Pijnbestrijding bij het bewegingsapparaat door de eeuwen heen van plant tot tablet.

Wilg = salix alba





Jo (J.) Zuketto

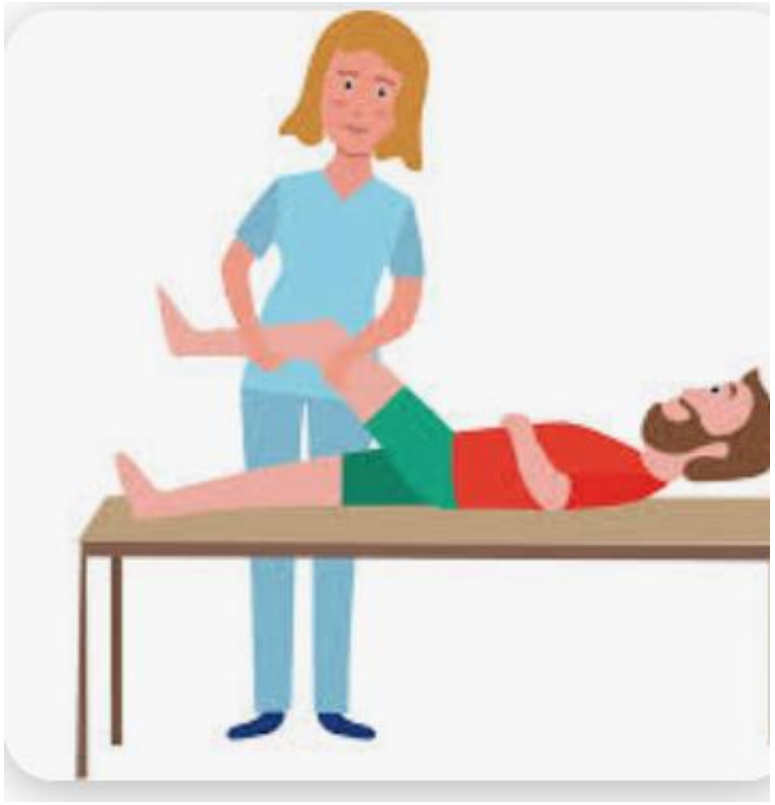
apotheker niet praktiserend

Farmacie



symptoombestrijding

Fysiotherapie



Behandeling van de oorzaak van de pijn

Persoonlijke herinneringen aan de Fysiotherapie- behandeling van Polio

Madame Th. Bugnet-van der Voort

De **Bugnet - methode** (houdingsweerstandstherapie) een specifieke fysiotherapeutische behandelmethode die in Nederland bekend werd tijdens de polio-epidemieën. Het is gericht op het behandelen van patiënten met houdings- en bewegingsproblemen, waaronder paresen (gedeeltelijke verlammingen) en paralyses (verlammingen) als gevolg van polio.

Geschiedenis van de pijnstilling		Uitvinder	
Bilzen kruid	**Vanaf stenen tijdperk**		**Isolatie Scopolamine, Hyoscyamine atropine**
Opium	**3400 v Christus**		**Morfine codeïne**
Cannabis	**2700-2800 v Christus**		
Wilgenbast	**1500 v Christus**		**salicine**
Morfine-isolatie uit Opium	1804-1805	Friedrich Sertürner	
Paracetamol	1878 ontdekt. Vanaf 1950 op de markt	Harmon Worthrop Morse	
Aspirine - Acetylsalicylzuur	1897	Felix Hoffman/ Arthur Eichengrün	
NSADI's	Vanaf 1950	Meerdere Fabrikanten	
COX 2 - remmers	Vanaf 1999	Meerdere Fabrikanten	

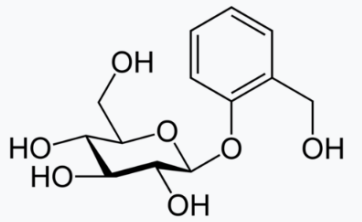
Geschiedenis van de pijnstilling		Uitvinder	
Bilzen kruid	Vanaf stenen tijdperk		Isolatie Scopolamine, Hyoscyamine atropine
Opium	3400 v Christus		Morfine codeïne
Cannabis	2700-2800 v Christus		
Wilgenbast	1500 v Christus		salicine
Morfine-isolatie uit Opium	1804-1805	Friedrich Sertürner	
Paracetamol	1878 ontdekt. Vanaf 1950 op de markt	Harmon Worthrop Morse	
Aspirine - Acetylsalicylzuur	1897	Felix Hoffman/ Arthur Eichengrün	
NSADI's	Vanaf 1950	Meerdere Fabrikanten	
COX 2 - remmers	Vanaf 1999	Meerdere Fabrikanten	

Wilgenbast – Salix alba

Bevat

Salicine

Structuurformule en molecuulmodel



Structuurformule van D(–)-salicine

Algemeen

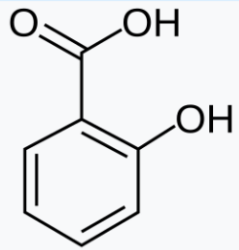
Chemische formule	$C_{13}H_{18}O_7$

Moeras spirea

Wordt in de maag omgezet tot salicylzuur

Salicylzuur

Structuurformule en molecuulmodel



Structuurformule van salicylzuur

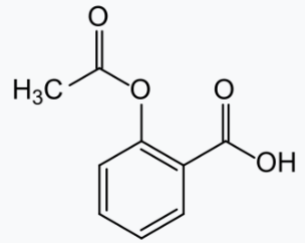
Algemeen

Chemische formule	$C_7H_6O_3$

Maagschade

Acetylsalicylzuur

Chemische structuur



Structuurformule van acetylsalicylzuur

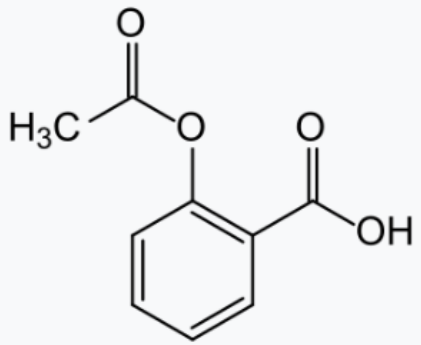
Wordt snel opgenomen in het bloed en verblijft korter in de maag

Nomenclatuur Salicylzuur en Aspirine

Salix alba

Acetylsalicylzuur

Chemische structuur



Structuurformule van acetylsalicylzuur

Salix alba

Acetylsalicylzuur

Moeras**spir**ea

Salicylzuur

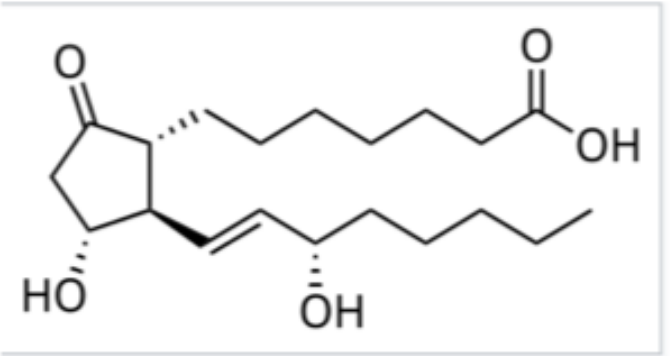
Aspirine

Werkingsmechanisme van de pijn medicatie

Hiervoor zijn de prostaglindines verantwoordelijk.

Prostaglandinen zijn lokale, hormoonachtige vetzuren die in bijna alle weefsels voorkomen
De prostaglandine worden aangemaakt door de enzymen cyclo-oxygenase 1 en 2 (COX 1 en 2)

COX-1 is continu in het lichaam aanwezig en actief voor maagbescherming en bloedstolling.
COX-2 wordt vooral aangemaakt tijdens ontstekingen, pijn en koorts

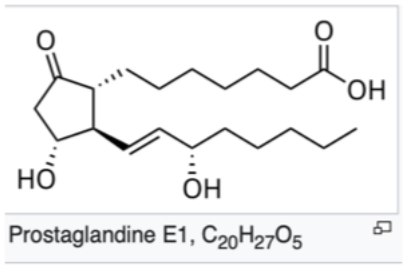


Prostaglandine E1, $C_{20}H_{27}O_5$

Wat doet COX-2

pijndrempel

verlagen

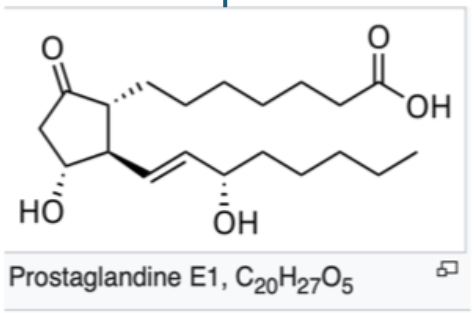


produceren

COX-2 – cyclo-oxygenase-2

pijndrempel

verhogen



remmen

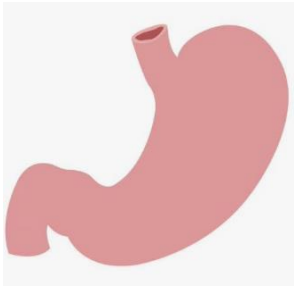
COX -2– cyclo-oxygenase-2

remmen de productie van

NSAID's

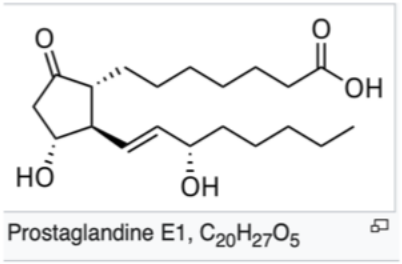
Salicylzuur Paracetamol

Wat doet COX-1



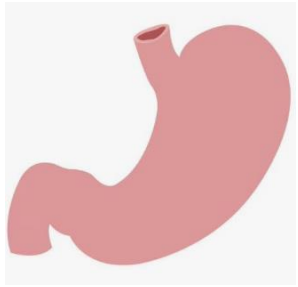
maag

↑ Beschermen de maagwand

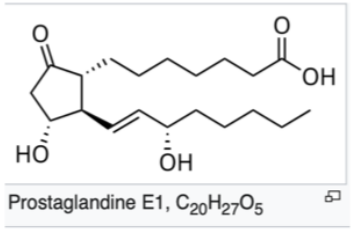


↑ produceren

COX-1 – cyclo-oxygenase-1



↑ Minder bescherming van de maagwand



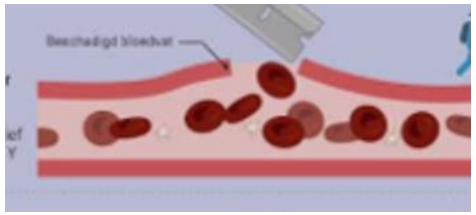
↑ remmen

COX-1 – cyclo-oxygenase- 1

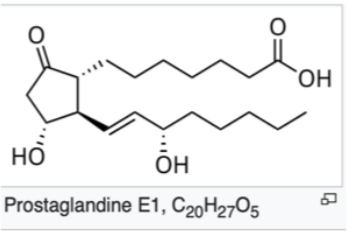
↑ remmen de productie van

NSAID's

Salicylzuur



↑ Remt de samenklonting van de bloedplaatjes



↑ remmen

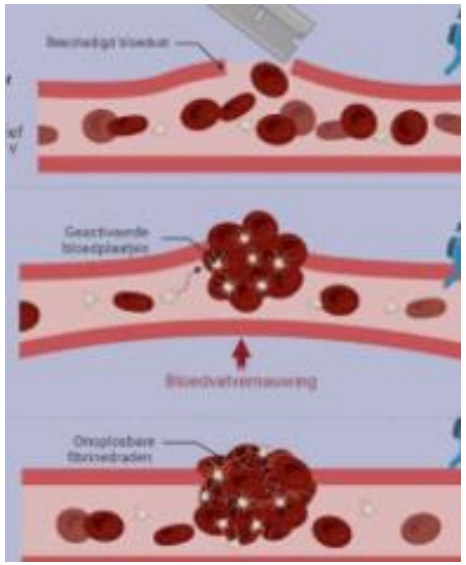
COX-1– cyclo-oxygenase- 1

↑ remmen de productie van

NSAID's

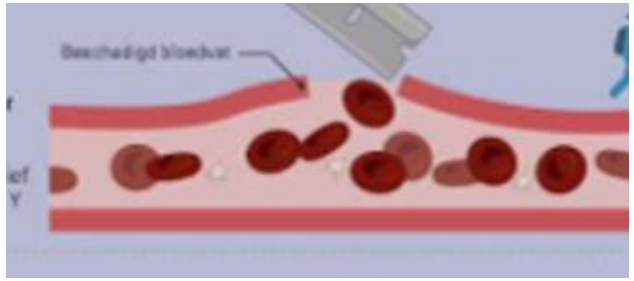
Salicylzuur

Bloedstolling



COX-1 regelt de samenklonting van de bloedplaatjes

COX-1 en COX-2 (cyclo-oxygenase 1 en 2) zijn enzymen die prostaglandinen produceren



Remt de samenklonting van de bloedplaatjes

COX 1

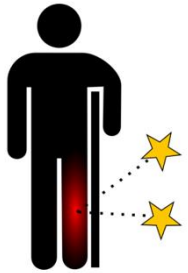
remmen de productie van

NSAID's

Salicylzuur

(Acetyl)salicylzuur

Pijn

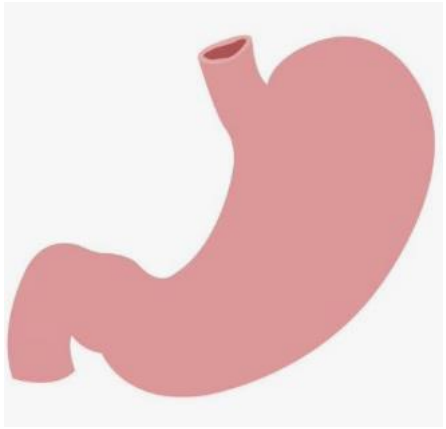


Koorts



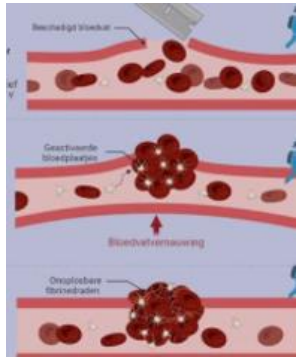
Verhogen van de pijndrempel/koorts werend

Maag



Minder bescherming van de maagwand

Bloedstolling



Remt de samenklonting van de bloedplaatjes

Acetylsalicylzuur acetyleert COX 1

COX 2 wordt aangemaakt bij pijn ontsteking en koorts

COX 2 wordt geblokkeerd door Acetylsalicylzuur

COX 1 beschermt de maagwand
COX 1 wordt geblokkeerd door Acetylsalicylzuur

COX 1 actief bij de bloedstolling

COX-1 en COX-2 (cyclo-oxygenase 1 en 2) zijn enzymen die prostaglandinen produceren

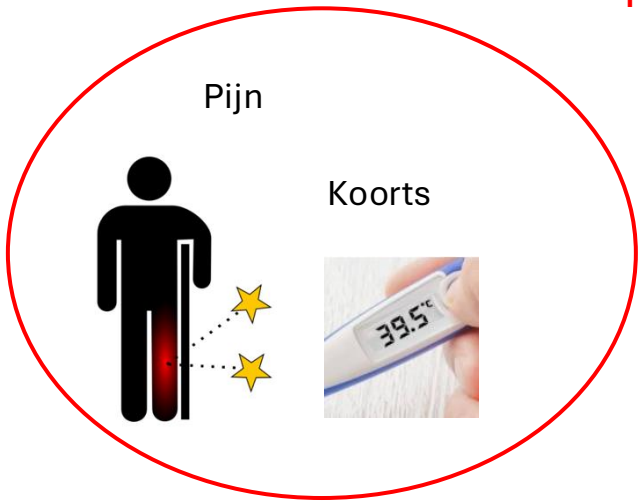
(Acetyl)salicylzuur

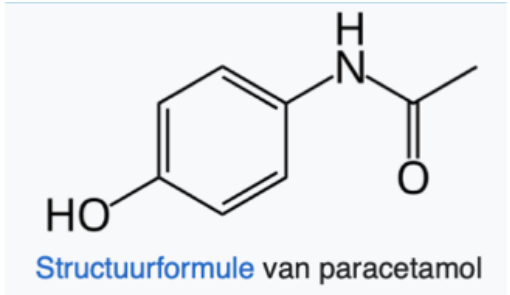
Acetylsalicylzuur

Overzicht medicatie pijnstillers

- **Vermindert pijn en koorts.**
- **Heeft een bloedverdunnend effect.**
- **De beschermende werking op de maagwand neemt af**

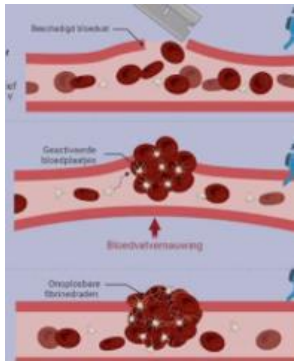
Paracetamol





Structuurformule van paracetamol

Bloedstolling



Geen invloed op de bloedstolling

Verhogen van de pijndrempel/koorts werend

Vermindert de aanmaak van prostaglandinen

Blokkade van COX 1 en 2 in hersenen en het centrale zenuwstelsel -waardoor geen invloed op bloedstolling en maag

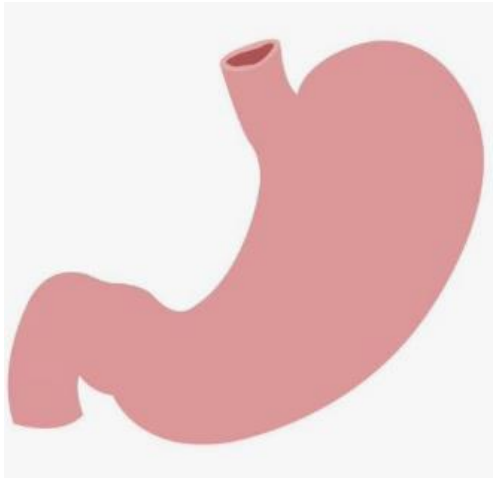
COX 2 wordt geblokkeerd door Paracetamol

COX 1 wordt geblokkeerd door Paracetamol

Paracetamol

COX-1 en COX-2 (cyclo-oxygenase 1 en 2) zijn enzymen die prostaglandinen produceren

Maag



Paracetamol werkt pas in de dunne darm en irriteert de maag niet

Overzicht medicatie pijnstillers

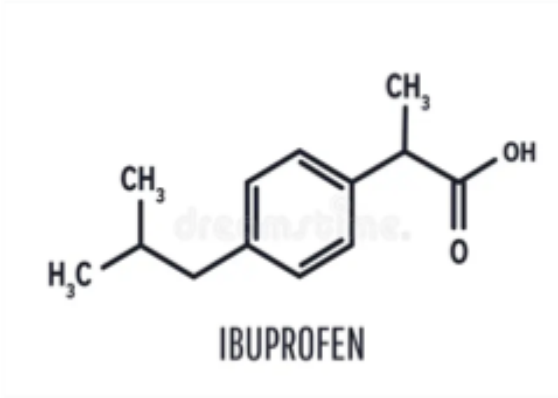
Prostaglandines - remmers

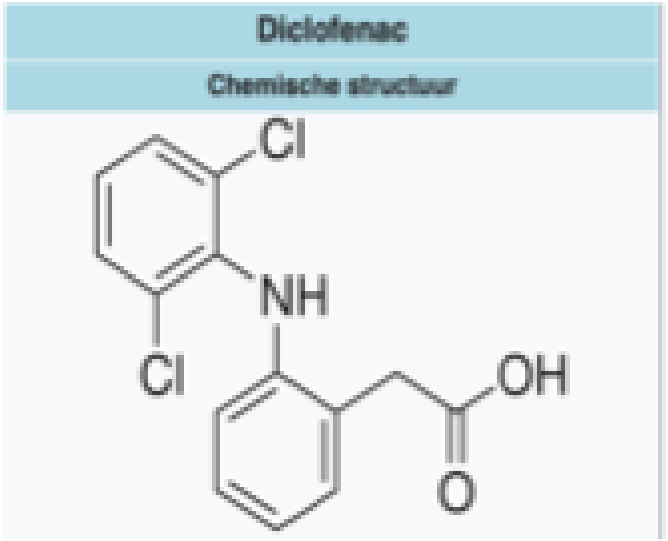
Acetylsalicylzuur

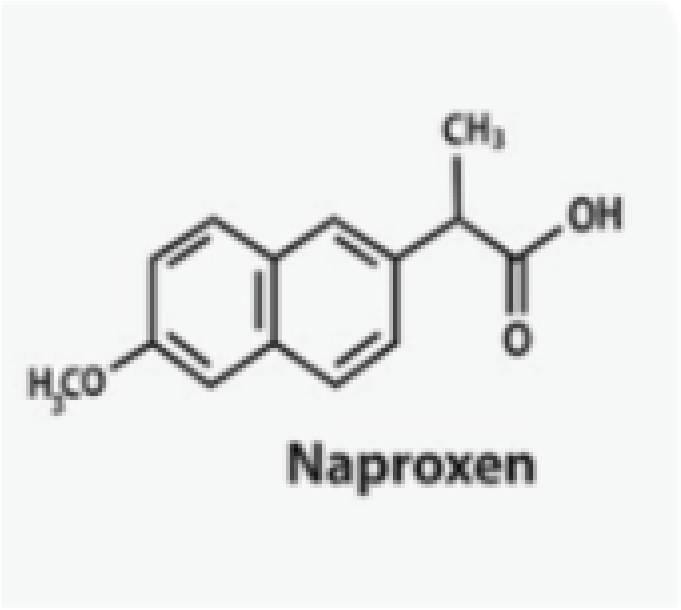
- Vermindert pijn koorts.
- Heeft een bloedverdunnend effect.
- De beschermende werking op de maagwand neemt af

Paracetamol

- Werkt pijnstillend en koortsverlagend.
- Is niet bloedverdunnend
- Irriteert het maagslijmvlies niet







De klassieke NSAID’S (Ibuprofen, Diclofenac en Naproxen) remmen zowel COX 1 als COX 2- waardoor er behalve pijnstilling ook schade aan de maag kan optreden

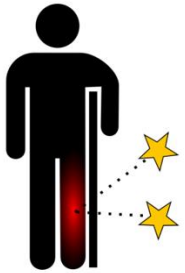
NSAID’s hebben een bloedplaatjes remmende werking ,werken bloedverdunnend en verhogen het risico op bloedingen

NSAID's

Pijn

Ontsteking





Koorts

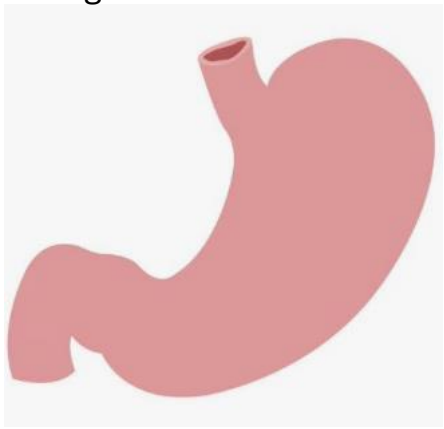


COX 2 wordt aangemaakt bij pijn ontsteking en koorts

COX 2 wordt geblokkeerd door **NSAID's**

Verhogen van de pijndrempel- koortswerend- remming van de ontsteking

Maag

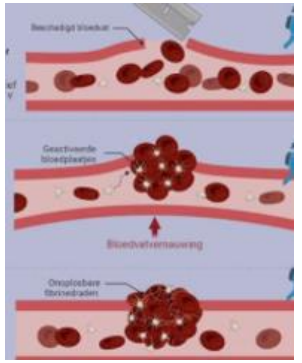


COX 1 beschermt de maagwand

Minder bescherming van de maagwand

COX 1 wordt geblokkeerd door **NSAID's**

Bloedstolling



Remt de samenklonting van de bloedplaatjes

COX 1 actief bij de bloedstolling

COX 1 wordt geblokkeerd door **NSAID's**

COX-1 en COX-2 (cyclo-oxygenase 1 en 2) zijn enzymen die prostaglandinen produceren

NSAID's

Overzicht medicatie pijnstillers

Prostaglandines - remmers

Acetylsalicylzuur

- Vermindert pijn en koorts.
- Heeft een bloedverdunnend effect.
- De beschermende werking op de maagwand neemt af

Paracetamol

- Werkt pijnstillend en koortsverlagend.
- Is niet bloedverdunnend
- Irriteert het maagslijmvlies niet

NSAID's

Ibuprofen, Diclofenac, Naproxen

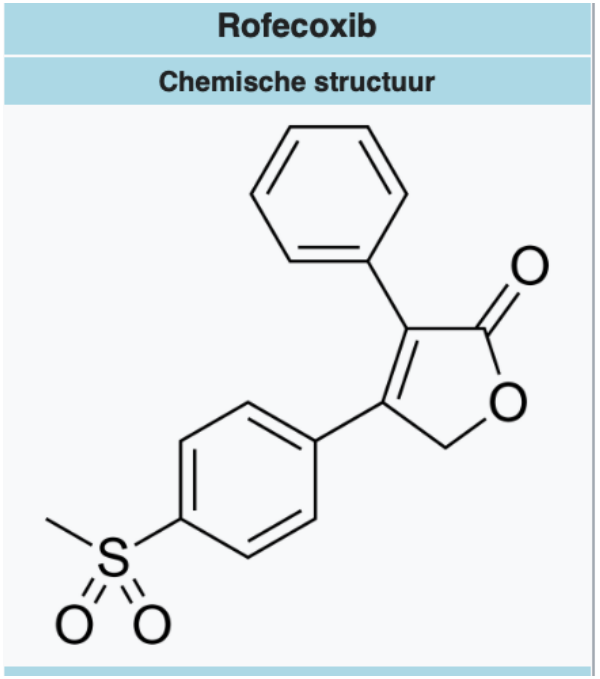
- **Werken snel tegen pijn en ontstekingen (o.a. gewrichts- en hoofdpijn), maar hebben risico's op maagklachten en hart- en vaatproblemen en verdunnen het bloed**

Selectieve COX 2 remmers

Vioxx (Rofecoxib) / Celecoxib

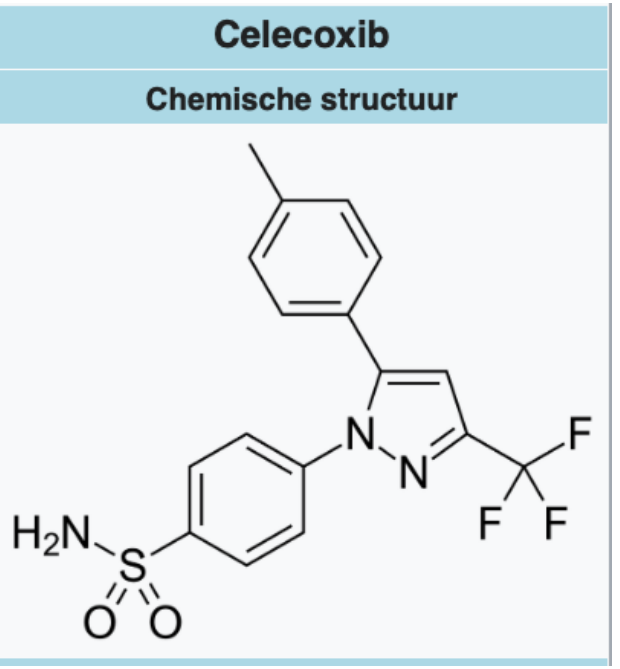
Rofecoxib

Chemische structuur



Celecoxib

Chemische structuur



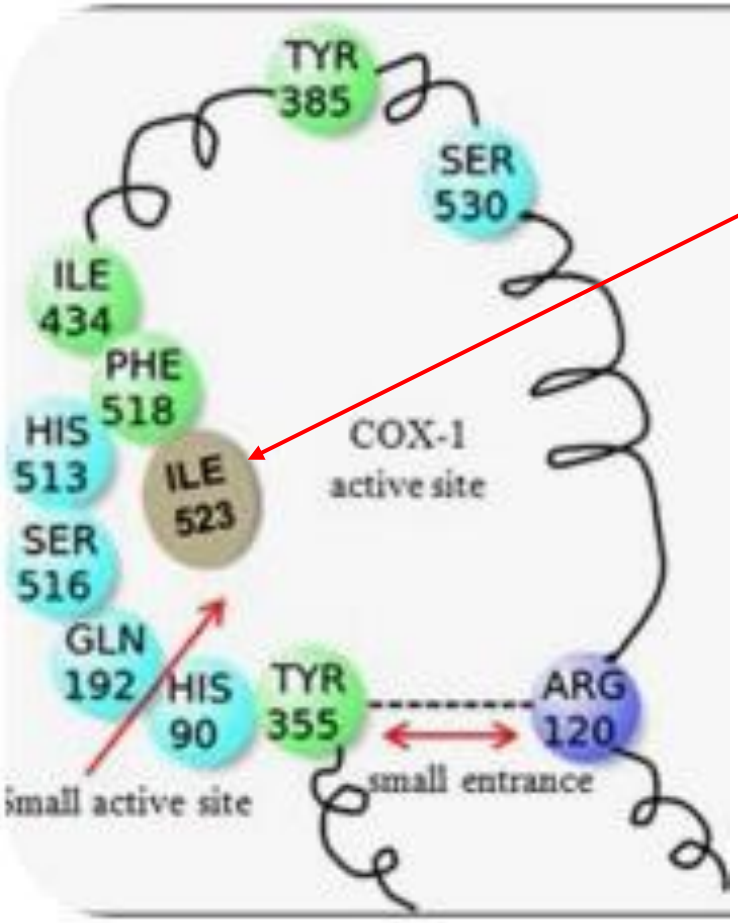
Toen bekend was, dat COX-2 het werkzame enzym was en COX-1 verantwoordelijk was voor de bijwerkingen, is het plan gemaakt om geneesmiddelen te ontwikkelen, die alleen invloed hebben op COX-2.

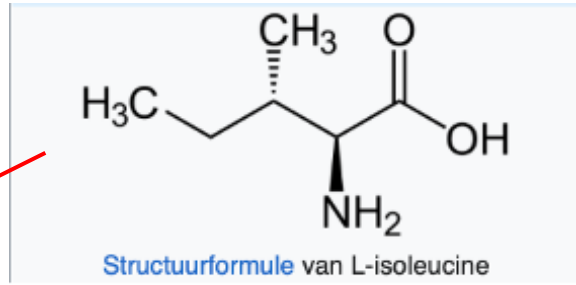
De middelen, die ontwikkeld zijn, zijn Vioxx en Celecoxib.

Voor de ontwikkeling werd gebruik gemaakt van de “Sleutel - slot” theorie.
Er werd een molecuul gebouwd, dat als een sleutel paste in het slot COX-2.

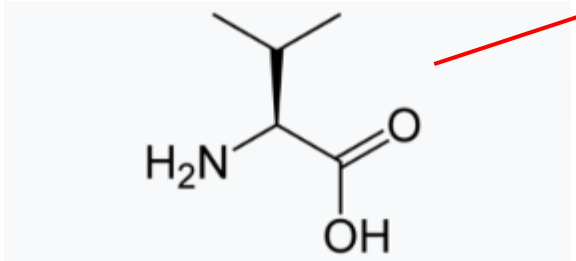
COX-1: Bevat het omvangrijke aminozuur **Isoleucine** op positie 434 en 523. Dit vernauwt de toegang,

COX-2: Bevat het kleinere aminozuur **Valine** op positie 434 en 523. Hierdoor ontstaat een grotere toegang.

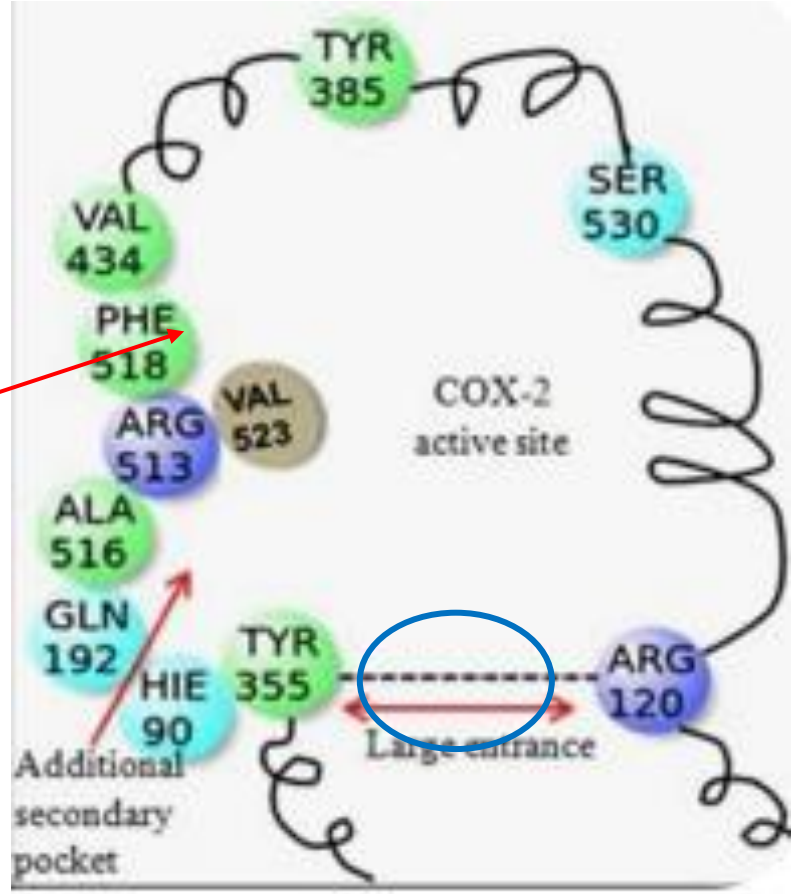




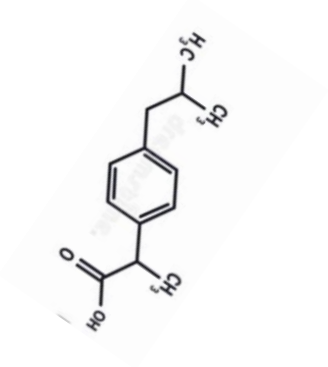
Structuurformule van L-isoleucine



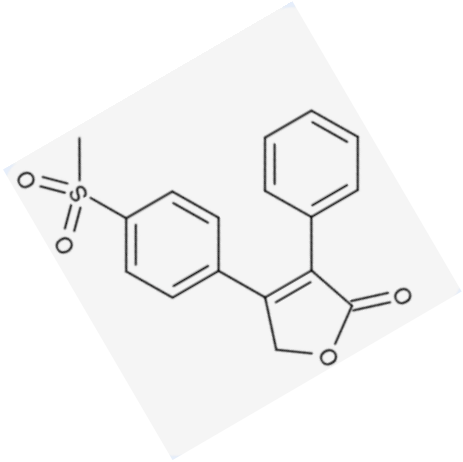
△ Structuurformule van L-valine



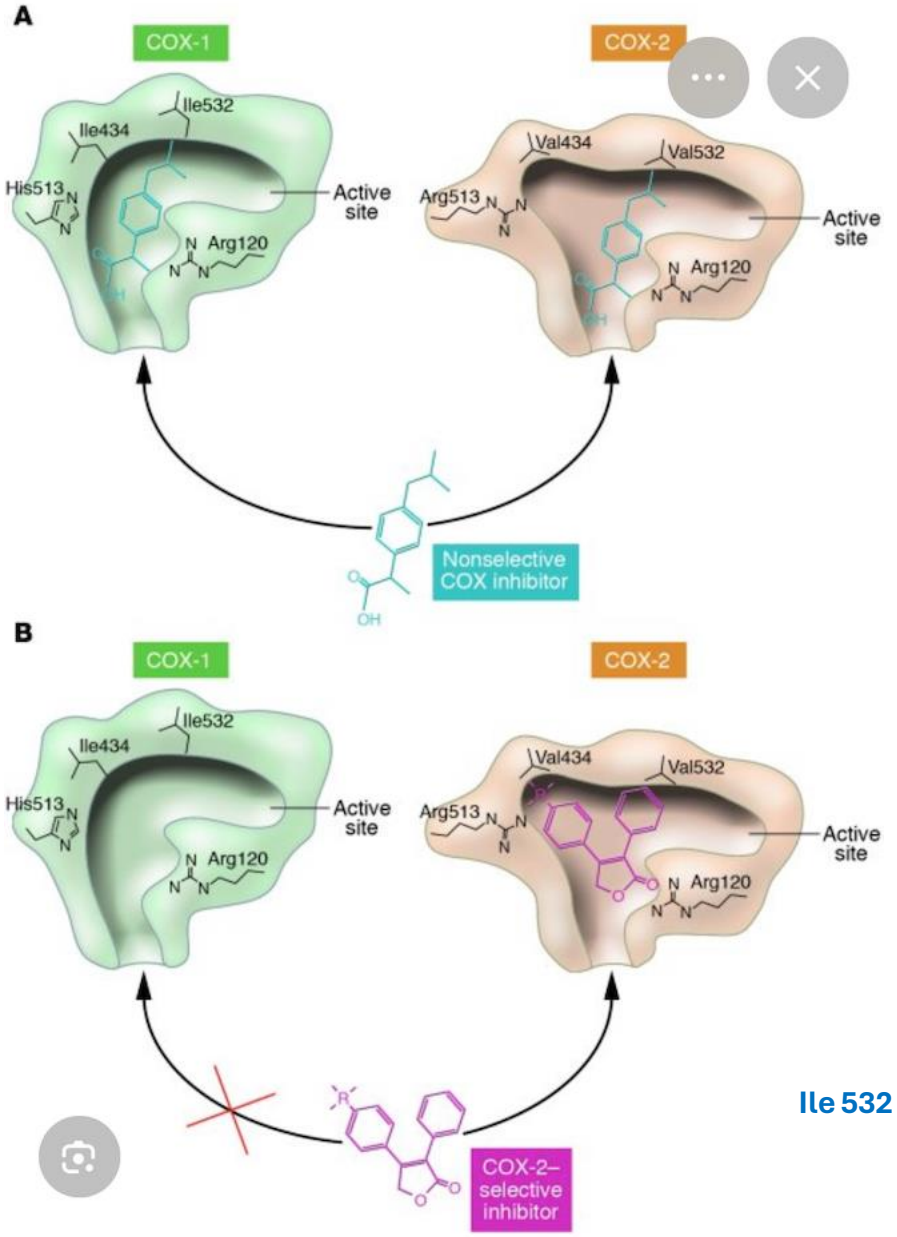
Dit structurele verschil maakt de ontwikkeling van specifieke COX-2-remmers mogelijk, die te groot zijn om in de pocket van COX-1 te passen.



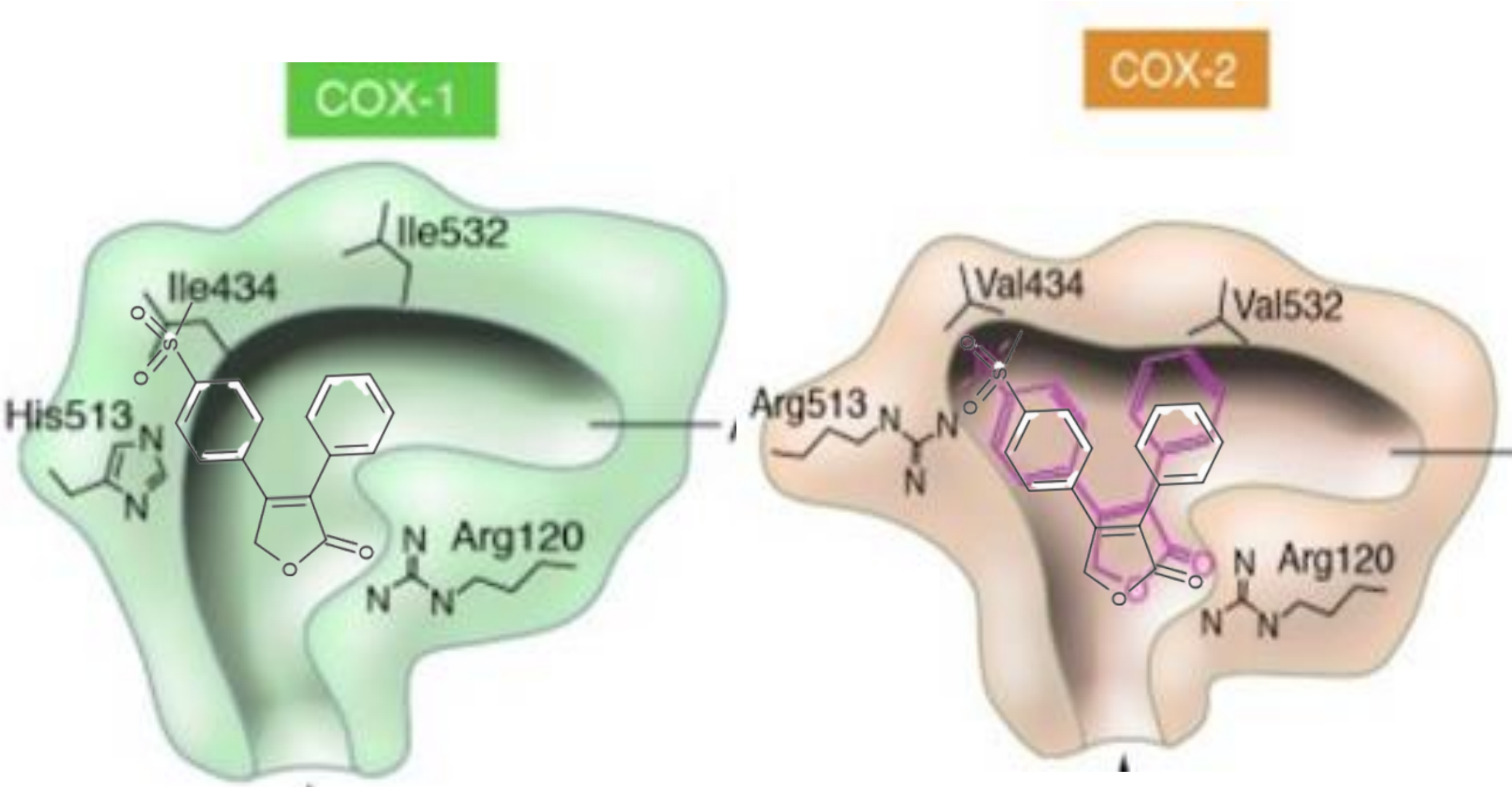
Ibuprofen



Vioxx (Rofecoxib)



Ile 532 en Val 532 = Ile 523 en Val 523


COX-1
Ile532
Ile434
His513
Arg120
COX-2
Val434
Val532
Arg513
Arg120

Prostaglandines - remmers

Overzicht medicatie pijnstillers

Acetylsalicylzuur	• Vermindert pijn en koorts. • Heeft een bloedverdunnend effect. • De beschermende werking op de maagwand neemt af
Paracetamol	• Werkt pijnstillend en koortsverlagend. • Is niet bloedverdunnend • Irriteert het maagslijmvlies niet
NSAID's Ibuprofen, Diclofenac, Naproxen	• Werken snel tegen pijn en ontstekingen (o.a. gewrichts- en hoofdpijn), maar hebben risico's op maagklachten en hart- en vaatproblemen
Selectieve **COX 2 remmers** **Vioxx** **Celecoxib**	• **Werking als NSAID's** • **Veel minder maag- en darmproblemen** • **Ernstige hart problemen in Vioxx in 2004 van de markt gehaald**.

NSAID’s in het oppervlakte water

- https://www.medischcontact.nl/actueel/laatste-nieuws/nieuwsartikel/rivm-diclofenac-meest-milieubelastende-pijnstiller

NSAID's (niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen)
zoals **diclofenac, ibuprofen en naproxen** vormen een risico voor het Nederlandse oppervlaktewater. Vooral diclofenac, vaak gebruikt als huidgel, draagt bij aan milieuschade. Via de douche en het riool komen deze resten in rivieren en meren terecht, wat schadelijk is voor waterorganismen.
De veiligste pijnstiller voor het milieu is paracetamol

Opium werd in 1525 in Europa als medicinale drank geïntroduceerd. Het drankje droeg de naam laudanum en was gemaakt van alcohol en opium. Het werd door zowel volwassenen als kinderen gebruikt als slaap- en pijnstillend middel en was erg populair.

Een farmaceutische pot met het opschrift **Requies Puer** (Latijn voor "Rust voor het Kind" of "Kinderslaap")

Berucht is de Mrs Winslows Soothing Sirup. “De baby killer “
**
De siroop, die opium bevat, werd gegeven aan baby's en zuigelingen om ze te laten slapen en ook tijdens het krijgen van tanden.
In Engelse confectie fabrieken, waar de moeders, werknemers hun baby’s meebrachten werd deze siroop versterkt.
Dit leidde tot veel ongelukken zelfs met dodelijke afloop.



** De belangrijkste werkzame bestanddelen waren:
- **Morfinesulfaat:** Ongeveer 65 mg per vloeibare ounce (ca. 30 ml).
- **Alcohol**.
- **Natriumcarbonaat** (Soda).
- **Spirits foeniculi** (Venkelgeest/venkelalcohol).
- **Aqua ammonia** (Ammonia-oplossing).