

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 tst. 2337. Telex: 32362 Soza-Lsdm. Copyright: Geneesmiddelenbulletin

Jaargang 3, nr. 15

18 juli 1969.

ANALGETICA (2) *

In het voorgaande nummer van het Geneesmiddelenbulletin werden de centraal aangrijpende analgetica behorend tot de groep der morfinomimetica behandeld. In dit nummer zullen de "antagonisten" van morfinomimetica en de overige centraal aangrijpende analgetica ter sprake komen.

II Antagonisten van morfinomimetica

Door in analgetica met fenanthreen-, morfinan- of benzomorfanstructuur de methylgroep aan het tertiaire stikstofatoom te vervangen door een allylgroep, ontstaan verbindingen die veelal antagonisten zijn van die analgetica. Een aantal antagonisten van morfinomimetica zijn zelf analgetica met een eigen werkingspectrum, ten dele gelijkend op dat van morfine (pijnstillend, respiratieremmend) en ten dele daarvan afwijkend, omdat prikkeling van het CZS met dysforie op de voorgrond staat. Door de toediening van deze "antagonisten" worden met de ademhalingsremming en de sedering tevens de analgesie en een aantal andere "morfine-effecten" opgeheven. De antagonisten geven meestal geen aanleiding tot verslaving; bij verslavingen van het morfine type heeft de toediening een acuut abstinentiesyndroom tengevolge.

ANTAGONISTEN MORFINOMIMETICA met analgetische werking	analget. werking	bijwerkingen					analgetische doses					
		resp. remm.	missel. braken	card. vasc.	dysfo- rie	versla- ving	dosering in mg					
							werk. duur	oraal	subc.	i.m.	i.v.	
tabel II	a	b	c	d	e	f	g					
allylsubstitutie van:												
25	Fenanthreen nalorfine	=	=	=	=	+	-	1½		10-15	10-15	5-10
26	Morfinan levallorfan	-	<			-	-	2				0.5-1
27	Benzomorfan pentazocine	1/4	>	<	≠	+	?		50	20-60	20-60	
2	morfine	=	=	=	=	=	=	3-4	3-30	5-20		

- a. analgetische werking in vergelijking tot morfine op gewichtsbasis
 b. respiratieremming in vergelijking tot morfine in equi-analgetische doses
 c. bijwerkingen zoals misselijkheid en braken; frekwentie in vergelijking tot morfine
 d. cardiovasculaire remming (bradycardie, hypotensie) in vergelijking tot morfine in equi-analgetische doses
 e. optreden van psychotomimetische verschijnselen en dysforie
 f. optreden van verslaving in vergelijking tot morfine
 g. duur van de analgetische werking in uren

verklaring symbolen:

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

* Samengesteld door de Redactiestaf

- 25 nalorfine (allyl-derivaat van morfine), (-HBr) Lethidrone^(R), (-HCl) Nalorphine V.P.F.^(R), antagoneert effecten van morfine, zoals de analgesie, de ademhalingsdepressie, de miosis en het braken. Nalorfine heeft geen verslavende eigenschappen. Toediening van nalorfine kan bij verslaving van het morfine type het kenmerkende morfine-abstinentiesyndroom doen ontstaan. Het werkt even sterk analgetisch als morfine, maar het is praktisch niet bruikbaar als analgeticum, doordat bij de centrale werkingen de prikkeling overheerst. Dit leidt tot psychotomimetische verschijnselen zoals onlust, visuele hallucinaties, paniektoestanden en (doods)angst, alsmede tot verschijnselen zoals braken, bradycardie en miosis. Nalorfine is een goed werkzame antagonist bij overdosering van morfine en van morfinomimetica (maar niet bij intoxicatie door geneesmiddelen zoals "morfine-antagonisten" en barbituraten). Het kan de werking die morfine op de ademhaling uitoefent opheffen, maar het werkt zelf sterk remmend op de ademhaling; toegediend bij ernstige morfine-overdosering kunnen de antagonistische eigenschappen van nalorfine worden overheerst door de ademremmende werking, hetgeen kan resulteren in een verergering van de respiratieremming.
- 26 levallorfan (allyl-derivaat van levorfanol), (-tartraat) Lorfan^(R) (niet in Nederland verkrijgbaar), antagoneert de werking van morfinomimetica (vooral van levorfanol), heeft geen analgetische en geen psychotomimetische werking, geeft geen aanleiding tot verslaving en veroorzaakt een slechts geringe ademhalingsremming. Toediening bij verslaving van het morfine type kan een abstinentiesyndroom doen ontstaan. Men ging er aanvankelijk van uit dat levallorfan de door pethidine veroorzaakte ademhalingsremming zou kunnen tegengaan zonder de analgetische werking van pethidine te verminderen; evenwel bleek de toepassing van de combinatie levallorfan + pethidine de respiratieremming ook te kunnen doen toenemen. Ook kunnen bij een bepaalde patient onvoorzien door een afwijkende werkingsduur van antagonist en analgeticum deze en andere ongewenste werkingen van pethidine toch verschijnen, waardoor de patient in een gevaarlijke toestand kan geraken.
- 27 pentazocine, Fortral^(R) (7,8), veroorzaakt minder misselijkheid en braken dan morfine maar het geeft frekwent aanleiding tot bloeddrukverhoging en tachycardie, verschijnselen die bij morfine niet voorkomen. Het geeft waarschijnlijk weinig aanleiding tot verslaving; bij morfineverslaving kan de toediening van pentazocine een abstinentiesyndroom doen ontstaan. In tegenstelling tot nalorfine is pentazocine geen sterk werkende antagonist van morfine, zodat de therapeutische toepassing bij acute overdosering van morfinomimetica weinig zin heeft. Pentazocine kan evenwel bij patienten aan wie voordien gedurende enige tijd morfine is toegediend (en bij wie zich reeds "dependence" kan hebben ontwikkeld) een acuut abstinentiesyndroom provoceren.

III Overige centraal aangrijpende analgetica

Deze stoffen hebben een uiteenlopende structuur en een zeer verschillend werkingspatroon.

OVERIGE CENTRAAL AANGRIJPENDE ANALGETICA	analget. werking	bijwerkingen						analgetische doses		
		resp. remm.	missel. braken	card. vasc.	sede- ring	dysfo- rie	versla- ving	dosering in mg		
								oraal	subc.	
tabel III	a	b	c	d	e	f	g			
28	metofoline	1/10	<	+	<	+	-	<	60	
29	levomepromazine	<	-	-		>		-	25-200	10-15
30	prodilidine	1/20	<	+				-	50-100	
2	morfine	=	=	=	=	=	=	=	3-30	5-20

- a. analgetische werking in vergelijking tot morfine op gewichtsbasis
- b. respiratieremming in vergelijking tot morfine in equi-analgetische doses
- c. bijwerkingen zoals misselijkheid en braken; frekwentie in vergelijking tot morfine
- d. cardiovasculaire remming (bradycardie, hypotensie) in vergelijking tot morfine in equi-analgetische doses
- e. sedering in vergelijking tot morfine in equi-analgetische doses
- f. psychotomimetische verschijnselen en dysforie
- g. optreden van verslaving in vergelijking tot morfine

verklaring symbolen:

- gelijk aan : =
- kleiner dan : <
- groter dan : >
- aanwezig : +
- ontbreekt : -

- 28 metofoline, Versidyne^(R) (niet in Nederland verkrijgbaar), is een aan het opium-alkaloid papaverine verwant isoquinolinederivaat (5). De door metofoline veroorzaakte respiratieremming kan uiteraard niet door antagonist van morfinomimetica zoals levallorfan worden tegengegaan, integendeel er treedt summatie van de remmende werkingen op. Omdat metofoline pijnlijk is bij inspuiting wordt het oraal toegepast, veelal in combinatie met acetosal. Van de patienten die deze combinatie kregen toegediend klaagde 30% over misselijkheid.
- 29 levomepromazine, Nozinan^(R) (methotrimeprazine), is een fenothiazinoderivaat; het bleek sterk sederend te werken en het is aanneemelijk, dat de andere bijwerkingen van de fenothiazines zoals bloeddyscrasieën en leverbeschadiging, ook door levomepromazine kunnen worden veroorzaakt.
- 30 prodilidine, Cogesic^(R) (niet in Nederland verkrijgbaar), heeft een aan pethidine verwante structuur (5). Bij een onderzoek gaf 50 mg prodilidine in 69% van de gevallen verlichting van pijn; werd de dosis tot 75 mg verhoogd, dan nam het analgetisch effect af en traden vaker bijwerkingen op (misselijkheid, duizeligheid).

"Morfinevervangingsmiddelen" versus morfine

Hoewel de pijnstillende werking van morfine zeer bevredigend is, zijn de bijwerkingen van dit "klassieke" analgeticum nochtans van dien aard, dat men reeds jaren naarstig zoekt naar pijnstillende stoffen, die geen aanleiding geven tot tolerantie en verslaving, geen remming van de ademhaling veroorzaken, de circulatie niet nadelig beïnvloeden en waarbij ook bijwerkingen zoals misselijkheid, braken, constipatie, urineretentie, bronchoconstrictie en galkolieken in geringere mate optreden. Inderdaad zijn diverse "morfinevervangingsmiddelen" in zwang gekomen, maar geen van deze stoffen blijkt wezenlijke voordelen boven morfine te

bieden.

Van de farmaca met een sterke pijnstillende werking (het effect evenaart of overtreft dat van morfine) geeft een aantal evenals morfine aanleiding tot verslaving en ademhalingsremming (oxymorfon, hydromorfon, oxycodon, nicomorfine, levorfanol, fenazocine, dextromoramide, pethidine, pimindine) en de stoffen met sterk pijnstillende werking die waarschijnlijk geen of slechts zelden verslaving geven, veroorzaken óók remming van de ademhaling en bovendien psychotomimetische verschijnselen (nalorfine, pentazocine).

Van de besproken farmaca met een matige pijnstillende werking (het effect is met dat van codeïne vergelijkbaar) kan een aantal eveneens aanleiding geven tot verslaving (hydrocodon, codeïne) en de stoffen die geen of slechts zelden aanleiding tot verslaving geven, hebben het nadeel van een geringe pijnstillende werking (dextropropoxyfeen, ethoheptazine, metofoline, prodilidine).

De toepassing van centraal aangrijpende analgetica

Omdat de centraal aangrijpende analgetica die een sterke pijnstillende werking hebben, zo frekwent ernstige bijwerkingen veroorzaken, dient de toepassing te worden beperkt tot de behandeling van de acute hevige pijn, en ook dan slechts bij die patienten, waarbij het risico van de bijwerkingen moet worden aanvaard.

Acute pijn

Het toedienen van sterkwerkende analgetica als routine na operaties, ongevallen of bij pijnlijke ziekelijke afwijkingen, is onjuist; niet elke (uitgebreide) laesie gaat met ernstige pijn gepaard. Omdat het snel bereiken van een zo volledig mogelijke pijnstilling gewenst is en de doseringsbreedte van de sterkwerkende analgetica gering is, zal men primair de dosis geven, die bij de meeste patienten toereikend is. Behalve bij zeer jonge en zeer oude patienten, is de ernst van de pijn maatgevend voor de dosering.

De ernst van de pijn is niet meetbaar; observatie van de patient is noodzakelijk, teneinde uit te maken, of de dosis adequaat was en bij herhaling dezelfde dan wel een hogere dosis moet worden gegeven.

Meestal wordt met 10 mg morfine (of een equi-analgetische dosis van een "morfinevervangingsmiddel") het gewenste resultaat bereikt.

Indien de stofwisseling is verhoogd, zoals bij koorts en hyperthyreoidie, zal de dosis vaak hoger moeten zijn, doch een geringere dosis is vereist bij jonge kinderen en oude patienten, bij allergische personen, en bij patienten met M. Addison, hypothyreoidie, lever- en longziekten of verhoogde intracraniele druk.

Bij de toepassing van sterkwerkende analgetica houde men rekening met het gelijktijdig of voorafgaand gebruik van geneesmiddelen die het effect van de analgetica versterken, zoals barbituraten, tranquilizers, anti-parkinsonpreparaten, antihypertensiva en mono-amino-oxydaseremmers.

Omdat reeds na enkele injecties verslaving kan optreden, met name bij patienten onder psychische druk, geve men de centraal aangrijpende analgetica op onregelmatige tijdstippen (bij voorkeur niet "op de klok"). Bijzondere waakzaamheid is geboden bij alcoholici, bij patienten die erg angstig zijn of bij hen die vroeger psychotische perioden hebben doorgeemaakt. Ook zij men voorzichtig bij patienten die reeds meerdere malen zijn geopereerd en bij patienten die een overmatig afhankelijke houding

t.o.v. de arts tonen of wier klachten niet in verhouding lijken te staan tot de fysische bevindingen.

Zodra de pijn niet meer ondraaglijk is, wordt het sterkwerkende analgeticum vervangen door een ander, uit de groep der perifeer en centraal aangrijpende analgetica.

Postoperatieve pijn. Een kwart tot een derde van geopereerde patienten heeft geen ernstige pijn; na ingrepen aan het lichaamsoppervlak en extremititeiten wordt doorgaans minder pijn ondervonden dan na intrathoracale- of intra-abdominale operaties. Na 48 uur is de postoperatieve pijn meestal sterk afgenomen en kan de initiële dosering worden verlaagd of kan worden overgegaan op een minder sterk analgeticum.

Wordt de patient nu niet meer zozeer door de pijn maar wel door angst, slapeloosheid of misselijkheid geplaagd, dan zijn sedativa of anti-emetica, (en niet analgetica) geïndiceerd.

Posttraumatische pijn. Indien er na een ongeval shock is opgetreden, zal het analgeticum bij subcutane toediening door de verminderde huidcirculatie slecht worden geresorbeerd, zodat intraveneuze injectie noodzakelijk is. Hierdoor ontstaat een snel maar kortdurend effect. Men kan spoedig beoordelen of de dosis toereikend is; indien na 15-20 minuten geen bevredigend resultaat is bereikt, kan opnieuw 10 mg morfine worden gegeven.

Viscerale pijn. De bestrijding van de onduldbare pijn bij b.v. pancreatitis, perforatie van een maagzweer, gal- of niersteenkoliëk, coronairinfarct of trombose van de mesenteriumvaten, kan noodzaken tot het twee of drie maal toedienen van 10 mg morfine met tussenpozen van 15-20 minuten.

Om de bijwerkingen zoals spasmen van glad spierweefsel zo goed mogelijk te ondervangen kan het noodzakelijk zijn spasmolytica (atropine) aan het analgeticum toe te voegen.

Zeer hevige pijn "antagoneert" de remmende werking van het analgeticum op de ademhaling. Bij patienten met b.v. niersteenkoliëk zij men er derhalve op bedacht, dat het abrupt verdwijnen van de pijn na passage van de steen, door een acute ademhalingsdepressie kan worden gevolgd.

Chronische pijn

De behandeling van hardnekkige ernstige pijn stelt vaak de hoogste eisen aan de therapeutische vermogens van de arts.

De centraal aangrijpende analgetica zijn voor de behandeling van chronische pijn in feite verwerpelijk, met name voor de behandeling van niet-levensbedreigende chronisch verlopende pijnlijke aandoeningen, zoals "idiotische" neuralgieën, chronische viscerale pijnen, chronische arthrititis, angina pectoris, trigeminusneuralgie en ernstige hardnekkige hoofdpijn. Al te spoedig treedt tolerantie op voor de analgetische werking, waardoor telkens grotere doses nodig zullen zijn, die echter verhoudingsgewijs een steeds geringere verlichting van de pijn zullen geven.

Alvorens het gebruik van centraalwerkende analgetica bij de bestrijding van chronische pijn in aanmerking komt, dient dan ook iedere andere vorm van medicamenteuze pijnbestrijding uitputtend te zijn toegepast.

Steeds dient ook te worden nagegaan, in hoeverre het mogelijk is het subjectief beleven van de pijn door de patient zodanig te beïnvloeden dat de patient niet (meer) door de pijn wordt "overheerst", dat de pijn "dragelijk" wordt (9,10,11).

Indien enigszins mogelijk moet worden uitgegaan van een regime, waarin gebruik wordt gemaakt van de centraal en perifeer aangrijpende analgetica

die weliswaar een minder sterk analgetisch effect hebben, maar waarbij tolerantie en verslaving niet optreden. Het pijnbeleven kan in gunstige zin worden beïnvloed door toepassing van sedativa (barbituraten), tranquilizers (fenothiazines) of neuroleptica (fenothiazines zoals promethazine, chloorpromazine en butyrofenonen zoals haloperidol). Uiteraard gelden deze beperkingen niet bij de bestrijding van hevige chronische pijn van patienten met b.v. inoperabel of recidiverend carcinoom waarbij een fatale afloop binnen korte tijd (b.v. drie maanden) valt te verwachten, en evenmin voor patienten in het terminale stadium van een pijnlijke ziekte.

Literatuur

- (7) Beaver, W.T., Clin. Pharmacol. & Ther., 9, (1968), 582.
- (8) Geneesmiddelenbulletin, 2, (1968), 27.
- (9) v.d. Vijver, A.E.D., Ned. T. Geneesk., 109, (1965), 1932.
- (10) Frenkel, M., Ned. T. Geneesk., 112, (1968), 18.
- (11) Engelsman, E., Gezondh. Zorg Gr. Kr., 61, (1969), 13.

MEDEDELING REDACTIESTAF

In de maand augustus 1969 zal het Geneesmiddelenbulletin tweemaal niet verschijnen.
Het eerstvolgende nummer (no.16) verschijnt op 29 augustus a.s.