
Morfin, petidin eller ketobemidon ved akutt smerte – er det forskjeller av betydning?

LEGEMIDLER I PRAKSIS

TARJEI RYGNESTAD

Email: tarjei.rygnestad@legemidler.no

Avdeling for legemidler

Regionsykehuset i Trondheim

7006 Trondheim

og

Institutt for laboratoriemedisin

LARS SLØRDAL

lars.slordal@medisin.ntnu.no

Institutt for laboratoriemedisin

Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet

7489 Trondheim

og

Avdeling for legemidler

De vanligst brukte opioidanalgetika ved akutte tilstander med sterk smerte er morfin, petidin og ketobemidon (Ketorax og virkestoff i Ketogan). De tre medikamentene har lik analgetisk effekt. Bivirkninger, toksisitet og interaksjonspotensial er mest uttalt for petidin, mens ketobemidon i liten grad er blitt gjenstand for systematiske studier. Morfin bør foreløpig være førstevalg blant preparatene som brukes i behandling av sterke, akutte smerter. Ved avansert nyresvikt er muligens ketobemidon å foretrekke.

De mest brukte opioidene til behandling av akutt smerte er morfin, petidin og ketobemidon (Ketorax og ett av de to virkestoffene i kombinasjonspreparatet Ketogan). Valget mellom disse tre alternativene styres ofte av mer eller mindre

rasjonelle faktorer, hvor terapitradisjoner, antakelser og vaner kan spille en større rolle enn vi gjerne liker å tro. I det følgende er de tre preparatene sammenliknet.

Farmakokinetikk



Figur 1 De vanligst brukte opioidanalgetika ved akutte tilstander med sterk smerte er morfin, petidin og ketobemidon

De viktigste farmakokinetiske data for morfin, petidin og ketobemidon er oppsummert i tabell 1. Ved akutte smertetilstander vil de tre medikamentene i all hovedsak bli gitt parenteralt. De er alle gjenstand for omfattende biotransformasjon i leveren. Når de gis gjennom munnen, er de utsatt for førstepassasjemetabolisme med en presystemisk eliminering på inntil rundt 70 % av dosen. Morfin konjugeres i leveren til morfin-3-glukuronid (M-3-G) og morfin-6-glukuronid (M-6-G), som begge skilles ut gjennom nyrene. Mens M-3-G så langt vi vet er uten smertelindrende virkning, er M-6-G mer potent enn morsubstansen med henblikk på bl.a. analgetisk og respirasjonshemmende effekt. Glukuronidene kan akkumuleres i kroppen ved redusert nyrefunksjon. I praksis betyr dette at pasienter med nyresvikt ikke bør gis gjentatte doser morfin (eller bør gis morfin i sterkt reduserte doser), fordi de vil kunne få en mye sterkere og mer protrauert effekt av stoffet på grunn av vedvarende høye

blodkonsentrasjoner av M-6-G. I slike situasjoner kan det være indikasjon for dialyse (som eliminerer M-6-G, men langsomt) og naloksonbehandling. Petidin er atskillig mer fettløselig enn morfin. Det hydrokxyleres av cytokrom P-450 (CYP)-enzymssystemet i lever til norpetidin og videre til norpetidinsyre og glukuronider. Urinutskillingen av petidin og metabolitter kan øke når urinen surgjøres, noe som kan utnyttes ved overdosering. Norpetidin har halvparten så sterk analgetisk effekt som morsubstansen, og har i tillegg en uheldig sentralnervøs eksiterende virkning som ikke reverseres av nalokson. Halveringstiden for norpetidin er hele 15 timer, og ved nyresvikt kan halveringstiden øke ytterligere (1). Ketobemidon er gjenstand for en omfattende metabolisme som delvis synes å

være avhengig av CYP-enzymssystemet. Metabolittene er i all hovedsak funnet i urinen, og man har ikke målt aktive metabolitter av ketobemidon i blod.

Effekter

Analgesi

De analgetiske effektene til morfin, petidin og ketobemidon forklares ut fra at de er agonister på μ (også kalt OP3)-reseptoren. Morfin og ketobemidon er ganske like når det gjelder affinitet til μ -reseptoren (2), men det er holdepunkter for at ketobemidon dessuten har et bindingssete på NMDA-reseptoren (3). Alle de tre stoffene har en doseavhengig effekt- og bivirkningsprofil, og utløser en kvalitativt lik analgesi når det tas hensyn til potensforskjeller (4).

Respirasjonsdepresjon

Gitt i ekvianalgetiske doser har morfin, petidin og ketobemidon lik respirasjonshekkende effekt (4).

Histaminfrigjøring

I analgetisk ekvipotente doser gir petidin en tre ganger så sterk histaminfrigjøring som morfin. Dette har vist seg å ha klinisk betydning i form av mer uttalt blodtrykksfall under anestesi (5). Sammenliknende studier med ketobemidon foreligger ikke.

Kardiovaskulære effekter

Morfin hemmer hjertefunksjonen i liten grad. Demping av kompensatorisk sympatikusrespons kombinert med den histaminfrigjørende effekten kan likevel gi ortostatisk hypotensjon, og forsiktighet bør utvises ved hypovolemi (6). I likhet med de fleste opioider gir morfin bradykardi, som ved høy dosering kan være uttalt. Petidin er det mest kardiodepressive av de vanlig brukte opioidene, men direkte effekt på hjertet sees bare i høye doser og har neppe praktisk betydning ved akutt smertebehandling. Petidin gir mer tendens til ortostatisk hypotensjon enn morfin. Petidin ble opprinnelig utviklet som et

antikolinergt medikament og har derfor atropinliknende effekter. I motsetning til andre opioider gir petidin derfor pulsøkning. Kardiovaskulære effekter av ketobemidon er ikke blitt studert systematisk.

Gastrointestinale effekter

Alle de tre opioidene gir kontraksjon av glatt muskulatur i tarm og galleveier. I ekvianalgetiske doser er det i praksis liten forskjell mellom dem (7). Det er verdt å merke seg at den spasmolytiske komponenten i Ketogan (dimetylaminodifenylbuten eller A-29) ikke har dokumentert klinisk effekt hos mennesker.

Kvalme

Opioider er relativt potente emetika, og virker via sentralnervøse kjemoreseptorer. Graden av kvalme er doseavhengig. Ingen av de tre opioidene har klare fordeler i så måte (4), og ulike studier har fremholdt hvert enkelt av dem som det minst kvalmefremkallende.

Effekter på gravide og ammende

Alle de tre opioidene passerer placenta. Dette gir fare for påvirkning av fosteret ved gjentatt bruk og ved bruk av store doser. Ved amming bør morfin foretrekkes framfor petidin.

Effekter på barn

Morfin og petidin har vært brukt til barn i lang tid, og begge stoffer tolereres vanligvis godt. Selv om forekomsten av uro og kramper pga. akkumulasjon av norpetidin er lav (8), bør petidin brukes med forsiktighet hos barn. Spesielt de minste barna, barn med redusert nyrefunksjon og barn med sykdom i sentralnervesystemet er utsatte for potensielt uheldige effekter fra den eksiterende metabolitten norpetidin. Elimineringen av både morfin, petidin og norpetidin er sterkt forlenget i nyfødtp perioden (9). Ketobemidons farmakologiske egenskaper er ikke undersøkt hos barn.

Tabell 1

Noen farmakologiske egenskaper til opioider som brukes ved akutte, sterke smerter

	Ekvianalgetisk dose (mg)	Metabolisme	Aktiv metabolitt	Halveringstid (t)	Virketid (t)
Morfin	10	Glukuronidering	+	2 - 4	3 - 5
Petidin	100	Cytokrom P-450	+	3 - 5	2 - 4
Ketobemidon	5-10	Cytokrom P-450	?	2 - 4	3 - 5

Interaksjoner

Opioider potenserer effekten av andre sentralnervøst dempende stoffer. Petidin interagerer dessuten med medikamenter som påvirker serotoninhomøostasen, og kan blant annet utløse serotonergt syndrom ved samtidig bruk av antidepressive medikamenter som hemmer serotoninreopptak eller monoamin oksydase-hemmere (10). CYP-systemet er involvert i metabolismen av både petidin og ketobemidon, men de ansvarlige isoenzymene er ikke sikkert identifisert. De enkelte CYP-enzymene kan hemmes eller induseres av andre medikamenter, noe som kan gi økt eller redusert effekt ved kombinasjonsbehandling. I tillegg kan enzymaktiviteten variere på genetisk grunnlag og med alderen.

Konklusjon

Morfin, petidin og ketobemidon har lik smertestillende effekt. Både morfin og petidin har farmakologisk aktive metabolitter som akkumuleres ved nyresvikt, mens petidin omdannes til en potensielt krampeinduserende metabolitt som utskilles langsomt også ved normal nyrefunksjon. Petidin har uheldige kardiovaskulære effekter, og kan gi opphav til flere interaksjoner enn morfin. Ketobemidon synes å ha en fordelaktig farmakokinetisk profil, og kan muligens også indusere kvalitativt forskjellige farmakodynamiske effekter sammenliknet med morfin. Foreløpig er ketobemidon langt dårligere dokumentert enn morfin og petidin. Ut fra en helhetsvurdering bør morfin være førstevalg blant opioidpreparatene til behandling av akutt, sterk smerte.

Spalten er redigert av Olav Spigset i samarbeid med Avdeling for legemidler ved Regionsykehuset i Trondheim og de øvrige klinisk farmakologiske miljøene i Norge

Hovedbudskap

- Morfin, petidin og ketobemidon har lik smertestillende effekt når gitt i ekvipotente doser
- Ved lengre tids tilførsel av petidin akkumuleres en nevrotoksisk metabolitt. Petidin gir også mer uttalt sirkulasjonspåvirkning enn morfin
- Morfin bør foretrekkes fremfor petidin til behandling av akutt smerte. Ketobemidon er foreløpig lite studert, og fordeler fremfor morfin eller petidin

LITTERATUR

1. Hassan H, Bastani B, Gellens M. Successful treatment of normeperidine neurotoxicity by hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 146 – 9.
2. Kristiansen K, Christensen CB, Christrup LL, Nielsen LC. The mu1 and mu2 opioid receptor binding of ketobemidone, norketobemidone and 3-dimethylamino-1,1-diphenylbutene. *Pharmacol Toxicol* 1996; 79: 103 – 4.
3. Andersen S, Dickenson AH, Kohn M, Reeve A, Rahman W, Ebert B. The opioid ketobemidone has a NMDA blocking effect. *Pain* 1996; 67: 369 – 74.
4. Ohqvist G, Hallin R, Gelinder S, Land H, Samuelson S. A comparison between morphine, meperidine and ketobemidone in continuous intravenous infusion for postoperative relief. *Acta Anaesthesiol Scand* 1991; 35: 44 – 8.
5. Flacke JW, Flacke WE, Bloor BC, van Etten AP, Kripke BJ. Histamine release by four narcotics: a double blind study in humans. *Anesth Analg* 1987; 66: 723 – 30.
6. Lowenstein E, Whiting RB, Bittar DA, Sanders CA, Powell WJ. Locally and neurally mediated effects of morphine on skeletal muscle vascular resistance. *J Pharmacol Exp Ther* 1972; 180: 359 – 67.
7. Radnay PA, Duncalf D, Navacovic M, Lesser ML. Common bile duct pressure changes after fentanyl, morphine, meperidine, butorphanol, and naloxone. *Anesth Analg* 1984; 63: 441 – 4.
8. Goetting MG, Thirman MJ. Neurotoxicity of meperidine. *Ann Emerg Med* 1985; 14: 1007 – 9.
9. Kuhnert BR, Philipson EH, Kuhnert PM, Syracuse CD. Disposition of meperidine and normeperidine following multiple doses during labor. *Am J Obst Gynecol* 1985; 151: 406 – 15.
10. Bodner RA, Lynch T, Lewis L, Kahn D. Serotonin syndrome. *Neurology* 1995; 45: 219 – 23.

Publisert: 10. september 2000. Tidsskr Nor Legeforen.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2026. Lastet ned fra tidsskriftet.no 16. juni 2026.