Smertefysiologi - analgesi og anestesi i smådyrpraksis

BIRGIT RANHEIM

Innledning

Historisk sett har smertebehandling vært tillagt liten vekt i veterinærmedisin. Inntil for få år siden var det en liten kunnskap om emnet både hos veterinærer i akademiske miljøer og i klinisk praksis. Tiltross for at det lenge har vært stor forskningsaktivet rundt smerterelaterte problemstillinger både innen basalvitenskaper og i klinisk medisinske forskningsmiljøer, var utsagn som ”hunden skal ha det vondt etter operasjonen for da ligger den stille slik at skaden får gro” vanlig. Denne holdningen er nå heldigvis på vikende front, og kunnskapsnivået i smertefysiologi og farmakologi har økt betraktelig, særlig hos yngre kolleger.

Det meste av det vi idag vet om grunnleggende prinsipper i smertefysiologi har sitt grunnlag i dyreeksprimentelle studier. Mens smerteforskningen i humanmedisin i stor grad er orientert omkring kroniske smerter, er tilsvarende forskning i veterinærmedisin mer opptatt av behandling av akutte smerter.

Smertefysiologi

For definisjoner av enkelte begreper, se ordliste på slutten av avsnittet.

Smerte er definert som en ubehagelig sensorisk og emosjonell opplevelse som er forbundet med et virkelig eller truende vevstraume. Smerte, som er en subjektiv opplevelse, er enklere å måle hos mennesker enn hos dyr siden dyr ikke er istand til å verbalisere sine opplevelser. Nosisepsjon er den aktiviteten som generes i nervesystemet fra påvirkningen av en nosiseptor til impulsene har nådd de områder av sentralnervesystemet der de ennå ikke er gjenstand for bevisst bearbeiding. Nosisepsjon kan derfor kvantifiseres, f.eks. ved å måle elektrisk aktiviet i nerveceller, forandringer i reseptortetthet eller tilbaketrekkingsreflekser ved påføring av nosiseptive stimuli.

Når et nosiseptivt stimulus påføres et vev, f.eks. et kutt i huden, aktivers ulike nosiseptorer som er følsomme for termiske, mekaniske og kjemiske stimuli. Disse nosiseptorene er spesialiserte nerveender. Når disse nociceptorene aktiveres genereres et aksjonspotensial som videreformidles til ryggmargens dorsalhorn. Nosiseptiv informasjon videreformidles først og

fremst i tynne, umyeliniserte og myeliniserte fibre, mens annen sensorisk informasjon videreformidles i tykkere nervefibre. I ryggmargens dorsalhorn er en rekke ulike transmittorer involvert i videre impulsoverføring, både inhibitoriske (f. eks. opioider) og eksitatoriske (f.eks. glutamat). P.Wall og R. Melzack formulerte i 1968 det som senere har blitt etablert som ”gate control” teorien (port-teorien). De postulerte at aktivitet i de tynne nervefibrene var assosiert med smerte, og at samtidig aktivitet i de tykkere nervefibrene, som formidler andre sensoriske stimuli, ville redusere denne smerten. Begge typer fibre har sine synapser i dorsalhornet som derfor ble sammenlignet med en port (gate) der nosiseptive stimuli kunne stenges ute. Port-teorien forklarer den fysiologiske basis for hvorfor det hjelper å gni eller blåse på et smertefullt område fordi dette stimulerer aktiviteten i de tykkere nervefibrene. Det er også denne fysiologiske mekanismen som er den sannsynlige basis for den analgetiske effekten av akupunktur og transkutan nervestimulering. Den videre impulsoverføring er gjenstand for både lokal bearbeing i dorsalhornet og for nedadstigende kontroll og modulering fra høyere avsnitt i CNS.

Mekaniske eller termiske stimuli i et vev forårsaker frigjøring av en rekke ulike kjemiske substanser som f.eks. prostaglandiner, interleukiner, neuropeptider og ioner. Denne ”inflammatoriske suppen” sensitiviserer nosiseptorene slik at fyringsterskelen senkes. Dette kalles perifer hypersensitivisering. Vedvarende fyring i afferente nevroner kan forårsake ulike forandringer i ryggmargens dorsalhorn, slik at nosiseptive stimuli forsterkes. Dette fenomenet kalles sentral hypersensitivisering, et annet beslektet begrep er ”wind-up”. Perifer eller sentral hypersenitivisering kan føre til hyperalgesi eller allodyni. Ubehandlet smerte under eller etter kirurgiske inngrep, traumer eller smertefulle medisinske tilstander kan altså føre til at både smertegrensen og smertetoleransen blir nedsatt.

Begrepsdefinisjoner:

Analgesi: fravær av smerte der et stimulus normalt ville oppleves som smertefullt
Hyperalgesi: En forøket respons til et stimulus som normalt oppleves som smertefullt
Allodyni: Smerteopplevelse av et stimulus som normalt ikke oppleves som smertefullt
Nosiseptor: En nerveende som responderer på nosiseptive stimuli (se neste)
Nosiseptivt stimulus: Et stimulus som er skadelig i et normalt vev
Smerteterskel: den laveste smerteinstensitet et individ kan føle
Smertetoleranse: Den største smerteintensitet et individ vil tolerere

Typer smerte

Det er viktige forskjeller mellom de fleste typer akutt smerte og kronisk smerte. Ved akutt smerte er nervesystemet intakt, og smerten er forårsaket av traume, kirugisk inngrep, medisinske tilstander (f.eks. pancreatitt) eller fysiologiske proseresser (f.eks. fødsel). Endringer i adferd og kroppsspråk, samt økt aktivitet i det autonome nervesystem kan være tydelig, f.eks. økt blodtrykk, økt hjertefrekvens, vasokonstriksjon, svetting og nedsatt gastrointestinal aktivitet. Denne type smerte avtar vanligvis når skaden leges eller den medisinske tilstanden forbedres. Kronisk smerte er en patologisk tilstand i seg selv, og har normalt ingen fysiologisk hensikt. Kroniske smerter skyldes oftest en underliggende patologisk tilstand (f.eks. degenerativ leddlidelse), men kan også skyldes mangelfull behandling av akutt smerte (perifer og sentral hypersensitivisering), skader i perifere nerver (f.eks. amputasjonssmerter) eller sentral smerte (forårsaket av lesjon eller dysfunksjon i CNS).

Smerte som har sin opprinnelse i hud eller somatiske strukturer kalles somatisk. Hvis den stammer fra organer i buk eller brysthule karakteriseres den som visceral. Somatisk smerte er tydelig lokalisert og avgrenset, skarp og ofte konstant. Visceral smerte er oftest diffus, dårlig lokalisert, periodisk og assosiert med kvalme og oppkast. Visceral smerte kan også gi det som kalles referert smerte (referred pain), dvs. at smerter i viscera oppfattes som smerte i somatiske strukturer. Viscerale og somatiske afferente nerver fra ulike områder som konvergerer på samme nivå i ryggmargen kan anses å forklare hvorfor smerte i viscera kan refereres til somatiske strukturer.

Kroniske smertetilstander er velkjent i mennesker. Mange av disse har imidlertid en uklar etiologi, og kan være svært vanskelige og ressurskrevende å behandle. I smådyrmedisin har denne typer smerter også fått større betydning de senere årene. Dyr med kroniske og smertefulle tilstander, som f.eks. artroser eller kreft, får langvarig medikamentell behandling. Den økende praksis med amputasjoner vil trolig generere flere dyr med kroniske smerter. Smerter etter amputasjoner, kalt fantomsmerter og stumpsmerter, er velkjente fenomener i mennesker. Slike smertetilstander viser seg ofte å være svært vanskelige å både forebygge og behandle. Om slike amputasjonssmerter oppstår hos dyr vet man ikke med sikkerhet, men det er liten grunn til å tro dyr er fundamentalt ulike mennesker på dette området.

Analgetika

Analgetika deles inn i fem ulike grupper basert på virkningsmekanisme: opioider, alfa-2 agonister, lokalanestetika, NSAIDs og ”diverse” (ketamin, nitrogenoksyd).

Opioider

Opioider er substanser som binder seg til opioidreseptorer og omfatter både opiumsderivater, syntetiske og endogene stoffer. Det finnes tre hovedtyper opioidreseptorer, nemlig delta(OP1), kappa(OP2)og my(OP3). OP1-3 er en ny måte å klassifisere opioidreseptorer på, basert på i hvilken rekkefølge de 3 reseptorene ble klonet. Det er høy tetthet av opioidreseptorer i alle de områdene av CNS som prosesserer nosiseptiv informasjon. Stimulering av my-reseptorer i CNS gir analgesi, sedasjon, eufori, nedsatt gastrointestinal motilitet og respirasjonsdepresjon. Kappa-reseptorer finnes særlig spinalt og stimulering gir sedasjon, analgesi, og en viss grad av dysfori . Delta-reseptorer finnes i større tetthet i perifere nerver og vev, og er trolig viktig for den analgesien som opioider gir via mekanismer i det perifere nervesystem.

Opioider karakteriseres etter affiniteten til de tre ulike opioidreseptorene, og etter hvilken effekt de har på disse reseptorene, dvs. de kan være agonister, partielle agonister eller antagonister på my, kappa eller delta resptorene. Opioider som morfin, metadon, petidin og fentanyl er primært *rene* my-agonister. Generelt kan det sies at de mest effektive analgetika i klinisk bruk er de rene my-agonistene. Butorfanol og buprenorfin er *partielle* agonister på my og kappa reseptorer, hvilket innebærer at de har et såkalt "terapeutisk tak". Økning av dosen utover et visst nivå gir ikke nødvendigvis ytterligere økning i analgetisk effekt. Opioid antagonister som f.eks. naloxon og naltrexon har affinitet men ingen egeneffekt på opioidreseptorene, og i tilstrekkelig konsentrasjon reverserer derfor de derfor effektene av agonistene. I tillegg til ulik reseptorprofil er det selvfølgelig ulikheter mellom de ulike opioidene i tid fra administrering til effekt, varighet av effekt, reseptoraffinitet og bivirkningsprofil.

Opioider gir respirasjonsdepresjon ved å senke følsomheten for karbondioksyd i respirasjonssenteret i medulla. Generelt gir opioider større grad av respirasjonsdepresjon i mennesker enn dyr, og smerte er en effektiv "antagonist" til de respirasjonsdepressive effektene opioider har. Det betyr at man sjelden observerer respirasjonsdepresjon i dyr med smerter ved bruk av opioider i kliniske doser og anbefalte doseringsintervall. Svært potente opioider som fentanyl og alfentanil kan gi respirasjonsdepresjon.

Alfa-2 agonister

Alfa-2 agonister er medikamenter som binder seg til en type adrenerge reseptorer som kalles alfa-2 adrenoreseptorer. Medikamenter i denne gruppen inkluderer xylazin, detomidin, medetomidin og romifidin. Analgesi induseres ved stimulering av alfa-2 reseptorer i strukturer i CNS som bearbeider nosiseptiv informasjon i ryggmarg og hjerne. Stimulering av disse

reseptorene i CNS virker inhibitorisk på fyringsaktiviteten i noradrenerge nervesentra, og klinisk arter dette seg som analgesi, sedasjon, muskelrelaksasjon og nedsatt gastrointestinal motilitet. Alfa-2 agonister er potente analgetika i de fleste arter. Den kliniske nytten av dette begrenses av de sedative effektene, samt de kardiovaskulære effektene disse legemidlene har. Alfa-2 agonister induserer perifer vasokonstriksjon, bradikardi og redusert minuttvolum.

Alfa-2 agonister er best egnet som analgetika i kombinasjon med andre smertestillende legemidler p.g.a. den potenserende effekten disse legemidlene har. Alfa-2 agonister har vanligvis bedre effekt mot viscerale enn somatiske smerter. Alfa-2 antagonisten atipamezol, som reverserer effekter av alle alfa-2 agonister, opphever også den analgetiske effekten av disse legemidlene.

NSAIDs

NSAIDs (Non Steroidal Antiinflammatory Drugs eller Ikke Steroide Antiinflammatoriske Medikamenter) omfatter en rekke legemidler som ikke er nært kjemisk beslektet. De fleste NSAIDs virker antiinflammatorisk, analgetisk og antipyretisk og disse effektene skyldes i hovedsak hemmingen av enzymet cyclooxygenase (COX). Cycloxygenase omdanner arachidonsyre som frigjøres fra skadede cellememembraner, til prostaglandiner og tromboxan A2. Prostaglandiner og andre inflammasjonsmediatorer kan sensitivisere nosiseptorer slik at fyringstersken senkes. NSAIDs har også en spinal virkningsmekanisme som bidrar til den analgetiske effekten. I høye doser har NSAIDs en antitrombotisk effekt ved å hemme syntesen av tromboxan A2. I terapeutiske doser vil imidlertid de fleste NSAIDs ikke hemme koagulasjonsmekanismer eller forlenge blødningstid. Et unntak er acetylsalicylsyre som hemmer COX irreversibelt, og dermed syntesen av tromboxan A2 i blodplatens livslengde.

Cyclooxygenase enzymet finnes i to isoformer, COX-1 og COX-2. COX-1 er den vanlig forekommende isoformen som finnes i de fleste vev. Blandt annet bidrar COX-1 til opprettholdelsen av mikrosirkulasjonen og mucusproduksjon i ventrikkelenslimhinnen, og hemming av dette enzymet disponerer dermed for ulcus. COX-2 er derimot et induserbart enzym, og produseres i vev med inflammasjon.. Nyere forskningsresultater kan tyde på at distinksjonen mellom COX-1 og COX-2 funksjoner ikke er så tydelig som man tidligere har trodd. De fleste NSAIDs som er markedsført til veterinærmedisinsk bruk er uselektive med hensyn på hvilken isoform av COX-enzymet som hemmes.

I tillegg til gastrointestinale bivirkninger kan NSAIDs i sjeldne tilfelle utløse nyresvikt hos individer med hypotensjon, hypovolemi eller syre-base forstyrrelser ved å hemme

prostaglandinsyntesen i nyrene. Prostaglandiner er viktige for å opprettholde mikrosirkulasjonen i nyrene.

Det er store artsforskjeller når det gjelder farmakokinetikk og dermed i anbefalte doser og doseringsintervall for enkelte NSAIDs. I tillegg har enkelte NSAIDs en lav terapeutisk indeks og ekstrapolering over artsgrenser er derfor risikabelt.

Lokalanestetika

Lokalanestetika blokkerer natriumkanaler i nerveceller og hindrer dermed depolarisering og overføring av nerveimpulser fra periferien til sentralnervesystemet. Sensoriske nerver er mer følsomme og blokkeres før de tykkere motoriske nervefibrene. Varigheten av effekten er avhengig av lokalanestetikumets egenskaper, mengden, blodgjennomstrømning, vevs-pH og tilsetting av an vasokonstriktor (adrenalin). Lokalanestetika har også systemiske effekter som kan observeres ved overdosering, symptomer fra CNS kan manifisteres som uro, exitasjon eller kramper. Lokalanestetika reduserer også eksitabilitet i myokard, både frekvens og kontraksjonskraft nedsettes.

Epidural administrering av lokalanestetika blokkerer både sensoriske, motoriske og autonome nervebaner. I tillegg til sensorisk og motorisk lammelse, får man også en sympaticus blokkade som kan føre til blodtrykksfall.

Lokalanestetika er svært anvendelige analgetika som kan brukes pre-empivt (før innsettende vevskade), intraoperativt for å redusere behovet for generelle anestetika ved å gi bedre analgetisk dekning, samt til postoperativ smertelindring.

Diverse analgetika

Ketamin er et dissosiativt anestetikum og brukes i hovedsak som et anestetikum.

En av de viktigste eksitatoriske transmittorene i CNS er glutamat. Glutamat utøver sin effekt på NMDA (N-methyl-D-aspartat) reseptoren og stimulering av denne reseptoren er er en viktig del av mekanismen bak sentral hypersensitivisering. Ketamin er en NMDA-reseptor antagonist, og det er trolig den viktigste mekanismen for å forklare de analgetiske effektene av ketamin. Andre effekter av ketamin, som muskelrigor, eksitasjon og hallusinasjoner, begrenser anvendeligheten av ketamin alene som et analgetikum. Kombinert med andre anestetika og analgetika har ketamin fremdeles en sentral plass i veterinær anestesi og analgesi.

Ingen inhalasjonsanestetika kan sies å gi analgesi, bortsett fra *nitrogenoksyd.* Denne gassen brukes i større grad til mennesker der den er et effektivt analgetikum. Den er langt mindre effektiv i de fleste dyrearter, men har fått en viss anvendelse i smådyranestesi.

Nitrogenoksyd er kun å betrakte som et tilleggsanalgetikum, og må utgjøre minst 50% av innåndet gassblanding for å gi analgesi.

Er anestetika analgetika?

Anestetika er medikamenter som induserer generell anestesi, en tilstand av bevisstløshet der individet hverken opplever eller husker smerte. Bruk av generelle anestetika regnes ikke som smertebehandling i tradisjonell forstand, selv om smerteopplevelsen er opphevet så lenge anestesien varer. Inhalasjonsanestetika (f.eks. halothan, isofluran) og injeksjonsanestetika (f.eks. propofol, barbiturater) gir bevisstløshet ved å dempe sentra høyt i sentralnervesystemet, men hindrer ikke fyring i sensoriske nerver eller prosessering på spinalt nivå. Vedvarende aktivitet i nosiseptive nerver/nervebaner under f.eks. et kirurgisk inngrep, kan på denne måten forårsake sentral hypersensitivisering og dermed økt postoperativ smerte. Ved bruk av anestetika alene forsterkes også den neuroendokrine stressrespons som traume og kirurgi utløser. En slik stress respons resulterer i en katabol tilstand som kan gi økt postoperativ morbiditet og mortalitet.

Legemidler som hindrer nosisepsjon på forskjellige nivåer er derfor helt nødvendige i etthvert anestesiregime for å oppnå såkalt balansert anestesi, som er karakterisert av bevisstløshet, analgesi og muskelavslappning.

Referanser:

Wall PD, Melzack R, Eds. Textbook of Pain. 4. Edition. London: Churchill Livingstone, 1999.

Flecknell PA, Waterman-Pearson A, Eds. Pain Management in Animals. London: WB Saunders, 2000.

The International Association for the Study of Pain web site: http://www.iasp-pain.org/ (15.05.2002)