

NSAID v anesteziologické praxi jak k nim přistupovat z pohledu EBM?

Tomáš Gabrhelík

ARO KNTB Zlín

KARIM FN a LF UP v Olomouci

Mechanismus účinku NSAID

blokáda COX a tím syntézy prostaglandinů

periferní - v místě poškození

míšní - potlačení interference PG s descendními inhibičními drahami - centrální kontrola bolesti^{1,2}

stropový efekt

COX-1 konstituční - prokrvení sliznice GIT, prokrvení ledvin, agregace destiček, ochrana endotelu

COX-2 indukovaná zánětem - podílí se na tvorbě prozánětlivých cytokinů a mediátorů bolesti³

1 Denson et al, 1997

2 Calcey et al, 1997

3 Málek et al., 2014

Dělení NSAID

- ❑ COX-1 specifická NSAID (nízké dávky ASA)
- ❑ COX- nespecifická NSAID („standardní“ NSAID)
- ❑ COX-2 preferenční NSAID (meloxicam, nimesulid)
- ❑ COX-2 specifická NSAID (koxiby)
 - ❖ celecoxib - CELEBREX
 - ❖ parecoxib- DYNASTAT
 - ❖ etoricoxib - ARCOXIA
 - ❖ rofecoxib - CEEOXX, VIOXX
 - ❖ valdecoxib - BEXTRA
 - ❖ lumiracoxib - PREXIGE

Rizika medikace NSA

Nežádoucí účinky NSAID

Gastropatie - dyspepsie, krvácení, ulcerace, perforace

Trombogenní riziko

Srdeční selhání s městnáním

Nefropatie, hepatopatie

Lékové interakce

Riziková anamnestická data pro chronickou medikaci NSAID

věk (od sedmého decennia)

vředová choroba

infekce *Helicobacter pylori*

srdeční selhávání

jaterní cirhóza

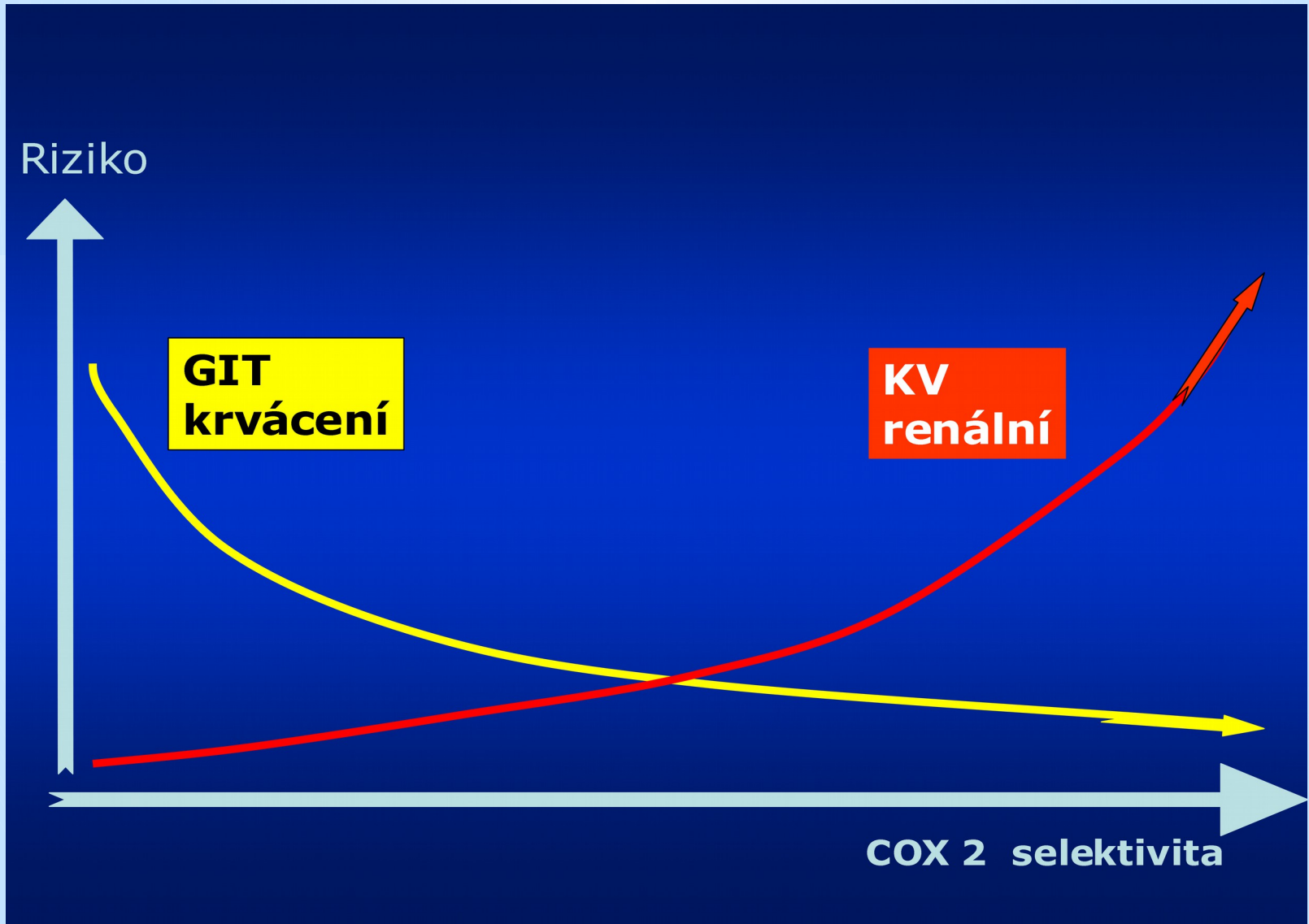
diabetes mellitus

glukokortikoidy

antikoagulancia

protidestičkové léky

Risk/benefit NSAID



Nežádoucí účinky NSAID

- * Dominuje NSAID gastropatie

- * 10-20 % pacientů trpí dyspepsií

- * **USA** - hospitalizováno 100.000 pacientů ročně náklady 2 mld USD, zemře 16.500

- * srovnatelný počet zemře v USA na AIDS!

- * **v ČR** (extrapolace)... 5.000 hospitalizací a 800 úmrtí

- * s četnými nežádoucími účinky je spojena i krátkodobá léčba NSAID!

COX-2 inhibitory - hysterie?

- * **VIGOR** (*Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research trial 2002*)
- * **APPROVE** (*Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx 2001-2004*)

protrombogenní teorie, rofecoxib stažen z trhu 9/2004 (3,5 vs. 2 %)

Katz JA. Pain Med. 2013



náhlý vzestup TK, inhibice prostacyklinu (společně pro všechna NSAID!)

FDA řadí všechna NSAID do jedné skupiny s podobnými vedlejšími účinky

Singh et al., Exp Opin Metab Toxicol. 2014

coxiby i NSAID mají podobné riziko kardiotoxicity a nefrotoxicity

IM rofecoxib OR 2,12, CMP ibuprofen 3,36, KV mortalita etoricoxib OR 4,07

závisí na dávce, délce a frekvenci podávání

Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials

Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration[†]

Summary

Background

The vascular and gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), including selective COX-2 inhibitors (coxibs) and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs (tNSAIDs), are not well characterised, particularly in patients at increased risk of vascular disease. We aimed to provide such information through meta-analyses of randomised trials.

Methods

We undertook meta-analyses of 280 trials of NSAIDs versus placebo (124 513 participants, 68 342 person-years) and 474 trials of one NSAID versus another NSAID (229 296 participants, 165 456 person-years). The main outcomes were major vascular events (non-fatal myocardial infarction, non-fatal stroke, or vascular death); major coronary events (non-fatal myocardial infarction or coronary death); stroke; mortality; heart failure; and upper gastrointestinal complications (perforation, obstruction, or bleed).

This meta-analysis of individual participant data helps to characterise and quantify the vascular and gastrointestinal hazards of coxibs and tNSAIDs. It shows that high-dose diclofenac has vascular risks similar to coxibs, but also raises the possibility that high-dose ibuprofen has similar vascular effects. High-dose naproxen seems to be associated with less vascular hazard, although whether this is true of the lower doses most commonly used in clinical practice is unclear. Although NSAIDs increase vascular and gastrointestinal risks to a varying extent, our analyses indicate that the effects of different regimens in particular patients can be predicted, which could help in guiding decisions about the clinical management of inflammatory disorders.

NSAID v léčbě akutní bolesti

Málek et al., 2010

NSAID mohou redukovat dávku morphinu až o 40 %

Ong et al., Anaesth Analg. 2010 - syst.review

NSAID + paracetamol až o 30 % lepší efekt (18 z 21 RCTs)

Maund et al., Br J Anaesth. 2010

COX-2 lépe než NSAID a lépe než paracetamol redukuje spotřebu morphinu v PCA analgezií (60 RCTs), NSAID redukuje PONV

De Oliveira et al., Anaesth Analg. 2012

ketorolac 60 mg redukoval PONV i spotřebu morphinu o 30 % (13 RCTs)

NSAID v léčbě akutní bolesti u dětí

Wong et al., Paediatr Anaesth. 2013 - syst.review

NSAID a/nebo paracetamol až o 30 % lepší efekt (16 z 29 RCTs)

Michelet et al., Anesth Analg. 2012

NSAID signifikantně redukuje spotřebu opioidů a PONV u dětí (27 RCTs)

Lewis et al., Cochran Database Syst. Rev. 2013

NSAID nezvyšují riziko krvácení proti placebu po tonsilektomii
nižší PONV při užití NSAID proti placebu (15 RCTs, 1101 dětí)

NSAID v léčbě akutní bolesti

Derry et al., Cochrane Database Syst Rev 2013

1647 pacientů	NNT	50% VAS	Délka účinku
ibuprofen 200 + paracetamol 500	1,6	69 %	7,6 hod
ibuprofen 400 + paracetamol 1000	1,5	73 %	8,3 hod
ibuprofen 400	5,4	52 %	5 hod
placebo		7 %	1,7 hod
ibuprofen 400 + kodein 60	2,2	64 % z 1342	
ibuprofen 400 + oxykodon 5	2,3	60 % z 1202	5 hod
celecoxib 400	3,5	55 % z 1785	8,4 hod
etoricoxib 120	1,8	75 % z 1214	24 hod

Další účinky NSAID

Jin et al., Int Immunopharmacol. 2013

COX-2 inhibitory mají **antiinflamatorní** efekt u VILI

Cooper et al., Health Technol Assess. 2010, Cochrane Database

ASA a celecoxib jsou vhodnou **chemoprevencí** před rekurencí adenomatózy střeva (44 RCTs)

Burton et al., Dis Colon Rectum. 2013

NSAID mají vyšší incidenci **dehiscence anastomozy** střeva 5,1 % proti placebo (2,4 %)

Současné postavení NSA v léčbě neuropatické bolesti

role prostaglandinů a cyklooxygenázy v zesilování přenosu neuropatické bolesti známa od 90-tých let

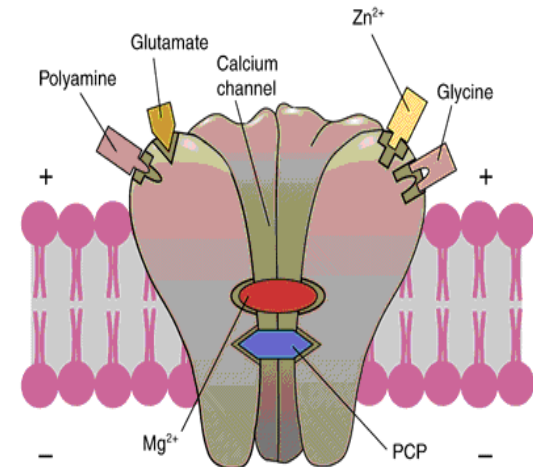
inhibice COX-2 vede ke snížené tvorbě PGE2



analgetický efekt v oblasti zadních rohů míšních

Účinek prostaglandinu na přenos neuropatické bolesti

► Schematic Illustration of an NMDA Receptor, with Its Binding Sites



NSAID v léčbě neuropatické bolesti

Romano et al., 2009

pregabalin + celekoxib u bolestí zad, kombinace snížila bolest o 52 %

Gilron et al, 2005

gabapentin + koxiby, pooperační bolest po AHY, pozitivní výsledky

Chizh et al., 2013

pregabalin + parecoxib, zmírnění alodynzie v experimentu

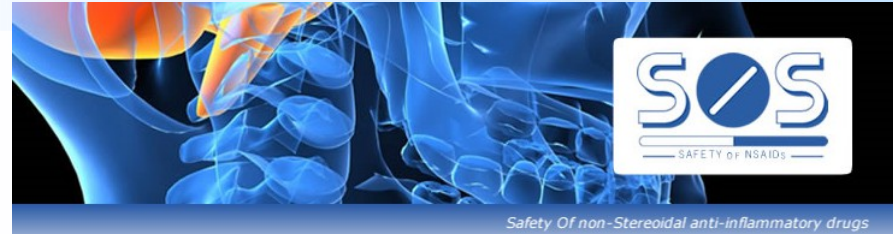
Kršiak, 2012

model viscerální bolesti, gabapentin v kombinaci s různými NSAID - čím je vyšší relativní inhibice COX 2 (IC 50 COX1/2), tím je v kombinaci analgetický efekt větší.

Diskuze

ERASMUS University v Rotterdamu

SOS project (Safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs)



EMA, SUKL

- * Hodnocení bezpečnosti NSAID nedoporučilo zatím změny ve způsobu jejich používání.
- * Kardiovaskulární riziko diklofenaku se blíží coxibům.
- * Naproxen má nižší kardiovaskulární rizika, GIT toxicita je u všech NSAID stejná.
- * Všechna NSAID mají být používána nejkratší nutnou dobu a v co nejnižší účinné dávce.
- * Výzkum nových NSAID.

NSAID jsou účinná analgetika s řadou nežádoucích účinků

používat co nejkratší dobu a v co nejnižší dávce

selekce pacientů (věk, GIT, KV, renální riziko, komedikace)

NSAID - dobrý sluha, ale špatný pán