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 сердечно-сосудистых 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
  - 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
  - До 4 гр/д общей дозы при коротком употреблении
  - 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

Björkman R, et al. *Pain*. 1994;57:259-264

НПВП
Полезные эффекты

- **Анальгезия**
- **Противо-воспалительная функция**
- **Жаропонижающий эффект**

- Лимитированная польза при хронической боли, и стандарт употребления при острой боли.

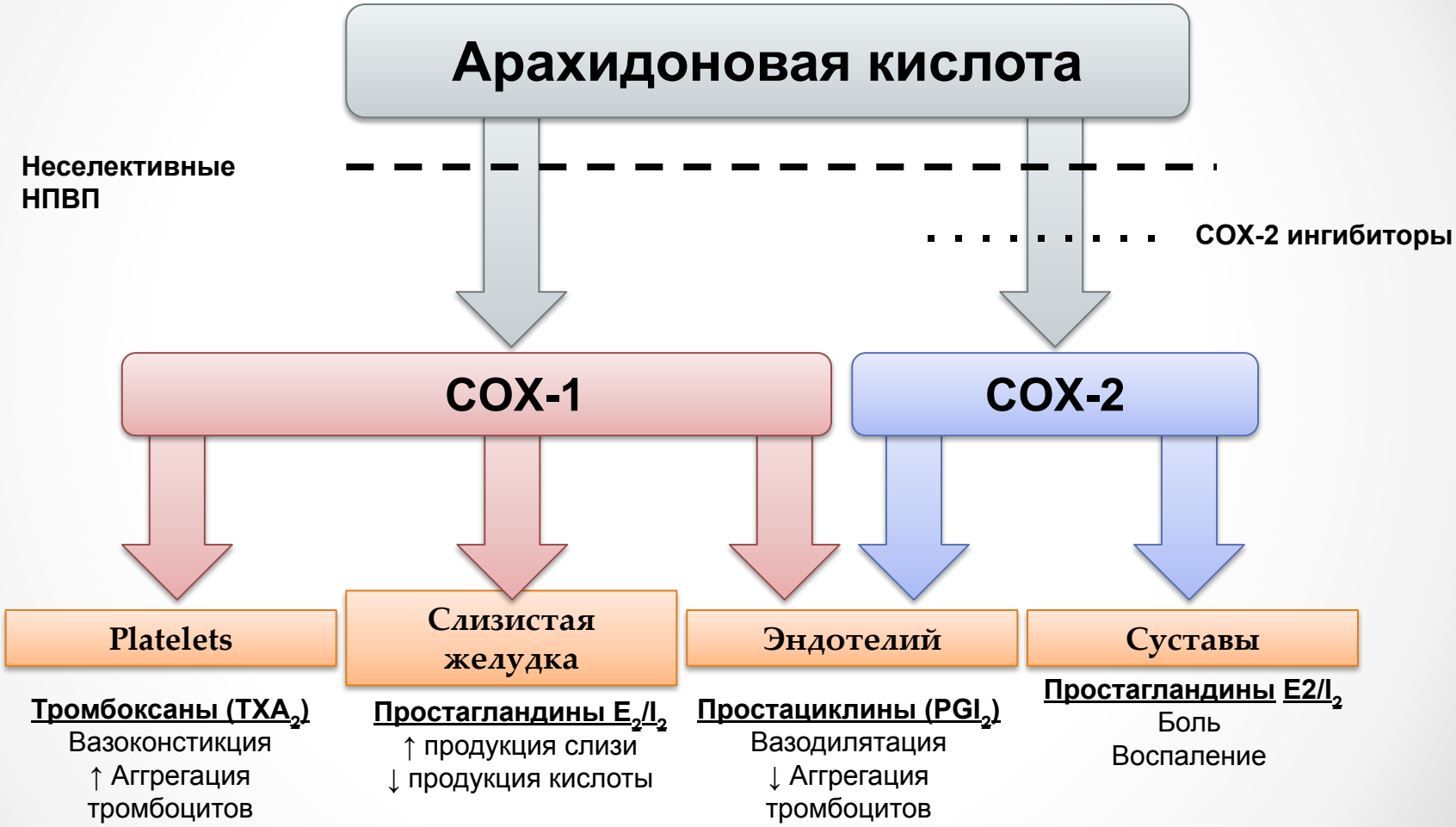
Классы НПВП

- **Пропионовая**
  - Ibuprofen, naproxen, ketoprofen
- **Кислотная Acetic**
  - Indomethacin, sulindac, tolmetin
- **Салициловая Salicylic (carboxylic)**
  - ASA, sodium salicylate, salicylamide, diflunisal
- **Антраниловая Anthranilic (enolic)**
  - Phenylbutazone, piroxicam
- **Пиролопироловая Pyrrolopyrroles**
  - 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 COX 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



Adapted from Atchinson J, et al. *J Manag Care Pharm.* 2013;19(9 Supp A): 1-19.

COX-1 Ингибиторы

- **Циклооксигеназа-1** это необходимые ферменты, которые отвечают за защитную функцию **внутри тромбоцитов, желудка и почек**

- **COX-1 Ингибиторы** могут вызывать осложнения, связанные с ингибицией фермента COX-1
  - Сюда входит продление кровотечения, язвы желудка и нарушение функции почек

COX-2 ингибиторы

- **Циклооксигеназа-2** активизируется только при заболевании и отвечает за **воспалительный ответ** и **подавление цитогенеза** (предотвращает деление клеток)

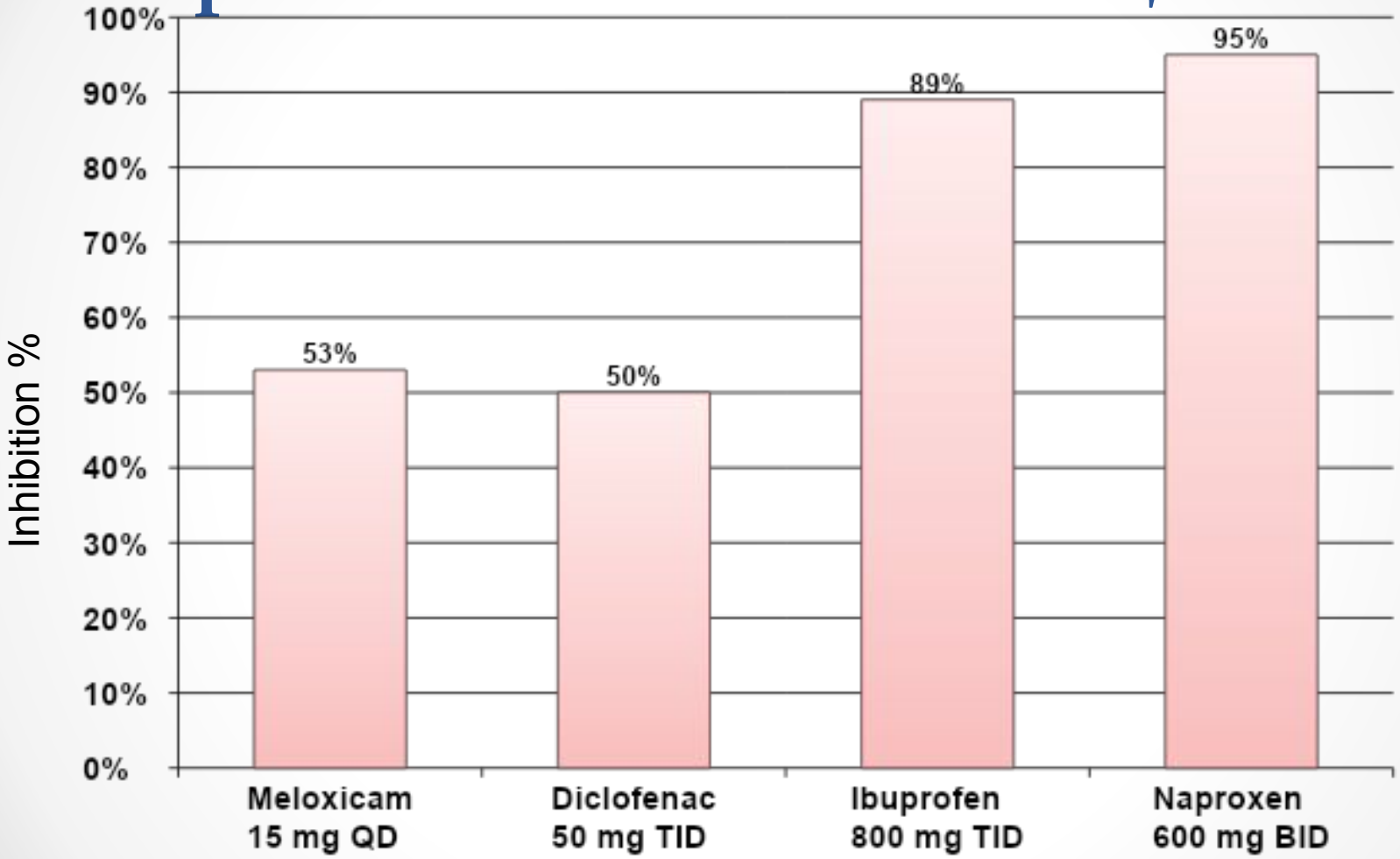
- **COX-2 ингибиторы** производят терапевтический эффект путем торможения фермента COX-2
  - Это уменьшает боль и воспаление
  - А так же предотвращает рост полипов в толстом кишечнике (полипоз)

- **COX-2 ингибиторы** вызывают побочные эффекты, связанные с ингибицией COX-2 enzyme
  - Инфаркты миокарда, инсульты и почечные осложнения, включая почечную недостаточность .
  - COX-2 ингибиторы не вызывают многочисленные проблемы, связанные с COX-1 ингибиторами

COX-2 ингибиторы

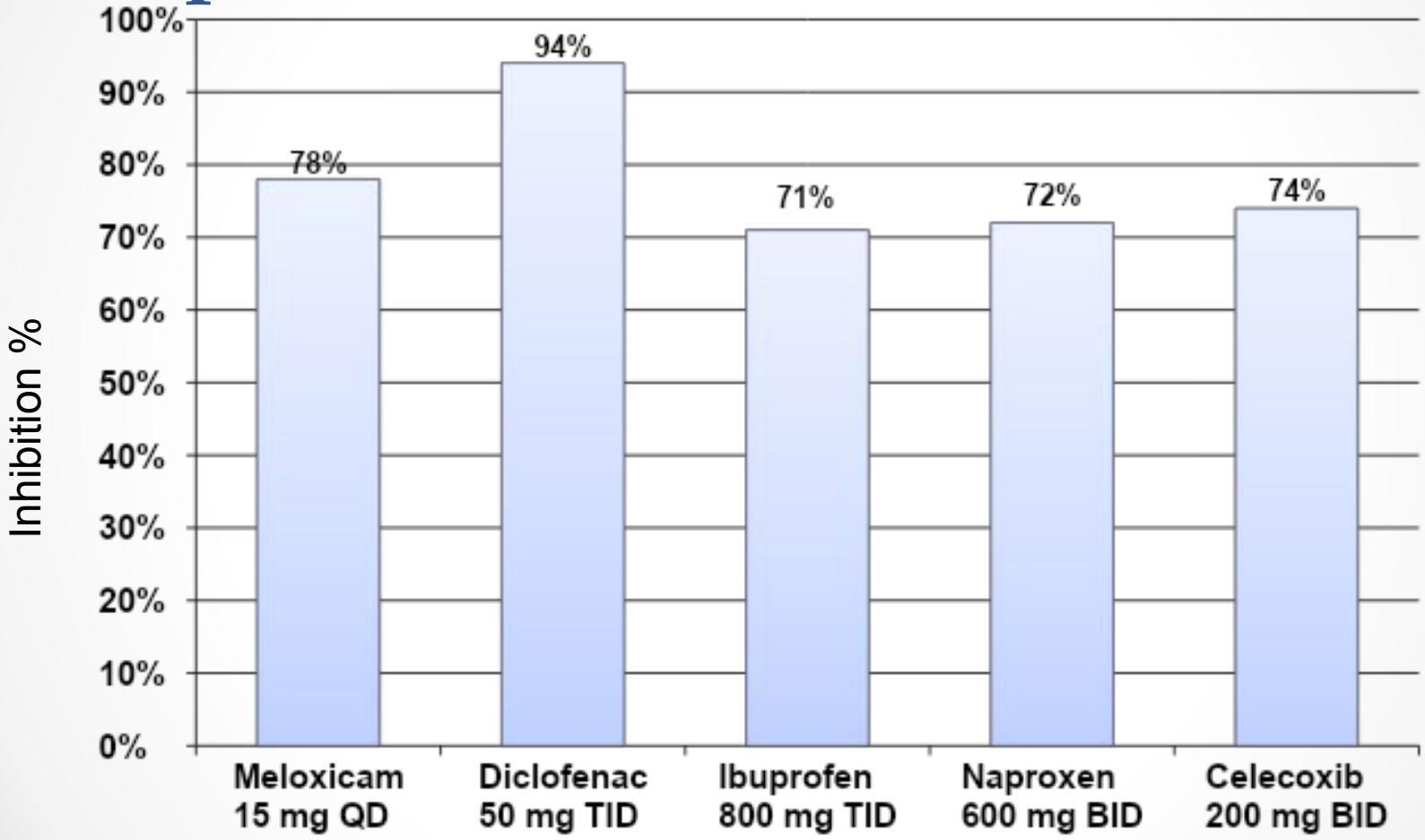
- **Не нарушают аггрегацию тромбоцитов**
  - Не удлиняют время кровотечения
- **Не нарушают слизистую желудка**
  - Не связаны с язвами и желудочным кровотечением
  - В комбинации с даже низкой дозой аспирина это действие значительно уменьшается

Уровень COX-1 ингибиции



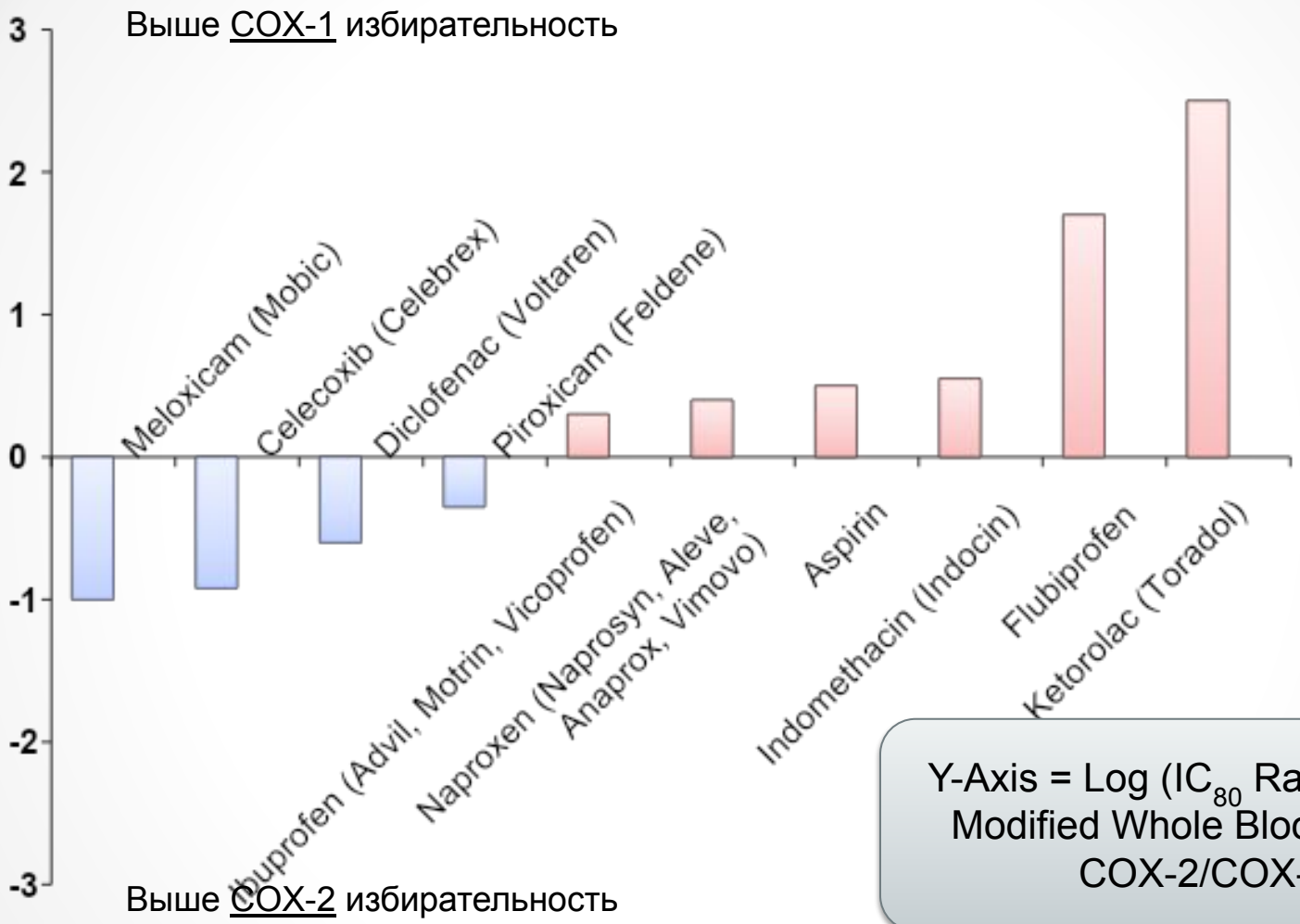
Reference:.Van Hecken A, et al. *J Clin Pharmacol*. 2000;40(10):1109-1120.

Уровень COX-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 COX избирательности среди часто применяемых НПВП



Y-Axis = Log (IC_{80} Ratio, Human Modified Whole Bloody Assay COX-2/COX-1)

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

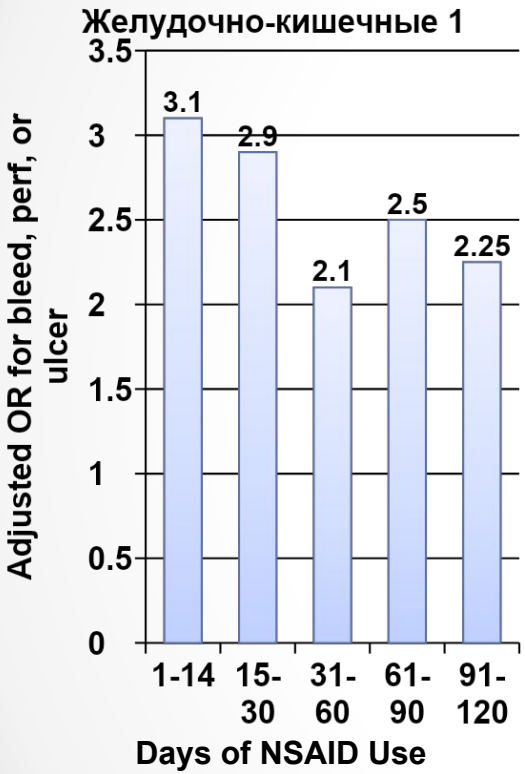
В дополнение к общеизвестным механизмам действия НПВП

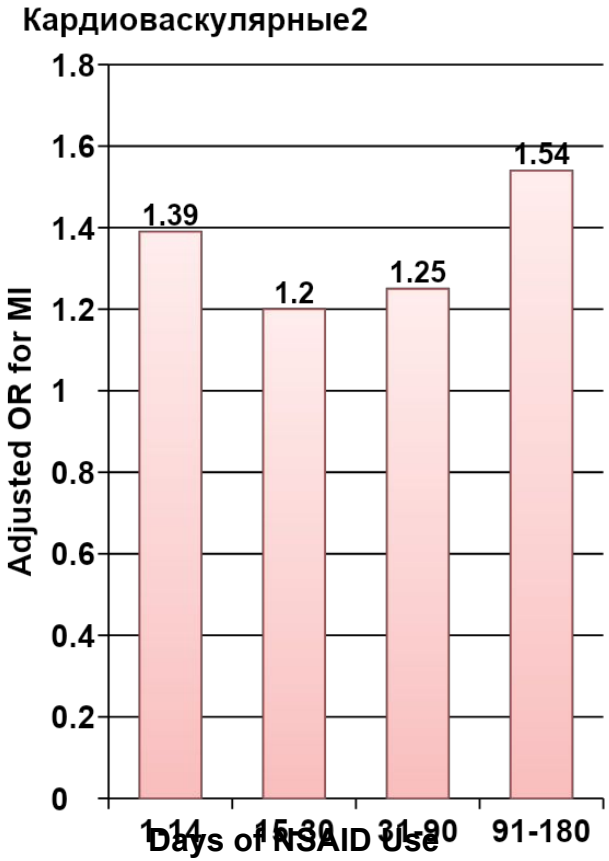
Блокада вольтажзависимых
Na++ каналов

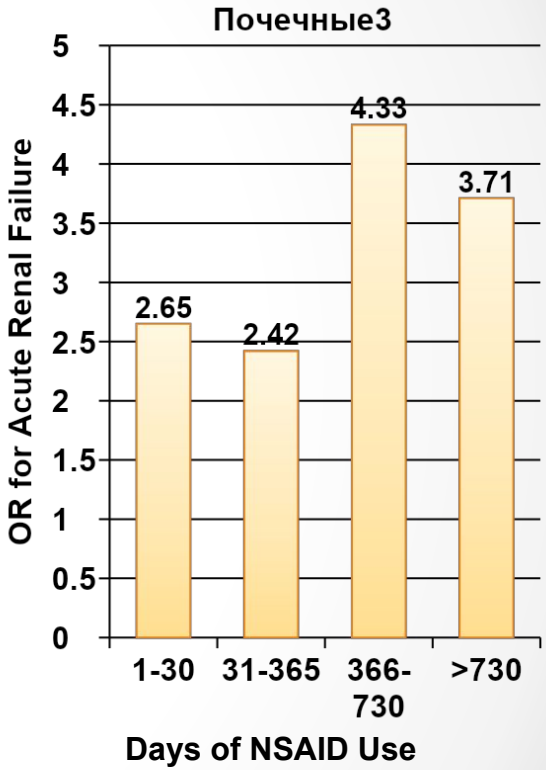
Позитивная аллостерическая модуляция K+ каналов (гиперполяризация, держащая их в открытом состоянии)

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

<u>Не зависят от продолжительности приема:</u>

желудочно-кишечные: примерно одинаковые

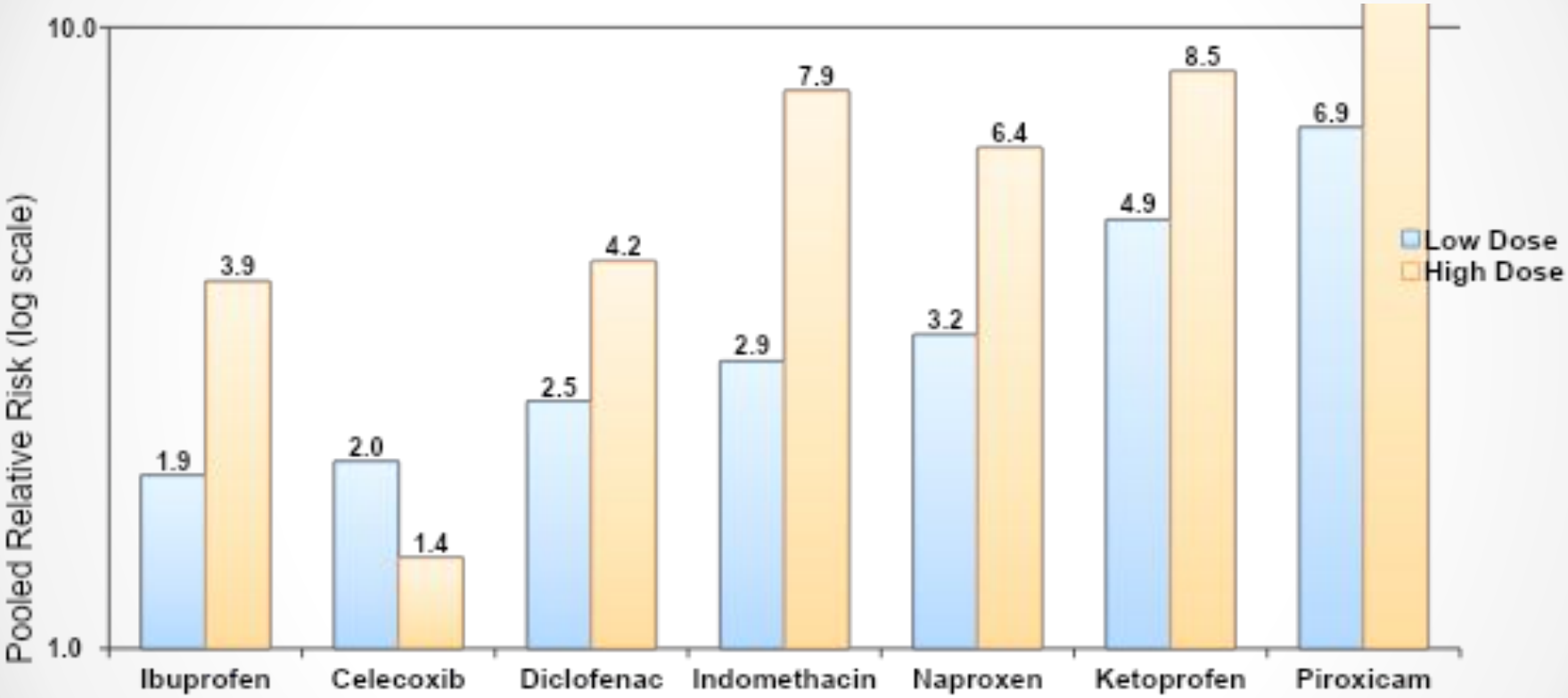
кардио-васкулярные: примерно одинаковые

<u>Зависит от продолжительности приема:</u>

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)

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

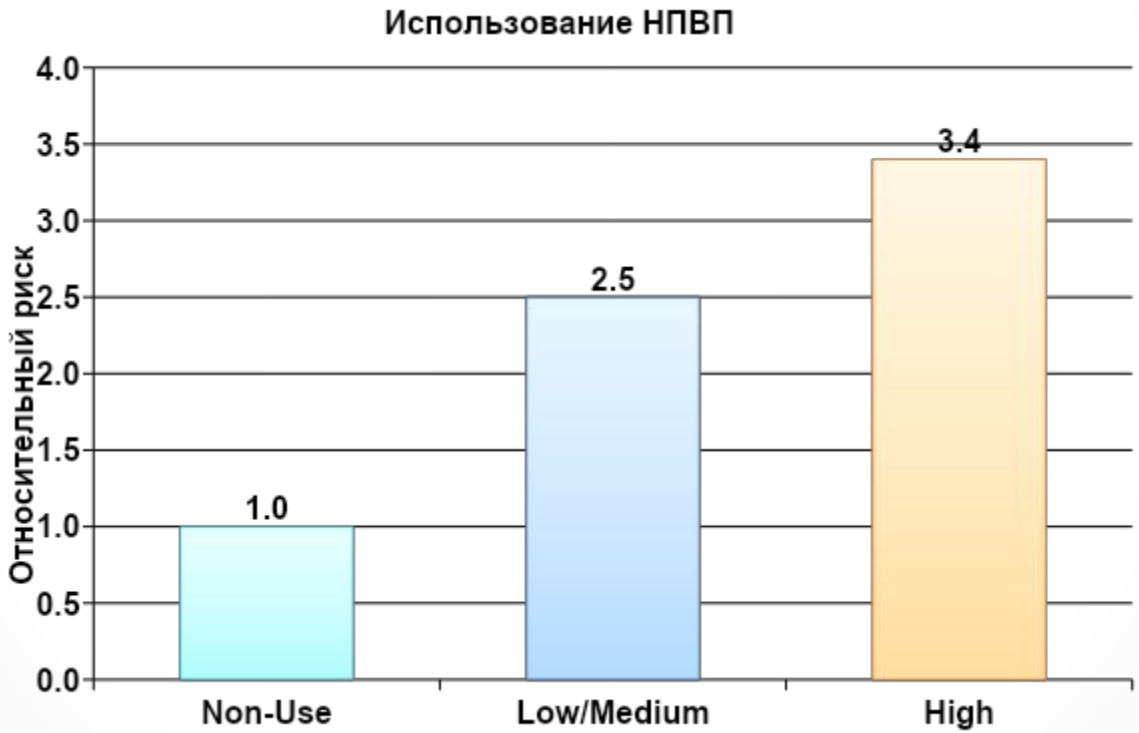
- **Кардио-васкулярная система**
- Относительный риск

  x1.2 при низких дозах

  x1.6 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 naproxen считается самым **сохранным** для пациентов с повышенным кардио-васкулярным 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

<u>Важно</u>

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 (T1/2)более сохранны

Более короткий полураспад в основном ассоциируется с уменьшением ЖКТ побочных явлений

Короткий T-1/2

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

Длинный T-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

Подсказка

Высокое давление:

- *Использовать* **sulindac**, **celecoxib**
- *Избегать* naproxen, ibuprofen, indomethacin, piroxicam

Подсказка

Сосудистый риск (инфаркты, инсульты):

- *Использовать* **naproxen**
- *Избегать* ibuprofen, diclofenac, celecoxib

Подсказка

Желудочно-кишечные и почечные проблемы, и риск кровотечения

- *Использовать* **meloxicam**, **diclofenac**, **celecoxib**
- *Избегать* ketorolac, indomethacin, ibuprofen, naproxen, ketoprofen, piroxicam

Подсказка

Беременность:

НПВП противопоказаны в последние три месяца

Пациент на аспирине (включая малые дозы):

Два часа промежуток между лекарствами