

Den medicinske smertebehandling

Indikation, kontraindikation og eventuelle bivirkninger for de hyppigste medikamenter til behandling af smerter gennemgås.

AF HANNE BIRKE

NON-OPIOID SMERTESTILLENDE MEDICIN – VIRKNING OG BIVIRKNINGER

GRUPPEN AF SMERTESTILLENDE medikamenter, som ikke indeholder opioider, består af paracetamol, NSAID (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug) og acetylsalicylsyre. De tre medikamenter benyttes til tilstande, hvor inflammatoriske processer er fremherskende. De nedsætter alle kropstemperaturen og har en ceiling-effekt, hvor doser udover de anbefalede ikke giver øget smertelindring, men derimod øger risikoen for bivirkninger (1,2).

Paracetamol er det mest brugte lægemiddel mod lette til moderate smerter og anses som et relativt ufarligt smertestillende medikament. Paracetamol har kun en lille antiinflammatorisk effekt. Ved overdosering og længerevarende brug af paracetamol kan der opstå alvorlige bivirkninger som leverskader, hormonforstyrrende påvirkning (3), øget risiko for astma hos små børn (4), forstærkning af behandlingseffekten af antikoagulationsbehandling (AK) (5), øget risiko for blodtryksstigning hos patienter med hjerte-kar-lidelser (4) og øget risiko for hovedpine (6).

Gruppen af NSAID-medikamenter bruges hovedsagelig til at behandle nociceptive somatiske smertetilstande præget af inflammation. Den smertestillende og den antiinflammatoriske effekt kan være vanskelig at skelne fra hinanden på grund af den tætte sam-

menhæng mellem smerte og inflammation. Bivirkninger ved brug af NSAID kan være alvorlige og kræver særlig opmærksomhed.

Gastrointestinale bivirkninger er hyppige. Cirka en tredjedel oplever dyspepsi og/eller ulcus i ventriklen eller i duodenum. Der dør årligt mere end 100 personer i Danmark på grund af gastrointestinal blødning og perforation grundet brug af NSAID (7). Der er også øget risiko for alvorlige kardiovaskulære bivirkninger, påvirket nyrefunktion, svimmelhed, konfusion, allergiske reaktioner og nedsat vævsheling (8). Endeligt viser et nyt studie, at NSAID kan have en hæmmende effekt på væksten i muskelstørrelse og muskelstyrke hos unge voksne, som dyrker styrketræning, muligvis pga. ændret inflammatorisk miljø i muskelvævet (9). Ved kortvarig behandling (under en uge) med ibuprofen, i daglige doser op til 1.200 mg, er der ikke observeret øget gastrointestinale bivirkninger sammenlignet med paracetamolbehandling (10).

Indikationen for at bruge acetylsalicylsyre er nociceptive smerter af let til moderat intensitet og bruges desuden som tromboseprofylaktisk medicin i lavdosis (1). Brugen af acetylsalicylsyre har stort set den samme bivirkningsprofil som NSAID-medikamenter. Men fordi acetylsalicylsyre også øger blødningsrisikoen, er medicinen forbundet med flere gastrointestinale bivirkninger (8). Bivirkninger er relativt sjældne ved lejlighedsvis, kortvarig brug og er relaterede til dosisstørrelse.

SEKUNDÆR SMERTESTILLENDENDE MEDICIN

GRUPPEN AF SEKUNDÆRE smertestillende medicinpræparater indeholder tricykliske antidepressiva, antikonvulsiva (krampeløsende), kortikosteroider (binyrebarkhormon) og antispasmodika (skeletmuskel afslappende).

Tricykliske antidepressiva tilhører en medicintype, der normalt bruges i behandlingen af depression, men som også har vist sig at være effektiv til behandling af kroniske neurogene smerter. Medicinen bruges i stigende grad til viscerale eller generaliserede muskelsmerter, som f.eks. fibromyalgi. Den smertestillende virkning af antidepressiva synes at være uafhængig af den antidepressive effekt (11). Tricykliske antidepressiva kan have en lang række bivirkninger som sløvhed, svimmelhed, seksuel dysfunktion, søvnbesvær, hovedpine, øget svedtendens, nedsat spyttproduktion, kvalme, appetitløshed, forstoppelse, vægtøgning og risiko for kardiale overledningsforstyrrelser.

Antikonvulsiva er en samlet betegnelse for krampeløsende medicin, og antiepileptika hører under denne kategori. Den smertelindrende effekt er bedst dokumenteret ved neuropatiske smerter og bruges i stigende omfang til viscerale eller generaliserede muskelsmerter, som f.eks. fibromyalgi. Medicinen virker desuden beroligende, antidepressivt, appetitstimulerende og har en søvnforbedrende effekt. De hyppigste bivirkninger ved brug af antikonvulsiva er svimmelhed, døsighed, hukommelsesproblemer, konfusion, perifere ødemer, hudproblemer, vægtøgning, mavegener, kvalme, opkastning, træthed og ataksi.

Kortikosteroider kan have smertelindrende effekt, især ved neuropatiske smerter forårsaget af tumortryk, indvækst i nervevæv, ved ødemer i begrænset rum (f.eks. ved hovedsmerter pga. hjerneødem) og ved udstrålende smerter grundet medullær kompression. Kortikosteroider nedsætter kvalme, ødemer og har en kraftig antiinflammatorisk virkning. De mest almindelige bivirkninger er øget appetit, søvnløshed, nervøsitet, væskeophobning, øgede blodsukterniveauer, psykologiske forandringer, ansigtsrødmen og hæmning af kortisol-produktionen (12).

Antispasmodika kan bruges til at reducere muskelkramper ledsaget af akutte smerter fra bevægeapparatet. Medicinen har den samme effektive virkning som NSAID på den akutte tilstand, men har ringe effekt på kroniske smertetilstande. De mest almindelige bivirkninger ved den skeletmuskelfalsslappende medicin er sløvhed, døsighed og hovedpine.

OPIOIDER (MORFIKA)

OPIOIDER OPDELES I naturlige opioider (f.eks. morfin, codein), semi-syntetiske opioider (f.eks. heroin, oxycodon, tramadol) og syntetiske opioider (f.eks. methadon, buprenorphin og fentanyl)(13). Opioider er et af de mest virksomme smertestillende medikamenter på markedet og kan ikke undværes til akutte smerter, postoperative smerter, cancersmerter og ved palliativ smertebehandling (14,15). Der har dog været en u hensigtsmæssig stigning i brugen af opioider til kroniske smertepatienter gennem de seneste 30 år (16,17). Den mest almindelige årsag til at få udskrevet opioider er bevægeapparatslidelser som kroniske lænderygsmerter og artrose-smerter (18).

Bivirkninger

Det vurderes, at 50-80 % af opioid-brugerne oplever bivirkninger (19) med et bredt spektrum af symptomer som træthed, respirationsdepression, øget appetit, temperatursvingninger, forstoppelse, påvirket nyrefunktion, øget smertefølsomhed, påvirket immunsystem, eufori eller depressiv tilstand, hjerte-kar-sygdomme, kramper, kvalme, opkastning og kløe. Et langvarigt opioidforbrug kan også påvirke kønshormonproduktionen, som kan skabe seksuelle problemer og udvikling af osteoporose (20-24). Bivirkninger kan forværres og risiko for tolerans (brug for større dosis for at opnå smertelindring) og afhængighed øges under et langvarigt opioidforbrug. På grund af den høje risiko for bivirkninger bør behandling startes med lav dosis som langsomt øges, til der er en tålelig balance mellem smertelindring og bivirkninger.

Langtidsforbrug

5-7 % af alle nye opioid-brugere udvikler et langtidsforbrug. Ud af den næsten halve million danskere som bruger opioider, er omkring 170.000 i et langvarigt forbrug (25). En undersøgelse har vist, at den første måneds opioid-behandling kan forudsige risikoen for langtidsforbrug ud fra antallet af recepter og dosisstigning. Bare én ekstra recept udover den første mere end fordoblede risikoen for et langtidsforbrug. Et langtidsforbrug øger risikoen for stigning i dosis (26). Langtidsbrugere på høj dosis af opioider er i en ekstra risiko for at få ganske alvorlige bivirkninger som f.eks. osteoporotisk betinget knoglebrud pga. nedsat østrogenproduktion og dødsfald pga. overdosis (27-31).





Anbefaling til opioid-behandling

Et ekspertpanel af smerteforskere og specialister har udarbejdet nye anbefalinger i brugen af opioider til kroniske smertepatienter: opioid-behandling igangsættes kun, når alle andre behandlingsmuligheder har været afprøvet uden succes. Opioid-behandlingen bør foregå i et samspil med andre typer af ikke-medicinsk smertebehandling som for eksempel kognitiv terapi, smertehåndtering, afspænding og patientskoler. Patienter skal nøje udvælges, og de bør gennem hele behandlingsforløbet holdes under tæt opsyn af lægen i forhold til behandlingseffekt og bivirkninger. Hvis effekten er utilstrækkelig eller bivirkningerne for voldsomme, skal opioid-dosis enten reguleres eller patienten udtrappes af behandlingen. Den korrekte opioid-dosis er den lavest mulige, hvor der opnås det ønskede resultat med mindst mulige bivirkninger (32).

KOMBINATIONSBEHANDLING

KOMBINATIONSMEICIN, SOM INDEHOLDER opioider, er effektiv til kroniske muskuloskeletale smerter. Den langtidsholdbare effekt er dog tvivlsom, da der oftest er en kort follow-up-periode på undersøgelser af smertestillende medicin. Kombinationsmedicin af paracetamol med hydrocodon, oxycodon eller tramadol har en synergistisk virkning, hvilket giver mulighed for at anvende lavere opioid-dosis. Patienten har dog stadig potentiel skadelig virkning af begge medikamenttyper og generelt mangler der mere forskning i disse kombinationsmedikamenter (33).

Det kan ikke anbefales at bruge kombinationsprodukter indeholdende acetylsalicylsyre sammen med kodein eller koffein, da kombinationen ikke har vist sig mere effektiv end acetylsalicylsyre alene (34). Kodein og koffein er desuden vanedannende med risiko for udvikling af tolerans og gradvis dosisøgning (6). Ved et samtidigt brug af acetylsalicylsyre sammen med kortikosteroider, NSAID eller indtagelse af alkohol stiger risikoen for gastrointestinale bivirkninger.

Det frarådes at bruge Kodimagnyl, Kodamid eller Treo, da effekten er udokumenteret (8).

VIRKNINGSMEKANISMER

Paracetamols smertestillende virkning sker via en hæmning af enzymer hvorigennem prostaglandinsyntesen og CNS' neurotransmittere påvirkes.

NSAID hæmmer enzymerne COX1 og COX2 og derigennem påvirkes prostaglandinsyntesen, som er involveret i den inflammatoriske proces.

Acetylsalicylsyre hæmmer enzymerne COX1 og COX2 og derigennem påvirkes prostaglandinsyntesen, som er involveret i den inflammatoriske proces. Desuden hæmmer acetylsalicylsyre trombocyt-aggregationen.

Tricykliske antidepressiva virker smertelindrende ved at påvirke impulsoverførslen fra nervecelle til nervecelle. Den smertestillende virkemekanisme bag tricykliske antidepressiva synes at være uafhængig af deres antidepressive effekt.

Antikonvulsiva (Antiepileptika). Læderede nervebaner har et øget antal natriumkanaler, og denne medicingruppe virker smertelindrende ved at blokere for disse natriumkanaler.

Kortikosteroider har en kraftig anti-inflammatorisk virkning via en hæmning af phospholipase A2.

Antispasmodika (skeletmuskelfslappende medicin). Virkningsmekanismen er ikke fuldstændigt kendt, men anslås til at være relateret til central sedation.

Opioider virker smertelindrende ved at aktivere opioidreceptorer i en kombineret præ- og postsynaptisk effekt. Calciumkanalerne hæmmes præ-synaptisk, hvilket reducerer frigivelsen af neurotransmittere involveret i den nociceptive transmission. Post-synaptisk sker der en direkte inhibering af den neuronale aktivitet ved en hyperpolarisering af cellemembraner via en åbning af kaliumkanaler.

SAMTIDIGT FORBRUG AF NERVEMEDICIN

BLANDT KRONISKE OPIOID-BRUGERE er der en problematisk høj grad af et samtidig forbrug af benzodiazepiner og sovemedicin. Opioider og benzodiazepiner interagerer og forstærker effekten af eufori. Der er dog intet rationale i at bruge benzodiazepiner til kroniske smerter, da det ikke har nogen smertestillende effekt (35).

EVIDENSEN FOR DEN SMERTESTILLEND EFFEKT

Neurogene smerter

VED KRONISKE NEUROGENE SMERTER er der vist gavnlig effekt af antidepressiva og antikonvulsiva (6). Der er bedst evidens i forhold til behandling af perifere neurogene smerter som eksempelvis trigeminusneuralgi, polyneuropati, postherpetisk neuralgi eller karpaltunnelsyndrom. (6,36). Begge medikamenter har også vist god effekt ved hovedpine og som migræneforebyggelse. Disse lægemidler er ofte en vigtig del af en integreret smerteplan og har vist sig at forbedre den generelle livskvalitet (11).

Selv om orale kortikosteroider ofte bliver brugt til radikulopati, har undersøgelser vist begrænset effekt i forhold til smerter og funktionsniveau. Kroniske lænderygsmarter er en af de hyppigste grunde til at få udskrevet opioider (37), selvom der er begrænset evidens i forhold til effekten (38,39).

Et omfattende Cochrane-review har konkluderet, at der er sammenlignelige effekter af NSAID og paracetamol i forhold til lænderygsmarter (40). Paracetamol havde færre bivirkninger end NSAID (8). Et nyt systematisk review konkluderede, at paracetamol ikke har større effekt end placebo ved akutte lænderygsmarter, og det er usikkert, om det overhovedet har effekt på kroniske lænderygsmarter (41). Enkelte studier viser en ekstra effekt ved samtidig brug af paracetamol og NSAID. Men da risikoen for bivirkninger øges ved kombinationsbehandling, bør monoterapi med hvert enkelt medikament først forsøges. Den udbredte anvendelse af kombinationsbehandling af paracetamol og NSAID som første valg savner derfor en rationel begrundelse (27).

Tramadol med paracetamol har efter tre måneders forbrug vist en forbedring af smerte og funktion ved længderygsmarter sammenlignet med placebo. Da der oftest er en kort follow-up-periode på undersøgelser af smertestillende medicin, kan den langtidsholdbare smertestillende effekt vise sig at være tvivlsom (42). Gabapentin har vist sparsom effekt på lænderygpatienter med udstrålende smerter, og der mangler evidens for effekten på non-specifikke lænderygsmarter.

Sundhedsstyrelsen anbefaler kortvarig brug af tramadol eller NSAID til smertelindring hos patienter med nylig opstået cervikal radikulopati, men kun hvis effekten af paracetamol ikke er tilstrækkelig og under nøje overvejelse af skadevirkninger og den enkelte patients risikoprofil (43).

Generaliserede bevægeapparatssmerter

Evidensen er hovedsageligt baseret på studier af fibromyalgi-patienter, som er den mest undersøgte patientgruppe med generaliserede smerter. I Sundhedsstyrelsens nationale kliniske retningslinje gives der en svag anbefaling i brugen af svage opioider, antidepressiva,

duloxetin, gabapentin og pregabalin og en forsigtig anbefaling i afprøvning af antikonvulsiva. Brug af stærke opioider frarådes (44).

Nociceptive smerter (osteoartrose)

Paracetamol anbefales som førstevalg til knæartrosesmerter, selvom det har en beskeden effekt på grænsen til det kliniske insignifikante (45,46). Ved inflammation kan NSAID forsøges, men behandlingen bør afsluttes, hvis effekten efter en uge er betydningsløs. Langtidsbehandling med NSAID i over 6 uger har begrænset effekt og frarådes. Mere akutte inflammatoriske anfald kan behandles med indsprøjtning af kortikosteroider, som har vist kortvarig effekt (47,48). Ved kraftigere smerter kan der suppleres med semi-syntetiske opioider, f.eks. tramadol eller evt. stærke opioider. Endeligt kan opioider anvendes ved kraftige smerter, hvis anden behandling ikke har haft effekt (49). Glukosamin-præparater, der findes på det danske marked, er virkningsløse i forhold til artrosesmerter (49). Anbefalinger af smertebehandling til hofteartrose følger de samme principper som ved knæartrose bortset fra at intraartikulær injektioner med korticosteroider ikke benyttes i samme udstrækning på grund af hofteleddets anatomi (50).

Smertetilstande med inflammation

Ved tilstande med en udtalt inflammatorisk komponent, f.eks. arthritis urica bør NSAID være førstevalg, og i disse tilfælde kan behandling, med høje doser fra starten af være på sin plads. Ved andre smertetilstande har NSAID ofte kun moderat bedre effekt sammenlignet med paracetamol, men NSAID er forbundet med højere risiko for gastrointestinale bivirkninger. Der findes ikke evidens for, at behandling med højdosis-NSAID er bedre end behandling med lavdosis-NSAID. Derfor er den generelle anbefaling, at NSAID bruges i lavest mulig dosis og i kortest mulig tid (51,52). Der kan være indikation for langtidsbehandling med NSAID ved kroniske lidelser som spondylitis ankylopoetica, sacroiliitis og Morbus Bechterew. Ved Morbus Bechterew er der fundet en forebyggende effekt på de forkalkninger sygdommene medfører i led og ved senetilhæftninger udover den symptomatiske effekt (53). Flere studier viser, at patienter med reumatoid arthritis har mindre risiko for kardiovaskulære bivirkninger ved NSAID-behandling end non-reumatoid arthritis patienter (54). Ifølge et Cochrane-review er der lav evidens for brug af NSAID til andre typer af kroniske smerter samt ingen sikre forskelle i effekten mellem NSAID eller paracetamol (11).

Injektioner med kortikosteroider intraartikulært kan være indiceret ved aktiv synovitis i et eller flere led, som ved reumatoid arthritis, psoriasis-arthritis og arthritis urica. ●