УПОТРЕБЛЕНИЕ НПВП ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛИ. НОВОЕ

Обзор. Сентябрь, 2016 Москва

Дмитрий М. Арбух, MD

Президент и Главный Врач, Поликлиника Индианы Клинический профессор психиатрии, медицины и лечения боли

Indiana University School of Medicine, Marian University
College of Osteopathic Medicine, Indianapolis, IN;and Lecom
Bradenton College of Osteopathic Medicine
Bradenton, FL

www.IndianaPolyclinic.com

Конфликт интересов

Лектор: для фармкомпаний Insys, Iroko, Takeda, Teva,

Консультант: для Insys, Quest Diagnostic

Цели лечения боли

- Снижение боли
- Увеличение функции
- Использование лекарств с как можно меньшими побочными эффектами, включая развитие зависимости

Цели этой презентации

- Понимание употребления НПВП для лечения боли
- Улучшение знаний по поводу положительных и отрицательных действий различных НПВП
- Накопление знаний в области лечения боли без опиоидов

Опиоиды: Использовать с крайней осторожностью!

- Употребление опиоидов при лечении острой боли эффективно, но хроническое использование лучше обходить
- Опиоидные препараты вызывают зависимость и злоупотребление
- Необходимы государственые программы контроля
- Например: http://www.in.gov/pla/inspect/

Смертность, вызванная НПВП

• В США регистрируется примерно16.500 смертельных случаев в год в результате желудочно-кишечрых кровотечений вызванных НПВП

Data from the Arthritis, Rheumatism, and Aging Medical Information System, 1999

• Альтернативный анализ показывает 3.200 ежегодных смертей

Cryer B. NSAID-associated deaths: the rise and fall of NSAID-associated GI mortality. Am J Gastroenterol. 2005;100(8):1694-1695

Tarone RE, Blot WJ, McLaughlin JK. Nonselective nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs and gastrointestinal bleeding: relative and absolute risk estimates from recent epidemiologic studies. Am J Ther. 2004;11(1):17-25

• Смертельные случаи оцениваются в 48/1,000 в год употребления НПВП по сравнению с 75/1,000 в год употребления опиоидов

Solomon DH, Rassen JA, Glynn RJ, Lee J, Levin R, Schneeweiss S. The comparative safety of analgesics in older adults with arthritis. Arch Intern Med. 2010;170(22):1968-1976

Опасность короткого и длительного употребления НПВП

- Риск желудочно-кишечного кровотечения и сердечнососудистых осложнений начинается практически
 немедленно после начала приема НПВП и риск примерно одинаков вне зависимости от длительности применения.
- Риск почечной недостаточнасти усиливается в по мере продолжительности према

Парацетамол

- Использование
 - о При легкой и средне выраженной боли
 - Эффективность сравнима с НПВП при некоторых заболеваниях
 - Часто употребляется в сочетании с другими веществами (например с гидрокодоном)
- Сохранность
 - Немного побочных эффектов
 - Гепатотоксичность при употреблении больших доз (>4гр/д) или при хроническом употреблении алкоголя
- Доза
 - о До 4 гр/д общей дозы при коротком употреблении
 - о До 3 гр/д общей дозы при длительном употреблении
 - Меньше дозы в пожилом возрасте, дегидрации и при заболеваниях печени

Парацетамол

Механизм действия

- Центральный подьем порога боли
- Точный механизм не известен, но включает, в частности, закись азота и NO, NMDA, субстанцию P, и антагонизм COX-2 and COX-3 enzymes

НПВП

Полезные эффекты

- Анальгезия
- Противо-воспалительная функция
- Жаропонижающий эффект
- Лимитированная польза при хронической боли, и стандарт употребления при острой боли.

Классы НПВП

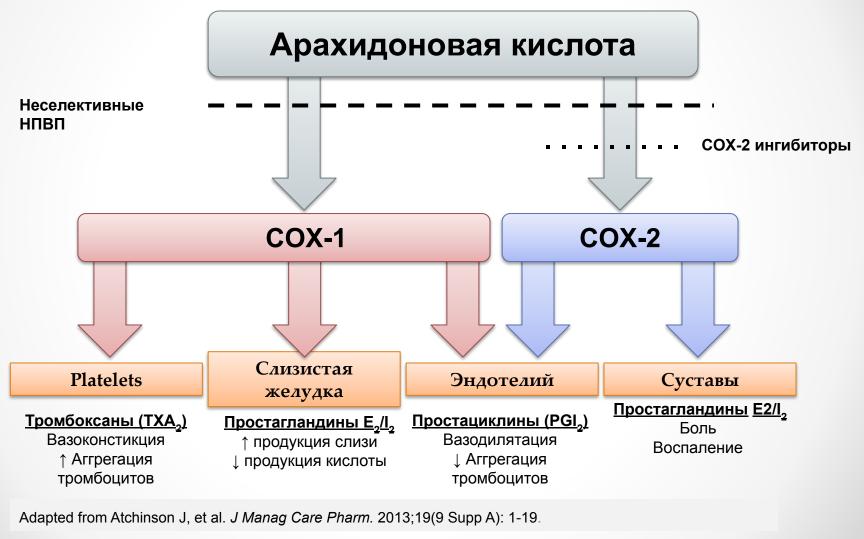
- Пропионовая
 - o Ibuprofen, naproxen, ketoprofen
- Кислотная Асетіс
 - o Indomethacin, sulindac, tolmetin
- Салициловая Salicylic (carboxylic)
 - ASA, sodium salicylate, salicylamide, diflunisal
- Антраниловая Anthranilic (enolic)
 - o Phenylbutazone, piroxicam
- Пиролопироловая Pyrrolopyrroles
 - o Ketorolac, etodolac
- COX-2 inhibitors
 - Celecoxib
 - (rofecoxib, valdecoxib удалены с рынка США)

НПВП

Биологическая основа

- Анальгезия, противо-воспалительная и жаропонижающая функция НПВП происходит путем воздействия на СОХ enzymes
- НПВП овздействуют и на COX-1 и на COX-2 с различной селективностью
- НПВП ингибиция COX-1 and COX-2 зависит от дозы

Механизм действия НПВП



СОХ-1 Ингибиторы

- **Циклооксигеназа-1** это необходимые ферменты, которые отвечают за защитную функцию **внутри тромбоцитов**, **желудка и почек**
- <u>СОХ-1 Ингибиторы</u> могут вызывать осложнения, связанные с ингибицией фермента СОХ-1
 - Сюда входит продление кровотечения, язвы желудка и нарушение функции почек

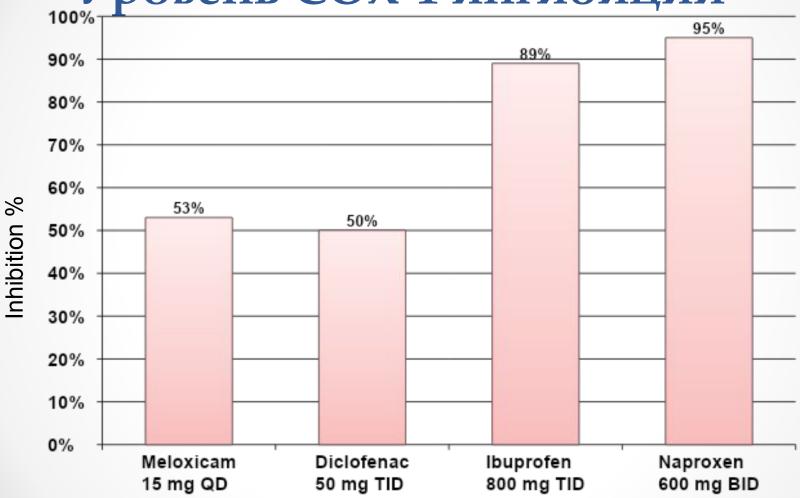
СОХ-2 ингибиторы

- Циклооксигеназа-2 активизируется только при заболевании и отвечает за воспалительный ответ и подавление цитогенеза (предотвращает деление клеток)
- <u>СОХ-2 ингибиторы</u> производят терапевтический эффект путем торможения фермента СОХ-2
 - о Это уменьшает боль и воспаление
 - А так же предотвращает рост полипов в толстом кишечнике (полипоз)
- <u>СОХ-2 ингибиторы</u> вызывают побочные эффекты, связанные с ингибицией СОХ-2 enzyme
 - Инфаркты миокарда, инсульты и почечные осложнения, включая почечную недостаточность.
 - СОХ-2 ингибиторы не вызывают многочисленные проблемы, связанные с СОХ-1 ингибиторами

СОХ-2 ингибиторы

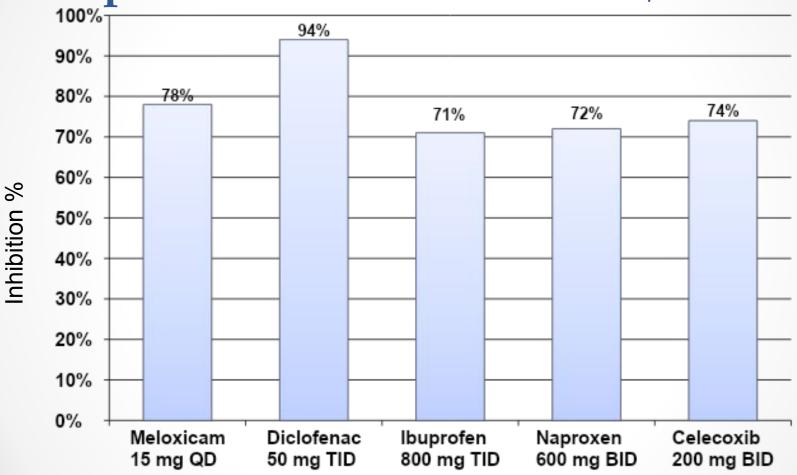
- Не нарушают аггрегацию тромбоцитов
 - Не удлиняют время кровотечения
- о Не нарушают слизистую желудка
 - Не связаны с язвами и желудочным кровотечением
 - В комбинации с даже низкой дозой аспирина это действие значительно уменьшается





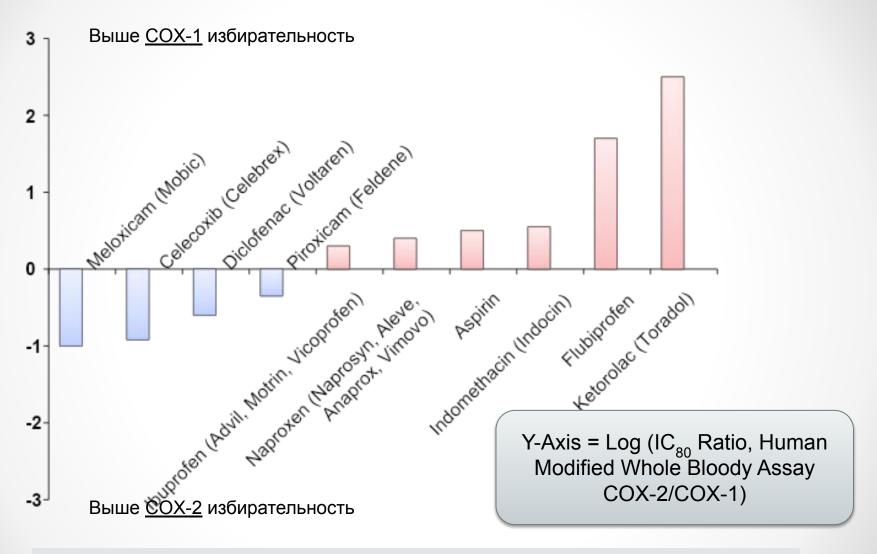
Reference: Van Hecken A, et al. J Clin Pharmacol. 2000;40(10):1109-1120.

Уровень СОХ-2 ингибиции^{1,2}



References: 1. Van Hecken A, et al. *J Clin Pharmacol*. 2000;40(10):1109-1120. 2. Hinz B, et al. *Arthritis Rheum*. 2006;54(1):282–291.

Уровень СОХ избирательности среди часто применяемых НПВП



Adapted from Warner TD, et al. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999;96(13):7563-7568, and from Atchinson J, et al. *J Manag Care Pharm.* 2013;19(9 Supp A): 1-19

•19

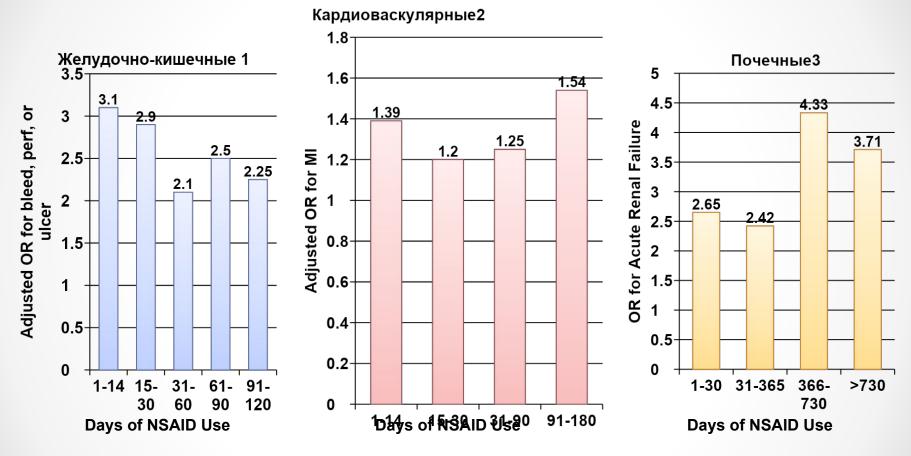
В дополнение к общеизвестным механизмам действия НПВП

Блокада вольтажзависимых Na++ каналов

Позитивная аллостерическая модуляция К+ каналов (гиперполяризация, держащая их в открытом состоянии)

Заметка: Оба этих механизма вызывают периферическую анестезию по типу лидокаина

Побочные явления НПВП



References: 1. Helin-Salmivaara A, et al. *Scand J Gastroenterol.* 2007;42(8):923-932. 2. Helin-Salmivaara A, et al. *Eur Heart J.* 2006;27(14):1657-1663. 3. Huerta C, et al. *Am J Kidney Dis.* 2005;45(3):531-539. Graphs adapted from Helin-Salmivaara A, et al. 2007, Helin-Salmivaara A, et al. 2006, and Huerta C, et al. 2005.

Побочные явления НПВП – зависимость от продолжительности приема

Не зависят от продолжительности приема:

желудочно-кишечные: примерно одинаковые

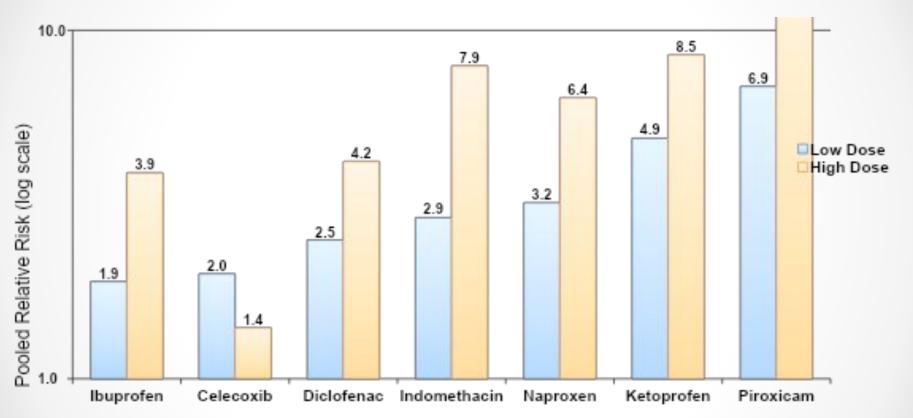
кардио-васкулярные: примерно одинаковые

Зависит от продолжительности приема:

почечные: проблемы с почками увеличиваются с удлинением срока приема

Желудочно-кишечный риск различных НПВП

• Зависит от дозы



Castellsague J, et al. *Drug Saf.* 2012;35(12):1127-1146. Graph adapted from Castellsague J, et al. 2012.

Note: The meta-analysis in Appendix B indicates that the RRs for diclofenac are likely less than in this slide, more in line with celecoxib (Dr. James R. Miller)

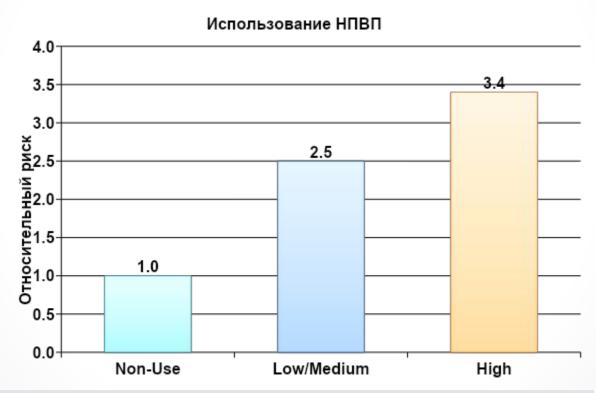
•23

Побочные эффекты НПВП зависят от дозы

- Верхние отделы желудочно-кишечного тракта
- Относительный риск x2.4 при низких и средних дозах x4.5 при высоких дозах
- Кардио-васкулярная система
- Относительный риск х1.2 при низких дозах х1.6 при высоких дозах

Риск острой почечной недостаточнасти при лечении НПВП зависит от дозы препаратов

Чем ниже доза, тем меньше риск



Reference: Huerta C, et al. *Am J Kidney Dis.* 2005;45(3):531-539. Graph adapted from Huerta C, et al. 2005.

НПВП и давление

Не оказывают влияние

ASA, sulindac (Clinoril)

Незначительное повышение

Celecoxib (Celebrex)

Среднее повышение

Ibuprofen (Advil)

Значительное повышение Indomethacin, piroxicam (Feldene), naproxen (Naprosyn, Aleve)

J Clin Hypertens. 2000;2:319-323.

Побочные эффекты НПВП

Желудочно-кишечные

• 60-80% кровотечений не замечаются пациентом

Кардио-васкулярные

- Предупреждение FDA
- Среди НПВП <u>naproxen</u> считается самым <u>сохранным</u> для пациентов с повышенным кардиоваскулярным риском

Дополнительные побочные явления

- Психические раздражительность, тревога, психоз
- Менструальные нарушения
- Гемолитическая анемия (всвязи с активизацией антител к Rh антигену)

Частые побочные явления, на которые редко обращают внимание

- Задержка жидкости и отеки
- Ексфолиативный дерматит, синдром Стивена-Джонсона и эпидермальный некроз
- Головная боль
- Головокружение
- Горячие приливы
- Потеря сознания

НПВП и беременность

1-й и 2-й триместры

• Категория С

3-й триместр

• Категория D

Важно

Даще в течение первых 6 месяцев применение НПВП должно быть крайне осторожным

НПВП противопоказаны в последние 3 месяца беременности

НПВП и

лекарственые взаимодействия

Классы лекарств, которые создают лекарственые взаимодействия с НПВП:

- Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ACE inhibitors) напр. lisinopril, benazepril снижение эффективности, почечная недостаточность
- Антикоагулянты повышенный риск кровотечения
- Блокаторы Рецепторов Ангиотензина (ARBs) напр. Atacand, Benicar, Cozaar) -снижение эффективности, почечная недостаточность

НПВП и

лекарственые взаимодействия

Классы лекарств, которые создают лекарственые взаимодействия с НПВП:

- Бета-блокеры (напр. metoprolol, propranolol) снижение эффективности
- Петлевые диуретики (напр. Lasix, Bumex) снижение эффективности, отеки, гипернатремия, гиперкалемия
- Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) - повышенный риск кровотечения

НПВП и

лекарственые взаимодействия

Отдельные лекарства, которые создают лекарственые взаимодействия с НПВП:

- Циклоспорин повреждение печени и почек
- Метатрексат почечная недостаточнисть, панцитопения
- Литий повышение уровня в крови, токсикоз

Исторический подход к уменьшению побочных эффектов НПВП ¹⁻⁴

Enteric Coating

Pro-Drug (ex: nabumetone)

NSAIDs +
Gastro-protective
Agents

COX-2 Inhibitors Topical NSAIDs

Уменьшает проблемы с верхним отделом ЖК тракта, но не защищает нижний отдел ЖК тракта, не предотвращает проблемы с кардио-васкулярной системой и почками.

Уменьшает Ж-К проблемы, но может повышать сердечный и почечный риск

Точная доставка, но использование ограничивается локализацией проблемы

Уменьшение дозы без уменьшения эффективности – следующий шаг развития

References: 1. Castellsague J, et al. *Drug Saf.* 2012;35(12):1127-1146 2. García Rodríguez LA, et al. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(20):1628-1636. 3. Zhang J, et al. *JAMA*. 2006;296(13):1619-1632. 4. RTI Cost Effectiveness Report. Iroko Pharmaceuticals, LLC.

Уменьшение риска для верхнего отдела ЖКТ

- 1. Наиболее сохранно: Целекоксиб + PPI (ингибиторы протонной помпы)
- 2. Второе по сохранности: Целекоксиб
- 3. Третье по сохранности: НПВП+ PPI

Yuan JQ, Tsoi KKF, Yang M et al. Systematic review with network meta-analysis: comparative effectiveness and safety of strategies for preventing NSAID-associated gastrointestinal toxicity. Aliment. Pharmacol. and Therapeut. 2016;43(12): 1262-1275

Уменьшение риска

 Лимитировать употребление НПВП у пациентов высокого риска – у пожилых людей, с застойной сердечной недостаточностью, ишемической болезнью сердца, гипертонией, почечной недостаточностью и циррозом печени

Уменьшение риска -Употреблять минимальную дозу

- Нужна IC (inhibitory concentration) 50-80 чтобы лечить боль
- Diclofenac 75mg два раза в день = 99% COX-2 inhibition

Уменьшение риска НПВП с более коротким полураспадом (Т1/2)более сохранны

Более короткий полураспад в основном ассоциируется с уменьшением ЖКТ побочных явлений

Короткий Т-1/2

- 2h Diclofenac (Voltaren)
- 2-6h Ketorolac (Toradol)
- 3-4h Ibuprofen (Advil, Motrin)

Длинный Т-1/2

- 12-17h Naproxen (Aleve, Naprosyn, etc.)
- 15-20h Meloxicam (Mobic)
- 50h Piroxicam (Feldene)

Note: In addition to **half-life**, the risk associated with a particular NSAID can be influenced by its **dosage**, its **duration** of use, and its relative **selectivity** for the COX-1 versus COX-2 enzymes.

Уменьшение риска Осторожно с комбинацией препаратов!

- Комбинация НПВП и аспирина значительно увеличивает ЖКТ риск (Необходим 2х часовой интервал между приемом этих лекарств)
- Нужно знать и обходить вероятные проблемы комбинирования с другими лекарствами
- Тестирование циптогептадина П-450
- Что говорит история пациента?

Июль 2015

- FDA усилил предупреждение по поводу лекарств, доступных без рецепта (напр Motrin, Advil и Aleve)
- Эти лекарства могут вызывать серьезные проблемы даже в самом начале лечения
- "Нет безопасного периода употребления," сказала Dr. Judy Racoosin, FDA's директор анестезии, анальгезии и препаратов привыкания
- **Люди с сердечно-сосудистыми заболеваниями,** особенно после недавнего инфаркта миокарда и сердечного шунтирования, **находятся в самой рискованной группе**

Заметка: Среди этой категории пациентов напрохен самый безопасный

Reference: *Lydia Wheeler "The Hill" 07/10/15 10:37 AM EDT

Высокое давление:

- Использовать sulindac, celecoxib
- <u>Избегать</u> naproxen, ibuprofen, indomethacin, piroxicam

Сосудистый риск (инфаркты, инсульты):

- <u>Использовать</u> naproxen
- Избегать ibuprofen, diclofenac, celecoxib

Желудочно-кишечные и почечные проблемы, и риск кровотечения

- Использовать meloxicam, diclofenac, celecoxib
- <u>Избегать</u> ketorolac, indomethacin, ibuprofen, naproxen, ketoprofen, piroxicam

Беременность:

НПВП противопоказаны в последние три месяца

Пациент на аспирине (включая малые дозы):

Два часа промежуток между лекарствами

•44