

Prosjektoppgave Monica S. Martinsen og Anette Mellem:

**Hvordan utvikle et pedagogisk verktøy i faget farmakokinetikk,
med grunnlag i Richard Mayers prinsipper.**

INNHold

Innledning

1.1 Utgangspunkt.....	s 1
1.2 Farmakokinetikk	s 1
1.3 Richard Mayer	s 1
1.4 Multimedia.....	s 2
1.5 Vår problemstilling	s 2

Hoveddel

2.1 Læringsressursen	s 3
2.2 Viktige begreper.....	s 5
2.3 1 kognitiv teori og 7 prinsipper for multimedia design	s 6
2.4 Utvikling av layout	s 10
2.5 Evaluering av læringsressurs med brukertester.....	s 13

Avslutning

3.1 Oppsummering og evaluering	s 19
3.2 utfordringer.....	s 20

Litteraturliste	s 23
-----------------------	------

Vedlegg: Kompendie i farmakologi

INNLEDNING

1.1 Utgangspunkt

Dagny Sandnes (professor - Avdeling for farmakologi) informerte kullet vårt, i perioden før valg av oppgave, at det var aktuelt å ha studenter som arbeidet med å utvikle e-læringsressurs i faget farmakokinetikk som prosjektoppgave. Vi bestemte oss raskt for at dette var noe vi kunne tenke oss å arbeide med, både fordi vi arbeidet med e-læring tidligere, samt at farmakokinetikk var et fag vi ønsket å få større forståelse av selv.

Vi hadde vårt første møte med Dagny Sandnes den 13.09.13 hvor vi diskuterte fagfeltet, farmakokinetikk, og hva slags tanker hun hadde angående prosjektoppgaven. Hun mente at vi sto fritt med hensyn til hvordan vi ville utforme oppgaven, men synes at en viss underholdningsverdi for studentene var viktig. Hun mente videre at fagfeltet farmakokinetikk er så stort og bredt, at det var viktig å presentere de ulike undergruppene i feltet, samt begrense innholdet til de viktigste prinsippene i lys av pensum. Vi snakket tidlig i denne fasen av arbeidet allerede om at vi ønsket å vektlegge det grafiske elementet med bruk av kurver, animasjoner og bruk av quiz. Vi ble også enige om å vektlegge de enklere sidene ved farmakokinetikken, slik at ressursen skulle kunne brukes til å gi studentene en grunnleggende forståelse og større motivasjon for faget, som de kan bygge videre på når de møter mer komplisert fagmateriale.

Senere i prosjektet overtok Kjetil Wessel Andreassen (førsteamanuensis - Avdeling for farmakologi) og Per Grøttum (professor - Institutt for Medisinsk Informatikk) rollene som de primære veilederene i prosjektoppgaven. Begge har vært tilstede og svært behjelpelige på møter hvor vi har gjennomgått tidsplaner, selve arbeidsprosessen med brukertestning og innholdet i oppgaven, Kjetil Wessel Andreassen har vært en stor ressurs med tanke på disposisjon og kvalitetskontroll på det faglige innholdet, samt deltagende i 6 av de 7 brukerundersøkelsene vi har hatt på tilsammen ca 350 studenter. Per Grøttum har vært en viktig bidragsyter med tanke på de tekniske løsningene i forbindelse med brukertestene, kvalitetskontroll av innholdet i testene, utvikling av strukturen på læringsressursen og selve oppgaven, samt behjelpelig med å løse tekniske utfordringer i forbindelse med programmeringsarbeidet.

1.2 Farmakokinetikk

Farmakokinetikk er læren om hvordan legemidler beveger seg gjennom en organisme. Farmakokinetikken omfatter legemidlenes opptak i organismen (absorpsjon), fordeling mellom ulike vev og kroppsvæsker (distribusjon), fjernelse (eliminering) ved omdannelse til andre aktive eller inaktive produkter (metabolisme) og utskillelse fra kroppen (ekskresjon).

Vi startet dette prosjektet med bakgrunn i et ønske om å lage et e-læringsverktøy som kunne komplementere undervisningen. Farmakokinetikk er et fag som studentene oppfatter som både komplisert og vanskelig å få tak på, og var selve motivasjonen for hvorfor farmakolog Dagny Sandnes søkte etter studenter som ville lage e-læring for nettopp dette feltet. Det synes å ha vært et savn etter inspirerende og enkelt tilgjengelig kunnskap om farmakokinetikk, og denne farmakologiske grenen er av en sær stor betydning for videre forståelse av farmakologiske prinsipper. Nettopp derfor danner den et spesielt nyttig grunnlag for å kunne forstå og lære mer om faget som helhet, både i lys av studiet og videre i livet som lege.

For å få studentene aktivisert og engasjert i farmakokinetikk tenkte vi at de måtte stå på et godt pedagogisk fundament. Formidling av et vanskelig fagfelt krever bevisste valg for hvordan man skal oppnå bedre resultater. Oppgaven er derfor tenkt som en pedagogisk tilnærming til hvordan man kunne motivere og øke kunnskapsnivået innenfor et felt som mange medisinstudenter synes er vanskelig og de kanskje derfor føler seg distansert til.

Selve undervisningen på 5 semester, i farmakokinetikk, består av et 5 timers seminar. Dette seminaret er bygd opp av to forelesninger (3 + 2 timer) med ca 1 uke mellom disse forelesningene. Intensjonen er at forelesning nr 1 skal gi en introduksjon til faget, samt gi oppgaver til studentene som de skal arbeide med selvstendig til neste forelesning. På forelesning nr 2 vil disse oppgavene bli gjennomgått av foreleser, hvor man gir elevene var på elementer de finner vanskelig.

1.3 Richard Mayer

Nettressurser har vokst frem som et sterk supplement til mer tradisjonell undervisning, og det viser seg at visse gjennomgående prinsipper og knagger er nyttige i forhold til innlæringsprosessen. Siden vi skulle lage et e-læringsverktøy var vi selvsagt nysgjerrige og interesserte i å kartlegge hvilke e-læringsverktøy som har vist seg best egnet til å både

motivere studenter og samtidig øke deres kunnskapsnivå. Spørsmål rundt fargebruk, layout, fagnivå, balanse mellom tekst og illustrasjon, struktur osv ble viktig for alt videre arbeid.

I januar 2014 hadde vi et møte med Sten Runar Ludvigsen (Professor - Institutt for pedagogikk) hvor vi diskuterte oppgaven vår, og dro nytte av hans kunnskap for å finne det pedagogiske fundamentet vi manglet i oppgaven vår. Han introduserte oss for boken "Multimedia Learning", og mente dette ville være et egnet utgangspunkt. Boken er skrevet av den amerikanske psykologen Richard Mayer, en prisvinnende amerikansk psykolog og professor ved The University of California. Richard Mayer har spesialisert seg innen pedagogisk psykologi, og særlig rundt teorier som omhandler prosessene mellom kognisjon og læring. Hans største bidrag har vært innen utdanningspsykologi med design av multimedia som læringsverktøy, der fokuset ligger på hvordan folk lærer og hvordan de kan overføre denne lærdommen til nye situasjoner. Han har over 390 publiseringer bak seg, samt 23 bøker. Basert på anbefalinger fra Sten R. Ludvigsen, ble "Multimedia Learning" det grunnlaget vi skulle basere våre pedagogiske vurderinger på, og vårt hjelpemiddelet for å optimalisere e-læringsressursen.

1.4 Multimedia

Multimedia refererer til kombinert bruk av tekst, audio, stillbilder, animasjoner, video osv som innhold. Disse media i kombinasjon gir en mer effektiv formidling enn hva et enkeltstående medium har kapasitet til. Multimedia benyttes for å formidle et budskap, og benyttes i større og større grad innen utdanning. Det er også utbredt bruk innen forskning, kunst og underholdning, men i nåtidens informasjonssamfunn er det ingen begrensninger for bruken.

Richard Mayer definerer begrepet «multimedia learning» som presentasjon av materiale ved bruk av *både* bilder og tekst, og ikke kun tekst alene. Materialet består av både en verbal del (tekst eller tale) og billedlig del (illustrasjon, foto, animasjon med mer). Han begrenser sin definisjon til kun å omfatte disse to formene, og bruker derfor begrepet dual-code-/dual-channel learning synonymt med multimedia learning.

1.5 Vår problemstilling

Vår endelige problemstilling i prosjektoppgaven ble til slutt basert på ønsker fra Dagny Sandnes, selve faget farmakokinetikk, studentenes behov og Richard Mayers prinsipper:

- Hvordan utvikle et pedagogisk verktøy i faget farmakokinetikk, med grunnlag i Richard Mayers prinsipper?

Spørsmål vi ønsket å jobbe videre med var:

- Hvordan gjøre farmakokinetikk mer motiverende for studentene?
- Hvordan sikre at studentene ønsker å bruke læringsressursen?
- Hvordan gjøre læringsressursen mest mulig tilgjengelig for studentene?
- Hvordan knytte læringsressursen opp mot definerte læringsmål?
- Hvordan sikre forholdsmessig vektlegging av de ulike temaer?
- Hvordan gi studentene best mulig forståelse av faget?
- Hvordan gjøre nettressursen utfordrende nok?
- Hva kan gjøres for at studentene skal føle at de kan stole på kunnskapen?
- Hvordan øke studentenes kunnskapsnivå og forståelse med hensyn til farmakokinetikk?

HOVEDDEL

2.1 Læringsressursen

Læringsressursen som vi har utarbeidet i prosjekt-oppgaven vår, omfatter til slutt 3 deler (**figur 1**):

- forberedelseskompndie
- 2 forelesninger: 3 + 2 timer
- nettressurs

Målet med prosjektoppgaven var i utgangspunktet kun en nettressurs som elevene skulle bruke under seminaret i farmakokinetikk. Men det ble etterhvert klart for oss at dersom vi skulle følge prinsippene til Richard Mayer, ble vi nødt til å utvide dette til å omfatte både et forberedelseskompndie og forelesers power-point presentasjoner.

Forberedelseskompndiet er hovedsaklig begrunnet med Richard Mayers prinsipp nr 7 (se 7 prinsipper for design av multimedia s.9). Kort oppsumert går dette prinsippet ut på at det er stor individuell forskjell mellom elevene med tanke på kunnskapsnivå om et bestemt emne. Hans tester viser at det er elevene med minst kunnskap om et emne er dem som har størst utbytte av et godt utarbeidet design på multimediaet.

Forelesningen er multimedaundervisning, den består både av en verbal del (tekst/ord) og en piktorial del (illustrasjoner/grafer o.l). For at elevene skal få mest mulig ut av denne undervisningen, er det viktig at de er oppdatert på farmakologiske prinsipper og begreper som er forelest ved tidligere semestere. Vårt bidrag ble derfor et forberedelseskompndie, som kort oppsummerer disse prinsippene og begrepene for å sikre at elevene har nødvendig kunnskap for å følge forelesningene, slik at de individuelle forskjellene i kunnskap om farmakologi jevnes noe ut. I tillegg er det viktig for studentene som allerede besitter denne kunnskapen, at det ikke brukes for mye tid under forelesningen til å repetere denne basiskunnskapen, men at foreleser kan benytte tilgjengelig tid til utvide deres forståelse av faget.

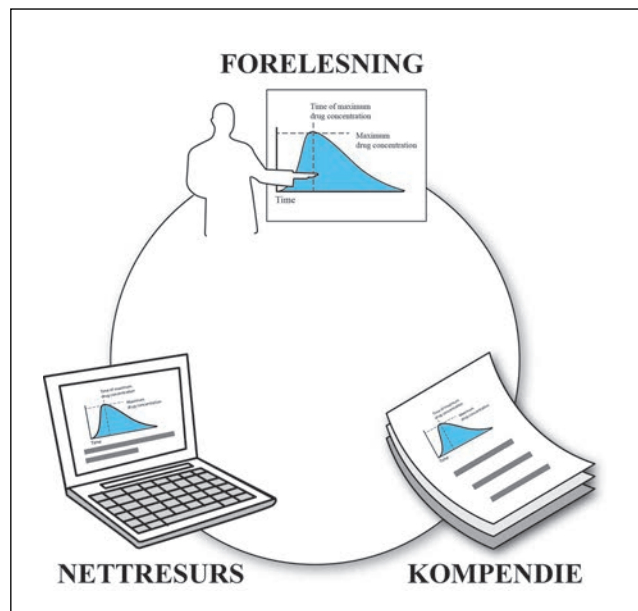
Nettressursen er ment som et hjelpemiddel elevene kan arbeide med i tidsrommet mellom de 2 forelesningene på farmakokinetikk-seminaret. For at elevene skal kunne få mest mulig uttelling av denne nettressursen, er det også viktig at forelesningene er utarbeidet i forhold til Mayers prinsipper, slik at elevenes kunnskapsnivå etter første forelesning er mest mulig likt. Vi valgte derfor å arbeide med forelesers power-point presentasjoner, og sørge for at disse følger Mayers prinsipper i den grad det er mulig.

Vi appliserte deretter vår lay-out til forelesningene, slik at hele læringsressursen skal basere seg på samme profil (**figur 2**). Dette mener vi er viktig for at elevene skal føle at undervisningsopplegget er gjennomarbeidet, at det er en rød tråd gjennom hele opplegget. I tillegg vil lik lay-out på både kompndie, forelesninger og nettressurser gjøre det enklere for elever å tolke og huske figurer og illustrasjoner. Dette er basert på arbeid Mayer tidligere har gjort med hensyn til bruk av illustrasjoner i presentasjoner, som påpeker at man bør tilstrebe mest mulig konsekvent utforming av illustrasjoners hovedpoeng.

I tillegg, basert på våre egne erfaringer som medisinstudenter, vil materiale som presenteres for studentene vekke mer oppmerksomhet og interesse dersom det virker gjennomarbeidet og tilrettelagt. Vi ønsker at det skal være synlig for studentene at man i faget farmakokinetikk har lagt stor vekt på studentenes behov, og at det er deres læringsprosess og forståelse av faget som er fokus.

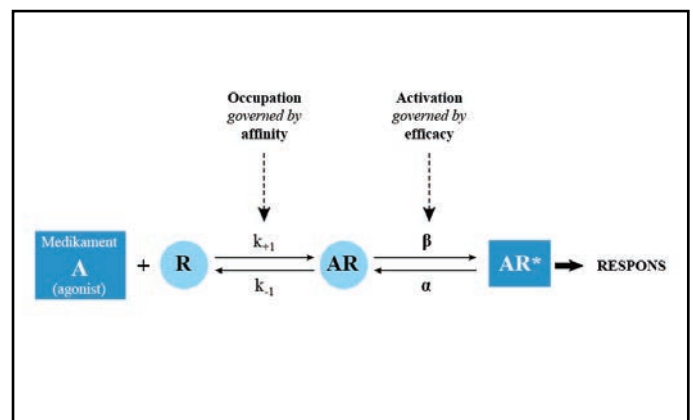
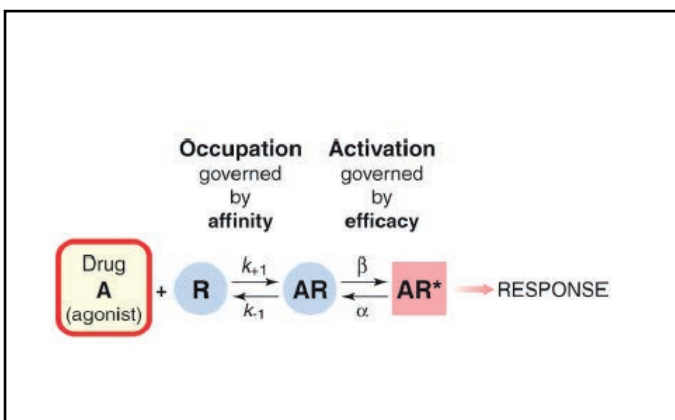
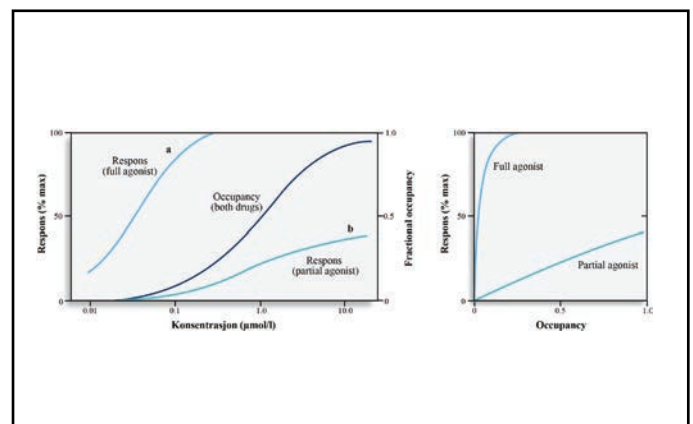
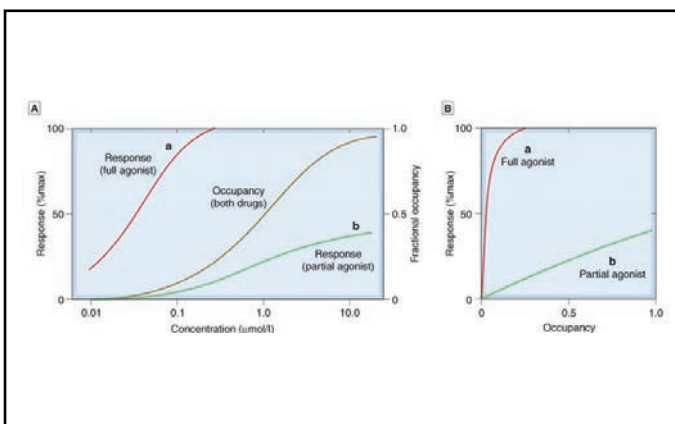
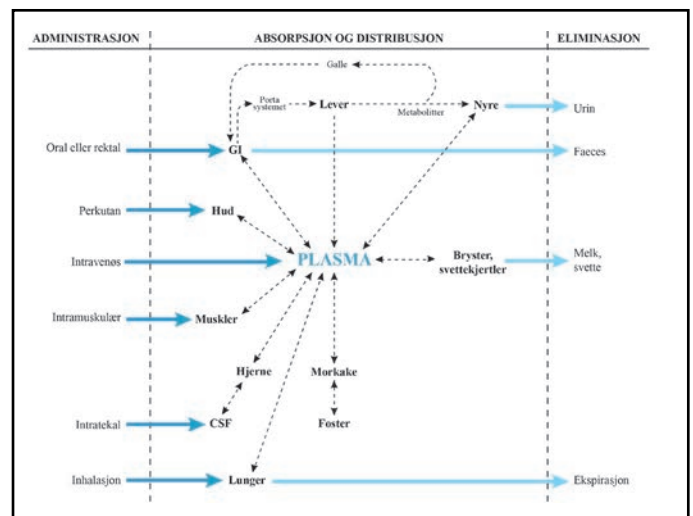
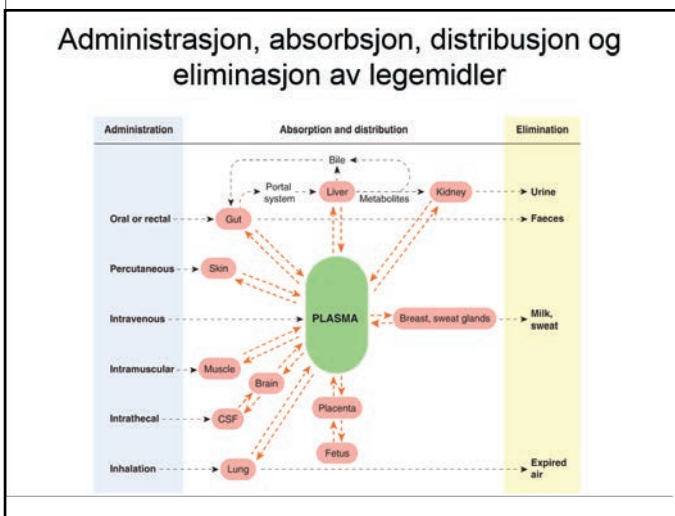
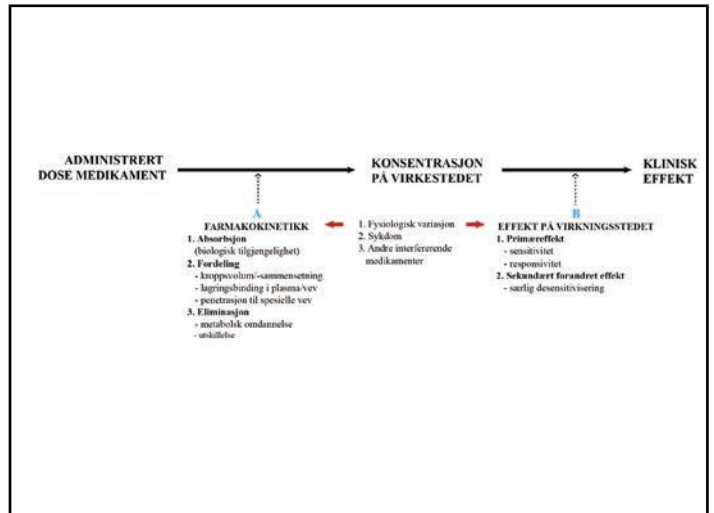
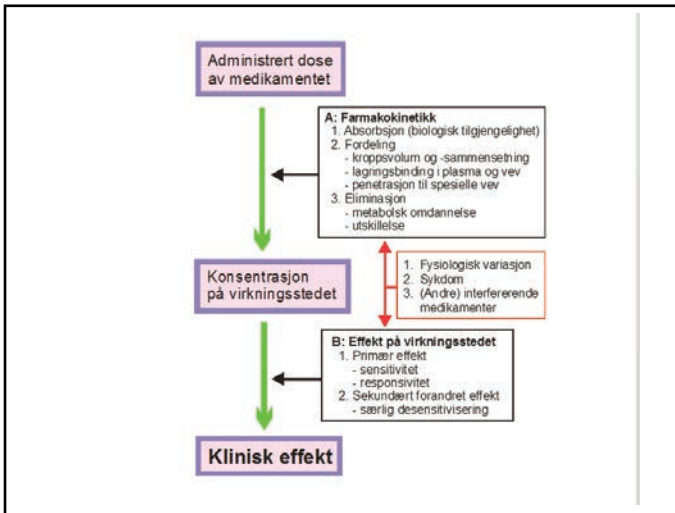
Det faglige innholdet i både forberedelseskompndiet og nettressursen ble utarbeidet i samarbeid med undervisningsansvarlig i faget Kjetil W. Andressen.

Nettressursen ble til slutt sentrert rundt 3 tema (1) distribusjonsvolum (2) steady-state og (3) potens og effekt. Til hvert av disse tema utarbeidet vi en animasjon, som er ment som en rask innføring i tema, samt quizer med spørsmål relevante til animasjonene. Se (<https://www.uio.no/studier/emner/medisin/med/fagressurser/MEDSEM5/Farmakologi-Farmakologi-og-toksikologi-Kvantitative-aspekter-14H-MEDSEM5-1-1-1-186/faste/nettressurs-farmakologi-150916.swf>).



Figur 1 Vår læringsressurs består av 3 elementer; forberedelseskompndie, forelesninger og nettressurs. Tanken er at elevene på denne måten får materialet presentert på en konsekvent måte som gir større forståelse, samt at de kan veksle mellom de 3 elementene etter individuelle behov. I tillegg gir det repetisjon av tema som øker elevenes evne til å huske presentert materiale.

Figur 2: Bildene under viser eksempler på forelesningsillustrasjoner før og etter revidering. Venstre kolonne viser de opprinnelige illustrasjonene, høyre kolonne viser illustrasjonene etter at vi har endret lay-out for å tilpasse dem til e-læringsressursen og forberedelseskompndiet.



2.2 Viktige begreper

I denne delen av oppgaven vil vi belyse noen viktige begreper som har stor betydning for tilrettelegging og utvikling av multimedia som undervisningsverktøy.

Hovedfokus i Multimedia learning

Richard Mayer ønsker med sin bok å utforske metoder for å utvide undervisningen til å omfatte andre metoder enn kun den verbale. Han ønsker å fokusere på om man lærer bedre ved å benytte multimedia enn kun ord alene, og har gjennomført en rekke studier på studenter for å kartlegge hvordan man best mulig kan designe multimedia instruksjonspresentasjoner som fremmer multimedia læring. Basert på disse studiene har han utviklet 7 prinsipper for design av multimedia informasjon samt en kognitiv teori for multimedia læring.

Teknologisentrert versus brukersentrert tilnærming

Når man arbeider med multimedia design, er det viktig å skjelle mellom to måter å tilnærme seg målet på (figur 3). Man kan enten ha en teknologisentrert tilnærming til designet, eller en brukersentrert tilnærming. Den teknologisentrerte tilnærmingen baserer seg på at man tar utgangspunkt i den funksjonelle kapasiteten til teknologien, og spør «hvordan kan man bruke denne kapasiteten til å designe multimedia presentasjoner?» Denne tilnærmingen mener Richard Mayer er feil, og bruker historiens mislykkede forsøk på å implementere radio, tv og pc i undervisningen som eksempel. Grunnen til at dette mislyktes mener han er at menneskene ble tvunget til å tilpasse seg den nye teknologien, fremfor å kartlegge hvordan menneskets hjerne fungerer og deretter adaptere multimedia for å øke læringsgraden. Den læringscentrerte tilnærmingen forsøker nettopp å kartlegge hvordan hjernen prosesserer informasjon, og ønsker å finne ut av hvordan teknologien på så måte kan bidra til bedre læring.

Figur 3: To tilnærminger til multimedia design. (Basert på Richard Mayer, 2001: Multimedia Learning, s. 12)

Designtilnærming	Utgangspunkt	Mål	Utfordring
Teknologisentrert	Kapasiteten til multimediateknologien	Gi tilgang til informasjon	Hvordan kan vi benytte oss av nyeste teknologi for å designe multimediapresentasjoner?
Brukersentrert	Hvordan fungerer menneskets intellekt?	Opparbeide kognisjon	Hvordan kan vi tilpasse multimediateknologi for å opparbeide kognisjon?

Informasjon versus forståelse

Multimedia kan gi studenten mer informasjon om et tema eller det kan gi studenten økt forståelse om et tema (figur 4). Dersom målet er at studentene kun skal motta mest mulig informasjon, vil de som passive deltakere bli presentert for informasjon som sannsynligvis vil lagres og kan gjengis rimelig likt hos hver enkelt student. Richard Mayer mener denne måten å undervise på er lite nyttig for studentene, fordi læring ikke skjer via fragmenter av informasjon. Han mener derimot at læringen må foregå ved at studentene selv må danne seg en mental representasjon av det presenterte materialet, som sannsynligvis vil variere fra person til person. Dersom studentenes forståelse øker, vil det være lettere for dem i ettertid å overføre kunnskapen om ett tema til et annet.

Figur 4: To metaforer for multimedia læring (Basert på Richard Mayer, 2001: Multimedia Learning, s.14)

Metafor	Definisjon	Innhold	Bruker	Lærer	Multimedia
Informasjonsskilde	Øke informasjon i minnet	Informasjon	Passiv informasjonsmottaker	Leverandør av informasjon	Tilby informasjon
Konstruksjon av forståelse	Bygge en koherent mental struktur	Kunnskap/forståelse	Aktiv deltaker i å opparbeide forståelse	Kognitiv guide	Tilby kognitiv veiledning

I tester Richard Mayer har gjort med studenter fokuserer han både evne til å gjengi informasjon ved hjelp av “retention test”, og grad av forståelse ved hjelp av “transfer test”. Retention test kartlegger hva studentene husker av den informasjonen de ble presentert for. Mens Transfer test kartlegger i en større grad studentenes forståelse av informasjonen, hvor de blir bedt om å bruke informasjonen som ble presentert for å løse oppgaver relevant for tema.

2.3 En kognitiv teori for multimedia læring og 7 prinsipper for multimedia læring

Ved å anta at mennesker har to informasjons-prosesserende systemer, ett for verbalt materiale og ett for visuelt materiale, mener Mayer at man ved å bruke dual-channel presentasjoner har fordelen av at hele menneskets kapasitet for å prosessere informasjon utnyttes.

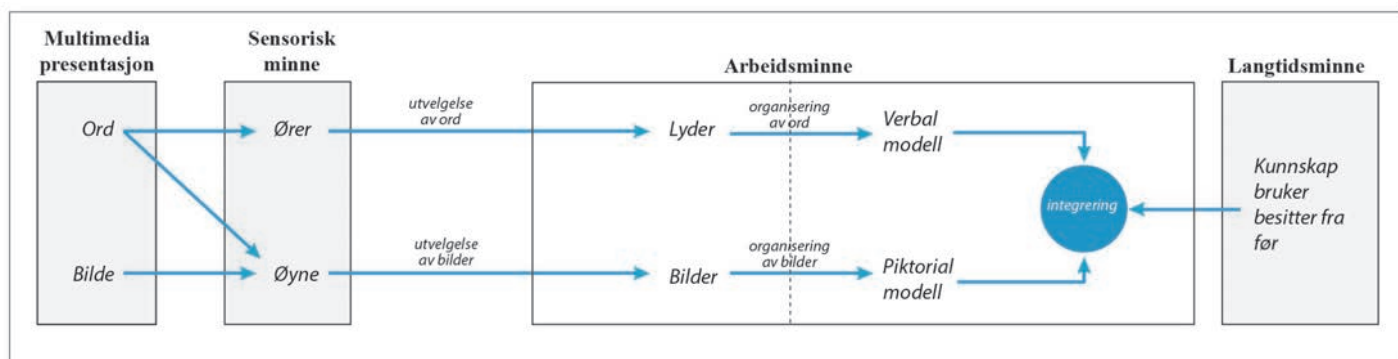
To begrunnelser for at dual-channel læring er bedre enn kun tekst alene beskrives, hvor man tar for seg både det kvantitative og det kvalitative aspektet. Richard Mayer avviser det kvantitative aspektet, som sier at dobbelt så mye informasjon kan prosesseres per tid ved bruk av begge kanaler. Han er tilhenger av det kvalitative aspektet, som sier at ord og bilder kan komplementere hverandre når studenten integrerer både den visuelle og verbale informasjonen. Visuell og verbal læring kan ikke likestilles, men nytten av hvert element er avhengig av informasjonen som skal videreformidles.

Den kognitive teorien for læring via multimedia har tre forutsetninger:

- Dual channel: mennesket har to kanaler for å prosessere bilde og lyd
- Begrenset kapasitet: hver kanal har begrenset kapasitet
- Aktiv prosessering: læring involverer et koordinert sett av kognitive prosesser.

Figuren under (**figur 5**) presenterer en kognitiv modell for læring via multimedia, og skal representere menneskets system for å prosessere informasjon. Systemet involverer tre minnelagre: sensorisk minne, arbeidsminne og langtidsminne. Sentralt i læring via multimedia er arbeidsminnet, som brukes for midlertidig lagring og manipulering av kunnskap. Arbeidsminnet er på illustrasjonen delt i to. Venstre side representerer råmaterialet som registreres i arbeidsminnet som lyder og bilder. Høyre side representerer kunnskap som konstrueres i arbeidsminnet. Langtidsminet inneholder personens lager av kunnskap, men all informasjon som er lagret her, må hentes inn i arbeidsminnet dersom det skal brukes aktivt.

Figur 5: Kognitiv teori for multimedia læring (Richard Mayer, 2001: *Multimedia Learning*, s.44)



Kapasiteten i arbeidsminnet er begrenset, og studenten kan kun arbeide med noen få bilder og ord på en gang. Hvor mye kapasitet informasjonen krever er avhengig av antallet elementer som presenteres, og hvor komplekst samspillet mellom disse elementene er. Det som krever lavest kapasitet er presentasjon av få elementer som ikke integrerer med hverandre, men kan læres separat.

Basert på hans kognitive teori for multimedia læring, har Mayer utviklet 7 prinsipper for hvordan man kan optimalisere undervisningsmateriell som benytter multimedia. I påfølgende avsnitt vil vi gjennomgå hvert av disse prinsippene, og påpeke hvordan vi har vektlagt dem i vår ressurs.

1 prinsipp: "Multimedia principle"

Studenter lærer bedre fra ord og bilder, enn fra ord alene. Når ord og bilde presenteres samtidig har studentene mulighet til å danne verbale og billedlige mentale modeller, og også danne forbindelser mellom dem. Mayers studier viser at særlig «transfer test» gir bedre testresultat hos studenter som har hatt multimedia undervisning sammenliknet med dem som kun benytter tekst.

Bilder brukes allerede mye i undervisning i dag, både i bøker og på pc, men undersøkelser gjort av Richard Mayer viser at de i få tilfeller brukes i sammenhenger som fremmer læring. Ifølge ham kan bildene/illustrasjonene tilhøre en av følgende kategorier:

- Dekorativ: bilder/illustrasjoner som skal vekke interesse eller underholde
- Representativ: bilder/illustrasjoner som portretterer et enkelt element
- Organisatorisk: bilder/illustrasjoner som viser relasjoner mellom elementer
- Forklarende: bilder/illustrasjoner som forklarer hvordan systemer fungerer.

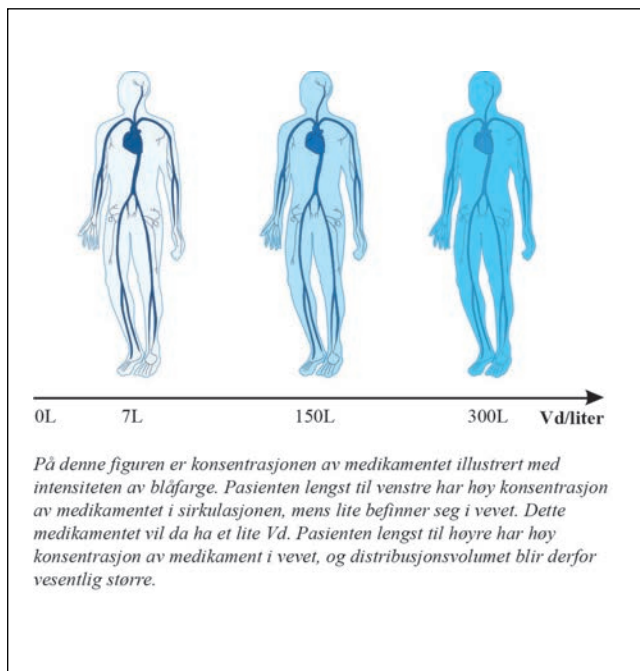
Undersøkelsene hans viste at altfor mange illustrasjoner tilhører de to første kategoriene, og dermed har liten betydning for selve læringen.

Vår ressurs baserer seg på dette prinsippet ved at alle våre 3 komponenter består av *både* ord og bilde (**figur 6**).

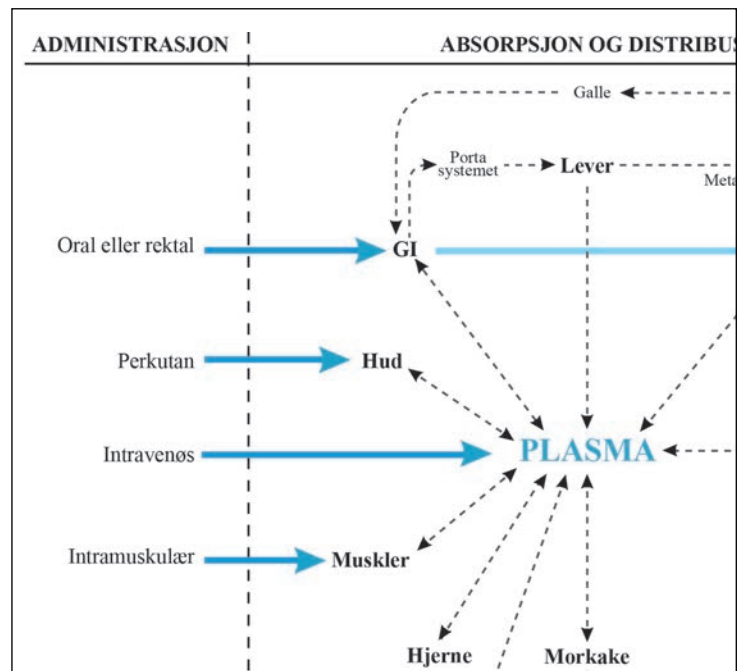
Vi har også fokusert på at bildene som brukes i mest mulig grad er enten *forklarende* eller *organisatoriske* (**figur 7 og 8**), og at disse brukes der det er mest hensiktsmessig.

Komponent	Ord	Bilde
Kompendiet	Tekst	Illustrasjoner
Power-point	Tale/foreleser samt enkelte ord/forklaringer på bildene	Illustrasjoner
Nettressurs	Tale /forteller, mulighet til å få fullversjon i tekst ved behov.	Animasjoner

Figur 6: Bruk av verbale og piktoriale elementer i læringsressursens 3 elementer.



Figur 7: Organisatorisk illustrasjon. Bildet over viser illustrasjon som skal vise relasjon mellom plasma- og vevskonsentrasjon av medikamenter med forskjellig distribusjonsvolum.



Figur 8: Forklarende illustrasjon. Bildet over viser utdrag av illustrasjon som skal demonstrere hvordan absorpsjon, distribusjon og utskillelse av medikamenter fungerer.

2 prinsipp: “Spatial contiguity principle”

Studenter lærer bedre når korresponderende ord og bilder er presentert nær hverandre på siden/skjermen. Dersom tekst og bilde presenteres nær hverandre, bruker ikke studenten ressurser på å søke på siden eller skjermen etter ord og bilde som hører sammen. I tillegg vil studenten sannsynligvis være i bedre stand til å holde begge elementene i arbeidsminnet samtidig

Dersom ord og bilder som forklarer samme fenomen plasseres langt fra hverandre, kan man argumentere for at materialet blir presentert to ganger for brukeren, og at brukeren derfor burde huske det bedre. I følge Mayer selv viser tidligere forskning på verbal undervisning at repetisjon av samme tema flere ganger fører til at elevene husker informasjonen bedre. Men han argumenterer med at ved bruk av både verbale og piktoriale hjelpemidler vil elevene bli oppmuntret til å bygge mentale forbindelser mellom disse, dersom de presenteres nær hverandre.

I vår ressurs har vi forsøkt å integrere teksten enten i selve illustrasjonen/animasjonen, eller så nært som mulig.

3 prinsipp: “Temporal contiguity principle”

Studenter lærer bedre når korresponderende ord og bilder presenteres samtidig, sammenliknet med om de presenteres suksessivt. Richard Mayer mener at det er mer sannsynlig at studenten klarer å holde både ord og bilde i arbeidsminnet samtidig dersom dette blir presentert på samme tid. Dersom tekst og bilde presenteres etter hverandre, blir studenten eksponert for materialet to ganger, som kan indikere at materialet læres bedre. Men tester viser at selv om det ikke er tydelig forskjell i gjengivelse av informasjon/retention-test ved bruk av de to forskjellige metodene, ser man en klar forskjell ved transfer-test. Transfer-test viser at studentenes forståelse av selve tema øker dersom bilde og tekst presenteres samtidig.

Han mener det er viktig at man ikke bare presenterer informasjon for studenten, men at man tydelig viser hvordan innkommende materiale skal prosesseres, og derfor bygger opp presentasjonen slik at studenten enkelt guides igjennom og bruker riktig kognitive bearbeiding.

Dette prinsippet har vi særlig lagt vekt på i arbeidet med animasjonene på nettressursen vår. Grunnen til dette er at kompendiet er et tekstdokument hvor bilde og ord naturlig nok blir presentert samtidig, og med utgangspunkt i prinsipp nr 2 blir de også presentert så nær hverandre som mulig.

Måter vi har implementert dette prinsippet i animasjonene er:

- Tale og animasjon er synkrone, og poenger i fortellers tale vil samtidig fremheves i animasjonen. Eksempler på dette er tall som fremheves i formler ved gjennomgang av disse, og akser og kurver som fremheves ved forklaring av grafer med mer.
- Veiledning for prosessering av materialet: animasjonene starter med en kort gjennomgang av hva den skal demonstrere. Deretter vil studenten trinnvis bli presentert for mer og mer komplisert materialet, før vi til slutt presenterer en oppsummering av animasjonen.

4 prinsipp: “Coherence principle”

Studenter lærer bedre når overflødig materiale fjernes.

- læringen reduseres når irrelevante ord og bilder legges til
- læringen reduseres når irrelevante lyder og musikk legges til
- læringen forbedres når unødvendige ord elimineres

Overflødig materiale krever kognitive ressurser fra studentens arbeidsminne, og avleder oppmerksomheten fra viktig innhold. Det er viktig å benytte seg av informasjon som har en konseptuell relevans, dvs er med på å forklare prosessen som beskrives, og utelukke materiale som kun har en tematisk relevans, dvs kun er relevant for tema. Man bør unngå tekst som kan være interessant, men er irrelevant for forståelsen, såkalt “forførende tekst” og “forførende illustrasjoner”.

Kompendiet vårt er utformet som en oppsummering av tidligere undervist materiale i farmakokinetikk. Alt materialet er korte sammendrag, hvor vi kun har tatt med det mest nødvendige for at elevene skal kunne forstå de elementene vi forklarer. Vi har forsøkt å minimere innholdet til å kun være konseptuell relevans, og har for eksempel droppet funfacts, historikk, bruk av mange eksempler osv. Alle bilder som er inkludert, har konseptuell relevans, og illustrerer prosesser eller kjemiske strukturer. På vår nettressurs har vi kun bilder og tekst med konseptuell relevans, med unntak av oppstartsbildet og menybilder.

5 prinsipp: “Modality principle”

Studenter lærer bedre fra en animasjon med en forteller, enn fra en animasjon med on-screen tekst. Ordene i en multimedia message bør presenteres som tale: man kan anta at den visuelle kanalen kan overlastes dersom både bilde og tekst presenteres samtidig, mens den auditive kanalen er ubrukt. Dersom ord presenteres auditivt, kan de prosesseres i den auditive kanalen og gi større plass for prosessering av bilder i den visuelle kanalen.

Alle våre animasjoner på nettressursen har forteller som den verbale delen av multimediet. Mengden tekst i animasjonen er minimert til å kun omfatte benevninger og viktige stikkord.

6 prinsipp: “Redundancy principle”

Studenter lærer bedre fra animasjon med forteller, enn fra en animasjon med forteller og tekst: den visuelle kanalen kan overlastes dersom både bilder og tekst presenteres samtidig. Selv om presentasjon av ordene som både lyd og tekst gir studenten selv valget om hva han ønsker å benytte, viser studier at både gjengivelsen av informasjon og forståelsen av materialet presentert reduseres dersom det legges tekst til presentasjonen i tillegg. Dersom man ønsker å presentere tekst samtidig som man har en forteller, bør man fjerne den billedlige delen i denne perioden. Det kan være situasjoner hvor man ønsker å vise nøkkelord fra det som fortelles i animasjonen.

I vår nettressurs vil animasjonene automatisk starte med en forteller. Men vi har valgt å la studentene ha muligheten til å gjøre det forteller presenterer tilgjengelig i tekstversjon, fordi vi mener det kan være enkelte situasjoner som gjør det nødvendig for studentene å kjøre animasjonen i lydløs modus.

7 prinsipp: “Individual differences principle”

Effekten av god design er større for studenter med mindre kunnskap sammenliknet med dem med mer kunnskap: studenter som sitter på mye kunnskap vil i større grad kunne bruke deres tidligere erfaringer for å kompensere for mangel på veiledning i presentasjonen, som for eksempel danne seg mentale bilder for ord. Disse individuelle forskjellene mener Richard Mayer kan løses ved å enten utarbeide forskjellige presentasjoner etter nivå, gi elevene multiple-choice eller gjøre studentene mer forredt til presentasjonen. Richard Mayer foretrekker den siste metoden, hvor man gjør informasjon som kreves for å kunne dra nytte av presentasjonen tilgjengelig for studenten.

Dette prinsippet har vi lagt stor vekt på i utforming av vår læringsressurs. Vi har utarbeidet et eget kompendiet med det mål at studentene skal ha mulighet til å forberede seg til undervisningen, og tilegne seg nødvendig kunnskap før de møter til seminaret (**se vedlegg nr 1: Kompendie i farmakologi**).

I animasjonene har vi forsøkt å løse dette prinsippet ved at studentene kan bla seg frem og tilbake i animasjonen, avhengig av om de har behov for repetisjon av materiale som nettopp ble presentert, eller de ønsker å gå hoppe over det mest basale og gå videre til det mer komplekse i presentasjonen.

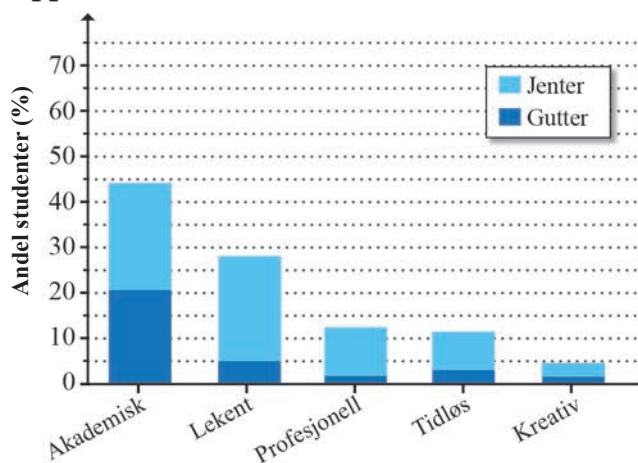
2.4 Utvikling av lay-out

Vi mener det er viktig at læringsressursen er utformet slik at det er noe studentene både finner appellerende, og i tillegg sikrer bra lesbarhet. For å kartlegge hva slags layout vi skulle bruke på ressurse, bestemte vi oss for å utarbeide 5 forskjellige mood-boards (figur 9 til 13), som vi så testet på studentene. I arbeidet med mood-boardsene forsøkte vi å designe konsepter som gav stor variasjon i stil og med lite overlapp, slik at vi enkelt kunne få klarhet i hvilken retning vi burde arbeide i.

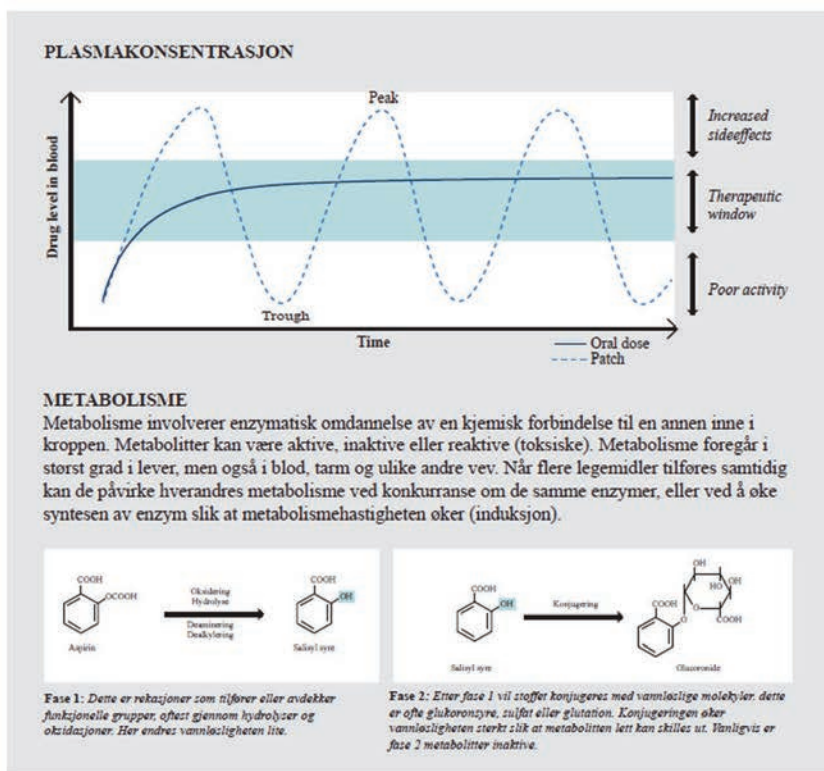
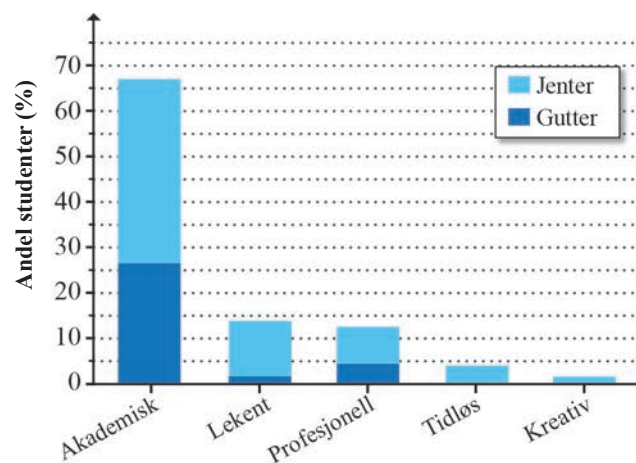
Testen ble utført på medisinstudenter på Rikshospitalet. Elevene fikk utdelt alle 5 lay-outs, og ble deretter bedt om å først rangere den etter hvilket lay-out de fant mest appellerende. Deretter ble de bedt om å rangere dem etter hvilket lay-out som de mente hadde den beste lesbarheten.

I alt ble 63 elever inkludert i testen, 43 jenter og 20 gutter. Lay-outen "Akademisk" fikk størst oppslutning, både med hensyn til appell (44%) og lesbarhet (67%).

Appellerende

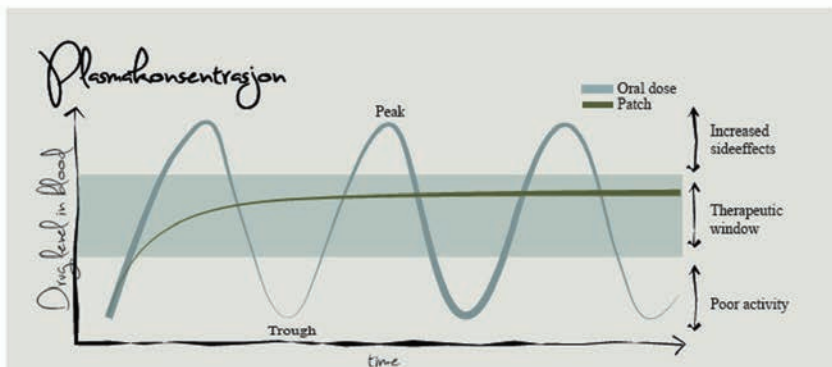


Lesbarhet



Figur 9: Akademisk: Ønsket var å gi et "vitenskaplig" inntrykk, samt gi stor troverdighet. Stram font med serif og tradisjonell utforming av grafer og illustrasjoner. Kalde farger.

kunstnerisk impulsiv fantasfull
 organisk eventyrlysten
 drifug **Kreativ** artistisk
 skapende nysgjerrig
 harmonisk spontan naturlig



Metabolisme

Metabolisme involverer enzymatisk omdannelse av en kjemisk forbindelse til en annen inne i kroppen. Metabolitter kan være aktive, inaktive eller reaktive (toksiske). Metabolisme foregår i størst grad i lever, men også i blod, tarm og ulike andre vev. Når flere legemidler tilføres samtidig kan de påvirke hverandres metabolisme ved konkurranse om de samme enzymer, eller ved å øke

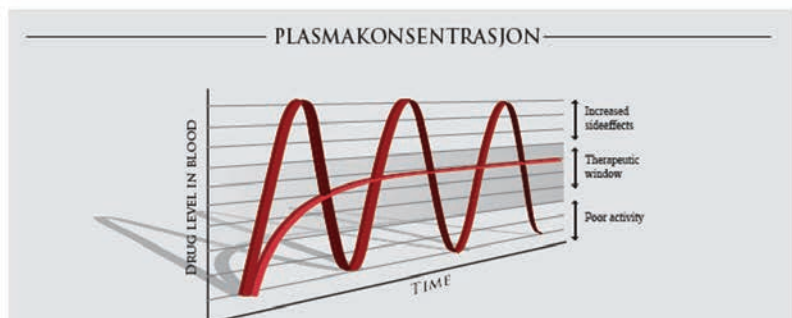


Fase 1: Dette er reaksjoner som tilfører eller avdekker funksjonelle grupper, oftest gjennom hydrolyser og oksidasjoner. Her endres vannløsligheten lite.

Fase 2: Etter fase 1 vil stoffet konjugeres med vannløslige molekyler, dette er ofte glukuronsyre, sulfat eller glutatinn. Konjugeringen øker vannløsligheten sterkt slik at metabolitten lett kan skilles ut. Vanligvis er fase 2 metabolitter inaktive.

Figur 10: Kreativ: Hele layouten er ment å ha et artistisk og skissepreget utseende. "Håndskreven" font. Rolige duse farger.

ELEGANT EKSKLUSIV FASJONABEL
 DYKTIG FØRSTEKLASSES
PROFESJONELL
 KRITISK KRESEN GRANDIOS
 DRIFTIG ERFAREN OVERLEGEN



METABOLISME

Metabolisme involverer enzymatisk omdannelse av en kjemisk forbindelse til en annen inne i kroppen. Metabolitter kan være aktive, inaktive eller reaktive (toksiske). Metabolisme foregår i størst grad i lever, men også i blod, tarm og ulike andre vev. Når flere legemidler tilføres samtidig kan de påvirke hverandres metabolisme ved konkurranse om de samme enzymer, eller ved å øke syntesen av enzym slik at metabolismehastigheten øker (induksjon).



FASE 1: Dette er reaksjoner som tilfører eller avdekker funksjonelle grupper, oftest gjennom hydrolyser og oksidasjoner. Her endres vannløsligheten lite.

FASE 2: Etter fase 1 vil stoffet konjugeres med vannløslige molekyler, dette er ofte glukuronsyre, sulfat eller glutatinn. Konjugeringen øker vannløsligheten sterkt slik at metabolitten lett kan skilles ut. Vanligvis er fase 2 metabolitter inaktive.

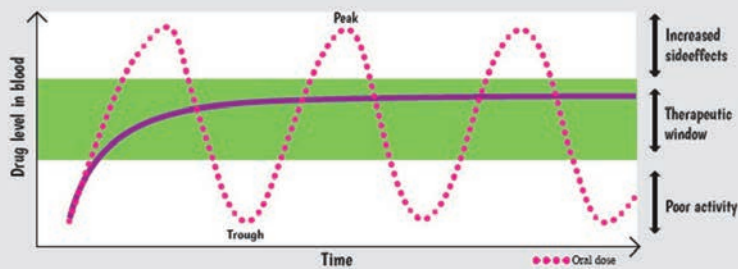
Figur 11: Profesjonell: Vi ønsket med dette mood-boardet å gi et inntrykk av eksklusivitet. Font som man ser i logo på eksklusive merker som Gucci, Burberry, Bulgari osv. Metalliske/sølvfarger og royale/vinrøde farger.

knæsj oppspilt munter livlig
 glad ustyrlig freidig fryg
 spøkefull **LEKENT** fargerikt
 frisk energisk morsom intens
 sprek ustyrlig ivrig våken



Figur 12: Lekent: Konseptet er ment å være lekent, men alikevel opprettholde god lesbarhet og sikre at innholdet fremstår troverdig. Fonten er leken og myk. Fargene er knæsj og intense.

Plasmakonsentrasjon



Metabolisme

Metabolisme involverer enzymatisk omdannelse av en kjemisk forbindelse til en annen inne i kroppen. Metabolitter kan være aktive, inaktive eller reaktive (toksiske). Metabolisme foregår i størst grad i lever, men også i blod, tarm og ulike andre vev. Når flere legemidler tilføres samtidig kan de påvirke hverandres metabolisme ved konkurranse om de samme enzymer, eller ved å øke syntesen av enzym slik at metabolismehastigheten øker (induksjon).



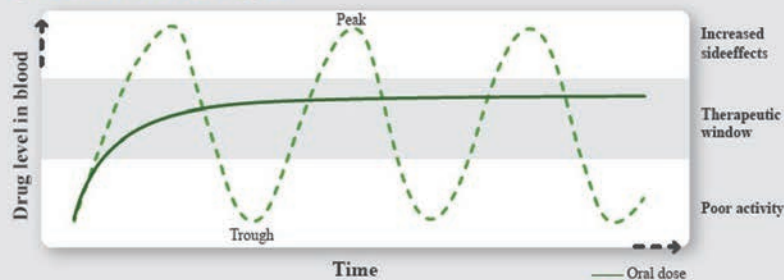
Fase 1: Dette er reaksjoner som tilfører eller avdekker funksjonelle grupper, oftest gjennom hydrolyser og oksidasjoner. Her endres vannløsligheten lite.

Fase 2: Etter fase 1 vil stoffet konjugeres med vannløslige molekyler, dette er ofte glukuronsyre, sulfat eller glutation. Konjugeringen øker vannløsligheten sterkt slik at metabolitten lett kan skilles ut. Vanligvis er fase 2 metabolitter inaktive.

ren hipp stilfull ny vakker
 fasjonabel enkel elegant attraktiv
 chic sparsom raffinert diskre
 smart **tidsriktig** oppdatert
 orginal trendy up-to-date utsøkt
 stilig i skuddet smakfull ung



plasmakonsentrasjon



metabolisme

Metabolisme involverer enzymatisk omdannelse av en kjemisk forbindelse til en annen inne i kroppen. Metabolitter kan være aktive, inaktive eller reaktive (toksiske). Metabolisme foregår i størst grad i lever, men også i blod, tarm og ulike andre vev. Når flere legemidler tilføres samtidig kan de påvirke hverandres metabolisme ved konkurranse om de samme enzymer, eller ved å øke syntesen av enzym slik at metabolismehastigheten øker (induksjon).



fase 1 Dette er reaksjoner som tilfører eller avdekker funksjonelle grupper, oftest gjennom hydrolyser og oksidasjoner. Her endres vannløsligheten lite.

fase 2 Etter fase 1 vil stoffet konjugeres med vannløslige molekyler, dette er ofte glukuronsyre, sulfat eller glutation. Konjugeringen øker vannløsligheten sterkt slik at metabolitten lett kan skilles ut. Vanligvis er fase 2 metabolitter inaktive.

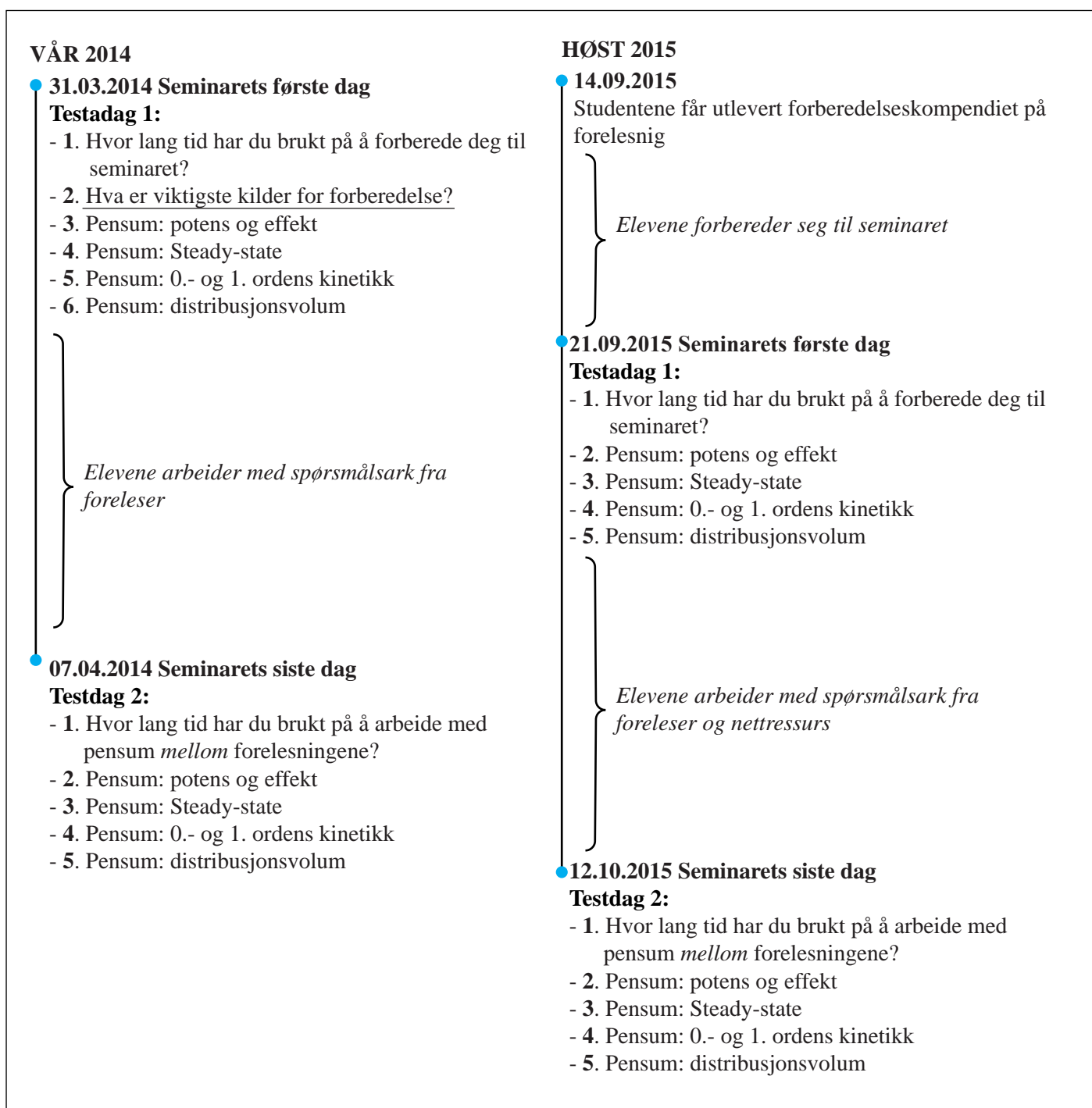
Figur 13: Tidsriktig: her ønsker vi å legge oss i stil med skandinavisk design. Det er ment å være minimalistisk og rent, og skille seg litt fra det tradisjonelle. Her har vi brukt kraftige fonter, mens figurer og illustrasjoner har fått en litt mykere utforming enn det tradisjonelle.

2.5 Evaluering av læringsressurs med brukertest

For å kunne måle om vår læringsressurs har hatt noen effekt på elevenes tilnærming til og forståelse av faget, bestemte vi oss for å utføre brukertest på elevene i to runder. Den første brukertesten ble utført på 5 semesterstudenter som fulgte det opprinnelige opplegget (vår 2014), mens den andre brukertesten ble utført på 5 semesterstudenter som benyttet seg av vår læringsressurs (høst 2015).

Hver brukertest hadde 2 testdager. Første testdag var på farmakokinetikkseminarets første forelesning, og den andre testdagen var på seminarets siste forelesning (**figur 14**). Spørsmålene ble utformet med tanke på å kartlegge hvor lang tid studentene hadde brukt på å forberede seg til seminaret, deres kompetansenivå med hensyn til pensum før seminaret, hvor mye tid de brukte på pensum under selve seminaret og til slutt kompetansenivå etter seminaret. På brukertesten "Vår 2014" undersøkte vi i tillegg studentenes kildebruk, for å få en pekepinn om hvor vi burde gjøre læringsressursen vår tilgjengelig.

Undersøkelsen ble utført ved at spørsmålene ble vist på power-point presentasjon, mens foreleser samtidig leste opp de samme spørsmålene. Elevene kunne velge mellom 5 svaralternativ, og svarte ved å bruke "klikkere" fra Turning Technology, slik at svarene ble registrert på forelesers pc.



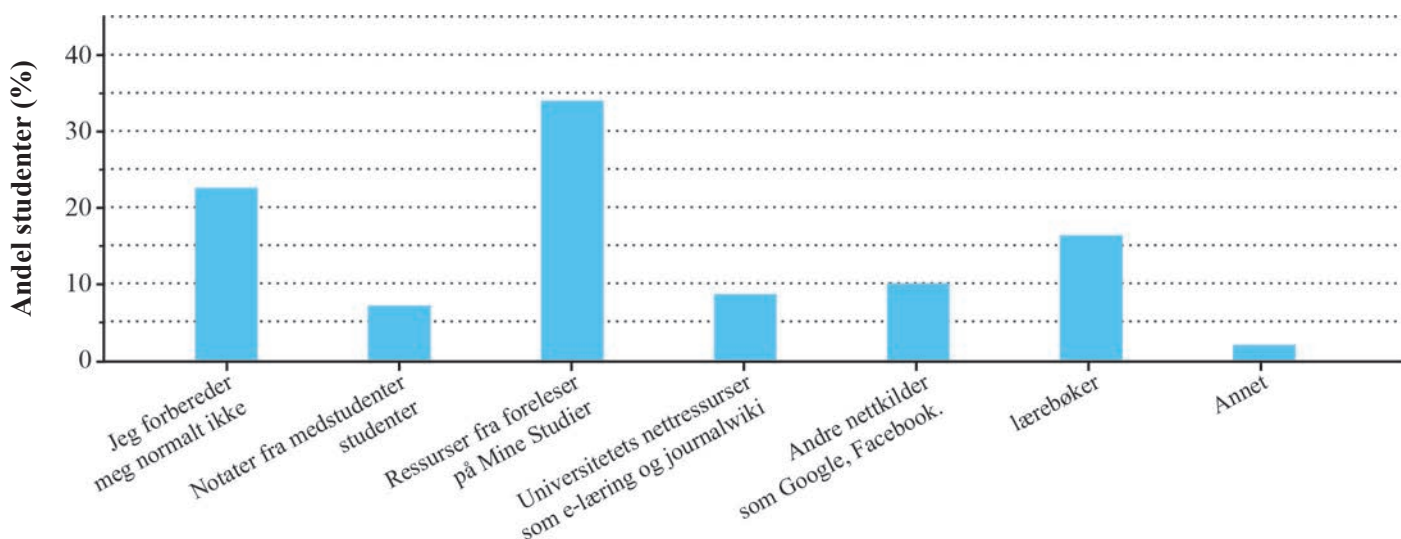
Figur 14: Figuren viser oversikt over undervisning og brukertesting Vår 2014 og Høst 2015

Resultat av brukertest

Brakerundersøkelsen Vår 2014 viste at det var flest elever som forberedte seg til forelesning ved hjelp av ressurser tilgjengelig på Mine Studier (**figur 15**). Vi besluttet derfor å gjøre både forberedelseskompndiet og nettressursen tilgjengelig her, som en link under forelesningene til farmakologiseminaret.

I perioden mellom vår 2014 og høst 2015 var det ytterligere ett farmakologiseminar, som vi testet læringsressursen vår på. På dette kullet fikk vi tilbakemelding om at kun 10 av ca 50 elever hadde sett forberedelseskompndiet på Mine Studier, og på bagrunn av denne dårlige oppslutningen valgte vi å se bort i fra denne brukertesten, og utføre en ny test høst 2015. Denne gangen valgte vi å møte opp på kulletts forelesning en uke før seminaret, og dele ut en utskrift av kompendiet til alle studentene. Ved å dele ut kompendiet i hånda til studentene, sikret vi oss både at de hadde tilgang til materialet og samtidig at de ble forberedt på at det om en uke skulle være seminar i farmakologi. De fleste studentene var ikke klar over dette da vi delte ut kompendiet.

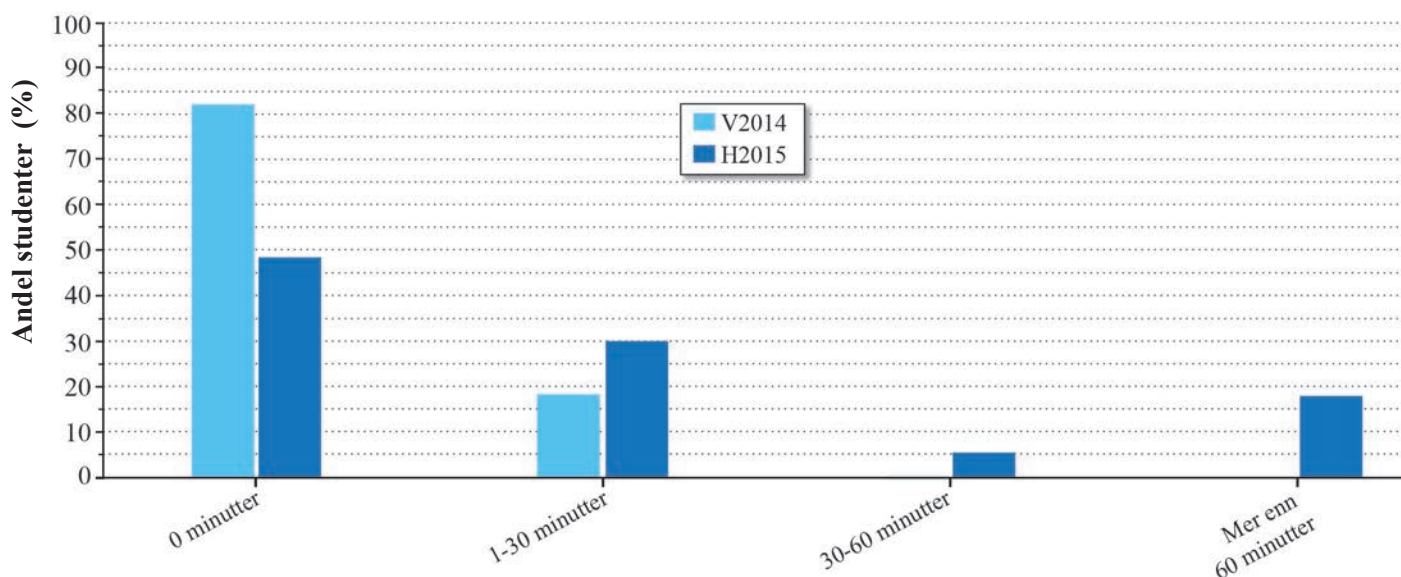
Figur 15: Figuren under viser en oversikt over hvilke kilder studentene oppgav som deres viktigste kilder for forberedelse til undervisning.



Vi undersøkte også hvor lang tid studentene hadde brukt til å forberede seg til seminaret (**figur 16**). Basert på studentenes svar, så vi at elevene forberedte seg i mye større grad med det nye undervisningsopplegget. Vår 2014 var det hele 82% av elevene som ikke forberedte seg i det hele tatt, mens dette tallet ble redusert til 48% på Høst 2015. På Vår 2014 var det ingen av elevene som brukte mer enn 30 minutter til forberedelse, mens det på Høst 2015 var tilsammen 23% som brukte mer enn 30 minutter, og hele 18% av disse brukte mer enn 60 minutter.

Vi mener at vårt oppmøte på forelesning en uke før seminaret har bidratt til å gjøre studentene oppmerksomme på seminaret, og utdelingen av kompendiet har gitt dem enkel tilgang til egnet forberedelsesmateriale.

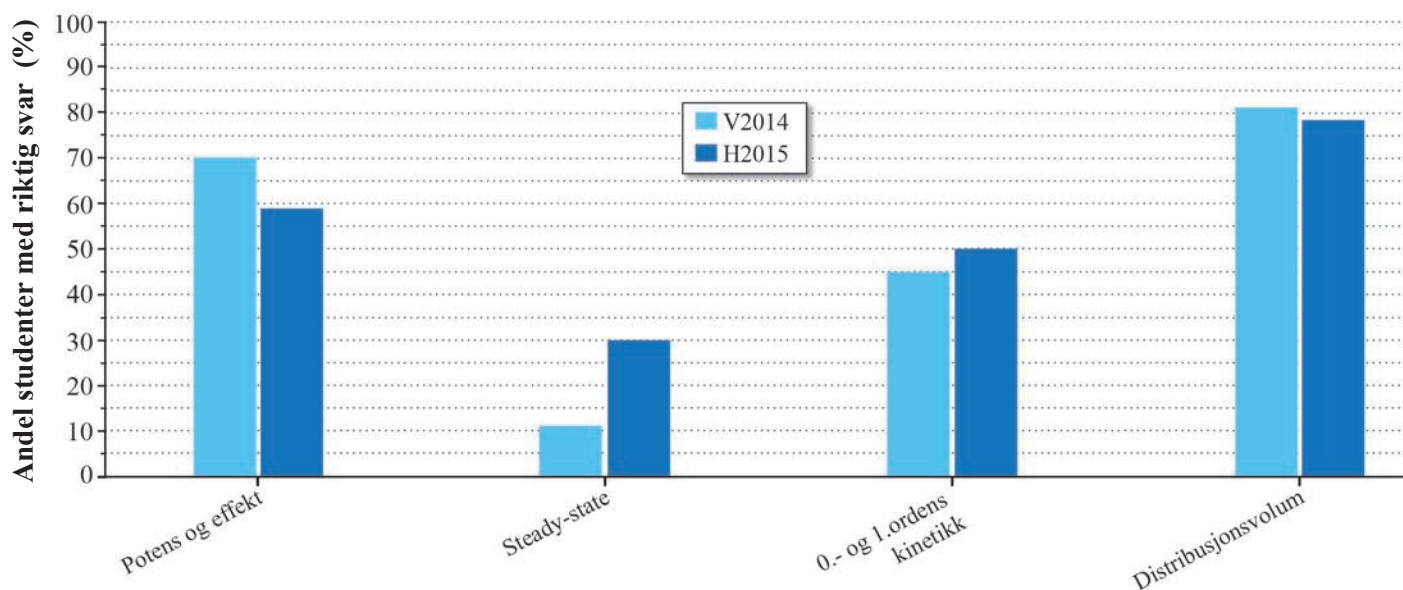
Figur 16: Figuren under viser en oversikt over hvor lang tid studentene har brukt til forberedelse før seminaret.



Et annet viktig mål med brukertesten var å kartlegge om studentene som hadde fått tilgang til vårt forberedelseskompndiet før seminaret, scoret høyere på kompetansenivå før seminaret, sammenliknet med kullet som fulgte det opprinnelige læringsopplegget. Vi stilte derfor 4 spørsmål relevant for pensum før første forelesning på seminaret startet på begge kull. Resultatet (**figur 17**) viste ingen endring i kompetansenivå mellom de to kullene. På spørsmål angående potens/effekt og distribusjonsvolum var det flest elever med det opprinnelige undervisningsopplegget som svarte riktig, mens på spørsmål angående steady-state og 0.- og 1. ordens kinetikk var det flest elever med det nye undervisningsopplegget som svarte riktig.

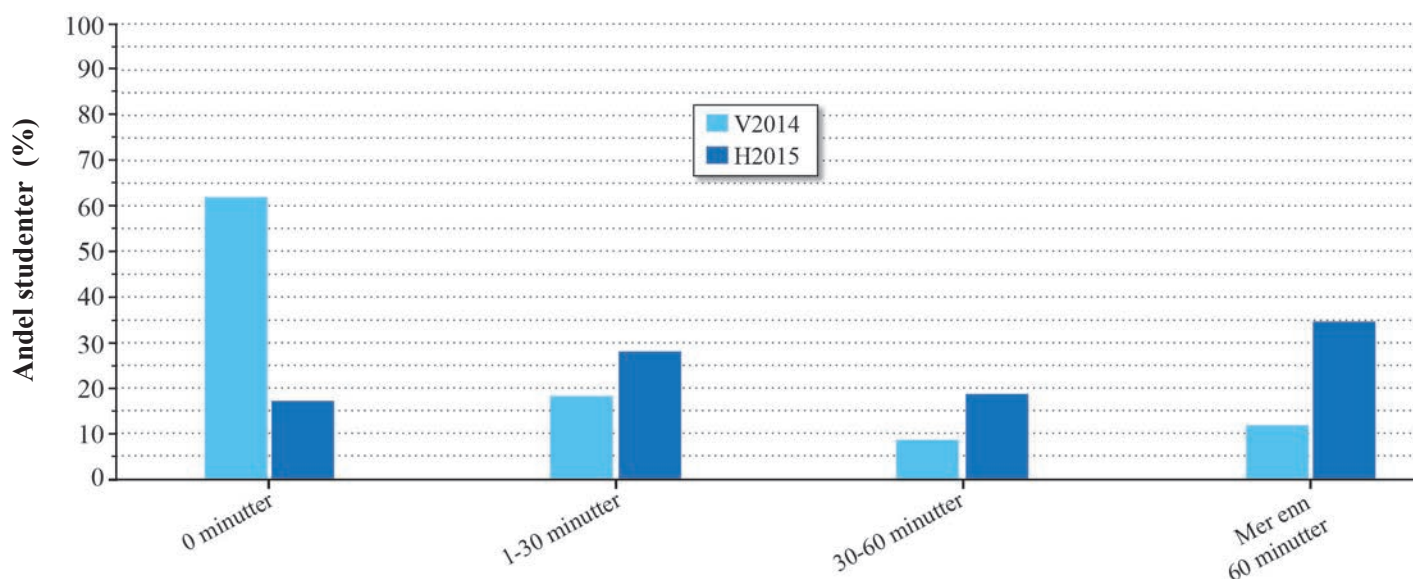
På bakgrunn av disse resultatene er det vanskelig å trekke noen slutninger, fordi vi ikke vet hvordan kompetansenivået til kullet som fulgte det nye undervisningsopplegget var før de fikk utdelt forberedelseskompndiet. Men basert på den store bedringen i grad av forberedelse, kan det være rimelig å tenke seg at Høst 2015 hadde kommet verre ut i kompetanse-testen dersom de ikke hadde forberedt seg til seminaret.

Figur 17: Figuren under viser en oversikt over hvordan de to kullene scoret på pensumrelaterte spørsmål.



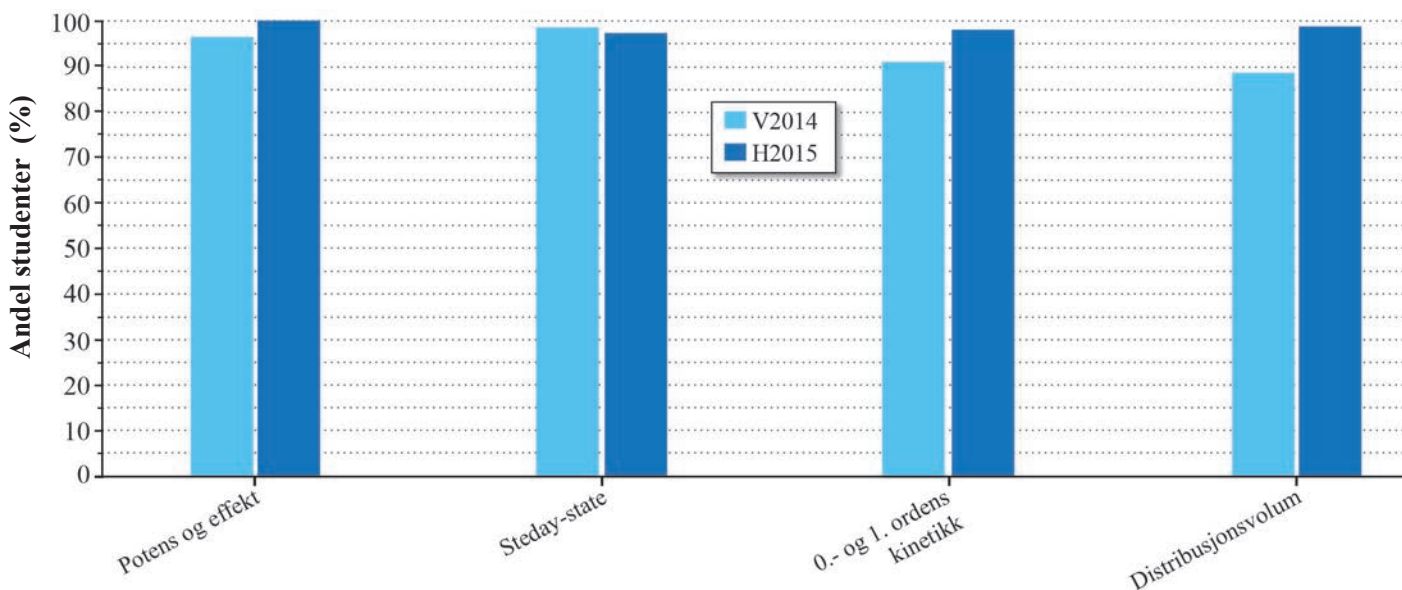
På siste dag i seminaret testet vi hvor mye tid studentene hadde brukt på å arbeidet med pensum mellom forelesningene (**figur 18**). Resultatene viste at andelen studenter som *ikke* arbeidet med pensum mellom forelesningene ble redusert fra 62% på Vår 2014 til 17% på Høst 2015. Hele 35% av studentene arbeidet med pensum mer enn enn 60 minutter på Høst 2015, sammenliknet med 12% på Vår 2014.

Figur 18: Figuren under viser en oversikt over hvor mye tid studentene har brukt på faget under selve seminaret.



På seminarets siste dag ble det også utført en kompetansetest ved hjelp av de samme pensumrelaterte spørsmålene som tidligere (**figur 19**). Testen viste at flere elever på Høst 2015 svarte riktig på 3 av 4 spørsmål, og dermed kom bedre ut på kompetansetesten sammenlignet med Vår 2014.

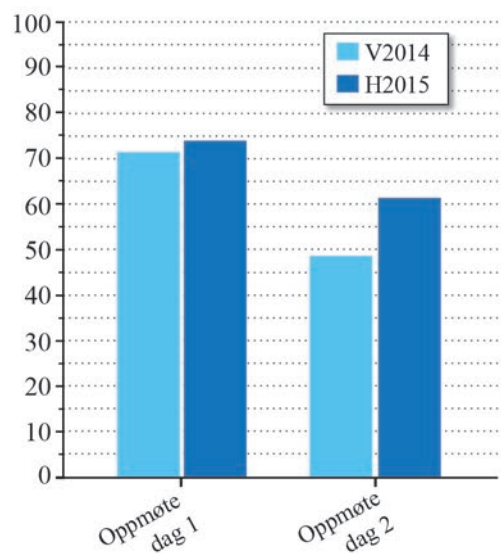
Figur 19: Figuren under viser en oversikt over hvordan de to kullene scoret på pensumrelaterte spørsmål.



Det var også interessant for oss å sammenlikne oppmøte til seminaret, og frafallet mellom de to forelesningsseriene på seminaret (**figur 20**).

Undersøkelsene viste at det ikke var stor forskjell i oppmøtet til forelesning dag 1, men det var 12% mindre frafall mellom de to forelesningsdagene på Høst 2015.

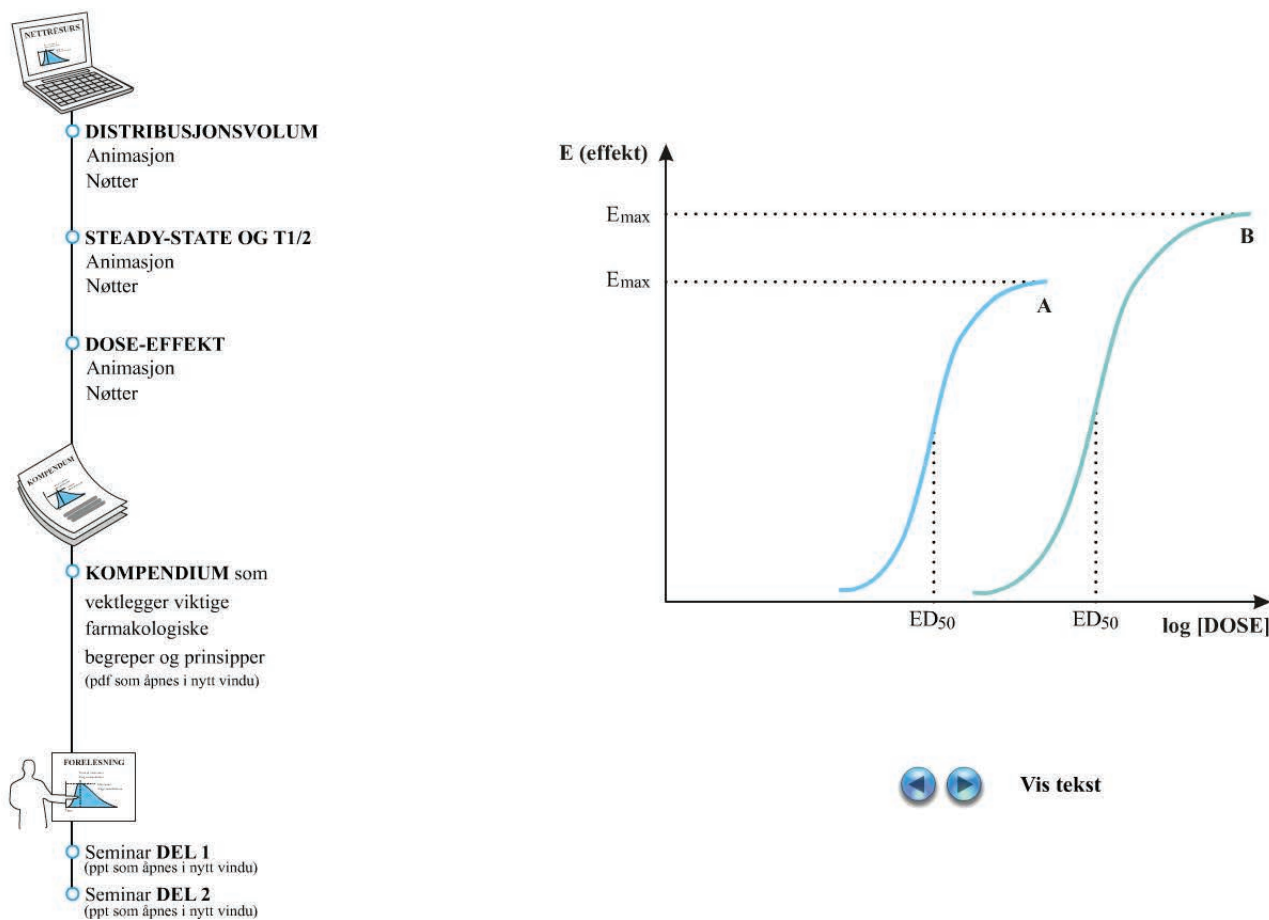
Figur 20: Figuren under viser prosentvis oppmøte på de to forelesningsdagene i seminaret.



Evaluering av E-læringsressursen

Figur 21 viser den endelige utformingen av e-læringsressursen, hvor vi har lagt vekt på å følge den «Akademiske» stilen. På venstre siden av skjermen er en hovedmeny, hvor animasjonene, forberedelseskompendiet og forelesers presentasjoner er tilgjengelig. På skjermens høyre side kjøres animasjonene og quizene. Animasjonene er delt opp i kapitler, slik at studentene har muligheten til å klikke seg videre til mer komplisert stoff i animasjonen, eller få kapitler repetert dersom de ønsker det. I tillegg har vi gjort mulig for studentene å få innholdet i den verbale delen som tekst, dersom de har behov for å kjøre animasjonen i stille modus. Selve innholdet i animasjonene ble utarbeidet av oss, med veiledning fra Kjetil W. Andressen.

Figur 21: Figuren under viser lay-out og struktur på e-læringsressursen



Ved oppstart av seminarets 2 dag på kull Høst 2015, undersøkte vi hvor mange studenter som faktisk hadde benyttet seg av E-læringsressursen. 28 elever svarte at de hadde brukt nettsiden, som tilsvarer 25,5% av elevene. Etter seminarets slutt la vi i tillegg ut en post på kulletts Facebook side, hvor vi etterlyste tilbakemeldinger fra studentene med hensyn til e-læringsressursen. Eksempler på kritikk vi fikk fra studentene er:

- «Irriterende at man ikke kunne pause lyden hvor som helst, men måtte høre et helt avsnitt selv om man bare ønsket å høre en enkelt setning om igjen»
- «Synes nettressursene var litt knappe – lite ekstra sammenlignet med kompendiet»
- «Synes quizene har for få spørsmål»
- «Nettressursen? Den har jeg ikke hørt om en gang.»

Med hensyn på kritiske tilbakemeldinger som gjelder mengden innhold på nettsiden, både med tanke på antall animasjoner og antall spørsmål i quizene, er vi selvfølgelig enige med studentene. E-læringsressursen vi utarbeidet er ment som en prototype på en e-læringsressurs som i fremtiden kan inneholde en rekke animasjoner og quizer fra farmakologiundervisningen på alle semestre. Det var tidsaspektet som gjorde at vi til slutt valgte å konsentrere oss om kun tre emner med tilhørende quizer.

Vi er også enige med studentene om at man bør ha muligheten til å pause animasjonene når man selv ønsker det. Årsaken til at animasjonene ble bygd opp med avsnitt, er at vi ikke fant noen god teknisk løsning på problemet med pauseknapp. En løsning for oss ble derfor å dele animasjonen opp i flere små avsnitt, det vi forsøkte å gjøre avsnittene så korte som mulig.

Kun 25,5% av studentene hadde benyttet seg av e-læringsressursen, og vi skulle selvfølgelig ønske at denne andelen var høyere. Men tilbakemeldingen fra studentene tyder på at årsaken til at de ikke brukte den, var fordi de ikke visste at den var tilgjengelig, og ikke at ressursen i seg selv var dårlig.

AVSLUTNING

3.1 Oppsummering

Vi startet denne oppgaven med et ønske om å skape motivasjon og interesse for farmakokinetikk, og dette gjennom et e-læringsverktøy. Følgende spørsmål, nevnt også i innledningen, har vi hatt fokus på:

- Hvordan gjøre læringsressursen mest mulig tilgjengelig for studentene?
- Hvordan gjøre farmakokinetikk mer motiverende for studentene?
- Hvordan sikre at studentene ønsker å bruke læringsressursen?
- Hvordan gjøre nettressursen utfordrende nok?
- Hvordan knytte læringsressursen opp mot definerte læringsmål?
- Hvordan sikre forholdsmessig vektlegging av de ulike temaer?
- Hva kan gjøres for at studentene skal føle at de kan stole på kunnskapen?
- Hvordan gi studentene best mulig forståelse av faget?
- Hvordan øke studentenes kunnskapsnivå og forståelse med hensyn til farmakokinetikk?

For å gjøre læringsressursen mest mulig tilgjengelig for studentene, bestemte vi oss til slutt for å møte opp mellom forelesninger til studentene og dele ut forelesningskompendiet til hver enkelt. Sammenliknet med kullet som fulgte opprinnelig undervisningsopplegg, viste brukerundersøkelsen at grad av forberedelse ble betydelig økt.

For å gjøre farmakokinetikken mer motiverende for studentene, og også sikre at studentene ønsker å bruke læringsressursen, har vi forsøkt å gjøre det tydelig for studentene at dette undervisningsopplegget er gjennomarbeidet og tilrettelagt. Vi forsøker å møte studentenes behov, både med hensyn til variasjon i kompetansenivå, hva slags forberedelsesrutiner de har, hvordan de arbeider med faget og hvordan de liker at materialet er utformet.

Studentene på Høst 2015 brukte betraktelig mer tid på å arbeide med spørsmål og pensum mellom forelesningsseriene, og det vil derfor være rimelig å tenke seg at det nye undervisningsopplegget virker mer motiverende på studentene.

I tillegg har vi utviklet en e-læringsressurs, for å gi studentene muligheten til å bli presentert for pensum på en ny plattform. Mange studier viser at slik integrert læring har mange positive sider ved seg, og det er nettopp dette multimedia handler om. Vi tenker at motivasjonen øker med økt kunnskap, så de studentene som benyttet seg av tilbudet vil ha en større innsikt og en større glede av faget på sikt.

Men vi føler i etterkant at vi, for å gjøre nettressursen mer interessant for studentene, burde gjort den mer interaktiv. Animasjonene og illustrasjonene er for statiske, og vi føler studentene har for liten mulighet til å leke med modellene og grafene ved å for eksempel legge inn egne tallverdier, justere grafer osv. I tillegg føler vi at studentene ikke har stor nok mulighet til å velge faglig nivå på det som presenteres, slik at vi frykter at noen elever ikke finner nettressursen utfordrende nok.

For å knytte læringsressursen mot definerte læringsmål og sikre forholdsmessig vektlegging av ulike tema, har vi fått mye hjelp fra undervisningsansvarlig i faget, Kjetil W. Andressen. Etter råd fra ham benyttet vi Rang & Dale for å lage et sammedrag av pensum, som til slutt ble innholdet i forberedelseskompendiet. Han var også ansvarlig for å peke ut hvilke områder i pensum som ville egne seg som elementer i nettressursen, som til slutt ble distribusjonsvolum, effekt-potens kurver og dose-respons kurver.

Det er viktig for oss at elevene føler at innholdet i både forberedelseskompendiet og nettressursen er både relevant for eksamen og at det er pålitelig. Begge elementene er linket opp under Mine Studier på Universitetets nettsider. Vi føler dette gjøre at studentene vil stole på innholdet i både kompendiet og nettressursen. Vi har også forsøkt å integrere begge elementene i forelesers undervisning, ved at grafer og illustrasjoner går igjen både i kompendiet, forelesningspresentasjon og nettressurs, og ved at innholdet i alle tre elementene er overlappende.

Dette gir også elevene en form for spirallæring, som gjør at det er større sannsynlighet for at de husker innlært materiale. Det gir dem også flere muligheter til å få klarhet i aspekter de ikke forstår, for eksempel kan spørsmål fra forberedelsestiden stilles under forelesning, eller grafer fra forelesning kan studeres med utvidet forklaring på nettressursen. Alle tema som behandles på nettressursen er i tillegg knyttet til quizer, hvor spørsmålene er utformet slik at de tester studentenes forståelse av selve tema, og ikke deres evne til å gjengi faktainformasjon.

Med hensyn til grad av forståelse av faget viste brukertestene at det faglige nivået var omtrent likt før første forelesning, mens Høst 2015 scoret noe høyere på de pensumrelaterte spørsmålene ved seminarets slutt. Vi tror dette er en kombinasjon av større motivasjon for faget, som gjør at studentene arbeider mer med det, og at pensum er lettere tilgjengelig i form av et farmakologikompendium og en nettressurs.

3.2 utfordringer

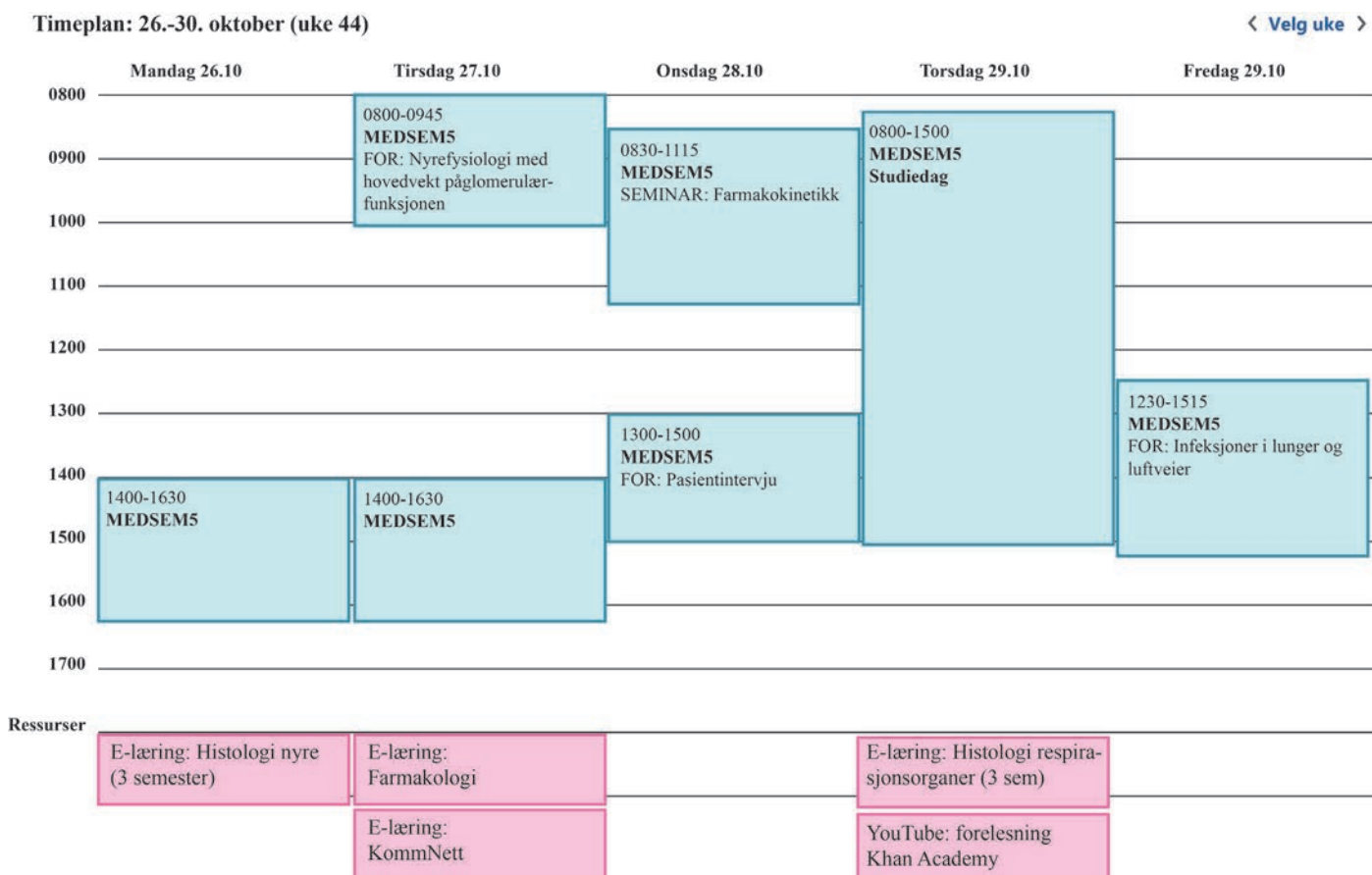
Teknologien

Den største utfordringene med hensyn til prosjektoppgaven, er hvordan nettressursen skal kunne modifiseres av forelesere senere, og hvordan denne ressursen skal kunne tilpasses ulike plattformer som mobiltelefon, iPad osv. Nettressursen er programmert i Adobe Flash, et program med eget programmeringsspråk som heter ActionScript. For å spille av animasjoner og liknende som er programmert i Flash, kreves det et bestemt program, Adobe Flash Player. Ikke alle plattformer støtter dette programmet, og det vil derfor være umulig å spille av. Siden HTML5 debuterte, har det vært diskusjoner om at HTML5 kommer til å ta over Flashbaserte webapplikasjoner. Vi har arbeidet med å få konvertert vår flash-fil til HTML5, blant annet ved hjelp av Google Swiffy Extension Manager, uten hell. Vi tror imidlertid at det på sikt vil komme hjelpemidler som gjør en slik konvertering mulig, og at applikasjonen da kan spilles av på alle plattformer. En annen utfordring er at sannsynligvis vil ikke alle undervisningsansvarlige sitte på kompetanse for å redigere i Adobe Flash, slik at man er avhengig av ekstern hjelp for å gjøre endringer i nettressursen.

Tilgjengelighet

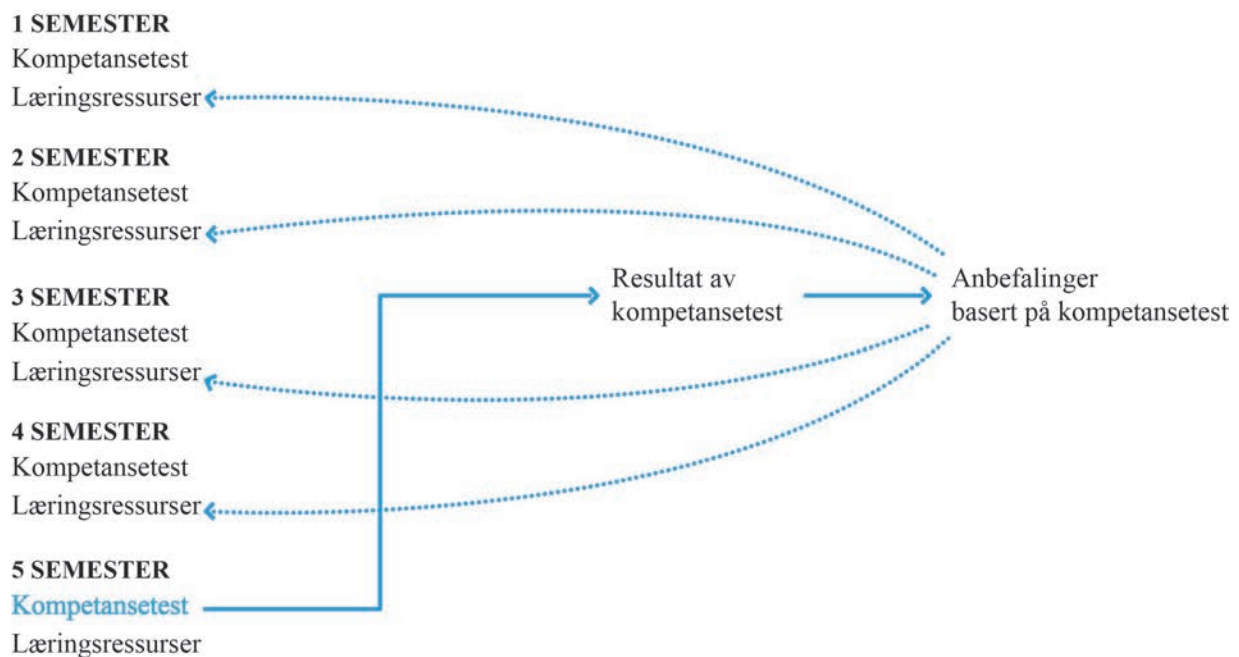
En annen utfordring som ble synlig under arbeidet med oppgaven, var hvordan vi best mulig kunne gjøre elevene oppmerksomme på tilgjengelig forberedelsesmateriale. På første forsøk gjorde vi elevene oppmerksomme på dette via Mine Studier. Denne beskjeden var det få elever som hadde lagt merke til, og det var derfor få som hadde lest igjennom forberedelseskompndiet før seminarets 1 dag. På Høst 2015 møtte vi opp mellom forelesninger en uke før seminaret. Brukertestene viser at elevene på dette kullet brukte vesentlig mer tid på forberedelse. Men denne metoden har flere problemområder. Ett av dem er at forberedelse til undervisning ikke kan være avhengig av at hver enkelt foreleser skal møte opp en uke før undervisning, med utskrift av sammenfattet pensum. I tillegg er hovedhensikten med selve forberedelsen at individuelle kompetanseforskjeller skal viskes ut, og man er da avhengig av at det er dem med minst kompetanse som forbereder seg mest. Dersom det ikke er 100% oppmøte på forelesninger, og det er sammenheng mellom å ikke møte opp på forelesning og lavt kompetansenivå, vil de studentene som har størst behov for et forberedelseskompndie ikke ha tilgang til det. Vårt forberedelseskompndie var også tilgjengelig på nettet under forelesningen i timeplanen på Høst 2015, men for at elevene skulle få tilgang til dette var vi avhengig av at de gikk inn på Mine Studier, og sjekket under forelesningen i timeplanen. Med unntak av forelesers presentasjoner, ligger forberedelsesressurser normalt ikke ute under forelesningene, slik at det var vanskelig for elevene å vite at dette var tilgjengelig nettopp her. En løsning på dette problemet, kan være å gjøre tilgjengelige forberedelsesressurser generelt for alle fag mer synlig for studentene (**figur 22**).

Figur 22: Figuren under viser hvordan man kan gjøre tilgjengelig forberedelsesmateriale mer synlig for studentene.



Figur 22 er et utdrag fra en tenkt timeplan på Mine Studier, hvor vi har lagt inn tilgjengelige forberedelsesressurser dagen før selve forelesning. Dette gir studentene enkel tilgang til gode forberedelsesressurser, og kan føre til at studentene i større grad benytter ressurser utarbeidet av Det medisinske fakultetet. Forelesere kan linke til e-læringsressurser fra fakultetet, egne sammendrag av tidligere pensum, relevante forelesninger på YouTube, Legehåndboka osv. Vi tror at det er nødvendig å utvikle en strategi med hensyn til tilgjengelige ressurser som gjelder alle fag, ikke bare farmakokinetikken, slik at studentene kan redusere tiden de bruker på å finne disse ressursene. Som demonstrert på figur 22, ville e-læringsressursen til seminaret i farmakologi være linket opp som forberedelsesressurs. Man kan tenke seg at denne ressursen i fremtiden blir utvidet til å dekke animasjoner, sammendrag og quizer fra farmakologiundervisningen på alle semestre, slik at studentenes forberedelse består av interaktivt arbeid med tidligere undervist materiale. E-læringsressursen kan også inneholde en kompetansetest til hvert semester, slik at studentene kan teste sin basiskunnskap før undervisningen, og eventuelt få anbefalinger på tema og animasjoner som bør repetere (figur 23)

Figur 23: Figuren under demonstrerer forslag til hvordan studentene skal få oversikt over basiskunnskap de bør repetere før oppstart av seminar, og enkel oversikt over gode læringsressurser som omfatter disse tema.



Faglig nivå

For å øke det faglige nivået til studentene, mener vi en viktig faktor er å motivere studentene til å arbeide med faget. I perioden mellom de to forelesningene på farmakologiseminaret, hadde studentene på Høst 2015 også andre forelesninger som dekket fagområder som psykiatri, samfunnsmedisin, etikk, nyrefysiologi, nyrepatologi, obstruktive lungesykdommer med mer. Enkelte av disse fagområdene er mer relevante i forhold til eksamen, og man kan tenke seg at studentene prioriterer å bruke tid på disse fremfor farmakologi.

For å motivere studentene til å bruke mer tid på farmakologifaget i perioden mellom forelesningene, er en løsning å gjøre farmakologi mer aktuelt som eksamensstoff. Men man kan også benytte andre metoder for å øke studentenes engasjement til faget. I mange fag undervises studentene idag i smågrupper med obligatorisk fremmøte. Et alternativ ville da kunne være å innføre en slik smågruppeundervisning i perioden mellom farmakologiforelesningene, slik at man sikrer at studentene arbeider aktivt med faget. Et annet alternativ kan være å innføre Team Based Learning (TBL), hvor hensikten er å øke studentenes engasjement og sikre at studentene tar mer ansvar for egen læring i tiden utenom selve undervisningen. Studentene blir plassert i grupper basert på variasjon i individuelle kompetanse, og arbeider i team med oppgaver utdelt fra foreleser. De oppgavene teamet har problemer med å løse, kan i etterkant diskuteres med foreleser i plenum. Vi mener en slik undervisningsmodell kunne være aktuelt for seminaret i farmakologi, hvor foreleser grupperer studentene basert på deres resultater på kompetansetesten på e-læringsressursen, og bruker dag 2 i seminaret til å gjennomgå problemområder basert på tilbakemeldinger fra teamene.

For å øke studentenes motivasjon for faget, kan man også sørge for at undervisningen er mer tilrettelagt hvert enkelt kull, og til og med hver enkelt elev. Under arbeidet med oppgaven vår, ble vi introdusert for Turning Technologies og klikkere. Disse klikkerne fungerer veldig godt som en umiddelbar tilbakemelding til foreleser om hvor vidt studentene har forstått tema som undervises. Foreleser kan ved hjelp av dette systemet stille studentene spørsmål underveis i fore-

lesningen som er relevante for tema som undervises. På denne måten kan foreleser disponere tiden underveis, og bruke mest tid på tema som virker uklart for store deler av kulle, og mindre tid på tema som de fleste studentene svarer riktig på. Denne undervisningsmåten blir en form for adaptiv undervisningsmetode, hvor man er opptatt av å spesialtilpasse undervisning til de enkeltes forkunnskaper og ferdighetsnivå. Målet med adaptiv læring er å forbedre læringen ved å unngå frafall eller kjedsomhet fordi lærestoffet er altfor enkelt eller vanskelig.

Man kan også tenke seg en mer individuell tilrettelegging, ved hjelp av e-læringsressursen og “flipped classroom” teknikken. “Flipped classroom” teknikken baserer seg på at studentene undervises utenfor skolen via forelesninger på nett, e-læringsressurser osv, mens selve arbeidet med faget i form av spørsmål og “hjemmelelse” gjøres på skolen under veiledning av undervisningsansvarlig. Dersom e-læringsressursen i farmakologi ble utvidet til å omfatte aktuelle forelesninger og interaktive ressurser, ville elevene selv kunne disponere tiden sin til å konsentrere seg mest om tema de behersker dårligst.

Litteraturliste

MM Dale; H P Rang; Maureen M Dale, 2007, Rang & Dale`s pharmacology. Edinburgh: Churchill Livingstone

Olav Dahl, Gustav Lehne, Ingebjørg Baksaas, Stein Kvaløy, Thoralf Christoffersen (redaktører), 2009, Medikamentell kreftbehandling, cytostatikaboken, 7. utgave. Utgiver: Farmakologisk institutt, Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo

Olav Spigset, 27.05.13, Norsk legemiddelhåndbok, G2 Farmakokinetikk og generelle behandlingsprinsipper. Foreningen for utgivelse av Norsk legemiddelhåndbok, Kalbakken, Oslo.

Olav Spigset, Lars Slørdal, 19.05.2005, Are Brean (red). Legemidler i praksis, grunnleggende farmakokinetikk - likevekt. Tidsskrift for Den norske legeforening, Oslo.

Richard E. Mayer. Multimedia Learning. Cambridge University Press; 2001

tblc.roundtablelive.org [Internett]. Teamformation for TBL [oppdatert 2013; hentet 27 oktober 2015] Tilgjengelig på <http://tblc.roundtablelive.org/page-1032336>

tblc.roundtablelive.org [Internett]. Teamformation for TBL [oppdatert 2013; hentet 27 oktober 2015] Tilgjengelig på <http://tblc.roundtablelive.org/starting>

Wikipedia.org [Internett]. Team-Based learning [oppdatert 30 oktober 2014; hentet 27 oktober 2015] Tilgjengelig på https://en.wikipedia.org/wiki/Team-based_learning

Wikipedia.org [Internett]. Adaptiv læring [oppdatert 3 september 2015; hentet 27 oktober 2015] Tilgjengelig på https://no.wikipedia.org/wiki/Adaptiv_l%C3%A6ring

Wikipedia.org [Internett]. Pharmacokinetics [oppdatert 1 september 2015; hentet 20 mai 2014] Tilgjengelig på <http://en.wikipedia.org/wiki/Pharmacokinetics>

Kompendie i farmakologi

INTRODUKSJON OG OVERSIKT

Dette kompendiet er ment å skulle være en mer utfyllende litteraturkilde til undervisningen og nettressursen i faget farmakokinetikk. Dette betyr at vi har vektlagt viktige farmakologiske begreper og prinsipper som ligger til grunn for forståelsen i fagene farmakodynamikk og farmakokinetikk. Ønsker man å hoppe rett til farmakokinetikken kommer den i del 2, som starter på side 6.

DEL 1 EN LITEN REPETISJON

Hvordan legemidler reagerer – generelle farmakologiske prinsipper og begreper

Fremmede stoffer i kroppen	2
Reseptorer og måtceller	2
Agonister	3
Antagonister	3
Affinitet, effekt og potens	3
Bivirkninger	4
Pasientprofil	4

DEL 2

Farmakokinetikk

Bevegelse over celledmembraner	6
Absorpsjon, distribusjon og eliminasjon	7
Absorpsjon	8
Distribusjon	8
Eliminasjon	9
Cytokrom P450	10
Steady state	11
Eliminasjonshastighet	11
Clearance	11
Halveringstid	12
1. ordens kinetikk	13
0. ordens kinetikk	13
Sammenhengen mellom plasmakonsentrasjon og dose	14
Sammenhengen mellom plasmakonsentrasjon og effekt	14

DEL 1

Repetisjon

Del en er for deg som trenger en liten repetisjon med hensyn til de generelle farmakologiske prinsippene og begrepene. Denne delen omfatter hvordan fremmede stoffer behandles i kroppen, forskjellige reseptorer, agonist/antagonist, affinitet, effekt, potens, legemidlers bivirkninger og forskjellige pasientprofiler.

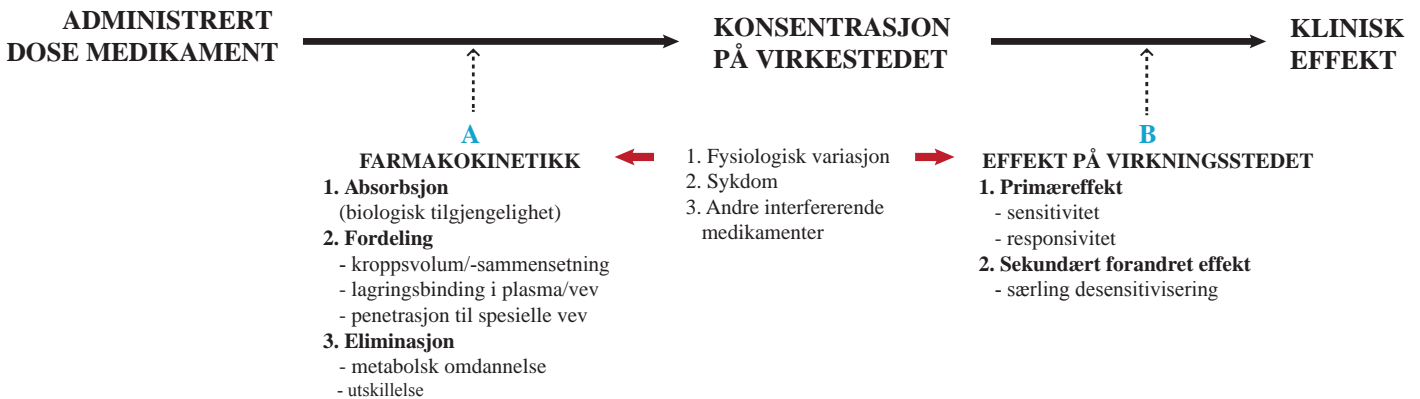
Føler du deg stødig på dette, hopp gjerne til del 2 som omhandler farmakokinetikk.

FREMMEDE STOFFER I KROPPEN

Kroppen vil prøve å kvitte seg med fremmede stoffer/xenobiotika. Dette er miljøkemikalier, hydrokarboner, matvarer, planter, urter, kosmetikk, plantevernmidler og legemidler. De fleste xenobiotika er lipidløselige, og gjennom metabolisme av disse stoffene gjøres de mer vannløselige. Slik kan skilles ut fra kroppen gjennom nyrer og galle.

Metabolismen foregår i hovedsak i lever, som inneholder den største mengden metaboliserende enzymer, men kan prinsipielt foregå i alle vev.

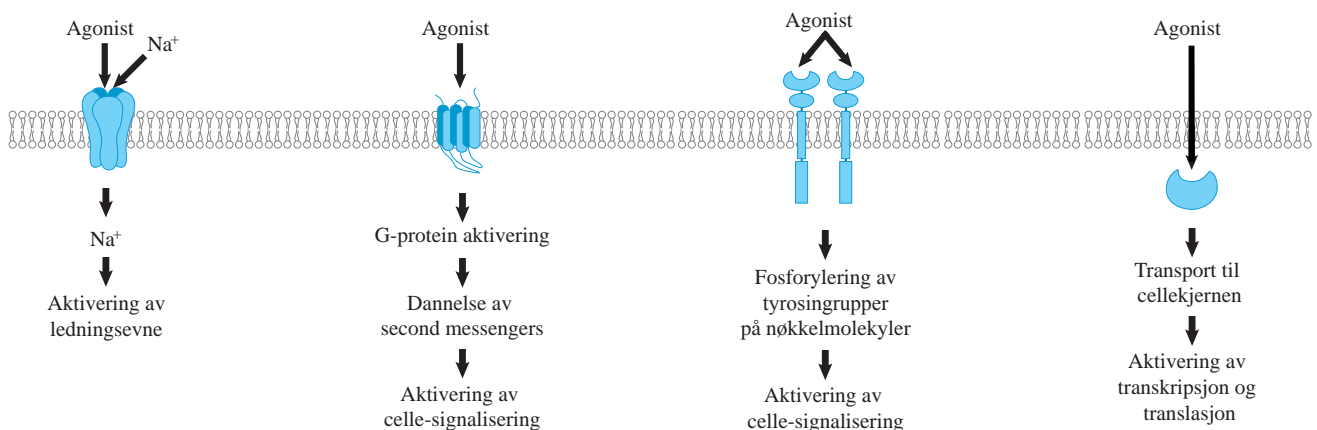
For at et legemiddel skal reagere med mottakermolekylet og gi ønsket virkning, må legemiddelet være til stede i passende konsentrasjon; dette er den frie fraksjonen som er i likevekt i områder rundt cellene. Virkesteder har en ulik distribusjon i kroppen, og dette betyr at selv med en systemisk administrasjon kan legemiddelet ha en lokalisert effekt.



RESEPTORER OG MÅLPROTEINER

De fleste legemiddelmål er proteinmolekyler, og binding utløser en effekt enten direkte eller gjennom en kaskade av reaksjoner. Med få unntak har vi 4 typer regulatoriske proteiner som er reseptorer for legemidler.

- Ionekanaler:** Disse er ionotrope, og åpner en ione kanal. De kan være mekanisk styrte, spenningsstyrte eller ligandstyrte. Noen slike reseptorer er reseptor for 5-HT-serotonin (kvalmestillende som Ondansetron) og GABA (benzodiazepiner).
- G-protein-koblede reseptorer:** Disse utgjør mer enn 50% av alle mottakermolekyler som legemidler virker på. Eksempler på reseptorer er beta-adrenerge reseptorer som blokkeres ved bruk av betablokkere.
- Katalytiske transmembrane reseptortyper:** Omfatter kinase-koblede reseptorer og noen guanylylsyklaser.
- Intracellulære reseptorer:** Steroidreseptorer, kjernerreseptorer, transkripsjonsfaktorer som regulerer gentranskripsjon.

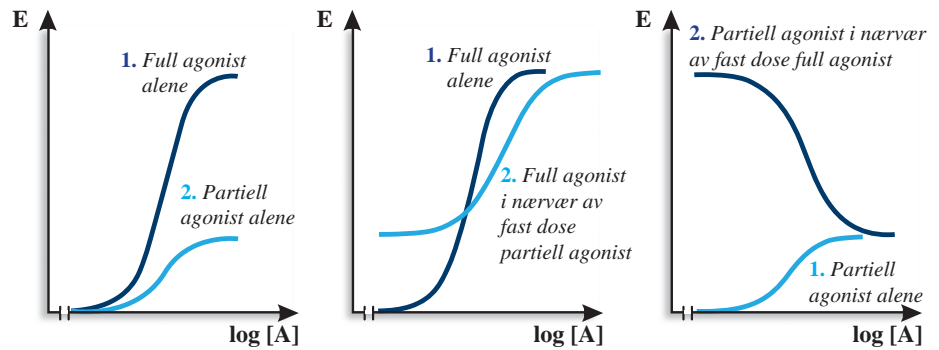


AGONIST

En reseptoragonist er en ligand som binder seg til en reseptor og aktivere den. Dette betyr at reseptoren påvirkes av det bundne molekylet på en slik måte at gir et vevsrespons.

- **Partiell agonist** vil binde til reseptoren og aktivere den, men kun ha en partiell effekt på den selv med maksimal reseptorbinding.
- **Invers agonist** gir hemming av en reseptors egneffekt.
- **Full agonist** vil bindes til en reseptor og gi en full effekt.
- **Selektiv agonist** er selektiv for en type reseptor.
- **Irreversibel agonist** binder seg permanent til reseptoren med kovalente bindinger, reseptoren blir således permanent aktivert/inaktivert.

En partiell agonist vil i nærvær av en full agonist faktisk virke som en konkurrerende antagonist; den vil konkurrere med den fulle agonisten for bindingsstedet, og på den måten produsere en netto nedsatt reseptoraktivering. Klinisk kan en partiell agonist aktivere reseptorer, og gi en ønsket submaksimal respons i tilstedeværelsen av en inadekvat endogen ligand, eller de kan redusere en overstimulering av reseptorer hvis man har for mye av en endogen ligand.



y-aksen på disse tre grafene viser effekt/evne til å aktivere reseptor.
x-aksen viser konsentrasjon av agonist.

ANTAGONIST

En reseptorantagonist er en ligand som binder seg til en reseptor uten å aktivere den. Antagonisten har affinitet for reseptorer, men altså ingen effekt; og de vil inhibere ved at agonister får bundet seg.

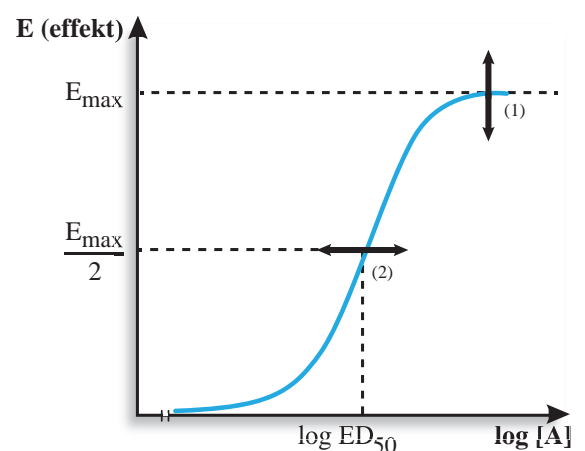
- **Konkurrerende antagonister**: Binder seg til et aktivt sete (orthosterisk; det rette stedet), og konkurrerer på denne måten med agonister. Agonistens affinitet vil virke lavere, selv om det er like mange reseptorer; de er bare opptatt. Dette krever følgelig høyere doser agonister i nærvær av antagonister. Vi kan også snakke om irreversible antagonister; disse virker som konkurrerende antagonister, men de binder seg permanent.
- **Ikke-konkurrerende antagonist**: Binder seg til et allosterisk sete (et annet sted enn det aktive setet), og endrer konformasjonen til reseptoren slik at agonisten ikke lenger gjenkjenner den. Selv høye doser vil ikke kunne bekjempe denne antagonismen.

AFFINITET, EFFEKT OG POTENS

Tendensen et legemiddel (en ligand) har til å binde seg til en reseptor beskrives ved dens **affinitet**. Antallet reseptorer som har bundet legemiddel til seg er en funksjon av likevekten mellom ligandbundet og fritt legemiddel. Ved høy affinitet mellom reseptor og ligand (agonist eller antagonist) vil bindingene være sterkere, og en dissosiasjon er vanskeligere å oppnå. Dissosiasjonskonstanten, K_d , er et mål for legemidlets affinitet til en gitt reseptor. Det er den konsentrasjonen av legemiddelet som trengs for å oppnå binding til 50% av reseptorene.

Tendensen et legemiddel har til å aktivere reseptoren beskrives ved dens **effekt**. Hvis legemiddel A reduserer blodtrykket med 20 mmHg, mens legemiddel B reduserer det med 10 mmHg; da har legemiddel A en større effektivitet enn legemiddel B.

Et legemidlets **potens** er den mengden som kreves for å oppnå 50% av den maksimale responsen som legemiddelet er i stand til å indusere.



(1) E_{max} er et uttrykk for agonistens effektivitet og systemets responsivitet

(2) ED_{50} er et uttrykk for agonistens potens og systemets sensitivitet

BIVIRKNINGER

Bivirkninger er skadelige eller utilsiktede effekter av legemidler anvendt i doser som brukes ved behandling, profylakse eller diagnose av sykdom, eller for å modifisere fysiologiske funksjoner (definisjon ifl WHO). Det er derfor viktig at legemidler har en mest mulig spesifikk effekt på utvalgte målorganer. Det er imidlertid mange legemidler som påvirker mottakermolekyler i mange av kroppens celler. Reaksjoner forårsaket av doser utover de som vanligvis anbefales faller utenfor, og regnes som forgiftning.

Vi kan snakke om **4 typer bivirkninger**;

1. forutsigbare
2. ikke forutsigbare (skyldes i liten grad dosen, men en økt følsomhet hos enkeltindividet)
3. følger av lang tids bruk
4. senbivirkninger

Single nukleotid polymorfismer kan føre til variasjoner i CYP'er (enzymene som katalyserer reaksjonene i metabolismen av legemidler). Derfor vil ulike individer ha ulike metaboliserende evner. Blant annet kan man se ultrasnåe fenotyper som resulterer i økt metabolisme av visse legemidler.

Det er meldeplikt til regionalt legemiddelinformasjonscenter (RELIS) for bivirkninger som har gitt varige og alvorlige følger, vært dødelige eller livstruende eller er nye eller uventede. I tillegg ønskes det melding om alle bivirkninger av legemidler under spesiell overvåkning, problemer med seponering, reaksjoner som følge av overdosering eller feilbruk av reseptfrie legemidler.

Bivirkninger er årsak til 5-10% av alle innleggelses i indremedisinske avdelinger, og årsak til 2-3% av kontakter i allmennlegepraksis. En undersøkelse ved Akershus universitetssykehus fant at 18% av alle dødsfall i indremedisinsk avdeling kunne tilskrives legemidler, tilsvarende 9,5 dødsfall/1000 pasienter (Ebbesen et al. 2001, Arch. Intern. Med. 161, 2317). Eldre pasienter med flere sykdommer og behandlet med mange legemidler var mest utsatt.

Av de dødelige bivirkningene var de antitrombotiske og antikoagulerende midlene hyppigst involvert; er en type I bivirkning der gjerne en for sterk intensitet av den farmakologiske effekten av antikoagulasjonsbehandlinger gir blødninger.

PASIENTPROFIL

- **Alder** Legemidlers metaboliserende enzymer er ofte underutviklet hos småbarn, og nedsatt hos eldre; kan gi akkumulering av toksiske konsentrasjoner. Vi bruker derfor egne pediatrike og geriatrike regimer for bruk av legemidler til disse gruppene.
- **Graviditet** Mange legemidler skal ikke brukes under graviditet og amming (enten fare for skade på barn eller udokumentert virkning). Det må ved reseptutskrivning også tas hensyn til om kvinnen er i fertil alder, og da kan bli gravid.
- **Legemiddelinteraksjoner** Mange ulike mekanismer står bak interaksjoner. Vi snakker om effekter som addisjon (effektene legges sammen til den samme effekt som hver for seg, $1+1=2$), synergisme (effektene legges sammen til en større effekt enn hver for seg, $1+1=3$), potensiering (et legemiddel uten effekt forsterker effekten av et annet, $0+1=2$) og antagonisme (et legemiddel inhiberer effekten av et annet, $1+1=0$).
- **Endret absorpsjon** Legemidler kan hemme absorpsjon av andre legemidler over cellemembranen. For eksempel kan midler mot ulcer gaster kle slimhinnene og gi en nedsatt absorpsjon av andre legemidler.
- **Endret metabolisme** Skjer ved hemming eller induksjon av P450 isoenzymer; er klinisk svært viktig. For eksempel kan man ved bruk av Teofyllin få en induksjon av dens metaboliserende enzym CYP3A4, og ved bruk av andre legemidler som også metaboliseres av CYP3A4 vil de metaboliseres raskere enn forventet. Dette isoenzymet er involvert i omtrent halvparten av legemidlene som benyttes i dag. En klassisk hemmer av dette enzymet er grapefruktjuice, noe som kan gi nedsatt legemiddel-metabolisme og økt biotilgjengelighet (og dermed økt effekt og dermed økt fare for bivirkninger).
- **Konkurrerende plasmaproteiner** Legemidler som binder seg til plasmaproteiner kan konkurrere med andre legemidler om bindingssteder.
- **Endret ekskresjon** Legemidler kan påvirke nyrene gjennom blant annet å konkurrere om de samme proteinbærere, som sulfonamider som kan nå toksiske nivåer.
- **Stimulantia** Både røking og alkoholbruk inducerer P450 leverenzymene, noe som aksellerer metabolismen av en rekke legemidler. Dette kan resultere i en konsentrasjon som er lavere enn forventet, og dårlig terapeutisk effekt. På den andre siden kan administrerte prodrugs metaboliseres raskere enn forventet til mer aktive former, og gi toksiske konsentrasjoner.
- **Lever- og nyresykdom** Ved nedsatt funksjon av lever og/eller nyrer, kan det være nødvendig å redusere dose legemiddel. En nyresvikt gir dårligere utskillelse av metabolitter og legemidler, mens en leversvikt gir en redusert metabolisme i leverenzymene. Dette gjelder særlig blant de eldre. Man må gjøre nødvendige undersøkelser og parametre før man starter det aktuelle legemiddelet.
- **Farmakogenetikk** Den vanskeligste parameteren i pasientprofilen å ta hensyn til. Genetiske variasjoner gir ulik farmakokinetisk effekt, og således virkning av legemidlene. For eksempel vil halveringstiden til Fenytoin variere fra 10 – 42 timer grunnet forskjellige nivåer av CYP enzymer.
- **Psykososiale faktorer** Vanligste årsaken til dårlig effekt er dårlig compliance. Ved valg av legemiddel må det tas hensyn til administrasjonsmetoder, administrasjonstider og kostnader i lys av pasienten.

DEL 2

Farmakokinetikk

Farmakokinetikk er den grenen av farmakologi som omhandler hvordan kroppen reagerer med legemidler; er læren om hvordan legemidler omsettes i kroppen.

Hovedsakelig kan vi dele farmakokinetikken inn i absorpsjon (med biotilgjengelighet), distribusjon, metabolisme/biotransformasjon og ekskresjon (metabolisme og ekskresjon er samlet hva vi omtaler som eliminasjon). Det er resultatet av alle disse prosessene som således vil fortelle oss om sammenhengen mellom den dosen legemiddel som er gitt, og konsentrasjonen av legemiddelet i kroppen.

Man kan derfor beregne doseringsopplegg ut fra de samlede kunnskaper man har om et legemiddels biotilgjengelighet, distribusjon og eliminasjon, samt hvilke konsentrasjoner som man trenger for å oppnå en ønsket effekt. Man kan oppleve endringer i de farmakologiske prosessene, noe som da krever justeringer av doseringsopplegget. Dette er for eksempel sykdom, genetisk betingede varianter eller miljøpåvirkninger.

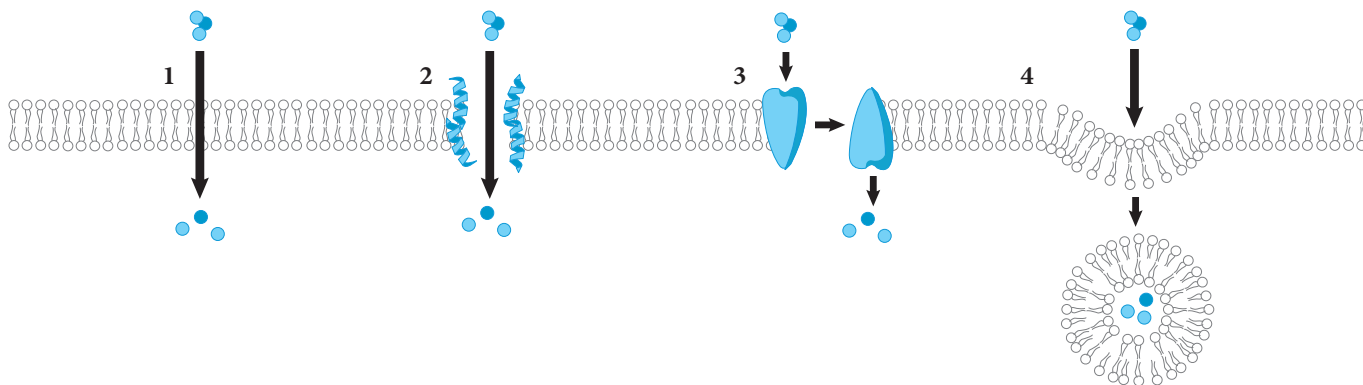
BEVEGELSE OVER CELLEMEMBRANER

Legemidler beveger seg over cellemembraner; for eksempel over epitelceller i GI og nyretubuli, og over endotelceller i blodbanen. Her vil cellene være omringet av et løs matrix som fungerer som et slags filter som tillater mindre molekyler gjennom. I noen organer finner vi i tillegg tight junctions mellom endotelcellene, samt at de er omslynget av et impermeabelt lag av periendothelceller. Dette gjelder særlig i CNS og i placenta, og har store farmakokinetiske konsekvenser.

I organer som lever og milt finner vi diskontinuerlige endotelceller som tillater fri passasje mellom cellene. I strukturer som endokrine kjertler ser man ofte fenestrerte endotelceller som fasiliterer hurtig mobilisering av for eksempel hormoner til blodstrømmen gjennom porer.

Det er 4 hovedformer for transport for molekyler over en cellemembran:

1. **Diffusjon gjennom lipidlaget** Dette er den viktigste transportmetoden over cellemembranen sett med farmakologiske øyne. Upolare molekyler beveger seg fritt gjennom membranens upolare lipidlag.
2. **Diffusjon gjennom aquaporiner** Dette er spesielle transmembrane glykoproteiner som frakter vannløselige molekyler.
3. **Carriermediert transport** Dette er også en svært viktig transportmetode farmakologisk sett. Dette er også transmembrane proteiner. De binder seg til molekylet, og endrer deretter konformasjon slik at molekyler transporteres over membranen. Disse proteinene transporterer molekyler både inn og ut av cellene.
4. **Pinocytose** Dette er en invaginasjon av cellemembranen der et ekstracellulært stoff fanges inn i en vesikkel som avsnøres på innsiden av cellen.



Hastigheten på diffusjonen gjennom lipidmembranen er avhengig av molekylstørrelse (areal), lipidløseligheten/vannløseligheten, distribusjonskoeffesienten (k), disassosiasjonsgraden (C_1-C_2) og veggykkelsen.

Lipidløseligheten er av svært stor viktighet for permeabiliteten av legemiddelet, og følgelig for de farmakokinetiske egenskapene til legemidlene. Vi kan således forutse, ut fra kunnskap om legemiddelets løselighet, hvordan de vil oppføre seg i kroppen. Dette gjelder bla hastigheten på absorpsjonen av dem i GI, transporten over blod-hjerne-barrieren og andre vev, samt i hvilken grad eliminasjonshastigheten i nyrene skjer. Membranpermeabiliteten er mindre i placenta og over BBB.

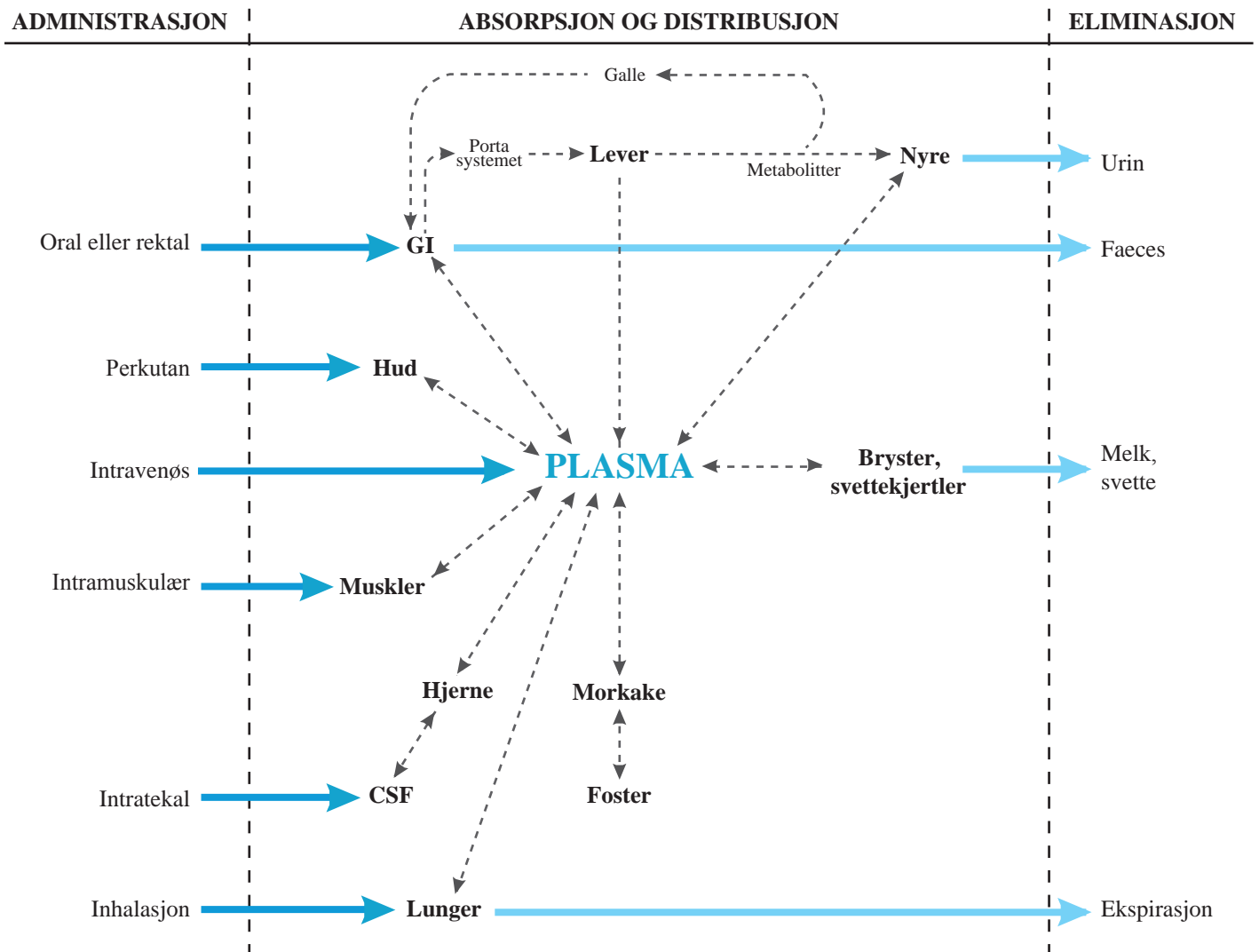
Vi må også ta høyde for veggykkelsen. Huden er tykk, og ikke god for diffusjon. For noen medikamenter fungerer dette godt, da man kan få jevnere plasmakonsentrasjon. Smerteplaster er eksempel på dette.

$$\text{Diffusjonshastigheten} = \frac{k \times (C_1 - C_2) \times \text{lipidløselighet} \times \text{areal}}{\text{veggykkelse}}$$

ABSORBSJON, DISTRIBUTUSJON OG ELIMINASJON AV LEGEMIDLER

Vi vil i de følgende avsnitt gi en utdypning av begrepene absorpsjon, distribusjon og eliminasjon. Men først, en kort oppsummering.

- **Absorpsjon:** Overføring av legemiddel fra deponeringssted til blod. Legemiddelet kan administreres peroral, parenteralt, dermalt, rektal, pulmonal. Hvis deponeringsstedet er direkte til blodbanen (intraarterielt eller intravenøst), får man ingen absorpsjonsprosess.
- **Distribusjon:** Er fordelingen av legemiddel mellom blodet og vevet; hvor mye av legemiddelet når virkningsvevet.
- **Eliminasjon** Omfatter alle prosessene som fjerner legemidler fra virkningssted og kroppen; inkluderer da både prosessene metabolisme og ekskresjon.



Transport av legemiddel fra administrasjonsstedet (som peroralt, intramuskulært, subkutant, dermalt, rektalt, pulmonalt) til blod. Slik transport foregår i hovedsak ved passiv diffusjon over lipidmembranen. Siden de fleste legemidler er svake syrer eller baser, vil diffusjonen påvirkes av pH-gradienter. Et spesialtilfelle er administrasjon av legemidlet direkte i blodbanen (intravenøst/intraarterielt).

LITT MER OM ABSORPSJON

Absorpsjon av et legemiddel avhenger av stoffets molekylvekt, lipidløselighet og ioniseringsgrad (avhengig av pH), og absorpsjonsstedets egenskaper. Legemidler beveger seg rundt i kroppen på 2 måter:

1. **Bulk flow** Dette er bevegelse av vann og forbindelser sammen grunnet en trykkgradient. Her spiller legemiddelets kjemiske natur ingen rolle for dens bevegelse.
2. **Diffusjon** Dette er den netto bevegelse et stoff eller molekyl har med sin konsentrasjonsgradient. Her vil stoffets kjemiske egenskaper ha mye å si for bevegelsen, i motsetning til bulk flow.

For at legemidler skal fungere, trenger vi tilstrekkelige doser i målvevet. Konsentrasjonen i vevet bestemmes av to fundamentale prosesser:

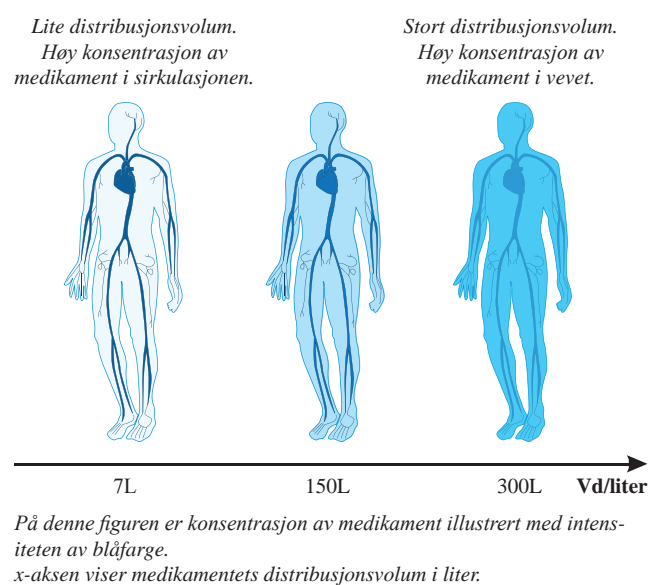
1. **Translokasjonen av legemiddelet:** For de fleste formål kan vi forestille oss kroppen bestående av små selvstendige rom hvor konsentrasjonen av legemidler innad er jevnt fordelt, men rommene selv kommuniserer med hverandre gjennom sirkulasjon. Det er den bevegelsen mellom rommene som bestemmer hvorhen og hvor lenge et legemiddel blir værende i kroppen etter administrasjon. Beveggelsene vi snakker om er for det meste transport over lipofile barrierer som utgjør veggene i de selvstendige hydrofile rommene.
2. **Kjemisk transformasjon** Omtales under metabolisme.

LITT MER OM DISTRIBUTUSJON

Med distribusjonsvolum forstår vi forholdet mellom totalmengde av et stoff i kroppen og plasmakonsentrasjon. Distribusjonsvolumet (V_d) er en teoretisk hjelpestørrelse som forteller noe om hvordan legemidlet fordeles i kroppen. Et lite distribusjonsvolum betyr at legemidlet finnes hovedsaklig i blod og ECV, mens et stort distribusjonsvolum betyr at en stor andel av legemidlet er bundet i vev.

Det skjer en aktiv utpumpning av stoffer fra CNS som beskytter det mot fremmede stoffer. Dette kommer blant annet av mye p-glykoprotein, og høye metylerende egenskaper. Men lipofile stoffer trenger godt inn i CNS. Dette har med endotelet å gjøre; cellene er forbundet med tight junctions, og substansen må gå gjennom cellen.

Forholdet mellom total mengde legemiddel i kroppen og plasmakonsentrasjonen uttrykker om legemidlet i hovedsak befinner seg i blodbanen eller om det i stor grad er bundet i vev.



$$V_d = \text{Dose} / C_{\text{plasma}}$$

Biologisk tilgjengelighet Biotilgjengelighet bestemmes av hvor mye av legemidlet som inntas som absorberes, og hvor mye som undergår første passasje metabolisme (at deler av dosen metaboliseres før legemidlet når det systemiske kretsløp).

Biotilgjengelighet er et uttrykk for hvor mye av stoffet gitt som faktisk når den systemiske sirkulasjonen. Dette betyr at legemidler gitt intravenøst vil ha en 100% biotilgjengelighet, da alt umiddelbart når den systemiske sirkulasjonen. For legemidler som metaboliseres i tarm og lever før det når systemkretsløpet vil graden av tilgjengeligheten bestemmes ut fra

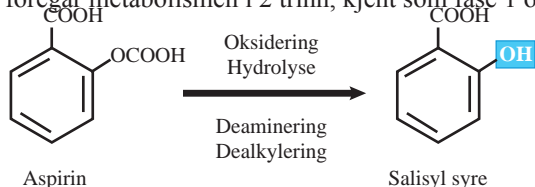
1. **Graden av første førstepassasjemetabolisme** All metabolisme som skjer før legemiddelet når det systemiske kretsløpet.
2. **Graden av absorpsjon** Kun den andelen som faktisk absorberes i tarmen kan tilgjengeliggjøres.
3. **Graden av enzymatiske hindringer** Enzymer i tarmlumen eller i tarmepitelet kan også påvirke den biologiske tilgjengeligheten. Dette er for eksempel ved at de aktivt pumper legemidlene tilbake til lumen etter at de passivt har diffundert inn dit, eller at de i ulik grad inaktiverer dem.

LITT MER OM ELIMINASJON

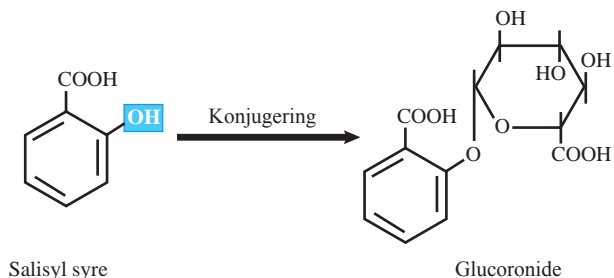
Vi beskriver da de to prosessene metabolisme og ekskresjon.

Metabolisme/biotransformasjon involverer enzymatisk omdannelse av en kjemisk forbindelse til en annen inne i kroppen. Metaboliseringen kan på denne måten gjøre medikamenter (metabolittene) mer aktive, mindre aktive, inaktive eller reaktive (toksikke). For eksempel er enkelte antibiotika prodrugs, og omdannes da til aktivt legemiddel etter metabolisering. Metabolisme foregår i størst grad i lever og tarm, men også i blod og ulike andre vev. Når flere legemidler tilføres samtidig, kan de påvirke hverandres metabolisme ved konkurranse om de samme enzymer, eller ved å øke syntesen av enzym slik at metabolismehastigheten øker (induksjon).

Ofte foregår metabolismen i 2 trinn, kjent som fase 1 og fase 2.



Fase 1: Dette er reaksjoner som tilfører eller avdekker funksjonelle grupper, oftest gjennom hydrolyser og oksidasjoner. Her endres vannløsligheten lite.



Fase 2: Etter fase 1 vil stoffet konjugeres med vannløslige molekyler. Dette er ofte glukuronsyre, sulfat eller glutation. Konjugeringen øker vannløsligheten sterkt slik at metabolitten lett kan skilles ut. Vanligvis er fase 2 metabolitter inaktive.

Det vanligste etter metaboliseringen er at metabolittene er inaktive. Reaktive metabolitter er et unntak. Dette er kjemiske ustabile molekyler, som vil kunne reagere med cellulære molekyler som er i nærheten av den, som DNA, proteiner og enzymer. Derfor er det viktig å få omdannet disse til inaktive metabolitter før de når de cellulære molekylerne. Hvis ikke kan det føre til mutasjoner, celledøds eller celledød.

De reaktive metabolittene har en kort levetid, og derfor vil de utøve sine skadelige effekter der de dannes. Leveren er det viktigste organet for metabolisme av kroppsfremmede stoffer, og mange medikamenter transporteres til lever via portåren.

Ekskresjon involverer en eliminering av legemidler; enten som metabolitter, eller i uendret form. De fleste forlater kroppen gjennom urinen. Legemidler og metabolitter forlater kroppen hovedsakelig gjennom:

- **Nyrene** De fleste legemidler forlater kroppen gjennom urinen, da som enten uladete eller polare metabolitter; altså er vannløsligheten avgjørende for ekskresjonen. Det foregår mange prosesser i nyrene, og derfor vil variasjoner og sykdommer i nyrene avspeile dette. Man kan se en redusert/endret ekskresjonsevne grunnet nyrefunksjonsnedsettelse (sykdommer, interaksjoner med andre legemidler, toksiner mm), utviklingsforstyrrelser, hemming av aktiv transport og passiv fordeling. Siden konsentrasjonen av legemidlene og deres metabolitter skjer i nyrene, er organet utsatt for kjemisk-indusert toksisitet. Derfor kan man hos nyresviktpasienter få uønskede symptomer grunnet legemiddelakkumulering (som kan være værre enn grunn sykdommen).
- **Glomerulær filtrasjon** Legemidler passerer fra blod til nefron gjennom fenestret kapillærer i Bowmans kapsel. Fritt medikament i plasma, og små ikke-ladete legemidler passerer lettere. Legemidler bundet til plasmaproteiner kan ikke passere. Ved nedsatt glomerulær funksjon ser man høyere plasmakonsentrasjoner.
- **Tubulær sekresjon** Enkelte legemidler sekreteres fra den efferente arteriolen og over i nefronet gjennom aktiv transport. Størrelse og ladning er mindre viktig her, da legemidlene binder seg til spesifikke proteinbærere. Dette gjør at legemidler kan konkurrere om samme bærer, og man risikerer å nå toksiske nivåer.
- **Passiv tubulær transport; diffusjon** Legemidler reabsorberes fra nefronet og over i peritubulære kar. Små ikke-ladete ioner diffunderer lettere, og denne prosessen er derfor pH-avhengig. Metabolitter som er mer ladete vil derfor passere ut med urinen lettere, og basisk urin gir større reopptak av svake baser (som for eksempel kokain). Urinens pH kan endres (for eksempel ved administrering av bikarbonat) for lettere skille ut legemidler.
- **Det hepatobiliære system** Legemidler som skilles ut med feces blir gjerne konsentrert i gallen først, deretter skilt ut til tarmen. I noen tilfeller reabsorberes legemiddelet mens det beveger seg gjennom tarmen og kommer tilbake til den portale blodstrømmen. Dette er en enterohepatisk sirkulasjon, og kan forlenge oppholdet av legemiddelet i kroppen. Et eksempel på dette er enkelte P-piller.
- **Lungene** Særlig viktig for flyktige anestetika (volatile/gasous anesthetics).

CYTOKROM P450

Dette er en superfamilie av over 1000 enzymer som katalyserer oksidasjon av ulike substrater, for det meste i endoplasmatiske retikulum i hepatocytter (men også i andre vev). Dette er fase I reaksjoner som siden i fase II kan konjungeres med vannløselige molekyler som sulfat eller glukuronsyre. Navnet P450 kommer fra at de absorberer lys ved maksimal bølgelengde på 450 nm.

Oksidasjonen og reduksjon av medikamenter skjer ved bruk av en elektrontransportkjede som benytter NADPH til å frakte protoner. Man kan få en induksjon av enzymene (økt enzymsyntese) som respons til stor eksponering og da stor arbeidsbyrde, og følgelig vil biotransformasjonen gå raskere.

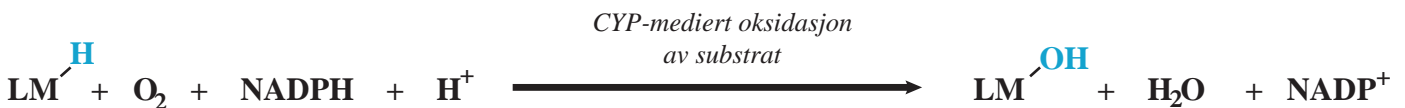
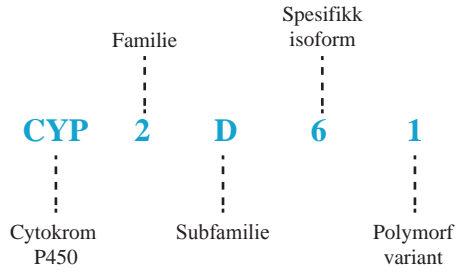
Siden P450 ikke er spesifikt for et enkelt legemiddel, så kan flere legemidler påvirkes av hverandre. Et vanlig eksempel er alkohol, der hyppig bruk vil danne flere enzymer og biotransformasjonen vil gå hurtigere (man «tåler mer»). Da vil også andre medikamenter som benytter samme enzym også biotransformeres hurtigere, og man behøver en større dose enn man tidligere gjorde.

Med induksjon av legemiddelmetabolisme forstår vi økt enzymsyntese ved eksponering for legemidler eller andre kroppsfremmede substanser.

Induserende stoffer er ofte spesifikke for bestemte isoenzymer. Man kan få en redusert effekt av legemiddelet dersom metabolittene er inaktive. Dersom det dannes en reaktiv metabolitt, som ved for eksempel paracetamol, øker risikoen for toksisk effekt

Hemming av legemiddelmetabolismen oppstår når to eller flere legemidler konkurrerer om det samme metaboliserende enzymet. Hemmingen kan være reversibel via kompetitiv (til det aktive setet) eller non-kompetitiv (til et annet sted). Ved irreversibel hemming binder metabolitten seg kovalent til et Cyp-isoenzym og gjør nysyntese nødvendig for å gjenopprette aktiviteten. Alkohol og sigarettøyk er eksempel på stoffer som virker induserende. Hemming av metabolisme fører til økt plasmakonsentrasjoner.

CYP2D6 polymorfisme kan gi ultrasnå eller poor metabolizers. Ultrasnå har flere kopier av genet, mens poor mangler funksjonelt enzym. Dette er av betydning ved blant annet distribusjon av kodein, som er et prodrug til morfin. Poor metabolizers vil ha en dårlig smertestillende effekt, mens de ultrasnå har høye nivåer i plasma.



LM = legemiddel

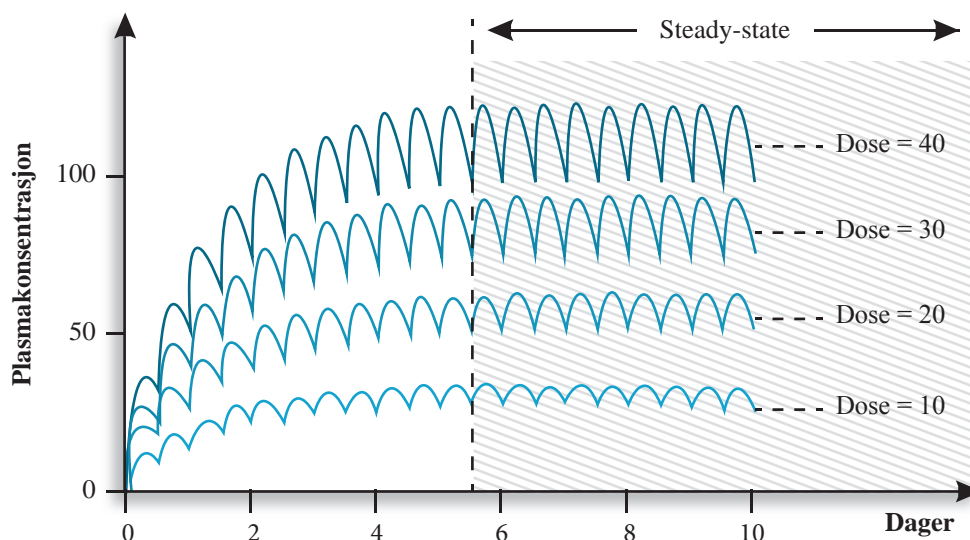
NADPH er nødvendig for omdanningen, og fungerer som elektrondonor til CYP.

- Noe legemiddeleksresjon skjer også via **faeces, morsmelk og svette**.

STEADY STATE

Grafen under viser et legemiddel gitt i forskjellige doser. I løpet av den femte dagen ser vi at det innstiller seg en likevekt, hvor mengden tilført medikament er lik mengden medikament som fjernes fra kroppen. Vi har da oppnådd steady-state. Hastigheten på tilførsel av legemiddel er like stor som eliminasjonen av det. Selv om man har steady-state ser vi at grafene ikke er en rett linje. Dette er kun fordi dette medikamentet ikke administreres intravenøst, men for eksempel per oralt. Man får da en liten svingning i plasmakonsentrasjon mellom hver gang medikamentet administreres.

Det tenkte medikamentet vi har brukt i grafen følger 1 ordens kinetikk (se under). Det kan vi se fordi det er proporsjonalitet mellom dose og steady-state. Plasmakonsentrasjonen man oppnår ved en dose på 40, vil være dobbelt så stor som plasmakonsentrasjonen man oppnår ved en dose på 20. Denne proporsjonaliteten oppnår man ikke ved medikamenter som følger 0. ordens kinetikk.



ELIMINASJONSHASTIGHET

Dersom et medikament følger 1. ordens kinetikk, vil eliminasjonshastigheten være proporsjonal med plasmakonsentrasjonen (med enkelte unntak).

$$\text{Eliminasjonshastighet} = \text{clearance} \times \text{plasmakonsentrasjon}$$

CLEARANCE

Clearance er et mål på hvor raskt et legemiddel skiller ut og forsvinner fra kroppen. Dette gjelder både kjemisk omdannelse i lever (hepatisk clearance) og utskillelse av uomodnet legemiddel i nyrene (renal clearance). Den totale clearance i plasma er summen av alle de enkelt clearanceverdiene, som for det meste er hepatisk- og renal clearance.

$$\text{Plasmaclearance} = \frac{\text{eliminasjonshastighet}}{\text{plasmakonsentrasjon}}$$

HALVERINGSTID ($T_{1/2}$)

Halveringstid er den tiden det tar for at plasmakonsentrasjonen av legemidler reduseres til det halve.

Av grafen til høyre kan man se at serumkonsentrasjonene halveres etter én halveringstid. Dersom man starter med en serumkonsentrasjon på 400, vil denne etter én halveringstid være 200. For å kunne regne ut hva konsentrasjonen (C) vil være etter f. eks 5 halveringstider, kan man benytte formelen:

$$C = C_0 \times (1/2)^n$$

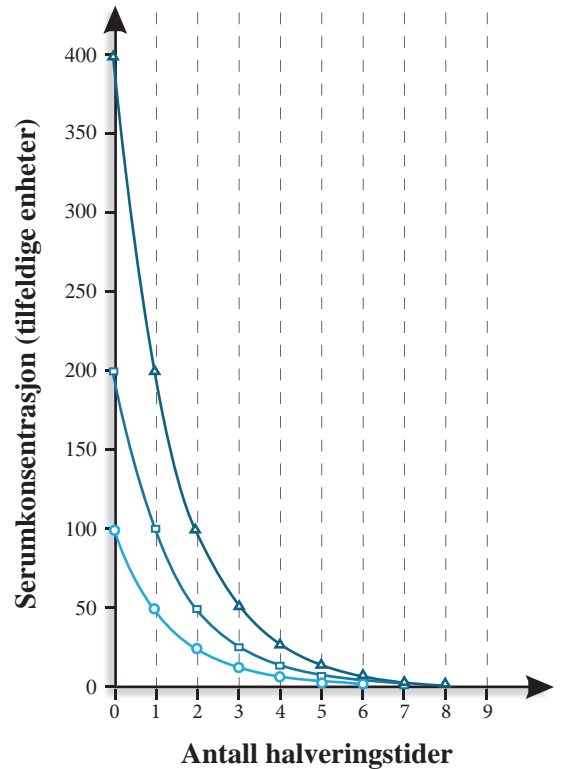
Eksempel: Vi tar utgangspunkt i den øverste kurven i grafen til høyre. C_0 vil for denne pasienten være 400. For å regne oss frem til hva serumkonsentrasjonen (C) vil være etter 5 halveringstider, setter vi 400 inn i formelen for C_0 og 5 for n . Vi får da regnestykket:

$$C = 400 \times (1/2)^5$$

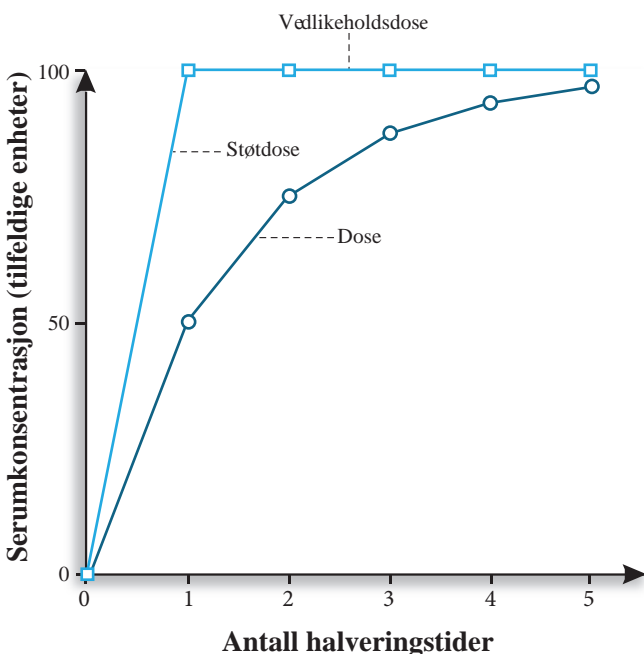
$$C = 400 \times 0,031$$

$$C = 12,5$$

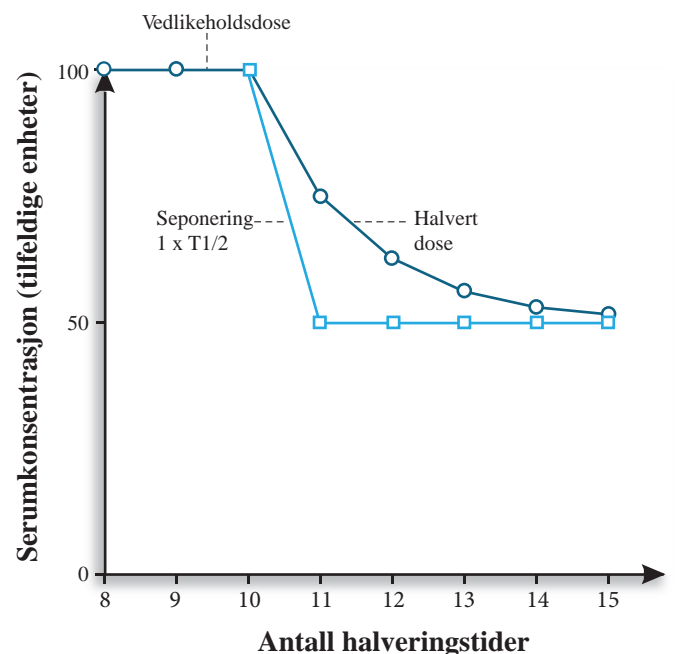
Etter 5 halveringstider er altså serumkonsentrasjonen **3,1%** av utgangspunktet. Tilsvarende, vil vi etter 1 halveringstider sitte igjen med **50%** av det opprinnelige, etter 2 halveringstider vil vi ha **25%**, etter 3 halveringstider **12,5%** og etter 4 halveringstider vil vi ha en serumkonsentrasjon som er **6,25%** av det opprinnelige.



Grafen over viser eksempler på effekt av samme halveringstid og ulike serumnivåer.



Dersom en pasient starter med et nytt medikament, med fast dosering, vil det ta 5 halveringstider før det instiller seg en steady-state. Serumkonsentrasjonen av medikamentet i steady-state vil være avhengig av hvor stor doseringen er. Hvis man ønsker å raskere få effekt kan man, som kurven til venstre i grafen viser, gi en støtdose. Da vil konsentrasjonen i blodet øke, og tilgjengeligheten øke.



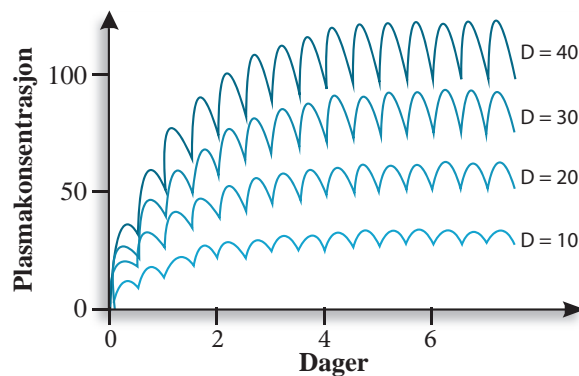
Dersom man ønsker å endre serumkonsentrasjonen, fx halverer dosen, vil det ta 5 halveringstider før ny steady-state instiller seg. Ønsker man i motsetning en rask reduksjon til ny steady-state er det mest effektivt, som kurven til venstre i grafen illustrerer, å seponere for deretter å fortsette med en ny vedlikeholdsdose.

FØRSTE ORDENS KINETIKK

Her elimineres legemiddelet med en hastighet som er proporsjonal med konsentrasjonen i serum, og dette gjelder de fleste. Jo høyere konsentrasjonen i serumet er, jo raskere vil legemiddelet fjernes.

Legemidler som elimineres på denne måten har derfor en nærmest konstant halveringstid hos en bestemt person, og under ellers konstant tilstand. Denne kan variere svært mellom personer, og forandre seg ved sykdom.

Halveringstiden kan angis som en karakteristisk verdi for hvert enkelt legemiddel. Halveringstiden er av betydning for hvor ofte et legemiddel må doseres for å opprettholde kontinuerlig virkning.

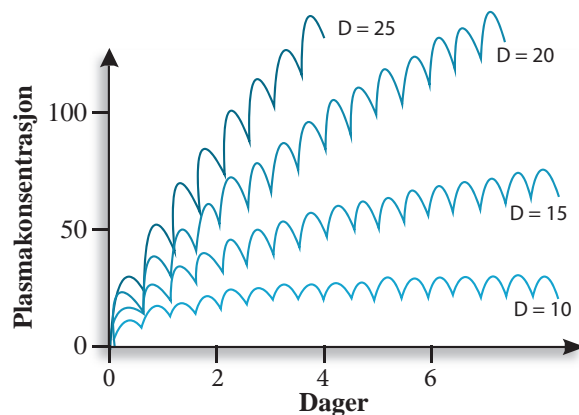


NULTE ORDENS KINETIKK

Når konsentrasjonen av et legemiddel i serum er tilstrekkelig høy eller det er begrenset metabolisme av legemiddelet, så vil eliminasjonen foregå ved en konstant hastighet. Da vil en ytterligere økning av serumkonsentrasjonen ikke lenger gi en økt hastighet på utskillelsen. Nulte ordens kinetikk kalles derfor også ofte for metningskinetikk.

Legemidler som følger nulte ordens kinetikk er typisk de som elimineres via enzymatisk omdannelse (i for eksempel lever), eller ved aktiv transport (i for eksempel nyrene), og dette kan gi en metning av enzymer. Dette gjelder ikke hvis eliminasjon skjer bare ved glomerulær filtrasjon i nyrene.

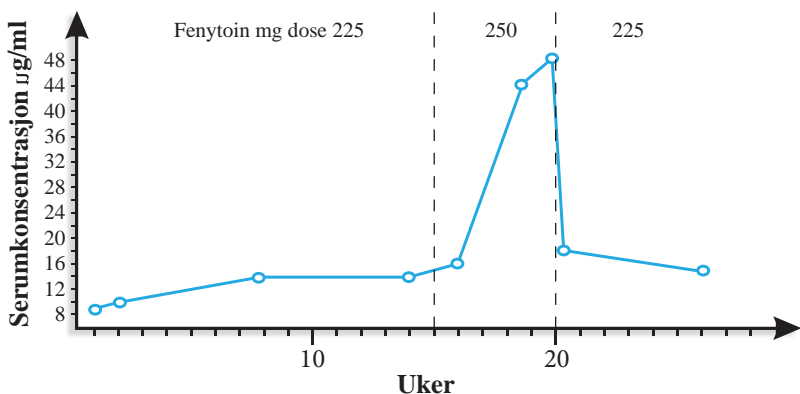
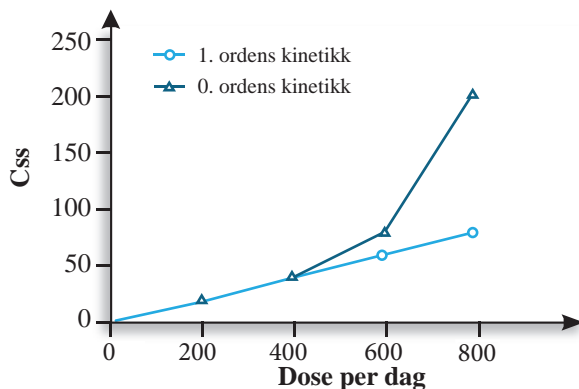
Halveringstiden vil øke med økende konsentrasjon i blodet, og er ved nulte ordens kinetikk derfor ikke en konstant. Klassiske eksempler er etanol, salisylat og fenytoin. Mange andre midler vil vise nulte ordens kinetikk når de inntas i forholdsvis store mengder, slik at kapasiteten til å eliminere når sitt maksimum. Krever hyppigere oppfølging ved bruk av preparater som følger denne metningskinetikken.



NULTE VERSUS FØRSTE ORDENS KINETIKK

En økt dose av et legemiddel som følger første ordens kinetikk vil gi en ny steady state på et høyere nivå. Økt dose i legemiddel som følger nulte ordens kinetikk vil gi en plutselig økning i plasmakonsentrasjon.

Dette betyr at en liten økning i mengde vil plutselig gi kraftige utslag i plasmakonsentrasjon, og dette kan være skummelt med alkohol (ofte sovner man før man får alvorlige følger).



Fenytoin er et epilepsimiddel som er vanskelig å få til å ligge i det terapeutiske vinduet, da grunnet de store hopp i plasmakonsentrasjon. Det er lett og treffe over og få bivirkninger, eller ligge under og ikke få ønsket effekt. Ca 10 % økning av dosen (fra 225 til 250 mg/dag) gir ca en 3-dobling av plasmakonsentrasjonen og en tydelig overdosering.

