**Smertefysiologi   
Smertedefinition**  
Ubehagelig sensorisk (nociceptiv) og emotionel oplevelse – knyttet til aktuel eller potentiel vævskade. Smerte er altså et samspil mellem sanser og følelser.

**Opioider**

**Smertetransmission**For at forstå hvorledes opioider udfører deres effekt, er man nødt til at forstå den basale neuronale smertetransmission. Her trinvis:   
  
1. Bradykinin-induceret nociceptoraktivering  
Når et væv beskadiges frigives inflammatoriske molekyler, og den følgende aktivering af nociceptorer benævnes *bradykinin-induceret aktivering.*  
Fra de beskadigede celler frigives:

* K+
* Prostaglandiner
* Bradykinin

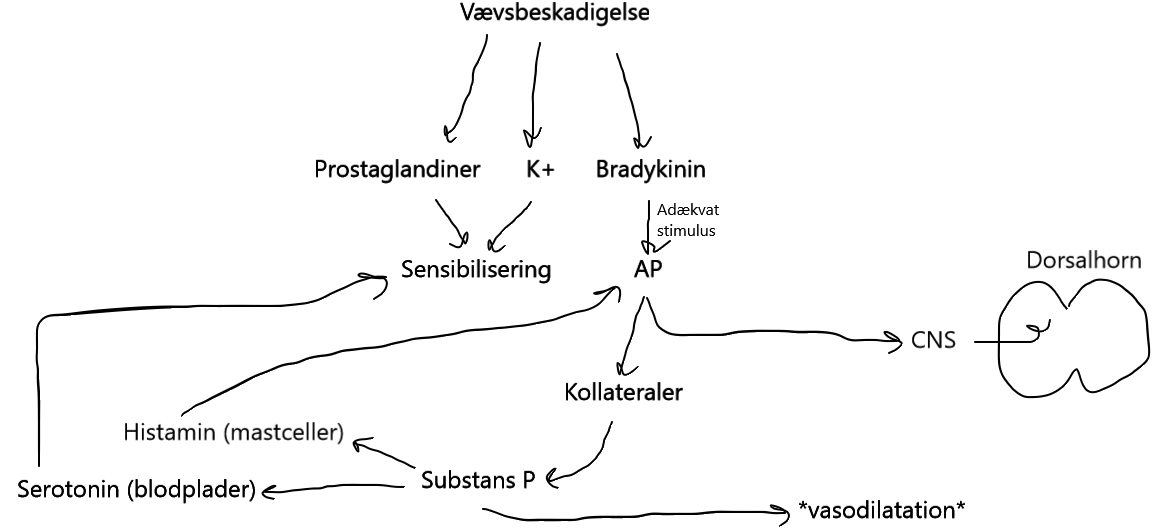
K+ og prostaglandiner *sensibiliserer* nociceptoren – hermed forstås at nociceptorens membranpotentiale depolariseres til en værdi nær tærskelværdien for aktionspotentialefyring.   
Vha. bradykinin som adækvat stimulus, affyrer nociceptoren nu aktionspotentialer mod CNS for at give hjernen besked.   
  
*Altså, K+ og prostaglandiner øger neuronets følsomhed, bradykinin aktiverer det.*Foruden at sende information til CNS, fyrer neuronet *også* aktionspotentialer ud i dets egne kollateraler, hvormed disse induceres til frigivelsen af

* Substans P

Substans P inducerer frigivelsen af:

* Histamin (fra mastceller)
* Serotonin (fra blodplader)

Serotonin sensibiliserer nociceptoren yderligere, mens histamin fungerer som adækvat stimulus. Hermed inducerer histamin til yderligere fyring af aktionspotentialer i nociceptoren.   
Substans P er desuden vasodilaterende.

  
*Opsummering af bradykinin-induceret nociceptoraktivering*

2. Synaptiske videreformidling af nociceptionen  
Når nociceptorens aktionspotentialer når rygmarvens dorsalhorn, videreformidles signalet postsynaptiske 2. neuroner.   
Aktionspotentialet inducerer følgende i 1. neuronets axonterminal:

* Åbning af spændingsafhængige Ca+-kanaler
* Øget Ca2+ influx
* Ca2+-induceret glutamatfrigivelse
* Ca2+-induceret frigivelse af CO-transmittere (herunder substans P, calcitonin m.fl.)

Den i synapsekløften frigivne glutamat binder overvejende (men ikke udelukkende) til AMPA og- NMDA-receptorer i den postsynaptiske membran.   
Hermed åbnes Na+-kanaler i den postsynaptiske membran og 2. neuronet depolariseres til tærskelværdien for aktionspotentialefyring. Signalet videregives til thalamus’ nucleus VPL, siden cortex.   
   
**Opioider  
Receptorer**Opioider binder til opioidreceptorer på neuronernes cellemembran.   
Alle opioidreceptorer er Gi-protein-koblede receptorer. Der findes jf. klassisk terminologi 4:

* μ-opioid-receptorer *(my)*
* δ-opioid-receptorer *(delta)*
* κ-opioid-receptorer *(kappa)*
* ORL1-opioid-receptorer  
  Naloxon (opioid-antagonist) binder ikke til ORL1 og dens funktion adskiller sig væsentligt fra de andre receptorer – den er derfor i denne sammenhæng uvæsentlig.

Desuden en række subtyper, f.eks. μ1-, μ2-, og u3-receptorer.   
  
Affinitet  
Opioidreceptorer har affinitet for:

* Endogene liganderEndorfiner
* Exogene ligander  
  Morfin/naloxon (m.fl.)

**Virkningsmekanisme**Når opioider binder til deres Gi-koblede receptor igangsættes:

1. Adenylyl cyclase hæmmes (præsynaptisk)  
   Dette resulterer i

* Manglende omdannelse af ATP til cAMP 🡪
* Nedsat pKA-aktivitet 🡪
* Manglende fosforylering af spændingsafhængige calciumkanaler 🡪
* Manglende calcium-influx i axonterminalen under aktionspotentiale 🡪
* Manglende glutamat- og CO-transmitterfrigivelse fra den præsynaptiske membran

1. Kaliumkanaler åbnes (postsynaptisk)  
   Dette resulterer i

* Øget kalium-efflux i den postsynaptiske membran 🡪
* Hyperpolarisering af den postsynaptiske membran 🡪
* Manglende aktionspotentialefyring

Opioider virker altså (efter binding til deres receptorer) overordnet set ved:

1. Inhibering af spændingsafhængige calciumkanaler (Gi)  
   Hermed inhiberes præsynaptisk glutamat- og CO-transmitterfrigivelse (1. neuron)
2. Åbning af kaliumkanaler (Gi)  
   Hermed hyperpolariseres neuronet hvormed postsynaptisk membrandepolarisering og aktionspotentialefyring hæmmes (2. neuron)  
     
   Åbningen af kaliumkanalerne og den tilhørende hyperpolarisering spiller desuden en rolle ved 1. neuronets nerveterminal (nociceptoren), idet den også her kan inhibere aktionspotentialefyring. Derfor virker opioider *også lokalt*!

Foruden ovenstående sker der ligeledes en inhibering af inhiberende interneuroner (både ved punkt a og b), der *normalt* inhiberer descenderende neuroner. Disse descenderende neuroner inhiberer nociceptiv transmission i dorsalhornet, og får altså nu ”frit spil”!   
  
**Farmakodynamik**Smertelindring  
Eufori  
Sedation (træthed)  
Obstipation (forstoppelse)  
Respiratorisk depression  
Hæmning af hosterefleks  
Pupilkontraktion/miosis   
Kardilatation  
Kvalme og opkast M.m.

**Overordnede indikationer**Patienter med:

1. *Smerter (både akutte og kroniske, svage og stærke)*

**Overordnede kontraindikationer**Patienter med:

1. *Respirationsinsufficiens (f.eks. KOL)*

**Stærke opioid-receptor-agonister**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Morfin** | **Metadon** |
| **Type** | μ-opioid-receptor-agonist (stærktvirkende) Delvist k-opioid-receptor-agonist | μ-opioid-receptor-agonist (stærktvirkende) |
| **Virkning** | Præsynaptisk (k-opioid-receptor)Hæmmer spændingsafhængige calciumkanaler (Gi) Postsynaptisk (μ-opioid-receptor)Åbner kaliumkanaler (Gi) | Præsynaptisk (k-opioid-receptor) Ingen …  Postsynaptisk (μ-opioid-receptor) Åbner kaliumkanaler (Gi) |
| **Effekt** | Nedsat smerte  Eufori | Nedsat smerte (virker senere, men længere end morfin)  Eufori (dog mindre end heroin og morfin) |
| **Indikationer** | Stærke smerter | Stærke smerter  Opioidmisbrug (blokerer opioidreceptorer således heroin og morfin ikke kan bindes – er dog vanedannende i sig selv) |
| **Kontraindikationer** | Respirationsvejsinsufficiens (e.g. astma) Nedsat nyrefunktion (renal udskillelse)  Øget intrakranielt tryk (sfa. traume)  Gravide (passerer placenta-barriere!) | Respirationsvejsinsufficiens (e.g. astma) |
| **Bivirkninger** | Kvalme og opkast  Sedation  Obstipation (gavnlig ved diarré!)  Respirationsdepression  Afhængighed | Kvalme og opkast Sedation Obstipation Respirationsvejsdepression  Afhængighed |
| **Administration** | Peroralt  IV | Peroralt |
| **Kinetik** | Biotilgængelighed  20-60 % (høj FEP)  Elimination Konjugeres (gøres vandopløseligt) i lever til morfin-3-glucocoronide og morfin-6-glucocoronide. Sidstnævnte er en højaktiv metabolit. Udskilles renalt. | Biotilgængelighed Op til 99 % Elimination Levermetabolisme |
| **Overdosering** | Opioidantagonist: Naloxon  Overdosis kan ved respirationsdepression være fatal! | Opioidantagonist: Naloxon |

**Svage opioid-receptor-agonister**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Kodein** | **Tramadol** |
| **Type** | μ-receptor-agonist | μ-receptor-*partiel*-agonist (svag) SNRI[[1]](#footnote-1) |
| **Virkning** | Prodrug som ved O-methylering (enzym: CYP-2D6) i leveren omdannes til morfin. Affinitet for μ-receptor dog 3000 x lavere end morfins – anvendes typisk sammen med ASA og paracetamol | Lille affinitet for μ-receptor. 30 % omdannes dog i lever til metabolit, M1 (enzym: CYP-2D6), hvis affinitet er morfinlignende.   Tramadol er muligvis depressionshæmmende |
| **Effekt** | Præsynaptisk Ingen … Postsynaptisk Åbner kaliumkanaler | Præsynaptisk Hæmmer serotonin-noradrenalin reuptake Postsynaptisk Åbner kaliumkanaler |
| **Indikationer** | Svage smerter  Hoste Diarré | Moderate smerter Depression (ikke anerkendt) |
| **Kontraindikationer** | Respirationsvejsinsufficiens Graviditet Børn | Ingen |
| **Bivirkninger** | Kvalme og opkast Sedation (mild) Obstipation (belejligt ifm. diarré) Respirationsvejsdepression (mild) Afhængighed (sjælden) | Kvalme og opkast Sedation   Afhængighed (”ny” viden) |
| **Administration** | Peroralt | Peroralt |
| **Kinetik** | Biotilgængelighed 70 % Elimination Metaboliseres i leveren ved O-methylering (10 % omdannes til morfin) – 10 % af befolkningen mangler ansvarlige enzym, CYP2D6! | Biotilgængelighed 70 % Elimination Metaboliseres i lever af enzym CYP2D6 til M1 (30 %) – 10 % af befolkningen mangler dette enzym! |
| **Overdosering** | Opioidantagonist – Naloxon | Opioidantagonist – Naloxon |

**Opioid-receptor-antagonister**

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Naloxon** |
| **Type** | μ, k og- delta-receptor-antagonist |
| **Virkning** | Kompetitiv reversibel opioid-antagonist. Ingen virkning på folk der ikke har fået opioider (sand antagonist) |
| **Effekt** | … |
| **Indikationer** | Opioid-overdosis |
| **Kontraindikationer** | … |
| **Bivirkninger** | … |
| **Administration** | IV (parentalt – dvs. udenom MTK) |
| **Kinetik** | Biotilgængelighed Meget lav (høj FEP) – derfor IV  Elimination Metaboliseres ved gluko-ron-idering |
| **Overdosering** | … |

1. Serotonin-noradrenalin reuptake inhibitor [↑](#footnote-ref-1)