

Фармакодинамика и безбедоносен профил на ибупрофен Соодветен избор за третман



Проф.д-р Бистра Ангеловска

Препорака од фармацевтот: Како да се избере вистинскиот аналгетик?



Пациентот доаѓа во аптека и бара нешто против главоболка. Вие му препорачувате:

- a) Оригинален ibuprofen 400mg
- b) Генерички ibuprofen
- c) Metamizol
- d) Caffetin
- e) Ibuprofen 600 mg гранули



Пациентот се жали на болки во грбот, Вие:

- a) Ќе го прашате кој аналгетик го користи и ќе му го продадете истиот
- b) Ќе му понудите неколку различни аналгетици и ќе го почитувате неговиот избор
- c) Ќе го прашате кој аналгетик го користи и ќе му предложите аналгетик за кој верувате и знаете дека е ефикасен и безбеден
- d) Ќе го препорачате најевтиниот
- e) Ќе му поставите прашања (анамнеза, терапија што ја прима, коморбидитет) и ќе му го препорачате најсоодветниот аналгетик за него



Мајка на 8 – месечно бебе кое има покачена температура (39°) бара совет од Вас. Вие:



- a) Ќе препорачате немедикаментозен третман (облоги, разладување, масажа...)
- b) Ќе ја прашате за состојбата на детето (дали веќе му дава некои лекови, дали биле кај лекар, колку време има покачена температура) и ќе препорачате сируп за кој верувате дека е најефикасен и најбезбеден
- c) Ќе препорачате сируп кој и другпат го употребувала и има искуство со него



Пациентка се жали на дисменореја.
Што ќе и понудите?

- a) ASA 500mg
- b) Paracetamol 500mg
- c) Хормонска терапија
- d) Ibuprofen 400mg
- e) Ibuprofen гранули 600mg

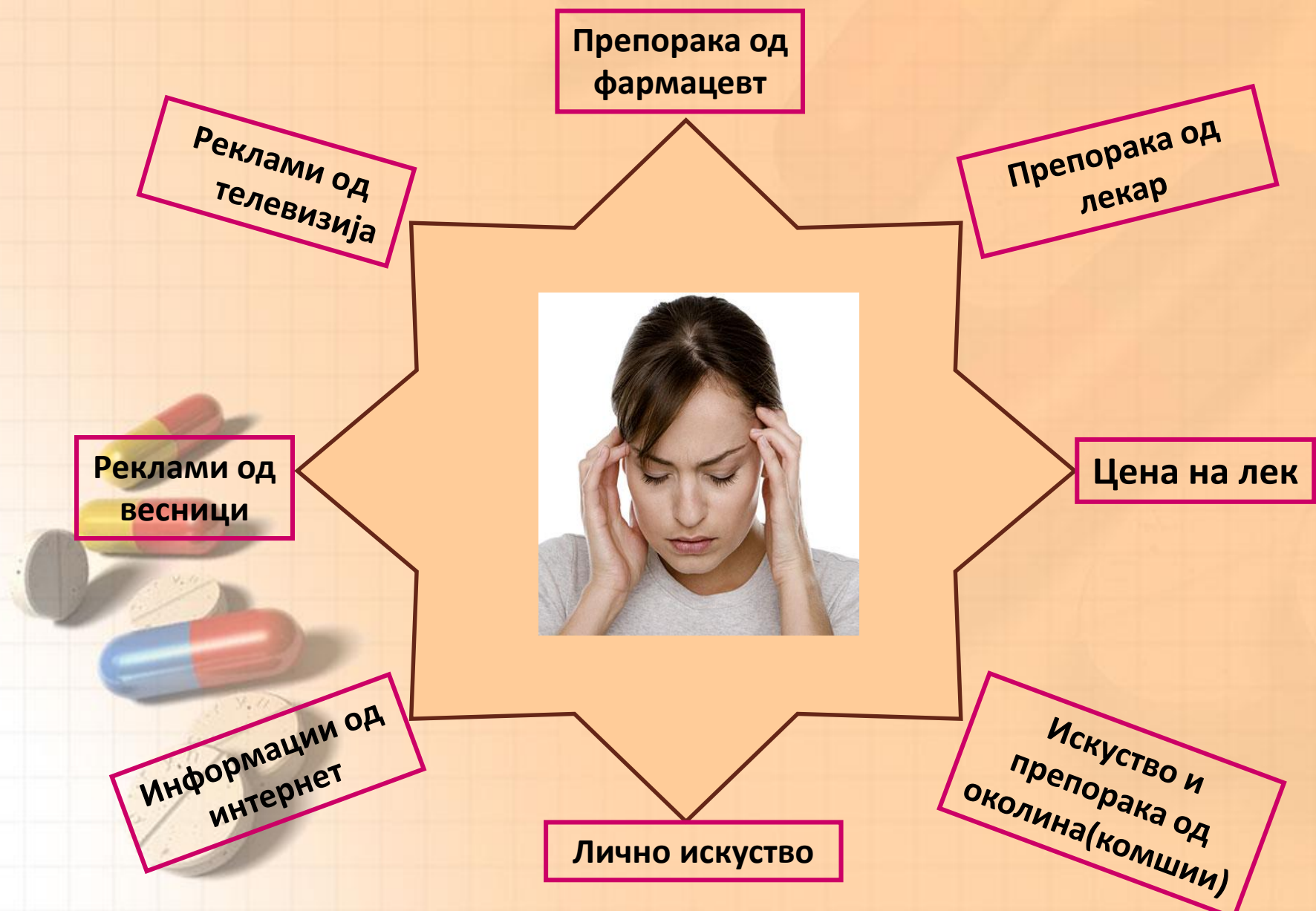


При препораките ќе Ви биде најважно:


- a) Аналгетикот да делува брзо
- b) Искуството на пациентот со веќе користен аналгетик
- c) Да биде ефикасен и безбеден избор за пациентот
- d) Безбедоносниот профил на аналгетикот
- e) Да е ефтин



Како пациентите бираат аналгетик?



Препораката од фармацевтот – пат до успешна и безбедна терапија



Кој аналгетик
ќе го
препорачате?

Дали сте
сигурни за
безбедноста
на лекот?

Доза, начин на
употреба,
фреквенција на
земање!!!

Времетраење
на терапијата!!!

За време на контактот со пациентот, фармацевтот треба :

- Да ги искристализира фактите поврзани со заболувањето на пациентот
- Да го прими секое заболување како единствено, а не како стандардна состојба
- Да ја стекне довербата на пациентот
- Да изгради терапевтска согласност со пациентите, преку взаемно разбирање да се постигне ефективност на дадената терапија што ќе резултира со постигнување на зацртаната цел за лечење
- Да развие самоконтрола, со цел избегнување конфликт со пациентот



Самомедикација, СЗО - критериуми

- Список на лекови кои се издаваат без лекарски рецепт (ОТС препарати)
- Осигурување на достапни професионални совети и консултации за:
 - Правилна, безопасна и ефективна употреба на лекови
 - Определување на целта на самомедикацијата
 - Достап на суштинска и јасна информација за правилен избор и рационална употреба на лекови
 - Промоција на општественото здравје, мотивација за постојана консултација со фармацевт



➤ Според WHO:

ОТС препаратите се карактеризираат со докажан ефект, искуство со долготрајна примена во општеството, ефективна терапија на најчесто среќавани симптоми

При издавањето на ОТС препарат, фармацевтот е должен да ги постави следниве прашања :

- Кои се симптомите ?
- За кого е наменет лекот?
- Од кога постојат симптомите?
- Дали пациентот прима и други лекови ?



Секундарни проблеми кои потекнуваат од самомедикацијата - произлегуваат од нивна неправилна употреба

- Неправилно дозирање
- Неточно распределување во текот на деноноќието како и
- Ненавремено информирање за факторите за ризик и мерките на претпазливост
- Примена на лекови кај деца, кои не смеат да се пропишуваат за нив или неправилно дозирање
- Пациентот смета дека е излекуван, ако симптомите се исчезнати, а тоа може да провоцира потешкотии во лечењето на постоечката болест



Самомедикација – други несакани појави

- Доколку пациентот прима повеќе лекови на своја рака, кои произлегуваат од интеракцијата меѓу нив, интеракцијата лек – алкохол и интеракциите што настануваат од истовремена примена на лековите со одреден тип храна.
- Појава на несакани ефекти од лековите со изминат рок - некогаш пациентите не се придржуваат кон условите за чување на соодветниот лек (суво, заштитено од топлина и светлина итн)

➤ **Фармацевтот игра клучна улога во превенцијата од појава на несакани ефекти кај пациенти кои се лекуваат на своја рака, преку давање професионални совети и информации за начинот на примена, можните интеракции и несакани дејства, како и можните ризици од нивна примена по истекот на рокот на употреба.**

Dolorem sedare divinum opus est

Да се смири болката е божествено дело

Болка

- Непријатно чувство и емоционално искуство предизвикано од актуелното или од потенцијалното оштетување на ткивата (Меѓународно здружение за проучување на болката)
- Најчестиот симптом што пациентот го доведува кај лекарот.
- Важен „сигнал“ за болест.
- Одбранбен механизам и важен дијагностички параметар во откривањето на болестите.
- Знаачително ги нарушува и квалитетот на животот и работната способност на пациентот.
- **Ублажувањето на болката е една од најхуманите цели на современата медицина. Откривањето на лековите против болки и нивното постојано усовршување денес се смета за еден од најголемите успеси во фармакологијата.**



Класификација според должината на траењето

Акутна болка

- Трае неколку денови
 - Настанува поради повреда или исхемија на ткивото
 - Јасно дефинирана локализација и карактер
 - Најчесто престанува по зараснувањето на повредата / нормализацијата на испораката на крв.
- ☐ Лекување:
- ✓ Зависно од интензитетот на болката:
 - ✓ НСАИЛ - болки со мал до умерено јак интензитет и
 - ✓ опиоидни аналгетици -болки со умерено јак до јак интензитет

Хронична болка

- Трае подолго од 6 недели,
 - Хронични заболувања: артритис, канцер, мигрена, дијабетична невропатија
 - Последица од повреда на ткивото
 - Некои видови (на пример, мигрена) - се јавува периодично, со пократки или подолги временски интервали без болка.
 - Намалена работна способност, несоница, нервоза и депресија - негативно влијае врз семејниот и социјалниот живот на пациентот.
 - Долготрајна примена на аналгетици – појава на несакани дејства кои може да ја ограничат нивната примена.
- ☐ Терапија:
- ✓ голем предизвик за клиничарите
 - ✓ примена на класични и/или адјувантни аналгетици и/или
 - ✓ други методи за лекување на болката.

Можни механизми на дејствување на лековите за отстранување на болката

- **На местото на оштетувањето** - лековите стапуваат во интеракција со супстанциите вклучени во настанувањето на импулсот за болка - нестероидните антиинфламаторни лекови, НСАИЛ (NSAIL)
- **Со блокада на трансмисијата во периферните неврони** - локални анестетици;
- **Преку модификација на трансмисијата во дорзалните рогови на 'рбетниот мозок** - опиоидните аналгетици
- **Со влијание на централните механизми или со менување на емоционалните реакции на болка** - Опиоидните аналгетици и антидепресиви



АНАЛГЕТИЦИ

- **Аналгетиците се лекови кои ја ублажуваат болката како симптом.** Тие не дејствуваат врз причинителот за настанување на болката, туку врз механизмите на настанување и модулација на болката.
- Денес за терапија на болка се користат:
 - опиоидни аналгетици;
 - неопиоидни аналгетици: нестероидни антиинфламаторни лекови (НСАИЛ) и парацетамол;
 - адјувантни аналгетици: антидепресиви, антиепилептици и други лекови..
- Според јачината и механизмот на дејството може да се поделат во две големи групи:
 - опиоидни (наркотични) аналгетици и
 - антипиретични аналгетици (аналгоантипиретици, ненаркотични, неопиоидни).

**класични
(стандардни)
аналгетици**



Опиоидни аналгетици

- **Опиоидни аналгетици со силно дејство:** морфин, метадон, петидин, фентанил, алфентанил, суфентанил и леворфанол.
- **Опиоидни аналгетици со умерено силно дејство:** кодеин, дихидрокодеин, оксикодон и хидрокодон.



Неопиоидни аналгетици

Антипиретични аналгетици (НСАИЛ)

- **Салицилати:** ацетилсалицилна киселина, салициламид;
- **Пиразолони:** аминофеназон, нораминофеназон, метамизол;
- **Деривати на пара-аминофенол:** парацетамол, фенацетин;
- **Други нестероидни антиинфламаторни лекови (NSAIL):**
 - *деривати на индолоцетна киселина:* индометацин, сулиндак;
 - *деривати на пропионска киселина:* **ибупрофен**, кетопрофен, флурбипрофен, фенопрофен, напроксен;
 - *деривати на аминокенилоцетна киселина:* диклофенак;
 - *деривати на оксикама:* пироксикам, теноксикам;
 - *деривати на фенаминска киселина:* мефенаминска киселина.

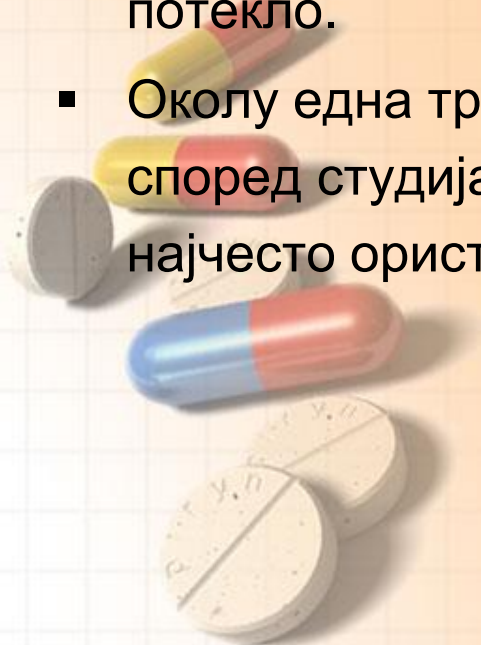
Нестероидни антиинфламаторни лекови (НСАИЛ)

- Деривати на пропионската, мефенаминската, индолоцетната, аминофенил оцетната киселина и оксикамитот
- Најчесто користени - дериватите на пропионската киселина (**ибупрофен**, фенопрофен, напроксен) и диклофенакот
- Изразено антиинфламаторно, аналгетично и антипиретично дејство → исклучително погодни во терапијата на многу состојби во ревматологијата
- Лекови од прв ред на избор во лекувањето на воспалителни и дегенеративни ревматски заболувања какви што се, на пример, ревматоиден артритис, анкилизирачки спондилитис, остеоартритис и др.
- Се почесто се применуваат како антипиретици или аналгетици
- Дериватите на пропионската киселина немаат антиагрегациски својства



Ибупрофен

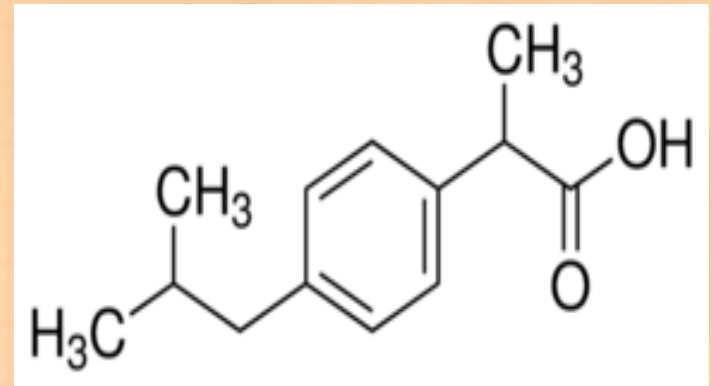
- Прв пропионски нестероиден антиинфламаторен лек
- Откриен е од Stuart Adams 1961.
- Првпат се појавува на пазарот 1969 во Велика Британија под името Brufen®
- Во САД е воведен во терапија во 1974 година како лек на рецепт наменет за лекување на артрити, а 1978 и за болки од различно потекло.
- Околу една третина од пазарот на ОТС аналгетици во САД, според студијата на Kauffman et al. Ибупрофенот е еден од најчесто користените лекови



Фармаколошки својства

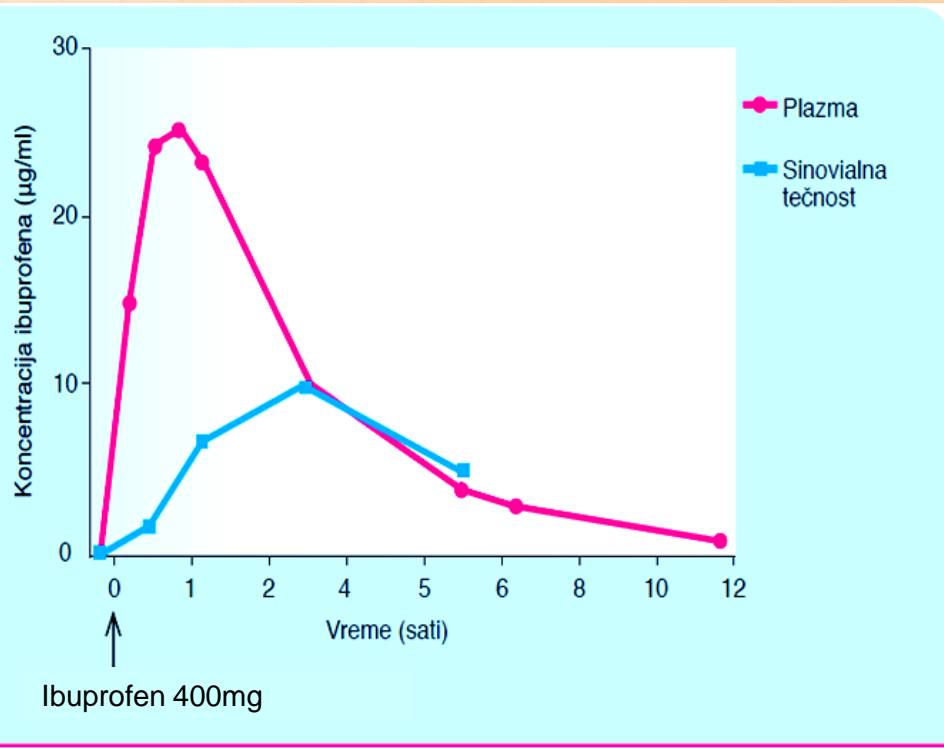
Фармакодинамски својства

- Ибупрофенот е дериват на пропионската киселина со аналгетско, антиинфламаторно и антипиретско дејство.
- Терапевтското дејство на лекот како лек од групата НСАИЛ се смета дека е резултат на инхибирачкиот ефект врз ензимот цикло-оксигеназа што резултира со значителна редукција на синтезата на простагландинот.



Фармаколошки својства

Фармакокинетски својства



- ✓ Абсорпција преку GI тракт
- ✓ Максимални плазматски концентрации во рок од околу 1-2 часа по голтање.
- ✓ Биорасположливост $\geq 80\%$.
- ✓ 99% се врзува за плазма протеините,
- ✓ 90% се трансформира во два неактивни метаболити.
- ✓ Полуживот во плазмата околу 2 +/- 0,5 часа - при поголеми дози → помеѓу 4 и 8 часа.
- ✓ Брзо се излачува преку урината, како метаболитит и негови конјугати, поголемиот дел во текот на 24 часа, како хидрокси (25%) и карбоксипропил (37%) метаболити на фенилпропионска киселина.
- ✓ Нема акумулација кај повторени дози



Ибупрофен

Предности

- Лесен за користење, со добра подносливост за повеќето пациенти, ибупрофенот добро се поднесува и се одликува со помала токсичност во споредба со другите третмани со аналгетици
- Широко достапни во секоја болница и аптека
- Како монотерапија ибупрофенот се користи за лекување на треска и олеснување на блага до умерена болка
- Како што се користи за мултимодална аналгезија, студиите покажале дека ибупрофенот може да се користи како додаток за наркотици во управувањето на болката предизвикана од карцином

Потенцијални недостатоци

- Фреквенцијата на компликации опасни по живот од предозирање со ибупрофен **е на ниско ниво.**
- Токсичниот ефект е многу малку веројатен во дози под 100 мг/кг, но можат да се јават тешки токсични ефекти кога количината на ибупрофенот е над 400 мг/кг.
- Интеракции со лекови: ибупрофенот влијае на антихипертензивните ефекти на ACE инхибиторите, ги намалува натриуретричните ефекти на фуросемид и тијазиди, го подига плазма нивото на литиум со намалување на бубрежниот клиренс на литиум, ја зголемува токсичноста на метотрексат и влијае на протромбинското време.

Индикации

- **Треска**

- ибупрофенот е индициран за намалување на треска кај пациенти на возраст поголема од 3 месеци

- **Болка**

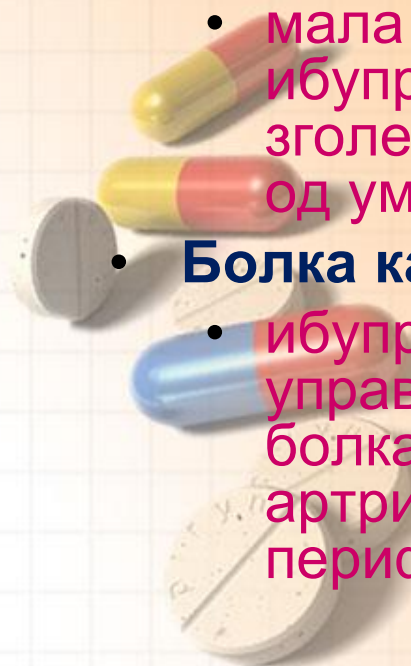
- ибупрофенот најчесто се користи за да се намали блага до умерена болка и примарна дисменореја

- **Болка кај пациенти со карцином**

- мала рандомизирана клиничка студија посочи дека ибупрофен во комбинација со метадон има значително зголемување на аналгезијата кај пациенти кои страдаат од умерена до тешка болка поврзана со карцином

- **Болка кај пациенти со хроничен малигнитет**

- ибупрофен често се користи за да помогне во управувањето со различни синдроми на хронична болка, како што се остеоартритис, ревматоиден артритис, долниот дел на грбот, фибромијалгија и периферна невропатија



Индикации

Акутна и хронична болка со различна етиологија

Терапија на фебрилни состојби

Акутна болка

Главоболка (мигрена)
Забоболка
Дисменореја
Кај лумбален синдром
После постоперативни
болни состојби
После истегнувања и
повреди на меки ткива

Хронична болка:

- Ревматоиден артритис
- Анкилозирачки спондилитис
- Остеоартритис
- Неревматоидни артропатии
- Вонзглобни ревматски промени (капсулитис, тендинитис, тендосиновитис, бурзитис)

Терапија на
фебрилни
состојби кај деца
на старост од 3
месеци преку 5кг
телесна тежина

Контраиндикации

- **Апсолутни**

- пациентите со документирана хиперсензитивност на ибупрофен,
- лица со историја на алергиски манифестации на аспирин и други НСАИЛ и
- тешка анафилактичка реакција – како реакцијата на ибупрофен.

- **Релативни**

- Пациенти со сериозни гастроинтестинални проблеми и други ризик фактори кој што можат да бидат поврзани со пептична улкусна болест како алкохолизам, пушење и друго
- Постари и изнемоштени пациенти кај кој што неможе да се толерира улкус или крварење.
- Пациенти со бронхоспастична реактивност (на пример астма), назални полипи, или оние кои имаат историја на ангиоедем може да имаат анафилактичка реакција на ибупрофен.

Дозирање

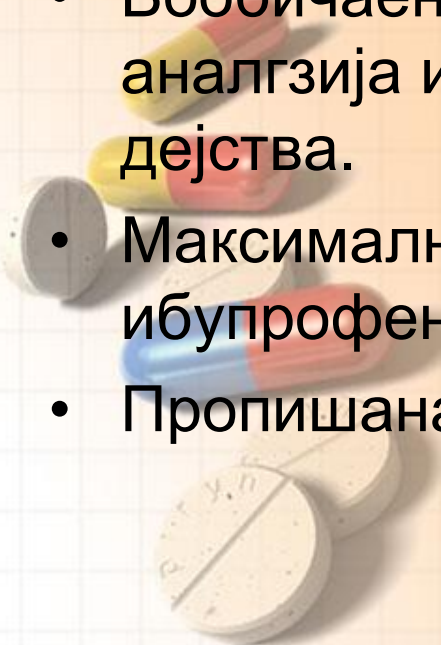
- Оралната препорачана доза е пресметана врз основа на масата на телото

Деца

- 5-10 mg/kg на секои 4-6 часа

Возрасни

- Вообичаена доза за возрасни е 800-1200mg дневно за аналгзија и до 1600-2400 mg за антиинфламаторни дејства.
- Максималната дневна доза за ОТС употреба на ибупрофен 1200 mg/ден.
- Пропишана на рецепт може да биде до 3200 mg/ден



Ибупрофен во терапија на главоболка

- ✓ **Прва линија на терапија во лекување на сите типови на главоболки** (The European Federation of Neurological Societies – EFNS; The British Association for the Study of Headache - BASH)
- ✓ **Одлична подносливост на лекот**
- ✓ **Значително поефикасен од парацетамол во лекување на главоболки**

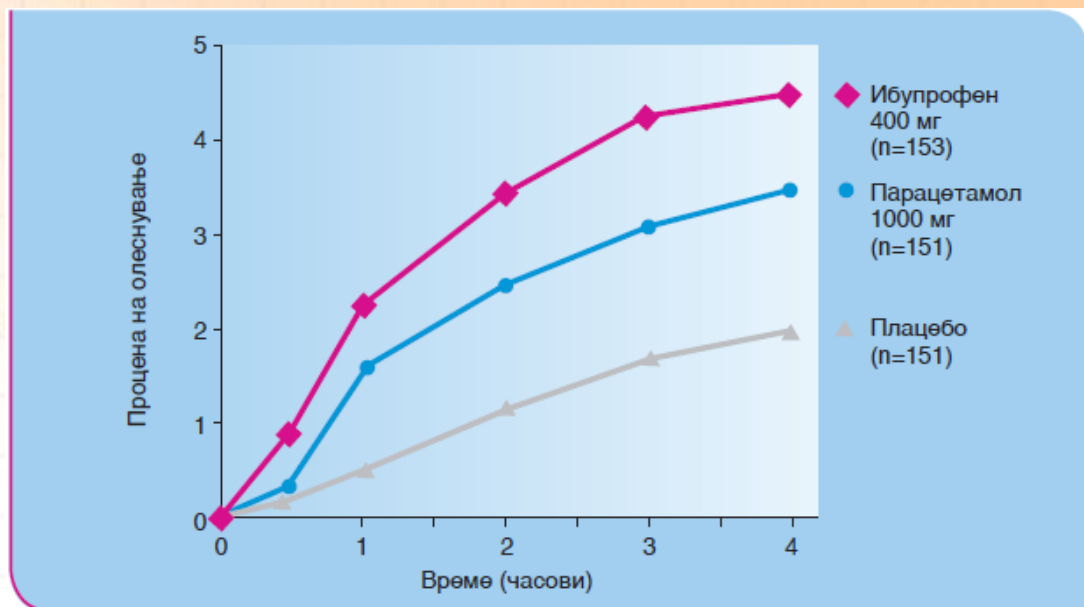
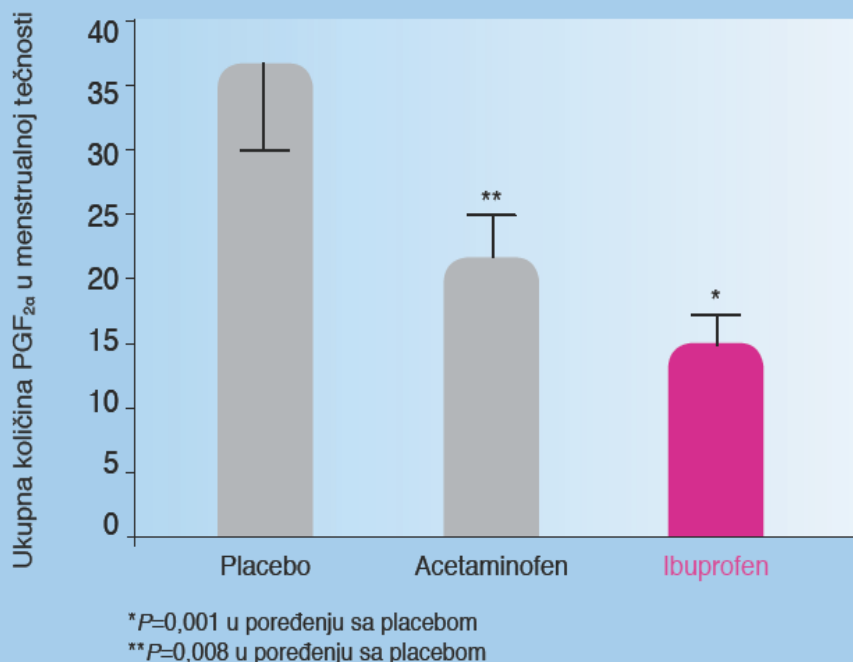


График 1. Проценка на олеснување на главоболка, средна вредност на скала од 0 до 5 (0-нема олеснување, 5-целосно олеснување)²

- Сигнификантно поголем процент на пациенти постигнале целосно ослободување од болката во групата која примала иbuprofen отколку во групата која примала paracetamol ($p < 0.01$)

Ибупрофен во терапија на дисменореја

- ✓ Доказано поефикасен во отстранување на менструалната болка и грчеви кај пациенти со дисменореја



Grafik 1. Ukupna količina PGF_{2α} * u menstrualnoj tečnosti kod pacijentkinja sa primarnom dismenorejom koje su koristile ibuprofen, (acetaminofen) paracetamol i placebo.¹

Ibuprofen vo doza od 4 x 400mg/den vo prвите три дена на циклусот значително го намалува нивото на PGF_{2α} во менструалната течност (p=0.001) во однос на плацебо, а дури за 35% повеќе го намалува нивото на PGF_{2α} од парацетамолот (p=0.063)¹

Ibuprofen е значително поефикасен за сузбивање на менструалната болка и другите симптоми на дисменореја од парацетамолот ¹

1. M. Yusoff Dawood, Firyal S. Khan-Dawood. Am J Obstet Gynecol 2007;196;35.e1-35.e5

2. M. Yusoff Dawood, Primary dysmenorrhea, Obstet Gynecol 2006;108:428-41

3. Zeev Harel. Expert Opinion on Pharmacotherapy Oct 2012, Vol. 13, No. 15: 2157-2170

Ибупрофен во терапија на дисменореја

Ибупрофенот го намалува нивото на PG^* во менструалната течност и така го намалубва интензитетот на болката, грчевите и пропратните симптоми на дисменорејата, но не влијае на интензитетот на крвавење

Naziv leka	Doza (broj puta na dan)	Klinička efikasnost (%) [*]
Indometacin	25 mg (3-6)	73-90
Flufenaminska kiselina	100-200 mg (3)	77-82
Mefenaminska kiselina	250-500 mg (4)	93
Tolfenaminska kiselina	133 mg (3)	77-82
Ibuprofen[†]	400 mg (4)	66-100
Naproxen natrijum [†]	275 mg (4)	79-90
Ketoprofen [†]	50 mg (3)	90
	12,5-2,5 mg (4)	87-88
Piroksikam	10-20 mg (1-2)	70-80
Nimesulid	50-100 mg (1-2)	78-83

^{*} Procenat žena koje su osetile olakšanje i otklanjanje bola

[†] Takođe dostupni kao OTC lekovi u USA

$PGF_{2\alpha}$ е метаболит на арахидонската киселина и доведува до вазоконстрикција, контракции на матката, исхемија и болка. Интензитетот на менструалната болка, грчевите и другите симптоми на дисменореја е директно пропорционален на количината на ослободените $PGF_{2\alpha}$ во течноста³

Табела 1. клиничка ефикасност на лекови – инхибитори на синтезата на простангландин и дози користени за терапија на дисменореја. Адаптирана од референца 2.

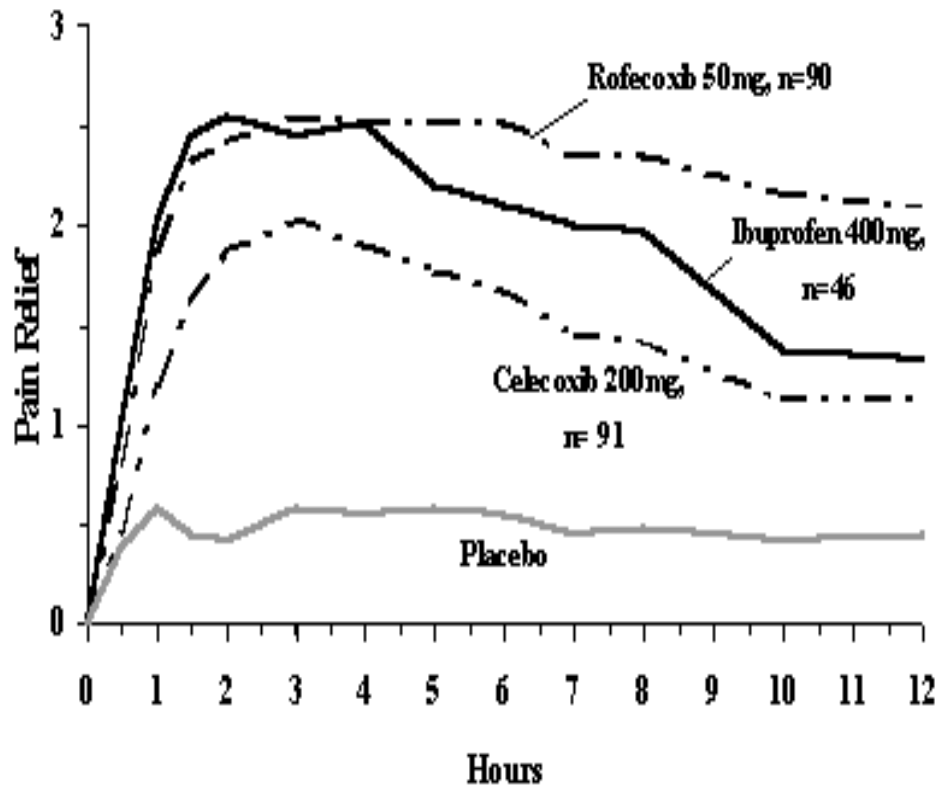
1. M. Yusoff Dawood, Firyal S. Khan-Dawood. Am J Obstet Gynecol 2007;196;35.e1-35.e5
2. M. Yusoff Dawood, Primary dysmenorrhea, Obstet Gynecol 2006;108:428-41
3. Zeev Harel. Expert Opinion on Pharmacotherapy Oct 2012, Vol. 13, No. 15: 2157–2170

Ефикасност

- Голем број на студии за многубројни клинички испитувања на аналгетското делување опфаќаат болки од различно потекло: при орална хирургија, општа хирургија, артритис, ортопедски болки, мускулни болки, воспалено грло, тензична главоболка, мигрена и дисменореја
- Во повеќето студии е следен дозен режим од 200-400 mg
- **Студиите за различен тип на болка покажуваат дека ибупрофенот во доза од 200-400 mg покажува значајно клиничко подобрување како и статистички значајна поврзаност на дозата со терапевтскиот одговор**
- **Препорачаните дози ја постигнуваат ефективната концентарција (EC_{50}) од 6-10 $\mu\text{g/mL}$ во првите 30 минути и највисокиот пик ефект за околу 1-2 часа. Повисоките дози покажуваат поголем пик и подолготрајна аналгезија од пониските**

Студија за ефикасност

Malmstrom et al., 1999
Oral Surgery (impaction)



- Показува дека ибупрофенот:
- ❖ Показува висока аналгетска ефикасност, значително повисока од aspirin или acetaminophen при главоболка, воспаление на грло, спортски повреди.
- ❖ Споредлив е со rofecoxib 50 mg и постои статистички значајна и клинички повисока ефикасност во споредба со celecoxib 200 mg во првите 4-6 часа;
- ❖ **Не е надминат** од другите НСАИЛ (диклофенак, кетопрофен, напроксен) во нивните препорачани дози

Безбедоносен профил

➤ Конференција на FDA и Советодавниот комитет за ОТС лекови (NDAC) 2002

- Тема: дискусија за ризикот од гастроинтестинална и ренална токсичност поврзана со употребата на ОТС нестероидни антиинфламаторни лекови (NSAIDs).
- Податоци за безбедноста и ефикасноста на ибупрофенот:
 - Ибупрофенот има долга историја на безбедна и ефикасна употреба → потврден неговиот безбедоносен профил за ОТС режим на издавање
 - Ибупрофенот е најбезбедниот пропишуван НСАИЛ → земен во пропишаните дози и траење на терапијата има најдобар безбедоносен профил
 - Постојат податоци кои покажуваат дека дури и при пониски дози ибупрофенот е со висока ефективност за бројни состојби со болка и е поефикасен од ацетаминофенот

Безбедоносен профил

- Врз основа на податоците добиени од контролирани клинички испитувања, епидемиолошки студии и следења на безбедноста:
 - Сите НСАИЛ **немаат** ист безбедоносен профил
 - За секој НСАИЛ, ризикот за појава на сериозни несакани реакции е поврзан со дозата и траењето на терапијата;
 - **Ибупрофенот има најдобар безбедоносен профил за појавите на ГИ од сите НСАИЛ;**
- Препорачаната дневана доза на ибупрофен (1200 mg/на ден до 3200 mg/ден) покажува многу ефективна аналгезија и можност за флексибилно дозирање кога е неопходно.

Гастроинтестиналниот систем

- ✓ Припаѓа во групата лекови со најнизок релативен ризик од појава на компликации во горните делови на гастроинтестиналниот тракт

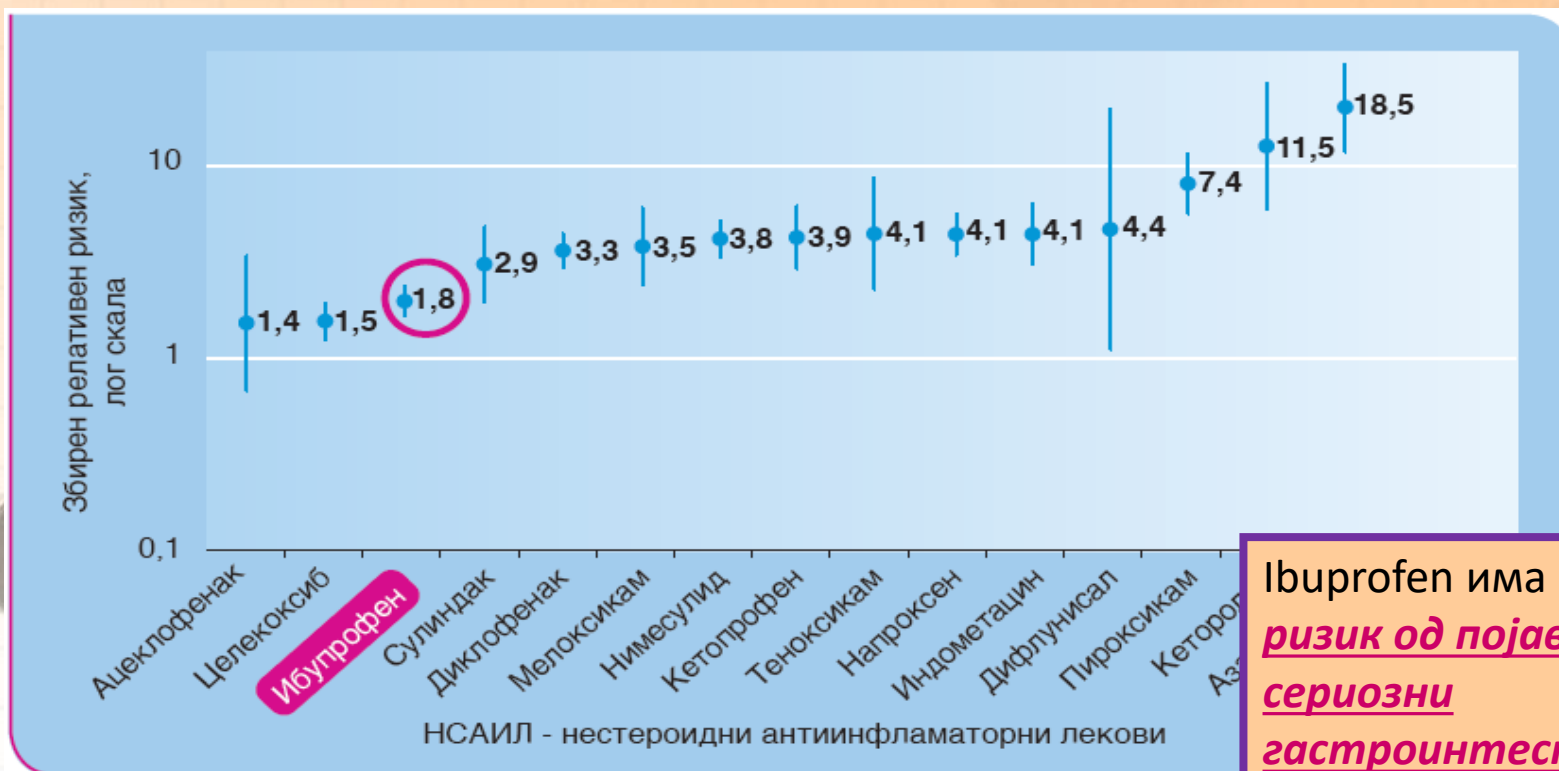


График 2: Збирен релативен ризик и 95% CI компликација во горниот дел на гастроинтестиналниот тракт, поврзано со земање на поедини НСАИЛ. Вертикалните линии означуваат 95% CI.

Ibuprofen има 2x помал ризик од појава на сериозни гастроинтестинални несакани ефекти во однос на диклофенак, мелоксикам и нимесулид

Happy



Ви благодарам за вниманието!!!