitet ved at stimulere neurogenese og synapsedannelse, og spiller formentlig en rolle for depressionens patofysiologi når nedreguleret).
        - Den umiddelbare øgning af serotoninindhold i synapserne efter påbegyndelse af antidepressiv behandling kan forklare den tidlige optræden af bivirkninger.
        - De sekundære virkninger til det øgede synapseindhold af serotonin hænger tidsmæssigt sammen med den forsinkede indsættelse af klinisk bedring.
            - Disse sekundære virkninger kan også forklare, hvorfor nogle af de antidepressive virkninger aftager inden for de første uger.
    - Antidepressiv behandling kan modvirke atrofi af hippocampus og andre limbiske strukturer, der er en del af patofysiologien ved depression.

- Den kliniske effekt indtræder langsomt, idet signifikant antidepressiv effekt tidligst ses efter 2 uger og oftest efter 3-4 ugers behandling.
    - Menes at være et resultat af langsomt indtrædende adaptive ændringer i funktionen af bl.a. præsynaptiske 5-HT_1-receptorer.
- Efter 2-4 ugers behandling tages stilling til ændring af behandlingen.
    - Mest almindeligt er det at skifte til et TCA under plasmamonitorering eller til et dual action-præparat (venlafaxin).
    - Behandling med SSRI kan augmenteres/forstærkes med enten quetiapin eller litium (eller aripiprazol kan tillægges i relativ lav dosering).
- Kombination af to antidepressiva kan almindeligvis ikke anbefales.
    - Undtagelsen er dog ved bivirkninger i form af søvnproblemer eller seksuelle problemer.
- Har færre bivirkninger (i kraft af deres SERT-selektivitet) end andre antidepressiva, hvorfor de oftest anvendes som førstevalgspræparater.
- Ophør af medikamentel behandling bør foregå under langsom udtrapning (f.eks. over 4 uger), idet der hos mange patienter optræder et ophørssyndrom.
    - Ophørssyndromet skyldes kompensatorisk nedregulering af serotoninreceptorer, der i en periode vedvarer efter at det lægemiddelinducerede, øgede serotoninindhold i synapserne er tilendebragt.
        - Varer sjældent mere end en uge.
    - Symptomerne skyldes serotonerg hypostimulation og omfatter:
        - Svimmelhed.
        - Kvalme.
        - Hovedpine.
        - Angst.
        - Irritabilitet.
        - Nedsat stemningsleje.
        - Søvnforstyrrelse.
        - Influenzalignende symptomer.

Farmakokinetik:

- Dosisniveau: 20-50 mg pr. dag.
- Absorbtionen af antidepressiva er relativt komplet.
- Den systemiske tilgængelighed er nedsat pga. førstepassagemetabolisme i leveren.
    - Graden af førstepassagemetabolisme varierer fra 20-50 % for de forskellige antidepressiva (men der ses udtalt interindividuel variation på samme lægemiddel).
- Fordelingen til vævene, herunder hjernen, sker hurtigt, og vævsbindingen er generelt udtalt.
- Proteinbindingen i plasma varierer (venlafaxin ca. 30 %).
- Elimination:
    - Altovervejende ved metabolisme i leveren.
        - Demetylering og hydroxylering (via CYP-isoenzymer).
            - CYP2D6 (vigtigst).
            - CYP1A2.
            - CYP2C19.

        - CYP3A4.
        - Efterfølgende glukuronidering.
    - Clearence for antidepressive lægemidler er nedsat hos ældre (begrunder, sammen med en øget farmakodynamisk følsomhed, en mere forsigtig dosering af antidepressiva til ældre).
- Paroxetin er potent hæmmer af CYP2D6, hvilket giver risiko for interaktionsproblemer.
- Tilsyneladende fordelingsvolumen: 5-25 liter pr. kg.
- Halveringstid: 24 timer.

Anvendelse:

- Mod unipolære depressive tilstande.
    - Anvendes til behandling af moderate til svære depressive episoder (som førstevalg).
    - Antidepressiva anvendes ikke til lette depressive episoder. Disse behandles med psykoterapi.
- Som supplement til stemningsstabiliserende lægemidler (sekundær position) ved behandling af depressive episoder ved bipolar affektiv sindslidelse.
    - Antages at kunne destabilisere sygdomsforløbet gennem udløsning af maniske symptomer (i visse tilfælde). Ved kombination af antidepressiva med stemningsstabiliserende lægemidler er denne risiko dog minimal.
- Mod angstsygdomme/affektive sygdomme (førstevalgspræparater. Symptomlindring indsætter først efter måneders behandling).
    - Panikangst (SSRI er førstevalgspræparater).
    - Fobisk angst.
    - Social angst.
    - Generaliseret angst (SSRI er førstevalgspræparater).
    - Obsessiv-kompulsiv sygdom (OCD).
    - Posttraumatisk belastningsreaktion (PTSD).
- Spiseforstyrrelser som anoreksi og især bulimi.
- Helt eller delvist udviklet depressionssyndrom hos patienter med:
    - Parkinsons sygdom.
    - Apopleksi.
    - Myokardieinfarkt.
- Agitation ved demens.

Bivirkninger (er væsentligst knyttet til den øgede serotoninaktivitet, men bivirkningsprofilen er også påvirket af andre farmakodynamiske virkninger. Færre og mindre alvorlige end for TCA):

- Symptomer udløst af høj serotoninaktivitet:
    - Hovedpine.
    - Kvalme.
    - Diaré.
    - Svedtendens.
    - Agitation.
    - Søvnforstyrrelse.
    - Seksuel dysfunktion i form af forsinket eller udeblevet ejakulation og manglende orgasme.

- Hos ældre:
    - Hyponatriæmi (syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, hyppigt).
- Forlænger blødningstiden som følge af påvirkning af trombocytterne.
- Øget risiko for gastrointestinal blødning, når SSRI kombineres med NSAID.
- Serotonergt syndrom (hyperstimulation af serotoninreceptorerne som følge af overdosering med SSRI eller samtidig behandling med andre serotonergt virkende farmaka).
    - Temperaturstigning.
    - Muskeltrækninger.
    - Bevisthedsplumring.

Fluvoxamin/fluvoxamine

SSRI-præparat (selektiv serotoningenoptagelseshæmmer).
Sekundært analgetikum.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Selektiv og kompetitiv hæmmer af SERT uden betydende affinitet for de beslægtede transportere for noradrenalin (NET) og dopamin (DAT).
        - Forårsager en selektiv øgning i den synaptiske serotoninkoncentration.
    - Har ingen betydende affinitet for G-protein-koblede receptorer.
    - Det øgede synapseindhold af serotonin indtræder hurtigt efter start på antidepressiv behandling.
        - Medfører øget stimulation af præ- og postsynaptiske serotoninreceptorer. Sekundært til den øgede stimulation af receptorer vil der i forløbet af de første ugers behandling ske:
            - Receptornedregulering (via intracellulære signalmekanismer).
            - Ændret genekspression.
                - Fører til øget syntese af andre proteiner (brain derived neurotrophic factor (BDNF) er vist at fremme hjernens plasticitet ved at stimulere neurogenese og synapsedannelse, og spiller formentlig en rolle for depressionens patofysiologi når nedreguleret).
        - Den umiddelbare øgning af serotoninindhold i synapserne efter påbegyndelse af antidepressiv behandling kan forklare den tidlige optræden af bivirkninger.
        - De sekundære virkninger til det øgede synapseindhold af serotonin hænger tidsmæssigt sammen med den forsinkede indsættelse af klinisk bedring.
            - Disse sekundære virkninger kan også forklare, hvorfor nogle af de antidepressive virkninger aftager inden for de første uger.
    - Antidepressiv behandling kan modvirke atrofi af hippocampus og andre limbiske strukturer, der er en del af patofysiologien ved depression.
- Den kliniske effekt indtræder langsomt, idet signifikant antidepressiv effekt tidligst ses efter 2 uger og oftest efter 3-4 ugers behandling.

    - Menes at være et resultat af langsomt indtrædende adaptive ændringer i funktionen af bl.a. præsynaptiske 5-HT_1-receptorer.
- Efter 2-4 ugers behandling tages stilling til ændring af behandlingen.
    - Mest almindeligt er det at skifte til et TCA under plasmamonitorering eller til et dual action-præparat (venlafaxin).
    - Behandling med SSRI kan augmenteres/forstærkes med enten quetiapin eller litium (eller aripiprazol kan tillægges i relativ lav dosering).
- Kombination af to antidepressiva kan almindeligvis ikke anbefales.
    - Undtagelsen er dog ved bivirkninger i form af søvnproblemer eller seksuelle problemer.
- Har færre bivirkninger (i kraft af deres SERT-selektivitet) end andre antidepressiva, hvorfor de oftest anvendes som førstevalgspræparater.
- Ophør af medikamentel behandling bør foregå under langsom udtrapning (f.eks. over 4 uger), idet der hos mange patienter optræder et ophørssyndrom.
    - Ophørssyndromet skyldes kompensatorisk nedregulering af serotoninreceptorer, der i en periode vedvarer efter at det lægemiddelinducerede, øgede serotoninindhold i synapserne er tilendebragt.
        - Varer sjældent mere end en uge.
    - Symptomerne skyldes serotonerg hypostimulation og omfatter:
        - Svimmelhed.
        - Kvalme.
        - Hovedpine.
        - Angst.
        - Irritabilitet.
        - Nedsat stemningsleje.
        - Søvnforstyrrelse.
        - Influenzalignende symptomer.

Farmakokinetik:

- Dosisniveau: 100-200 mg pr. dag.
- Absorbtionen af antidepressiva er relativt komplet.
- Den systemiske tilgængelighed er nedsat pga. førstepassagemetabolisme i leveren.
    - Graden af førstepassagemetabolisme varierer fra 20-50 % for de forskellige antidepressiva (men der ses udtalt interindividuel variation på samme lægemiddel).
- Fordelingen til vævene, herunder hjernen, sker hurtigt, og vævsbindingen er generelt udtalt.
- Proteinbindingen i plasma varierer (venlafaxin ca. 30 %).
- Elimination:
    - Altovervejende ved metabolisme i leveren.
        - Demetylering og hydroxylering (via CYP-isoenzymer).
            - CYP2D6 (vigtigst).
            - CYP1A2.
            - CYP2C19.
            - CYP3A4.
        - Efterfølgende glukuronidering.

    - Clearence for antidepressive lægemidler er nedsat hos ældre (begrunder, sammen med en øget farmakodynamisk følsomhed, en mere forsigtig dosering af antidepressiva til ældre).
- Fluvoxamin er potent hæmmer af CYP1A2 og CYP2C19, hvilket giver risiko for interaktionsproblemer.
- Tilsyneladende fordelingsvolumen: 5-25 liter pr. kg.
- Halveringstid: 20 timer.

Anvendelse:

- Mod unipolære depressive tilstande.
    - Anvendes til behandling af moderate til svære depressive episoder (som førstevalg).
    - Antidepressiva anvendes ikke til lette depressive episoder. Disse behandles med psykoterapi.
- Som supplement til stemningsstabiliserende lægemidler (sekundær position) ved behandling af depressive episoder ved bipolar affektiv sindslidelse.
    - Antages at kunne destabilisere sygdomsforløbet gennem udløsning af maniske symptomer (i visse tilfælde). Ved kombination af antidepressiva med stemningsstabiliserende lægemidler er denne risiko dog minimal.
- Mod angstsygdomme/affektive sygdomme (førstevalgspræparater. Symptomlindring indsætter først efter måneders behandling).
    - Panikangst (SSRI er førstevalgspræparater).
    - Fobisk angst.
    - Social angst.
    - Generaliseret angst (SSRI er førstevalgspræparater).
    - Obsessiv-kompulsiv sygdom (OCD).
    - Posttraumatisk belastningsreaktion (PTSD).
- Spiseforstyrrelser som anoreksi og især bulimi.
- Helt eller delvist udviklet depressionssyndrom hos patienter med:
    - Parkinsons sygdom.
    - Apopleksi.
    - Myokardieinfarkt.
- Agitation ved demens.

Bivirkninger (er væsentligst knyttet til den øgede serotoninaktivitet, men bivirkningsprofilen er også påvirket af andre farmakodynamiske virkninger. Færre og mindre alvorlige end for TCA):

- Symptomer udløst af høj serotoninaktivitet:
    - Hovedpine.
    - Kvalme.
    - Diaré.
    - Svedtendens.
    - Agitation.
    - Søvnforstyrrelse.
    - Seksuel dysfunktion i form af forsinket eller udeblevet ejakulation og manglende orgasme.
- Hos ældre:

    - Hyponatriæmi (syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, hyppigt).
- Forlænger blødningstiden som følge af påvirkning af trombocytterne.
- Øget risiko for gastrointestinal blødning, når SSRI kombineres med NSAID.
- Serotonergt syndrom (hyperstimulation af serotoninreceptorerne som følge af overdosering med SSRI eller samtidig behandling med andre serotonergt virkende farmaka).
    - Temperaturstigning.
    - Muskeltrækninger.
    - Bevisthedsplumring.

Venlafaxin

Dual action-præparat.
SNRI-præparat (serotonin-noradrenalingenoptagelseshæmmer).
Sekundært analgetikum.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Hæmmer kompetitivt og med høj affinitet både SERT og NET.
        - Forårsager en større øgning af den synaptiske serotoninkoncentration.
        - Forårsager en mindre øgning af den synaptiske noradrenalinkoncentration.
    - Har ingen betydende affinitet for G-protein-koblede receptorer.
    - Effekten indtræder langsomt, hvilket menes at involvere en række adaptive ændringer på receptorniveau.
    - Det øgede synapseindhold af serotonin og/eller noradrenalin indtræder hurtigt efter start på antidepressiv behandling.
        - Medfører øget stimulation af præ- og postsynaptiske serotonin- og/eller noradrenalinreceptorer.
          Sekundært til den øgede stimulation af receptorer vil der i forløbet af de første ugers behandling ske:
            - Receptornedregulering (via intracellulære signalmekanismer).
            - Ændret genekspression.
                - Fører til øget syntese af andre proteiner (brain derived neurotrophic factor (BDNF) er vist at fremme hjernens plasticitet ved at stimulere neurogenese og synapsedannelse, og spiller formentlig en rolle for depressionens patofysiologi når nedreguleret).
        - Den umiddelbare øgning af serotonin- og/eller noradrenalinindhold i synapserne efter påbegyndelse af antidepressiv behandling kan forklare den tidlige optræden af bivirkninger.
        - De sekundære virkninger til det øgede synapseindhold af serotonin og/eller noradrenalin hænger tidsmæssigt sammen med den forsinkede indsættelse af klinisk bedring.
            - Disse sekundære virkninger kan også forklare, hvorfor nogle af de antidepressive virkninger aftager inden for de første uger.

    - Antidepressiv behandling kan modvirke atrofi af hippocampus og andre limbiske strukturer, der er en del af patofysiologien ved depression.
- Ophør af medikamentel behandling bør foregå under langsom udtrapning (f.eks. over 4 uger), idet der hos mange patienter optræder et ophørssyndrom.
    - Ophørssyndromet skyldes kompensatorisk nedregulering af serotoninreceptorer, der i en periode vedvarer efter at det lægemiddelinducerede, øgede serotoninindhold i synapserne er tilendebragt.
        - Varer sjældent mere end en uge.
    - Symptomerne skyldes serotonerg hypostimulation og omfatter:
        - Svimmelhed.
        - Kvalme.
        - Hovedpine.
        - Angst.
        - Irritabilitet.
        - Nedsat stemningsleje.
        - Søvnforstyrrelse.
        - Influenzalignende symptomer.

Farmakokinetik:

- Dosisniveau: 75-375 mg pr. dag (150-225 mg/døgn ved anvendelse som analgetikum).
- Absorbtionen af antidepressiva er relativt komplet.
- Den systemiske tilgængelighed er nedsat pga. førstepassagemetabolisme i leveren.
    - Graden af førstepassagemetabolisme varierer fra 20-50 % for de forskellige antidepressiva (men der ses udtalt interindividuel variation på samme lægemiddel).
- Fordelingen til vævene, herunder hjernen, sker hurtigt, og vævsbindingen er generelt udtalt.
- Proteinbindingen i plasma varierer (venlafaxin ca. 30 %).
- Elimination:
    - Altovervejende ved metabolisme i leveren.
        - Demetylering og hydroxylering (via CYP-isoenzymer).
            - CYP2D6 (vigtigst).
            - CYP1A2.
            - CYP2C19.
            - CYP3A4.
        - Efterfølgende glukuronidering.
    - Clearence for antidepressive lægemidler er nedsat hos ældre (begrunder, sammen med en øget farmakodynamisk følsomhed, en mere forsigtig dosering af antidepressiva til ældre).
- Tilsyneladende fordelingsvolumen: 5-25 liter pr. kg.
- Halveringstid: 8 timer.

Anvendelse:

- Mod unipolære depressive tilstande.
    - Anvendes til behandling af moderate til svære depressive episoder.
    - Antidepressiva anvendes ikke til lette depressive episoder. Disse behandles med psykoterapi.

    - Ved det melankoliforme syndrom, kendetegnet af bl.a. særlige somatiske symptomer.
- Som supplement til stemningsstabiliserende lægemidler (sekundær position) ved behandling af depressive episoder ved bipolar affektiv sindslidelse.
    - Antages at kunne destabilisere sygdomsforløbet gennem udløsning af maniske symptomer (i visse tilfælde). Ved kombination af antidepressiva med stemningsstabiliserende lægemidler er denne risiko dog minimal.
- Mod angstsygdomme/affektive sygdomme (førstevalgspræparater).
    - Panikangst (SSRI er førstevalgspræparater).
    - Fobisk angst.
    - Social angst.
    - Generaliseret angst (SSRI er førstevalgspræparater).
    - Obsessiv-kompulsiv sygdom (OCD).
    - Posttraumatisk belastningsreaktion (PTSD).
- Neuropatiske smerter (f.eks. postherpetiske neuralgier, fantomsmerter, diabetisk neuropati, post-stroke-smerter (apoplexia) og smerter efter perifere nerveskader) pga. hæmningen af NET eller den kombinerede hæmning af NET og SERT.
    - Den kliniske effekt er lidt ringere end for TCA.
    - Effektiv smertelindring opnås ved doser på 150-225 mg/døgn.

Bivirkninger (har en beskeden receptorpåvirkning i øvrigt, hvilket medfører en relativt beskeden bivirkningsfrekvens i forhold til TCA):

- Bivirkningsprofilen knytter sig overvejende til øget serotoninaktivitet som for SSRI.
- Blodtryksstigning (blodtrykskontrol anbefales).

Imipramin

Tricyklisk antidepressivum (TCA).
TCA omfatter en gruppe af stoffer, der er karakteriseret af en fælles tricyklisk struktur.
Sekundært analgetikum.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Hæmmer med høj affinitet SERT og/eller NET.
        - Forårsager en øget koncentration af serotonin og/eller noradrenalin i synapserne.
    - Er i varierende grad antagonister på en række G-protein-koblede receptorer (i modsætning til SSRI- og SNRI-præparaterne, hvilket biddrager til ret betydelige bivirkninger og risiko for dødelig effekt ved overdosering).
        - 5-HT-receptorer.
        - Muskarine acetylkolinreceptorer.
        - Histaminreceptorer.
        - α-adrenerge receptorer.
    - Udviser høj affinitet for Na^+-kanaler i hjertet.
    - Det øgede synapseindhold af serotonin og/eller noradrenalin indtræder hurtigt efter start på antidepressiv behandling.

        - Medfører øget stimulation af præ- og postsynaptiske serotonin- og/eller noradrenalinreceptorer.
          Sekundært til den øgede stimulation af receptorer vil der i forløbet af de første ugers behandling ske:
            - Receptornedregulering (via intracellulære signalmekanismer).
            - Ændret genekspression.
                - Fører til øget syntese af andre proteiner (brain derived neurotrophic factor (BDNF) er vist at fremme hjernens plasticitet ved at stimulere neurogenese og synapsedannelse, og spiller formentlig en rolle for depressionens patofysiologi når nedreguleret).
        - Den umiddelbare øgning af serotonin- og/eller noradrenalinindhold i synapserne efter påbegyndelse af antidepressiv behandling kan forklare den tidlige optræden af bivirkninger.
        - De sekundære virkninger til det øgede synapseindhold af serotonin og/eller noradrenalin hænger tidsmæssigt sammen med den forsinkede indsættelse af klinisk bedring.
            - Disse sekundære virkninger kan også forklare, hvorfor nogle af de antidepressive virkninger aftager inden for de første uger.
    - Antidepressiv behandling kan modvirke atrofi af hippocampus og andre limbiske strukturer, der er en del af patofysiologien ved depression.
- TCA er overvejende erstattet af SSRI- og SNRI-præparater på baggrund af deres bivirkninger.
- Den analgetiske effekt på neurogene/neuropatiske smerter er relateret til:
    - Hæmningen af præsynaptisk genoptagelse af serotonin og noradrenalin. Disse biogene aminer er neurotransmittere i endogene smertekontrolmekanismer.
    - Blokering af natriumkanaler.
    - NDMA-antagonist-lignende effekt.

Farmakokinetik:

- Dosisniveau: 150-200 mg pr. dag.
- Absorbtionen af antidepressiva er relativt komplet.
- Den systemiske tilgængelighed er nedsat pga. førstepassagemetabolisme i leveren.
    - Graden af førstepassagemetabolisme varierer fra 20-50 % for de forskellige antidepressiva (men der ses udtalt interindividuel variation på samme lægemiddel).
- Steady state-serumkoncentrationen af TCA kan variere med en faktor 5-30 pga. genetisk betinget variation i CYP-enzymerne (især CYP2D6 og CYP2C19).
    - Patientens CYP2D6-genotype (poor metabolizer, extensive metabolizer og ultrarapid metabolizer) har betydning for doseringen af TCA.
- Fordelingen til vævene, herunder hjernen, sker hurtigt, og vævsbindingen er generelt udtalt.
- Proteinbindingen i plasma varierer (venlafaxin ca. 30 %).
- Elimination:
    - Altovervejende ved metabolisme i leveren.
        - Demetylering og hydroxylering (via CYP-isoenzymer).

        - CYP2D6 (vigtigst).
        - CYP1A2.
        - CYP2C19.
        - CYP3A4.
      - Efterfølgende glukuronidering.
    - Clearence for antidepressive lægemidler er nedsat hos ældre (begrunder, sammen med en øget farmakodynamisk følsomhed, en mere forsigtig dosering af antidepressiva til ældre).
- Den betydelige interindividuelle farmakokinetiske variation har ansporet til udvikling af terapeutisk plasmamonitorering (TDM).
    - Ved behandling med TCA er TDM obligatorisk for at reducere risiko for alvorlige bivirkninger og optimere effekt.
- Vejl. serumkoncentration: 500-1100 nmol/l.
- Tilsyneladende fordelingsvolumen: 5-25 liter pr. kg.
- Halveringstid: 20 timer.

Anvendelse:

- Mod unipolære depressive tilstande.
    - Anvendes til behandling af moderate til svære depressive episoder.
    - Antidepressiva anvendes ikke til lette depressive episoder. Disse behandles med psykoterapi.
    - Anvendes især til behandling af depression der har vist sig resistent over for SSRI- og SNRI-præparater.
    - Ved det melankoliforme syndrom, kendetegnet af bl.a. særlige somatiske symptomer.
- Som supplement til stemningsstabiliserende lægemidler (sekundær position) ved behandling af depressive episoder ved bipolar affektiv sindslidelse.
    - Antages at kunne destabilisere sygdomsforløbet gennem udløsning af maniske symptomer (i visse tilfælde). Ved kombination af antidepressiva med stemningsstabiliserende lægemidler er denne risiko dog minimal.
- Mod angstsygdomme/affektive sygdomme (førstevalgspræparater).
    - Panikangst (SSRI er førstevalgspræparater).
    - Fobisk angst.
    - Social angst.
    - Generaliseret angst (SSRI er førstevalgspræparater).
    - Obsessiv-kompulsiv sygdom (OCD).
    - Posttraumatisk belastningsreaktion (PTSD).
- Mod neurogene smerter/neuropatiske smerter (f.eks. postherpetiske neuralgier, fantomsmerter, diabetisk neuropati, post-stroke-smerter (apoplexia) og smerter efter perifere nerveskader) pga. hæmningen af NET eller den kombinerede hæmning af NET og SERT.
    - Anvendes TCA, opnås markant reduktion i smerter hos 60-70 % af patienter med neuropatiske smerter.
- Mod kronisk spændingshovedpine.
- Forebyggelse af migræne.

Bivirkninger:

- Hyppigste (knyttet til postsynaptisk receptorblokade af kolinerge, noradrenerge (α_1) og histaminerge receptorer.
    - Antikolinerge bivirkninger (opleves af de fleste patienter der behandles med TCA):
        - Initielt:
            - Mundtørhed.
            - Sløret syn.
        - Ved langtidsbehandling:
            - Dårlig mundhygiejne og udtalte tandproblemer (pga. nedsat spytsekretion).
        - Ældre er særligt følsomme for bivirkninger og er ofte generede af:
            - Forstoppelse.
            - Vandladningsbesvær.
            - Akut delirium (konfusion).
    - Antiadrenerge bivirkninger:
        - Ortostatisk hypotension (blodtryksfaldet kan føre til besvimelse og fald med hoftebensbrud til følge).
    - Antihistaminerge bivirkninger:
        - Sedation.
        - Appetitstimulation med deraf følgende vægtøgning.
    - Bivirkninger forårsaget af den kinidinlignende virkning:
        - Hæmning af overledningen i hjertet (kan udløse hjertestop og dødsfald).

Amitriptylin

Tricyklisk antidepressivum (TCA).
TCA omfatter en gruppe af stoffer, der er karakteriseret af en fælles tricyklisk struktur.
Sekundært analgetikum.
Tertiær amin.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Hæmmer med høj affinitet SERT og/eller NET.
        - Forårsager en øget koncentration af især serotonin i synapserne.
        - Forårsager en mindre øget koncentration af noradrenalin i synapserne.
    - Er i varierende grad antagonister på en række G-protein-koblede receptorer (i modsætning til SSRI- og SNRI-præparaterne, hvilket biddrager til ret betydelige bivirkninger og risiko for dødelig effekt ved overdosering).
        - Blokerer 5-HT_2-receptorer.
        - Blokerer muskarine acetylkolinreceptorer.
        - Blokerer histamin H_1-receptorer.
        - Blokerer α_1-adrenerge receptorer.
    - Udviser høj affinitet for Na^+-kanaler i hjertet.
    - Det øgede synapseindhold af serotonin og/eller noradrenalin indtræder hurtigt efter start på antidepressiv behandling.

        - Medfører øget stimulation af præ- og postsynaptiske serotonin- og/eller noradrenalinreceptorer.
          Sekundært til den øgede stimulation af receptorer vil der i forløbet af de første ugers behandling ske:
            - Receptornedregulering (via intracellulære signalmekanismer).
            - Ændret genekspression.
                - Fører til øget syntese af andre proteiner (brain derived neurotrophic factor (BDNF) er vist at fremme hjernens plasticitet ved at stimulere neurogenese og synapsedannelse, og spiller formentlig en rolle for depressionens patofysiologi når nedreguleret).
        - Den umiddelbare øgning af serotonin- og/eller noradrenalinindhold i synapserne efter påbegyndelse af antidepressiv behandling kan forklare den tidlige optræden af bivirkninger.
        - De sekundære virkninger til det øgede synapseindhold af serotonin og/eller noradrenalin hænger tidsmæssigt sammen med den forsinkede indsættelse af klinisk bedring.
            - Disse sekundære virkninger kan også forklare, hvorfor nogle af de antidepressive virkninger aftager inden for de første uger.
    - Antidepressiv behandling kan modvirke atrofi af hippocampus og andre limbiske strukturer, der er en del af patofysiologien ved depression.
- TCA er overvejende erstattet af SSRI- og SNRI-præparater på baggrund af deres bivirkninger.
- Den analgetiske effekt på neurogene/neuropatiske smerter er relateret til:
    - Hæmningen af præsynaptisk genoptagelse af serotonin og noradrenalin. Disse biogene aminer er neurotransmittere i endogene smertekontrolmekanismer.
    - Blokering af natriumkanaler.
    - NDMA-antagonist-lignende effekt.

Farmakokinetik:

- Dosisniveau: 15-200 mg pr. dag.
- Absorbtionen af antidepressiva er relativt komplet.
- Den systemiske tilgængelighed er nedsat pga. førstepassagemetabolisme i leveren.
    - Graden af førstepassagemetabolisme varierer fra 20-50 % for de forskellige antidepressiva (men der ses udtalt interindividuel variation på samme lægemiddel).
- Steady state-serumkoncentrationen af TCA kan variere med en faktor 5-30 pga. genetisk betinget variation i CYP-enzymerne (især CYP2D6 og CYP2C19).
    - Patientens CYP2D6-genotype (poor metabolizer, extensive metabolizer og ultrarapid metabolizer) har betydning for doseringen af TCA.
- Fordelingen til vævene, herunder hjernen, sker hurtigt, og vævsbindingen er generelt udtalt.
- Proteinbindingen i plasma varierer (venlafaxin ca. 30 %).
- Elimination:
    - Altovervejende ved metabolisme i leveren.
        - Demetylering og hydroxylering (via CYP-isoenzymer).

                - CYP2D6 (vigtigst).
                - CYP1A2.
                - CYP2C19.
                - CYP3A4.
            - Efterfølgende glukuronidering.
        - Clearence for antidepressive lægemidler er nedsat hos ældre (begrunder, sammen med en øget farmakodynamisk følsomhed, en mere forsigtig dosering af antidepressiva til ældre).
- Den betydelige interindividuelle farmakokinetiske variation har ansporet til udvikling af terapeutisk plasmamonitorering (TDM).
    - Ved behandling med TCA er TDM obligatorisk for at reducere risiko for alvorlige bivirkninger og optimere effekt.
- Vejl. serumkoncentration: 400-900 nmol/l.
- Tilsyneladende fordelingsvolumen: 5-25 liter pr. kg.
- Halveringstid: 30 timer.

Anvendelse:

- Mod unipolære depressive tilstande.
    - Anvendes til behandling af moderate til svære depressive episoder.
    - Antidepressiva anvendes ikke til lette depressive episoder. Disse behandles med psykoterapi.
    - Anvendes især til behandling af depression der har vist sig resistent over for SSRI- og SNRI-præparater.
    - Ved det melankoliforme syndrom, kendetegnet af bl.a. særlige somatiske symptomer.
- Som supplement til stemningsstabiliserende lægemidler (sekundær position) ved behandling af depressive episoder ved bipolar affektiv sindslidelse.
    - Antages at kunne destabilisere sygdomsforløbet gennem udløsning af maniske symptomer (i visse tilfælde). Ved kombination af antidepressiva med stemningsstabiliserende lægemidler er denne risiko dog minimal.
- Mod angstsygdomme/affektive sygdomme (førstevalgspræparater).
    - Panikangst (SSRI er førstevalgspræparater).
    - Fobisk angst.
    - Social angst.
    - Generaliseret angst (SSRI er førstevalgspræparater).
    - Obsessiv-kompulsiv sygdom (OCD).
    - Posttraumatisk belastningsreaktion (PTSD).
- Mod neurogene smerter/neuropatiske smerter (f.eks. postherpetiske neuralgier, fantomsmerter, diabetisk neuropati, post-stroke-smerter (apoplexia) og smerter efter perifere nerveskader) pga. hæmningen af NET eller den kombinerede hæmning af NET og SERT.
    - Anvendes TCA, opnås markant reduktion i smerter hos 60-70 % af patienter med neuropatiske smerter.
- Mod kronisk spændingshovedpine.

- Profylaktisk mod migræne (kan sjældent ophæve anfaldstendensen helt, men en 50 % reduktion i anfald er realistisk).
    - Forsøges ved manglende effekt af propranolol eller metoprolol.
    - Overvejes til patienter, der har 2-3 svære anfald per måned.
    - Er kun effektiv, hvis patienten ikke har et stort forbrug af specifik migrænemedicin eller almindelige analgetika. Hovedpine, som skyldes overforbrug af medicin, skal derfor udelukkes, inden profylakse iværksættes.

Bivirkninger:

- Hyppigste (knyttet til postsynaptisk receptorblokade af kolinerge, noradrenerge (α_1) og histaminerge receptorer.
    - Antikolinerge bivirkninger (opleves af de fleste patienter der behandles med TCA):
        - Initielt:
            - Mundtørhed.
            - Sløret syn.
        - Ved langtidsbehandling:
            - Dårlig mundhygiejne og udtalte tandproblemer (pga. nedsat spytsekretion).
        - Ældre er særligt følsomme for bivirkninger og er ofte generede af:
            - Forstoppelse.
            - Vandladningsbesvær.
            - Akut delirium (konfusion).
    - Antiadrenerge bivirkninger:
        - Ortostatisk hypotension (blodtryksfaldet kan føre til besvimelse og fald med hoftebensbrud til følge).
    - Antihistaminerge bivirkninger:
        - Sedation.
        - Appetitstimulation med deraf følgende vægtøgning.
    - Bivirkninger forårsaget af den kinidinlignende virkning:
        - Hæmning af overledningen i hjertet (kan udløse hjertestop og dødsfald).

Nortriptylin

Tricyklisk antidepressivum (TCA).
TCA omfatter en gruppe af stoffer, der er karakteriseret af en fælles tricyklisk struktur.
Sekundært analgetikum.
Sekundær amin.
Er den demetylerede form af amitriptylin.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Hæmmer med høj affinitet SERT og/eller NET.
        - Forårsager en øget koncentration af især noradrenalin i synapserne.
        - Forårsager en mindre øget koncentration serotonin i synapserne.
    - Er i varierende grad antagonister på en række G-protein-koblede receptorer (i modsætning til SSRI- og SNRI-præparaterne, hvilket biddrager til ret betydelige

bivirkninger og risiko for dødelig effekt ved overdosering. Effekten af blokeringen er mindre end amitriptylins).
    - Blokerer 5-HT_2-receptorer.
    - Blokerer muskarine acetylkolinreceptorer.
    - Blokerer histamin H_1-receptorer.
    - Blokerer α_1-adrenerge receptorer.
  - Udviser høj affinitet for Na^+-kanaler i hjertet.
  - Det øgede synapseindhold af serotonin og/eller noradrenalin indtræder hurtigt efter start på antidepressiv behandling.
    - Medfører øget stimulation af præ- og postsynaptiske serotonin- og/eller noradrenalinreceptorer.
      Sekundært til den øgede stimulation af receptorer vil der i forløbet af de første ugers behandling ske:
        - Receptornedregulering (via intracellulære signalmekanismer).
        - Ændret genekspression.
          - Fører til øget syntese af andre proteiner (brain derived neurotrophic factor (BDNF) er vist at fremme hjernens plasticitet ved at stimulere neurogenese og synapsedannelse, og spiller formentlig en rolle for depressionens patofysiologi når nedreguleret).
    - Den umiddelbare øgning af serotonin- og/eller noradrenalinindhold i synapserne efter påbegyndelse af antidepressiv behandling kan forklare den tidlige optræden af bivirkninger.
    - De sekundære virkninger til det øgede synapseindhold af serotonin og/eller noradrenalin hænger tidsmæssigt sammen med den forsinkede indsættelse af klinisk bedring.
        - Disse sekundære virkninger kan også forklare, hvorfor nogle af de antidepressive virkninger aftager inden for de første uger.
  - Antidepressiv behandling kan modvirke atrofi af hippocampus og andre limbiske strukturer, der er en del af patofysiologien ved depression.
- TCA er overvejende erstattet af SSRI- og SNRI-præparater på baggrund af deres bivirkninger.
- Den analgetiske effekt på neurogene/neuropatiske smerter er relateret til:
  - Hæmningen af præsynaptisk genoptagelse af serotonin og noradrenalin. Disse biogene aminer er neurotransmittere i endogene smertekontrolmekanismer.
  - Blokering af natriumkanaler.
  - NDMA-antagonist-lignende effekt.

Farmakokinetik:

- Dosisniveau: 100-150 mg pr. dag.
- Absorbtionen af antidepressiva er relativt komplet.
- Den systemiske tilgængelighed er nedsat pga. førstepassagemetabolisme i leveren.
  - Graden af førstepassagemetabolisme varierer fra 20-50 % for de forskellige antidepressiva (men der ses udtalt interindividuel variation på samme lægemiddel).
- Steady state-serumkoncentrationen af TCA kan variere med en faktor 5-30 pga. genetisk betinget variation i CYP-enzymerne (især CYP2D6 og CYP2C19).

    - Patientens CYP2D6-genotype (poor metabolizer, extensive metabolizer og ultrarapid metabolizer) har betydning for doseringen af TCA.
- Fordelingen til vævene, herunder hjernen, sker hurtigt, og vævsbindingen er generelt udtalt.
- Proteinbindingen i plasma varierer (venlafaxin ca. 30 %).
- Elimination:
    - Altovervejende ved metabolisme i leveren.
        - Demetylering og hydroxylering (via CYP-isoenzymer).
            - CYP2D6 (vigtigst).
            - CYP1A2.
            - CYP2C19.
            - CYP3A4.
        - Efterfølgende glukuronidering.
    - Clearence for antidepressive lægemidler er nedsat hos ældre (begrunder, sammen med en øget farmakodynamisk følsomhed, en mere forsigtig dosering af antidepressiva til ældre).
- Den betydelige interindividuelle farmakokinetiske variation har ansporet til udvikling af terapeutisk plasmamonitorering (TDM).
    - Ved behandling med TCA er TDM obligatorisk for at reducere risiko for alvorlige bivirkninger og optimere effekt.
- Vejl. serumkoncentration: 200-600 nmol/l.
- Tilsyneladende fordelingsvolumen: 5-25 liter pr. kg.
- Halveringstid: 30 timer.

Anvendelse:

- Mod unipolære depressive tilstande.
    - Anvendes til behandling af moderate til svære depressive episoder.
        - Til behandling af moderat til svær depression under graviditet og amning.
    - Antidepressiva anvendes ikke til lette depressive episoder. Disse behandles med psykoterapi.
    - Anvendes især til behandling af depression der har vist sig resistent over for SSRI- og SNRI-præparater.
    - Ved det melankoliforme syndrom, kendetegnet af bl.a. særlige somatiske symptomer.
- Som supplement til stemningsstabiliserende lægemidler (sekundær position) ved behandling af depressive episoder ved bipolar affektiv sindslidelse.
    - Antages at kunne destabilisere sygdomsforløbet gennem udløsning af maniske symptomer (i visse tilfælde). Ved kombination af antidepressiva med stemningsstabiliserende lægemidler er denne risiko dog minimal.
- Mod angstsygdomme/affektive sygdomme (førstevalgspræparater).
    - Panikangst (SSRI er førstevalgspræparater).
    - Fobisk angst.
    - Social angst.
    - Generaliseret angst (SSRI er førstevalgspræparater).
    - Obsessiv-kompulsiv sygdom (OCD).

    - Posttraumatisk belastningsreaktion (PTSD).
- Mod neurogene smerter/neuropatiske smerter (f.eks. postherpetiske neuralgier, fantomsmerter, diabetisk neuropati, post-stroke-smerter (apoplexia) og smerter efter perifere nerveskader) pga. hæmningen af NET eller den kombinerede hæmning af NET og SERT.
    - Anvendes TCA, opnås markant reduktion i smerter hos 60-70 % af patienter med neuropatiske smerter.
- Mod kronisk spændingshovedpine.
- Forebyggelse af migræne.

Bivirkninger:

- Hyppigste (knyttet til postsynaptisk receptorblokade af kolinerge, noradrenerge (α_1) og histaminerge receptorer.
    - Antikolinerge bivirkninger (opleves af de fleste patienter der behandles med TCA):
        - Initielt:
            - Mundtørhed.
            - Sløret syn.
        - Ved langtidsbehandling:
            - Dårlig mundhygiejne og udtalte tandproblemer (pga. nedsat spytsekretion).
        - Ældre er særligt følsomme for bivirkninger og er ofte generede af:
            - Forstoppelse.
            - Vandladningsbesvær.
            - Akut delirium (konfusion).
    - Antiadrenerge bivirkninger:
        - Ortostatisk hypotension (blodtryksfaldet kan føre til besvimelse og fald med hoftebensbrud til følge).
    - Antihistaminerge bivirkninger:
        - Sedation.
        - Appetitstimulation med deraf følgende vægtøgning.
    - Bivirkninger forårsaget af den kinidinlignende virkning:
        - Hæmning af overledningen i hjertet (kan udløse hjertestop og dødsfald).

Serotonintransporter (SERT)-substrater

Metylendioxymetamfetamin/methylendioxymethamfetamin (MDMA)/ecstasy

Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Substrat for serotonintransporteren (SERT), der er ansvarlig for at transportere serotonin tilbage ind i de serotonerge neuroner via sekundær aktiv transport drevet af natriumgradienten.
        - Hindrer kompetitivt genoptagelse af frisat serotonin.

- Stimulerer revers transport af serotonin ud af cellen via SERT.

Stemningsstabiliserende lægemidler

Litium/lithium

Litium er et grundstof, som forekommer naturligt i naturen i form af to stabile isotoper, ^{6}Li og ^{7}Li (udgør 39 % af alt naturligt forekommende litium). Det er uvist om de to former er forskellige mht. biologisk aktivitet.
Litium i ionformen (litiumionen) er en monovalent kation og kan (pga. sine fysisk-kemiske egenskaber) indvirke på biologiske processer, hvori der indgår Na^{+}, K^{+}, Mg^{2+} eller Ca^{2+}, herunder membranprocesser.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
  - Øger den serotonerge og noradrenerge neurotransmission.
  - Hæmmer den dopaminerge neurotransmission.
  - Påvirker nervesystemet.
    - Man kender til mange af litiums virkninger inden for CNS, men hvilke, der er de afgørende terapeutiske virkningsmekanismer, vides endnu ikke.
  - Påvirker organsystemer.
  - Påvirker de signaltransducerende koblingsproteiner (G-proteiner), bl.a. via konkurrence med magnesium.
  - Modulerer de intracellulære signalveje samt funktionen af proteinkinase C.
  - Har en vis neuroprotektiv og neurotrofisk virkning samt en generel beskyttende og stimulerende effekt på mitokondrier.
    - Man regner med, at litiums mulige neurotrofiske effekt med tiden vil kunne udnyttes terapeutisk i behandlingen af neurodegenerative sygdomme.
  - Har en antiaggressiv effekt.
  - Har en antisuicidal effekt, som delvist synes at være uafhængig af den stemningsstabiliserende effekt.
  - Har en vis antiviral effekt.

Farmakokinetik:

- Dispenseres i form af litiumsalte. I Danmark findes præparaterne:
  - Litiumkarbonat (indeholder 8,1 mmol litium).
  - Litiumcitrat (er et slow release-præparat. Indeholder 6 mmol litium).
    - Litiumcitrattabletter (slow release) resulterer i mindre udsving i serumkoncentrationen end litiumkarbonattabletter og giver derfor ved samme litiumdosis lidt højere 12-timers serum-litium, forudsat samme doseringsregime, f.eks. én daglig dosis (vs. delt døgndosis).
- Dosering:
  - Doseres ofte to gange i døgnet (delt døgndosis), men døgndosis kan gives samlet (én daglig dosis), f.eks. om aftenen.

- Litium har et lavt terpeutisk indeks, hvilket vil sige, at der er en beskeden ratio (ca. 2) mellem doser, der fremkalder hhv. ønskede virkninger og alvorlige bivirkninger.
  - Dette betyder at koncentrationen af litium i blodet nøje skal indstilles, hvilket kræver regelmæssig blodprøvekontrol, hvorfor bestemmelse af serum-litium foretages regelmæssigt og altid ved dosisændringer eller mistanke om forgiftning.
- Ved langtidsbehandling:
  - Serum-litium bør (efter de indledende dosisjusteringer) bestemmes mindst hver 3. måned.
  - Serum-kreatinin bestemmes ligeledes hver 3. måned.
    - Ved selv den mindste stigning bør patienten henvises til nefrologisk udredning.
    - Ved påvirket GFR seponeres litium.
  - Thyroideafunktionen (i form af TSH-niveauet) bør kontrolleres hver 6. måned.
- Den optimale værdi af serum-litium, dvs. den værdi, som maksimerer effekt og holder bivirkningerne på et acceptabelt niveau, er individuelt yderst varierende.
- I såvel den akutte som den forebyggende behandling er der dosis-virknings-sammenhæng, både hvad angår effekt, og hvad angår bivirkninger.
- Doseringsvejledning:
  - Ved akut behandling af mani:
    - Kan indledes med to litiumcitrattabletter af 6 mmol 2x dagligt (halv dosis hos ældre).
    - Efter ca. 5 døgn bestemmes serum-litium, og dosis justeres, idet der tilstræbes et serum-litium mellem 0,8 og 1,2 mmol/l, men under hensyntagen til virkninger og bivirkninger.
  - Ved overgang fra den maniske episode til en forebyggende behandling:
    - Dosis bør reduceres, idet eliminationen af litium nedsættes, efter den maniske episode er overstået, og idet man nu bestræber sig på et niveau for serum-litium på mellem 0,5 og 0,8 mmol/l.
  - Ved udelukkende forebyggende behandling:
    - Indledningsvis dosering bør ske mere forsigtig.
    - Ved afbrudt behandling bør ske en langsom udfasning af litium (over måneder), idet et pludseligt ophør er forbundet med en øget risiko for især manisk recidiv.

- Lipofilt/upolært medikament.
  - Absorberes 100 % fra mave-tarm-kanalen.
- Når maksimal serumkoncentration efter 1-3 timer (3-5 timer for slow release-tabletter).
  - Efter en indgivet litiumdosis indtræder maksimumkoncentrationen i CNS ca. 25 timer senere end i serum, ligesom eliminationen fra CNS sker langsommere.
  - Der er således tale om en 2-kompartmentmodel, hvilket betyder, at der kan foreligge en CNS-forgiftning trods lavt serum-litium.
  - Ved steady-state er der nogenlunde identiske koncentrationer af litium i serum og i CNS.
- Elimination:

    - Litium-clearance: mellem $^1/_3$ og ¼ af den glomerulære filtrationsrate (følger således nyrefunktionen, hvorfor den aftager med alderen og stiger under graviditetens sidste del).
        - Litium-clearance er øget under den maniske episode.
    - Udskilles uomdannet renalt.
        - I nyrenes proksimale tubuli konkurrerer litium med Na^+ om tilbageresorption, hvilket betyder, at saltunderskud vil føre til ophobning af litium i organismen.
        - Dehydrering reducerer ligeledes eliminationen af litium.
        - En stigende serum-litiumkoncentration kan føre til nefrotoksicitet og yderligere nedsat litium-clearance i en circulus vitiosus, evt. med litiumforgiftning til følge.
        - Ved risikosituationer (som f.eks. operation eller voldsom fysisk anstrengelse) bør litium seponeres eller dosis reduceres, og der må tilføres vand og salt.
    - Eliminationen følger førsteordenskinetik.
        - Hos den enkelte patient er der ved steady-state ligefrem proportionalitet mellem døgndosis og den gennemsnitlige serumkoncentration af litium og dermed også mellem døgndosis og den klinisk almindeligt anvendte 12-timers serum-litium (serumkoncentrationen af litium 12 timer efter aftendosis).
        - Det kan være nyttigt at vide, at to patienter med forskellig litium-clearance, men med samme gennemsnitlige serum-litium, vil have forskellige 12-timers serum-litium, idet døgnvariationen af serum-litium netop afhænger af litium-clearance.
- Halveringstid (serum-litium): varier fra 10-50 timer (gennemsnit på omkring 20 timer).
    - Steady state indtræder efter ca. 5 døgn ved normal nyrefunktion, men efter længere tid ved nedsat nyrefunktion og hos ældre.

Anvendelse:

- Stemningsstabiliserende ved den bipolare affektive sindslidelse, kendetegnet ved såvel manier som depressioner (hovedindikation).
    - Mani: Litium dæmper maniske symptomer.
        - Psykotiske symptomer som led i en mani svinder også ofte ved behandlingen.
        - Den antimaniske virkning indtræder relativt sent (efter 7-10 dage), idet indstilling af den rigtige dosis kræver serummonitorering, og det er en af grundene til, at litium har en begrænset plads i den akutte behandling af sværere maniske tilstande.
        - Behandlingen kræver et vist samarbejde fra patientens side om blodprøvetagningen.
        - Litium virker kun effektivt på godt halvdelen af patienterne (gælder som for øvrige antimaniske behandlinger).
    - Depression: Litium har en vis antidepressiv virkning.

        - Den antidepressive virkning kan af og til med fordel udnyttes i behandlingen af depressioner, som er led i den bipolare lidelse, idet litium (i modsætning til antidepressiva) mindsker risikoen for en efterfølgende mani.
        - Ved depressioner, som ikke er led i en bipolar lidelse, er antidepressiva almindeligvis at foretrække.
            - Et insufficient antidepressivt respons på antidepressiva kan dog af og til potenseres af en supplerende litiumbehandling.
            - Litium kan også anvendes ved forebyggelse af tilbagevendende depressioner.
    - Hos patienter med samtidig tilstedeværende maniske og depressive symptomer (blandingstiltande) synes effekten beskeden for så vidt angår de maniske symptomer.
        - Ved såkaldte depressive blandingstilstande er litium dog et relevant valg.
    - Forebyggelse af mani og depression ved bipolar affektiv sindslidelse.
        - Forebyggende behandling skal påbegyndes så tidligt som muligt, f.eks. allerede efter den første mani, for at øge chancen for en god prognose.
            - Litium nedsætter risikoen for recidiv med en faktor 1,5.
            - Da risikoen for recidiv samtidig øges med antallet af tidligere episoder, vil den absolutte risikoreduktion øges, og NNT (number needed to treat) mindskes med antallet af tidligere episoder.
        - Hvis der opnås effekt af den forebyggende behandling med litium, vil den af og til være livslang.
            - Patienten bør ikke fortsætte med behandlingen, hvis der ikke er effekt, hvorfor det er vigtigt at evaluere, om der er effekt.
            - Der kan gå op til et halvt eller helt år før en gunstig effekt viser sig.
            - Forebyggende effekt er ikke et enten-eller. Af og til ses således blot reduceret hyppighed og/eller reduceret intensitet af såvel maniske som depressive recidiver.
            - Visse patienter synes at have en særlig stor chance for at opnå effekt af litium.
                - Det drejer sig primært om patienter, der opnår fuld remission mellem sygdomsepisoderne, og som har bipolar affektiv sindslidelse i familien.
        - Op mod 50 % af patienterne vil ikke opnå tilstrækkelig effekt, og der vil i så fald være indikation for at skifte til et alternativ eller for at kombinere med andre lægemidler (gælder for enhver form for forebyggende behandling af bipolar affektiv sindslidelse).
            - Ligeledes vil bivirkninger, patientens modvilje eller manglende evne til at samarbejde vedr. blodprøvetagning ofte føre behov for anvendelse af et alternativt lægemiddel.
- Ved enkeltstående eller tilbagevendende depression (i et vist omfang).
- Hortons hovedpine (klyngehovedpine).
- Som antidot mod antimyelotrope præparater såsom kemoterapeutika, pga. dets knoglemarvsstimulerende egenskaber.

- Hæmning af vasopressin ved hypersekretion af vasopressin fra maligne tumorer eller ved sygdomme i CNS (Schwartz-Bartters syndrom).
    - Hæmning af vasopressins antidiuretiske virkning.

Bivirkninger:

- Ved den akutte behandling er de hyppigste:
    - Tremor.
    - Kvalme.
    - Let påvirkning af de kognitive funktioner.
        - Kan være vanskelig at adskille fra symptomer ved selve sygdommen.
        - Optræder forholdsvis hyppigt, især hos ældre.
- I langtidsbehandlingen:
    - Hyppigste (er dosisafhængige, med undtagelse af vægtstigning):
        - Vægtstigning.
        - Polyuri.
        - Fin tremor.
        - Diaré.
        - Lette hukommelsesproblemer.
    - Mere sjældne bivirkninger:
        - Hypotyroidisme.
        - Psoriasis.
        - Akne.
        - Kardielle ledningsforstyrrelser.
- Renale bivirkninger:
    - Almindeligvis reversible.
    - Overhyppighed af irreversibel nedsat nyrefunktion (alderskorrigeret og sammenlignet med beggrundsbefolkningen) kan ses efter mange års behandling.
        - Risikoen for irreversibel nedsat nyrefunktion kan reduceres betydeligt ved overholdelse af doserings- og monitoreringsanbefalingerne.

Kontraindikationer (relative, hvoraf nogle blot kræver særlig overvågning og reduceret dosering):

- AMI og kardielle ledningsforstyrrelser (hos patienter over 50 år tilrådes ekg).
- Svært kompromitteret og/eller svingende glomerulær funktion samt derangerede elektrolytter (serum-kreatinin og serum-elektrolytter bestemmes inden påbegyndelse af behandlingen).
- Myasthenia gravis.
- Visse CNS-lidelser som Parkinsons sygdom og demens.
- Psoriasis eller svær akne.
- Senil katarakt.
- Thyroidealidelser (thyroideastatus bør undersøges ved indledningen af behandlingen).
- Inflammatoriske tarmsygdomme.
- Graviditet, især 1. trimester.
    - Risikoen for medfødte anomalier, især Ebsteins anomali, øges med en faktor 20 under litiumbehandling (absolut risiko på 1 ‰).
    - Hyppig kontrol af serum-litium omkring fødslen tilrådes pga. ændringerne i litium-clearance.

Forgiftning:

- Symptomer på litiumforgiftning:
  - Ved serum-litium på 1,0-1,5 mmol/l:
    - Koncentrationsbesvær.
    - Træthed.
    - Tremor.
    - Talebesvær.
    - Kvalme.
  - Ved serum-litium på 1,6-2,5 mmol/l:
    - Konfusion.
    - Gangbesvær.
    - Muskelfascikulationer.
    - Opkastninger.
  - Ved serum-litium over 2,5 mmol/l:
    - Delirium.
    - Ataksi.
    - Kramper.
    - Nyresvigt.
- I svære tilfælde kan gentagen hæmolyse være nødvendig.
- Forgiftningen kan være letal eller efterlade kroniske følger, især i form af cerebellare symptomer.
- Selv svær CNS-forgiftning er ikke nødvendigvis associeret med højt serum-litium.
- Ved behandlingsstart informeres patienten om:
  - Forgiftningssymptomerne.
  - At dehydrering kan eller salttab i forbindelse med feber, opkastning eller voldsom fysisk anstrengelse kan føre til stigende serum-litium.
  - Operaton og generel anæstesi kan føre til litiumforgiftning.

Interaktioner:

- Lægemidler der kan reducere litium-clearence og derved øge serum-litium:
  - Diuretika, især tiazider.
  - NSAID.
  - ACE-hæmmere.
- Lægemidler der kan øge litium-clearence og derved nedsætte serum-litium:
  - Teofylamin.

Serotoninantagonister

Pizotifen

5-HT_{2A}-receptor-antagonist. Uselektiv?

Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:

- Er antagonist på 5-HT_{2A}-receptorer.
- Antagonist på generelt 5-HT-receptorer?
- Antagonist på α-adrenerge receptorer
- Antagonist på muskarine acetylkolinreceptorer.
- Antagonist på histaminreceptorer.

Anvendelse:

- Profylaktisk mod migræne (kan sjældent ophæve anfaldstendensen helt, men en 50 % reduktion i anfald er realistisk).
  - Forsøges ved manglende effekt af propranolol eller metoprolol.
  - Overvejes til patienter, der har 2-3 svære anfald per måned.
  - Er kun effektiv, hvis patienten ikke har et stort forbrug af specifik migrænemedicin eller almindelige analgetika. Hovedpine, som skyldes overforbrug af medicin, skal derfor udelukkes, inden profylakse iværksættes.
- Ved karcinoidt syndrom forårsaget af karcinoid tumor.

Ondansetron

Antiemetikum.
5-HT_3-receptor-antagonist.
Farmakodynamik:

- Antagonist på 5-HT_3-receptorer.
  - Er meget selektiv for de ligandkoblede 5-HT_3-receptorer.
  - Har ingen affinitet for de G-protein-koblede 5-HT-receptorer.
  - Har en meget kraftig antiemetisk effekt ved at blokere 5-HT_3-receptorer lokaliseret til sensoriske nerveterminaler i mave-tarm-kanalen og i kemotriggerzonen i area postrema i medulla oblongata.

Anvendelse:

- Til behandling af kvalme og opkastninger ved cancerkemoterapi og efter generel anæstesi.

Antihistaminer

Prometazin

Sederende antihistamin.
Kompetitiv antagonisme til histamin på H_1-receptoren.
Invers agonist.
Begyndende effekt ca. 1 time efter indtagelse. Maksimal virkning opnås for alle præparater inden for et døgn.
Anvendelser:

- Tilstande hvor sedation er ønskelig:
  - Atopisk dermatitis (kortvarigt).
  - Transportsyge.

- Morbus Menière.

Kontaindiceret ved astma, idet de sederende stoffer pga. deres antikolinerge egenskaber i visse tilfælde kan hæmme respirationen ved at gøre ekspektoratet mere sejt.
Bivirkninger:

- Sedation.
- Antikolinerge bivirkninger
  - Akkommodationsparese.
  - Mundtørhed.

Interaktioner:

- Betydende interaktion med lægemidler med virkning på de øvrige receptorer, hvortil antihistaminer har affinitet (muskarinreceptorer, serotonin (5-HT_2)-receptoren, dopamin (D_2)-receptoren og for visse stoffer α_1-adrenoceptoren), f.eks. antikolinergika.

Mepyramin

Sederende antihistamin.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
  - Invers agonist på histamin-H_1-receptorer.

Anvendelser:

- Tilstande hvor sedation er ønskelig:
  - Atopisk dermatitis (kortvarigt).
  - Transportsyge.
  - Morbus Menière.

Kontaindiceret ved astma, idet de sederende stoffer pga. deres antikolinerge egenskaber i visse tilfælde kan hæmme respirationen ved at gøre ekspektoratet mere sejt.
Bivirkninger:

- Sedation.
- Antikolinerge bivirkninger
  - Akkommodationsparese.
  - Mundtørhed.

Interaktioner:

- Betydende interaktion med lægemidler med virkning på de øvrige receptorer, hvortil antihistaminer har affinitet (muskarinreceptorer, serotonin (5-HT_2)-receptoren, dopamin (D_2)-receptoren og for visse stoffer α_1-adrenoceptoren), f.eks. antikolinergika.

Difenhydramin

Sederende antihistamin.
Anvendelser:

- Tilstande hvor sedation er ønskelig:
  - Atopisk dermatitis (kortvarigt).
  - Transportsyge.

- Morbus Menière.

Kontaindiceret ved astma, idet de sederende stoffer pga. deres antikolinerge egenskaber i visse tilfælde kan hæmme respirationen ved at gøre ekspektoratet mere sejt.
Bivirkninger:

- Sedation.
- Antikolinerge bivirkninger
  - Akkommodationsparese.
  - Mundtørhed.

Interaktioner:

- Betydende interaktion med lægemidler med virkning på de øvrige receptorer, hvortil antihistaminer har affinitet (muskarinreceptorer, serotonin (5-HT_2)-receptoren, dopamin (D_2)-receptoren og for visse stoffer α_1-adrenoceptoren), f.eks. antikolinergika.

Cetirizin

Non-sederende antihistamin.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
  - Kompetitiv antagonist/invers agonist på histamin-H_1-receptorer.

Videreudvikling af de klassiske, sederende antistoffer
Begyndende effekt ca. 1 time efter indtagelse. Maksimal virkning opnås for alle præparater inden for et døgn.
Optages som regel fuldstændigt fra mave-tarm-kanalen.
Er i de fleste tilfælde upåvirket af samtidig fødeindtagelse.
97 % bindes til plasmaproteiner.
Metaboliseres i varierende grad af overvejende CYP3A4 og CYP2D6.
Metaboliseres ikke i nævneværdig grad.
Halveringstiden er (på trods af lav metabolisering) øget hos patienter med leversygdomme.
Pladsmahalveringstiderne varierer fra ca. 2-20 timer.
Penetration af blod-hjerne-barrieren, og koncentrationen af lægemiddel i cerebrospinalvæsken ækvivalerer i steady state med den frie, ikke-plasmaproteinbundne fraktion i serum.
Den lave frekvens af sedation skyldes ikke manglende penetration af blod-hjerne-barrieren, men snarere den lavere slutkoncentration i hjernen, kombineret med ændrede intracerebrale receptoraffiniteter.
Anvendelser:

- Allergisk rhinokonjunktivitis, specielt hvor der ikke er nasal tilstoppethed.
- Urticaria (anvendelse af højere doser end konventionelt).
- Insektstikreaktioner.

Fexofenadin

Non-sederende antihistamin.
Dannes som en aktiv metabolit ved oxidation af terfenadin (afregistreret antihistamin, der tidligere blev brugt som prodrug). Fexofenadin er nu et selvstændigt lægemiddel.

Kompetitiv antagonisme til histamin på H_1-receptoren.
Invers agonist.
Begyndende effekt ca. 1 time efter indtagelse. Maksimal virkning opnås for alle præparater inden for et døgn.
Kun ca. 33 % af fexofenadin absorberes, hvilket skyldes aktiv udpumpning i tarmmucosa via efflukstransporteren P-glykoprotein (kan hæmmes på samme måde som CYP3A4 af lægemidler såsom erytromycin eller svampemidler af typen konazoler).
Metaboliseres i varierende grad af overvejende CYP3A4 og CYP2D6.
Penetration af blod-hjerne-barrieren.
Den lave frekvens af sedation skyldes ikke manglende penetration af blod-hjerne-barrieren, men snarere den lavere slutkoncentration i hjernen, kombineret med ændrede intracerebrale receptoraffiniteter.
Anvendelser:

- Allergisk rhinokonjunktivitis, specielt hvor der ikke er nasal tilstoppethed.
- Urticaria (anvendelse af højere doser end konventionelt).
- Insektstikreaktioner.

Tilladt hos piloter inden for den normalt rekommanderede maksimaldosis.

Loratadin

Non-sederende antihistamin.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Kompetitiv antagonist/invers agonist på histamin-H_1-receptorer.

Begyndende effekt ca. 1 time efter indtagelse. Maksimal virkning opnås for alle præparater inden for et døgn.
Optages som regel fuldstændigt fra mave-tarm-kanalen.
Er i de fleste tilfælde upåvirket af samtidig fødeindtagelse.
97 % bindes til plasmaproteiner.
Metaboliseres i varierende grad af overvejende CYP3A4 og CYP2D6.
Penetration af blod-hjerne-barrieren.
Den lave frekvens af sedation skyldes ikke manglende penetration af blod-hjerne-barrieren, men snarere den lavere slutkoncentration i hjernen, kombineret med ændrede intracerebrale receptoraffiniteter.
Anvendelser:

- Allergisk rhinokonjunktivitis, specielt hvor der ikke er nasal tilstoppethed.
- Urticaria (anvendelse af højere doser end konventionelt).
- Insektstikreaktioner.

Levokabastin

Lokalt virkende antihistamin.
Kompetitiv antagonisme til histamin på H_1-receptoren.
Invers agonist.

Begyndende effekt ca. 1 time efter indtagelse. Maksimal virkning opnås for alle præparater inden for et døgn.
Virker hurtigt og effektivt.
Effektvarighed: kort, og de lokalt virkende antihistaminer skal derfor appliceres op til 3-4 gange i døgnet.
Anvendelse:

- Allergisk rhinokonjunktivits til lokal applikation i øjne og næse.

Bivirkninger:

- Let svie ved applikation hos nogle få.

Kontraindikationer:

- Må ikke benyttes sammen med kontaktlinser i øjet, da der er risiko for misfarvning og dermed uklarhed af kontaktlinsen.

Vasopressinreceptoragonister

Vasopressin/antidiuretisk hormon (ADH)

Neurohypofysært peptidhormon.
Syntetiseres I de magnocellulære hypothalamiske kerner (nucleus supraopticus og nucleus paraventricularis).
Secerneres fra hypofysens baglap (neurohypofysen).
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Binder i vævene til:
        - V_1-receptorer/V_{1a} (medierer den karkontraherende virkning).
            - Er de mest udbredte.
            - Findes bl.a. i glatte muskelceller, lever, nyrer, fedtvæv, milt, testes og binyrer samt udbredt i CNS.
            - De specifikke virkninger udløses i vævene af via en stigning i den intracellulære kalciumkoncentration (PLC-β-medieret intracellulær mobilisering og aktivering af kalciumkanaler i cellemembran) og via PKC-medieret proteinfosforylering.
            - Aktivering af receptorerer udløser virkninger afhængigt af målcellen.
                - Vasokonstriktion.
                - Glykogenolyse (lever).
                - ACTH-sekretion (adenohypofyse).
                - Vækst af glatte muskelceller.
        - V_2-receptorer (medierer den antidiuretiske virkning).
            - Er lokaliseret til den basolaterale cellemembran i hovedcellerne i nyrernes samlerør.

- Bevirker at præformerede vesikler indeholdende vandkanalen aquaporin-2 fusionerer med den luminale cellemmembran.
    - Hele cellens vandpermeabilitet øges (den hydroosmotiske virkning), idet andre vandkanaler (aquaporin-3 og -4) er konstitutivt til stede i den basolaterale cellemembran.
    - Den hydroosmotiske virkning tillader hurtigere udligning af en osmotisk gradient mellem lumen og interstitiet og derved produktion af koncentreret urin.
        - Forudsætter tilstedeværelse af osmotisk gradient, som hovedsageligt skabes af Na^+-reabsorption i det ascenderende ben af Henles slynge.
- Virker via en G_s-protein-medieret stimulering af adenylylcyklase og forøget cAMP-koncentration.

- V_3-receptorer (også kaldet V_{1b}).
    - Lokaliseret til celler i adenohypofyse og binyrer.

- Virkninger:
    - Vasokonstriktion.
    - Antidiurese.
- Sekretion af vasopressin indgår i organismens osmoregulering og varierer derfor med kroppens hydreringsgrad.

Terlipressin

Vasopressinanalog.
Farmakodynamik:

- Terlipressin er et prodrug, som enzymatisk spaltes til lypressin.
    - Lypressin bevirker vasokonstriktion og reduktion af blodtrykket i v. porta.

Anvendelse:

- Blødende øsofagusvaricer (terlipressin er førstevalgspræparat).
    - Terlipressin reducerer det forhøjede portaltryk og splanchnicus-flow associeret med cirrose og øsofagusvaricer.
    - Vasoaktiv behandling initieres efter eller sideløbende med primær resuscitation (erstatning af ekstracellulær volumen) ved mistanke om variceblødning (ved kendt eller klinisk mistænkt cirrose).
    - Ved cirrose er der en høj forekomst af infektion (op til 20 % har infektion ved variceblødning ved indlæggelsen).

Bivirkninger:

- Kan forekomme under og efter terlipressininjektion:
    - Bleghed.
    - Hypertension.
    - Bradykardi.
    - Mavesmerter.
    - Diaré.

    - Hovedpine.
    - Hududslæt.
- Sjældnere ses:
    - Lokale nekroser på injektionsstedet.
    - Hjerte- eller respirationsinsufficiens.

Desmopressin

Selektiv V_2-agonist af peptidtype.

Farmakokinetik:

- Administration:
    - Inhalation.

Anvendelse:

- Diabetes insipidus (af ekstrarenal ætiologi).
- Enuresis nocturna (tilstand med insufficient vasopressinsekretion).

Oxytocinreceptoragonister

Oxytocin

Neurohypofysært peptidhormon.
Syntetiseres I de magnocellulære hypothalamiske kerner (nucleus supraopticus og nucleus paraventricularis).
Secerneres fra hypofysens baglap (neurohypofysen).
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Binder til oxytocinreceptoren (OT), der er en G_q- og G_q/11-koblet.
        - Udløser muskelkontraktion via IP_3-medieret intracellulær mobilisering af kalciumioner.
        - Virkning på uterus og mamma i reproduktionssammenhæng (primære virkninger).
            - Kontraktion af muskulaturen i den gravide uterus (såfremt denne i øvrigt er følsom).
                - I den gravide uterus stiger antallet af OT-receptorer stærkt i slutningen af svangerskabet, hvorved muskulaturens følsomhed for oxytocin øges.
            - Kontraktion af myoepiteliale celler i den lakterende brystkirtel (mælkenedløbsrefleksen).
                - I puerperiet øges følsomheden i de myoepiteliale celler i mammakirtlens endestykker på tilsvarende måde.

        - Viker antidiuretisk.
        - Virkningen af oxytocin hos mænd er ukendt, på trods af at hormonet syntetiseres og oplagres hos mænd i samme omgang som hos kvinder.
        - Secerneres kontinuerligt fra hypofysen.

Farmakokinetik:

- Administration:
    - Intravenøs injektion.
    - Transmukosalt.
        - Nasalt.
    - Inhalation.
- Halveringstid: få minutter.

Anvendelse:

- Igangsætning af fødsel (ved modne cervikale forhold).
    - Ved stimulation af uterus (administreres intravenøst).
- Vestimulation ved utilstrækkelige veer og atoni af uterus efter fødsel.
    - Ved stimulation af uterus (administreres intravenøst).
- Manglende nedløb af mælk hos ammende.
    - Ved stimulation af amning (administreres nasalt).

Kontraindikationer:

- Hypertoni af uterus.
- Truende asfyksi hos fostret.

Opioidreceptor-agonister

Tolerance:

- Tolerance for den analgetiske effekt (udvikles ved gentagen dosering af opioid inden for kortere tid).
    - Krydstolerance over for andre opioider.
- Tolerance over for eufori og respirationshæmning.
- Intracellulære mekanismer formentlig ansvarlige, idet der ingen betydende nedregulering af receptorantal finder sted.
- Kan være et resultat af kompensatorisk hyperreaktivitet af opioidhæmmende neuroner, hvilket kan medføre fysisk afhængighed.

Fysisk afhængighed:

- Pludseligt ophør med behandlingen medfører abstinenser.
    - Typiske opioidabstinenser:
        - Uro.
        - Rysten.
        - Søvnløshed.
        - Næse- og tåreflåd.

        - Diaré.
        - Gåsehud.
        - Pupildilatation.
    - Kan ophæves ved indgift af et opioid.
- Der kan være opstået en kompensatorisk hyperreaktivitet af opioidhæmmende neuroner.

Opioidoverdosering:

- Ved akut opioidoverdosering udvikles en karakteristisk triade bestående af:
    - Bevidsthedspåvirkning.
    - Respirationsinsufficens (ses typisk som nedsat respirationsfrekvens).
    - Miosis (pinpoint-pupiller).
- Kan behandles med opioidantagonisten naloxon.

Opium

Opioid (opiat).
Obstipans.
Udvindes fra opiumvalmuen (Papaver somniferum) og er derfor et opiat.
Anvendelse:

- Mod hoste.
    - Opioiders hæmning af hosterefleksen anvendes klinisk til behandling af irritativ hoste.

Morfin

Opioid (opiat).
Analgetikum.
Obstipans.
Udvindes fra opiumvalmuen (Papaver somniferum) og er derfor et opiat.
Fenantrenderivater.
Udgør 10 % af opium fra opiumvalmuen.
μ- og κ-opioidreceptor-agonist.
Farmakokinetik:

- Administreres som:
    - Kloridsalt (morfinklorid).
    - Sulfatsalt (morfinsulfat).
- Dosering.
    - Ved stærke akutte smerter:
        - Parenteralt: 10 mg (som passende initial dosis).
        - Intravenøst: 5 mg.
    - Ved kroniske smerter:
        - Peroralt: 30 mg (dosis titreres individuelt, indtil der er tilfredsstillende effekt.
    - Hos patienter med svære bivirkninger ved systemisk anvendelse (af opioider):
        - Epidural administration af morfin.
            - Morfin spredes rostralt i CNS (kan medføre bivirkninger).

- Lipofilt/upolært medikament.
    - Absorberes næsten fuldstændigt fra tarmen.
    - Biotilgængeligheden varierer fra 20-60 % efter peroral indgift.
        - Leverfunktionsnedsættelse medfører øget peroral biotilgængelighed.
- Efter peroral indgift indtræder virkningen i løbet af:
    - For morfins kloridsalt (morfinklorid): ca. 15 minutter.
    - For morfins sulfatsalt (morfinsulfat): ca. 30 minutter.
- Virkningsvarighed: 2-4 timer.
    - For morfinkloridsaltet: 4-5 timer.
    - For morfinsulfatsaltet: 10-12 timer (protraheret effekt, og bør derfor foretrækkes ved længerevarende behandling).
    - Forskellen i virkningsvarighed mellem de to salte skyldes forskel i optagelseshastighed.
- Elimination:
    - Elimineres overvejende ved levermetabolisme.
        - Metaboliseres (overvejende) til morfin-3-glukoronid (størstedelen) og morfin-6-glukuronid ved konjugering med glukuronsyre i hhv. 3- og 6-positionen (ca. 65 % af en indgivet dosis).
            - Morfin-6-glukoronid og normorfin er aktive metabolitter med analgetisk effekt og øvrige opioideffekter.
                - Langvarig respirationshæmning kan forekomme ved nedsat nyrefunktion pga. akkumulation af morfin-6-glukoronid.
            - Morfin-3-glukoronid er inaktivt.
                - Har formentlig betydning for den aftagende analgetiske effekt af morfin ved langvarig behandling, idet metabolitten akkumulerer i organismen.
                - Er muligvis medvirkende til, at der ved langvarig behandling med høje doser kan ses en tilstand med myoklonus.
        - Metaboliseres til normorfin ved N-demetylering (en mindre del).
    - En lille del udskilles uomdannet renalt.
- Halveringstid: 2-4 timer.

Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Stærk agonist på μ-opioidreceptorer.
        - Smertestillende effekt.
            - Er et resultat af binding til spinale og supraspinale opioidreceptorer.
            - Har markant effekt på smertens affektive komponent og nogen effekt på smertens sensoriske, diskriminative komponent.
        - Eufori/velvære.
            - Opstår ikke altid.
            - I nogle tilfælde opstår dysfori/irritabilitet/ubehag.
        - Sedation.
            - Forekommer næsten altid.
            - Aftager typisk ved fortsat behandling.

- Respirationshæmning (respirationsdeprimerende effekt).
  - Ved indvirkning på respirationscenteret i hjernestammen, overvejende ved at sænke centrets følsomhed for CO_2.
- Antitussiv effekt.
  - Skyldes hæmning af hosterefleksens centrale del i hjernestammen.
  - Afhænger formentlig af interaktion med andre receptorer.
- Emetisk effekt (kvalme og opkastning).
  - Ses oftest når opioider anvendes til oppegående patienter.
  - Skyldes en direkte stimulation af den kemoreceptive triggerzone i hjernestammen og muligvis også påvirkning af vestibulære funktioner.
- Miosis.
  - Karakteristisk for de fleste opioider.
  - Skyldes stimulation af den autonome del a oculomotoriuskernen.
- Kardiovaskulære effekter.
  - Perifer vasodilatation (via frigivelse af histamin fra mastceller og centrale og perifere mekanismer).
    - Blodtryksfald kan forekomme.
- Gastrointestinalkanalen.
  - Reduceret ventrikeltømning og motilitet.
  - Øget tarmtonus.
  - Hæmmede propulsive tarmbevægelser.
  - Nedsat sekretion af tarmsekret, galde og pancreassaft, hvilket medfører tendens til obstipation.
    - Danner grundlag for anvendelse af opioider ved diaré.
    - Den opioidinducerede tendens til obstipation kan reduceres ved peroral indgift af opioidantagonisten naloxon.
- Urinveje.
  - Fremkalder øgning af tonus i urinvejene.
    - Kan forårsage urinretention.
  - Antidiuretisk virkning (med μ-agonister).
  - Hæmmet frigivelse af antidiuretisk hormon (med κ-agonister).
- Hud.
  - Hudkløe og flushing pga. histaminfrigivelse.

- Svag agonist på κ-opioidreceptorer.

Anvendelse:

- Mod smerter (analgetisk).
  - Akutte og kroniske smerter.
- Ved akut lungeødem.
  - Anvendes for at mindske patientens oplevelse af åndenød og angst i forbindelse hermed.
  - Opioider reducerer belastningen af hjertet ved at:
    - Nedsætte den perifere arterielle modstand.
    - Øge kapaciteten i det venøse system.

Kontraindikationer:

- Hos patienter med respirationsinsufficiens (f.eks. kronisk obstruktiv lungesygdom).
    - Opioiderne medfører reduktion i respirationscenterets følsomhed, hvilket kan være medvirkende til, at der udvikles manifest respirationsinsufficiens.
- Hos patienter med forhøjet intrakranielt tryk.
    - Opioiders respirationshæmmende effekt medfører en stigning i arteriel CO_2-tension hvilket medfører kardilatation, hvorved der ses en yderligere stigning i det intrakranielle tryk.
- Hos patienter med tidligere allergiske reaktioner.
    - Allergiske reaktioner med anafylaktisk shock er beskrevet ved intravenøs indgift af morfin (forekommer yderst sjældent).

Interaktioner:

- Andre lægemidler med sederende effekt (f.eks. antihistaminer, skopolamin, atypiske antipsykotika, klonidin/clonidin, α-metyldopa) potenserer opiodernes påvirkning af respiration og bevidsthed.
- Alkohol potenserer opiodernes påvirkning af respiration og bevidsthed.

Metadon

Syntetisk opioid.
Analgetikum.
Obstipans.
Ren μ-opioidreceptor-agonist.
Farmakokinetik:

- Dosering.
    - Ved stærke akutte smerter:
        - Parenteralt: 10 mg.
    - Ved kroniske smerter:
        - Peroralt: 15 mg.
- Lipofilt/upolært medikament.
    - Absorberes næsten fuldstændigt fra tarmen.
    - Større peroral biotilgængelighed end morfin (op til 100 %).
- Den analgetiske effekt indtræder langsommere (op til 1 time) og varer længere end for morfin (er en terapeutisk fordel, idet den lange virkningsvarighed medfører mindre tendens til abstinenser og en mindre tendens til aftagende effekt ved gentagen dosering).
- Virkningsvarighed: 4-8 timer.
- Metadon bindes kraftigt til protein i forskellige væv, og ved gentagen dosering kan der ske akkumulering.
    - Ved seponering efter længere tids behandling frigives metadon langsomt fra protein i de forskellige væv, og lave plasmakoncentrationer opretholdes i længere tid.
    - Denne mekanisme er formentlig delvis ansvarlig for de relativt milde abstinenssymptomer.
- Elimination:

    - Ekstensiv levermetabolisme.
- Halveringstid: 15-40 timer.

Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Stærk, ren agonist (virker helt overvejende på μ-opioidreceptorer)
        - Smertestillende effekt.
            - Er et resultat af binding til spinale og supraspinale opioidreceptorer.
            - Har markant effekt på smertens affektive komponent og nogen effekt på smertens sensoriske, diskriminative komponent.
        - Eufori/velvære.
            - Opstår ikke altid.
            - I nogle tilfælde opstår dysfori/irritabilitet/ubehag.
        - Sedation.
            - Forekommer næsten altid.
            - Aftager typisk ved fortsat behandling.
        - Respirationshæmning (respirationsdeprimerende effekt).
            - Ved indvirkning på respirationscenteret i hjernestammen, overvejende ved at sænke centrets følsomhed for CO_2.
        - Antitussiv effekt.
            - Skyldes hæmning af hosterefleksens centrale del i hjernestammen.
            - Afhænger formentlig af interaktion med andre receptorer.
        - Emetisk effekt (kvalme og opkastning).
            - Ses oftest når opioider anvendes til oppegående patienter.
            - Skyldes en direkte stimulation af den kemoreceptive triggerzone i hjernestammen og muligvis også påvirkning af vestibulære funktioner.
        - Miosis.
            - Karakteristisk for de fleste opioider.
            - Skyldes stimulation af den autonome del a oculomotoriuskernen.
        - Kardiovaskulære effekter.
            - Perifer vasodilatation (via frigivelse af histamin fra mastceller og centrale og perifere mekanismer).
                - Blodtryksfald kan forekomme.
        - Gastrointestinalkanalen.
            - Reduceret ventrikeltømning og motilitet.
            - Øget tarmtonus.
            - Hæmmede propulsive tarmbevægelser.
            - Nedsat sekretion af tarmsekret, galde og pancreassaft, hvilket medfører tendens til obstipation.
                - Danner grundlag for anvendelse af opioider ved diaré.
                - Den opioidinducerede tendens til obstipation kan reduceres ved peroral indgift af opioidantagonisten naloxon.
        - Urinveje.
            - Fremkalder øgning af tonus i urinvejene.

        - Kan forårsage urinretention.
    - Antidiuretisk virkning (med μ-agonister).
    - Hæmmet frigivelse af antidiuretisk hormon (med κ-agonister).
  - Hud.
    - Hudkløe og flushing pga. histaminfrigivelse.
- Antagonist på NMDA-receptoren (se evt. ketamin eller memantin).

Anvendelse:

- Mod smerter (analgetisk).
  - Akutte smerter.
- Ved akut lungeødem.
  - Anvendes for at mindske patientens oplevelse af åndenød og angst i forbindelse hermed.
  - Opioider reducerer belastningen af hjertet ved at:
    - Nedsætte den perifere arterielle modstand.
    - Øge kapaciteten i det venøse system.
- Afvænning af opioidmisbrugere?

Kontraindikationer:

- Hos patienter med respirationsinsufficiens (f.eks. kronisk obstruktiv lungesygdom).
  - Opioiderne medfører reduktion i respirationscenterets følsomhed, hvilket kan være medvirkende til, at der udvikles manifest respirationsinsufficiens.
- Hos patienter med forhøjet intrakranielt tryk.
  - Opioiders respirationshæmmende effekt medfører en stigning i arteriel CO_2-tension hvilket medfører kardilatation, hvorved der ses en yderligere stigning i det intrakranielle tryk.

Interaktioner:

- Andre lægemidler med sederende effekt (f.eks. antihistaminer, skopolamin, atypiske antipsykotika, klonidin/clonidin, α-metyldopa) potenserer opiodernes påvirkning af respiration og bevidsthed.
- Alkohol potenserer opiodernes påvirkning af respiration og bevidsthed.

Petidin/meperidin

Syntetisk opioid.
Analgetikum.
Obstipans.
Ren μ-opioidreceptor-agonist.
Farmakokinetik:

- Dosering.
  - Ved stærke akutte smerter:
    - Parenteralt: 100 mg.
  - Ved kroniske smerter:
    - Peroralt: 150-250 mg.
- Lipofilt/upolært medikament.
  - Absorberes næsten fuldstændigt fra tarmen.

    - Den orale biotilgængelighed er ca. 50 %.
        - Er ved nedsat leverfunktion større.
- Virkningen indsætter lidt hurtigere end for morfin.
- Virkningsvarighed: 2-4 timer (kortere end for morfin).
- Elimination:
    - Metaboliseres i leveren til metabolitten norpetidin (er CNS-excitatorisk).
        - De CNS-excitatoriske egenskaber kan ved overdosering medføre kramper (og desuden de sædvanelige opioidoverdoseringssymptomer).
        - Kan akkumuleres ved nedsat nyrefunktion.
- Risikoen for afhængighed synes større med petidin end med morfin (pga. den farmakokinetiske profil).
- Halveringstid: 2-5 timer.

Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Stærk, ren agonist (virker helt overvejende på μ-opioidreceptorer)
        - Smertestillende effekt.
            - Er et resultat af binding til spinale og supraspinale opioidreceptorer.
            - Har markant effekt på smertens affektive komponent og nogen effekt på smertens sensoriske, diskriminative komponent.
        - Eufori/velvære.
            - Opstår ikke altid.
            - I nogle tilfælde opstår dysfori/irritabilitet/ubehag.
        - Sedation.
            - Forekommer næsten altid.
            - Aftager typisk ved fortsat behandling.
        - Respirationshæmning (respirationsdeprimerende effekt).
            - Ved indvirkning på respirationscenteret i hjernestammen, overvejende ved at sænke centrets følsomhed for CO_2.
        - Antitussiv effekt.
            - Skyldes hæmning af hosterefleksens centrale del i hjernestammen.
            - Afhænger formentlig af interaktion med andre receptorer.
        - Emetisk effekt (kvalme og opkastning).
            - Ses oftest når opioider anvendes til oppegående patienter.
            - Skyldes en direkte stimulation af den kemoreceptive triggerzone i hjernestammen og muligvis også påvirkning af vestibulære funktioner.
        - Miosis.
            - Karakteristisk for de fleste opioider.
            - Skyldes stimulation af den autonome del a oculomotoriuskernen.
        - Kardiovaskulære effekter.
            - Perifer vasodilatation (via frigivelse af histamin fra mastceller og centrale og perifere mekanismer).
                - Blodtryksfald kan forekomme.
        - Gastrointestinalkanalen.

        - Reduceret ventrikeltømning og motilitet.
        - Øget tarmtonus.
        - Hæmmede propulsive tarmbevægelser.
        - Nedsat sekretion af tarmsekret, galde og pancreassaft, hvilket medfører tendens til obstipation.
            - Danner grundlag for anvendelse af opioider ved diaré.
            - Den opioidinducerede tendens til obstipation kan reduceres ved peroral indgift af opioidantagonisten naloxon.
    - Urinveje.
        - Fremkalder øgning af tonus i urinvejene.
            - Kan forårsage urinretention.
        - Antidiuretisk virkning (med μ-agonister).
        - Hæmmet frigivelse af antidiuretisk hormon (med κ-agonister).
    - Hud.
        - Hudkløe og flushing pga. histaminfrigivelse.

Anvendelse:

- Mod smerter (analgetisk).
    - Akutte og kroniske smerter.
- Ved akut lungeødem.
    - Anvendes for at mindske patientens oplevelse af åndenød og angst i forbindelse hermed.
    - Opioider reducerer belastningen af hjertet ved at:
        - Nedsætte den perifere arterielle modstand.
        - Øge kapaciteten i det venøse system.

Kontraindikationer:

- Hos patienter med respirationsinsufficiens (f.eks. kronisk obstruktiv lungesygdom).
    - Opioiderne medfører reduktion i respirationscenterets følsomhed, hvilket kan være medvirkende til, at der udvikles manifest respirationsinsufficiens.
- Hos patienter med forhøjet intrakranielt tryk.
    - Opioiders respirationshæmmende effekt medfører en stigning i arteriel CO_2-tension hvilket medfører kardilatation, hvorved der ses en yderligere stigning i det intrakranielle tryk.

Interaktioner:

- Samtidig behandling med monoaminooxidasehæmmere kan udløse kramper og hypertension.
- Andre lægemidler med sederende effekt (f.eks. antihistaminer, skopolamin, atypiske antipsykotika, klonidin/clonidin, α-metyldopa) potenserer opiodernes påvirkning af respiration og bevidsthed.
- Alkohol potenserer opiodernes påvirkning af respiration og bevidsthed.

Fentanyl

Syntetisk opioid.
Analgetikum.

Obstipans.
Ren μ-opioidreceptor-agonist.
Farmakokinetik:

- Dosering.
    - Ved stærke akutte smerter:
        - Parenteralt: 0,1 mg.
    - Hos patienter med svære bivirkninger ved systemisk anvendelse (af opioider) eller hvor peroral behandling ikke er mulig:
        - Transdermal applikation af fentanyl (transdermal applikation via plaster med kontinuert virkning).
- Lipofilt/upolært medikament.
    - Absorberes næsten fuldstændigt fra tarmen.
- Virkningsvarighed: 0,5 timer.
- Elimination:
    - Metaboliseres hurtigt i leveren til inaktive metabolitter (hvorfor det appliceres transdermalt).

Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Stærk, ren agonist (virker helt overvejende på μ-opioidreceptorer)
        - Smertestillende effekt.
            - Er et resultat af binding til spinale og supraspinale opioidreceptorer.
            - Har markant effekt på smertens affektive komponent og nogen effekt på smertens sensoriske, diskriminative komponent.
        - Eufori/velvære.
            - Opstår ikke altid.
            - I nogle tilfælde opstår dysfori/irritabilitet/ubehag.
        - Sedation.
            - Forekommer næsten altid.
            - Aftager typisk ved fortsat behandling.
        - Respirationshæmning (respirationsdeprimerende effekt).
            - Ved indvirkning på respirationscenteret i hjernestammen, overvejende ved at sænke centrets følsomhed for CO_2.
        - Antitussiv effekt.
            - Skyldes hæmning af hosterefleksens centrale del i hjernestammen.
            - Afhænger formentlig af interaktion med andre receptorer.
        - Emetisk effekt (kvalme og opkastning).
            - Ses oftest når opioider anvendes til oppegående patienter.
            - Skyldes en direkte stimulation af den kemoreceptive triggerzone i hjernestammen og muligvis også påvirkning af vestibulære funktioner.
        - Miosis.
            - Karakteristisk for de fleste opioider.
            - Skyldes stimulation af den autonome del a oculomotoriuskernen.
        - Kardiovaskulære effekter.

        - Perifer vasodilatation (via frigivelse af histamin fra mastceller og centrale og perifere mekanismer).
            - Blodtryksfald kan forekomme.
    - Gastrointestinalkanalen.
        - Reduceret ventrikeltømning og motilitet.
        - Øget tarmtonus.
        - Hæmmede propulsive tarmbevægelser.
        - Nedsat sekretion af tarmsekret, galde og pancreassaft, hvilket medfører tendens til obstipation.
            - Danner grundlag for anvendelse af opioider ved diaré.
            - Den opioidinducerede tendens til obstipation kan reduceres ved peroral indgift af opioidantagonisten naloxon.
    - Urinveje.
        - Fremkalder øgning af tonus i urinvejene.
            - Kan forårsage urinretention.
        - Antidiuretisk virkning (med μ-agonister).
        - Hæmmet frigivelse af antidiuretisk hormon (med κ-agonister).
    - Hud.
        - Hudkløe og flushing pga. histaminfrigivelse.

Anvendelse:

- Mod smerter (analgetisk).
    - Akutte og kroniske smerter.
- Ved akut lungeødem.
    - Anvendes for at mindske patientens oplevelse af åndenød og angst i forbindelse hermed.
    - Opioider reducerer belastningen af hjertet ved at:
        - Nedsætte den perifere arterielle modstand.
        - Øge kapaciteten i det venøse system.

Kontraindikationer:

- Hos patienter med respirationsinsufficiens (f.eks. kronisk obstruktiv lungesygdom).
    - Opioiderne medfører reduktion i respirationscenterets følsomhed, hvilket kan være medvirkende til, at der udvikles manifest respirationsinsufficiens.
- Hos patienter med forhøjet intrakranielt tryk.
    - Opioiders respirationshæmmende effekt medfører en stigning i arteriel CO_2-tension hvilket medfører kardilatation, hvorved der ses en yderligere stigning i det intrakranielle tryk.

Interaktioner:

- Andre lægemidler med sederende effekt (f.eks. antihistaminer, skopolamin, atypiske antipsykotika, klonidin/clonidin, α-metyldopa) potenserer opiodernes påvirkning af respiration og bevidsthed.
- Alkohol potenserer opiodernes påvirkning af respiration og bevidsthed.

Alfentanil

Korttidsvirkende analgetikum.

Anvendelse:

- Anæstesi.

Sufentanil

Korttidsvirkende analgetikum.

Anvendelse:

- Anæstesi.

Remifentanil

Korttidsvirkende analgetikum.

Anvendelse:

- Anæstesi.

Oxycodon

Semisyntetisk opioid.
Analgetikum.
Obstipans.
μ- og κ-opioidreceptor-agonist.
Farmakokinetik:

- Dosering.
    - Ved kroniske smerter:
        - Peroralt: 12,5-20 mg.
- Lipofilt/upolært medikament.
    - Absorberes næsten fuldstændigt fra tarmen.
- Virkningsvarighed: 12 timer.
- Elimination:

    - Metaboliseres til den aktive metabolit oxymorfon via det genetisk polymorfe CYP2D6 (mangler hos 10 % af befolkningen - formentlig begrænset betydning for den analgetiske effekt).

Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Stærk agonist på μ-opioidreceptorer (via metabolitten ozymorfon) og vis agonisteffekt på κ-opioidreceptorer (via modersubstansen).
        - Omtrent lige så effektivt et stof som morfin, men ligner kodein ved at have et fordelagtigt oral/parenteral-effektforhold.
    - Findes som kombinationspræparat med oxycodon og opioidantagonisten naloxon, idet dette mindsker den opioidrelaterede tendens til obstipation.

Anvendelse:

- Mod smerter (analgetisk).
    - Akutte og kroniske smerter.
- Ved akut lungeødem.
    - Anvendes for at mindske patientens oplevelse af åndenød og angst i forbindelse hermed.
    - Opioider reducerer belastningen af hjertet ved at:
        - Nedsætte den perifere arterielle modstand.
        - Øge kapaciteten i det venøse system.

Kontraindikationer:

- Hos patienter med respirationsinsufficiens (f.eks. kronisk obstruktiv lungesygdom).
    - Opioiderne medfører reduktion i respirationscenterets følsomhed, hvilket kan være medvirkende til, at der udvikles manifest respirationsinsufficiens.
- Hos patienter med forhøjet intrakranielt tryk.
    - Opioiders respirationshæmmende effekt medfører en stigning i arteriel CO_2-tension hvilket medfører kardilatation, hvorved der ses en yderligere stigning i det intrakranielle tryk.

Interaktioner:

- Andre lægemidler med sederende effekt (f.eks. antihistaminer, skopolamin, atypiske antipsykotika, klonidin/clonidin, α-metyldopa) potenserer opiodernes påvirkning af respiration og bevidsthed.
- Alkohol potenserer opiodernes påvirkning af respiration og bevidsthed.

Ketobemidon

Syntetik opioid.
Analgetikum.
Obstipans.
Ren μ-opioidreceptor-agonist.
Farmakokinetik:

- Dosering.
    - Ved stærke akutte smerter:
        - Parenteralt: 5-10 mg.

    - Ved kroniske smerter:
        - Peroralt: 15-30 mg.
- Lipofilt/upolært medikament.
    - Absorberes næsten fuldstændigt fra tarmen.
    - Peroral biotilgængelighed er 25-50 %.
    - Trænger let over blod-hjerne-barrieren.
        - Øget risiko for eufomani (pga. den afgørende rolle for om et opioid giver et "sus", der ses ved en hurtig stigning i opioidkoncentrationen i CNS).
- Effekt ses efter ca. 30 minutter ved peroral indgift.
- Virkningsvarighed: 3-5 timer.
    - For præparat med protraheret virkning er varigheden ca. 12 timer.
- Elimination:
    - Elimineres overvejende ved levermetabolisme.
- Halveringstid: 2-3 timer.

Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Stærk, ren agonist (virker helt overvejende på μ-opioidreceptorer)
        - Smertestillende effekt.
            - Er et resultat af binding til spinale og supraspinale opioidreceptorer.
            - Har markant effekt på smertens affektive komponent og nogen effekt på smertens sensoriske, diskriminative komponent.
        - Eufori/velvære.
            - Opstår ikke altid.
            - I nogle tilfælde opstår dysfori/irritabilitet/ubehag.
        - Sedation.
            - Forekommer næsten altid.
            - Aftager typisk ved fortsat behandling.
        - Respirationshæmning (respirationsdeprimerende effekt).
            - Ved indvirkning på respirationscenteret i hjernestammen, overvejende ved at sænke centrets følsomhed for CO_2.
        - Antitussiv effekt.
            - Skyldes hæmning af hosterefleksens centrale del i hjernestammen.
            - Afhænger formentlig af interaktion med andre receptorer.
        - Emetisk effekt (kvalme og opkastning).
            - Ses oftest når opioider anvendes til oppegående patienter.
            - Skyldes en direkte stimulation af den kemoreceptive triggerzone i hjernestammen og muligvis også påvirkning af vestibulære funktioner.
        - Miosis.
            - Karakteristisk for de fleste opioider.
            - Skyldes stimulation af den autonome del a oculomotoriuskernen.
        - Kardiovaskulære effekter.
            - Perifer vasodilatation (via frigivelse af histamin fra mastceller og centrale og perifere mekanismer).

        - Blodtryksfald kan forekomme.
    - Gastrointestinalkanalen.
        - Reduceret ventrikeltømning og motilitet.
        - Øget tarmtonus.
        - Hæmmede propulsive tarmbevægelser.
        - Nedsat sekretion af tarmsekret, galde og pancreassaft, hvilket medfører tendens til obstipation.
            - Danner grundlag for anvendelse af opioider ved diaré.
            - Den opioidinducerede tendens til obstipation kan reduceres ved peroral indgift af opioidantagonisten naloxon.
    - Urinveje.
        - Fremkalder øgning af tonus i urinvejene.
            - Kan forårsage urinretention.
        - Antidiuretisk virkning (med μ-agonister).
        - Hæmmet frigivelse af antidiuretisk hormon (med κ-agonister).
    - Hud.
        - Hudkløe og flushing pga. histaminfrigivelse.
- Antagonist/blokkerende effekt på NMDA-receptorer.
    - Hos en del patienter - også med neuropatiske smerter - opnås god smertelindring med lægemidler indeholdende ketobemidon.
- Findes som:
    - Kombinationspræparat med ketobemidon og et spasmolytikum (for at modvirke opioidets kontraherende effekt på glat muskulatur, men usikkert om det har praktisk betydning).
    - Alene i et præparat med protraheret virkning.

Anvendelse:

- Mod smerter (analgetisk).
    - Akutte og kroniske smerter.
- Ved akut lungeødem.
    - Anvendes for at mindske patientens oplevelse af åndenød og angst i forbindelse hermed.
    - Opioider reducerer belastningen af hjertet ved at:
        - Nedsætte den perifere arterielle modstand.
        - Øge kapaciteten i det venøse system.

Kontraindikationer:

- Hos patienter med respirationsinsufficiens (f.eks. kronisk obstruktiv lungesygdom).
    - Opioiderne medfører reduktion i respirationscenterets følsomhed, hvilket kan være medvirkende til, at der udvikles manifest respirationsinsufficiens.
- Hos patienter med forhøjet intrakranielt tryk.
    - Opioiders respirationshæmmende effekt medfører en stigning i arteriel CO_2-tension hvilket medfører kardilatation, hvorved der ses en yderligere stigning i det intrakranielle tryk.

Interaktioner:

- Andre lægemidler med sederende effekt (f.eks. antihistaminer, skopolamin, atypiske antipsykotika, klonidin/clonidin, α-metyldopa) potenserer opiodernes påvirkning af respiration og bevidsthed.
- Alkohol potenserer opiodernes påvirkning af respiration og bevidsthed.

Buprenorfin

Syntetisk opioid.
Analgetikum.
Obstipans.
Partiel μ-opioidreceptor-agonist og κ-opioidreceptor-antagonist.
Farmakokinetik:

- Dosering.
    - Ved stærke akutte smerter:
        - Parenteralt: 0,3 mg.
    - Ved kroniske smerter:
        - Sublingvalt: 0,4-0,6 mg (administreres som resoribletter).
        - Har ingen virkning peroralt (pga. udtalt førstepassagemetabolisme).
    - Hos patienter med svære bivirkninger ved systemisk anvendelse (af opioider) eller hvor sublingual behandling ikke er mulig:
        - Transdermal applikation af buprenorfin (transdermal applikation via plaster med kontinuert virkning).
            - Plaster findes med forskellig absorption per time.
- Lipofilt/upolært medikament.
    - Absorberes næsten fuldstændigt fra tarmen.
    - Undergår udtalt førstepassagemetabolisme i leveren, hvorfor den perorale biotilgængelighed er meget lav.
    - Ved sublingval administration er biotilgængeligheden gennemsnitlig omkring 50 % (stor variation idet en variabel mængde spyt efter administrationen synkes, og en del af lægemidlet dermed udsættes for førstepassagemetabolisme i leveren).
- Ved sublingval administration indsætter virkningen i løbet af 30 minutter.
- Virkningsvarighed ved sublingval administration: 4-8 timer.
- Elimination:
    - Elimineres overvejende ved levermetabolisme.
- Halveringstid: 3 timer.

Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Partiel agonist på μ-opioidreceptorer.
    - Antagonist på κ-opioidreceptorer.
        - Medfører at der er mindre risiko for udvikling af afhængighed og en vis begrænsning i effekt i forhold til de rene agonister.
        - Naloxon er mindre effektivt ved overdosering end ved overdosering med andre opioider.

Anvendelse:

- Mod smerter (analgetisk).
    - Akutte og kroniske smerter.
- Ved akut lungeødem.
    - Anvendes for at mindske patientens oplevelse af åndenød og angst i forbindelse hermed.
    - Opioider reducerer belastningen af hjertet ved at:
        - Nedsætte den perifere arterielle modstand.
        - Øge kapaciteten i det venøse system.

Kontraindikationer:

- Hos patienter med respirationsinsufficiens (f.eks. kronisk obstruktiv lungesygdom).
    - Opioiderne medfører reduktion i respirationscenterets følsomhed, hvilket kan være medvirkende til, at der udvikles manifest respirationsinsufficiens.
- Hos patienter med forhøjet intrakranielt tryk.
    - Opioiders respirationshæmmende effekt medfører en stigning i arteriel CO_2-tension hvilket medfører kardilatation, hvorved der ses en yderligere stigning i det intrakranielle tryk.

Interaktioner:

- Andre lægemidler med sederende effekt (f.eks. antihistaminer, skopolamin, atypiske antipsykotika, klonidin/clonidin, α-metyldopa) potenserer opiodernes påvirkning af respiration og bevidsthed.
- Alkohol potenserer opiodernes påvirkning af respiration og bevidsthed.

Kodein

Opioid (opiat).
Analgetikum.
Obstipans.
Udvindes fra opiumvalmuen (Papaver somniferum) og er derfor et opiat.
Fenantrenderivater.
Prodrug.
μ- og κ-opioidreceptor-agonist.
Farmakokinetik:

- Dosering.
    - Ved kroniske smerter:
        - Peroralt: 200 mg.
- Lipofilt/upolært medikament.
    - Absorberes næsten fuldstændigt fra tarmen.
    - Biotilgængeligheden ved peroral indgift er 70 %.
- Mere fordelagtigt forhold mellem oral og parenteral effekt end for morfin.
- Ved peroral indgift er den analgetiske effekt maksimal efter et par timer.
- Virkningsvarighed: 4-6 timer.
- Elimination:
    - Metaboliseres i leveren ved:
        - Glukuronidering (størstedelen).

        - O-demetylering til morfin (ca. 10 %) katalyseret af CYP2D6 (mangler hos knap 10 % af befolkningen, der formentlig ingen analgetisk effekt har af kodein).
- Halveringstid: 2-4 timer.

Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Svag agonist på μ-opioidreceptorer (ca. 3000 gange svagere end morfins) og (κ-opioidreceptorer).
    - Prodrug i dannelsen af morfin.
        - Kodein selv er uden analgetisk effekt, og virkningen antages alene at være forårsaget af morfin dannet ved O-metylering af kodein.
- Anvendes sjældent alene, men ofte i kombination med acetylsalicylsyre og paracetamol.
    - Evt. som kombinationspræparat.

Anvendelse:

- Mod smerter (analgetisk).
    - Svage og middelstærke smerter.
- Ved akut lungeødem.
    - Anvendes for at mindske patientens oplevelse af åndenød og angst i forbindelse hermed.
    - Opioider reducerer belastningen af hjertet ved at:
        - Nedsætte den perifere arterielle modstand.
        - Øge kapaciteten i det venøse system.
- Mod hoste.
    - Opioiders hæmning af hosterefleksen anvendes klinisk til behandling af irritativ hoste.

Interaktioner:

- Kombination med hæmmere af enzymet CYP2D6 (som f.eks. flekainid, levomepromazin, paroxetin, perfenazin, kinidin) må antages at ophæve den smertestillende virkning af kodein.
- Andre lægemidler med sederende effekt (f.eks. antihistaminer, skopolamin, atypiske antipsykotika, klonidin/clonidin, α-metyldopa) potenserer opiodernes påvirkning af respiration og bevidsthed.
- Alkohol potenserer opiodernes påvirkning af respiration og bevidsthed.

Dextropropoxyfen

Syntetisk opioid.
Analgetikum.
Obstipans.
μ-opioidreceptor-agonist.
Farmakokinetik:

- Administreres som:
    - Et letopløseligt kloridsalt.
    - Et tungopløseligt napsylat (kan ikke anvendes af narkomaner til injektion).

- Dosering.
    - Ved kroniske smerter:
        - Peroralt: 65 mg.
- Lipofilt/upolært medikament.
    - Absorberes næsten fuldstændigt fra tarmen.
    - Undergår førstepassagemetabolisme i leveren.
    - Den perorale biotilgængelighed er omkring 40 %.
- Virkningen starter inden for 1 time.
- Virkningsvarighed: 6-8 timer.
- Elimination:
    - Metaboliseres i leveren til bl.a. metabolitten norpropoxyfen, der er uden analgetisk effekt.
        - Norpropoxyfen er formentlig ansvarlig for nogle bivirkninger, der ikke er typiske for opioider.
        - Norpropoxyfen kan, ud over de sædvanelige symptomer på opioidforgiftning, medføre:
            - Kardielle overledningsforstyrrelser (via en membranstabiliserende effekt). Kan opstå uden forvarsel.
            - Epileptiforme krampeanfald (forekommer).
        - Vigtigt at der observeres for forgiftningssymptomerne forbundet med metabolitten norpropoxyfen i længere tid pga. metabolittens lange halveringstid.
- Halveringstid: ca. 15 timer for modersubstansen og 24-36 timer for metabolitten norpropoxyfen.

Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Svag, ren agonist (virker helt overvejende på μ-opioidreceptorer)
        - Smertestillende effekt.
            - Er et resultat af binding til spinale og supraspinale opioidreceptorer.
            - Har markant effekt på smertens affektive komponent og nogen effekt på smertens sensoriske, diskriminative komponent.
        - Eufori/velvære.
            - Opstår ikke altid.
            - I nogle tilfælde opstår dysfori/irritabilitet/ubehag.
        - Sedation.
            - Forekommer næsten altid.
            - Aftager typisk ved fortsat behandling.
        - Respirationshæmning (respirationsdeprimerende effekt).
            - Ved indvirkning på respirationscenteret i hjernestammen, overvejende ved at sænke centrets følsomhed for CO_2.
        - Antitussiv effekt.
            - Skyldes hæmning af hosterefleksens centrale del i hjernestammen.
            - Afhænger formentlig af interaktion med andre receptorer.
        - Emetisk effekt (kvalme og opkastning).

        - Ses oftest når opioider anvendes til oppegående patienter.
        - Skyldes en direkte stimulation af den kemoreceptive triggerzone i hjernestammen og muligvis også påvirkning af vestibulære funktioner.
    - Miosis.
        - Karakteristisk for de fleste opioider.
        - Skyldes stimulation af den autonome del a oculomotoriuskernen.
    - Kardiovaskulære effekter.
        - Perifer vasodilatation (via frigivelse af histamin fra mastceller og centrale og perifere mekanismer).
            - Blodtryksfald kan forekomme.
    - Gastrointestinalkanalen.
        - Reduceret ventrikeltømning og motilitet.
        - Øget tarmtonus.
        - Hæmmede propulsive tarmbevægelser.
        - Nedsat sekretion af tarmsekret, galde og pancreassaft, hvilket medfører tendens til obstipation.
            - Danner grundlag for anvendelse af opioider ved diaré.
            - Den opioidinducerede tendens til obstipation kan reduceres ved peroral indgift af opioidantagonisten naloxon.
    - Urinveje.
        - Fremkalder øgning af tonus i urinvejene.
            - Kan forårsage urinretention.
        - Antidiuretisk virkning (med μ-agonister).
        - Hæmmet frigivelse af antidiuretisk hormon (med κ-agonister).
    - Hud.
        - Hudkløe og flushing pga. histaminfrigivelse.

Anvendelse:

- Mod smerter (analgetisk).
    - Svage og middelstærke smerter.
- Ved akut lungeødem.
    - Anvendes for at mindske patientens oplevelse af åndenød og angst i forbindelse hermed.
    - Opioider reducerer belastningen af hjertet ved at:
        - Nedsætte den perifere arterielle modstand.
        - Øge kapaciteten i det venøse system.

Interaktioner:

- Andre lægemidler med sederende effekt (f.eks. antihistaminer, skopolamin, atypiske antipsykotika, klonidin/clonidin, α-metyldopa) potenserer opiodernes påvirkning af respiration og bevidsthed.
- Alkohol potenserer opiodernes påvirkning af respiration og bevidsthed.

Tramadol

Syntetisk opioid.
Analgetikum.
SNRI.
Obstipans.
μ-opioidreceptor-agonist og virkning via monoaminerge mekanismer.
Farmakokinetik:

- Dosering.
    - Ved kroniske smerter:
        - Peroralt: 100 mg.
- Lipofilt/upolært medikament.
    - Absorberes næsten fuldstændigt fra tarmen.
    - Biotilgængeligheden ved peroral indgift er 60-70 %.
- Virkningen er maksimal efter 2-4 timer.
- Virkningsvarighed: 6 timer (retardformuleringer med virkningsvarighed på ca. 12 timer).
- Elimination:
    - Metaboliseres i leveren til metabolitten M1 (ca. 30 %) ved demetylering via CYP2D6 (svagere analgetisk effekt for de knap 10 % af befolkningen der mangler enzymet, idet de kun vil opnå virkning via de noradrenerge/serotonerge mekanismer.
- Halveringstid: 5-6 timer.

Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Uden for klassifikation. Virker via kombineret μ-opioideffekt og monoaminerg (noradrenerg/serotonerg) effekt.
        - Agonist på μ-opioidreceptorer.
            - Smertestillende effekt.
                - Er et resultat af binding til spinale og supraspinale opioidreceptorer.
                - Har markant effekt på smertens affektive komponent og nogen effekt på smertens sensoriske, diskriminative komponent.
            - Eufori/velvære.
                - Opstår ikke altid.
                - I nogle tilfælde opstår dysfori/irritabilitet/ubehag.
            - Sedation.
                - Forekommer næsten altid.
                - Aftager typisk ved fortsat behandling.
            - Respirationshæmning (respirationsdeprimerende effekt).
                - Ved indvirkning på respirationscenteret i hjernestammen, overvejende ved at sænke centrets følsomhed for CO_2.
            - Antitussiv effekt.
                - Skyldes hæmning af hosterefleksens centrale del i hjernestammen.
                - Afhænger formentlig af interaktion med andre receptorer.

- Emetisk effekt (kvalme og opkastning).
    - Ses oftest når opioider anvendes til oppegående patienter.
    - Skyldes en direkte stimulation af den kemoreceptive triggerzone i hjernestammen og muligvis også påvirkning af vestibulære funktioner.
- Miosis.
    - Karakteristisk for de fleste opioider.
    - Skyldes stimulation af den autonome del a oculomotoriuskernen.
- Kardiovaskulære effekter.
    - Perifer vasodilatation (via frigivelse af histamin fra mastceller og centrale og perifere mekanismer).
        - Blodtryksfald kan forekomme.
- Gastrointestinalkanalen.
    - Reduceret ventrikeltømning og motilitet.
    - Øget tarmtonus.
    - Hæmmede propulsive tarmbevægelser.
    - Nedsat sekretion af tarmsekret, galde og pancreassaft, hvilket medfører tendens til obstipation.
        - Danner grundlag for anvendelse af opioider ved diaré.
        - Den opioidinducerede tendens til obstipation kan reduceres ved peroral indgift af opioidantagonisten naloxon.
- Urinveje.
    - Fremkalder øgning af tonus i urinvejene.
        - Kan forårsage urinretention.
    - Antidiuretisk virkning (med μ-agonister).
    - Hæmmet frigivelse af antidiuretisk hormon (med κ-agonister).
- Hud.
    - Hudkløe og flushing pga. histaminfrigivelse.

- Har både en egen virkning på μ-opioidreceptorerne og en virkning via sin metabolit M1.
    - Tramadol selv har meget ringe μ-opioidreceptor-affinitet.
    - Metabolitten M1 har affinitet for μ-opioidreceptoren i samme størelsesorden som morfins.
- Monoaminerge mekanismer.
    - Bevirker hæmning af præsynaptisk genoptagelse af noradrenalin.
    - Øger frisætningen af serotonin.

- Ved overdosering kan der ses de velkendte opioideffekter og desuden kramper.

Anvendelse:

- Mod smerter (analgetisk).
    - Akutte og kroniske smerter.
    - Moderate og stærke smerter.

- Ved akut lungeødem.
    - Anvendes for at mindske patientens oplevelse af åndenød og angst i forbindelse hermed.
    - Opioider reducerer belastningen af hjertet ved at:
        - Nedsætte den perifere arterielle modstand.
        - Øge kapaciteten i det venøse system.

Interaktioner:

- Karbamazepin kan forkorte virkningsvarigheden pga. hurtigere metabolisering.
- Isokarboxazid (MAO-hæmmer).
- Andre lægemidler med monoaminerg effekt (f.eks. antidepressiva).
- Hæmmere af enzymet CYP2D6 må antages at reducere effekten af tramadol pga. manglende dannelse af M1.

Heroin/diamorfin

Opiat.
Fremstilles fra opiumvalmuen.

Loperamid (imodium)

Peristaltikhæmmende obstipans uden euforiserende virkning.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Virker obstiperende og dermed kraftigt diaréhæmmende.
        - Antiperistaltisk ved binding til opioidreceptorerne i tarmens glatte muskulatur.
            - Herved hæmmes tarmens propulsive aktivitet og tarmmuskulaturens tonus øges.
        - Virker antisekretorisk ved binding til calmodulin, hvilket medfører nedsat aktivitet af kalciumafhængige enzymer (denne effekt hæmmes ikke af naloxon).

Anvendelse:

- Mod diaré.

Kontraindikationer:

- Ved akut infektiøs diaré, da der er øget risiko for absorption af toksiner og i specielle tilfælde for tarmperforation.
- I akutte faser af kroniske inflammatoriske tarmsygdomme.

Opioidreceptor-antagonister

Naloxon

Opioidreceptor-antagonist.
Farmakokinetik:

- Administreres parenteralt.
- Dosering:
    - Intravenøst: 0,4 mg eller 0,8 mg.
        - Medfører ophævelse af alle effekter af μ-opioidagonister inden for få minutter.
        - Til behandling af overdoseringssymptomer ved partielle antagonister må anvendes lidt større doser.
- Undergår omfattende førstepassagemetabolisme i leveren.
    - Lav peroral biotilgængelighed.
- Virkningsvarighed: 1-4 timer.
    - Gentagen dosering kan være nødvendig (især relevant når forgiftning er sket med præparater med protraheret effekt).
- Elimination:
    - Metaboliseres i leveren helt overvejende ved glukuronidering.
- Halveringstid: ca. 1 time.

Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Antagonist på μ-opioidreceptorer, κ-opioidreceptorer og δ-opioidreceptorer.
    - Har umiddelbart ingen effekt på personer, der ikke har fået opioider.
    - Kan ændre smertetolerance og smertelindring induceret af placebo og akupunktur.
        - Formentlig som følge af en aktivering af opioidafhængig endogen smertemodulation.

Anvendelse:

- Mod akut opioidoverdosering.
    - Der kan dog udvikles en svær abstinenstilstand (specielt hos misbrugere, men kan også ses hos kroniske smertepatienter i langvarig opioidbehandling).
- Mod obstipation ved opioidbehandling.
    - Peroral indgift af naloxon kan blokere opioidreceptorer i tarmen.
    - Der kommer ikke betydende systemisk effekt (modvirkning af analgetisk effekt), da naloxon undergår omfattende førstepassagemetabolisme i leveren.

Prostaglandinanaloger

Dinoproston

Syntetisk PGE_2-prostaglandinanalog.

Anvendes lokalt.
Anvendelse:

- Abortus provacatus.
- Missed abortion.
- Mola.
- Igangsætning af fødsel (ve umodne cervikale forhold).
- Modning af cervix før igangsætning med eksempelvis oxytocin.

Bivirkninger (dosisrelaterede og ses især efter systemisk indgift):

- Gastrointestinale
    - Kvalme, opkastning og diaré (qua prostaglandinernes virkning på glat muskulatur i mave-tarm-kanalen).
- Sjældne
    - Hovedpine, brystsmerter eller astmalignende symptomer.

Kontraindikationer:

- Ved kardiovaskulær sygdom.
- Ved ubehandlet glaukom.
- Ved nyre- og leverinsufficiens.

Gemeprost

Syntetisk PGE_1-prostaglandin analog.
Anvendes lokalt.
Anvendelse:

- Abortus provacatus.
- Missed abortion.
- Mola.
- Igangsætning af fødsel.
- Modning af cervix før igangsætning med eksempelvis oxytocin.

Bivirkninger (dosisrelaterede og ses især efter systemisk indgift):

- Gastrointestinale
    - Kvalme, opkastning og diaré (qua prostaglandinernes virkning på glat muskulatur i mave-tarm-kanalen).
- Sjældne
    - Hovedpine, brystsmerter eller astmalignende symptomer.

Kontraindikationer:

- Ved kardiovaskulær sygdom.
- Ved ubehandlet glaukom.
- Ved nyre- og leverinsufficiens.

Carboprost

Syntetisk $PGF_{2\alpha}$-prostaglandinanalog.
Administreres som intramuskulær injektion.

Anvendelse:

- Abortus provacatus.
    - Kan anvendes sammen med enten antiprogestinet mifepriston til fremkaldelse af medicinsk abort.
- Missed abortion.
- Mola.
- Igangsætning af fødsel.
- Mod uterusatoni post partum.

Bivirkninger (dosisrelaterede og ses især efter systemisk indgift):

- Gastrointestinale
    - Kvalme, opkastning og diaré (qua prostaglandinernes virkning på glat muskulatur i mave-tarm-kanalen).
- Sjældne
    - Hovedpine, brystsmerter eller astmalignende symptomer.

Kontraindikationer:

- Ved kardiovaskulær sygdom.
- Ved ubehandlet glaukom.
- Ved nyre- og leverinsufficiens.
- Ved astma.

Alprostadil

Naturligt forekommende PGE_1-prostaglandinanalog.
Adminstreres ved intrakavernøs injektion, intrauretral applikation (erektil dysfunktion) eller som infusion (forhindret lukning af ductus arteriosus).
Virkningen indsætter i løbet af 10 minutter.
Virkningsvarigheden varierer som følge af administrationsmåde fra 30 minutter til 6 timer (længst efter injektion).
Anvendelse:

- Mod erektil dysfunktion.
- Forhindrer lukning af ductus arteriosus hos børn med kongenit, ductusafhængig hjertesygdom.

Bivirkninger:

- Penile smerter (aftager ved gentagen injektion).
- Fibrose (sjældent).
- Feber, hypotension, takykardi og apnø (især hos præmature).

Misoprostol

Syntetisk PGE_1-prostaglandinanalog.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Mave-tarm-kanalen
        - Stimulerer sekretion af mucus og hydrogenkarbonat i ventriklen.

    - Hæmmer ventriklens syresekretion (i højere doser).
    - Er mindre effektiv end H_2-antagonister og syrepumpehæmmere ved manifest ulcussygdom.

Farmakokinetik:

- Administreres peroralt.
- Absorberes godt (ca. 80 %).
- Hydrolyseres til misoprostolsyre, der er en aktiv metabolit.
- Maksimal plasmakoncentration ses 30 minutter efter indgift.
- Halveringstid ($t_{1/2}$): 30-45 minutter.

Anvendelse:

- Profylaktisk mod gastroduodenale ulcera i forbindelse med NSAID-behandling hos risikopatienter (f.eks. tidligere ulcuskomplikationer eller samtidig behandling med glukokortikoider eller antikoagulantia).
    - Reducerer hyppigheden af ulcuskomplikationer (perforation, stenose, blødning eller død).
- Fremkaldelse af medicinsk abort (ved kombination med antiprogestinet mifepriston i en "abortpille") (primære præparat til medicinsk abort).
    - Denne kombination anvendes for at opnå en udelukkende peroral behandling, i modsætning til anvendelse af dinoproston, gemeprost eller carboprost, der administreres lokalt eller ved intramuskulær injektion.
    - Har en kraftigere uteruskontraherende effekt, hvor uterusmuskulaturen kan være svækket (som det kan ses efter tidligere operationer på uterus, f.eks. kejsersnit).
- Mod astma (med relativt beskedent resultat).

Bivirkninger:

- Hyppigste
    - Kvalme, mavesmerter og diaré.
- Sjældne
    - Blødningsforstyrrelser, hypotension og feber.

Epoprostenol

Syntetisk fremstillet PGI_2-prostaglandinanalog.
Administreres ved intravenøs infusion.
Farmakokinetik:

- Administration:
    - Konstant intravenøs infusion (ved langtidsterapi via centralt venekateter).
- Halveringstid: 0,5-3 minutter (ekstrem kort).

Anvendelse:

- Pulmonal hypertension (førstevalgspræparat).
    - Behandling af pulmonal arteriel hypertension hos patienter i NYHA-funktionsklasse III og IV.
    - Prostacyklinerne erstatter den nedsatte endogene produktion af prostacyklin, som ses ved pulmonal arteriel hypertension.

        - Fremkalder pulmonal vasodilatation
        - Hæmmer celleproliferationen i pulmonalarterierne.
        - Mindsker tendensen til in situ-trombose pga. hæmning af trombocytaggregationen.

Bivirkninger:

- Systemiske bivirkninger
    - Hypotenion, takykardi, flushing og gastrointestinale gener.

Iloprost

Naturligt forekommende PGI_2-prostaglandinanalog.
Administreres ved intravenøs infusion.
Farmakokinetik:

- Administration:
    - Intravenøs infusion.
    - Inhalation.
        - Inhalationsbehandling er attraktivt pga. større pulmonal selektivitet end ved systemisk behandling.
        - Intrapulmonal selektivitet opnås, således at lægemidlet primært tilføres velventilerede områder af lungerne.
            - Ventilationsforstyrrelser i lungerne undgås eller forbedres, hvilket kan være et problem ved systemisk prostacyklinadministration.
- Virkningsvarighed ved inhalation: 2-3 timer.
- Halveringstid: 30 minutter.

Anvendelse:

- Ved svære perifere karsygdomme, som f.eks. endarteritis obliterans.
- Pulmonal hypertension (førstevalgspræparat).
    - Behandling af pulmonal arteriel hypertension hos patienter i NYHA-funktionsklasse III og IV.
    - Prostacyklinerne erstatter den nedsatte endogene produktion af prostacyklin, som ses ved pulmonal arteriel hypertension.
        - Fremkalder pulmonal vasodilatation
        - Hæmmer celleproliferationen i pulmonalarterierne.
        - Mindsker tendensen til in situ-trombose pga. hæmning af trombocytaggregationen.

Bivirkninger:

- Systemiske bivirkninger
    - Hypotenion, takykardi, flushing og gastrointestinale gener.

Latanoprost

Syntetisk $PGF_{2\alpha}$-prostaglandinanalog.
Farmakodynamik:

- Nedsættelse af det intraokulære tryk via øget uveoskleralt flow.

Farmakokinetik:

- Administreres lokalt i form af øgendråber.

Anvendelse:

- Mod åbenvinklet glaukom.

Cyklooxygenase (COX)-hæmmere

Acetylsalicylsyre/aspirin (magnyl/hjertemagnyl/kodimagnyl/treo)

NSAID.
Analgetikum.
Antitrombotikum.
Antipyretikum.
Salicylsyrederivat.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
  - Potent irreversibel hæmmer af cyklooxygenase (COX) - både perifert og centralt - og dermed nedsat prostaglandinsyntese.
    - Bevirker en irreversibel acetylering af COX-enzymerne.
      - Hæmning af COX-1 ved lav dosis.
      - Hæmning af både COX.1 og COX-2 ved høj dosis.
  - Virkningseffekter:
    - Har en svag analgetisk effekt.
      - Kan øges ved øgning af dosis fra 300 til 900 mg, men der opnås ikke yderligere effekt ved øgning af enkeltdoser over 1000 mg.
      - Sædvanligvis anvendes 3-4 doser dagligt.
    - Virker antipyretisk.
    - Virker antiinflammatorisk.
      - Er formentlig et resultat af både hæmningen af COX og andre virkninger, heriblandt hæmmet granulocytkemotaksi, nedsat fosfolipase C-aktivitet og interferens med inflammatoriske mediatorer.
      - Den antiinflammatoriske effekt når først fuld styrke ved doser på 4-6 g per døgn.
        - Dette gør stoffet mindre anvendeligt som antiinflammatorisk lægemiddel, idet så høje doser medfører udtalte bivirkninger.
    - Virker antikoagulerende.
      - COX hæmmes i trombocytterne, hvorved hovedkilden til dannelse af tromboxan A_2 (TXA_2) (potent trombocytaktivator og vasokonstriktor) og prostacyklin (PGI_2) (potent trombocythæmmer og vasodilatator) hæmmes.

        - Selektiv blokering af TXA_2-syntesen (uden samtidig blokering af PGI_2-produktionen) kan opnås med lav dosis acetylsalicylsyre.
    - COX-enxymerne kan ikke gendannes, da trombocytterne er anukleære, hvorfor hæmningen er irreversibel.
- Perifer effekt:
    - Den perifere hæmning af COX-enzymerne og prostaglandinsyntese modvirker den sensibiliserende effekt af prostaglandin på nociceptorerne.
        - De perifere nerveterminaler bliver herved mindre følsomme for aktiverende stimuli (kemiske, fysiske).
    - Den perifere virkning er også ansvarlig for den antiinflammatoriske effekt, som nogle af lægmidlerne har.
- Central effekt:
    - Medfører en reduktion i smerter eller neuronal aktivitet i CNS efter direkte elektrisk stimulation af primære nociceptive afferente nervefibre (nociceptorerne er herved omgået).
    - Den centrale effekt er delvist betinget af hæmning af spinal cyklooxygenase efter f.eks. gentagen aktivering af spinale NMDA-receptorer.
    - Den antipyretiske effekt antages også at bero på en central effekt.

Farmakokinetik:

- Adminstreres som:
    - Enkeltpræparat.
    - Kombinationspræparat med 500 mg acetylsalicylsyre og 10 mg kodein.
- Dosering:
    - Retarderet (depot) formulering: lave doseringer på 75 mg/dag.
        - Effektiv (> 95 %) præsystemisk trombocytfunktionshæmning (med samtidig beskeden hæmning af PGI_2-syntesen) opnås i løbet af 2-3 dage.
        - Har optimal effekt og lav bivirkningsrisiko ved alle indikationer sammenlignet med højere doseringer.
    - Tabletform: 2 mg/kg eller 150 mg.
        - Giver en hurtigt indsættende fuldstændig blokering af TXA_2-syntesen.
- Absorberes godt fra mave-tarm-kanalen.
- Undergår førstepassagemetabolisme i leveren.
- Elimination:
    - Hydrolyseres hurtigt til salicylsyre af esteraser tarm og lever ved førstepassagemetabolisme, hvilket fortsætter i det systemiske kredsløb (plasma).
        - Biotilgængelighed efter peroral administration afhænger af præparattype:
            - Mindst for retarderede formuleringer (ca. 3 %).
            - Størst for opløst form (ca. 16 %).
    - Salicylsyre konjugeres efterfølgende i leveren.
        - Ved doser større end 3-4 g i døgnet overskrides kapaciteten for de konjugerende enzymer.
            - Medfører en stigning i plasmahalveringstiden for salicylsyre fra 2-3 timer til op mod 24 timer (nulteordenskinetik).
    - Udskilles renalt.

        - Udskillelsen kan i forgiftningssituationer øges ved alkalinisering af urinen.
- Halveringstid: ca. 30 minutter (3-4 timer for salisylsyre).

Anvendelse:

- Mod smerter (analgetisk).
    - Mod svage smerter.
    - Ved svær dysmenoré.
    - Ved akutte ureterstensmerter.
- Inflammatoriske reumatiske sygdomme.
- Mod migræne (enten alene eller i kombination med antiemetika, metoklopramid eller domperidon). Førstevalgsbehandling.
- Antitrombotisk.
    - Primær profylakse mod AMI (75 mg daglig kan anbefales til patienter > 50 år med estimeret risiko på > 1,5 %/år for udvikling af iskæmisk hjertelidelse).
        - Signifikant reduktion i antal AMI-tilfælde (antallet af kardiovaskulære dødsfald blev ikke påvirket).
        - Reduktion af antal iskæmiske hjertetilfælde (kan ikke registreres i studier publiceret efter år 2000, formentlig pga. bedre behandling af risikofaktorer).
            - Reduktion af iskæmiske hjertetilfælde på 2,3/4000 behandlede patienter/år (ved acetylsalicylsyre alene).
            - Reduktion af iskæmiske hjertetilfælde på 4/1000 behandlede patienter/år (ved kombination af acetylsalicylsyre 75 mg daglig og warfarin INR-niveau omkring 1,5).
            - Reduktion af iskæmiske hjertetilfælde på 2,6/4000 behandlede patienter/år (ved warfarin alene).
        - Signifikant reduktion (ca. 10 %) af kardiovaskulære tilfælde ved acetylsalicylsyre 75-500 mg daglig over 6 år.
        - Tendens udvist (ikke signifikant):
            - Tendens til nedsat kardiovaskulær og total mortalitet.
            - Tendens til reduceret cancerudvikling.
        - Negative fund:
            - Ingen effekt af acetylsalisylsyre (vist i et engelsk studie).
            - Øget antal apopleksitilfælde pga. blødning.
            - Øget risiko for intrakranielle blødninger.
            - Øget blødningsrisiko (ved kombination af acetylsalicylsyre og warfarin og warfarin alene)
    - Hos patienter med stabil angina pectoris.
        - Reduktion af risiko for AMI og død (75 mg daglig anbefales til disse patienter).
    - Akut koronart syndrom (AKS) (dvs. ustabil angina pectoris, AMI, pludselig død).
        - Opstår oftest på baggrund af dynamisk stenose i koronarkar.
        - Ved ustabil angina pectoris og mindre AMI-tilfælde (non-ST-elevations AMI = non-STEMI/NSTEMI):
            - Acetylsalicylsyre (i dosis fra 75 mg til 1300 mg daglig) reducerer frekvensen af AMI og død med ca. 50 %.

        - Ved større AMI-tilfælde (ST-elevations AMI = STEMI):
            - Acetylsalicylsyre (i dosis 160 mg daglig og start < 24 timer efter symptomdebut) reducerer frekvensen af reinfarkt med 50 % og mortaliteten med 30 %.
            - Ved samtidig behandling med streptokinase opnås en næsten fordobling af effektiviteten.
            - Ved senere start af behandling efter AMI opnås ikke samme høje effektivitet.
    - Akutte iskæmiske cerebrovaskulære tilfælde (transitorisk cerebral iskæmi (TCI) og apopleksi).
        - Opstår på baggrund af stenose i ekstrakranielle dele af basilære og interne karotide arterier med varierende grader af trombedannelse og tromboembolier.
        - Transitorisk cerebral iskæmi (10 % vil årligt enten dø eller få apopleksi).
            - Signifikant effekt på incidensen af ikke-letale apopleksitilfælde og død hos patienter med TCI eller apopleksi ved acetylsalicylsyre i dosis 30-1500 mg daglig.
        - Apopleksi.
            - Mortalitetsreduktion på 13/1000 behandlede patienter over 6 måneder ved acetylsalicylsyre i dosis 150-325 mg daglig indledt inden 48 timer efter symptomdebut.
            - Øget risiko for intrakranielle blødninger hos 2/1000 behandlede patienter.
    - Koronar bypass-operation.
        - Der er vist en forebyggende effekt af acetylsalicylsyre i dosis 100-1300 mg daglig mod okklusion af v. saphena-aortokoronar bypass-graft ved start inden 24 timer postoperativt.
    - Perkutan koronar-intervention (PCI) (oftest med stent-applikation, anvendes ved behandling af koronararteriestenoser).
        - Betydelig risiko for akut trombosering eller sen restenosering (arvævsdannelse).
            - Forebyggelse af akut trombosering i forbindelse med og efter proceduren kan opnås med acetylsalicylsyre kombineret med andre trombocytfunktionshæmmere som ADP-receptor-antagonister eller GP-antagonister.
            - Profylaksen reducerer dog ikke frekvensen af den sene restenosering, der kan reduceres ved anvendelse af særligt coatede stenttyper.
    - Perifer aterosklerose (PAD) (anbefalet behandling er acetylsalicylsyre 75 mg eller clopidogrel 75 mg daglig).
        - Antal nyudviklede okklusioner i underekstremiteterne (hos især patienter med hypertension og hos rygere) kan reduceres med acetylsalicylsyre.
        - Total mortalitetsredultion (= 24 %).
        - Reduceret kardiovaskulær mortalitet (= 48 %).

        - Flere blødningskomplikationer ved kombinationsbehandling med acetylsalicylsyre og K-vitamin-antagonister.
        - Relativ reduktion i risikoen (= 8,7 %) for nye iskæmiske tilfælde med clopidogrel vs. acetylsalicylsyre for patienter med tidligere apopleksi, myokardieinfarkt eller PAD.
    - Okklusionsprofylakse (acetylsalicylsyre er antikoagulationsbehandling overlegen ved tidligt indsættende behandling efter rekonstruktiv karkirurgi med karprotese eller efter endarterektomi).
    - Arteriovenøse shunter ved hæmodialyse.
        - Acetylsalicylsyre forebygger trombosering.
    - Atrieflimren.
        - Som tromboseprofylakse (hos patienter med atrieflimren) anbefales primært perorale antikoagulantia, idet acetylsalicylsyre har tvivlsom effekt.
        - Blødningsrisikoen er den samme som for warfarin hos denne patientgruppe.
    - Manifest aterosklerotisk sygdom (hos patienter der har haft AMI, apopleksi, TCI, ustabil angina pectoris, stabil angina pectoris, atrieflimren eller PAD).
        - Acetylsalicylsyre forhindrer 25 vaskulære tilfælde per 1000 behandlede.
        - Reducerer mortaliteten med 15/1000 behandlede.

Bivirkninger:

- Gastrointestinale (hyppige ved dosering på 350-1500 mg daglig, sjældne ved dosering på 75-150 mg daglig).
    - Kvalme og trykken i epigastriet.
    - Småblødninger fra ventrikelslimhinden (massive blødninger forekommer også).
    - Dyspepsi.
    - Hæmoragisk gastritis.
    - Ulcus.
- Øget gastrointestinalt blodtab på 2-10 ml daglig kan optræde proportionalt med dosisstørrelse.
- Øget blødningstendens.
    - Acetylsalicylsyre øger (pga. dets hæmning af trombocytaggregation) blødningstendensen ved antikoagulationsbehandling.
- Øresusen og tunghørhed (kan ses ved høje doseringer).
- Påvirkning af nyrefunktion.
- Overfølsomhedsreaktion overfor acetylsalicylsyre kan optræde.
- Acetylsalicylsyreintolerans (sjælden. Er ikke forårsaget af en egentlig allergisk reaktion, men er karakteriseret ved forekomst af bl.a. høfeber og astma efter eksposition for acetylsalicylsyre. Er formentlig et resultat af ophobet substrat (arakidonsyre), hvilket medfører forøget leukotriensyntese). Patienten præsenter sig med:
    - Urticaria.
    - Lokaliserede ødemer (evt. som larynxødem).
    - Bronkokonstriktion.

Kontraindikationer:

- Mavesårssygdom.
- Svær hjerte-, lever-, eller nyreinsufficiens.

- Tilstande med øget blødningstendens.
- Ved intolerance.
- Bør ikke anvendes:
    - Før operationer (pga. øget blødningstendens).
    - I sidste måned af graviditeten (pga. øget blødningstendens og risiko for mulig præmatur lukning af ductus arteriosus).

Ibuprofen

NSAID.
Propionsyrederivat.
Analgetikum.
Farmakodynamik:

-

Farmakokinetik:

- Anvendes ofte som analgetikum i doser på 200-400 mg.
- Virkningsvarighed: 4-8 timer.

Anvendelse:

- Mod smerter (analgetisk).
    - Mod svage smerter.
- Inflammatoriske reumatiske sygdomme.
- Mod migræne (enten alene eller i kombination med antiemetika, metoklopramid eller domperidon). Førstevalgsbehandling.

Bivirkninger:

- Gastrointestinale (lidt mindre tendens end for acetylsalicylsyre).
    - Kvalme og trykken i epigastriet.
    - Småblødninger fra ventrikelslimhinden (massive blødninger forekommer også).
    - Dyspepsi.
    - Hæmoragisk gastritis.
    - Ulcus.
- Øget blødningstendens.
    - Acetylsalicylsyre øger (pga. dets hæmning af trombocytaggregation) blødningstendensen ved antikoagulationsbehandling.
- Øresusen og tunghørhed (kan ses ved høje doseringer).
- Påvirkning af nyrefunktion.

Kontraindikationer:

- Mavesårssygdom.
- Svær hjerte-, lever-, eller nyreinsufficiens.
- Nyresvigt og hypertension.
    - Dilaterer den afferente arteriole, hvorved trykket stiger i nyren.
- Tilstande med øget blødningstendens.
- Trombocytopeni.
- Ældre over 65 år, pga. forøget risiko for ulcus/mavesår og andre komplikationer.

- Ved intolerance.
- Bør ikke anvendes:
    - Før operationer (pga. øget blødningstendens).
    - I sidste måned af graviditeten (pga. øget blødningstendens og risiko for mulig præmatur lukning af ductus arteriosus).

Diklofenac/diclofenac

NSAID.
Eddikesyrederivat.
Farmakodynamik:

-

Farmakokinetik:

-

Anvendelse:

- Mod smerter.
- Inflammatoriske reumatiske sygdomme.
- Mod migræne (enten alene eller i kombination med antiemetika, metoklopramid eller domperidon). Førstevalgsbehandling.

Bivirkninger:

- Gastrointestinale (lidt mindre tendens end for acetylsalicylsyre).
    - Kvalme og trykken i epigastriet.
    - Småblødninger fra ventrikelslimhinden (massive blødninger forekommer også).
    - Dyspepsi.
    - Hæmoragisk gastritis.
    - Ulcus.
- Øget blødningstendens.
    - Acetylsalicylsyre øger (pga. dets hæmning af trombocytaggregation) blødningstendensen ved antikoagulationsbehandling.
- Øresusen og tunghørhed (kan ses ved høje doseringer).
- Påvirkning af nyrefunktion.

Kontraindikationer:

- Mavesårssygdom.
- Svær hjerte-, lever-, eller nyreinsufficiens.
- Tilstande med øget blødningstendens.
- Trombocytopeni.
- Ældre over 65 år, pga. forøget risiko for ulcus/mavesår og andre komplikationer.
- Ved intolerance.
- Bør ikke anvendes:
    - Før operationer (pga. øget blødningstendens).
    - I sidste måned af graviditeten (pga. øget blødningstendens og risiko for mulig præmatur lukning af ductus arteriosus).

Paracetamol/acetaminofen (panodil/pamol)

Analgetikum.
Antipyretikum.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
  - Hæmmer af cyklooxygenase (COX) - både perifert og centralt - og dermed nedsat prostaglandinsyntese.
  - Virkningseffekter:
    - Har en svag analgetisk effekt.
      - Afhængig af relativt høje peak-koncentrationer i plasma.
    - Virker antipyretisk.
    - INGEN antiinflammatorisk effekt.
    - Virker antikoagulerende???
      - COX hæmmes i trombocytterne, hvorved hovedkilden til dannelse af tromboxaner (TXA_2) hæmmes. COX-enxymerne kan ikke gendannes, da trombocytterne er anukleære.
  - Perifer effekt (beskeden):
    - Den perifere hæmning af COX-enzymerne og prostaglandinsyntese modvirker den sensibiliserende effekt af prostaglandin på nociceptorerne.
      - De perifere nerveterminaler bliver herved mindre følsomme for aktiverende stimuli (kemiske, fysiske).
    - Den perifere virkning er også ansvarlig for den antiinflammatoriske effekt, som nogle af lægmidlerne har.
  - Central effekt:
    - Udøver overvejende sin effekt via hæmning af spinal cyklooxygenase svarende til baghornet i medulla spinalis (f.eks. efter gentagen aktivering af spinale NMDA-receptorer).
    - Medfører en reduktion i smerter eller neuronal aktivitet i CNS efter direkte elektrisk stimulation af primære nociceptive afferente nervefibre (nociceptorerne er herved omgået).
    - Den antipyretiske effekt antages også at bero på en central effekt.

Farmakokinetik:

- Adminstreres som:
  - Enkeltpræparat.
  - Kombinationspræparat med 500 mg paracetamol og 30 mg kodein.
- Administreres oralt.
  - Sædvanlige doser er 500-1000 mg.
    - Højere doser synes ikke at øge effekten.
    - Pga. betydningen for effekten at der opnås peak-koncentrationer i plasma, må man anbefale at anvende relativt høje enkeltdoser af standardformuleringen gentaget, frem for præparater med protraheret virkning givet en enkelt gang.
  - Toksiske dosis begynder ved ca. 10 g indtaget på én gang, og alkoholikere er mest følsomme for overdosering.

        - Forgiftning kan behandles med acetylcystein.
- Absorberes hurtigt fra mave-tarm-kanalen.
- Virkningsvarighed: 4-6 timer.
- Elimination:
    - Metaboliseres i leveren.
        - Metaboliseres overvejende ved konjugering.
        - En mindre del omdannes til en reaktiv metabolit, der under normale omstændigheder inaktiveres og udskilles koblet til cystein.
    - Udskilles renalt.
- Halveringstid: 2-3 timer.

Anvendelse:

- Mod smerter (analgetisk).
    - Svage smerter.
- Inflammatoriske reumatiske sygdomme.
- Mod migræne (enten alene eller i kombination med antiemetika, metoklopramid eller domperidon). Førstevalgsbehandling.

Bivirkninger (ses stort set ikke ved korrekt dosering):

- Ved overdosering kan dannelsen af den reaktive metabolit overskride leverens kapacitet til inaktivering, hvorved der kan opstå alvorlig levernekrose.
- Leveren ødelægges, hvorfor mange af leverens funktioner giver ophav til bivirkningerne:
    - Mavesmerter, kvalme, bleghed.
    - Mavesmerter øvre abdomen, palpatorisk øm over lever, stigende leverenzymer.
    - Leverskade:
        - Ikterus.
        - Oliguri.
        - Slaphed.
        - Ødemer.
        - Hypoglykæmi.
        - Koagulationsforstyrrelser.

Kontraindikationer:

- Alvorlig lever- eller nyreinsufficiens.

Naproxen

NSAID.
Propionsyrederivat.
Anvendelse:

- Inflammatoriske reumatiske sygdomme.
- Profylaktisk mod migræne (kan sjældent ophæve anfaldstendensen helt, men en 50 % reduktion i anfald er realistisk).
    - Forsøges ved manglende effekt af propranolol eller metoprolol.
    - Overvejes til patienter, der har 2-3 svære anfald per måned.

- Er kun effektiv, hvis patienten ikke har et stort forbrug af specifik migrænemedicin eller almindelige analgetika. Hovedpine, som skyldes overforbrug af medicin, skal derfor udelukkes, inden profylakse iværksættes.

Celecoxib
NSAID.
Coxib.
Selektiv COX-2-hæmmer.

Anvendelse:

- Inflammatoriske reumatiske sygdomme.

Bivirkninger:

-

Leukotrienreceptor-antagonister

Montelukast
Specifik cysteinylleukotrien-receptor type 1-antagonist (Cys-LT_1-antagonist).
Hæmmer LTC_4, LTD_4 og LTE_4.

Bronkodilaterende virkning.
Antiinflammatorisk effekt.

Anvendelse:

- Behandling af astma.

Bivirkninger:

-

Leukotriensyntesehæmmere

Zileuton
5-leukotriensyntesehæmmer (5-LO-hæmmer).
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:

- Hæmmer lipooxygenasen (5-LO).

Anvendelse:

- Behandling af astma.

Glykokortikoidreceptor-agonister

Hydrokortison/hydrocortison

Er den farmaceutiske betegnelse for naturligt eller syntetisk kortisol, når det benyttes som medicin.

Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
  - Har en betydelig selektivitet for glukokortikoidreceptoren (GR) sammenlignet med mineralokortikoidreceptoren.
    - Uønskede effekter (bivirkninger) på vand- og saltbalancen minimeres.
  - Steroid/receptor-komplekset kan interagere med cellulært DNA, modificere transkriptioner og påvirke proteinsyntese.
  - Glukokortikoidreceptoren (GR) er en intracellulær receptor, der overvejende findes i inaktiv form i cellens cytoplasma (findes i de fleste væv).
    - Efter binding af glukokortikoid translokeres den aktiverede receptor til cellekernen, hvor den binder til specifikke DNA-sekvenser på glukokortikoidfølsomme gener.
      - Bindingen til generne medfører op- eller nedregulering (transaktivering eller transrepression) af gentranskriptionen og dermed ændringer i mængden af det pågældende genprodukt.
    - Den aktiverede GR kan dog også interagere direkte med forskellige cytokininducerede transkriptionsfaktorer, som resulterer i:
      - Øget syntese af lipokortin-1 (hæmmer frigørelsen af arikidonsyre fra cellemembranen, hvorved dannelse af proinflammatoriske prostaglandiner og leukotriener nedsættes).
      - Øget syntese af antiinflammatoriske cytokiner (f.eks. IL-10 og IL-12).
      - Opregulering af mængden af β_2-adrenoceptorer (har måske betydning ved toleranceudvikling over for β_2-agonister).
      - Nedsat syntese af proinflammatoriske cytokiner (bl.a. IL-2 til IL-6 og TNFα.
      - Nedsat syntese af den inducerbare cyklooxygenase (COX-2).
    - Resultatet er en ændring af inflammationens cellulære og biokemiske komponenter, der medfører:
      - Udtalt regression af ødem.
      - Reduceret mukusproduktion.
      - Opheling af epiteldefekter.

        - Vasokonstriktion.
    - Der kan være op til flere tusinde steroidreceptorer per celle afhængig af vævstype, og bindingen til receptorproteiner er ansvarlig for glukokortikoidets virkning på det cellulære niveau.

Farmakokinetik:

- Gives enten systemisk (peroralt eller intravenøst) eller som inhalation.
    - Systemisk behandling reserveres til:
        - Patienter med obstruktive lungesygdomme med meget svær sygdom, som ikke lader sig kontrollere på anden vis.
        - Patienter med akut eksacerbation af astma eller KOL, hvor behandlingen gives kortvarigt (10-14 dage).
        - Desuden visse lungesygdomme (som sarkoidose og forskellige typer af interstitielle lungesygdomme).

Anvendelse:

- Substitutionsbehandling.
    - Efter bilateral adrenalektomi.
    - Binyrebarkinsufficiens (med svigtende glukokortikoidproduktion).
        - Ved primær binyrebarkinsufficiens (Addisons sygdom), med svigtende glukokortikoidproduktion.
        - Ved sekundær binyrebarkinsufficiens (som følge af utilstrækkelig ACTH-sekretion fra hypofysen).
        - Ved akut binyrebarkinsufficens.
            - Insufficent dosering er den hyppigste årsag til akut binyrebarkinsufficens (kort overdosering er derfor langt at foretrække).
        - Ved kronisk glukokortikoidinsufficiens.
    - Ved enzymdefekter i binyrebarken.

Interaktioner:

- CYP3A4-hæmmere (f.eks. erytromycin og ketokonazol) øger koncentrationen.
- CYP3A4-induktorer (f.eks. fenobarbital, fenytoin og rifampicin) nedsætter koncentrationen.
- Kombination med andre CYP3A4-substrater (f.eks. ciclosporin) kan påvirke koncentrationen og bivirkningsrisiko for prednisolon og de øvrige systemiske midler.
- Ved samtidig indgift af tizider og loop-diuretika er der øget risiko for hypokaliæmi, pga. en synergisktisk effekt på kaliumudskillelsen.
- Lavdosis hormonal kontraception kan øge virkningen af glukokortikoider.
- Samtidig behandling med NSAID øger risikoen for ulcus.
- Nedsætter virkningen af antidiabetika.
- Nedsætter absorptionen af kalcium.
- Nedsætter virkningen af interleukin-2.
- Kombination med antikoagulantia har medført påvirkning af den antikoagulerende effekt.
- Kombination af højdosis glukokortikoid og antikolinergika har medført myopati.

Alexander Emil Kaspersen
Stud.med.

Prednison

Syntetisk glukokortikoid med relativ ringe mineralokortikoidvirkning.
11-ketosteroid.

Skal omdannes til prednisolon for at udøve biologisk aktivitet (hvorfor prednisolon nu helt overvejende foretrækkes).

Prednisolon

Syntetisk glukokortikoid med relativ ringe mineralokortikoidvirkning.
Uspecifikt immunsuppressivum.
Obstipans.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Har en betydelig selektivitet for glukokortikoidreceptoren (GR) sammenlignet med mineralokortikoidreceptoren.
        - Uønskede effekter (bivirkninger) på vand- og saltbalancen minimeres.
    - Steroid/receptor-komplekset kan interagere med cellulært DNA, modificere transkriptioner og påvirke proteinsyntese.
    - Glukokortikoidreceptoren (GR) er en intracellulær receptor, der overvejende findes i inaktiv form i cellens cytoplasma (findes i de fleste væv).
        - Efter binding af glukokortikoid translokeres den aktiverede receptor til cellekernen, hvor den binder til specifikke DNA-sekvenser på glukokortikoidfølsomme gener.
            - Bindingen til generne medfører op- eller nedregulering (transaktivering eller transrepression) af gentranskriptionen og dermed ændringer i mængden af det pågældende genprodukt.
        - Den aktiverede GR kan dog også interagere direkte med forskellige cytokininducerede transkriptionsfaktorer, som resulterer i:
            - Øget syntese af lipokortin-1 (hæmmer frigørelsen af arikidonsyre fra cellemembranen, hvorved dannelse af proinflammatoriske prostaglandiner og leukotriener nedsættes).
            - Øget syntese af antiinflammatoriske cytokiner (f.eks. IL-10 og IL-12).
            - Nedsat syntese af proinflammatoriske cytokiner (bl.a. IL-2 til IL-6 og TNFα).
            - Nedsat syntese af den inducerbare cyklooxygenase (COX-2).
            - Opregulering af mængden af β_2-adrenoceptorer (har måske betydning ved toleranceudvikling over for β_2-agonister).
        - Resultatet er en ændring af inflammationens cellulære og biokemiske komponenter, der medfører:
            - Udtalt regression af ødem.
            - Reduceret mukusproduktion.
            - Opheling af epiteldefekter.
            - Vasokonstriktion.

    - Der kan være op til flere tusinde steroidreceptorer per celle afhængig af vævstype, og bindingen til receptorproteiner er ansvarlig for prednisolons virkning på det cellulære niveau.
    - Har antiinflammatoriske og immundæmpende virkninger (hæmmer dannelsen af arakidonsyre).
        - Virker hæmmende på antigenpræsentationen af den antigenpræsenterende celle.
        - Stoffet kan nedsætte karpermeabiliteten og hæmme granulocytmigrationen.
        - Kan hæmme granulocyt- og makrofagfunktionen.
        - Kan påvirke den humorale immunitet.
    - Virker obstiperende, idet stoffet hæmmer en abnormt øget sekretion og/eller hæmmer absorption af natriumioner og vand fra tarmepitelet.

Farmakokinetik:

- Administration:
    - Peroralt.
    - Rektalt.
- Dosering:
    - Ved akut eksacerbation af astma eller KOL anvendes typisk prednisolon 0,3-1 mg/kg per døgn til både børn og voksne.
- Lipofilt/upolært medikament.
    - Absorberes hurtigt fra mave-tarm-kanalen.
        - Biotilgængeligheden er op til 85 % (absorberes næsten fuldstændigt).
        - Ved absorption via rektalslimhinden op til 50 %.
- Anvendes typisk til systemisk behandling, pga. den hurtige og næsten fuldstændige absorbering ved peroral administration.
- Maksimal plasmakoncentration opnås efter ca. 1 time.
- Proteinbindingsgraden er 70-90 %.
- Det er ubundet prednisolon, som er biologisk aktivt.
- Den antiinflammatoriske virkning optræder først efter 4-6 timer.
- Elimination:
    - Prednisolon metaboliseres i leveren, og anses for at være den primære metabolit af prednison.
    - 25 % af prednisolon udskilles uomdannet gennem nyrerne.
- Halveringstid: 2-4 timer.
    - Plasmahalveringstiden forlænges ved nedsat leverfunktion og forkortes af CYP3A4-induktorer.

Anvendelse:

- Ved eksacerbationer af kroniske inflammatoriske tarmsygdomme.
    - Ved svær Crohns sygdom anbefales prednisolon.
    - Ved sygdomslokalisation distalt i colon og rectum kan midlerne dispenseres lokalt som suppositorier, klysma eller rektalskum, i kure af få ugers varighed.

- Mod kronisk aktiv ikke-viral hepatitis og kompenseret ikke-alkoholisk cirrose (autoimmun hepatitis) (evt. i kombination med azatioprin), da glukokortikoid forlænger overlevelsen hos nogle patienter.
- Som substitutionsbehandling ved primær binyrebarkinsufficiens (Addisons sygdom).

Bivirkninger (afhængige af dosis og behandlingsvarighed):

- Ved systemisk behandling:
    - Cushings syndrom:
        - Moon face.
        - Central fedme med striae.
        - Atrofisk ekstremitetsmuskulatur.
        - Atrofisk hud med øget tendens til blå mærker.
    - Osteoporose
    - Kompromitteret sårheling.
    - Blodtryksstigning.
    - Øget intraokulært tryk.
    - Forværring af kendt eller latent diabetes mellitus (kan ses ved kortvarig (< 10 dage) behandling).
    - Forværring af besående ulcus ventriculi/duodeni (muligvis).
    - Nedsat resistens mod infektioner.
        - Candidiasis (kan ses ved kortvarig (< 10 dage) behandling).
    - Øget risiko for aktivering af latente infektioner (som f.eks. tuberkulose).
    - Supression af ACTH-sekretionen (og dermed risiko for binyrebarkinsufficiens ved brat seponering eller i stress-situationer).
        - Betydende binyrebarkinsufficiens forekommer sjældent ved doser under 7,5 mg per døgn.
        - Betydende binyrebarkinsufficiens ses yderst sjældent ved kortvarig behandling, hvorfor behandlingen i disse tilfælde kan seponeres uden aftrapning.
    - Psykiske ændringer:
        - Eufori (forekommer særligt. Kan ses ved kortvarig (< 10 dage) behandling).
        - Forstyrret søvn (forekommer særligt).
        - Psykose (kan optræde).
    - Øget appetit (kan ses ved kortvarig (< 10 dage) behandling).

Interaktioner:

- CYP3A4-hæmmere (f.eks. erytromycin og ketokonazol) øger koncentrationen.
- CYP3A4-induktorer (f.eks. fenobarbital, fenytoin og rifampicin) nedsætter koncentrationen.
- Kombination med andre CYP3A4-substrater (f.eks. ciclosporin) kan påvirke koncentrationen og bivirkningsrisiko for prednisolon og de øvrige systemiske midler.
- Ved samtidig indgift af tizider og loop-diuretika er der øget risiko for hypokaliæmi, pga. en synergisktisk effekt på kaliumudskillelsen.
- Lavdosis hormonal kontraception kan øge virkningen af glukokortikoider.
- Samtidig behandling med NSAID øger risikoen for ulcus.
- Nedsætter virkningen af antidiabetika.
- Nedsætter absorptionen af kalcium.

- Nedsætter virkningen af interleukin-2.
- Kan nedsætte plasmakoncentrationen af isoniazid.
- Kombination med antikoagulantia har medført påvirkning af den antikoagulerende effekt.
- Kombination af højdosis glukokortikoid og antikolinergika har medført myopati.

Metylprednisolon

Syntetisk glukokortikoid.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Har en betydelig selektivitet for glukokortikoidreceptoren (GR) sammenlignet med mineralokortikoidreceptoren.
        - Uønskede effekter (bivirkninger) på vand- og saltbalancen minimeres.
    - Steroid/receptor-komplekset kan interagere med cellulært DNA, modificere transkriptioner og påvirke proteinsyntese.
    - Glukokortikoidreceptoren (GR) er en intracellulær receptor, der overvejende findes i inaktiv form i cellens cytoplasma (findes i de fleste væv).
        - Efter binding af glukokortikoid translokeres den aktiverede receptor til cellekernen, hvor den binder til specifikke DNA-sekvenser på glukokortikoidfølsomme gener.
            - Bindingen til generne medfører op- eller nedregulering (transaktivering eller transrepression) af gentranskriptionen og dermed ændringer i mængden af det pågældende genprodukt.
        - Den aktiverede GR kan dog også interagere direkte med forskellige cytokininducerede transkriptionsfaktorer, som resulterer i:
            - Øget syntese af lipokortin-1 (hæmmer frigørelsen af arikidonsyre fra cellemembranen, hvorved dannelse af proinflammatoriske prostaglandiner og leukotriener nedsættes).
            - Øget syntese af antiinflammatoriske cytokiner (f.eks. IL-10 og IL-12).
            - Opregulering af mængden af β_2-adrenoceptorer (har måske betydning ved toleranceudvikling over for β_2-agonister).
            - Nedsat syntese af proinflammatoriske cytokiner (bl.a. IL-2 til IL-6 og TNFα.
            - Nedsat syntese af den inducerbare cyklooxygenase (COX-2).
        - Resultatet er en ændring af inflammationens cellulære og biokemiske komponenter, der medfører:
            - Udtalt regression af ødem.
            - Reduceret mukusproduktion.
            - Opheling af epiteldefekter.
            - Vasokonstriktion.
        - Der kan være op til flere tusinde steroidreceptorer per celle afhængig af vævstype, og bindingen til receptorproteiner er ansvarlig for glukokortikoidets virkning på det cellulære niveau.

Farmakokinetik:

- Administration:
    - Peroralt.
    - Intravenøst.
- Lipofilt/upolært medikament.
    - Absorberes hurtigt fra mave-tarm-kanalen.
    - Biotilgængeligheden er op til 85 % (absorberes næsten fuldstændigt).
- Anvendes typisk til systemisk behandling, pga. den hurtige og næsten fuldstændige absorbering ved peroral administration.

Anvendelse:

-

Interaktioner:

- CYP3A4-hæmmere (f.eks. erytromycin og ketokonazol) øger koncentrationen.
- CYP3A4-induktorer (f.eks. fenobarbital, fenytoin og rifampicin) nedsætter koncentrationen.
- Kombination med andre CYP3A4-substrater (f.eks. ciclosporin) kan påvirke koncentrationen og bivirkningsrisiko for prednisolon og de øvrige systemiske midler.
- Ved samtidig indgift af tizider og loop-diuretika er der øget risiko for hypokaliæmi, pga. en synergisktisk effekt på kaliumudskillelsen.
- Lavdosis hormonal kontraception kan øge virkningen af glukokortikoider.
- Samtidig behandling med NSAID øger risikoen for ulcus.
- Nedsætter virkningen af antidiabetika.
- Nedsætter absorptionen af kalcium.
- Nedsætter virkningen af interleukin-2.
- Kombination med antikoagulantia har medført påvirkning af den antikoagulerende effekt.
- Kombination af højdosis glukokortikoid og antikolinergika har medført myopati.

Dexametason

Syntetisk glukokortikoid.

Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Har i passende dosis en glukokortikoidvirkning, der hos normale supprimerer ACTH-sekretionen fra hypofysen.
        - Supprimerer (som følge deraf) den endogene kortisolproduktion til værdier under det normale område.

Farmakokinetik:

- Meget høj potens.

Anvendelse:

- Ved diagnostik af Cushings syndrom (skyldes en ufysiologisk forøget produktion af kortisol).
    - Dexametasonsuppressionstest (DXM-test).
    - Et afgørende kriterium er, at man ikke opnår normal supression af den endogene kortisolproduktion ved eksogen tilførsel af glukokortikoid.

Fludrokortison/flourkortisol

Mineralokortikoid med glukokortikoidvirkning.

Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    -

Farmakokinetik:

- Administration:
    - Peroralt.

Anvendelse:

- Som substitutionsbehandling ved primær binyrebarkinsufficiens (Addisons sygdom).
- Som substitutionsbehandling ved bilateral adrenalektomi.
- Ved salttabende adrenogenitalt syndrom (som følge af kongenit enzymdefekt i binyrebarken).

Bivirkninger:

-

Beklometason/beclometason

Syntetisk glukokortikoid/inhalationssteroid til lokal behandling.
Er det først udviklede inhalationssteroid.
Syntetiseres ved modifikation af hydrokortison, hvorved der er opnået større fedtopløselighed samt en væsentlig højere affinitet for GR.
Farmakodynamik:

- Beclometasondipropionat er prodrug

Farmakokinetik:

- Administration:
    - Inhalation (er den foretrukne administrationsvej ved obstruktive lungesygdomme som KOL og astma).
        - Kun en del af aerosolen deponeres i lungerne (typisk 25-35 %).
- Udskillelse:
    - Den største del vil ende i mave-tarm-kanalen, hvor den optages og undergår firstpass-metabolisme.
    - En mindre del udskilles via fæces.

Anvendelse:

- Astma
- KOL

Bivirkninger (det har betydning for bivirkningsprofilen, at en stor del af inhalationssteroidet undergår firstpass-metabolisme):

- Kan principielt udløse de samme bivirkninger, som ses ved systemisk steroidbehandling (prednisolon).

    - Administrationsvejen og lægemidlernes kinetik medfører et bedre forhold mellem ønskede og uønskede virkninger.
- Hyppigste bivirkninger:
    - Hæshed.
    - Oral candidiasis (kan reduceres betydeligt ved at skylle munden efter hver inhalation).

Interaktioner:

- Der ses ingen klinisk betydende interaktioner med inhalationssteroider.
- Tobaksrygning vil typisk halvere effekten af inhalationssteroid pga. binding af forskellige stoffer fra tobaksrøgen i cellekernen.

Budesonid

Syntetisk glukokortikoid/inhalationssteroid til lokal behandling.
Syntetiseres ved modifikation af hydrokortison, hvorved der er opnået større fedtopløselighed samt en væsentlig højere affinitet for GR.
Farmakokinetik:

- Administration:
    - Inhalation (er den foretrukne administrationsvej ved obstruktive lungesygdomme som KOL og astma).
        - Kun en del af aerosolen deponeres i lungerne (typisk 25-35 %).
- Dosering:
    - Doser større end svarende til 800 μg budesonid per døgn medfører kun en begrænset terapeutisk gevinst.
    - Doser over 1600 μg budesonid per døgn eller ækvivalent er alene forbundet med øget forekomst af uønskede virkninger.
- Udskillelse:
    - Den største del vil ende i mave-tarm-kanalen, hvor den optages og undergår firstpass-metabolisme (> 90 %).
    - En mindre del udskilles via fæces.
- Lav peroral biotilgængelighed: ca. 11 %.
- Absorberes efter inhalation direkte over i lungekredsløbet med t_{max} på ca. 30 min.
- Halveringstid: 2 timer.

Anvendelse:

- Astma
- KOL
- Kroniske inflammatoriske tarmsygdomme.
    - Ved Crohns sygdom i ileum/højre side af colon (dispenseret som kapsler til peroral brug).
    - Ved colitis ulcerosa og Crohns colitis med sygdomslokalisation i distale colon eller rectum (dispenseret som klysma).

Bivirkninger (det har betydning for bivirkningsprofilen, at en stor del af inhalationssteroidet undergår firstpass-metabolisme):

- Kan principielt udløse de samme bivirkninger, som ses ved systemisk steroidbehandling (prednisolon).
    - Administrationsvejen og lægemidlernes kinetik medfører et bedre forhold mellem ønskede og uønskede virkninger.
- Hyppigste bivirkninger:
    - Hæshed.
    - Oral candidiasis (kan reduceres betydeligt ved at skylle munden efter hver inhalation).
- Klinisk betydende binyrebarkinsufficiens ses ikke ved doser under 1600 μg budesonid per døgn hos voksne og 400 μg per døgn hos børn.
- Atrofisk hud og tendens til blå mærker ses sjældent ved døgndoser < 800 μg budesonid (incidensen stiger med alder og behandlingsvarighed).

Interaktioner:

- Der ses ingen klinisk betydende interaktioner med inhalationssteroider.
- Tobaksrygning vil typisk halvere effekten af inhalationssteroid pga. binding af forskellige stoffer fra tobaksrøgen i cellekernen.

Flutikason/fluticason/fluticasone

Syntetisk glukokortikoid/inhalationssteroid til lokal behandling.
Syntetiseres ved modifikation af hydrokortison, hvorved der er opnået større fedtopløselighed samt en væsentlig højere affinitet for GR.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Findes i formerne flutikasonpropionat og flutikasonfuroat, der ikke er metabolitter af flutikason, men steroider udviklet ud fra flutikason. Stofferne metaboliseres heller ikke til flutikason.
        - Der synes generelt at være favorable effekter af steroiderne bundet til furoat frem for dipropionat mht. potens og måske også bivirkninger.
            - Skyldes bindings- og transportforhold i plasma og væv.

Farmakokinetik:

- Administration:
    - Inhalation (er den foretrukne administrationsvej ved obstruktive lungesygdomme som KOL og astma).
        - Kun en del af aerosolen deponeres i lungerne (typisk 25-35 %).
- Høj potens.
- Udskillelse:
    - Den største del vil ende i mave-tarm-kanalen, hvor den optages og undergår firstpass-metabolisme.
    - En mindre del udskilles via fæces.
- Lav peroral biotilgængelighed: < 1 %.
- Absorberes efter inhalation direkte over i lungekredsløbet med t_{max} på ca. 30 min.
- Halveringstid: 4-14 timer.

Anvendelse:

- Astma.
- Kronisk obstruktiv lungelidelse (KOL).

Bivirkninger (det har betydning for bivirkningsprofilen, at en stor del af inhalationssteroidet undergår firstpass-metabolisme):

- Kan principielt udløse de samme bivirkninger, som ses ved systemisk steroidbehandling (prednisolon).
    - Administrationsvejen og lægemidlernes kinetik medfører et bedre forhold mellem ønskede og uønskede virkninger.
- Hyppigste bivirkninger:
    - Hæshed.
    - Oral candidiasis (kan reduceres betydeligt ved at skylle munden efter hver inhalation).

Interaktioner:

- Der ses ingen klinisk betydende interaktioner med inhalationssteroider.
- Tobaksrygning vil typisk halvere effekten af inhalationssteroid pga. binding af forskellige stoffer fra tobaksrøgen i cellekernen.

Ciclesonid/ciclosonid

Syntetisk glukokortikoid/inhalationssteroid til lokal behandling.
Farmakodynamik:

- Prodrug med lav glukokortikoidreceptoraktivitet.
    - I lungerne omdannes ciclesonid af esteraser til den aktive metabolit C21-des-metylpropionyl-ciclesonid.

Farmakokinetik:

- Absorption:
    - Absorberes i ringe grad fra luftvejene.
    - Oral biotilgængelighed: < 0,5 % for ciclesonid og < 1 % for den aktive metabolit.
- Både ciclesonid og aktiv metabolit bindes næsten komplet til humane plasmaproteiner.
    - 99% af cirkulerende ciclesonid er bundet.
    - 98-99 % af den aktive metabolit er bundet.
- Elimination:
    - Den aktive metabolit omdannes af CYP3A4 til inaktive metabolitter.

Anvendelse:

- Astma.
- Kronisk obstruktiv lungelidelse (KOL).

Bivirkninger:

- Kan principielt udløse de samme bivirkninger, som ses ved systemisk steroidbehandling (prednisolon).
    - Administrationsvejen og lægemidlernes kinetik medfører et bedre forhold mellem ønskede og uønskede virkninger.
- Hyppigste bivirkninger:
    - Hæshed.

    - Oral candidiasis (kan reduceres betydeligt ved at skylle munden efter hver inhalation).

Interaktioner:

- Der ses ingen klinisk betydende interaktioner med inhalationssteroider.
- Tobaksrygning vil typisk halvere effekten af inhalationssteroid pga. binding af forskellige stoffer fra tobaksrøgen i cellekernen.

Mometason

Syntetisk glukokortikoid/inhalationssteroid til lokal behandling.
Administreres som mometasonfuroat (prodrug).
Farmakodynamik:

- Partiel agonist på mineralokortikoidreceptoren.

Farmakokinetik:

- Absorberes i ringe grad fra luftvejene.
    - Efter inhalation af 200-400 mikrogram er plasmakoncentrationen $\leq$ 50 pg/ml.
- Sekundær absorption fra mave-tarm-kanalen kan forekomme.

Anvendelse:

- Astma.
- Kronisk obstruktiv lungelidelse (KOL).

Bivirkninger:

- Kan principielt udløse de samme bivirkninger, som ses ved systemisk steroidbehandling (prednisolon).
    - Administrationsvejen og lægemidlernes kinetik medfører et bedre forhold mellem ønskede og uønskede virkninger.
- Hyppigste bivirkninger:
    - Hæshed.
    - Oral candidiasis (kan reduceres betydeligt ved at skylle munden efter hver inhalation).

Interaktioner:

- Klinisk betydende lægemiddelinteraktioner er generelt usandsynlige (pga. den meget lave plasmakoncentration efter inhaleret dosis).
- Tobaksrygning vil typisk halvere effekten af inhalationssteroid pga. binding af forskellige stoffer fra tobaksrøgen i cellekernen.

Glykokortikoidsyntesehæmmere

Ketokonazol/ketoconazol

Imidazolpræparat med antimykotisk virkning.

Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Hæmmer effektivt steroidsyntesen reversibelt på flere trin.

Farmakokinetik:

-

Anvendelse:

- Cushings syndrom (forøget produktion af kortisol) (førstevalgspræparat).

Bivirkninger:

-

Interaktioner:

- Fødeindtagelse hæmmer absorptionen.

Calcineurinhæmmere

Ciklosporin/ciclosporin

Immunsuppressivum.
Calcineurinhæmmer.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Virker specifikt på lymfocytter.
    - Hæmmer den cytoplasmatiske fosfatase calcineurin (CaN) ved at binde til det intracellulære protein cyklofillin A, hvorved aktiverede T-cellers ($CD4^+$) cytokinproduktion af bl.a. IL-2 nedsættes.

Farmakokinetik:

-

Anvendelse:

- Immunsuppression ved organtransplantation.
    - Som led i vedligeholdelsesbehandling (trestofsbehandling) bestående af en calcineurinhæmmer, en antimetabolit og prednisolon.
- Behandling af udvalgte patienter med:
    - Psoriasis.
    - Reumatoid artritis.
    - Inflammatorisk tarmsygdom (morbus Crohn og colitis ulcerosa).
    - Nefrotisk syndrom.

Bivirkninger:

- Nefrotoksicitet.
    - Akut nefrotoksicitet (opstår når dosis af stofferne er uforholdsmæssig høj).

        - Medfører vasokonstriktion af karrene i vas afferens i glomeruli og akut nyrefunktionsnedsættelse.
        - Reversibel tilstand (bedres ofte, når dosis nedsættes).
    - Kornisk nefrotoksicitet (opstår pga. stoffernes evne til at inducere dannelse af interstitiel stribet fibrose i nyrevæv).
        - Medfører gradvist nyrefunktionstab pga. fibrosen.
        - Er en irreversibel tilstand.
        - Udvikles over måneder til år.
- Øget risiko for vitale og bakterielle infektioner og maligne sygdomme (som resultat af den langvarige immunsuppression).
    - Opportunistiske infektioner med:
        - Cytomegalovirus (CMV).
        - Pneumocystis jiroveci.
    - Epstein Barr-virus (EBV) kan være agens for udvikling af posttransplant lymfoproliferativ sygdom (PTLD).
    - Udvikling af cancer (risikoen er 3-4 gange større hos organtransplanterede patienter sammenlignet med baggrundsbefolkningen).
        - Non-melanom hudcancer.
        - Non-Hodgkins-lymfomer.
- Hirsutisme.
- Gingival hyperplasi (kan forværres ved samtidig behandling med en kalciumkanalblokker).
- Ses hyppigere ved takrolimus end ved ciclosporin:
    - Diabetesudvikling.
    - Neurotoksicitet med tremor.
    - Paræstesier.
    - Perifer neuropati.
- Andre velkendte bivirkninger:
    - Hypertension.
    - Abdominalia.
    - Leverpåvirkning.
    - Hyperkaliæmi.
    - Hypomagnesiæmi.
    - Hyperurikæmi.
- Hæmolytisk uræmisk syndrom (kan udløses af ciclosporin og takrolimus i sjældne tilfælde).

Interaktioner:

- Inhiberer P-glykoprotein.

Takrolimus/tacrolimus

Immunsuppressivum.
Calcineurinhæmmer.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Virker specifikt på lymfocytter.

    - Hæmmer den cytoplasmatiske fosfatase calcineurin (CaN) ved at binde til det humane prolylisomeraseprotein FKBP12, hvorved aktiverede T-cellers ($CD4^+$) cytokinproduktion af bl.a. IL-2 nedsættes.

er et mere potent stof end ciclosporin (ti gange så potent en hæmmer af calcineurin som ciclosporin).

Har en bedre lipidprofil med lavere LDL-kolesterol end ciclosporin.

Anvendelse:

- Immunsuppression ved organtransplantation (er førstevalgspræparat ved mange transplantationer).
    - Som led i vedligeholdelsesbehandling (trestofsbehandling) bestående af en calcineurinhæmmer, en antimetabolit og prednisolon.

Bivirkninger:

- Nefrotoksicitet.
    - Akut nefrotoksicitet (opstår når dosis af stofferne er uforholdsmæssig høj).
        - Medfører vasokonstriktion af karrene i vas afferens i glomeruli og akut nyrefunktionsnedsættelse.
        - Reversibel tilstand (bedres ofte, når dosis nedsættes).
    - Kornisk nefrotoksicitet (opstår pga. stoffernes evne til at inducere dannelse af interstitiel stribet fibrose i nyrevæv).
        - Medfører gradvist nyrefunktionstab pga. fibrosen.
        - Er en irreversibel tilstand.
        - Udvikles over måneder til år.
- Øget risiko for vitale og bakterielle infektioner og maligne sygdomme (som resultat af den langvarige immunsuppression).
    - Opportunistiske infektioner med:
        - Cytomegalovirus (CMV).
        - Pneumocystis jiroveci.
    - Epstein Barr-virus (EBV) kan være agens for udvikling af posttransplant lymfoproliferativ sygdom (PTLD).
    - Udvikling af cancer (risikoen er 3-4 gange større hos organtransplanterede patienter sammenlignet med baggrundsbefolkningen).
        - Non-melanom hudcancer.
        - Non-Hodgkins-lymfomer.
- Ses hyppigere ved takrolimus end ved ciclosporin:
    - Diabetesudvikling.
    - Neurotoksicitet med tremor.
    - Paræstesier.
    - Perifer neuropati.
- Andre velkendte bivirkninger:
    - Hypertension.
    - Abdominalia.

    - Leverpåvirkning.
    - Hyperkaliæmi.
    - Hypomagnesiæmi.
    - Hyperurikæmi.
- Hæmolytisk uræmisk syndrom (kan udløses af ciclosporin og takrolimus i sjældne tilfælde).

Interaktioner:

- Kan medføre hyperkaliæmi, hvorfor behandling med kaliumtilskud eller kaliumbesparende diuretika (amilorid og spironolakton) skal observeres.

Alkylerende cytostatika

Cyklofosfamid/cyclophosphamid
Alkylerende cytostatikum.

Carboplatin
Alkylerende cytostatikum.

Cisplatin
Alkylerende cytostatikum.

Antimetabolitter
Er en undergruppe af cytostatika.

Azatioprin/azathioprin
Cytostatikum (antimetabolit).
Immunsuppressivum.
Purinanalog og nukleotidsyntesehæmmer.

Prodrug. Omdannes til den aktive metabolit 6-merkaptopurin (en tilkoblet imidazolgruppe beskytter mod inaktivering i tarmen).

Purinanalog, nukleotidsyntesehæmmer.
Kompetitiv hæmning af de novo pathway i nukleotidsyntesen.
Blokerer indbygningen af puriner eller pyrimidiner i DNA eller RNA.
Enten ved direkte hæmning eller via hæmning af dannelsen af nukleinsyrer.
Effekten rammer i reglen kun celler i aktiv cellecyklus, hovedsageligt i syntesefasen (S-fasen).

Anvendelse:

- Immunsuppression ved organtransplantation.
    - Som led i vedligeholdelsesbehandling (trestofsbehandling) bestående af en calcineurinhæmmer, en antimetabolit og prednisolon.
- Ved kronisk inflammatorisk tarmsygdom.
    - Behandling af kronisk aktiv Crohns sygdom, hyppige recidiver, steroidafhængig eller steroidrefraktær Crohns sygdom).
    - Ved colitis ulcerosa (til patienter, der ikke tåler aminosalicylat, har kronisk aktiv sygdom, og hvor man ikke foretrækker operation).
- Ved komplicerede fistler eller abscesser.
    - Anvendes til rutinebehandling i doser fra 1,5 til 2,5 mg/kg/dag.
    - Virkning indtræder først efter 3-4 måneder, så præparatet er ikke anvendeligt til akut behandling.
    - Pga. risiko for bivirkninger (knoglemarvsdepression, leverskader) er nøje kontrol nødvendig.

Bivirkninger:

- ???
- Akut, idiosynkratisk pankreatit (ses hos 5 %), som forsvinder efter seponering og er uden senfølger.

Interaktioner:

- Allopurinol (hæmmer enzymet xantinoxidase (XO), der ,etaboliserer 6-merkaptopurin til 6-tiourinsyre.
    - Azatioprindosis skal derfor reduceres til ¼ ved samtidig anvendelse af allopurinol.

Mykofenolat/mycophenolat/mykofenolsyre

Cytostatikum (antimetabolit).
Immunsuppressivum.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Det virksomme stof mykofenolsyre hæmmer selektivt og reversibelt enzymet inosinmonofosfatdehydrogenase, som indgår i de novo pathway af purinsyntesen.
        - Det er guanosinnukleotid-syntesevejen, som blokeres.
        - Herved hæmmes DNA-syntesen i T- og B-lymfocytter, som kun har denne pathway, mens andre celler også har en alternativ syntesevej for puriner. Herved hæmmes celledeling af lymfocytter.

Farmakokinetik:

- Mykofenolat (mykofenolsyre) administreres i form af et prodrug (kan enten være mykofenolat mofetil eller mykofenolat-natriumsalt i en gastroresistent formulering).
    - Mofetilgruppen fraspaltes ved absorption.

Anvendelse:

- Immunsuppression ved allogen organtransplantation (har i høj grad fortrængt azatioprin ved transplantation).
    - Som led i vedligeholdelsesbehandling (trestofsbehandling) bestående af en calcineurinhæmmer, en antimetabolit og prednisolon.
- Immunbetingede sygdomme.
    - Systemisk lupus erythematosus (SLE).
    - Vaskulitissygdomme.
    - Visse glomerulonefritissygdomme.
    - Reumatoid arthritis.
    - Inflammatorisk tarmsygdom (morbus Crohn og colitis ulcerosa).

Metotrexat

Cytostatikum (antimetabolit).
Immunsuppressivum.
Kraftigere virkende antireumatikum/disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD).
Folinsyreanalog.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Hæmmer plasmodiernes dihydrofolsyrereduktase.
        - Blokerer derved folsyrereduktionen til tetrahydrofolat (folininsyre), som er nødvendig for purin- og pyrimidinbiosyntesen).

Farmakokinetik:

- Administration:
    - Peroralt.
    - Subkutan injektion.

Anvendelse:

- Reumatoid artritis (førstevalgspræparat).
- Ved kronisk inflammatorisk tarmsygdom.
    - Ved Crohns sygdom (til patienter, der ikke har effekt af eller ikke tåler azatioprin).
        - I en dosis fra 15-25 mg (administreret én gang ugentligt) ved subkutan injektion eller peroralt.

Bivirkninger:

-

5-fluoruracil

Cytostatikum (antimetabolit).
Fasespecifikt (S-fasen).
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Fasespecifikt stof.
        - Virker primært i S-fasen.

Farmakokinetik:

-

Anvendelse:

-

Topoisomerasehæmmere

Topotecan
Cytostatikum.
Topoisomerase I-hæmmer.

Doxorubicin
Cytostatikum.
Topoisomerase II-hæmmer.

Etoposid
Cytostatikum.
Topoisomerase II-hæmmer.

Mitosehæmmere

Vinorelbin
Cytostatikum (mitosehæmmer).

Paclitaxel
Cytostatikum (mitosehæmmer).

Lymfocytreducerende midler

Dimetylfumarat/dimethylfumarat

Teriflunomid

Fingolimod

Tumornekrosefaktor α (TNFα)-hæmmere

Infliximab
Tumornekrosefaktor α (TNFα)-hæmmer.
Kimærisk (25 % murint og 75 % humant), monoklonalt antistof rettet mod TNFα.
Farmakodynamik:

- Binder til såvel membranbundet som cirkulerende TNFα og virker cytotoksisk på makrofager og T-lymfocytter, hvorved den inflammatoriske reaktion hæmmes.

Farmakokinetik:

- Administration:
  - Intravenøs infusion.
- Dosering:
  - Induktionsbehandling: 5 mg/kg legemsvægt over 6 uger med tre infusioner.
  - Vedligeholdelsesbehandling: 5 mg/kg legemsvægt hver 8. uge.

Anvendelse:

- Kronisk inflammatorisk tarmsygdom.
  - Ved Crohns sygdom.

        - Hos patienter med moderat til svær aktiv Crohns sygdom ses reduktion af sygdomsaktiviteten og heling af forandringer i tarmvæggen (mucosal healing).
        - Hos patienter med fistolerende Crohns sygdom, hvor behandlingen ofte kombineres med kirurgi og antibiotika, er der også en dokumenteret effekt.
    - Ved colitis ulcerosa.
        - Er effektiv blandt patienter med kronisk aktiv colitis ulcerosa.

Bivirkninger:

-

Adalimumab

Tumornekrosefaktor α (TNFα)-hæmmer.
Fuldt humant monoklonalt antistof rettet mod TNFα.
Farmakodynamik:

- Binder til såvel membranbundet som cirkulerende TNFα og virker cytotoksisk på makrofager og T-lymfocytter, hvorved den inflammatoriske reaktion hæmmes.

Farmakokinetik:

- Administration:
    - Subkutan injektion.
- Dosering:
    - Induktionsbehandling: 160 mg og 80 mg.
    - Vedligholdelsesbehandling: 40 mg hver anden uge.

Anvendelse:

- Arthritis rheumatoides.
- Kronisk inflammatorisk tarmsygdom.
    - Ved Crohns sygdom.
        - Hos patienter med moderat til svær aktiv Crohns sygdom ses reduktion af sygdomsaktiviteten og heling af forandringer i tarmvæggen (mucosal healing).
        - Hos patienter med fistolerende Crohns sygdom, hvor behandlingen ofte kombineres med kirurgi og antibiotika, er der også en dokumenteret effekt.
    - Ved colitis ulcerosa.
        - Er effektiv blandt patienter med kronisk aktiv colitis ulcerosa.
- Psoriasis.

Bivirkninger:

-

Etanercept

Tumornekrosefaktor α (TNFα)-hæmmer.
Dimert fusionsprotein opbygget af to humane TNF-receptorer bundet til Fc-delen af humant IgG.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:

-

Farmakokinetik:

-

Anvendelse:

-

Bivirkninger:

-

Anti-IgE-antistof

Omalizumab

Monoklonalt IgG-antistof mod humant IgE.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
  - Bindes specifikt til humant IgE.
    - Mængden af frit IgE, som kan udløse den allergiske reaktion, reduceres.

Farmakokinetik:

-

Anvendelse:

- Astma.
  - Som supplerende behandling af svær, vedvarende astma hos patienter over 6 år med allergi over for et helårligt allergen, med overbevisende IgE-medieret astma og hyppige daglige symptomer eller natlige opvågninger samt dokumenterede eksacerbationer.
  - Klinisk korrelerer IgE-reduktionen til en forbedring af symptomerne og en reduktion i antallet af astmaeksacerbationer.

Anti-RANKL-antistof

Denosumab

Syntetisk humant IgG2-anti-RANKL-antistof.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:

- Binder til og hæmmer cytokinet RANKL (receptor activator of nuclear factor κB ligand), der normalt bindes til RANK-receptorer og stimulerer differentiering og aktivering af osteoklaster.
  - Reducerer antallet og aktiviteten af osteoklaster.
  - Hæmmer knogleresorptionen.
  - Reducerer knogle-turnover med ca. 75 %.
  - Øger bone mineral density i ryggen og hoften med hhv. ca. 9 % og 6 % efter 3 år.

Farmakokinetik:

- Administration:
  - Subkutan injektion.

Anvendelse:

- Ved osteoporose.
  - Kvinder med monopausal osteoporose.
    - Nedsætter hyppigheden af vertebrale og non-vertebrale frakturer med hhv. 68 % og 20 % samt hoftefrakturer med 40 %.
    - Effekten ophører hurtigt ved seponering, og 1 år efter behandlingsophør er bone mineral density tilbage ved udgangspunktet.
    - Risikoen for frakturer forbliver dog nedsat i et par år efter ophør.
  - Mænd med osteoporose.
- Forebyggelse og behandling af knoglemetastaser ved en række cancerformer (bl.a. mamma- og prostatacancer).
  - Ved mamma- og prostatacancer (nedsætter hyppigheden af skeletale komplikationer).
- Ved reumatoid artritis (nedsætter sværhedsgraden af knogleerosioner).

Bivirkninger:

-

Interleukin-1 (IL-1)-receptor-antagonist

Anakinra

Interleukin-6 (IL-6)-receptor-inhibitor

Tocilizumab
Rekombinant humaniseret monoklonalt antistof, der bindes specifikt til IL-6 receptorer.

Selektive adhæsionsmolekylehæmmere

Natalizumab
Rekombinant humaniseret anti-α4-integrin antistof produceret i en murin cellelinje ved rekombinant DNA-teknologi.

Anvendelse:

- Multipel sklerose.

Antineoplastiske antistoffer

Imatinib
Monoklonalt antineoplastisk antistof mod tyrosinkinasen.

rettet mod den receptor-koblede tyrosinkinase (se s. 192)

Trastuzumab
Rekombinant monoklonalt antineoplastisk antistof mod HER-2.

blokerer receptoren HER2 (se s. 192)

Alexander Emil Kaspersen
Stud.med.

Cytokiner

Pegyleret interferon-α (IFN-α-2a eller IFN-α-2b)

Interferon.
Cytokin.
Fremstillet ved genterapi.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
  - IFN stimulerer monocytter og makrofager.
  - Virker antiviralt ved at hæmme ribosomal syntese af virusspecificerede proteiner.
  - IFN-α kan hæmme cellevækst og differentiering.
  - IFN-α kan opregulere vævstypeantigener, tumorantigener og adhæsionsmolekyler.

Farmakokinetik:

- Administration:
  - Subkutan injektion.
    - Er muligt pga. tilkoblet polyetylenglykol (nedsætter clearence).
- Nedbrydes i mave-tarm-kanalen (og kan derfor ikke gives oralt).
- Elimination:
  - Knap 1/3 udskilles gennem nyrerne.
- Maksimal plasmakoncentration: i løbet af 15-44 timer (efter subkutan injektion).
- Høje plasmakoncentrationer opretholdes i 48-72 timer.
- Halveringstid: ca. 40 timer.

Anvendelse:

- Behandling af kronisk hepatitis B.
  - Kan gives til kronisk hepatitis B uden cirrose i et behandlingsforsøg på 48 uger, hvis patienten har HBV-genotype A eller B.
- Behandling af kronisk hepatitis C.
  - Kan gives i kombination med anden antiviral terapi.
  - Behandlingsvarighed og respons afhænger af virustype.
- Behandling af kondylomer (hvor anden behandling ikke har virket).
- Behandling af hårcelleleukæmi.
- Kronisk myeloid leukokæmi.
- Myelomatose.
- Malignt melanon (hvor IFN-α har haft varierende og som regel beskeden effekt).

Interferon-β (IFN-β)

Interferon.
Cytokin.
Er glykosyleret og fremstillet i gensplejsede celler.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
  - IFN stimulerer monocytter og makrofager.

- Virker antiviralt ved at hæmme ribosomal syntese af virusspecificerede proteiner.
- IFN-β hæmmer migrationen af aktiverede T-celler over blod-hjerne-barrieren.
- IFN-β opregulerer inflammationshæmmende cytokiner.

Farmakokinetik:

- Administration:
  - Intramuskulær injektion.
- Maksimal plasmakoncentration: i løbet af 3-15 timer (efter intramuskulær injektion).
- Halveringstid: 5-10 timer.

Anvendelse:

- Behandling af dissemineret sklerose.
  - Benyttes ved attakvis dissemineret sklerose med bevaret gangfunktion (30 % reduktion i antallet af attakker).

Bivirkninger:

- Influenzalignende symptombillede (er den mest almindelige bivirkning).
  - Kan forebygges med paracetamol.
- Knoglemarvspåvirkning.
- Neutraliserende antistoffer kan udvikles ved IFN-β-terapi (kan nødvendiggøre behandlingsskift).

Antacida

Magnesiumoxid

Antacidum.
Osmotisk virkende laksans.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
  - Er et basisk salt, som kan neutralisere saltsyren i ventriklen.
  - Ved neutraliseringen frigives Mg^{2+}-ioner, der virker som et salinsk laksans.

Neutraliseringseffekten indtræder hurtigt, men er kortvarig.

Kan anvendes under graviditet.

Anvendelse:

- Ved gastroøsofageal reflukssygdom.
- Ulcussygdom (blev benyttet tidligere).
  - Høje doser og hyppig administration nedsætter patientkomplians og gør midlerne mindre velegnede til ulcusbehandling, ligesom en sådan behandling er obsolet, hvad angår det Helicobacter pylori-associerede ulcus.

Bivirkninger:

- Diaré (almindeligt forekommende).
- Magnesiumforgiftning kan ses ved excessivt brug samt hos patienter med nedsat nyrefunktion.

Magnesiumhydroxid

Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Er et basisk salt, som kan neutralisere saltsyren i ventriklen.

Kan anvendes under graviditet.

Anvendelse:

- Ved gastroøsofageal reflukssygdom.
- Ulcussygdom (blev benyttet tidligere).
    - Høje doser og hyppig administration nedsætter patientkomplians og gør midlerne mindre velegnede til ulcusbehandling, ligesom en sådan behandling er obsolet, hvad angår det Helicobacter pylori-associerede ulcus.

Bivirkninger:

- Diaré (almindeligt forekommende).
- Magnesiumforgiftning kan ses ved excessivt brug samt hos patienter med nedsat nyrefunktion.

Aluminiumhydroxid

Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Er et basisk salt, som kan neutralisere saltsyren i ventriklen.
    - Ved neutraliseringen frigives Al^{3+}-ioner, der forsinker ventrikeltømningen og virker let obstiperende.

Neutraliseringseffekten indtræder langsomt, men er langvarig.

Kan anvendes under graviditet.

Anvendelse:

- Ved gastroøsofageal reflukssygdom.
- Ulcussygdom (blev benyttet tidligere).
    - Høje doser og hyppig administration nedsætter patientkomplians og gør midlerne mindre velegnede til ulcusbehandling, ligesom en sådan behandling er obsolet, hvad angår det Helicobacter pylori-associerede ulcus.

Bivirkninger:

- Obstipation (almindeligt forekommende).
- Kan medføre en negative fosfatbalance med kvalme, træthed og i sjældne tilfælde hyperkalcæmisk osteomalaci.
- Hyperaluminæmi kan ses hos patienter med nyreinsufficiens.
    - Medfører encefalopati hos dialysepatienter.

H_2-receptor-antagonister

Ranitidin

Bør kombineres med visse antibiotika til behandling af Helicobactor pylori-associeret ulcus, hvorved recidivrisikoen reduceres betragteligt.

Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Hæmmer kompetitivt og reversibelt den fastende og i mindre grad den fødestimulerende syresekretion ved at binde sig til H2-receptoren i ventriklen.
        - Syresekretionen reduceres 50-75 %.
        - Den intragastriske pH forøges derimod kun 0,3-0,7 pH-enheder.

Farmakokinetik:

-

Anvendelse:

- Ulcussygdom.
- Gastroøsofageal reflukssygdom.
- Forebyggelse af erosioner i venstikelslimhinden ved svær akut sygdom (stress-ulcerationer).
- Zollinger-Ellisons syndrom (gastrinproducerende tumor).

Bivirkninger (sjældent forekommende):

- Diaré.
- Hovedpine.
- Svimmelhed.
- Hududslæt.
- Leverpåvirkning.

Alexander Emil Kaspersen
Stud.med.

Syrepumpehæmmere/protonpumpehæmmere

Omeprazol

Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Hæmmer enzymet H^+/K^+-ATPase, som udgør protonpumpen i parietalcellens luminale membran (er det sidste led i sekretionsmekanismen).

Farmakokinetik:

- Elimination:
    - Metaboliseres i leveren overvejende via CYP2C19.
        - Virkningen er relateret til, om man er poor eller extensive metabolizer.

Anvendelse:

- Ulcussygdom.
    - Ved aktive NSAID-ulcera uden Helicobactor pylori-infektion foretrækkes syreprotonpumpehæmmer, da den sårhelende og symptomhelende virkning er både prostaglandinanalogerne og H_2-receptor-antagonisterne overlegen.
    - Helicobacter pylori-associeret ulcussygdom (væsentligste årsag til kronisk aktiv gastrit, ulcus duodeni og ventrikelulcera) omfatter næsten alle patienter med ulcus duodeni samt patienter med ulcus ventriculi, der ikke har indtaget NSAID eller salicylsyrederivater (ca. 70 %).
        - Almindeligvis anvendes tripelterapi i 1 uge for at sikre høj sandsynlighed for varig helbredelse.
        - Tripelterapi er en kombination af et ulcusmiddel (bedst er syrepumpehæmmer) og to antibiotika (amoxicillin, clarithromycin eller metronidazol/tetracyklin).
- Profylakse mod stress-ulcera.
- Blødninger fra mave-tarm-slimhinden.
- Gastroøsofageal reflukssygdom.
- Non-ulcus-dyspepsi/funktionel dyspepsi.
    - Hverken ulcusmidler eller eradikationsbehandling af Helivobactor pylori-infektion har effekt på selve non-ulcus-dyspepsi.
- Zollinger-Ellisons syndrom.

Bivirkninger:

- Sporadiske tilfælde af:
    - Kvalme.
    - Diaré.
    - Obstipation.
    - Hovedpine.
    - Hududslæt.

Interaktioner:

-

Alexander Emil Kaspersen
Stud.med.

Esomeprazol/esomepraxol

Er S-enantiomeren af omeprazol.

Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Hæmmer enzymet H^+/K^+-ATPase, som udgør protonpumpen i parietalcellens luminale membran (er det sidste led i sekretionsmekanismen).

Farmakokinetik:

- Elimination:
    - Metaboliseres i leveren overvejende via CYP2C19.
        - Virkningen er relateret til, om man er poor eller extensive metabolizer.

Anvendelse:

- Ulcussygdom.
    - Ved aktive NSAID-ulcera uden Helicobactor pylori-infektion foretrækkes syreprotonpumpehæmmer, da den sårhelende og symptomhelende virkning er både prostaglandinanalogerne og H_2-receptor-antagonisterne overlegen.
    - Helicobacter pylori-associeret ulcussygdom (væsentligste årsag til kronisk aktiv gastrit, ulcus duodeni og ventrikelulcera) omfatter næsten alle patienter med ulcus duodeni samt patienter med ulcus ventriculi, der ikke har indtaget NSAID eller salicylsyrederivater (ca. 70 %).
        - Almindeligvis anvendes tripelterapi i 1 uge for at sikre høj sandsynlighed for varig helbredelse.
        - Tripelterapi er en kombination af et ulcusmiddel (bedst er syrepumpehæmmer) og to antibiotika (amoxicillin, clarithromycin eller metronidazol/tetracyklin).
- Profylakse mod stress-ulcera.
- Blødninger fra mave-tarm-slimhinden.
- Gastroøsofageal reflukssygdom.
- Non-ulcus-dyspepsi/funktionel dyspepsi.
    - Hverken ulcusmidler eller eradikationsbehandling af Helivobactor pylori-infektion har effekt på selve non-ulcus-dyspepsi.
- Zollinger-Ellisons syndrom.

Bivirkninger:

- Sporadiske tilfælde af:
    - Kvalme.
    - Diaré.
    - Obstipation.
    - Hovedpine.
    - Hududslæt.

Alexander Emil Kaspersen
Stud.med.

Antiinflammatoriske salicylater

Mesalazin/5-aminosalicylsyre (5-ASA)

Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
  - Hæmmer 5-lipooxygenasen i arakidonsyrekaskaden i dannelsen af prostaglandiner og leukotriener.
    - Nedsat dannelse af den kraftige inflammatoriske mediator leukotrien B_4, som findes i stærkt forøget mængde i tarmslimhinden og lumen hos patienter med inflammatorisk tarmsygdom.
  - Blokerer interleukin-1.
  - Inhiberer NF$\kappa\beta$.
  - Inhiberer bindingen af TNFα til dens receptor.
- Frigørelse lokalt på den angrebne slimhinde er en forudsætning for terapeutisk effekt.

Farmakokinetik:

- Administration:
  - Peroralt.
  - Suppositorium.
  - Klysma.
- Frit 5-aminosalicylsyre (5-ASA)/mesalazin absorberes allerede i tyndtarmen.

Anvendelse:

- Til kronisk inflammatorisk tarmsygdom.
  - Ved colitis ulcerosa.
    - Der er udviklet en række forskellige fermaceutiske præparationer, der forsinket frisætter 5-aminosalicylsyre (5-ASA)/mesalazin under passagen gennem tarmen eller pH-afhængigt frisætter 5-ASA.
      Farmaceutisk protraheret 5-ASA administreres i:
      - Enterotabletter.
      - Mikrogranula.
      - Multimatrix enterotabletter.

Bivirkninger (kun få ved lokalt administreret 5-ASA):

- Gastrointestinale bivirkninger (overvejende).

Interaktioner:

- Antibiotika med virkning på tarmfloraen (f.eks. tetracyklin) hæmmer spaltningen af sulfasalazin (virkningen nedsættes).

Sulfasalazin (Salazopyrin)

Kraftigere virkende antireumatikum/disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD).
Farmakodynamik:

- Er en azoforbindelse mellem 5-aminosalicylsyre (5-AZA)/mesalazin (den teapeutisk aktive komponent) og sulfapyridin (bærermolekyle).
    - Frigørelse lokalt på den angrebne slimhinde er en forudsætning for terapeutisk effekt.
    - Transporten af 5-aminosalicylsyre (5-ASA)/mesalazin til colon sikres (frit 5-aminosalicylsyre (5-ASA) absorberes allerede i tyndtarmen), idet sulfapyridin fungerer som bærermolekyle.
- Det ikke absorberede sulfasalazin spaltes i colon af bakterielle azoredultaser til sulfapyridin og 5-aminosalicylsyre (5-ASA)/mesalazin.
    - 5-aminosalicylsyre (5-ASA)/mesalazin kan virke lokalt i colon.

Farmakokinetik:

- Administration:
    -
- Dosering:
    - 2-4 g/døgn fordelt på en til to doser.

Anvendelse:

- Til kronisk inflammatorisk tarmsygdom.
    - Ved colitis ulcerosa (førstevalgspræparat ved beskeden sygdomsaktivitet og som recidivprofylakse).
    - Ved Crohns sygdom (effekten er ringe og har sædvanligvis ingen plads ved denne indikation, hverken ved behandling eller som profylakse).
        - Virkning på mild aktiv Crohns colitis (ringe effekt).

Bivirkninger (hovedparten af sulfasalazins bivirkninger kan relateres til sulfapyridin-indholdet):

-

Laksantia

Laktulose/lactulose

Osmotisk virkende laksans.
Er et syntetisk disakkarid bestående af galaktose og fruktose.
Farmakodynamik:

- Fremmer defækationen ved at inducere en osmotisk væskeretention, som medfører øget volumen i colon og indirekte stimulering af tarmperistaltikken.
    - Laktulose hydrolyseres i colon til kort-kædede fedtsyrer (mælkesyre (primært), methansyre og eddikesyre) af tarmbakterier der udskiller enzymet beta-galaktosidase.
      Dette fører til:
        - Forøget osmotisk tryk i tarmlumen (fører til at vand trækkes ud i lumen, hvor det blødgør afføringen).
        - Reduceret pH i tarmlumen.

        - Stimuleret tarmmotilitet i colon.
    - Absorptionen af ammoniak hæmmes, der i stedet omdannes til den langsomt absorberbare hydrofile ammoniumion.

Anvendelse:

- Mod obstipation (i få tilfælde).
    - Hos ældre, sengeliggende patienter er kostfibertilskud alene ofte utilstrækkeligt til at afhjælpe obstipation og må suppleres med laksantia.
    - Til udtømning forud for tarmundersøgelser og abdominalkirurgiske indgreb.
- Behandling af hepatisk encefalopati (præcoma og coma hepaticum) (førstevalgspræparat).
    - Behandling sigter mod at nedsætte produktionen af toksiske substanser (bl.a. ammoniumion) fra tarmen.

Statiner

Simvastatin

Statinderivat.
Prodrug.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Hæmmer enzymet HMG-CoA-reduktase (katalyserer omdannelsen af HMG til mevalonsyre, som er en tidlig metabolit i dannelsen af kolesterol) ved at konkurrere med 3-hydroxy-3-metylglutaryl-coenzym A (HMG-CoA) om binding til enzymet.
        - Dette medfører hæmmet syntese af kolesterol.
        - Det resulterer i et fald i den intracellulære koncentration af kolesterol.
            - Faldet i den intracellulære kolesterolkoncentration aktiverer transkriptionen af en række gener, bl.a. genet for LDL-receptoren.
            - Flere LDL-receptorer på overfladen af især hepatocytter sikrer herefter en hurtigere optagelse i leveren, ikke blot af LDL, men også af VLDL og VLDL-restpartikler (forstadier til LDL).
    - Pleiotrope effekter (usikker klinisk relevans):
        - Øget dannelse af nitrogenoxid (NO) (og dermed forbedret endotelfunktion).
        - Hæmning af inflammation
            - Adhæsion af monocytter til endotel (er et tidligt trin i ateroskleroseudviklingen).
            - Hæmning af dannelsen af proinflammatoriske cytokiner som interleukin-6.
            - Antioxidativ aktivitet.
            - Antiproliferativ effekt på glatte muskelceller.
            - Hæmning af trombocytaggregation.
- Alt i alt:
    - Reduceret LDL i plasma (kan give en 30-40 % reduktion i LDL).

        - Øget LDL-katabolisme (pga. øget antal LDL-receptorer).
        - Hæmmet LDL-syntese (pga. hæmmet syntese af kolesterol).
    - Reduceret total-kolesterol (25 % reduktion).
    - Reduceret P-triglycerid (mindre fald pga. øget optagelse af VLDL).

Farmakokinetik:

- Dosering:
    - Maksdosis: 40 mg.
- Absorption:
    - Substrat for P-glykoprotein.
- Optages i leveren fra portåreblodet, hvor stoffet udøver hovedparten af deres farmakologiske effekter (hæmmet kolesterolsyntese, øget syntese af LDL-receptorer).
    - Prodrug, så simvastatin skal aktiveres i leveren ved åbning af den laktonring, der minder om HMG-CoA-reduktasens naturlige substrat (HMG-CoA).
- Elimination:
    - Nedbrydes i leveren af CYP3A4.
- Halveringstid: 1-4 timer.

Anvendelse:

- Dyslipidæmi.
    - Ved isoleret hyperkolesterolæmi (førstevalgspræparat).
        - Før indledning af behandling skal der foreligge målinger af ALAT og kreatininkinase.
    - Ved kombineret hyperlipidæmi (førstevalgspræparat).
- Iskæmisk hjertesygdom.
    - Stabil angina pectoris.
        - Reducerer mortaliteten hos patienter med aterotrombotisk hjerte-kar-sygdom.
        - Medfører, uafhængigt af udgangsværdien for total-kolesterol, mere end 25 % reduktion i forekomsten af AMI og stroke samt behovet for revaskularisering.

Bivirkninger (få):

- Muskelpåvirkning (er den væsentligste bivirkning). Øges ved stigende dosis, høj alder, kvindeligt køn, almen svækkelse, samt samtidig behandling med fibrater, nikotinsyre, makrolider (erytromycin, claritrhomycin), antimykotika (ketokonazol), ciclosporin, amiodaron og verapamil.
    - Myalgi (optræder hyppigt, men forekommer formentlig ikke i højere grad end hos normalbefolkningen).
    - Myositis (i sjældne tilfælde).
    - Rhabdomyolyse (i sjældne tilfælde).
- Hepatitis (i sjældne tilfælde).
    - En let øgning af koncentrationen af alanin-aminotransferase (ALAT), op til tre gange øverste grænse for normalværdier er uden betydning.

Atorvastatin

Statinderivat.

Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Hæmmer enzymet HMG-CoA-reduktase (katalyserer omdannelsen af HMG til mevalonsyre, som er en tidlig metabolit i dannelsen af kolesterol) ved at konkurrere med 3-hydroxy-3-metylglutaryl-coenzym A (HMG-CoA) om binding til enzymet.
        - Dette medfører hæmmet syntese af kolesterol.
        - Det resulterer i et fald i den intracellulære koncentration af kolesterol.
            - Faldet i den intracellulære kolesterolkoncentration aktiverer transkriptionen af en række gener, bl.a. genet for LDL-receptoren.
            - Flere LDL-receptorer på overfladen af især hepatocytter sikrer herefter en hurtigere optagelse i leveren, ikke blot af LDL, men også af VLDL og VLDL-restpartikler (forstadier til LDL).
    - Pleiotrope effekter (usikker klinisk relevans):
        - Øget dannelse af nitrogenoxid (NO) (og dermed forbedret endotelfunktion).
        - Hæmning af inflammation
            - Adhæsion af monocytter til endotel (er et tidligt trin i ateroskleroseudviklingen).
            - Hæmning af dannelsen af proinflammatoriske cytokiner som interleukin-6.
            - Antioxidativ aktivitet.
            - Antiproliferativ effekt på glatte muskelceller.
            - Hæmning af trombocytaggregation.
- Alt i alt:
    - Reduceret LDL i plasma (kan give en 30-55 % reduktion i LDL).
        - Øget LDL-katabolisme (pga. øget antal LDL-receptorer).
        - Hæmmet LDL-syntese (pga. hæmmet syntese af kolesterol).
    - Reduceret total-kolesterol (25 % reduktion).
    - Reduceret P-triglycerid (mindre fald pga. øget optagelse af VLDL).

Farmakokinetik:

- Dosering:
    - Maksdosis: 80 mg.
- Optages i leveren fra portåreblodet, hvor stoffet udøver hovedparten af deres farmakologiske effekter (hæmmet kolesterolsyntese, øget syntese af LDL-receptorer).
- Elimination:
    - Nedbrydes i leveren af CYP3A4.
    - Substrat for P-glykoprotein.
- Halveringstid: 14 timer.

Anvendelse:

- Dyslipidæmi
    - Ved isoleret hyperkolesterolæmi (vælges efter simvastatin).
        - Før indledning af behandling skal der foreligge målinger af ALAT og kreatininkinase.

    - Ved kombineret hyperlipidæmi (vælges efter simvastatin).
- Iskæmisk hjertesygdom.
    - Stabil angina pectoris.
        - Reducerer mortaliteten hos patienter med aterotrombotisk hjerte-kar-sygdom.
        - Medfører, uafhængigt af udgangsværdien for total-kolesterol, mere end 25 % reduktion i forekomsten af AMI og stroke samt behovet for revaskularisering.

Bivirkninger (få):

- Muskelpåvirkning (er den væsentligste bivirkning). Øges ved stigende dosis, høj alder, kvindeligt køn, almen svækkelse, samt samtidig behandling med fibrater, nikotinsyre, makrolider (erytromycin, claritrhomycin), antimykotika (ketokonazol), ciclosporin, amiodaron og verapamil.
    - Myalgi (optræder hyppigt, men forekommer formentlig ikke i højere grad end hos normalbefolkningen).
    - Myositis (i sjældne tilfælde).
    - Rhabdomyolyse (i sjældne tilfælde).
- Hepatitis (i sjældne tilfælde).
    - En let øgning af koncentrationen af alanin-aminotransferase (ALAT), op til tre gange øverste grænse for normalværdier er uden betydning.

Rosuvastatin

Statinderivat.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Hæmmer enzymet HMG-CoA-reduktase (katalyserer omdannelsen af HMG til mevalonsyre, som er en tidlig metabolit i dannelsen af kolesterol) ved at konkurrere med 3-hydroxy-3-metylglutaryl-coenzym A (HMG-CoA) om binding til enzymet.
        - Dette medfører hæmmet syntese af kolesterol.
        - Det resulterer i et fald i den intracellulære koncentration af kolesterol.
            - Faldet i den intracellulære kolesterolkoncentration aktiverer transkriptionen af en række gener, bl.a. genet for LDL-receptoren.
            - Flere LDL-receptorer på overfladen af især hepatocytter sikrer herefter en hurtigere optagelse i leveren, ikke blot af LDL, men også af VLDL og VLDL-restpartikler (forstadier til LDL).
    - Pleiotrope effekter (usikker klinisk relevans):
        - Øget dannelse af nitrogenoxid (NO) (og dermed forbedret endotelfunktion).
        - Hæmning af inflammation
            - Adhæsion af monocytter til endotel (er et tidligt trin i ateroskleroseudviklingen).
            - Hæmning af dannelsen af proinflammatoriske cytokiner som interleukin-6.
            - Antioxidativ aktivitet.
            - Antiproliferativ effekt på glatte muskelceller.

- Hæmning af trombocytaggregation.

- Alt i alt:
  - Reduceret LDL i plasma (kan give en 30-55 % reduktion i LDL).
    - Øget LDL-katabolisme (pga. øget antal LDL-receptorer).
    - Hæmmet LDL-syntese (pga. hæmmet syntese af kolesterol).
  - Reduceret total-kolesterol (25 % reduktion).
  - Reduceret P-triglycerid (mindre fald pga. øget optagelse af VLDL).

Farmakokinetik:

- Dosering:
  - Maksdosis: 40 mg.
- Optages i leveren fra portåreblodet, hvor stoffet udøver hovedparten af deres farmakologiske effekter (hæmmet kolesterolsyntese, øget syntese af LDL-receptorer).
  - Prodrug, så lovastatin skal aktiveres i leveren ved åbning af den laktonring, der minder om HMG-CoA-reduktasens naturlige substrat (HMG-CoA).
- Elimination:
  - Nedbrydes i leveren af CYP2C9.
- Halveringstid: 19 timer.

Anvendelse:

- Dyslipidæmi
  - Ved isoleret hyperkolesterolæmi (vælges efter simvastatin).
    - Før indledning af behandling skal der foreligge målinger af ALAT og kreatininkinase.
  - Ved kombineret hyperlipidæmi (vælges efter simvastatin).
- Iskæmisk hjertesygdom.
  - Stabil angina pectoris.
    - Reducerer mortaliteten hos patienter med aterotrombotisk hjerte-kar-sygdom.
    - Medfører, uafhængigt af udgangsværdien for total-kolesterol, mere end 25 % reduktion i forekomsten af AMI og stroke samt behovet for revaskularisering.

Bivirkninger (få):

- Muskelpåvirkning (er den væsentligste bivirkning). Øges ved stigende dosis, høj alder, kvindeligt køn, almen svækkelse, samt samtidig behandling med fibrater, nikotinsyre, makrolider (erytromycin, claritrhomycin), antimykotika (ketokonazol), ciclosporin, amiodaron og verapamil.
  - Myalgi (optræder hyppigt, men forekommer formentlig ikke i højere grad end hos normalbefolkningen).
  - Myositis (i sjældne tilfælde).
  - Rhabdomyolyse (i sjældne tilfælde).
- Hepatitis (i sjældne tilfælde).
  - En let øgning af koncentrationen af alanin-aminotransferase (ALAT), op til tre gange øverste grænse for normalværdier er uden betydning.

Lovastatin

Statinderivat.
Prodrug.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
  - Hæmmer enzymet HMG-CoA-reduktase (katalyserer omdannelsen af HMG til mevalonsyre, som er en tidlig metabolit i dannelsen af kolesterol) ved at konkurrere med 3-hydroxy-3-metylglutaryl-coenzym A (HMG-CoA) om binding til enzymet.
    - Dette medfører hæmmet syntese af kolesterol.
    - Det resulterer i et fald i den intracellulære koncentration af kolesterol.
      - Faldet i den intracellulære kolesterolkoncentration aktiverer transkriptionen af en række gener, bl.a. genet for LDL-receptoren.
      - Flere LDL-receptorer på overfladen af især hepatocytter sikrer herefter en hurtigere optagelse i leveren, ikke blot af LDL, men også af VLDL og VLDL-restpartikler (forstadier til LDL).
  - Pleiotrope effekter (usikker klinisk relevans):
    - Øget dannelse af nitrogenoxid (NO) (og dermed forbedret endotelfunktion).
    - Hæmning af inflammation
      - Adhæsion af monocytter til endotel (er et tidligt trin i ateroskleroseudviklingen).
      - Hæmning af dannelsen af proinflammatoriske cytokiner som interleukin-6.
      - Antioxidativ aktivitet.
      - Antiproliferativ effekt på glatte muskelceller.
      - Hæmning af trombocytaggregation.
- Alt i alt:
  - Reduceret LDL i plasma.
    - Øget LDL-katabolisme (pga. øget antal LDL-receptorer).
    - Hæmmet LDL-syntese (pga. hæmmet syntese af kolesterol).
  - Reduceret total-kolesterol (25 % reduktion).
  - Reduceret P-triglycerid (mindre fald pga. øget optagelse af VLDL).

Farmakokinetik:

- Optages i leveren fra portåreblodet, hvor stoffet udøver hovedparten af deres farmakologiske effekter (hæmmet kolesterolsyntese, øget syntese af LDL-receptorer).
  - Prodrug, så lovastatin skal aktiveres i leveren ved åbning af den laktonring, der minder om HMG-CoA-reduktasens naturlige substrat (HMG-CoA).
- Elimination:
  - Nedbrydes i leveren af CYP3A4.

Anvendelse:

- Dyslipidæmi
  - Ved isoleret hyperkolesterolæmi (vælges efter simvastatin).
    - Før indledning af behandling skal der foreligge målinger af ALAT og kreatininkinase.
  - Ved kombineret hyperlipidæmi (vælges efter simvastatin).

- Iskæmisk hjertesygdom.
    - Stabil angina pectoris.
        - Reducerer mortaliteten hos patienter med aterotrombotisk hjerte-kar-sygdom.
        - Medfører, uafhængigt af udgangsværdien for total-kolesterol, mere end 25 % reduktion i forekomsten af AMI og stroke samt behovet for revaskularisering.

Bivirkninger (få):

- Muskelpåvirkning (er den væsentligste bivirkning). Øges ved stigende dosis, høj alder, kvindeligt køn, almen svækkelse, samt samtidig behandling med fibrater, nikotinsyre, makrolider (erytromycin, claritrhomycin), antimykotika (ketokonazol), ciclosporin, amiodaron og verapamil.
    - Myalgi (optræder hyppigt, men forekommer formentlig ikke i højere grad end hos normalbefolkningen).
    - Myositis (i sjældne tilfælde).
    - Rhabdomyolyse (i sjældne tilfælde).
- Hepatitis (i sjældne tilfælde).
    - En let øgning af koncentrationen af alanin-aminotransferase (ALAT), op til tre gange øverste grænse for normalværdier er uden betydning.

Pravastatin

Statinderivat.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Hæmmer enzymet HMG-CoA-reduktase (katalyserer omdannelsen af HMG til mevalonsyre, som er en tidlig metabolit i dannelsen af kolesterol) ved at konkurrere med 3-hydroxy-3-metylglutaryl-coenzym A (HMG-CoA) om binding til enzymet.
        - Dette medfører hæmmet syntese af kolesterol.
        - Det resulterer i et fald i den intracellulære koncentration af kolesterol.
            - Faldet i den intracellulære kolesterolkoncentration aktiverer transkriptionen af en række gener, bl.a. genet for LDL-receptoren.
            - Flere LDL-receptorer på overfladen af især hepatocytter sikrer herefter en hurtigere optagelse i leveren, ikke blot af LDL, men også af VLDL og VLDL-restpartikler (forstadier til LDL).
    - Pleiotrope effekter (usikker klinisk relevans):
        - Øget dannelse af nitrogenoxid (NO) (og dermed forbedret endotelfunktion).
        - Hæmning af inflammation
            - Adhæsion af monocytter til endotel (er et tidligt trin i ateroskleroseudviklingen).
            - Hæmning af dannelsen af proinflammatoriske cytokiner som interleukin-6.
            - Antioxidativ aktivitet.
            - Antiproliferativ effekt på glatte muskelceller.
            - Hæmning af trombocytaggregation.

- Alt i alt:
    - Reduceret LDL i plasma.
        - Øget LDL-katabolisme (pga. øget antal LDL-receptorer).
        - Hæmmet LDL-syntese (pga. hæmmet syntese af kolesterol).
    - Reduceret total-kolesterol (25 % reduktion).
    - Reduceret P-triglycerid (mindre fald pga. øget optagelse af VLDL).

Farmakokinetik:

- Absorption:
    - Substrat for P-glykoprotein.
        - Absorption fra tyndtarmen: < 30 %.
- Optages i leveren fra portåreblodet, hvor stoffet udøver hovedparten af deres farmakologiske effekter (hæmmet kolesterolsyntese, øget syntese af LDL-receptorer).
- Elimination:
    - Udskilles primært uomdannet renalt.

Anvendelse:

- Dyslipidæmi.
    - Ved isoleret hyperkolesterolæmi (vælges efter simvastatin).
        - Før indledning af behandling skal der foreligge målinger af ALAT og kreatininkinase.
    - Ved kombineret hyperlipidæmi (vælges efter simvastatin).
- Iskæmisk hjertesygdom.
    - Stabil angina pectoris.
        - Reducerer mortaliteten hos patienter med aterotrombotisk hjerte-kar-sygdom.
        - Medfører, uafhængigt af udgangsværdien for total-kolesterol, mere end 25 % reduktion i forekomsten af AMI og stroke samt behovet for revaskularisering.

Bivirkninger (få):

- Muskelpåvirkning (er den væsentligste bivirkning). Øges ved stigende dosis, høj alder, kvindeligt køn, almen svækkelse, samt samtidig behandling med fibrater, nikotinsyre, makrolider (erytromycin, claritrhomycin), antimykotika (ketokonazol), ciclosporin, amiodaron og verapamil.
    - Myalgi (optræder hyppigt, men forekommer formentlig ikke i højere grad end hos normalbefolkningen).
    - Myositis (i sjældne tilfælde).
    - Rhabdomyolyse (i sjældne tilfælde).
- Hepatitis (i sjældne tilfælde).
    - En let øgning af koncentrationen af alanin-aminotransferase (ALAT), op til tre gange øverste grænse for normalværdier er uden betydning.

Fibrater

Gemfibrozil

Fibrat.

Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Fungerer som ligand for PPARα (peroxisom-proliferator-aktiveret receptor-α), der hører til gruppen af nukleære hormonreceptorer (er en PPA-receptor og fungerer som en transkriptionsfaktor for en række gener) og som fysiologisk har til opgave at monitorere den intracellulære fluks af fedtsyrer.
        - Fibrater minder så meget om fedtsyrer, at der nemt sker en binding af fibrat.
        - Dette resulterer i aktivering af generne for:
            - Lipoproteinlipase.
                - Reducerer plasmakoncentrationen af VLDL.
            - Apolipoproteinerne A-I og A-II (de vigtigste proteinkomponenter i HDL).
                - Øger plasmakoncentrationen af HDL.

Farmakokinetik:

- Absorption:
    - Absorbers næsten fuldstændigt fra tyndtarmen.
- Elimination:
    - Metaboliseres delvist i leveren.
    - Overvejende renal udskillelse.

Anvendelse:

- Dyslipidæmi.
    - Ved svær hypertriglyceridæmi (førstevalgspræparat).
    - Ved kombineret hyperlipidæmi (i kombination med statiner).

Bivirkninger:

-

Kontraindikationer:

- Statinpræparater må ikke gives samtidig pga. risikoen for myositis og rhabdomyolyse.
- Leverinsufficiens.
- Galdesten.

Anionbyttere

Kolestyramin

Anionbytter.

Obstipans.
Farmakokinetik:

- Virkning/mekanisme (udøver sin effekt i mave-tarm-kanalens lumen):
    - I tyndtarmen udveksler kolestyramin kloridioner med galdesyrer, som bindes til lægemidlet og udskilles fækalt.
        - Virker kolesterolsænkende (fald i totalkolesterol på 20-30 %).
            - Det enterohepatiske galdesyrekredsløb afbrydes, og leveren omdanner mere kolesterol til galdesyrer (for at kompensere for den øgede udskillelse af galdesyrer forårsaget af kolestyramin).
            - Det resulterende fald i intracellulært kolesterol i hepatocytterne udløser syntese af flere LDL-receptorer.
                - Det øgede antal LDL-receptorer fjerner LDL fra blodbanen i højere tempo, hvorved LDL-koncentrationen falder i plasma.
        - Virker obstiperende.
            - Hæmmer en abnormt øget sekretion og/eller hæmmer absorption af natriumioner og vand fra tarmepitelet.
            - Da kolestyramin binder galdesyrer i colon hindrer det herved galdesyrediaré.

Farmakokinetik:

- Administration:
    - Peroralt i form af pulver.
- Dosering:
    - Som adjuverende behandling: indtages i doser på 4-8 g/døgn.
    - Som monoterapi: i betydeligt højere doser (op til 24 g).
- Absorption:
    - Absorberes ikke.
-

Anvendelse:

- Dyslipidæmi.
    - Ved isoleret hyperkolesterolæmi (i kombination med statiner og ezetimibe).
- Ved ukomplet kolestase (hvor udskillelsen af stoffer, der normalt elimineres med galden, hæmmes).
    - Galdesyrer vil i stedet udskilles til blodbanen.
    - Er kolestasen ikke komplet vil en del af galdesyrerne udskilles til tarmlumen, hvor anionbytterne kolestipol og kolestyramin kan anvendes som galdesyrebindende midler.
        - Herved fjernes galdesyrerne fra tarmlumen, plasmakoncentrationen af galdesyrer nedbringes, og hudkløen lindres.

Bivirkninger:

- Obstipation.
- Meteorisme (abdominal udspiling).
- Nedsat appetit.
- Kvalme.

- Opkastninger.
- Nedsat absorption af fedtopløselige vitaminer med risiko for øget blødningstendens ses efter langvarig behandling.

Interaktioner:

- Hæmmer optagelsen fra tarmen af flere andre lægemidler (som derfor skal indtages et par timer før eller efter indtagelse af anionbyttere):
    - Perorale antikoagulantia (warfarin).
    - Digoxin.
    - Furosemid.
    - Thyroideahormoner.
    - Fedtopløselige vitaminer.
    - Fibrater.
    - Statiner.

Kontraindikationer:

- Hypertriglyceridæmi, idet anionbyttere yderligere kan øge koncentrationen af triglycerider.
- Colitis ulcerosa.
- Ulcus ventriculi.

Kolestipol

Anionbytter.
Farmakokinetik:

- Virkning/mekanisme (udøver sin effekt i mave-tarm-kanalens lumen):
    - I tyndtarmen udveksler kolestyramin kloridioner med galdesyrer, som bindes til lægemidlet og udskilles fækalt.
        - Virker kolesterolsænkende (fald i totalkolesterol på 20-30 %).
            - Det enterohepatiske galdesyrekredsløb afbrydes, og leveren omdanner mere kolesterol til galdesyrer (for at kompensere for den øgede udskillelse af galdesyrer forårsaget af kolestyramin).
            - Det resulterende fald i intracellulært kolesterol i hepatocytterne udløser syntese af flere LDL-receptorer.
                - Det øgede antal LDL-receptorer fjerner LDL fra blodbanen i højere tempo, hvorved LDL-koncentrationen falder i plasma.

Anvendelse:

- Dyslipidæmi.
    - Ved isoleret hyperkolesterolæmi (i kombination med statiner og ezetimibe).
- Ved ukomplet kolestase (hvor udskillelsen af stoffer, der normalt elimineres med galden, hæmmes).
    - Galdesyrer vil i stedet udskilles til blodbanen.
    - Er kolestasen ikke komplet vil en del af galdesyrerne udskilles til tarmlumen, hvor anionbytterne kolestipol og kolestyramin kan anvendes som galdesyrebindende midler.
        - Herved fjernes galdesyrerne fra tarmlumen, plasmakoncentrationen af galdesyrer nedbringes, og hudkløen lindres.

Bivirkninger:

- Obstipation.
- Meteorisme (abdominal udspiling).
- Nedsat appetit.
- Kvalme.
- Opkastninger.
- Nedsat absorption af fedtopløselige vitaminer med risiko for øget blødningstendens ses efter langvarig behandling.

Nikotinsyre/niacin/B3-vitamin

Acipimox

Nikotinsyreanalog.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Hæmmer frigørelsen af fedtsyrer fra fedtvævet (der som frie fedtsyrer i plasma normalt ville blive transporteret til leveren, hvor de kunne blive esterificeret med glycerol og secerneret som triglycerid i VLDL).
        - Reducerer plasmakoncentrationen af VLDL.
        - Sekundært til faldet i VLDL-koncentrationen falder koncentrationen af LDL (nedbrydningsprodukt af VLDL).
            - Nedsætter plasmakoncentrationen af to særlige former for LDL (Lp(a) og "små tunge LDL", som er særligt små og lipidfattige LDL-partikler).
            - Både Lp(a) og "små tunge LDL" anses for at være særlig aterogene.
        - HDL-kolesterol stiger markant (som følge af udvekslinger af esterificeret kolesterol med triglycerid mellem forskellige lipoproteiner).
    - Alt i alt har nikotinsyre de mest gunstige effekter på lipoproteiner af alle de lipidsænkende lægemidler.

Farmakokinetik:

- Dosering:
    - Indtages som kapsler 250 mg 2-3 gange dagligt.

Anvendelse:

- Dyslipidæmi.
    - Hyperkolesterolæmi.
    - Kombineret hyperlipidæmi.
- Pellagra???

Bivirkninger:

- Gastrointestinale bivirkninger:
    - Kvalme.

    - Flatulens.
    - Diaré.
- Leverpåvirkning.
- Hyperurikæmi.
- Hyperglykæmi.
- Sjældne bivirkninger:
    - Konjunktivitis.
    - Retinalt ødem.
    - Ichtyosis.
    - Acanthosis nigricans.
    - Flushing (optræder hyppigt et kvarters tid efter tabletindtagelse, men kan modvirkes ved at påbegynde behandling med små doser og herefter øges gradvist, over uger til måneder).

Kolesterolabsorptionshæmmere

Ezetimib/ezetimibe

Kolesterolabsorptionshæmmer.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Hæmmer absorptionen af kolesterol og plantesteroler fra tarmen.
        - Medfører et moderat fald i LDL (og dermed kolesterol).
        - Medfører et moderat fald i VLDL (og dermed triglycerider).
        - Medfører en beskeden stigning i HDL.

Farmakokinetik:

- Dosering:
    - Dosis: 10 mg per døgn.

Anvendelse:

- Dyslipidæmi.
    - Ved isoleret hyperkolesterolæmi.
        - Som monoterapi til patienter, der ikke tåler statiner.
        - I kombination med statiner (og evt. anionbytter).

Bivirkninger (lette):

- Hovedpine.
- Abdominalsmerter.
- Diaré.

Alexander Emil Kaspersen
Stud.med.

Diuretika

Furosemid

Loop-diuretikum.
Antihypertensivum.
Organisk syre.
Farmakokinetik:

- Optages hurtigt ved peroral administration.
- Kraftigt bundet til plasmaproteiner.
- Elimination:
    - Op mod 50 % af furosemid glukuronideres til inaktive metabolitter i nyrerne.
    - Den resterende del udskilles uomdannet ved tubulær sekretion gennem organiske aniontransportere i proksimale tubuli.
    - Ændringer i udskillelseshastigheden eller i stoffernes samlede clearence har betydning for deres maksimale effekt (idet stoffernes virkning skyldes binding til det ene klor-site i NKCC2).
        - Nedsat samlet clearence og nedsat udskillelseshastighed af furosemid ses ved svær hjerteinsufficiens og levercirrose, hvorfor patienter med disse sygdomme har diuretikaresistens (ved dosisøgning ses nedsat og ofte utilstrækkelig diuretisk effekt).
        - Hos patienter med akut og kronisk nyreinsufficiens er antallet af fungerende nefroner nedsat, hvorfor de fungerende nefroner belastes af øget tubulær sekretion af organiske syrer, som konkurrerer med udskillelsen af diuretika. Dette medfører reduceret tilbud af loop-diuretika til det aktive site i lumen af TAL, hvorfor den maksimale virkning af loop-diuretika bliver markant nedsat. Det er derfor ofte nødvendigt at anvende meget høje doser til nyreinsufficiente patienter.
        - Ved nefrotisk syndrom ses ligeledes nedsat maksimal effekt af loop-diuretika, idet der ses øget proteinindhold i tubulusvæsken, som binder loop-diuretika.

Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Loop-diuretika virker primært på $Na^+/K^+/2Cl^-$-co-transporteren (NKCC2) i det tykke ascenderende ben af Henles slynge, og virker fra den luminale side ved at binde sig til det ene klor-site på co-transporteren.
        - Rammer NKCC2 i macula densa-cellerne --> ødelagt tubuloglomerulær feedback.
        - Øget papilgradient.
        - Øger den fraktionelle natriumudskillelse på 15-25 % (kraftigste diuretika).
        - Øger den samlede reabsorptionskapacitet i de distale tubuli med 50-100 %, bl.a. ved at øge antallet af Na^+/Cl^--co-transportere.
        - Øger reabsorptionen gennem Na^+-kanalen ENaC.
        - Hæmmet Ca^{2+} og Mg^{2+}-reabsorption i TAL.
        - Øget udskillelse af K^+ og H^+ --> hypokaliæmi og metabolisk alkalose.

- Samlet set: forøget udskillelse af Na^+, Cl^-, K^+ og H^+ samt Ca^{2+} og Mg^{2+}.
- Nedsat Na^+-reabsorption i proksimale tubulus (ved ukendt mekanisme).
- Sekundært hertil: øget udskillelse af vand.
- Akut og kronisk vasodilaterende effekt.

Anvendelse (tilstande med væskeretention):

- Lungeødem.
- Akut og kronisk hjerteinsufficiens.
- Levercirrose.
- Nefrotisk syndrom.
- Kronisk nyreinsufficiens.
- Ved hypertension hos patienter med nedsat nyrefunktion (serumkreatinin > 200 μmol/l).

Bivirkninger:

- Resultater af nettovirkningen (elektrolyforstyrrelser):
  - Hypokaliæmi.
  - Hypokloræmisk metabolisk alkalose.
  - Hypomagnesiæmi.
  - Hypokalcæmi.
- Hypovolæmi hos ældre kan forværre latent eller eksisterende ortostatisk hypotension.
- Blodtryksfald ved akut behandling, grundet en kombination af volumentab og en direkte vasodilaterende effekt.
- Arthritis urica (forhøjet S-urat).
- Uspecifikke:
  - Kvalme.
  - Allergiske hudreaktioner med bulladannelse.
  - Øresusen (ved høje intravenøse doser) som følge af en effekt på det indre øre. Potenseres ved samtidig behandling med aminoglykosider.

Interaktioner:

- Nedat natriuretisk effekt af loop-diuretika ved samtidig behandling med NSAID (pga. nedsat produktion af prostaglandin E_2, som normalt inhiberer absorptionen af Na^+).
- Forstærker den nefro- og ototoksiske effekt af aminoglykosider.
- Hæmmer den tubulære udskillelse af gentamicin.
- Øget risiko for hypokaliæmi ved samtidig behandling med glukokortikoider.
- Øger virkningen af hjerteglykosider og non-depolariserende neuromuskulært blokerende midler (cis-atrakurium).

Bumetanid

Loop-diuretikum.
Antihypertensivum.
Organisk syre.
Farmakokinetik:

- Optages hurtigt ved peroral administration.
- Kraftigt bundet til plasmaproteiner.
- Elimination:

- Bliver til en vis grad hydrolyseret i leveren.
- Den resterende del udskilles uomdannet ved tubulær sekretion gennem organiske aniontransportere i proksimale tubuli.
- Bumetanid er potentielt mindre afhængig af et fungerende aniosekretionssystem, idet bumetanid er lidt mere fedtopløseligt end furosemid.
- Ændringer i udskillelseshastigheden eller i stoffernes samlede clearence har betydning for deres maksimale effekt (idet stoffernes virkning skyldes binding til det ene klor-site i NKCC2).
    - Hos patienter med akut og kronisk nyreinsufficiens er antallet af fungerende nefroner nedsat, hvorfor de fungerende nefroner belastes af øget tubulær sekretion af organiske syrer, som konkurrerer med udskillelsen af diuretika. Dette medfører reduceret tilbud af loop-diuretika til det aktive site i lumen af TAL, hvordor den maksimale virkning af loop-diuretika bliver markant nedsat. Det er derfor ofte nødvendigt at anvende meget høje doser til nyreinsufficiente patienter.
    - Ved nefrotisk syndrom ses ligeledes nedsat maksimal effekt af loop-diuretika, idet der ses øget proteinindhold i tubulusvæsken, som binder loop-diuretika.

Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Loop-diuretika virker primært på $Na^+/K^+/2Cl^-$-co-transporteren (NKCC2) i det tykke ascenderende ben af Henles slynge, og virker fra den luminale side ved at binde sig til det ene klor-site på co-transporteren.
        - Rammer NKCC2 i macula densa-cellerne --> ødelagt tubuloglomerulær feedback.
        - Øget papilgradient.
        - Øger den fraktionelle natriumudskillelse på 15-25 % (kraftigste diuretika).
        - Øger den samlede reabsorptionskapacitet i de distale tubuli med 50-100 %, bl.a. ved at øge antallet af Na^+/Cl^--co-transportere.
        - Øger reabsorptionen gennem Na^+-kanalen ENaC.
        - Hæmmet Ca^{2+} og Mg^{2+}-reabsorption i TAL.
        - Øget udskillelse af K^+ og H^+ --> hypokaliæmi og metabolisk alkalose.
    - Samlet set: forøget udskillelse af Na^+, Cl^-, K^+ og H^+ samt Ca^{2+} og Mg^{2+}.
    - Nedsat Na^+-reabsorption i proksimale tubulus (ved ukendt mekanisme).
    - Sekundært hertil: øget udskillelse af vand.
    - Akut og kronisk vasodilaterende effekt.

Anvendelse (tilstande med væskeretention):

- Lungeødem.
- Akut og kronisk hjerteinsufficiens.
- Levercirrose.
- Nefrotisk syndrom.
- Kronisk nyreinsufficiens.
- Ved hypertension hos patienter med nedsat nyrefunktion (serumkreatinin > 200 μmol/l).

Bivirkninger:

- Resultater af nettovirkningen (elektrolyforstyrrelser):
    - Hypokaliæmi.
    - Hypokloræmisk metabolisk alkalose.
    - Hypomagnesiæmi.
    - Hypokalcæmi.
- Hypovolæmi hos ældre kan forværre latent eller eksisterende ortostatisk hypotension.
- Blodtryksfald ved akut behandling, grundet en kombination af volumentab og en direkte vasodilaterende effekt.
- Arthritis urica (forhøjet S-urat).
- Uspecifikke:
    - Kvalme.
    - Allergiske hudreaktioner med bulladannelse.
    - Øresusen (ved høje intravenøse doser) som følge af en effekt på det indre øre. Potenseres ved samtidig behandling med aminoglykosider.

Interaktioner:

- Nedat natriuretisk effekt af loop-diuretika ved samtidig behandling med NSAID (pga. nedsat produktion af prostaglandin E_2, som normalt inhiberer absorptionen af Na^+).
- Forstærker den nefro- og ototoksiske effekt af aminoglykosider.
- Hæmmer den tubulære udskillelse af gentamicin.
- Øget risiko for hypokaliæmi ved samtidig behandling med glukokortikoider.
- Øger virkningen af hjerteglykosider og non-depolariserende neuromuskulært blokerende midler (cis-atrakurium).

Bendroflumetiazid

Tiazid.
Antihypertensivum.
Farmakokinetik:

- Optages fuldstændigt efter peroral administration.
- Kraftigt bundet til plasmaproteiner.
- Elimination:
    - Udskilles overvejende uomdannet ved tubulær sekretion gennem anionsekretionssystemet i proksimale tubuli.
- Dosis: 1,25-2,5 mg dagligt.
- Maksimal effekt opnås: efter ca. 4-6 timer (ved peroral ingift).
- Virkningsvarighed: 8-12 timer.

Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Tiazider virker primært på Na^+/Cl^--co-transporteren (NCC) i de distale snoede tubuli, hvor de virker ved at blokere NCC fra den luminale side.
        - Reabsorptionen af Na^+ og Cl^- i distale snoede tubuli blokeres.
            - Tubulusvæskens indhold af Na^+ og Cl^- i nefronsegmenterne distalt for DCT øges.
            - Nyrens fortyndingskapacitet nedsættes.

        - Øger reabsorptionen gennem Na^+-kanalen ENaC.
        - Øget udskillelse af K^+ og H^+ (pga. elektroneutral nettotransport over den luminale membran) --> hypokaliæmi og metabolisk alkalose.
        - Hæmmet reabsorption af Mg^{2+} i DCT.
        - Øget reabsorption af Ca^{2+}.
    - Samlet set: forøget udskillelse af Na^+, Cl^-, H^+ og Mg^{2+}.
    - Øger den fraktionelle natriumudskillelse på 5-15 %.
    - Virker kraftigt antidiuretisk (paradoksalt) ved diabetes insipidus (polyuri pga. ADH-mangel eller resistens over for ADH).
    - Har kulsyreanhydrasehæmmende effekt, hvorfor stofferne i tillæg til deres primære effekt i DCT også har en vis effekt i proksimale tubulus, idet reabsorptionen af HCO_3^-, Na^+ og K^+ mindskes ved hæmning af kulsyreanhydrasen.
    - Vasodilaterende (langsomt indsættende).

Anvendelse:

- Hypertension, idet det sænker blodtrykket (antihypertensiv effekt opnås på doser, der er langt mindre end dem, der skal til for at opnå markante diuretiske effekter).
- Ved kronisk hjerte- og nyreinsufficiens (ved refraktær ødemtendens, evt. i kombination med loop-diuretika).
- Nefrogen diabetes insipidus (nyrernes samlerør er delvist ufølsomme over for vasopressin).

Bivirkninger:

- Resultatet af virkning på nefronet (der skal altid kontrolleres P-kalium og evt. suppleres med kaliumtilskud ved behandlig med tiazider. Evt. kan tiaziderne gives i kombination med kaliumbesparende diuretika, ACE-hæmmere eller angiotensin II-receptor-antagonister):
    - Hypokaliæmi.
    - Metabolisk alkalose.
    - Hypomagnesiæmi.
    - Hyperkalcæmi.
- Hypovolæmi hos ældre som følge af overbehandling (kan forværre latent eller eksisterende ortostatisk hypotension).
- Arthritis urica (pga. den tubulære sekretion og dermed kompetitiv hæmning af sekretionen af andre stoffer, inkl. urinsyre, hvorved at plasmakoncentrationen af urinsyre øges).
- Forhøjet blodsukker (P-glukose) pga. reduktion i β-cellernes insulinproduktion og nedsat glukoseoptagelse i leveren (kan fremprovokere latent diabetes).
- Lipidforstyrrelser med forhøjelse af LDL-kolesterol og reduktion af HDL-kolesterol.

Interaktioner:

- Tiazider nedsætter den antidiabetiske virkning af sulfonylurinstoffer.
- Tiazider nedsætter den renale clearence af litium og øger derved risikoen for litiumforgiftning. Tiazider er derfor kontraindicerede hos patienter i litiumbehandling.
- Tiazider øger risikoen for hypokaliæmi ved samtidig behandling med glukokortikoider.
- Thiazidinduceret hypokaliæmi øger virkningen af hjerteglykosider og non-depolariserende neuromuskulært blokerende lægemidler.

Hydroklortiazid

Tiazid.
Antihypertensivum.
Farmakokinetik:

- Optages fuldstændigt efter peroral administration.
- Kraftigt bundet til plasmaproteiner.
- Elimination:
    - Udskilles overvejende uomdannet ved tubulær sekretion gennem anionsekretionssystemet i proksimale tubuli.
- Dosis: 1,25-2,5 mg dagligt.
- Maksimal effekt opnås: efter ca. 4-6 timer (ved peroral ingift).
- Virkningsvarighed: 8-12 timer.

Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Tiazider virker primært på Na^+/Cl^--co-transporteren (NCC) i de distale snoede tubuli, hvor de virker ved at blokere NCC fra den luminale side.
        - Reabsorptionen af Na^+ og Cl^- i distale snoede tubuli blokeres. -->
            - tubulusvæskens indhold af Na^+ og Cl^- i nefronsegmenterne distalt for DCT øges.
            - nyrens fortyndingskapacitet nedsættes.
        - Øger reabsorptionen gennem Na^+-kanalen ENaC.
        - Øget udskillelse af K^+ og H^+ (pga. elektroneutral nettotransport over den luminale membran) --> hypokaliæmi og metabolisk alkalose.
        - Hæmmet reabsorption af Mg^{2+} i DCT.
        - Øget reabsorption af Ca^{2+}.
    - Samlet set: forøget udskillelse af Na^+, Cl^-, H^+ og Mg^{2+}.
    - Øger den fraktionelle natriumudskillelse på 5-15 %.
    - Virker kraftigt antidiuretisk (paradoksalt) ved diabetes insipidus (polyuri pga. ADH-mangel eller resistens over for ADH).
    - Har kulsyreanhydrasehæmmende effekt, hvorfor stofferne i tillæg til deres primære effekt i DCT også har en vis effekt i proksimale tubulus, idet reabsorptionen af HCO_3^-, Na^+ og K^+ mindskes ved hæmning af kulsyreanhydrasen.
    - Vasodilaterende (langsomt indsættende).

Anvendelse:

- Hypertension, idet det sænker blodtrykket (antihypertensiv effekt opnås på doser, der er langt mindre end dem, der skal til for at opnå markante diuretiske effekter).
    - Evt. i kombination med perifere vasodilatorer eller i kombination med ACE-hæmmer, angiotensin II-receptor-antagonist eller en direkte reninhæmmer.
- Ved kronisk hjerte- og nyreinsufficiens (ved refraktær ødemtendens, evt. i kombination med loop-diuretika).
- Nefrogen diabetes insipidus.

Bivirkninger:

- Resultatet af virkning på nefronet (der skal altid kontrolleres P-kalium og evt. suppleres med kaliumtilskud ved behandlig med tiazider. Evt. kan tiaziderne gives i kombination med kaliumbesparende diuretika, ACE-hæmmere eller angiotensin II-receptor-antagonister):
    - Hypokaliæmi.
    - Metabolisk alkalose.
    - Hypomagnesiæmi.
    - Hyperkalcæmi.
- Hypovolæmi hos ældre som følge af overbehandling (kan forværre latent eller eksisterende ortostatisk hypotension).
- Arthritis urica (pga. den tubulære sekretion og dermed kompetitiv hæmning af sekretionen af andre stoffer, inkl. urinsyre, hvorved at plasmakoncentrationen af urinsyre øges).
- Forhøjet blodsukker (P-glukose) pga. reduktion i β-cellernes insulinproduktion og nedsat glukoseoptagelse i leveren (kan fremprovokere latent diabetes).
- Lipidforstyrrelser med forhøjelse af LDL-kolesterol og reduktion af HDL-kolesterol.

Interaktioner:

- Tiazider nedsætter den antidiabetiske virkning af sulfonylurinstoffer.
- Tiazider nedsætter den renale clearence af litium og øger derved risikoen for litiumforgiftning. Tiazider er derfor kontraindicerede hos patienter i litiumbehandling.
- Tiazider øger risikoen for hypokaliæmi ved samtidig behandling med glukokortikoider.
- Thiazidinduceret hypokaliæmi øger virkningen af hjerteglykosider og non-depolariserende neuromuskulært blokerende lægemidler.

Indapamid

Tiazidlignende diuretikum.
Antihypertensivum.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Har en direkte virkning på L-type spændingsafhængige kalciumkanaler i karrenes glatte muskulatur.
    - Svag diuretisk virkning.
    - Her en virkning på den totale perifere modstand, som ikke er relateret til den diuretiske virkning.
    - Blodtrykssænkende virkning.

Amilorid

Kaliumbesparende diuretikum.
Antihypertensivum.
Farmakodynamik:

- Maksimal øgning af den fraktionelle natriumudskillelse på 2-3 % (relativt svagt diuretikum).
- Virkning/mekanisme:
    - Blokerer den epiteliale Na^+-kanal ENaC i den luminale membran af samlerørene.
        - Nedsat reabsorption af Na^+.
        - Nedsat sekretion af K^+ og H^+.

- Hæmmende effekt på Na^+/K^+-exchangeren (NHE_3) i proksimale tubulus (uklart hvorvidt dette har betydning for stoffets natriuretiske effekt).

Farmakokinetik:

- Relativt dårlig peroral optagelse.
- Maksimal effekt opnås efter 6 timer.
- Virkningsvarighed: op imod 24 timer.
- Elimination:
  - Udskilles uomdannet i urinen, men secerneres aktivt til tubuluslumen i exchange for H^+.

Anvendelse:

- Ved diuretisk behandling, hvor man ønsker en kraftigere diuretisk effekt, og hvor man ønsker at modvirke yderligere kaliumtab (primært i kombinationsbehandling med loop-diuretika eller tiaziddiuretika).
- Monoterapi ved Liddles syndrom, der er en genetisk betinget, høj aktivitet i ENaC førende til hypertension og hypokaliæmi.
- Hypertension (svag antihypertensiv virkning).

Bivirkninger:

- Hyperkaliæmi (forværres ved nedsat nyrefunktion), evt. ledsaget af metabolisk acidose.

Interaktioner:

- Kombination med ACE-hæmmer eller med angiotensin II-receptor-antagonist øger risikoen for hyperkaliæmi.

Spironolakton

Kaliumbesparende diuretikum.
Antihypertensivum.
Aldosteronreceptor-antagonist.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
  - Renale effekter:
    - Maksimal øgning af den fraktionelle natriumudskillelse på 2-3 % (relativt svagt diuretikum).
    - Kompetitiv binding til mineralokortikoidreceptoren i samlerørenes hovedceller giver den diuretiske effekt.
      - Dette forhindrer binding af aldosteron til receptoren, og aldosteron-mineralokortikoid-kompleksets videre binding i cellekernen --> nedregulering af de mineralokortikoidstyrede gener, hvilket medfører nedsat syntese og aktivitet af Na^+/K^+-ATPasen og af den amiloridfølsomme ENaC.
    - Nettoresultatet er som for amilorid: nedsat absorption af Na^+ og nedsat sekretion af K^+ og H^+.
  - Kredsløbseffekter:

        - Reduktion af fibrosedannelsen i myokardiet, hvilket kan være forklaringen på, at behandling med spironolakton og eplerenon forbedrer overlevelsen ved kronisk hjerteinsufficiens.

Farmakokinetik:

- Lipofilt/upolært medikament.
    - Optages let fra mave-tarm-kanalen.
- Omdannes i leveren til en række aktive metabolitter, bl.a. kanrenon, som tilskrives ca. 2/3 af den samlede aktive effekt på aldosteronreceptoren.
- Virkningen er langsomt indsættende med maksimal effekt efter ca. 2-3 døgn.

Anvendelse:

- Kronisk hjerteinsufficiens.
    - Symptomatisk systolisk hjerteinsufficiens (med EF 35-40 %, som er velkompenserede på en basisbehandling af ACE-hæmmer, diuretikum og β-adrenoceptor-antagonist).
- Ved levercirrose og primær hyperaldosteronisme.
- Hypertension.

Bivirkninger:

- Hyponatriæmi.
- Hyperkaliæmi (specielt ved nedsat nyrefunktion og/eller samtidigt tilskud af kaliumklorid).
- Metabolisk acidose.
- Bivirkninger som følge af binding til andre steroidreceptorer:
    - Gynækomasti.
    - Forstyrrelser i menstruationscyklus.
    - Testisatrofi.
    - Erektil dysfunktion.

Interaktioner:

- Nedsætter den renale udskillelse af digoxin.
- Kombination med ACE-hæmmere øger risikoen for hyperkaliæmi.

Eplerenon

Er et kaliumbesparende diuretikum.
Antihypertensivum.
Er desuden en aldosteronreceptor-antagonist.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Renale effekter:
        - Maksimal øgning af den fraktionelle natriumudskillelse på 2-3 % (relativt svagt diuretikum).
        - Binding til mineralokortikoidreceptoren i samlerørenes hovedceller giver den diuretiske effekt.
            - Dette forhindrer binding af aldosteron til receptoren, og aldosteron-mineralokortikoid-kompleksets videre binding i cellekernen -->

nedregulering af de mineralokortikoidstyrede gener, hvilket medfører nedsat syntese og aktivitet af Na^+/K^+-ATPasen og af den amiloridfølsomme ENaC.
        - Nettoresultatet er som for amilorid: nedsat absorption af Na^+ og nedsat sekretion af K^+ og H^+.
    - Kredsløbseffekter:
        - Reduktion af fibrosedannelsen i myokardiet, hvilket kan være forklaringen på, at behandling med spironolakton og eplerenon forbedrer overlevelsen ved kronisk hjerteinsufficiens.

Farmakokinetik:

- Metaboliseres i leveren via CYP3A4-enzymsystemet til inaktive metabolitter.
- Halveringstid ($t_{1/2}$): 3-5 timer.
- Maksimal plasmakoncentration opnås efter ca. 1,5 time.

Anvendelse:

- Kronisk hjerteinsufficiens.
    - Symptomatisk systolisk hjerteinsufficiens (med EF 35-40 %, som er velkompenserede på en basisbehandling af ACE-hæmmer, diuretikum og β-adrenoceptor-antagonist).
- Hypertension.

Bivirkninger:

- Hyperkaliæmi.
- Metabolisk acidose.

Interaktioner:

- Ved samtidig behandling med kraftige hæmmere af CYP3A4, f.eks. ketokonazol og clarithromycin.

Perifert virkende vasodilatatorer

Hydralazin

Antihypertensivum.
Perifert virkende vasodilatator.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Direkte afslappende virkning på den perifere arteriole.
        - Den totale perifere modstand falder, hvorved blodtrykket også falder.
        - Blodtryksfaldet begrænses af aktivering af baroreceptorer, det sympatiske nervesystem og renin-angiotensin-aldosteron-systemet.
    - I lille dosering ses en forbedret nyregennemblødning og øget natriumudskillelse.
    - Ved større dosering og større blodtryksfald ses salt- og vandretention.

Farmakokinetik:

- Dosering:
    - Initialt: 12,5 mg 2-3 gange daglig.
    - Maksimal dosis: 200 mg daglig.

Anvendelse:

- I trestofsbehandling ved arteriel hypertension (i kombination med en β-blokker og et diuretikum).
    - Anvendes dog stort set ikke mere.
- Hjerteinsufficiens.

Bivirkninger:

- Initiale bivirkninger (relateret til den vasodilaterende virkning. Samtidig behandling med β-blokker beskytter mod disse bivirkninger):
    - Hjertebanken.
    - Hovedpine.
    - Forværring af angina pectoris.
- Lupus erythematosus disseminatus (LED-syndrom, kan ses ved længerevarende behandling og stor dosering).

Minoxidil

Antihypertensivum.
Kaliumkanalåbner.
Potent perifert virkende vasodilatator.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Kaliumkanalåbner.
    - Kraftig væskeretinerende virkning.

Anvendelse:

- I trestofsbehandling ved arteriel hypertension hos behandlingsrefraktære patienter med samtidig påvirket nyrefunktion (i kombination med en β-blokker og et diuretikum).
    - Der skal pga. kraftig væskeretinerende virkning gives diuretikum (oftest et loop-diuretikum) i stor dosering).
    - Modregulation via baroreceptorer nødvendiggør samtidig β-blokker-behandling.
- Lokalt ved androgen alopeci (mandlig skaldethed).

Bivirkninger:

- Øget hår- og skægvækst (en meget hyppig bivirkning).

Nicorandil

Antihypertensivum.
Kaliumkanalåbner.
Perifert virkende vasodilatator.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:

- K_{ATP}-åbner.
  - ATP-følsomme kaliumkanaler (K_{ATP}) har særlig interesse ved hjertekredsløbssygdomme.
    - Under myokardieiskæmi aktiveres K_{ATP}-kanaler, hvilket fremkalder koronar vasodilatation.
    - Desuden har kanalen virkninger som beskytter imod skaldevirkningerne af iskæmi.
  - Ved åbning af kaliumkanaler medfører den udadrettede elektrokemiske gradient for K^+, at kalium vil strømme ud af cellen.
    - Membranpotentialet hyperpolariseres, hvilket medfører inaktivering af L-type-kalciumkanaler og hæmmet frisætning af kalcium fra intracellulære bindingssteder.
      - I blodkarrene bevirker dette afslapning af de glatte muskelceller og vasodilatation.
- Fungerer som NO-doner, da stoffet indeholder en nitratgruppe.
- Virkninger:
  - Reducerer preload og afterload samt dilaterer koronararterierne.

Farmakokinetik:

- Administration:
  - Peroralt.
- Dosering:
  - Doseres to gange daglig.
- Absorberes hurtigt efter peroral indgift.
- Elimination:
  - Metaboliseres i leveren.

Anvendelse:

- Stabil angina pectoris ((førstevalgspræparat, hvis β-adrenoceptor-antagonister er kontraindicerede).
  - Anfaldsforebyggende behandling af angina pectoris (både som monoterapi og ved kombination med andre antianginøse midler).
  - Medfører reduktion i den samlede risiko for kardiovaskulær død, AMI og ustabil angina.

Bivirkninger:

- Hovepine (hyppigste bivirkning, ses især i starten af behandlingen).
- Oral og anale ulcerationer (ses i sjældne tilfælde ved høje doser).

Angiotensin I-konverterende enzym (ACE)-hæmmere

Enalapril

Antihypertensivum.

Farmakodynamik:

- Hæmmer enzymet angiotensin I converting enzyme (ACE), der normalt omdanner angiotensin I til angiotensin II.
    - Nedsat stimulation af de perifere angiotensin II-receptorer (især AT_1-receptoren).
    - Nedsat nedbrydning af det vasodilaterende bradykinin.
        - Akkumulering af bradykinin bidrager (formentlig) til den kardilaterende effekt.

Farmakokinetik:

-

Anvendelse:

- Hypertension.
- Hjerteinsufficiens.
    - Ved systolisk hjerteinsufficiens (førstevalgspræparat, bruges til alle typer og sværhedsgrader).

Bivirkninger:

- Hoste.

Kontraindikationer:

- Aortastenose.
- Mitralstenose.
- Pulmonalstenose.
- Hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati.

Captopril/kaptopril

Antihypertensivum.
Farmakodynamik:

- Hæmmer enzymet angiotensin I converting enzyme (ACE), der normalt omdanner angiotensin I til angiotensin II.
    - Nedsat stimulation af de perifere angiotensin II-receptorer (især AT_1-receptoren).
    - Nedsat nedbrydning af det vasodilaterende bradykinin.
        - Akkumulering af bradykinin bidrager (formentlig) til den kardilaterende effekt.

Farmakokinetik:

-

Anvendelse:

- Hypertension.
- Hjerteinsufficiens.
    - Ved systolisk hjerteinsufficiens (førstevalgspræparat, bruges til alle typer og sværhedsgrader).

Bivirkninger:

- Hoste.

Kontraindikationer:

- Aortastenose.
- Mitralstenose.
- Pulmonalstenose.
- Hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati.

Lisinopril

Antihypertensivum.
Er lysinanalogen til enalapril.
Farmakodynamik:

- Hæmmer enzymet angiotensin I converting enzyme (ACE), der normalt omdanner angiotensin I til angiotensin II.
    - Nedsat stimulation af de perifere angiotensin II-receptorer (især AT_1-receptoren).
    - Nedsat nedbrydning af det vasodilaterende bradykinin.
        - Akkumulering af bradykinin bidrager (formentlig) til den kardilaterende effekt.

Farmakokinetik:

-

Anvendelse:

- Hypertension.
- Hjerteinsufficiens.
    - Ved systolisk hjerteinsufficiens (førstevalgspræparat, bruges til alle typer og sværhedsgrader).

Bivirkninger:

- Hoste.

Kontraindikationer:

- Aortastenose.
- Mitralstenose.
- Pulmonalstenose.
- Hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati.

Ramipril

Antihypertensivum.
Farmakodynamik:

- Hæmmer enzymet angiotensin I converting enzyme (ACE), der normalt omdanner angiotensin I til angiotensin II.
    - Nedsat stimulation af de perifere angiotensin II-receptorer (især AT_1-receptoren).
    - Nedsat nedbrydning af det vasodilaterende bradykinin.
        - Akkumulering af bradykinin bidrager (formentlig) til den kardilaterende effekt.

Farmakokinetik:

-

Anvendelse:

- Hypertension.
- Hjerteinsufficiens.
    - Ved systolisk hjerteinsufficiens (førstevalgspræparat, bruges til alle typer og sværhedsgrader).

Bivirkninger:

- Hoste.

Kontraindikationer:

- Aortastenose.
- Mitralstenose.
- Pulmonalstenose.
- Hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati.

Perindopril

Antihypertensivum.
Farmakodynamik:

- Hæmmer enzymet angiotensin I converting enzyme (ACE), der normalt omdanner angiotensin I til angiotensin II.
    - Nedsat stimulation af de perifere angiotensin II-receptorer (især AT_1-receptoren).
    - Nedsat nedbrydning af det vasodilaterende bradykinin.
        - Akkumulering af bradykinin bidrager (formentlig) til den kardilaterende effekt.

Farmakokinetik:

-

Anvendelse:

- Hypertension.
- Hjerteinsufficiens.
    - Ved systolisk hjerteinsufficiens (førstevalgspræparat, bruges til alle typer og sværhedsgrader).

Bivirkninger:

- Hoste.

Kontraindikationer:

- Aortastenose.
- Mitralstenose.
- Pulmonalstenose.
- Hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati.

Alexander Emil Kaspersen
Stud.med.

Angiotensin II-receptor-antagonister (AIIA)

Losartan

Antihypertensivum.
Selektiv AT_1-receptor-antagonist.

Antagoniserer virkningen af angiotensin

Farmakodynamik:

-

Farmakokinetik:

-

Anvendelse:

- Hypertension.
- Hjerteinsufficiens.
    - Systolisk hjerteinsufficiens (anvendes i de tilfælde, hvor ACE-hæmmerne ikke tolereres).

Bivirkninger:

- Symptomatisk første-dosis-hypotension.

Kontraindikationer:

- Klapstenoser.
- Hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati.

Valsartan

Antihypertensivum.
Selektiv AT_1-receptor-antagonist.

Antagoniserer virkningen af angiotensin

Farmakodynamik:

-

Farmakokinetik:

-

Anvendelse:

- Hypertension.
- Hjerteinsufficiens.
    - Systolisk hjerteinsufficiens (anvendes i de tilfælde, hvor ACE-hæmmerne ikke tolereres).

Bivirkninger:

- Symptomatisk første-dosis-hypotension.

Kontraindikationer:

- Klapstenoser.
- Hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati.

Candesartan

Antihypertensivum.
Selektiv AT_1-receptor-antagonist.
Farmakodynamik:

-

Farmakokinetik:

-

Anvendelse:

- Hypertension.
- Hjerteinsufficiens.
    - Systolisk hjerteinsufficiens (anvendes i de tilfælde, hvor ACE-hæmmerne ikke tolereres).
- Profylaktisk mod migræne (kan sjældent ophæve anfaldstendensen helt, men en 50 % reduktion i anfald er realistisk).
    - Forsøges ved manglende effekt af propranolol eller metoprolol.
    - Overvejes til patienter, der har 2-3 svære anfald per måned.
    - Er kun effektiv, hvis patienten ikke har et stort forbrug af specifik migrænemedicin eller almindelige analgetika. Hovedpine, som skyldes overforbrug af medicin, skal derfor udelukkes, inden profylakse iværksættes.

Bivirkninger:

- Symptomatisk første-dosis-hypotension.

Kontraindikationer:

- Klapstenoser.
- Hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati.

Irbesartan

Antihypertensivum.
Selektiv AT_1-receptor-antagonist.

Farmakodynamik:

-

Farmakokinetik:

-

Anvendelse:

- Hypertension.

- Hjerteinsufficiens.
    - Systolisk hjerteinsufficiens (anvendes i de tilfælde, hvor ACE-hæmmerne ikke tolereres).

Bivirkninger:

- Symptomatisk første-dosis-hypotension.

Kontraindikationer:

- Klapstenoser.
- Hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati.

Direkte reninhæmmere

Aliskiren

Antihypertensivum.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Blokerer renins active site.
        - Hæmmer fraspaltningen af angiotensin I fra reninsubstrat (angiotensinogen).

Specifik hæmning af renins katalytiske virkning.

Anvendelse:

- Til behandling af hypertension.
- Hjerteinsufficiens.

Kontraindikationer:

- Kombination med ACE-hæmmer eller angiotensin II-receptor-antagonist er kontraindiceret hos patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion.

Kalciumkanalblokkere

Amlodipin

Antihypertensivum.
Dihydropyridinderivat.

Dihydropyridinerne betragtes generelt som karselektive.
Fremkalder både perifer og koronar vasodilatation.

Den ledsagende blodtryksreduktion skyldes for dihydropyridinernes vedkommende alene reduceret perifer modstand via effekten på karrenes glatte muskulatur.
Ledsages evt. af en uhensigtsmæssig reflekstakykardi.

Anvendelse:

- Stabil angina pectoris (førstevalgspræparat, hvis β-adrenoceptor-antagonister er kontraindicerede).
- Hypertension.
- Pulmonal arteriel hypertension.
- Vasospasmer.
    - Koronararteriespasmer.
    - Vasospasmer i perifere arterier (Raynauds syndrom).
    - Vasospasme efter subaraknoidalblødning.
- Supraventrikulære arytmier.

Nifedipin

Antihypertensivum.
Dihydropyridinderivat.

Dihydropyridinerne betragtes generelt som karselektive.
Fremkalder både perifer og koronar vasodilatation.
Den ledsagende blodtryksreduktion skyldes for dihydropyridinernes vedkommende alene reduceret perifer modstand via effekten på karrenes glatte muskulatur.
Ledsages evt. af en uhensigtsmæssig reflekstakykardi.

Anvendelse:

- Stabil angina pectoris (førstevalgspræparat, hvis β-adrenoceptor-antagonister er kontraindicerede).
- Hypertension.
- Pulmonal arteriel hypertension.
- Vasospasmer.
    - Koronararteriespasmer.
    - Vasospasmer i perifere arterier (Raynauds syndrom).
    - Vasospasme efter subaraknoidalblødning.
- Supraventrikulære arytmier.

Lercanidipin

Antihypertensivum.
Dihydropyridinderivat.

Dihydropyridinerne betragtes generelt som karselektive.
Fremkalder både perifer og koronar vasodilatation.

Den ledsagende blodtryksreduktion skyldes for dihydropyridinernes vedkommende alene reduceret perifer modstand via effekten på karrenes glatte muskulatur.
Ledsages evt. af en uhensigtsmæssig reflekstakykardi.

Anvendelse:

- Stabil angina pectoris (førstevalgspræparat, hvis β-adrenoceptor-antagonister er kontraindicerede).
- Hypertension.
- Vasospasmer.
    - Koronararteriespasmer.
    - Vasospasmer i perifere arterier (Raynauds syndrom).
    - Vasospasme efter subaraknoidalblødning.
- Supraventrikulære arytmier.

Verapamil

Antihypertensivum.
Klasse IV-antiarytmikum.
Obstipans.
Non-dihydropyridinderivat.
Papaverinderivat.

Non-dihydropyridinerne er ikke specielt selektive og påvirker både hjerte- og karmuskulatur.
Fremkalder både perifer og koronar vasodilatation.
Bevirker desuden en reduktion af kardiomyocytternes kontraktilitet (negativ inotrop virkning) og hæmning af atriernes og AV-knudens impulsdannelse (nedsætter hjertefrekvensen).

Hæmmer AV-overledningen og i mindre omfang sinusknuden.

Virker obstiperende, idet verapamil hæmmer en abnormt øget sekretion og/eller hæmmer absorption af natriumioner og vand fra tarmepitelet.

Farmakokinetik:

- Elimination:
    - Substrat for P-glykoprotein.

Anvendelse:

- Stabil angina pectoris (førstevalgspræparat, hvis β-adrenoceptor-antagonister er kontraindicerede).
- Hypertension.
- Vasospasmer.
    - Koronararteriespasmer.
    - Vasospasmer i perifere arterier (Raynauds syndrom).
    - Vasospasme efter subaraknoidalblødning.

- Supraventrikulære arytmier (hvor nedsættelse af AV-overledningen er ønskværdig).
    - Kronisk atrieflimren (frekvensregulering).
    - AV-nodal takykardi.
    - Wolf-Parkinson-White (WPW) syndrome.
        - WPW-reentry-takykardi.
- Mod diaré (virker obstiperende).

Diltiazem

Antihypertensivum.
Klasse IV-antiarytmikum.
Non-dihydropyridinderivat.
Benzodiazepinderivat.

Non-dihydropyridinerne er ikke specielt selektive og påvirker både hjerte- og karmuskulatur.
Fremkalder både perifer og koronar vasodilatation.
Bevirker desuden en reduktion af kardiomyocytternes kontraktilitet (negativ inotrop virkning) og hæmning af atriernes og AV-knudens impulsdannelse (nedsætter hjertefrekvensen).

Hæmmer AV-overledningen og i mindre omfang sinusknuden.

Anvendelse:

- Stabil angina pectoris (førstevalgspræparat, hvis β-adrenoceptor-antagonister er kontraindicerede).
- Hypertension.
- Vasospasmer.
    - Koronararteriespasmer.
    - Vasospasmer i perifere arterier (Raynauds syndrom).
    - Vasospasme efter subaraknoidalblødning.
- Supraventrikulære arytmier.
    - Kronisk atrieflimren (frekvensregulering).
    - AV-nodal takykardi.
    - Wolf-Parkinson-White (WPW) syndrome.
        - WPW-reentry-takykardi.

Flunarizin

Kalciumantagonist med profylaktisk effect mod migræne.
Farmakodynamik:

- Selektiv kalciumantagonist.

Farmakokinetik:

- Dosering:
    - Dosis: 5-10 mg indtaget én gang dagligt.

- Halveringstid: ca. 18 døgn (meget lang).

Anvendelse:

- Profylaktisk mod migræne (kan sjældent ophæve anfaldstendensen helt, men en 50 % reduktion i anfald er realistisk).
    - Forsøges ved manglende effekt af propranolol eller metoprolol.
    - Anvendes overvejende ved hemiplegisk migræne.
    - Overvejes til patienter, der har 2-3 svære anfald per måned.
    - Er kun effektiv, hvis patienten ikke har et stort forbrug af specifik migrænemedicin eller almindelige analgetika. Hovedpine, som skyldes overforbrug af medicin, skal derfor udelukkes, inden profylakse iværksættes.

Bivirkninger:

- Akutte bivirkninger:
    - Sedation.
    - Vægtøgning.
    - Depression.
- Kronisk hovedpine/medicininduceret hovedpine (ved daglig eller næsten daglig indtagelse).

Kontraindikationer:

- Parkinsons sygdom.
- Depression eller depressionstendens.

Etosuximid/etosuksimid/ethosuximid

Kaliumkanalblokkere

Amiodaron

Klasse III-antiarytmikum.

Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Blokerende virkning på en række af hjertets kanaler.
        - Blokerende virkning på K^+-kanalerne i hjertet.
            - Forlængelse af repolariseringsfasen/refraktærperioden (med ledsagende QT-forlængelse).

        - Blokerende virkning på Na^+-kanalerne i hjertet (ved kronisk behandling).
            - Hæmmer impulsledningshastigheden (forøgelse af QRS-bredden i ekg'et).
        - Delvis blokerende virkning på α- og β-adrenoceptorer.
        - Delvis blokerende virkning på Ca^{2+}-kanaler.
        - Kun svag negativ inotrop effekt.
    - Sinus- og AV-knude-funktionen hæmmes.
        - Amiodaron regnes som det kraftigst virkende klinisk anvendelse antiarytmikum.

Farmakokinetik:

-

Anvendelse:

- De fleste takyarytmier (reserveres dog til behandlingsrefraktære arytmier).
    - Supraventrikulær takyarytmi.
        - Paroksystisk atrieflimren (anvendes i lav dosis til at fastholde sinusrytme).
    - Ventrikulær takyarytmi.
        - Ved hjertestop med recidiverende ventrikelflimren.

Bivirkninger:

- Proarytmi.
    - Torsades de pointes.
    - Øget tendens til ventrikulær takykardi.
- Blåfarvning af huden (dosisrelateret, stort set alle patienter).
- Øget solfølsomhed (kræver kraftig solbeskyttelse).
- Hepatitis (udvikles hos få procent, mere end 2-3-fold transaminaseforhøjelse kræver seponering).
- Thytoideabivirkninger (er hyppige og optræder ikke sjældent mange måneder efter seponering).
    - Hypotyreose, der kræver substitution (udvikles af 2-4 %).
    - Hypertyreose, der kan være meget behandlingsrefraktær trods seponering og aggressiv medicinsk behandling (udvikles af 1-2 %).
- Neuropati.
- Gastrointestinale forstyrrelser.
- Lungefibroselignende allergisk alveolitis (er den alvorligste bivirkning, optræder hos få procent og synes at være relateret til høje vedligeholdelsesdoser).
    - Dyspnø.
    - Hoste.
    - Nedsat diffusionskapacitet.
- Corneaaflejringer (ses hos næsten alle patienter, påvirker ikke synet, men kan give lokalgener).
    - Opticusneuropati (må mistænkes, hvis synet påvirkes).

Dronedaron

Klasse III-antiarytmikum.

Kemisk analog til amiodaron.

Tolerabiliteten er langt bedre end for amiodaron.

Bivirkninger:

- QT-forlængelse.
- Bradykardi.
- Leverpåvirkning.
- Gastrointestinale gener.
- Nyrefunktionspåvirkning.

Vernakalant

Antiarytmikum (uden for Vaughan-Williams klassifikation).
Farmakodynamik:

- Har både klasse III-effekt (K^+-kanalblokade) og klasse I-effekt (Na^+-kanalblokade).

Farmakokinetik:

-

Anvendelse:

- Supraventrikulær takyarytmi (primært).
    - Atrieflimren (til konvertering af nyligt opstået atrieflimren hos patienter uden hjerteinsufficiens eller betydende klapsygdom).
- Ventrikulær takyarytmi (mindre effekt).

Bivirkninger:

- Proarytmi.
    - Torsades des pointes.

Fampridin

Sinusknudehæmmer/I_f-kanalhæmmere

Ivabradin

Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Hæmmer specifikt sinusknudens pacemakeraktivitet.

- Binder sig intracellulært og hæmmer I_f (inward funny)-indstrømningen af Na^+ og K^+ i sinusknuden.

Farmakokinetik:

-

Anvendelse:

- Ved iskæmisk hjertesygdom.
  - Profylaktisk ved angina pectoris (i kombination med β-adrenoceptor-antagonist, eller hvor behandling med β-adrenoceptor-antagonist er kontraindiceret eller ikke kan gennemføres.

Bivirkninger:

- Lysfænomener (øget transmission af lys) og sløret syn.
  - Ivabradin blokerer den hyperpolarisationsaktiverede kanal i retina.
- Bradykardi.
- AV-blok.
- Ventrikulære og supraventrikulære ekstracystoler.
- Hovedpine.
- Svimmelhed.

Interaktioner:

- Lægemidler som metaboliseres af CYP3A4.
  - Samtidig behandling med verapamil og diltiazem bør undgås.
  - Dosis reduceres ved samtidig behandling med flukonazol.
  - Amiodaron og erytromycin kan forlænge QT-intervallet.

Natriumkanalblokkere

Kinidin

Klasse Ia-antiarytmikum.
Er δ-isomeren af antimalariamidlet kinin.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
  - Blokerende virkning på Na^+-kanalerne i hjertet.
    - Hæmmer ledningshastigheden (forøgelse af QRS-bredden i ekg'et, er koncentrationsafhængigt).
    - Forlænger QTc (ikke koncentrationsafhængigt), evt. med fremkomst af U-takker.
    - Har kun ringe negativ inotrop effekt.
  - Blokerende virkning på K^+-kanalerne i hjertet.
    - Forlænger repolariseringsfasen.

    - Påvirkning af AV-overledningen ses, overvejende en øgning som følge ad en antikolinerg virkning.

Farmakokinatik:

- Administration:
    - Peroralt.
- Dosering:
    - Dosis: 300600 mg 2-3 gange i døgnet.
- Absorption:
    - Ca. 75 % af en oral dosis absorberes.
- Elimination:
    - Metaboliseres i leveren (væsentligst)
    - Udskilles efterfølgende renalt.
- Halveringstid: 6-8 timer.

Anvendelse:

- Supraventrikulær takykardi.
    - Atrieflimren.
        - Ved paroksystisk atrieflimren.
            - Indledes kun under ekg-overvågning.

Bivirkninger:

- Proarytmi.
    - Torsades de pointes (ses hos op til 4-5 %, ofte som kininsynkoper).
- Diaré.
- Mavesmerter.
- Trombocytopeni.
- Hududslæt.

Interaktioner:

- Nedsætter digoxin-clearence, hvorfor digoxindosis som hovedregel bør halveres ved samtidig behandling med kinidin.
- Nedsætte verapamil-clearence (lignende fænomen som for digoxin, men mindre udtalt).

Lidokain/lidocain

Klasse Ib-antiarytmikum.
Amidlokalanalgetikum.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Selektiv blokerende virkning på Na^+-kanalerne i hjertet.
        - Hæmmer ledningshastigheden (forøgelse af QRS-bredden i ekg'et).
        - Aktionspotentialvarigheden forkortes.
        - Udtalt use-dependency (øget virkning ved høje hjertefrekvenser).
    - Blokerer Na^+-kanaler på nociceptive neuroner (membranstabiliserende).
    - Effekt i CNS, enten lidokain direkte eller via metabolitter.
        - Direkte effekt ved påvirkning af relevante receptorer.

        - Indirekte ved påvirkning af intracellulære second messengers.

Farmakokinetik:

- Administration:
    - Anvendes kun parenteralt.
        - Intravenøs infusion (er dog upraktisk ved behandling af kroniske neuropatiske smerter).
        - Lidokainplaster (kan anvendes til behandling af nogle patienter med postherpetisk neuralgi og andre fokale neuropatiske smerter).
- Dosering:
    - Dosis: ca. 5 mg per kg legemsvægt (infunderet over 30-60 minutter).
- Lav biotilgængelighed forårsaget af udtalt førstepassagemetabolisme (er flow-afhængig).
- Elimination:
    - Metaboliseres via CYP-enzymsystemet i leveren til den farmakologisk aktive metabolit MEGX (monoætylglycinxylidid).
        - Kan bidrage til de toksiske symptomer, der kan ses efter længerevarende infusioner.
- Clearance:
    - Er et høj-clearance-lægemiddel.
- Halveringstid: ca. 2 timer.

Anvendelse:

- Ventrikulær ekstrasystoli eller ventrikulær takykardi.
    - Ventrikelflimren.
- Mod smerter (analgetisk).
    - Mod neuropatiske smerter (systemisk behandling kan lindre neuropatiske smerter (både centrale og perifere neurogene smerter)).
        - Lindrer specielt hyperalgesi (smertestimuli opleves stærkere end normalt) forbundet med neuropatiske smerter.
    - Postherpetisk neuralgi.
    - Andre fokale neuropatiske smerter.
- Anæstesi.
    - Infiltrationsanæstesi (injektion direkte i vævet, blokering af de mindre nerveender, hyppigt i kombination med vasokonstriktor).
        - Ekstravaskulær.
        - Intravaskulær (intravenøs regionalanæstesi).
            - Hyppigt på ekstremiteterne.
    - Perifer nerveblokade.
        - Mindre blokader (f.eks. ilioingvinal-, ulnaris- eller medianusblokader).
            - Blokade af relativt store områder under anvendelse af begrænsede mængder lokalanalgetika).
        - Større blokader og plexusanæstesi (f.eks. ischiadicus-, psoaskompartment-, femoralis- og axillarisblokader).
            - Anvendelse af større mængder lokalanalgetika (hvilket markant øger risikoen for toksicitet).

- Som regel anvendes lokalanalgetika tilsat vasokonstriktor (adrenalin eller noradrenalin).
- Alternativt anvendes ropivakain, som dels er mindre toksisk end bupivakain, dels i sig selv besidder vasokontraherende egenskaber.

- Central nerveblokade.
  - Spinal (subaraknoidal).
    - Et relativt lille volumen lokalanalgetikum injiceres direkte subaraknoidalt (kaudalt for L2), og der opnås en blokade af de spinale rødder.
    - En ulempe ved spinalanæstesi kan være en excessiv sympatisk blokade (svær hypotension), der delvis modvirkes ved profylaktisk administration af vasopressor og i.v. væske.
  - Epidural (peridural, ekstradural).
    - Væsentligt større mængder lokalanalgetika anvendes (risikoen for systemiske bivirkninger øges).
    - Virker ved at diffundere gennem dura og blokere de enkelte nerverødder, dels ved paravertebralt at blokere nerverødderne.
    - Er (i modsætning til spinalanæstesi) mere styrbar, og risikoen for betydelige hæmodynamiske ændringer synes mindre.
- Overfladeanæstesi (lægemidlet applikeres direkte på slimhinden (næse, mund, trachea, urinveje)).

Bivirkninger:

-

Benzokain/benzocain

Esterlokalanalgetikum.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
  - Blokerer spændingsafhængige Na^+-kanaler ved at binde sig inde i kanalen (primær virkning).
    - Hæmmer dannelsen af et aktionspotentiale og derved den videre nerveledning.
    - Udviser use-dependence (virkningen øges ved højere aktionspotentialfrekvens).
      - Er af betydning for den antiarytmike og antiepileptiske effekt.
  - Blokerer både spændingsafhængige og spændingsuafhængige samt ATP-følsomme K^+-kanaler.
  - Blokerer spændingsafhængige Ca^{2+}-kanaler.
  - Blokerer muskarinerge M_3-receptorer (G-protein-koblede receptorer).
  - Blokerer NMDA-receptorer.

Farmakokinetik:

- Dosering:
  - Afhængig af nervefibertypen og den analgetiske effekt.

        - Høj koncentration af lokalanalgetikum kræves for at blokere de tykke myelinerede nervefibre.
        - Smerte- og temperatursansen kan blokeres ved lavere koncentrationer.
- Virkningsvarighed afhænger af:
    - Systemisk absorption.
        - Dosis.
        - Tilsætning af vasokonstriktor (typisk adrenalin, noradrenalin eller efedrin).
            - Reducerer regionalt blod-flow (og reducerer dermed den systemiske absorption og forlænger dermed analgesien).
        - Applikationssted.
        - Vævs-/proteinbinding.
        - Lægemidlets fysisk/kemiske og farmakologiske egenskaber.
- Elimination:
    - Metaboliseres ved hydrolyse af pseudokolinesterase i plasma.

Anvendelse:

- Anæstesi.
    - I obstetrikken (fosterets eksponering for anæstetikum minimeres, pga. den hurtige systemiske elimination).

Bivirkninger:

-

Bupivakain/bupivacain

Amidlokalanalgetikum.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Blokerer spændingsafhængige Na^+-kanaler ved at binde sig inde i kanalen (primær virkning).
        - Hæmmer dannelsen af et aktionspotentiale og derved den videre nerveledning.
        - Udviser use-dependence (virkningen øges ved højere aktionspotentialfrekvens).
            - Er af betydning for den antiarytmike og antiepileptiske effekt.
    - Blokerer både spændingsafhængige og spændingsuafhængige samt ATP-følsomme K^+-kanaler.
    - Blokerer spændingsafhængige Ca^{2+}-kanaler.
    - Blokerer muskarinerge M_3-receptorer (G-protein-koblede receptorer).
    - Blokerer NMDA-receptorer.

Farmakokinetik:

- Dosering:
    - Afhængig af nervefibertypen og den analgetiske effekt.
        - Høj koncentration af lokalanalgetikum kræves for at blokere de tykke myelinerede nervefibre.
        - Smerte- og temperatursansen kan blokeres ved lavere koncentrationer.

- Virkningsvarighed afhænger af:
    - Systemisk absorption.
        - Dosis.
        - Tilsætning af vasokonstriktor (typisk adrenalin, noradrenalin eller efedrin).
            - Reducerer regionalt blod-flow (og reducerer dermed den systemiske absorption og forlænger dermed analgesien).
        - Applikationssted.
        - Vævs-/proteinbinding.
        - Lægemidlets fysisk/kemiske og farmakologiske egenskaber.
- Elimination:
    - Metaboliseres via CYP-enzymsystemet i leveren.
- Clearance:
    - Er et lav-clearance-lægemiddel.

Anvendelse:

-

Bivirkninger:

-

Mepivakain/mepivacain

Amidlokalanalgetikum.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Blokerer spændingsafhængige Na^+-kanaler ved at binde sig inde i kanalen (primær virkning).
        - Hæmmer dannelsen af et aktionspotentiale og derved den videre nerveledning.
        - Udviser use-dependence (virkningen øges ved højere aktionspotentialfrekvens).
            - Er af betydning for den antiarytmike og antiepileptiske effekt.
    - Blokerer både spændingsafhængige og spændingsuafhængige samt ATP-følsomme K^+-kanaler.
    - Blokerer spændingsafhængige Ca^{2+}-kanaler.
    - Blokerer muskarinerge M_3-receptorer (G-protein-koblede receptorer).
    - Blokerer NMDA-receptorer.

Farmakokinetik:

- Dosering:
    - Afhængig af nervefibertypen og den analgetiske effekt.
        - Høj koncentration af lokalanalgetikum kræves for at blokere de tykke myelinerede nervefibre.
        - Smerte- og temperatursansen kan blokeres ved lavere koncentrationer.
- Virkningsvarighed afhænger af:
    - Systemisk absorption.
        - Dosis.

        - Tilsætning af vasokonstriktor (typisk adrenalin, noradrenalin eller efedrin).
            - Reducerer regionalt blod-flow (og reducerer dermed den systemiske absorption og forlænger dermed analgesien).
        - Applikationssted.
        - Væv-/proteinbinding.
        - Lægemidlets fysisk/kemiske og farmakologiske egenskaber.
- Elimination:
    - Metaboliseres via CYP-enzymsystemet i leveren.

Anvendelse:

-

Bivirkninger:

-

Prilokain/prilocain

Amidlokalanalgetikum.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Blokerer spændingsafhængige Na^+-kanaler ved at binde sig inde i kanalen (primær virkning).
        - Hæmmer dannelsen af et aktionspotentiale og derved den videre nerveledning.
        - Udviser use-dependence (virkningen øges ved højere aktionspotentialfrekvens).
            - Er af betydning for den antiarytmike og antiepileptiske effekt.
    - Blokerer både spændingsafhængige og spændingsuafhængige samt ATP-følsomme K^+-kanaler.
    - Blokerer spændingsafhængige Ca^{2+}-kanaler.
    - Blokerer muskarinerge M_3-receptorer (G-protein-koblede receptorer).
    - Blokerer NMDA-receptorer.

Farmakokinetik:

- Dosering:
    - Afhængig af nervefibertypen og den analgetiske effekt.
        - Høj koncentration af lokalanalgetikum kræves for at blokere de tykke myelinerede nervefibre.
        - Smerte- og temperatursansen kan blokeres ved lavere koncentrationer.
- Virkningsvarighed afhænger af:
    - Systemisk absorption.
        - Dosis.
        - Tilsætning af vasokonstriktor (typisk adrenalin, noradrenalin eller efedrin).
            - Reducerer regionalt blod-flow (og reducerer dermed den systemiske absorption og forlænger dermed analgesien).
        - Applikationssted.
        - Væv-/proteinbinding.

        - Lægemidlets fysisk/kemiske og farmakologiske egenskaber.
- Elimination:
    - Metaboliseres via CYP-enzymsystemet i leveren.

Anvendelse:

-

Bivirkninger:

-

Ropivakain/ropivacain

Amidlokalanalgetikum.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Blokerer spændingsafhængige Na^+-kanaler ved at binde sig inde i kanalen (primær virkning).
        - Hæmmer dannelsen af et aktionspotentiale og derved den videre nerveledning.
        - Udviser use-dependence (virkningen øges ved højere aktionspotentialfrekvens).
            - Er af betydning for den antiarytmike og antiepileptiske effekt.
    - Blokerer både spændingsafhængige og spændingsuafhængige samt ATP-følsomme K^+-kanaler.
    - Blokerer spændingsafhængige Ca^{2+}-kanaler.
    - Blokerer muskarinerge M_3-receptorer (G-protein-koblede receptorer).
    - Blokerer NMDA-receptorer.

Farmakokinetik:

- Dosering:
    - Afhængig af nervefibertypen og den analgetiske effekt.
        - Høj koncentration af lokalanalgetikum kræves for at blokere de tykke myelinerede nervefibre.
        - Smerte- og temperatursansen kan blokeres ved lavere koncentrationer.
- Virkningsvarighed afhænger af:
    - Systemisk absorption.
        - Dosis.
        - Tilsætning af vasokonstriktor (typisk adrenalin, noradrenalin eller efedrin).
            - Reducerer regionalt blod-flow (og reducerer dermed den systemiske absorption og forlænger dermed analgesien).
        - Applikationssted.
        - Væv-/proteinbinding.
        - Lægemidlets fysisk/kemiske og farmakologiske egenskaber.
- Elimination:
    - Metaboliseres via CYP-enzymsystemet i leveren.

Anvendelse:

-

Bivirkninger:

-

Fenytoin

Antiepileptikum.
Klasse Ib-antiarytmikum.

Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Selektiv blokerende virkning på Na^+-kanalerne i hjertet.
        - Hæmmer ledningshastigheden (forøgelse af QRS-bredden i ekg'et).
        - Aktionspotentialvarigheden forkortes.
        - Udtalt use-dependency (øget virkning ved høje hjertefrekvenser).

Flekanid

Klasse Ic-antiarytmikum.

Farmakodynamik:

- Virkning/makanisme:
    - Selektiv blokerende virkning på Na^+-kanalerne i hjertet.
        - Aktionspotentialvarigheden er uændret.
        - Hæmmer konduktionshastighed og automaticitet.

Farmakokinetik:

-

Anvendelse:

- Supraventrikulær takykardi.
    - Atrieflimren.
        - Ved paroksystisk atrieflimren (har virkning på recidivfrekvensen).
            - EKG-monitorering.
    - Wolf-Parkinson-White (WPW) syndrom.
        - Forebyggelse af WPW-relaterede takykardier (flekanid hæmmer overledningen i accessoriske fibre).
            - EKG-monitorering.

Propafenon

Klasse Ic-antiarytmikum.

Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Selektiv blokerende virkning på Na^+-kanalerne i hjertet.
        - Aktionspotentialvarigheden er uændret.

        - Hæmmer konduktionshastighed og automaticitet.
    - Har en vis β-blokerende virkning.

Farmakokinetik:

- Absorption:
    - Absorptionen er fuldstændig, men den systemiske tilgængelighed er kun ca. 5-10 % (pga. kraftig førstepassagemetabolisme).
- Elimination:
    - Metaboliseres i leveren til den aktive metabolit 5-OH-propafenon via CYP2D6.
        - Omdannelsen udviser CYP2D6-polymorfi, dvs. at ca. 7 % af befolkningen er poor metabolizers af propafenon.
        - CYP2D6 udviser mætningskinetik, dvs. kraftig stigning i plasmakoncentrationerne ved doser over 600 mg/døgn.
- Halveringstid: ca. 6-12 timer (anslået værdi pga. mætningskinetik).

Anvendelse:

- Supraventrikulær takykardi.
    - Atrieflimren.
        - Forebyggelse af recidiverende atrieflimren (hos ca. 50 %).
            - EKG-monitorering.

Bivirkninger:

- Kraftig β-blokade kan forventes at ses hos nogle få patienter.

Valproat

Antiepileptikum.
Stemningsstabiliserende lægemiddel.

Tåles relativt godt, også af ældre.

Paraklinisk bør der indledningsvist screenes for leversygdom og trombocytopeni.

Nemt at anvende, herunder at dosere.

Serum-valproat bør ved manibehandling ligge over 350 μmol/l.

Kan kombineres med andre midler mod mani, hvilket har stor relevans, hvis en indledt behandling med litium eller et atypisk antipsykotikum ikke er tilstrækkelig effektiv.

Teratogen effekt (kræver yderste forsigtighed ved anvendelse til fertile kvinder).

Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Øger GABA-syntesen og frigivelsen.
    - Blokerer Na^+-kanaler.

    - Hæmmer glutamats excitatoriske effekt på neuroner.
    - Har en vis dæmpende effekt på dopaminsystemet, som (delvist) kan forklare den antimaniske effekt.
    - Årsagen til den stemningsstabiliserende effekt af antiepileptika er ukendt, men man mener, at de membranstabiliserende egenskaber spiller en rolle, ligesom de gør i behandlingen af epilepsi.

Anvendelse:

- Mod bipolar affektiv sindslidelse.
    - Mest effektiv mod mani.
        - Valproat er førstevalg og lige så effektivt som antipsykotika og litium.
        - Psykotiske manier (effektivt).
        - Ved blandingstilstande (valproat synes at være et godt valg).
    - Kun en vis grad af antidepressiv effekt ved bipolar depression.
    - Forebyggende behandling (anvendes ganske meget, men på ret tyndt dokumentationsgrundlag. Fortsættelsen af en vellykket akut antimanisk behandling med valproat nedsætter risikoen for nye sygdomsepisoder).
- Mod smerter (analgetisk).
    - Perifere og centrale neuropatiske smerter (hyppig anvendelse).
- Profylaktisk mod migræne (kan sjældent ophæve anfaldstendensen helt, men en 50 % reduktion i anfald er realistisk).
    - Forsøges ved manglende effekt af propranolol eller metoprolol.
    - Overvejes til patienter, der har 2-3 svære anfald per måned.
    - Er kun effektiv, hvis patienten ikke har et stort forbrug af specifik migrænemedicin eller almindelige analgetika. Hovedpine, som skyldes overforbrug af medicin, skal derfor udelukkes, inden profylakse iværksættes.

Bivirkninger:

- Ved akut behandling:
    - Kvalme.
    - Tremor.
- Ved langtidsbehandling:
    - Vægtstigning (udgør især et problem).

Karbamazepin

Antiepileptikum.
Stemningsstabiliserende lægemiddel.
Sekundært analgetikum.

Teratogen effekt (kræver yderste forsigtighed ved anvendelse til fertile kvinder).

Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Uspecifik blokade af Na^+-kanaler.

Anvendelse:

- Mod bipolar affektiv sindslidelse.
    - Mani (dog kun meget sjældent pga. dets bivirkninger og risikoen for interaktion).
    - Forebyggende behandling (risikoen for interaktion med andre stemningsstabiliserende lægemidler bevirker, at dette lægemiddel efterhånden kun anvendes sjældent i langtidsbehandlingen).
- Mod neuropatiske smerter.
    - Trigeminusneuralgi (er sammen med oxkarbazepin standardbehandling).

Oxkarbazepin

Antiepileptikum.

Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Uspecifik blokade af Na^+-kanaler.

Anvendelse:

- Mod bipolar affektiv sindslidelse.
    - Mani (dog kun meget sjældent pga. dets bivirkninger og risikoen for interaktion).
    - Forebyggende behandling (risikoen for interaktion med andre stemningsstabiliserende lægemidler bevirker, at dette lægemiddel efterhånden kun anvendes sjældent i langtidsbehandlingen).
- Mod neuropatiske smerter.
    - Trigeminusneuralgi (er sammen med karbamazepin standardbehandling). Oxkarbazepin tolereres bedre end karbamazepin.

Lamotrigin

Stemningsstabiliserende lægemiddel.

Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Selektiv blokade af bestemt type Na^+-kanaler.

Man stiler, ved behandling af akut bipolar depression, mod en slutdosis på 200 mg, som nås ved begyndelsen af uge 6.

Anvendes ofte i kombination med et atypisk antipsykotikum eller litium.

Anvendelse:

- Bipolær affektiv sindslidelse.
    - Har ingen plads i den akutte behandling, især pga. krav om langsom optitrering, der minimerer riskoen for alvorlige allergiske reaktioner).
    - Mod akut bipolar depression (trods langsom optitrering).

    - Forebyggende behandling:
        - Betydelig forebyggende virkning over for depression.
        - Beskeden forebyggende virkning over for mani.

Bivirkninger (få, hvilket er lamotrigins store fordel):

- Giver specielt ikke anledning til sedation eller vægtstigning.

Topiramat

Anvendelse:

- Profylaktisk mod migræne (kan sjældent ophæve anfaldstendensen helt, men en 50 % reduktion i anfald er realistisk).
    - Forsøges ved manglende effekt af propranolol eller metoprolol.
    - Overvejes til patienter, der har 2-3 svære anfald per måned.
    - Er kun effektiv, hvis patienten ikke har et stort forbrug af specifik migrænemedicin eller almindelige analgetika. Hovedpine, som skyldes overforbrug af medicin, skal derfor udelukkes, inden profylakse iværksættes.

Endotelinreceptor-antagonister

Bosentan

Uspecifik endotelinreceptor-antagonist
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Antagoniserer endotelin, ET_A- og ET_B-receptorer (G_q-koblede) (kap. 27)
    - Endoteliner (endotelin-1, -2 og -3) har udpræget vasokonstriktorisk aktivitet.

Farmakokinetik:

- Administration:
    - Peroralt.
- Biotilgængelighed: ca. 50 %.
- Elimination:
    - Metaboliseres i leveren via CYP2C9 og CYP3A4.
- Maksimal plasmakoncentration: ses efter 3-5 timer efter indtagelse.
- Halveringstid: 5-6 timer.

Anvendelse:

- Pulmonal hypertension.
    - Ved pulmonal arteriel hypertension.
        - Reducerer pulmonaltryk og lungekarmodstand.

Bivirkninger:

- Dosisafhængig levertoksicitet (10 % af patienterne, er den vigtigste bivirkning).

    - Skyldes kompetitiv hæmning af udskillelsen af galdesalte fra hepatocytterne.
    - Viser sig som en stigning i levertransaminaserne.
    - Er reversibel, når præparatet seponeres.
    - Behandling med bosentan kræver regelmæssig kontrol af leverfunktionsparametrene.

Kontraindikationer:

- Leversygdom.
- Graviditet og amning.
- Igangværende behandling med glibenklamid eller ciclosporin.

Interaktioner:

- Nedsætter virkningen af hormonale kontraceptiva.

Fosfodiesterase (PDE)-hæmmere

Dipyridamol/dipyridamole

Antitrombotikum.

Pyrimido-pyrimidin-forbindelse

Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Mekanisme:
        - Hæmmer trombocyttens fosfodiesterase (medfører øget intracellulært cAMP og cGMP).
        - Hæmmer adenosinoptagelsen i trombocytter og karvæg.
    - Effekt:
        - Hæmmer trombocytfunktionen.
        - Har vasodilaterende egenskaber.

Farmakokinetik:

- Dosering:
    - Terapeutisk dosis på 225-450 mg daglig (medfører hæmmet trombocytfunktion).
    - Retarderet form i dosis på 200 mg 2 gange daglig kombineret med acetylsalicylsyre i dosis på 25 mg 2 gange daglig udviser signifikant bedre effekt end monoterapi med enten acetylsalicylsyre eller dipyridamol.
        - Der ses desuden en yderligere risikoreduktion i letal og ikke-letal apopleksi på 20/1000 behandlede patienter per år.
        - Den retarderede form synes ift. almindelige tabletter at mindske bivirkningsfrekvensen.

Anvendelse:

- Tromboprofylaktisk behandling.

    - Værdien af dipyridamol alene eller kombineret med acetylsalicylsyre har været omdiskuteret.

Bivirkninger (dosisafhængige):

- Kvalme.
- Opkastning og diaré.
- Hovedpine.
- Svimmelhed.
- Flushing.

Levosimendan

Kalcium-sensitizer.
Fosfodiesterase-3 (PDE-3)-hæmmer.

Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Øger troponin C's følsonhed for intracellulært kalcium i myocytterne.
        - Fører til øget inotropi.
    - Hæmmer fosfodiesterase-3 (i større doser).
        - Stigning i cAMP og dermed også en stigning i mængden af intracellulært kalcium.
- Hæmodynamiske effekter:
    - Akut øgning af hjertets minutvolumen samtidig med et fald i hjertets fyldningstryk (i det pulmonale tryk og i det systemiske blodtryk).

Roflumilast

Fosfodiesterase-4 (PDE-4)-hæmmer.

Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Hæmmer fosfodiesterase-4 (PDE-4) og øger dermed mængden af cAMP intracellulært.
        - Nedsætter den neutrofile pulmonale inflammation ved KOL.
            - Nedsætter antallet af eksacerbationer.
            - Forbedrer lungefunktionen.
        - Positiv effekt på:
            - En række inflammatoriske mediatorer
            - Oxidativt stress.
            - Mukociliær clearance.
            - Arvævsdannelse i luftvejene (remodellering).

Sildenafil (Viagra)

Fosfodiesterase-5 (PDE-5)-hæmmer.

Fosfodiesterase-5 forekommer i høje koncentrationer i lungerne.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Hæmmer fosfodiesterase-5 (PDE-5), der normalt nedbryder cGMP (dannet som resultat af nitrogenoxids stimulering af guanylylcyklasen).
        - Hæmningen af PDE-5 potenserer virkningen af endogent NO i lungekredsløbet, da cGMP nu ikke bliver nedbrudt.

Farmakokinetik:

- Administration:
    - Peroralt.
- Maksimal plasmakoncentration: nås efter 0,5-2 timer.
- Halveringstid: 3-5 timer.

Anvendelse:

- Pulmonal hypertension.
    - Ved pulmonal arteriel hypertension.
        - Forbedrer hæmodynamik, symptomer samt funktionsevne og hæmmer sygdomsprogressionen.
- Erektil dysfunktion.

Bivirkninger:

- Hovedpine.
- Flushing.
- Dyspepsi.
- Rinitis.
- Epistaxis.
- Synsforstyrrelser (bl.a. ændret farveopfattelse) ved høje doser.

Kontraindikationer:

- Samtidig behandling med NO-donorer (nitroglycerin, isosorbiddinitrat, isosorbidmononitrat, nicorandil).

Teofylin/teofyllin

Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Hæmmer flere af fosfodiesterase (PDE)-enzymerne.
        - Har en bronkodilaterende virkning.

Farmakokinetik:

- Administration:
    - Peroralt (som depotpræparat).
        - Er kun virksomt ved systemisk administration.

Anvendelse:

-

Bivirkninger:

-

Interaktioner:

-

Teofylamin/teofyllamin

Intravenøs administration kræver anvendelse af det mere vandopløselige teofylamin, men bruges yderst sjældent pga. risiko for bivirkninger.

Anvendelse:

-

Digitalisglykosider

Digoxin/digitalis

Antiarytmikum.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Hæmmer Na^+/K^+-ATPasen (direkte effekt).
        - Øger den intracellulære koncentration af Na^+, hvilket hæmmer udpumpningen af kalciumioner til ekstracellulærvæsken via Na^+/K^+-udvekslingskanalerne.
        - Dette øger den frie kalciumkoncentration omkring aktin- og myosinfilamenterne i sarkomeret i myocytterne.
            - Øget inotrop effekt (øget kontraktilitet).
    - Effekt på det autonome nervesystem (indirekte effekt).
        - Dosisafhængig effekt på myokardiecellens aktionpotentiale (forkortelse af plateaufasen).
            - Negativ kronotrop effekt (nedsat hjertefrekvens).
    - Negativ dromotrop effekt (øget overledningstid over AV-knuden samt forøgelse af AV-knudens refraktærperiode).

Farmakokinetik:

- Elimination:
    - Substrat for P-glykoprotein.

Anvendelse:

-

Bivirkninger:

-

Alexander Emil Kaspersen
Stud.med.

Adenosindifosfat (ADP)-receptor-antagonister

Clopidogrel

Antitrombotikum (trombocytfunktionshæmmer).
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
  - Prodrug (aktiveres i leveren ved metabolisering af CYP2C19).
  - Den aktive metabolit hæmmer selektivt og binder irreversibelt til $P2Y_{12}$-delen af ADP-receptoren (hæmningen varer i hele trombocyttens levetid, dvs. 6-8 dage).
    - Normalisering ses 6-8 dage efter behandlingens ophør, når nye trombocytter er dannet.
    - Medfører hæmning af præsentationen af GP IIb/IIIa-receptorer på trombocytoverfladen ved trombocytaktivering.
      - Hæmmer derfor trombocytaggregationen.
- Kombinationsbehandling med clopidogrel og acetylsalicylsyre kan generelt ikke anbefales over længere tid, men tilpasses individuelt efter klinisk præsentation, anvendelse af stent osv.

Farmakokinetik:

- Dosering:
  - Initialdosis: 600 mg.
    - Ved initialdosis på 300 mg ses maksimal trombocythæmning efter 12-15 timer (10 % af den maksimale effekt opnås efter 2 timer).
    - Der opnås en yderligere trombocythæmmende og hurtigere indsættende effekt med 600 mg som initialdosis, hvorfor denne dosis er standard.
  - Vedligeholdelsesdosis: 75 mg daglig.
- Elimination:
  - Omdannes i leveren via cytokrom P450-enzymsystemet, især CYP2C19 (i mindre grad CYP2B6 og CYP3A4) til den aktive metabolit.
- Halveringstid: ca. 8 timer.

Anvendelse:

- Antitrombose.
  - Profylaktisk behandling ved aterosklerose.
    - Lille men bedre forebyggende effekt af clopiogrel end af acetylsalicylsyre.
    - Øget effekt ved clopidogrel kombineret med asetylsalicylsyre (absolut risikoreduktion på 2,2 % sammenlignet med acetylsalicylsyre-monoterapi over gennemsnitlig 9 måneder hos patienter med NSTE-AKS (ustabil angina pectoris og non-STEMI)).
  - Trombolyse for STEMI.
    - Øget effekt ved clopidogrel kombineret med asetylsalicylsyre.
  - PCI med stent.

        - Clopidogrel er effektiv og har bedst effekt, hvis det gives før proceduren og i en periode efter med varighed afhængig af stenttype.
        - Dosis indgivet som bolus ved PCI: 600 mg.
        - Ved bare-metal stent (BMS) opstår næsten alle stenttromboseringer den første måned.
        - Ved drug-eluting stent (DES), der frigør cytostatika, som hæmmer arvævsdannelsen i stenten, men samtidig også endotelialiseringen af stenten, kan ses trombedannelse i 3-6 måneder eller længere.
    - Akut koronart syndrom.
        - Initialdosis clopidogrel: 300 mg.
        - Vedligeholdelsesdosis de første 7 dage: 75 eller 150 mg daglig.
        - Vedligeholdelsesdosis de efterfølgende 30 dage: 75 mg daglig.
    - Apopleksi.
        - Færre intrakranielle blødninger.
        - Ingen terapeutisk gevinst ved clopidogrel kombineret med acetylsalicylsyre sammenlignet med clopidogrel-monoterapi.
        - Nedsætter risikoen for ny apopleksi ved clopidogrel-monoterapi.
        - Clopidogrel er den foretrukne blodpropsforebyggende behandling ved apopleksi, der ikke er på kardioembolisk basis (f.eks. hos patienter med atrieflimren).
    - Aterotrombotisk sygdom
        - Acetylsalicylsyre-monoterapi har ikke vist sig bedre end acetylsalicylsyre kombineret med clopidogrel, men der er blevet påvist færre blødninger.

Bivirkninger:

- Nedsat trombocytrespons/clopidogrelresistens, dvs. respons på behandlingen (er fundet hos 4-30 %).
    - Årsager:
        - Dårlig komplians.
        - Nedsat absorption i tarmen (clopidogrel er et P-glykoprotein-substrat).
        - Individuel variation – overvejende på genetisk basis i CYP2C19 og dermed i dannelsen af den aktive clopidogrelmetabolit – synes særlig vigtig.
            - Fast og slow metabolizers.

Ticagrelor

Antitrombotikum (trombocytfunktionshæmmer).
Er en cyklopentyltriazolopyrimidin-forbindelse.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Hæmmer direkte og reversibelt $P2Y_{12}$-delen af ADP-receptoren.
        - Medfører hæmning af præsentationen af GP IIb/IIIa-receptorer på trombocytoverfladen ved trombocytaktivering.
            - Hæmmer derfor trombocytaggregationen.
    - Har en hurtigere indsættende og større trombocythæmmende virkning end clopidogrel (da det ikke er et prodrug og har en længere halveringstid).

Farmakokinetik:

- Administration:
  - Peroralt.
- Dosering:
  - Doseres to gange daglig.
- Halveringstid: 12 timer.

Anvendelse:

- Antitrombose.
  - Førstevalgspræparat til akut koronart syndrom (både interventionelt og medicinsk behandlede patienter).
  - STEMI og NSTE-AKS (ustabil angina pectoris og non-STEMI)
    - Nedsætter risikoen for iskæmiske tilfælde og død, uden signifikant øget blødningsrisiko.
    - Initialdosis: 180 mg.
    - Vedligeholdelsesdosis: 90 mg 2 gange daglig.

Antitrombinforstærkere

Heparin (fragmin)

Antikoagulantium (koagulationshæmmer).
Heterogen gruppe af anioniske, sure glykosaminoglykaner (sulfaterede mukopolysakkarider).
Udvindes fra enten okselunge eller fra okse- eller svinetarmmucosa.
Kommercielt heparin består af polymerer af to disakkarider (D-glukosamin/L-iduronsyre) og (D-glukosamin/D-glukuronsyre).
Farmakodynamik:

- Er surt reagerende (som følge af kovalent bundne sulfat- og karboxylgrupper).
- Omkring $^1/_3$ af heparinkæderne indeholder en specifik pentasakkaridenhed med høj affinitet til antitrombin.
- Typer af hepariner (der synes ikke at være væsentlige forskelle mellem lavmolekylært og ufraktioneret heparin mht. klinisk effekt):
  - Lavmolekylært heparin.
    - Fås ved enzymatisk eller kemisk spaltning af de store heparinmolekyler til en pentasakkaridenhed.
      - Har ændret antikoagulerende virkning (neutraliserer kun faktor X).
    - Fordele er:
      - En lineær dosis-effekt-kurve.
      - Høj biotilgængelighed (ca. 90 %).
      - Mindre binding til proteiner, makrofager og endotelceller.
      - Mindre trombocytaktivering.
      - Inaktiveres ikke af pladefaktor 4.
      - Kræver ikke monitorering.

- Færre bivirkninger:
  - Mindre risiko for heparininduceret trombocytopeni (HIT) og blødning.
  - Mindre risiko for osteoporose.
- Ufraktioneret heparin.
  - Ulemper er:
    - Skal administreres parenteralt.
    - Lav biotilgængelighed (ca. 30 %).
    - Bindes til proteiner, makrofager og endotelceller.
    - Inaktiveres af pladefaktor 4.
    - Kræver monitorering (APTT eller activated clotting time, ACT).
    - < 25 % af patienterne er I terapeutisk niveau efter 12 timer.
    - Ingen effekt på fibrinbundet trombin.
    - Flere bivirkninger:
      - Risiko for heparininduceret trombocytopeni (HIT).
      - Risiko for osteoporose.
- Semisyntetiske heparinoider.
  - Semisyntetiske, sulfaterede polymerer dannet fra disakkarider bestående af D-glukosamin og D-glukuronsyre.
  - Synes at være meget potente antikoagulantia med få blødningskomplikationer.
  - Deres kliniske dokumentation for deres anvendelse er begrænset.

- Virkning/mekanisme:
  - Lavmolekylært heparin:
    - Kan kun neutralisere faktor X (idet lavmolekylært heparin er en pentasakkaridenhed og der kræves 18 sakkaridenheder for at neutralisere trombin).
    - Har en relativt større hæmmende effekt på faktor Xa end på de øvrige koagulationsfaktorer.
    - Har ingen effekt på fibrinbundet trombin.
  - Ufraktioneret heparin:
    - Hæmmer koagulationskaskaden.
      - Katalyserer interaktionen mellem antitrombin og faktorerne IIa (trombin), IXa, Xa, XIa og XIIa samt kallikrein, der alle inaktiveres.
        - For at heparin kan hæmme trombin skal antitrombin altså være bundet hertil.
      - Den antikoagulerende effekt indtræder øjeblikkeligt.
    - Reducerer koncentrationen af triglycerid i plasma.
      - Heparin frisætter lipoproteinlipasen fra tarmmucosa, hvorved triglycerider, kylomikroner og VLDL hydrolyseres til fedtsyrer og glycerol.

Farmakokinetik:

- Administration:
  - Enten som natrium- eller kalciumsalt.

    - Ufraktioneret heparin injiceres parenteralt.
- Dosering:
    - Ufraktioneret heparin:
        - Startdosis ved behandlingsstart: bolus på 5000-10000 IE.
        - Vedligeholdelsesdosis: 1000-1600 IE/time, 5-600 IE/kg/dag eller 18 IE/kg/time (med kontrol af aktiveret partiel tromboplastintid (APTT)).
            - APTT tilstræbes mellem 1,5 og 2,5 gange patientens udgangsværdi.
        - Ved nyreinsufficiens gives ingen bolus.
- Stor molekylestørrelse.
    - Heparin kan ikke absorberes fra mave-tarm-kanalen og kan ikke passere placenta (pga. den store molekylestørrelse).
- Bindes i varierende grad til mange plasmaproteiner, makrofager og endotelceller (hvorfor monitorering af den antikoagulerende effekt er påkrævet).
- Elimination:
    - Lavmolekylært heparin:
        - Biotilgængelighed (efter subkutan administration): ca. 90 % (høj biotilgængelighed).
        - Udskilles overvejende renalt.
            - Ved nyreinsufficiens (kreatinin-clearence < 30 ml/min.) skal overvejes dosisreduktion og/eller monitorering med måling af anti-Xa-aktivitet.
    - Ufraktioneret heparin:
        - Biotilgængelighed: ca. 30 % (lav biotilgængelighed).
        - Metaboliseres overvejende i leveren efter parenteral administration.
        - Metabolitterne udskilles via nyrerne.
- Hos patienter med udbredt tromboembolisme ses en hurtigere heparinomsætniing.
- Lavmolekylært heparin har en længere halveringstid og virkningstid, der muliggør 1-2 daglige injektioner.
    - Hos patienter med lever- eller nyreinsufficiens ses forlænget halveringstid.

Anvendelse:

- Antitrombose.
    - Tromboembolisk sygdom.
        - Varigheden af behandling med ufraktioneret heparin afhænger af, om sygdommen er arteriel eller venøs, men er typisk 5-7 dage.
        - Lavmolekylært heparin gives subkutant i vægtbaseret dosis én eller to gange daglig uden monitorering.
    - Lavdosisprofylakse ved operative indgreb.
        - Ufraktioneret heparin indledes med 5000 IE 2 timer før operationen og herefter hver 8.-12. time i 7 dage, eller til patienten er mobiliseret.
        - Lavmolekylært heparin gives én gang dagligt.
            - Heparin-bridging:
                - Ved højrisikopatienter i blodpropforebyggende vitamin K-antagonistbehandling (warfarin), f.eks. patienter med atrieflimmer, er det nødvendig at fortsætte profylaksen ved operation.

    - Typisk holdes pause med warfarin-behandlingen, idet man ønsker at undgå den blodfortyndende effekt under operationen.
    - I stedet benyttes et antikoagulerende lægemiddel med kortere virkningsvarighed – typisk lavmolekylært heparin.

Bivirkninger:

- Hyppige:
    - Blødning.
        - Protaminsulfat inaktiverer ufraktioneret og lavmolekylært heparin, idet protaminsulfat danner kompleks med heparin.
            - Protaminsulfat hæmmer kun lavmolekylært heparin med ca. 50 %.
            - 1 mg protaminsulfat givet intravenøst neutraliserer 100 IE ufraktioneret heparin.
        - Der må højst gives 50 mg over 10 min., da protamin selv har antikoagulerende effekt.
    - Let heparininduceret trombocytopeni (HIT).
    - Forbigående leverenzymstigning (ALAT og ASAT).
- Sjældne:
    - Paradoks tromboembolisme.
    - Svær heparininduceret trombocytopeni (HIT).
        - To typer af HIT:
            - HIT-I er en tidlig indsættende (1-2 dage), godartet, reversibel og ikke-immun form, der ses hos ca. 10 %.
            - HIT-II er en sent indsættende (4-14 dage), svær og immunmedieret type der ses hos 1-3 % af behandlede patienter.
                - Ved HIT-II er der risiko for paradoks tromboemboli.
        - Lavmolekylært heparin giver sjældnere trombocytopeni end ufraktioneret heparin.
        - Diagnosen stilles ved fald i trombocyttal på > 50 % uden kendt årsag og påvisning af IgG-antistoffer mod heparin/pladefaktor-4-komplekset.
        - Behandlingen er ophør med heparin.
    - Osteoporose.
        - Kan ses ved heparinbehandling (> 15000 IE daglig) gennem flere måneder.
        - Lavmolekylært heparin giver sjældnere osteoporose end ufraktioneret heparin.
    - Alopeci/hårtab (er beskevet i meget sjældne tilfælde).

Faktor Xa-hæmmere

Fondaparinux

Antikoagulantium.

Indirekte faktor Xa-hæmmer.
Syntetisk fremstillet pentasakkaridenhed (ligesom lavmolekylært heparin).
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Indirekte 100 % specifik faktor Xa-hæmning uden samtidig interaktion med trombocytter og plasmaproteiner.
        - For at pentasakkariderne kan hæmme faktor Xa skal antitrombin være bundet hertil.
- Liniær dosis-effekt-kurve.

Farmakokinetik:

- Administration:
    - Subkutant.
- Biotilgængelighed: 100 % (ved subkutan injektion).
- Halveringstid: 13-15 timer (lang halveringstid).
    - Muliggør administration én gang daglig.

Anvendelse:

- AK-behandling hos patienter med DVT og lungeemboli.
    - Er fundet lige så effektiv og sikker som heparinerne ved indledning af AK-behandling til disse patienter.
    - Administreres subkutant i vægtbaseret dosis ved lungeemboli.
- Akut koronart syndrom.
    - Reduceret total mortalitet (som følge af signifikant færre blødninger).
    - Administreres subkutant i fast dosis.
- Venøs tromboseprofylakse af medicinske og kirurgiske patienter.

Bivirkninger:

- Der ses ikke risiko for trombocytopeni.
- Blødning.
    - Ved blødning under pentasakkaridbehandling kan protaminsulfat ikke anvendes.
    - Der behandles symptomatisk bl.a. med frisk frosset plasma og ved særligt alvorlige tilfælde evt. med protrombinkomplekskoncentrat (PCC) eller rekombinant aktiveret faktor VII.

Rivaroxaban

Antikoagulantium.
Peroral direkte faktor Xa-hæmmer.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Hæmmer direkte og reversibelt faktor Xa uden binding af antitrombin.
        - Blokerer frit faktor Xa.
        - Blokerer den bundne mængde faktor Xa (den mængde, der er bundet til inverterede trombocytter i protrombokinasekomplekset).

Farmakokinetik:

- Administration:
    - Peroralt.

- Absorptionen kan påvirkes af kraftige P-glykoprotein-induktorer og hæmmere.
- Maksimal antitrombotisk effekt ses efter 1-4 timer efter peroral indtagelse.
- Elimination:
    - Peroral biotilgængelighed: 80-100 %.
    - Metaboliseres via CYP3A4 i leveren (med mulig interaktion med andre medikamenter til følge).
    - 33 % udskilles renalt som inaktive metabolitter.
    - 33 % udskilles uomdannet renalt.
- Halveringstid: 5-13 timer.

Anvendelse (kan anvendes med forsigtighed ved moderat nyreinsufficiens (kreatinin-clearence < 30 ml/min.)):

- DVT og lungeemboli.
    - Er fundet ligeværdig med warfarin med tendens til færre blødninger.
    - Akut behandling af DVT og lungeemboli.
    - Længerevarende profylaktisk behandling af DVT og lungeemboli.
- Som venøs tromboseprofylakse ved elektiv hofte- og knækirurgi.
    - Der er fundet let øget blødningsrisiko.
    - Effektiv i langtidsprofylakse efter hoftekirurgi.
    - Behandlingen indledes 6-10 timer efter kirurgi og fortsættes i 10-14 dage ved knækirurgi og i 35 dage ved hoftekirurgi.
- Som tromboseprofylakse ved atrieflimren.
    - Anses for at være ligeværdig med en behandling (af god kvalitet, dvs. INR-værdi i terapeutisk interval $\geq$ 70 % af tiden) med vitamin K-antagonister.
    - Rivaroxaban i dosis 20 mg daglig.
    - Er fundet ligeværdigt med warfarin, men med signifikant færre intrakranielle og fatale blødninger.
- Akut koronart syndrom.
    - Rivaroxaban i dosis 2,5 mg 2 gange daglig givet sammen med acetylsalicylsyre og clopidogrel.
    - Der ses en reduceret total mortalitet og færre stenttromboser sammenlignet med placebo.
    - På nuværende tidspunkt er det uklart, hvilke AKS-patienter, som skal tilbydes rivaroxaban.
    - Indtil videre anbefales det ikke at give rivaroxaben sammen med ticagrelor og prasugrel.

Bivirkninger:

- Hyppige:
    - Blødning.
- Sjældne:
    - Hudnekroser.
    - Hypersensitivitetsreaktioner (feber, erytem, hepatitis).
    - Nefropati, agranulocytose.
    - Alopeci.
    - Teratogen effekt.

Kontraindikationer:

- Ved nyreinsufficiens ved kratinin-clearence < 15 ml/min.

Apixaban

Antikoagulantium.
Peroral direkte faktor Xa-hæmmer.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Hæmmer direkte og reversibelt faktor Xa uden binding af antitrombin.
        - Blokerer frit faktor Xa.
        - Blokerer den bundne mængde faktor Xa (den mængde, der er bundet til inverterede trombocytter i protrombokinasekomplekset).

Farmakokinetik:

- Administration:
    - Peroralt.
- Absorptionen kan påvirkes af kraftige P-glykoprotein-induktorer og hæmmere.
- Maksimal antitrombotisk effekt ses efter 1-4 timer efter peroral indtagelse.
- Elimination:
    - Peroral biotilgængelighed: 50 %.
    - Metaboliseres via CYP3A4 i leveren (med mulig interaktion med andre medikamenter til følge).
    - 27 % udskilles uomdannet renalt.
- Halveringstid: 8-15 timer.

Anvendelse (kan anvendes med forsigtighed ved moderat nyreinsufficiens (kreatinin-clearence < 30 ml/min.)):

- DVT og lungeemboli.
    - Akut behandling af DVT og lungeemboli.
    - Længerevarende profylaktisk behandling af DVT og lungeemboli.
- Som venøs tromboseprofylakse ved elektiv hofte- og knækirurgi med postoperativ behandlingsopstart.
    - Har vist god effekt og færre blødningskomplikationer end enoxaparin.
- Som tromboseprofylakse ved atrieflimren.
    - Anses for at være ligeværdig med en behandling (af god kvalitet, dvs. INR-værdi i terapeutisk interval $\geq$ 70 % af tiden) med vitamin K-antagonister.
    - Apixaban i dosis 5 mg 2 gange daglig.
    - Der er, sammenlignet med warfarin, fundet signifikant færre tilfælde med apopleksi og systemisk emboli samt signifikant færre blødninger, herunder også intrakranielle blødninger.
    - Er også fundet signifikant bedre og uden flere blødningskomplikationer sammenlignet med acetylsalicylsyre.

Bivirkninger:

- Hyppige:
    - Blødning.

- Sjældne:
  - Hudnekroser.
  - Hypersensitivitetsreaktioner (feber, erytem, hepatitis).
  - Nefropati, agranulocytose.
  - Alopeci.
  - Teratogen effekt.

Kontraindikationer:

- Ved nyreinsufficiens ved kratinin-clearence < 15 ml/min.

Edoxaban

Antikoagulantium.
Peroral direkte faktor Xa-hæmmer.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
  - Hæmmer direkte og reversibelt faktor Xa uden binding af antitrombin.
    - Blokerer frit faktor Xa.
    - Blokerer den bundne mængde faktor Xa (den mængde, der er bundet til inverterede trombocytter i protrombokinasekomplekset).

Farmakokinetik:

- Administration:
  - Peroralt.
- Absorptionen kan påvirkes af kraftige P-glykoprotein-induktorer og hæmmere.
- Maksimal antitrombotisk effekt ses efter 1-2 timer efter peroral indtagelse.
- Elimination:
  - Peroral biotilgængelighed: 62 %.
  - 50 % af den absorberede stofmængde udskilles renalt.
- Halveringstid: 6-11 timer.

Anvendelse:

- ???

Bivirkninger:

- Hyppige:
  - Blødning.
- Sjældne:
  - Hudnekroser.
  - Hypersensitivitetsreaktioner (feber, erytem, hepatitis).
  - Nefropati, agranulocytose.
  - Alopeci.
  - Teratogen effekt.

Alexander Emil Kaspersen
Stud.med.

Trombinhæmmere

Dabigatran etexilat

Antikoagulantium.
Direkte trombinhæmmer.
Farmakodynamik:

- Er et prodrug og omdannes i leveren til den aktive metabolit dabigatran.
- Virkning/mekanisme:
    - Hæmmer direkte og reversibelt trombin/faktor IIa uden binding af antitrombin.
        - Blokerer frit trombin.
        - Blokerer den fibrinbundne trombin.

Farmakokinetik:

- Administration:
    - Peroralt.
- Dosering:
    -
- Absorption:
    - Absorberes hurtigt fra tarmen (ca. 2 timer).
    - Absorptionen er påvirket af stærke P-glykoprotein-induktorer og -hæmmere (med potentiel interaktion med disse medikamenter til følge).
- Eliminering:
    - Peroral biotilgængelighed: 6-7 %.
    - Dabigatran omdannes i leveren til den aktive metabolit dabigatran.
    - Ca. 80 % elimineres uomdannet renalt.
- Halveringstid: 12-17 timer.

Anvendelse:

- Som tromboseprofylakse ved elektiv hofte- og knækirurgi.
    - Ækvipotent effekt og samme blødningsfrekvens som ved enoxaparin.
    - Startdosis: halv dosis 1-4 timer efter operationen.
    - Vedligeholdelsesdosis ved knækirurgi: i 10-14 dage.
    - Vedligeholdelsesdosis ved hoftekirurgi: i 35 dage.
- Som tromboseprofylakse ved atrieflimren.
    - Anses for at være ligeværdig med en behandling (af god kvalitet, dvs. INR-værdi i terapeutisk interval $\geq$ 70 % af tiden) med vitamin K-antagonister.
    - Ved dosis: 150 mg 2 gange daglig.
        - Bedre profylaktisk effekt end warfarin mht. risikoen for apopleksi og perifer emboli med samme blødningsrisiko, dog færre intrakranielle blødninger.
    - Ved dosis: 110 mg 2 gange daglig (anbefales anvendt ved høj blødningsrisiko, bl.a. hos ældre > 80 år og hos patienter med nedsat nyrefunktion.
        - Samme terapeutisk effekt som for warfarin men med mindre blødningsrisiko, herunder også risikoen for intrakranielle blødninger.
    - Anvendes i forbindelse med DC-konvertering som alternativ til behandling med VKA.

- Ved akut venøs tromboemboli (DVT og lungeemboli) (dabigatran etexilat er endnu ikke registreret til DVT og lungeemboli).
    - Effekten af dabigatran etexilat i kombination med initial heparinadministration er fundet ligeværdig med standardbehandling med warfarin og med færre blødninger.
    - Effekten af langtidprofylakse (op til 36 måneder) med dabigatran etexilat er ligeværdig og med samme blødningsprofil som warfarin, men høj-signifikant bedre end placebo til disse patienter.
    - Der er fundet en let øget tendens til myokardieinfarkt, men samlet set er der samtidig registreret en reduceret mortalitet, hvorfor den kliniske betydning heraf synes mindre.

Bivirkninger:

- Hyppige:
    - Blødning.
- Sjældne:
    - Hudnekroser.
    - Hypersensitivitetsreaktioner (feber, erytem, hepatitis).
    - Nefropati, agranulocytose.
    - Alopeci.
    - Teratogen effekt.

K-vitamin-antagonister/vitamin K-antagonister (VKA)

Warfarin (marevan)

Er et derivat af bishydroxykumarin, der kan udvindes fra stenkløver.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Vitamin K-antagonister er ikke antagonister i klassisk forstand, fordi de ikke binder sig til en receptor.
    - Vitamin K-antagonister hæmmer enzymet K-vitamin-epoxidreduktase ved at binde sig til subunit/komponent 1 (vitamin K epoxide reductase complex subunit 1, VKORC1).
        - K-vitamin-epoxidreduktase (VKOR) katalyserer reduktionen af inaktivt K-vitamin (dvs. det stof der dannes ved gammakarboxylering og aktivering af koagulationsfaktorer) til vitamin K-hydroquinon, der er en cofaktor i dannelsen af aktivt K-vitamin (som kræves ved gammakarboxyleringen).
        - Warfarin hæmmer VKOR, hvorved der ikke sker en omdannelse af intaktivt K-vitamin til aktivt K-vitamin.
            - Warfarin virker derfor indirekte ved at interferere med leversyntesen af de K-vitamin-afhængige koagulationsfaktorer (faktor II (protrombin), faktor VII, faktor IX og faktor X).

        - Samtidig hæmmes dannelsen af de naturlige antikoagulationsproteiner (protien C og protein S).
    - Den antikoagulerende effekt indtræder efter hæmning af koagulationsfaktorsyntesen, efterhånden som de cirkulerende faktorer forsvinder fra plasma.
    - Den antitrombotiske effekt vil tidligst kunne opnås efter 3 døgns behandling som følge af halveringstider på 6-60 timer for koagulationsfaktorerne.
    - Antikoagulationsproteinerne protein C og S har en kortere halveringstid end koagulationsfaktorerne, hvorfor man ved indledningen af behandlingen kan risikere udvikling af hyperkoagulabilitet.
- Måling af den antikoagulerende effekt vha. protrombintid (PT).
    - Er afhængig af plasmakoncentrationen af faktorerne II (protrombin), VII og X.
    - Koagulationstiden måles efter tilsætning af tromboplastin og Ca^{2+}.
        - Tromboplastin har variende følsomhed og kalibreres vha. et internationalt referencetromboplastin.
    - Protrombinratio (PTR) = protrombintiden (PT) for patient / PT for normale.
        - Protrombinratio (PTR) kan, gennem referencetromboplastinet, konverteres til INR, idet INR = PTR^{ISI}, hvor ISI (international sensitivity index) er en karakteristisk konstant for referencetromboplastinet.
    - INR (international normalized ratio) = $(PT\ patient / PT\ normal)^{ISI}$
        - INR udtrykker den PTR-værdi, man ville have fået, hvis man havde benyttet refferencetromboplastinet.
        - INR angiver behandlingsintensiteten, dvs. jo højere INR desto længere tid tager det blodet at koagulere (set i forhold til en normalprøve).
            - Normalværdien for INR ligger omkring 1.
        - Anbefalet terapeutisk INR-område afhænger af indikationen.

Farmakokinetik:

- Administration:
    - Peroralt.
- Dosering:
    - Vedligeholdelsesdosis: 5 mg/dag (behandling indledes med den formodede vedligeholdelsesdosis).
- Lipofilt/upolært.
    - Absorberes hurtigt og komplet i mave-tarm-kanalen.
    - Passerer placenta.
- Er i plasma stærkt bundet til albumin.
    - Plasmaproteinbinding: 97 %.
- Det terapeutiske niveau for INR vil ofte nås efter 4-6 dage (herefter kan kontrolintervallerne øges til 3-6 uger).
- Maksimal effekt opnås efter: 36-72 timer.
- Elimination:
    - Metaboliseres i leveren via CYP2C9.
    - Nedbrydningsprodukterne (metabolitterne) udskilles via nyrerne.
- Halveringstid: 36 timer.

Anvendelse:

- Venøs tromboemboli.
    - Primær profylakse.
        - Behandlingsmetoder kan være mekaniske eller medikamentelle eller kombinationsbehandling.
        - Koagulationskaskaden vil ikke være aktiveret, hvorfor der kun skal benyttes en ringe hepatinmængde til at neutralisere den interne koagulationskaskade og hermed mindske risikoen for aktivering ved ydre påvirkninger (operation, immobilisering og traumer).
        - Tromboserisikoen vil være påvirket af antal og type af risikofaktorer (alder, malignitet, tidligere DVT osv.) samt type af operation og mobiliseringsgrad.
        - Profylakse anbefales til patienter over 40 år og med operationsvarighed på mere end 1 time.
    - Behandling af manifest venøs tromboemboli (VTE).
    - Sekundær profylakse.
    - For at undgå hyperkoagulabilitet og opnå en hurtigt indsættende antikoagulerende effekt bør man ved manifest tromboemboli initialt give lavmolekylært heparin eller ufraktioneret heparin, indtil INR er i terapeutisk niveau i mindst 2 dage.
- DVT og lungeemboli.
- Atrieflimren (paroksystisk, persisterende og permanent) med mindst én højrisikofaktor eller mindst to moderate højrisikofaktorer.
    - Atrieflimren og aortaklapprotese.
    - Elektrokonvertering af atrieflimren/-flagren.
- Mitralstenose.
- Hjerteklapproteser.
    - Mekaniske (lavtrombogene) klapper og aortaposition.
    - Mekanike (højtrombogene) klapper og mitralposition.
    - Biologiske klapper.
- Sekundær profylakse efter AMI.
- Antifosfolipidsyndrom med tidligere arteriel eller venøs tromboemboli.

Bivirkninger:

- Hyppige:
    - Blødning.
- Sjældne:
    - Hudnekroser.
    - Hypersensitivitetsreaktioner (feber, erytem, hepatitis).
    - Nefropati, agranulocytose.
    - Alopeci.
    - Teratogen effekt.

Interaktioner:

- Øget antikoagulationseffekt (En række kliniske tilstande med K-vitamin-mangel, leverlidelse, kronisk alkoholisme og hypermetabolisme øger effekten af VKA. Desuden medikamentinteraktioner som følge af nedsat K-vitamin-absorption, hæmning af proteinbinding og påvirkning af levermetabolisme):

    - Nedsat absorption af K-vitamin.
    - Nedsat metabolisme af AK-præparaterne.
        - Amiodaron.
        - Propafenon.
        - Metronidazol.
        - Trimetoprim.
        - Tolbutamid.
        - Acetylsalicylsyre.
        - Fenytoin.
        - TCA.
        - Gemfibrozil.
        - Kloramfenikol.
        - Etanol.
        - Allopurinol.
    - Ændret hæmostatisk ballance.
        - Fibrinolytika.
        - Acetylsalicylsyre.
        - Clopidogrel.
    - Reduceret K-vitamin-syntese i tarmen.
        - Ampicillin (administreret peroralt).
        - Penicillin (i store doser).
        - Andre antibiotika.
        - Aminoglykosider.
    - Øget omsætning af koagulationsfaktorer.
        - Thyroideahormoner.
        - Glukagon.
    - Ukendte mekanismer.
        - Propranolol.
        - Propafenon.
        - Simvastatin.
        - Paracetamol (≥ 2 g daglig).
- Nedsat antikoagulationseffekt:
    - Nedsat absorption af antikoagulationspræparaterne.
        - Kolestyramin.
    - Øget K-vitamin-tilskud.
        - Øget K-vitamin-indtagelse via K-vitamin-holdige fødeemner er en hyppig årsag til dysregulering (f.eks. grøntsager, især broccoli).
        - K-vitamin-præparater.
    - Øget metabolisme af antikoagulationspræparaterne.
        - Rifampicin.
        - Perikon/perikum.
        - Ginseng.
        - Karbamazepin.
        - Haloperidol.
        - Spironolakton.

    - Øget udskillelse af antikoagulationspræparaterne.
        - Diuretika.
        - Rifampicin.
    - Øget syntese af koagulationsfaktorer.
        - Hormonale kontraceptiva.
- Medikamentinteraktioner som følge af nedsat K-vitamin-absorption, hæmning af proteinbinding og påvirkning af levermetabolisme.

Kontraindikationer:

- Gravide i første trimester og efter 36. gestationsuge (idet kumariner passerer placenta og er teratogene) samt omkring fødselstidspunktet pga. blødningsrisiko for både barn og moder. Heparin kan anvendes som alternativ.
- Demens.
- Ukontrolleret hypertension.
- Større kirurgi eller traume (inden for 3-4 dage).
- Gastrointestinal/gynækologisk/urologisk blødning
- Ny cerebral blødning
- Hæmoragisk diatese.
- Trombocythæmmerbehandling.
- Kronisk alkoholisme.
- Betydelig nyre- eller leverinsufficiens.
- Alder over 80 år.
- Endokarditis på native klapper.
- Manglende komplians.

Fibrinolytika

Vævsplasminogenaktivator (t-PA)

t-PA produceres overvejende i karvæggens endotelceller, men dannes også i andre celler som uterus og i melanomceller.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - t-PA spaltes proteolytisk til en dobbeltkædetype (af en række endogene proteaser, inkl. plasmin, kallikrein og faktor Xa).
        - Dobbeltkædet t-PA består af en tung og en let kæde sammenkoblet af en enkelt disulfidbinding.
        - Den tunge kæde indeholder strukturer, der bl.a. binder fibrin.
        - Den lette kæde besidder det aktive sted for t-PA's serinproteaseaktivitet.
    - t-PA aktiverer plasminogen til plasmin ved delvis proteolytisk kløvning (katalyseret af det aktive sted (serinproteaseaktivitet) på den lette kæde).

- Under fysiologiske forhold er plasmakoncentrationen af t-PA lille, men øges væsentligt ved en række stimuli:
    - Koagulationssystemet/trombin fremmer frigørelsen af t-PA fra endotelcellerne (er den væsentligste stimulation).
    - Fysisk aktivitet.
    - Venøs stase.
    - Adrenalin.
    - Nikotinsyre.
    - Etanol.

Farmakokinetik:

- Dosering:
    - Skal doseres forsigtigt hos patienter med leverinsufficiens.
- Elimination:
    - Metaboliseres i leveren.
    - Elimineres fra et 2-compartment-system med $t_{1/2}\alpha$ på ca. 5 minutter og $t_{1/2}\beta$ på ca. 50 minutter. (Den fibrinolytiske effekt er dog formentlig af længere varighed, dels som følge af receptorbinding, dels pga. plasminets længere halveringstid).

Anvendelse:

- Trombolysebehandling:
    - Ved AMI (STEMI).
    - Venøs tromboembolisme (værdien af trombolyse ved DVT er fortsat uafklaret, idet ingen randomiserede undersøgelser har været store nok til at afklare fordele og ulemper).
    - Ved lungeemboli (anvendes ved massiv lungeemboli med akut trykstigning i lungekredsløbet og de højresidige kamre i hjertet samt kredsløbspåvirkning (BT < 90 mmHg eller trykfald på > 40 mmHg på 15 min.). Har bedre effekt på trykstigning og lungeperfusion end haparinbehandling alene).
        - Fortsat uklart om alle patienter med hæmodynamisk stabil lungeemboli (ca. 50 %) skal behandles med trombolyse, da der i randomiserede studer kan påvises en betydelig effekt på risikoen for cirkulatorisk prolaps med behov for intensivering af behandling med positive inotrope stoffer, retrobolyse og/eller embolektomi.
        - Trombolyse eller embolektomi anbefales til hæmodynamisk ustabile tilfælde af lungeemboli med hypotension og en mortalitet på ca. 30 % (ca. 10 % af alle tilfælde).

      Antikoagulerende behandling indledes (efter fibrinolysebehandling) med ufraktioneret heparin i.v. monitoreret med aktiveret partiel trombintid (APTT). Efter 1-2 døgn kan skiftes til lavmolekylært heparin.
    - Ved perifer arteriel tromboemboli kan intraarteriel lokal trombolyse forsøges, hvis operation ikke er teknisk mulig.
        - Trombolysen er forbundet med høj blødningsrisiko, men er mindst ved intermitterende infusion (pulsspray).
        - Hos patienter med okkuderet bypass-graft og ved akut iskæmi < 14 dage synes trombolyse bedre end kirurgi.

    - Ved cerebral tromboemboli og apopleksi kan trombolyse med rekombinant vævsplasminogenaktivator (rt-PA). Behandlingen er behæftet med betydelig risiko for intrakraniel blødning.

Kontraindikationer:

- Graviditet.

Bivirkninger/komplikationer:

- Blødning (er den væsentligste komplikation til fibrinolysebehandling).
    - Mindre blødninger: seponering af behandlingen.
    - Større blødninger: tranexamsyre til hæmmet aktivering af plasminogen.

Hæmostatika

Phytomenadion/fytomenadion

Vitamin K1.
Farmakodynamik:

- Phytomenadion (vitamin K1) er nødvendig for dannelsen af koagulationsfaktorerne II (protrombin), VII, IX og X samt de fysiologiske inhibitorer protein C og S, idet K-vitamin er nødvendigt som en del af enzymsystemet i leveren, der gammakarboxylerer de inaktive faktorer og inhibitorproteiner til de aktive.

Tranexamsyre

Antifibrinolytikum.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Tranexamsyre danner komplekser med plasminogen og hæmmer derved aktivering af enzymet.

Ekspektorantia/hostestillende midler

Acetylcystein/n-acetylcystein

Ekspektorans.
Antidot mod paracetamolforgiftning.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Nedsætter viskositeten af mukøst og purulent sekret/opspyt.

        - Skyldes en fri sulfhydryl-gruppe, der reducerer disulfid bindingen i mucus-proteinerne (ved oral anvendelse kan der dog ikke påvises acetylcystein i mucus eller bronkieskyllevæske, hvilket gør denne virkningsmekanisme tvivlsom ved systemisk brug).
    - Øger dannelsen af glutation.
    - Antioxidant effekt.
        - Nedsætter den toksiske virkning af NAPQI.
        - Modvirker fibrose.

Farmakokinetik:

-

Anvendelse:

- Luftvejssygdomme med sejt sekret.
    - Kronisk bronkitis.
        - Der ses en ca. 20 % reduktion i antallet af eksacerbationer ved daglig brug i et år hos patienter med kronisk bronkitis (med og uden obstruktiv lungefunktionsnedsættelse).
- Mod paracetamolforgiftning.
    - N-acetylcystein-infusion (NAC) påbegyndes hurtigst muligt til alle patienter mistænkt for at have indtaget mere end terapeutisk paracetamoldosis.

Antifibrosemidler

Pirfenidon

Antifibrosemiddel.
Farmakodynemik:

- Hæmmer:
    - Forskellige vækstfaktorer.
    - Reaktive oxygen species (ROS).
    - Fibroblastproliferation.
    - Kollagendannelse.

Farmakokinetik:

- Administration:
    - Peroralt (som kapsler).
- Dosering:
    - Dosis optitreres over 3 uger til maksimalt 3 kapsler 3 gange dagligt.
        - Virkningen er dosisafhængig (hvorfor man tilstræber, at patienten indtager den maksimale dosis).

Anvendelse:

- Fibrose.
    - Ved mild til moderat ideopatisk pulmonal fibrose.

        - Bremser faldet i lungefunktion, men behandlingen er ikke kurativ.

Bivirkninger (kapslerne skal indtages med føde for at mindske de gastrointestinale bivirkninger):

- Mest almindelige:
    - Gastrointestinale bivirkninger.
        - Kvalme.
        - Nedsat appetit.
        - Diaré.
        - Vægttab.
    - Dermatologiske.
        - Fotosensitivitet.
        - Udslæt.
- Ualmindelige (ses hos en mindre gruppe):
    - Forhøjede levertal.
    - Træthed.
    - Insomni.
    - Svimmelhed.

Antiallergika

Natriumkromoglikat/natriumcromoglicat

Antiallergikum.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Hæmmer frigørelsen af inflammatoriske mediatorer fra mastceller lokalt.

Anvendelse:

- Allergi (evt. astma).
    - Kan anvendes lokalt, og først og fremmest hos børn, hvis man ønsker at undgå glukokortikoider.
    - Virkningen er kortvarig, og stoffet er mindre effektivt end glukokortikoiderne.

Thyroideahormon-agonister

Thyroxin (T_3)/tyroksin/tetraiodthyronin

Endogent stofskiftehormon.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:

- Binder sig til den intracellulære T_4-hormon-receptor (medfører stimulation af transkriptionen af bestemte gener og efterfølgende postreceptor-effekter i form af proteinsyntese via kernereceptoren, stimulation af iltoptagelse via mitokondrierne og fra cellemembranen stimulation af glukoseoptagelse via glukosetransportere).
  - Ansvarlig for funktion og vedligeholdelse af alt væv og hermed for optimal vækst og udvikling.
  - Påvirker metabolismen og medfører ændringer i protein-, lipid- og vitaminmetabolismen samt ændringer i iltoptagelsen.
- Udøver negativ feedback på thyroideastimulerende hormon (TSH)/thyrotropin fra hypofysen.

Farmakokinetik:

- Elimination:
  - Det fra skjoldbruskkirtlen udskilte T_4 dejoderes i leveren via mikrosomale enzymatiske mekanismer (ca. 80 %).
    Dejoderes til enten:
    - Det fysiologisk aktive T_3 (ca. 40 %).
    - Det metabolisk inaktive revers T_3 (rT_3).
  - Resten (ca. 20 %) nedbrydes også ved:
    - Glukuronidering eller sulfatering af fenolets OH-gruppe.
    - Dekarboxylering til thyroxamin.
    - Oxidativ deaminering til tri- og tetrajodthyroeddikesyre.
- Clearence er øget ved hypertyreose og nedsat ved hypotyreose.
- Maksimal effekt: efter ca. 8 dage.
- Effektvarighed: flere uger.

Anvendelse:

- Atoksisk struma.
  - Årsager:
    - Atoksisk struma forårsaget af lav jodindtagelse, evt. cigaretrygning og genetisk disposition.
    - Atoksisk struma forårsaget af medikamenter som litium, fenytoin og karbamazepin.
    - Atoksisk struma hos børn (evt. med myksødem) forårsaget af medfødte enzymdefekter i thyroideafunktionen.
  - Diffus atoksisk struma.
    - Mindre diffus atoksisk struma.
- Myksødemkoma.

Antithyroide midler

Propyltiouracil/propylthiouracil (PTU)

Tiouracil.

Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Hæmmer thyroideaperoxidasen.
        - Hæmmet oxidering af jodid (I^-) til jod (I).
        - Hæmmet jodering af tyrosinmolekylerne (der er indbygget i proteinet thyroglobulin) til monojodtyrosin (MIT) og dijodtyrosin (DIT).
    - Hæmmer koblingen af jodtyrosinerne MIT og DIT til T_3 og T_4.
    - Hæmmer den perifere dejodering af T_4 til T_3 (katalyseret af 5'-dejodasen).

PTU anbefales til første trimester af graviditeten grundet formodet mindre risiko for aplasia cutis hos fosteret.

Anvendelse:

- Tyrotoksisk krise.

Tiamazol/metimazol

Merkaptoimidazol.

Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Hæmmer thyroideaperoxidasen.
        - Hæmmet oxidering af jodid (I^-) til jod (I).
        - Hæmmet jodering af tyrosinmolekylerne (der er indbygget i proteinet thyroglobulin) til monojodtyrosin (MIT) og dijodtyrosin (DIT).
    - Hæmmer koblingen af jodtyrosinerne MIT og DIT til T_3 og T_4.

Karbimazol

Merkaptoimidazol.

Er i sig selv inaktivt, men omdannes under absorptionen til det aktive tiamazol.

Iod-131 (radioaktivt ^{131}I)

Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Nedsætter (ved tyrotoksikose) hormonsekretionen fra glandula thyroidea tillige med kirtlens vaskularisering.

Anvendelse:

- Atoksisk struma.
    - Ved mindre til moderat stor diffus atoksisk struma (hvor thyroideahormonsuppressionsbehandling ikke har virkning og såfremt der er trykgener eller kosmetiske gener eller begyndende tyrotoksikose, standardbehandling).
    - Ved multinodøs atoksisk struma (ses specielt hos ældre).
- Hypertyreose (tyrotoksikose).
    - Diffus toksisk struma (Basedows eller Graves' sygdom).
    - Nodøs toksisk struma (standardbehandling).
    - 50 % udgøres af solitært hyperfungerende adenom eller multinodøs struma (Plummers sygdom).
- Ved cancer thyroideae (specielt de hyppigste former (papillifere og follikulære karcinomer), der ses hos yngre og midaldrende).

Kontraindikationer:

- Kontraindiceret under laktation.

Væksthormonreceptor-agonister

Somatropin

Væksthormon fremstillet ved genteknologi.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Binder til væksthormonreceptoren.
        - Binding til to receptormolekyler, der dimeriserer, er en forudsætning for initiering af signaltransduktion.
- Effekt:
    - Anabole virkninger.
        - Stimulation til passende længdevækst af knoglerne før epifyselinjernes lukning.
        - Vækstprocesserne stimuleres direkte og indirekte via mediatorer (er insulinlignende peptider/insulin-like growth factors, IGF, specielt IGF-I).
    - Metaboliske virkninger:
        - Sukkerstofskiftet påvirkes i diabetisk retning.
        - Lipolysen øges.
        - Proteinsyntesen i muskler og mange andre væv stimuleres.

Farmakokinetik:

- Administration:
    - Subkutant.
    - Intramuskulært.

Anvendelse:

- Væksthormonmangel.
    - Nedsat længdevækst og samtidig dokumenteret nedsat væksthormonsekretion (hos børn).
        - Kongenit.
            - Turners syndrom-
            - Prader-Willis syndrom.
            - Nedsat fødselsvægt hos intrauterint væksthæmmede børn (small for gastational age).
        - Ideopatisk.
        - Grundet sygdomme i hypofyse-hypothalamus-området.
    - Påvist hypofysesygdom (hos voksne) med veldokumenteret nedsat sekretion af væksthormon og samtidig nedsat sekretion af et eller flere af de øvrige hypofysehormoner.

Bivirkninger:

-

Kontraindikationer:

-

Væksthormonreceptor-antagonister

Pegvisomant

Væksthormonreceptor-antagonist.
Syntetisk somatropinantagonist.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Inaktiverer det ene af væksthormonets binding sites for væksthormonreceptoren, så receptordimerisering forhindres.
        - Virkningen af væksthormon hæmmes.

Farmakokinetik:

- Administration:
    - Subkutan injektion.

Anvendelse:

- Ved akromegali (hvor patienten ikke har responderet tilstrækkeligt på kirurgi og/eller strålebehandling, og hvor behandling med somatostatinanaloger ikke har normaliseret IGF-I-koncentrationen eller ikke blev tolereret).

Alexander Emil Kaspersen
Stud.med.

Somatostatinanaloger

Octreotid

Somatostatinanalog.
Obstipans.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Hæmmer sekretionen af væksthormon (som somatostatin) via forskellige subtyper af receptorer (SSTR 1-5).
    - Hæmmer frigivelsen af vasoaktive hormoner som VIP og glukagon.
    - Hæmmer sekretionen af andre hormoner, heriblandt insulin og gastrointestinale hormoner.
    - Hæmmer en abnormt øget sekretion og/eller hæmmer absorption af natriumioner og vand fra tarmepitelet (virker obstiperende).

Farmakokinetik:

- Administration:
    - Subkutant.
- Er mere potent og har en længere halveringstid i plasma end det naturlige hormon, der kun kan gives kontinuerligt intravenøst.

Anvendelse:

- Blødende øsofagusvaricer.
    - Octreotid reducerer det forhøjede portaltryk og splanchnicus-flow associeret med cirrose og øsofagusvaricer.
    - Vasoaktiv behandling initieres efter eller sideløbende med primær resuscitation (erstatning af ekstracellulær volumen) ved mistanke om variceblødning (ved kendt eller klinisk mistænkt cirrose).
- Akromegali (perifer kæmpevækst, typisk pga. vækstormonproducerende hypofyseadenom).
    - Hæmmer øget hormonsekretion.
- Gastrointestinale fistler og hypersekretion.

Bivirkninger:

- Gastrointestinale gener.
    - Kvalme.
    - Opkastninger.
    - Mavesmerter.
    - Diaré.
- Leverpåvirkning kan ses.

Alexander Emil Kaspersen
Stud.med.

Gonadotropin releasing hormon (GnRH)-agonister/luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH)-agonister

Gonadotropinfrigørelseshormon (LHRH)/luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH)

Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Stimulerer initial sekretionen af gonadotropinerne luteiniserende hormon (LH) og follikelstimulerende hormon (FSH).
        - Fører til markant reduktion (nedregulering) i antallet af LHRH-receptorer.
        - Hypofysen tømmes for FSH og LH (kan give anledning til en forbigående vaginalblødning pga. gonadotropinbetinget sekretion af østrogen fra ovariet).
    - Hæmmer (efter 1-2 uger) sekretionen af gonadotropinerne LH og FSH (fører til hypogonadisme).
        - Ændrede receptoregenskaber med nedsat følsomhed.
    - Hæmmer ovariernes og testiklernes produktion af testosteron.
- Endogen regulering:
    - Noradrenalin stimulerer sekretionen.
    - Dopamin hæmmer sekretionen.

Farmakokinetik:

- Administration:
    - Transmukosalt.
        - Næsespray.
    - Subkutan injektion.
    - Intramuskulær injektion.

Anvendelse:

- Hypotalamisk betinget hypogonadotrop hypogonadisme med infertilitet.
- Ved pubertas praecox (for tidlig pubertet).
    - Forøget LHRH-sekretion med abnormt tidlig pubertetsudvikling hos børn.
    - GnRH-agonister hæmmer ovariernes og testiklernes testosteronproduktion.
- Cancer prostatae (hvor man benytter behandlingen til at opnå farmakologisk kastration).
- Særlige former for hypersexualisme hos mænd.
- Endometriose.
- Fibromyoma uteri.
    - GnRH-agonister hæmmer ovariernes østrogenproduktion.
- Nedregulering af ovarierne før stimulationsbehandling.

Androgenreceptor-agonister

Testosteron

Præparation af det naturlige androgen.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Omdannes til dihydrotestosteron af enzymet 5-α-reduktase i mange af de androgenfølsomme væv.
    - Stimulation af hårvækst med maskulint præg og fordeling.
    - Øget funktion af talgkirtler.
    - Dybere stemningsleje.
    - Vækst af scrotum, penis, prostata og vesiculae seminales.
    - Er hos mænd af betydning for normal proteinsyntese i musklerne og opretholdelse af normal knoglevævsdannelse.
    - Virker i puberteten vækstfremmende (sammen med væksthormon), men fremskynder samtidig epifyseskivernes lukning.

Farmakokinetik:

- Administration:
    - Peroralt.
    - Rektalt.
    - Intramuskulær injektion.

Anvendelse:

- Som substitutionsbehandling ved svigtende testikelfunktion med dokumenteret testosteronmangel.
- Ved primære testikulære sygdomme.
- Sygdomme i hypothalamus-hypofyse med svigtende gonadotropinproduktion.

Bivirkninger:

-

Kontraindikationer:

- Cancer prostatae.
- Cancer mammae (hos mænd).

Interaktioner:

- Nedbrydningen af testosteron kan øges under behandling med lægemidler, der inducerer CYP-systemet.
- Androgenbehandling kan forøge virkningen af perorale antikoagulantia.

Antiandrogener

Cyproteron

Antiandrogen.
Artificielt gestagen.

Progesteronderiveret pregnan.
Androgenreceptor-antagonist.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
  - Virker som antagonist på androgenreceptoren.
    - Blokerer virkningen af de naturlige androgener (først og fremmest dihydrotestosteron).
  - Gestagen effekt.

Farmakokinetik:

- Administration:
  - Peroralt.
- Administreres som cyproteronacetat.
- Absorption:
  - Absorberes fuldstændigt (uden metabolisering).
- Elimination:
  - Acetat fraspaltes i tarmen.

Anvendelse:

- Ved behandling af hirsutisme (øget hårvækst og skægvækst hos kvinder).
  - Effekt opnås kun ved lang tids behandling, og generne recidiverer hyppigt efter seponering.
- Akne.
- Mandlig hypersexualise.

Finasterid

Antiandrogen.
5-α-reduktase-hæmmer.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
  - Hæmmer 5-α-reduktase (som omdanner testosteron til dihydrotestosteron i mange af de androgenfølsomme væv).

Østrogenreceptor-agonister

Østradiol/estradiol

Naturligt humant østrogen.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
  -

Nedsætter knogle-turnover og antallet af aktive resorptionslakuner.

Farmakokinetik:

- Mest potente østrogen.
- Administration:
    - Peroralt.
    - Transmukosalt.
        - Vaginalt.
        - Næsespray.
    - Transdermalt.
        - Plaster.
        - Creme.
    - Intramuskulær injektion.
- Absorption:
    - Kan øges ved mikronisering eller ved indgift som østradiolvalerat.
    - Absorberes fra ventriklen.
- Elimination:
    - Metaboliseres i tarmvæggen til østron, østradiol- og østronsulfat (konjugeres til inaktive glukuronider og sulfater).
    - Metaboliseres (konjugeres til inaktive glukuronider og sulfater) i leveren til østron og (især) vandopløseligt, fuldt ioniseret østronsulfat (er en inaktiv metabolit).
        - Konjugeres med glukuronsyre og sulfat.
    - Udskilles efter konjugering i urin og i galde, hvorefter det igen kan reabsorberes fra tarmen eller udskilles med afføringen.

Anvendelse:

- Substitutionsbehandling (pga. nedsat ovariefunktion) ved:
    - Ovariel agenesi.
        - Turners syndrom.
    - Præmatur menopause (som osteoporoseprofylakse og mod klimakterielle gener. Der anvendes udelukkende naturlige østrogener pga. de artificielle østrogeners metaboliske virkninger).
        - Iatrogene årsager (kirurgi, strålebehandling eller kemoterapi).
        - Visse hypofyselidelser.
        - Ideopatisk præmatur ovariel insufficiens (POI).
    - Postmenopause (generende, behandlingskrævende klimakteriesymptomer).

Bivirkninger:

- Øget risiko for perifer trombose.
- Øget risiko for mammacancer.
- Øget risiko for endometriecancer ved ren østrogenbehandling uden gestagen.
    - Systemisk østrogenbehandling får endometriet til at proliferere og øger dermed risikoen for endometriecancer.

- Systemisk behandling med østrogen alene er derfor forbeholdt kvinder, der har fået livmoderen fjernet (hysterektomi).

Østriol/estriol

Naturligt humant østrogen.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
  -

Farmakokinetik:

- Svageste østrogen.
- Elimination:
  - Konjugeres hurtigt i leveren (metaboliseres ikke til de to andre naturlige østrogener).
    - Konjugeres med glukuronsyre og sulfat.
  - Udskilles med urin og afføring.

Anvendelse:

- Substitutionsbehandling (pga. nedsat ovariefunktion) ved:
  - Ovariel agenesi.
    - Turners syndrom.
  - Præmatur menopause (som osteoporoseprofylakse og mod klimakterielle gener. Der anvendes udelukkende naturlige østrogener pga. de artificielle østrogeners metaboliske virkninger).
    - Iatrogene årsager (kirurgi, strålebehandling eller kemoterapi).
    - Visse hypofyselidelser.
    - Ideopatisk præmatur ovariel insufficiens (POI).
  - Postmenopause (generende, behandlingskrævende klimakteriesymptomer).

Østron/estron

Naturligt humant østrogen.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
  -

Anvendelse:

- Substitutionsbehandling (pga. nedsat ovariefunktion) ved:
  - Ovariel agenesi.
    - Turners syndrom.
  - Præmatur menopause (som osteoporoseprofylakse og mod klimakterielle gener. Der anvendes udelukkende naturlige østrogener pga. de artificielle østrogeners metaboliske virkninger).
    - Iatrogene årsager (kirurgi, strålebehandling eller kemoterapi).
    - Visse hypofyselidelser.
    - Ideopatisk præmatur ovariel insufficiens (POI).

- Postmenopause (generende, behandlingskrævende klimakteriesymptomer).

Etinyløstradiol/etinylestradiol

Artificielt østrogen med steroidstruktur.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
  -

Farmakokinetik:

- Absorption:
  - Absorberes let fra mave-tarm-kanalen.
  - Metaboliseres i leveren (dog ikke i nær samme grad som de naturlige østrogener).
    - Konjugeres med glukuronsyre og sulfat.
  - Udskilles med urin og afføring.

Anvendelse:

- Kontraception (er det mest anvendte østrogen i p-piller).

Antiøstrogener

Klomifen/clomifen

Syntetisk non-steroid ovariestimulerende middel.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
  - Binder (med høj affinitet) til østrogenreceptorerne i hypothalamus (men har en lav østrogeneffekt).
    - Hæmmer det endogene østrogens negative feedback på hypothalamus.
      - Øget sekretion af gonadotropin releasing-hormone (GnRH).
      - Øget sekretion af follikelstimulerende hormon (FSH).
      - Øget sekretion af luteiniserende hormon (LH) (i mindre grad).
    - Effekten er stimulation af follikeldannelsen i ovariet.

Farmakokinetik:

- Dosering:
  - Doser fra 50-200 mg i 5 dage (f.eks. fra 3. til 7. cyklusdag).

Anvendelse:

- Behandling af infertilitet (hos kvinder med anovulation).
  - Kvinder med polycystisk ovarie-syndrom (OCOS).

Bivirkninger:

- Risiko for overstimulation af ovarierne.
  - Risikoen er betydeligt mindre end ved FSH-behandling.

- Udgået fra det danske marked, men kan rekvireres på særlig udleveringstilladelse fra Lægemiddelstyrelsen.

Selektive østrogenreceptor-modulatorer (SERM'er)

Raloxifen

Selektiv østrogenreceptor-modulator (SERM).
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
  - Binder til østrogenreceptor-β (dominerer i knoglevæv og karvæg) og ændrer dennes konformation og dermed affiniteten for en række vævsspecifikke transkriptionsfaktorer (co-aktivatorer og co-repressorer) og fører således til en differentieret ekspression af østrogenregulerede gener i forskellige væv.
    - Østrogenagonistisk virkning (i skelettet).
      - Virker antiresorptivt i knoglerne (beskytter mod osteoporose).
    - Antiøstrogen virkning (i mammae og endometrium).

Farmakokinetik:

- Administration:
  - Peroralt.

Anvendelse:

- Osteoporose.
  - Behandling of forebyggelse af osteoporose.
    - Hos patienter med postmenopausal osteoporose.
- Mammacancer.
  - Nedsætter incidensen af østrogenreceptorpositiv mammacancer med 90 %.

Bivirkninger:

-

Kontraindikationer:

-

Progesteronreceptor-agonister/gestagenreceptor-agonister

Progesteron

Naturlig endogen gestagen.
Produceres i ovariet.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Binder til intracellulære progesteronreceptorer (i endometrievæv og mammavæv).
        - Kan omdanne et østrogenpåvirket endometrium fra proliferationsfase til sekretionsfase.

Farmakokinetik:

- Administration:
    - Transmukosalt.
        - Intravaginalt.
        - Rektalt.
    - Intramuskulær injektion.

Anvendelse:

- Kvindelig infertilitet.

Desogestrel

Kontraceptivum.
Artificielt gestagen.
Testosteronderiveret gonan.
Indholdsstof i minipille.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Binder til intracellulære progesteronreceptorer (i endometrievæv og mammavæv) med højere affinitet end progesteron.
        - Har progesteronlignende effekt på endometriet.
        - Hæmmer sekretionen af GnRH i hypothalamus (og dermed FSH og LH).
        - Påvirker cervikalsekretet, så det bliver uigennemtrængeligt for spermier.
        - Nedsætter følsomheden for insulin i målorganerne.
        - Har en dosisafhængig indvirkning på lipoproteinmønsteret når gestagen gives sammen med østrogen.
            - Den østrogenbetingede øgning af HDL-kolesterol hæmmes eller konverteres til et fald.

Farmakokinetik:

- Administration:
    - Peroralt.
- Absorption:
    - Absorberes fuldstændigt (uden metabolisering).

Anvendelse:

- Anovulatorisk blødningsforstyrrelse (pga. utilstrækkelig progesteronproduktion).
    - Metroragi (uregelmæssige blødninger) pga. anovulation (ses især i de første år efter menarchen og i årene før menopausen).
    - Typisk har disse kvinder en normal endogen østrogenproduktion, men en utilstrækkelig progesteronproduktion pga. ustabil ovulation og dermed ustabil corpus luteumfunktion.
- Endometriose.

    - Anvendes til behandling af endometriose pga. stoffets hæmmende effekt på afgiften af de overordnede kønshormoner.
    - Anvendes desuden idet stoffet nedsætter østrogenernes stimulerende virkning i endometrievæv.
- Substitutionsbehandling (sammen med østrogen).
- Kontraception.
    - Kombinationsbehandling med østrogenpræparat (etinyløstradiol eller østradial) og gestagenpræparat i form af tabletter (p-piller), plaster eller vaginalring.
    - Monoterapi med gestagenpræparat alene i form af tabletter (minipiller), som subkutant depotpræparat eller som subkutant implantat.

Bivirkninger:

- Kvalme.
- Brystspænding.
- Øget appetit.
- Tørhed i vagina.
- Virilisering (i store doser).

Gestoden

Indholdsstof i kombinationskontraceptivum med etinyløstradiol.
Artificielt gestagen.
Testosteronderiveret gonan.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Binder til intracellulære progesteronreceptorer (i endometrievæv og mammavæv) med højere affinitet end progesteron.
        - Har progesteronlignende effekt på endometriet.
        - Hæmmer sekretionen af GnRH i hypothalamus (og dermed FSH og LH).
        - Påvirker cervikalsekretet, så det bliver uigennemtrængeligt for spermier.
        - Nedsætter følsomheden for insulin i målorganerne.
        - Har en dosisafhængig indvirkning på lipoproteinmønsteret når gestagen gives sammen med østrogen.
            - Den østrogenbetingede øgning af HDL-kolesterol hæmmes eller konverteres til et fald.

Farmakokinetik:

- Administration:
    - Peroralt.
- Absorption:
    - Absorberes fuldstændigt (uden metabolisering).

Anvendelse:

- Anovulatorisk blødningsforstyrrelse (pga. utilstrækkelig progesteronproduktion).
    - Metroragi (uregelmæssige blødninger) pga. anovulation (ses især i de første år efter menarchen og i årene før menopausen).

    - Typisk har disse kvinder en normal endogen østrogenproduktion, men en utilstrækkelig progesteronproduktion pga. ustabil ovulation og dermed ustabil corpus luteumfunktion.
- Endometriose.
    - Anvendes til behandling af endometriose pga. stoffets hæmmende effekt på afgiften af de overordnede kønshormoner.
    - Anvendes desuden idet stoffet nedsætter østrogenernes stimulerende virkning i endometrievæv.
- Substitutionsbehandling (sammen med østrogen).
- Kontraception.

Bivirkninger:

- Kvalme.
- Brystspænding.
- Øget appetit.
- Tørhed i vagina.
- Virilisering (i store doser).

Norgestimat

Indholdsstof i kombinationskontraceptivum med etinyløstradiol.
Artificielt gestagen.
Testosteronderiveret gonan.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Binder til intracellulære progesteronreceptorer (i endometrievæv og mammavæv) med højere affinitet end progesteron.
        - Har progesteronlignende effekt på endometriet.
        - Hæmmer sekretionen af GnRH i hypothalamus (og dermed FSH og LH).
        - Påvirker cervikalsekretet, så det bliver uigennemtrængeligt for spermier.
        - Nedsætter følsomheden for insulin i målorganerne.
        - Har en dosisafhængig indvirkning på lipoproteinmønsteret når gestagen gives sammen med østrogen.
            - Den østrogenbetingede øgning af HDL-kolesterol hæmmes eller konverteres til et fald.

Farmakokinetik:

- Administration:
    - Peroralt.
- Absorption:
    - Absorberes fuldstændigt (uden metabolisering).

Anvendelse:

- Anovulatorisk blødningsforstyrrelse (pga. utilstrækkelig progesteronproduktion).
    - Metroragi (uregelmæssige blødninger) pga. anovulation (ses især i de første år efter menarchen og i årene før menopausen).

    - Typisk har disse kvinder en normal endogen østrogenproduktion, men en utilstrækkelig progesteronproduktion pga. ustabil ovulation og dermed ustabil corpus luteumfunktion.
- Endometriose.
    - Anvendes til behandling af endometriose pga. stoffets hæmmende effekt på afgiften af de overordnede kønshormoner.
    - Anvendes desuden idet stoffet nedsætter østrogenernes stimulerende virkning i endometrievæv.
- Substitutionsbehandling (sammen med østrogen).
- Kontraception.

Bivirkninger:

- Kvalme.
- Brystspænding.
- Øget appetit.
- Tørhed i vagina.
- Virilisering (i store doser).

Noretisteron/norethisteron

Kontraceptivum.
Artificielt gestagen.
Testosteronderiveret estran.
Indholdsstof i minipille.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Binder til intracellulære progesteronreceptorer (i endometrievæv og mammavæv) med højere affinitet end progesteron.
        - Har progesteronlignende effekt på endometriet.
        - Hæmmer sekretionen af GnRH i hypothalamus (og dermed FSH og LH).
        - Påvirker cervikalsekretet, så det bliver uigennemtrængeligt for spermier.
        - Nedsætter følsomheden for insulin i målorganerne.
        - Har en dosisafhængig indvirkning på lipoproteinmønsteret når gestagen gives sammen med østrogen.
            - Den østrogenbetingede øgning af HDL-kolesterol hæmmes eller konverteres til et fald.

Farmakokinetik:

- Administration:
    - Peroralt.
- Elimination:
    - Konjugeres delvis i tarm og lever med glukuronsyre og sulfat.

Anvendelse:

- Anovulatorisk blødningsforstyrrelse (pga. utilstrækkelig progesteronproduktion).
    - Metroragi (uregelmæssige blødninger) pga. anovulation (ses især i de første år efter menarchen og i årene før menopausen).

    - Typisk har disse kvinder en normal endogen østrogenproduktion, men en utilstrækkelig progesteronproduktion pga. ustabil ovulation og dermed ustabil corpus luteumfunktion.
- Endometriose.
    - Anvendes til behandling af endometriose pga. stoffets hæmmende effekt på afgiften af de overordnede kønshormoner.
    - Anvendes desuden idet stoffet nedsætter østrogenernes stimulerende virkning i endometrievæv.
- Substitutionsbehandling (sammen med østrogen).
- Kontraception.

Bivirkninger:

- Kvalme.
- Brystspænding.
- Øget appetit.
- Tørhed i vagina.
- Virilisering (i store doser).

Medroxyprogesteron

Langtidsvirkende kontraceptivum.
Artificielt gestagen.
Progesteronderiveret pregnan.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Binder til intracellulære progesteronreceptorer (i endometrievæv og mammavæv) med højere affinitet end progesteron.
        - Har progesteronlignende effekt på endometriet.
        - Hæmmer sekretionen af GnRH i hypothalamus (og dermed FSH og LH).
        - Påvirker cervikalsekretet, så det bliver uigennemtrængeligt for spermier.
        - Nedsætter følsomheden for insulin i målorganerne.
        - Har en dosisafhængig indvirkning på lipoproteinmønsteret når gestagen gives sammen med østrogen.
            - Den østrogenbetingede øgning af HDL-kolesterol hæmmes eller konverteres til et fald.

Farmakokinetik:

- Administration:
    - Peroralt.
- Administreres som medroxyprogesteronacetat.

Anvendelse:

- Anovulatorisk blødningsforstyrrelse (pga. utilstrækkelig progesteronproduktion).
    - Metroragi (uregelmæssige blødninger) pga. anovulation (ses især i de første år efter menarchen og i årene før menopausen).

    - Typisk har disse kvinder en normal endogen østrogenproduktion, men en utilstrækkelig progesteronproduktion pga. ustabil ovulation og dermed ustabil corpus luteumfunktion.
- Endometriose.
    - Anvendes til behandling af endometriose pga. stoffets hæmmende effekt på afgiften af de overordnede kønshormoner.
    - Anvendes desuden idet stoffet nedsætter østrogenernes stimulerende virkning i endometrievæv.
- Substitutionsbehandling (sammen med østrogen).
- Kontraception.

Bivirkninger:

- Kvalme.
- Brystspænding.
- Øget appetit.
- Tørhed i vagina.
- Virilisering (i store doser).

Antiprogestin/antiprogesteron

Mifepriston/mifeproston

Antiprogesteron.
Glykokortikoidreceptor-antagonist.
Progesteronreceptor-antagonist.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Blokerer progesteronreceptorer og glykokortikoidreceptorer.
        - Nedbrydning af kapillærerne i endometriet (hos den gravide kvinde).
        - Øget koncentration af prostaglandin i decidua med efterfølgende kontraktioner af uterus (hos den gravide kvinde).

Anvendelse:

- Abortus provacatus.
    - Abort kan fremkaldes med mifeproston alene, men effekten forstærkes ved kombinationsregime med misoprostol.
        - Mifeproston som monoterapi (60 % effektivitet).
        - Kombinationsregime med mifeproston (95 % effektivitet).
- Igangsætning af fødsel.

Danazol

Antiprogesteron.

Alexander Emil Kaspersen
Stud.med.

Kønshormonanaloger

Tibolon

Kønshormonanalog.
Artificielt steroid.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Østrogene og gestagene (og i mindre grad androgene) egenskaber.

Farmakokinetik:

-

Anvendelse:

- Kontinuerlig blødningsfri behandling.

Kalciumtilskud

Kalcium

Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    -

Farmakokinetik:

- Administration:
    - Peroralt.
    - Paravenøs infusion.
- Indgives som forskellige salte:
    - Kalciumkarbonat.
    - Kalciumlaktoglukonat.
    - Kalciumcitratmaleat.
    - Kalciumfosfat.

Anvendelse:

- Forebyggelse af insufficient indtagelse via kosten.
- Forebyggelse og behandling af osteoporose (i kombination med D-vitamin).
- Som fosfatbinder ved nyresvigt (som kalciumkarbonat).

Bivirkninger:

- Peroralt kalciumtilskud:
  - Øger risikoen for myokardieinfarkt (måske).
  - Øger risikoen for central trombose.
  - Obstipation.
  - Flatulens.
- Paravenøs infusion af kalciumtilskud:
  - Risiko for vævsnekrose.

Kontraindikationer:

- Hyperkalcæmi.
- Svær hyperkalciuri.
- Digoxinbehandling (er en relativ kontraindikation mod intravenøs kalciumindgift pga. risiko for arytmier).

Interaktioner:

- Samtidig indtagelse af kalcium nedsætter absorptionen af bisfosfonater, tetracyklin og jern.

D-vitamin-receptor-agonister

Kolecalciferol/vitamin D_3/cholecalciferol/D_3-vitamin

Vitamin.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
  - Binder til den nukleære D-vitamin-receptor (VDR) (der ligesom andre steroidreceptorer regulerer DNA-transkriptionen.
    - Stimulerer den intestinale absorption.
    - Stimulerer den renale reabsorption.
    - Stimulerer frigivelse af kalcium og fosfat fra skelettet (og øger derved både S-kalcium og S-fosfat).
    - Nødvendigt for mineraliseringen af nydannet knoglevæv.
    - Har antiproliferativ effekt.

Prodrug.
Dannes I huden fra 7-dehydrokolesterol ved UV-stråling.
Hydrolyseres til det aktive stof 1,25-$(OH)_2$-kolekalciferol via CYP-systemet.

Anvendelse:

- Som profylaktisk vitamintilskud.
  - Profylaktisk mod osteoporose hos ældre.
- Behandling af rakitis/engelsk syge og osteomalaci.

- Til patienter med nyresvigt, hvor 1-α-hydroxyleringen ofte er kompromitteret, og hvor vedvarende hyperfosfatæmi medfører sekundær og tertiær hyperparatyroidisme.

Bivirkninger:

-

Ergocalciferol/vitamin D_2/D_2-vitamin

Vitamin.

Farmakokinetik:

-

Anvendelse:

- Som profylaktisk vitamintilskud.
    - Profylaktisk mod osteoporose hos ældre.

Bivirkninger:

-

Alfacalcidol/alphacalcidol/1-α-OH-vitamin D_3

Vitamin D-analog.

Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    -

Farmakokinetik:

-

Anvendelse:

-

Bisfosfonater

Alendronat/alendronate

Pyrofosfatanalog.
Aminobisfosfonat.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Hæmmer enzymet farnesyl-pyrofosfat-syntase (og dermed forankringen i osteoklasternes cytoskelet af en række andre intracellulære enzymer).
        - Hæmmer osteoklastfunktionen.
            - Hæmmer knogleresorptionen og knoglemodelleringen.

    - Remodelleringsrummet (de åbne resorptionslakuners samlede volumen) nedsættes.
    - Antallet af svage steder i den trabekulære knoglestruktur (stress risers) nedsættes.

Farmakokinetik:

- Administration:
    - Peroralt.
- Absorption:
    - Optages i skelettet (25-70 % af den absorberede dosis), hvorfra lægemidlet afgives meget langsomt (år).
    - Optages af osteoklasterne ved endocytose i forbindelse med knogleresorptionen.
    - Absorptionen hæmmes af samtidig indgift af mælkeprodukter, præparater som indeholder kalcium samt jern, magnesium og mange antacida.
- Elimination:
    - Udskilles uomdannet i urinen.

Anvendelse:

- Ved osteoporose.
    - Patienter med monopausal osteoporose.
        - Behandlingen øger knoglemineraltætheden (bone mineral density) med op til 5-9 % i columna lumbalis og 2-6 % i hoften ved 3 års behandling.
        - Behandlingen reducerer forekomsten af vertebrale og perifere frakturer med hhv. ca. 48 % og 25 % i forhold til placebo.
    - Mænd med osteoporose.
    - Patienter med glukokortikoidinduceret osteoporose.
- Hyperkalcæmi.
- Morbus Pagets/Pagets knoglesygdom.
    - Behandling reducerer den fokalt øgede knoglemodellering.
    - Behandling reducerer knoglesmerter.
- Osteogenesis imperfecta.
- Fibrøs dysplasi.
- Ved maligne sygdomme i skelettet (metastaser og myelomatose).

Bivirkninger:

-

Zoledronat

Pyrofosfatanalog.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Hæmmer enzymet farnesyl-pyrofosfat-syntase (og dermed forankringen i osteoklasternes cytoskelet af en række andre intracellulære enzymer).
        - Hæmmer osteoklastfunktionen.
            - Hæmmer knogleresorptionen og knoglemodelleringen.

    - Remodelleringsrummet (de åbne resorptionslakuners samlede volumen) nedsættes.
    - Antallet af svage steder i den trabekulære knoglestruktur (stress risers) nedsættes.

Farmakokinetik:

- Administration:
    - Intravenøs infusion.

Anvendelse:

- Ved osteoporose (reducerer frakturrisikoen på linje med effekten af perorale bisfosfonater, men har bedre komplians).
    - Patienter med monopausal osteoporose.
    - Mænd med osteoporose.
    - Patienter med glukokortikoidinduceret osteoporose.
- Hyperkalcæmi.
    - Malign hyperkalcæmi (i.v. zoledronat kan normalisere S-kalcium hos de fleste patienter, idet virkningen typisk sætter ind efter 2-3 dage).
- Morbus Pagets/Pagets knoglesygdom.
    - Behandling reducerer den fokalt øgede knoglemodellering.
    - Behandling reducerer knoglesmerter.
- Osteogenesis imperfecta.
- Fibrøs dysplasi.
- Ved maligne sygdomme i skelettet.
    - Knoglemetastaser ved f.eks. mamma- og prostatacancer (kan sinke udviklingen af knoglemetastaser).
    - Ved myelomatose (kan sinke komplikationer i skelettet).

Bivirkninger:

-

Knogleanabole og antiresporptive lægemidler

Strontiumranelat

Osteoporosepræparat.
Salt af ranelinsyre (indeholder to atomer stabilt strontium per molekyle).
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Den divalente kation af stabilt strontium inkorporeres i knoglevæv på samme måde som kalcium.
        - Stimulerer calcium-sensing-receptoren (CaSR) og Wnt/β-catenin pathway i osteoblasterne.
            - Stimulerer osteoblastaktiviteten (anabol effekt).

        - Hæmmer kulsyreanhydrase (omdanner CO_2 til bikarbonat og H^+) og reducerer antallet af vitronectin-receptorer i osteoklasterne.
            - Hæmmer osteoklastaktiviteten (antiresorptiv effekt).

Farmakokinetik:

- Administreres i form af strontiumranelet.
- Absorberes i duodenum, jejunum og ileum.

Anvendelse:

- Osteoporose.
    - Begrænses til patienter med svær osteoporose, der ikke kan behandles med anden osteoporosemedicin.

Bivirkninger:

-

Kontraindikationer:

-

Interaktioner:

- Hæmmer optagelsen af tetracykliner og kinoloner.

Calciumstofskifteregulerende lægemidler

Teriparatid

Aktivt fragment af humant parathyroideahormon (PTH(1-34)) fremstillet ved genteknologi.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Binder til PTH/PTHrP-receptoren på knogleformative celler (har samme affinitet som intakt PTH).
        - Stimulerer osteoblasterne (øger antallet af osteoblaster og knogledannelsen).
            - Har en anabol effekt på trabekulært knoglevæv og forbedrer knoglevævets struktur og styrke.

Farmakokinetik:

-

Anvendelse:

- Ved osteoporose.
    - Patienter med monopausal osteoporose.
    - Mænd med osteoporose.
    - Patienter med glukokortikoidinduceret osteoporose.

Bivirkninger:

-

Kontraindikationer:

- Må ikke anvendes hos børn, gravide eller ammende.
- Hyperkalcæmi.
- Morbus Pagets/Pagets knoglesygdom.
- Maligne tumorer i skelettet.
- Tidligere strålebehandling af skelettet.
- Bør anvendes med forsigtighed hos patienter i digitalisbehandling, idet hyperkalcæmi øger følsomheden for digoxin/digitalis.

Calcitonin

Peptidhormon.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Effekten medieres via specifikke receptorer på osteoklaster og osteocytter samt i nyretubulusceller.
        - Hæmmer den osteoklastiske knogleresorption.
        - Nedsætter transporten af kalcium fra knoglevævet til blodbanen via osteocyt-osteoblast-lining cell-systemet.
        - Nedsætter den tubulære reabsorption af kalcium i nyrerne.
    - Den samlede effekt er reduktion af S-kalcium.

Farmakokinetik:

- Administration:
    - Intravenøs infusion.

Anvendelse:

- Hyperkalcæmi.
    - Nedsætter S-kalcium.
    - Virkningen er hurtigt indsættende, men klinger af ved vedvarende behandling (muligvis pga. nedregulering af receptorerne).
- Morbus Pagets/Pagets knoglesygdom (tidligere, er blevet afløst af bisfosfonaterne).

Bivirkninger:

- Flushing.
- Kvalme.
- Diaré.
- Hypokalcæmi og hypomagnesiæmi (ved behandling med store doser).
- Langtidsbehandling øger risikoen for cancer (hvorfor behandlingen bør være så kort som mulig).

Insulinreceptoragonister

Insulin

Er et polypeptidhormon, der består af to kæder (A- og B-kæden), der er kovalent forbundne med to disulfidbroer.
Produceres i β-cellerne i de langerhanske øer i pancreas.

- Dannelsen af insulin:
  - Præproinsulin spaltes til proinsulin
  - Proinsulin omdannes til intermediærproduktet des-31,32-proinsulin og des-64,65-proinsulin af specifikke endopeptidaser.
  - Intermediærprodukterne processeres til insulin og C-peptid (connecting peptide).
- Frisætningen af insulin til blodet:
  - Insulin og C-peptid frisættes fra granula i β-cellen til interstitialrummet.
  - Fra interstitialrummet passerer insulin og C-peptid kapillærers basalmembran og endotel på vej til blodbanen.
  - Insulinen secerneres til vena portae, der fører til leveren.

Sekretionen styres af:

- Ved øget blod-glukose øges glukoseoptagelsen i β-cellen via GLUT2-transporteren.
  - Glykokinasen fosforylerer glukose til glukose-6-fosfat, der indgår i glykolysen og oxideres herefter i citronsyrecyklus, hvorved der dannes ATP.
  - Den øgede ATP medfører lukning af de ATP-regulerede kaliumkanaler, hvorved kalium ophobes intracellulært.
  - Den øgede intracellulære koncentration af K^+ medfører en depolarisering af β-cellen.
  - Depolariseringen fører til åbning af spændingsafhængige Ca^{2+}-kanaler, hvorved kalcium og AMP ophobes i cellen.
  - Dette fører mikrotubulus-medieret exocytose af insulingranula.
- Akut øgning af de cirkulerende koncentrationer af aminosyrer, frie fedtsyrer og af inkretinhormonerne (der dannes i tarmceller): glukagonlignende peptid-1 (GLP-1) og glukoseafhængigt insulinotropt polypeptid (GIP).

Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
  - Binder sig til insulinreceptoren (tetramer der består af to insulinbindende α-enheder og to β-enheder, som har tyrosinkinaseaktivitet. Når insulin bindes, autofosforyleres β-enhederne, og signaler sendes fra den aktiverede receptor via signalproteiner til transportproteiner for glukose, aminosyrer og ioner. Endvidere induceres der ændringer i aktiviteterne af mange intracellulære enzymer i kulhydrat- og lipidmetabolismen, såvel som ændringer i DNA- og RNA-syntese).
    - I leveren:
      - Hæmmer glykogenolysen.
      - Hæmmer glykoneogenesen.
      - Stimulerer proteinsyntesen (fald i insulinniveauet fører således til nedbrydning af protein).
    - I skeletmuskulatur:
      - Stimulerer glykosetransport.
      - Stimulerer glukoseoxidation.

        - Stimulerer glykolyse.
        - Stimulerer glykogensyntese.
    - I adipocytter:
        - Stimulerer lipogenesen.
        - Hæmmer lipolysen (pga. fald i aktiviteten af den hormonfølsomme lipase i fedtceller).
- Insulinpræparater opdeles efter:
    - Hurtigt- og korttidsvirkende insulinanaloger (virkning efter ca. 10 min. og varer 2-5 timer).
    - Hurtigtvirkende humant insulin i neutral opløsning (virkning efter ca. 30 min. og varer 7-8 timer).
    - Intermediært virkende humant insulin (virkning efter 1-2 timer og varer 12-36 timer).
    - Kombinationspræparater.
        - bifasiske insuliner.
        - bifasiske insulinanaloger.
    - Langtidsvirkende insulinanaloger (virkning efter 1-2 timer og varer 12-48 timer).

Farmakokinetik:

- Indgives parenteralt (nedbrydes ved oral administration i ventrikel og tarm).
- Elimination:
    - Insulin elimineres i leveren ved førstepassagemetabolisme (ca. 70 %).
    - C-peptid degraderes ikke i leveren, men i nyrerne.
        - C-peptid secerneres i ækvimolære mængder i forhold til insulin, hvorfor C-peptidmængden i perifert veneblod anvendes i klinikken som et mål for den endogene insulinproduktion.
- Faste-serum-insulin: 15-55 pmol/l.
- Halveringstid: 10 minutter (kort). For C-peptid dog ca. 30 minutter.

Anvendelse:

- Diabetes mellitus.
    - Diabetes mellitus type 1 (T1D)
    - Diabetes mellitus type 2 (T2D)

Bivirkninger:

- Hypoglykæmi (blod-glukosekoncentrationer under 2,5 mmol/l).
    - Symptombilledet:
        - Trætheds-, matheds- og fjernhedsfornemmelser.
        - Nedsat koncentrationsevne.
        - Irritation.
        - Svimmelhed.
        - Sultfølelse.
        - Tremor.
        - Hovedpine.
        - Uro.
        - Sved.
        - Hjertebanken, evt. angina pectoris.

        - Kuldefornemmelse.
        - Syns- og taleforstyrrelse.
        - Paræstesier.
        - Pareser.
        - Kramper.
        - Evt. bevidsthedstab.
    - Behandling:
        - Hvis patienten kan samarbejde: tilførsel af druesukker i opløst form eller juice.
        - Hvis patienten ikke kan samarbejde: injektion af 1 mg glukagon intramuskulært eller tilførsel af koncentreret glukose intravenøst (f.eks. 100-300 ml 10 % glukose).
- Forbigående, osmotisk betingede ændringer i lysbrydningen i øjets linse og corpus vitreum kan forårsages af et stærkt svingende blod-glukose.
    - Hurtig sænkning af høje blod-glukoseniveauer bør undgås, da det hos patienter med ustabil diabetisk retinopati kan medføre forbigående eller varig forværring af retinopatien.
- Lokal og systemisk allergi overfor rekombinant insulin eller tilsætningsstoffer (oftest protamin) (sjældne, men ses stadig).
- Lipohypertrofier er hyppige, og injektionsstederne må ofte inspiceres og palperes, specielt ved insulintilfælde/shock og dysregulation.
- Moderate deklive ødemer kan ses ved start eller intensivering af insulinbehandling hos dysregulerede T1D-patienter, pga. insulinets antinatriuretiske virkning.
- Vægtøgning, der er større end den, der optræder ved behandling med orale antidiabetika, ses ofte ved behandling af T2D-patienter med insulin.

Interaktioner:

- Symptomerne på hypoglykæmi kan i sjældne tilfælde tilsløres af non-specifikke β-receptor-blokerende lægemidler.
    - Er der indikation for anvendelse af β-blokkere ved diabetes, bør man om muligt foretrække kardioselektive β-blokkere.
    - Alkoholindtagelse kan fremkalde hypoglykæmi pga. etanols hæmning af den hepatiske glykoneogenese.

Glukagonanaloger

Glukagon

Aa

Alexander Emil Kaspersen
Stud.med.

Sulfonylurinstoffer (SU)

Glibenklamid/glibenclamid

Antidiabetikum.

Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
  - Glukoseuafhængig insulinsekretion.
  - Bindes til højaffine sulfonylurinstofreceptorer (SUR-1), som er en del af de ATP-regulerede K^+-kanaler.
    - K^+-effluks fra β-cellen hæmmes og membranen depolariseres. Depolarisering medfører åbning af spændingsregulerede Ca^{2+}-kanaler, hvorved Ca^{2+} ophobes intracellulært, der stimulerer insulinsekretionen.
  - Reducerer initialt faste-blod-glukoseniveauet 3-4 mmol/l.
  - Maksimale blodsukkersænkende virkning: ca. 3 mmol/l i faste-blod-glukose.
  - Langtidsbehandling med SU medfører færre mikrovaskulære komplikationer (primært øjenkomplikationer) end behandling med diæt.

Farmakokinetik:

- Dosering:
  - Startdosis: 500 mg.
  - Maksimal dosis: 2000 mg.
- Bør kun indtages i forbindelse med et måltid (for at mindske risikoen for hypoglykæmi).
- Lipofilt/upolært.
  - Absorberes hurtigt og let fra mave-tarm-kanalen.
  - Varierende biotilgængelighed (over 50 % for alle SU).
  - Passerer placenta og akkumuleres i modermælken.
- Svag syre og cirkulerer i plasma bundet til protein (70-99 %), altovervejende albumin.
- Maksimal plasmakoncentration: 1-6 timer.
- Virkningsvarighed: 4-24 timer.
- Elimination:
  - Metaboliseres i leveren via CYP2C9 (primært).
  - Udskilles overvejende i nyrerne og en mindre del med fæces.
- Halveringstid: 2-14 timer.

Anvendelse:

- Diabetes mellitus.
  - Stabil, ikke-insulinkrævende diabetes mellitus type 2, når tilstrækkelig glykæmisk kontrol ikke har kunnet opnås med kostregulering, motion og vægtreduktion.

Bivirkninger:

- Hypoglykæmi (er den hyppigste alvorlige bivirkning, især hos hukommelsessvækkede, ved alkoholmisbrug eller svær leversygdom).
  - Alvorlig hypoglykæmi kan optræde sent i forløbet (2-3 dage efter indtagelse).
- Vægtøgning på omkring 1-2 kg de første år efter behandlingsstart.
- Sjældne bivirkninger:
  - Gastrointestinale gener.

- Allergi.

Kontaindikationer:

- Bør ikke ordineres til gravide diabetespatienter (som de fleste andre former for perorale antidiabetika).
  - Gravide diabetespatienter behandles i stedet med insulin under svangerskabet.
- Kan, vi deres effekt på ATP-følsomme kaliumkanaler, forværre prognosen ved akut koronart syndrom, hvorfor glibenklamid frarådes.

Interaktioner:

- Acetylsalicylsyre, ACE-hæmmere, β-blokkere øger effekten af sulfonylurinstoffer.
- Glykokortikoider og tiazider nedsætter effekten af sulfonylurinstoffer.
- Kombination med propranolol bør undgås.

Glimepirid

Antidiabetikum.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
  - Bindes til højaffine sulfonylurinstofreceptorer (SUR-1), som er en del af de ATP-regulerede K^+-kanaler.
    - K^+-effluks fra β-cellen hæmmes og membranen depolariseres. Depolarisering medfører åbning af spændingsregulerede Ca^{2+}-kanaler, hvorved Ca^{2+} ophobes intracellulært, der stimulerer insulinsekretionen.
  - Reducerer initialt faste-blod-glukoseniveauet 3-4 mmol/l.
  - Maksimale blodsukkersænkende virkning: ca. 3 mmol/l i faste-blod-glukose.
  - Langtidsbehandling med SU medfører færre mikrovaskulære komplikationer (primært øjenkomplikationer) end behandling med diæt.

Farmakokinetik:

- Dosering:
  - Startdosis: 500 mg.
  - Maksimal dosis: 2000 mg.
- Bør kun indtages i forbindelse med et måltid (for at mindske risikoen for hypoglykæmi).
- Lipofilt/upolært.
  - Absorberes hurtigt og let fra mave-tarm-kanalen.
  - Varierende biotilgængelighed (over 50 % for alle SU).
  - Passerer placenta og akkumuleres i modermælken.
- Svag syre og cirkulerer i plasma bundet til protein (70-99 %), altovervejende albumin.
- Maksimal plasmakoncentration: 1-6 timer.
- Virkningsvarighed: 4-24 timer.
- Elimination:
  - Metaboliseres i leveren via CYP2C9 (primært).
  - Udskilles overvejende i nyrerne og en mindre del med fæces.
- Halveringstid: 2-14 timer.

Anvendelse:

- Diabetes mellitus.
    - Stabil, ikke-insulinkrævende diabetes mellitus type 2, når tilstrækkelig glykæmisk kontrol ikke har kunnet opnås med kostregulering, motion og vægtreduktion.

Bivirkninger:

- Hypoglykæmi (er den hyppigste alvorlige bivirkning, især hos hukommelsessvækkede, ved alkoholmisbrug eller svær leversygdom).
    - Alvorlig hypoglykæmi kan optræde sent i forløbet (2-3 dage efter indtagelse).
- Vægtøgning på omkring 1-2 kg de første år efter behandlingsstart.
- Sjældne bivirkninger:
    - Gastrointestinale gener.
    - Allergi.

Kontaindikationer:

- Bør ikke ordineres til gravide diabetespatienter (som de fleste andre former for perorale antidiabetika).
    - Gravide diabetespatienter behandles i stedet med insulin under svangerskabet.
- Kan, vi deres effekt på ATP-følsomme kaliumkanaler, forværre prognosen ved akut koronart syndrom. Værst for glibenklamid hvorfor dette lægemiddel frarådes.

Interaktioner:

- Acetylsalicylsyre, ACE-hæmmere, β-blokkere øger effekten af sulfonylurinstoffer.
- Glykokortikoider og tiazider nedsætter effekten af sulfonylurinstoffer.
- Kombination med propranolol bør undgås.

Gliklazid

Antidiabetikum.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Bindes til højaffine sulfonylurinstofreceptorer (SUR-1), som er en del af de ATP-regulerede K^+-kanaler.
        - K^+-effluks fra β-cellen hæmmes og membranen depolariseres. Depolarisering medfører åbning af spændingsregulerede Ca^{2+}-kanaler, hvorved Ca^{2+} ophobes intracellulært, der stimulerer insulinsekretionen.
    - Reducerer initialt faste-blod-glukoseniveauet 3-4 mmol/l.
    - Maksimale blodsukkersænkende virkning: ca. 3 mmol/l i faste-blod-glukose.
    - Langtidsbehandling med SU medfører færre mikrovaskulære komplikationer (primært øjenkomplikationer) end behandling med diæt.

Farmakokinetik:

- Dosering:
    - Startdosis: 500 mg.
    - Maksimal dosis: 2000 mg.
- Bør kun indtages i forbindelse med et måltid (for at mindske risikoen for hypoglykæmi).
- Lipofilt/upolært.
    - Absorberes hurtigt og let fra mave-tarm-kanalen.

    - Varierende biotilgængelighed (over 50 % for alle SU).
    - Passerer placenta og akkumuleres i modermælken.
- Svag syre og cirkulerer i plasma bundet til protein (70-99 %), altovervejende albumin.
- Maksimal plasmakoncentration: 1-6 timer.
- Virkningsvarighed: 4-24 timer.
- Elimination:
    - Metaboliseres i leveren via CYP2C9 (primært).
    - Udskilles overvejende i nyrerne og en mindre del med fæces.
- Halveringstid: 2-14 timer.

Anvendelse:

- Diabetes mellitus.
    - Stabil, ikke-insulinkrævende diabetes mellitus type 2, når tilstrækkelig glykæmisk kontrol ikke har kunnet opnås med kostregulering, motion og vægtreduktion.

Bivirkninger:

- Hypoglykæmi (er den hyppigste alvorlige bivirkning, især hos hukommelsessvækkede, ved alkoholmisbrug eller svær leversygdom).
    - Risiken for hypoglykæmi er mindst for gliklazid.
    - Alvorlig hypoglykæmi kan optræde sent i forløbet (2-3 dage efter indtagelse).
- Vægtøgning på omkring 1-2 kg de første år efter behandlingsstart.
- Sjældne bivirkninger:
    - Gastrointestinale gener.
    - Allergi.

Kontaindikationer:

- Bør ikke ordineres til gravide diabetespatienter (som de fleste andre former for perorale antidiabetika).
    - Gravide diabetespatienter behandles i stedet med insulin under svangerskabet.
- Kan, vi deres effekt på ATP-følsomme kaliumkanaler, forværre prognosen ved akut koronart syndrom. Værst for glibenklamid hvorfor dette lægemiddel frarådes.

Interaktioner:

- Acetylsalicylsyre, ACE-hæmmere, β-blokkere øger effekten af sulfonylurinstoffer.
- Glykokortikoider og tiazider nedsætter effekten af sulfonylurinstoffer.
- Kombination med propranolol bør undgås.

Glukagonlignende peptid (GLP)-1-analoger/inkretinmimetika

Liraglutid

Antidiabetikum.
30-aminosyrepeptid.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Glukoseafhængig insulinsekretion.
        - Aktiveringen af receptorens effekter, ved binding af GLP-1, er afhængig af energiniveauet i cellerne og dermed igen af glukoseniveauerne.
    - Inkretinhormonet glukagonlignende peptid-1 (GLP-1) binder sig til en specifik receptor på bl.a. β-celler.
        - Stimulerer glukoseafhængigt biosyntesen af insulin.
        - Fremmer den glukosestimulerede sekretion af insulin.
        - Hæmmer sekretion af glukagon, så leverens overproduktion af glukose bremses.
        - Hæmmer (ved høje koncentrationer) ventrikeltømningen og dæmper (hos nogle) appetitten og inducerer vægttab.
        - Stimulerer neogenese af β-celler i pancreas og hæmmer β-celle-apoptose.
    - Har en relativ resistens mod enzymet dipeptidylpeptidase-4 (DDP-IV), der nedbryder GLP-1.

Farmakokinetik:

- Administration:
    - Subkutan indgift (oftest på abdomen) med protraheret virkning.
- Dosering:
    - Dosis: 0,6-1,2 mg subkutant én gang i døgnet.
- Bindingen til albumin og den molekylære selvassociering medfører en gradvis og langsom frigivelse fra subcutis og en relativ resistens mod effekten af dipeptidylpeptidase-IV (DPP-IV).
- Elimination:
    - Nativt GLP-1 degraderes lynhurtigt i cirkulationen efter intravenøs injektion (halveringstid 1,5 minutter) af dipeptidylpeptidase-IV (DPP-IV).
    - GLP-1-analoger har protraheret virkning i op til en uge ved subkutan indgift.
- Halveringstid: ca. 13 timer (gør det muligt at begrænse behandling til én daglig subkutan injektion).

Anvendelse:

- Diabetes mellitus.
    - Ved diabetes mellitus type 2, som et supplement til kost og motion hos patienter, som ikke er tilstrækkeligt kontrolleret:
        - Som monoterapi, når metformin anses for uhensigtsmæssigt på grund af intolerance eller kontraindikationer.
        - Som supplement til andre lægemidler til behandling af diabetes.

Bivirkninger:

- Kvalme (hyppigste bivirkning, < 10 %).
- Andre gastrointestinale bivirkninger (optræder sjældnere).
- Ingen eller minimal risiko for hypoglykæmi ved monoterapi eller kombination med metformin eller gliazoner.

Kontraindikationer:

- Forsigtighed anbefales ved tidligere pancreatitis pga. en mulig association med denne tilstand.

Exenatid

Antidiabetikum.
39-aminosyrepeptid med 50 % aminosyrehomologi til GLP-1.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
  - Glukoseafhængig insulinsekretion.
    - Aktiveringen af receptorens effekter, ved binding af GLP-1, er afhængig af energiniveauet i cellerne og dermed igen af glukoseniveauerne.
  - Har biologiske effekter som inkretinhormonet glukagonlignende peptid-1 (GLP-1), og binder sig derfor til en specifik receptor på bl.a. β-celler.
    - Stimulerer glukoseafhængigt biosyntesen af insulin.
    - Fremmer den glukosestimulerede sekretion af insulin.
    - Hæmmer sekretion af glukagon, så leverens overproduktion af glukose bremses.
    - Hæmmer (ved høje koncentrationer) ventrikeltømningen og dæmper (hos nogle) appetitten og inducerer vægttab.
    - Stimulerer neogenese af β-celler i pancreas og hæmmer β-celle-apoptose.
  - Har en relativ resistens mod enzymet dipeptidylpeptidase-4 (DDP-IV), der nedbryder GLP-1.

Farmakokinetik:

- Administration:
  - Subkutan indgift (oftest på abdomen) med protraheret virkning.
- Dosering:
  - Dosis: 5 mg subkutant 30-60 min. før morgenmad og 30-60 min. før aftensmad.
    - Alternativt kan exenatid administreres en gang ugentligt i en formulering baseret på langsom frigivelse af det aktive stof fra mikrosfærer.
- Har en relativ resistens mod dipeptidylpeptidase-IV (DPP-IV)-fremkaldt degradering.
- Elimination:
  - Nativt GLP-1 degraderes lynhurtigt i cirkulationen efter intravenøs injektion (halveringstid 1,5 minutter) af dipeptidylpeptidase-IV (DPP-IV).
  - GLP-1-analoger har protraheret virkning i op til en uge ved subkutan indgift.
- Halveringstid: 2-3 timer.

Anvendelse:

- Diabetes mellitus.
  - Ved diabetes mellitus type 2, som et supplement til kost og motion hos patienter, som ikke er tilstrækkeligt kontrolleret:
    - Som monoterapi, når metformin anses for uhensigtsmæssigt på grund af intolerance eller kontraindikationer.
    - Som supplement til andre lægemidler til behandling af diabetes.

Bivirkninger:

- Kvalme (hyppigste bivirkning, < 10 %).
- Andre gastrointestinale bivirkninger (optræder sjældnere).
- Ingen eller minimal risiko for hypoglykæmi ved monoterapi eller kombination med metformin eller gliazoner.

Kontraindikationer:

- Forsigtighed anbefales ved tidligere pancreatitis pga. en mulig association med denne tilstand.

Dipeptidylpeptidase (DPP)-IV-hæmmere/gliptiner

Sitagliptin

Antidiabetikum.
Gliptin
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Glukoseafhængig insulinsekretion.
        - Aktiveringen af receptorens effekter, ved binding af GLP-1, er afhængig af energiniveauet i cellerne og dermed igen af glukoseniveauerne.
    - Hæmmer enzymet dipeptidylpeptidase-IV (DPP-IV), som er nøgleenzymet i degradering af nativt GLP-1.
        - Inkretinhormonet glukagonlignende peptid-1 (GLP-1) binder sig til en specifik receptor på bl.a. β-celler.
            - Stimulerer glukoseafhængigt biosyntesen af insulin.
            - Fremmer den glukosestimulerede sekretion af insulin.
            - Hæmmer sekretion af glukagon, så leverens overproduktion af glukose bremses.
    - Effekten på blod-glukoseniveauet er sammenlignelig med andre perorale antidiabetika.

Farmakokinetik:

- Elimination:
    - Gliptiner interagerer ikke væsentligt med cytokrom-P450-systemet.
    - Udskilles overvejende via nyrerne.

Anvendelse:

- Diabetes mellitus.
    - Ved diabetes mellitus type 2, som et supplement til kost og motion hos patienter, som ikke er tilstrækkeligt glykæmisk kontrolleret:
        - Som monoterapi, når metformin ikke er hensigtsmæssig pga. kontraindikationer eller intolerance.
        - I kombination med metformin, sulfonylurinstof eller glitazon.

        - I kombination med metformin og sulfonylurinstof eller metformin og glitazon.
        - I kombinationsbehandling med insulin (med eller uden metformin).

Bivirkninger:

- Bivirkningsprofilen synes favorabel, idet:
    - der ingen eller minimal risiko for hypoglykæmi
    - kombination med andre antidiabetika er mulig.

Kontraindikationer:

- Forsigtighed anbefales ved tidligere pancreatitis pga. en mulig association med denne tilstand.

Antihyperglykæmisk antidiabetikum

Metformin

Antidiabetikum.
Biguanid.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Antihyperglykæmisk virkningsmekanisme.
        - Mindsker insulinresistens, idet det:
            - potenserer endogent (og eksogent) insulins hæmmende effekt på leverens glukoneogenese.
                - Nedsat glukoseproduktion i leveren.
            - øger den insulinmedierede optagelse af glukose i det perifere væv.
                - Øget glukoseoptagelse i muskler.
        - Mindsker glukoseabsorptionen fra tyndtarmen.
        - Har en svag anorektisk virkning.
        - Gennemsnitlig reduktion i faste-blod-glukose: ca. 3 mmol/l.
    - Påvirker ikke insulinsekretionen væsentligt.
    - Har ingen eller meget ringe blod-glukosesænkende effekt hos raske (i modsætning til sulfonylurinstofferne).

Farmakokinetik:

- Dosering:
    - Initialdosering er 500 mg oralt 1-2 gang dagligt, stigende til maksimalt 2000 mg per døgn fordelt på to doser.
    - Dosisændring bør ske med en uges interval, idet fuld klinisk virkning først kan forventes efter flere dages administration.
- Lipofilt/upolært.
    - Absorberes hurtigt fra tyndtarmen.
    - Har en biotilgængelighed på 50-60 %.

- Bindes ikke til plasmaproteiner.
- Den blod-glukosesænkende effekt indtræder (ligesom den maksimale plasmakoncentration) i løbet af 2-3 timer.
- Elimination:
    - Metaboliseres ikke i leveren.
    - Udskilles uomdannet i urinen.

Anvendelser:

- Diabetes mellitus.
    - Førstevalgspræparat i behandling af diabetes mellitus type 2.
    - Anbefales i kombination med kostregulering og øget daglig kropsaktivitet.
    - Medfører mindsket mortalitet og reduktion i diabetiske senkomplikationer (både mikro- og makrovaskulære) for overvægtige med diabetes mellitus type 2 i forhold til såvel sulfonylurinstoffer som insulin.

Bivirkninger:

- Gastrointestinale (forekommer hos 25 %, men er ofte forbigående).
    - Metalsmag i munden.
    - Kvalme.
    - Løse afføringer.
- B12-vitaminmangel (serum-kobalaminer bør måles hvert andet år).
- Laktatacidose (sjælden, men alvorlig).
- Akut nyresvigt (sjælden, men alvorlig). De rapporterede tilfælde er næsten alle associeret med nedsat nyrefunktion, der fører til akkumulation af lægemidlet.
- Forekommer ikke ved behandling med metformin som monoterapi:
    - Hypoglykæmi og vægtstigning.

Interaktioner:

- ACE-hæmmere kan øge virkningen af metformin.
- Glukokortikoider hæmmer effekten af metformin.

Kontraindikationer:

- Patienter med nyreinsufficiens.
    - Nedsat nyrefunktion bør give anledning til reduktion i dosis.
    - Metformin bør som hovedregel undgås ved en GFR mindre end 40-50 ml/min.
- Svær symptomgivende hjerte- eller lungesygdom.
- Kronisk leversygdom.
- Patienter, der skal have foretaget røntgenundersøgelse med anvendelse af jodholdigt kontraststof, er i risiko for akut nyreinsufficiens og bør have seponeret deres metformin 48 timer forud for indgift af kontraststoffet. Dermed elimineres risiko for laktatacidose.
- Ved svære, akutte sygdomme med risiko for dehydrering (f.eks. svære infektioner) anbefales metforminpause.

Sodium-glucose co-transporter (SGLT2)-hæmmere

Dapagliflozin

Antidiabetikum.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Hæmmer natrium-glukose co-transporter 2, der primært findes i nyrens proksimale tubulus og står for 90 % af glukose-reabsorptionen.
        - Nedsætter reabsorptionen af glukose i tubulus og øger derved glukose-udskillelsen i urinen.
            - Sænker blod-glukose og dermed forventes et fald i HbA1c på omkring 1 %.
        - Har en vis blodtrykssænkende effekt.
        - Har en vis vægtreducerende effekt.
    - Er uafhængig af β-celle-funktionen og insulinresistens i lever og muskler (udgør derfor et attraktivt supplement til etablerede behandlinger).
- Virkningen aftager med aftagende nyrefunktion.

Anvendelse:

- Diabetes mellitus.
    - Ved diabetes mellitus type 2, som et supplement til kost og motion hos patienter, som ikke er tilstrækkeligt glykæmisk kontrolleret:
        - Som monoterapi ved intolerans over for metformin.
        - I kombination med andre glukosesænkende midler inkl. insulin.

Bivirkninger:

- Øger forekomsten af genitale infektioner, særligt hos kvinder, pga. den øgede udskillelse af glukose i urinen.

Interaktioner:

- Loop-diuretika bør ikke anvendes sammen med SGLT2-hæmmere.

Midler mod adipositas

Orlistat

Malabsorptivum.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Hæmmer irreversibelt (samt tids- og koncentrationsafhængigt) gastrisk og pankreatisk lipase (der omdanner triglycerider til absorberbare frie fedtsyrer og glycerol).
        - Øger fedtudskillelsen (på ca. 30 % af kostens fedt).

        - Nedsætter fedtabsorptionen.
        - Inducerer steatoré (hvis kostens fedtenergiprocent er høj).

Farmakokinetik:

-

Anvendelse:

- Ved adipositas/fedme (BMI > 30 kg/m^2 eller BMI > 27 kg/m^2 med samtidige komplikationer) som adjuvans til livsstilsændringer.
    - Øget vægttab ved behandling.
    - Øget vægttab ved behandling af type 2-diabetespatienter med overvægt.
    - Mindsket progression til type 2-diabetes i højrisikogrupper (BMI $\geq$ 30).
    - Fortsat vægtreduktion i mindst 2 år.
    - Reduktion i risikomarkører (blodtryk, lipider, glykæmi hos type 2-diabetikere, insulinresistens).

Bivirkninger:

-

Interaktioner:

-

Amfepramon

Centralstimulerende anoreksikum.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Central virkning med hæmning af reabsorptionen af noradrenalin på receptorniveau.
        - Nedsættelse af appetitten.
        - Perifer stofskifteøgende (termogen) virkning.

Farmakokinetik:

-

Anvendelse:

- Ved adipositas/fedme (BMI > 30 kg/m^2 eller BMI > 27 kg/m^2 med samtidige komplikationer) som adjuvans til livsstilsændringer.
    - Vægttab på 3-5 kg.
    - Anvendelse af amfepramon anbefales ikke, før mere langvarige, kontrollerede undersøgelser foreligger.

Bivirkninger:

-

Kontraindikationer:

-

Alexander Emil Kaspersen
Stud.med.

Inhalationsanæstetika

Kvælstofforilte/dinitrogenoxid (N_2O)

Inhalationsanæstetikum.
Analgetikum.

Anvendelse:

-

Bivirkninger:

- Øget cerebralt blod-flow (og dermed i intrakranielt tryk).
    - Kan opfattes som bivirkning, da effekterne ikke synes umiddelbart forbundet til deres primære virkning.
    - Kan være uhensigtsmæssigt hos patienter med lidelser i CNS.
- Reducerer hjernens stofskifteniveau (cerebral metabolic rate).
- Kronisk toksicitet.
    - Dosisrelateret fald i nyregennemblødningen og den glomerulære filtration (hvorved diuresen falder).

Sevofluran

Halogeneret inhalationsanæstetikum.
Anvendelse:

- Anæstesi.
    - Hyppigst anvendte anæstesimiddel til børn.

Bivirkninger:

- Leversvigt.
    - Den fuldstændige nekrose er (formentlig) immunologisk betinget.
    - Ses kun efter gentagen eksposition.
- Fald i middelarterietrykket og hjertefrekvens.
    - Skyldes fald i den perifere modstand.
- Øget cerebralt blod-flow (og dermed i intrakranielt tryk).
    - Kan opfattes som bivirkning, da effekterne ikke synes umiddelbart forbundet til deres primære virkning.
    - Kan være uhensigtsmæssigt hos patienter med lidelser i CNS.
- Reducerer hjernens stofskifteniveau (cerebral metabolic rate).
- Opvågningsdelirium.
    - Sevofluran udviser den højeste forekomst af opvågningsdelirium sammenlignet med andre anæstetika.
    - Er karakteriseret ved, at børn (især drenge i førskolealderen) udviser agiteret, nærmest delirøs adfærd præget af excitation og gråd i den tidligere opvågningsfase.
- Kronisk toksicitet.
    - Dosisrelateret fald i nyregennemblødningen og den glomerulære filtration (hvorved diuresen falder).

Isofluran
Halogeneret inhalationsanæstetikum.

Anvendelse:

- Anæstesi.

Bivirkninger:

- Øget cerebralt blod-flow (og dermed i intrakranielt tryk).
    - Kan opfattes som bivirkning, da effekterne ikke synes umiddelbart forbundet til deres primære virkning.
    - Kan være uhensigtsmæssigt hos patienter med lidelser i CNS.
- Reducerer hjernens stofskifteniveau (cerebral metabolic rate).
- Kronisk toksicitet.
    - Dosisrelateret fald i nyregennemblødningen og den glomerulære filtration (hvorved diuresen falder).

GABA-receptor-agonister

Baklofen
Antispastikum.
Selektiv $GABA_B$-receptor-agonist/GABA-analog.

Er det eneste lægemiddel med direkte og selektiv virkning på $GABA_B$-receptoren. Aktiverer selektivt $GABA_B$-receptoren uden at påvirke $GABA_A$-receptorer.

Anvendelse:

- Ved behandling af spasticitet.

Gabapentin
Antiepileptikum.

GABA-analog.

På trods af deres strukturelle lighed med GABA har man endnu ikke kunnet påvise nogen farmakologisk virkning på GABA-systemet.

En direkte effekt på en kalciumkanal eller en endnu ukendt virkning antages at være stoffets virkningsmekanisme.

Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Blokering af kalciumkanal ved binding til $\alpha_2\delta$-subunit.
        - Frigivelse af transmittersubstans fra den præsynaptiske nerveterminal nedsættes.
            - Af betydning for den analgetiske effekt.

Farmakokinetik:

- Dosering:
    - Dosis ved epilepsi: op til 3.600 mg per døgn (højere doser anvendes ved behandling for epilepsi end ved smertebehandling).

Anvendelse:

- Epilepsi.
- Mod smerter (analgetisk).
    - Smerter forbundet med perifer diabetisk neuropati.
    - Smerter forbundet med postherpetisk neuralgi.

Fenobarbital/phenobarbital/fenemal

Antiepileptikum.

Barbiturat.

Barbiturater er, ligesom benzodiazepinerne, positive allosteriske modulatorer, men virker dog via en anden mekanisme, idet de øger kloridkanalens åbningstid frem for dens åbningsfrekvens.
Ved højere koncentrationer kan barbiturater også aktivere $GABA_A$-receptorer direkte, men dette forekommer næppe ved almindelig dosering.
Barbituraterne er mindre selektive end benzodiazepinerne, idet de bl.a. også virker på receptorer indeholdende α_6-, γ_1- og/eller γ_3-enheder, hvor benzodiazepinerne er uden effekt.

Bivirkninger (barbiturater blev tidligere anvendt meget, men pga. risikoen for alvorlige bivirkninger ved overdosering er de efterhånden blevet erstattet af bl.a. benzodiazepinerne.

Primidon/primidone

Antiepileptikum.

Barbiturat.

Barbiturater er, ligesom benzodiazepinerne, positive allosteriske modulatorer, men virker dog via en anden mekanisme, idet de øger kloridkanalens åbningstid frem for dens åbningsfrekvens.

Ved højere koncentrationer kan barbiturater også aktivere $GABA_A$-receptorer direkte, men dette forekommer næppe ved almindelig dosering.
Barbituraterne er mindre selektive end benzodiazepinerne, idet de bl.a. også virker på receptorer indeholdende α_6-, γ_1- og/eller γ_3-enheder, hvor benzodiazepinerne er uden effekt.

Bivirkninger (barbiturater blev tidligere anvendt meget, men pga. risikoen for alvorlige bivirkninger ved overdosering er de efterhånden blevet erstattet af bl.a. benzodiazepinerne.

Thiopental/tiopental/tiomebumal

Anæstetikum.
Barbiturat.

Barbiturater er, ligesom benzodiazepinerne, positive allosteriske modulatorer, men virker dog via en anden mekanisme, idet de øger kloridkanalens åbningstid frem for dens åbningsfrekvens.
Ved højere koncentrationer kan barbiturater også aktivere $GABA_A$-receptorer direkte, men dette forekommer næppe ved almindelig dosering.
Barbituraterne er mindre selektive end benzodiazepinerne, idet de bl.a. også virker på receptorer indeholdende α_6-, γ_1- og/eller γ_3-enheder, hvor benzodiazepinerne er uden effekt.

har en tendens til at blive ophobet i fedtvæv, hvor de udgør et farmakologisk inaktivt reservoir, hvorfra lægemidlet langsomt frigives og eventuelt er i stand til at udøve en vis farmakologisk virkning, efter indgiften er stoppet.

Propofol

Korttidsvirkende anæstetikum.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Binder til og virker som agonist på $GABA_A$-receptoren.
        - Virker ligesom benzodiazepinerne ved at øge kanalens åbningsfrekvens ved aktivering af receptoren med endogent GABA, og er således en positiv allosterisk modulator).

Farmakokinetik:

-

Anvendelse:

- Anæstesi (som hypnotikum til totale intravenøse anæstesier).
    - Både helt korte og længerevarende anæsteser, hvor det ofte gives som infusioner.

Gammahydroxybutyrat (GHB)/fantasy

Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
  - Binder til $GABA_B$-receptorerne i CNS.

Benzodiazepinreceptor-agonister*

Der eksisterer ikke en decideret benzodiazepinreceptor, og benzodiazepiner virker blot via $GABA_A$-receptorer, hvor de øger $GABA_A$-koblede k,0loridkanalers åbningsfrekvens og er således positive allosteriske modulatorer.

Diazepam (Valium eller Stesolid)

Anæstetikum.
Anxiolytikum.
Langtidsvirkende benzodiazepin.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
  - Binder til og virker som agonist på $GABA_A$-receptoren (binder til interfacet mellem α- og γ-enhederne, der er distinkt fra GABA's bindingssted).
    - Aktiverer ikke receptoren direkte, men øger kanalens åbningsfrekvens ved aktivering af receptoren med endogent GABA (er således positive allosteriske modulatorer).
    - Det er kun receptorer, der indeholder α_1-, α_2-, α_3- eller α_5- og γ_2-enheder, som er følsomme over for benzodiazepinerne.
  - α_1-indeholdende $GABA_A$-receptorer (formidler den hypnotiske virkning og den antiepileptiske virkning (men ikke udelukkende for den antiepileptiske virkning)).
  - α_2-indeholdende $GABA_A$-receptorer (formidler den angstdæmpende virkning).
  - BZ_1-selektive lægemidler virker primært hypnotisk.
- Effekt:
  - Virker på flere maniske symptomer (som nedsat søvn og motorisk uro), men har ikke tilstrækkelig effekt i monoterapi.
  - Forstærker den antimaniske effekt af antimaniske lægemidler.
  - Muskelrelakserende virkning (kan mindske psykisk betingede spasmer i tværstribet muskulatur.
    - Er en centralt betinget effekt (involverer ikke den tværstribede muskulatur eller den motoriske endeplade).

Farmakokinetik:

- Administration:
  - Intravenøs infusion.

        - Anvendes ved akutte tilstande som status epilepticus og i anæstesiologien samt kirurgien.
    - Intramuskulær injektion.
    - Rektalt.
        - Anvendes hos børn med febrile kramper.
- Absorption:
    - Har en høj fedtopløselighed.
    - Har en tendens til at blive ophobet i fedtvæv, hvor stoffet udgør et farmakologisk inaktivt reservoir.
        - Herfra frigives lægemidlet langsomt og er evt. i stand til at udøve en vis farmakologisk virkning, efter indgiften er stoppet.
- Elimination:
    - Metaboliseres ved oxidation og konjugering i leveren.
        - Ved oxidationen dannes de aktive metabolitter oxazepam og demetyldiazepam.
        - De aktive metabolitter konjugeres.
    - De oxiderede og konjugerede metabolitter udskilles renalt.

Anvendelse:

- Præmedicinering i forbindelse med anæstesi (anvendes fortrinsvist som sedativum og kun sjældent som egentlig hypnotikum ved anæstesi).
- Angst (som supplement sammen med andre farmaka, typisk antipsykotika eller antidepressiva, eller ved eksacerbationer af angstlidelse under behandling med SSRI og SNRI).
    - Ved akut, situationsbetinget og belastningsrelateret angst og spænding (f.eks. i forbindelse med ydre traumer og somatisk sygdom).
    - Ved ambulant kirurgi (f.eks. gastroskopi).
- Psykisk betingede spasmer i tværstribet muskulatur.
    - Spændingshovedpine.
    - Spasticitet ved dissemineret sklerose.
    - Spasticitet ved cerebral parese.
- Epileptiske tilstande.
    - Status epilepticus.
- Abstinenstilstande.
    - Alkoholabstinens.
- Ved mani (gives i kombination med litium, valproat eller et atypisk antipsykotikum).
    - Som hovedregel hvis der er svære søvnproblemer eller svær uro.
    - Bør seponeres når manien er bragt til ophør.

Bivirkninger:

-

Interaktioner:

- Forsigtighed ved kombination med sederende atypisk antipsykotikum (som f.eks. quetiapin), idet den samlede sedation herved kan blive særdeles udtalt.
- Potenserer alkohols, andre hypnotika, antipsykotikas, antidepressivas og antihistaminers sedative virkninger.

- Perorale kontraceptiva hæmmer metaboliseringen af mange benzodiazepiner.
- Omeprazol forlænger eliminationshastigheden af diazepam.

Kontraindikationer:

-

Oxazepam

Intermediært virkende benzodiazepin.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    -
- Effekt:
    - Muskelrelakserende virkning (kan mindske psykisk betingede spasmer i tværstribet muskulatur.
        - Er en centralt betinget effekt (involverer ikke den tværstribede muskulatur eller den motoriske endeplade).

Har en passende fedtopløselighed (i forhold til anvendelsen mod angst som led i depression), som på den ene side giver en acceptabel virkningstid på nogle timer og på den anden side giver en relativt hurtigt indsættende virkning (vigtigt, idet benzodiazepiner som led i depressionsbehandlingen ofte gives som p.n.-medicin.

Farmakokinetik:

-

Anvendelse:

- Mod angst de første par uger i forbindelse med depression (der altid i større eller mindre grad ledsages af angst), hvor der behandles med antidepressiva (idet antidepressivas effekt kan indsætte med nogen forsinkelse).
    - Kan mindske patientens angst og dermed forpinthed og evt. få patienten til at sove.

Interaktioner:

- Forsigtighed ved kombination med sederende atypisk antipsykotikum (som f.eks. quetiapin), idet den samlede sedation herved kan blive særdeles udtalt.
- Potenserer alkohols, andre hypnotika, antipsykotikas, antidepressivas og antihistaminers sedative virkninger.
- Perorale kontraceptiva hæmmer metaboliseringen af mange benzodiazepiner.

Midazolam

Anæstetikum.
Anxiolytikum.
Benzodiazepin.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:

    - Binder til og virker som agonist på $GABA_A$-receptoren (binder til interfacet mellem α- og γ-enhederne, der er distinkt fra GABA's bindingssted).
        - Aktiverer ikke receptoren direkte, men øger kanalens åbningsfrekvens ved aktivering af receptoren med endogent GABA (er således positive allosteriske modulatorer).
        - Det er kun receptorer, der indeholder α_1-, α_2-, α_3- eller α_5- og γ_2-enheder, som er følsomme over for benzodiazepinerne.
    - α_1-indeholdende $GABA_A$-receptorer (formidler den hypnotiske virkning og den antiepileptiske virkning (men ikke udelukkende for den antiepileptiske virkning)).
    - α_2-indeholdende $GABA_A$-receptorer (formidler den angstdæmpende virkning).
    - BZ_1-selektive lægemidler virker primært hypnotisk.
- Effekt:
    - Virker på flere maniske symptomer (som nedsat søvn og motorisk uro), men har ikke tilstrækkelig effekt i monoterapi.
    - Forstærker den antimaniske effekt af antimaniske lægemidler.
    - Muskelrelakserende virkning (kan mindske psykisk betingede spasmer i tværstribet muskulatur.
        - Er en centralt betinget effekt (involverer ikke den tværstribede muskulatur eller den motoriske endeplade).

Farmakokinetik:

- Administration:
    - Intravenøs infusion.
        - Anvendes ved akutte tilstande som status epilepticus og i anæstesiologien samt kirurgien.
    - Intramuskulær injektion.
    - Rektalt.
        - Anvendes hos børn med febrile kramper.
- Elimination:
    - Metaboliseres ved oxidation via CYP3A4 i leveren til en række aktive metabolitter (bl.a. l-hydroxy-midazolam-glukuronid).
    - De aktive metabolitter udskilles renalt.
- Clearence er ca. ti gange højere end for diazepam (hvilket har gjort stoffet populært ved en række kortere indgreb samt ved længerevarende infusioner).

Anvendelse:

- Præmedicinering i forbindelse med anæstesi, endoskopiske undersøgelser, biopsier og reponering af luksationer eller frakturer (anvendes fortrinsvist som sedativum og kun sjældent som egentlig hypnotikum ved anæstesi).
    - Bruges oftest til børn.
    - Virkning indtræder væsentligt hurtigere end for diazepam.
- Bipolar affektiv sindslidelse.
    - Ved mani (gives i kombination med litium, valproat eller et atypisk antipsykotikum).
        - Som hovedregel hvis der er svære søvnproblemer eller svær uro.
        - Bør seponeres når manien er bragt til ophør.

Bivirkninger:

-

Interaktioner:

- Forsigtighed ved kombination med sederende atypisk antipsykotikum (som f.eks. quetiapin), idet den samlede sedation herved kan blive særdeles udtalt.
- Potenserer alkohols, andre hypnotika, antipsykotikas, antidepressivas og antihistaminers sedative virkninger.
- Perorale kontraceptiva hæmmer metaboliseringen af mange benzodiazepiner.

Klonazepam/clonazepam

Benzodiazepin.
Anxiolytikum.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
  -
- Effekt:
  - Muskelrelakserende virkning (kan mindske psykisk betingede spasmer i tværstribet muskulatur.
    - Er en centralt betinget effekt (involverer ikke den tværstribede muskulatur eller den motoriske endeplade).

Farmakokinetik:

- Administration:
  - Intravenøs infusion.
    - Anvendes ved akutte tilstande som status epilepticus og i anæstesiologien samt kirurgien.
  - Intramuskulær injektion.
  - Rektalt.
    - Anvendes hos børn med febrile kramper.
- Lav fedtopløselighed, hvorfor det har en lang virkningstid.
  - Har (pga. den lave fedtopløselighed), i modsætning til diazepam, et relativt lavt misbrugspotentiale.

Anvendelse:

- Angst (som supplement sammen med andre farmaka, typisk antipsykotika eller antidepressiva, eller ved eksacerbationer af angstlidelse under behandling med SSRI og SNRI).
  - Panikangst (der kræves ofte betydeligt højere doser end ved generaliseret angst).
- Epileptiske tilstande.
  - Status epilepticus.
- Bipolar affektiv sindslidelse.
  - Som tillæg til behandling med stemningsstabiliserende lægemiddel (forebyggende), hvor patienten udviser tegn på begyndende mani i form af nedsat søvn.
    - Kontrol over søvnen kan af og til forhindre, at symptomerne accelererer til en egentlig mani.

Interaktioner:

- Forsigtighed ved kombination med sederende atypisk antipsykotikum (som f.eks. quetiapin), idet den samlede sedation herved kan blive særdeles udtalt.
- Potenserer alkohols, andre hypnotika, antipsykotikas, antidepressivas og antihistaminers sedative virkninger.
- Perorale kontraceptiva hæmmer metaboliseringen af mange benzodiazepiner.

Triazolam

Hypnotikum.
Korttidsvirkende benzodiazepin.
Triazolobenzodiazepin.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
  -
- Effekt:
  - Muskelrelakserende virkning (kan mindske psykisk betingede spasmer i tværstribet muskulatur.
    - Er en centralt betinget effekt (involverer ikke den tværstribede muskulatur eller den motoriske endeplade).

Farmakokinetik:

- Dosering:
  - Anbefalet dosis: 0,125 mg (højere doser kan være forbundet med bivirkninger som kortvarig amnesi og forvirring, specielt hos ældre).
- Absorption:
  - Absorberes meget hurtigt.
- Maksimal plasmakoncentration: opnås efter 1-2 timer.
- Halveringstid: 2-5 timer.

Anvendelse:

- Insomni.
  - Ved indsovnings- og gennemsovningsbesvær (forkorter indsovningstiden og forlænger søvnen samt reducerer antallet af natlige opvågninger).
    - Enkelte patienter opnår for kort søvnlængde på triazolam, hvorfor de klager over rebound insomnia om morgenen.
    - Er vist at inducere kortere søvnlatenstid, øge den samlede mængde søvn, reducere antallet af opvågninger og øge den subjektive følelse af en god søvn.

Bivirkninger:

-

Interaktioner:

-

Kontraindikationer:

-

Lormetazolam

Hypnotikum.
Benzodiazepin.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
  -
- Effekt:
  - Muskelrelakserende virkning (kan mindske psykisk betingede spasmer i tværstribet muskulatur.
    - Er en centralt betinget effekt (involverer ikke den tværstribede muskulatur eller den motoriske endeplade).

Farmakokinetik:

-

Anvendelse:

-

Bivirkninger:

-

Interaktioner:

-

Kontraindikationer:

-

Zolpidem

Non-benzodiazepin-hypnotikum (benzodiazepinlignende middel).
Imidazopyridin.
Selektiv benzodiazepin-ω-1-receptor-agonist.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
  - Binder selektivt til benzodiazepin-ω-1-receptoren (binder til samme sted som benzodiazepinerne og har dermed samme virkningsmekanisme).

Farmakokinetik:

- Absorption:
  - Absorberes hurtigt fra mave-tarm-kanalen.
- Maksimal plasmakoncentration: opnås efter ca. 2 timer.
  - Klinisk effekt (hypnotisk virkning) indtræder efter 15-20 minutter.
- Proteinbinding: er stærkt proteinbundet.
- Elimination:
  - Metaboliseres til tre inaktive metabolitter.
    - Biotilgængelighed: omkring 70 %.
  - Mindre end 1 % udskilles uomdannet renalt.
- Halveringstid: 1,5-2,5 timer.

Anvendelse:

- Søvnløshed.
    - Ved søvnproblemer (uden angst) som led i en depression (der i øvrigt er relevant behandlet).

Bivirkninger:

- Svimmelhed.
- Træthed.
- Hovedpine.
- Gastrointestinale gener.

Interaktioner:

- Forsigtighed ved kombination med sederende atypisk antipsykotikum (som f.eks. quetiapin), idet den samlede sedation herved kan blive særdeles udtalt.

Zopiklon/zopiclon

Hypnotikum.
Benzodiazepinlignende.
Cyklopyrrolonderivat.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Binder til et separat sted på benzodiazepinreceptorkomplekset (har nogen selektivitet for receptorer, der indeholder α_1-enheder (BZ_1-receptorer).
        - BZ_1-selektive lægemidler virker primært hypnotisk, idet det fortrinsvist er α_1-indeholdende $GABA_A$-receptorer, som formidler den hypnotiske virkning.

Farmakokinetik:

- Absorption:
    - Absorberes hurtigt efter peroral indgift.
- Maksimal plasmakoncentration: opnås efter ca. 1 time.
    - Den kliniske effekt (hypnotisk virkning) indtræder tidligere end tidspunktet for maksimal koncentration.
- Proteinbinding: 45 % er proteinbundet.
- Elimination:
    - Metaboliseres til N-oxid-derivater (der har en vis aktivitet) og N-demetylzopiklon (der er inaktivt).
        - Biotilgængelighed: ca. 80 %.
- Halveringstid: 5 timer.

Anvendelse:

- Søvnløshed.

Bivirkninger:

- Bitter smag.
- Påvirkning af psykomotoriske funktioner.
- Træthed den efterfølgende dag.

Alexander Emil Kaspersen
Stud.med.

GABA-transaminase-hæmmer

Vigabatrin

Antiepileptikum.
Øger GABA-transmissionen og virker således hæmmende.
Vigabatrin/γ-vinyl-GABA hæmmer irreversibelt GABA-transaminasen (omdanner GABA til ravsyre-semialdehyd i nervecellen eller gliacellen). Herved øges GABA-koncentrationen.
Virker uselektivt, idet stoffet øger koncentrationen af GABA uden at skelne til, hvilke receptorer der efterfølgende aktiveres.

Anvendelse:

- Behandling af epilepsi.

GABA-genoptagelseshæmmer??? eller GABA-transportør-hæmmer

Tiagabin

Antiepileptikum.
Selektiv GABA-transportør-hæmmer.
Øger GABA-transmissionen og virker således hæmmende.
Virker uselektivt, idet stoffet øger koncentrationen af GABA uden at skelne til, hvilke receptorer der efterfølgende aktiveres.

Anvendelse:

- Behandling af epilepsi.

Benzodiazepinreceptor-antagonister

Flumazenil

Benzodiazepinreceptor-antagonist, som binder samme sted som benzodiazepinerne og dermed blokerer deres agonistvirkning.

Har ingen selvstændig virkning og anvendes således mod benzodiazepinforgiftning/-overdosis og som opvågningsmiddel efter benzodiazepinanæstesi.

Uratsyntesehæmmere

Allopurinol

Urikosuriske midler

Probenecid

N-metyl-D-aspartat (NMDA)-receptor-antagonister

Ketamin

Anæstetikum.
NMDA-receptor-antagonist.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Optisk aktiv racemat.
        - I dag anvendes kun S(+)-formen, der synes at være to gange så potent som R(-)-formen.

Bedøvelsesmiddel
NMDA-receptoraktivt lægemiddel

Er en såkaldt "un"-kompetitiv antagonist, dvs. de kræver aktivering af receptoren for at binde. De binder i poren, hvor antagonistbindingslommen kun er tilgængelig, når glycin og glutamat aktiverer receptoren og dermed åbner adgangen til poren.

Aktivering af NMDA-receptoren kræver både glutamat og glycin. Herudover skal membranen være delvist depolariseret for at frisætte en Mg^{2+}-ion, der ellers blokerer ionkanalen, når membranen er polariseret.
NMDA-receptorerne leder en Ca^{2+}-strøm, der øger den intracellulære Ca^{2+}-koncentration.

Under dysfunktionelle forhold som ved apopleksitilfælde, hvor der sker en ukontrolleret ekstracellulær stigning af glutamat, vil den forøgede Ca^{2+}-fluks gennem NMDA-receptoren påvirke en række biokemiske processer, der leder til excitotoksicitet (og neuronal celledød).

Memantin

Glutamat N-metyl-D-aspartat (NMDA)-receptor-antagonist.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Non-kompetitiv antagonist på den ligandaktiverede ionkanal (ionotrofe) glutamat NMDA-receptor (binder til den kalciumkanal, som er en del af NMDA-receptor-komplekset).
        - Er en "un"-kompetitiv antagonist (dvs. kræver aktivering af receptoren for at binde).
            - Binder i poren, hvor antagonistbindingslommen kun er tilgængelig, når glycin og glutamat aktiverer receptoren og dermed åbner adgangen til poren.
            - Aktivering af NMDA-receptoren kræver således både glutamat og glycin.
            - Membranen skal desuden være delvist depolariseret for at frisætte en Mg^{2+}-ion, der ellers blokerer ionkanalen, når membranen er polariseret.
        - Forhindrer en konstant kalciuminfluks i kanalen (forlader dog kalciumkanalen ved en massiv glutamatfrigivelse i synapsen, da den ikke binder fastere).
            - NMDA-receptorerne leder en Ca^{2+}-strøm, der øger den intracellulære Ca^{2+}-koncentration.

Memantins bindingsaffinitet er afhængig af cellens membranpotentiale og under hyperpolariserede forhold binder memantin sig meget stærkere til NMDA-receptoren end under depolariserede forhold (i lighed med den naturlige Mg^{2+}-blokering). Ydermere binder memantin relativt hurtigt til bindingssteder på receptoren, dvs. der kan nå at opstå en ligevægt inden for tidsrummet (millisekunder), hvor receptoren aktiveres. Hvis disse egenskaber ikke er opfyldt, som

for PCP (Englestøv), der binder hurtigt, men slipper receptoren meget langsomt, vil det kompromittere den normale funktion af NMDA-receptoren, hvilket har vist sig at give bivirkninger som kognitive forstyrrelser og hallucinationer.

Under dysfunktionelle forhold som ved apopleksitilfælde, hvor der sker en ukontrolleret ekstracellulær stigning af glutamat, vil den forøgede Ca^{2+}-fluks gennem NMDA-receptoren påvirke en række biokemiske processer, der leder til excitotoksicitet (og neuronal celledød).

Anvendelse:

- Mod Alzheimers sygdom

Glutamat-frigørelses- og -genoptagelses-hæmmer

Riluzol

Glutamat-frigørelses- og -genoptagelses-hæmmer/glutamat-release- og -reuptake-inhibitor

Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Hæmmer frigørelsen og genoptagelsen af glutamat.
    - Blokerer de spændingsafhængige Na^{+}-kanaler.

Cellevægssyntesehæmmende antibiotika

Benzylpenicillin/penicillin G

β-laktamantibiotikum.
Klassisk penicillin.

Virker baktericidt.

Fenoxymetylpenicillin/penicillin V

β-laktamantibiotikum.
Klassisk penicillin.

Virker baktericidt.

Dikloxacillin

β-laktamantibiotikum.
Penicillinasestabil penicillin.

Virker baktericidt.

Ampicillin

β-laktamantibiotikum.
Penicillin med virkning på gramnegative stave.

Virker baktericidt.

Pivampicillin

β-laktamantibiotikum.
Penicillin med virkning på gramnegative stave.

Virker baktericidt.

Amoxicillin

β-laktamantibiotikum.
Penicillin med virkning på gramnegative stave.

Virker baktericidt.

Anvendelse:

- Ved ulcussygdom til eradikation af Helicobacter pylori (i kombination med en syrepumpehæmmer (omeprazol eller esomeprazol)).
    - Helicobactor pylori er den væsentligste årsag til både kronisk aktiv gastrit, ulcus duodeni og de ventrikelulcera (70 %), som ikke skyldes NSAID.
    - Er kurativ i 85-95 % ad tilfældene.

Mecillinam

β-laktamantibiotikum.
Penicillin med virkning på gramnegative stave.

Virker baktericidt.

Piperacillin

β-laktamantibiotikum.
β-laktamaseføls omt penicillin.

Virker baktericidt.

Tazobactam

β-laktamantibiotikum.
β-laktamasehæmmer.

Har i sig selv ringe antimikrobiel aktivitet, men virker synergistisk i kombination med piperacillin.
Virker baktericidt.

Ceftriaxon

β-laktamantibiotikum.
Cefalosporin.

Virker baktericidt.

Cefuroxim

β-laktamantibiotikum.
Cefalosporin.

Virker baktericidt.

Meropenem

β-laktamantibiotikum.
Karbapenem.

Virker baktericidt.

Aztreonam

β-laktamantibiotikum.
Syntetisk monobaktamantibiotikum.

Vankomycin/vancomycin
Glykopeptidantibiotikum.

Proteinsyntesehæmmende antibiotika

Gentamicin
Aminoglykosidantibiotikum.

Virker baktericidt.

Tetracyklin
Tetracyklinantibiotikum.

Virker bakteriostatisk.

Doxycyklin
Tetracyklinantibiotikum.

Virker bakteriostatisk.

Kloramfenikol
Antibiotikum.

Erytromycin
Makrolidantibiotikum.

Virker bakteriostatisk.

har en prokinetisk effekt i gastrointestinalkanalen

Clarithromycin
Makrolidantibiotikum.

Virker bakteriostatisk.

Anvendelse:

- Ved ulcussygdom til eradikation af Helicobacter pylori (i kombination med en syrepumpehæmmer (omeprazol eller esomeprazol)).
    - Helicobactor pylori er den væsentligste årsag til både kronisk aktiv gastrit, ulcus duodeni og de ventrikelulcera (70 %), som ikke skyldes NSAID.
    - Er kurativ i 85-95 % ad tilfældene.

Clindamycin/klindamycin
Antibiotikum.

Fusidin
Steroidantibiotikum.

Nukleinsyresyntesehæmmende antibiotika

Sulfametizol
Sulfonamidantibiotikum.

Trimetoprim/trimethoprim
Antibiotikum.

Ciprofloxacin
Kinolonantibiotikum.

Virker baktericidt.

Anvendelse:

- Til udvalgte patienter med Crohns sygdom, især når denne er kompliceret med fisteldannelse.

Moxifloxacin
Kinolonantibiotikum.

Virker baktericidt.

Metronidazol/metronidazole
Antibiotikum.

Anvendelse:

- Ved ulcussygdom til eradikation af Helicobacter pylori (i kombination med en syrepumpehæmmer (omeprazol eller esomeprazol)).
    - Helicobactor pylori er den væsentligste årsag til både kronisk aktiv gastrit, ulcus duodeni og de ventrikelulcera (70 %), som ikke skyldes NSAID.
    - Er kurativ i 85-95 % ad tilfældene.
- Til udvalgte patienter med Crohns sygdom, især når denne er kompliceret med fisteldannelse.

Rifampicin
Antibiotikum.

Interaktioner:

- Induktor af P-glykoprotein.

Isoniazid/isonikotinsyre
Antibiotikum.

Etambutol
Antibiotikum.

Pyrazinamid
Antibiotikum.

Væksthæmmende antibiotika

Nitrofurantoin
Antibiotikum.

Antimykotika

Amfotericin B/amphotericin B
Polyenantimykotikum.

Virker fungistatisk i lave koncentrationer og fungicidt i høje koncentrationer.

Kaspofungin/caspofungin
Ekinokandinantimykotikum.

Flukonazol/fluconazol
Antimykotikum.
Azolderivat.
Tiazolderivat.

Vorikonazol
Antimykotikum.
Azolderivat.
Tiazolderivat.

Terbinafin
Allylaminderivat.

Anvendelse:

- Dermatofytinfektion (svampeinfektion i huden).

Malariamidler

Kinin
Antimalariamiddel.
Kinolin.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:

- Virker på den erytocytære fase (merozoitter).

Klorokin

Antimalariamiddel.
Kinolin.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
  - Virker på den erytocytære fase (merozoitter).

Meflokin

Antimalariamiddel.
Kinolin.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
  - Virker på den erytocytære fase (merozoitter).

Proguanil

Antimalariamiddel.
Folsyreantagonist.
Prodrug.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
  - Virker på den præerytrocytære fase (sporozoitter).
  - Hæmmer plasmodiernes dihydrofolsyrereduktase.
    - Blokerer derved folsyrereduktionen til tetrahydrofolat (folininsyre), som er nødvendig for purin- og pyrimidinbiosyntesen).

Farmakodynamik:

- Absorption:
  - Absorberes godt.
- Elimination:
  - Metaboliseres til det aktive stof cykloguanil (og er derfor et prodrug).

Anvendelse:

- Malaria.
  - Forebyggelse af malaria (i kombinationspræparat med proguanil).
    - Et af de mest effektive midler til profylakse.
  - Behandling af malaria (i kombinationspræparat med proguanil).

Bivirkninger (få og sjældne):

- Gastrointestinale gener (oftest).

Atovaquon/atovakvon

Hydroxynafttokinon.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
  - Virker på den erytocytære fase (merozoitter) og tidlige leverstadier (skizogoni).
  - Hæmmer selektivt elektrontransportsystemet i Plasmodium-parasitter.

Farmakokinetik:

- Administration:
  - Peroralt.
- Dosering:
  - Dosis ved profylakse: 25 mg atovaquon/100 mg proguanil om dagen (før afrejse til 7 dage efter hjemkomst).
  - Dosis ved behandling: 4 tabletter af 1 g atovaquon/400 mg proguanil daglig i 3 dage.
- Absorption:
  - Lipofilt lægemiddel.
  - Absorberes dårligt.
    - Absorberes bedst med et fedtrigt måltid (absorption i så fald 20 %).
- Proteinbinding: > 99 %.
- Halveringstid: 3 døgn.

Anvendelse:

- Malaria.
  - Forebyggelse af malaria (i kombinationspræparat med proguanil).
    - Et af de mest effektive midler til profylakse.
  - Behandling af malaria (i kombinationspræparat med proguanil).

Bivirkninger:

- Gastrointestinale bivirkninger (hovedsageligt).
  - Kvalme.
  - Mavesmerter.
  - Diaré.

Nukleinsyresyntesehæmmende antiprotozoale midler

Pentamidin

Antiprozoalt middel.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:

    - Hæmmer nukleinsyresyntesen.

Farmakokinetik:

- Administration:
    - Intravenøs infusion.
- Dosering:
    - Dosis: 4 mg/kg langsomt intravenøst i 10 dage.
- Fordelingsvolumen: 150 l/kg.
- Halveringstid: 2 uger.

Anvendelse:

- Mod pneumoni forårsaget af svampen Pneumocystis jiroveci.
- Ved afrikansk sovesyge/trypanosomiasis africana.

Bivirkninger (hyppige og alvorlige):

- Hypotension.
- Hypoglykæmi.
- Knoglemarvspåvirkning.

Viral-DNA-replikation-hæmmere

Aciklovir/aciclovir/acyclovir

Guaninnukleosidanalog.

Valaciklovir/valaciclovir

Guaninnukleosidanalog.
Prodrug.

Ganciklovir/ganciclovir

Guaninnukleosidanalog.

Influenzavirusneuraminidase-hæmmere

Oseltamivir

Viral-revers transkriptase-hæmmere

Lamivudin/lamivudine
Nukleosidanalog revers transkriptase-hæmmer.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Er en nukleosidanalog og hæmmer den reverse transkription (fra viralt RNA til DNA).
        - Hæmmer herved replikationen af HIV og andre retrovirus.

Anvendelse:

- Hepatitis B-virus.
- HIV (er i kombination med en nukleotidanalog og en non-nukleosidanalog (efavirenz) eller en proteasehæmmer (indinavir) førstevalg).

Resistensudvikling:

- Er et meget stort problem ved behandling med lamivudin (omkring 50 % efter 3 år).

Efavirenz
Non-nukleosidanalog revers transkriptase-hæmmer

Anvendelse:

- HIV (er i kombination med en nukleosidanalog (lamivudin) og en nukleotidanalog førstevalg).

Bivirkninger:

- Hypersensitivitet.

Proteasehæmmere

Indinavir
Proteasehæmmer.

Anvendelse:

- HIV (er i kombination med en nukleosidanalog (lamivudin) og en nukleotidanalog førstevalg).

Bivirkninger:

- Forhøjet kolesterol og triglycerid i plasma (hos ca. 25 %).

Anthelmintika

Mebendazol

Anthelmintikum mod rundorme.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Hæmmer rundormes optagelse af glukose (virker både i tarmen og på vævsstadier af ormene).
        - Glykogenlagrene tømmes, og evnen til at producere ATP mistes.
            - Ormene lammes eller dør og udskilles derfor med fæces.
            - Æg af hageorm, spolorm og piskeorm dræbes.

Farmakokinetik:

- Administration:
    - Peroralt.
- Dosering:
    - Dosis ved børneorm: 100 mg per uge med 2 ugers interval, i alt 3 gange (samme dosis til børn og voksne).
        - Hele husstanden skal behandles.
    - Ved spolorm, piskeorm, hageorm: 100 mg 2 gange daglig i 3 døgn.
    - Trikin: 200 mg 2 gange daglig i 10 dage (skal gives i store doser og i længere tid for at slå larverne ihjel).
- Absorption:
    - 10-20 % optages (mest i forbindelse med fedtrige måltider).
- Proteinbinding: næsten alt er proteinbundet (95 %).
- Elimination:
    - Metaboliseres i leveren.
    - Udskilles inaktivt i galden.
- Halveringstid: 2-5 timer.

Virker både i tarmen og på vævsstadier af ormene.
Anvendelse:

- Mod rundorme.
    - Enterobius vermicularis/børneorm.
    - Ascaris lumbricoides/spolorm.
    - Piskeorm.
    - Hageorm.

    - Trichinella spiralis/trikin.
        - Ved udbredt trikinose bør gives steroid for at kontrollere immunresponset.

Bivirkninger (få og små):

- Skyldes måske effekten på ormene snarere end stoffet i sig selv:
    - Mild kvalme.
    - Opkastning.
    - Diaré.
    - Mavesmerter.
- Passage af orme peroralt forekommer hos mindre børn.
- Ved højdosisbehandling i lang tid:
    - Alopeci.
    - Glomerulonefritis.
    - Agranulocytose.

Pyrvin

Anthelmintikum mod rundorme (børneorm).
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Nedsætter ormenes iltforbrug.

Farmakodynamik:

- Administration:
    - Peroralt.
        - Tabletter (af 50 mg).
- Dosering:
    - Dosis: 5 mg/kg per dosis (2 gange med 2 ugers mellemrum).
        - Maksdosis: 400 mg.
        - Hele husstanden skal behandles.
- Absorption:
    - Absorberes ikke fra mave-tarm-kanalen.

Anvendelse:

- Mod rundorme.
    - Enterobius vermicularis/børneorm.

Bivirkninger:

- Kvalme.
- Opkastning.
- Mavesmerter.
- Diaré.
- Farver fæces rød.

Alexander Emil Kaspersen
Stud.med.

Hæmopoietiske vækstfaktorer

Naturligt forekommende glykoproteiner, der ved binding til membranreceptorer regulerer knoglemarvens produktion af modne blodceller.

Granulocyt-kolonistimulerende faktor (G-CSF)

Myeloid faktor.
Dannes overvejende i makrofager og endotelceller.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Binder til membranbundne G-CSF-receptorer og regulerer knoglemarvens produktion af modne granulocytter.
        - Stimulation af neutrofile forstadier i knoglemarven til overlevelse, proliferation og uddifferentiering til modne neutrofile granulocytter.
        - Nedregulerer kemokinet SDF-1 (stromal cell-derived factor 1), der udtrykkes på konglemarvens stromaceller (stamceller adhærerer via deres CXCR4-receptorer til SDF-1) førende til brud på SDF-1/SXCR4-bindingen.
            - Stamcellemobilisering: regulering af trafikken af stamceller fra knoglemarven til det perifere blod (antallet af stamceller i det perifere blod kan øges 10-100 gange ved anvendelse af G-CSF eller kemoterapi).

Farmakokinetik:

-

Anvendelse:

- Ved behandling af toksisk knoglemarvssuppression med aplasi, agranulocytose og/eller trombocytopeni (først og fremmest i forbindelse med intensiv kemoterapi).
- Ved højdosis-kombinationskemoterapi.
    - Ved stamcellemobilisering forud for såkaldt højdosis-kombinationskemoterapi, der medfører knoglemarvsaplasi.
    - Stamceller siver fra knoglemarven ud i blodbanen, hvorfra de kan høstes ved leukoferese og efterfølgende opbevares i flydende kvælstof.
    - Efter overstået kemoterapi kan de høstede stamceller infunderes igen (hvorfra knoglemarven gendannes).
- Ved svær kronisk neutropeni på medfødt eller ideopatisk, cyklisk baggrund.
- Ved mesenchymal repair.
    - Systemisk eller lokal applikation af G-CSF og/eller CD34-positive knoglemarvsstamceller fremmer opheling af infarkter, nekroser og inflammationsinfiltrater.

Bivirkninger:

-

Kontraindikationer:

-

Erytropoietin/erytropoetin (EPO)

Erytropoietisk faktor.
Endogent hormon (findes som rekombinant humant erytropoietin i form af epoetin alfa, epoetin beta og epoetin zeta).
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Stimulerer dannelsen af røde blodlegemer (er erytropoiesens specifikke vækstfaktor, der er nødvendig ved den terminale erytroide differentiering fra progenitorstadiet (CFU-E) til precursor (normoblast)-stadiet).
        - Stimulerer knoglemarvens erytrocytforstadier til proliferation, inkorporation af jern i hæmoglobinmolekylet og udvandring til blodbanen.
        - Stimulerer (i mindre grad) produktionen af megakaryocytter (med stigning i trombocyttallet til følge).

Farmakokinetik:

- Halveringstid: 6-8 timer.

Anvendelse:

- Anæmi.
    - Ved behandling af anæmi som følge af nyreinsufficiens.
        - Til patienter med kronisk nyresvigt (der før og under dialyse ikke kan opretholde en normal hæmoglobinværdi uden et større transfusionsbehov).
    - Ved kronisk anæmi.
        - Hæmatologiske og onkologiske patienter med transfusionsbehov og fortrængt hæmopoiese.

Bivirkninger:

-

Interaktioner:

- Potenserer ciklosporins bivirkninger (har bl.a. betydning for nyretransplanterede patienter).

Jerntilskud

Jern

Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Har evnen til at kunne foreligge i to valensstabile oxidationsformer (Fe^{2+} og Fe^{3+}).
        - Valensstabilt jern er indbygget i sidekæderadikaler (som f.eks. i de ferriholdige flavoproteiner).
    - Har evnen til at danne komplekser.

        - I hæm og andre hæmproteiner er jern derimod kompleksbundet i en prostetisk gruppe af porfyrin.

Farmakokinetik:

- Administration:
    - Peroralt (virker obstiperende og stærkt irriterende på mave-tarm-systemet).
    - Intravenøs infusion (med blodtransfusion, er den mest effektive behandling).

Anvendelse:

- Profylaktisk jernbehandling.
    - Graviditet, fødsel og amning (fortyndingsanæmi pga. plasmavolumenekspansion).
    - Præmature børn (gestationsalder < 37 uger).
    - Det fuldbårne barn i alderen 6-12 måneder (med mindre barnet får mindst 400 ml modermælkserstatning eller tilskudsblanding).
    - Ved mave-tarm-sygdomme med nedsat syreproduktion og malabsorption.
        - Ved aklorhydri og efter ventrikelresektion.
        - Ved ulcusbehandling med syreproduktionshæmmende ulcusmidler.
        - Ved malabsorption og kroniske tarmsygdomme.
    - Efter tapning af bloddonorer (er indiceret i en kortere periode).
- Kurativ jernbehandling.
    - Blødningsanæmi (behandling må aldrig være symptomatisk).
        - Ved kronisk blødning fra colondivertikler eller fra konkrementer i urinvejene hos ældre, inoperable patienter (der er diagnostisk udredte, og hvor den kliniske situation er afklaret).
            - Virkning af jernbehandling vurderes ved stigning i hæmoglobinværdien.

Bivirkninger:

- Akut intoksikation.
    - Svære forgiftningstilfælde kræver indlæggelse mhp. ventrikeltømning, elektrolytkorrektion og deferoxaminbehandling.

Jernkelerende midler

Deferoxamin

Jernbindende kelat.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    -

Farmakodynamik:

-

Anvendelse:

-

Bivirkninger:

- Urinen farves rødbrun.

Kobalaminer

Kobalamin/vitamin B_{12}/B_{12}-vitamin

Naturligt forekommende vitamin.
Dannes i naturen af mikroorganismer, hvorfra det med føden optages og indbygges i alle væv.

Cyanokobalamin

Udskilles hurtigt og har kort virkningsvarighed.

Hydroxycobalamin

Folsyretilskud

Folinsyre

Er den syntetiske form af de naturligt forekommende former; folsyre, folat og folacin.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    -

Farmakokinetik:

- Administration:
    - Peroralt.
        - Tabletter.
    - Intravenøs infusion.

Anvendelse:

- Profylaktisk behandling.

    - Ved graviditet.
        - Gives til alle gravide, så snart graviditeten er fastslået og til og med 12. uge (idet fosterudviklingen er kritisk afhængig af tilstrækkelige mængder folsyre for at undgå neuralrørsdefekt).
    - Ved kronisk hæmolyse.
- Kurativ behandling.
    - Ved manifest folsyremangel med megalocytær anæmi (samtidig med at den udløsende årsag diagnosticeres og evt. korrigeres).

Cannabinoider

Tetrahydrocannabinol (THC)

Narkotikum.
Indholdsstof/aktivt stof i planteslægten Cannabis/Hamp (herunder arten Cannabis sativa), der hører under Hamp-plantefamilien.
Produkterne findes i flere former, f.eks.:

- Marijuana/marhuana/pot (findelte, tørrede blade og blomster/topskud).
- Hash/tjald (harpiks fra topblade og blomster/topskud, sammenpresset med andre plantedele).
- Skunk (tørrede topskud, der ved forædling af cannabis-planter har fået et højere indhold af THC).
- Cannabisolie (udtræk af hash eller marijuana).

Et andet indholdsstof i Cannabis-planten er cannabidiol (CBD), der dog ikke har en aktiv effekt.

Alkoholer

Etanol/ethanol

Metanol/methanol

Giftige gasser

Kulmonoxid/kulilte (CO)

Cyanid

Giftige metaller

Bly

Naturlægemidler

Fiberprodukter

Kostfibre findes kun i planter.
Vandopløselige fiberstoffer (med høj viskositet):

- Isolerede fiberstoffer (guar).
- Fiberrige skaller fra plantefrø eller hele plantefrø (hørfrø, loppefrø).

Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Binder sig til galdesyrer.
        - Øger udskillelsen af galdesyrer.
            - Leverens galdesyreproduktion (fra kolesterol) øges.
    - Kan virke som en fysisk barriere.
        - Nedsætter optagelsen af kolesterol og andre stoffer.
    - Opløselige fibre nedsætter optagelseshastigheden af glukose.
        - Medfører et lavere glykæmisk respons.
    - Vandopløselige fibre kvælder op i tarmen, øger fæcesvolumen og stimulerer peristaltikken (bulk-laksantia).

Farmakokinetik:

- Elimination:
    - Nedbrydes af tarmens enzymer.

Anvendelse:

- Obstipation.
- Dyslipidæmi.
    - Isoleret hyperkolesterolæmi.
- Colon irritabile.

Bivirkninger:

- Oppustethed.
- Diaré.

Interaktioner:

- Vandopløselige fibre kan forsinke optagelsen af mange lægemidler.

N-3-fedtsyrer

Fiskeolie har et højt indhold af n-3-fedtsyrer (eller ω-3-fedsyrer).
Disse fedtsyrer er stærkt umættede (indeholder mange dobbeltbindinger).
De vigtigste langkædede n-3-fedtsyrer er eikosapentaensyre (EPA) og dokosahexaensyre (DHA).
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - N-3-fedtsyrer omdannes til eicosanoider (primært prostaglandiner og leukotriener af 3- og 5-serierne, som har en inflammationsdæmpende effekt).
        - Eicosanoider er vigtige i reguleringen af:
            - Blodtryk.
            - Koagulation og fibrinolyse.
    - Nedsætter dannelsen af triglycerid i leveren.
    - Har en stabiliserende effekt på den elektriske aktivitet i hjertemuskelcellen.

Farmakokinetik:

- Dosering:
    - Variabel dosis mellem 1 og 3 g daglig (som EPA + DHA).

Anvendelse:

- Dyslipidæmi.
    - Nedsat triglycerid.
    - Øget HDL-kolesterol.
- Hypertension.
    - Fiskeolietilskud kan nedsætte risikoen for at dø af blodprop i hjertet.
- Ved reumatoid artritis.
    - Let smertestillende effekt.
    - Mindre ledstivhed om morgenen.

Bivirkninger (sjældne):

- Opstød.
- Diaré.

- Let øgning af LDL-kolesterol hos diabetikere (uden påvirket glykæmisk kontrol).
- Øget blødningstid (dog ikke blødningsrisiko).
- Kan potensere warfarins antikoagulationsvirkning.
- Vægtøgning (da fiskeolie indeholder energi).

Ginkgo

Ekstrakt af det løvfældende tempeltræ (Ginkgo biloba) kan bruges til drogefremstillingen.
Ekstraktet har et højt indhold af polyfenoler (ginkgo-flavonglykosider) og terpen-trilaktoner.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Antioxidative effekter.
    - Antiinflammatoriske effekter.
    - Kan øge blodgennemstrømningen i mange væv, bl.a. i hjernen.
        - Formentlig som følge af kompetitiv hæmning af blodpladeaktiverende faktorer (nedsætter blodviskositeten).

Farmakokinetik:

- Dosering:
    - Dosis: 120-240 mg daglig fordelt på 2-3 doser.

Anvendelse:

- Claudication intermittens.
    - Sikker men marginal gavnlig effekt på smertefri gangdistance.

Bivirkninger:

- Blødninger (oftest i form af næsblødning, men der er også beskrevet tilfælde med hjerneblødning).

Interaktioner:

- Bør ikke indtages sammen med antikoagulantia (da ginkgo øger blødningsrisikoen).

Hvidtjørn

Ekstrakt af de tørrede blade og blomster (eller frugter) fra hvidtjørn (Crataegus laevigata).
Aktive indholdsstoffer: forskellige flavonoider, primært katekiner og oligomere proantocyanidiner.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - De aktive indholdsstoffer er antioxidanter.
        - Hæmmer den oxidative ødelæggelse af hjertemuskulatur og karvæg.
        - Positiv inotrop og negativ kronotrop effekt på hjertet (som digitalis).

Farmakokinetik:

- Dosering:
    - Daglig dosis: fra 900 til 1800 mg.
    - Virkning indtræder langsomt.
    - Maksimal virkning efter 4-8 ugers behandling.

Anvendelse:

- Mild til moderat hjerteinsufficiens.
    - Dosisafhængig bedring af subjektive symptomer (åndedrætsbesvær, træthed).
    - Forbedret arbejdsbelastning ved indtag af ekstrakt af hvidtjørn.

Bivirkninger:

- Svimmelhed eller hovedpine (hos godt 1 % af de behandlede).

Interaktioner:

- Kan formentlig forstærke effekten af digoxin, β-blokkere og andre hypotensiva.

Perikon/perikum

Tørrede frugter af prikbladet perikon (Hypericum perforatum).
Perikon indeholder hypericin, som menes at være det aktive indholdsstof.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Hypericin hæmmer optagelsen af serotonin og andre neurotransmittere (dopamin) i hjernens synapser.

Farmakokinetik:

- Dosering:
    - Effektiv dosis: 900 mg drogeekstrakt (svarende til 700 mg hypericin) daglig fordelt på tre doser.
- Effekt ses efter 1-2 ugers behandling.

Anvendelse:

- Depression.
    - Forbedringen er af stort set samme størrelsesorden som for de traditionelle antidepressiva.

Bivirkninger:

- Fotosensibilisering (i meget store doser).
- Kan fremkalde mani ved bipolær sygdom (som TCA).

Interaktioner:

- Kombinationsbehandling med and antidepressiva eller serotonerge lægemidler frarådes, idet perikon kan fremkalde serotoninsyndrom med uro, rysten og agitation.
- Øger aktiviteten af (inducerer) leverens cytokrom P450-system (primært CYP3A4).
    - Virkningen af lægemidler, der er substrater for CYP3A4, nedsættes.
        - Digoxin, teofyllin, simvastatin, orale antikoagulantia, p-piller, ciclosporin, HIV-proteasehæmmere.
- Inducerer P-glykoprotein.

Probiotika

Er mikroorganismer (oftest bakterier) og omfatter bl.a. Streptococcus termophilus samt forskellige arter af enterokokker, saccharomyces, lactobacilli og bifidobakterier.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:

- Ukendt.

Farmakokinetik:

- Administration:
  - Peroralt.
    - I form af kapsler eller i fermenterede mælkeprodukter.
- Dosering:
  - Dosis: 10^9 bakterier daglig.

Anvendelse:

- Diaré.
  - Kan afkorte varigheden af diaré som følge af rotavirusinfektion og som følge af antibiotikabehandling.
  - Kan forbedre eradikationsraten ved infektion med Helicobacter pylori.

Bivirkninger:

- Infektioner hos disponerede personer (med centralt venekateter og nedsat immunforsvar).

Savpalme

Ekstrakt af frugten af den amerikanske dværgsavpalme (Serenoa repens).
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
  - Ekstrakt af savpalme har antiøstrogen og antiandrogen effekt i cellekulturer.
  - I dyreeksperimentelle undersøgelser er der påvist en antiinflammatorisk effekt.

Farmakodynamik:

- Dosering:
  - Dosis: 1-2 g droge daglig.
- Virkning ses inden for 3 måneder efter behandlingsstart.

Anvendelse:

- Prostatahyperplasi.
  - Øger urinflowet.
  - Nedsætter graden af nykturi.
  - Nedsætter graden af selvrapporterede symptomer ved benign prostatahyperplasi.
  - Er sammenlignelig med sædvanlig medicinsk behandling.

Interaktioner:

- Interfererer med anden østrogen/androgen behandling.

Tranebær

Saften fra de friske tranebær fra busken Vaccinum macrocarpon.
Aktive indholdsstoffer er fruktose og proanthocyanidin.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
  - Fruktose og proanthocyanidin hæmmer, at patogene bakterier (bl.a. E. coli) fæstner sig til cellerne i urinvejene, som menes at være en forudsætning for infektion.

Farmakokinetik:

- Dosis: 1-2 glas fortyndet saft om dagen.

Anvendelse:

- Urinvejsinfektion.
    - Saften kan forebygge urinvejsinfektion hos voksne kvinder.

Bivirkninger:

- Tabletter med koncentrat af tranebær har et højt indhold af oxalat, som formodes at kunne øge risikoen for stendannelse i urinvejene hos patienter med stenanamnese.

Interaktioner:

- Hæmmer interaktionen af CYP2C9 og øger dermed virkningen af en række lægemidler, bl.a. warfarin.

Aloe vera

Er en kaktuslignende plante, i stand til at oplagre store mængder vand (er en sukkulent).
Fås som en gel udvundet fra den slimholdige væske, der findes i centrum af plantens blade.
Indeholder mange aktive stoffer: polysakkarider, vitaminer, mineraler og enzymer.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Ukendt.

Anvendelse:

- Fremmer sårhelingen efter kirurgi, ved brandsår og ved tryksår.
- Fremmer helingen af genital herpes.
- Fremmer helingen af psoriasis.
- Mod obstipation (tidligere).

Bivirkninger:

- Allergiske hudreaktioner.
- Ved peroral indtagelse ses blodmangel og skader på sædceller.

Coenzym Q_{10}/ubiquinon

Elektronbærer i respirationskæden.
Tilføres gennem føden eller ved selv at syntetisere det.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Er elektronbærer i respirationskæden ved biosyntese af ATP.
    - Fungerer som antioxidant.
    - Har membranstabiliserende virkning (blokering af Na^+-kanaler).
- Kroppens indhold af coenzym Q_{10} falder med alderen og ved flere sygdomstilstande, bl.a. inkompenseret hjertesygdom.
    - Tilskud kan øge hjertemuskelcellernes indhold af coenzym Q_{10} og dermed bedre hjertets energiomsætning og dets funktion.

Farmakokinetik:

- Dosis: 100-200 mg daglig.

Anvendelse:

- Moderat til svær hjerteinsufficiens.
    - Senere undersøgelser med mere objektive og præcise mål for hjertets ydeevne har ikke fundet gavnlig effekt af tilskud.

Bivirkninger (meget sjældne):

- Mavesmerter.

Interaktioner:

- Kan hæmme funktionen af orale antikoagulantia.

Ginseng

Drogen består af de underjordiske dele af planten ginseng.
Aktive indholdsstoffer i ginsengroden: saponiner (ginsenosider) og polyacetylener.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Ukendt.
    - Ginsenosider har effekt på en række processer i CNS.
    - Antioxidative virkninger.
    - Virker afslappende på den glatte muskulatur.
    - Stimulerer immunforsvaret.

Farmakokinetik:

- Dosering:
    - Dosis: 100-400 mg daglig.

Anvendelse:

- Styrkende middel ved en række svækkelses- og træthedstilstande.

Bivirkninger (milde):

- Søvnbesvær.
- Nervøsitet.
- Hjertebanken.

Interaktioner:

- Kan øge warfarins omsætning.

Hvidløg

Drogen består af det tørrede løg af Allium sativum.
Aktive indholdsstoffer: udgøres af en række organiske svovlforbindelser, primært allicin (giver den karakteristiske lugt.
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Alicin dannes fra forstadiet alliin af enzymet alliinase, når pulveret opløses (eller når det friske løg ødelægges.

    - De organiske svovlforbindelser nedsætter aktiviteten af flere af de enzymer i leveren, der indgår i fedt- og kolesterolsyntesen.
        - Bl.a. HMG-CoA-reduktase, acetyl-CoA-syntetase og squalen-monooxygenase.
    - Har antioxidative egenskaber.
    - Har antitrombotiske egenskaber.

Farmakokinetik:

- Administration:
    - Peroralt som hvidløgspulver (600-900 mg svarer til 3 g frisk hvidløg).
- Dosering:
    - Dosis: mellem 600 og 900 mg daglig.

Anvendelse:

- Mod kvalme.
- Mod hypertension.
    - Holdepunkter for en svag blodtryksnedsættelse hos personer med hypertension samt øget fibrinolyse og hæmmet blodpladeaggregation ved indtagelse af hvidløg.

Bivirkninger:

- Postoperativ blødning.
    - Hvidløgspræparater bør seponeres mindst 1 uge før planlagt operation.
- Hvidløgsånde (er en velkendt bivirkning).
- Kontaktdermatitis samt andre allergiske reaktioner (kan forekomme).
- Mavesmerter.
- Appetitløshed.

Interaktioner:

- Kan nedsætte virkningen af orale antikoagulantia.

Ingefærrod

Drogen består af det tørrede rhizom af den sivlignende plante Zingiber officinale.
Aktive indholdsstof: gingerol (giver ingefær den brændende smag).
Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
    - Ukendt.
    - Måske tale om kompetitiv antagonistisk virkning på serotonin-(5-HT_3)-receptoren.

Farmakokinetik:

- Administration:
    - Peroralt i form af pulveriseret droge.
- Dosering:
    - Dosis: 0,5-2 g indtaget peroralt,

Anvendelse:

- Mod kvalme.
    - Kvalme under graviditet.
    - Kvalme postoperativt.

- Kvalme ved transportsyge.

Bivirkninger:

- Ingefær mistænkes for at kunne påvirke omsætningen af testosteron hos fosteret og dermed den føtale udvikling (sikkerheden under graviditet er ikke tilstrækkelig undersøgt).

Pebbermynte

Drogen består af de tørrede blade af mynteplanten (Mentha piperita).
Aktivt indholdsstof: mentol (en cyklisk monoterpen).
Farmakokinetik:

- Administration:
  - Peroralt som olie eller som infusion.
- Dosering:
  - Olie: 0,2-0,3 ml 3 gange daglig.
  - Infusion: 1,5-3 g blade 3 gange daglig til 150 ml vand.

Farmakodynamik:

- Virkning/mekanisme:
  - Mentol har antispasmotisk virkning.
  - Mentol har Ca^{2+}-blokerende virkning.

Anvendelse:

- Colon irritabile.
  - Signifikant symptombedring ved indtag af pebermynte.

Bivirkninger:

- Brændende fornemmelse i munden (kan forekomme).
- Kan øge generne hos patienter med gastro-øsofageal refluks.
- Lokal anvendelse kan give irritation af huden.