

Aanvulling College aantekeningen farmacologie

RC 4: Quiz Review 4 en 6STEP

Een fase 2 reactie in de biotransformatie is altijd een conjugatie: een koppelingsreactie. Fase 1 reacties zijn geen conjugatie-reacties, bijvoorbeeld een oxidatie reactie.

Als iets een bijwerking is van een bepaald middel, moet dit middel het substraat zijn. De bijwerkingen worden immers door een verhoogde concentratie van dit middel bereikt. Als er verhoogde plasmaspiegels ontstaan, wordt de afbraak geremd. Een inducer zorgt er voor dat het substraat sneller wordt afgebroken door bijvoorbeeld CYP450. Hierdoor moet de dosering van het substraat hoger zijn dan normaal.

Het monitoren van veiligheid in grote groepen patiënten wordt gedaan na toelating van het geneesmiddel op de markt in fase 4 van het geneesmiddelenonderzoek. Fase 2 van het geneesmiddelenonderzoek wordt in kleine groepen patiënten uitgevoerd.

In de klinische fase van de ontwikkeling van een geneesmiddel vindt normaliter een farmacokinetisch onderzoek plaats. Tijdens de drug discovery fase van de ontwikkeling van een geneesmiddel wordt gekeken naar de eerste compounds die het werkingsmechanisme beïnvloeden: selectie van het werkingsmechanisme.

Een bijwerking dat door het middel zelf wordt veroorzaakt, maar geen overdosis op het mechanisme waar het voor gegeven wordt, is een secundaire farmacologische activiteit. Primaire farmacologische activiteit is de activiteit van het geneesmiddel waarvoor het voorgeschreven wordt. Idiosyncratische bijwerkingen zijn heel zeldzaam en zijn altijd zeer heftige reacties op het geneesmiddel.

Bij het optreden van bijwerkingen volgens primaire of secundaire farmacologische activiteit kan het zijn dat het medicijn in te hoge dosering wordt genomen of te vaak wordt genomen. Daarnaast kan het nog een interactie zijn met een ander middel is wat ook wordt gebruikt of een onbehandelde andere ziekte is.

Als een medicijn een prodrug is en het niet werkt bij normale dosering, moet er sprake zijn van een poor metaboliser. In zo'n geval moet het medicijn in een hogere dosering worden voorgeschreven of er kan gebruikt worden gemaakt van een medicijn met vergelijkbare werking, maar geen prodrug is.

Als een medicijn dat geen prodrug is gegeven wordt aan een poor metaboliser, zal het minder snel worden afgebroken en dus langer in de circulatie blijven. In zo'n geval moet er dus juist een lagere dosering worden gegeven, om bijwerkingen te voorkomen.

RC 5: Final Pharmacology Review (part I)

5-Hydroxytryptamine is serotonine en werkt dus als agonist op de serotonine receptoren. Ondansetron is medicijn wat werkt als een antagonist op de serotonine receptoren. Serotonine receptoren zijn onder andere ionenkanalen.

Een kleine dosis noradrenaline zorgt voor een verhoging van de perifere weerstand door stimulatie van de alfa receptoren op de gladde spiercellen in de vaatwand.

Daarnaast stimuleert het de beta 1 receptoren wat resulteert in een verhoogde hartfrequentie.

Bij toediening van een irreversibele, niet-competitieve antagonist aan een agonist wordt het maximum effect van de dosis-responscurve lager. Bij een reversibele antagonist zal de curve naar rechts verschuiven.

Propranolol is een bètablokker en is een niet selectieve antagonist. Bèta-2 is voornamelijk aanwezig in de longen en zorgt voor bronchodilatatie.

Fentolamine is een niet-selectieve alfablokker, die wordt toegepast bij behandeling van hypertensie die ontstaan is bij een feochromocytoom. Een feochromocytoom is een bijniermergtumor. Fentolamine stimuleert de afgifte van noradrenaline in de synapsspleet door als antagonist te werken op presynaptische alfareceptoren.

Eerste generatie tricyclische antidepressiva zijn gekenmerkt door anticholinergische bijwerkingen. Een typisch voorbeeld hiervan is een droge mond, doordat het de werking van de parasympathicus (digest) tegen gaat.

Sympathicus = fight, flight, fright
Parasympathicus = rest, digest

Een bepaald glucocorticoïd geeft de gewenste ontstekingsremming en heeft tegelijkertijd nauwelijks metabole bijwerkingen. Het glucocorticoïd moet hiervoor een hoge affiniteit hebben voor de glucocorticoïd receptor, maar met een effectiviteit die niet hetzelfde is voor verschillende effectorpaden.

Monoamine-oxidaseremmers, cocaïne en alfa-1 receptoragonisten zijn directe of indirecte adrenerge receptor agonisten.

Zweetklieren worden vanuit de ganglia via ACh op nicotinerge receptoren gestimuleerd. Op het doelorgaan zelf pas via ACh op muscariene receptoren.

Upregulatie van receptoren komt tot stand door een toegenomen recycling van de receptoren. Als er een toegenomen receptor internalisatie is, is er juist sprake van een downregulatie.

Groeihormoon grijpt aan op de tyrosine kinase receptoren.

HC: Key Mechanisms II

De heer John Aardema (55) komt bij u op het spreekuur in de huisartsenpraktijk. Hij vertelt, dat hij onlangs een medische keuring heeft gehad voor zijn werk. Er is toen een bloeddruk gemeten van 175/105 mmHg.

Bij hypertensie komen heel veel verschillende geneesmiddelen kijken: diuretica, lisdiuretica, β -blokkers, calciumkanaalblokkers, ACE-remmers.

Bij hypertensie is er eigenlijk altijd een geactiveerd RAAS, met een verhoogde afgifte van renine. Dit leidt er uiteindelijk toe dat je meer omzetting hebt van angiotensinogeen naar angiotensine II. Via aldosteron leidt dit tot meer bloedvolume en een hogere bloeddruk. Daarnaast is er effect van hypertensie op de vaten zelf via de sympathicus.

Diuretica zorgen er voor dat er minder bloedvolume is en er dus een lagere bloeddruk komt. β -blokkers remmen zowel het RAAS als de sympathicus. ACE-remmers zorgen er voor dat er geen omzetting naar angiotensine II plaatsvindt. Hierdoor wordt een deel van het RAAS geremd: er is wel renine!

Alle ACE-remmers hebben exact dezelfde werking en exact dezelfde bijwerkingen. Bijwerkingen zijn met name een kriebelhoest en hyperkaliemie. Er zijn ongeveer 12 verschillende ACE-remmers op de markt, maar dit komt met name door de verschillende farmaceutische bedrijven die er geld aan willen verdienen. Al deze ACE-remmers hebben een naam die eindigt op -pril.

Calciumkanaal blokkers zijn dromotropisch, inotropisch en chronotropisch. Het wordt zowel voorgeschreven bij hypertensie als bij Angina Pectoris en arrhythmia. Bijwerkingen die kunnen optreden zijn constipatie, hoofdpijn en duizeligheid. De calciumconcentratie in de myocyten wordt verminderd, waardoor de beschreven effecten bereikt worden. Calciumkanaal blokkers zijn tevens inhibitors van CYP3A4 en pGB.

Digoxine verhoogt de intracellulaire concentratie van calcium in myocyten. Hierdoor neemt de contractiliteit toe: positief inotrop. In Nederland wordt het eigenlijk alleen nog voorgeschreven voor supraventriculaire arrhythmia. Doordat het een zeer klein therapeutisch venster heeft, worden er snel bijwerkingen veroorzaakt als misselijkheid, anorexia en diarree. Digoxine werd ook wel gebruikt als behandeling voor chronisch hartfalen, maar hier zijn inmiddels betere middelen voor ontwikkeld. Digoxine heeft een ontzettend lange halfwaardetijd > 36 uur. Daarnaast heeft het een vrij groot fordelingsvolume: 7,3 L/kg.

Anti-thrombotica grijpen aan op FIX, FX, FVII en FII (Ezelsbruggetje: 1972). De coumarines waren de eerste groep anti-trombotica die werden ontdekt. Deze geneesmiddelen grijpen aan op de secundaire stolling. Acetylsalicylzuur remt de primaire stolling: trombocyt aggregatie.

Vitamine K antagonisten remmen de vitamine K oxidase. Deze zorgt normaal gesproken voor activatie van verschillende stollingsfactoren. Vitamine K antagonisten remmen dus de activiteit van verschillende stollingsfactoren. De werking is erg langzaam (pas na 3 tot 4 dagen), daarom moet er gestart worden met een soort bolus. Vitamine K antagonisten hebben een zeer hoge plasmaproteïne binding, waardoor ze veel interactie hebben met andere plasmaproteïne gebonden medicijnen. Het grootste probleem is eigenlijk het kleine therapeutische binding. Bij een te hoge dosering ontstaan bloedingen, voornamelijk intracranieel.

Acetylsalicylzuur zit onder andere in aspirine. Het zorgt voor de remming van cyclooxygenase (COX). COX zorgt er normaal gesproken voor de thromboxaan A2 en prostaglandines. Thromboxaan A2 zorgt voor aggregatie van trombocyten. Door de remming van prostaglandine vorming heeft het een pijnstillende en anti-inflammatoire werking. Bijwerking van aspirine zijn maagzweren en maagbloedingen. De halfwaardetijd is vrij kort (2-3 uur).

Ibuprofen kan loslaten van COX, maar aspirine vormt een irreversibele werking. Bij inname van beide middelen, zullen deze met elkaar interfereren waardoor er zowel reversibele als irreversibele remming van COX plaatsvindt.

Aspirines en andere NSAIDs verslechteren de nierfunctie.

Ibuprofen wordt gebruikt bij onder andere hoofdpijn, koorts en pijn met koortsachtige symptomen. Bijwerkingen zijn stoornissen van de tractus digestivus, ulceraties,

misselijkheid en allergische reacties. Ibuprofen heeft interacties met andere NSAIDs en glucocorticoiden voor meer stoornissen van de tractus digestivus en met ACE-remmers voor renaal falen.

RC 6: Final Pharmacology Review (part II)

Serotonine wordt, in tegenstelling tot noradrenaline, gesynthetiseerd via het enzym tryptofaanhydroxylase. Zowel serotonine als noradrenaline binden post- en presynaptisch, worden afgebroken door monoamine-oxidase en komen perifeer en centraal in het zenuwstelsel voor.

De directe voorganger van noradrenaline is dopamine. Een stap na noradrenaline komt adrenaline.

Een patiënt gebruik geneesmiddel X. Vervolgens krijgt de patiënt een tweede geneesmiddel Y. Nu blijkt dat de dosis van X te moeten worden opgehoogd om van middel X weer het maximale effect te bereiken. Stof Y kan zowel een competitieve antagonist als partiële agonist zijn.

In onderstaande tabel worden de affiniteitsconstante (K_a) van 4 verschillende geneesmiddelen voor 3 verschillende receptoren. Alpha 1 en 5 geven bijwerkingen, alpha 2 geeft de gewenste werking.

Geneesmiddel	Receptor alpha1	Receptor alpha 2	Receptor alpha 5
1	<1	21	60
2	9	63	1900
3	60	12	80
4	30	115	1183

Geneesmiddel 3 heeft het beste effect met de minste bijwerkingen voor de behandeling van angst, omdat zowel geneesmiddel 1,2 als 4 een hogere affiniteit heeft voor receptor alpha 1 dan voor receptor alpha 2. Hoe hoger de affiniteit, hoe lager de K_a . Geneesmiddel 3 heeft een factor 5 hogere affiniteit voor alpha 2 dan voor alpha 1 en een factor 7 hogere affiniteit voor alpha 2 dan voor alpha 5.

Liganden die de activiteit van een receptor verhogen zijn zowel de volledige agonist als de partiële agonist. Liganden die geen effect heeft op de receptor activiteit is een antagonist. Een verlaging van de receptor activiteit wordt veroorzaakt door een inverse agonist.

Bepaalde genetische mutaties van receptoren zorgen voor een autonome, constitutieve activiteit van een receptor zonder de aanwezigheid van een ligand. De aandoening wordt verholpen (de activiteit wordt verlaagd) door een inverse agonist.

Een aan het farmacologische mechanisme gerelateerde bijwerking van amoxicilline is diarree. Amoxicilline is een antibioticum wat ook de natuurlijke darmflora kan aantasten. Door het doden van 'goede' bacteriën in de darm kan diarree optreden.

Histamine-2 antagonist (bijvoorbeeld cimetidine) remt de enzymen van het CYP P450 systeem in de lever sterk. Het is een niet heel selectieve antagonist voor de histamine-2 receptoren, maar heeft ook een gedeeltelijke werking op histamine-1 receptoren. Het beloop van het effect in de tijd is onmiddellijk en verdwijnt even snel als het geneesmiddel uit het bloed wordt geklaard.

Middelen met een grote absorptie en een laag first-pass metabolisme hebben een hoge biologische beschikbaarheid.

Als het verdelingsvolume van een geneesmiddel toeneemt, terwijl de klaring stabiel blijft, zal er een verlenging van de halfwaardetijd zijn.

Een negen jarige jongen met een ernstige luchtweginfectie wordt in het ziekenhuis intraveneus behandeld met gentamicine. De gewenste plasmaconcentratie van gentamicine is $7\mu\text{g/mL}$. De jongen weegt 40 kg. Het verdelingsvolume bedraagt $0,3\text{L/kg}$. De meest geschikte oplaaddosis is 84 mg. $0,3 \times 40 = 12\text{ L}$ verdelingsvolume in deze jongen. $12\text{ L} \times 7\mu\text{g/mL}$ geeft 84 mg.