

KOMPENDIE – FARMAKOLOGI K3

Siri Holtmann och Gustav Magnusson

Om du finner detta kompendie hjälpsamt så swisha gärna den summa som du tycker att detta dokument är värt för dig.

Swishnummer: 0707471782

Skicka gärna en liten hälsning eller skriv kort och gott "K2 kompendium"

Hallihallå alla monsterdiggare och K3or. Under vår K3 skrev vi ihop en några kompendier (4 stycken) som baseras mer eller mindre enbart på föreläsningarna vi haft. För oss har det räckt, men vi vill påpeka att vi inte kan garantera att allt är korrekt eller att det är heltäckande.

Vi väljer att hålla det öppet för alla och heller inte krav på att pröjsa då vi hoppas att det jobbet vi la ned kan gynna andra också.

Utöver föreläsningarna använt oss av Anton Olssons samt Stefan Albrektssons kompendium som stöd.

Har ni några tankar, frågor eller justeringar som ni tycks bör göras får ni hemskt gärna maila oss:

Siri.holtmann@gmail.com eller gusma171@student.liu.se

OBS! Ifall dessa kompendium når T3 en dag vill vi bara påpeka att ni går efter ett nytt curriculum och att vi därmed inte kan försäkra att innehållet stämmer överens med er kursplan.

LYCKA TILL!!!

// Siri och Gustav

FARMAKOLOGI

KOMPENDIE – FARMAKOLOGI K3	1
FARMAKOLOGI DEFINITIONER	5
LÄKEMEDELSUTVECKLING OCH FARMAKOLOGISK TEORI	5
FARMAKODYNAMIK	5
MÅLSTRUKTURER.....	6
FRAMSTÄLLNING OCH UTVECKLING AV LÄKEMEDEL.....	7
MEDICINSKA SYSTEM	7
FARMAKOLOGISK VETENSKAPSTEORI	7
FASER I KLINISK LÄKEMEDELSPRÖVNING.....	8
FARMAKOKINETIK - EN RESA I KROPPEN.....	9
VARFÖR BEHÖVER JAG FÖRSTÅ FARMAKOKINETIK?	9
HUR KAN LÄKEMEDEL TILLFÖRAS TILL KROPPEN?	9
VILKEN TYP AV BEHANDLING VÄLJER VI?	10
VILKEN TYP AV LÄKEMEDEL VÄLJER VI?	10
KONCENTRATIONSFÖRÄNDRINGAR I PLASMA	11
ETT LÄKEMEDELS RESA - FRÅN INTAG TILL UTSÖNDRING	11
ABSORPTION: UPPTAG ÖVER TARMSLEMHINNAN	12
FÖRSTA PASSAGE-METABOLISM.....	13
PROTEINBINDNING	13
DISTRIBUTION	14
METABOLISM	14
FAS 1 - reaktioner.....	16
FAS 2 - reaktioner.....	16
CYP 450 ENZYMERNA - kopplat till fas 1 reaktionerna.....	17
KODEINS METABOLISM	20
UTSÖNDRING / ELIMINERING	20
CLEARANCE	21
FARMAKOKINETISKA BEGREPP	22
PLASMAKONCENTRATIONSKURVAN	22
AREAN UNDER KURVAN	22
BIOTILLGÄNGLIGHET (F, %)	22
DISTRIBUTIONSVOLYM.....	23
STEADY STATE	23
KLINISK BETYDELSE.....	24

DOSREKOMMENDATION FÖR KODEIN.....	25
INSTUDERINGSFRÅGOR.....	25
RECEPTORFARMAKOLOGI / FARMAKODYNAMIK.....	25
RECEPTORER	26
G-PROTEINKOPPLADE	27
KARAKTÄRISERING AV AGONISTER	28
AFFINITET - OCKUPANS	28
SELEKTIVITET - STRUKTUR	29
POTENS = affinitet + efficacy.....	30
ÖVRIGA FARMAKODYNAMISKA BEGREPP.....	31
RECEPTORAGONISTER.....	31
ÖVNINGSUPPGIFT	32
VARFÖR ANVÄNDER MAN PARTIELLA AGONISTER?	33
KARAKTÄRISERING AV ANTAGONISTER	33
KOMPETITIVA	34
NON-KOMPETITIVA	34
DESENSITISERING/TOLERANS	35
FARMAKOGENETIK	37
NÄR SPELAR DET ROLL?.....	37
GENETISKA VARIANTER I LÄKEMEDELSMETABOLISERANDE ENZYMER	37
LÄKEMEDEL I KLINIKEN	38
LÄKEMEDEL; NYTTA OCH RISK.....	39
LÄKEMEDELSBIVERKNINGAR.....	39
TYP A - FÖR MYCKET EFFEKT	40
TYP B - BIVERKNINGAR.....	41
BIVERKNINGAR GENERELLT	42
LÄKEMEDELSINTERAKTIONER	42
INTERAKTIONSMEKANISMER	43
DOSJUSTERING = RISKHANTERING.....	44
INSTUDERINGSFRÅGOR.....	45
TOXIKOLOGI	45
VAD PÅVERKAR?.....	45
INDIVIDUELLA FAKTORER.....	45
ORGANISATIONER	46
BRA BEGREPP ATT KÄNNA TILL	46
LATENSTID OCH SAMVERKANSEFFEKTER.....	46
SKILLNAD MELLAN FARA OCH RISK	47

TOXIKOLOGISKA GRUNDPRINCIPER	47
KROPPENS SÄTT ATT MINSKA TOXICITET	48
MEKANISMER	48
HUR KAN ETT ÄMNE VERKA TOXISKT?	48
PARACETAMOL	50
MOLEKYLSTORLEKENS BETYDELSE	50
ELEKTROFILA ÄMNINGEN	51
KEMISK STRESS	51
INHIBITORER	51
METALLER	52
LUFTFÖRORENINGAR	52
MER OM AEROSOLER	53
GASFORMIGA LUFTFÖRORENINGAR	53
LUFTVÄGARNAS	54

FARMAKOLOGI DEFINITIONER

Farmakodynamik - Definieras som vad läkemedlet gör med kroppen → dvs mekanismen för hur substanserna påverkar på molekylärnivå.

Farmakokinetik - Vad kroppen gör med drogen. Avser processer som rör läkemedelsupptag, distribution i kroppen och eliminering, samt den tidsperiod som läkemedlet har aktiv verkan i kroppen. *Absorption, distribution, elimination.*

Farmakogenetik - Genetikens påverkan för hur ett läkemedel verkar och bryts ned. Används för att optimera doser och undvika biverkningar.

Farmakologi - läkemedelslära, ett gränssnitt mellan biokemi och fysiologi. **Huvudlinjen** inom farmakologi är att fastställa interaktionen mellan farmakodynamiskt och farmakokinetisk respons (ger oss effekten av ett läkemedel) på såväl grupp- som individnivå.

- Generell farmakologi - Sysslar med allmänna principer för läkemedel
- Speciell farmakologi - Kallas farmakoterapi och sysslar med enskilda läkemedel och läkemedelsgrupper.

Farmakolog - Person som ägnar sig åt läkemedelslära

Farmaceut - Apotekare

Farmaci - Läran om läkemedelstillverkning

Farmakognosi - Läran om substanser i allmänhet (inklusive droger etc.)

Farmakopé - Läran om hur läkemedel tillverkas, provas och förvaras (skiljer sig mellan olika delar av världen).

LÄKEMEDELSUTVECKLING OCH FARMAKOLOGISK TEORI

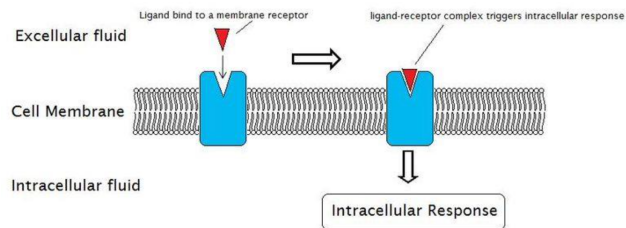
FARMAKODYNAMIK

Den farmakodynamiska påverkan (effekter av läkemedel i kroppen) sker på flera olika nivåer:

- **Molekylnivå** - Läkemedel binds till en målmolekyl → Kan exempelvis hämma Na^+/K^+ -pumpen.
- **Cellnivå** - Läkemedel utövar effekt på processer i cellen → Kan ex. öka den intracellulära nivån Ca^{2+} .
- **Vävnadsnivå** - Läkemedel utövar effekt på vävnadsfunktionen → Kan ex. öka hjärtmuskulaturens kontraktilitet.

- **Organnivå** - Läkemedel utövar effekt på organfunktionen → Kan ex. öka hjärtats pumpeffekt, vilket förbättrar hjärtsvikt.

Den farmakodynamiska påverkan inleds med att en ligand binder in till en målstruktur (redovisas nedan), vilket skapar ett komplex → aktivering av ett intracellulärt svar. Liganderna kan vara av olika typer:



- **Endogena substrat** - Kroppsegna ämnen
- **Exogena substrat** - Ämnen som kommer utifrån kroppen
- **Xenobiotika** - Alla kroppsfrämmande ämnen, vilket i huvudsak innefattar läkemedel, miljögifter och droger.

MÅLSTRUKTURER

Nedanstående tabell redogör för exempel på läkemedel som stimulerar respektive blockerar olika mål molekyler.

	MÅLMOLEKYL	STIMULERANDE LÄKEMEDEL	INHIBERANDE LÄKEMEDEL
Receptorer	Adrenerga beta-1-receptorer	Noradrenalin (höjer blodtryck)	Betablockare som metoprolol (mot högt blodtryck)
	Opioidreceptorer	Opioider som morfin (smärtstillande)	Naloxan (motverkar effekten av opioider)
Jonkanaler	Cl ⁻ -kanaler (kloridkanaler)	Bensodiazepiner som diazepam (mot ångest och sömnstörningar)	Flumazenil (motverkar effekten av bensodiazepiner)
	Na ⁺ -kanaler (natriumkanaler)	---	Lidokain (medel för lokalanestesi, lokalbedövning)
Transportproteiner	Na ⁺ /K ⁺ -pumpen	---	Digitalispreparat som digoxin (mot hjärtsvikt)
	H ⁺ /K ⁺ -pumpen	---	Protonpumpshämmare som omeprazol (mot magsår)
Enzymer	Angiotensinkonverterande enzym (ACE)	---	ACE-hämmare som enalapril (mot högt blodtryck och hjärtsvikt)
Andra mål molekyler	DNA	---	Cyklofosfamid (mot cancer)

FRAMSTÄLLNING OCH UTVECKLING AV LÄKEMEDEL

Det finns principiellt två olika strategier för att utveckla läkemedel:

MÅLCENTRERAD STRATEGI

Det finns en känd verkningsmekanism och/eller patogenes (sjukdomstillstånd) som man vill påverka, men en fungerande substans för att göra detta saknas.

Exempelvis har en, för sjukdomsprocessen, viktig molekyl identifierats och man vill nu hitta en substans mot denna molekyl → försöker utifrån den avgörande molekylen screena fram en lämplig hämmande substans. Detta är den idag vanligaste strategin bakom läkemedelsutveckling, men vilken även är mer **komplicerad och dyr**. Att hitta en substans som hämmar en målmolekyl är "relativt lätt", men att kunna göra om substansen till, ett i människan, fungerande läkemedel är desto svårare.

AKTIVITETSBASERAD STRATEGI

Denna strategi (mer gammaldags) bygger på att man uppmärksammar att någonting, som en växt eller substans, har en positiv verkan på ett visst sjukdomstillstånd, men man vet inte varför (verkningsmekanismen bakom de positiva effekterna). Den verksamma substansen kan tidigt börja syntetiseras och användas mot sjukdomen, trots att verkningsmekanismen inte är klarlagd.

En fördel med denna strategi, kontra den målcentrerade strategin, är att man i ett tidigt stadie vet att en farmakologisk effekt kommer att erhållas (substansen kommer att tas upp samtidigt som den inte kommer metaboliseras för snabbt).

OLIKA TYPER AV LÄKEMEDEL

Läkemedel kan vara **syntetiska** (kemiskt framställda) eller **normalt förekommande i organismer/ naturen**. De kan klassas som **naturläkemedel** (beståndsdelar med naturligt ursprung) eller **homeopatika**.

MEDICINSKA SYSTEM

Allopati - "Vetenskaplig läkekonst" handlar om metoden att bota sjukdomar med hjälp av medel som framkallar reaktioner och symtom MOTSATTÄ dem hos sjukdomen i fråga, vilket med andra ord betyder att principerna bygger på substanser som motverkar sjukdomen. Folkmedicin, naturmedicin och skolmedicin räknas alla till allopatier.

- **Folkmedicin** - Botemetoder om sjukdomstillstånd som inte grundar sig på den moderna skolmedicinen. Hit hör bland annat magi och övernaturliga väsen.
- **Naturmedicin** - "Örtmedicin"
- **Skolmedicin** - Den medicin som lärs ut på högskolor och universitet.

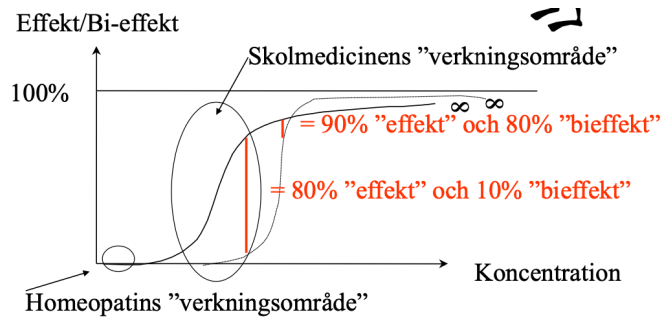
Homeopati - Motsatsen till allopati, där behandling av sjukdomar görs med mycket små doser av ett "läkemedel" som orsakar liknande symptom som de en viss sjukdom framkallar. Vid större doser verkar "läkemedlet" som gift och framkallar sjukdomen, men antagandet bakom homeopatin är att "lika botar lika".

FARMAKOLOGISK VETENSKAPSTEORI

Vid jämförelse mellan en **effekt/koncentration-kurva** och en **bi-effekt/koncentration-kurva** kan man ta reda på vid vilka koncentrationer ett läkemedel har som störst effekt samt hur dessa koncentrationer förhåller sig till risken för biverkningar.

Ett läkemedels maximala farmakologiska effekt sägs vara vid ca. 80% av limes maximum (funktionen kommer aldrig nå 100%), vilket är den punkt där den sigmoidala kurvan flackar ut efter dess brantaste del. Vid denna koncentration uppnås en gynnsam effekt (hos 80% av patienterna), samtidigt som risken för biverkningarna hålls väldigt låg (endast 10% drabbas). Detta till skillnad från om koncentrationen skulle ökas ytterligare, för att

höja den gynnsamma effekten till 90% av patienterna, men vilket dock medför att 80% kommer drabbas av biverkningar. I bilden till höger visas det ovan skrivna, samt en markering inom vilket **verkningsområde** skolmedicinen förhåller sig till. Detta då skolmedicinen i allra största mån vill undvika biverkningar.



Natur- och folkmedicinens verkningsområde är betydligt vidare än skolmedicinen, medan homeopatin endast har ett ynka verkningsområde omkring 10^{-60} M. Denna koncentration är i praktiken omöjlig att spåda till → tvivelaktig och osannolik funktion.

FASER I KLINISK LÄKEMEDELSPRÖVNING

En läkemedelsprövning kan delas upp i prekliniska och kliniska faser.

PREKLINISKA FASER

1. **Biokemisk fas** är den första fasen och utförs in vitro. Olika potentiella läkemedelsmolekyler studeras, både i provrör eller på vävnader (odlade eller borttagna). Vid uppvisade resultat i dessa studier kan man övergå till djurfarmakologi.
2. **Djurfarmakologi** är den andra fasen och utförs in vivo. I denna fas studeras läkemedelskandidater i helkroppssystem, även kallas "djurförsök". Eventuella homeostatiska motreaktioner behöver undersökas innan försök på människor.
3. **Djurtoxikologiskt** är den tredje och sista prekliniska fasen. Läkemedelskandidaten ges i mycket höga doser för att fastställa eventuell giftighet (TD50) och dödlig dos (LD50).

KLINISKA FASER

De kliniska faserna (I-IV) kallas tillsammans för den **humana fasen**. Läkemedelsverket ställer, inför den kliniska prövningen, upp särskilda krav för att den ska få genomföras, vilka säger att det ska finnas en **preciserad målsättning, realistisk målsättning, begränsad frågeställning** och **detaljerad prövningsplan**.

Klinisk fas I - Under denna fas studeras (1) ett begränsat antal friska frivilliga försökspersoner (kallade FFP), omkring 10-20 st. Viktigt att komma ihåg är att detta är "first introduction to man", vilket tragiskt nog ett fåtal gånger lett till dödsfall. Under denna fas studeras även (2) försökspersonernas tolerans för läkemedlet och (3) läkemedlets farmakokinetik (vad gör kroppen med läkemedlet). Till denna fas hör även (4) interaktionsstudier, vilket innebär om det testade läkemedlet reagerar med andra läkemedel.

- Undersökningarna ovan kräver blodprover som kan visa koncentrationer av läkemedlet i blodet.

Klinisk fas II - Under denna fas studeras (1) ett begränsat antal patienter ("friska" sjuka personer), omkring 50-100 st. Det påbörjas en (2) utredning kring terapeutisk effekt (dos/effekt), vilken jämförs mot (3) antingen

redan befintliga läkemedel eller placebo. Ibland ses placebo som oetiskt, då vissa sjuka patienter då skulle gå miste om ett läkemedel överhuvudtaget. Till denna fas inkluderas även studier på **(4)** riskgrupper, som exempelvis njur- eller leversjuka patienter.

Klinisk fas III - I det tredje fasen **(1)** utökas nu antalet patienter (som dessutom är sjuka) och görs även **(2)** helst på flera olika kliniker (kallade multi-studier). Det är under denna fas som **(3)** den definitiva terapeutiska effekten mer utreds (inkl. biverkningar), vilket är en förutsättning för att läkemedlet sedan ska **(4)** godkännas av läkemedelsverket. Fas III kan i sin tur delas in i två faser:

- **Fas IIIa** - Studerar olika doseringar av läkemedel
- **Fas IIIb** - Ännu fler patienter ansluter till studien, och de två eller möjligtvis tre mest potentiella doseringar undersöks ytterligare.

“Multi-center prövning” innefattar att flera sjukhus eller mottagningar deltar, men för att prövningarna ska bli likgiltiga krävs en standardisering av bland annat diagnoser, undersökningar och provtagningar. Under dessa prövningar placeras en samordnare på varje centra och vid så kallade **“nyckelstudier”** närvarar även inspektörer från läkemedelsverket.

Klinisk fas IV - Under denna fas studeras patienter efter registrering av läkemedlet, vilka är enormt många fler i antal jämfört med fas III. Denna fas ger möjlighet till att följa långa behandlingstider och upptäcka mer ovanliga biverkningar. Även särskilda patientgrupper, såsom kvinnor, barn eller tonåringar, kan studeras.

FARMAKOKINETIK - EN RESA I KROPPEN

VARFÖR BEHÖVER JAG FÖRSTÅ FARMAKOKINETIK?

1. **Hur ska läkemedel X tillföras till kroppen?** Ska jag använda mig av en tablett eller en injektion?
2. **Vilken dos av läkemedel X ska ges, och hur ofta?**
3. **När kommer läkemedel X ge effekt på kroppen?**
4. **Påverkar läkemedel X, läkemedel Y?**
5. **Behöver läkemedel X doseras olika beroende på individen?**

OBS! Uppstår en felaktig effekt beror det OFTAST på en feldosering, och inte på grund av behandling med fel läkemedel.

Vad bestämmer hur snart och hur länge tabletterna har effekt?

- Magsäckstömningen och absorptionshastighet
- Dosens storlek och halveringstid

HUR KAN LÄKEMEDEL TILLFÖRAS TILL KROPPEN?

“Var börjar resan?”

Läkemedel kan tillföras till kroppen på många olika sätt:

- **Per oralt/Per os** - Via munnen → nedsväljning
- **Buccalt** - En tablett läggs i kinden och absorberas av munslemhinnan

- **Sublingualt** - En tablett läggs under tungan, smälter och absorberas på plats av den rika mängden blodkärl.
- **Nasalt** - Kan ge både lokal eller systemisk effekt
- **Rektalt** - I ändtarmen. Här används främst suppositorier (stolpiller).
- **Injektioner** - Intravenöst, intraarteriellt, subkutant, spinalt, intramuskulärt etc.
- **Lokalbehandling** - På huden, i hörselgången, i vagina, i ögat etc.

VILKEN TYP AV BEHANDLING VÄLJER VI?

“Vilket spår väljer vi?”

Det finns två olika typer av behandlingsmetoder:

SYSTEMISK BEHANDLING

Till den systemiska behandling räknas alla läkemedel som sprider sig i hela kroppen, vilket dock INTE är likställt med att alla dessa läkemedel leder till systemiska effekter. Ett systemiskt läkemedel kan ha lokala verkningsmekanismer, trots att det sprids jämnt fördelat i hela kroppen. Den systemiska behandling kan i sin tur även delas in i två typer:

- **Enteralt** - Upptag till hela kroppen via tarmen, vilket innebär att läkemedlet ges per os (oralt) eller per rektum. En alvedon brustablett räknas hit, då den bara smälter i munnen och sedan sväljs ned i magen.
- **Parenteralt** - Upptag till hela kroppen på annat sätt än tarmen, vilket bland annat inkluderar intravenös injektion, nässpray och läkemedelsplåster.

LOKALBEHANDLING

Effekten önskas lokalt, istället för i hela kroppen. Hit räknas således läkemedel som direkt appliceras på ett specifikt ställe → hög koncentration lokalt, men nästintill omärkbar koncentration i övriga kroppen. Hit räknas bland annat hudsalva och injektion i ledhåla.

VILKEN TYP AV LÄKEMEDEL VÄLJER VI?

“Expresståg eller dressin?”

Galenik definieras som “läran om läkemedelsberedningars sammansättning och framställning”, vilket syftar på olika läkemedels utformning (hur dem ser ut). De kan bland annat vara tabletter, kapslar, brustabletter, plåster, salvor, krämer, nässpray etc.

Det är avgörande för effekten att koncentrationen av den aktiva substansen är korrekt vid målstrukturen, vilket således är det vi vill åstadkomma. Vill man exempelvis fullständigt blockera beta-receptorer i hjärtat, krävs det att en hög koncentration av läkemedlet når just hjärtat. Vanligtvis eftersträvar man även en jämn koncentration (undviker svängningar eller att blockaden försvinner helt). I de allra flesta fall kan inte rätt koncentration tillföras direkt till målstrukturen → systemisk behandling, vilket även innebär att vi får hoppas på att rätt koncentration når rätt ställe.

EXEMPEL

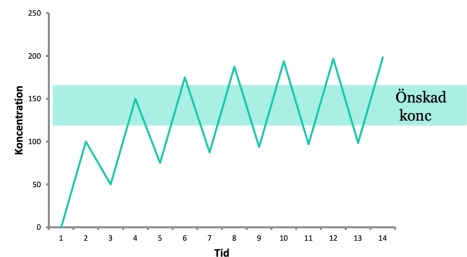
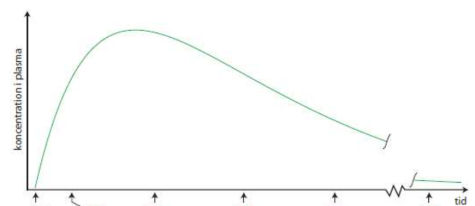
Depottabletter: En läkemedelsform där läkemedlet paketeras på ett sådant sätt att absorptionen av läkemedlet blir långsammare (sker under en längre tid). Detta gör man för att få en jämn tillförsel av läkemedlet till kroppen. Skulle en sådan tablett krossas innan den sväljs, skulle depoteffekten försvinna → snabb och kortvarig läkemedelseffekt (inte det man är ute efter).

Resoribletter: Tabletter som löser upp sig i munhålan. Läkemedelssubstansen absorberas då via munslemhinnan, vilket får blodkärlen i munhålan att ta upp substansen. Läkemedlet räknas således som parenteralt. Det finns andra typer av läkemedel, vilka löses upp i munnen men som sedan sväljs ned och får effekt. Dessa läkemedel räknas istället till enteralt.

KONCENTRATIONSFÖRÄNDRINGAR I PLASMA

Bilderna till höger visar ett diagram över hur koncentrationen av ett läkemedel i blodet förhåller sig till tiden.

- **Vid EN dos** - Ett dynamiskt förlopp där läkemedelskoncentrationen först stiger, och sedan sjunker.
- **Vid FLERA doser** - Doserna lagras på varandra. Varje gång en ny dos tillförs stiger först läkemedelskoncentrationen i blodet, följt av att det sedan sjunker. Den nya "högsta nivån" är högre än den som uppnåddes vid föregående dos, vilket fortsätter ända tills en viss jämviktskoncentration uppnås. Denna jämvikt kallas för **önskad koncentration/steady state**, och varierar från målstruktur till målstruktur. Steady state beror enbart på eliminationsförmågan och ej distributionsvolymen som vi återkommer till.



OBS! Likt bilden till höger visar är doseringsintervallet = halveringstiden.

ETT LÄKEMEDELS RESA - FRÅN INTAG TILL UTSÖNDRING

Farmakokinetik delas upp i flera olika delar, alla kopplade till *vad gör kroppen med läkemedlet?* Vi kommer att utgå från att läkemedlet är **Xenobiotika**, dvs en kemikalie som återfinns i en organism men som normalt sätt inte produceras eller förväntas finnas i kroppen (ex. LM, växt-LM, homeopatika, kosmetika etc)

- Absorption
 - Första passagen
 - Proteinbindning
 - Distribution
 - Metabolism/biotransformation
 - Kemisk modifiering av en organism på en kemisk förening. Syftet är att bryta ned det då xenobiotika normalt ej skall finnas i kroppen
 - Utsöndring
- Elimination**
- Fysiologiska processer** (Absorption, Första passagen, Proteinbindning, Distribution, Metabolism, Utsöndring)
- Matematiska begrepp** (Biotillgänglighet, Fri fraktion, Distributionsvolym, Clearance, halveringstid)

Dessa processer kan förkortas till **ADME**, vilket står för **A**bsorption, **D**istribution, **M**etabolism och **E**limination.

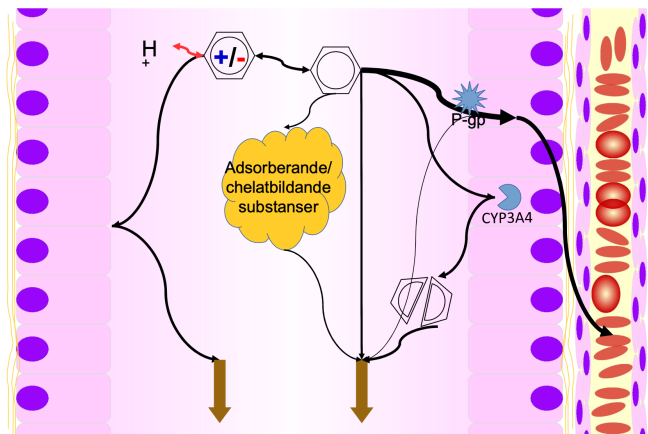
ABSORPTION: UPPTAG ÖVER TARMSLEMHINNAN

När vi sväljer ned en tablett når denna först magsäcken. Här sker **INGEN absorption**. Efter tömning till tunntarmen inleds absorptionen, där flera faktorer spelar in till hur väl läkemedlet absorberas.

- **Magsäckens tömningstid**
- **Tunntarmens motilitet**
- **Tunntarmens pH** - lättare att absorbera om det är svagt basiskt eller svagt surt
- **Läkemedlets löslighet** - Både själva tablettens samt dess innehållande molekyler
- **Läkemedlets polaritet och laddning** - Joner och polära ämnen har svårare att absorberas.
- **Likhet med endogen ämnen** - Liknar den tillförda substansen ett ämne kroppen i normalfallet absorberar → kroppen ser inte alltid skillnad och underlättar således absorptionen.

ABSORPTION: FÖRSTA UPPTAGET

Läkemedlet kommer från tunntarmslumen att ta sig in igenom tarmepitelcellerna, vidare över basalmembranet för att slutligen hamna i kapillären. Detta förlopp sker främst genom passiv diffusion. Ett läkemedel har som bäst diffusionskapacitet då den är i **ojoniserad** form → diffunderar lättast. Att en molekyl är joniserad innebär att den har en laddning, och laddade molekyler har svårare att diffundera över membran. Skulle läkemedlet vara en syra eller bas, kommer den omgivande miljöns egenskaper (huruvida den är sur eller basisk) att påverka absorptionen. **Syror är joniserade i basisk miljö och baser är joniserade i sur miljö.**



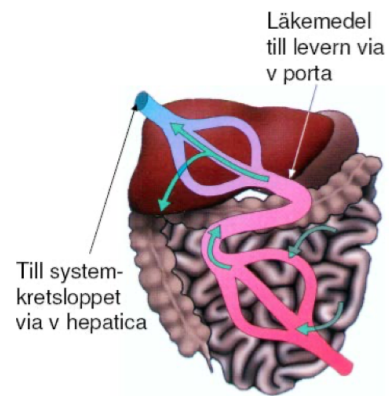
Alla läkemedelsmolekyler kommer inte kunna absorberas, utan några kommer fortsätta resan genom tarmen utan att tas upp → avföring. Vid diarréer hinner en större del av läkemedelsdosen att utsöndras innan den absorberats. I enterocyterna finns det även enzymer som bryter ned läkemedel, och ett känt sådant enzym är **CYP3A4** som i huvudsak bryter ned xenobiotika. På detta sätt kan läkemedel först tas upp i enterocyterna, för att sedan ändå brytas ned och åter utsöndras till tarmlumen → avföring. Enterocyterna har även, på deras apikala membran, specifika transportproteiner som återigen kan transportera ut nyligen absorberade läkemedelsmolekyler. Ett exempel är **P-glykoprotein (P-gp)**, vilket är en ATP-driven transportör av xenobiotika → utsöndrar tillbaka till tarmlumen.

Under sin resa i tarmen kan även läkemedel stöta på andra substanser de kan reagera med, dessa kallas för **adsorberande/chelatbildande substanser**. **Aktivt kol** används som ett antagonist-läkemedel vid förgiftningar, vilket beror på att det har en väldigt stor specifik yta där kemiska reaktioner kan ske → blir således effektiv på att binda in läkemedel i tarmen.

FÖRSTA PASSAGE-METABOLISM

Det venösa återflödet från tarmarna går ihop i v. portae som sedan fortsätter in i **levern**. Detta medför att en viss andel av den aktiva substansen (det ämnet i läkemedlet med medicinsk effekt) bryts ned innan den når systemcirkulationen → leder till **sänkt**

biotillgänglighet. Detta är den första delen av läkemedelsnedbrytning och sker genom leverns skyddande enzymer. Beroende på vilket läkemedel vi tittar på bryts de ned olika mycket. Detta går att undvika genom att ge medikament sublinguallt eller genom rektal administrering (viktigt att inte trycka in den för långt). På detta sätt undviker vi vena porta.

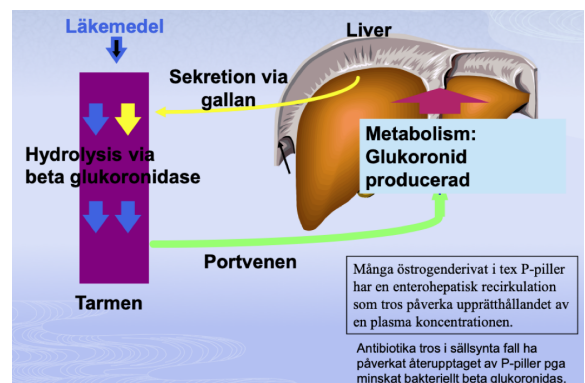


Ex på detta är nitroglycerin som ges sublinguallt, då det har 0% biotillgänglighet oralt.

Första passage metabolismen inkluderar även nedbrytning i magtarmkanalen och den nedbrytning som sker i enterocyterna.

DET ENTEROHEPATISKA KRETSLOPPET/SHUNTEN

Läkemedel som tas enteralt (oralt, eller så att de når magtarmsystemet) kommer att absorberas i tarmen, för att sedan nå levern via portvenen. Som tidigare nämnt sker här alltså första-passage-metabolismen. LM genomgår då en **konjugering** (lägger till en större molekyl, som ofta leder till en annan löslighet). Läkemedlet bildar då en konjugat med en glukuronid på (tillsätts genom en reaktion med UDP-glukuronidsyra). Konjugatet frisätts till tarmen. Glukuronidsyran är en sockermolekyl som bakterierna i tarmen tycker om. Med hjälp av enzymet beta-glukuronidas så kan de hydrolysera det konjugerade läkemedlet och på så vis bryta ned sockermolekyler och därmed åter göra läkemedlet fritt i tarmlumen. Därmed kan LM absorberas till tunntarmen igen, som återför det till levern. Detta är vad man benämner som det enterohepatiska kretsloppet.



Vissa läkemedel, såsom östrogen derivat i exempelvis P-piller, har en enterohepatisk recirkulation som tros påverka upprätthållandet av en plasmakoncentration. Antibiotika tros i sällsynta fall ha påverkat återupptaget av P-piller pga minskat bakteriellt beta-glukuronidas.

PROTEINBINDNING

Efter att ha passerat levern har läkemedlet nu tagit sig till systemkretsloppet (likt om man injicerat venöst). I blodet finns det bärarmolekyler, exempelvis albumin och orosomukoid, vilka har möjlighet att binda upp olika substanser. Viktigt att känna till är att ett läkemedel som binder till en bärarmolekyl KAN lossna, vilket i blodet skapar en jämvikt mellan bundet läkemedel och fri fraktion. Den fria fraktionen motsvarar de fria läkemedelsmolekylerna, som således kan interagera med exempelvis en receptor. En bunden substans kan INTE interagera.

OBS! Olika läkemedel binder olika mycket till bärarproteiner. Hela 98% warfarin transporteras som bundet, medan endast 25% av dioxin gör det.

DISTRIBUTION

Begreppet distribution betyder spridning, och förklarar således hur läkemedlet via blodströmmen sprider sig till vävnader och målstrukturer runt om i kroppen. Det finns flera faktorer som påverkar läkemedelsdistributionen:

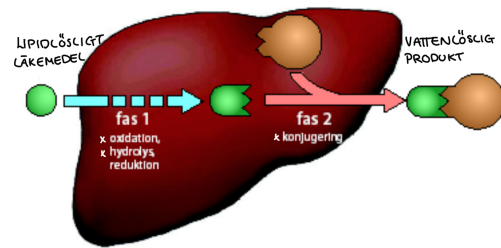
- **Proteinbindning** - Högre inbindning → mer stannar kvar i blodbanan och mindre bidrar till distributionsvolymen
- **Membrantransportörer** - P-gp är ett av många transportproteiner belägna i membranet som kan styra hur mycket läkemedel som absorberas via endotelet. Dessa styr till viss del vilken läkemedelskoncentration vi har inuti olika celltyper, då det finns olika transportörer på olika celltypers membran.
- **Vävnadsbindning** - Vävnadsbindning kallas det när en läkemedelsmolekyl binder till sin receptor eller målstruktur. Klorokin är ett läkemedel som bland annat används vid malariabehandling, men klorokin kan även starkt binda in till melanin (finns bland annat i cellerna i retina). Vid denna typ av inbindning kan inte klorokin utföra någon verkningsmekanism → bieffekt, som i detta fall skapar en inlagring i näthinnan.
- **Läkemedlets kemiska egenskaper** - Hur läkemedelsmolekylerna fördelar sig mellan fett- och muskelvävnad styrs av huruvida molekylerna är fett- eller vattenlösliga (polärt/opolärt). Vattenlösliga läkemedel kommer i större utsträckning återfinnas i muskler och andra vattenhaltiga vävnader. Fettlösliga läkemedel kommer i större utsträckning nå fettvävnad (ex. hjärnan).
- **Blodhjärnbarriären** - Styr förhållandet mellan läkemedel i blodet och hjärnan
- **Inflammation/abscesser** - Både de aktiva transportprocesserna och diffusion över olika membran förändras vid en inflammation, vilket oftast resulterar i ett större insläpp av läkemedel i vävnaden (pga ökad permeabilitet). Vid abscesser är det däremot ofta svårare för läkemedlet att nå in i själva varbölden.

METABOLISM

Målet med att metabolisera läkemedel är för att göra de mindre **toxiska** samt göra dem mer **vattenlösliga** för att underlätta utsöndring via njuren eller gallan. Metabolismen omvandlar alltså en läkemedelsmolekyl, substrat, till en nedbrytningsprodukt; **metabolit**. Detta sker huvudsakligen i levern med hjälp av dess enzymgrupper;

- Cytokrom P450 systemet
- Hydrolytiska enzymer
- Konjugeringsenzymer

Metabolismen kan man dela upp i två huvudtyper av reaktioner; fas 1 och fas 2 reaktioner. Observera att ordningen för reaktionerna skiljer sig mellan olika läkemedel.



Vid **fas 1** reaktioner sker oxidation, reduktion eller hydrolysis vilket ofta resulterar i en mer reaktiv och ibland toxisk produkt. Oxidation och hydrolysis gör dessutom metaboliten mer vattenlös. Detta introducerar en angreppspunkt för fas 2 reaktionen → kemisk modifiering som underlättar konjugering.

Vid **fas 2 reaktioner** sker konjugering (lägger till stora molekyler) genom acetylering eller glukuronidering. Konjugeringen leder ofta till en inaktiv produkt. Glukuronideringen gör substansen väldigt vattenlös.

METABOLITER - KEY SLIDE

De flesta metaboliter som bildas har ingen eller åtminstone mindre farmakologisk effekt än moderssubstanten. Självklart finns undantag som ex imatinib som är aktiv även som metabolit. Detta återkommer under *läkemedel i kliniken*.

Metaboliter har ofta **kortare halveringstider** vilken föranleder en **snabbare elimination**, vilket är målet med biotransformationen → att snabbare få ut det ur kroppen. Detta ger även att metaboliten, om den är aktiv, har kortare tid som aktiv.

Många läkemedel designas så att de lätt tas upp i tarmen i inaktiv form för att sedan brytas ned till aktiv form i levern under första passage metabolismen. Dessa kallas **pro-drugs** och används för att få **bättre absorption** eller **längre halveringstid**. Målet är alltså att få bättre biotillgänglighet eller ökad effekt. Man utnyttjar denna mekanism vid läkemedel som har dålig absorption eller elimineras för kvickt. I dessa fall skapar man en pro-drug genom att sätta dit en molekyler som löser dessa problem. I dessa fall är det inte pro-drogen i sig vi vill åt, utan den aktiva metaboliten.

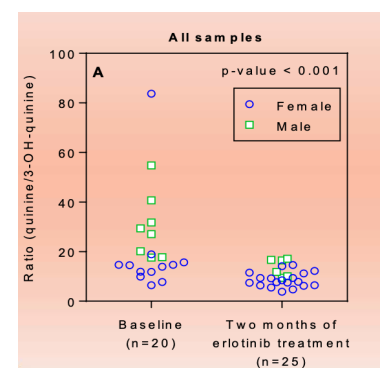
Det är viktigt att hålla koll på vad det är i de olika läkemedlen; är det en inaktiv prodrug, aktiv drog, aktiv metabolit eller toxisk metabolit. Detta för att kunna avgöra vad som ger den farmakologiska effekten.

METABOLISMEN AV XENOBIOTIKA HOS SPÄDBARN, GRAVIDA OCH MÄN/KVINNOR

Vid **födseln** är de läkemedelsmetaboliserande enzymerna inte fullt utvecklade utan mognar under de första veckorna. Typ exempel på detta kan vara bristande glukuronidering av bilirubin, vilket kan orsaka gulsot vid hemolys hos nyfödda.

Det finns vissa **könsskillnader** i läkemedelsmetabolismen och som kommer att få mer och mer betydelse framöver vid dosering. Normalt sett har kvinnor en bättre CYP-funktion, vilket gör dem bättre på att bryta ned läkemedel.

Under **graviditeten** sker en **induktion** (ökat uttryck av enzymer som bryter ned substansen), vilket gör att man måste ge högre läkemedelsdoser mot slutet av graviditeten.



Även läkemedelinteraktioner, hög eller mycket låg ålder, sjukdomsfaktorer och genetiska faktorer påverkar metabolismen.

FAS 1 - reaktioner

Fas 1 reaktioner finns av två olika typer:

OXIDATIVA REAKTIONER

Oxidativa reaktioner sker framförallt genom enzymsystemet cytokrom P450 som hittas i det endoplasmatiska retiklet. CYP450 systemet består av enzymer som är, så kallade **“mixed function oxygenas”**, vilket innebär att samma enzym har kapaciteten att genomföra en **mängd olika modifieringar**. Bland annat kan de:

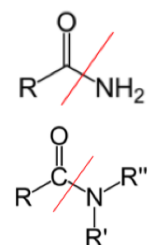
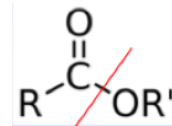
- **Hydroxylering** (addition av OH-grupp) → CYP3A4 hydroxylerar paklitaxel
- **Demetylering** (borttag av kol-kedja ex CH₃) → CYP3A4 demetylerar imatinib

→ **modifieringarna leder ofta till en reaktiv funktionell grupp som OH, NH₂, SH, COOH**. Dessa funktionella grupper, som tidigare nämnt är **reaktiva**, agerar ofta som en **angreppspunkt** för fas 2 enzymer. Läs mer under *CYP 450 enzymerna*.

HYDROLYTISKA REAKTIONER

Genomförs, genom att “klippa bort en molekyl”, av ett par olika enzymer:

- **Esteraser**; plockar bort estrar (*Fetmarkerade är av vikt, nedanstående är ej markerat som key slide*)
 - **Karboxyesteraser** finns i huvudsak i levern och är mer ospecifika än CYP och bryter i regel ned alla möjliga typer av estrar. Karboxyesteras 1, CES, är ur läkemedelsperspektiv ett särskilt viktigt esteras. CES1 metaboliserar exempelvis kokain och heroin.
 - **Plasmaesteraser**, finns som namnet avslöjar i plasman och vars uppgift är att bryta ned vissa läkemedel. Esterasterna är väldigt effektiva och bryter snabbt ned substrat. Succinylkolin är en muskelrelaxerande substans som inducerar temporär förlamning och som används vid intubation exempelvis. Det är en smidig substans att använda, eftersom det kan brytas ned av plasmaesteraser, vilket gör att man kan få effekten att avta när man vill genom att snabbt avbryta insöndringen.
- **Amidaser**; plockar bort aminer
- **Peptidaser**; för polypeptid läkemedel, klyver aminosyra bindningar
- **Proteaser**;



FAS 2 - reaktioner

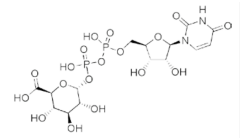
Fas 2 reaktioner handlar om konjugeringsreaktioner som kopplar ihop en stor **endogen** förening, tex. glukuronsyra, sulfat, glutation, aminosyror eller acetat genom en kovalent bindning till xenobiotika. Till skillnad från enzymerna som verkar i fas 1 finns dessa enzymer i **cytosolen**. Fas 2 reaktioner **kräver alltid en reaktiv grupp**, endera på läkemedlet eller den konjugerande liganden i och med att den sätter på en stor molekyl. Denna reaktiva grupp förser ofta fas 1 reaktionerna metaboliten med.

Denna reaktion sker inte bara för xenobiotika, utan även för vissa endogena föreningar som utsöndras konjugat t.ex bilirubin glukuronideras.

Vi har tre vanliga konjugat:

UDP glukuronid transferas (UGT) kommer att konjugera en glukosmolekyl till läkemedlet. **UDP-glukuronidsyra** nyttjas som **kofaktor** och binder in till en glukuronid syra. UGT kommer att konjugera metaboliter som är bundna till en OH- eller NH₂-grupp

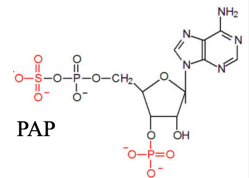
- **UDP-glukuronidsyra + OH/NH₂ → tillsammans med UGT → glukuronoid**
Koenzym Enzym Konjugat



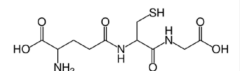
UDP glucuronic acid

Sulfotransferas konjugerar en sulfat grupp på LM. Metaboliten (R på bilden) med en hydroxylgrupp (OH) kommer att reagera med PAP-sulfat (där **PAP-sulfat** agerar kofaktor) så att en sulfatgrupp adderas till metaboliten. Detta gör molekylen väldigt laddad samt med bra vattenlöslighet då sulfat har dessa egenskaper.

- **PAP-sulfat + OH → tillsammans med sulfotransferas → sulfat**
Koenzym Enzym Konjugat



PAP



GSH

Glutation-S-transferas (GST) konjugerar en glutationsmolekyl till läkemedlet. Glutation är en tripeptid bestående av glycin-cystein-glutamin. Cysteinet innehåller en svavelatom, som kan reagera med hydroxylgrupper, aldehyder eller ketoner. Produkten blir att vi får en hel glutationsmolekyl bunden till läkemedlet. **GSH** fungerar som kofaktor. Hela kofaktorn kommer alltså att adderas

- **GSH + OH → tillsammans med GST → GSH**
Koenzym Enzym Konjugat

OBS! Varje reaktion har en specifik co-faktor.

Konjugaten är nästan alltid **inaktiva** (undantag morfin-6-glukuronid som har bättre smärtstillande effekt än morfin). Det vi ska notera är skillnaden i storlek på substituenterna i fas 1 och fas 2 reaktionerna. I och med att så stora grupper tillsätts i fas 2 reaktionerna kommer de längre inte passa in i de receptorer de binder till. De är dessutom generellt sett mycket **vattenlösliga** och **lätta att utsöndra**.

- Fas II-reaktionerna är ofta bevarade även vid måttlig levercirros, varför man inte förväntar sig någon påtagligt nedsatt **eliminationsförmåga** hos Edit. Vid levercirros kan man se en shuntning av blod förbi vena porta och levern, med ett större blodflöde via vener i t ex esofagus och rektum. Då minskar första-passage-metabolismen och biotillgängligheten ökar.

CYP 450 ENZYMERNA - kopplat till fas 1 reaktionerna

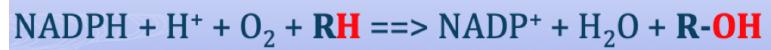
Cytokrom P450 är en stor grupp, med 57 olika isoformer, av enzymer innehållandes en hemgrupp som katalyserar reaktionen i levern. De ingår oftast i en stor elektrontransportkedja som kallas CYP P450 systemet som arbetar i samverkan med NADPH-reduktas.

Alla enzymer i familjer har prefixet CYP-, och siffran 450 kommer från att hemgruppen absorberar ljus vid 450 nm. Se bild för mer info om namngivning. Enzymer sitter i **ER**, vilket är eftersom de behöver sitta i en elektrontransportkedja. Vi har evolutionärt utvecklat CYP-systemet genom att utsätta kroppen för flera och fler olika typer av xenobiotika.

CYP2 familj, minst 40% homologi (aminosyresekvens), finns 17 familjer, CYP 1, CYP 2, CYP 3- familjerna viktigast för läkemedels-metabolismen hos människan
CYP2D subfamilj, minst 55% homologi
CYP2D6 enskilt enzym

Högst koncentration av CYP-enzymerna finns i levern, men även i tarmväggen, njurar och lungor. I och med att vi har hög koncentration i levern leder detta till att vi kan ha stor första passage-effekt vid per oral läkemedelstillförsel.

Den vanligaste reaktionen som CYP-enzymerna genomför är en monooxygenas reaktionen, vilket innebär att man introducerar syreatom i läkemedelsmolekylen medan den andra syreatomen bildar vatten (monooxygenas). För att detta skall ske behöver vi energi att tillgå vilket vi får från NADPH → leder till att en OH-grupp adderas till substratet. Detta är en oxidation och det är detta vi kallar för hydroxylering.



CYP ENZYMER ATT KÄNNA TILL

- CYP1A2
 - Kan både hämmas och induceras, däribland induceras det av tobak och grillad mat. Bryter ned koffein. "Finsmakare"
- CYP2C9
 - Bryter ned ibuprofen
- CYP2C19
 - Bryter ned omeprazol
- CYP2D6
 - Leder till många läkemedelsinteraktioner eftersom detta enzym **väldigt lätt kan hämmas**. Har inga signifikanta inducerare. Bryter ned kodein. Finns en **genetisk polymorfism**. "Finsmakare".
 - Hämmas av Hydroxiklorin
- CYP2E1
 - Nedbrytning av alkohol och paracetamol
- CYP3A4
 - CYP3A4 är det vanligaste enzymet som dessutom bryter ned flest läkemedel (**allätare**) eftersom det har **stor plats** i den aktiva ytan så att många substrat får plats. Det finns i både **lever och tarm**, och kan både **hämmas och induceras**. Detta enzym är den **största orsaken** till läkemedelsinteraktioner.
 - Kan hämmas av erytromycin
 - Kan induceras av karbamazepin



INDUKTION OCH INHIBITION

Varje CYP-enzym har en mängd olika inhibitorer och inducerare, samtidigt som de har flera olika substrat och läkemedel som de kan metabolisera. Induktion och inhibition betyder att läkemedel kan påverka enzymernas verkan.

INDUKTION

En induktion av ett specifikt CYP-enzym innebär att vi kommer att få en ökad aktivitet och genuttryck av enzymet. Mekanismen, som är en typ av feedback-loop, är till för att skydda kroppen mot xenobiotika - och om vi får in mycket av samma xenobiotika, så kommer kroppen kompensatoriskt att öka mängden enzym som kan bryta ner just denna typ av xenobiotika. Detta är orsaken till att man efter hand behöver öka dosen (kallat tolerans), eftersom metabolismen gradvis blir effektivare. När man behandlar med denna typ måste man vara försiktig så man trappar upp till en lagom terapeutisk nivå. Exempel på detta är fenytoin som används för

behandling av epilepsi, där doserna måste ökas med tiden → förutsatt att läkemedlets farmakologiska effekt ges som aktiv huvudsubstans och inte som metabolit.

- Johannesört är ett naturläkemedel som finns i ört-téer, som har förmåga att **inducera CYP3A4**. Om man dricker mycket ört-té så kommer man därmed få en försvagad effekt av läkemedel som metaboliseras av CYP3A4.

Enzyme	Potent inhibitors*	Potent inducers†	Substrates
CYP1A2	Amiodarone (Cordarone), cimetidine (Tagamet), ciprofloxacin (Cipro), fluvoxamine (Luvox)	Carbamazepine (Tegretol), phenobarbital, rifampin (Rifadin), tobacco	Caffeine, clozapine (Clozaril), theophylline
CYP2C9	Amiodarone, fluconazole (Diflucan), fluoxetine (Prozac), metronidazole (Flagyl), ritonavir (Norvir), trimethoprim/sulfamethoxazole (Bactrim, Septra)	Carbamazepine, phenobarbital, phenytoin (Dilantin), rifampin	Carvedilol (Coreg), celecoxib (Celebrex), glipizide (Glucotrol), ibuprofen (Motrin), irbesartan (Avapro), losartan (Cozaar)
CYP2C19	Fluvoxamine, isoniazid (INH), ritonavir	Carbamazepine, phenytoin, rifampin	Omeprazole (Prilosec), phenobarbital, phenytoin
CYP2D6	Amiodarone, cimetidine, diphenhydramine (Benadryl), fluoxetine, paroxetine (Paxil), quinidine, ritonavir, terbinafine (Lamisil)	No significant inducers	Amitriptyline, carvedilol, codeine, donepezil (Aricept), haloperidol (Haldol), metoprolol (Lopressor), paroxetine, risperidone (Risperdal), tramadol (Ultram)
CYP3A4 and CYP3A5	Clarithromycin (Biaxin), diltiazem (Cardizem), erythromycin, grapefruit juice, itraconazole (Sporanox), ketoconazole (Nizoral), nefazodone (Serzone), ritonavir, telithromycin (Ketek), verapamil (Calan)	Carbamazepine, Hypericum perforatum (St. John's wort), phenobarbital, phenytoin, rifampin	Alprazolam (Xanax), amlodipine (Norvasc), atorvastatin (Lipitor), cyclosporine (Sandimmune), diazepam (Valium), estradiol (Estrace), simvastatin (Zocor), sildenafil (Viagra), verapamil, zolpidem (Ambien)

- Carbamazepine är också en CYP3A4-inducerare. Intag av detta läkemedel kommer alltså även att påverka nedbrytningen av alla andra läkemedel vars metabolism styrs av CYP3A4.
- Östradiolderivat, som p-piller, är ett exempel på läkemedel som metaboliseras av CYP3A4. Intar man carbamazepine och p-piller samtidigt, så kommer pga CYP3A4-induktionen bryta ned p-piller effektivare, vilket minskar p-pillernas förmåga att verka. Därför kommer dess effekt att vara lägre och risken för oönskad graviditet högre.

INHIBITION

Andra läkemedel kan hämma specifika CYP-enzym, vilket är en vanlig orsak till läkemedelsinteraktioner. Detta kommer påverka metabolismen för alla läkemedel som bryts ned av det inhiberade CYP-enzymet. Ifall en patient äter ett inhiberande läkemedel så behöver man ha detta i åtanke vid dosering av andra läkemedel. Grapefruktjuice verkar motsatt johannesört, och ett frekvent intag av det kommer istället hämma CYP3A4 och därmed leda till en inhibition av enzymet, vilket alltså leder till förstärkt effekt av läkemedel som metaboliseras av CYP3A4 (förutsatt att läkemedlet är i aktiv form)

EFFEKTEN AV INHIBITION OCH INDUKTION

Viktigt att förstå denna tabell. Ska kunna svara på frågor så som:

Vad händer med substans 1 då enzym CYP___ inhiberas av Substans 2?

Vad händer med prodrug 1 då enzym CYP___ induceras av Substans 3? Och sedan resonera utifrån gröna tabellen ovan.

	Aktiv huvudsubstans	Pro-drog
Inhibition	Minskad metabolism Ökad drogkoncentration Ökad effekt (risk för toxisk effekt)	Minskad metabolism Minskad aktiv metabolit koncentration Minskad effekt
Induktion	Ökad metabolism Minskad drog koncentration Minskad effekt	Ökad metabolism Ökad aktiv metabolitkoncentration Ökad effekt

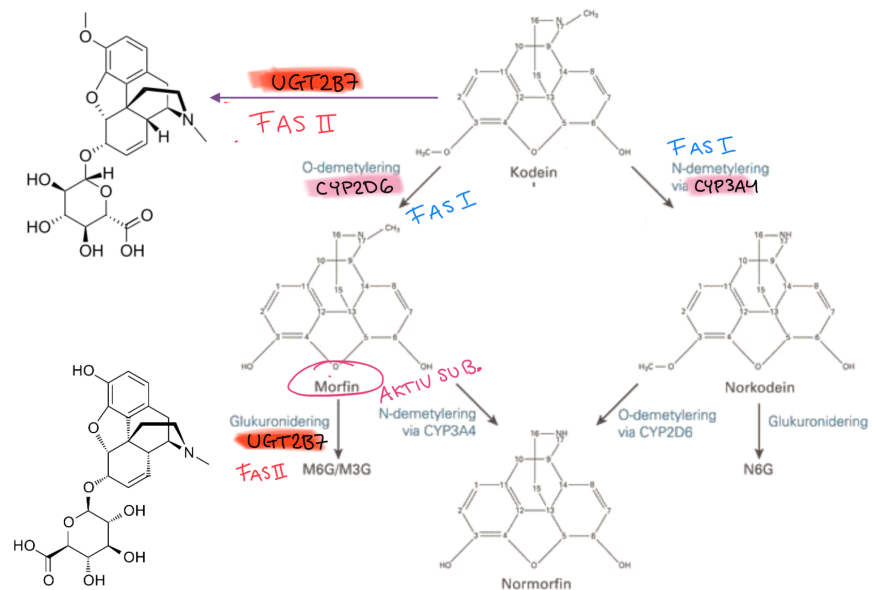
KODEINS METABOLISM

Detta är skrivet som
key slide samt med
key questions under
föreläsningen

Kodein är en substans
som i sig har väldigt
liten aktivitet, men är
en vanlig opioid. För
att kodein ska få sin
effekt måste den
metaboliseras till
morfin först.

Kodein verkar alltså
lite likt en prodrog
och metaboliseras via
CYP2D6 till morfin

genom en demetylering av kodeinet, där en metylgrupp plockas bort. För att få en aktiv produkt krävs alltså CYP2D6.



Kodein kan också metaboliseras av **CYP3A4** till norkodein. Norkodein är ett inaktivt ämne. Kodein kan också metaboliseras ned med hjälp av **UGT2B7** (fas 2 enzym)

→ Eftersom det endast är enzymet **CYP2D6** som bryter ned kodein till morfin, så kommer en inhibering av CYP2D6 leda till att vi inte kommer få ut någon effekt av kodeinet, eftersom det är morfin som har den största effekten.
Om man är CYP2D6-polymorf så rekommenderas det att man tar andra läkemedel än kodein.

- Blockar vi exempelvis CYP3A4 får vi mer aktiv substans → bättre effekt
- Saknas kofaktor till UGT2B7 kommer reaktionen gå åt de andra hållen

Frågor:

- Vilka typer av enzymer är involverade?
- Vad händer om enzym ---- är inhiberat/inducerat/saknas?
- Vad händer om en ko-faktor till fas 2 enzymet ----- saknas?

UTSÖNDRING / ELIMINERING

Utsöndringen görs av vattenlösliga molekyler i huvudsak via njurarna, men även via galla. I njurarna sker en filtrering till primärurinen i glomeruli samt en aktiv transport ut/in i tubulilumen. Viktigt att ha koll på är att njurfunktionen varierar med åldern, och även är den **vanligaste orsaken** till att patienter läggs in akut på grund av läkemedelsbiverkning. Om dosen inte anpassats efter njurfunktionen.

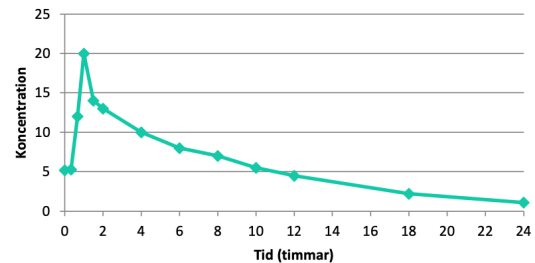
OBS! Utsöndringen är den största orsaken till individuell variation i läkemedelsomsättning.

CLEARANCE

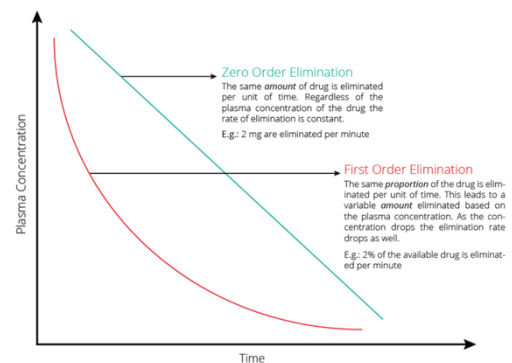
Beskriver kroppens förmåga att rena blodet från läkemedel, och är således ett mått på kroppens eliminationsförmåga = njurfunktion. Clearance anges i volym per tidsenhet (ofta ml/min) och motsvarar en tänkt blodvolym som helt renas från läkemedel under en viss tid.

SKILLNAD PÅ CLEARANCE OCH FÖRSVINNANDETAKT

Eliminationen följer en exponentiell funktion, kallad **första ordningen kinetik** (redovisas i slutet av stycket). Till en början elimineras en stor mängd läkemedel per tidsenhet, för att med tiden successivt övergå till att eliminera mindre och mindre per tidsenhet. Detta innebär att försvinnandetakten minskar med tiden, vilket skiljer sig från clearance. Kroppens effektivitet att rena en viss volym blod (clearance) kommer ALLTID att vara konstant, men på grund av att koncentration läkemedel i blodet sjunker med tiden sjunker, så kommer det förekomma färre läkemedelsmolekyler i den konstanta volymen blod som renas → försvinnandetakten sjunker (visas i det logariterade diagrammet till höger). Koncentrationen vid en viss tidpunkt beräknas enligt C_0 (ursprungskoncentrationen) $\times e^{-kt}$ (naturliga logaritmen upphöjt i negativa lutningskoefficienten $\times$ tiden).



- **Första ordningens kinetik** – Försvinnande takten bygger på att en viss **andel** (ex. 2%) elimineras per tidsenhet → stor minskning till en början, liten minskning mot slutet.
- **Zero order elimination** - Försvinnandetakten bygger på att en viss **mängd** (ex. 2mg) elimineras per tidsenhet → försvinnandetakten är konstant.



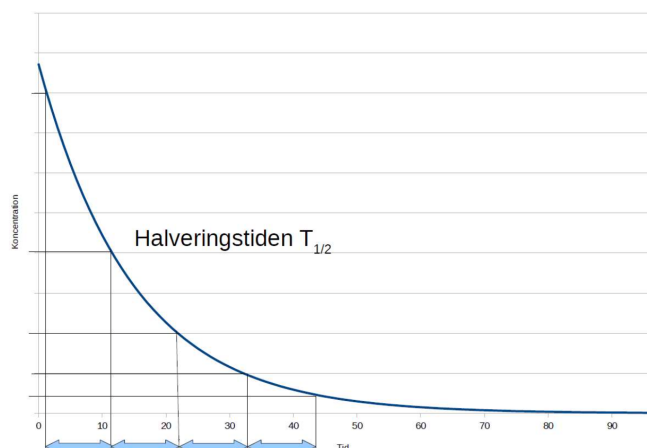
OBS! Clearance motsvarar i huvudsak kroppens njurfunktion. Hit räknas även till viss del metaboliseringen i levern, vilket utförs av CYP450-enzymen. Därav kan man säga att vid låg njurfunktion kan vi få en förlängd effektduration.

HALVERINGSTID

Hur lång tid tar det för läkemedelskoncentrationen att sjunka till hälften?

Halveringstiden är ett mått på hur fort ett läkemedel elimineras, där denna elimination (vanligtvis) sker med en konstant andel på tidsenhet. Halveringstiden beror av clearance och distributionsvolymen, där formeln anges som $T_{1/2} = V_d/Cl$. (du ska kunna denna)

- **Mindre distributionsvolym** (mer i blodet) → läkemedlet elimineras fortare, vilket är rimligt då det är läkemedlet i blodet som elimineras.



- **Högre clearance** → effektivare elimination av läkemedlet i blodet.

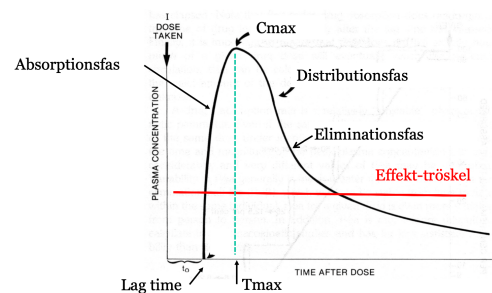
MÄTTNADSKINETIK - ETT UNDANTAG

När enzymsystemet, som metaboliserar läkemedlet är mättat ökar inte längre eliminationen med stigande koncentration. Läkemedlet elimineras istället med en konstant mängd (INTE andel) per tidsenhet. Alkohol är ett exempel på en substans som bryts ned enligt mättnadskinetik → lättare att bli förgiftad, då eliminationen inte ökar i takt med ökat intag.

FARMAKOKINETISKA BEGREPP

PLASMAKONCENTRATIONSKURVAN

Bilden till höger visar en typisk kurva över hur koncentrationen läkemedel i blodet förändras över tid, efter EN given dos. Tiden det tar från dess att läkemedlet svalts till dess att absorptionen börjar kallas för **lag-time**. Efter lag-time påbörjas **absorptionsfasen**, vilket får koncentrationen i blodet att skjuta i höjden. Den högst punkten på kurvan, vilken således motsvarar den högsta koncentrationen av läkemedel i blodet kallas för **C_{max}**. Tiden då C_{max} inträffar kallas för **T_{max}**. Under **distributionsfasen** sprider sig läkemedlet och under **eliminationsfasen** metaboliseras samt utsöndras läkemedlet → exponentiell minskning av koncentrationen.



För alla läkemedel finns det en **effekttröskel**, vilken dock varierar från läkemedel till läkemedel. Under detta värde kommer ingen effekt att uppstå → strävar efter att hamna över denna.

AREAN UNDER KURVAN

Vid integrering av plasmakoncentrationskurvan fås värdet **AUC** (arean under kurvan). Detta är ett värde som speglar **kroppens sammanlagda exponering för läkemedlet**, vilket står i relation till hur mycket effekt vi får. Hit räknas det läkemedel som är löst i plasman, och inte det som är bundet till transportproteiner. Enheten blir mg/l gånger timme.

BIOTILLGÄNGLIGHET (F, %)

Biotillgängligheten speglar den andel (%) av en given dos som når systemkretsloppet i aktiv form.

BIOTILLGÄNGLIGHETEN BEROR AV:

- **Absorptionsgrad** - Hur mycket av en given dos som passerar över tarmslemhinnan till tarmens blodkärl
- **Första passage-metabolism** - Hur mycket av en given dos som bryts ner i levern INNAN substansen når systemkretsloppet

Biotillgängligheten beskriver således hur stor andel läkemedel som finns kvar efter de två första hindrena, absorption och första passage-metabolism. Detta är av vikt att känna till, då det är den mängden som kommer kunna ge en faktisk effekt.

UTRÄKNING

Biotillgängligheten går även att räkna på, vilket man gör genom att bestämma kvoten mellan plasmakoncentrationen av ett läkemedel som intagits per os samt ett som injicerats venöst. Genom att injicera ett läkemedel direkt i blodet undviks de två första hindrena → 100% biotillgänglighet. Detta är viktigt att känna till, framför allt vid växlande mellan olika administrationsvägar för läkemedlet.

$$F = \frac{\text{AUC oral dos}}{\text{AUC iv dos}}$$

Exempel: Om vi ger 10 mg morfin per os och vet att biotillgängligheten är 30%, hur stor dos kommer behöva injiceras venöst för att uppnå samma effekt? **Svar:** 3 mg **OBS!** Detta beräknas inte enligt formeln ovan, då formeln ovan enbart används för att bestämma biotillgängligheten.

DISTRIBUTIONSVOLYM

Distributionsvolymen beskriver relationen mellan den totala mängden läkemedel i kroppen och koncentrationen i plasman. **Vd** = mängd i kroppen/koncentration i plasma (enhet: liter). Ett fettlösligt läkemedel ger en större distributionsvolym, medan mer vattenlösliga läkemedel ger en högre plasmakoncentration och därmed minskar distributionsvolymen.

När ett läkemedel når systemkretslöppet börjar det att spridas (distribueras) till alla kroppens vävnader via blodet. Som ett mått på distributionen, används begreppet distributionsvolym. Det rör sig inte om en reell volym, utan är en proportionalitet mellan biotillgänglig dos och koncentrationen i blodet. Ett läkemedel med stort värde på Vd, tyder på att mer läkemedel finns i vävnaderna än vad som finns kvar i blodet. Två exempel på läkemedel är:

- **Klorokin** - Har ett Vd = 14 000 liter. Ett högt värde indikerar på att det finns mer läkemedel i vävnaderna än i blodet, vilket i det här fallet innebär att nästan all klorokin lämnar blodet.
- **Warfarin** - Har ett Vd = 10 liter. Ett lågt värde tyder, i motsats till ovan skrivet, att nästan allt läkemedel finns kvar i blodet.

ABSOLUT OCH RELATIV Vd

- **Absolut Vd** - Mängd läkemedel/plasmakoncentration.

$$V_d = \frac{\text{Mängd läkemedel (mg)}}{\text{Plasmakoncentration (mg/L)}} \quad \text{Klorokin 14 000 liter}$$

- **Relativ Vd** - Mängd läkemedel/plasmakoncentration x kroppsvikt → Den relativa Vd är korrigerad efter kroppsvikt.

$$V_d = \frac{\text{Mängd läkemedel (mg)}}{\text{Plasmakoncentration (mg/L)} \times \text{Kroppsvikt (kg)}} \quad \text{Klorokin 200 liter/kg}$$

OBS! Kolla därför enheten på distributionsvolymen. Liter eller liter/kg?

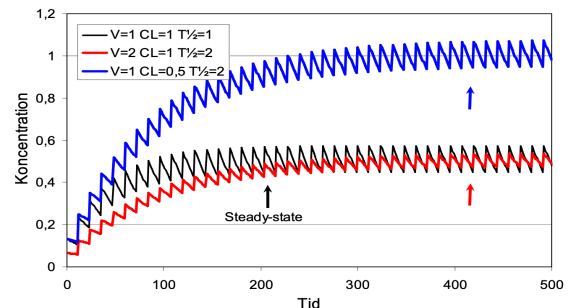
STEADY STATE

Steady state är den koncentration som uppnås vid upprepad dosering, och skapar en **jämvikt mellan elimination och dosintaget per tidsenhet**. Vanligtvis uppnås denna nivå efter 4-5 halveringstider, vilket även motsvarar den tidpunkt då man först kan utvärdera effekten av läkemedlet. Vid administration av en pro-drog (med viss halveringstid), men där det är den aktiva metaboliten som genererar huvudeffekter så är det dennes halveringstid man tar hänsyn till.

Koncentrationen vid steady state beräknas enligt $C_{ss} = \text{dosmängd} * F (\text{biotillgänglighet}) / Cl (\text{clearance}) * t$ (tiden mellan doserna). Täljaren motsvarar hur mycket läkemedel som per tidsenhet tillförs, och nämnare hur mycket som elimineras. (du ska kunna dessa)

UPPREPAD DOSERING

Vid en **enkeldos** spelar kroppsstorleken (distributionsvolymen) roll för läkemedelskoncentrationen, medan vid **upprepad dosering** beror koncentrationen ENDAST på eliminationsförmågan via i huvudsak njure och lever. Detta visar den **röda kurvan** till höger, vilket blir tillståndet vid dubblerad distributionsvolym, i jämförelse med den svarta "utgångskurvan". C_{MAX} blir vid första dosen lägre, men vilken sedan successivt hämtar ikapp (syns att röda kurvan med tiden jobbar ikapp den svarta). Den **blå kurvan** motsvarar halverad clearance.



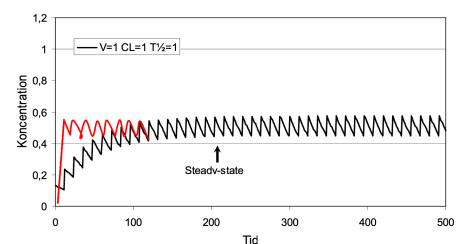
Om man har lågt **glomerulärt clearance** kommer inte läkemedlet att utsöndras i normal takt. Om man har för korta doseringsintervall kommer patienten att hamna på en högre läkemedelskoncentration, vilket kan ha mycket negativa effekter. Därför ska man öka tiden mellan doseringarna. Om man i stället har levercirros bör man **sänka dosen** man ger, **inte intervallet**. Detta för att förstapassagen-metabolismen i levern minskar (blod shuntas förbi levern). Man får då högre läkemedelskoncentrationer i blodet, dock är det inget fel med eliminationen och man utsöndrar läkemedlet snabbt. Kroppsmassan ska inte styra dosering av läkemedel i första hand.

Om **levern** är kajko = sänk dosen för att metabolismen är kajko → CYP-enzymerna kan ej bildas i adekvata mängder exempelvis

Om **njuren** är kajko = längre tidsintervall pga elimineringen är för långsam.

LADDNINGSDOS

Detta är ett sätt att snabbare uppnå jämviktskoncentration → $L = C_{ss} * V_d$, vilket genererar en snabbare effekt. Den **första dosen** ges därför i väldigt stor mängd, för att under efterkommande doser återgå till "normala" doser som håller koncentrationen kvar vid steady state. Detta används främst för läkemedel med lång $T_{1/2}$.



KLINISK BETYDELSE

- **Clearance** - bestämmer koncentrationen vid steady state och därmed det totala dosbehovet per tidsenhet.
- **Distributionsvolym** - har betydelse för koncentrationen efter en enstaka dos och halveringstiden.

- **Halveringstid** - viktig för hur ofta man behöver dosera och hur lång tid det tar för läkemedelskoncentrationen att nå jämvikt eller sjunka mot noll.
- **Laddningsdos** - Används för att snabbt uppnå jämviktskoncentration för läkemedel med lång $T_{1/2}$.

DOSREKOMMENDATION FÖR KODEIN

Som tidigare nämnt kommer kodein att metaboliseras till sin aktiva metabolit genom CYP2D6. Ungefär 7% av kaukasier (vita/europeer) saknar CYP2D6. Detta gör att dessa får låg effekt av kodeinet då det inte metaboliseras till morfin utan utsätts istället för en högre risk för många biverkningar.

Under *farmakogenetik* går det igenom vilka 4 grupper som en patient kan tillhöra när det kommer till dess kapacitet att metabolisera kodein. Viktigaste här är att komma ihåg att det finns rekommendationer hur man ska dosera beroende på vilken genotyp man har och att det är viktigt att man följer dem.

INSTUDERINGSFRÅGOR

UR FASS: Amlodipin absorberas väl efter oral administrering av terapeutiska doser med maximal plasmakoncentration 6-12 timmar efter dose. Absolut biotillgänglighet har beräknats till 64-80%. Distributionsvolymen uppgår till ca 21l/kg. In vitro-studier har visat att ungefär 97,5% av cirkulerande amlodipin är bundet till plasmaproteiner. Terminal halveringstid i plasma är ca 35-50 timmar. Amlodipin metaboliseras i hög utsträckning i levern till inaktiva metaboliter. Cirka 10% av moder substansen och 60% av metaboliterna utsöndras via urinen.

1. Amlodipin absorberas väl, men har ändå en biotillgänglighet på högst 80%. Hur kan det förklaras?
2. Distributionsvolymen är 21 liter/kg, vilket motsvarar nästan 1500 liter hos en person som väger 70 kg. Förklara begreppet distributionsvolym och hur den kan vara så stor som 1500 liter.
3. Utifrån amlodipins halveringstid - vad är ett lämpligt doseringsintervall för amlodipin?
4. Utifrån amlodipins halveringstid - när är det tidigast lämpligt att utvärdera effekten av en insatt amlodipin behandling?
5. Utifrån uppgifterna om amlodipins eliminering ovan, behöver man justera dosen av amlodipin hos en patient med måttligt nedsatt njurfunktion (eGFR 50 ml/min)

RECEPTORFARMAKOLOGI / FARMAKODYNAMIK

Farmakodynamikens läkemedelseffekter sker på olika nivåer:

- Systemnivå
- Organ-/vävnadsnivå
- Cellnivå
- Molekylär nivå → Här anges läkemedlets verkningsmekanism samt karaktärisering av dem.

Om man efterfrågar ett läkemedels farmakodynamik innebär det hur läkemedlet verkar på **molekylär nivå**. Något man även kan benämna som **receptorfarmakologi**. Det är viktigt att se skillnad på ett läkemedels verkningsmekanism och läkemedelsverkan:

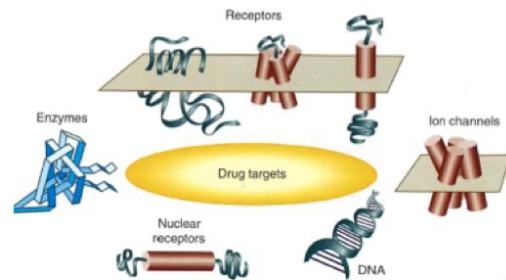
Läkemedelsverkan (effekt/klinisk respons) - Den effekt som vi kan se på systemnivå → blodtrycksmedicin sänker blodtrycket.

Verkningsmekanism (farmakologiska respons) - Farmakodynamiska verkningsmekanismen, vilket har med vilken receptor ett läkemedel har och hur den påverkar den att göra.

FARMAKODYNAMISK PÅVERKAN

Generell princip för hur läkemedel fungerar är genom att en ligand binder in till målstruktur. Liganderna kan både vara exogena eller endogena och kan modifiera följande:

- Receptorer
- Enzymer
- Jonkanaler
- Transportmolekyler
- Membranmodulerande effekt
- Kemisk/fysikalisk effekt



RECEPTOR BEGREPPET

Viktigast är effekten på receptorer och det som kommer gås igenom nedan kan i mångt och mycket appliceras på ovanstående faktorer som läkemedel kan modifiera.

Receptorn är en makromolekyl som känner igen och binder *specifika* signalmolekyler. Därefter vidarebefordras dessa signaler så att de omsätts till en effekt. Beroende på vilken receptor vi tittar på är de kopplade till olika effektsystem och vi får därför olika cellulära responser. Viktigt att lägga på minnet är att vi har ett begränsat antal i vävnaden, vilket blir aktuellt när vi börjar diskutera *ockupans*.

OBS! Till skillnad från enzymer modifierar inte receptorerna liganden. Vilket såklart har en del undantag.

RECEPTORER

Vi har fyra stycken huvudtyper av receptorer som kommer lite kort nedan:

Ligand-gated jonkanal

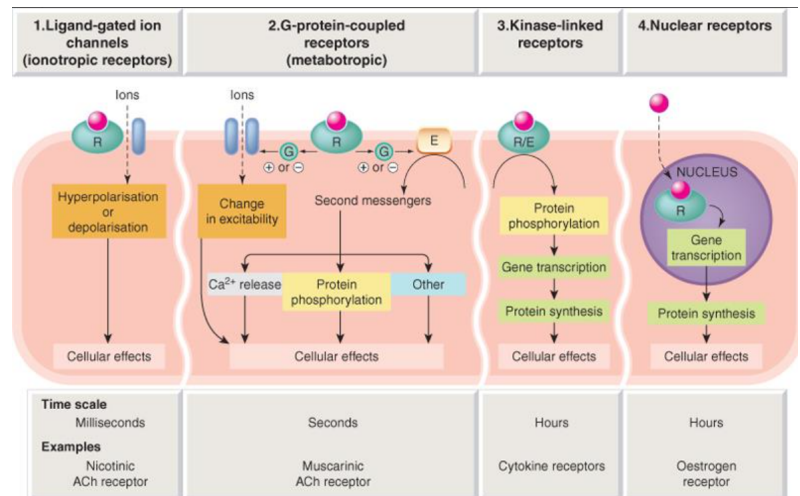
Vi har ett extracellulärt domän, som vid inbindning till en ligand får det intracellulära domänet att reglera jonflödet in i cellen. Snabb respons på millisekunder. Ex. Nikotin och ACh receptorer.

Kinaskopplade receptorer (enzymkopplade)

En extracellulär ligandbindande del samt en katalytisk domän intracellulärt. Dessa kan verka som en enhet eller dimerisera. Vid inbindning av en ligand sker en fosforyleringskaskad som triggar förändrad proteinsyntes, vilket resulterar i att cellresponsen är något långsammare än för de ovan nämnda..

Nukleära receptorer

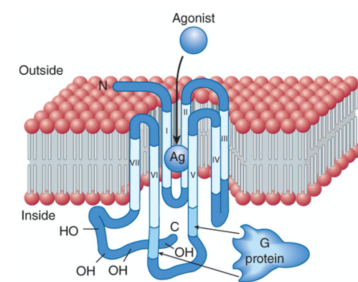
Dessa receptorer finns intracellulärt, i cytosolen eller i kärnan. Vid inbindning av ligander binder de in till domäner som interagerar med DNA. Detta gör att vi kan påverka gentranskriptionen. För att aktivera dessa krävs det att liganderna kan passera cellmembranet. På grund av att dessa påverkar gentranskriptionen, tar det längst tid för dessa receptorer att generera en effekt.



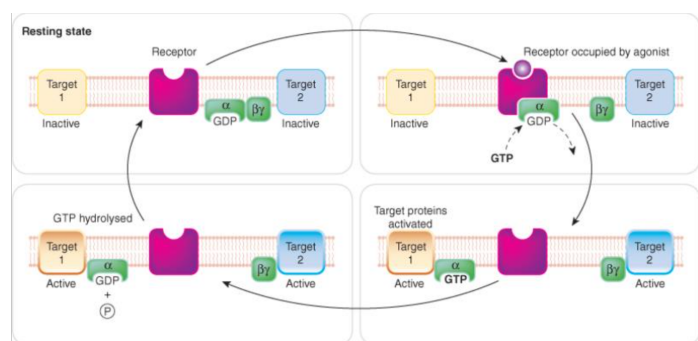
Den fjärde är **G-proteinkopplade** vilket kräver en egen rubrik.

G-PROTEINKOPPLADE

G-proteinkopplade receptorer har en extracellulär domän för ligander som följs av sju stycken transmembranenheter som sluts samman med den intracellulära domänen. Den intracellulära domänen i sin tur interagerar med g-protein.



G-proteinet är en trimer som består av en alfa-enhet, med bundet GDP i inaktiv form, samt en beta-gamma-enhet. När receptorn interagerar med en agonist sker en konformationsförändring som leder till att den intracellulära delens affinitet för G-proteinet förändras.



Nu kommer istället Alfa-enheten att binda in GTP istället, vilket också innebär att Beta-gamma enheten dissocierar och interagerar med andra enheter (föreläsaren tog inte upp vilka). Alfa-enheten med GTP aktiverar olika målproteiner (ex enzymer) som startar en signalkaskad. Dessa proteiner skiljer sig åt beroende på vilken typ av G-protein och celltyp receptorn är associerad med.

Det är viktigt att signalen regleras och avslutas på ett kontrollerat sätt, vilket den görs genom att GTP spjälkas till GDP igen → alfa samt beta-gamma enheten binder återigen in till varandra → inaktivt trimert G-protein.

Ligandinduktion vs Konformationsselektion

Beroende på vilken ligand som binder in kan vi få olika effekt av receptorn (**ligandinduktion**). Detta beror på att liganderna stimulerar till konformationsförändring av den intracellulära komponenten, och beroende på

liganden kommer olika delar av receptorproteinet att exponeras, vilket i sin tur leder till olika starkt cellsvär. Olika ligander genererar olika mycket effekt, vid inbindning till en receptor.

Ett annat sätt att beskriva varför vi får olika effekter av samma receptor beror på att alla receptorer har olika konformationer (dvs samma receptor men lite-lite olika varandra), där enbart en specifik ligand kan binda in och stabilisera den. Detta kallas **konformationsselektion**, och är viktig för att kunna särskilja mellan de två, men inget vi behöver fördjupa oss i. **Förenkling**: Tänk att dessa receptorer konstant byter konformation, men när en ligand binder in så stabiliseras receptorn.

HUVUDTYPER AV G-PROTEINER

Beroende på vilket typ av G-protein kommer det ske olika aktivitet intracellulärt vid aktivering av receptor.

Gs - När alfa enheten är av S-typ kommer adenylatcyklas att stimuleras, vilket föranleder en ökning av intracellulärt cykliskt AMP som i sin tur reglerar aktiviteten hos PKA (protein kinas A). PKA fosforylerar olika målproteiner (enzym, transportproteiner mm), vilket fortsätter den intracellulära signaleringen.

Gi - Kommer tvärtom att *hämna* adenylcyklas och därmed minska AMP och PKA. Har motsatt effekt jämfört med Gs.

Gq - stimulerar fosfolipas, som i sin tur stimulerar IP3 samt diacylglycerol (DAG). Detta genererar en högre intracellulär koncentration av kalcium, som reglerar PKC aktivitet → reglering av enzymer, transportproteiner och jonkanaler.

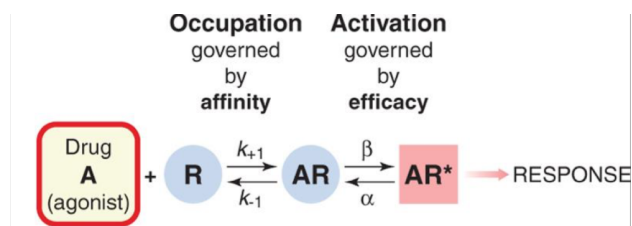
Kontentan är alltså att G-proteinkopplade receptorer både kan vara stimulerande och inhibitoriska, beroende på vilket G-protein receptorn har interagerat med.

KARAKTÄRISERING AV AGONISTER

Agonister efterliknar en endogen ligand och kan på så sätt farmakologiskt påverka receptorer att inducera ett cellulärt svar. Bindningen mellan en agonist och en receptor benämner vi med **affinitet**. **Affiniteten** driver ockupansen av receptorer (andelen "upptagna"). Därefter kommer vi kunna mäta hur kraftig responsen liganden kommer att inducera, vilket vi benämner som **efficacy**.

Agonister karakteriseras utifrån;

- Affinitet (K_a värde)
- selektivitet
- efficacy
- full, partiell eller invers
- potens
- dos-responssamband (ED50 och EC50)
 - ED50 är ett mått som tas på populationsnivå och EC50 är individbaserat



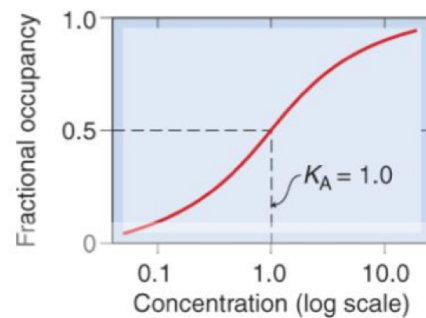
AFFINITET - OCKUPANS

Vi fördjupar oss i affinitet och vad det innebär. Kort och gott kan man beskriva det som ligandens (agonistens) attraktion till receptorn. För att illustrera detta använder man sig av ockupans/koncentrationsstudie. Där mäter man koncentrationen av agonisten på x-axel, samt ockupansen av receptorer på y-axeln. Detta för att

beskriva sambandet mellan dos av agonist samt andelen receptorer som ockuperats vid en viss koncentration. För att tydliggöra detta brukar man logaritmera grafen.

När inbindning sker på 50% av receptorerna kan man utläsa läkemedlets K_A värde, som är ett mått på drogens affinitet till receptorn.

- **Ett lågt K_A värde innebär att LM har HÖG affinitet till receptorn.**



Detta är ett vanligt sätt att jämföra läkemedels affinitet till en receptor. Dock säger detta INGENTING om vad som händer efter inbindningen. Däremot kan man säga att ett ämne med hög affinitet är **potent**. OBS! Var noga med att skilja detta begrepp från **potens**.

SELEKTIVITET - STRUKTUR

Hög affinitet till en bestämd receptor ger hög selektivitet för denna receptor. Om ett läkemedel har ungefär samma affinitet till många receptorer då har läkemedlet en låg selektivitet (synonymt med specificitet). Agonister kan därmed, beroende på struktur ha skild selektivitet för vilka receptorer de kan binda in till. Detta kan nyttjas vid läkemedelstillverkning för att kunna rikta medicinerna till det ändamål som de önskas ha.

Exempel:

- Isoprenalin - hög affinitet till beta-receptorer - oselektiv beta-agonist
- Salbutamol - högre affinitet till Beta-2-receptorer - selektiv beta-agonist.

Beta-2 receptorerna finns framförallt i luftvägarna medan beta-1-receptorerna befinner sig i hjärtat. Vid exempelvis astma (obstruktiva sjukdomar i lungorna) vill man framförallt stimulera beta-2-receptorer för att öka FEV1. Beta 1 receptorerna kommer att öka pulsen vilket i denna situation inte är en önskad effekt. Därav är salbutamol ett bättre läkemedel för behandling av astma.

Relativ selektivitet

Det är viktigt att inse att selektivitet hos en drog är ett relativt och inte ett absolut begrepp. Yohimbine (ett läkemedel) är exempel på en selektiv alfa-2-antagonist, men beroende på koncentration kommer läkemedlet att få en annorlunda selektivitet. Vid låga koncentrationer binder de endast till en viss receptortyp (selektiva), men vid ökade koncentrationer ökar möjligheten till inbindning till andra receptorer → **mindre selektiva ju högre koncentration**. Av denna anledning måste man ta hänsyn till koncentration vid utskrivning av läkemedel.

Funktionell selektivitet (biased agonist)

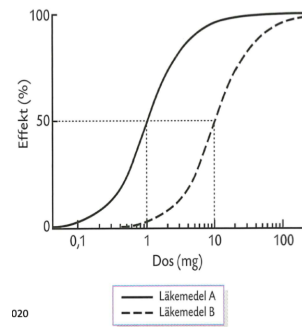
Receptorernas motsvarighet till "selektivitet hos agonister". Det handlar om hur receptorerna har en funktionell variation genom sin selektivitet, eftersom vissa signaltransduktionsvägar har en ligand beroende selektivitet. Receptorer har fler konformationer än ett aktivt och ett inaktivt tillstånd. Receptorerna kan anta olika konformationer beroende på vilken ligand som binder in, och därmed förmedla olika signalvägar. En receptor har alltså förmåga att använda flera olika signalvägar, men i vilken grad varje väg aktiveras beror på vilken ligand som binder in till receptor. **Förenkling**: Beroende på vilken ligand som binder in, aktiveras olika "kombinationer" av signalvägar.

POTENS = affinitet + efficacy

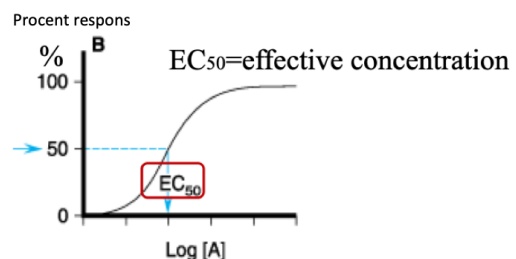
Potens = effekten relaterad till koncentrationen av läkemedlet. Läkemedel A har högre potens än läkemedel B, men båda har samma efficacy.

Efficacy = Det cellsvär vi får när liganden interagerar med receptorn.

För att mäta en agonists potens så tittar man på **EC50 värdet**. EC50-värdet reflekterar när 50% av individerna i en studie har uppnått en viss effekt av ett läkemedel. Studierna utförs på samma vis som vid bindingsstudier; man börjar med låga koncentrationer av agonister och fortsätter tills maximal effekt uppnåtts och kan därefter plotta tabellen vi kan se till höger.



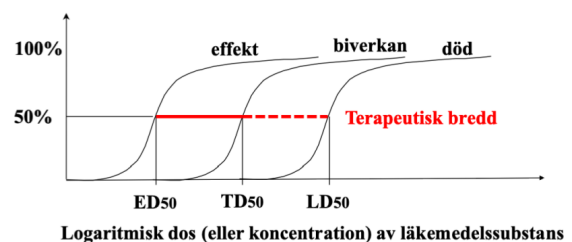
Potensen beskriver alltså kombinationen av efficacy och affinitet → hur stor koncentration krävs för att uppnå maximal effekt. Genom att jämföra EC50 mellan olika substanser kan man alltså mäta hur stor koncentration som krävs för att uppnå samma effekt dem emellan.



Precis som EC50 (i vissa fall kallat ED50) är ett samband mellan effektiv dos (eller koncentration i blodet) och respons, finns det även andra värden.

- TD50-värdet - Vid vilken dos uppvisar 50% toxicitet. TD står för toxisk dos.
- LD50-värdet - Vid vilken dos uppvisar 50% död. LD står för letal dos.

Av dessa värden kan en **terapeutisk bredd/index** tas fram, vilket är **kvoten** mellan TD50/EC50. Den terapeutiska bredden (terapeutiskt fönster/index) ger oss en förståelse mellan vilka doser ett läkemedel har stor chans att ge positiva effekter, samt vid vilka doser risken för biverkningar som toxicitet och död ökar.



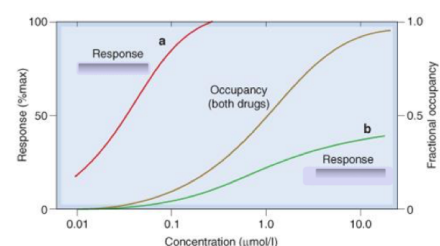
Förtydligande; Kvoten kan kännas konstigt då "bredden" mer talar för att det är skillnaden mellan TD50 och ED50 man tittar på. Det man däremot menar med bredd/index i detta fall är **med vilken faktor/index** man kan multiplicera den lägsta terapeutiska dosen, innan den blir farlig. Exempel;

- TD50 = 200
- ED50 = 10
- Terapeutisk bredd: $200/10 = 20$

Den lägsta terapeutiska dosen kan alltså tas 20 gånger om innan det blir farligt (rent teoretiskt). Med detta kan vi bevisa att det är lättare att dosera en medicin med större bredd. Detta kommer att återkomma under CREN kopplat till Heparin som har väldigt smalt fönster.

EFFICACY/RESPONS

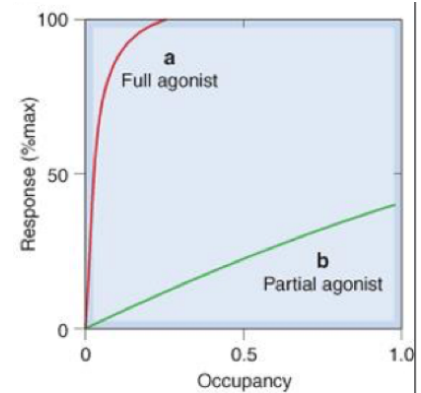
När vi tittar på substanser som binder samma receptorprotein kan de ge olika respons. Det innebär att de har olika efficacy trots samma affinitet till receptorprotein. Detta går att observera i bilden bredvid där vi ser att båda läkemedlerna har samma affinitet, vilket ger samma ockupans, för receptorprotein, men att **läkemedel A** har



en högre respons/efficacy vid lägre koncentrationer jämfört med **läkemedel B**. Detta fenomen leder oss in på nästkommande begrepp, *spare receptors*.

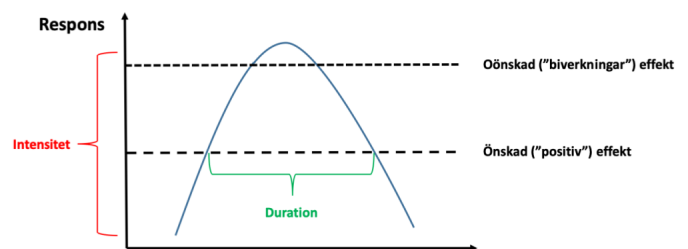
SPARE RECEPTORS

Vi kan dessutom undersöka hur stor andel av receptorerna som binds för att uppnå maximal effekt. Om vi tittar på den **fulla agonisten** jämfört med den **partiella agonisten** ser vi att en mindre mängd receptorer är **ockuperade**. Detta leder till att den fulla agonisten har en stor receptor reserv i det testade systemet, trots att den uppnått full effekt. Detta blir relevant att hålla koll på när vi diskuterar desensitisering och tolerans.



ÖVRIGA FARMAKODYNAMISKA BEGREPP

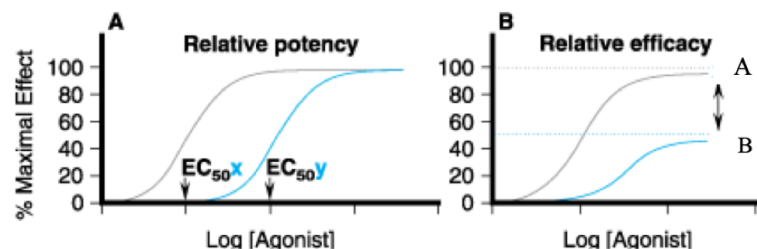
- **Tidslatens** - Den tid det tar innan ett läkemedel börjar verka. Kan ta från minuter upp till dagar/veckor.
- **Duration** - Hur länge en positiv effekt verkar (från dess att läkemedlet visar effekt tills dess att den försvinner).
- **Intensitet** - Ett annat ord som beskriver responsen.



Det är viktigt att kunna skilja på **farmakologisk respons** och **klinisk respons**, där den farmakologiska responsen beror av hur snabbt tillräckligt hög koncentration når målområdet. Hur läkemedlet distribueras, binder in till receptorerna samt vilket svar de förmedlar. Den kliniska responsen berör istället exempelvis hur fort patientens blodtryck sjunker (vid blodtryckssänkande läkemedel)

RECEPTORAGONISTER

För att tydliggöra kommer här ett exempel där vi binder ihop alla termer. I undersökningen längst till höger ser vi att **substans B** har lägre efficacy än **substans A** eftersom de uppnår olika högt cellulärt svar vid maximal koncentration.



Vi kan dessutom undersöka **relativ potens** genom att se att **substans X** har lägre EC₅₀, och därmed högre respons. Däremot har **substans Y** samma efficacy som substans X i och med att de uppkommer till samma respons.

Utifrån dessa termer kan vi benämna agonisterna mer precist.

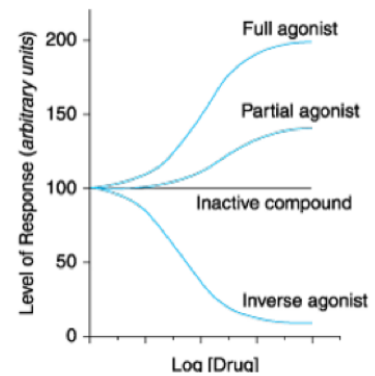
Full agonist - får max respons med en ockupans under 100%

Partiell agonist - submaximal respons vid full ockupans

Invers agonist - hämmar receptoraktivitet som är ligandoberoende (mer effekt → mindre cellulärt svar).

Antagonist - Binder in till receptorn men påverkar inte dess aktivitet.

Där av plottas den på grafen längs X-axeln då den inte har någon respons.

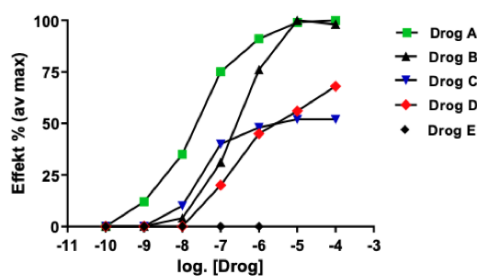


Vid en **invers agonist** utgår vi ifrån andra förutsättningar. Den verkar på konstitutivt aktiva receptorer som signalerar trots att inga ligander bundit in till receptorproteinet. Den inversa agonisten kommer alltså att hämma signaleringen från den receptorn. Därav illustreras de receptorerna som om de har en aktivitet, och att den inversa agonisten minskar den effektiviteten, vilket går att se i grafen.

Observera att ett läkemedel kan vara en full agonist i ett system, men i ett annat kommer den inte vara det. Detta kan bero på läkemedelsberoende faktorer (s.k. intrinsic efficacy) eller vävnadsberoende faktorer (receptorpopulation, g-protein mm → genererar en annorlunda effekt). Det kan dessutom bero på vad som mäts när man jämför responsen mellan två läkemedel och vad som klassas som full eller partiell agonist utifrån de värdena.

ÖVNINGSUPPGIFT

Förutsättning – läkemedelsmolekylerna A-E binder till samma recept på målcellen



SVARA JA, NEJ

ELLER KAN EJ AVGÖRAS.

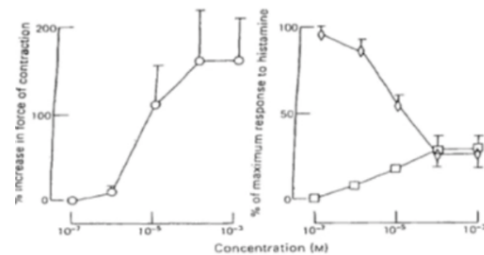
1. Drog A har högre efficacy än drog B?
2. Drog A och B är lika potenta
3. Drog C är en partiell agonist
4. Drog D är en partiell agonist
5. EC₅₀ värdet för drog A är ca $3 \times 10^{-8} \text{M}$
6. EC₅₀ värdet för drog C är ca 10^{-6}M
7. Drog E är en antagonist.

Facit:

1. Nej, samma E_{MAX}
2. Nej - Drog A har lägre EC_{50} värde
3. Ja - Uppnår inte full respons trots full ockupans?
4. Går inte att avgöra
5. Ja - det är liten väg in till sju där av gånger tre (typ en tredjedel)
6. Ja - mät var 50% av full effekt uppnås
7. Ja - har ingen effekt

VARFÖR ANVÄNDER MAN PARTIELLA AGONISTER?

Finns det någon vits med partiella agonister? Jo, ibland använder man dem i kombinationen med fulla agonister för att uppnå önskad effekt, men samtidigt bibehålla en basal aktivitet. Det som händer när man kombinerar en full agonist med en partiell är att effekten av fullagonisten kommer att minska i takt med stigande koncentrationer av den partiella agonister. Detta är förutsatt att de tävlar om samma inbindning platser i receptorn. Slutresultatet blir att den **partiellas efficacy** blir den slutgiltiga.



Kliniskt kan detta ha betydelse då de flesta endogena (kroppsegna) liganderna är full agonister. På detta viset kan man behandla patienter med en partiell agonist för att minska den maximala responsen som fullagonisten kan inducera, men fortfarande bibehålla en basaktivitet.

→ En partiell agonist kan vara ett bra alternativ för att minska en full agonists maximala effekt (efficacy)

KARAKTÄRISERING AV ANTAGONISTER

Antagonisten kommer precis som agonister att ha en viss affinitet för receptorn och det är **affiniteten som kommer att avgöra dess selektivitet**. Skillnaden är dock att antagonists **potens är direkt proportionell** mot dess affinitet för receptorn, eftersom en antagonist inte har någon förmåga att inducera ett cellulärt svar. **En antagonist har affinitet men ingen efficacy**. En molekyl kan vara en agonist i en vävnad och en antagonist i en annan pga transkriptionella kofaktorer i olika vävnader.

När vi tittar på antagonister bör vi ha koll på:

1. Var antagonisten binder in i förhållande till agonisten.

Liganden binder antingen in på samma bindning site som agonister (ortosteriskt) eller på ett annat bindnings site än agonister (allosteriskt).

2. Hur den binder in.

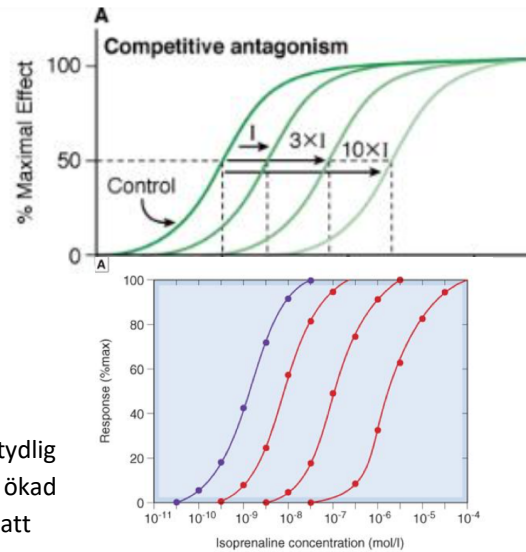
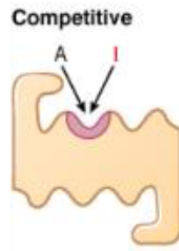
Den kan binda in reversibelt eller irreversibelt. Det finns dessutom pseudo irreversibelt, vilket innebär att bindningen inte är kovalent och på så sätt inte irreversibel på riktigt, men bindningen är fortfarande så stark att den nästan är omöjlig att bryta.

Utifrån detta bedömer vi om en antagonist är kompetitiv eller non-kompetitiv.

KOMPETITIVA

Den kompetitiva antagonisten tävlar om samma bindnings-site som agonisten (**ortoteriskt**). En agonist eller endogen ligand kan tränga undan denna, vilket gör att den kompetitiva antagonists bindning är **reversibel**.

Exempel: Man kan högerförskjuta en fullagonists dos-responskurva med hjälp av antagonister.



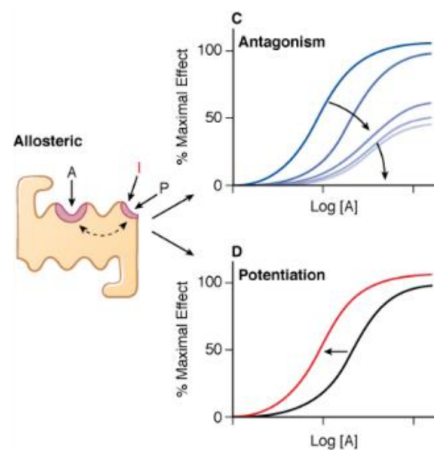
Hur vet vi att bilden illustrerar en kompetitiv antagonist? Trots närvaro av antagonisten så kommer fortfarande Emax att kunna uppnås. Ökade koncentrationer antagonist leder däremot till en tydlig parallellförskjutning av agonistens dos-respons-kurva. I takt med ökad koncentration antagonist så får vi ett ökat EC₅₀-värde, men fortsatt förmåga att inducera Emax med tillräckligt hög dos av agonisten. Det tyder väldigt starkt på att agonisten binder till samma site som antagonisten och att antagonisten binder reversibelt, då det är möjligt att trycka undan effekten av den. Detta försök förutsätter att vi har reservreceptorer.

OBS! Kompetitiva antagonister höjer EC₅₀ (förskjuter åt höger).

NON-KOMPETITIVA

Dessa antagonister verkar genom att binda in på en **annan site (allosteriskt)**, eller genom att binda in på samma site men **irreversibelt**.

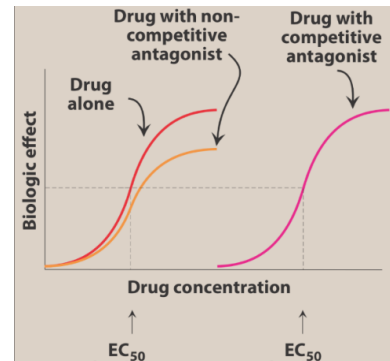
Irreversibla bindningar innebär att enda sättet att få tillbaka funktionen är att cellen nybildar receptorer. Non-kompetitiva antagonisters verkningsmekanism går ut på att antingen binda upp receptorerna som agonisten är selektiv för, eller genom att allosteriskt interagera med receptorn via andra inbindnings sites, för att därigenom exempelvis påverka receptorsignalen.



Exempelbild: Om vi tillsätter en non-kompetitiv antagonist så kommer vi få ett lägre Emax och ett successivt högre EC₅₀-värde (lägre potens). I närvaro av den non-kompetitiva antagonisten så kommer inte en ökad koncentration av agonisten att kunna tränga undan effekten av antagonisten, eftersom den antingen binder irreversibelt på samma site eller på en annan site allosteriskt. Detta medför att den inte påverkas på samma sätt av en ökad agonistkoncentration.

De två typerna av icke-kompetitiva antagonister har olika verkningsmekanism, men leder båda till ett sänkt E_{max} :

- **Irreversibel antagonist**
Binder in kovalent och tar upp samma receptorer samt samma site som agonisten binder in till. Ger en irreversibel och långverkande hämning
- **Allosterisk interaktion**
Antagonisten binder då in på en annan site, men verkar genom att hämma agonistens respons.



OBS! Non-kompetitiva antagonister sänker E_{max} .

Uppreglering av receptorsystem vid behandling med antagonister

Antagonister har en motsvarighet till agonisternas desensitisering - fast motsatt. Vid långvarig antagonistbehandling, så kan man få en förändrad respons över tid genom att receptorsystemet uppregleras under behandlingstiden. Detta är kliniskt relevant, eftersom om man abrupt sätter ut en behandling, så kan man få ökad effekt från de endogena liganderna på receptorsystemet.

Andra typer av antagonism

“Drug targets” nedströms receptorproteinet

- T ex kinasinhibitorer.

Kemisk antagonism

- Aktivt kol - Binder upp substanser och motverkar därmed deras effekt.

Farmakokinetiskt antagonism:

- Enzyminduktion. Vilket innebär att ett läkemedel kan påverka enzymsystem som bryter ned andra läkemedel, och därmed påverka deras effekt.

Fysiologisk antagonism

- Man får då en motsatt fysiologisk effekt. De verkar inte på samma receptorer eller receptorsystem, men det kan ändå motverka effekten.

DESENSITISERING/TOLERANS

Vid långtidsbehandlingar med läkemedel kan vi se adaptiva förändringar av receptorerna som bieffekt. Allmänt gäller det att:

Agonister - desensitisering genom nedreglering av antalet receptorer

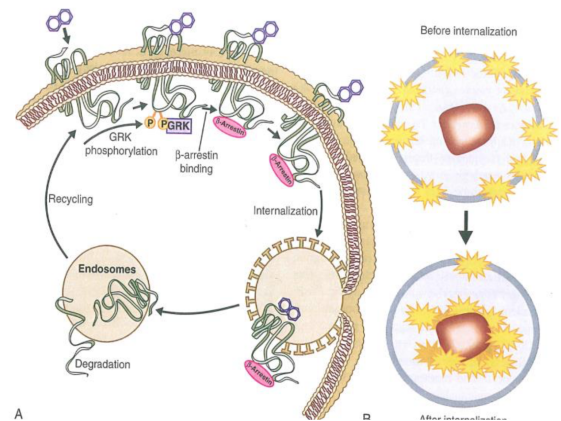
Antagonister - sensitisering genom uppreglering av antalet receptorer

Om man använder läkemedel av typen receptoragonister under en längre tid och av höga koncentrationer, så finns det en risk för att man över tid ser en minskad effekt av läkemedelsbehandlingen. Det finns olika förklaringar till detta:

Desensitisering/nedreglering/takyfylaxi

Snabb minskning (minuter/timmar) av läkemedlets effekt som orsakas av flera faktorer:

- **Minskat antal receptorer**
Sker en **internalisering** genom endocytos som triggas av **själva interaktionen** med receptorproteinet. Viktig mekanism som minskar effekten av ett läkemedel efter kontinuerlig exponering. Sker även en minskad nysyntes.
- **Förändring av receptormolekylen**
Aktivering av receptorn kan leda till fosforyleringar på specifika intracellulära delar av domänen på receptorproteinet, detta gör att affiniteten för liganden förändras eller att interaktionen med g-proteinet minskar.
- **Förändring av enzymaktiviteter**
Exempelvis enzymer i signalkaskader.



Toleransutveckling

Är oftast en vanlig process som sker över längre tid (dagar/veckor). Toleransutveckling innebär endast att vi får en ökad tolerans mot läkemedlet och därmed en minskad effekt. Orsaken bakom toleransen kan vara väldigt många olika mekanismer så som uppreglerad metabolism, nedreglering av receptorer etc. Om toleransutvecklingen får en klinisk betydelse beror om vi har spare-receptors, dvs en buffert med receptorer som normalt sett inte ockuperas för att få full effekt.

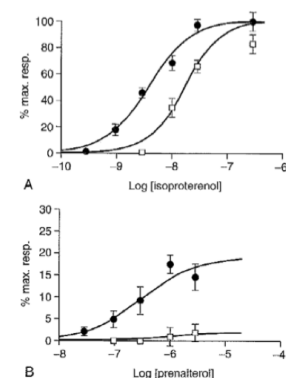
Resistens

Beskriver motståndskraft mot behandling. Finns både naturlig och förvärvad resistens. Ex antibiotikaresistens. Resistens kan också uppstå vid cytostatikabehandling.

DESENSITISERINGENS BETYDELSE

Vad desensitiseringsen innebär, beror på vilken celltyp vi tittar på. I den första bilden ser vi en **full agonist** vars svarta graf markerar första gången patienten utsätts för ett preparat. Den vita grafen visar effekten vid ett senare tillfälle. Vi observerar att potensen är lägre (EC50) men att efficacy är den samma → vi får full respons. Detta beror på att vi haft spare receptors vilket gör att vi kan kompensera vid desensitisering.

Om vi istället tittar på en **partiell agonist** som vid ockupans av alla receptorer ej uppnår full respons. Vid desensitisering kommer den näst intill tappa alla sig effekt i och med att den partiella agonister kräver nästan hela receptorpopulationen.



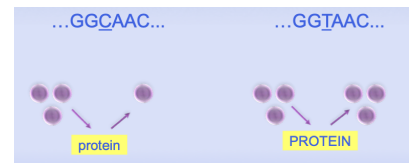
FARMAKOGENETIK

Genetiska variationer påverkar inte bara vårt utseende utan även våra förmåga att reagera på och eliminera läkemedel, vilket ger oss läran om **farmakogenetik**. Idag används denna kunskap för att dosera flertalet läkemedel och för att bedöma läkemedelssvar. Vi människor är till 99,9% identiska vilket ger oss 3 miljoner skillnader i vårt genom. Den vanligaste skillnaden är single nucleotide polymorphism (SNPs), där en nukleotid är utbytt mot en annan.

I och med att vi har två kromosomer så har vi endera (det inom parantes syftar till bilden ovan)

- Vildtyp (ex. C/C)
- Heterozygot (ex. C/T)
- Homozygot för genetisk variant (ex T/T)

Behöver vi bry oss om farmakogenetik då vi doserar läkemedel? I de **flesta fall nej**; detta gäller läkemedel som ibuprofen och antibiotika exempelvis. Men ibland är det **livsviktigt**, framförallt när det kommer till onkologi, psykofarmaka samt vid behandling av allergiska reaktioner.



Samma dos till alla patienter



eller individualiserad dosering?

NÄR SPELAR DET ROLL?

Listorna nedan (2 översta) är markerade som key slides.

Farmakogenetik kan spela stor roll vid:

- Identifiera responders vs non-responders → får patienten den effekt vi vill ha?
- Optimera doser
- Undvika biverkningar

Genetiska variationer kan påverka:

- LMs målproteiner
- LMs verkningsmekanism och signalvägar
- LM-metabolism (fokus på detta nedan)
- Risken för biverkningar.

För att kunna individanpassa dosering använder man sig av följande verktyg:

- Terapeutisk drog monitorering
- Fenotypning - funktionsbestämning av adekvat (steady state) enzym/transportör, ofta genom aktivitetmätning. Detta innebär att ett läkemedels metabolism bestäms innan LM ges.
- Genotypning - DNA-sekvensering av gener som är av betydelse för läkemedelsdispositionen.

GENETISKA VARIANTER I LÄKEMEDELSMETABOLISERANDE ENZYMER

Innan man sätter in vissa behandlingar gör man genetiska tester för att identifiera vilken grupp patienten tillhör när det kommer till metabolisering av läkemedlet. Det finns totalt fyra grupper:

1. Poor metabolizers (PM)

Homozygot för stop kodoner, deletioner, inaktiva gener eller splice varianter. Dessa kommer att kunna transkribera sina gen, men kommer inte få ut fungerande enzym som kan metabolisera.

2. Intermediate metabolizers (IM)

Heterozygoter för stop kodoner, deletioner, protein instabilitet, inaktiva gener eller splice varianter.

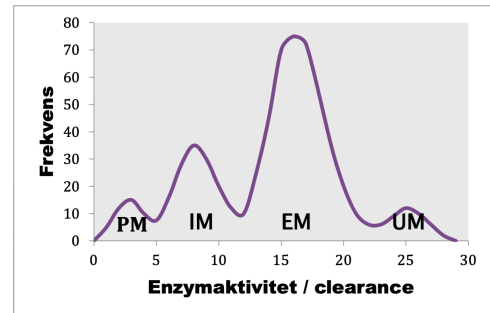
3. Extensive metabolizers (EM)

Normal aktivitet på enzymet

4. Ultrarapid metabolizers (UM)

Genduplikation som leder till att de har en överdriven mängd av enzymet som bryter ned, vilket ger dem en väldigt effektiv metabolism. Ex. CYP2D6 kan ha 2-4 kopior

I Sverige har 7-10 % en homozygot polymorfism i CYP2D6-genen. Detta påverkar personernas förmåga att bryta ned vissa läkemedel, såsom kodein (läs mer under Kodeins metabolism) och vissa antidepressiva. Polymorfismer är däremot vanligare för Fas 2-enzymerna.



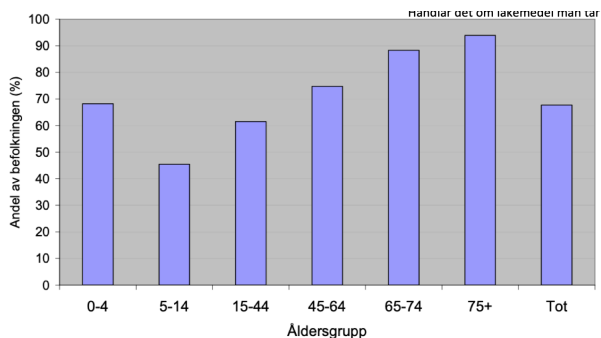
LÄKEMEDEL I KLINIKEN

HUR MYCKET LÄKEMEDEL ANVÄNDER VI?

I Sverige under år 2017:

- ca 40 000 yrkesverksamma läkare skrev
- 112 100 000 recept till
- 6 620 000 personer som tillsammans intog
- 5 700 000 000 dygnsdoser läkemedel

Grafen visar hur stor andel av befolkningen som läkemedelbehandlas genom att hämta ut egna recept under ett år. När vi tittar på de äldre åldrarna rör det som om mediciner som tas varje dag → fler läkemedelsdoser. Jämfört med barn och ungdomar som till största delen får antibiotika utskrivet. Utifrån detta är det tydligt att en av de viktigaste uppgifterna en läkare har är att skriva ut läkemedel.



HUR MÅNGA LÄKEMEDEL FINNS DET?

I FASS finns det ungefär 2000 substanser med ca 8000 preparat (handelsnamn). Detta beror på att substanser kan finnas i flera olika läkemedel eller helt enkelt säljas av ett annat företag → ex. paracetamol (också namnet på substansen), panodil.

- I varje region finns det en rek. lista som omfattar ca 250 substanser som innefattar de vanligaste läkemedlen för de vanligaste sjukdomarna.

En läkare ordinerar normalt under 50 olika läkemedel i sin kliniska vardag.

FÖR VILKA LÄKEMEDEL ÄR DET STÖRST KÖNSSKILLNADER?

Rent generellt så tar kvinnor fler definierade dygnsdoser (DDD) än män idag (2016). Per 1000 invånare tar kvinnor 1700 DDD och män 1400.

Läkemedelsgrupper med högre användning hos kvinnor (ex):

- Vitamin B12 och folsyra - rekommenderas till alla i fertil ålder
- Antidepressiva medel - fler kvinnor får diagnosen depression
- Hormonella antikonceptiva
- Medel vid magsår

Läkemedelsgrupper med högre användning hos män (ex):

- Lipidsänkare
- Antikoagulantia
- ACE-hämmare
- CA-antagonister, kärlselektiv

Fler män blir diagnostiserade med hjärt-/kärlsjukdom, vilket var ännu tydligare förr då man hade bättre kunskap om mäns symptom än kvinnors symptom vid just hjärt-/kärlsjukdomar.

LÄKEMEDEL; NYTTA OCH RISK

Att använda läkemedel är en avvägning mellan vad som gör nytta och vad som är en risk.

Nyttan vi kan utvinna ur läkemedel är att vi kan bota, lindra och förebygga sjukdom. Det är dessutom ofta mer kostnadseffektivt, ur det perspektivet att vi inte behöver ha ineliggande patienter. Dessutom lever vi längre, friskare och ev även gladare (självsmordsfrekvensen har minskat sen antidepp gjorde entré på marknaden).

Risken med läkemedel är de biverkningar eller *oönskade/otillräckliga* effekterna vi kan få av dem. Läkemedel kan dessutom *interagera* med varandra på ogynnsamma vis. Patienter kan bli *beroende* som leder till missbruk. Produktionen är även en stor kostnad, exempelvis kan vissa cancerbehandlingar landa på flera miljoner kronor för en enskild. *Hanteringsskador* kan även uppstå hos ex sjuksköterskor som delar många mediciner → kan få lokal allergi.

Ur ett **globalt perspektiv finns det risker** i många led;

- Tillverkas i framförallt Indien och Kina
 - Stor *miljöpåverkan*
 - Risk att enbart ha produktion på ett fåtal ställen (brist under pandemin när fabriker fick stänga)
- Distributionen är ej lika kontrollerad runt om i världen som den är i Sverige
 - Finner många avarter som ej är kontrollerade på marknaden
 - Illegala krafter säljer läkemedel som kan vara rena förfälskningar
 - Kan råka ut för detta om man köper på nätet

LÄKEMEDELSBIVERKNINGAR

En läkemedelsbiverkning är **“Varje skadlig eller oönskad effekt av ett läkemedel som uppkommer vid doser vilka normalt ges i terapeutiskt, preventivt eller diagnostiskt syfte”** (WHO-definition 1970)

- Om man med vilja feldoserar/överdoserar pratar man inte om biverkningar utan om en **intox**.

För att lättare veta hur man ska hantera olika biverkningar gör man en indelning beroende på vad den oönskade effekten beror på, vilket ger oss vägledning i hur vi ska hantera dem. Självklart finns det gränssfall som kan tillhöra båda kategorierna:

TYP A - farmakologiska effekter

Dessa biverkningar har att göra med läkemedlets **farmakologiska egenskaper** (verkningsmekanismen) och är ofta dosberoende. Dessa typer av biverkningar förväntas hos alla och är därmed relativt vanliga. Det första vi ska göra när detta uppstår är att **justera dosen**.

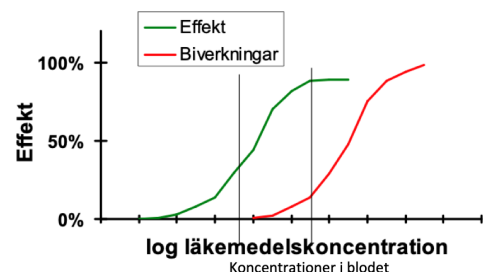
TYP B - idiosynkratiska effekter (oväntade)

Detta är framförallt allergiska reaktioner av olika slag och är ofta allvarliga och oförutsägbara. Ej säkert att de är dosberoende. När detta sker **sätter man ut läkemedlet**.

TERAPEUTISKT FÖNSTER

En kort recap på vad terapeutiskt fönster/intervall/bredd innebär. Alla läkemedel som har en effekt kan också ha en bieffekt varav båda är koncentrationsberoende. Förhoppningen är att vi har ett spann där vi har effekt men inga biverkningar → i sådana fall kallas det terapeutiskt intervall. Beroende på vilket läkemedel vi tittar på kan detta intervall vara smalt eller brett. Klassiska exempel:

- Dioxin - smalt intervall (används vid förmaksflimmer)
- Penicillin - brett intervall. Får inga dramatiska biverkningar trots att man 10-dubblar koncentrationen



TYP A - FÖR MYCKET EFFEKT

FARMAKODYNAMISK EFFEKT

Vi utgår ifrån ett exempel; **tolterodin** som är ett läkemedel mot urininkontinens. Läkemedlet är en kompetitiv, specifik muscarinareceptor-antagonist med selektivitet för urinblåsan framför spottkörtlar in vivo. Däremot får man komma ihåg att muscarina/kollinerga receptorer finns i hela autonoma nervsystemet.

Under receptor farmakologin lärde vi oss att ju högre koncentration vi har av ett läkemedel desto mindre specificitet har det. I detta fall innebär det att tolterodin, vid höga koncentrationer, även kommer att påverka receptorer i spottkörtlar, tarm och hjärta.

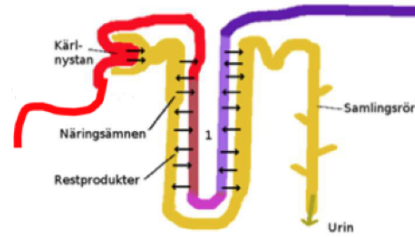
Effekten: minskade urinträngningar

Biverkningar: muntorrhet, hjärklappning, förstoppning



Vi tar ett till exempel; **Ibuprofen** som är ett NSAID (icke-steroida antiinflammatoriska) som används mot inflammation, värk och feber. Ibuprofen hämmar enzymet cyklooxygenas 2 (COX-2), vilket minskar produktionen av prostaglandiner såsom PGE2 vid smärtkällan/inflammationen.

Vid hypovolemi (lågt BT) aktiveras RAS-systemet, vilket leder till generell kärlkonstriktion. I njurarna däremot så kommer det kontinuerligt att frisättas prostaglandiner för att hålla den afferenta arteriolen dilaterad för att säkra ett blodflöde genom njuren. Om vi då hämmar prostaglandiner genom ibuprofen kommer även den afferenta arteriolen att konstrigera → leder till akut njursvikt. I och med att biverkan är direkt kopplad till läkemedlets verkningsmekanism så är det en effekt som är förväntad och i princip alla kan drabbas av → typ A biverkan.



Effekt: hämmar inflammation och smärta

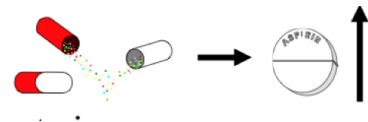
Biverkan: försämrat blodflöde genom njuren → akut njursvikt

FARMAKOKINETISK EFFEKT

Hur kommer det sig att det blir för mycket effekt?

- **Läkemedelsinteraktioner**

- Läkemedel kan öka eller minska andra läkemedels effekt (*läs mer under läkemedelsinteraktioner*)
- Exempel: terfenadin + erytromycin = hjärtarytmi



- **För hög dos i relation till njurfunktion**

- Om man inte har fullgod njurfunktion sker inte elimineringen adekvat
- Exempel: Metformin (vid typ2 diabetes) + nedsatt njurfunktion = laktacidosis

- **För hög dos i relation till genuttrycket (ex CYP2D6)**

- Enzymet som skall metabolisera läkemedlet finns inte i den grad som krävs. Detta är genetiskt och finns olika graderingar på (*se Metabolismen, fas 1*)
- Klomipramin (depression) = muntorrhet, illamående

TYP B - BIVERKNINGAR

Det finns en rad olika effekter Typ-B biverkningar kan ha:

- Allergiska reaktioner 1-4
 - Nässelutslag av penicillin
- Pseudoallergiska reaktioner
 - Ej en allergisk reaktion i den bemärkelse att vi inte har antikroppar (inflammatoriskt svar), utan enbart en ansamling av mastceller som ger oss nässelutslag
 - Nässelutslag av morfin
- Helt okända mekanismer
 - Ovanliga, men vi vet inte hur de fungerar eller vilka som drabbas
 - Agranulocytos av klopazapin → vita blodkroppar försvinner av antipsykotiskt LM. 1/200 reagerar på detta, därav måste patienter som får detta läkemedel följas upp.
- Cancerutveckling
 - Vissa LM ökar risken för cancerutveckling på sikt. Ej klarlagt hur detta fungerar
 - Ex. immunhämmande läkemedel.

BIVERKNINGAR GENERELLT

5-10% av alla inläggningar på medicinklinik i västvärlden kan relateras till någon form av läkemedelsbiverkning:

- $\frac{3}{4}$ av dessa är av typ A och skulle ofta kunna **undvikas**
- $\frac{1}{4}$ är av typ B.

Det man ska ha i åtanke är att inget organsystem går säkert, utan att biverkningar kan dyka upp var som helst. Det finns även exempel på allvarliga biverkningar vilka är markerade i rött.

- **Hud:** angioödem, **toxisk epidermal nekrolys**, exantem, alopeci
- **Mage/tarm:** Muntorrhet, illamående, diarre, förstoppning, **blödning**
- **Lever:** förhöjt ASAT/ALAT/ALP/Bilirubin
- **Blod:** **aplastisk anemi**, **agranulocytos** (slutar tillverka blodceller)
- **Hjärta:** blodtrycksfall, blodproppar, **torsade de point** (hjärtrubbningar)
- **Ögon:** dimsyn
- **Psykiatriska biverkningar:** hallucinationer, depressioner, sömnstörningar
- Osv...

LÄKEMEDELSINTERAKTIONER

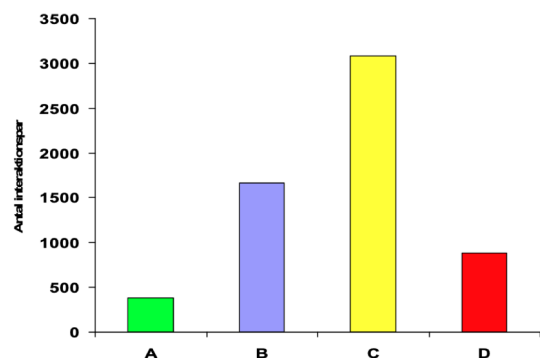
Ett läkemedel kan påverka effekten av ett annat läkemedel på ett oönskat sätt vilket kan ske;

- **Farmakokinetiskt** - läkemedelskoncentrationen förändras, genom förändrad metabolism
- **Farmakodynamiskt** - bindningen till målstrukturer ändras eller att olika läkemedelseffekter adderas till varandra

Interaktionen kan klassificeras SFINX (databas om läkemedel som interagerar med varandra)

- A. Interaktionen saknar klinisk betydelse
- B. Interaktionens kliniska betydelse är okänd/varierar
- C. Kliniskt betydelsefull interaktion som kan hanteras med dosjustering
 - a. Ex. läkemedel A gör att läkemedel B ökar i effekt → sänker därmed dosen av läkemedel B
- D. Kliniskt betydelsefull interaktion som bör undvikas.

Absolut vanligast är C-interaktioner där ungefär 38% av alla läkemedelsförskrivningar som gjorts under 4 månader. D-interaktioner ligger på 3,8%.



Bland våra vanligaste D-interaktioner som följer nedan är det lika vanligt att vi får för mycket effekt som att få för lite effekt.

Substans 1	Substans 2	Interaktion
Kinoloner/tetracykliner	Kalcium/järn	Minskad/utebliven effekt
Kaliumsparande diuretika	Kalium	För mycket effekt
Omeprazol	Klopidogrel	Minskad/utebliven effekt
Kalciumblockare	Betablockare	För mycket effekt
SSRI	Kodein/tramadol/etylmorfin	Minskad/utebliven effekt
Diazepam	Karbamazepin	Minskad/utebliven effekt

INTERAKTIONSMEKANISMER

Interaktionen mellan läkemedel kan ske på många ställen. De rödmarkerade är de vi känner till bäst.

1. Absorption (Farmakokinetik)
2. Proteinbindning
3. Distribuering
4. Transport in och frisättning i vävnaderna
5. Effekt på receptornivå; förstärkt eller försvagad (Farmakodynamik)
6. Metabolism; induktion eller hämning (Farmakokinetik)
7. Utsöndring; ökad eller minskad

ABSORPTION

Detta tas även upp under föreläsningen om absorption, där vi tittade på tarmlumen och att mycket kan ske innan LM kommer ut i blodbanan. Exempelvis kan det ske en kemisk reaktion mellan två LM där de bildar en chelatbindning → olösliga komplex som ej går att absorbera.

Exempel: Antibiotika + metalljoner

Här förändras koncentrationen av antibiotika vid kontakt med metalljoner. Metalljonerna i detta fall kommer ifrån antacida (mot sur mage). Effekten uteblir med 80%, vilket gör att antibiotikan blir ineffektiv om antacida tas inom 4 timmar före eller efter dos. Detta blir en kliniskt betydelsefull interaktion som bör undvikas.

Metalljoner är vanliga i läkemedel som ger upphov till de flesta D-biverkningarna när de komplexbinder med; Kinoloner, tetracykliner, levotyroxin, bifosfonater. Följande är exempel på vanliga metalljoner som finns i läkemedel; Kalcium, järn, magnesium, aluminium (antacida), multivitaminpreparat.

METABOLISM

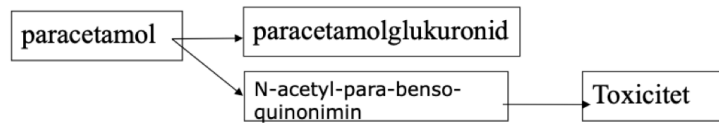
Ett läkemedel kan både öka (inducera) och hämma (inhibera) metabolismen av ett annat läkemedel. Beroende på vilken form LM har sin effekt i kommer hämning och induktion ha olika utslag. Mer om detta under *induktion och inhibering under Metabolismen*.

Ett läkemedel som utsätts för induktion/hämning kan dessutom bilda en alternativ metabolit som är toxisk.
Exempel på detta är:

Konsumtion av etanol, vid samtidigt intag av paracetamol. Etanol inducerar just den alternativa metabolismen, som leder till den toxiska metaboliten. Därför rekommenderar man inte att dricka alkohol samtidigt som man äter paracetamol i för stor utsträckning.

```

graph LR
    A[paracetamol] --> B[P]
    A --> C[M  
c]
  
```



CYP-ENZYMERA

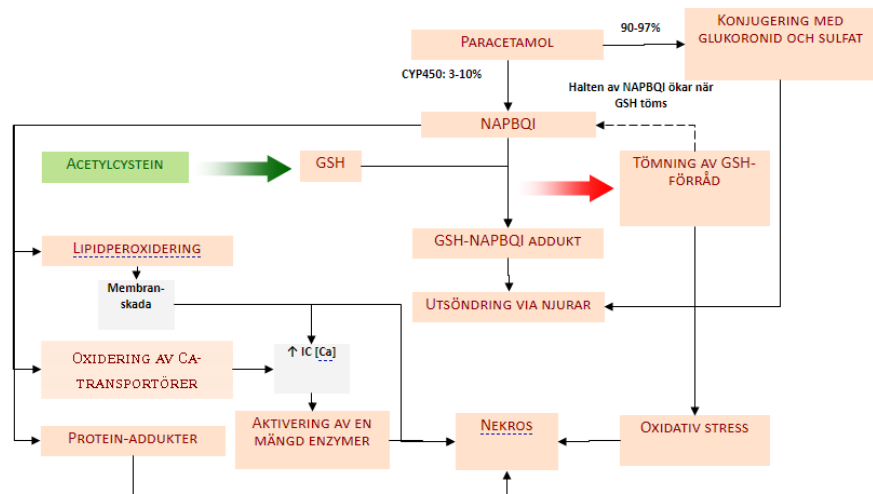
CYP3A4 är den största orsaken till läkemedelsinteraktioner. Står mer under *Metabolismen*.

Antidot

Ett antidot är ett motgift och kan fungera på fler olika sätt. Vissa antidoter binder till det toxiska ämnet och gör det direkt icke-toxiskt.

Andra antidot kan ha motsatta effekter av giftet och därmed neutralisera effekterna. Andra motgift kan snabba på utsöndringen av toxinet eller stimulera dess omvandling till en icke-toxisk metabolit. N-acetylcystein är ett antidot mot

NAPQI. Denna antidot ökar mängden glutation i levern så att konjugering till en inaktiv metabolit och utsöndring kan ske. Andra antidoter mot paracetamolöverdoser inkluderar metionin och cysteamin som båda kan öka konjugeringen av NAPQI på olika sätt.



DOSJUSTERING = RISKHANTERING

Kontentan: De flesta biverkningarna och de flesta interaktionerna kan hanteras genom dosjustering.

INSTUDERINGSFRÅGOR

UR FASS:

Amlodipin är en kalciumjon hämmare i dihydropyrimidin gruppen (långsam kanalblockerare eller kalciumjon-antagonist) och hämmar det transmembrana flödet av kalciumjoner till glatt muskulatur i hjärta och kärl. Indikationer för amlodipin är hypertoni och kronisk stabil angina pectoris (kärlkramp?). Amlodipin metaboliseras i hög utsträckning i levern via CYP3A4 till inaktiva metaboliter. Cirka 10% av moder substansen och 60% av metaboliterna utsöndras via urinen. De vanligast rapporterade biverkningarna under behandling är yrsel, huvudvärk, hjärtklappning, vallningar och ankelsvullnad.



- Utifrån din kunskap om amlodipins verkningsmekanism - hur skulle du förklara uppkomsten av de vanligaste biverkningarna?
 - Hur kan dessa hanteras?
- En mycket sällsynt biverkning till amlodipin är perifer neuropati. Vad skulle kunna vara uppkomstmekanismer för denna biverkning?
 - Hur bör den hanteras?
- Vilka effekter kan förväntas om du ger erytromycin till en patient som behandlas med amlodipin?
 - Hur kan detta hanteras?
- Vilka effekter kan förväntas om du ger karbamazepin till en patient som behandlas med amlodipin?
 - Hur kan detta hanteras?

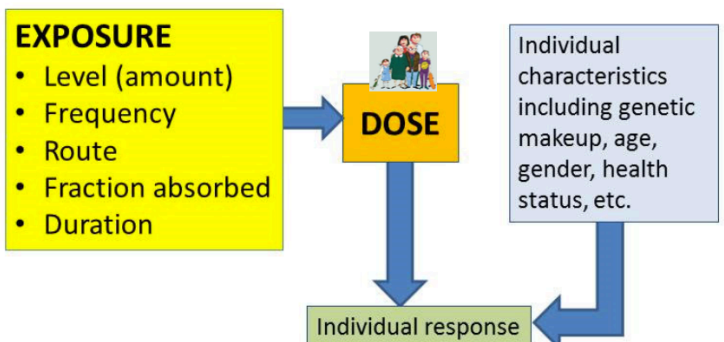
TOXIKOLOGI

Olika individer är olika känsliga för farliga ämnen. Man ska därför alltid fråga patienterna om arbete, boende, miljö och livsstil. Vissa grupper är räknas som **extra känsliga**, vilket bland annat är; rökare, äldre, barn och personer med hjärt- eller lungsjukdom.

VAD PÅVERKAR?

Alla människor är exponerade för xenobiotika, men påverkas olika. Olika bakomliggande faktorer för detta är:

- Mängden kemikalier vid exponering avgör dess toxicitet.
- Under hur lång tid man exponeras
- Frekvens, hur ofta exponeras man
- Hur det kommer in i kroppen, samt vart det absorberas



INDIVIDUELLA FAKTORER

Det finns även en rad **individuella faktorer** som påverkar risken för sjukdom, såsom:

- Genetik

- Smink
- Ålder
- Kön
- Hälsoläge

ORGANISATIONER

I Sverige har vi fler olika organisationer som har hand om regler gällande olika typer av agens som vi kan tänkas bli exponerade för. Några av dessa är:

- **Kemikalieinspektionen** - Håller koll på kemikalier rent allmänt
- **Arbetsmiljöverket** - Sätter gränsvärden (högsta godtagbara halten av ett ämne i luften) för arbetsmiljö
- **Naturvårdsverket** - Sätter gränsvärde i den yttre miljön.
- **Livsmedelsverket** - Håller koll på gifter i mat, dricksvatten och kosttillskott
- **Strålsäkerhetsmyndigheten** - Säkerställer att den strålning vi utsätts för är säker

BRA BEGREPP ATT KÄNNA TILL

Xenobiotika - En främmande kemisk substans som hittas i en organism, som vanligtvis inte normalt produceras av organismen eller förväntas att hittas inuti det.

Pollution - Oönskade ämnen som framställts av människor. De hotar både den mänskliga hälsan samt förstör ekosystem.

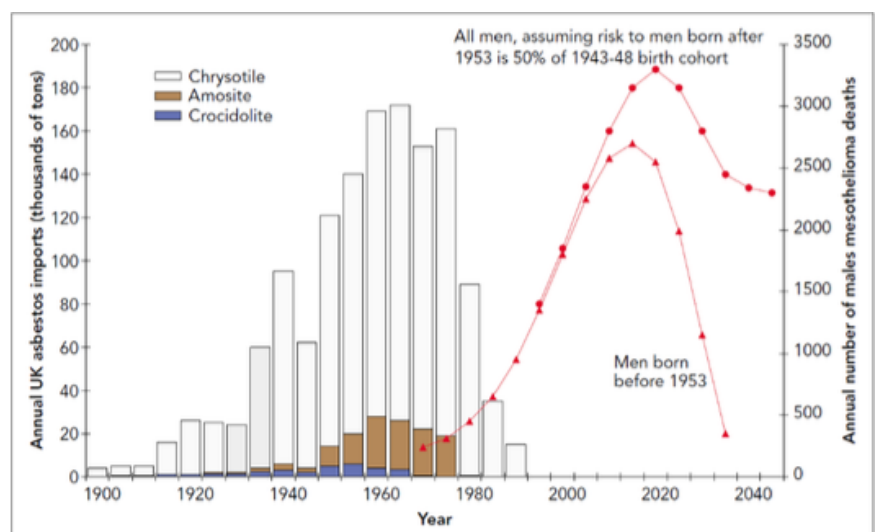
Pollutome - Totala summan av alla former av pollution som har potential att skada människors hälsa. Hittas i störst utsträckning i låginkomstländer.

Försiktighetsprincipen - Betrakta nya kemikalier och ämnen som farliga om man inte visat motsatsen. Tobak och asbest är exempel på två ämnen, där försiktighetsprincipen inte vidtogs. Hit hör uttrycket "Late lessons from early warnings"

LATENSTID OCH SAMVERKANSEFFEKTER

Latenstid innebär att det, för vissa toxiska ämnen, finns en tidsfördröjning från exponering till insjuknande. Ett exempel på detta är exponeringen för asbest, och insjuknandet i lungsäckscancer (mesotheliom). Detta syns tydligt idag, då användandet av asbest är noll men insjuknandet på grund av asbest är högre än någonsin förr.

Samverkansseffekt syftar till att exponering för två ämnen ge en synergistisk effekt, vilket innebär att $1 + 1 = 4$ (en betydligt större effekt, än om



individen exponerats för ämnena separat) . Nedan anges två exempel:

- Asbest + tobaksrök
- Radon + tobaksrök - Vid enbart exponering för radon är risken för lungcancer i princip noll.

FLER BRA BEGREPP

Additiv - 2 eller fler ämnen är lika skadliga tillsammans, som summan av de enskilda effekterna ($1 + 1 = 2$)

Synergistiskt - 2 eller flera ämnen är **mer** skadliga tillsammans, än summan av de enskilda effekterna ($1 + 1 = 4$)

Potentiera - Ett oskadligt ämne gör ett annat ämne mer skadligt ($0+1=3$)

Antagonism - Ett ämne gör ett annat toxiskt ämne mindre toxiskt

SKILLNAD MELLAN FARA OCH RISK

En exponering MÅSTE uppkomma innan det finns en risk och riskens "storhet" är proportionell med ett ämnes skadlighet samt exponeringens omfattning.

EXEMPEL

En individ solar vid två tidpunkter, 10.00 och 13.00. Exponeringen för solstrålning kommer under dessa tider vara lika stor, men eftersom att strålningen är mer aggressiv vid 13.00 kommer den totala risken att sola då vara större. Detta enligt den formeln som redovisas till ovan.

$$\begin{array}{l} \text{Risk} = \text{Fara} \times \text{Exponering} \\ \text{Risk} = \text{Fara} \times \text{Exponering} \times \text{Känslighet} \end{array}$$

Ytterligare en parameter kan multipliceras till ekvationen, vilket är känslighet. Likt nämnt i början av avsnittet skiljer sig effekterna av exponering mellan olika individer. Skulle individen i fråga vara rödlätt, som kan vara oerhört känslig för solen, ökar risken ytterligare för att bränna sig.

TOXIKOLOGISKA GRUNDPRINCIPER

VAD PÅVERKAR ETT ÄMNES UPPTAG

- Storlek - Stora ämnen har svårare att tas upp
- Fettlöslighet - Lipofila ämnen tar sig lättare över cellmembran
- Likhet med endogena ämnen
- Polaritet/laddning

TOXISKA SKADOR KAN VARA

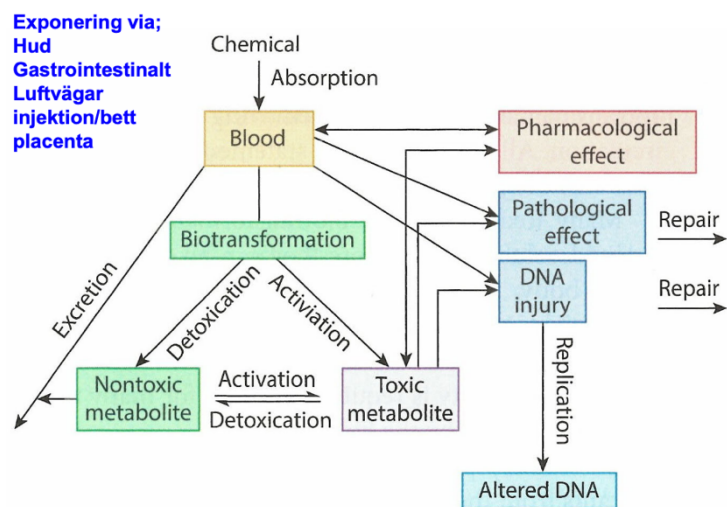
- Reversibla - Oftast då det finns god förmåga till kompensatorisk cellproliferation
- Icke reversibla

KROPPENS SÄTT ATT MINSKA TOXICITET

- **Metabolism** - Den huvudsakliga mekanismen, med funktion att oskadliggöra ämnena samt göra dem mer vattenlösliga.
- **Distribution** - Det sker en omfördelning av ämnet i kroppen, vilket gör att det inte koncentreras på ett och samma ställe. Distributionen beror även på ämnets fettlöslighet, då toxiska ämnen kan lagras i fettvävnad.
- **Exkretion** - Utsöndring via njurarna sker primärt med vattenlösliga föreningar.

HÄNDELSEFÖRLOPP

Ämnen kan genom olika exponeringsvägar ta sig in i kroppen; huden, gastrointestinalt, via luftvägar eller brett. Efter absorptionen når ämnet systemkretsloppet, där det påbörjar att ha dess farmakologiska effekt. Vad utfallet efter detta sedan blir, beror av vilken typ av xenobiotika vi utsatts för. Kemikalien kommer gå igenom flera olika steg, där det bästa och säkraste för oss är om den genomgår biotransformation, och omvandlas till en icke-toxisk metabolit → kan utsöndras via urinen. Levern är ett särskilt viktig organ för denna typ av metabolism, och hepatocyterna utsätts dagligen för stora mängder kemiska ämnen. Efter att levern metaboliserat xenobiotikan tar njurarna över, vilka filtrerar ut dessa ämnen från blodet → utsöndring via urinen.



I vissa fall bildas istället toxiska metaboliter vid biotransformation, där ett exempel är paracetamol som kan övergå till den toxiska metaboliten NAPQI. Likt bilden ovan visar leder detta till skador på cellerna, vilket antingen repareras eller indicerar celledöd.

MEKANISMER

HUR KAN ETT ÄMNE VERKA TOXISKT?

Ett ämne kan utöva sina toxiska effekter på två sätt:

KOVALENTA BINDNINGAR

Det toxiska ämnet binder in med kovalenta (starka) bindningar till specifika målmolekyler, vilket kan vara DNA, proteiner, lipider eller kolhydrater. Kovalent bindning till DNA är en vanlig mekanism för **mutagener** (kemiska ämnen som ökar antalet genetiska mutationer). Denna interaktion, mellan DNA och en mutagen kallas för **DNA-addukt**.

Utöver de mutagena ämnen, som enbart binder till DNA, finns det fler ämnen som kan bilda kovalenta bindningar. Vid interaktion med ett protein (receptorer, enzym eller jonkanaler) bildas en **protein-addukt**, vilken kan ha effekten att aktivera/blockera en receptor, hämma ett enzym eller interferera med en jonkanal. Dessa addukter samt andra ämnen kan även påverka immunsystemet, vilket blir följden vid bildningen av en **immunogen** molekyl. En immunogen molekyl är just en makromolekyl som reagerar med ett toxiskt ämne, som kan kännas igen av immunförsvaret → immunologiskt svar induceras.

OXIDATIV STRESS

Lipidperoxidering - Vid lipidperoxidering bildas en kaskad av oxideringar i cellmembranet, vilket förändrar dess permeabilitet och skapar fler reaktiva produkter → cellskada.

Bildning av ROS - Vid oxidativ stress bildas fria syreradikaler, vilka är cytotoxiska och mycket reaktiva. Kan orsaka proteinmodifiering samt DNA-skada.

Minskning av reducerat glutation - GSH-redox-cykeln skyddar celler från oxidativ stress, och vid en ökad mängd oxidativa produkter kommer det krävas en större åtgång av GSH. När mängden GSH börjar ta slut förlorar cellen sitt skydd mot toxiska föreningar → cellskada, som så småningom leder till celldöd. Tillgången av glutation är det hastighetsbegränsande steget vid motverkan av oxidativ stress.

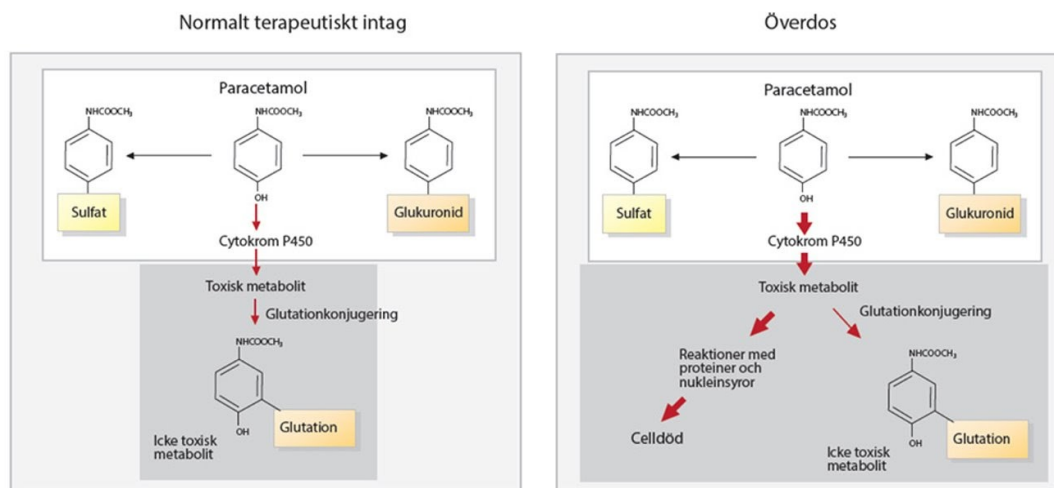


Bild: Stig Linder, IMH/läkemedelsforskning

Elektrofila ämnen, som återkommer under toxikologi föreläsningen, orsakar denna typ av skada genom att bind till tiolgrupper och därmed minskar mängden reducerat glutation.

PARACETAMOL

Paracetamol, vilket är den aktiva substansen i alvedon, kan vid överdosering ge leverskada. Normalt metaboliseras paracetamol till en inaktiv glukuronid genom en konjugeringsreaktion → kan utsöndras via njurarna.

Viktigt att känna till är att det finns en ytterligare metabol nedbrytningsväg för paracetamol, vilken induceras främst vid kontakt med CYP2E1. Denna interaktion skapar den mycket reaktiva metaboliten N-acetyl-p-benzoquinon imine, mest känd som **NAPQI**. Vid bildning av NAPQI binds det snabbt till GSH i hepatocyterna för att både kunna neutraliseras och utsöndras via njurarna. Vid höga/toxiska doser av paracetamol kommer de enzymer som katalyserar de normala konjugeringsreaktionerna att mättas → CYP450-enzymerna kommer hjälpa till med nedbrytningen, vilket dock resulterar i den bildandet av NAPQI.

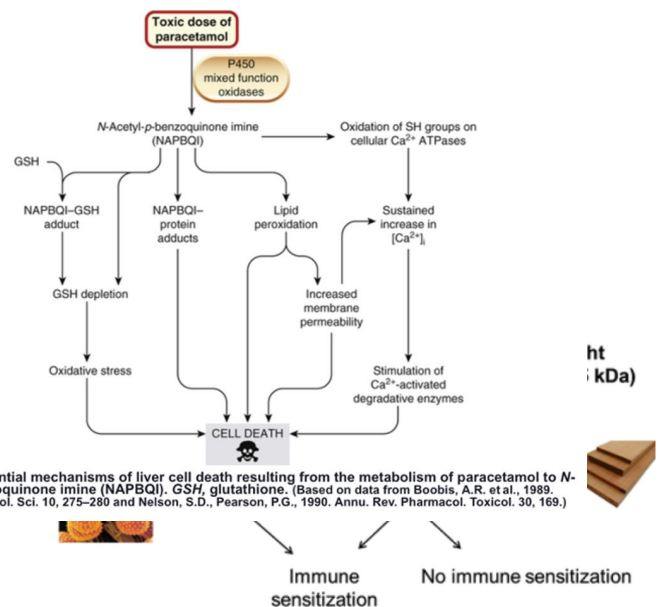
Paracetamoltoxicitet kan även ökas vid inducering av CYP2E1, vilket bland annat kan göras av hög konsumtion alkohol. Detta leder till att GSH-förrådet inte räcker till för den enorma mängden NAPQI som produceras → leverskador. Bra att känna till är att leverskador av paracetamol även kan uppstå vid låga och t.o.m. vid terapeutiska doser, om leverns glutationförråd är lågt (kan förekomma vid svält, dehydrering eller alkoholskada).

MOLEKYLSTORLEKENS BETYDELSE

Hur stor en molekyl är har betydelse för den patologiska mekanismen. Ämnen delas upp i två kategorier:

- **Högmolekylära föreningar (HMW)** - Hit räknas de molekyler med en vikt >5 kDa, vilket bland annat är djurproteiner växtproteiner och enzymer. Får vi i oss någon av dessa molekyler kommer det kunna trigga ett immunologiskt svar, vilket medieras av IgE. Dessa ämnen kallas då för **HMW allergener**.

- **Lågmolekylära föreningar (LMW)** - Hit räknas de molekyler med en vikt <5 kDa, vilket bland annat är kemikalier, metaller, damm och läkemedel. Vissa av dessa ämnen kommer, likt HMW, också att trigga igång immunförsvaret, antingen med eller utan medierat IgE, vilka då kallas för **LMW sensibiliserande ämnen**. Detta genom att binda in till transportproteiner så som albumin och då vara stora nog för att upptäckas. Det finns även de ämnena som är för små för att detekteras av immunförsvaret, men ändå påverkar kroppen. Dessa kallas för **LMW Irritanter**. Läs mer om detta kopplat till PU på ish s.30 i PU-kompendiet.



IgE mediated	IgE mediated or non-IgE mediated	Non-IgE mediated
HMW allergens Flour, Lab animals, ...	LMW sensitizers Isocyanates, persulphates, ...	LMW irritants Chlorine, Ammonia, ...
Högmolekylära allergener	Lågmolekylära sensibiliserande ämnen	Lågmolekylära irriteranter

Partiklar – diverse olika partiklar kommer att deponeras på olika ställen beroende på dess storlek.

ELEKTROFILA ÄMNEN

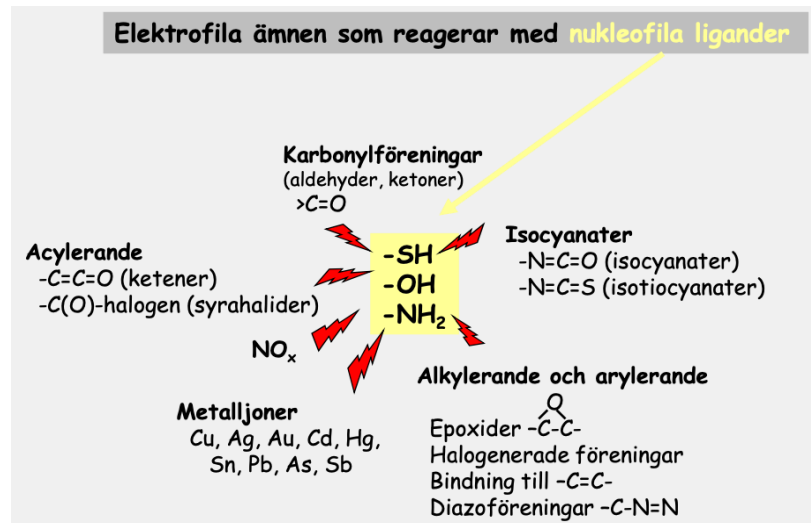
Elektrofila ämnen vill åt andra ämnens elektroner (vilket är det som gör dem toxiska), och har således en tendens att reagera med nukleofila ligander (negativt eller neutralt laddade). Elektrofila ämnen kan bland annat skada DNA.

ELEKTROFILA ÄMNEN

- Metalljoner, såsom Hg (kvicksilver), Pb (bly) och Cd (kadmium)
- Isocyanater
- Aldehyder
- M.fl.

NUKLEOFILA ÄMNEN

- Molekyler med -SH, kallad tiolgrupp (ex. glutation)
- Molekyler med -OH, kallad hydroxylgrupp
- Molekyler med NH_2 , kallad amingrupp (ex. lysin)



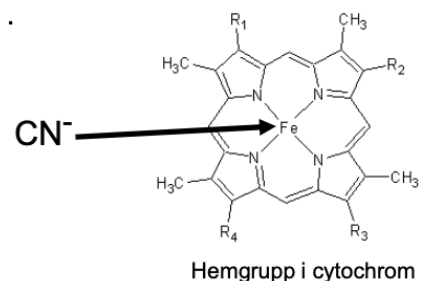
KEMISK STRESS

Kemisk stress uppfattas av vårt "kemiska sinne", vilket skiljer sig från luktsinnet. I slemhinnorna i näsa, mun och luftvägar hittas receptorer kallade **TRPA₁**, vilka har som funktion att detektera elektrofila ämnen och sedan signalera det. Kroppen försvarar sig då med att producera tårar, nysa, hosta eller öka produktionen slem i luftvägarna. TRP-receptorer är jonkanaler, som vid aktivering ökar den intracellulära halten Ca^{2+} , Na^+ och K^+ → signal.

INHIBITORER

Precis som läkemedel kan ha kompetitiva eller icke-kompetitiva antagonistiska effekter på receptorer i kroppen, finns det även toxiska ämnen som kan inhibera (ex. enzym och receptorer) på två vis. Nedan redovisas ett av dem.

Cyanid är ett akut gift som bildas vid förbränning av kväveinnehållande material (protein eller tobaksrök). I jonform (CN^-) inhiberar **cytokrom C-oxidas i ETC**. Cyanidjonen binder till järn i enzymet och förhindrar således enzymets funktion att binda in syre → avstanning av ETC → ingen ATP-produktion. Cyanidjonen är ett praktexempel på en **kompetitiv inhibitor**.



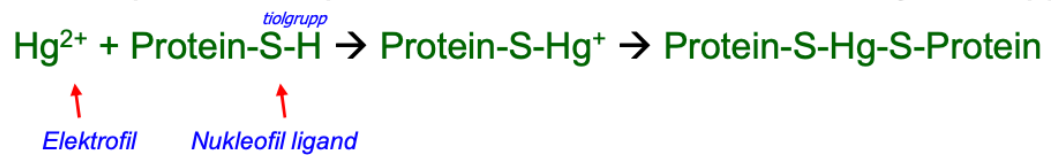
Ett annat exempel är kolmonoxid, CO, som binder 210 ggr starkare till hemoglobin än syre. Kolmonoxid bildas vid ofullständig förbränning av bränslen och tobaksrök. Trots detta är cyanid 30 ggr mer toxiskt än kolmonoxid. Det finns även de ämnen som är **icke-kompetitiva inhibitorer**, vilka då allosteriskt binder in → enzymets active site förändras → substrat kan inte binda in.

OBS! En likhet, sett till den toxiska effekten, mellan kolmonoxid och cyanid är att de båda binder till järn i viktiga proteiners funktionella grupper.

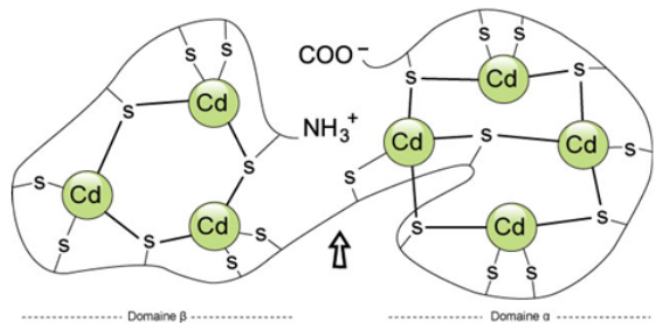
METALLER

Det finns omkring 80 st olika metaller i vår miljö, och av dessa är ca 30 stycken toxiska. Särskilt toxiska är metallerna kvicksilver (Hg), bly (Pb), kadmium (Cd) och arsenik (As, en halvmetall). Metaller kan, i jonform, binda in till exempelvis proteiner → påverkar ett stort antal enzym i kroppen. Detta beror på att de i jonform räknas till de elektrofila ämnena, och reagerar således lätt med nukleofila grupper såsom tiolgrupper (-SH).

Glutation är därför väldigt känsligt vid exponering av metalljoner. De kan även utöva deras toxiska effekter på membran eller organeller.



Eftersom metaller är vanligt förekommande i vår omgivning har kroppen utvecklat ett endogent skydd mot toxiska metaller, vilket är proteinet **metallothionein**. Proteinets består till 30% av cystein, vilket innebär en stor mängd tiolgrupper (-SH). Dessa grupper binder in metalljoner i hög utsträckning, och utgör således ett skydd mot både metaller och oxidativ stress.



OLIKA FORMER

Metaller kan förekomma i olika former, vilket har betydelse för dess upptag i kroppen. En metall i en form som inte tas upp av kroppen ses som icke-toxisk, medan en metall som kan absorberas av kroppen är toxisk. Exempel på olika former är:

- Metallisk form
- Organisk form
- Oorganisk form
- Jonform
- Även metallers oxidationstal kan variera.

KROM

Krom kan vara både farligt och ofarligt beroende på vilken form det är i. Som tre värdigt är det ej toxiskt. Däremot som sex värdigt så kan det orsaka mycket skada;

- Kan binda in till DNA och bilda addukter
- Växla oxidationstal och avge/uppta elektroner → bildas reaktiva syremetaboliter → orsakar oxidativ stress
- Kan binda in till protein och därmed fungera som haptent och skapa en immunologisk reaktion
- Orsaka allergi/lungcancer

LUFTFÖRORENINGAR

Aerosol - Små partiklar som är finfördelade i en gas. Partiklarna kan endera vara fasta eller flytande, och aerosolen innefattar både gasen och partiklarna. Typiska exempel på aerosoler är rök, dimma och

luftföroreningar. Partiklarna kan vara naturligt bildade, eller ha tillverkats syntetiskt. Det är vanligt att aerosol interagerar och blandas med andra luftföroreningar → ökad risk för samverkans effekter. Även partiklarnas storlek har toxikologisk betydelse:

- Grova partiklar ($10\text{ }\mu\text{m}$) deponeras i bronker och bronkioler → försämring av astma och andra lungsjukdomar
- Fina partiklar ($2.5\text{ }\mu\text{m}$) deponeras i alveoler → tydligare samband med ökad dödlighet

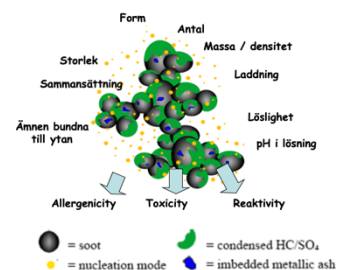
Luftföroreningar - Substanser som i luften förekommer i en sådan koncentration att de orsakar mätbara skadliga effekter på människor, djur, växter och material. Exempelvis kväveoxider (NO_x), svaveldioxid eller ozon.

Interaktioner mellan luftföroreningar och aerosoler kan både göra ämnen mer respektive mindre toxiska.

MER OM AEROSOLER

Aerosolpartiklar finns av två olika typer:

- **Primära aerosolpartiklar** - Kolpartiklar som vid förbränning binder in toxiska ämnen, och på så vis blir transportörer av dem. Dessa ämnen kan exempelvis vara metaller eller andra organiska molekyler (kolväten). På bilden till höger ses att sotpartiklar blivit toxiska bärare av både metaller, kolväten (HC) samt sulfat (SO_4).
- **Sekundära aerosolpartiklar** - Kondenserade organiska molekyler (ex. PAH). Vid ofullständig förbränning bildas olika PAH, vilka vid kondensering sedan klumpar ihop sig → smog (smoke fog, vilket är vanligt i Sydostasien). Dessa metaboliseras till epoxider och bildar DNA-addukter.



GASFORMIGA LUFTFÖRORENINGAR

Kolmonoxid (CO) - Binder hemoglobin, cytokromoxidas och CYP450 → stör elektrontransportkedja och energiproduktion. Denna gas ger mer **systemiska effekter** (än lungskada), såsom huvudvärk, trötthet och minskad syretillförsel.

Svaveldioxid (SO₂) - En reducerande förening som ger upphov till ROS (superoxidjon samt väteperoxid). Gasen påverkar mest övre luftvägarna genom bronkkonstriktion samt reducerad lungfunktion. Deponeringen beror på att gasen har en högre vattenlöslighet och därmed deponeras det högre upp i lungorna → ger en systemisk reaktion.

Ozon (O₃) - Stark oxidant som reagerar med omättade fetter och proteiners tiolgrupper (-SH). Gasen påverkar främst de nedre luftvägarna → lunginflammation, bronkit och reducerad lungfunktion. Deponeringen långt ned i luftvägarna beror på dess låga vattenlöslighet. Ger en lokal effekt.

Kväveoxider (NO_x) - Reagerar också med tiolgrupper (-SH) → lungskador, luftvägssjukdom och bronkpneumoni. Kommer deponeras långt ned i lungsystemet då dess **vattenlöslighet är låg**. Orsakar lokal effekt.

LUFTVÄGARNA

Vid luftföroreningar påverkas våra luftvägar, men vart i luftvägarna problemen uppstår beror av hur vattenlös gasen är. Hydrofila gaser, vilka tidigt löser sig med vattnet på slemhinnan, kommer orsaka skada högt upp i luftvägarna, till skillnad från de hydrofoba gaserna som istället orsakar skada längre ned.

OBS! Luftvägarna är den organ som skadas i störst utsträckning av aerosoler.

Pollutant	Solubility	Site of effect
Vattenlöslighet		
Ammonia Hydrogen chloride Formaldehyde Acrolein	High	Conjunctiva Larynx Trachea
Sulfur dioxide Chlorine Isocyanates Org. acid chlorides	Medium	Bronchi Bronchioli
Nitrogen dioxide Ozone	Low	Bronchioli Alveoli

