|  |  |
| --- | --- |
| **Fag :**  **Farmakologi** | **År:**  2015 |
| **Emne** | **Noter** |
| **Smertefysiologi**  **Smertesystemet**  **Smertesignalernes transmission**  Signalsubstanser ved perifer sensation:  Typer af nociceptorer:  Transmittersubstanser ved central sensation:  **Endogen smertemodulation:**  Regulerende endogene stoffer:    **Smertetyper:**  Akutte smerter og kroniske smerter:  Neuropatiske smerter:  Kroniske nociceptive smerter: | Smerte: en ubehagelig sensorisk og emotionel oplevelse associeret med aktuel eller potentiel vævsskade eller beskrevet med termer svarende til sådan skade. Subjektiv!  Overfører indkommende smertestimuli til hjernen hvor smerten opfattes subjektivt. Ved vævsskade aktiveres smertereceptorer (nociceptorer), der er frie nerveender i fx hud, muskler og sener. Via det afferente system ledes aktiviteten via perifere neuroner til rygmarvens baghorn, hvor sekundære neuroner aktiveres og løber op igennem medulla spinalis til thalamus hvor de synapser med et 3. neuron til det sted i hjernen hvor smerte kan opfattes.  Aktivering af nociceptorer sker ved en række substanser der frigives ved vævsskaden som følge af en kemisk, mekanisk elle termisk påvirkning.  Substanserne kan være H+, K+, ATP, interleukiner , vækstfaktorer, bradykinin og prostaglandiner, m.fl. Fra blodkarrene frigives fx serotonin og histamin, mens der fra frie nerveender frigives substans P.  Nogle substanser aktiverer nociceptoren direkte, mens andre øger deres følsomhed for andre aktiverende faktorer. Ved tilstrækkelig stimuli af nociceptorer opstår nerveimpulser som følge af en depolarisering i cellemembranen.  Nociception: En fysiologisk smerte der ophører når stimuli ophører.   * **C-fibre:** Tynde og umyelinerede nervefibre med langsom ledningshastighed. De fleste er polymodale, dvs. de responderer på forskellige stimuli (varme, tryk, kemisk stimuli). C-fibrene udgør også en gruppe der kaldes silent nociceptorer der kan aktiveres af inflammation. * **A(delta)-fibre:** tynde, myelinerede nervefibre med hurtig ledningshastighed. Responderer på varme og mekanisk stimuli.   Nociceptorerne (1. neuron) synapser med 2. neuron i baghornet af medulla spinalis, hvor de væsentligste transmittersubstanser er excitatoriske aminosyrer som glutamat (der er den mest udbredte stimulerende/excitatoriske neurotransmitter i CNS) og aspartat samt en række peptider herunder CGRP og subtans P der binder til receptorer på det postsynaptiske neuron. Binding hertil forårsager åbning af Na+ kanaler hvorfor cellemembranen depolariseres 🡪 impuls opstår og signalet sendes videre til hjernen.  Nedenstående figur viser det præsynaptiske neuron, der frisætter neurotransmittorer, som binder til receptorer på det postsynaptiske neuron hvorved et impuls opstår.  Macintosh HD:Users:mettejessen:Desktop:Skærmbillede 2015-11-13 kl. 09.08.33.png  Mængden af smerteimpulser der slipper igennem og medvirker til smerteopfattelse reguleres/moduleres af endogene mekanismer. Descenderende neuroner fra hjernen, hjernestammen og medulla spinalis kan have en smertehæmmende (inhibitorisk) effekt, men kan også have en forstærkende effekt.  Det modulerende system er afhængig af endogene stoffer, der omfatter opioider, GABA-erge neuroner og biogene aminer (serotonin og noradrenalin).   * **Opioidpeptider**: Er polypeptider med morfinlignende effekt. Stimulation af opioidreceptorer medfører hæmning af det receptorbærende neuron. Ved påvirkning af my- og delta-opioidreceptorer åbnes K+ kanaler i det postsynaptiske neuron hvilket medfører hyperpolarisering af neuronet. Påvirkning af kappa- opioidreceptorer nedsætter Ca2+-influks i det præsynaptiske neuron, hvilket hæmmer den præsynaptiske transmitterfrisætning. Begge typer receptor stimuli medfører nedsat impulsledning og dermed færre smerter. Læs mere om disse stoffer senere. * **GABA:** Er den vigtigste og mest udbredte hæmmende neurotransmitter i CNS. Generelt vil en øget GABA-transmission virke inhibitorisk, hvilket er tilfældet for lægemidler som anxiolytika, hypnotika, antiepileptika (fenobarbital og primidon) og antispastika, der virker ved denne mekanisme. Aktivering af GABAA-receptorer på det postsynaptiske neuron medfører øget klorid-influks, hvorved cellen hyperpolariseres. Aktivering af GABAB-receptorer hæmmer dannelsen af cAMP hvilket fører til åbning af kaliumkanaler postsynaptisk hvorved cellen depolariseres. GABAB-receptoren på det præsynaptiske neuron fører også til lukning af calciumkanaler. * **Biogene aminer:** Omfatter serotonin og noradrenalin, som menes at have betydning for de endogene antinociceptive kontrolmekanismer (smertehæmmende mekanismer). Den analgetiske effekt af fx opioidpeptiderne kan reduceres ved at ophæve eller hæmme funktionen af serotonerge eller noradrenerge neuroner. Serotonerge neuroner kan dog hos individet have en smerteforstærkende effekt ved binding til specifik receptor.   Akutte smerter kan ændres til kroniske smerter bla. ved at det nociceptive system undergår ændringer (neuroplasticitet), fx ved degeneration af nogle af de smertemodulerende netværker.  Er en speciel form for kronisk smerte, der skyldes læsion i selve nervesystemet, ses fx ved trigneminusneuralgi. Genereres af skade, dvs. en funktionel ændring i neurale pathways og leder til permanent smerte.  Kronisk smerte grundet permanent vævskade eller vævspåvirkning, ses fx ved atritter og osteoartrose. |
| **Analgetika**  Opdeling  **Opioidanalgetika**  Klassifikation:  Farmakokinetik:  Farmakodynamik:  Tolerence og afhængighed:  Indikationer:  Dosering:  Akut opioidoverdosering:  Kontraindikationer:  Interaktioner:  Stærkvirkende opioider med ren agonisteffekt:  Svagtvirkende opioider:  Opioideffekt kombineret med monoaminerg effekt:  Opioidantagonist:  **Non-opioide analgetika**  **Kombinationspræparater**  **Sekundære analgetika**  Antidepressiver:  Antiepileptika:  Lokalanalgesi:  **Smertebehandling**  Akutte smerter (vævsskade):  Kroniske smerter:  Neuropatiske smerter: | Virker smertestillende uden at påvirke bevidstheden og andre sanser i nævneværdig grad.  Smertestillende lægemidler kan inddeles i følgende grupper:   * opioidanalgetika (narkotiske analgetika, morfika) * non-opioide analgetika (ASA, andre NSAID paracetamol) * Kombinationspræparater (ASA/paracetamol plus opioid) * Sekundære analgetika (antidepressiva, antiepileptika, lokalanalgesi)   Den smertestillende effekt ved opioder skyldes bl.a. indholdet af morfin og kodein. Opioiderne har forskellig receptoraffinitet og farmakokinetik. Morfin er prototypen på en opioid-agonist, og er generelt den standard som andre opioider sammenlignes med.   * Stærke agonister: Er rene agonister og eksempler herpå er Morfin og Metadon. Virker overvejende på my-opioidreceptorer. * Partielle agonister: Er stærke, men pga. de antagonistiske egenskaber kan der ikke opnås lige så høj effekt som med de rene agonister. Virker på både my-, kappa- og delta-opioidreceptorer i forskelligt mønster. * Svage agonister: Omfatter fx Kodein. * Antagonister: Omfatter Naloxon.   Udenfor denne klassificering findes tramadol, der udover opioideffekt formentligt også virker via monoaminerge mekanismer.  Opioidanalgetika absorberes fra tarmen, der er  dog stor forskel på hvor stor en del der metaboliseres ved first pass metabolisme. Opioider elimineres overvejende ved levermetabolisme, og for de fleste er der kort halveringstid og dermed kort virkningstid.  Opioder kan lindre stærke smerter (ved binding til spinale og supraspinale opioidreceptorer) og kan gøre at smerten bliver mindre ubehagelig 🡪 opioider har dermed stor effekt på smertens affektive komponent og nogen effekt på smertens sensoriske komponent. Der er store forskelle i den analgetiske potens mellem forskellige opioider.   * Eufori: Opioider medfører ikke altid eufori (velvære), men i visse tilfælde. * Sedation: Næsten altid. * Respirationshæmning: Opioider medfører respirationsdepression. Dette er af betydning hos patienter med let insufficient respiration. * Antitussiv effekt: Kan forekomme grundet opioiders hæmning af hosterefleksens centrale del i hjernestammen. * Emetisk effekt: Kvalme og opkastning kan forekomme. * Miosis: Karakteristisk effekt af opioider. * Kardiovaskulære effekter: Opioider kan medføre kardilation og dermed blodtryksfald, men er af mindre betydning for hjertet. * Gastrointestinalkanalen: Den mest betydende effekt er tendens til ostipation, hvilket er baggrunden for hvorfor opioider kan anvendes ved diarré. Denne tendens kan reduceres ved peroral indgift af opioidantagonisten naloxan. * Urinveje: Øger tonus i urinvejene og kan derfor forårsage urinretention. * Hud: Histaminfrigivelse ved behandling med opioder kan forklare kløe.   Ved gentagen dosering af opioider over kort tid må anvendes større og større doser, da der udvikles tolerence for den analgetiske effekt, der ses også krydstolerencer overfor andre opioider.  Fysisk afhængighed kan opstå efter gentagne doser af opioider over bare få uger. Dette ses ved abstinenser som uro, rysten, næse-udflåd, søvnløshed, diarré, gåsehud og pupildilation.   * Smerter hhv. svage og stærke, akutte og kroniske * Ved akut lungeødem anvendes opioiderne for at mindske patientens oplevelse af åndenød og angst, samtidig reducerer opioiderne belastningen af hjertet ved at sænke blodtrykket. * Ved hoste da opioider hæmmer hosterefleksen, overvejende kodein.   Ved stærke akutte smerter 10 mg morfin parenteralt, ved intravenøs indgift 5 mg. Ved kroniske smerter titreres individuel dosis indtil ønsket effekt opnås. Hos pt.’er med svære bivirkninger ved systemisk anvendelse af opioder kan forsøges med epidural administration af morfin. Obs. forsigtighed bør udvises hos patienter der er i behandling med andre CNS-deprimerende lægemidler og ved lungesygdom.  Bevidsthedspåvirkning, respirationsinsufficiens (nedsat vejrtrækningsfrekvens) og miosis (pupilforsnævring/sammentrækning). Tilstanden kan behandles med opioidantagonisten naloxon.  Stærkvirkende opioider er kontraindicerede ved respirationsinsufficiens fx kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL), ved pt.’er med forhøjet intrakranielt tryk da opioider forårsager kardilation hvorved trykket forøges og ved pt.’er der tidligere har haft overfølsomhedsreaktioner/allergi.  Andre lægemidler med sederende effekt og alkohol potenserer opioidernes påvirkning af respiration og bevidsthed.  **Morfin:**  *Virkningsmekanisme:*  Prototypen på en μ-opioidreceptor agonist, men udøver også en lille effekt på k-receptorer.  *Administration:*  Peroralt  *Indikationer:*  Stærke smerter.  *Kontraindikationer:*  Nedsat leverkoncentration, nedsat nyrefunktion, kranietraume m. intrakranielt højt tryk.  Respirationsinsufficiens – svær KOL og astma.  *Bivirkninger:*  Se generelt.  *Farmakokinetik:*   * Absorption; Biotilgængelighed varierer fra 20-60 %. * Elimination; Metaboliseres i lever til morfin-3-glukuronid og morfin-6-glukuronid (aktiv metabolit med analgetisk effekt og øvrige opioideffekter). Mindre del omdannes til normorfin eller udskilles renalt. * Anslagstid; Kloridsalte - 15 min, sulfatsalte - 30 min. * Virkningsvarighed; Morfinkloridsalte - 4-5 timer og Morfinsulfatsalte - 10-12 timer. Sidstnævnte bør derfor anvendes ved længerevarende behandlinger. * Halveringstid; 2-4 timer.   **Metadon:**  *Virkningsmekanisme:*  Er en μ-opoidreceptor agonist, evt. antagonistisk effekt på NMDA-receptoren. Morfin lignende effekt, dog indtræder analgetisk effekt efter længere tid, men virkningstid er længere.  *Administration:*  Peroralt  *Indikationer:*  Stærke smerter og afvænning af opioidmisbrug  *Kontraindikationer:*  Respirationsinsufficiens  *Bivirkninger:*  Samme som morfin, men mildere abstinenssymptomer ved seponering.  *Interaktioner:*  …  *Farmakokinetik:*   * Absorption; Biotilgængelighed 100 %. * Elimination; Metaboliseres i lever. * Anslagstid; Op til 1 time. * Virkningsvarighed; Op til 8 timer. * Halveringstid; 15-40 timer.   **Kodein:**  *Virkningsmekanisme:*  Kodein er et prodrug der kan omdannes til morfin ved O-demethylering og først her opnås den analgetiske effekt. Kodeins affinitet for μ-opoidreceptoren er ca. 3000 gange svagere end morfins.  Anvendes sjældent alene, men ofte i kombination med acetylsalisylsyre og paracetamol som kombinationspræparat.  *Administration:*  Peroralt  *Indikationer:*  Svage smerter.  *Kontraindikationer:*  Astma ?  *Interaktioner:*  Kombination med hæmmere af enzymet CYP2D6 vil ophæve den smertestillende virkning.  *Farmakokinetik:*   * Absorption; Biotilgængelighed 70 %. * Elimination; Metaboliseres i lever overvejende ved glukuronidering, hvor op mod 10% O-demetyleres til morfin. Hvis man mangler det enzym CYP2D6 der demetylerer kodein til morfin, vil der formentligt ingen analgetisk effekt opnås – 10% af befolkningen mangler dette enzym. * Anslagstid; Maks virkning efter et par timer. * Virkningsvarighed; Op til 6 timer. * Halveringstid; 2-4 timer.   **Tramadol:**  *Virkningsmekanisme:*  Kombination af μ-opoidreceptor effekt og noradrenerg/serotonerg effekt. Tramadol bevirker hæmning af præsynaptisk genoptagelse af noradrenalin og øger frisættelsen af serotonin. Tramadol har selv en meget lav affinitet for μ-opoidreceptor, men dens metabolit M1 har affinitet svarende til morfins.  *Administration:*  Peroral.  *Indikationer:*  Moderat og stærke smerter.  *Interaktioner:*  Karbamazepin forårsager hurtigere metabolisering), MAO-hæmmere grundet den noradrenerge/serotonerge effekt, andre lægemidler med monoaminerg effekt som fx antidepressiva og hæmmer af enzymet CYP2D6 der reducerer den smertelindrende effekt.  *Farmakokinetik:*   * Absorption; Biotilgængelighed 60-70 %. * Elimination; Metaboliseres i lever, 30 % bliver til metabolitten M1, dette katalyseres af enzymet CYP2D6 (de 10% af befolktningen der mangler dette enzym opnår lavere effekt af tramadol). * Anslagstid; Maks effekt 2-4 timer. * Virkningsvarighed; 6 timer. * Halveringstid; 5-6 timer.   **Naloxon:**  *Virkningsmekanisme:*  Kompetetiv, reversibel opioid-antagonist med affinitet til alle opioidreceptorer (my-, delta- og kappaopioidreceptorer). Ingen virkning på folk der ikke har fået opioider.  *Administration:*  Parentalt, da den perorale biotilgængelighed er lav (høj first pass metabolisme) og en hurtig effekt er ønskelig!  Intravenøs dosis på 0,4 til 0,8 mg vil medføre ophævelse af alle effekter på μ-opoidreceptorer inden for få minutter.  *Indikationer:*  Akut opioidoverdosering.  *Farmakokinetik:*   * Elimination; Metaboliseres ved glukuronidering. * Virkningsvarighed; 1-4 timer. * Halveringstid; 1 time.   Ud over at have analgetisk effekt, virker disse lægemidler også antipyretisk. Omfatter NSAID (herunder acetylsalisylsyre, COX-2 hæmmere, ibuprofen og naproxen) og svagere analgetika som paracetamol. Stoffer er beskrevet nærmere i emne 4.  Kombinationspræparater indeholder flere analgetika, og er en fordel da pt. kun skal indtage én tablet. Et eksempel herpå er en kombination af 500 mg acetylsalisylsyre og 10 mg kodein. Et andet eksempel er 500 mg paracetamol og 30 mg kodein – bevist at denne kombination virker bedre end de to præparater hver for sig.  En række lægemidler der ikke er primært udviklet til smertebehandling, anvendes i dag til behandling af specielt neuropatiske smerter. Anvendes dog sjældent som førstevalg.  **TCA (tricykliske antidepressiver):**  *Virkningsmekanisme:*  Antidepressiva med analgetisk effekt som træder i kraft langt før den antidepressive effekt.  Analgetisk effekt opnås sandsynligvis af:   * Hæmning af præsynaptisk genoptag af serotonin og noradrenalin => hæmning af nociceptiv smerte. * Blokering af Na+-kanaler. * NMDA-antagonist lignende effekt.   *Indikationer:*  Smertefuld perifer neuropati, neuralgi, smerter efter perifere nerveskader, kronisk spændingshovedpine og til forebyggelse af migræne.  *Kontraindikationer:*  Børn, ældre, hjertesyge, adrenalin.  *Bivirkninger:*  Resultat af receptorblokade - Antikolinerge, antiadrenerge, antihistamine, ortostatisk tryk, arytmier.  *Forgiftningsbehandling:*  Observation på intensiv afd.  *Farmakokinetik:*   * Anslagstid; Smertelindring efter få dage. * Dosis; Individuel, men mindre dosis end til behandling af depression. Dosis kan evt. titreres op for at opnå maksimal effekt.   Et epileptisk anfald er et symptom i form af ændring i adfærd, sansning eller bevidsthed, forårsaget af synkroniserede elektriske udladninger i en gruppe af cerebrale neuroner. Det epileptiske anfald definerer ud fra det kliniske forløb i hhv. fokale og generaliserede anfald. Antiepileptika har flere virkningsmekanismer:   * GABA (vigtigste inhibitoriske neurotransmitter): Forstærkning af GABA-effekten kan opnås ved (1) aktivering af GABAA-receptoren hvorved indstrømning af kloridioner i postsynaptisk neuron hæmmes, ved (2) hæmning af enzymer der nedbryder GABA eller ved (3) hæmning af genoptagelse af GABA i neuroner og gliaceller. * Natriumkanaler: Hæmning af højfrekvent fyring af aktionspotentiale som er karakteristisk ved fokalt anfald, ved at forlænge natriumkanalens refraktærperiode. * Kalciumkanaler: Blokade af T-type kalcium-kanal hvorved kalciumkanalen blokeres, dette nedsætter frigivelse af neurotransmitter præsynaptisk.   Bivirkninger: Visse antiepileptiske præparater kan give specifikke bivirkninger i mundhulen som gingivahyperplasi (phenytoin og valproat), xerostomi (carbamazepin), lokaliseret tandkødssmerter (primidon) og hypersalivation (clonazepam).  **Gabapentin:**  *Virkningsmekanisme:*  Antiepileptika (fokale anfald) med smertelindrende effekt, primært kronisk. Blokade af T-type kalcium-kanal hvorved kalciumkanalen blokeres, dette nedsætter frigivelse af neurotransmitter præsynaptisk.  *Administration:*  Peroralt.  *Indikationer:*  Fokale epileptiske anfald og Perifer diabetisk neuropati, neuralgi.  *Kontraindikationer:*  Ingen kendte, hvorfor det er velegnet til patienter der i forvejen får meget medicin.  *Bivirkninger:*  Milde, forbigående - træthed, svimmelhed osv.  *Farmakokinetik:*   * Absorption; 60 % absorberes, men dette falder ved dosis over 1800 mg/dag pga. mætning. * Distribution; Passere blod-hjerne-barrieren dårligt. * Elimination; Uændret renal udskillelse. * Anslagstid; Maks konc 2-4 timer. * Dosis; Efter effekt og bivirkninger. Men skal ofte doseres højere end ved behandling af epilepsi og der kan anvendes doser helt op på 3600 mg pr. døgn. Dosering nedsættes hos ældre og ved nedsat nyrefunktion.   **Karbamazepin:**  *Virkningsmekanisme:*  Antiepileptika (fokale anfald). Virker ved at forlænge natriumkanalernes refraktærperiode, hvilket hæmmer en højfrekvens fyring af aktionspotentiale hvilket er kendetegnet ved epilepsi.  *Administration:*  Peroralt  *Indikationer:*  Fokale epielptiske anfald og ved trigeminusneuralgi.  *Kontraindikationer:*  Ved atrioventrikulært blok, hvorfor der bør foretages et EKG inden start behandling. Ved akut intermitterende porfyri, leverinsufficiens og brug af monoaminooxidasehæmmere inden for de sidste 2 uger. Bør undgås ved graviditet og brug af p-piller (nedsætter effekten).  *Bivirkninger:*  Op mod 50% vil opleve bivirkninger, men de er som regel forbigående. Akut forgiftning (ved høje doser), CNS-virkninger (træthed, svimmelhed og styringsbesvær, hudreaktioner (udslæt), knoglemarv (forbigående leukopeni hos 10%), mavetarmkanal (diarré, kvalme og opkast), endokrine (hyponatriæmi).  *Farmakokinetik:*   * Absorption; Langsomt * Distribution; Proteinbinding er omkring 75%. * Elimination; Nedbrydes i leveren via CYP-systemet til en aktiv metabolit der udskilles ved glukuronidering. * Anslagstid; 8 timer, men med stor variation. * Halveringstid: Falder pga. induktion af CYP3A4 fra 30-40 timer til 10-20 timer efter 3-4 uger. * Dosis; Startdosis 100 mg og slutdosis typisk 800 mg.   **Lidokain:**  *Virkningsmekanisme:*  Systemisk behandling med lidokain kan lindre neuropatiske, hhv. perifere og centrale, smerter. Kan kun anvendes parenteralt. Virkningen diskuteres, men kan skyldes blokade af natriumkanaler på nociceptive neuroner.  *Indikationer:*  Som benzokain.  *Kontraindikationer:*  Som benzokain.  *Bivirkninger:*  Som benzokain, men har også aktiv metabolit (MEGX), som giver nogle toksiske bivirkninger. Nedsætter hjertes kontraktilitet.  *Interaktioner:*  Bupivakain (forlænger analgetisk effekt).  *Forgiftningsbehandling:*  Som benzokain.  *Farmakokinetik:*   * Absorption; 100 %. * Distribution; vol 91 L. * Elimination; CYP-enzym system. * Clearance; høj. * Anslagstid; 5 min. * Virkningsvarighed; 1-2 timer. * Halveringstid; 2 timer. * Dosis; ca. 5 mg/kg legemsvægt infunderet over 30-60 min.   Nedenstående er en guide til smertebehandling, men må kun betragtes som en skitse:  Non-opioder mod lette smerter, kombinationspræparater eller tramadol mod moderate smerter og opioider mod stærke smerter.  Nociceptive smerter:  Non-opioid analgetika der optrappes til maks dosis. NSAID anvendes som regel kun i tilfælde af inflammation i forbindelse med smerten, da der er øget gastrointestinale bivirkninger. Hvis non-opioiderne ikke er tilstrækkelige kan erstattes med svage opioider (evt. som kombinationspræparat) eller tramadol.  Ved maligne smerter anvendes kombination af non-opioide og stærke opioide analgetika hvis ovenstående ikke er tilstrækkelige. Ved ikke maligne smerter skal anvendelse af opioider overvejes nøje inden brug.  Eller ved kombination af neuropatiske og nociceptive smerter, bør tidligt forsøges med sekundære analgetika. Disse smerter er vanskelige at behandle og ofte må man afprøve forskellige behandlinger. Hvis hverken antidepressiva eller antiepileptika virker kan forsøges med opioider. |