

Nogle farmakologiske udtryk i hverdagen

Jens Kølsen Petersen

De fleste klinikere vil gerne have navne og doseringsanbefalinger på lægemiddelpræparater som kan anvendes i praksis. Det er også i orden. På den anden side må man som kliniker ikke glemme at det er vigtigt at have et basalt kendskab til hvorledes disse lægemidler virker og omsættes i kroppen for at få den optimale udnyttelse af lægemidlerne. Denne artikel giver en baggrund for at forstå nogle af de farmakologiske udtryk man støder på i en sådan sammenhæng. Det er vigtigt at huske at hver enkelt patienttilfælde er enestående. Det er derfor svært at generalisere med faste, altid gældende doseringsforslag. Tendensen i dag er at man for hver enkelt patient med et problem tilpasser en behandling som er optimal i den givne situation, et princip som kaldes for den realistiske farmakoterapi.

I stedet for stive doseringsskemaer foretrækker man i dag at arbejde med doseringsrammer inden for hvilke den realistiske dosering så skal foregå.

Det der uden tvivl skræmmer mange når man læser farmakologi er lange, besværlige formler, integraltegn, uoverskuelige kurver og diagrammer samt ulæselige tabeller. En sådan opfattelse er let at forstå som kliniker. Ikke desto mindre har al den teoretiske viden (farmakodynamik, farmakokinetik og farmakoterapi) stor praktisk betydning for hvordan farmaka opfører sig i kroppen. Det spiller naturligvis en rolle for valg af lægemiddel, dosis til den aktuelle patient med et reelt problem, hyppighed af medicinindtagelse, bivirkninger, etc. Det er derfor vigtigt at tandlægen også har et vist brugbart kendskab til denne mere teoretiske side af farmakologien. Derved bliver man bedre til at udnytte stofferne og få en mere optimal virkning hos patienten.

Definition af nogle udtryk inden for farmakologi

I farmakologien anvendes mange udtryk og definitioner, hvorfor en del af dem i det følgende skal gennemgås og forklares.

Farmakologi:

Læren om lægemidler.

Lægemiddel:

Lægemidler er stoffer (præparater) som anvendes til at erkende, lindre, behandle eller helbrede sygdomme og sygdomssymptomer eller for at påvirke legemsfunktioner (1).

Agonist:

Lægemiddel eller endogen substans der ved binding til en receptor fremkalder en fuldstændig biologisk effekt.

Antagonist:

Lægemiddel eller endogen substans der ved reversibel eller irreversibel binding til en receptor svækker eller eventuelt ophæver virkningen af en agonist der ellers ville påvirke samme receptor.

Farmakodynamik:

Lægemidlers virkninger og virkningsmekanismer på organismens fysiologiske og patofysiologiske funktioner.

Farmakokinetik:

Lægemidlers skæbne i organismen, dvs. absorption (optagelse), fordeling (distribution) og elimination (udskillelse).

Administration af lægemidler:

Tilførsel eller indgift af lægemidler i kroppen. Lægemidler kan administreres på forskellig vis: peroralt (po.), sublingualt (sl.), intraoralt (io.), rektalt (supp.), intrakutant (ic.)*, subkutant (sc.)*, submukøst (sm.)*, intramuskulært (im.)*, intraarterielt

(ia.)* og intravenøst*. De med *mærkede ruter er alle parenterale, dvs. »uden om tarmen« (af gr. para = ved siden af, enteron = tarm). Lægemidler i aerosol- eller luftform administreres via inhalation. Lægemidler kan også administreres på hud, fx som plastre eller på hud og slimhinder som salver eller cremer.

I Tabel 1 gives en oversigt over fordele og ulemper ved de forskellige former for lægemiddeladministration.

Peroral administration er mest brugt. Fabrikanten af lægemidlet kan ændre på absorptionsforholdene i mave-tarmkanalen ved at ændre på strukturen af det indgivne præparat. Almindelige tabletter er tilsat kartoffelmel, som kvælder op i et fugtigt miljø og sprænger tabletten, hvorved den aktive medicin bliver tilgængelig.

Absorptions hastigheden kan øges ved at indtage præparatet i opløst form, fx ved anvendelse af brusetabletter. Opløsningen af tabletten kan forsinkes ved at dække den med et overtræk af fx sukker (enterosolubile eller drageret). Fordelen er at ventrikelslimhinden ikke påvirkes, ulempen selvfølgelig en senere

indsættende virkning. Det sidste kan imidlertid udnyttes terapeutisk hvis man ønsker en forsinket indsættende virkning, fx hos gigtpatienter som indtager medicinen om aftenen mhp. effekt næste morgen. Disse tabletter kaldes for nøletabletter /slow release-/ sustained release-/ eller retardtabletter.

Absorption:

Summen af de processer hvorved et lægemiddel fra administrationsstedet overføres i uændret tilstand til det systemiske kredsløb, se Brodies kasse (Fig. 1). Det er klart at ved en intravenøs og intraarteriel injektion er der ikke tale om en absorption, men en direkte deponering af lægemidlet i blodcirkulationen. t_{max} betyder den tid der hengår inden maksimal plasmakoncentration (c_{max}) er opnået.

Biologisk tilgængelighed (bioavailability):

Udtrykker hvor stor en del af en administreret lægemiddeldosis der når det systemiske kredsløb.

Tabel 1. Fordele og ulemper ved forskellige former for lægemiddeladministration.

Administrations- måde	Fordele	Ulemper	Eksempler
Peroralt	Simpel, sikker, økonomisk, mindre risiko for allergiske reaktioner	Præparater skal være syrestabile, absorption kan være usikker, risiko for slimhindereaktioner, kræver patientkooperation	Tabletter, brusetabletter, miksturer, opløsninger
Sublingualt	Simpel, sikker, hurtig absorption, første passage effekt undgås	Kan virke lokalirriterende, smagen kan være ubehagelig	Resoribletter, fx nitroglycerin eller triazolam
Intraoralt	Hurtig, lokal virkning i mundhulen	Undertiden slimhindereaktioner, ikke alle synes om tyggegummi	Tyggegummi med fx fluorid eller sugetabletter med fx antimykotika
Rektalt	Hurtig absorption, kan bruges ved lokalirriterende og ilde-smagende stoffer, især ved kvalme, første passageeffekt undgås	Kan være vanskeligt at applicere, æstetisk frastødende for nogle patienter	Suppositorier, fx mod migræne eller smerter. Rektioler, fx diazepam til præmedikation eller mod feberkræmper
Intrakutant og subkutant	Kun få gener, hurtig absorption	Præparatet skal være vandopløseligt, risiko for hudnekroser	Vaccination
Submukøst	Hurtig absorption, kan tilsættes vasokonstriktor for at forsinke absorption	Kan være ubehageligt	Lokalanalgetika i mundhulen
Intramuskulært	Hurtig absorption	Kan være ubehageligt og medføre ømhed i muskler i flere dage	Injektion af fx antibiotika
Intraarterielt	Momentan fordeling til arteriens forsyningsområde	Kræver stor præcision og erfaring, karspasm	Diagnostika, fx røntgenkontrastmidler
Intravenøst	Absorption undgås, hurtig virkning, dosering styrbar	Øget risiko for bivirkninger, langsom injektion, lokalirriterende (phlebitis)	Injektion af fx anæstetika eller antibiotika

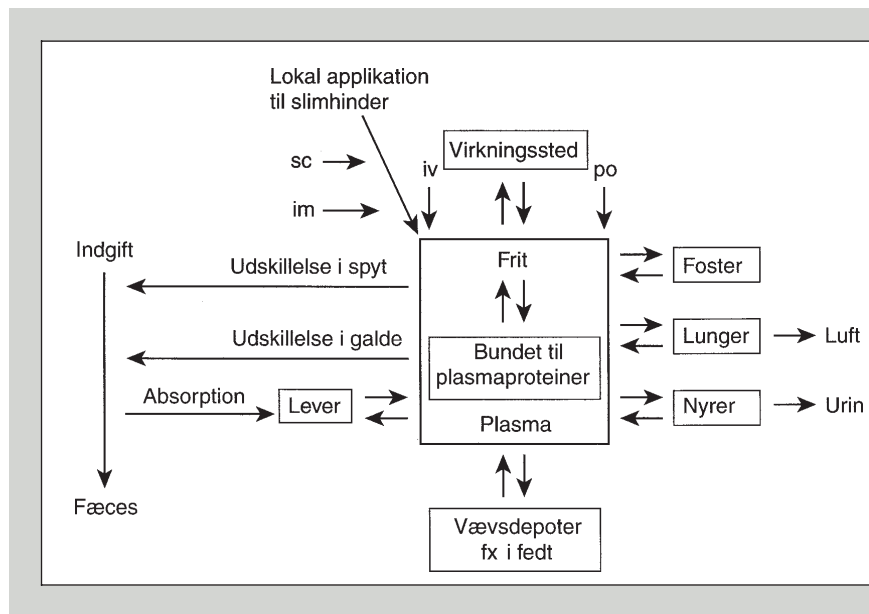


Fig. 1. Brodie's kasse viser forskellige administrationsmåder for lægemidler (sc: subkutant, im: intramuskulært, iv: intravenøst, po: peroralt), fordeling via plasma, og lægemidlernes elimination.

Fig. 1. Brodie's box demonstrates different ways of administration of drugs (sc: subcutaneously, im: intramuscularly, iv: intravenously, po: perorally), distribution via the plasma, and the drug's elimination.

Distribution:

Betyder fordeling i kroppen af et lægemiddel; afhænger af blodforsyningen og af det pågældende lægemiddels lipidopløselighed. Fordelingen sker hurtigst til de karrige organer som hjerne, hjerte, lever og nyre, langsommere til muskler og endnu langsommere til fedtvæv, hvor der i øvrigt også kan ske en ophobning (deponering) af forskellige lægemidler, fx midler med virkning på nervesystemet.

Første passage-effekt (first pass effect):

Det fænomen at et peroralt indgivet lægemiddel absorberes i mave-tarm-kanalen og via v. portae hepatis føres til leveren, hvor det nedbrydes i varierende grad til inaktive bestanddele før det påvirker målorganet. Det gælder fx morfika. Jo større første passage-effekt, jo mindre mængde aktiv lægemiddel. Første passage-effekten kan undgås ved at gå uden om v. portae hepatis-systemet, dvs. ved parenteral, rektal eller sublingual administration.

Enterohepatisk kredsløb:

Ses hos nogle lægemidler som udskilles i tarmen med galden konjugeret til glukuronid. Glukuronidet kan fraspaltes af visse mikroorganismer, og lægemidlet optages igen i v. portae og giver virkning én gang til. Ses ved diazepam og visse østrogener. Herved forlænges virkningen af de pågældende præparater.

Aktive metabolitter:

Nogle lægemidler nedbrydes i leveren til aktive metabolitter som udskilles med galden og absorberes i tarmen, således at

der opnås en ny om end reduceret virkning. Det gælder fx diazepam, som nedbrydes til de aktive metabolitter, desmetyldiazepam og oxazepam.

Plasmakoncentration (C):

Den til enhver tid eksisterende koncentration i blodplasmaet af et givet lægemiddel. Koncentrationen angives normalt i mg/l. Normalt er lægemiddelvirksomheden proportional med plasmakoncentrationen.

Halveringstiden (t/2 = t-halve):

Den tid det tager organismen (efter fordeling) at eliminere halvdelen af den tilbageværende mængde farmakon i organismen. Der elimineres per tidsenhed en konstant procentdel af den i organismen værende mængde. Halveringstiden fortæller hvor hurtigt det aktive lægemiddel forsvinder fra organismen, hvad enten det omdannes i leveren eller udskilles med urinen.

I Tabel 2 er angivet nogle halveringstider for en række lægemidler hos normale voksne mennesker.

Proteinbinding:

Proteinbinding (angives i %) er et udtryk for et lægemidlets evne til at binde sig til plasmaproteiner, især albumin. Den del af et lægemiddel som er bundet, er ikke aktivt; det er kun den frie del af lægemidlet (Fig. 2). Lægemidler kan kæmpe om de samme receptorer på albuminmolekylet, og det kan medføre at et lægemiddel med større affinitet for receptorerne kan fortrænge et andet lægemiddel som allerede sidder på recep-

torerne. Herved øges pludseligt plasmakoncentrationen af det andet lægemiddel, og det kan medføre uønskede virkninger. En sådan situation kaldes for lægemiddelinteraktion, som i dag kan være et stort problem hos patienter som får mange lægemidler (polyfarmaci). Generelt kan man sige at jo højere proteinbinding, desto større risiko for lægemiddelinteraktion. I Lægemiddelkataloget (2) gives en udmærket oversigt over lægemiddelinteraktioner.

Elimination = udskillelse:

Summen af de processer hvorved organismens indhold af uomdannet farmakon fjernes. Omfatter både metabolisering (biotransformation i leveren) og ekskretion (udskillelse) af stoffet gennem nyrer, galde, fæces, etc.

Clearance (Cl):

Forholdet mellem et lægemiddels udskilleleshastighed og dets plasmakoncentration. Clearance udtrykker den volumen plasma som i tidsenheden renses fuldstændigt for det pågældende stof ved én passage gennem et eller flere af kroppens udskillelsesorganer (nyre, lever, galde eller lunger). Udtrykkes i ml/min./kg. Jo større clearance-værdi, jo hurtigere udskilles stoffet.

Enzyminduktion:

Mange lægemidler nedbrydes via forskellige enzymesystemer i leveren. Hvis et lægemiddel er indtaget igennem længere tid, og derved har stimuleret et specifikt enzymesystem, vil et nyt lægemiddel som omsættes via det samme system som det første lægemiddel, hurtigere metaboliseres, hvorved den kliniske effekt forringes. Dette kan man så kompensere for ved at øge dosis af det nye lægemiddel.

Tabel 2. Plasmahalveringstider for nogle lægemidler som anvendes i odontologien.

<i>Analgetika</i>	
Acetylsalicylsyre	2-3 timer
Diflunisal	12 timer
Ibuprofen	1,5-2 timer
Ketoprofen	1-2 timer
Naproxen	12-15 timer
Nabumeton	24 timer
Paracetamol	2-4 timer
Codein	3-4 timer
Buprenorfin	3 timer
Tramadol	5-6 timer
<i>Lokalanalgetika</i>	
Lidokain	1,5 timer
Mepivakain	1,9 timer
Prilokain	1,5 timer
Bupivakain	2,7 timer
<i>Antibiotika</i>	
Phenoxymetylpenicillin (V)	½-1 time (terapeutisk plasmakonc. opretholdes i 4 timer)
Amoxicillin	1 time
Erythromycin	2 timer
Azitromycin	10-40 timer
Roxithromycin	12 timer
Metronidazol	8-14 timer
Doxycyclin	18-22 timer
Clindamycin	2,5 timer
<i>Sedativa</i>	
Diazepam	72 timer
Oxazepam	10 timer
Triazolam	3 timer
Midazolam	1,5-2,5 timer

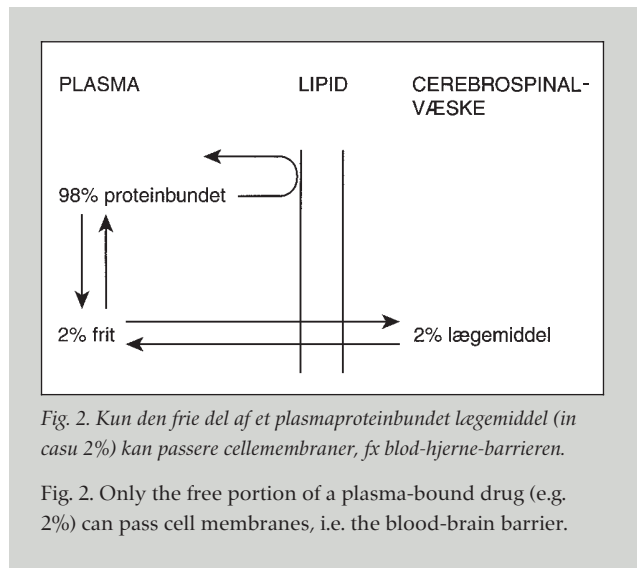


Fig. 2. Kun den frie del af et plasmaproteinbundet lægemiddel (in casu 2%) kan passere cellemembraner, fx blod-hjerne-barrieren.

Fig. 2. Only the free portion of a plasma-bound drug (e.g. 2%) can pass cell membranes, i.e. the blood-brain barrier.

Toksicitet:

Et lægemiddels giftighed. Udtrykkes normalt ved det terapeutiske indeks (TI), som er forholdet med LD₅₀/ED₅₀. LD₅₀ er den enkeltdosis (angives normalt i mg/kg) som fremkalder dødsfald hos halvdelen af populationen (ved dyreforsøg). ED₅₀ er den enkeltdosis der fremkalder en farmakologisk effekt hos halvdelen af en population. I sagens natur kan LD₅₀ kun bestemmes i dyreforsøg. Hos mennesker arbejder man med en anden enhed, nemlig TD₅₀, som er den enkeltdosis der fremkalder en toksisk effekt hos halvdelen af en population. Man laver derfor hos mennesker et sikkerhedsindeks baseret på forholdet TD₅₀/ED₅₀. I Tabel 3 er givet nogle eksempler på et sådant sikkerhedsindeks; jo større værdi, jo mindre risiko for toksiske bivirkninger (3).

Man kan også opstille en tabel hvor man anfører ratio forgiftningsdosis: terapeutisk døgndosis (Tabel 4).

Maksimaldosisbegrebet:

Begrebet maksimaldosis (MD) hentyder til henholdsvis største dosis for enkeltindgift eller døgndosis for et lægemiddel som anført i farmakopéen eller cirkulærer fra Lægemedelstyrelsen (4). Dosis er normalt angivet for voksne (VD). Barne-dosis (BD) kan beregnes ud fra formlen: $BD = ((4 \times \text{alder}) + 20) \% \text{ af VD}$.

Lægemedelforbrug:

Angives normalt som DDD/1.000 indbyggere. DDD betyder den definerede døgndosis og fastsættes ud fra en antaget gennemsnitsdosis per døgn for en voksen person, som får

lægemidlet på dets hovedindikation. Udtrykket DDD/1.000 indbyggere viser den del af befolkningen i promille som får en given lægemiddelbehandling (5).

Konklusion

Der findes mange definitioner og udtryk i farmakologien. I dette afsnit er omtalt nogle som er af betydning for rationel anvendelse af lægemidler i det daglige.

English summary

In order to use drugs in a rational way, it is important that the dentist is familiar with certain pharmacologic terms and definitions, some of which are presented in this article.

Litteratur

1. Kampmann JP, Gram LF, Hansen JM, Nielsen-Kudsk F, Schou JD, red. Basal og klinisk farmakologi. København: FADL's forlag; 1994.
2. Kristensen MB, Friis H, Rassing MR, red. Lægemedelkataloget 1998. København: Dansk Lægemedel Information A/S; 1998.
3. Pedersen A, Juul P. Lægemedler. København: Forlaget for Faglitteratur; 1981.
4. Schou J. Forordningslære. 3. udg. København: Nyt Nordisk Forlag Arnold Busck; 1977.
5. MEFA. Tal og data 1997. København: MEFA 1997.

Forfatter

Jens Kølsen Petersen, lektor, specialtandlæge, MS
Afdeling for Kæbekirurgi og Oral Patologi, Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Aarhus Universitet

Tabel 3. Sikkerhedsindeks TD_{50}/ED_{50} for nogle lægemidler.

Lægemedel	Sikkerhedsindeks
Carbamazepin	3,4
Digoxin	1,8
Fenemal	1,6
Fenytoin	1,7
Kinidin	2,9
Lidokain	2,5
Litium	1,6
Nortriptylin	2,4
Prokainamid	2,3
Salicylat	1,3
Teofyllin	1,3

Tabel 4. Oversigt over nogle lægemidler og deres ratio forgiftningsdosis: terapeutisk døgndosis.

Lægemedel	Forgiftningsdosis (F)	Døgndosis (D)	Ratio F:D
Acetylsalicylsyre	10 g	3 g	3
Paracetamol	12 g	4 g	3
Morfin	100 mg	30 mg	3
Petidin	250 mg	75 mg	3
Klorpromazin	500 mg	100 mg	5
Imipramin	500 mg	100 mg	5
Diazepam	200 mg	15 mg	13
Nitrazepam	200 mg	5 mg	40
Fenytoin	4 g	400 mg	10
Difenhydramin	500 mg	150 mg	3
Digoxin	2 mg	0,5 mg	4
Dikumarol	400 mg	100 mg	4