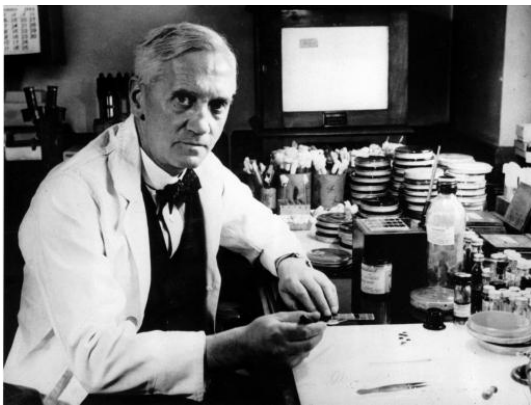


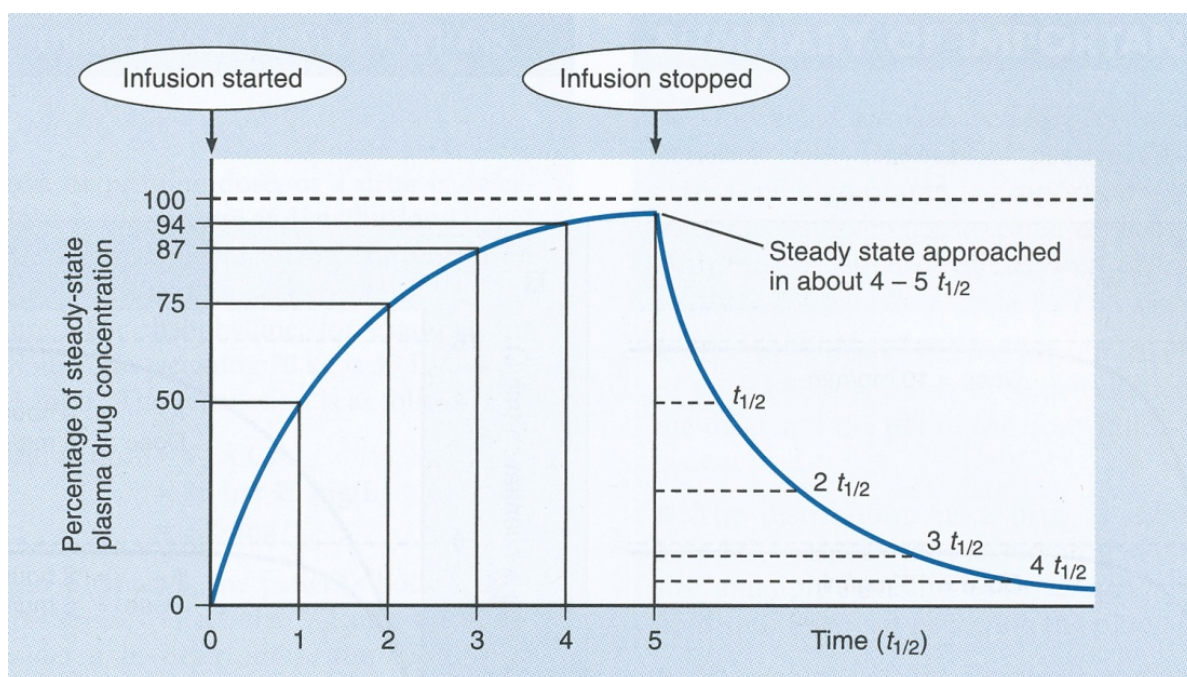
KURSKOMPENDIUM- FARMAKOLOGI (5 P, 2TL005)- HT 2019



**Karolinska
Institutet**



Karolinska Institutet



Innehållsförteckning	sid 3
Kursinformation	sid 3-9
Textkompendium: Allmän farmakologi	sid 10-32
Gruppövning: Allmän farmakologi	sid 33-44
Artikel – Jamali F & Kunz-Dober C M, 1999	sid 45-54
Gruppövning: Receptskrivning och beslutsstödsverktyg	sid 55-64
Laboration: Lokalanestetika	sid 68-71
Seminarium: Specialiserad farmakologi – olika läkemedelsgrupper	sid 72-78
Sidhänvisningar till läroboken	sid 79
Farmakologi-Norlén och Lindström 2014	
Lin Log papper, millimeter papper	80-81

**KURSIONFORMATION – FARMAKOLOGI (5P, 2TL005)
TANDLÄKARPROGRAMMET – T3 – HT 2019
INSTITUTIONEN FÖR FYSIOLOGI OCH FARMAKOLOGI
KAROLINSKA INSTITUTET**

Denna kursinformation syftar till att ge dig som studerande en orientering kring praktiska förhållanden under kursen. Vi önskar dig lycka med studierna under kursen och hoppas att du kommer att ha glädje av det du lärt dig under kursen, som blivande tandläkare!

Kursansvarig lärare

Sjukhustandläkare, Med dr. Anna Feldreich

Telefon: 08-524 871 78 E-post: anna.feldreich@ki.se

Kursadministratör

Katariina Välimäki Göras

Telefon: 08-524 879 69, E-post: farmkursexp@fyfa.ki.se

Besöksadress: Biomedicum, Solna vägen 9

Kursens syfte

- Att ge kunskaper om principer för läkemedels omsättning i kroppen och verkningsmekanismer och orsaker till interindividuella skillnader i läkemedelseffekter som teoretisk grund för användning av läkemedel som tandläkare.
- Att ge kunskaper om enskilda läkemedel och läkemedelsgrupper som används inom tandläkarpraxis.
- Att orientera om vissa andra större läkemedelsgrupper.
- Att ge kunskaper för att som färdig tandläkare kunna tillgodogöra sig och kritiskt värdera information om läkemedel.

Kursens innehåll

Farmakokinetik - läkemedlens öde i organismen

- 1.1. Administreringsvägar, (huvudtyper, exempel - fördelar/nackdelar), membrantransport (typer - aktiva/passiva), absorption av läkemedel, faktorer som påverkar absorptionen, metoder för att erhålla fördröjd absorption, begreppet biologisk tillgänglighet, första passage metabolism, dosberoende biologisk tillgänglighet.
- 1.2. Distribuering av läkemedel, kroppens vätskerum, skenbar distribueringsvolym, faktorer som påverkar distribueringen (fettlöslighet, pH i kroppens vätskerum, regional genomblödning, plasmaproteinbindning, vävnadsbindning, lokala barriärer), betydelse av distribuering för effektdurationen av vissa läkemedel.
- 1.3. Metabolism av läkemedel, metaboliserande organ, syntetiska/icke syntetiska reaktioner (Fas I och II), involverade enzymsystem, faktorer som påverkar metabolismen (interindividuell variation, interaktioner, enzyminduktion, bioaktivering).
- 1.4. Utsöndring av läkemedel och läkemedelsmetaboliter, utsöndringsvägar, faktorer som påverkar utsöndringen via urin.
- 1.5. Mekanismer för interaktioner.
- 1.6. Farmakokinetiska grundbegrepp, absorptions-, distribuerings- resp elimineringsfas, enkompartment- och tvåkompartmentmodeller, 0:e och 1:a ordningens kinetik, halveringstid, dosberoende kinetik, ytan under kurvan (AUC), beräkning av skenbar distribueringsvolym, biologisk tillgänglighet, clearancebegreppet; låg- och högclearanceläkemedel, upprepad dosering, beräkning av jämviktskoncentration i plasma resp tid för uppnådd jämvikt vid konstant dosering, den farmakologiska effektens kinetik.

2. Farmakodynamik – receptorer

- 2.1. Receptorbegreppet, receptormedierade och icke receptormedierade effekter, endogena och exogena ligander.
- 2.2. Olika typer av receptorer, membranbundna (G-proteinkopplade, jonkanaler, tyrosinkinaskopplade), intracellulära. Andra slags protein som medierar läkemedelseffekter.
- 2.3. Signaltransduktionsmekanismer, intracellulära mediatorer. Receptorreglering, upp- resp. nedreglering av receptorer och transduktionsmekanismer. Betydelse för överkänslighet respektive toleransutveckling.
- 2.4. Dos-effektsamband, grafisk framställning, massverkans lag, besättningsteorin.
- 2.5. Farmakodynamiska definitioner och begrepp: inneboende aktivitet (efficacy), potens, ED_{50} , affinitet, receptorreserv (spare receptors), partiella agonister, fulla agonister, inversa agonister, kompetitiva reversibla antagonister, kompetitiva irreversibla antagonister respektive nonkompetitiva antagonister.
- 2.6. Terapeutiska effekter kontra biverkningar, terapeutisk bredd, olika typer av läkemedelsbiverkningar, dosberoende och icke dosberoende biverkningar.

3. Neurotransmission (central och perifer)

- 3.1. Transmittorkriterier, olika neurotransmittorer och neuromodulatorer, principiella farmakologiska angreppspunkter i transmissionsprocessen.
- 3.2. Pre- och postsynaptisk reglering, reglering av frisättning, syntes, fyrning.

3.3. Monoaminerg transmission, syntes, inaktivering, metaboliter, receptorer, effekter i olika organ vid stimulering resp hämning, exempel på farmaka som påverkar monoaminerg transmission.

3.4. Kolinerg transmission, syntes, inaktivering, receptorer, distribuering, effekter i olika organ vid stimulering resp hämning, exempel på farmaka som påverkar kolinerg transmission. Icke depolariserande respektive depolariserande perifert verkande muskelrelaxantia.

3.5. Aminosyror som transmittorer (f f a GABA, glycin och glutamat), farmaka som påverkar dessa transmittersystem.

3.6. Peptiderg transmission, coexistens av peptider och andra signalsubstanser.

3.7. Kväveoxidens funktion och dess farmakologi.

4. Neuropsykofarmakologi, läkemedel vid neurologiska sjukdomar

4.1. Antipsykotiska läkemedel (klassiska och atypiska), aktuella teorier om patofysiologi och läkemedels verkningsmekanismer, biverkningar.

4.2. Antidepressiva medel, monoaminhypotesen, evidens för och emot, olika typer av preparat (läkemedelsgrupper), aktuella teorier om verkningsmekanismer, biverkningar. Farmakologisk behandling av bipolär depression.

4.3. Sedativa/hypnotika/anxiolytika, olika typer av preparat (läkemedelsgrupper), verkningsmekanismer, påverkan på GABA-receptorer, skillnad i toxicitet mellan olika preparat, beroende, tolerans, abstinens.

4.4. Medel vid Parkinsons sjukdom och demenssjukdomar, verkningsmekanismer och biverkningar.

4.5. Antiepileptika (karbamazepin, fenytoin, valproat, etosuximid m fl), verkningsmekanismer, biverkningar.

4.6. Medel vid demenssjukdomar.

5. Opioidanalgetika och läkemedel vid neuropatisk smärta.

5.1. Morfin och andra exempel på opioider samt antagonister, jämförelser beträffande farmakokinetik och farmakodynamik, centrala och perifera effekter, verkningsmekanismer, klinisk användning, toleransutveckling, kontraindikationer, symptom och behandling vid akut förgiftning, symptom och behandling vid abstinens.

5.2. Läkemedel vid neuropatisk smärta, de viktigaste läkemedlen och läkemedelsgrupperna, verkningsmekanismer.

6. Missbruk och beroende av läkemedel och andra medel

6.1 Missbruk och beroende av läkemedel och andra medel. Amfetamin, kokain, heroin, alkohol och nikotin. Farmakologiska effekter, verkningsmekanismer, tolerans, abstinens, behandling, förgiftning.

6.2 Alkohols centrala och perifera effekter, verkningsmekanismer, teratogena effekter, interaktioner med läkemedel, akut förgiftning, alkoholism, farmakologisk behandling av alkoholberoende och abstinens.

7. Immun- och inflammationsfarmakologi

7.1 Inflammatoriska mediatorer, NSAID-preparat och paracetamol, farmakokinetik, verkningsmekanismer, biverkningar, kontraindikationer, toxiska effekter (hos barn och vuxna).

7.2 Kortikosteroider, naturligt förekommande glukokortikoider, syntetiska analoger, effekter i farmakologisk dos, användning som antiinflammatoriska och immunosuppressiva medel, preparat, indikationer, administreringssätt, farmakokinetik, biverkningar, mineralokortikoider, effekter och användning.

7.3 Biologiska läkemedel, immunomodulerande medel och cytokinblockare, exempel på preparat, angreppspunkter och verkningsmekanismer.

8. Lokalanestetika

Jämförelser av olika preparat med olika induktionstid och duration, viktiga kemiska grupper, struktur och aktivitet, inverkan av vävnads-pH, verkningsmekanismer, administreringssätt, tillsats av kärlkontraherande medel, kardiovaskulära effekter, effekter på centrala nervsystemet.

9. Kardiovaskulär farmakologi

9.1. Medel mot hjärtsvikt, patofysiologi, behandlingsprinciper, (ACE-hämmare, β adrenoceptoragonister, diuretika, digitalispreparat, m.fl.), verkningsmekanismer.

9.2. Medel mot ischemisk hjärtsjukdom, patofysiologi, preparat, (organiska nitrater, β receptorblockerare, kalciumflödeshämmare), verkningsmekanismer, farmakokinetik, biverkningar, prevention mot infarkt, primär resp sekundär (post-infarktbehandling), aktuella medel.

9.3. Blodtryckssänkande medel, patofysiologi, preparatgrupper med olika angreppspunkter (transmittorsyntes/upplagring, receptoraktivering, ACE, kalciumkanaler etc), verkningsmekanismer, farmakokinetik, biverkningar, principiella användningsområden, kombinationsbehandling.

10. Medel vid koagulationsstörningar

10.1 Antikoagulantia, direkt resp indirekt verkande preparat, verkningsmekanismer, farmakokinetik, administreringssätt, indikation, kontraindikation, antidoter, interaktioner.

10.2 Trombolytiska medel och trombocythämmande medel, preparat, verkningsmekanismer, indikationer.

11. Diuretika

Preparattyper, exempel på preparat, verkningsmekanismer, farmakokinetik, duration, effekt på elektrolytstatus, syra/basbalans, indikationer, biverkningar, interaktioner.

12. Andningsorganens farmakologi

Patofysiologi vid olika sjukdomar i luftvägarna, endogena mediatorer, Läkemedel vid astma, kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL), hosta och rinit. Verkningsmekanismer, farmakokinetik, biverkningar och interaktioner.

13. Magtarmkanalens farmakologi

Medel vid magsår och gastrit, preparattyper med exempel. Laxermedel och medel mot diarré, preparat, verkningsmekanismer, biverkningar.

14. Medel mot infektioner.

Antibakteriella, antivirala läkemedel, medel mot svampinfektioner, exempel på enskilda preparat med indikationer, verkningsmekanismer, farmakokinetik, biverkningar samt mekanismer för resistensutveckling och strategier för att minska risken för resistensutveckling.

15. Läkemedel och salivsekretion.

Exempel på läkemedel och läkemedelsgrupper som kan ge muntorrhet, mekanismer, riskfaktorer.

16. Miljöaspekter på användning av läkemedel.

Hur läkemedel kan hamna i naturen och påverka olika organismer, miljöriskbedömning av läkemedel, svensk miljöklassificering av läkemedel, tips och råd för att minimera miljöpåverkan

17. De viktigaste principerna vid utveckling av nya läkemedel.

Preklinisk fas med identifiering av målprotein, utveckling och karakterisering av substanser, val av läkemedelskandidater, de olika kliniska faserna I-IV.

18. Grundläggande principer för receptskrivning och användning av FASS och beslutsstödsverktyg.

Regler och principer för förskrivning av läkemedel elektroniskt och på blankett, användning av FASS och olika webbaserade beslutsstödsverktyg vid förskrivning av läkemedel

Undervisningsformer

Kursen omfattar:

- föreläsningar
- laboration
- gruppövningar
- temadag
- skriftlig tentamen

Föreläsningar

Föreläsningarna omfattar huvuddelen av kursinnehållet. Föreläsningarna och gruppövningarna utgör inom flera avsnitt en utvidgning av stoffet, som presenteras i läroboken. Vissa andra avsnitt kommer att beröras helt flyktigt under föreläsningarna och måste inhämtas genom självstudier.

Laboration

Laborationen, där kursdeltagarna studerar lokalanestetikas effekter på varandra, är ett obligatoriskt kursmoment. I laborationshandledningen ges hänvisningar till de sidor i

läroboken som du bör ha läst igenom innan laborationen. Om du är tvungen att vara borta från laborationen, måste du meddela detta till Katariina Välimäki på kursavdelningen. Du får då göra en restuppgift vid senare tillfälle.

Deltagande som försöksperson i laborationen rekommenderas varmt eftersom det är en värdefull erfarenhet för dig som tandläkare att själv ha upplevt lokalbedövning och det dessutom är en förutsättning för laborationens genomförande att tillräckligt antal försökspersoner anmäler sig. Deltagande som försöksperson är dock naturligtvis helt frivilligt. Innan laborationen kommer ytterligare information ges om vad det innebär att delta som försöksperson. Anmälan att delta som försöksperson skall göras på särskild blankett som måste skrivas under och lämnas in innan du kan delta som försöksperson.

Gruppövningar och temadag

Gruppövningarna och temadagen utgör obligatoriska moment och ett komplement och en utvidgning av föreläst stoff och av det som finns i läroboken. Under gruppövningarna och temadagen får du också tillfälle att tillsammans med kurskamrater och lärare diskutera det som förelästs och annat som ingår i kursen. Om du är tvungen att vara borta från något av dessa moment, måste du meddela detta till Katariina Välimäki på kursavdelningen. Du får då göra en restuppgift vid senare Tillfälle. Deadline på dessa uppgifter är:

Om närvarokontrollen

I samband med laborationen, gruppövningarna och temadagen måste du själv skriva på respektive närvarolista med din namnteckning för att din närvaro ska vara godkänd. Deadline kompletteringsuppgifter för missade obligatoriska moment 5/11-2019.

Tentamen

Tentamen omfattar essäfrågor om vardera 5-8 poäng samt kortsvarsfrågor om vardera 1-3 poäng. Tentamen täcker hela kursen (obligatorisk kurslitteratur, föreläsningar, laboration, gruppövningar och temadag). Observera att även det som förelästes under "Core-dagarna" under början av terminen (immun- och inflammationsfarmakologi och andningsvägarnas farmakologi) ingår i tentamen. För betyget godkänd krävs 67 % rätta svar.

Tentamensresultatet läggs ut på kursens hemsida senast 10 arbetsdagar efter tentamen. Återlämning av tentamensskrivningarna sker på tid och plats som meddelas i samband med tentamen. Skrivningarna får behållas (de skrivningar som ligger strax under gränsen till godkänt kopieras).

Eventuella klagomål på rättningen skall i skriftlig form inlämnas tillsammans med den aktuella skrivningen till kursexpeditionen. Endast klagomål från de kursdeltagare som ligger under gränsen till godkänt kommer att behandlas. Omrättade skrivningar återsändes per post (frankerat kuvert med postadress inlämnas).

Tillfälliga besök av barn

Endast kortvariga besök under ordnade former, med avsikten att visa barnet föräldrarnas studieplats är tillåtna. Inga besök på LA-laborationen av minderåriga.

Information

Vi lägger ut viktig information, t.ex. ändringar i schemat, på hemsidan. Ta för vana att regelbundet läsa meddelandesidan på kursens hemsida. Det är din skyldighet att hålla dig informerad.

Kurslitteratur

Obligatorisk litteratur

- **P Norlén & E Lindström**
Farmakologi, Libris, 2014, tredje upplagan
ISBN 978-91-47-11422-1
- **Kompendier och arbetsmaterial**
Läroboken kompletteras under kursen med föreläsningskompendier och arbetsmaterial till gruppövningarna, seminariet, temadagen och laborationen.

Rekommenderad litteratur:

- **H P Rang, M M Dale, J M Ritter, R J Flower & G Henderson**
Rang and Dale´s Pharmacology, Elsevier Churchill Livingstone, 2016, 8th edition
ISBN 13-978-0-7020-5362-7
- **B B Fredholm**
Basal Farmakologi, Studentlitteratur, 2014, första upplagan
ISBN 9789144050362
- **FASS: Förteckning över humanläkemedel**
Stockholm :
På webben: <http://www.fass.se>
- **Läkemedelsboken 2017**
På webben: <http://www.lakemedelsboken.>

TEXTKOMPENDIUM TILL FÖRELÄSNINGARNA I ALLMÄN FARMAKOLOGI – LÄKEMEDLENS ÖDE I ORGANISMEN – FARMAKOKINETIK OCH FARMKODYNAMIK

Definition av ämnesområdet farmakologi, delområden och besläktade områden - liten ordlista:

- **Farmakologi** (av g pharmakon = läkemedel och logos = lära) – läkemedelslära
- **Farmakokinetik** (av g kineo = röra) – matematiska modeller för läkemedelsomsättning (vad kroppen gör med läkemedlen)
- **Farmakodynamik** (av g dynamis = kraft) – läkemedels verkningar och verkningsmekanismer (vad läkemedlen gör med kroppen)
- **Allmän farmakologi** – allmänna principer vad gäller läkemedlens öde i organismen, farmakokinetik och farmakodynamik
- **Specialiserad farmakologi/systemfarmakologi** – farmakologi inom ett särskilt område - t ex neurofarmakologi och kardiovaskulär farmakologi
- **Receptorfarmakologi** – hur läkemedel verkar via receptorer och mekanismer för signaltransduktion samt beskrivning av dos-effektsamband
- **Molekylär farmakologi** – molekylära farmakologiska mekanismer (överlappar med receptorfarmakologi)
- **Integrativ farmakologi** – farmakologi på organnivå/individnivå – samspelet mellan olika celler och mellan olika vävnader/organ
- **Farmakogenetik** – studier av genetisk påverkan på farmakodynamik och farmakokinetik
- **Farmakogenomik** – hur genetisk information kan användas för att styra preparat- och dosval till den enskilde patienten
- **Farmakoepidemiologi** – studier av läkemedelseffekter på populationsnivå och jämförelser mellan populationer
- **Farmakoekonomi** – den del av hälsoekonomin som handlar om läkemedelsanvändning
- **Klinisk farmakologi** – specialitet med fokus på kliniska problem vid användningen av läkemedel (biverkningar, interaktioner, läkemedel vid nedsatt njur- eller leverfunktion, läkemedel vid graviditet och amning, användning av läkemedels- och metabolitkoncentrationer för att styra behandlingen etc). Den patientnära användningen av läkemedel handläggs oftast av läkare inom andra discipliner som i sin tur kan ta hjälp av kliniska farmakologer.
- **Farmakoterapi** – behandling av sjukdom med läkemedel (att jämföra med t ex kirurgi, fysisk träning, samtalsterapi etc)
- **Kemoterapi** – att med selektivt verkande kemiska medel behandla infektionssjukdomar eller cancer
- **Toxikologi** (av g toxikon = gift) – giftlära – har flera underområden som läkemedelstoxikologi (gränsen mellan farmakologi och toxikologi ofta en dosfråga) och omgivningstoxikologi
- **Farmaci** (av g pharmakeia = läkemedelskonst) – apoteksvetenskapen – läran om läkemedlens tillredning (jfr farmaceut av g pharmakeus = läkemedelsblandare)

- **Farmakognosi** – läran om naturprodukter och deras användning som läkemedel eller vid framställning av läkemedel – speciellt framställning av läkemedel av produkter från "naturens tre riken" (ffa från växtriket).
- **Drog** – ordet användes ursprungligen för att beteckna en obearbetad (ej renframställd) naturprodukt med användning som läkemedel – i dagligt tal avses idag narkotika – jfr engelskans "drug".
- **Naturläkemedel** – i dagligt tal har ordet naturläkemedel en något oklar betydelse som läkemedel som hämtas från naturen och som inte ingår i skolmedicinens arsenal. I själva verket hämtar även skolmedicinen fortfarande en hel del ämnen från naturen för framställning av läkemedel. Enligt de EU-direktiv som sedan några år tillämpas i Sverige ska man skilja på 1) växtbaserade läkemedel (där det, för att medlet ska bli godkänt av Läkemedelsverket, krävs vetenskapliga studier som bevisar effekten för det aktuella användningsområdet), 2) Traditionella växtbaserade läkemedel (där det inte finns några krav på kliniska studier av effekten) och 3) Naturläkemedel (som numera har definitionen "läkemedel vars verksamma beståndsdelar utgörs av en djurdel, bakteriekultur, mineral, salt eller saltlösning"). För mer information se Läkemedelsverkets hemsida.
- **Biologiska läkemedel** – preparat vars aktiva substans har producerats i eller renats fram ur material av biologiskt ursprung (levande celler eller vävnad). Biologiska läkemedel är oftast mycket komplexa, de kan t ex vara vacciner, blodprodukter/hämtade från blodplasma (t ex albumin, immunoglobuliner, koagulationsfaktorer), antiserum (mot olika typer av gift, t ex ormgift), antikroppar, enzymer etc.

Läkemedelsnamn

- Kemiska namn (t ex 1-isopropylamino-3-(1-naftyl-oxi)-2-propanol)
- Generiska namn (t ex propranolol)
- Varumärkesnamn - namn på farmaceutisk specialitet (t ex inderal, men även propranolol)

Läkemedlens öde i organismen - introduktion

Det finns vissa generella principer för hur läkemedel tas om hand av kroppen. Samtidigt är det viktigt att förstå att olika läkemedel, beroende på olika kemiska egenskaper, kan hanteras på olika sätt av kroppen och att olika individer kan hantera samma läkemedel på olika sätt både kvantitativt och kvalitativt. För vissa läkemedel är den interindividuella variationen i effekt särskilt stor när samma dos läkemedel ges till olika individer.

Dessutom kan det hända att samma dos läkemedel till samma individ ger olika effekt vid olika tillfällen t ex på grund av toleransutveckling (se nedan).

Det finns flera steg fram till det att en viss effekt uppnås - många faktorer påverkar hur mycket effekt man får av en viss ordinerad dos - mycket kan hända på vägen! För att hitta rätt dos hos den enskilde patienten krävs kunskaper om läkemedlens öde i organismen.

Läkemedlens "resa genom kroppen" kan uppdelas enligt följande:

1. Administrering
2. Absorption till blodet, undantag: lokalt verkande medel (t ex salvor, antacida, vissa laxermedel) och när läkemedel injiceras direkt in i blodet (då absorptionssteget "hoppas över").
3. Distribuering (= fördelning) till kroppens olika organ.
4. Eliminering
 - a. Metabolism (= omvandling), vissa läkemedel lämnar dock kroppen helt eller delvis i oförändrad form.
 - b. Utsöndring

Dessa steg kan illustreras schematiskt och trots att de ofta överlappar varandra i tid kan de ofta urskiljas i plasmakoncentrationskurvor. Det är naturligtvis så att läkemedlens effekt är viktigare än plasmakoncentrationen i sig, men ofta finns ett påvisbart samband mellan plasmakoncentrationen och graden av terapeutisk effekt och biverkningar. För att hos den enskilde patienten nå fram till den dosering som ger bästa möjliga terapeutiska effekt och samtidigt så lite biverkningar som möjligt, är det för vissa läkemedel (speciellt vid underhållsbehandling) av stort värde att göra plasma-koncentrationsbestämningar.

Sambandet mellan dos/koncentration och effekt – introduktion

Många läkemedel verkar genom att påverka receptorer för kroppsegna substanser (transmittorsubstanser, hormoner etc). Andra verkar genom att påverka jonkanaler, transportproteiner eller enzymer. Ofta går det att fastställa ett samband mellan dos och effekt och att illustrera detta grafiskt med sk dos-effekt-kurvor.

Egentligen är det som regel endast en liten andel av de administrerade läkemedelsmolekylerna som "gör jobbet". Även om den biologiska tillgängligheten är hög (se nedan), når som regel huvuddelen aldrig fram till verknings-platsen/platserna (receptorerna etc) utan går åt till att "fylla upp systemet". Många läkemedelsprodukter utgörs dessutom av racemat, dvs blandningar av två former (enantiomerer) av samma molekyl som är varandras spegelbilder. Så är oftast fallet om läkemedel framställs syntetiskt, medan läkemedel som hämtas från naturen, som t ex morfin, som regel utgörs av endast den ena enantiomeren. Molekyler som kan uppträda i flera former som är varandras spegelbilder, sägs vara kirala (efter grekiskans ord för hand, cheir, där molekylerna kan liknas vid en vänster- respektive högerhand). Ofta är det endast den ena enantiomeren som svarar för läkemedlets terapeutiska effekter, medan dess spegelbild kan sakna effekt eller kanske förorsaka biverkningar. Det finns flera exempel på läkemedel som består av endast en enantiomer och som utvecklats ur tidigare preparat vilka utgörs av racemat – t ex magsårsmedletesomeprazol (Nexium®) från omeprazol (Losec®) och det antidepressiva medlet escitalopram (Cipraxel®) från citalopram (Cipramil®).

Ett läkemedel förlorar som regel inte sin aktivitet i och med att det framkallar sin effekt. Inaktiveringen är alltså som regel inte knuten till den mekanism varigenom läkemedlet utövar sin effekt. Rejält vattenlösliga läkemedel kan lämna kroppen helt oförändrade och t ex penicillin har tidigare t o m använts som "flergångsläkemedel".

Administrering av läkemedel

Två huvudtyper av administreringssätt:

- **Per oral administrering** – läkemedlet sväljs, absorberas från mag-tarmkanalen, (huvudsakligen från tunntarmen beroende på den stora absorptionsytan och den förhållandevis långa tiden läkemedlet befinner sig där) och passerar levern innan det når övriga kroppen.
- **Parenteral administrering** – läkemedlet administreras "vid sidan om tarmen" (t ex genom injektion) och når systemcirkulationen utan att först passera levern.

Vid peroral administrering kan vissa läkemedel ge lokalirritation (gastrit). Detta gäller t ex acetylsalicylsyra. Risken för irritation av magsäckens slemhinna kan minskas genom magsaftresistent dragering. Det kan även vara fördelaktigt att ta läkemedlet med föda. Administrering i samband med födointag förlångsammare dock som regel absorptionen och ibland kan det även leda till att en minskad andel av dosen absorberas (se nedan).

Biologisk tillgänglighet

Biologisk tillgänglighet = den andel av administrerad dos som når systemcirkulationen i oförändrad form.

Nedsatt biologisk tillgänglighet vid per oral administrering kan bero på:

- **Bristande absorption.** Hur stor andel av given dos som absorberas (når blodet i Vena Porta) kan påverkas av: 1) Den galeniska utformningen (läkemedelsberedningens sammansättning/utformning). 2) Eventuell inaktivering i magsäcken och tarmen före absorptionen pga surt pH, enzymatisk nedbrytning etc. 3) Eventuellt födointag i samband med administreringen. 4) Läkemedlets förmåga att passera biologiska membraner (avgörs f f a av läkemedlets fettlöslighet, se nedan). 5) Effluxproteiner i tarmväggen, d v s bärarproteiner för transport i motsatt riktning, d v s tillbaka till tarmlumen (dessa bärarproteiner kan ses som ett skydd mot kroppsfrämmande substanser).
- **Första passage metabolism** (= "första passage effekt"). Vissa läkemedel inaktiveras till stor del i tarmväggen och levern på vägen till systemcirkulationen. Ibland ses en dosberoende biologisk tillgänglighet pga enzymsmättnad vid dosökning (gäller för t ex lidokain, propranolol, och acetylsalicylsyra). En bristande absorption ger däremot som regel inte en dosberoende biologisk tillgänglighet (passiva processer som inte kan mätas).

Biologisk tillgänglighet diskuteras oftast vid p.o. administrering men kan vara nedsatt även vid andra administreringssätt.

Ett ofta använt sätt att beräkna den biologiska tillgängligheten är att jämföra ytan under plasmakoncentrationskurvan vid exempelvis p.o. administrering med den vid i.v. administrering. Vid i.v. administrering är den biologiska tillgängligheten definitionsmässigt 100 %.

För att minimera första passage-metabolismen i levern och ändå undvika injektion kan medel ges **sublingualt** – (t ex nitroglycerin vid angina pectoris). Första passage metabolismen undviks då eftersom blodet från munbotten inte går förbi levern innan

det når systemcirkulationen. Dessutom får man effekt snabbare än efter p.o. behandling.

Rektal administrering (som suppositorier = stölpiller) används för lokal behandling men även för systemisk behandling när peroral behandling inte är möjlig t. ex vid kräkningar eller till barn som inte vill eller kan svälja sin medicin (t ex det smärtstillande och febernedsättande medlet paracetamol). Absorptionen är dock ofta osäker och den biologiska tillgängligheten låg och variabel.

Vanliga parenterala administreringsvägar:

- **Intravenöst, i.v.** – ger fullständigt upptag och snabb effekt - absorptionssteget "hoppas över" – definitionsmässigt **100% biologisk tillgänglighet**. Fördelning i blodet (max-konc i blodprov) nås inom någon minut. Lokalirritation (tromboflebiter) och akuta hjärt-kärl-reaktioner kan förekomma. Risk för allergiska reaktioner på vissa läkemedel – risken för anafylaktisk chock (av t ex penicilliner) är större vid i.v. än vid p.o. administrering. Oljelösningar kan inte ges iv på grund av risk för fettemboli, det kan däremot emulsioner, t ex med diazepam, Stesolid® novum). Endast lösningar som är isotona med plasman får ges i.v. (risk för hemolys eller agglutination av erytrocyterna vid injektion av hypo- eller hypertona lösningar).
- **Intramuskulärt, i.m.** – även oljelösningar av riktigt fettlösliga läkemedel kan ges – risk för lokalirritation och smärta – absorptionen varierar med det lokala blodflödet. Depåer kan läggas i.m.
- **Subcutant, s.c.** – endast små mängder kan ges. Risk för lokalirritation och smärta. Absorptionen varierar med det lokala blodflödet (jfr chock).
- **Inhalation** – endast gaser (narkosgaser) eller aerosoler (t. ex. astmaläkemedel). Aerosol = i luften "lösta" droppar eller fasta partiklar som är så små att de håller sig svävande i luften under längre tid (jfr virus, industrirök, pollen, radioaktivt nedfall, bilavgaser, insektsgifter etc.). Ju mindre partiklar desto längre ner i bronkträdet når de – små partiklar åker till stor del ut ur luftvägarna igen vid utandning.

Ytterligare exempel på parenterala administreringsvägar:

- **Intraarteriellt, i.a.** – sällsynt (t ex röntgenkontrastmedel, cytostatika).
- **Percutant** – kräver hög grad av fettlöslighet – vehikel och ev. ocklusionsförband påverkar absorption – plåster användes för administrering av fentanyl (opioid) nitroglycerin (vid angina pectoris), nikotin (vid rökavvänjning), antikolinergika (mot åksjuka) etc – systemeffekter kan även uppkomma oavsiktligt vid lokalbehandling med salvor (t ex kortisonsalva).
- **Intracutant** – används vid allergitester, tuberkulinprovning etc.
- **Intrathekalt** – injektion direkt in i subaraknoidalrummet – t ex morfin och lokalanestetika vid svåra smärtor.
- **Epiduralt** – utanför de hinnor som omger ryggmärgskanalen – t ex lokalanestetika vid förlossningar.
- **Intranasalt** – t. ex. vissa hormonpreparat.
- **Ögondroppar** – t ex medel vid grön starr (glaukom).

ABSORPTION AV LÄKEMEDEL

Avgörande för absorptionen (och även för distribuering och eliminering) av ett läkemedel, är dess förmåga att passera cellmembraner och andra biologiska membran.

Cellmembranet består huvudsakligen av fett - skilj på:

- **Kanaler/porer i själva cellmembranet** - av tveksam betydelse för passage av vattenlösliga läkemedel.
- **Öppningar/porer mellan intilliggande celler, t ex endotelceller i kapillärväggarna** – tillåter passage av de flesta läkemedelsmolekyler, men ju större en molekyl är desto svårare är det att passera (molekyler på bortåt 100 000 Da passerar mycket sakta) – den viktigaste transportvägen för vattenlösliga läkemedel – saknas i hjärnans och placentans kapillärbäddar (se nedan).

Typer av transport över biologiska membraner:

- **Enkel diffusion** – genom membranens fettskikt eller för vattenlösliga ämnen genom porer (endast små molekyler) – en koncentrationsskillnad utgör drivkraft - går alltid med en koncentrationsgradient – passiv.
- **Filtration** – en hydrostatisk tryckskillnad utgör drivkraft – går alltid med en tryckgradient – passiv – jfr den glomerulära filtrationen i njurarna.
- **Carriermedierad transport** – ett transportsystem av protein (= carrier) överför ämnen från ena sidan av membranet till den andra – **två subtyper:**
 - **Aktiv transport** – energiberoende – kan gå mot en koncentrationsgradient – stereospecifik (d.v.s. bara ämnen som passar in i bärarproteinet kan transporteras) – kan mättas – konkurrens kan uppstå mellan olika ämnen som transporteras med samma carrier (läkemedel kan verka genom att påverka kroppsegna substansers transport och även läkemedelsinteraktioner kan ha denna mekanism).
 - **Faciliterad diffusion** – liknar delvis aktiv transport – konkurrens kan uppstå – dock passiv och inte energiberoende – kan inte gå mot en koncentrationsgradient.

I engelskspråkig litteratur används begreppen "ATP-binding cassette (ABC) transporters" respektive "solute carrier (SLC) transporters" för att beteckna bärarproteiner som medierar aktiv respektive passiv transport. P- glykoproteiner är en viktig grupp "ABC-transporters" som finns i bl a mag-tarm- kanalen, runt hjärnans blodkärl och i njurarna och som påverkar många läkemedels absorption, distribution och elimination. I tarmen kan P- glykoproteiner fungera som "effluxproteiner" som motverkar att ämnen kommer in i kroppen. Denna typ av transportproteiner kan också orsaka så kallad "multidrug resistance" i cancerceller och mikroorganismer.

- **Pinocytos/fagocytos** – cellen äter/dricker – endast av betydelse för vissa stora molekyler.

Diffusion genom fettskikt och olika former av carriermedierad transport är de viktigaste typerna av transport vid läkemedlens passage mellan olika vätskerum i kroppen.

Faktorer som påverkar absorptionen av läkemedel:

- **Läkemedlets grad av fettlöslighet** – avser primärt den ojoniserade formen av läkemedlet. Ämnen med hög fettlöslighet har lätt att passera biologiska membraner – kan lösa sig i de fettrika biologiska membranerna och därigenom utnyttja hela membranytan. Ämnen med låg fettlöslighet har svårt att passera – måste passera genom porer eller öppningar mellan intilliggande celler i slemhinnor och kapillärvägg – utgör en mycket liten del av den totala kapillärytan – läkemedlets molekyelstorlek i förhållande till porstorleken avgörande för transporten. Dock krävs t ex vid p.o. administrering också en viss grad av vattenlöslighet för att läkemedlet skall kunna lösas i t ex tarminnehållet och kunna tas upp – extremt fettlösliga ämnen är beroende av tillgången på galla för sin absorption.
- **Omgivningens pH** – d.v.s. pH i det vätskerum läkemedlet befinner sig i före absorptionen – gäller de läkemedel som utgör syror eller baser och som således kan föreligga i joniserad (= laddad) eller ojoniserad (= oladdad) form. Den ojoniserade formen av ett läkemedel tas upp mycket lättare än den joniserade – är mer lipofil. Avgörande för om ett visst läkemedel föreligger till övervägande del i joniserad eller i ojoniserad form är, utöver omgivningens pH, dess pKa-värde. En syra är övervägande joniserad vid högt pH och övervägande ojoniserad vid lågt pH, d.v.s. membranpassage gynnas av lågt pH. En bas är övervägande joniserad vid lågt pH och övervägande ojoniserad vid högt pH, d.v.s. membranpassage gynnas av högt pH. Observera att en syra/bas aldrig helt övergår i joniserad eller ojoniserad form – ”det finns alltså alltid litet kvar av den form som är i underskott”. Ett exempel: basiska lokalanestetika har sämre effekt i inflammerad vävnad än normalt – lågt pH ger dålig vävnadspenetrations. När det gäller p.o. absorption har syra/bas egenskaperna för de läkemedel som användes i kliniken som regel liten betydelse. Även sura läkemedel absorberas huvudsakligen från tunntarmen trots att pH är betydligt högre där än i ventrikeln. Detta beror på den stora absorptionsytan i tunntarmen och den långa tiden läkemedlet befinner sig där. Basiska substanser (t ex basiska narkotika som kokain och amfetamin) kan dock tendera att ansamlas i ventrikeln genom så kallad ”ion trapping” = jonfälla – mycket högre konc i maginnehållet än i plasma.
- **Läkemedlets molekyelstorlek** gäller endast hydrofila ämnen (fettlösliga ämnen kan lösa sig i hela cellmembranet).
- **Blodflödet på absorptionsstället** – gäller ffa vid s.c. administrering.

Vid peroral administrering tillkommer följande faktorer:

- **Födointag/fasta** – vid komplexbindning, t ex mellan tetracykliner och kalciumjoner i mjölk, kan absorptionen hämmas eftersom komplexen inte kommer igenom slemhinnan – även en mekanism för läkemedelsinteraktioner.
- **Ventrikeltömning och tarmmotilitet**
- **Tillgången på galla** (gäller lipofila ämnen)
- **Eventuell sjukdom i mag-tarmkanalen** – t ex diarré och inflammatoriska tarmsjukdomar.
- **Läkemedelsinteraktioner** – t ex mellan tetracyklin och järn (bildning av komplex som inte kan absorberas).

Läkemedelsberedningar med fördröjd absorption är av intresse speciellt för läkemedel med snabb elimination ($t_{1/2} < 4$ tim) som skall tillföras under lång tid och där jämn plasmakoncentration eftersträvas – t. ex. astmaläkemedel (teofyllin, terbutalin), diuretika (furosemid), epilepsimedel (carbamazepin), diabetesmedel (insulin), preventivmedel, antipsykotika (haldol), kalium etc – sådana beredningar kan dock ge större variation i absorptionshastighet och biologisk tillgänglighet än ”vanliga” beredningar.

Metoder för fördröjd absorption vid per oral tillförsel:

- Läkemedlet bakas in i ett **skelett / matrix** varur det frigörs långsamt under passagen genom tarmarna.
- **Läkemedelskristaller omges av ett ytskikt** som långsamt löses upp.
- **Semipermeabel hinna** omger den aktiva substansen vilken långsamt diffunderar ut ur höljet.

Metoder för fördröjd absorption vid parenteral tillförsel:

- Läkemedlet injiceras **i.m. i oljelösning** – eventuellt kan ett extra fettlösligt förstadium till den aktiva substansen användas – detta förstadium kan sakta diffundera från den i.m. depån till plasma varefter enzymatisk klyvning (bioaktivering, se nedan) kan äga rum direkt i plasman eller i levern).
- Tillsats av **viskositetshöjande ämnen** till beredningar för i.m. injektion - förlångsammad diffusion och eventuellt absorption av läkemedlet till det viskositetshöjande ämnet.
- **Pellets subcutant** – sällsynt - används för vissa hormonpreparat - jfr testosteron, antabus, P-medel.
- Bildning av ett **komplex/salt** av läkemedel och ett annat ämne som måste lösas före absorptionen – utnyttjas i vissa insulinpreparat (ex protamin-insulin, Zn-insulin).
- Bildning av **kristaller** av läkemedlet vilka måste gå i lösning före absorption – utnyttjas i vissa insulinpreparat (kristallint insulin).
- **Vasokonstriktortillsats** vid s.c. administrering – användes vid lokalbedövning och medför minskat dosbehov, längre duration och säkrare effekt.

Distribuering av läkemedel

Kroppens vätskerum – andelar (c:a) i procent av kroppsvikten hos man med normal kroppsbyggnad:

- **Totalt kroppsvatten (60%)**
 - **Intracellulärvätska (40%)**
 - **Extracellulärvätska (20%)**
 - **Interstitiell vätska (12-15%)**
 - **Blodplasma (5%)**
 - **Transcellulär vätska (2%)**
 - **Lymfa (1%)**

Interindividuella skillnader i vatteninnehåll och kroppsvätskornas fördelning, som kan ha betydelse för läkemedels distribueringsvolym i kroppen, förekommer beroende på:

- **Ålder** – nyfödda kan bestå av upp till 75% vatten – man blir "torrare med åren" och även fördelningen ändras (ECV minskar från 40% till 20% fram till tonåren).
- **Kön** - kvinnor innehåller i förhållande till kroppsvikten mer fett och mindre vatten än män – 55% av kroppsvikten utgörs normalt vatten.
- **Fetma** - vid kraftig fetma kan 50% av kroppsvikten utgöras av fett - vid kraftig svält är fortfarande 10% fett.
- **Patologiska tillstånd** - dehydrering/ödem.

Skenbar distribueringsvolym, V_d , för ett läkemedel = den teoretiska volym som skulle krävas för att lösa allt läkemedel i kroppen till den koncentration som finns i blodplasma. Den skenbara distribueringsvolymen kan **aldrig bli mindre än plasmavolymen** (innebär att allt läkemedel befinner sig i plasma) men kan i princip bli **hur stor som helst** (upp till flera tusen liter). Stor V_d tyder på ett läkemedel ansamlas i ett eller flera organ.

$$V_d = D / C_0$$

D = dosen

C_0 = plasmakoncentrationen vid tiden 0 – ett teoretiskt värde som erhålles genom att extrapolera plasmakoncentrationskurvens lutning under elimineringsfasen bakåt till tiden 0.

Ju större V_d desto mindre andel av läkemedlet finns i plasma.

Faktorer som påverkar ett läkemedels distribueringsvolym:

- **Läkemedlets grad av hydrofilitet/lipofilitet** – mycket viktig faktor – att lipofila läkemedel har lättare att passera biologiska membran än hydrofila innebär bl. a. snabbare distribution till CNS. Lipofila läkemedel kan dessutom ansamlas i fettväv speciellt vid upprepad dosering (gäller bl. a. bensodiazepiner) vilket kan bidra till en långsam eliminering särskilt hos överviktiga personer och leda till "hang over" av bensodiazepiner och narkosmedel.
- **Genomblödning av kroppens olika organ** – har störst betydelse för lipofila läkemedel som lätt passerar biologiska membran – organ med rik genomblödning som hjärnan får snabbt en hög koncentration av fettlösliga läkemedel (till exempel det snabbverkande narkosmedlet tiopental).
- **pH i kroppens olika vätskerum** – gäller läkemedel som utgör syror eller baser – "jonfällor kan uppstå" – exempel: basiska läkemedel kan ansamlas i ventrikeln och i bröstmjölk (även bröstmjölken är sur i förhållande till plasma).
- **Bindningsplatser i vävnader** – i allmänhet är bindningen reversibel och i jämvikt med den fria fraktionen – undantag finns där bindningen är irreversibel (t ex antimalariamedlet klorokin som inlagras i melanocyter i ögat och tetracykliner som kan inlagras i skelett och tandanlag hos barn).
- **Lokala barriärer** (blod-hjärn-"barriären", "placenta-"barriären" etc) utgör inga absoluta barriärer – oftast mer effektiva för hydrofila ämnen än för lipofila. Två exempel:
 - **Blod-hjärnbarriären** – läkemedel kan nå in i hjärnan på i princip två sätt: 1) Passage av kapillärväggar + gliaceller (= astrocyter) som omger

kapillärerna – in i interstitialvätskan i hjärnvävnaden. 2) Passage från plasma ut i cerebrospinalvätskan – bildas i plexus choroideus och tas tillbaka till blodet i arachnoidalvilli. Faktorer som bidrar till att hålla koncentrationen av många substanser lägre i centrala nervsystemet än i plasma: 1) Gliaceller omger den största delen kapillärväggarnas yta. 2) Få eller inga och ovanligt små porer i kapillärväggarna endotelceller. 3) Inga öppningar mellan kapillärendotelcellerna ("tight junctions"). 4) Effluxproteiner transporterar ständigt ut vissa substanser tillbaka till blodet. 5) Ständig turn over av CSF – total volym c:a 200 ml som "byts" var 10:e timme. 6) Mycket låg proteinkoncentration i cerebrospinalvätskan som läkemedel kan binda sig till. Blodhjärnbarriären är mindre effektiv vid meningit (hjärnhinneinflammation) vilket kan vara gynnsamt vid behandling med antibiotika/kemoterapeutika.

- **Placentabarriären** – utgör ett skydd för fostret, men i stort sett allt som en gravid kvinna intar kan ändå förväntas nå in till fostret i större eller mindre utsträckning. Läkemedel och andra ämnen som påverkar centrala nervsystemet passerar som regel med lätthet över till fostret eftersom ämnen som kan passera blod-hjärnbarriären även kan passera placentan (jfr koffein, nikotin, alkohol, narkotika, sömnmedel, epilepsimedel etc). Passiv diffusion är även här vanligaste transportmekanismen för läkemedel genom cellmembranerna. Placentan förändras under hela graviditeten. Studier som görs i slutet av graviditeten, vilka är de vanligaste på människa, behöver inte vara representativa för situationen i början av graviditeten, då de stora organsystemen anläggs och då risken för grava missbildningar är särskilt stor. Stora skillnader föreligger mellan olika djurslag och mellan djur och människa vilket försvårar tolkningen av djurförsök till att gälla förhållandena hos människa.

- **Plasmaproteinbindningsgraden för läkemedlet** – den bundna andelen som är biologiskt inaktiv utgör en depå som i regel står i dynamisk jämvikt med den aktiva fria andelen. Det är framför allt läkemedel som är svaga syror som uppvisar hög plasmaproteinbindningsgrad (bl. a. dikumarol, fenylbutazon, sulfonamider och salicylater). Det viktigaste läkemedelsbindande proteinet i plasma är albumin – för kroppsegna ämnen finns speciella transportproteiner - ofta globuliner. Ett antal basiska läkemedel, t ex propranolol, alprenolol, kinidin, klorpromazin, lidocain, petidin och tricykliska antidepressiva som amitryptilin och nortryptilin, binds till ett surt glykoprotein (orosomukoid). Plasmaprotein-bindningsgraden anges i procent av totalkonc i plasma (alltså inte i procent av totalmängden läkemedel i kroppen!). Vid plasmakoncentrations-bestämningar mäts som regel summan av bundet och fritt läkemedel. Eftersom effekten av läkemedel som regel korrelerar till den fria koncentrationen i plasma och inte till totalkoncentrationen, kan det tyckas att resultatet av plasmakoncentrationsbestämningar och den kliniska effekten inte alltid "stämmer överens". Olika läkemedel uppvisar högst olika proteinbindningsgrad vilket i sin tur påverkar läkemedlets egenskaper. En hög plasmaproteinbindningsgrad bidrar till att hålla läkemedlet kvar i plasmarummet och därmed till en liten V_d . Som regel är plasmaproteinbindningen reversibel. Den bundna andelen utgör en depå som står i dynamisk jämvikt med den fria fraktionen som kan lämna plasmarummet

och utöva effekt.

Hög plasmaproteinbindningsgrad för ett läkemedel bidrar till (observera att andra faktorer som vävnadsbindning etc också påverkar):

- **En lång halveringstid ($t_{1/2}$)** - för de flesta läkemedel är endast den fria fraktionen tillgänglig för eliminering (undantag finnes dock).
- **Liten skenbar distribueringsvolym** - vid riktigt hög plasma-proteinbindningsgrad (>95%) och försumbar vävnadsbindning kommer över hälften av totalmängden läkemedel i kroppen att återfinnas i plasma.
- **En relativt sett hög terapeutisk koncentration i plasma** (bundet + obundet).
- **En potentiell risk för interaktion** med andra läkemedel som binds till samma bindningsställe på proteinet genom bortträngning = displacement. Har dock klinisk betydelse endast under vissa förutsättningar - risken har ofta överdrivits.
- **Potentiell risk för ökad effekt vid levercirros och njurinsufficiens** (leder till hypoalbuminaemi).

Eliminering av läkemedel

Metabolism

Kroppens främsta organ för omvandling och avgiftning av främmande ämnen inklusive läkemedel är levern. Utöver levern bidrar tarmslemhinnan, njurarna, lungorna, placenta och blodplasman. Hydrofila ämnen har svårt att nå in till de intracellulärt belägna enzymesystemen och behöver som regel inte heller omvandlas för att kunna utsöndras med urinen. Dessa ämnen utsöndras därför vanligen oförändrade. Lipofila ämnen däremot filtreras visserligen i njurens glomeruli, men återupptas effektivt till blodet i njurtubuli. För att dessa ämnen skall lämna kroppen krävs det alltså att de omvandlas till mer vattenlösliga föreningar. Metabolismen tjänar alltså till att förbereda substanser inför den stundande renala utsöndringen – till att göra denna mer effektiv. Samtidigt leder metabolismen ofta till en inaktivering av läkemedlen – dock inte alltid.

Läkemedelsmetabolismen förlöper ofta som en tvåstegsprocess:

- **FAS I:** Icke syntetiska reaktioner (kemiska omvandlingar som oxidation, reduktion och/eller hydrolys)
- **FAS II:** Syntetiska reaktioner (konjugering till vattenlösliga kroppsegna substanser – glukuronsyra, svavelsyra, ättikssyra, glycin etc).

Ofta finns alternativa vägar som kan förlöpa parallellt och ge upphov till flera olika nedbrytningsprodukter med varierande grad av biologisk aktivitet. Läkemedel som har biologiskt aktiva metaboliter blir ofta mer komplicerade att använda.

En stor andel av läkemedelsmetabolismen äger rum i leverns släta endoplasmatiska retikel - där sker glukuronideringar, de flesta oxideringar samt vissa reduktioner och hydroxyleringar. Till det släta endoplasmatiska retiklet är knutet ett oxidationssystem där de många medlemmarna i den järnhaltiga proteinfamiljen cytokrom P450 (CYP) ingår som mycket viktiga oxiderande enzym (ljusabsorption vid 450 nm vid exposition för CO, ger även levern dess rödbruna färg, därav namnet cytokrom P450). De olika

formerna av CYP har var sin benämning (t.ex. CYP3A4 och CYP2D6). Olika CYP ansvarar för nedbrytningen av olika grupper av läkemedel. En induktion eller hämning av en viss sådan "CYP" kommer alltså att påverka metaboliseringstakten av vissa läkemedel medan andra läkemedels elimination inte påverkas alls. Idag är c:a 60 CYP-gener kända.

För ett visst läkemedel kan metabolismhastigheten (och i vissa fall även vägvalet) variera från individ till individ och även mellan olika tillfällen hos samma individ (exempelvis på grund av intag av andra läkemedel eller alkohol).

Faktorer som kan påverka metaboliseringstakten:

- **Genetiskt styrda variationer** – för vissa läkemedel förekommer mycket stora variationer i läkemedelsmetaboliserande förmåga människor emellan – då kan man behöva individualisera doseringen och styra den efter plasmakoncentrationen – gäller t ex epilepsimedlet fenytoin. Med ökande kunskaper om exempelvis CYP-generna kan det i framtiden bli kliniskt mycket användbart att i förväg "typa" patienter med avseende på dessa gener för att lättare hitta rätt dosering vid läkemedelbehandlingar.
- **Åldern** – leverns läkemedelsmetaboliserande förmåga blir inte fullt utvecklad förrän efter c:a 1 år – speciellt under den första månaden är glukuronideringsförmågan dålig – påverkar även elimineringen av endogena ämnen som bilirubin. Vid hög ålder kan förmågan att metabolisera vissa läkemedel avta, men levern har som regel ändå en betydande överkapacitet.
- **Eventuell enzyminduktion** - många läkemedel mm har enzyminducerande förmåga – t ex johannesört, fenytoin, steroider, alkohol och nikotin – detta är en möjlig mekanism bakom toleransutveckling, s.k. indirekt toleransutv. Inte bara det inducerande ämnets metabolism kan beröras – s.k. korstolerans kan uppstå – en viktig interaktionsmekanism! Exempelvis kan behandling med Johannesört leda till att P-piller och cytostatika får minskad effekt. Enzyminduktionen upphör inom loppet av dagar eller veckor sedan det inducerande ämnet försvunnit ur kroppen.
- Läkemedel och andra ämnen som finns i kroppen samtidigt kan i vissa fall **hämna varandras metabolism** – exempelvis kan ämnen i grapefruktjuice hämma CYP3A4 så att läkemedel som bryts ner med hjälp av detta enzym (bl.a. blodtrycksmediciner av typen kalciumflödeshämmare) elimineras långsammare med ökad risk för biverkningar till följd.
- **Patologiska tillstånd** Vid hjärtinsufficiens går mindre blod än normalt till levern – vissa läkemedel bryts då ned långsammare än normalt (gäller de läkemedel som normalt bryts ner mycket snabbt i levern, s.k. högclearance-läkemedel, där blodflödet genom levern utgör den begränsande faktorn). Nedsatt metaboliseringstakt och minskad första passage-metabolism vid p.o. administrering på grund av nedsatt leverfunktion ses främst vid mycket grava fall av leverskada (t.ex. kraftig levercirros vid alkoholism).

Metabolismen av fettlösliga läkemedel leder alltså vanligen till:

- Ökad vattenlöslighet – ökad renal utsöndring
- Inaktivering – ibland dock s.k. bioaktivering av en "prodrug" (t.ex. av kodein till morfin)
- Minskad toxicitet – det finns dock gott om undantag, t ex bildningen av levertoxiska metaboliter vid paracetamols nedbrytning

Utsöndring av läkemedel

Den absolut viktigaste utsöndringsvägen för läkemedel och deras metaboliter är med urinen – **urinens volym och sammansättning bestäms av:**

- **Den glomerulära filtrationen** - en passiv transportprocess som ger 125 ml primärurin per minut – allt utom substanser med en molekylvikt över 60.000-70.000 följer med – alltså inte plasmaproteiner och till dessa bundna ämnen.
- **Tubulär sekretion**
 - Aktiv – t ex penicillin och probenecid
 - Passiv – t ex ammoniak
- **Tubulär återresorption**
 - Aktiv – t ex glukos, urinsyra
 - Passiv – t ex urea (= urinämne)

De aktiva transportprocesserna uppvisar ett transportmaximum och kan mättas (jämför glukosuri vid diabetes mellitus). De flesta läkemedel utsöndras renalt via passiva transportprocesser, framför allt genom glomerulär filtration. Lipofila ämnen som filtreras ut i primärurinen återresorberas tillbaka till blodet genom passiv diffusion i tubuli vilket leder till en ineffektiv renal utsöndring (lång halveringstid, $t_{1/2}$). Hydrofila ämnen som filtreras ut i primärurinen har däremot svårt att diffundera tillbaka till plasman genom tubuliväggarna vilket innebär en effektiv renal utsöndring (kort $t_{1/2}$). För vissa läkemedel som är syror respektive baser och vars fettlöslighet (jonisationsgrad) är beroende av omgivningens pH kan utsöndringshastigheten påverkas genom surgörning/alkalisering av urinen (jfr amfetamin + bikarbonat).

Personer med nedsatt njurfunktion har en förlängd halveringstid, $t_{1/2}$, för läkemedel som elimineras huvudsakligen via njurarna. OBS – njurfunktionen blir helt normalt sämre med ökande ålder. Dosminskning är då ofta nödvändig för undvikande av toxiska biverkningar (gäller t ex digoxin sulfa, nitrofurantoin, litium och gentamycin).

FARMAKOKINETIK

Farmakokinetik – att matematiskt försöka beskriva tidsförloppet för ett läkemedels absorption, distribuering och eliminering. Oftast utgår man ifrån mätningar av läkemedlets plasmakoncentration eftersom:

- Det är lätt att ta plasmaprover och inget större obehag för patienten.
- Plasmakoncentrationen vid distributionsjämvikt ofta står i ett visst bestämt förhållande till läkemedelskoncentrationen i biofasen och därmed också till läkemedlets effekt.

Idealt vore annars att kunna ta prover av det vätskerum där receptorerna är belägna - i biofasen.

Syftet med farmakokinetiska beräkningar

- Att göra det lättare och säkrare att bestämma lämplig dos och doseringsintervall (vid upprepad dosering) av ett läkemedel för att få optimal terapeutisk effekt och undgå toxiska biverkningar alternativt utebliven effekt.
- Att öka kunskaperna om läkemedelsinteraktioner, problem vid nedsatt njurfunktion etc.

Två typer av kinetik vid eliminering av läkemedel

1:a ordningens kinetik. De flesta läkemedel elimineras vid normal klinisk användning på ett sådant sätt att en **bestämd andel** av kroppens totala läkemedelsinnehåll försvinner ur kroppen **per tidsenhet** helt oberoende av läkemedelskoncentrationen. Denna typ av kinetik kallas 1:a ordningens kinetik.

Ritar man upp man upp elimineringsförloppet, plasmakoncentration (y) mot tid (x), med linjära skalor, får man en monoexponentiellt fallande kurva. Logaritmeras y-axeln (plasmakoncentrationen) får man en rät linje.

Elimineringskonstanten (K_e) för läkemedlet kan utläsas ur linjens lutning (vinkelkoefficienten, log koncentration mot tid). Ett mer använt mått på elimineringshastigheten för ett läkemedel är dess halveringstid ($t_{1/2}$).

Vid 1:a ordningens kinetik gäller att **$t_{1/2}$ är konstant** och oberoende av läkemedelskoncentrationen.

Efter 4-5 halveringstider kan man i praktiken räkna med att allt läkemedel i en enstaka dos lämnat kroppen:

- 1 $t_{1/2}$ – 50 % kvar
- 2 $t_{1/2}$ – 25 % kvar
- 3 $t_{1/2}$ – 12,5 % kvar
- 4 $t_{1/2}$ – 6,25% kvar
- 5 $t_{1/2}$ – 3,125% kvar

Ytterligare ett sätt att beskriva ett läkemedels försvinnande ur kroppen är att ange **plasmaclearance** för ämnet = den volym plasma som per tidsenhet helt "befrias" från ämnet i fråga. Plasmaclearance är resultatet av alla läkemedelselimineringar (oftast ffa leverns och njurarnas) sammanlagda ansträngningar. I själva verket är det naturligtvis hela plasmavolymen som befrias från en viss andel läkemedel per tidsenhet, men plasmaclearance är ändå ett praktiskt användbart mått på eliminationen.

Av två läkemedel med samma clearance men olika V_d kommer det med störst V_d att försvinna långsammare ur kroppen – "större volym att rena".

Clearance är:

- Direkt proportionell mot elimineringskonstanten (K_e)
- Omvänt proportionell mot $t_{1/2}$
- Direkt proportionell mot den skenbara distribueringsvolymen (V_d)
- Oberoende av plasmakoncentrationen.

0:e ordningens kinetik. Om ett läkemedel ges i så höga doser i förhållande till metaboliseringskapaciteten så att enzymerna mättnas, når man ett tak där metaboliseringstakten inte kan öka mer utan en **bestämd absolut mängd** motsvarande den maximala kapaciteten elimineras **per tidsenhet**. Denna typ av kinetik kallas för 0:te ordningens kinetik. Alkohol är exempel på ett ämne som i "oklinisk" praxis ofta doseras över gränsen för enzymmättnad och som därför sägs elimineras enligt 0:te ordningens kinetik.

Vid 0:te ordningens kinetik är **$t_{1/2}$ inte konstant** utan beroende av mängden läkemedel i kroppen - man talar därför oftast inte om $t_{1/2}$ vid denna typ av kinetik.

I de fall då man vid klinisk användning av ett läkemedel kan nå upp till nivåer som mättar enzymsystemen och där kinetiken därmed kan övergå från 1:a till 0:te ordningens kinetik vid dosökning, sägs läkemedlet ha en **dosberoende kinetik** – detta gäller t.ex. acetylsalicylsyra och epilepsimedlet fenytoin.

Vid dosberoende kinetik och liten terapeutisk bredd är risken för biverkningar särskilt stor.

Farmakokinetiska modeller för att beskriva läkemedels distribuering

Farmakokinetiska beräkningar bygger vidare på modeller där man delar upp kroppen i ett eller flera tänkta vätskerum, "compartments". I de flesta fall har inte dessa compartments någon fysiologisk motsvarighet utan är teoretiska konstruktioner på grundval av plasmakoncentrationskurvan för läkemedlet i fråga.

Det är olika mellan läkemedel vilken modell som bäst anpassar sig till verkligheten - i de flesta fall är det sannolikt fråga om kraftiga förenklingar.

Enkompartmentmodellen är den enklaste farmakokinetiska modellen där läkemedlet förutsättes fördela sig snabbt och likformigt inom ett enda vätskerum - så snabbt att distribueringsfasen kan försummas.

För många läkemedel gäller emellertid att distribueringsfasen tar en icke försumbar tid i anspråk utan gör sig påmind i plasmakoncentrationskurvan. Man får då ta till en **två-compartmentsmodell** (eller modell med ännu fler compartments).

Tvåkompartmentmodellen skiljer upp kroppen i två rum:

Centralt rum: där blodplasman alltid ingår och ofta organ med hög genomblödning som hjärta, lungor, lever, njurar.

Perifert rum: dit läkemedlet fördelas långsammare, som regel vävnader med förhållandevis liten genomblödning - t ex fett-, muskel- (i vila) och benvävnad

Absorption och eliminering sker till respektive från det centrala rummet.

Det är vanligt att man vill att läkemedelskoncentration i plasma (och därmed i biofasen) ska vara någorlunda jämn under lång tid – t.ex. vid behandling av hypertoni, epilepsi och diabetes. Idealet vore en konstantinfusion som vid terapeutisk plasmanivå exakt balanserade eliminationen. I praktiken använder man oftast upprepad dosering med en bestämd dos och doseringsintervall.

Så snart man doserar ett läkemedel oftare än motsvarande 4-5 $t_{1/2}$ för läkemedlet sker en kumulering av till den medelkoncentration i plasma under doseringsintervallet

där den tillförda och den eliminerade mängden läkemedel precis balanserar varandra. Denna medelkoncentration kallas **jämviktskoncentrationen** eller "steady state koncentrationen". Detta gäller endast vid 1:a och inte vid 0:te ordningens kinetik).

Vid upprepad behandling med konstant dos och doseringsintervall avgör läkemedlets $t_{1/2}$ hur lång tid det tar att uppnå jämviktskoncentrationen (anses uppnådd efter 4-5 $t_{1/2}$). Det är bara $t_{1/2}$ som är avgörande.

Hur mycket plasmakoncentrationen varierar mellan doseringarna avgörs av $t_{1/2}$ tillsammans med absorptionens hastighet. För att patienten ska slippa ta läkemedel med kort $t_{1/2}$ allt för ofta finns många läkemedelsberedningar som ger långsam absorption.

Hur hög jämviktskoncentrationen blir avgörs av

- Dosstorlek (D)
- Biologisk tillgänglighet (F)
- Halveringstiden ($t_{1/2}$) / elimineringskonstanten (K_e)
- Distribueringsvolymen (V_d)
- Doseringsintervallet (T)

Sambandet kan matematiskt formuleras: $C_{ss} = \frac{F \cdot D \cdot t_{1/2}}{V_d \cdot T \cdot \ln 2}$ eller

$$C_{ss} = \frac{F \cdot D}{V_d \cdot k_e \cdot T}$$

FARMAKODYNAMISK ORDLISTA

Receptor: ett protein i cellmembranet, cytoplasman eller cellkärnan som kan interagera med en substans (t ex neurotransmittor, hormon eller läkemedel) och där bindningen leder till en effekt i cellen.

Ligand: en substans som kan binda sig till en receptor.

Agonist: en substans som kan binda en receptor och framkalla effekt. **Antagonist:**

en substans som kan motverka effekten av en agonist. **Receptorantagonist:** en

substans som kan motverka effekten av en agonist genom att blockera agonistens bindning till en receptor.

Second messenger: kroppseget kemiskt ämne (t ex cAMP) som bildas vid receptoraktivering och som ofta framkallar en kaskad av kemiska reaktioner som slutligen leder till effekt.

Receptorreserv (spare receptors): ett "överskott" på receptorer som inte behöver binda agonistmolekyler för att maximal effekt ska framkallas. Detta innebär att den begränsande faktorn för den maximala effekten inte är receptorbindningen utan ett steg efter receptorbindningen i händelseutvecklingen fram till effekt.

Agonist: en substans som binder till en receptor (till en viss aminosyresekvens) och som framkallar effekt.

Full agonist: en agonist som kan framkalla maximal effekt (har maximal efficacy / intrinsic activity / inneboende aktivitet).

Partiell agonist: en agonist som inte kan framkalla maximal effekt (har inte maximal inneboende aktivitet / intrinsic activity / efficacy). En partiell agonist kan motverka effekten av en full agonist genom att konkurrera bort den från receptorerna och fungerar då som en kompetitiv reversibel antagonist med viss inneboende aktivitet.

Antagonist: en substans som hindrar en agonist från att utöva effekt. Detta kan ske genom att antagonisten hindrar agonisten från att binda till sin receptor eller på annat sätt. Saknar i sin renodlade form helt inneboende aktivitet / intrinsic activity / efficacy.

Kompetitiv reversibel antagonist: en substans som motverkar effekten av en agonist genom att tävla med agonisten om att reversibelt binda till en viss receptor och som saknar inneboende aktivitet. Kan trängas undan av agonisten efter att den bundit till receptorn. Ger en högerförskjutning av dos-effekt-kurvan för agonist utan att agonistens högsta möjliga effekt påverkas.

Kompetitiv irreversibel antagonist: en substans som irreversibelt binder till samma receptor som en agonist. Innan den bundit kan den tävla med agonisten om bindning till receptorn men inte trängas undan när den väl bundit. Ger en "nedtryckning" av dos-effektkurvan för agonisten utan att tröskelvärdet ändras.

Non-kompetitiv antagonist: en substans som binder till en annan bindningsplats / "target" än agonistens receptor därigenom hämmar agonistens effekt. Detta kan ske genom alloster påverkan på agonistens receptor eller påverkan på ett steg i signalvägen mellan receptorbindning och effekt. Påverkar dos-effektkurvan på samma sätt som en kompetitiv irreversibel agonist.

Selektivitet (specificitet): den relativa förmågan hos en substans att framkalla att en viss effekt med så lite andra effekter som möjligt. Kan uttryckas som förhållandet mellan substansens potens (ED50) vid framkallandet av en effekt jämfört med samma substans potens vid utlösandet av en annan effekt. Receptorselektivitet (receptorspecificitet) avser förmågan att binda/påverka en viss receptor (receptorsubtyp) med så lite bindning till (effekt på) andra receptorer som möjligt.

Inneboende aktivitet (intrinsic activity, efficacy): ett mått på en agonists förmåga att framkalla effekt och avgör om den är en partiell eller full agonist (om effekten kan nå upp till maximum).

Potens: anges vanligen med ED_{50} - ett mått på hur mycket av en substans som krävs för att utlösa en viss grad av effekt (% av max, jfr ED_{25} och ED_{75} etc).
Potensen återspeglas i dos-effektkurvans läge i höger/vänsterled.

ED_{50} : (effektiv dos 50%) den dos som krävs av ett läkemedel eller annan substans för att framkalla 50% av den maximala effekten.

Sensitisering: en ökning av känsligheten för en substans, kan t.ex. inträffa efter behandling med en antagonist.

Desensitisering: en minskning av känsligheten för en substans, kan t.ex. inträffa efter behandling med en agonist.

Tachyfyaxi: en mycket snabb desensitisering.

Toleransutveckling: Att det vid upprepad dosering krävs större och större dos för att få lika stor effekt som efter den första dosen. Detta kan ha farmakodynamiska orsaker (t ex minskad känslighet hos receptorerna) och/eller farmakokinetiska orsaker (ökad elimineringstakt t ex pga enzyminduktion).

Författare Ernst Brodin

GRUPPÖVNING – ALLMÄN FARMAKOLOGI – FARMAKOKINETIK OCH RECEPTORFARMAKOLOGI

Målsättning

Avsikten är att med konkreta och relevanta exempel belysa olika principer för läkemedels upptag, fördelning och eliminering samt att illustrera vissa basala begrepp vad gäller läkemedelseffekter och dos-effektsamband. I gruppövningen ingår också att utifrån ett vetenskapligt arbete diskutera hur smärta och stress hos patienter i samband med tandkirurgi kan påverka absorptionen och metabolismen av smärtstillande läkemedel samt betydelsen av att vissa läkemedel, som t ex vissa smärtstillande medel, kan uppträda i olika kirala former.

Förutsättning

Gruppövningen förutsätter att Du läst på det som förelästs i allmän farmakologi och som står i tillhörande textavsnitt i detta kompendium. Dessutom bör du innan gruppövningen läst den vetenskapliga artikel ("Pain-mediated altered absorption and metabolism of ibuprofen: an explanation for decreased serum enantiomer concentration after dental surgery" av Jamali F & Kunz-Dober C M,) som också finns i detta kompendium.

Utförande

Varje grupp diskuterar och löser arbetsmaterialets uppgifter under två pass (förmiddag och eftermiddag). Varje grupp arbetar i sin egen takt så långt man hinner före lunch och fortsätter sedan med resten på eftermiddagen. Lärare finns närvarande under gruppövningen och det är en god idé att gå igenom en del av gruppövningen före lunch. **Innan Du går hem på eftermiddagen ska alla svar som gruppen kommit fram till, ha gått igenom med en lärare. OBS – glöm inte att skriva på närvarolistan med din namnteckning!**

Hjälpmedel

- Lärobok, utdelade kompendier, anteckningar.
- Millimeterpapper (lin-lin) och logaritmppapper (lin-log) – finns lite längre bak i detta kompendium.
- Räknare (använd gärna den i mobilen).

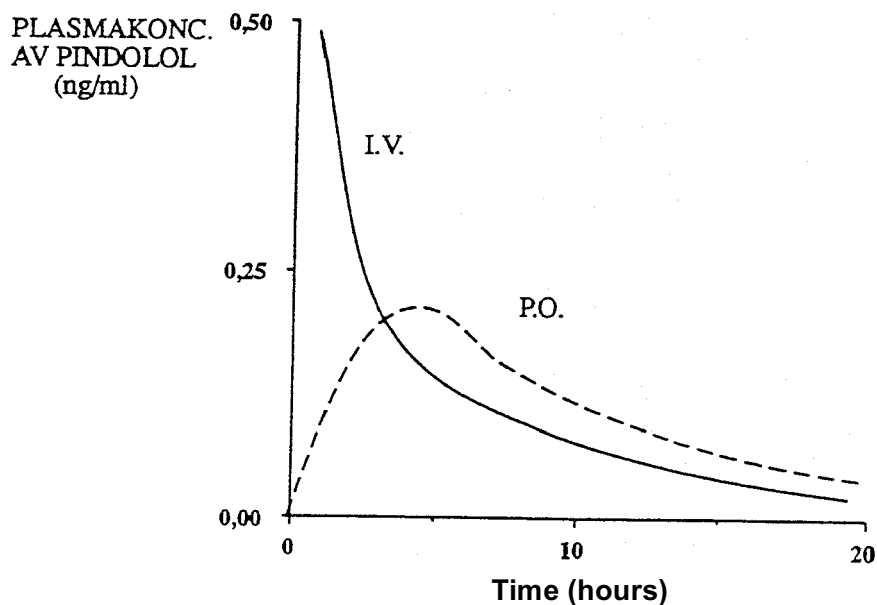
1. Absorption av läkemedel och biologisk tillgänglighet

Med biologisk tillgänglighet vid peroral administrering menas den andel av tillförd dos läkemedel som når systemkretsloppet i oförändrad form. Den biologiska tillgängligheten kan beräknas från arean under kurvan (area under the curve, AUC) för den perorala dosen jämfört med AUC för den intravenösa dosen. Vill man ange den biologiska tillgängligheten i % av given dos multipliceras kvoten med 100:

$$\text{Bioavailability}(\%) = \frac{AUC_{po}}{AUC_{iv}} \times 100$$

Tre olika β -blockare får belysa olika orsaker till variationer i biologisk tillgänglighet.

- 1a. Nedan visas plasmakoncentrationen av pindolol (Visken[®], en oselektiv β -blockare med viss egenstimulerande aktivitet, dvs. egentligen en partiell agonist) efter peroral och intravenös tillförsel av samma dos. I båda fallen återfinns totalt 40% av given dos i urinen i form av oförändrat läkemedel.

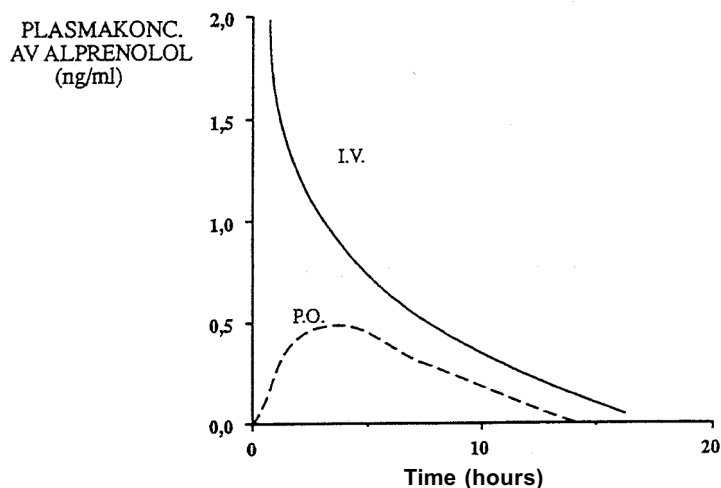


* Ytorna under respektive kurva i figuren ovan är ungefär lika stora. Vad säger det om den biologiska tillgängligheten vid p. o. administrering?

* Vad säger urinutsöndringsdata om den biologiska tillgängligheten vid p.o. tillförsel?

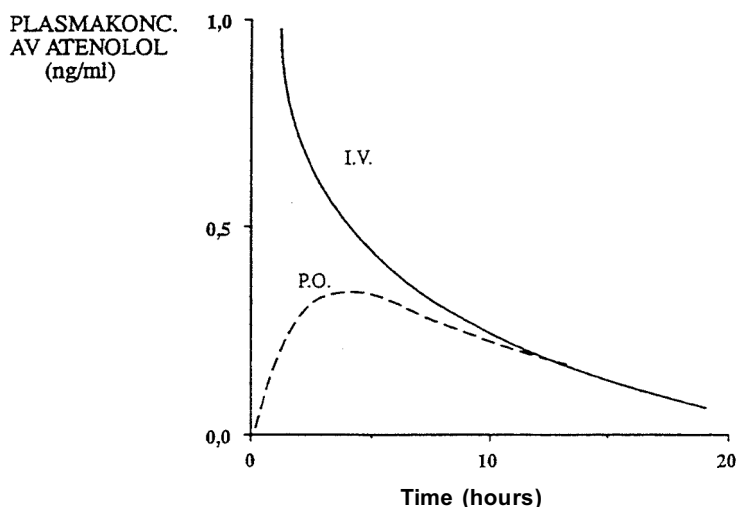
- 1b. β -blockaren alprenolol (en oselektiv β -blockerare med egenstimulerande effekt, som tidigare såldes på den svenska marknaden), absorberas till nästan 100% av tarmslemhinnan. Trots detta skiljer sig plasmakoncentrationen av läkemedlet efter peroral och intravenös administrering av samma dos enligt figuren nedan.

* Förklara mekanismen bakom alprenolols låga biologiska tillgänglighet vid peroral tillförsel. Vilka är nackdelarna med ett preparat som uppför sig som alprenolol?



- 1c. Nedan visas plasmakoncentrationen av en tredje β -blockare, atenolol (tenormin[®], som är β_1 -selektiv och utan egeneffekt) efter peroral och intravenös administrering av samma dos. Två dygn efter administrering av den orala dosen hade patienten utsöndrat 43% av dosen i urinen och 52% i faeces. Efter intravenös administrering utsöndrades 85% av dosen via urinen och 10% i faeces. (Siffrorna avser summan av oförändrat läkemedel och metaboliter.)

* Diskutera olika alternativ beträffande orsaken till den låga biologiska tillgängligheten.
* Vilken mekanism är den troligaste?



- 1b.** β -blockaren alprenolol (en oselektiv β -blockerare med egenstimulerande effekt, Här följer några exempel på detta.
- 1d.** Opioidantagonisten naloxon, som har en närmast obefintlig biologisk tillgänglighet vid peroral administrering beroende på en mycket omfattande första passage metabolism, ingår ändå i två preparat för peroral användning. Dels tillsammans med buprenorfin i preparatet Suboxone® som används vid behandling av opioidberoende och dels tillsammans med oxikodon i preparatet Tarniq®, som används som smärtstillande medel.
- 1e.** Vid inhalationsbehandling av astma med betaagonister och kortikosteroider kan det vara en fördel att använda preparat med en låg per oral biologisk tillgänglighet.

* Diskutera vad som kan vara de rationella skälen till dessa kombinationer.

* Förklara varför!

2. Distribuering av läkemedel.

Distribueringen av läkemedel från blodbanan till olika organ kan vara av stor betydelse för läkemedels tillslagstid, effektduration, beroendepotential etc. Detta illustreras i följande exempel.

- 2a.** Tiopental är ett "ultrakortverkande" lipidlösligt narkosmedel. Efter en intravenös dos somnar patienten nästan omedelbart (efter 30-40 s).

* Förklara varför medlet når CNS så snabbt.

Blodkoncentrationen av tiopental sjunker snabbt och patienten vaknar upp inom 10 min. När detta läkemedel började användas antog man allmänt att den korta verkningsdurationen berodde på en snabb metabolism. Detta visade sig dock felaktigt. Tiopental metaboliseras och utsöndras långsamt (10-15% per timme).

* Förklara varför effekten blir så kortvarig och "vart medlet tar vägen".

* Diskutera även vad som händer vid upprepad administrering av detta medel.

* Tiopental hör till de läkemedel som har en skenbar distribueringsvolym som är större än kroppsvolymen. Förklara hur detta kan vara möjligt och vad som menas med begreppet skenbar distribueringsvolym.

Alla opioider har likartad verkningsmekanism, men farmakokinetiken skiljer sig kraftigt åt mellan olika preparat, vilket har stor betydelse för deras egenskaper och hur de används. Vi har redan träffat på två opioider under denna gruppövning (fråga 1d.). Här följer en fråga beträffande ytterligare två.

- 2b** Heroin är ett rent missbruksmedel som inte används inom vården, medan morfin är mycket ett viktigt medel vid behandling av svår smärta. Heroin är detsamma som diacetylmorfin, dvs morfin med två acetylgrupper.

* Förklara hur denna skillnad mellan molekylerna påverkar de kemiska egenskaperna, farmakokinetiken och de beroendeframkallande egenskaperna hos heroin jämfört med morfin.

3. Eliminering av läkemedel

Bakgrund – sammanfattning av begreppen 0:te och 1:a ordningens kinetik, dosberoende kinetik samt clearance

Vid **0:te ordningens kinetik** (då enzymsystemen är mättade) elimineras en konstant **mängd** per tidsenhet och plasmakoncentrationen sjunker följaktligen med ett visst konstant värde per tidsenhet (t ex ca 0.15 promille/timme för alkohol). Multipliceras detta värde med den skenbara distribueringsvolymen (V_d) för ämnet/läkemedlet, får man fram den mängd som elimineras per tidsenhet (som kan anges i t ex gram ämne/läkemedel per timme).

Vid **1:a ordningens kinetik** (som är den vanligaste typen av kinetik för läkemedel i terapeutiska doser) är det en konstant **andel** av kroppens läkemedelsinnehåll som elimineras per tidsenhet. Eliminationskonstanten (k_e) anger den hastighet med vilken plasmakoncentrationen för läkemedlet minskar och k_e har enheten "per tidsenhet" ($1/\text{tidsenhet}$, t.ex. h^{-1}). Om konstanten k_e , vid 1:a ordningens kinetik, multipliceras med den skenbara distribueringsvolymen för läkemedlet, får man fram värdet på clearance för läkemedlet (som kan anges i t ex ml plasma per minut, se även nedan angående clearance).

Dosberoende kinetik talar man om när man vid en kliniskt relevant dosökning får en övergång från 1:a till 0:te ordningens kinetik pga. enzygmättnad. Teoretiskt sett skulle alla läkemedel kunna uppvisa denna typ av kinetik om dosen ökades tillräckligt, men vid de doser som används kliniskt inträffar detta endast för mindre antal läkemedel.

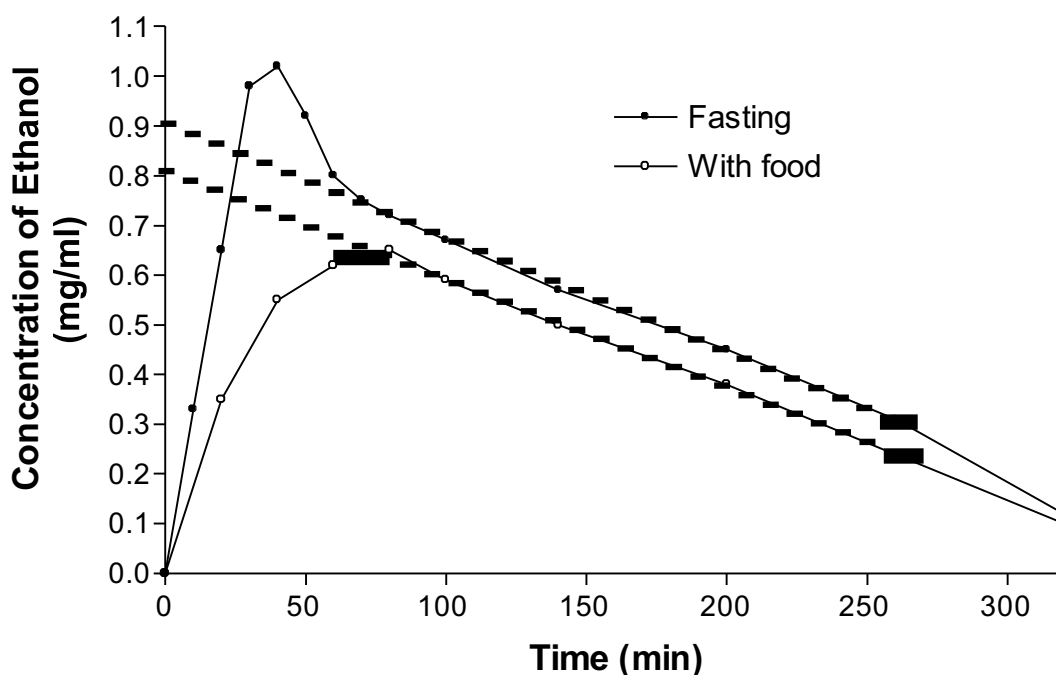
Clearance (Cl) för ett läkemedel är den teoretiska volym plasma som helt renas från läkemedlet per tidsenhet (och som är oberoende av plasmakoncentrationen). Egentligen är det en större volym som delvis (ofullständigt) renas varje tidsenhet. Begreppet clearance förutsätter att första ordningens kinetik gäller.

För läkemedel med samma clearance är halveringstiden direkt proportionell mot V_d , dvs ju större volym läkemedlet är fördelat på desto längre tid tar det att bli av med det. Man bör skilja på clearance i olika organ (t.ex. leverclearance) och plasmaclearance, som avser kroppens totala clearance. Ser man till elimineringen i ett visst organ kan man även använda begreppet extraktionsgrad. Det avser den fraktion av läkemedelsinnehållet i plasma som elimineras vid en passage genom organet och den maximala extraktionsgraden är 1 (vilket innebär att allt läkemedel elimineras vid en passage).

Läkemedel brukar klassas som låg- respektive högclearanceläkemedel (alt. låg- resp. högextraktionsläkemedel). Vanligtvis har högclearanceläkemedel en hög metabolismhastighet i levern. För läkemedel inom "lågclearancegruppen" (huvudparten av alla läkemedel) anses endast den fria andelen av läkemedlet i plasma vara tillgänglig för metabolism och den begränsande faktorn för metabolismhastigheten är leverns enzymkapacitet. För läkemedel inom "högclearancegruppen" av läkemedel (med extraktionskvoter som närmar sig 1), däremot, anses såväl plasmaproteinbundet som fritt läkemedel vara tillgängligt för metabolism (pga. snabb dissociation av bundet läkemedel) och den begränsande faktorn för elimineringen är då mängden läkemedel som förs till det eliminerande organet (vanligen levern) per tidsenhet. Blodflödet genom levern kan då bli en viktig faktor som påverkar hur fort elimineringen går.

- 3a.** Det första exemplet på eliminering av ett ämne från kroppen handlar om alkohol (etanol). Alkoholens kinetik är av stor rättsmedicinsk betydelse. Alkohol elimineras ur blodet enligt nollte ordningens kinetik.

En försöksperson som väger 90 kg intar på fastande mage 10 cl 50% (w/v, dvs vikt/volym) alkohol, vilket innebär att den totala alkoholdosen (D) är 50 gram. Koncentrationer av alkohol i blodplasma (uttryckta i mg/ml, dvs. promille) uppmättes och ritades in i en graf:



* Markera i figuren:

- Absorptionsfas
- Distribueringsfas
- Elimineringsfas

* Bestäm följande parametrar (vid intag av alkohol på fastande mage) och ange sorten noga.

- Koncentrationsminskningen av alkohol i blod per tidsenhet (promille per timme)
- Den "teoretiska" blodkoncentrationen vid tiden 0 (C_0)
- Den skenbara distributionsvolymen (V_d) (anges både i l och l/kg). Utnyttja formeln $V_d = D / C_0$
- Total mängd alkohol som elimineras från kroppen per tidsenhet (g per timme)

* Är det meningsfullt att bestämma $T_{1/2}$ vid denna typ av kinetik?

Samma person som i exemplet ovan intog, vid ett annat och något festligare tillfälle, samma mängd alkohol tillsammans med föda. De alkoholkoncentrationer som då uppmättes i blodet finns också inritade i grafen på förra sidan.

* Diskutera vilka orsakerna kan vara till den långsammare absorptionen och den minskade biologiska tillgängligheten för alkohol vid detta tillfälle.

- 3b.** Fenobarbital (molekylvikt 232 g/mol) är ett barbitursyrederivat (pK_a 7.3), som bl.a. höjer kramptröskeln och som sedan lång tid används vid behandling av epilepsi. Medlet utgör ett alternativ efter diazepam vid status epilepticus. Terapeutiskt intervall: 45-130 $\mu\text{mol/l}$. Fenobarbital elimineras enligt första ordningens kinetik.

Följande exempel gäller en pojke (kroppsvikt 10 kg) som gavs 100 mg fenobarbital intravenöst för att kupera ett epilepsianfall. Blodkoncentrationen av fenobarbital mättes var 10:e timme.

Time after inj. (hours)	Phenobarbitone conc ($\mu\text{mol/l}$)	Time after inj. (hours)	Phenobarbitone conc ($\mu\text{mol/l}$)
10	56	80	22
20	49	90	19
30	43	100	17
40	37	110	14
50	33	120	12.5
60	29	130	11
70	24	140	9.5

* Åskådliggör dessa värden i två diagram, ett lin-lin-diagram på vanligt "millimeterpapper" (skala: 1 cm = 10 tim på x-axeln och 1 cm = 2.5 $\mu\text{mol/l}$ på y-axeln) och ett lin-log-diagram på semilogaritmiskt papper (skala: 1 cm = 10 tim på x-axeln (lin-skala) och koncentrationen avsättes på log-skalan).

* Bestäm följande parametrar (glöm ej att ange enhet):

- C_0
- V_d
- $T_{1/2}$

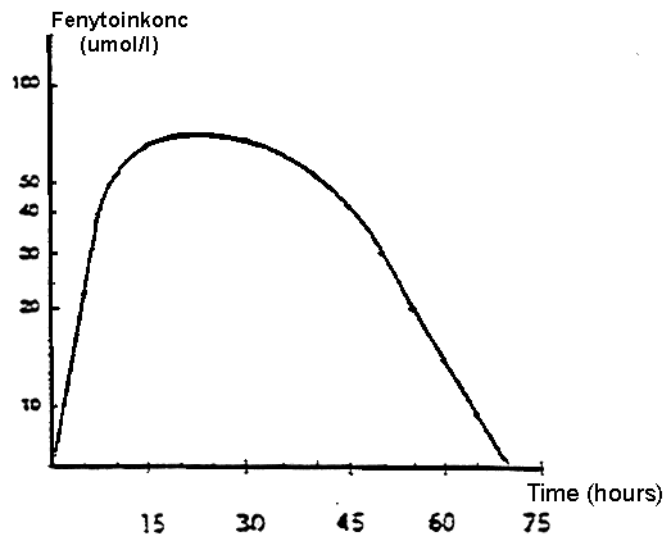
* Hur länge kvarstår den terapeutiska blodkoncentrationen av fenobarbitaldosen?

Eliminering av fenobarbital kan påverkas genom att ändra urinens pH. Detta används vid behandling av fenobarbitalintoxikationer.

* Hur skall urinens pH ändras för att påskynda elimineringen av fenobarbital?
Förklara mekanismen.

- 3c. Fenytoin är ett antiepileptikum som används vid grand mal. Fenytoin uppvisar s.k. dosberoende kinetik. Fenytoin metaboliseras i levern till 95% och leverns metaboliserande enzymer kan mättas, vilket förklarar fenytoins kinetik. Terapeutiskt intervall: 40-100 $\mu\text{mol/l}$.

Nedan visas koncentrationen av fenytoin i plasma efter intag av 400 mg peroralt. Antag att absorptionen av fenytoin är avslutad inom 15-20 timmar efter intaget.



* Definiera vad som menas med dosberoende kinetik. Var på kurvan elimineras fenytoin efter 1:a respektive 0:te ordningens kinetik?

* Diskutera vilken betydelse denna dosberoende kinetik kan ha vid behandling av epilepsi med fenytoin.

* Vad kan det finnas för skäl till att det är så vanligt med plasmakoncentrationsbestämningar av just fenytoin?

4. Läkemedelskoncentrationen vid upprepad dosering

* Vilka faktorer avgör hur hög jämviktskoncentrationen i plasma blir vid upprepad dosering?

* Vilken faktor avgör hur lång tid det tar att uppnå en jämviktskoncentration vid upprepad dosering?

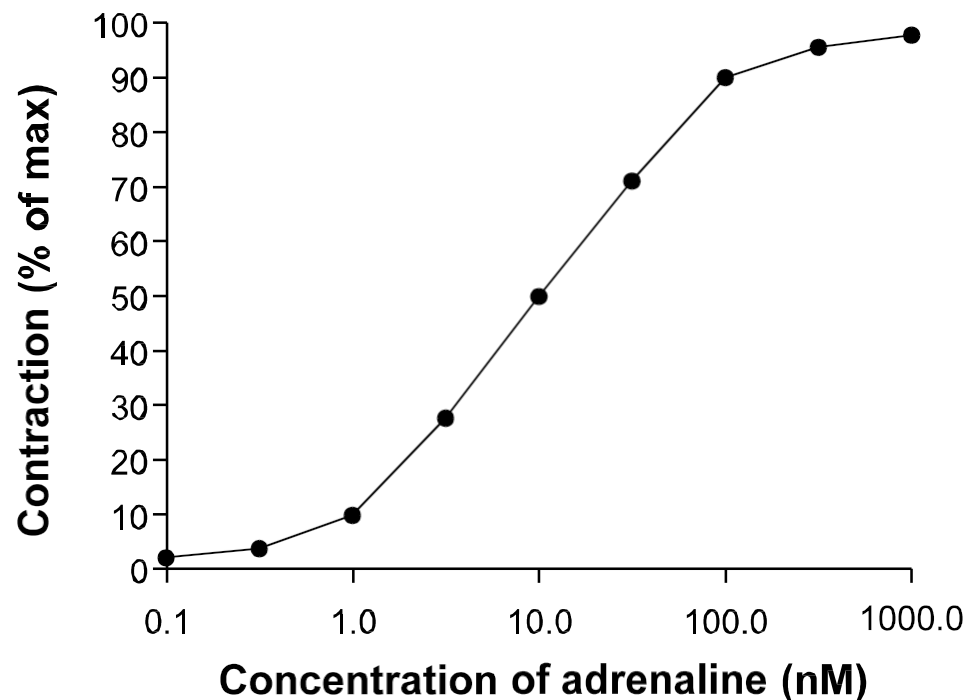
* Vilket samband råder under "steady state" mellan den per tidsenhet tillförda dosen och den per tidsenhet eliminerade mängden läkemedel?

* Kan man uppnå ett "steady state" vid 0:te ordningens kinetik?

5. Sambandet mellan läkemedelskoncentration och farmakologisk effekt.

Vanligtvis är effekten av ett läkemedel inte linjärt relaterad till läkemedelskoncentrationen i biofasen (dvs. det/de vätskerum där effekten utövas). Vi kan alltså exempelvis inte förvänta oss att "dubbelt så hög koncentration (eller dos) ska ge dubbelt så stor effekt". Däremot är effekten ofta proportionell mot logaritmen av läkemedelskoncentrationen inom ett stort dosområde. Detta gäller i både in vitro, på isolerade organ, och in vivo, men är oftast lättare att påvisa in vitro, eftersom läkemedel ofta framkallar flera olika effekter in vivo (direkt eller indirekt) som tillsammans bestämmer "nettoresultatet". Dessutom är koncentrationen läkemedel i biofasen oftast inte möjlig att mäta in vivo.

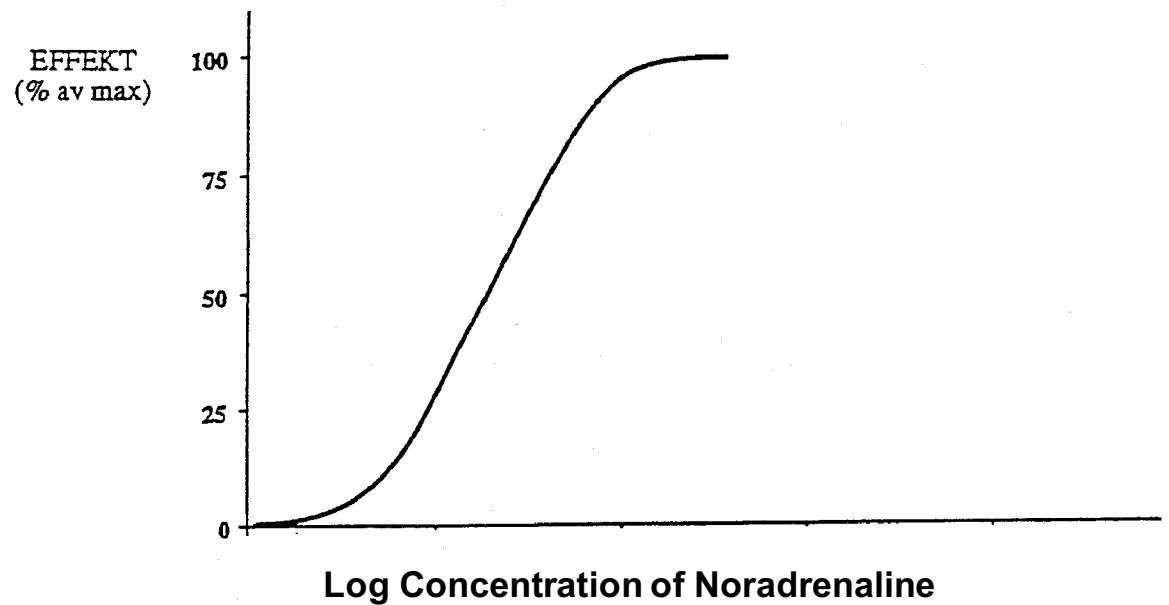
Figuren nedan visar koncentrations-effektkurvan (semilogaritmisk, dvs logaritmisk X-axel och linjär Y-axel) av adrenalininducerad kontraktion av kaninaorta in vitro.



* Hur skulle kurvan se ut om den var ritad med linjära skalor på båda axlarna?

6. Interaktioner mellan agonister och antagonister

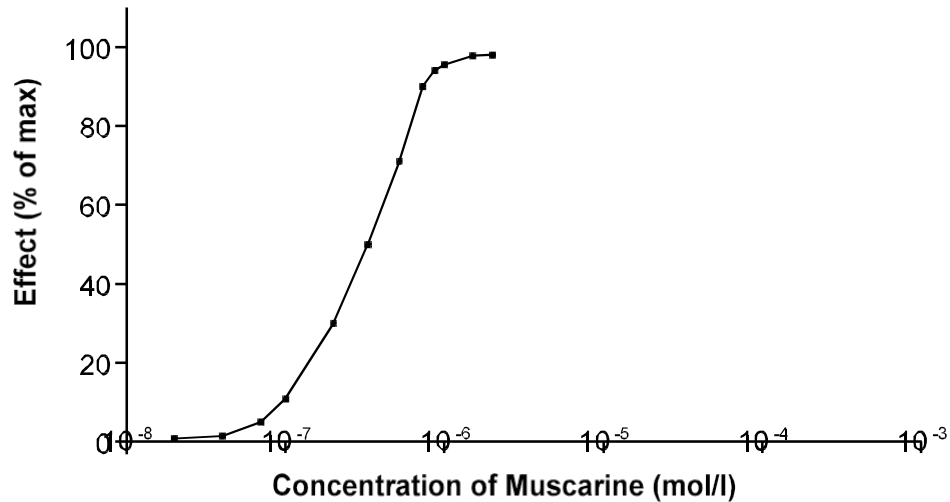
- 6a. Figuren nedan visar sambandet mellan noradrenalin-koncentration och kontraktion av ett blodkärl in vitro.



* Rita in i figuren hur koncentrations-effektkurvan skulle kunna se ut om noradrenalin tillsattes i närvaro av en konstant koncentration av:

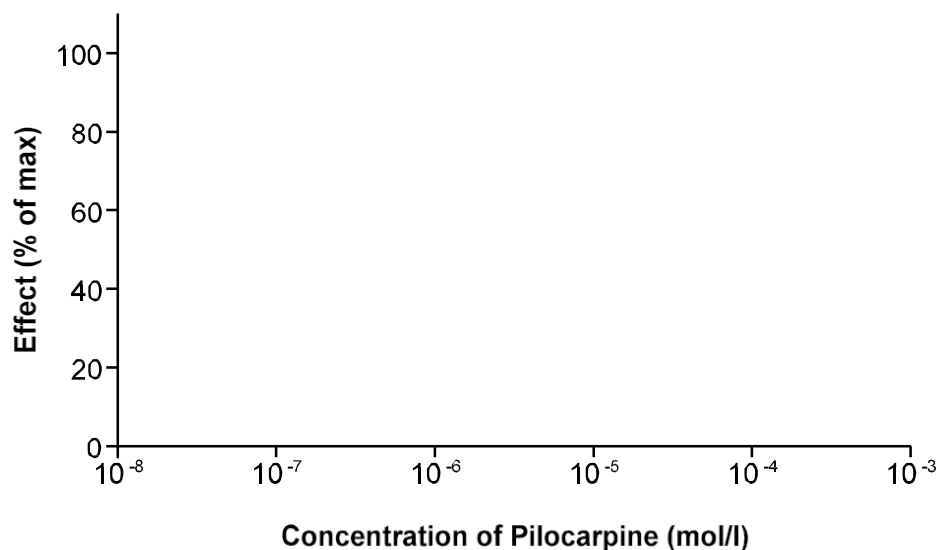
- I) Den reversibla kompetitiva α -blockeraren fentolamin.
- II) Den irreversibla kompetitiva α -blockeraren fenoxibenzamin (förutsätt att spare receptors saknas).

- 6b. Figuren nedan visar koncentrations-effektkurvan för muskarin på kontraktion av isolerad tunntarm. Muskarin är en full agonist medan pilokarpin är en partiell kolinerg agonist. I detta system har pilokarpin en inneboende aktivitet som är ca 60% av muskarinets. Tröskeldosen för pilokarpin är ca 100 ggr högre än för muskarin.



* Rita i figuren nedan hur koncentrations-effektkurvan skulle kunna se ut för :

- I) Pilokarpin ensamt
- II) Ökande koncentration pilokarpin i närvaro av 10^{-6} M muskarin (muskarinet finns redan i bufferten runt organet)
- III) Ökande koncentration pilokarpin i närvaro av 10^{-5} M muskarin



7. Att läsa och granska en forskningsartikel

Diskutera med utgångspunkt från forskningsartikeln Jamali F & Kunz-Dober C M, Pain-mediated altered absorption and metabolism of ibuprofen: an explanation for decreased serum enantiomer concentration after dental surgery, 1999, Br J Clin Pharmacol, 47, 391-396 (se de följande sidorna i detta kompendium).

Angående effekter av smärta på absorption och metabolism av ibuprofen (den aktiva substansen i Ipre[®], Ibumetin[®], Brufen[®] m fl):

- * Vilka är de viktigaste resultaten som presenteras i artikeln?
- * Hur tänker sig författarna mekanismerna bakom de effekter de observerar?
- * Vilka slutsatser drar författarna?
- * Bedömer resultaten som kliniskt relevanta och viktiga?
- * Vad skulle man, utifrån det som beskrivs i artikeln, kunna göra för att förbättra chanserna för effektiv smärtlindring efter ett operativt avlägsnande av en visdomstand?

Angående ibuprofen som kiralt läkemedel

*Vad menas med ett kiralt läkemedel och med "racemic ibuprofen", som det står talat om i artikeln?

*Känner du till några andra "racemiska läkemedel"?

På svenska marknaden finns ett preparat (Tradil) som innehåller enbart den farmakologiskt aktiva (vänstervridande enantiomeren av ibuprofen, dexibuprofen), som har bl a tandvärk som angiven indikation.

*Vilka fördelar skulle det kunna finnas med att behandla med bara en enantiomer av ett läkemedel? Finns det något i forskningsartikeln du just läst som talar för att det, i just fallet ibuprofen, ändå inte gör så stor skillnad om man använder detta preparat jämfört med vanligt racemiskt ibuprofen?

*Känner du till något exempel på läkemedel som utgörs av en enantiomer?

*Är det någon skillnad på syntetiskt framställda läkemedel och de som hämtas från naturen när de gäller när det gäller om de utgörs av en eller flera enantiomerer?

Pain-mediated altered absorption and metabolism of ibuprofen: an explanation for decreased serum enantiomer concentration after dental surgery

Fakhreddin Jamali & Cornelia M. Kunz-Dober¹

Faculty of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, University of Alberta, Edmonton, Canada

Aims Rapid onset of analgesia is essential in the treatment of acute pain. There is evidence that conditions of stress cause delayed and decreased pain relief from oral analgesic products through impaired absorption. The aim was to determine the effect of surgery for removal of wisdom teeth on the plasma concentration-time profile of ibuprofen enantiomers.

Methods Racemic ibuprofen, 200 mg in one group ($n=7$) and 600 mg in another group ($n=7$) was administered 1 week before (control) and again after (test) surgical removal of wisdom teeth. Serum concentrations of ibuprofen enantiomers were measured for 6 h.

Results During the control phase, S- and R-ibuprofen concentrations were within the suggested therapeutic range. Surgery resulted in a 2 h delay in the mean time to peak concentration, significant decreases in serum ibuprofen concentration following both doses, and a fall to sub-optimal serum concentrations following the 200 mg dose. During the first 2 h after the 200 mg dose, dental extraction resulted in a significant reduction of the area under serum drug concentration (AUC (0, 2 h) $\text{mg l}^{-1} \text{h}$) from 5.6 ± 2.9 to 1.6 ± 1.8 ($P < 0.01$) and from 5.5 ± 3.0 to 2.1 ± 2.0 ($P < 0.05$) for S and R-ibuprofen, respectively. Similar observations were made following the 600 mg dose for AUC (0, 2 h) of S-ibuprofen (from 14.2 ± 6.1 to 7.2 ± 5.5 $\text{mg l}^{-1} \text{h}$, $P < 0.05$) with no significant difference for R-ibuprofen (from 14.4 ± 9.5 to 5.8 ± 7.1). AUC (0, 6 h) was also significantly reduced by surgery. The pattern of stereoselectivity in serum ibuprofen concentration was reversed by surgery such that the S enantiomer was predominant in the control phase but not in the post-surgery phase, which is suggestive of reduced metabolic chiral inversion.

Conclusions Surgery for wisdom tooth removal resulted in substantial decreases in the serum concentration of ibuprofen enantiomers and a prolongation in the time to peak concentration. Reduced absorption and altered metabolism are the likely cause of these changes. Thus, dental patients may experience a delayed response and possible treatment failure when taking ibuprofen for pain relief after surgery. Our observation may have implications for the treatment of other diseases.

Keywords: pain relief, dental surgery, onset of analgesia, ibuprofen enantiomers, chiral inversion

Introduction

In the treatment of acute pain rapid absorption of orally

administered analgesics is desirable. For ibuprofen [1] and ketoprofen [2], there appears to be a positive relationship

between plasma concentration and analgesic activity. Hence any delay in absorption or reduction in the circulating drug concentration may result in treatment

failure. Therefore, analgesic formulations with enhanced absorption rates may be more effective in treating acute pain. However, none of the widely available solid dosage forms of the non-steroidal antiinflammatory drug (NSAID) class has been claimed to be superior over competing products with respect to onset of action. This

is despite differences in apparent rate of absorption. In a

Correspondence: Dr F. Jamali, Faculty of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, University of Alberta, Edmonton, Canada T6G 2N8.

Received 13 May 1998; accepted 13 November 1998.

¹ Present address: Pfizer AG, Fluelastrasse 7, 807 Zurich,

Switzerland.

retrospective analysis of plasma ibuprofen concentration-time curves generated over a period of 10 years in our

laboratory, we have observed erratic absorption in patients experiencing pain but not in healthy volunteers.

Therefore, in a prospective study, we measured the serum concentrations of ibuprofen in 14 subjects each receiving

ibuprofen 1 week prior to and shortly after third molar tooth extraction, an accepted model of assessing acute

pain [3]. Although the intention of this study was not to evaluate the pharmacodynamics of ibuprofen, we also

recorded the pain intensity experienced by each patient at the time of ibuprofen administration.

Methods

The study was approved by the University Committee on Human experiments. Patients who were scheduled to undergo surgery for removal of third molar teeth

participated in the study, and their characteristics are listed in Table 1. The subjects, who took no other medication for at least 72 h prior to the study, were randomly assigned to two groups, each receiving 200 mg

($n=7$) or 600 mg ($n=7$) single doses of racemic ibuprofen. Ibuprofen was given on two occasions, 1

week before surgery and on the day of surgery.

Teeth were extracted under local anaesthetic (xylocaine

2% with adrenaline 1:100 000) and ibuprofen was administered as soon as pain intensity had become

moderate or severe. All surgery was performed by the same surgeon. Patients remained supine during the first

2 h after surgery. Nuprin 200 mg tablets (Bristol-Myers-Squibb, Princeton, NJ) were crushed gently and placed in

hard gelatin capsules. In all cases, three capsules were administered (200 mg dose: 1 ibuprofen and 2 placebo or

600 mg dose: 3 ibuprofen capsules). Doses were given with 250 ml tap water and between 08.00 h to 10.00 h

after an overnight fast. Food was not allowed for 2 h post-dose. Venous blood samples were taken before

dosing, and then at 0.25, 0.5, 0.75, 1, 2, 3, 4, 5 and 6 h post-dose through an inserted catheter. Baseline pain

intensity was recorded on a scale from 0 to 4 according to previously reported methods [2, 3].

Serum concentration of ibuprofen enantiomers was measured using a validated reversed-phase h.p.l.c. method

involving liquid extraction and chiral derivatization [4]. The minimum quantifiable concentration was

0.25 mg ml^{-1} of each enantiomer based on 1 ml plasma ($\text{CV} < 10\%$).

t_{max} was the time corresponding to the highest concentration (C_{max}) observed. AUC (from time of

administration until 2 and 6 h post-dose) was calculated using the trapezoidal rule.

The significance of differences between pharmacokinetic indices observed during pre-surgery and post-surgery periods, and between the enantiomers in the same treatment period were examined using a two tailed paired Student's *t*-test. Statistical significance was set at $P < 0.05$.

Results

Following ibuprofen administration 1 week prior (control phase) to the scheduled surgery, patients exhibited serum

concentration-time data (Figures 1 and 2 and Table 2) similar to those previously reported in healthy volunteers

[5, 6]. Mean t_{max} was approximately 2 h (range, 0.75–4 h) and during the post-absorptive phase, serum concen-

trations of the S enantiomer exceeded those of the R enantiomer in all patients ($P < 0.05$).

During the post-surgery period, the ibuprofen concentration-time curves were consistent with erratic absorption

(Figures 1 and 2). Surgery resulted in a significant reduction in the absorption rate as indicated by an average

2 h prolongation in the t_{max} (range, 2–6 h, $P < 0.02$) of both enantiomers and a reduced C_{max} of the S enantiomer

($P < 0.03$). Surgery also caused a significant reduction in AUC (0, 2 h), occurring in all but one patient (Figure 3).

AUC (0, 6 h) was also significantly reduced for the S enantiomer ($P < 0.03$) but not for the R enantiomer as

compared with the control phase. Consequently, the R enantiomer became predominant in plasma and the ratio

of AUC of S to R enantiomer was significantly reduced ($P < 0.005$) during the post-surgery period (Figure 4).

	<i>Ibuprofen (mg)</i>	
	<i>200</i>	<i>600</i>
Sex (F/M)	2/5	3/4
Age (years)	24 \pm 9	22 \pm 3
Height (cm)	164 \pm 11	174 \pm 9
Weight (kg)	70 \pm 12	89 \pm 24
Length of surgery (min)	26 \pm 8	26 \pm 9
Post-surgery time to ibuprofen dosing (min)	112 \pm 45	86 \pm 33
Baseline pain	2.3 \pm 0.5	2.2 \pm 0.4

Table 1 Patient characteristics (mean \pm s.d.).

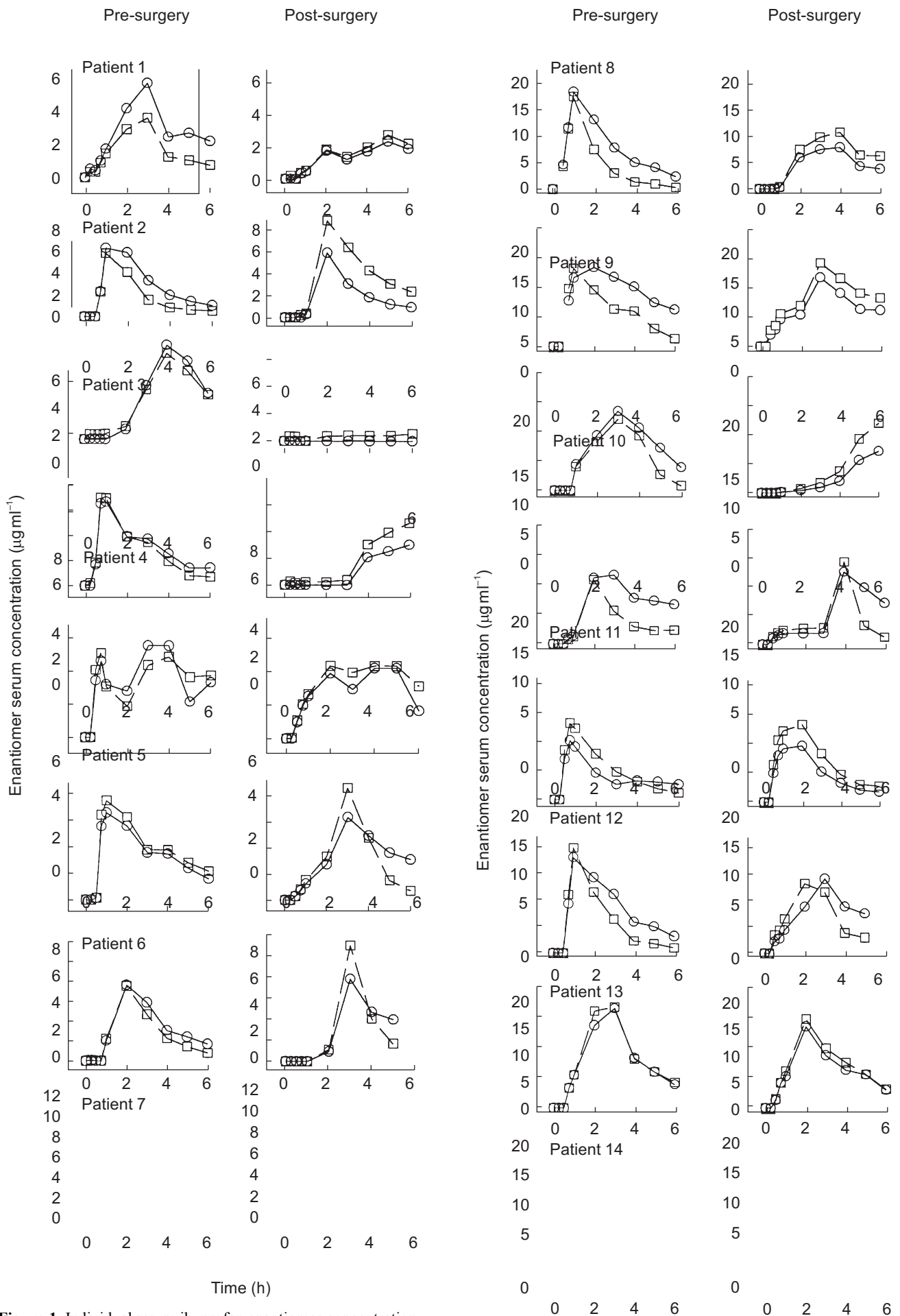


Figure 1 Individual serum ibuprofen enantiomer concentration-

time curves following oral administration of 200 mg racemic ibuprofen 1 week before (Pre-surgery, control) and at the time of first experienced moderate to severe pain (Post-surgery). S-ibuprofen (#), R-ibuprofen (%).

Time (h)

Figure 2 Individual serum ibuprofen enantiomer concentration-time curves following oral administration of 600 mg racemic ibuprofen 1 week before (Pre-surgery, control) and at the time of first experienced moderate to severe pain (Post-surgery). S-ibuprofen (#), R-ibuprofen (%).

	Pre-surgery		Post-surgery	
	S	R	S	R
200 mg (n=7)				
t_{\max} (h)	1 (1–4)	1 (1–4)	6 (2–6)**	6 (2–6)**
95% CI			–3.3~–1.0	–3.4~–1.0
C_{\max} (mg l ^{–1})	6.3±0.9	6.1±1.3	3.9±2.7**	5.3±3.8
95% CI			1.1~4.6	–0.8~3.6
AUC (0, 2 h) (mg l ^{–1} h)	5.6±2.9	5.5±3.0	1.6±1.8**	2.1±2.0*
95% CI			1.9~6.0	1.1~5.7
AUC (0, 6 h) (mg l ^{–1} h)	19.5±1.8	17.7±4.5	11.7±7.3*	14.0±7.7
95% CI			3.5~12.8	–0.6~12.3
600 mg (n=7)				
t_{\max} (h)	1 (1–4)	1 (1–4)	4 (2–6)**	4 (2–6)**
95% CI			–2.6~–0.6	–2.6~–0.6
C_{\max} (mg l ^{–1})	14.5±3.3	14.8±3.4	11.1±2.8*	13.4±1.4
95% CI			0.5~6.5	–1.4~4.4
AUC (0, 2 h) (mg l ^{–1} h)	14.2±6.1	14.4±9.5	7.2±5.5*	5.8±7.1
95% CI			1.3~12.5	0.4~9.4
AUC (0, 6 h) (mg l ^{–1} h)	45.5±9.9	35.3±8.1	32.9±10.5*	38.5±11.1
95% CI			–0.4~17.5	0.2~14.7

Significantly (* $P<0.05$, ** $P<0.01$) different from pre-surgery (control). t_{\max} values are median (range); Data are mean±s.d.; 95% CI, 95% confidence intervals of individual differences between pre- and post-surgery periods.

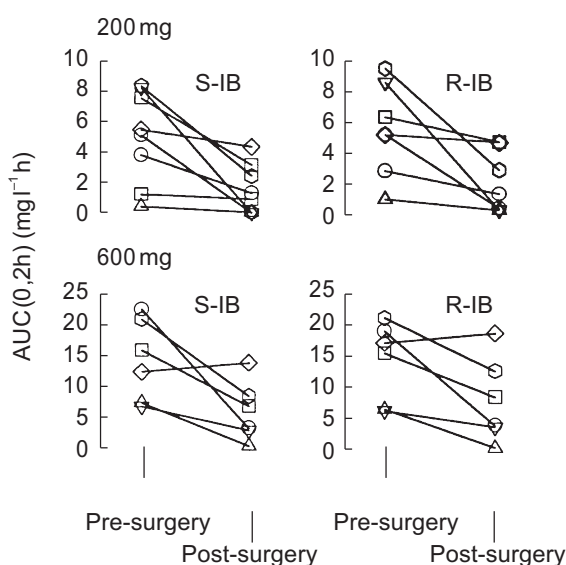


Figure 3 Individual area under serum ibuprofen concentration vs time curves calculated for the first 2 h after oral administration of 200 or 600 mg racemic ibuprofen 1 week before (Pre-surgery, control) and at the time of first experienced moderate to severe pain (Post-surgery). For each dose, patients are identified with same symbol. Means were significantly different for S ($P<0.01$)

and R ($P<0.05$) after 200 mg and for S ($P<0.05$) after 600 mg.

Discussion

It has been reported that the attainment of an ibuprofen (S+R) concentration range of 11–30 mg l^{–1} 1 h post-dose is needed for complete pain relief in 50% of patients

Table 2 Maximum serum concentration (C_{\max}) and the time to C_{\max} (t_{\max}), and the area under serum drug concentration-time curve (AUC) of ibuprofen enantiomers. Racemic ibuprofen (200 or 600 mg) was administered orally 1 week before (Pre-surgery, control) and at the time of first experienced moderate to severe pain (Post-surgery, test) resulting from removal of a wisdom tooth.

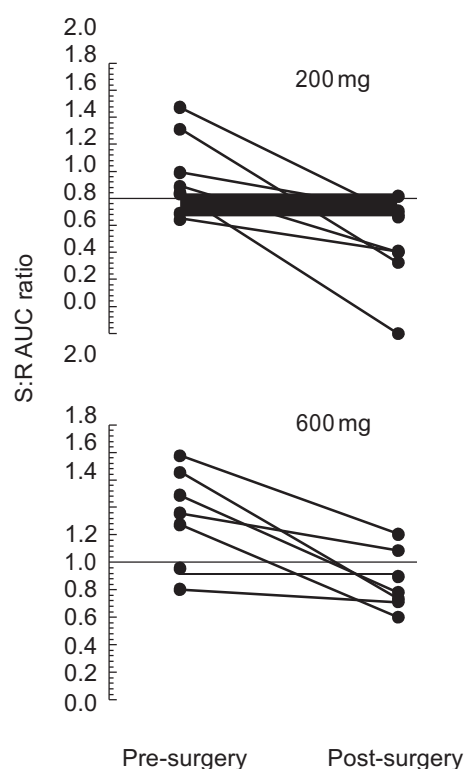


Figure 4 Ratio (S5R) of area under plasma concentration curves-times (AUC) of the pharmacologically active S enantiomer over that of the R enantiomer following either 200 mg or 600 mg racemic ibuprofen 1 week before (Pre-surgery) and at the time of first experienced moderate to severe pain (Post-surgery). $P<0.005$ for 200 mg and <0.007 for 600 mg data. Horizontal

following extraction of the third molar [1]. A concen- lines represent a ratio of 1 ($S=R$).

tration of $1\text{--}10\text{ mg ml}^{-1}$ provided relief in less than 20% of patients. In the present study, these analgesic concen-

trations were achieved during the control period at least 2 h after both 200 and 600 mg doses. This was not the

case during the post-surgical phase. In patients who received 200 mg ibuprofen, a commonly recommended

analgesic dose, even the mean peak concentration of ibuprofen (S+R, 9.2 mg ml^{-1}), which was attained 4 h

post-dose, did not reach the suggested therapeutic range (Figure 1) [1]. Following the 600 mg dose, the mean

peak concentration (24.5 mg ml^{-1}) did reach a concentration at which 50% of patients should experience relief

but not until after 3 h post-dose (Figure 2). Since rapid attainment of therapeutic analgesic concentrations is

crucial, any delay in absorption or a reduction in the circulating concentrations may result in treatment failure.

It is evident from the present data that patients undergoing dental surgery exhibit reduced serum concentration of

the pharmacologically important S enantiomer. Despite high inter-subject variability in serum concentrations

particularly during the post-surgery phase (Figures 1 and 2), a decrease in the AUC (0, 2 h) occurred in 13 out of

14 patients after surgery (Figure 3). The observed low serum drug concentration and the observed variability

during the first 2 h post-dose may explain the discrepancy in the effectiveness of a single 200 mg dose ibuprofen

[7, 8].

Our data suggest that doses which produce satisfactory

serum analgesic concentrations in healthy subjects may not prove efficacious in a patient with pain. Consequently,

higher doses may be required but may result in increased risk of side effects.

The mechanism responsible for the observed reduced serum ibuprofen concentration is unclear. In other stress

related conditions it has been suggested that postoperative fatigue may impair nutritional intake [9], that exercise-

induced stress may shift blood flow away from the gastrointestinal tract, and alter gut motility and secretion

[10], that haemorrhagic shock may depress gut facilitated absorptive capacity [11], that decreased portal blood flow

known to cause contraction of the pyloric sphincter which may decrease gastric emptying [14]. However, the

usual local dose of 0.5 to 2 ml of 15100 000 adrenaline (0.005–0.02 mg) injected approximately 2 h prior to the

ibuprofen dose is unlikely to cause the observed decreased absorption of ibuprofen [15].

The present data demonstrates unequivocally that pain and/or the trauma of surgery result in pathophysiological

changes that may render oral analgesics less effective. Injectable ketorolac is extensively used as an analgesic in

severe pain. However, the effectiveness of ketorolac is probably due to its intramuscular route of administration,

which ensures that its absorption does not depend on gastrointestinal variables. Orally administered ketorolac

does not appear to be more advantageous over other NSAIDs such as ibuprofen [16].

In addition to a reduced serum concentration, dental extraction resulted in reversal of the serum ibuprofen

enantiomers concentration ratio (Figure 4). This may be a result of a change in the metabolic chiral inversion of

R-ibuprofen to the pharmacologically more important S enantiomer. This process is therapeutically significant as

it constitutes 60% of the total clearance of R-ibuprofen [5] and thus may augment pharmacological activity

through formation of active S-ibuprofen. The inhibition of chiral inversion in patients during dental surgery is a

feasible explanation of our findings (Figure 4). Reversed stereoselectivity in plasma ibuprofen concentrations has

also been observed in two other groups of patients, namely adults with liver cirrhosis [18] and infants (6–18

months) recovering from minor genito-urinary surgery [19]. Both of these patient groups are likely to have

reduced biotransformation capacities compared with healthy adults. It is not known whether reversal of the

S5R plasma concentration ratio in infants [19] is age-related or, as we have observed in adults, is caused by

surgery. Delayed absorption of ibuprofen was also observed in these infants [19]. Other mechanisms, such

as an alteration in absorption or enhanced clearance of S-ibuprofen, may also contribute to the observed stereo-

may reduce drug absorption [12], and that migraine depresses gut motility [13]. It is not unreasonable to suggest that the trauma of dental pain and surgery may decrease gastric emptying and secretion mediated perhaps by vagal suppression. A delayed gastric emptying is expected to prolong drug delivery to the intestine, the main site of absorption for many drugs. Absorption of the drug in the stomach may also be reduced due to diminished gastric juice secretion and movement of the organ, both of which may interfere with the processes of disintegration and dissolution.

In order to obtain sustained local analgesia in dental patients, adrenaline is added to the local anaesthetic. Adrenaline is also released in response to stress and is

selective changes in the plasma concentration of the enantiomers. The former is rather unlikely as ibuprofen is absorbed passively, a process that is not usually stereoselective [17]. Enhanced clearance of S-ibuprofen cannot be ruled out based on the present data.

Conventional non-stereospecific assays would not have detected a reduction in the AUC (0, 6 h) of S-ibuprofen following the 600 mg dose since there was no significant difference between the AUC (0, 6 h) values of the sum of the two enantiomers during the two periods. This observation highlights the importance of considering stereochemical aspects of pharmacokinetics [17].

In conclusion, the plasma concentrations of ibuprofen were found to be substantially lower and took longer to

reach their maximum values in patients who had undergone surgery for third molar tooth extraction. Furthermore, plasma concentrations of the pharmacologically important S enantiomer decreased relative to the

R enantiomer. Thus, delay onset of analgesia and even treatment failure may occur in dental patients taking normal doses of the drug. This finding may also have implications for other drugs and other diseases or treatment interventions.

This work was supported, in part, by a grant from Arthritis Society of Canada.

References

- 1 Laska EM, Sunshine A, Marrero I, Olson N, Siegel C, McCormick N. The correlation between blood levels of ibuprofen and clinical analgesic response. *Clin Pharmacol Ther* 1986; **40**: 1–7.
- 2 Seymour RA, Kelly PJ, Hawkesford JE. Pharmacokinetics and efficacy of low-dose ketoprofen in prospective dental pain. *Clin Drug Invest* 1998; **15**: 279–284.
- 3 Goldstein DJ, Brunelle RL, George RE, et al. Picecadol in large multicenter dental pain study. *Pharmacotherapy* 1994; **14**: 54–59.
- 4 Wright MR, Sattari S, Brocks DR, Jamali F. An improved assay for the enantiomers of ibuprofen. *J Chromatogr* 1992; **583**: 259–265.
- 5 Lee EJD, Williams K, Graham G, Champion D. Stereoselective disposition of ibuprofen enantiomers in man. *Br J Clin Pharmacol* 1985; **19**: 669–674.
- 6 Jamali F, Mehvar R, Russell AS, Sattari S, Yakimets WW, Koo. Human pharmacokinetics of ibuprofen enantiomers following different doses and formulations: intestinal chiral inversion. *J Pharm Sci* 1992; **81**: 221–225.
- 7 Kiersch TA, Halladay SC, Koschik M. A double-blind, randomized study of naproxen sodium, ibuprofen, and placebo in postoperative dental pain. *Clin Ther* 1993; **15**: 845–854.
- 8 Seymour RA, Ward-Booth P, Kelly PJ. Evaluation of different doses of soluble ibuprofen and ibuprofen tablets in postoperative dental pain. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1996; **34**: 110–114.
- 9 Christensen T, Kehlet H. Postoperative fatigue. *World J Surg* 1993; **17**: 220–225.
- 10 Brouns F, Beckers E. Is the gut an athletic organ?, absorption and exercise. *Sports Med* 1993; **15**: 242–257.
- 11 Singh G, Chaudry KI, Chaudry IH. ATP-MgCl₂ restores gut absorptive capacity early after trauma-hemorrhagic shock. *Am J Physiol* 1993; **264**: R977–R983.
- 12 Sodeyama M, Kirk SJ, Regan MC, Barbul A. The effect of hemorrhagic shock on intestinal amino acid absorption in vivo. *Circ Shock* 1992; **38**: 153–156.
- 13 Tfelt-Hansen P, Henry P, Mulder LJ, Scheldewaert RG, Schoenen J, Chazot G. The effectiveness of combined oral lysine acetylsalicylate and metoclopramide compared with oral sumatriptan for migraine. *Lancet* 1995; **346**: 923–926.
- 14 Tack JF, Wood JD. Actions of noradrenaline on myenteric neurons in the guinea pig gastric antrum. *J Auton Nerv Syst* 1992; **41**: 67–77.
- 15 Malamed SF, Quinn CL. *Local anesthesia*, Mosby Year Book, Toronto, 1990, pp 239.
- 16 Forbes JA, Kehm CJ, Grodin CD. Evaluation of ketorolac, ibuprofen, acetaminophen, and an acetaminophen-codeine combination in postoperative oral surgery pain. *Pharmacotherapy* 1990; **10**: 94S–105S.
- 17 Brocks D, Jamali F. Stereochemical aspects of pharmacotherapy. *Pharmacotherapy* 1995; **15**: 551–564.
- 18 Li G, Treiber G, Maier K, Walker S, Klotz U. Disposition of ibuprofen in patients with liver cirrhosis, stereochemical considerations. *Clin Pharmacokin* 1993; **25**: 154–163.
- 19 Rey E, Pariente-Khayat A, Gouyet L, et al. Stereoselective disposition of ibuprofen enantiomers in infants. *Br J Clin Pharmacol* 1994; **38**: 373–375.

Att skriva recept

Hjälpmedel:

Läkemedelsboken

Tandvårdsboken

www.fass.se

www.janusinfo.se

Läkemedelsverkets receptföreskrifter

Passa på att bekanta dig med de hjälpmedel du har att tillgå.

Förutsättningar:

Du skriver recept som legitimerad tandläkare vid Grevens folktandvård, 114 53 Stockholm.

Nedan följer kort information om dina patienter:

! Ingrid Karlsson 411012-8796

! Lisa Petersson 080210-1162

! Nisse Gustavsson 2702106935

! Nisse 250407-8865

! Kalle Söderlund 6902050-708

! Beatrice Von Essen 450203-5577

! Svante Eriksson 80070609-44-35

1) Ingrid Karlsson har kroniskt förmaksflimmer och behandlas med Waran 2.5 mg enligt fortlöpande ordination, SelokenZoc 50 mg 1x1, Digoxin 0.13 mg 1x1. Du har nu extraherat en 37 på henne. Vad skriver du ut för smärtlindrande preparat och i vilken dos?

2) Lisa Petersson har råkat ut för en cykelolycka. 52 var luxerad ur alveolen och kunde inte räddas. Patienten har även läppskador. Medicinlista: 0. Mamman undrar vad hon kan ge för smärtlindrande preparat till Lisa när bedövningen släpper?

3) Nisse Gustavsson är ineliggande på ett boende och kommer till dig med sjukvårdstransport för att han har så ont i munnen och inte kan äta! Han har magrat. Han känner sig febrig. Medicinlista: Plavix 75 mg, SelokenZoc 50mg 1x1, Losartan 50mg 1x1, Atorvastin 20 mg 1x1. Undersökning: du finner ett bett med många kronor och två broar, karies i kronskarven på flertalet. Bro 45 hängande 46 och 47. 47 har en apikal infektion och patienten är svullen i buccan. Status: feber 38.5, AT påverkat. Tacksam för ordinerings av lämpliga preparat!

4) Kalle söderlund är tandvårdsrädd och har kraftiga kväljningar. Du ska exkavera karies på 15, 16, 17. Anamnes: Kalle dricker gärna 2 glas grapefrukt jos/dag innan frukost. Han är ensamstående. Kalle blir lätt nervös och fast han försöker, kan han inte sluta att kvälja. Ordinerar du några läkemedel till honom för att underlätta behandlingen?

5) Beatrice von Essen har alltid med sig en ask med Kungen av Danmark (söta karameller) som hon flera gånger per dag stoppar in i munnen. – ”Jag blir ju så torr i munnen av alla mina mediciner”. Hon står på Seloken, Furix, Trombyl, Symbicort, Propavan. Undersökning. Flertalet d2 i hela bettet. Vilket preparat vill du förskriva till henne? Vilka indikationer har de olika medicinerna?

6) Svante Eriksson söker dig för att han har blåsor i munnen, han beväras av blåsorna och de gör så ont. Han medicinerar med Ergenyl Retard, 200mg 1x2. Han skulle vilja ha något att smörja på blåsorna när dem är som värst. Vad ordinerar du?
Varför medicinerar han med Ergenyl Retard?

Tandläkares förskrivningsrätt enligt förteckning (LVFS 2009:13)

Mun och svalg

Huvudgrupp	Undergrupp/substans	ATC-kod
<i>Medel vid mun- och tandsjukdomar</i>		A01
<i>Antiemetika</i>		A04
<i>Antibiotika</i>		A07A A
<i>Medel vid sjukdomar i strupe och svalg</i>	Diklorbensylalkohol	R02A A03
	Gramicidin	R02A B30
	Lidokain	R02A D02

Näsa och hals

Huvudgrupp	Undergrupp/substans	ATC-kod
<i>Medel vid nässjukdomar</i>	Glukokortikoider	R01A D
	Avsvällande medel, perorala	R01B
<i>Hostmedel</i>		R05
<i>Antihistaminer</i>	Prometazin	R06A D02
	Piperazinderivat	R06A E



Infektioner

Huvudgrupp	Undergrupp/substans	ATC-kod
<i>Antibakteriella medel för systemiskt bruk</i>		J01
<i>Antimykotika för systemiskt bruk, exkl. griseofulvin</i>	Imidazolderivat	J02A B
	Triazolderivat	J02A C
<i>Virushämmande för systemiskt bruk</i>	Aciklovir	J05A B01
	Famciklovir	J05A B09
	Valaciklovir	J05A B11
<i>Medel mot protozoer</i>	Nitroimidazolderivat	P01A B
<i>Hud</i>	Utvärtes medel vid hudmykoser	D01A
	Medel vid bakteriella och virala infektioner	D06
	Salvkompresser med antiinfektiva medel	D09A A

Lugnande

Huvudgrupp	Undergrupp/substans	ATC-kod
<i>Lugnande medel, ataraktika</i>		N05B
<i>Sömnmedel och lugnande medel</i>	Nitrazepam	N05C D02
	Midazolam	N05C D08
	Valeriana	N05C M09

Huvudgrupp	Undergrupp/substans	ATC-kod
------------	---------------------	---------

<i>Icke-steroida antiinflammatoriska/antireumatiska medel, NSAID</i>		M01A
<i>Utvärtes medel vid led- och muskelsmärter</i>		M02A
<i>Muskelavslappnande medel, centralt verkande</i>	Karisoprodol	M03B A02
	Karisoprodol, kombinationer	M03B A52
	Klorzoxazon	M03B B03
	Klorzoxazon, kombinationer	M03B B53
	Orfenadrin, kombinationer	M03B C51
<i>Analgetika och antipyretika</i>	Kodein, kombinationer	N02A A59
	Salicylsyraderivat, inkl. komb	N02B A
	Pyrazolonderivat	N02B B
	Anilider, inkl. kombinationer	N02B E
<i>Lokalanestetika</i>	Lidokain	N01B B02
	Lidokain, kombinationer	N01B B20
<i>Opioider*</i>	Morfän	N02A A01
	Ketobemidon	N02A B01
	Ketobemidon och spasmolytika	N02A G02
	Dextropropoxifen	N02A C04
	Dextropropoxifen, komb.	N02A C54
	Tramadol	N02A X02

- Till patient får endast ett av dessa opioidanalgetika förskrivas vid samma tillfälle i en mängd av högst 30 tabletter, kapslar eller suppositorier. Till praktiken får varje rekvisition innefatta högst 30 tabletter, kapslar, suppositorier eller ampuller. Ingen begränsning av förpackningsstorlek gäller för tramadol (ATC-kod N02A X02). (Inga godkända läkemedel innehållande dextropropoxifen eller karisoprodol finns f.n.)

Övrigt

Huvudgrupp	Undergrupp/substans	ATC-kod
<i>Glukokortikoider till utvärtes bruk</i>		D07

<i>Kortikosteroider för systemiskt bruk</i>	Glukokortikoider	H02A B
<i>Medel vid nikotinberoende</i>	Nikotin	N07B A01
<i>Hemostatika</i>	Fibrinolyshämmande medel	B02A
	Antihemofilifaktorer	B02B D

Bilaga 3. Särskilda läkemedel som tandläkare får förskriva på recept

Läkemedel som *måste* skrivas på särskild receptblankett

* = Vid samma tillfälle får endast ett av dessa opioidanalgetika förskrivas till patient, i en mängd av högst 30 tabletter, kapslar eller suppositorier.

Alprazolam <i>flera fabrikat</i>	Morfin Meda*
Apodorm	Nitrazepam Recip
Ardinex	Nobligan
Citodon	Oxascand
Citodon forte	Panocod
Citodon minor	Sobril Stesolid
Depolan*	Stesolid novum
Diazepam Desitin	Stesolid prefill
Dolcontin*	Temesta
Dolcontin Unotard*	Tiparol
Dormicum	Tradolan/Retard
Gemadol	Tramadol/Retard <i>flera fabrikat</i>
Ketogan*	Treo comp
Ketogan Novum*	Xanor
Kodein Recip	Xanor Depot
Midazolam <i>flera fabrikat</i>	
Mogadon	

(Lista över godkända läkemedel dec 2013)

Läkemedel (generisk substans) som *måste* skrivas på särskild receptblankett

* Vid samma tillfälle får endast ett av dessa opioidanalgetika förskrivas till patient, i en mängd av högst 30 tabletter, kapslar eller suppositorier.

alprazolam	morfin*
diazepam	midazolam
ketobemidon inkl. kombinationer*	nitrazepam
kodein inkl. kombinationer	oxazepam
lorazepam	tramadol

(endast substanser där det finns godkända läkemedel är medtagna i listan)

Hänvisning Recept (figur 1 och 2)

1. Förskrivarens signum, om läkemedlet ska expedieras med eller utan förmån.
2. Signum av förskrivaren om förskrivet läkemedel ej får bytas ut.
3. Patientens personnummer och namn anges.
4. Patientens adress. **Skall alltid anges vid förskrivning av särskilda läkemedel.**
5. På denna rad anges, i förekommande fall, särskilda upplysningar t ex önskemål om doseringsanvisning på ett främmande språk.
6. Förskrivaren bekräftar här med signum att patientens identitet kontrollerats. *Gäller endast förskrivning av särskilda läkemedel.*
7. Läkemedlets namn. (fullständigt produktnamn enligt FASS ska anges)
8. Markering med signum i denna ruta indikerar utlämnande av startförpackning. Om behandlingen skall fortsätta med ordinerat läkemedel utlämnar apoteket därefter ordinerad mängd. *Startförpackning av "Särskilda läkemedel" får ej förskrivas.*
9. Läkemedlets beredningsform anges.
10. Läkemedlets styrka anges entydigt med siffror och enhet. Även om endast en styrka finns ska denna anges. Om styrka ej finns angiven i gängse handböcker (t. ex. FASS) spärras rutan med snedstreck.
11. Vid förskrivning av "Särskilda läkemedel" skall styrkan anges med bokstäver.
12. Läkemedlets mängd.
13. Vid förskrivning av "Särskilda läkemedel" skall mängden anges med bokstäver.
14. Ordinerad mängd kan om så önskas ersättas med behandlingstid. Apoteket lämnar då ut läkemedlet i sådana förpackningar att ordinerad behandlingstid kan genomföras. Behandlingstid får endast ersätta uppgift om förpackningsstorlek när det är möjligt att med hjälp av doseringsanvisning beräkna lämplig storlek på förpackning.
15. Dosering, användning och ändamål.
Som doseringsanvisning är *"Enligt föreskrift" eller liknande ej tillfyllest. I syfte att förebygga felmedicinering ska även ändamålet anges, t.ex. "vid svår tandvärk", "lugnande", etc.*
16. Antalet gånger receptet får expedieras skall fyllas i och anges med bokstäver.
Antalet expeditionstillfällen bestäms av förskrivaren med hänsyn till behandlingens ändamål och föreskriven mängd. *Tandläkare får endast iterera receptfria läkemedel och läkemedel för lokal applicering i munhålan och på angränsande vävnader.*
17. Minsta expeditionsintervall kan anges. Apoteket får då inte expediera läkemedlet med tätare intervall utan att kontakta förskrivaren. *(sällan aktuellt i tandläkarpraxis)*

RECEPT FÖR SÄRSKILDA LÄKEMEDEL (figur 2)

18. Om endast ett läkemedel förskrivs spärras läkemedelsutrymme 2 med snedstreck.

19. Datum.

20. Namnteckning.

Receptet ska egenhändigt undertecknas av förskrivaren.

21. Namnförtydligande.

22. Receptutfärdarens befattning, adress och telefonnummer. Dessa uppgifter bör vara tryckta på blanketten.

I annat fall ska uppgifterna återges med tryckbokstäver, lämpligen med stämpel.

Arbetsplatskod och förskrivarkod skall anges i rutan för receptutfärdarens uppgifter. Dessa koder ska vara maskinläsbara. Arbetsplatskod är obligatoriskt för att patienten ska få ta del av läkemedelsförmånen. Avsaknad av förskrivarkod innebär expeditionshinder på apotek.

23. Det är möjligt att ange förkortad giltighetstid för receptet. Om inte giltighetstid anges är receptet giltigt ett år från utskriftsdatum. Förkortad giltighetstid kan vara lämpligt t.ex. vid behandling av akuta sjukdomar, där det ej är lämpligt att läkemedlet utlämnas långt senare. Om receptet berättigar till flera expeditioner gäller angiven förkortad giltighetstid den första expeditionen.



LABORATION: JÄMFÖRELSE AV OLIKA LOKALANESTETIKAS EFFEKTER PÅ MÄNNISKA

Syfte

Laborationen avser att visa duration och utbredning hos nedanstående substanser vid intrakutan administration.

- o Mepivacain (Carbocain^R)
- o Lidokain (Xylocain^R)
- o Lidokain + Adrenalin (Xylocain^R-Adrenalin)
- o Fysiologisk NaCl lösning

Utförande

På varje försöksperson injicerar en kurskamrat 0,2 ml av respektive substans intrakutant på underarmens volarsida. Vid ymnig hårväxt - raka först. Tidpunkt för injektion noteras i protokollet. Varje kvaddels omkrets markeras med kulspetspenna och numreras.

Därefter testas känsligheten för yttlig beröring med en bomullstuss och för smärta med en knappnål. Testa var 10:e minut. Följande variabler skall undersökas för varje injicerat ämne:

1. Duration, med vilket avses den tid anestesi föreligger utanför det för kvaddeln markerade området.
2. Utbredning, med vilket avses anestesis maximala utbredning i armens längd- och tvärriktning. Anges som längd + bredd.

Duration och utbredning skall undersökas både för beröring och smärta!

Försökspersonerna får inte veta vilket ämne som injicerats på de olika ställena utan skall med ledning av de erhållna värdena för duration och utbredning sluta sig till vilket ämne som injicerats på de respektive platserna. Resultaten antecknas i protokollen.

OBS! Varje grupp måste gå igenom laborationen med en lärare innan den avslutas! Glöm inte att skriva på närvarolistan med din namnteckning!

OBS! I följande fall skall du inte delta som försöksperson:

- o Om du tidigare uppvisat allergisk reaktion vid administrering av lokalanestetika (t ex vid tandläkarbesök).
- o Om du använder tricykliska antidepressiva.
- o Om du har hypertyreos.

Laboration - lokalanestetika

Försöksprotokoll

Substans	1		2		3		4	
Injektionstid								
Utbredning	Smärta	Beröring	Smärta	Beröring	Smärta	Beröring	Smärta	Beröring
5 min								
10 min								
20 min								
30 min								
40 min								
50 min								
60 min								
70 min								
80 min								
Max utbredning (mm)								
Max duration (min)								
Substans								

Laboration - lokalanestetika

Försöksprotokoll

Substans	1		2		3		4	
Injektionstid								
Utbredning	Smärta	Beröring	Smärta	Beröring	Smärta	Beröring	Smärta	Beröring
5 min								
10 min								
20 min								
30 min								
40 min								
50 min								
60 min								
70 min								
80 min								
Max utbredning (mm)								
Max duration (min)								
Substans								

Instuderingsfrågor för lokalanestetikalaborationen

1. Vilken anses vara verkningsmekanismen för lokalanestetika?
Vad menas med "use-dependence"?
2. Varför får man en vasodilatation av lokalanestetika utan vasokonstriktortillsats?
3. Hur kan pH påverka lokalanestetikas effekt?
Nämn en klinisk situation där detta kan ha betydelse.
4. Varför använder man vasokonstriktortillsats?
Finns det något lokalanestetiskt verkande medel där man inte behöver någon sådan tillsats?
I vilka situationer och varför är det kontraindicerat med vasokonstriktortillsats?
5. Vilka administrationsformer förekommer vid klinisk användning av lokalanestetika?
6. Preparatet lidokain används även i andra sammanhang än vid lokalanestesi.
Ange två.

SEMINARIUM INFÖR TENTAMEN: SPECIALISERAD FARMAKOLOGI – OLIKA LÄKEMEDELSGRUPPER

Målsättning

Avsikten är att ge tillfälle att repetera och diskutera grundläggande verkningsmekanismer, effekter, användningsområden etc. för olika läkemedelsgrupper.

Förutsättning

Seminariet förutsätter att Du läst på/orienterat dig om de olika grupperna av läkemedel i föreläsningsanteckningar, kompendier och lärobok. Seminariet är frivilligt.

Utförande

Varje grupp diskuterar och löser arbetsmaterialets uppgifter under två pass (förmiddag och eftermiddag). Varje grupp arbetar i sin egen takt så långt man hinner före lunch och fortsätter sedan med resten på eftermiddagen. Lärare finns närvarande under gruppövningen och det är en god idé att gå igenom en del av gruppövningen med lärare före lunch och resten på eftermiddagen.

Hjälmedel

Anteckningar, kompendier och lärobok.

Neuropsykofarmakologi

Läkemedel mot Parkinsons sjukdom

Parkinsons sjukdom beror på en degeneration av de nigrostriatala dopaminneuronerna och behandlingen syftar till att öka den dopaminerga transmissionen.

1. Beskriv med hjälp av synapsskissen på nästa sida följande för dopamin:
 - a. Från vilken aminosyra bildas dopamin?
 - b. Hur ser syntesvägen ut fram till dopamin (ange två enzym och en mellanprodukt).
 - c. Vilket är det hastighetsreglerande steget?
 - d. Vad händer efter syntesen i väntan på frisättning?
 - e. Vad händer när dopaminet frisätts?
 - f. Vad menas med autoreceptorer? Vilken funktion fyller vanligen sådana?
 - g. Hur försvinner dopamin från synapsklyftan?
 - h. Nämn ett enzym som bryter ner dopamin.



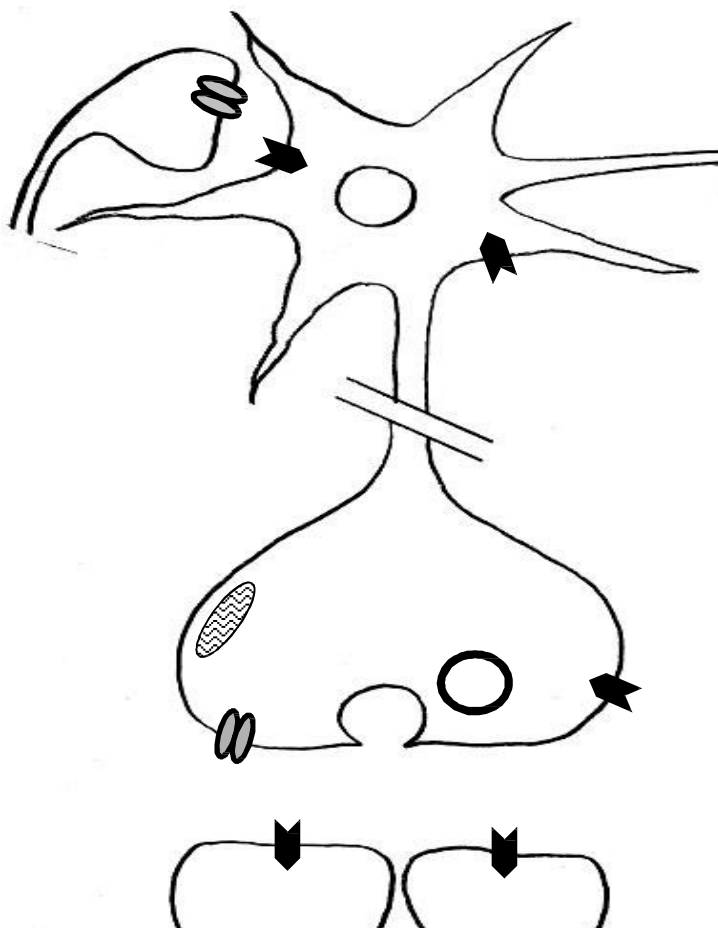
Återupptagspump



Receptor



Mitokondrie



2. Hur kan man på olika sätt påverka dopaminerg transmission för att behandla Parkinsons sjukdom?

Neuroleptika (medel vid psykoser/schizofreni)

Även vid schizofreni är en förändring av funktionen hos hjärnans dopaminsystem sannolikt en viktig mekanism bakom sjukdomens uppkomst.

1. De psykiska symptomen anses bero på rubbningar i speciellt vissa dopaminerga bansystem – vilket bansystem gäller det och hur är transmissionen rubbad?
2. Även om flera mekanismer kan bidra till den terapeutiska effekten av neuroleptika är det en receptor som är särskilt viktig – vilken receptor och hur påverkas den av neuroleptika?
3. Vilka biverkningar kan antipsykotiska läkemedel ge upphov till? Är det någon som är särskilt bra för en tandläkare att känna till?

Antidepressiva läkemedel

Antidepressiva läkemedel hör till de läkemedel som används mest i Sverige och övriga västvärlden.

1. Redogör för den s.k. monoaminhypotesen för depression – vad går den ut på och vad talar för den och vad talar emot den?
2. Vilken är de största fördelarna med selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) jämfört med tricykliska antidepressiva (TCA) som tidigare var de vanligaste antidepressiva läkemedlen? Gör det någon skillnad för dig som tandläkare om patienten använder den ena eller andra typen av läkemedel?

Läkemedel som påverkar kolinerg transmission

Farmakologisk påverkan på kolinerg neurotransmission i det perifera och det centrala nervsystemet har en rad viktiga kliniska tillämpningar.

1. Ange minst två exempel på läkemedel/läkemedelsgrupper som verkar (har sin terapeutiska effekt) genom att öka eller minska

impulsöverledningen i synapser (kontaktställen) där acetylcholin är signalsubstans.

Ångestdämpande medel (anxiolytika – bensodiazepiner)

1. Vilken är den grundläggande verkningsmekanismen (på cellulär nivå) för bensodiazepiner?
2. Vilka är bensodiazepinernas huvudsakliga effekter - vad används de till?
3. Vad ska du tänka på när du överväger att skriva ut en bensodiazepin som premedicinering före ett ingrepp eller när du ska använda bensodiazepin för sederiing i samband med själva ingreppet?
4. Zopiklon (Imovane), Zolpidem (Stillnoct) och Zaleplon (Sonata) används alla som sömnmedel. Ange en fördel med dessa medel jämfört med bensodiazepiner.

Behandling och förebyggande av smärta

1. Beskriv opioidernas centrala och perifera effekter. Vilka kan utnyttjas kliniskt och vilka ger upphov till biverkningar.
2. Kodein verkar genom att omvandlas till en metabolit som utövar den analgetiska effekten. Vilken är metaboliten?
3. Hur skiljer sig metadon från morfin. Vilka två huvudsakliga användningsområden har metadon?
4. Vilken av nedanstående två typer av smärta lindras mest effektivt av opioider?
 - Nociceptiv smärta
 - Neuropatisk smärta
5. Vilka läkemedelsgrupper utgör förstahandsmedel vid neuropatisk smärta i exempelvis mun och ansiktsregionen?
6. Vilken är verkningsmekanismen för den lokalanestetiska effekten av lidokain?

7. När är det fel att välja lokalanestetika med tillsats av adrenalin?

Läkemedelsberoende

- 1. Vad som menas med toleransutveckling för läkemedel? Vilka orsaker kan finnas?**
- 2. Vad menas med abstinens? Nämn en egenskap hos ett läkemedel som kan vara avgörande för graden av abstinens.**
- 3. Varför är heroin mer beroendeframkallande än morfin?**
- 4. Beroendeframkallande medel (som exempelvis amfetamin, kokain, opiater och nikotin) kan framkalla en upplevelse av belöning (eufori). Vilken anses den gemensamma "slutliga" mekanismen vara för detta? Var i hjärnan utövas effekten?**

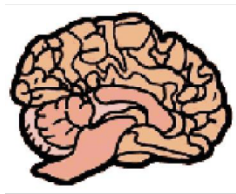
Antiinflammatoriska och immunmodulerande läkemedel

- 1. Redogör för mekanismerna bakom glukokortikoiders antiinflammatoriska och immunosuppressiva effekter.**
- 2. Varför föredrar man lokal framför systemisk administrering av glukokortikoider vid t ex allergiska besvär i luftvägarna? Ange andra typer av lokal administrering som lämpar sig för glukokortikoider.**
- 3. Behandling med NSAID kan medföra att antal olika biverkningar. Diskutera kring effekter i njure, mag-tarmkanal, uterus, koagulationssystemet, kardiovaskulära systemet. Vilket COX enzym (1 eller 2) är viktigast i de olika organen/systemen?**
- 4. ASA binder både COX-1 och COX-2 irreversibelt. Trots detta får man vid behandling med en låg dos ASA en tromboprolaktisk effekt med minskad TXA₂ syntes samtidigt som PGI₂ fortsätter att syntetiseras. Förklara!**
- 5. Beskriv mekanismer vid intoxikation av ASA (aceylsalicylsyra) respektive paracetamol, samt principer för farmakologisk behandling av dessa intoxikationstillstånd.**

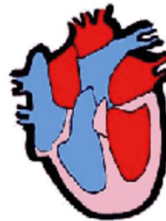
Kardiovaskulär farmakologi

1. Vilka grupper av läkemedel används för behandling av hjärtsvikt.
2. Redogör för profylaktisk behandling av angina pectoris (kärklkramp). Vilka effekter på hjärtat vill man uppnå?
3. Beskriv loop- och tiaziddiuretika med avseende på verkningsmekanism, effekter på diures (anslagstid, duration) samt effekter på elektrolytbalans. Vilka skillnader finns mellan dessa bägge typer av medel.
4. Antihypertensiva läkemedel framkallar blodtryckssänkning genom påverkan på olika organ. Ange i nedanstående figur i vilka organ följande läkemedel utövar sina effekter och beskriv medlens verkningsmekanismer:
 - a. β -lockerare
 - b. Tiaziddiuretika
 - c. Kalciumflödeshämmare
 - d. ACE-hämmare

Brain

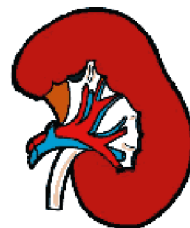


Heart



Resistance vessels

Kidney



Renin/angiotensin
/aldosterone

Antibiotika

1. Penicilliner elimineras till allra största delen oförändrade genom utsöndring med urinen. Trots det brukar man inte behöva reducera dosen vid njurinsufficiens. Vad beror det på?
2. Varför ska man inte (utom på mycket stränga indikationer) skriva ut tetracyklinpreparat till barn under 8 år?
3. Klindamycin kan ge en mycket allvarlig biverkan – vilken och vad orsakar den?

Antikoagulantia

1. Jämför heparin och warfarin med avseende på:
 - a. Verkningsmekanism
 - b. Tid det tar för att få effekt
 - c. Eventuell användbarhet under graviditet

Andningsvägarnas farmakologi

1. Beskriv olika farmakologiska behandlingsprinciper för behandling av hosta. Vilka medel används och vilka är verkningsmekanismerna?
2. Beskriv likheter och olikheter vid farmakologisk behandling av allergisk rinit respektive astma. Vilka medel används och vilka är verkningsmekanismerna?

Mag-tarmkanalens farmakologi

Beskriv verkningsmekanismen för de olika läkemedel/läkemedelsgrupper som kan användas för att behandla syraberoende magsår (ventrikelulcus).

Tandläkarprogrammet – T3 – Farmakologi – HT 2019

**Sidhänvisningar till P Norlén & E Lindström (red.). Farmakologi. Liber. 2014.
tredje upplagan**

Allmän farmakologi	13-43, 53-88
Neurotransmission och verkningsmekanismer	44-53, 90-105, 120-121
Neuropsykofarmakologi och läkemedelsberoende	122-148
Smärta, opioidanalgetika m.fl. medel	149-154
Inflammation, antiinflammation och paracetamol	154-159, 388-410
Lokalanestetika	117-119
Hjärt- kärlfarmakologi	164-208
Antikoagulantia	215-218
Andningsvägarnas farmakologi (CORE)	232-245
Mag- tarmkanalens farmakologi	248-268
Antibiotika	334-360
Läkemedelsutveckling	420-425