|  |  |
| --- | --- |
| **Fag:**  **Farmakologi** | **År:**  2015 |
| **Emne** | **Noter** |
| **Smerteudvikling** | 1. Ved vævsskader nedbrydes membranphospholipider af PLA2 hvorved arachidonsyre dannes. 2. COX-1 og COX-2 er enzymer der spalter arakidonsyren til prostaglandiner (fedtsyrer) der kan fosforylere nociceptorer og på den måde føre til perifer sensibilisering (dvs. øget følsomhed 🡪 der opstår smerte). Enzymerne kan virke som deoxygenaser, peroxidaser og isomeraser.  * COX-1 medvirker i dannelsen af prostaglandiner som thromboxaner der øger thrombocyt aggretion og virker vasokontraherende 🡪 ønsket * COX-2 medvirker i dannelsen af prostaglandiner der kan forårsage inflammation, smerte og feber samt prostaglandiner der virker vasodilaterende og inhiberer thrombocyt aggretion 🡪 uønsket effekt |
| **Non-opioidanalgetika**  **Non-steroide antiinflammatoriske midler (NSAID)**  Kemisk:  Farmakokinetik:  Virkningsmekanisme generelt for NSAID:  Klinisk virkning:  Bivirkninger:  Interaktioner:  Eksempler på NSAID:  **Svage non-opiode analgetika** | Omfatter en række smertelindrende farmaka med moderat antiinflammatorisk og analgetisk effekt samt antipyretisk effekt. I nogle tilfælde antikoagulerende. Har generelt milde, reversible bivirkninger, selvom mere alvorlig gastrointestinal blødning og nyrepåvirkning kan ses.  Huskeregel for NSAIDs virkninger: de 4 A’er (analgetisk, antipyretisk, antiinflammatorisk, antitrombotisk).  NSAIDs betstår af en heterogen gruppe, som for hovedpartens vedkommende består af aromatiske, substituerede karboxylsyrer.  Absorption: Alle NSAID absorberes næsten fuldstændigt efter peroral indgift inden for få timer, men kan dog forsinkes af fødeindtagelse.  Distribution: NSAID er kraftigt proteinbundet (over 90%) til serumalbumin. Stofferne passerer placenta, udskilles i mælken og passerer blod-hjerne-barrieren i ringe omfang.  Metabolisering: Langt overvejende hepatisk via CYP-systemet, men også ved konjugering med glukuronsyre. Metabolitterne udskilles herefter renalt.   * Hæmning af cyklooxygenase (COX) nedsætter prostagandinsyntesen, der modvirker den sensibiliserende effekt af prostaglandin på nociceptorer 🡪 de perifere nerveender bliver herved mindre følsomme overfor aktiverende stimuli. Den perifere virkning er også ansvarlig for den antiinflammatoriske effekt som nogle af lægemidlerne har – her menes COX 2 hæmning at spille den største rolle. * Sideløbende central effekt er påvist, idet lægemidlerne hæmmer spinal cyklooxygenase. Den antipyrektiske effekt menes at bero på central effekt. * Hæmmer reversibelt trombocytternes aggregationsevne   Moderat reversibel, dosisafhængig reduktion i smerter og ledstivhed med baggrund i inflammatoriske processer i led- og bindevæv (reumatiske sygdomme) samt en selvstændig virkning på ikke-inflammatorisk udløste svage smerter (svage analgetika bør dog anvendes som førstevalg her). Ingen af stofferne påvirker dog det reumatiske sygdomsforløb, de er udelukkede smertestillende.  Gastrointestinale: Hos omkring 30% ses ventrikelulcerationer (mortalitet 10%), hvor risikoen for gastrointestinal blødning og perforation er særligt høj hos patienter over 65år og samtidig i glukokortikoidbehandling, behandling med k-vitamin-antagonister, diabetes, hjertesygdomme, dårlig almentilstand og tidligere ulcus-sygdom. NSAID har direkte slimhindeirritations effekt, men den systemiske hæmning af prostaglandiner spiller en mere central rolle 🡪 derfor vil andre former end peroral administration også forårsage gastrointestinale bivirkninger. Andre former for behandling end NSAID bør altid overvejes!  Kardiovaskulære: Risiko for hypertension og ødemdannelse.  Allergiske reaktioner og hypersensitivitet: Kan forekomme.  CNS-bivirkninger: Hovedpine, svimmelhed, træthed og konfusion (overdosis syptomer ved ASA).  Lever-bivirkninger: Reversible enzymstigninger  Nyre-bivirkninger: Aftagende nyrefunktion og ødemer kan ses som konsekvens af prostaglandinhæmning.  Nogle NSAID kan give øget virkning af visse farmaka, herunder perorale antidiabetika, fenytoin og perorale antikoagulantia. Litiumudskillelsen i nyrerne reduceres hvilket øger risiko for intoksikation. Samtidig brug af glukokortikoider øger risikoen for gastrointestinal blødning. Samtidig anvendelse af ACE-hæmmere øger risikoen for udvikling af nyreskade.  NSAID behandling bør undgås ved graviditet i 1. og 3. trimester men kan anvendes under amning.  **Acetylsalisylsyre (=ASA, magnyl og aspirin):**  Er egentligt ikke et NSAID, men henregnes hertil.  *Virkningsmekanisme:*  Potent hæmmer af cyklooxygenase (COX) både perifert og centralt. Hovedvirkningsstedet er dog perifert svarende til nociceptorerne. Er overvejende en Cox 1 hæmmer, hvor dannelsen af thromboxan A2 i thrombocytter hæmmes, hvorfor ASA virker antitrombotisk (irreversibelt).  Udover den antitrombotiske virkning virker ASA også analgetisk, antipyretisk (feber nedsættende) og antiinflammatorisk da lægemidlet også hæmmer COX-2, den antiinflammatoriske effekt opnås dog kun ved højere doser. *Obs. ASA hæmmer udelukkende deoxygenasen irreversibelt.*  *Administration:* Peroralt. Bør doseres 3-4 gange dglt. og 4-6 gange dglt. for at opnå antiinflammatorisk effekt. Obs. det gør acetylsalisylsyre mindre anvendelig som antiinflammatorisk lægemiddel, da så høje doser medfører udtalte bivirkninger.  *Indikationer:*  Let-moderat nociceptiv smerte - muskel, led, infektionssmerter, tandpine, hovedpine. Kan evt. anvendes som profylakse af arterielle tromber i lave doser.  *Bivirkninger:*  Dosisrelateret. Ofte gastrointestinale bivirkninger pga. prostaglandin-hæmning, som ellers beskytter slimhinde – disse ses i form at kvalme og trykken i epigastriet. Småblødninger fra ventrikelslimhinden. Ved høje doseringer kan forekommer øresusen og tunghørhed.  Intolerence, der ikke skyldes allergisk reaktion, kan være alvorlig med urticaria, lokaliserede ødemer og bronkokonstriktion.  *Interaktioner:*  Ved AK-beh øger acetylsalisylsyre blødning pga. dets hæmning af thrombocytaggregation.  *Kontraindikation:*  Mavesår, svær lunge-, hjerte- og nyreinsufficens, sygdomme med øget blødningstendens og ved intolerence. Bør ikke anvendes inden operation (grundet øget blødningstendens) og den sidste måned af graviditet.  *Forgiftningssymptomer:*  Let - nedsat hørelse, svimmel. Svær - hypertermi, dehydrering, syre-baseforstyrrelser, koma.  *Forgiftningsbehandling:*  Ventrikeltømning, temperaturkontrol, ventilation, symptomatisk.  *Farmakokinetik:*   * Absorption; God fra mave-tarm kanal. * Elimination; Konjugeres i lever, udskilles renalt. * Dosis; 500-1000 mg. Antiinflammatorisk effekt nås først ved 4-6 g. * Halveringstid; 30 min.   **Ibuprofen:**  *Virkningsmekanisme:*  NSAIDs hæmmer udelukkende deoxygenasen reversibelt.  Ved hæmning af cox 2 opnås:   * Antiinflammatorisk effekt * Antipyretisk (febernedsættende) effekt * Analgetisk effekt (smertelindrende)   Ved hæmning af cox 1 opnås:   * Antitrombotisk effekt * Ulempen er at de nedsætter dannelsen af de prostaglandin typer som mindsker gastrointestinale bivirkninger.   *Indikationer:*  Reumatiske sygdomme, inflammatoriske lidelser, menstruationssmerter, (svage smerter).  *Kontraindikationer:*  Mavesår, hjerte-lever insufficiens, hypertension, nyreinsufficiens. Forsigtighed ved AK-beh.  *Bivirkninger:*  Som ASA. Har få bivirkninger.  *Interaktioner:*  Vanddrivende (nedsætter virkning), lithium (virkning nedsættes), beta-blokker (ødelægger antihypertensiv effekt).  *Farmakokinetik:*   * Absorption; Fuldstændig absorption fra mave-tarm kanal. Maks plasmakonc efter 1-2 timer. * Elimination; Metaboliseres i lever, 1 % udskilles uomdannet. * Virkningsvarighed; 4-8 timer. * Halveringstid; 1,5-2 timer. * Dosis; 200-400 mg højst 3 x dagl.   **Naproxen:**  *Virkningsmekanisme:*  Propionsyrederivat. Se ibuprofen.  *Indikationer:*  Se ibuprofen.  *Kontraindikationer:*  Se ibuprofen.  *Bivirkninger:*  Se generelt.  *Interaktioner:*  Se generelt. Probenecid øger plasmakoncentration.  *Forgiftningssymptomer/beh:*  Se generelt.  *Farmakokinetik:*   * Absorption; Absorberes fuldstændigt fra mave-tarm kanal. * Elimination; 30 % metaboliseres i lever til 6-O-desmetylnaproxen, 10 % udskilles uomdannet. * Anslagstid; 2 timer. * Halveringstid; 12-15 timer. * Dosis; 250-500 mg 2 gange dagl.   Omfatter paracetamol der har en smertelindrende effekt på bevægeapparat-smerter og kan ofte anvendes som supplerende behandling. Medikamenter har ingen antiinflammatorisk effekt. Bivirkninger er sjældne hvis den anbefalede dosis overholdes.  **Paracetamol (=acetaminophen):**  *Virkningsmekanisme:*  Er en svag Cox 1 og Cox 2 hæmmer og virker analgetisk og antipyretisk, men har en beskeden antiinflammatorisk virkning og ingen kendt virkning på trombocytfunktion. Udover at hæmme deoxygenasen i både COX-1 og COX-2 hæmmer paracetamol også peroxidasen i COX-2 🡪 dette er årsagen til at paracetamol bør være førstevalget i behandling af smerte hos odontologiske patienter da denne hæmning mindsker de gastrointestinale bivirkninger – kan anvendes selvom patienter lider af mavesår!!  *Administration:*  Peroralt.  *Indikationer:*  Hovedpine, muskelsmerter, menstruationssmerter, feber, smerter hos børn og gravide.  *Kontraindikationer:*  Svær lever- og nyreinsufficiens. Øget risiko for forgiftning hos alkoholikere.  *Bivirkninger:*  Få ved korrekt dosering. Leverskade ved overdosering.  *Interaktioner:*  Øger effekt af antikoagulerende stoffer efter 5 dages indtag.  *Forgiftningssymptomer:*  Kvalme. Ellers som symptomer på leverskade. Reaktiv metabolit NAPQI binder til makroproteiner i lever => celleskade og nekrose af lever.  *Forgiftningsbehandling:*  Indlæggelse og behandling med N-acetylcystein og aktivt kul.  *Farmakokinetik:*   * Absorption; Hurtigt i mavetarm kanal. Biotilgængelighed 70-90 %. * Elimination; Metaboliseres i lever, 80 % konjugeres med glucuronid og sulfat som udskilles gennem nyrerne. * Virkningsvarighed; 4-6 timer. * Halveringstid; 2-3 timer. * Dosis; 500-1000 mg. |
| **Glukokortikoider (sekundær analgetika)**  **Indikationer for systemisk behandling:**  **Glukokortikoider:** | Tilhører gruppen af binyrebarkhormoner   1. Antiinflammatorisk   Hæmmer cox 2 og dermed inflammationsfremmende prostaglandiner.  Giver nedsat karpermeabilitet og hæmning af histaminfrigørelse fra mastceller, og granulocytternes vandring ud i vævet – alt sammen resulterende i nedsat inflammatorisk ødem.   1. Analgetisk virkning   Pga. hæmning af cox 2.   1. Immunsupprimerende virkning   Hæmmer dannelsen af cytokiner – udnyttes i forbindelse med implantater  Glukokortikoider fremstilles i præparationer til både peroral, parenteral og lokalt brug. Generelt ved peroralt indtag er absorptionen næsten fuldstændig.  Akutte inflammatoriske forandringer i centrale og vitale organsystemer eller udbredt aktivitet i bevægeapparatet, der ikke kan kontrolleres af andre antireumatika. Systemisk anvendelse af glukokortikoider bør begrænses mest muligt, pga. risiko for alvorlige, uønskede bivirkninger. Systemisk behandling skal således være af kortest mulig varighed og lavest mulig dosis.  **Hydrokortison (kortisol)**  Er det naturligt forekommende glukokortikoid og dannes i binyrebarken.  *Virkningsmekanismer:*  Binder til glukokortikoid-receptor i cellers cytoplasma --> ændret genekspression --> ændring i genprodukt =>   * øget proteinnedbrydning, hæmning af ekstrahepatisk proteinsyntese, * øget glukoneogenese, hæmning af cellulær glukoseoptage, udvikling af insulinresistens og glukoseintolerance * øget lipolyse, trunkal omfordeling af fedtvæv, * hæmning af knogledannelse.   Hæmning af permabilitetsforøgelse i kapillærer, granulocytmigration- og funktion, makrofagfunktion og bindevævsdannelse, hæmning af lymfocytfunktion => Antiinflammatorisk og immunsupprimerende virkning.  *Indikationer:*  Kortisol bruges ofte som substitutionsbehandling ved bilateral adrenalektomi eller binyrebark-insufficiens.  *Bivirkninger:*  Cushingssyndrom (vægtstigning, moonface), diabetes, osteoporose, dæmpet reaktion/symptom på infektion, aktivering af bakterielle og virale infektioner, suppresion af ACTH-sekretion.  *Farmakokinetik:*   * Metabolisering: overvejende i leveren ved konjugation der kan fremmes af farmaka ved CYP-induktion. * Distribution; 10 % frit i plasma, resten bundet til albumin og kortikoidsteroidbindende globulin. * Elimination; Reduktions- og konjugationsprocesser i lever, metabolitter udskilles renalt. * Halveringstid; 1-2 timer, men den biologiske virkning er længere.   **Prednisolon**  *Virkningsmekanismer:*  Syntetisk glukokortikoid med antiiflammatoriske og immundæmpende virkninger. Virkningsmekanisme som hydrocortison.  *Indikationer:*  Behandling af sygdomme med inflammatorisk og immunologisk genese.  Immunsupression og antiemetisk behandling (kvalme og opkastning induceret af kemoterapi eller efter operation).  *Kontraindikationer:*  Infektion, da predisolon vil dæmpe reaktioner og symptomer herpå.  *Bivirkninger:*  Er syntetisk fremstillet, så har reduceret mineralkortiokoid virkning. Cushingssyndrom, diabetes, osteoporose, aktivering af virale og bakterielle vira.  *Farmakokinetik:*   * Absorption; Hurtig absortption over mave-tarm kanal og biotilgængelighed på 85%. Proteinbindingsgraden er 70-90% og det er den ubundne prednisolon der er biologisk aktiv. * Elimination; CYP-enzymer og konjugeringsprocesser i leveren. 25% udskilles uomdannet gennem nyrerne. * Halveringstid; 2-4 timer. * Dosis; 30-100 mg pr. døgn i starten. Varierende fra sygdom til sygdom.   **Beklometason**  *Virkningsmekanismer:*  Binder til glukokortikoid-receptor i cellers cytoplasma --> ændret genekspression --> ændring i genprodukt =>   * øget syntese af antiinflammatoriske cytokiner, * opregulering af beta2-adrenoreceptorer, * nedsat syntese af proinflammatoriske cytokiner og COX2   => antiinflammatorisk virkning, reduktion af bronkial hyperaktivitet, forbedring af lungefunktion og færre symptomer.  *Administration:*  Inhalation.  *Indikationer:*  Astma, KOL.  *Bivirkninger:*  Hæshed og oral candidiasis.  *Farmakokinetik:*   * Absorption; Administreres via inhalation og deponeres i lungerne. Lav peroral biotilgængelighed. * Anslagstid; 30 min ca. * Dosis; 800-1600 ug pr.døgn. |