

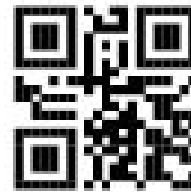
Smärtbehandling med coxiber, del 1

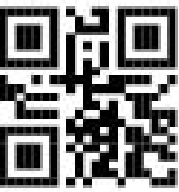
Carl-Olav Stiller

Docent, överläkare klinisk farmakologi
Karolinska Universitetssjukhuset

Ordförande i Region Stockholms läkemedelskommittés
expertgrupp: **smärta och reumatiska läkemedel**

Frågor ställs via sms, scanna kod:





Skillnader mellan coxiber, någon som föredras?

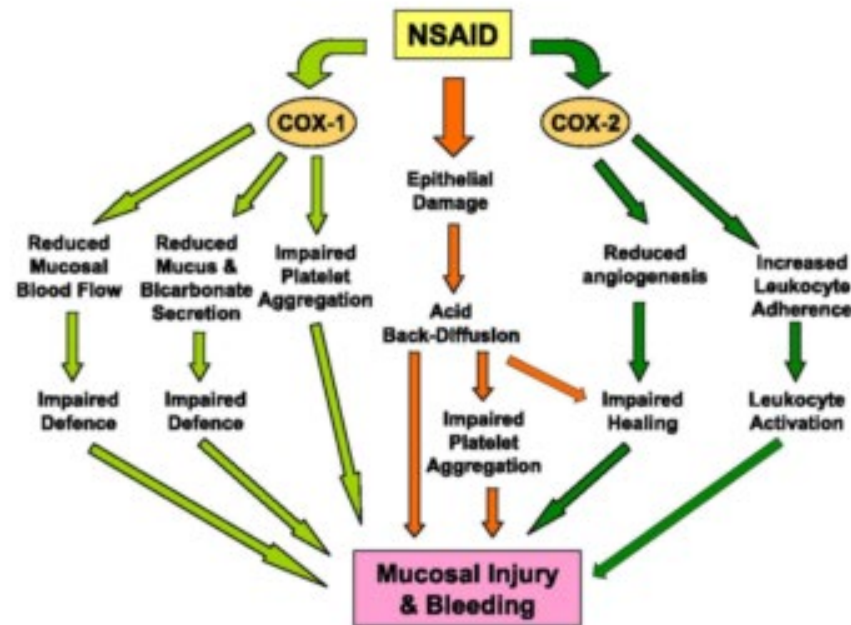


Fig. 2 Mechanisms contributing to gastric mucosal injury and bleeding with nonsteroidal anti-inflammatory (NSAID) therapy, as depicted by Wallace in 2008 [27]. Cyclooxygenase-1 (COX-1) inhibition reduces the mucosal defense mechanisms whereas COX-2 inhibition impairs healing and increases inflammatory activity. Epithelial damage due to direct cytotoxic effects is also involved. Reproduced with permission of the American Physiological Society.

JIM Lessons from COX-2 inhibitors / C.-O. Stiller & P. Hjemdahl

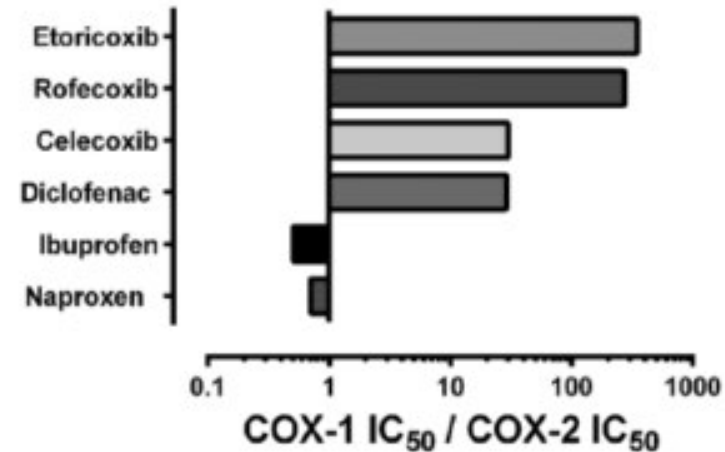
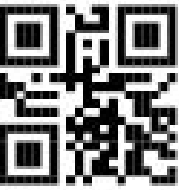
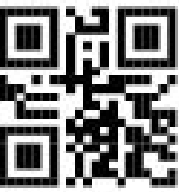


Fig. 3 Biochemical selectivity of cyclooxygenase (COX) inhibitors defined as concentrations required for 50% inhibition of COX-1 and COX-2 mediated responses, respectively, in whole blood assays *in vitro*. The COX-2 response was PGE₂ production by circulating monocytes stimulated by bacterial endotoxin, and the COX-1 response was thromboxane formation by platelets in clotting whole blood. Data are extracted from the work of Sciulli et al. [41].

Verkningsmekanismer för COX- hämmare (NSAID)



- **Hämning av perifer syntesen av prostaglandiner, COX-2**
 - Prostaglandiner ökar känsligheten av nociceptorer för H⁺, K⁺, cytokiner, serotonin, kinin.
 - Prostaglandiner ökar perifera receptoriska fält
- **Hämning av prostaglandin syntes i dorsalhornet, COX-1 och COX-2**
 - COX-1 i **gliaceller** producerar PGE₂ som ökar smärtsignaleringen från primärafferenter.
 - COX-2 i dorsalhorns**neuron** producerar PGE₂ som ökar smärtsignaleringen från primärafferenter.



Cyklooxygenashämmare (COX-hämmare)

Blockerar syntes av prostaglandiner COX-1 / COX-2:

- Effekt mot smärta, inflammation
- Risken är dosberoende för:
 - **Ulkus** (COX-1 > COX-2), COX-2 hämmare kan minska sårhäkning
 - **Blödning** (Hämmer tromboxan), COX-1
 - **Risk för blodpropp** (hämmer prostacyclin), COX-2
 - **Njursvikt** (motverkar skyddande effekt av PGE₂ på glomerulär filtration), COX-1=COX-2
 - **Hypertoni** (vätskeretention) COX-1=COX-2
 - **Försluter duktus arteriosus** (kontraindikation under graviditet) COX-1=COX-2

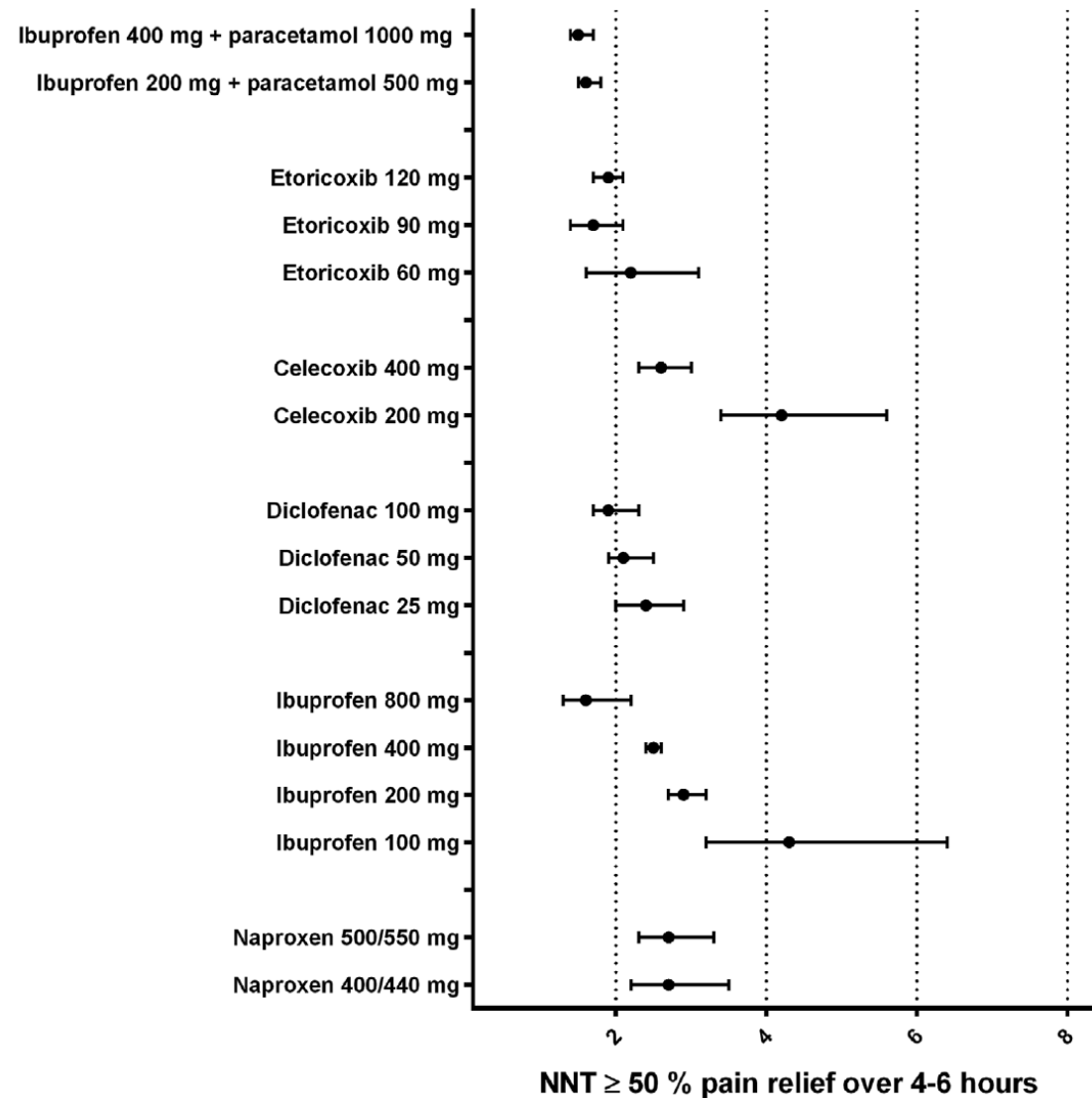
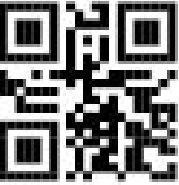


Fig. 8 Numbers needed to treat with 95% confidence intervals to obtain a reduction in pain intensity of at least 50% over 4–6 h after surgery (dental surgery to a large extent) after a single dose. Data extracted from a Cochrane review by Moore et al. [82]. The analgesic effect is dose dependent for ibuprofen, celecoxib, and diclofenac and probably also for etoricoxib. Data for naproxen are insufficient to determine a dose–response for acute pain. The combination of ibuprofen 400 mg with paracetamol 1000 mg resulted in pain reduction comparable to the maximal doses of cyclooxygenase inhibitors. Redrawn from reference 82.



Akut/kortvarig smärta

Vävnadsskadesmärta (nociceptiv smärta)

Som basbehandling ges paracetamol i kombination med COX-hämmare i adekvat dosering. Vid behov av ytterligare analgetika kan opioidbehandling övervägas. Den kan i flertalet fall avslutas inom 3–5 dygn och bör inte pågå längre än 2 veckor vid ett och samma smärttillstånd. Efter 2 veckors behandling med opioider ökar risken för beroendeutveckling. Kvarstående smärta under längre tid, efter exempelvis operation, motiverar sällan opioidbehandling.

Paracetamol

<i>paracetamol</i>	⇔	Paracetamol ..., Alvedon, Pamol, Panodil, Paracut
--------------------	---	---

Paracetamol kan kombineras med såväl COX-hämmare som opioider.

COX-hämmare (NSAID)

Lägsta effektiva dos och kortast möjliga behandlingstid bör eftersträvas.

I första hand

<i>naproxen</i>	⇔	Naproxen ..., Pronaxen
-----------------	---	------------------------

I andra hand

<i>ibuprofen</i>	⇔	Ibuprofen ..., Brufen, Ibumax, Ibumetin, Ipren
<i>ibuprofen</i>		Brufen Retard

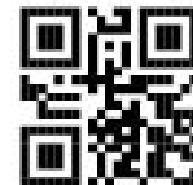
Högsta rekommenderade dos är 1200 mg per dygn till vuxna.

Ibuprofen kan motverka den antitrombotiska effekten av acetylsalicylsyra (ASA); janusinfo.se. Vid lågdos-ASA-behandling, kombinera med annan COX-hämmare.

Vid ökad risk för gastrointestinala biverkningar

<i>celecoxib</i>	⇔	Celecoxib ..., Celebra
------------------	---	------------------------

Behandling med COX-hämmare (NSAID) hos äldre, sid 178.
För ulkusprofylax vid behandling med COX-hämmare, sid 106.



KLOKA LISTAN

2023

Region Stockholms läkemedelskommitté
Region Stockholm

Kraftig ökning av coxiber framför traditionella NSAID – är det bra eller bör vården tänka annorlunda?

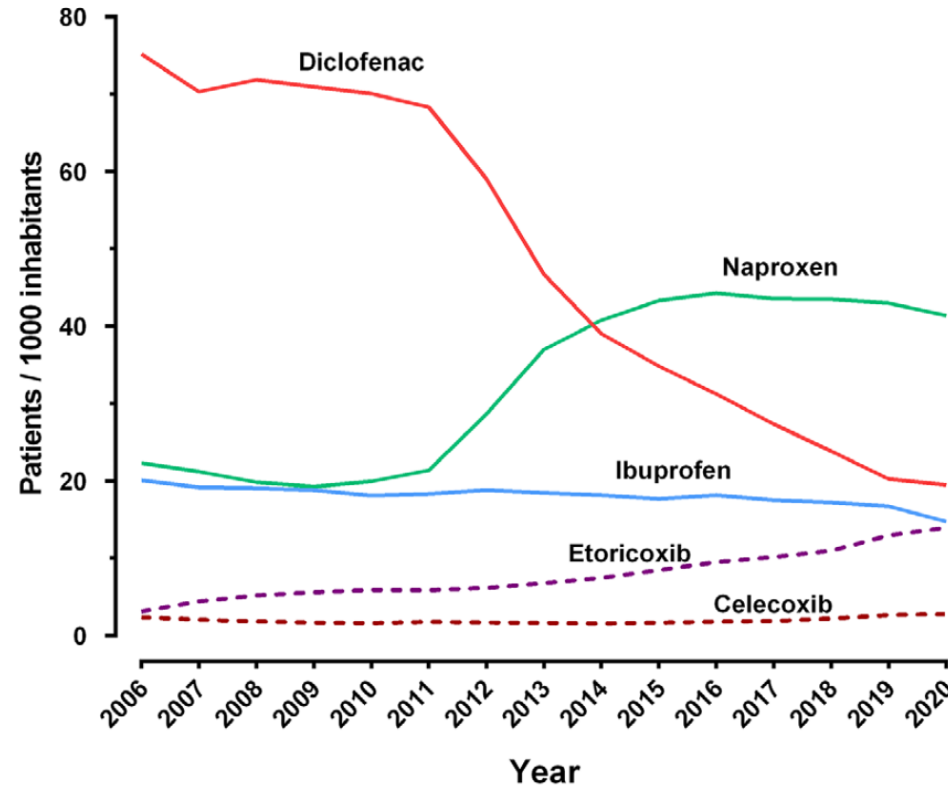
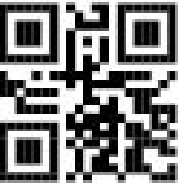
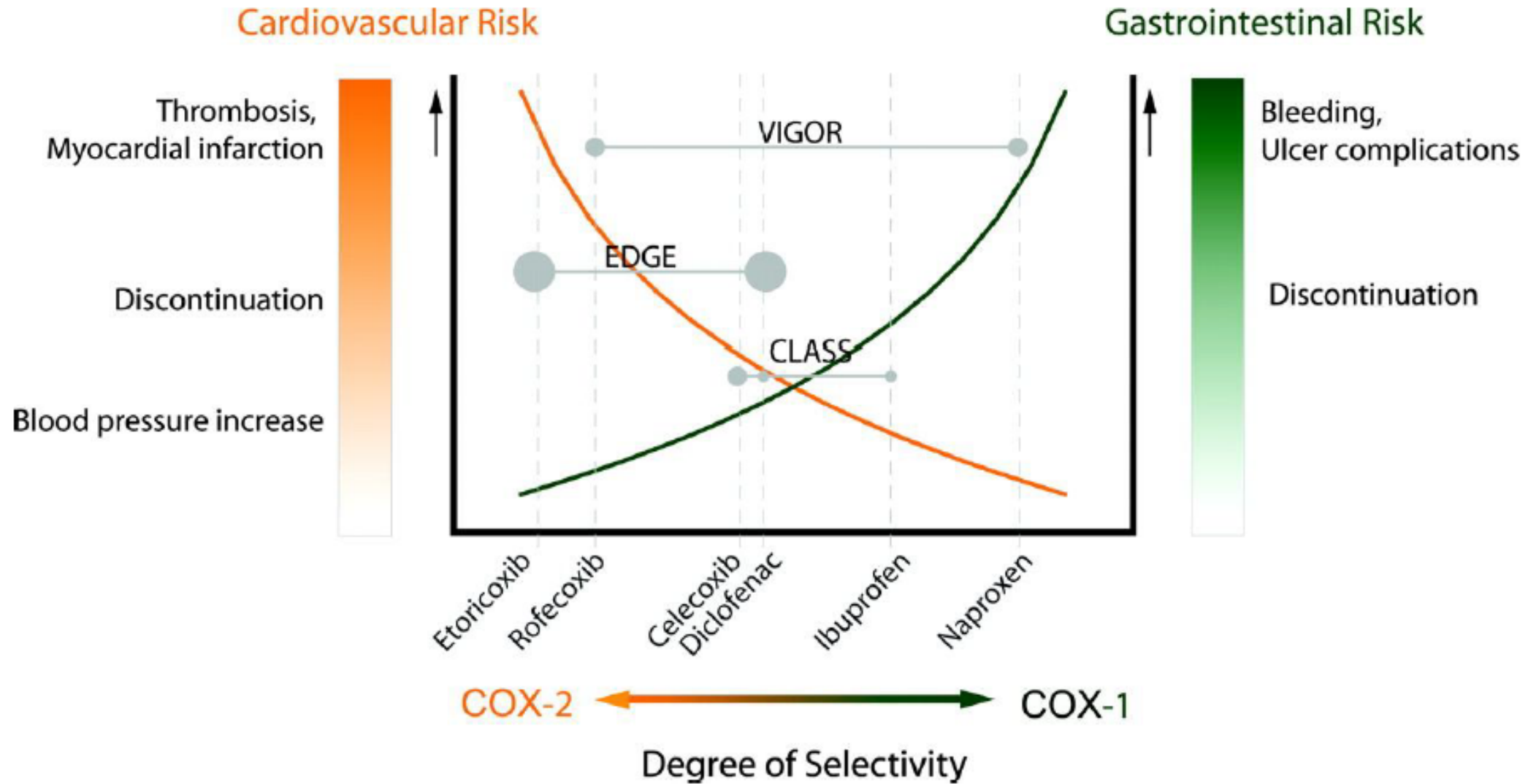
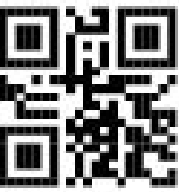
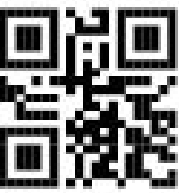


Fig. 1 Pharmacy claims per 1000 inhabitants of the most commonly prescribed cyclooxygenase inhibitors in Sweden in the years 2006–2020 according to data from the Swedish National Board of Health and Welfare [2].







Långtidsbehandling med coxiber (vs kortare tid)?

Table 2. Adverse event rate per 10,000 person-years at doses suitable for treatment of osteoarthritis pain

	Symptomatic ulcer	Gastrointestinal bleed
No treatment	14	7
Paracetamol (3000 mg)	14	7
Naproxen (750 mg)	112 (66–169)	30 (15–49)
Ibuprofen (1200 mg)	80 (27–161)	30 (6–73)
Diclofenac (100 mg)	56 (41–74)	28 (19–39)
Naproxen (750 mg) + PPI	41 (112 × 0.37)	14 (30 × 0.46)
Celecoxib (200 mg)	38 (11–80)	20 (4–50)
Ibuprofen (1200 mg) + PPI	30 (80 × 0.37)	14 (30 × 0.46)
Etoricoxib (30 mg)	30 (21–40)	23 (14–33)
Diclofenac (100 mg) + PPI	21 (56 × 0.37)	13 (28 × 0.46)
Celecoxib (200 mg) + PPI	10 (38 × 0.25)	5 (20 × 0.25)
Etoricoxib (30 mg) + PPI	8 (30 × 0.25)	6 (23 × 0.25)

Note: The relative risk (mean [95% CI]) for symptomatic ulcers with the addition of a proton pump inhibitor (PPI) to NSAIDs (diclofenac, naproxen, ibuprofen) is 0.37 (0.30–0.46) and 0.25 (0.03–0.78) for COX-2 inhibitors. The relative risk for gastrointestinal bleed with addition of PPI to NSAIDs (diclofenac, naproxen, ibuprofen) is 0.46 (0.07–2.92) and 0.25 (0.03–0.78) for COX-2 inhibitors. The adverse event rate for each NSAID or COX-2 inhibitors combined with proton pump inhibitors (PPI) was based on the data provided for each drug adjusted for the relative risk with PPI.