**NON-OPIOID-ANALGETIKA  
NSAID’er**Nonsteroidal anti-inflammatory drugs.  
  
Inflammation  
- Vævsbeskadigelse  
- Phospolipase A2  
- Fosfolipider omdannes til arakodinsyre  
- Substrat for COX1 og COX2

**Non-opioider og sekundær analgetika  
- Inkl. antiepileptika**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **COX-1** | **COX-2** |
| **Enzymatisk omdannelse af arakidonsyre til:** | Prostaglandiner   * PGE2 og PGI2   Thromboxan (blodpladekomponent)   * TXA2 | Prostaglandiner   * PGE2 og PGI2 |
| **Secenering** | Konstant *Prostaglandiner*   * Nyre * Mave-tarm-kanal   *Thromboxan* * Endothel | Konstant *Prostaglandiner*   * Endothel (kun PGI2)   Lejlighedsvist  *Prostaglandiner*   * Inflammationsrespons |
| **Effekt** | Prostaglandiner   * Sv.t. COX-2 (sekundært) * Vedligeholdelse af renalt blodomløb (nyren) * Gastrisk mucussecenering (MTK)   Thromboxan   * Blodpladeaggregering (positivt feedbackmolekyle som frigives fra blodplader) * Vasokonstriktion i endothel | Prostaglandiner   * Inflammationsfremkaldende * Smertefremkaldende * Feberfremkaldende * Vasodilatation i endothel (kun PGI2) |
| **Overordnet COX-hæmningseffekt (NSAID-induceret)** | Prostaglandiner   * Hæmmet nyrefunktion * Gastrointestinale bivirkninger såsom mavesår (manglende mucussecering) * Desuden sv.t. COX-2 (minus slagtilfælde)   Thromboxan (TXA2)   * Antitrombotisk (hæmmer hæmostase – øget blødningstendens) * Vasodilation Hvis COX-1 hæmmes vil kun COX-2 være aktiv og inducere vasodilatation | Prostaglandiner   * Antiinflammatorisk * Analgetisk (fjerner smerte) * Antipyretisk (feberhæmmende) * Slagtilfælde Skyldes manglende dannelse af PGI2 som normalt står for vasodilatation. Nu tippes vægten i TXA2’s favør - vasokonstriktion og blodpladeaggregering fremskyndes |
| **Overordnet hæmningsindikation** | * Inflammation (reumatiske sygdomme) * Svage smerter * Feber | * Inflammation (reumatiske sygdomme) * Svage smerter * Feber |

**NSAID-analgetika**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Ibuprofen** | **Naproxen** | **Diclofenac** | **ASA (aspirin/magnyl)** |
| **Type** | Non-opioid, non-selektiv COX-hæmmer | Non-opioid, non-selektiv COX-hæmmer | Non-opioid, non-selektiv COX-hæmmer | Non-opioid, selektiv COX-1-hæmmer |
| **Virkning** | Hæmmer dannelse af prostaglandiner og thromboxan | Hæmmer dannelse af prostaglandiner og thromboxan | Hæmmer dannelse af prostaglandiner og thromboxan | Hæmmer dannelse af prostaglandiner og thromboxan |
| **Effekt** | Antiinflammatorisk  Analgetisk  Antipyretisk | Antiinflammatorisk  Analgetisk  Antipyretisk Antitrombotisk | Antiinflammatorisk  Analgetisk  Antipyretisk  Antitrombotisk | Antiinflammatorisk Analgetisk Antipyretisk Antitrombotisk |
| **Indikation** | Reumatiske sygdomme Inflammation generelt Svage smerter Feber | Reumatiske sygdomme Inflammation generelt Svage smerter Feber | Reumatiske sygdomme Inflammation generelt Svage smerter Feber | Reumatiske sygdomme Inflammation generelt Svage smerter Feber |
| **Kontra-indikation** | Nyreinsufficiens  Blødesyge Mavesår | Nyreinsufficiens Blødesyge Mavesår | Nyreinsufficiens Blødesyge Mavesår | Nyreinsufficiens  Blødesyge Mavesår |
| **Interaktioner** | Loop-diuretika (se disp. 16) | Loop-diuretika (se disp. 16) | Loop-diuretika (se disp. 16) | Loop-diuretika (se disp. 16) |
| **Bivirkning** (værst for ASA) | Øget blødning COX-1: mangel på thromboxan (TXA2) giver insufficient blodpladeaggregering (antithrombotisk)  Gastrointestinale traumer COX-1: mangel på PGI2 og PGE2 som inducerer gastrisk mucussecernering | Øget blødning COX-1: mangel på thromboxan (TXA2) giver insufficient blodpladeaggregering (antithrombotisk)  Gastrointestinale traumer  COX-1: mangel på PGI2 og PGE2 som inducerer gastrisk mucussecernering | Øget blødning COX-1: mangel på thromboxan (TXA2) giver insufficient blodpladeaggregering (antithrombotisk)  Gastrointestinale traumer COX-1: mangel på PGI2 og PGE2 som inducerer gastrisk mucussecernering | Øget blødning Mangel på thromboxan (TXA2) giver insufficient blodpladeaggregering (antithrombotisk)  Gastrointestinale traumer Mangel på PGI2 og PGE2 som inducerer gastrisk mucussecernering |
| **Admini-stration** | Peroralt | Peroralt | Peroralt | Peroralt |

**Andre non-opioide analgetika samt kombinationspræparater**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Paracetamol** | **Kodymagnyl (sv.t. ASA)** |
| **Type** | Non-opioid, non-selektiv COX-hæmmer | Kombinationspræparat:  ASA + kodein, dvs. non-opioid, selektiv COX-1-hæmmer (NSAID) + μ-opioid-receptor-agonist |
| **Virkning** | Hæmmer dannelse af prosta-glandiner og thromboxan | ASA Hæmmer dannelse af prostaglandiner og thromboxan  Kodein Postysnaptisk (kappa-receptor):  - Åbner K+-kanaler - Hyperpolarisering |
| **Effekt** | *Ikke antiinflammatorisk* Analgetisk Antipyretisk  Antithrombotisk | Antiinflammatorisk Analgetisk Antipyretisk Antithrombotisk |
| **Indikation** | Svage smerter Feber | Inflammation Svage smerter Feber |
| **Kontra-indikation** | Leverinsufficiens (hepatotoxisk – metaboliseres i lever) | Nyreinsufficiens Blødesyge Mavesår |
| **Bivirkning** | Få ved korrekt dosering Leverskade ved overdosis | Øget blødning COX-1: Mangel på thromboxan (TXA2) giver insufficient blodpladeaggregering   Gastrointestinale traumer COX-1: Som følge af mangel på PGI2 og PGE2 som normalt inducerer gastrisk mucussecernering  Kodein Respirationsdepression Sedation Afhængighed |
| **Admini-stration** | Peroralt | Peroralt |

**ANTIEPILEPTIKA (sekundær analgetika)  
Epilepsi**Et epileptisk anfald er et *symptom* i form af ændret adfærd, sansning eller bevidsthed (sommetider kramper). Det er derfor ikke en sygdom, men et symptom på en eller flere sådanne!   
  
Epileptiske anfald skyldes *synkroniserede elektriske udladninger i supraspinale neuroner*.   
Ved et epileptisk løber den excitatoriske neurontransmission så at sige løbsk som følge af højfrekvent aktionspotentialefyring.   
  
Der findes to typer epileptiske anfald:

1. Fokale anfald  
   Også kendt som partielle anfald – disse anfald er begrænset til neuroner enkelte steder i hjernen, dvs. lokalt.
2. Generaliserede anfald  
   Som starter lokalt, men siden spreder sig til resten af hjernen.

Hvad sker der normalt?   
Den excitatoriske neurontransmission under et epileptisk anfald er for så vidt uændret mhp. virkningsmekanisme (det er altså den øgede transmissions*frekvens,* der udgør et problem).   
  
*Excitering*  
Når et aktionspotentiale i et excitatorisk neuron når axonterminalen, gennem kontinuerlig åbning af spændingsafhængige Na+-kanaler langs axonet, åbnes spændingsafhængige Ca2+-kanaler. Disse depolariserer membranen yderligere og bistår med frigivelsen af neurotransmitteren glutamat.   
  
Glutamat binder postsynaptisk til AMPA- og NMDA-receptorer hvormed Na+ strømmer ind i cellen, gennem de to ligand-gatede ionkanaler. Dette bevirker i postsynaptisk aktionspotentialefyring, som følge af cellens depolarisering.   
  
*Inhibering*Det postsynaptiske neuron moduleres af såkaldte *inhibitoriske* neuroner, som anvender neurotransmitteren GABA. GABA binder til den postsynaptiske celles GABAA-receptorer, hvormed Cl- strømmer ind i cellen. Dette modvirker den glutamatinducerede depolarisering hvormed aktionspotentialet altså søges inhiberet.   
  
Hvad sker der under epileptiske anfald)  
Under et epileptisk anfald står det klart, at inhiberingsmekanismen ”taber kampen” mod de løbskløbne excitatoriske neuroner.   
  
**Antiepileptika**   
Antiepileptisk medicin virker gennem 2 overordnede mekanismer:

1. Præsynaptisk:   
   Modulering af spændingsafhængige Na+- og Ca2+-kanaler  
   *Eksempler*

* Gabapentin: blokerer T-type Ca2+-kanal hvormed glutamatfrigivelse hæmmes
* Karbamazepin: forlænger Na+-kanalernes refraktærperiode hvilket hæmmer højfrekvens

1. Postsynaptisk  
   Opregulering af synaptisk inhibering (GABA)   
     
   *Eksempler*

* Benzodiazepin: binder til GABAA-receptor hvor den virker som allosterisk facilitator gennem affinitetsmodulering – hermed øges det aktive sites affinitet for GABA (kategoriseres under anxolytika/hypnotika)

Sekundær analgetisk effekt  
Antiepileptika har sekundær analgetisk effekt, idet også smertesignaler kan hæmmes vi ovenstående mekanismer. Signalet mellem 1. neuron (med nociceptor-nerveterminal) og 2. neuron i det dorsale baghorn hæmmes altså dels ved nedregulering af 1. neuronets fyringsfrekvens (Na+-kanalernes forøgede refraktærperiode), nedregulering af glutamatfrigivelse (blokering af T-type Ca+-kanaler) samt opregulering af synaptisk inhibering (GABA).