

Pharmacokinetic and pharmacodynamic aspects on opioid administration, morphine and ketobemidone, in the pediatric population

Stefan Lundeberg Department of Physiology and Pharmacology, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden Published by Karolinska Institutet. ISBN 978-91-7457-840-9 <http://publications.ki.se/xmlui/handle/10616/41115>



Sammanfattning av avhandlingen:

Opioider används rutinmässigt för behandling av nociceptiv smärta hos barn och vuxna. De ingående studierna i avhandlingen har fokuserat på olika aspekter av opioiderna morfin och ketobemidon hos barn. Ketobemidon har använts sedan flera decennier men det finns en mycket begränsad farmakokinetisk kunskap om ketobemidon i barnpopulationen.

I en serie av studier ingående i avhandlingen studerades farmakokinetiken av rektalt tillfört morfin. I den första jämfördes två olika beredningsformer, en saltlösning och en rektal gel. I en andra studie användes samma beredningsformer. Barn i tre olika åldergrupper jämfördes avseende vilken smärta som den rektala tillförseln orsakade.

Fortsättningsvis jämfördes potensen av morfin och ketobemidon i ett postoperativt förlopp. Studien var dubbel-blindad randomiserad. Patientstyrd kontrollerad analgesi (PCA) användes för att utvärdera potensen av de bägge opioiderna.

I studie 4 och 5 studerades farmakokinetiken av ketobemidon efter en intravenös bolusinjektion. I studie 4 ingick 3 åldergrupper och i studie 5 enbart neonatala barn.

Av resultaten kunde följande konklusioner dras:

- En morfin gel anpassad för rektalt bruk med ett högre pH visade en tendens till högre biotillgänglighet jämfört med saltlösningen. Biotillgängligheten begränsades av en första passage effekt i levern. Generellt var biotillgängligheten relativt låg, omkring 30 %, med en stor individuell skillnad mellan barnen.
- Morfingelen administrerad rektalt gav upphov till signifikant lägre smärtnivåer hos barn i åldern ett till sex år jämfört med saltlösningen av morfin. Generellt skattades smärta lågt i alla åldersgrupper vilket tolkades som att rektal tillförsel av morfin är acceptabel ur en smärtsynvinkel.
- Opioiden ketobemidon är ekvipotent med morfin då dessa användes för postoperativ smärtlindring. Det kunde inte påvisas någon skillnad avseende sidoeffekter mellan ketobemidon och morfin.
- De farmakokinetiska parametrarna hos barn över 1 månads ålder är jämförbara med de hos vuxna. Metaboliten nor-ketobemidon kunde inte påvisas i plasma hos någon individ.
- Elimineringen hos nyfödda fullgångna barn var signifikant långsammare än jämfört med barn över 1 års ålder

Den analgetiska effekten av opioider kan skilja sig betydligt mellan olika individer. Dos rekommendationer kan därför inte enbart utgå ifrån farmakokinetiska variabler. Ketobemidon har inga påvisbara aktiva metaboliter i plasma vilket kan vara en fördel jämfört med morfin framförallt hos nyfödda och spädbarn. För patienten bästa smärtlindrande medlet är det som på ett effektivt sätt minskar smärtan till en acceptabel nivå med så lite bieffekter som möjligt