

Značaj i mesto nimesulida u terapiji bolnih stanja

Prof. dr Mirko Grajić

Medicinski Fakultet

Univerzitet u Beogradu

Klinika za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju

Klinički Centar Srbije



УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ



Šta je bol?



Bol se definiše kao "neprijatno senzorno i emocionalno iskustvo povezano sa stvarnim ili potencijalnim oštećenjem tkiva"

IASP i EFIC

Primar:

90% bolno iskustvo jednom mesečno

42% jednom u toku dana 22% ima hronični bol

- bol u vratu
- bol u leđima
- glavobolja
- bol u zglobovima
- bol u grudima
- bol u stomaku

Patofiziološka klasifikacija bola

Nociceptivni bol

- Prouzrokovan aktiviranjem puteva prenosa bola, a kao odgovor na stimulus potencijalnog oštećenja tkiva

Mešoviti tip bola

- Prouzrokovan kombinacijom primarnog oštećenja i sekundarnih efekata

Neuropatski bol

- Iniciran ili uzrokovan lezijom nervnog sistema

Ipak...

nemoguće je sve bolne sindrome razvrstati u ove tri kategorije

(npr FIBROMIJALGIJA, MIGRENA..)

Etiološka klasifikacija

NEMALIGNA

- ✓ mišično-koštana bol
- ✓ spinalna bolna stanja
- ✓ trauma i postoperativna bol
- ✓ neurološka stanja
- ✓ migrene i tenzijske glavobolje
- ✓ bol mekih tkiva

MALIGNA

- ✓ *uzrokovana tumorom* (visceralna, somatska, neuropatska, glavobolje)
- ✓ *uzrokovana tretmanom* (hemoterapija, radioterapija, hirurgija, postpunkcijske glavobolje, NSAID-om uzrokovane ulceracije, dijagnostičkim metodama-biopsijom uzrokovana)



Vremenska klasifikacija

AKUTNA

✓javlja se odmah nakon povrede tkiva, kao posledica stimulacije nocioptora od strane povređenog tkiva

✓obično kratkotrajna (< 30 dana), generalno se povlači nakon izlečenja povređenog tkiva

- ✓veoma se efikasno leči
- ✓nelečenje ili neuspeh lečenja akutnu bol pretvara u hroničnu, koja zapravo postaje sama sebi bolest.



HRONIČNA

- Kontinuiran ili recidivantni bol koji postoji i nakon normalnog očekivanog perioda potrebnog za izlečenje povređenog tkiva
- **Bol perzistira tokom dužeg vremenskog perioda (duže od 3-6 meseci)**
- Lečenje hroničnog bola je dugotrajno i predstavlja veliki socioekonomski problem (bolovanje, egzistencija, socijalni status).

Akutni vs hronični bol

	Akutni bol	Hronični bol
Vreme trajanja	< 3 meseca	3 meseca ili duže
Provocirajući faktori	Jasno odredivi unutrašnji i spoljašnji faktori oštećenja (npr. operacija, povreda)	Ne mora da postoji jasno prepoznatljivo oštećenje, koje bi moglo da objasni intenzitet bola
Lokalizacija	Precizno opisiva (npr. opisati Hedove zone)	Varira. Često se prostire preko inicijalne lokalizacije akutnog bola
Značaj i funkcija	Funkcija zaštite i upozorenja radi održavanja fizičkog integriteta organizma	Funkcija zaštite i upozorenja je izgubljena. Razvoj sopstvene kliničke slike
Ciljevi lečenja	Zadovoljavajuće oslobađanje od bola	Smanjenje bola, lakše podnošenje bola, smanjenje posledica bola

Klasifikacija bola

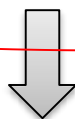


Tri esencijalna pitanja:

1. Trajanje bola
2. Uzrok bola
3. Mehanizam nastanka bola

Od važnosti!
Izabrati najbolji vid lečenja

Značaj pravovremenog i pravilnog lečenja



Hronicitet, psihička i fizička onesposobljenost pacijenata

- **Neadekvatno lečen akutni bol može prerasti u hronični bol**

SZO Analgetska lestvica

	Blagi bol (1 – 4)	Umeren bol (5 – 6)	Jak bol (7 – 10)
Nesteroidni antiinflatarni lekovi	+	+	+
Paracetamol	+	+	+
Slabi opijati kodein		+	
Benzodiazepam		+	+
Tramadol		+	+
Jaki opijati morfin			+

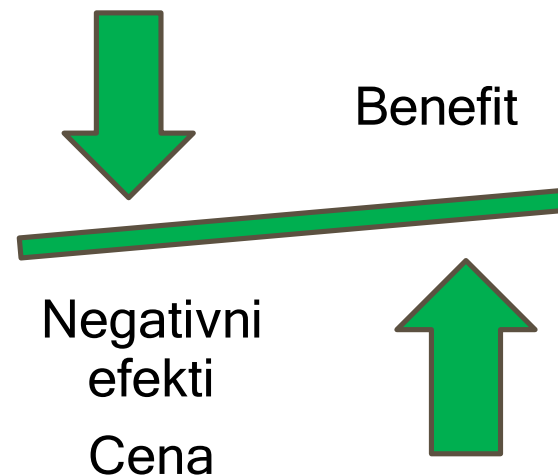
Terapijski pristup „NSAIL su u samom terapijskom vrhu“

Najčešći :

- **NSAIL**
Paracetamol
- **Opiodni**
analgetici

- Benzodiazepini
- Kortikosteroidi
- Triciklični antidepresivi
- Antikonvulzivni lekovi
- Lokalni anestetici

Procena kliničara



Multimodalna Farmakološka Strategija Tretmana Bola

Lekovi sa uticajem na perifernu senzitivaciju

- NSAIL
- Kapsaicin
- Topikalni Anestetici

Lezija Nerva/bolest

**Ektopično
Okidanje**

**Periferna
Senzitivacija**

Lekovi sa uticajem na Descendentnu modulaciju:

- SNRIs
- TCAs
- Tramadol, Opioidi

**Poremećaj
Descendentne
modulacije**

Lezija Nerva/bolest

Lezija Nerva/bolest

Nociceptivna aferentna
vlakna

Kičmena
moždina

**Centralna
Senzitivacija**

Lekovi sa uticajem na centralnu senzitivaciju:

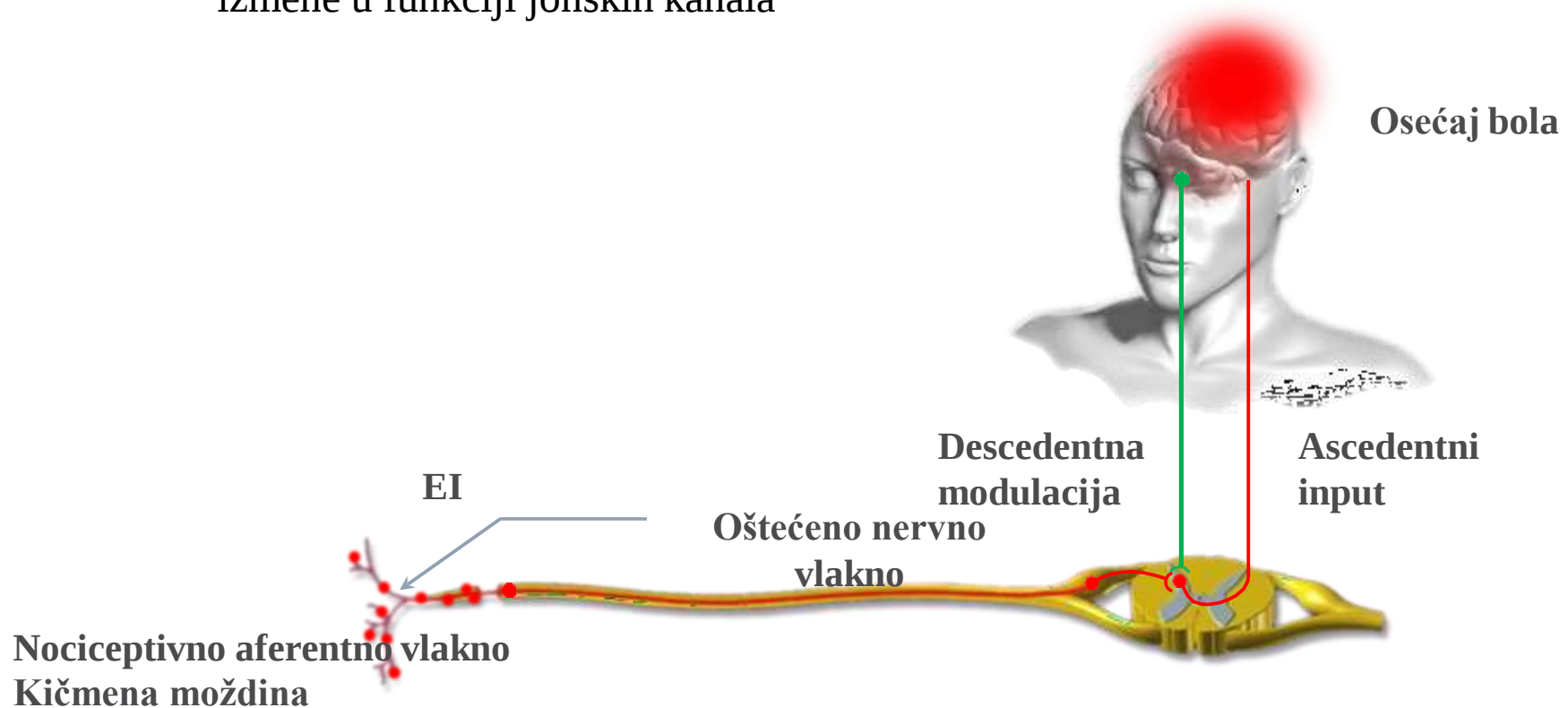
- $\alpha_2\delta$ ligandi
- TCAs
- Tramadol, opioidi

**Centralna
Senzitivacija**

SNRI = serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor; TCA = tricyclic antidepressant

Adapted from: Attal N et al. *Eur J Neurol* 2010; 17(9):1113-e88; Beydoun A, Backonja MM. *J Pain Symptom Manage* 2003; 25(5 Suppl):S18-30; Jarvis MF, Boyce-Rustay JM. *Curr Pharm Des* 2009; 15(15):1711-6; Gilron I et al. *CMAJ* 2006; 175(3):265-75; Moisset X, Bouhassira D. *NeuroImage* 2007; 37(Suppl 1):S80-8; Morlion B. *Curr Med Res Opin* 2011; 27(1):11-33; Scholz J, Woolf CJ. *Nat Neurosci* 2002; 5(Suppl):1062-7.

Oštećenje perifernog nerva indukuje hiperaktivnost usled izmene u funkciji jonskih kanala

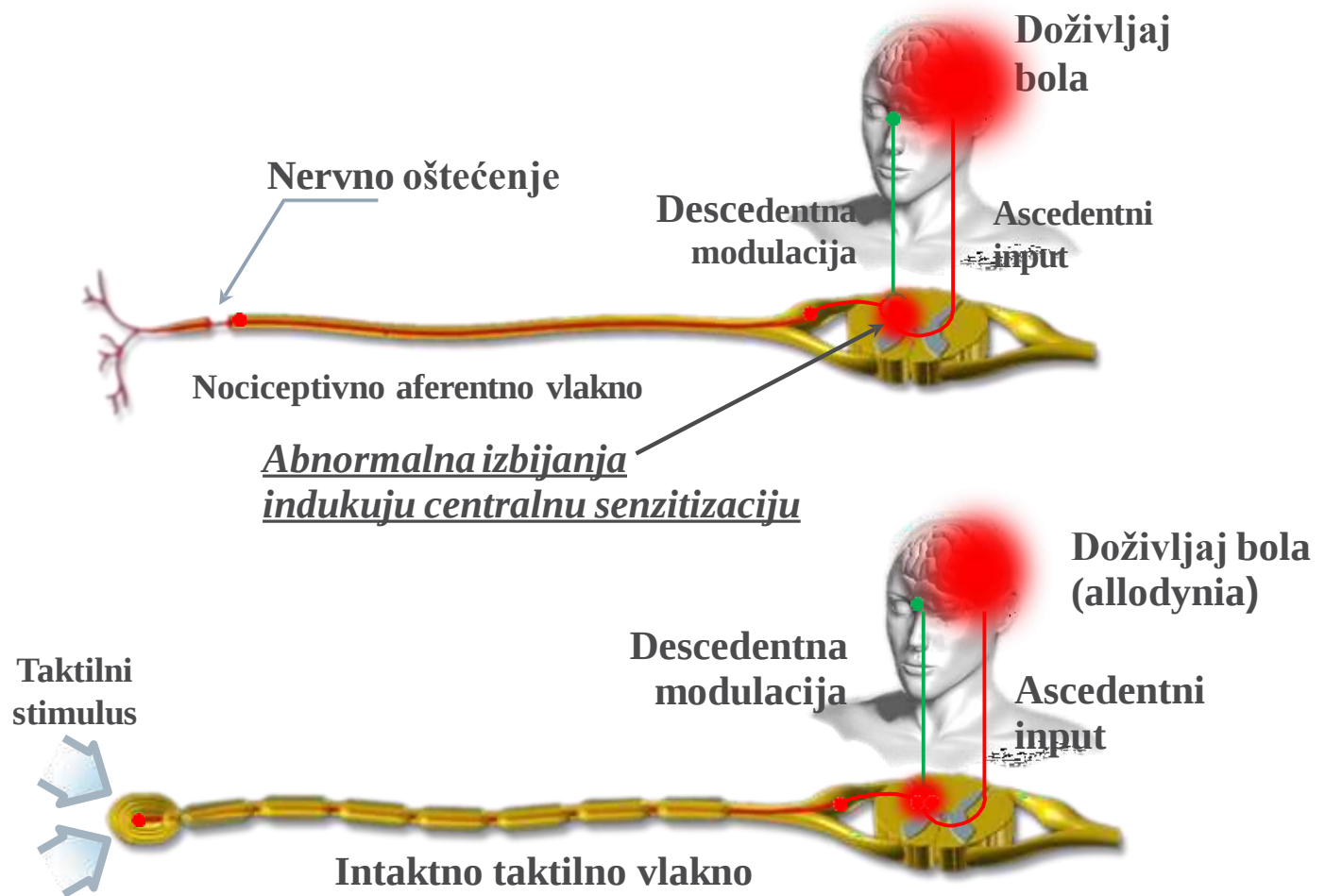


Gubitak descendentne modulacije uzrokuje pojačanje bola usled neravnoteže između ascedentni i descendentnih signala. Neuronu descendentnog puta treba da inhibiraju bolne signale sa periferije

MEHANIZMI NEUROPATSKOG BOLA CENTRALNA

SENZITACIJA

Posle oštećenja nerva, pojačani input u dorzalni rog kičmene moždine dovodi do centralne senzitivacije



FARMAKO TRETMAN DVE OSNOVNE VRSTE BOLA JE RAZLIČIT!

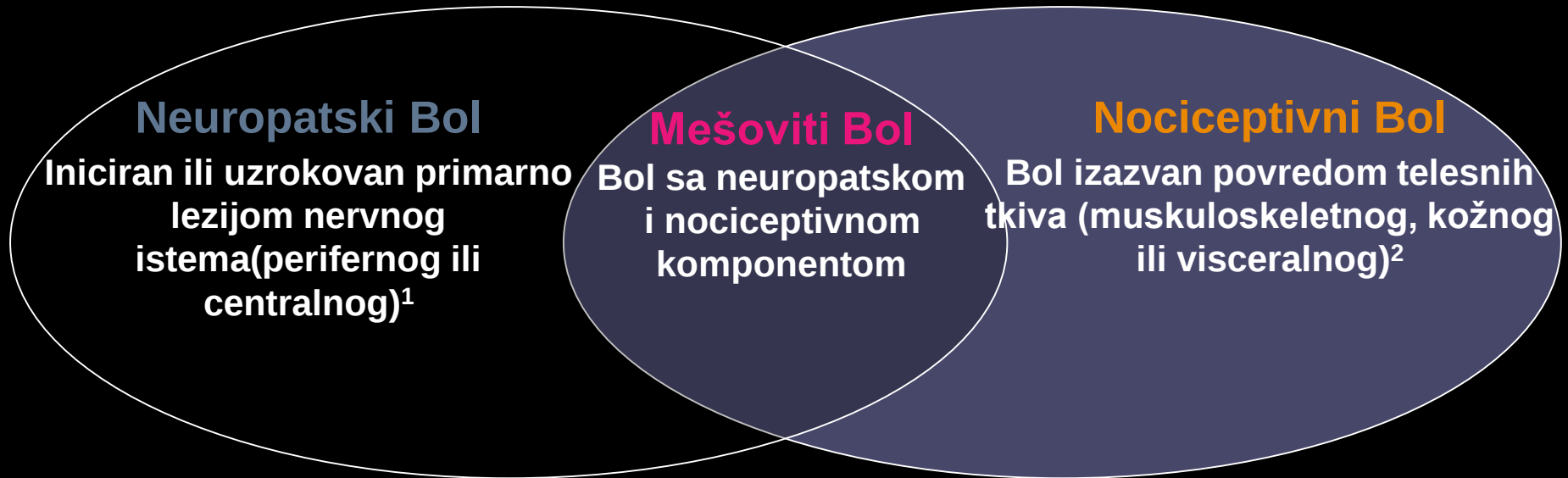
NOCICEPTIVNI BOL	NEUROPATSKI BOL
Bol izazvan aktivacijom nociceptora NSAIL PARACETAMOL OPIOIDI FIZIKALNI TRETMAN PRISUTAN SPAZAM- MIORELAKSANSI	Lezija ili disfunkcija perifernog ili centralnog nervnog sistema ANTIDEPRESIVI ANTIKONVULZIVI Alfa Lipoična Kis Lidokain, Kapsaicin FIZIKALNI TRETMAN PRISUTAN SPAZAM MIORELAKSANSI (moguće ozbiljne interakcije sa antidepresivima i antikonvulzivima!)

Grajic M, Ladjevic N. The mixed pain concepts:Origins, mechanism and therapeutic strategies.SJAiT 2014;36(5-6), 345-350

Baron. Clin J Pain. 2000;16:S12-S20; Merskey et al. (Eds) In: Classification of Chronic Pain: Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms 1994:209-212

Serra. El dolor neuropático. In: Serra (Ed). Tratado del dolor neuropático. Madrid: Panamericana, 2006

TIPOVI BOLA



Primeri

Peripheral

- Postherpetic neuralgia
- Trigeminal neuralgia
- Diabetic peripheral neuropathy
- Postsurgical neuropathy
- Posttraumatic neuropathy

Central

- Poststroke pain, MS, PD

Common descriptors²

- Burning
- Tingling
- Hypersensitivity to touch or cold

Primeri

- **Low back pain with radiculopathy**
- **Cervical radiculopathy**
- **Cancer pain**
- **Carpal tunnel syndrome**
- **Chronic headache**
- **Fibromyalgia**
- **Failed back surgery**

Primeri

- Pain due to inflammation
- Limb pain after a fracture
- Joint pain in osteoarthritis
- Postoperative visceral pain

Grajic M, Ladjevic N. The mixed pain concepts: Origins, mechanism and therapeutic strategies. SJAIT 2014;36(5-6), 345-350

1. International Association for the Study of Pain. IASP Pain Terminology

2. Raja et al. In: Wall and Melzack (Eds). Textbook of Pain. 4th Ed. 1999.;11-57

FARMAKO TRETMAN DVE OSNOVNE VRSTE BOLA JE RAZLIČIT!

NOCICEPTIVNI BOL	NEUROPATSKI BOL
Bol izazvan aktivacijom nociceptora NSAIL PARACETAMOL OPIOIDI FIZIKALNI TRETMAN PRISUTAN SPAZAM- MIORELAKSANSI	Lezija ili disfunkcija perifernog ili centralnog nervnog sistema ANTIDEPRESIVI ANTIKONVULZIVI Alfa Lipoična Kis Lidokain, Kapsaicin FIZIKALNI TRETMAN PRISUTAN SPAZAM MIORELAKSANSI (moguće ozbiljne interakcije sa antidepresivima i antikonvulzivima!)

Grajic M, Ladjevic N. The mixed pain concepts:Origins, mechanism and therapeutic strategies.SJAiT 2014;36(5-6), 345-350

Baron. Clin J Pain. 2000;16:S12-S20; Merskey et al. (Eds) In: Classification of Chronic Pain: Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms 1994:209-212

Serra. El dolor neuropático. In: Serra (Ed). Tratado del dolor neuropático. Madrid: Panamericana, 2006

- Prilikom tretmana bolnih stanja moramo znati šta boli, zbog čega boli i kako boli?
- Zatim ordinirati optimalnu terapiju vodeći računa da se karakter bola menja kroz vreme, ali često i lokaciono.
- Moramo dobro upoznati osobine svakog leka i njegove neželjene efekte ali i interakcije sa drugim lekovima i hranom

Podela NSAID (hemijska struktura)

Grupa lekova koja:

- ✓ smiruje bol
- ✓ normalizuje povišenu temperature i
- ✓ smiruje zapaljensku reakciju



Salicilati

Aspirin (acetylsalicylic acid)
Diflunisal
Salsalat

Derivati propionske kiseline

Ibuprofen
Dexibuprofen
Naproxen
Fenoprofen
Ketoprofen
Dexketoprofen
Flurbiprofen
Oxaprozin
Loxoprofen

Derivati acetičke kiseline

Indometacin
Tolmetin
Sulindac
Etodolac
Ketorolac
Diclofenac (Safety alert by FDA)
Nabumeton

Enolic acid (Oxicam) derivati

Piroxicam
Meloxicam
Tenoxicam
Droxicam
Lornoxicam
Isoxicam

Derivati fenamičke kiseline (Fenamati)

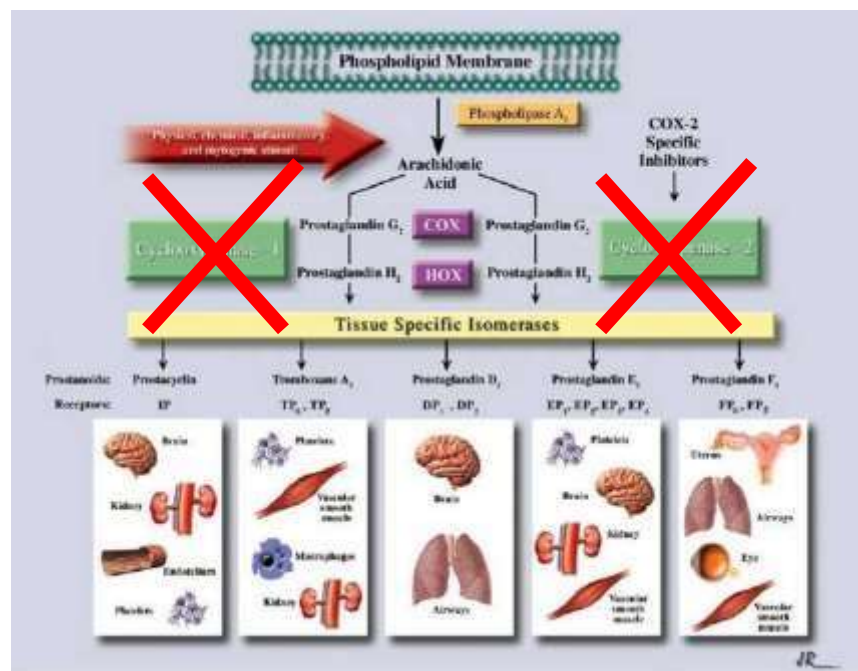
Mefenamic acid
Meclofenamic acid
Flufenamic acid
Tolfenamic acid

Celecoxib (FDA upozorenje)
Rofecoxib (povučen s tržišta)
Valdecoxib (povučen s tržišta)
Parecoxib FDA povučen, licenciran u EU
Etoricoxib nije odobren od FDA, licenciran u EU
PARACETAMOL

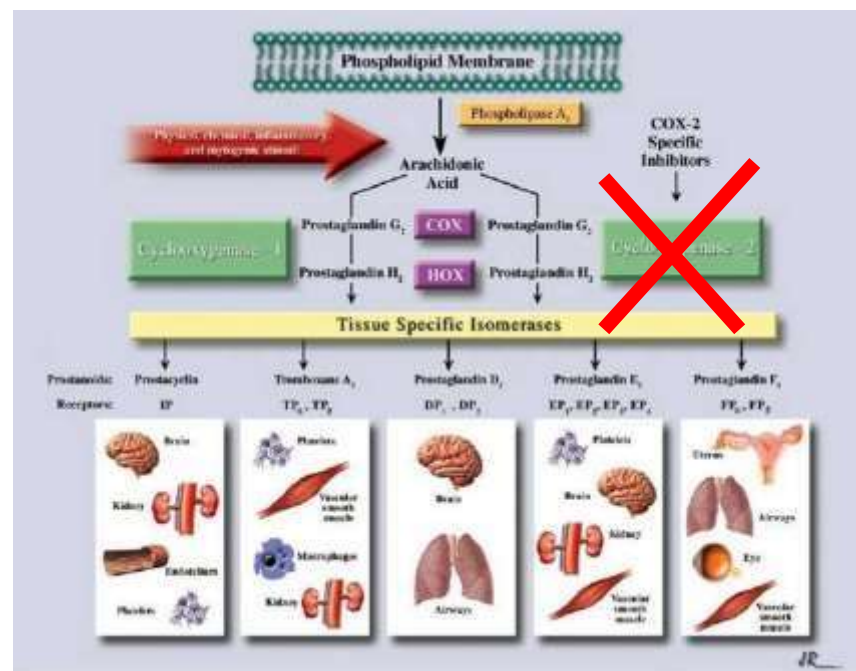
Sulfonanilidi
Nimesulid

Podela NSAIL (mehanizam dejstva)

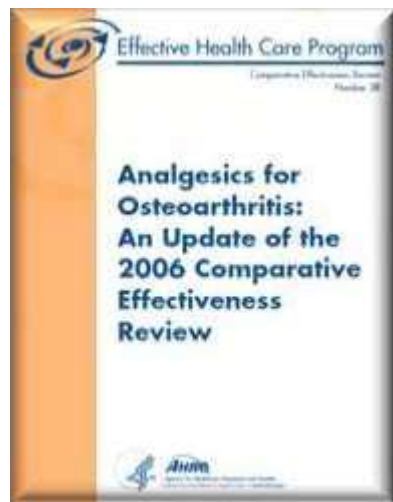
NESELEKTIVNI NSAIL (blokiraju COX 1 i COX-2)



SELEKTIVNI NSAIL (blokiraju COX-2)



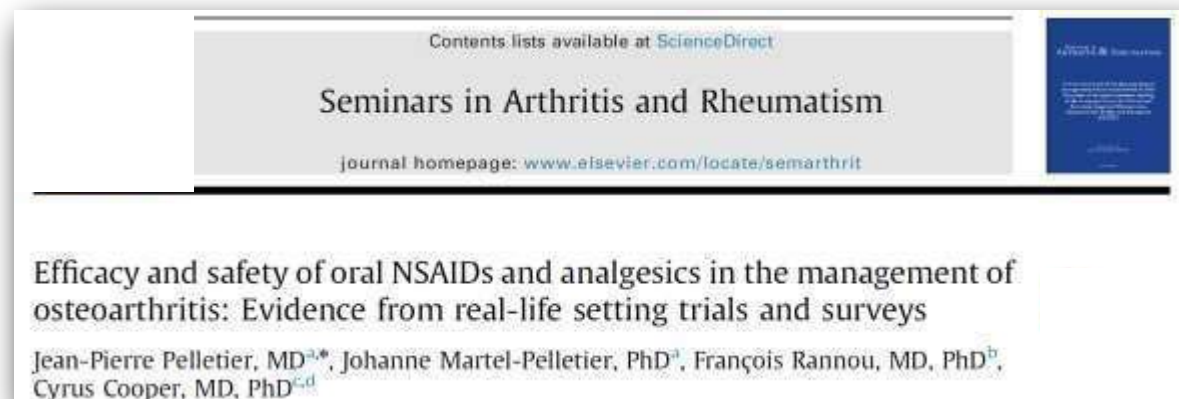
Efikasnost & selektivnost NSAIL



Summary of Evidence

Benefits:

- Celecoxib versus nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs):
 - There were no clear differences between celecoxib and various nonselective NSAIDs in efficacy for pain relief or withdrawals due to lack of efficacy.
- Partially selective NSAIDs versus nonselective NSAIDs:
 - Meloxicam, etodolac, and nabumetone were associated with no clear differences in efficacy compared to nonselective NSAIDs in patients with osteoarthritis.
- Nonselective NSAIDs versus nonselective NSAIDs:
 - There were no clear differences in efficacy between various non-aspirin, nonselective NSAIDs.



Cyclo-oxygenase-2 (COX-2) selective, partially selective, or non-selective oral NSAIDs are similarly effective in controlling pain [8].

EFIKASNOST JE SLIČNA !

Neželjeni efekti NSAIL-a

- ☐ Gastrointestinalni trakt
 - Peptički ulkus
 - Erozivni gastritis
 - Duodenitis, ezofagitis **Krvarenje**
- ☐ Kardiovaskularni sistem
 - ☐ Vaskularni než.dejstva
 - ☐ Než dejstva na koronarni sistem
 - ☐ Infarkt miokarda
- ☐ Bubrezi
 - Poremećaj acido bazne ravnoteže
 - ABI
 - Nefrotski sindrom

Gastrointestinalna neželjena dejstva



- Aktivnošću enzima ciklooksigenaze 1 (COX-1) stvaraju se prostaglandini bitni za regulaciju fizioloških funkcija organizma (povećanje protoka krvi kroz zid digestivnog trakta i

lučenje sluzi koja štiti sluznicu od nagrizajućeg delovanja kiseline u želucu)

- GI neželjena dejstva kod primene NSAID su u **asimptomatska** dok se komplikacija ne desi (nema bolova, mučnine...kao predznaka komplikacije)

- Rizik postoji primenom bilo kog oblika NSAID (oralno, kao i parenteralno, rektalno, iv) jer su efekti NSAID sistemski
- Promene u formulaciji leka (enter obložene tablete, gastrozistentne, film tablete) takođe ne dovode do izostanka oštećenja sluzokože želuca

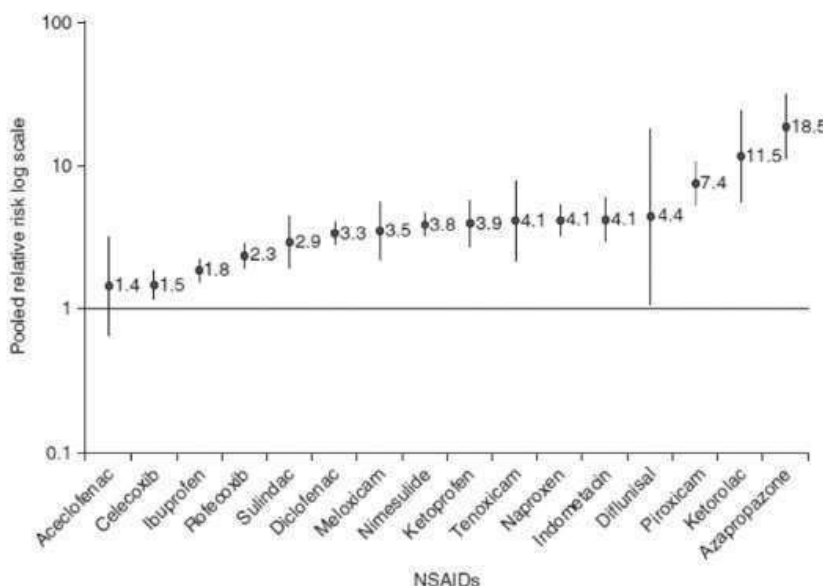


Fig. 1. Pooled relative risks and 95% CIs of upper gastrointestinal complications associated with the use of individual NSAIDs [13]. Vertical bars denote 95% CIs. (Reproduced with permission Castellague et al. [13]; reproduction granted under Creative Commons Attribution Noncommercial license.)

- Rizik za nastanak GIT komplikacija zavisi od samog NSAID**
- selektivni COX-2 NSAID imaju povoljniji profil GI rizika** (značajno manje, ali ne i odsustvo GIT komplikacija)

Prevenција neželjenih efekata u GIT-u



Prvi korak u propisivanju NSAILa je

➤ procena faktora rizika

➤ I odnosa rizik- benefit



Mali rizik
(normalno)

- Bez dole navedenih faktora rizika

Umeren rizik
(Bar jedan od navedenih)

- **Stariji od 60 god**
- Uz NSAIL uzimaju malu dozu ASA ili kortikosteroide
- Imaju podatak o dispepsiji
- Imaju podatak o klinički ispoljenom peptičkom ulkusu
- Uzimaju velike doze NSAIL ili dva NSAILa

Visoki rizik

- Ranije krvarenje iz GIT-a
- Istovremeno uzimaju NSAIL i OAT ili
- Imaju tri gore navedena faktora za umeren rizik od krvarenja

Kod pacijenata sa malim (normalnim) GI rizikom propisivanje ne selektivnih NSAILsa ili bez IPP ili COX-2 selektivne NSAIL

Srednji rizik- NSAILsa IPP

Kod pacijenata sa **visokim GI rizikom** (uključujući i one sa niskim dozama Aspirina), preporučuju se **COX-2 selektivni NSAIL u kombinaciji sa IPP**

**ESCEO
PREPORUKA:**

Kardiovaskularna neželjena dejstva



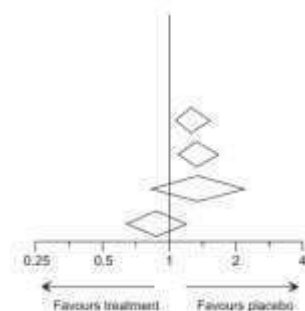
- Permanentna inhibicija COX enzima sprečava sintezu vazoprotektivnog prostaciklina- glavni vzrok pojave kardiovaskularnih neželjenih efekata terapije COX inhibitorima.

- Nijedan NSAID ne povečava rizik od moždanog udara
- Koksibi i diklofenak povečavaju rizik od velikih koronarnih neželjenih dejstava
- Ibuprofen povečava rizik od velikih koronarnih ali ne i vaskularnih događaja
- Naproxen ima manje vaskularnih než.dejstava od drugih NSAID i ne povečava

rizik od velikih koronarnih događaja

- Rizik od vaskularnih događaja

Treatment	RR coxib vs. other treatment (95% CI)	Adjusted RR vs. placebo (95% CI)	p
Coxib	—	1.37 (1.14-1.66)	0.0009
Diclofenac	0.97 (0.84-1.12)	1.41 (1.12-1.78)	0.0036
Ibuprofen	0.92 (0.58-1.46)	1.44 (0.89-2.33)	0.14
Naproxen	1.49 (1.16-1.92)	0.93 (0.69-1.27)	0.66



Bhala N, Emberson J, Merhi A, Abramson S, Arber N, Baron JA, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2013;382:769–79.

Renalna neželjena dejstva



- Enzimi COX-1 i COX-2- uloga u održavanju protoka krvi u bubrezima i stepena glomerularne filtracije (izuzeci: paracetamol i metamizol).
- Faktori rizika za renalna neželjena dejstva su:
 - stariji od 65 godina,
 - prethodna bolest bubrega,
 - udružena terapija diureticima ili ACE inhibitorima, kao i
 - ranije ustanovljeni deficit tečnosti u organizmu.
- Rizik od pojave neželjenih efekata je dozno zavistan, ali podjednak za neselektivne i selektivne NSAIL



- Redovno pratiti ureu, kreatinin, krvni pritisak, pojavu edema
- Dobra hidratacija je veoma važna za smanjenje než.efekata
- U slučaju BI obustaviti primenu NSAIL

Nimesulid

4-Nitro-2-phenoxyMethane-SULphonanilIDE

- ❑ Generičko ime: Nimesulid
- ❑ Selektivni COX-2 inhibitor
- ❑ 1985 Launch (Italija)
- ❑ Dostupan u preko 50 zemalja
- ❑ Registrovan u 17 zemalja Evrope u različitim farmaceutskim oblicima: tablete, gel, suspenzije, granule
- ❑ Indikacije: Akutni bol, Primarna dismenorea
- ❑ Rizik/Benefit odnos potvrđen kod više od 550M pacijenata, tretiranih širom sveta, tokom 30 godina.



Nimesulid farmakokinetika

- Nakon oralne primene,apsorpcija je brza i kompletna
- Maksimalna koncentracija u plazmi je u skladu sa uzetom dozom, i postiže se u okviru od dva sata
- Metaboliše se u jetri i izlučuje urinom u nevezanom obliku ili u obliku konjugata,dok se ostatak izluči fecesom
- Godine,pol i umerena bubrežna insuficijencija ne utiču na farmakokinetiku actasulida
- Treba izbegavati istovremenu primenu nimesulida sa lekovima iz grupe NSAIL
- Oboljenja jetre su kontraindikacija za primenu.

Rizik uvek postoji...

Rizik smanjujemo *skraćujući vreme davanja leka...*

- Intermittent or longer cycles of oral NSAIDs

NORMAL GI RISK

- Non-selective NSAID with PPI
- Cox-2 selective NSAID (preferred with concomitant PPI)

INCREASED GI RISK*

- Prefer Cox-2 selective NSAID (celecoxib) with PPI
- Be mindful of complications with any NSAID

INCREASED CV RISK

- Limit use of any NSAIDs
- Treatment duration:
 - <30 days for celecoxib, and
 - <7 days for non-selective NSAIDs

INCREASED RENAL RISK

- Avoid NSAIDs†

*Including use of low dose aspirin

†With glomerular filtration rate <30 cc/min; caution in other cases

■ EVROPSKA MEDICINSKA AGENCIJA (EMA) donela je zaključak o bezbednosti i efikasnosti nimesulida koji je publikovan 2011 godine navodeći:

✓ Nimesulid je podjednako efikasan kao i ostali NSAID kao što je diclofenac, ibuprofen i naproxen

✓ Benefit terapije Nimesulida prevazilazi rizik pri sistemske upotrebi leka

- Traversa in BMJ 2003 (327:18-22) pokazala je rezultate
- petogodišnjeg praćenja (1997-2001) 400 000 pacijenata(2M recepata) i našla da je učestalost hepatotoksičnih efekata nimesulida uporediva sa ostalim NSAID u sličnim indikacijama tj. 1,3-1,9:1,4.

What is already known on this topic

Liver injury is a rare class effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs

An increased risk of hepatotoxicity with nimesulide was suggested by spontaneous reports

A procedure has been set up in Europe for the re-evaluation of the risk profile of nimesulide

What this study adds

The risk of hepatopathy among patients taking non-steroidal anti-inflammatory drugs, including nimesulide, is small

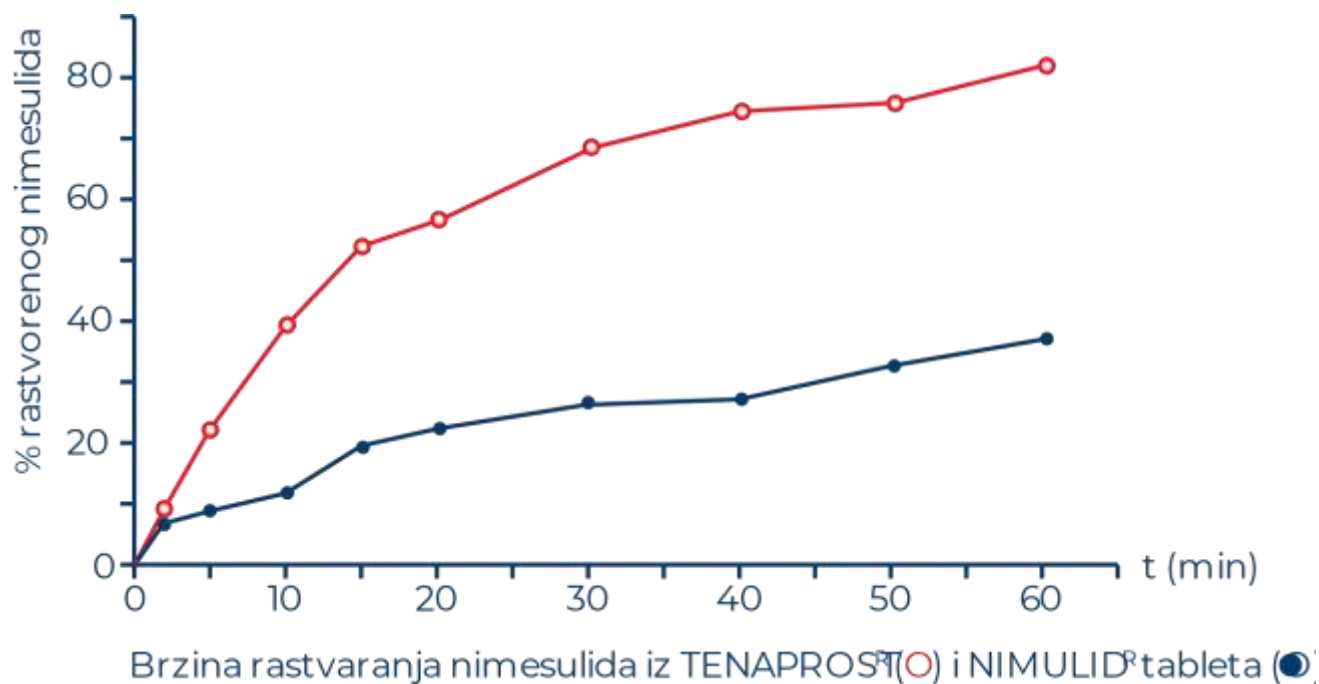
Institut za farmakokokinetiku, Farmaceutski fakultet Beograd
IZVEŠTAJ O ISPITIVANJU BIOLOŠKE EKVIVALENTNOSTI PER OS PREPARATA NIMESULIDA
Tenaprost tableta, 100mg,ZDRAVLJE D.D.,LESKOVAC,JUGOSLAVIJA,2001.

CILJ ISPITIVANJA

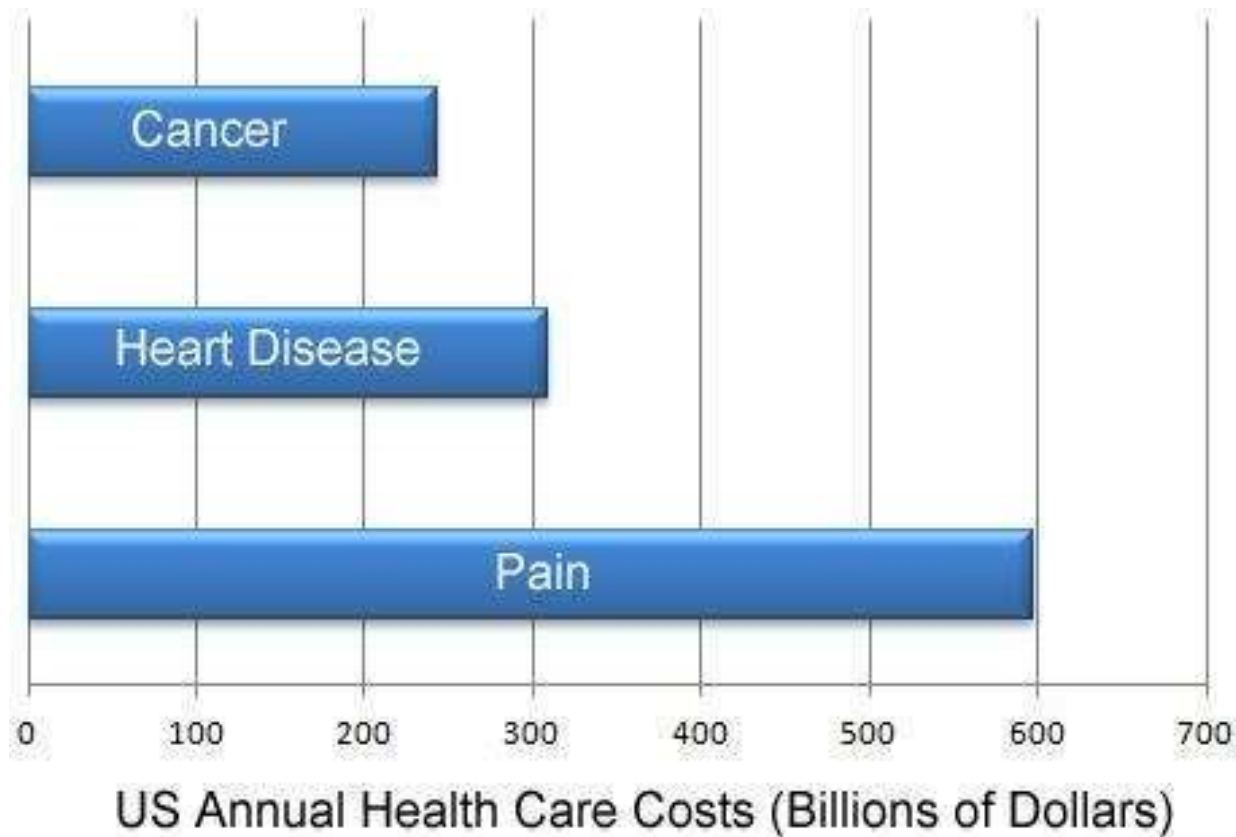
*Poređenje farmakokinetičkih profila i biološke raspoloživosti dva preparate
nimesulida **Tenaprost/Actasulid Tbl** i **Nimulid tbl***

NAPOMENA: Zaštićeno ime leka Tenaprost izmenjeno u Actasulid 13.6.2007.god

Nimesulid se dobro resorbuje nakon oralne primene. Kod odraslih, posle pojedinačne doze od 100 mg nimesulida, maksimalna koncentracija u plazmi od 3 do 4 mg/L postiže se u roku 2-3 sata. PK iznosi 20 do 35 mg h/L.



Bol je skup



Nimesulid - bezbednost

- U grupi Top 5 NSAIL u svetu
- Lek propisan u više od 50 zemalja u svetu
- Primenjen od oko 500 miliona ljudi
- Više od 9 biliona dana terapije tokom više od 25 godina primene širom sveta
- Preko 160 kliničkih studija sprovedeno za odobrene indikacije
- U studije efikasnosti i bezbednosti uključeno okvirno 60.000 pacijenata



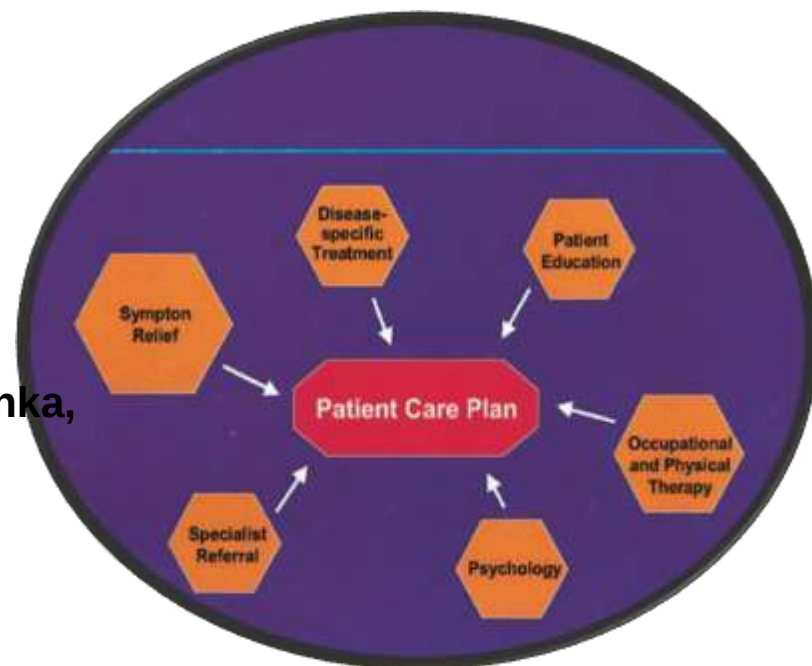
Pacijent - centar lečenja

Deklaracija SZO (2004) - Svetska godina u lečenju bola

- Otklanjanje bola - osnovno ljudsko pravo
- Etički imperativ!
- Cilj - podići nivo svesti, unapređenje tretmana, edukacije, istraživanja

Montrealska deklaracija (2010)

- Pristupačnost
 - Pacijent - centar lečenja
 - Procena bola
- (kvantifikovati bol, karakter bola, mehanizam nastanka, intenzitet, adekvatan tretman)
- Farmakološko lečenje - osnova lečenja



Nimesulid :

Zaključak

- Jedinstvena hemijska struktura
- Pretežno COX-2 selektivni inhibitor
- Jedinstveni mehanizam delovanja u inflamaciji
- Multifaktorijski način delovanja
- Brza apsorpcija u želucu i tankom crevu
- Relativno malo interakcija sa drugim lekovima
- Brz početak delovanja

stanja:

- ✓ Povrede mekih tkiva
- ✓ Vanzglobni reumatizam
- ✓ ORL inflamacije
- ✓ Inflamatorni bol u stomatologiji
- ✓ Postoperativni bol
- **Efikan u simptomatskoj terapiji bola kod OA:**
 - Smanjenja biomarkera koji ukazuju na degradaciju hrskavice
 - Inhibicije apoptoze hondrocita
 - Inhibicije formiranja i aktivnosti COX-2
 - Inhibicije stvaranja slobodnih radikala

Bezbednosni profil:

- koža i jetra – bezbednosni profil kao kod ostalih NSAIL
- Renalne i KV neželjene reakcije veoma retke
- Superioran GI bezbednosni profil u odnosu na ostale NSAIL