



Farmakologiska aspekter på postoperativ smärtlindring

Lasse Ståhle

Smärtmottagningen Karolinska Huddinge

Vad bestämmer den analgetiska effekten av ett läkemedel?

- Patofysiologin: mer smärta tenderar att kräva mer analgetika
- Farmakodynamiska förhållanden: affinitet, receptortäthet och signaltransduktion påverkar effekten. T ex opioidvana personer kräver högre doser. Paracetamolvana personer behöver inte högre doser. Dosbehovet hos olika individer varierar mer mellan agonister (opioider, clonidin) än mellan antagonister/enzymhämmare (ketamin, COX-hämmare). Genetisk variation kan bidra.
- Farmakokinetik: Absorptionshastighet, permeabilitet över blod-hjärnbarriären, distributionsvolym, clearance, interaktioner mm.



From: Human Opioid Receptor A118G Polymorphism Affects Intravenous Patient-controlled Analgesia Morphine Consumption after Total Abdominal Hysterectomy

Anesthesiology. 2006;105(2):334-337.

Table 1. Genotypes and Allele Frequency Association

A118G Genotypes				A118G Alleles		
AA	AG	GG	Total	A	G	Total
43 (53.7%)	19 (23.8%)	18 (22.5%)	80	105 (65.6%)	55 (34.4%)	160

This is not in Hardy-Weinberg equilibrium.
 AA = wild homozygous; AG = mutant heterozygous; GG = mutant homozygous.



From: Human Opioid Receptor A118G Polymorphism Affects Intravenous Patient-controlled Analgesia Morphine Consumption after Total Abdominal Hysterectomy

Anesthesiology. 2006;105(2):334-337.

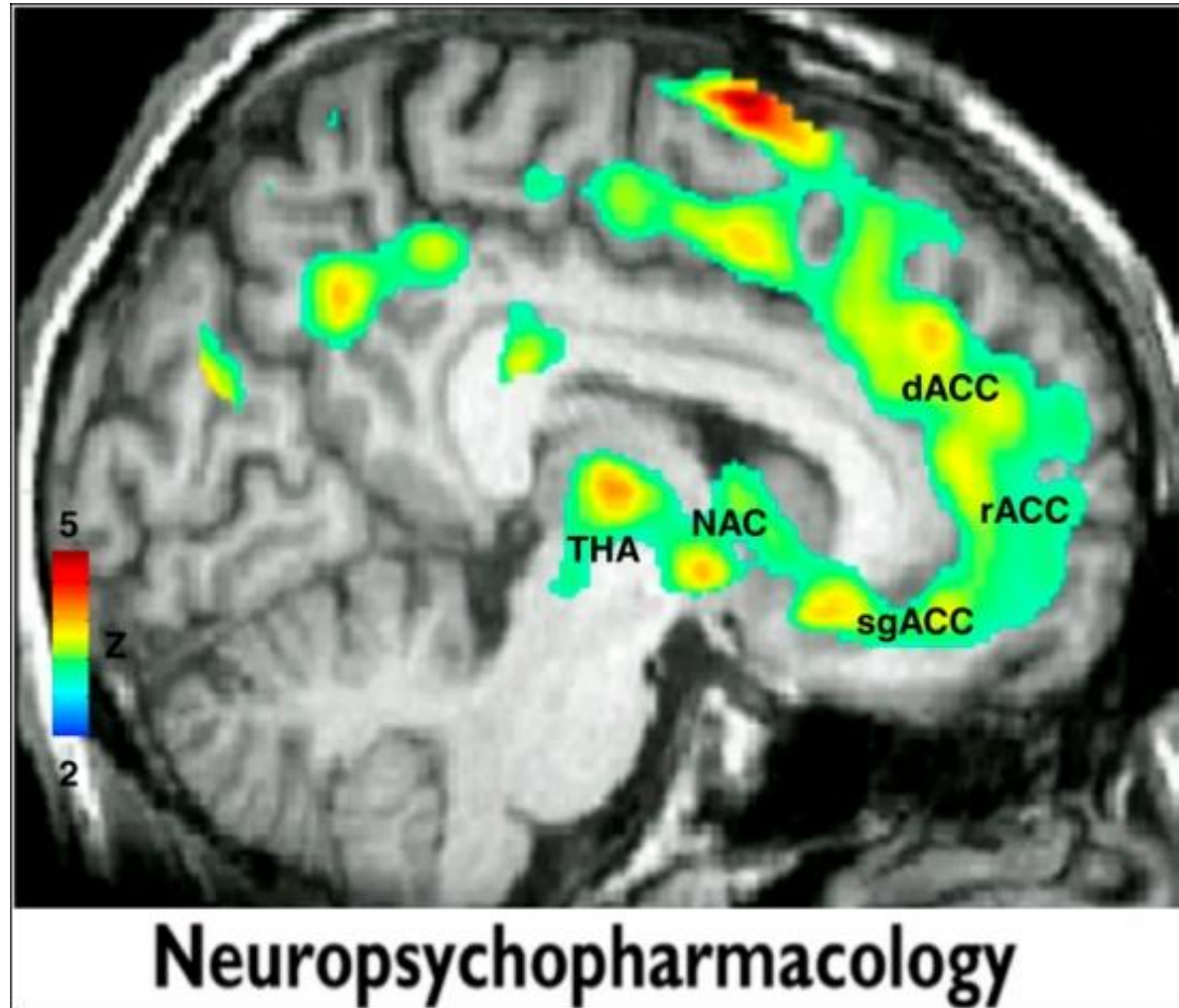
Table 4. Morphine Consumption in the First and Second 24 Hours

	AA (n = 43)	AG (n = 19)	GG (n = 18)
Day 1 morphine dose, mg/24 h	27.11 ± 9.57	29.46 ± 8.79	33.32 ± 10.49*
Day 2 morphine dose, mg/24 h	9.59 ± 6.70	11.09 ± 10.60	10.51 ± 6.23
Total morphine dose, mg	37.75 ± 12.32	41.58 ± 17.79	43.97 ± 13.92

Data are expressed as mean ± SD.

P value for one-way analysis of variance with *post hoc* tests (*P* < 0.05 shows statistically significant difference). * *P* = 0.024 for differences in morphine doses between AA and GG.

AA = wild homozygous; AG = mutant heterozygous; GG = mutant homozygous.



Neuropsychopharmacology (2015) **40**, 957-965;
doi:10.1038/npp.2014.272

Högre my-receptorbindning med AA118-genotyp

Engångsdoser vs kontinuerlig administrering



- C_{max} beror av distributionsvolymen för ett läkemedel. Distributionsvolymen är oftast främst beroende av kroppsvikt och modifieras av kroppssammansättning t ex beroende på kön, ålder och rondör.
- C_{ss} beror av clearance för ett läkemedel. Clearance beror helt och hållet på elimineringskapaciteten hos eliminerande organ, vanligen njurar och lever. Njurfunktionen beror i första hand av ålder och sjukdom. Leverfunktion beror främst på genetik, ålder och omgivningsfaktorer (t ex föda och andra läkemedel).
- Tiden till steady-state beror av förhållandet mellan distributionsvolym och clearance

Rationella grunder för doseringsförslag/anvisningar



- Dosering av analgetika ska individualiseras
- Engångsdoser bör baseras på kroppsvikt och ålder och i vissa fall på njurfunktion
- Kontinuerlig administrering ska baseras på njurfunktion, ålder och (när det är känt) genotyp för relevanta leverenzymmer.
- Det är **irrationellt** att basera kontinuerlig administrering på kroppsvikt.
- Det är **rationellt** att titrera baserat på effekter och biverkningar vid smärtbehandling

Exempel 1: clonidin



- Doseras vanligen enligt ”one dose fits all”.
Dosering standardmässigt $75 \mu\text{g} \times 4$ även om variation finns
- Av biotillgänglig dos elimineras i genomsnitt $2/3$ oförändrad via njurarna, resten metaboliseras, troligen av CYP2D6. Möjligen 1:a passagemetabolism som gör att en långsam CYP2D6 teoretiskt kan få upp till dubbla konc.
- Upprepad dosering bör ta hänsyn till njurfunktion och (om njurfunktionen är dålig) CYP2D6-genotyp (fråga om kodein är bra.....)
- Clonidin är en alfa-2 agonist, titrera bredare??

Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Clonidine in Varying States of Renal Function*

David T. Lowenthal, M.D.; Melton B. Affrime, Pharm. D.; Alan Meyer, M.D.; Kwan E. Kim, M.D.; Bonita Falkner, M.D.; and Kurosh Sharif, M.D.

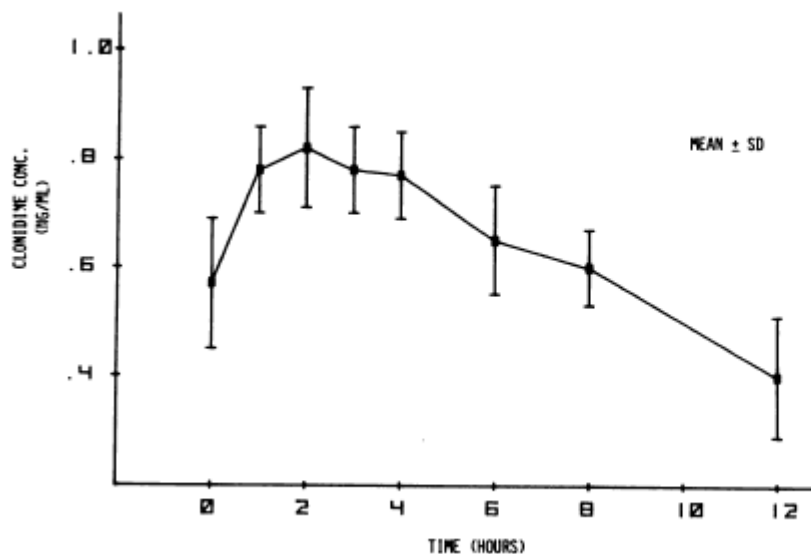


FIGURE 1. Clonidine concentration (ng/ml) v time in six normal volunteers receiving 0.2 mg daily \times 1 week.

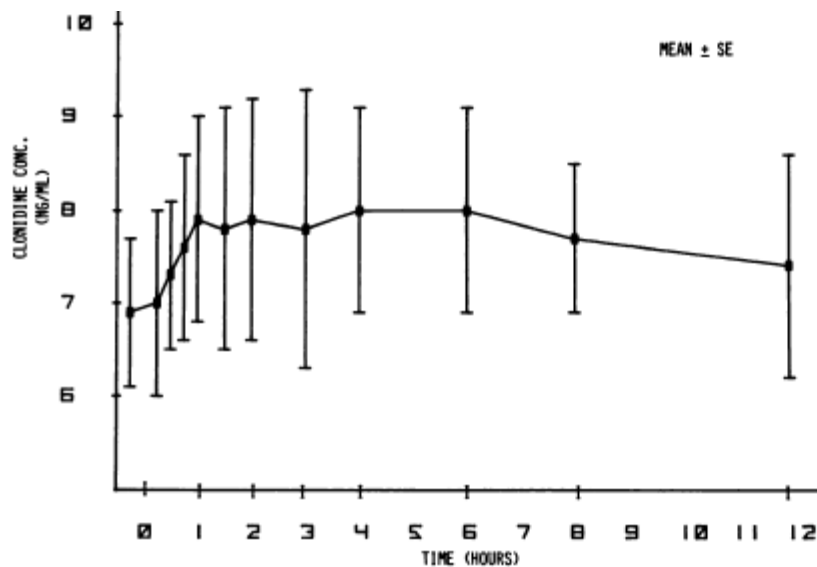
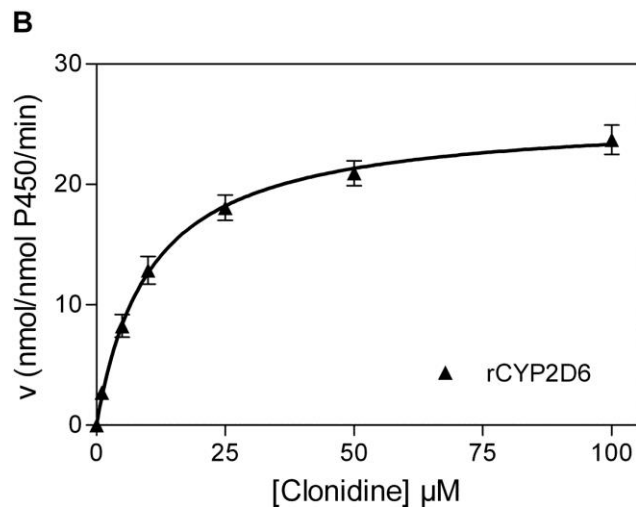
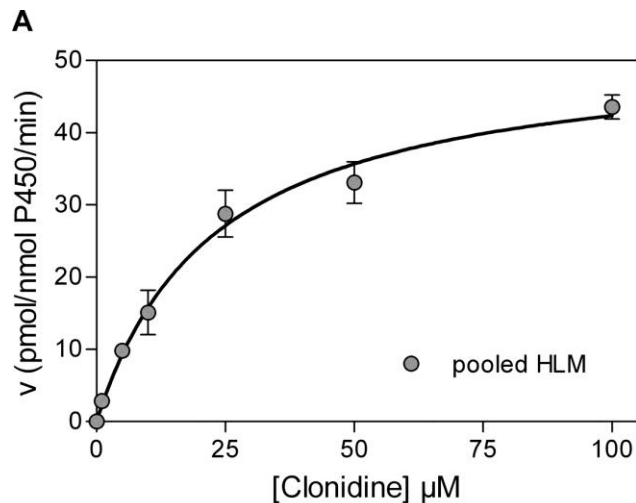


Figure 2. Elimination curve of mean clonidine concentration, 0.8 mg daily, in four patients with ESRD.

Saturation curves of clonidine 4-hydroxylation versus substrate concentration in pooled HLM (A) and recombinant CYP2D6 (B).



Adam J. Claessens et al. Drug Metab Dispos 2010;38:1393-1396

Exempel 2: ketamin

- För icke-procedurrelaterad smärta ges ketamin vanligen som infusion
- Elimineras helt och hållet metabolt
- Dosering enligt FASS per kilo kroppsvikt, rationellt?
- I en färsk artikel av anesthesiologer beräknas CL/kg utan motivation.
- I en färsk artikel av farmakologer beräknas CL som funktion av genotyp och ålder, kön utan effekt och kroppsvikt testas inte (utan motivation).
- CYP2B6-substrat, åldersberoende. Ålder och *6-mutation förklarar tillsammans 60% av variabilitet i steady state.

Jämförelse esketamin bolus vs infusion

- Vid enkel anestesidoser, t ex reposition av fraktur, ges enl FASS ner till 0,125 mg/kg, = 8,75 mg till en 70 kg person, långsamt iv. Antag detta är 1 minut => infusionshastighet på 525 mg/tim.
- Vid smärtbeh postoperativt är en vanlig startinfusionshastighet 5 mg/tim.
- Egen erfarenhet (evidensgrad E) har givit en pat som inte tålt 0,7 mg/tim och en som behövt 30 mg/tim. Detta talar emot rekommendationer som att dosen bör ligga på 0,05-0,1 mg/kg/tim.

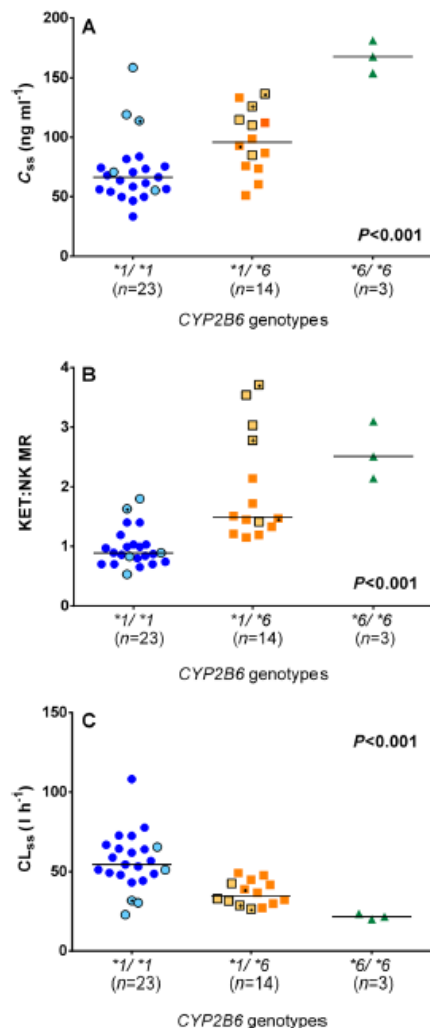


Figure 1

Influence of the CYP2B6*6 allelic variant on A) ketamine steady-state plasma concentration (C_{ss}), B) ketamine : norketamine metabolic ratio (KET : NK MR) and C) ketamine steady-state plasma clearance (CL_{ss}) in chronic pain patients who received a 100 mg 24 h⁻¹ CSCI. Symbols with lighter filled colour and black border represent patients from the first population. Symbols with a dot (•) and plus (+) sign represent patients who received clopidogrel and carbamazepine, respectively. Lines indicate the median values for each genotype group. All P values were obtained from Jonckheere–Terpstra tests

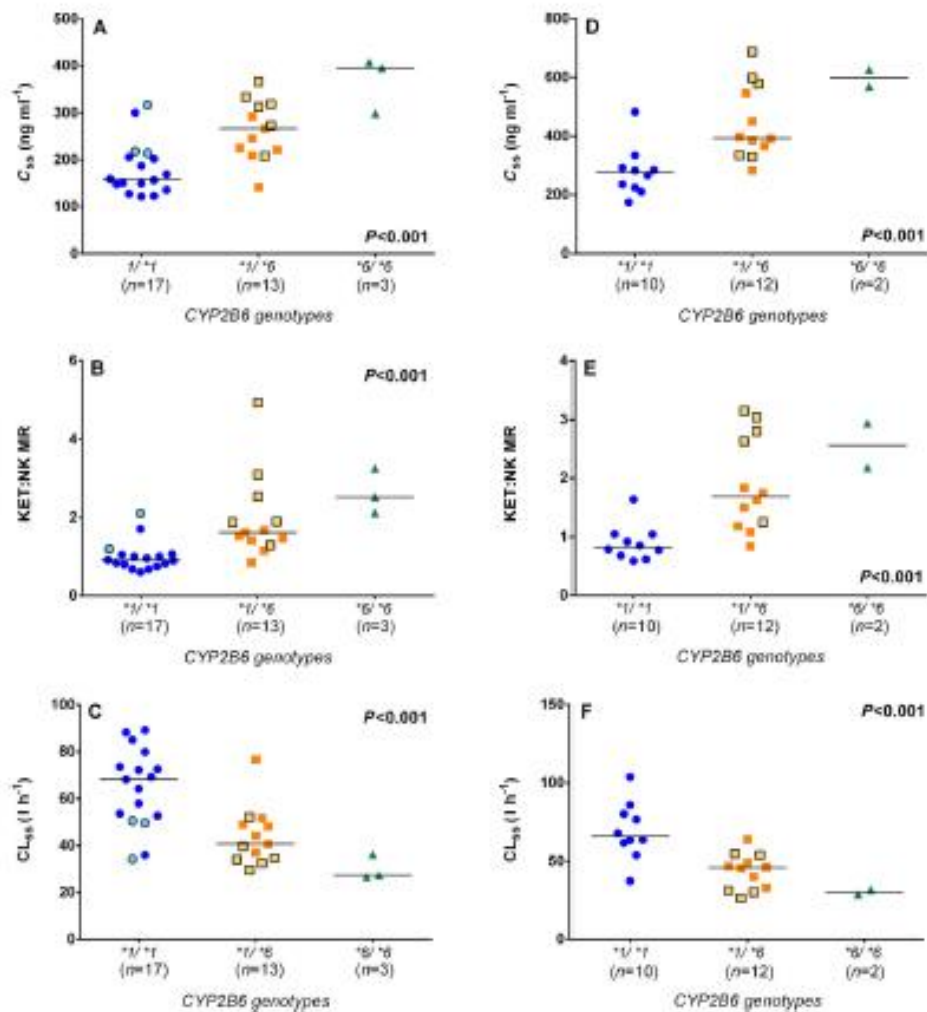


Figure 2

The impact of the CYP2B6*6 allelic variant on A, D) ketamine steady-state plasma concentration (C_{ss}), B, E) ketamine : norketamine metabolic ratio (KET : NK MR) and C, F) ketamine steady-state plasma clearance (CL_{ss}) in chronic pain patients who received a 500 mg 24 h⁻¹ CSCI, respectively. Symbols with lighter filled colour and black border represent patients from the first population. Lines indicate the median values for each genotype group. All P values were obtained from Jonckheere–Terpstra tests

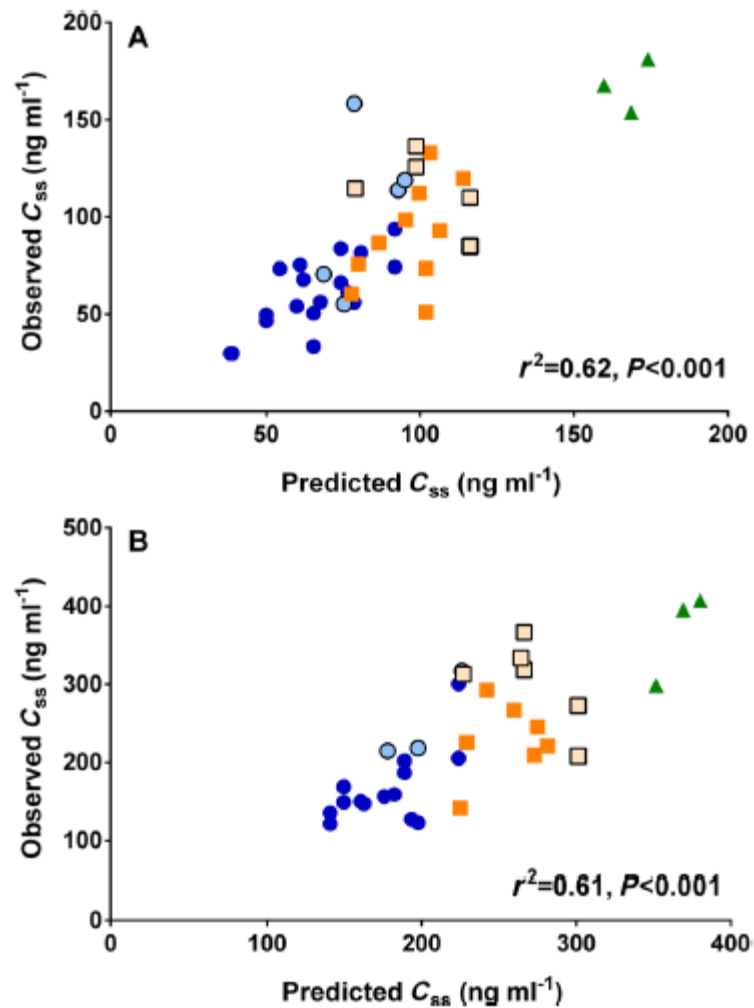


Figure 4

Linear two factor regressions (*CYP2B6**6 allele and age) between the model-predicted and observed ketamine steady-state plasma concentrations ($C_{ss,k}$) at A) a 100 mg 24 h⁻¹ and B) 300 mg 24 h⁻¹ doses. Blue circles (●), orange square (■) and green triangle (▲) represent patients with the *CYP2B6**1/*1, *CYP2B6**1/*6 and *CYP2B6**6/*6 genotypes, respectively. Symbols with lighter filled colour and black border represent patients from the first population

Finns det svaga opioider?



- Till svaga opioider har man räknat dextropropoxifen, kodein, tramadol och buprenorfin
- Ibland anges skillnader i potens som grund för att klassificera en opioid som stark eller svag Detta är sakligt fel, det är skillnader i maxeffekt, inte i mg dos eller $\mu\text{mol/L}$ konc som avgör ”styrkan”
- I några fall tycks en sammanblandning av max-svar inom individ och i genomsnitt i en population ha lett till att man trott att kodein och tramadol är svaga, men.....

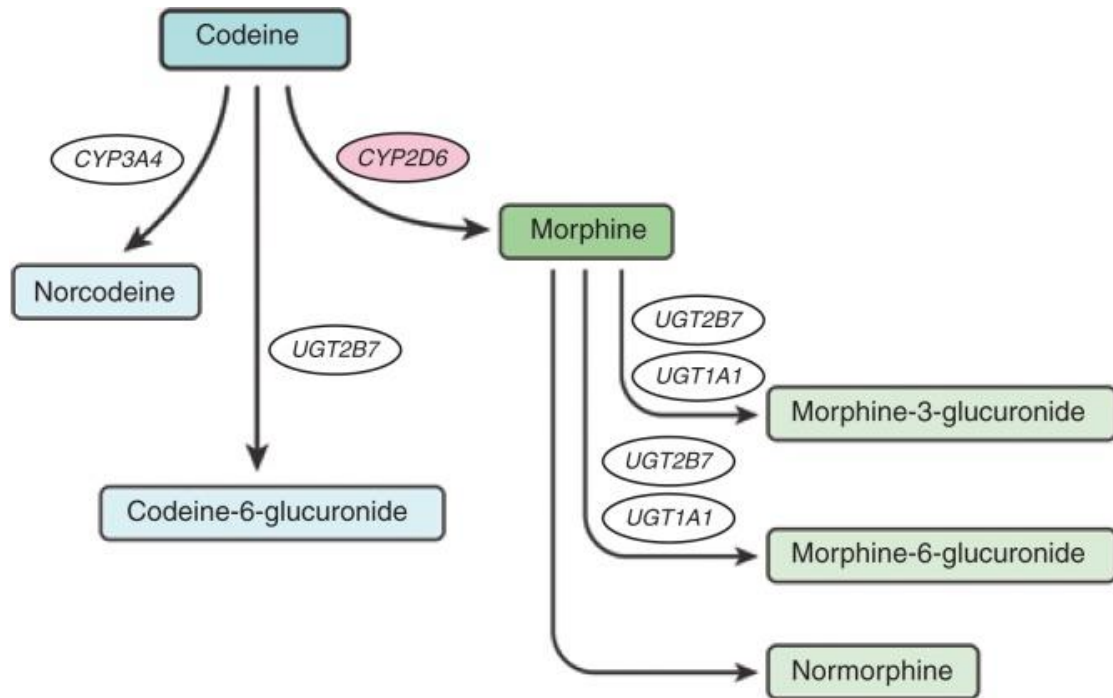
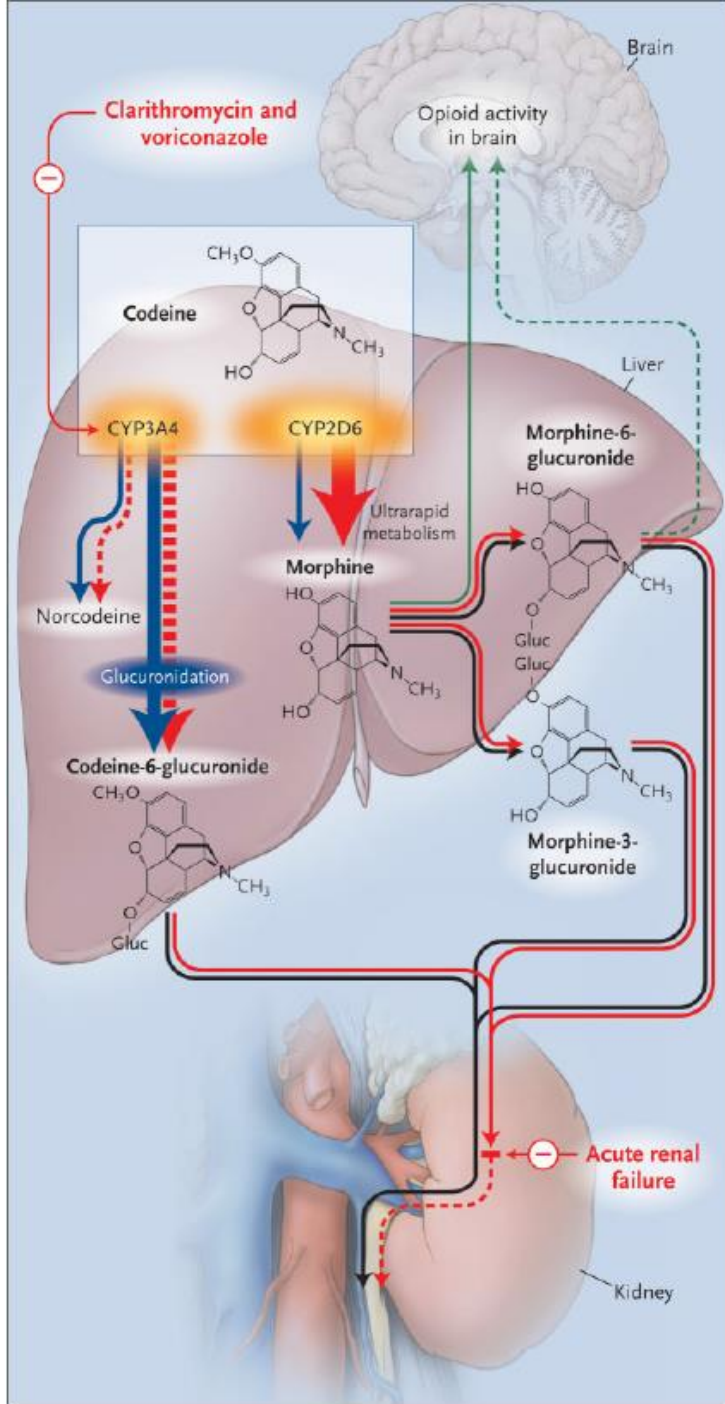
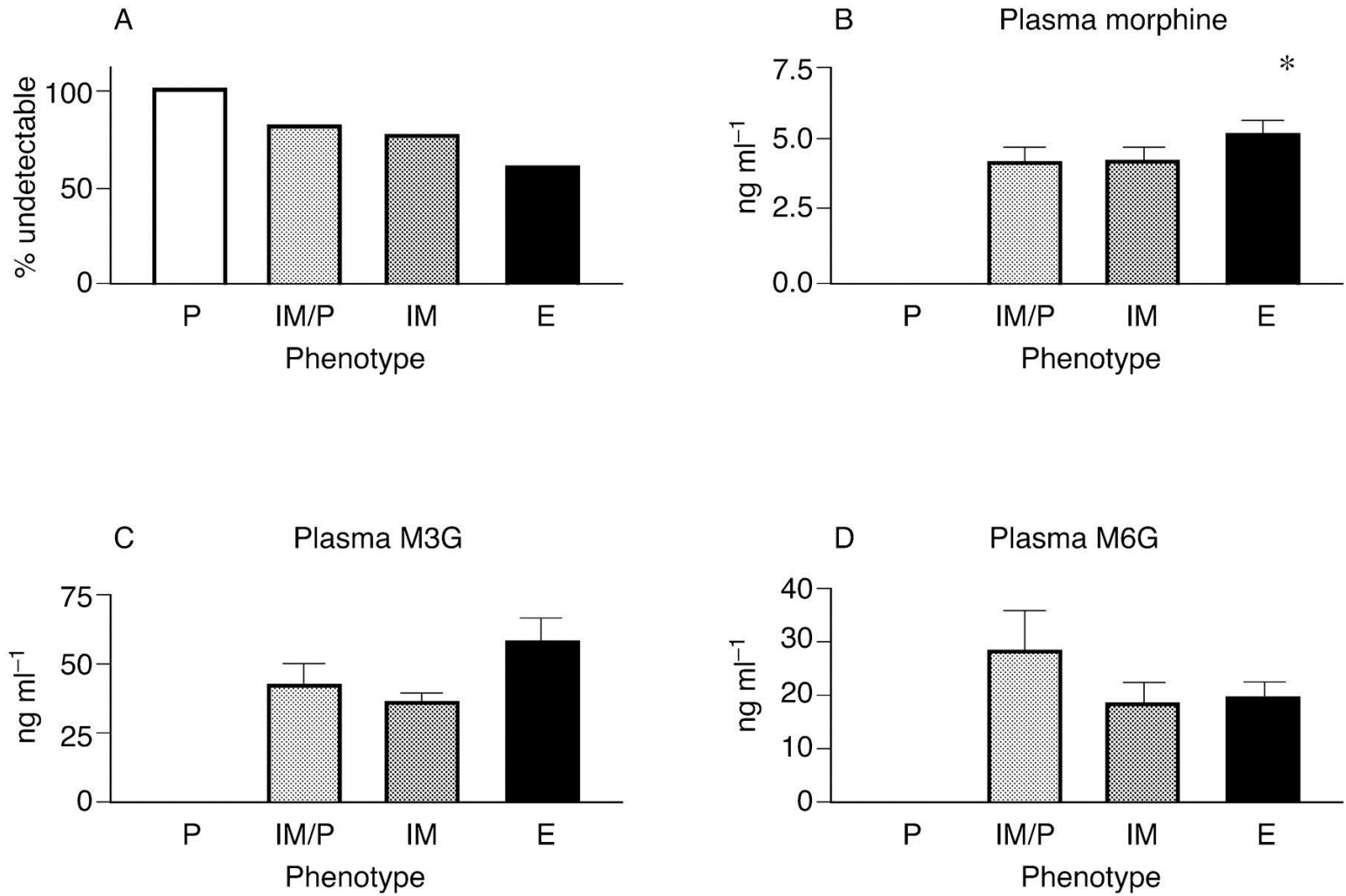


Fig 2 Relationship between plasma morphine, metabolites and phenotype for patients treated with codeine.

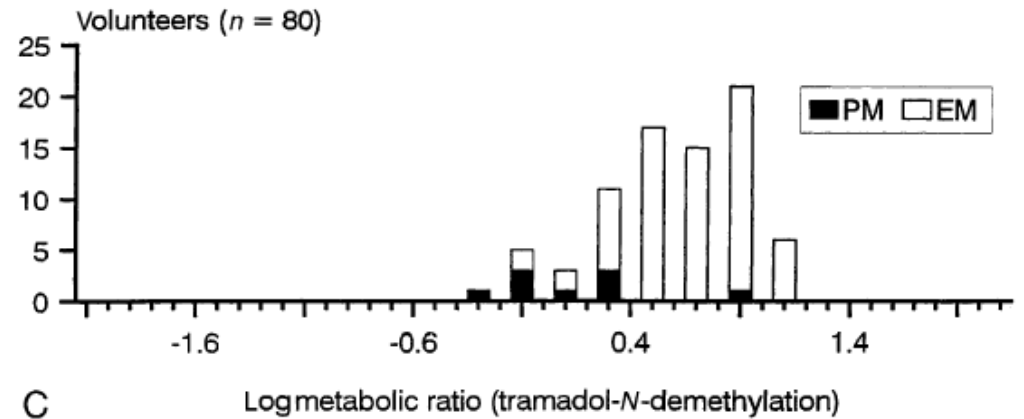
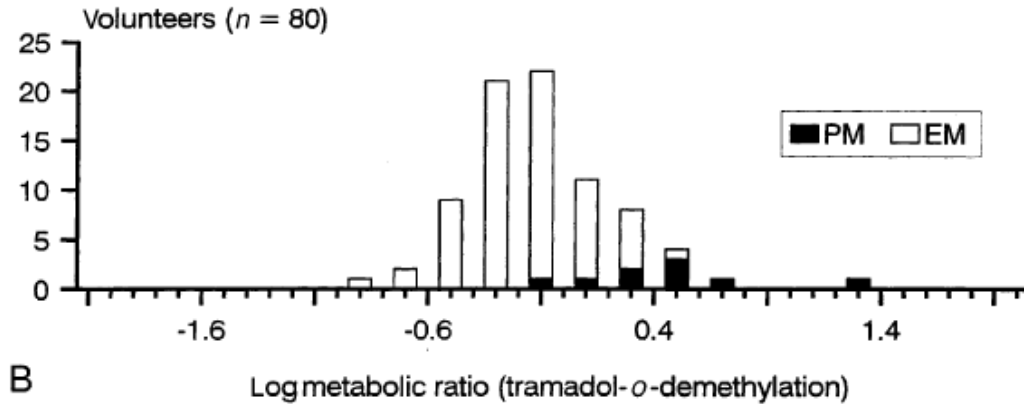
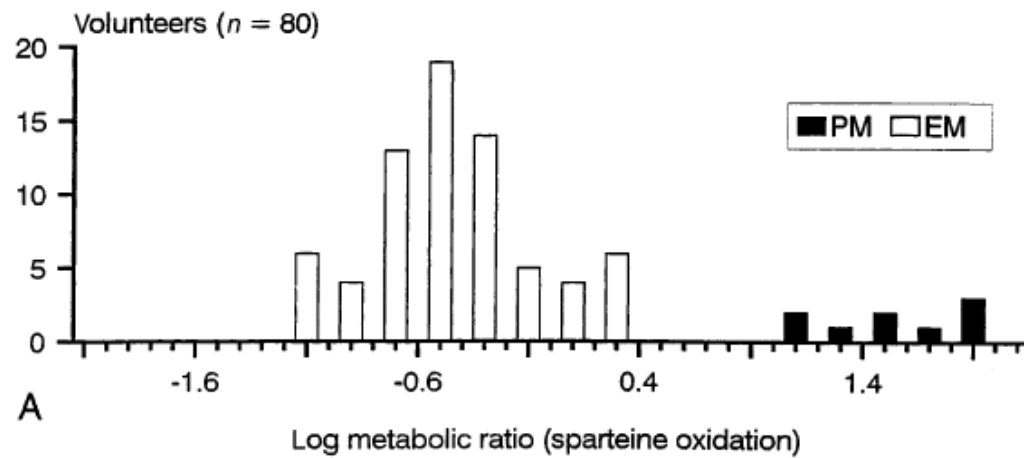


Williams D G et al. *Br. J. Anaesth.* 2002;89:839-845

Table 1. Affinity for human μ -opioid receptors transfected into CHO (Chinese hamster ovary) cells, as determined by displacement of [3 H]naloxone (27)

Compound	Affinity (nM)	Efficacy
Morphine	0.62	1.17
(<i>RS</i>) (\pm) tramadol	>1000	0
(<i>RS</i>) (\pm) M1	5.4	–
(<i>R</i>) (+) M1	3.4	1.23
(<i>S</i>) (–) M1	240	0
(<i>RS</i>) (\pm) M2	>10 000	0
(<i>RS</i>) (\pm) M3	>10 000	0
(<i>RS</i>) (\pm) M4	>10 000	0
(<i>RS</i>) (\pm) M5	100	0.38

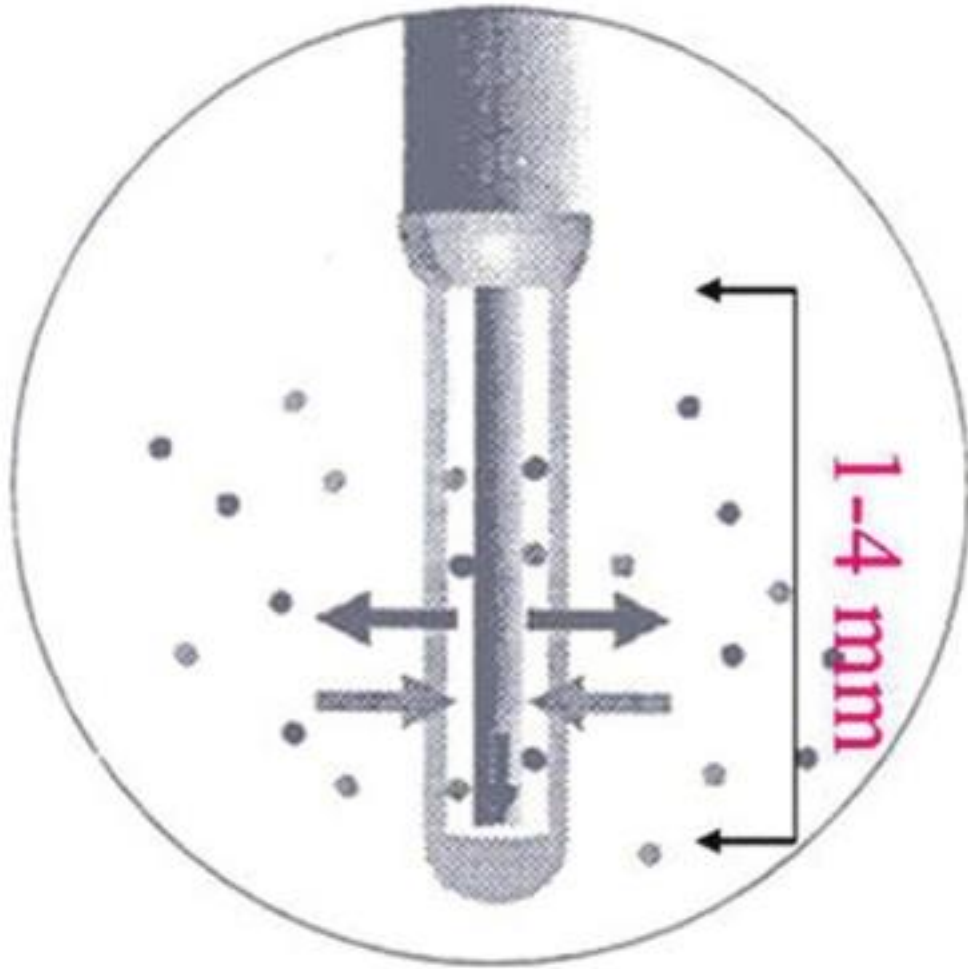
Stimulation of [35 S]GTP γ S binding.



Transport till hjärnan av opioider

- Morfin tar sig relativt långsamt över blod-hjärnbarriären beroende på aktiv transport
- Oxykodon transporteras snabbare in i hjärnan
- Skillnader i transporthastighet kan förklara skillnader i latens till effekt mellan opioider

Mikrodialysprob för försöksdjur



From: Blood–Brain Barrier Transport Helps to Explain Discrepancies in In Vivo

Potency between Oxycodone and Morphine

Anesthesiology. 2008;108(3):495-505. doi:10.1097/ALN.0b013e318164cf9e

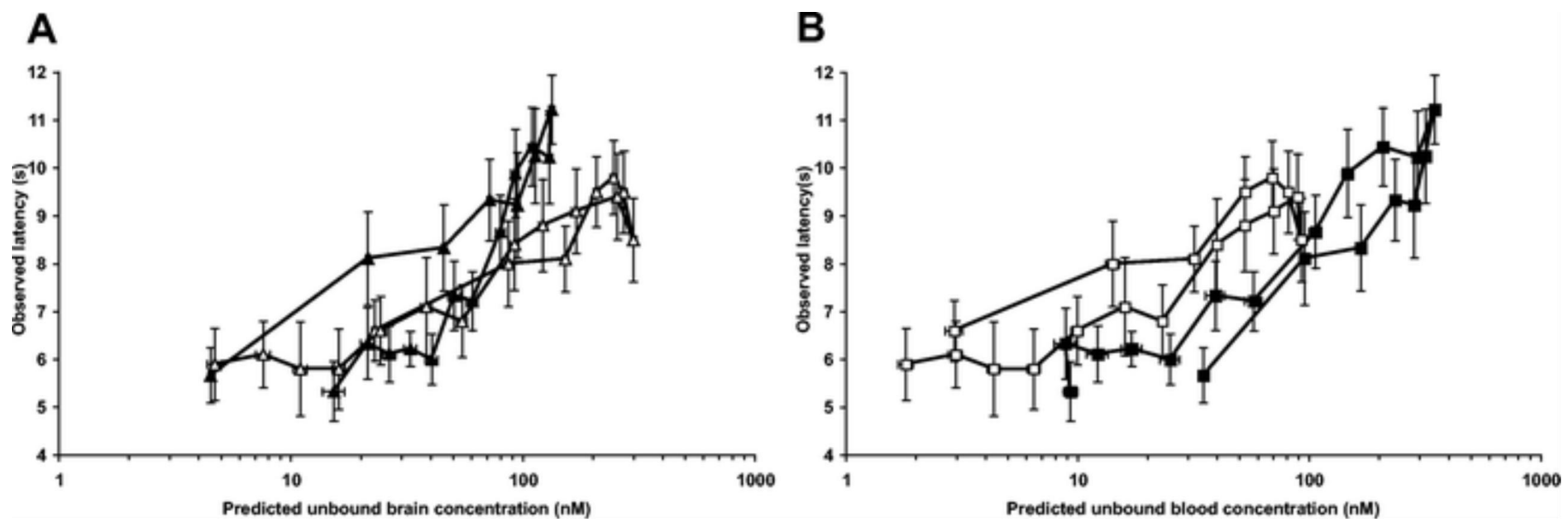


Figure Legend:

Fig. 3. Pharmacokinetic–pharmacodynamic relations of unbound oxycodone (Δ) and morphine (\blacktriangle) in brain (A) and unbound oxycodone (\square) and morphine (\bullet) in blood (B). The average observed latencies with SEMs are plotted against the average unbound concentrations in brain and blood, predicted by the pharmacokinetic model, with SEMs. The predicted concentrations at the time of tail-flick latency measurements were used in the plots, as the concentration measurements were not made at exactly the same times as the measurements of tail-flick latency. Copyright © 2016 American Society of Anesthesiologists. All rights reserved.

Slutsatser



- Motivera val av startdos rationellt
- Titra – det är väntat att variationen i dosbehov mellan individer är mer än 10-faldig vid kontinuerlig infusion men betydligt mindre vid bolusdosering (NB dock opioider).
- Farmakokinetiken vid bolus respektive kontinuerlig infusion styrs av fysiologisk oberoende processer som korrelerar mycket svagt
- Känsligheten på receptornivå varierar mellan individer och är specifik för varje verkningsmekanism. Att vara opioidvan innebär inte att NSAID, paracetamol eller ketamin har mindre effekt.
- Kodein och tramadol är starka opioider för de flesta och nära nog verkningslösa opioider för 7% av den svenska befolkningen.
- Skillnader i latens till effekt kan bero på skillnader i transport till CNS