

EKSTERN PRØVE

FARMAKOLOGI

J06S

23. november 2007 KL. 09.00 – 12.00

Kortsvarsopgaver – ingen hjælpemidler tilladt

Varighed 1 time

(35 point kan opnås)

1. Beskriv kort de 3 faser som et lægemiddel gennemgår i organismen (lægemidlers farmakokinetik)

(7 point)

Absorptionsfasen er den fase, hvor lægemidlet transporteres fra applikationsstedet og til blodbanen. Fordelingsfasen er den fase hvor lægemidlet, via blodbanen, fordeles over større eller mindre dele af organismen. Eliminationsfasen er den fase hvor lægemidlet udskilles fra kroppen. Den omfatter to processer: metabolisering (omdannelse) af lægemidlet (primært i leveren) til mere vandopløselige metabolitter og ekskretion/udskilles af disse metabolitter (primært via nyrer)

2. Nævn de faktorer, der spiller en rolle for lægemidlers evne til at passere placenta og giv (mindst) et eksempel på en situation hvor placentapassage er ønsket (d.v.s. en situation hvor fostret behandles ved indgift af lægemiddel til moderen)

(5 point)

Passage af placenta sker hovedsagligt ved passiv diffusion (aktiv transport af digoxin, visse cytostatika, visse antiepileptika og HIV-midler).

- *Størrelse (Lægemidler med molekylvægt over 1000 dalton passerer praktisk taget ikke)*
- *Fedtopløselige lægemidler passerer lettere*
- *Iontrapping af baser p.g.a. lavere pH i navlestrengsblod*
- *(Metabolisering i leveren af fedtopløselige lægemidler til potentielt toksiske vandopløselige metabolitter medfører akkumulering)*

Eksempler på lægemiddelbehandling af foster: digoxin (supraventrikulær takykardi), antibiotika (infektion), glukokortikoid (lungemodning,) profylakse med folinsyre og jern

3. Fødevarestyrelsen og Sundhedsstyrelsen anbefaler alle kvinder at tage et dagligt tilskud af folinsyre fra graviditeten planlægges og de første 12 uger af graviditeten

- a. Hvad er baggrunden for disse anbefalinger?
- b. Hvor stort et tilskud anbefales?
- c. Visse grupper af kvinder har et særligt stort behov og anbefales derfor 5 mg folinsyre dagligt. Hvilke grupper er der tale om?

(6 point)

- a. *Baggrunden er at der er evidens for at et tilskud af folinsyre nedsætter risikoen for at føde et barn med neuralrørsdefekter.*
- b. *0,4 mg/dag*
- c. *Kvinder som er arveligt disponeret for at føde børn med misdannelser, herunder neuralrørsdefekter, kvinder, som tidligere har født børn med neuralrørsdefekter og kvinder, hvis partner har neuralrørsdefekt (desuden kvinder i behandling med visse lægemidler og malabsorptionstilstande)*

4. Nævn to eksempler på lægemidler (præparatnavn og/eller indholdsstof) der bruges som tokolytika (vehæmmende) ved truende for tidlig fødsel og beskriv deres virkningsmekanisme

(6 point)

- β_2 -agonister (*Bricanyl (terbutalin), Ventoline (salbutamol)*) – binder til β_2 -receptorer i uterus og medfører afslapning af uterinmuskulaturen
- Oxytocinreceptorantagonister (*Tractocile (atosiban)*) – binder til oxytocinreceptorer i myometriet og blokerer dem, hvilket medfører afslapning af uterinmuskulaturen
- Prostaglandinsyntesehæmmerer (NSAID) (*Confortid (indometacin)*) – hæmmer enzymet cyklooxygenase der katalysere dannelsen af prostaglandiner i uterus. Da prostaglandiner har en vestimulerende effekt bevirker en hæmning af prostaglandinsyntese at afslapning af uterinmuskulaturen
- Nitrogenoxid – dannes i myometriet. Fald i NO-produktion menes at være medvirkende årsag til igangsætning af fødsel. NO-tilførsel hæmmer uterin-kontraktioner
- Calcium-antagonister (*Adalat/Hexadilat (Nifedipin)*)- blokerer calcium kanaler og virker derfor afslappende på glat muskulatur i bl.a. uterus.

5. Lene har polycystisk ovariesyndrom og er i den forbindelse i behandling med metformin (peroralt antidiabetikum). Hun er nu blevet gravid og kontakter derfor egen læge. Kan hun fortsætte behandlingen med Metformin? – begrund svaret!

(3 point)

Orale antidiabetika er kontaindicerede under graviditet p.g.a. mulig teratogen effekt (metformin er teratogent i dyreforsøg) og risiko for svær hypoglykæmi hos den nyfødte. (En mulig sammenhæng mellem metformin behandling og nedsat abortrisiko hos gravide med PCOS, betyder at flere og flere gravide med PCOS er i behandling med metformin – mulighed for at lægemiddelstyrelsens anbefalinger vil ændres – men evidens mangler endnu)

6. En gravid, der i forbindelse med fødslen har fået pethidin mod fødselssmerter, føder tidligere end forventet og barnet er ved fødslen tydeligt medikamentelt påvirket.
- a. Beskriv de symptomer som pethidinbehandling af moderen kan give hos det nyfødte barn
 - b. Nævn navnet på det lægemiddel, som kan anvendes til behandling af det pethidinpåvirkede barn og beskriv dets virkningsmekanisme.

(5 point)

- a. *Barnet er slapt, med respirationsdepression og bradykardi*
- b. *Naloxon er en opioidreceptorantagonist der ophæver virkningen af pethidin ved at blokere opioidreceptorerne*

7. En gravid har haft influenza og har i den forbindelse kortvarigt taget Pamol® Paracetamol som febernedsættende medicin. Hun er nu blevet bekymret for om behandlingen kan have nogen skadelig virkning på fostret. Hvad svarer du hende?

(3 point)

Taget i normale doser frembyder paracetamol ingen fare for fostret – er det foretrukne lægemiddel til gravide med febertilstande og smerter

ESSAYOPGAVER – LÆGEMIDDELKATALOGET OG LOMMEREGER MÅ ANVENDES

Varighed 2 timer

(65 point kan opnås)

1. En 39-årig kvinde, som er gravid i 31. graviditets uge, får pludselig opstået åndenød med bryst smerter udstrålende til venstre arm samt kvalme og opkastninger. Hun indlægges på mistanke om akut myokardieinfarkt og bliver straks ved indlæggelsen sat i behandling med 75 mg pr døgn Hjertemagnyl® Acetylsalicylsyre og Fragmin® Dalteparin 120 IE/kg subkutant to gange dagligt i fem døgn.
- Redegør for virkningsmekanismen for h.h.v. acetylsalicylsyre og dalteparin
 - Redegør for om behandlingen med h.h.v. acetylsalicylsyre og dalteparin frembyder nogen risiko for barnet?
 - Hvilke bivirkninger kan der ses ved behandlingen med de to lægemidler?
 - Hvad er årsagen til at dalteparin administreres subcutant?
 - Hvad er årsagen til at lavmolekylære hepariner, som dalteparin, foretrækkes frem for ufraktioneret heparin?

(20 point)

- Acetylsalicylsyre: hæmmer irreversibelt enzymet cyklooxygenase og dermed produktionen af tromboxan A₂, som er nødvendig for trombocytfunktion.
Dalteparin: Et lavmolekylært heparin, der virker ved at binde til antithrombin og øge dets evne til at inaktivere de aktive koagulationsfaktorer XII_a, XI_a, X_a, IX_a, VII_a og trombin (II_a). LMWH-antitrombin-komplekset har kraftigst hæmmende virkning på faktor X_a*
- Acetylsalicylsyre: Lavdosisbehandling som her kan anvendes under graviditet. Er specialistopgave da der er risiko for intrauterin lukning af ductus arteriosus, vehæmning og øget risiko for blødningskomplikationer hos både moder og barn. Desuden øges risikoen for icterus neonatorum hos den nyfødte.
Dalteparin: passerer ikke placenta. Der er ingen meddelelser om teratogen effekt. Kan anvendes*
- Acetylsalicylsyre: Lavdosis behandling med ASA giver sjældent bivirkninger. Hyppigst er gastro-intestinale bivirkninger med smerter og kvalme samt risiko for udvikling af ulcera i ventrikel og tarm.
Allergilignende reaktioner i form af astma og urticaria kan forekomme
Dalteparin: Blødningstendens. Lokale gener: Smerte, hæmatom og mild irritation.
Sjældne bivirkninger: allergiske reaktioner, osteoporose (langtidsbehandling), reversibel alopeci og trombocytopeni (HAT type I og HAT type II)*
- Kan ikke tages peroralt, da hepariner ikke optages fra mave-tarmkanalen*
- LMH har flere fordele frem for ufraktioneret heparin: en bedre farmakokinetik (kan doseres en gang i døgnet) og færre bivirkninger - mindre risiko for blødninger, osteoporose og trombocytopeni*

2. I behandlingen af hypertension hos ikke-gravide indgår fire ligeværdige 1.valgspræparater: thiaziddiuretika, ACE-hæmmere, β -blokkere og Calcium-antagonister.
- Redegør for hvilken plads hver af disse præparater indtager i forbindelse med behandlingen af hypertension hos gravide (d.v.s. hvorvidt de må/bør anvendes af gravide og begrundelserne herfor)
 - Nævn navnene på de antihypertensiva (indholdsstoffer og præparatnavne) som indgår i behandlingen af hypertension hos gravide og beskriv deres virkningsmekanisme
- (22 point)
- Thiaziddiuretika: Behandling med diuretika kan nedsætte den placentære gennemblødning. Erfaring savnes ved anvendelse i 1.trimester – risiko for misdannelser kan ikke udelukkes. Elektrolytforstyrrelser, hypoglykæmi, trombocytopeni og hyperbilirubinæmi hos den nyfødte har været meddelt. Anvendes kun på særlige indikationer og er en specialistopgave
ACE-hæmmere: risiko for udvikling af føtal og neonatal nyresvigt og oligohydramnios ved anvendelse i 2. og 3. trimester. Er teratogent i dyreforsøg. Kontraindiceret under graviditet
 β -blokkere: Der findes ingen meddelelser om teratogenicitet men erfaringsgrundlaget er ringe, hvad angår eksponering i 1. trimester. Bør kun anvendes med stor forsigtighed og under obstetrisk kontrol i 2. og 3. trimester, idet der er en mulig risiko for øget fostermorbiditet og væksthæmning efter 1. trimester. Hvis en β -blokker har været indgivet i dagene før fødslen, bør den nyfødte observeres i 1-2 døgn post partum for β -blokerende effekter, fx bradykardi og hypoglykæmi. Labetalol (α - og β -blokker) kan anvendes
Calcium-antagonister: Der er flest data for verapamil og nifedipin, og disse bør anvendes, hvis anvendelsen af calciumantagonister skønnes nødvendig. I Danmark er der tradition for at anvende nifedipin ved graviditet*
 - Aldomet (methyldopa): En α_2 -agonist, der medfører en central nedsættelse af sympatikus tonus (nedsat perifer modstand og minutvolumen)
Trandate (labetalol): α_1 - og β -blokker. (Nedsætter hjertefrekvens og minutvolumen (β_1 -blokade) samt den perifere modstand (α_1 -blokade))
Adalat/hexadilat (nifedipin): Calciumantagonist – blokerer indtrængen af Ca^{++} i glat muskulatur, hvorved den afslappes. Nifedipin er relativt selektiv overfor den glatte muskulatur i karvæggen, der dilateres, hvorved den perifere modstand nedsættes.*
3. En 32. årig indlægges i uge 40 +2 med vandafgang og veer. P.g.a. manglende fremgang og unormal CTG udføres akut sectio. I efterforløbet udvikles uterusatoni som medicinsk behandles med Infusion Syntocinon® Oxytocin 50 IE i 1000 ml isoton NaCl opløsning (infusionshastighed 180 ml/time) og Injektion Prostinfenem® Carboprost 250 μ g/ml, 1 ml intramyometrielt.
- Redegør for virkningsmekanismen for h.h.v. Syntocinon® Oxytocin og Prostinfenem® Carboprost ved den her nævnte indikation
 - Hvilken fordel er der ved at kombinere de nævnte lægemidler ved post partum blødning?
- Syntocinon® Oxytocin fås som injektionsvæske i ampuller á 10 IE/ml
- Hvor mange ml Syntocinon® Oxytocin injektionsvæske skal der tilsættes til de 1000 ml NaCl opløsning?
 - Hvad er infusionshastigheden angivet i dråber/min? (20 dråber = 1 ml)
- (11 point)

- a. *Syntocinon® Oxytocin: fremkalder eller forstærker uterinkontraktioner via specifikke receptorer i myometriecellerne. I høj dosering fremkaldes kontraktioner af mere tonisk karakter, hvilket er hensigtsmæssigt ved behandling af blødning og uterusatoni*
Prostinfenem® Carboprost: Syntetisk 15-methyl analog af prostaglandin F_{2α} med uteruskontraherende virkning
- b. *Prostinfenem® Carboprost øger følsomheden for oxytocin – potensering*
- c. *50 IE : 10 IE/ml = 5 ml*
- d. *180 ml/time x 20 dråber/ml : 60 minutter/time = 60 dråber/min*
4. Lene har i mange år været i behandling med Karbamazepin "DAK" (Carbamazepin) på indikationen epilepsi. Hun er nu blevet gravid og fortsætter i samråd med sin neurolog behandlingen
- Hvilke forhold skal afvejes ved antiepileptisk behandling af gravide?
 - Hvilke risici er der forbundet med carbamazepinbehandling og graviditet?
 - Hvilke særlige forholdsregler skal Lene tage i forbindelse med sin graviditet og den medicinske behandling?
 - Vil der være nogen risiko for barnet i forbindelse med amning?

(12 point)

- Risikoen ved den medikamentelle behandling (øget risiko for misdannelser) skal opvejes mod risikoen for forværring af epilepsien og for udvikling af status epilepticus (betydelig risiko for fosterdød)*
- Der er risiko for uønsket fosterpåvirkning – hyppigheden varierer i forskellige undersøgelser (fra ingen overhyppighed til op til 6% risiko for misdannelser)*
Carbamazepin er forbundet med en risiko for medfødte neuralrørsdefekter på ca. 1%
- Før graviditeten bør behandlingen justeres til lavest mulige dosis, og dosis bør deles i mindst 2 daglige doser. Lene bør sættes i profylaktisk behandling med folsyre (5 mg dgl) for at forebygge neuralrørsdefekter. Carbamazepin øger omsætningen af K-vitamin hvorfor der, den sidste måned af graviditeten, gives K-vitamintilskud for at mindske risikoen for blødninger hos barnet. Gravid epilepsipatienter bør kontrolleres ca. en gang om måneden med måling af plasmakoncentration, idet omsætningshastighed påvirkes af graviditeten. Hyppige dosisjusteringer kan derfor være indicerede.*
- Kan anvendes.*
Den relative vægtjusterede dosis er ca. 5%. Der er ikke beskrevet bivirkninger hos barnet. Plasmakoncentrationen hos barnet er, i de tilfælde hvor den kan detekteres, meget lav