

Svake analgetika

NSAIDS

P.M. Ueland

NSAIDs: Grupper og egenskaper

•Grupper

- Salisylsyre derivater
- Eddiksyrederivater
- Propionsyrederivater
- Oksikamer
- Koksiber
- Paraaminofenoler
- Andre

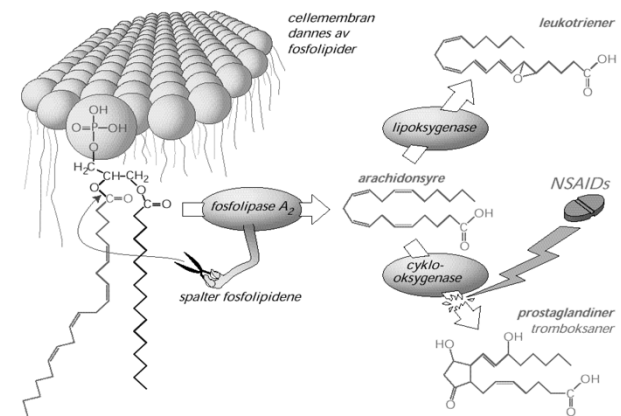
•Egenskaper

- Farmakokinetikk, t_{1/2}
- Triaden
- COX-1/COX-2 selektivitet

Farmakodynamikk: "Triaden"

- **Analgetisk effekt**
 - Meget effektiv analgesi, spesielt ved til grunnliggende inflammasjon
- **Antipyretisk**
 - Resetter termostaten i hypothalamus
- **Antiinflammatorisk**
 - Mediert via hemmet prostaglandinsyntese

NSAIDs virker ved å hemme cyklooksxygenaser (Cox)

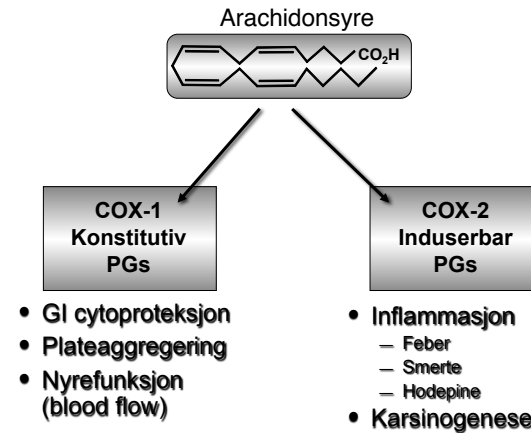


Fra Simonsen, Aarbakke og Lysøe

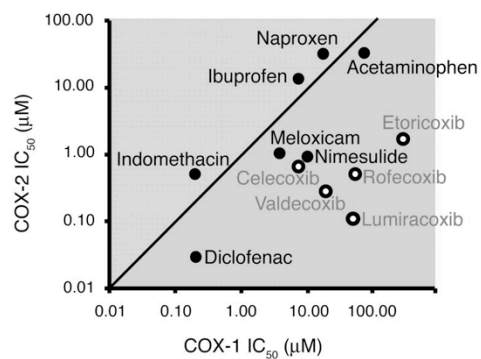
Mediatorer

- PGE2 og PGF2 medierer inflammasjon
- PGI2 (prostacyclin) inhiberer adhesjon av plater til endotel
- Thromboxan A2 medierer plate aggregering
- Leukotriener medierer aktivering og rekruttering av neutrofile og makrofager under inflammasjon
- Leukotriener fremmer T-celle respons ved infeksjon

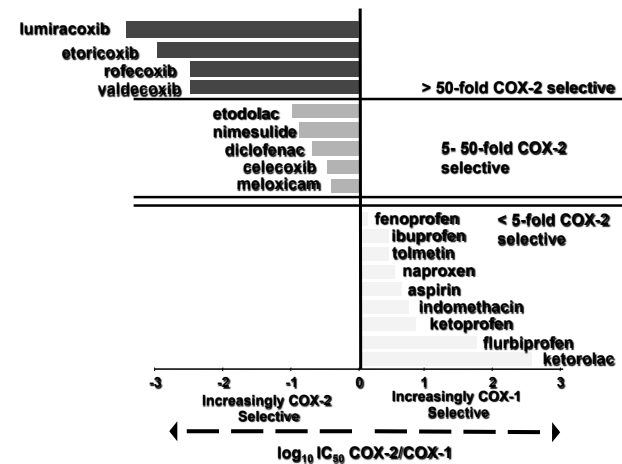
To enzymformer, COX-1 og COX-2



NSAIDs har forskjellig spesifisitet overfor COX-1 og COX-2



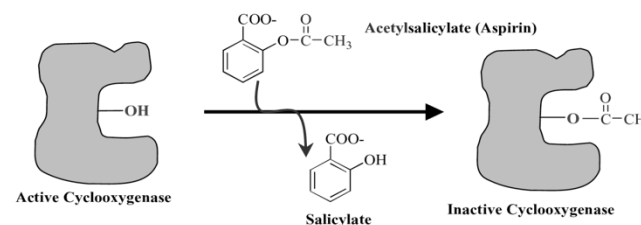
In vitro selektivitet: COX-2/COX-1 ratio



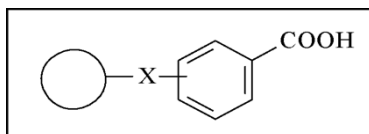
Tre typer inhibisjon av COX

- **Irreversibel, tidsavhengig acetylering**
 - Acetylsalisylsyre
- **Kompetitiv hemming**
 - Propionsyrer, piroxicam
- **Reversibel, ikke-kompetitiv hemming**
 - Paracetamol; avhengig av låg peroksydkonsentrasjon

Acetylering av COX-1 blokkerer bindingen av arachidonsyre til det aktive setet



Generell struktur og trekk ved NSAIDs

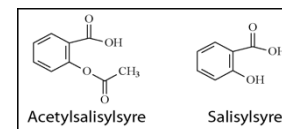


- Alle NSAIDs er syrer med pKa 3-5
- Varierer i lipofilisitet
- Syregruppen bidrar til plasma protein-binding (ione-binding), og alle NSAIDs har høy bindingsgrad.
- Syregruppen er også hovedsete for konjugering. En hovedvei for clearance for mange NSAIDs er således glucuronidering fulgt av renal eliminasjon.

Salisylsyrer: Acetylsalisylsyre

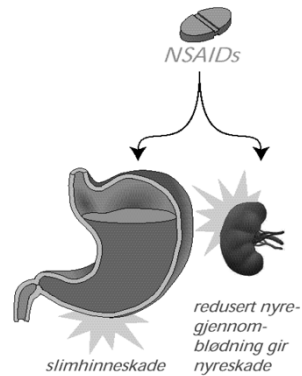
• Farmakokinetikk

- Absorpsjonen rask og god
- Distribusjon og metabolisme: Lite Vd. Stor (90%) første passasje effekt, T1/2=15-20 min til salisylsyre. SA har mettbart proteinbinding og dose-avhengig kinetikk: (T1/2=4T for 250 mg; T1/2=15t for 4 g). Konjugeres og sulfateres
- Eliminasjon via nyrer, som fremmes ved alkalisk urin



Acetylsalisylsyre: Bivirkninger

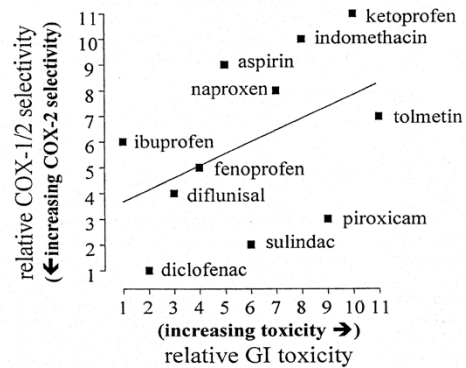
- Gastrointestinale
- Hemming av prostaglandin-mediert nyrefunksjon
- Hemming av platefunksjonen
- Hypersensitivitetsreaksjoner



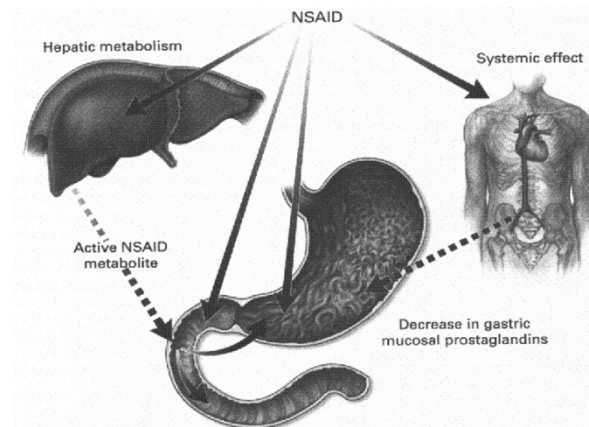
Acetylsalisylsyre: Risikofaktorer for Gastrointestinale bivirkninger

- Alder
- Ulcusanamnese
- Corticosterioder
- Høy dose eller bruk av fler NSAIDs
- Anticoagulantia
- Alvorlig sykdom
- Infeksjon med *Helicobacter pylori*
- Røking
- Alkohol

Forholdet mellom relativ COX-1/2 selektivitet og gastrointestinale bivirkninger



Mekanismer for skade av den gastrointestinale mucosa ved NSAIDs bruk



Effekt på plater

- Acetylsalisylsyre (60-600 mg) dobler blødningstid i 4-7 dager
- Effekten mediert ved COX-1 inhibisjon og hemmet TXA2 dannelse
- Liten dose tilstrekkelig pga prehepatisk COX acetylering før presystemisk deacetylering av AS
- Større dose hemmer PGI2 (prostacyclin), og øker plate adhesjon
- Reversjon avhengig av nydannelse av plater

Intoksikasjon

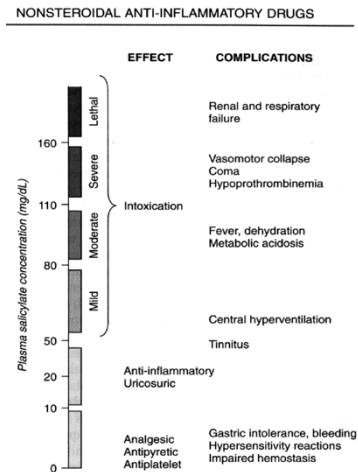
- **Kronisk**
 - Salisyliisme: hodepine, svimmelhet, tinnitus, hørselstap, synsforstyrrelser, forvirring, kvalme, hyperventilasjon
- **Akutt**
 - Doser: 10-30g hos voksne; barn sensitive
 - Fase 1: hyperventilasjon, respiratorisk alkalose; polyuri, dehydrering og feber.
 - Fase 2: Produksjon av sure metabolitter (laktat og ketonlegemer); metabolsk acidose, polyuri, fall i plasma Na og K; hyperglycemi.
 - Behandling: Korreksjon av syre-base forstyrrelser, alkalisk diurese, dialyse

Dose-respons: fra effekt til intoksikasjon

60mg:
Antiplateeffekt

600mg:
Analgesi

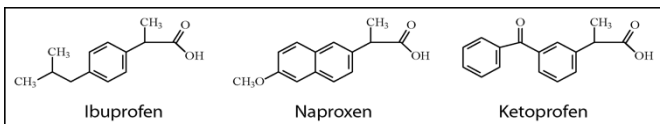
6000mg:
Antirheumatisk effekt;
intoksikasjon



Interaksjoner

- Antikoagulantia og trombolytiske agens
- Perorale antidiabetika (potensieres)
- Uricosuriske stoffer (som probenecid, potensieres)
- Methotrexat
- Corticosterioder
- Diuretika (furosemid potensieres)

Propionsyrederivatene



Legemiddel	T1/2 (timer)	Vd (L)	Protein binding (%)
Ibuprofen	2	9.8	99
Naproxen	12-15	6.3	98-99
Ketoprofen	1.4	6.8	<94

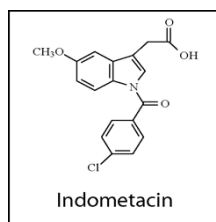
Propionsyrederivatene

- **Svake syrer**
- **Kinetikk: Absorberes komplett; lite Vd; høy protein binding; Biotransformeres**
- **Få interaksjoner**
- **Ibuprofen: Overvelende analgetisk; kontraindisert ved salisylathypersensitivitet. Nyreskade**
- **Ketoprofen: Lågere bivirkningsfrekvens enn tradisjonelle NSAIDs**

Eddiksyrederivater

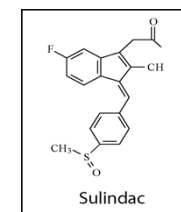
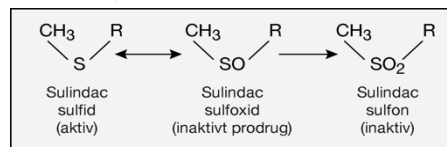
Indometacin

- **Kort T1/2=2 timer**
- **Potent**
- **Bivirkninger (hos 35-50%)**
 - Gastrointestinale
 - Fra CNS: hodepine, vertigo, forvirring
 - Hematopoietiske (- penier)
 - Hypersensitivitet



Sulindak

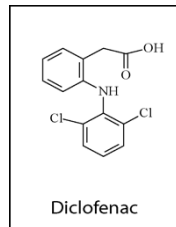
- **Beslektet med indometacin**
- **Prodrug**



- **Kinetikk og metabolisme**
 - Aborberes godt. Sterkt proteinbundet. Den reversible sulfid-sulfoxid overgangen foregår i de fleste vev. T1/2(SO) = 7 timer; T1/2(S) = 18 timer.
- **Ca 20 % får bivirkninger**
- **Mindre gastrointestinal bivirkninger enn I.**
- **Trolig liten effekt på nyrene**

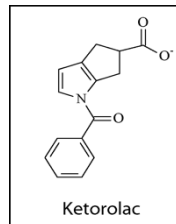
Diklofenak

- Kort $T_{1/2}$ =1-2 timer



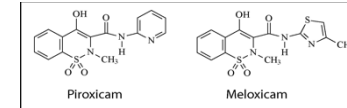
Ketorolak

- Potent analgetikum
- $T_{1/2}$ =5-6 timer



Oxicamer

- Piroxicam og meloxicam
- Enolsyrer
- Sterk antiinflammatorisk effekt
- Meloxicam relativt selektiv COX2 inhibitor
- Kompleks metabolisme, enterohepatisk sirkulasjon (P)
- Lang halveringstid; 45 timer (P); 20 timer (M)
- Høy proteinbinding, lite distribusjonsvolum
- Piroxicam: Ca 20 % får bivirkninger



Selektive COX-2-hemmere

- Grunnlaget: PG som medierer inflammasjon, smerte og feber dannes utelukkende via COX-2. PG som ivaretar gastrointestinale og renale funksjoner dannes utelukkende via COX-1.
- Gir maksimal hemming av PG produksjon fra stimulerede monocytter og ingen hemming av plateaggregering
- Legemidler: Celecoxib (Celebra®) og rofecoxib (Vioxx®) blir betraktet som selektive COX-2-hemmere

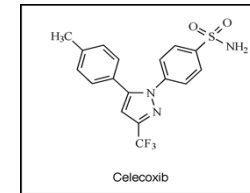
Selektive COX-2 hemmere

- Likheter med tradisjonelle NSAIDs
 - Antiinflammatorisk
 - Analgetisk
 - Antipyretisk
 - Noen renale effekter; Na-utskillelse, blodtrykk
- Særtrekk
 - Ingen effekt på blodplater
 - Mindre GI bivirkninger
 - Noen renale effekter; mulig mindre effekt på GFR

Mulige skadelige effekter av spesifikk COX-2 hemming

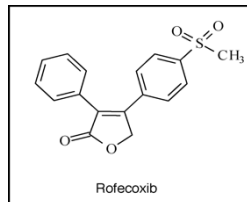
- Hindre cytoproteksjon ved inflammatoriske tilstander i GI
- Hindre sårtilheling i mageslimhinnen
- Forårsake sår hos enkelte pasientgrupper
- Væskeretensjon og nyresvikt
- Artikkelen "Risk of cardiovascular event associated with selective COX-2 inhibitors, (JAMA (2001) 286: 954), var omstridt.

Celecoxib



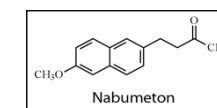
- Absorpsjon
 - Peak plasmanivå innen 3 timer
- Distribusjon
 - Ca 97 % er proteinbundet. Stort Vd=400L
- Eliminasjon:
 - Metaboliseres i leveren
 - Mindre enn 3 % utskilles uforandret i urinen
 - $t_{1/2} = 11.2$ h

Rofecoxib (VIOXX)



- Absorpsjon
 - Peak plasmanivå innen 2-3 timer
- Distribusjon
 - Ca 87 % er proteinbundet. Vd=91L
- Eliminasjon:
 - Metaboliseres i leveren
 - Det meste (72 %) utskilles uforandret i urinen
 - $t_{1/2} = 17$ h

Nabumeton



- En relativt selektiv COX2 inhibitor
- Omdannes til en mer aktiv metabolitt (prodrug)
- Lang T_{1/2} = 20 timer
- Analgetisk, antipyretisk og antiflogistisk effekt
- Sjeldnere gastrointestinale bivirkninger enn ved andre NSAIDs
- Brukes ved reumatoid artritt, atrose

Farmakokinetiske egenskaper for sentrale NSAIDs

NSAID	Bioavail (%)	T _{1/2} (timer)	Distribusjonsvolum	Clearance	Peak (timer)	Proteinbinding (%)	Renal elimin (%)	Fecal elimin (%)
Eddiksyrederivater og liknende substanser								
Indomethacin	98	4.5	0.29 L/kg	0.084 L/hr/kg	2	90	60	33
Sulindac	90	7.8	NS	± 2.71 L/hr	2-4	>93	50	25
Etodolac	>80	7.3	0.362 L/kg	47 ml/hr/kg	±1.5	>99	72	16
Ketorolac	100	5-6	±0.2 L/kg	± 0.025 L/hr/kg	2-3	99	91	6
Diclofenac	50-60	2	0.1-0.2 L/kg	350 ml/min	2	>99	65	-
Oksikamer								
Piroxicam	NS	50	0.15 L/kg	0.002 L/kg/hr	3-5	98.5	NS	NS
Meloxicam	89	15-20	10 L	7 to 9 ml/min	4 to 5	99.4	50	50
Propionsyrederivater								
Ibuprofen	>80	1.8-2	0.15 L/kg	±3-3.5 L/hr	1-2	99	45-79	-
Ketoprofen	90	2.1	0.1 L/kg	6.9 L/hr	0.5-2	>99	80	-
Naproxen	95	12-17	0.16 L/kg	0.13 ml/min/kg	2-4	>99	95	-
Koksiber								
Celecoxib	NS	11	400 L	27.7 L/hr	3	97	27	57
Rofecoxib	93	17	91 L	120-141 ml/min	2 to 3	87	72	14
Valdecoxib	83	8-11	86 L	± 6 L/hr	3	98	90	<5
Andre								
Nabumeton	>80	22.5	0.1-0.2 L/kg	26.1 ml/min	9-12	>99	80	9

Merck trekker rofecoxib (VIOXX) fra markedet 30. september 2004



News Release

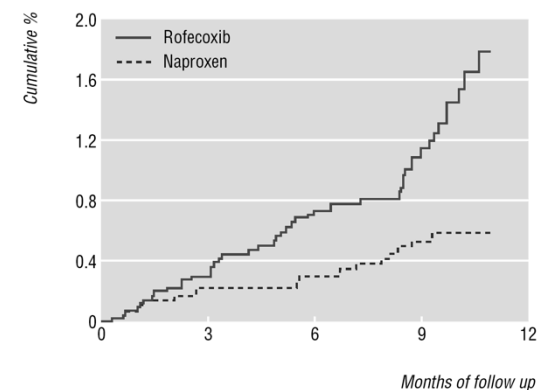
Merck Announces Voluntary Worldwide Withdrawal of VIOXX®

WHITEHOUSE STATION, N.J., Sept. 30, 2004 – Merck & Co., Inc. today announced a voluntary worldwide withdrawal of VIOXX® (rofecoxib), its arthritis and acute pain medication. The company's decision, which is effective immediately, is based on new, three-year data from a prospective, randomized, placebo-controlled clinical trial, the APPROVe (Adenomatous Polyp Prevention on VIOXX) trial.

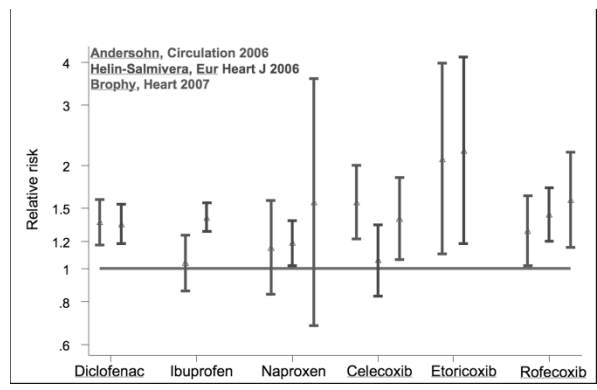
Årsaker til at rofecoxib (VIOXX) ble trukket tilbake

- VIGOR studien i 2000 (på ca 8000 pasienter) hadde som siktemål å vise at rofecoxib hadde færre gastrointestinale bivirkninger enn naproxen. Den viste økt risiko for CVD, herunder hjerteinfarkt og slag. Dette førte til merking.
- APPROVe studien (på langtids effekt på av VIOXX på kolonpolypper hos 2600 pasienter) viste en dobling i risiko for kardiovaskulære hendelser etter 18 måneders bruk.

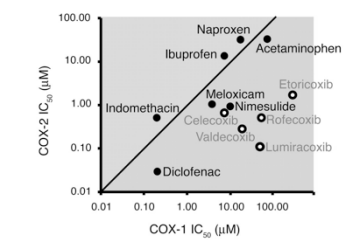
Kaplan-Meier estimer for alvorlige kardiovaskulære hendelser i VIGOR studien



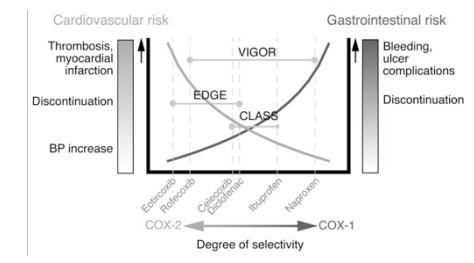
CVD risiko ved bruk av COX-2 hemmere og andre NSAIDs



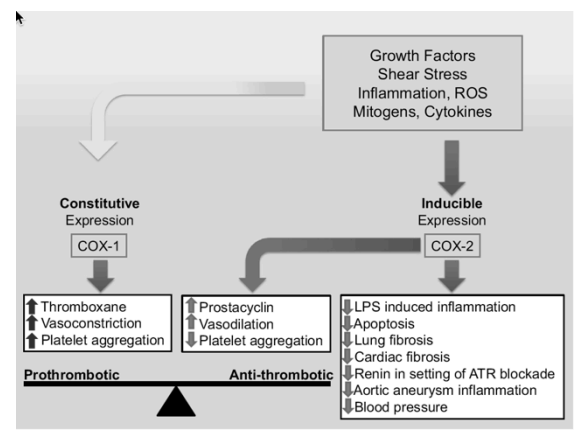
Kardiovaskulær risiko versus COX-2 selektivitet



Fra Grosser et al (2006) JCI 116: 4-15



Vaskulære effekter av COX-1 OG COX-2 utgør et balansert regulatorisk system

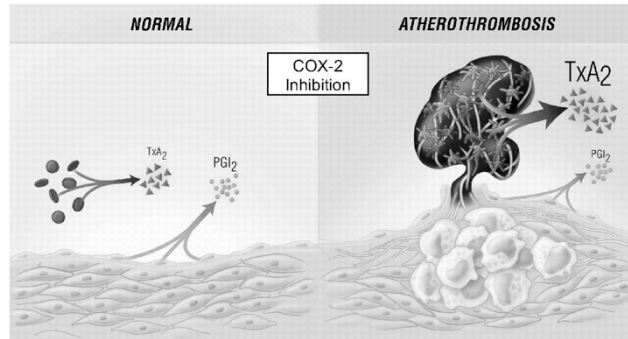


Fra Anwar et al, TICM 2015, in press

NSAIDs, effekter og kardiovaskulær risiko

	COX-2	COX-1	
	PGI ₂	TxA ₂	CV risk
Lav-dose ASA	↓	↓ ↓	↓
Vanlige NSAIDs	↓	↓	Sansynlig ↑
Naproxen (høy-dose)	↓	↓ ↓	Sansynlig ↔
COX-2 hemmere	↓	↔	↑
+ ASA	↓	↓ ↓	?? ↔

Konsekvenser av COX-2 hemming av prostacyclin og TXA₂ i atherosklerotiske arterier



Fra Antman et al, Circulation 2007 115:1634

FDA Class Warning

Cardiovascular Risk

NSAIDs may cause an increased risk of serious cardiovascular thrombotic events, myocardial infarction, and stroke, which can be fatal. This risk may increase with duration of use. Patients with cardiovascular disease or risk factors for cardiovascular disease may be at greater risk. (See **WARNINGS** and **CLINICAL TRIALS**).

<http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/cox2/default.htm>

Paraaminofenoler: Paracetamol

- **Metabolitt av fenacetin**
- **Farmakodynamikk:**
 - Hemmer COX-1 og COX-2 gjennom disse isoenzymenes peroksidase-funksjon.
 - Hemmer andre også peroksidaser
 - Hemming kun ved lave konsentrasjoner av arakidonsyre og peroksid forklarer lite demping av svær inflammasjon (som ved rheumatoid artritt).
 - Virksom ved lett inflammasjon
 - Relativt COX-2 selektiv og derfor liten effekt på plater og bedre gastrointestinal toleranse
 - Noe svakere analgetisk effekt enn NSAIDs og COX-2 hemmere, men tolereres bedre
 - Analgetisk og antipyretisk effekt medieres muligens ved hemming av COX-3 i hjernen

Paraaminofenoler: Paracetamol

- **Kinetikk:**
 - **F= 70-90%**
 - **Vd= 1L/kg**
 - **Liten protein-binding**
 - **T_{1/2}= 3 timer**
 - **Metabolisme: 80% til glucuronider og sulfat. En liten fraksjon (10%) via P450 til aktiv metabolitt (NAPQI = N-acetyl-p-benzoquinoneimine)**

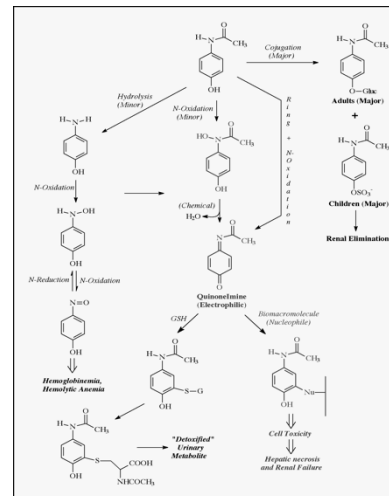
Indikasjoner for smertebehandling med paracetamol

- Blødningstendens
- Dyspepsi
- Salicylatallergi
- Barn?

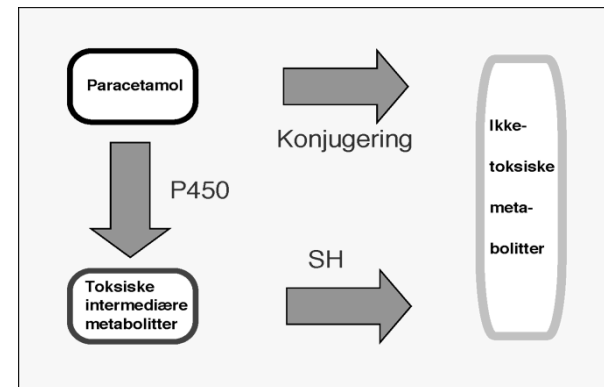
Bivirkninger og toksisitet

- Få bivirkninger ved terapeutisk dosering (inntil 1x4g)
- Sjelden påvirkning av nyrer
- Påvirker ikke hemostatiske mekanismer
- Hypersensitivitet: Paracetamol alternativ til salisylater
- Ikke kontraindisert ved graviditet
- Økt kardiovaskulær risiko (?)
- Leverskade ved store doser

Metabolisme og aktivering av paracetamol



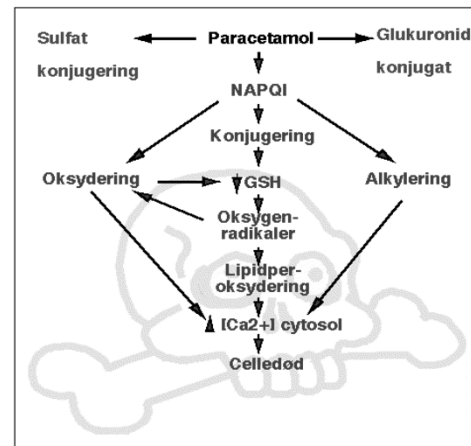
Metabolisme og aktivering av paracetamol



Paracetamolforgiftning: faser i utviklingen

Faser	Tid	Symptomer
Initial	2-24 timer	Kvalme, oppkast, tretthet
Latent	2 dager	Velbefinnende, bedring
Forsinket		
Hepatisk	3-5 dager	Icterus, koagulopati, hypoglycemi, transaminaseskning
Recovery	8 dager	Bedring, normalisering av leverenzymmer
End	4-18 dager	Levernekrose, høye transaminaseverdier

Mekanismer for leverskade ved paracetamol overdosering

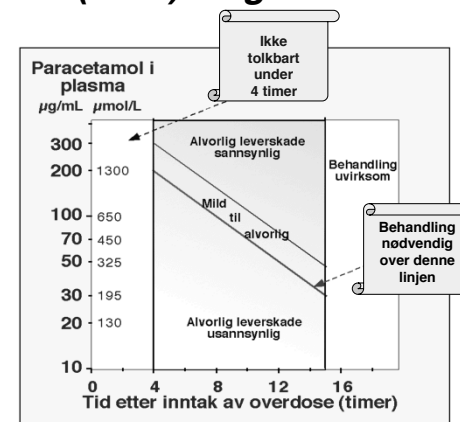


Mekanisme for leverskade ved paracetamol overdosering

- Ved inntak av mer enn 10-15 g overstiges konjugeringskapasiteten
- NAPQI medierer den toksiske effekt
- NAPQI inaktiveres under reaksjon med GSH
- Når GSH er redusert (til 20-30%), øker den kovalente bindingen av NAPQI
- N-Acetylcystein (NAC) fungerer som en GSH precursor

Prescotts (1983) diagram

-- for vurdering av leverskade etter paracetamol-overdosering



***Induktorer som muligens vil øke den
metabolske aktivering av
paracetamol***

- **Barbiturater**
- **Karbamazepin**
- **Etanol**
- **Fenytoin**
- **Primidon**
- **Rifampicin**

***Behandling av
paracetamolintoksikasjon***

- **Acetylcystein (NAC)**
- **Cysteamin**
- **Cystein**
- **Metionin**