

geneesmiddelenbulletin

VERSCHIJNT EENMAAL PER VEERTIEN DAGEN

(wordt door het Ministerie van Sociale Zaken en Volksgezondheid aan alle praktizerende artsen en apothekers in Nederland toegezonden)

Redactieraad: Dr. G. Blomhert, 's-Gravenhage; Dr. J. Bijlmer, Deventer; Prof. Dr. R. H. Cormane, Amsterdam; R. Drion, Leidschendam; Prof. Dr. J. C. van Es, Utrecht; Prof. Dr. T. Huizinga, Groningen; Dr. K. F. Kerrebijn, Rotterdam; L. Kuenen, Leiden; J. B. Lenstra, Rotterdam; Prof. Dr. E. Mandema, Groningen; Dr. F. A. Nelemans, Leidschendam; Prof. Dr. E. L. Noach, Leiden; Prof. Dr. J. van Noordwijk, Utrecht; Dr. S. J. Nijdam, Utrecht; J. H. Pannekoek, Deventer; Dr. P. Siderius, Leidschendam; Dr. L. B. J. Stuyt, 's-Gravenhage; Dr. L. I. Swaab, Amsterdam; Dr. C. A. Teijgeler, Leidschendam; Prof. Dr. D. de Wied, Utrecht

Redactiestaf: H. Olthuis, Leidschendam; Dr. J. van der Meer, Leidschendam

Redactie-adres: Geneesmiddelenbulletin, Dokter Reijersstraat 10, Leidschendam. Telefoon 070-694211 tss. 2337. Telex: 32362 Soza-Lsdm.
Copyright: Geneesmiddelenbulletin

Jaargang 3, nr. 14

4 juli 1969.

ANALGETICA *

In een artikel over analgetica kan moeilijk geheel worden voorbijgegaan aan de vraag: wat is pijn? Pijn moge weliswaar als ervaring een ieder bekend zijn, het begrip "pijn" blijkt niettemin moeilijk te definiëren. Pijn is in zoverre nuttig dat de aandacht wordt gevestigd op een stoornis, maar aanhoudende pijn kan het geestelijk en lichamelijk functioneren dermate aantasten dat pijnstilling een noodzaak wordt. Perceptie van de "pijnprikkels" (de ontvangst van een bepaalde prikkelcode) in de hersenen gaat aan de gewaarwording van de pijn, het voelen van pijn, vooraf; de wegen waarlangs de impulsen de perceptieplaatsen bereiken, kunnen wel worden aangegeven, maar hoe de pijngewaarwording, het beleven van pijn, tot stand komt, is onbekend. Veelal kan dan ook niet worden verklaard op welke wijze analgetica hun pijnstillende werking uitoefenen. Pijn kan optreden bij traumatische of ziekelijke laesies, bij functiestoornissen en bij verstoringen van het psychisch evenwicht. Emoties kunnen pijn oproepen, maar kunnen ook beletten dat de in perifere organen opgewekte zenuwimpulsen als pijn worden ervaren.

Bij de bestrijding van pijn richt men zich uiteraard primair op het opsporen en opheffen van de oorzakelijke stoornis. De hevigheid en het karakter van de pijn bepalen primair de keuze van het analgeticum. Bij de bestrijding van chronische pijn zal de keuze van het analgeticum (met het oog op de bijwerkingen) anders uitvallen dan bij de bestrijding van kortdurende pijn.

De pijn kan ook worden opgeheven of beïnvloed door gebruik te maken van stoffen, zoals spasmolytica die de functiestoornis doen verdwijnen, lokaalanesthetica die het ontstaan of de voortgeleiding van de prikkel tegengaan, algemene anesthetica die bewusteloosheid veroorzaken, en psychofarmaca die de beleving van de pijn kunnen wijzigen.

Analgetica evenwel verminderen het pijngevoelen als zodanig; hoewel het aannemelijk is dat deze stoffen o.m. aangrijpingspunten in de thalamus en in de cortex hebben, is hun werkingsmechanisme in feite grotendeels onbekend. De psychische instelling van de patient ten opzichte van de pijn, de angst, de onlust en het zich overgeleverd voelen aan de pijn, bepalen veelal mede de graad van pijnstilling die door het gebruik van een analgeticum wordt bereikt. Onderzoekingen naar de werkzaamheid van analgetica bij het proefdier hebben alleen reeds daardoor beperkte waarde voor de beoordeling van de werkzaamheid bij de mens. De analgetische werking die een stof vertoont bij de "kunstmatig" opgewekte pijn bij vrijwilligers, kan bij toepassing tegen de "pathologische"

pijn van de zieke, sterker of geringer zijn dan wel ontbreken. De pijnstillende werking van een analgeticum wordt meestal vergelijkenderwijze vastgesteld, n.l. door de uitwerking van een bepaalde hoeveelheid van die stof te vergelijken met de uitwerking van een gelijke hoeveelheid morfine of codeïne (op gewichtsbasis). Bij de beoordeling van de ernst van de bijwerkingen vergelijkt men de analgetica in equi-analgetische doses, d.w.z. in de dosering die voor de stoffen als optimaal pijnstillend geldt.

Het is lange tijd gebruikelijk geweest de analgetica te verdelen in verdovende ("verslavende", "narcotische") en niet-verdovende ("analgetica sensu stricto"). Deze "historische" indeling scheidde de opiaten van de overige analgetica; het werkingsspectrum van diverse nieuwe pijnstillende stoffen brengt mee, dat andere criteria moeten worden aangelegd.

In de hier gevolgde indeling worden de voornamelijk centraal aangrijpende (c.f. "verdovende") analgetica gescheiden van de perifeer en centraal aangrijpende ("niet-verdovende"). Deze groepen hebben ook ieder een eigen, min of meer kenmerkend, complex van bijwerkingen.

In dit en in het volgende nummer worden de centraal aangrijpende analgetica besproken; de perifeer en centraal aangrijpende analgetica komen daarna ter sprake.

Centraal aangrijpende analgetica zijn analgetica die voornamelijk door hun invloed op het centraal zenuwstelsel pijnstillend werken. De perifeer en centraal aangrijpende analgetica ontleen hun pijnstillend effect niet alleen aan hun invloed op het centraal zenuwstelsel maar ook, en waarschijnlijk grotendeels, aan hun werking op de plaats waar de "pijnprikkel" ontstaat.

Morfine wordt als prototype van de centraal aangrijpende analgetica beschouwd. De werking van de diverse andere centraal aangrijpende analgetica wordt gewaardeerd in relatie tot die van morfine. Deze stoffen vertonen in hun structuur of overeenkomst met morfine (morfinomimetica) of met "morfine-antagonisten" *); de overige centraal werkende analgetica zijn stoffen met een uiteenlopende structuur (1).

- I. De morfinomimetica werken sterk analgetisch. Een remmende werking op het CZS staat op de voorgrond. De nadelen van de morfinomimetica zijn: spasmen van het maagdarmkanaal, de galwegen en de urineblaas, ademhalingsdepressie en cardiovasculaire insufficiëntie; zij geven aanleiding tot verslaving.
- II. De "antagonisten" van morfinomimetica werken zelf ook sterk analgetisch; prikkeling van het CZS staat op de voorgrond. De nadelen van de antagonisten zijn: ademhalingsdepressie, psychotomimetische verschijnselen en cardiovasculaire prikkeling. Zij geven voor zover bekend geen aanleiding tot verslaving.
- III. De overige centraal aangrijpende analgetica hebben een pijnstillende werking waarvan de sterkte varieert. Al deze stoffen hebben hun eigen nadelen: sommige remmen de ademhaling en hebben een nadelige invloed op de bloedcirculatie; ook komen centrale remming en sedering of juist centrale prikkeling en opwinding voor. Zij geven weinig of geen aanleiding tot verslaving.

* Zie het volgende nummer van het Geneesmiddelenbulletin

I. Morfinomimetica

Morfine is een fenanthreen-derivaat. Tot de fenanthrenen (die als kern de "morfine-structuur" hebben) behoren de opiumalkaloiden morfine en codeïne, alsmede de hiervan afgeleide verbindingen.

Morfine werkt op het centraal zenuwstelsel en op perifere organen. De werking op het CZS is zowel remmend als prikkelend; de eerstgenoemde werking overheerst, de prikkeling blijkt gewoonlijk alleen uit de miosis en het braken.

De centrale werking uit zich in een sterk analgetisch effect (dat met euforie maar ook met onlustgevoelens gepaard kan gaan) en in sedering, in remming van de ademhaling, misselijkheid, braken, daling van de normale lichaamstemperatuur en hypotensie.

Het gebruik van morfine leidt tot tonusverhoging en sfincterkramp in het maagdarmkanaal en sluiting van de sfincters van de galwegen en de urineblaas. Deze werkingen uit zich in constipatie, urineretentie, galkolieken en pijn in epigastrio. Morfine veroorzaakt lokale vaatverwijding, wellicht doordat het vrijkomen van histamine wordt bewerkstelligd. Bij herhaalde toediening van morfine treedt tolerantie (gewenning) op, d.w.z. eenzelfde dosis leidt tot een steeds geringer effect; centraal-remmende werkingen verminderen, maar de centraal-stimulerende en de overige werkingen niet. De werking van morfine treedt meestal langzaam in, bereikt 60-90 minuten na subcutane toediening een maximum en houdt ongeveer 3-4 uur aan.

Morfine werkt naarmate de dosis hoger is, sterker pijnstillend; dit geldt evenwel niet meer als de dosis hoger is dan ongeveer 20 mg i.m. of 30 mg per os; dan heeft verdere dosisverhoging niet alleen weinig zin, maar is met het oog op de bijwerkingen zelfs ongewenst.

Dosering: (-hydrochloride) oraal 3-30 mg; subc. 5-20 mg.

Bijwerkingen. Bij de gebruikelijke pijnstillende doses morfine treden reeds bijwerkingen op zoals misselijkheid en braken, remming van de ademhaling, duizeligheid, sufheid, rusteloosheid, constipatie en urineretentie; toepassing van hoge doses leidt tot ernstige ademremming en cardiovasculaire collaps (hypotensie en bradycardie).

Bij iedere toepassingswijze kan verslaving ontstaan.

Codeïne (2,3) heeft kwalitatief dezelfde werkingen als morfine. De centrale werking uit zich in een analgetische werking die bij i.m. toepassing 1/10 van die van een gelijke dosis morfine is. Bij i.m. toepassing werkt codeïne bijna tweemaal zo sterk pijnstillend als bij oraal gebruik. Het sederende en euforiserende effect is geringer dan van morfine. Herhaalde toepassing van codeïne leidt tot tolerantie wat het analgetische effect betreft; er is kruistolerantie met morfine en met andere opiaten. Evenals voor morfine geldt voor codeïne dat de pijnstillende werking boven een bepaalde dosis (die bij codeïne ongeveer 60 mg per os bedraagt) nauwelijks meer toeneemt. Ook bij codeïne treedt het analgetische effect langzaam in; het houdt ongeveer 2½ uur aan. Dosering: (-HCl;-fosfaat) oraal 15-60 mg, subc. 5-30 mg.

Bijwerkingen. In analgetische doses heeft codeïne geen invloed op de circulatie en geeft het minder dan morfine aanleiding tot sedering, misselijkheid of constipatie. In equi-analgetische doses remmen codeïne en morfine bij orale of intramusculaire toepassing in gelijke mate de ademhaling.

De respiratieremming die door hoge doses codeïne ontstaat, blijkt minder gevaarlijk te zijn dan die bij morfine, wellicht doordat bij codeïne de centraal prikkelende (convulsieve) werking een corrigerende invloed heeft. Waarschijnlijk zijn jonge kinderen gevoeliger voor codeïne dan volwassenen. Codeïne geeft minder aanleiding tot verslaving dan morfine; de abstinentieverschijnselen zijn minder hevig. Bij verslaafden aan morfine waarbij de morfine werd vervangen door een vijfmaal grotere dosis codeïne, traden lichte abstinentieverschijnselen op.

In de onderstaande tabel worden vergeleken de eigenschappen van de fenanthrenen, de structuurverwante morfinanen en benzomorfanen, alsmede van methadon, pethidine en hun derivaten. De "sterkte" van de analgetische werking correleert niet steeds met de hoogte van de dosering. Bij het bepalen van de (analgetische)dosis worden mede de bijwerkingen als uitgangspunt genomen. Bovendien neemt de analgetische werking van sommige stoffen boven een bepaalde dosis niet meer toe.

MORFINOMIMETICA	analget. werking	bijwerkingen					analgetische doses					
		resp. remm.	braken const.	card. vasc.	eufor. sedering	verslaving	werk. duur	dosering in mg				
								oraal	subc.	i.m.	i.v.	
tabel I	a	b	c	d	e	f	g					
1	<u>Fenanthrenen</u>											
2	morfine	=	=	=	=	=	3-4	3-30	5-20			
3	codeïne	1/10	<	<	<	<	3	15-60	10-40			
4	oxymorfon	10 x	>	>	=	>	4-5	10		0.5-1		
5	hydromorfon	8 x	=	<	=	=	3-4	1-2	1-2			
6	oxycodon	=	=	=	=	=	4-5	2.5-5	10-20			
7	hydrocodon	1/5	=	<	=	<	4-8	5-10				
8	heroïne	2 x	>	=	=	>	3-4	2-8				5
9	nicomorfine	=	=	=	=	=	4	5-10	10	10		10
10	<u>Morfinanen</u>											
11	levorfanol	5 x	=	=	=	=	4-5	1.5-4.5	2-3	2-4		1-1.5
12	<u>Benzomorfanen</u>											
13	fenazocine	4 x	>	=	=	=	4-5	5	3	1-3		1-3
14	opium concentraat opial	1/2 x	<	<	=	=	3-4	10-40	10-20			
15	<u>Methadon en derivaten</u>											
16	methadon	=	=	=	=	=	2-6	2,5-10	5-15	5-15		
17	dextromoramide	=	>	=	=	=	3-5	5-20	5-20	5-20		
18	dextropropoxyfeen	1/20	<1/3	<	<	<		30-65				
19	<u>Pethidine en derivaten</u>											
20	pethidine	1/10	=	≠	=	=	2-3	50-100	25-100	25-100	25-50	
21	anileridine	=	=	=	=	<	2-3	25	25-30	25-30		
22	fentanyl	200 x	>					zeer kort				0.1-1
23	piminodine	>	=	=	=	=	2-4	25-50	10-20	10-20		
24	(ethoheptazine)	1/30						75-150				

- a. analgetische werking in vergelijking tot morfine op gewichtsbasis
b. respiratieremming in vergelijking tot morfine in equi-analgetische doses
c. bijwerkingen zoals misselijkheid, braken, constipatie, spasmen van de galwegen en de urineblaas; frekwentie in vergelijking tot morfine
d. cardiovasculaire remming (bradycardie, hypotensie) in vergelijking tot morfine in equi-analgetische doses
e. sedering en euforie in vergelijking tot morfine in equi-analgetische doses
f. optreden van verslaving in vergelijking tot morfine
g. duur van de analgetische werking in uren na eenmalige dosering

verklaring symbolen:

- gelijk aan : =
kleiner dan : <
groter dan : >
niet bekend : ?
≠ (zie tekst)

Aanvullende gegevens over de in de tabel opgenomen stoffen; de nummering correspondeert met de nummers in de tabel.

- 1 fenanthrenen hebben de "morfinestructuur"
- 2 zie tekst
- 3 methylmorfine, zie tekst
- 4 dihydro-hydroxymorfon (-HCl)