

НПВП в амбулаторной практике – фокус на эффективность и безопасность



к.м.н, врач клинический фармаколог

**Боль – более ужасный властелин
человечества, чем даже
непосредственно сама смерть**

Альберт Швейцер

- 50% всех пациентов предъявляют жалобы на боли**
- Острый и хронический болевой синдром**
- Группа НПВС – самая многочисленная по количеству побочных действий**



Классификация НПВП

«Неселективные»

Блокируют ЦОГ -1 и ЦОГ- 2

БОЛЕЕ СИЛЬНЫЕ АНАЛЬГЕТИКИ

«Селективные»

Блокируют > ЦОГ-2

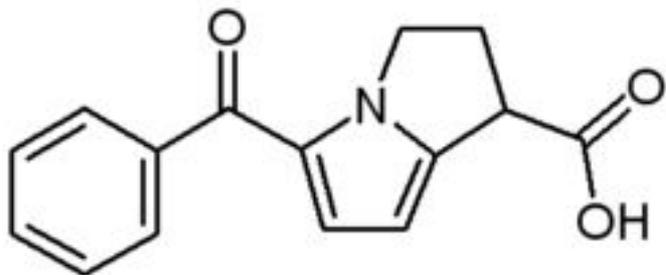
Селективные ингибиторы ЦОГ-1	Ацетилсалициловая к-та
Неселективные ингибиторы ЦОГ-2/ЦОГ-1 (индекс селективности 1)	Большинство НПВП
Условно селективные ингибиторы ЦОГ-2 (индекс селективности 5 - 30)	Мелоксикам Нимесулид
Специфические селективные ингибиторы ЦОГ-2 (индекс селективности 40-200)	Целекоксиб Эторикоксиб

Неселективные НПВС – более эффективны для обезболивания!

Суммация **2 x** механизмов обезболивания:

- связанного с ЦОГ – 1
 - препятствует хронизации болевого синдрома
- связанного с ЦОГ - 2
 - максимум действия в зоне воспаления

Кеторолак в 6 раз активнее подавляет ЦОГ-2 по сравнению с кетопрофеном

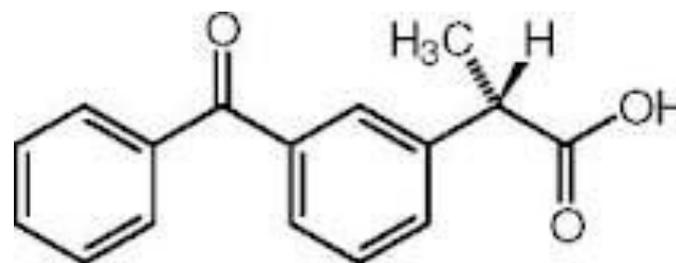


Молекулярная масса 255,27 г/моль

Ингибирующая концентрация для ЦОГ-2 50% = **0,9 μmol/L**

S-кеторолак

Carabaza A et al, Inhibition of inducible cyclooxygenase by chiral nonsteroidal antiinflammatory drugs. J Clin Pharmacol. 1996 Jun;36(6):505-12



(S)-ketoprofen

Молекулярная масса 254,28 г/моль

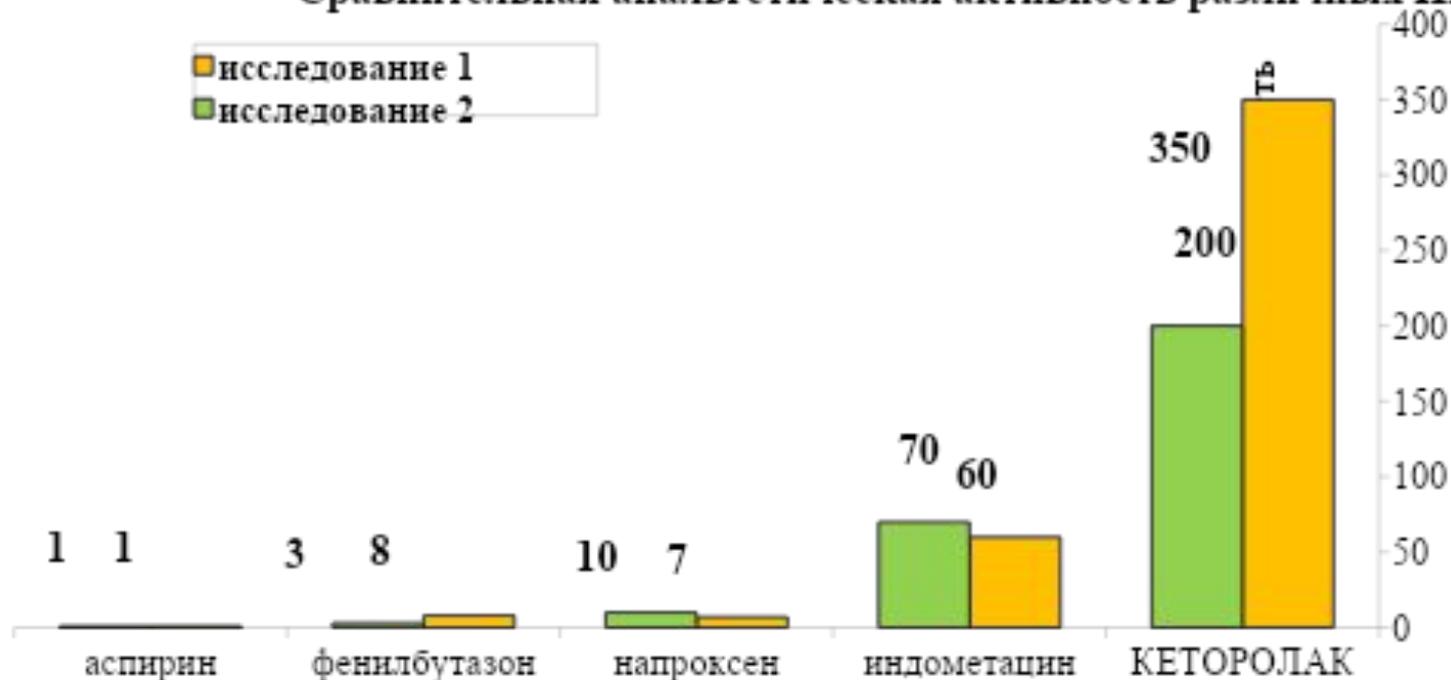
Ингибирующая концентрация для ЦОГ-2 50% = **5,3 μmol/L**

S-кетопрофен

μmol/L – микромоль/литр

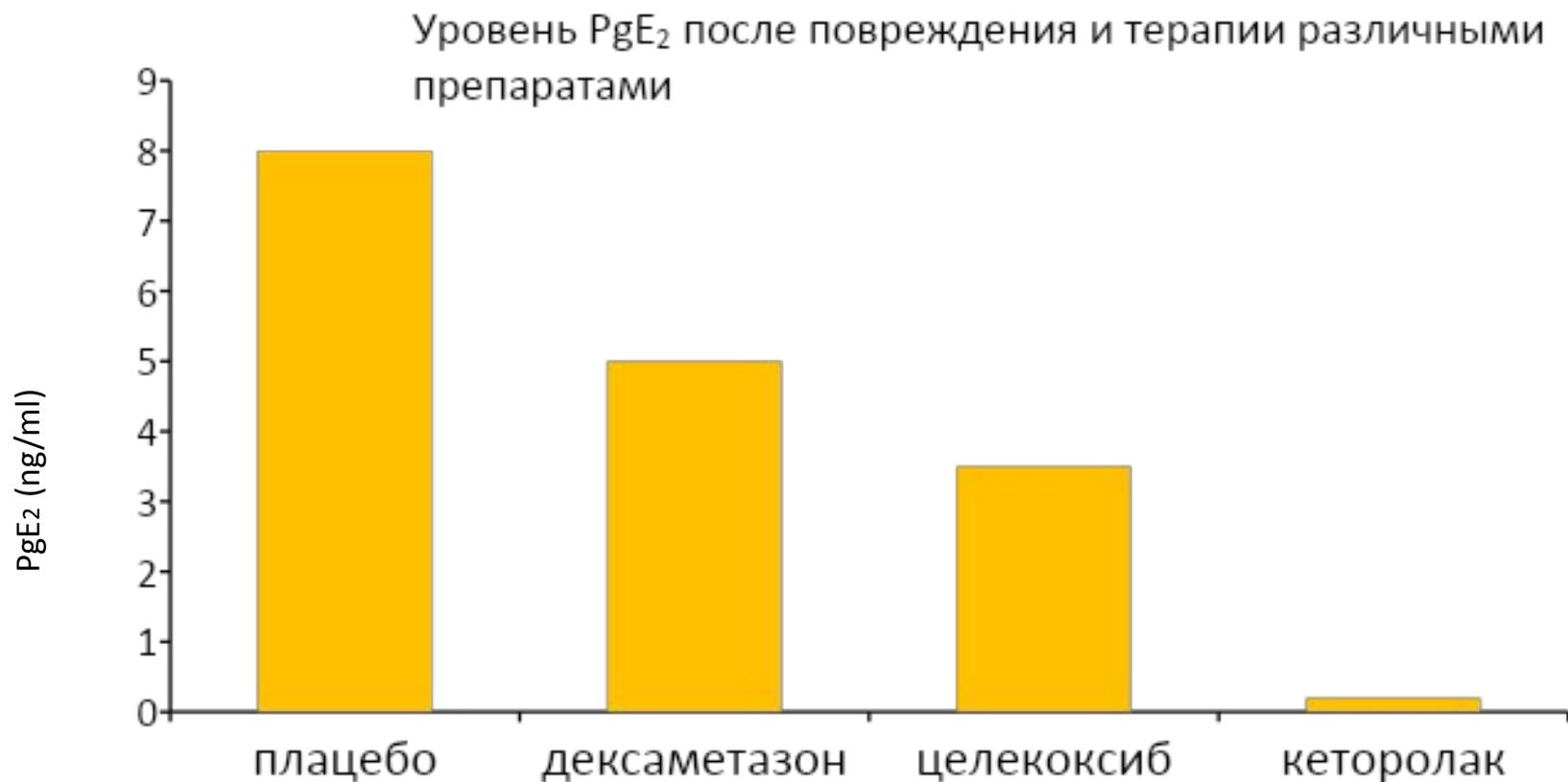
Кеторолак – сильный анальгетик из группы НПВП

Сравнительная анальгетическая активность различных НПВС



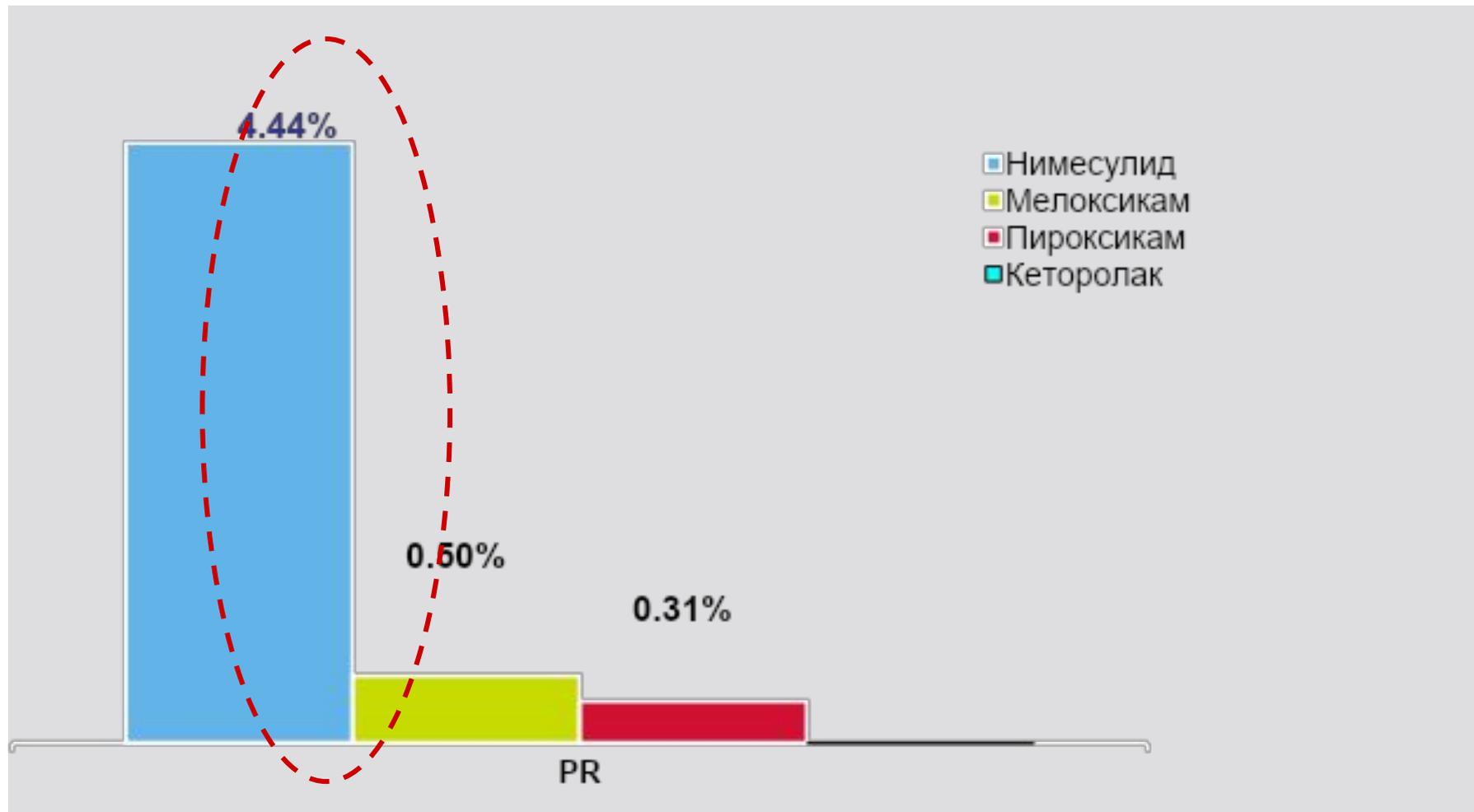
- Кеторолак - анальгетик группы НПВС, по обезболивающей активности сравнимый с опиатами, но не являющийся опиатом (обычный рецептурный НПВС).

Кетанов – наиболее сильный ингибитор синтеза простагландинов не только среди НПВС



Y. Zhang et al.; Inhibition of Cyclooxygenase-2 Rapidly Reverses Inflammatory Hyperalgesia and Prostaglandin E2 Production; THE JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS 283:1069–1075, 1997

Частота спонтанных сообщений о поражении печени на фоне приема НПВП и ЦОГ₂ ингибиторов (ЕМЕА, FDA)



* Hepatic disorders in patients treated with COX-2 selective inhibitors or nonselective NSAIDs: a case/noncase analysis of spontaneous reports. Sanchez-Matienzo D, Arana A, Castellsague J, Perez-Gutthann S. Global Epidemiology, Safety and Risk Assessment. Pfizer Worldwide Development, Pl. Xavier Cugat 2, D-08174 Sant Cugat del Vallès, Barcelona, Spain.

Гепатотоксичность

- Нимесулид не регистрировался в ряде стран, а в ряде был отозван
- ЕМЕА (European Medicines Evaluation Agency) в настоящее время ограничивает длительность применения нимесулида 15 днями и максимальная суточная доза 100мг
- В 5 из 30 случаев (17%) больных с тяжелым поражением печени были связаны с нимесулидом. За 2009 год в одной клинике были хорошо документированы 43 случая нимесулид-ассоциированной различными случаями гепатотоксичности. Насколько известно – это самая большая база, предоставленная за один год одной клиникой

Bessone F. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: What is the actual risk of liver damage? World J Gastroenterol. 2010 Dec 7;16(45):5651-61.

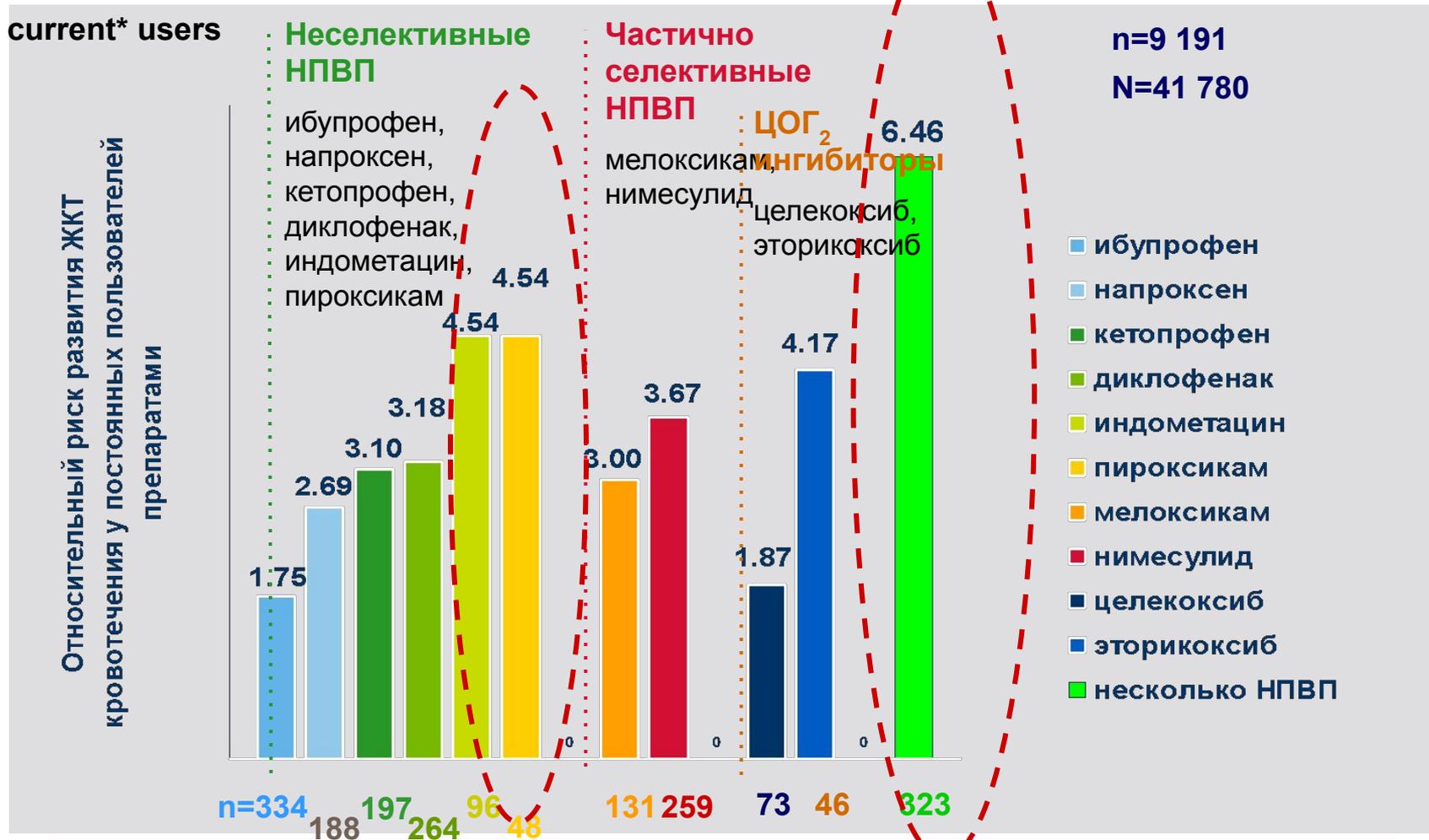
КЕТАНОВ: безопасность

КЕТОРОЛАК (КЕТАНОВ) ОБЛАДАЕТ НИЗКИМ УРОВНЕМ ГЕПАТОТОКСИЧНОСТИ²



Е.С. Жолобова и соавт. Гепатотоксичность нестероидных противовоспалительных препаратов, применяемых в детской ревматологии/ Педиатрия/2009/Том 88/№5 с.154-160 (цитирует данные ВОЗ и FDA)

Относительный риск развития желудочно-кишечного кровотечения у пациентов, использующих НПВП1



Ограничения в приеме

нимесулид содержащих



Европейское Медицинское Агентство
Пресс-служба

г. Лондон, 21 сентября 2007 г.
Reg. номер EMEA/432604/2007

ПРЕСС-РЕЛИЗ

Европейское агентство лекарственных средств рекомендует ограниченное использование лекарственных средств, содержащих нимесулид

Завершая исследование безопасности применения системных составов лекарственных средств, содержащих нимесулид, Европейское агентство лекарственных средств (European Medicines Agency, EMA) пришло к выводу, что преимущества этих лекарств превосходят риски, связанные с их применением, но при этом следует ограничить продолжительность их использования, а также само их применение, чтобы свести к минимуму риск развития проблем с печенью у пациентов.

Лекарственные средства, содержащие нимесулид в системных составах, были одобрены в нескольких странах Европейского Союза (ЕС) для применения в случаях острой боли, а также симптомов болезненного остеоартрита и первичной дисменореи (периодических болей).

Разрешения на продажу лекарственных средств, содержащих нимесулид, были приостановлены соответствующими органами в Ирландии 15 мая 2007 г. из-за сообщений о серьезных побочных эффектах для печени. После того, как соответствующий ирландский орган уведомил EMA о таком приостановлении, Комитет по лекарственным препаратам для человека (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) в июне 2007 г. приступил к оценке безопасности этих лекарственных средств для печени, чтобы сделать вывод относительно возможности применения во всем ЕС регуляторных мер, предпринятых в Ирландии.

Рассмотрев все имеющиеся факты, CHMP пришел к выводу, что данные не давали каких-либо оснований для приостановления всех разрешений на продажи в Европе. Однако, он также пришел к выводу о необходимости изменения разрешений на продажу и информации, предоставляемой врачам и пациентам, с целью ограничения риска поражения печени.

ТАКИМ ОБРАЗОМ, СНМР РЕКОМЕНДОВАЛ, ЧТОБЫ ЛЕЧЕНИЕ ПРИ ПОМОЩИ НИМЕСУЛИДА ОГРАНИЧИВАЛОСЬ 15 ДНЯМИ, при этом все упаковки, рассчитанные на больше чем 30 доз (таблетки или саше) должны быть изъяты с рынка. Врачам рекомендовано принимать свое решение относительно использования нимесулида исходя из оценки общих рисков пациента.

Соответствующее решение Европейской комиссии будет принято в установленном порядке. Это решение будет касаться всех стран ЕС.



«...чтобы свести к минимуму
риски развития проблем с
печенью у пациентов....»

✓ Европейское агентство
лекарственных средств
рекомендует **ограниченное
использование
нимесулида!!!**

КЕТАНОВ
ЗАЩИТИТ ОТ БОЛИ

НПВС (МНН)	Количество зарегистрированных пациентов	Степень удовлетворенности препаратом (в баллах из 10 возможных)	Сколько пациентов (%) считают, что положительные качества препарата перевешивают отрицательные
Пироксикам	2900	5,9	81%
Мелоксикам	12000	5,9	76%
Целекоксиб	34000	6,7	77%
Диклофенак	5900	5,3	75%
Кетопрофен	360	6,0	70%
Ибупрофен	140000	6,0	70%
Парацетамол	120000	6,3	77%
Индометацин	2300	6,1	75%
Кеторолак	820	6,9	100%

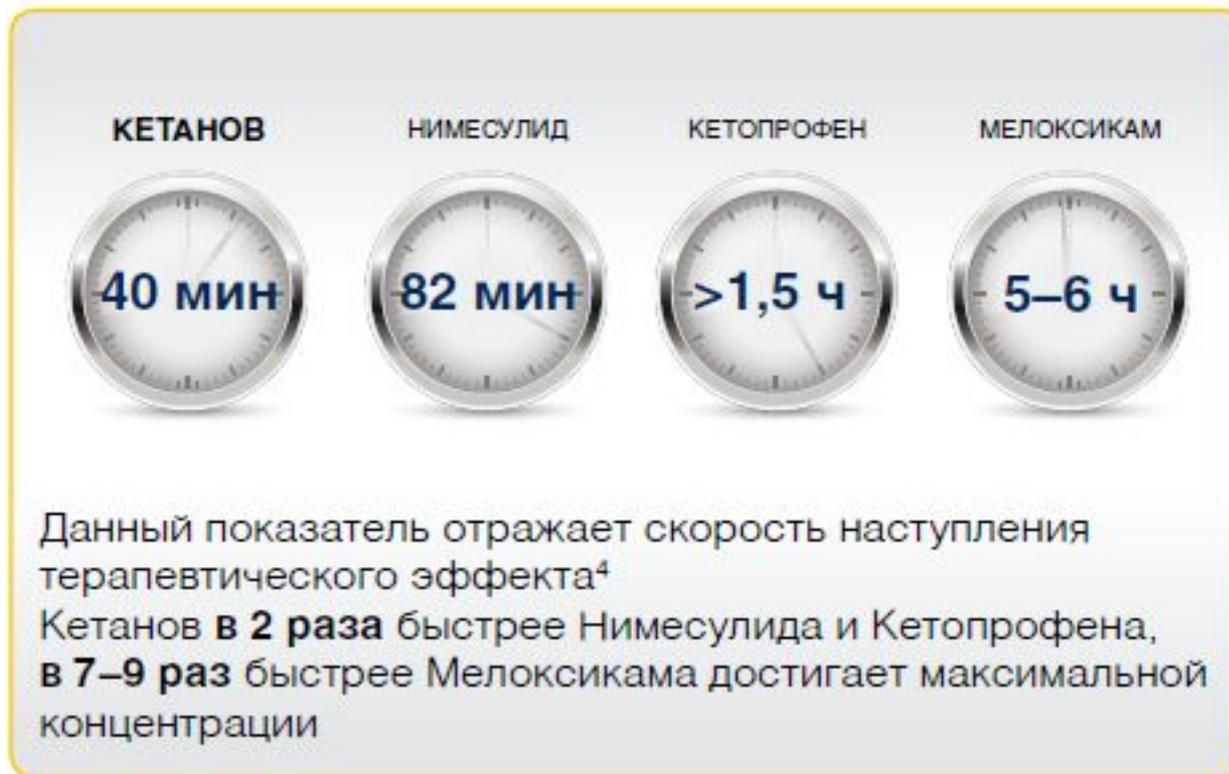
А все ли ваши пациенты удовлетворены теми НПВС, которые вы им рекомендовали?

<http://www.mediguard.org/medication/>

Сайт имеет 2.522.000 зарегистрированных пациента, в основном из США

Кетанов: быстрое наступление эффекта

Время достижения максимальной концентрации
после приема per os¹



1. Инструкции по применению препарата Кетанов®, оригинальных препаратов Нимесулида, Мелоксикама, Кетопрофена

4. Перцев И.М., и соавт. Фармацевтические и медико-биологические аспекты лекарств Том 1.– Х.: УкрФА, 1999. – 461 с.

Кетанов: быстрое наступление эффекта

Кетанов®: Начало обезболивающего действия
в первые 12 минут^{2,3}



2. А.Л.Верткин и соавт. Место кеторолака в терапии острых болевых синдромов на догоспитальном этапе / «CONSILIUM medicum» 2006/8/№2

3. Н.В. Загородний и соавт. Применение Мовалиса в оперативной ортопедии/ «Фарматека», 2008, №16, с. 1-4

Кетанов – наиболее безопасный Кеторолак

КЕТАНОВ в инъекциях

Каждая ампула объемом 1 мл содержит:

кеторолака трометамин.....	30 мг
хлорид натрия.....	4,35 мг
алкоголь.....	10% в/об
стерильной воды для инъекций q.s.....	1 мл

...«*другие*»
препараты

Раствор для инъекций в ампулах по 2 мл:

Активное вещество: кетопрофен - 100 мг.

Вспомогательные вещества: пропиленгликоль, этанол, бензиловый спирт, натрия гидроокись, вода для инъекции.

Кеторолака трометамин 30 мг/мл
Раствор для внутримышечного
введения 1мл

1 мл раствора содержит:

Кеторолака трометамин USP	30,000 мг
Спирт (абсолютный спирт) USP	0,115 мл
Натрия хлорид USP	4,350 мг
Динатрия эдетат BP	1,000 мг
Октоксинол NF	0,070 мг
Натрия гидроксид BP	0,725 мг
Пропиленгликоль BP	400,000 мг
Вода для инъекций BP	до 1,000 мг

Хранить в сухом защищенном от
света месте при температуре до 25°C.

Исследования токсичности пропиленгликоля при парентеральном применении

NCBI PubMed A service of the National Library of Medicine and the National Institutes of Health

Search PubMed for Propylene glycol toxicity

Display MEDLINE Show 500 Sort by Send to

Items 1 - 500 of 1238

1: Park SH, Xuan JJ, Choi HO, Park BC, Lee YJ, Jeong JS, Yu CH, Oh YK, Kim JA. Poloxamer 188 and propylene glycol-based rectal suppository enhances anticancer effect of 5-Fluorouracil in mice. *Biol Pharm Bull*. 2006 May;29(5):1060-3. PMID: 16651748 [PubMed - in process]

2: Public QR, Gardino CZ, Franceso SL, Cosentino D, Knapp SJ, Baskin NJ. The effect of commonly used vehicles on canine hematology and clinical chemistry values. *J Am Assoc Lab Anim Sci*. 2006 Jan;45(1):25-9. PMID: 16539301 [PubMed - indexed for MEDLINE]

3: Barnes BJ, Gerst C, Smith JB, Terrell AE, Moulton ME. Osmol gap as a surrogate marker for serum propylene glycol concentrations in patients receiving intravenous sedation. *Pharmacotherapy*. 2006 Jan;26(1):23-33. PMID: 16422667 [PubMed - in process]

4: Hagiwara M, Watanabe E, Barritt LC, Taniuchi T. Assessment of genotoxicity of 14 chemical agents used in dental practice: ability to induce chromosome aberrations in human lymphocytes. *Mutat Res*. 2006 Feb 28;603(2):111-20. Epub 2006 Jan 6. PMID: 16406794 [PubMed - indexed for MEDLINE]

5: Xie Y, Lu W, Cao S, Jiang X, Yin M, Tseng W. Preparation of bupleurum nasal spray and evaluation on its safety and efficacy. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 2006 Jan;54(1):48-53. PMID: 16394548 [PubMed - indexed for MEDLINE]

6: Klanner B, Walach W, Bryszewska M, Derock A, Scharbin D. Cytotoxicity, haematotoxicity and genotoxicity of high molecular mass arborescent polyoxyethylene polymers with polyglycol-block-containing shells. *Cell Biol Int*. 2006 Mar;30(3):248-52. Epub 2005 Dec 27. PMID: 16378736 [PubMed - indexed for MEDLINE]

7: Ozonias SR, Carter PH, Harper LM, Bathman ES, Sargent DC, National Toxicology Program. NTP carcinogenesis studies of 2,2-bis(bromomethyl)-1,3-propanediol, nitromethane, and 1,2,3-trichloropropane (cas nos. 3296-90-0, 75-52-5, and 96-18-4) in guppies. *Haz Toxicol Program Tech Rep Ser*. 2003 Oct;(25):1-190. PMID: 16362662 [PubMed - indexed for MEDLINE]

8: Arszagok A, Antonelli M, Magnani V, Sandroni C. Sedation in PACU: the role of benzodiazepines. *Curr Drug Targets*. 2005 Nov;6(7):745-8. Review. PMID: 16305452 [PubMed - indexed for MEDLINE]

9: Akinci S, Terhan A, Katsar CE. Comparative study of different olivarin formulations: formulation, characterization and in vitro/in vivo evaluation

По запросу в МедЛайне:
«Токсичность Пропиленгликоля для в/в введения»* -
есть **1238** ссылок на
исследовательские работы
* propylene glycol infusion toxicity

МедЛайн: токсичность пропиленгликоля при парентеральном применении :

- Токсичность при применении в высоких дозах и при пролонгированной инфузии^{1,2,9}
- Острый некроз почечных канальцев³
- Индуцированный пропиленгликолем лактат – ацидоз у пациентов с нормальной почечной функцией⁴
- Нефротоксичность ассоциированная с пропиленгликолем^{5,6}
- Кумуляция пропиленгликоля в организме без существенных лабораторных отклонений⁷
- Токсичность пропиленгликоля при терапии короткими курсами⁸

¹Curr Drug Targets. 2005. «Sedation in PACU: the role of benzodiazepines» Arcangeli A; ² Pharmacotherapy, 2006, Osmol gap as a surrogate marker for serum propylene glycol concentrations in patients receiving lorazepam for sedation. Barnes BJ.; ³ Pharmacotherapy, 2003, «Acute tubular necrosis associated with propylene glycol from concomitant administration of intravenous lorazepam and trimethoprim-sulfamethoxazole», Hayman M. ; ⁴Ann Pharmacother, 2005, «Propylene glycol-induced lactic acidosis in a patient with normal renal function: a proposed mechanism and monitoring recommendations», Neale BW.; ⁵Pharmacotherapy, 2003, «Propylene glycol-associated renal toxicity from lorazepam infusion», Yaucher NE.; ⁶ Anesth Analg. 2002, «Propylene glycol toxicity associated with lorazepam infusion in a patient receiving continuous veno-venous hemofiltration with dialysis», Al-Khafaji AH.; ⁷Crit Care Med, 2002, «Propylene glycol accumulation associated with continuous infusion of lorazepam in pediatric intensive care patients», Chicella M.; ⁸Pharmacotherapy, 2001, «Short-term lorazepam infusion and concern for propylene glycol toxicity: case report and review», Cawley MJ. ; ⁹Pediatr Ann., 2005, «Sedation and analgesia in the pediatric intensive care unit», Tobias JD.

КЕТАНОВ® - формы выпуска:

Таблетки 10 мг

- 100 таблеток (10x10)
- 20 таблеток (2x10) – новая форма!
- 10 таблеток (1x10)



Ампулы 30 мг 1 мл

- 10 ампул



Кетанов



Самый сильный из НПВП, с научно подтвержденной эффективностью и безопасностью