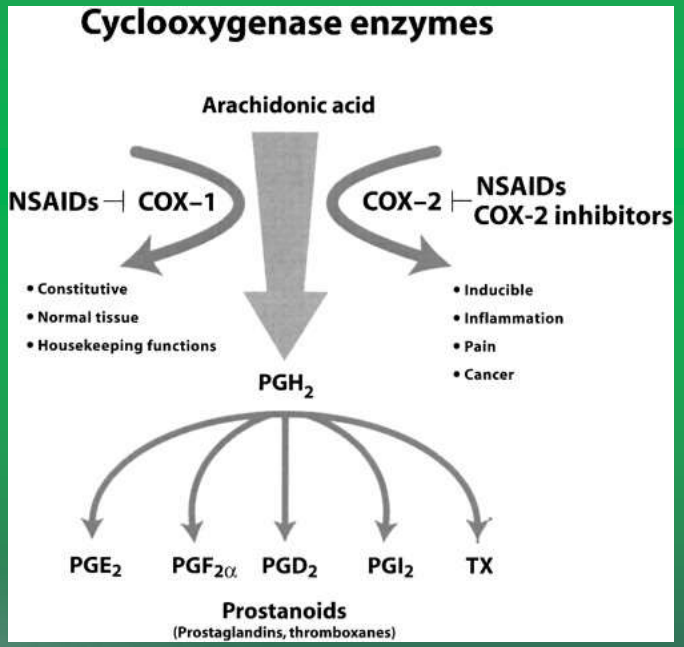
NSAID-OK HASZNÁLATA A FOGÁSZATBAN

dr. Csomó Krisztián

HATÁSMECHANIZMUS

- COX (ciklooxigenáz) gátlás
  - Prosztaglandin szintézis csökken



HATÁS

- **Gyulladásgátlás**
  - Vasodilatatio csökkentése
  - Permeabilitás fokozódásának mérséklése
  - Következményes oedema csökken
- **Fájdalomcsillapítás**
  - A PG szint – csökken
    - Nociceptiv idegvégződések érzékenysége csökken
- **Lázcsillapítás**
  - Hypothalamusban a pyrogének indukáló hatása nem érvényesül

HATÁS - MELLÉKHATÁS

- **Nyitott ductus arteriosus zárása**
- **Vérlemezkékre gyakorolt hatás**
  - TXA_2 (aggregáció, érösszehúzódás) gátlása (COX)
  - Irreverzibilis / reverzibilis
- **Agranulocytosys, aplasticus anaemia**
- **GI hatások**
  - Helyi / szisztémás hatás
  - Károsító hatás csökkentése:
    - Étkezés után
    - Bő folyadékkal
    - Tabletta kiszerelés kerülése

HATÁS - MELLÉKHATÁS

- **Vesére hatás:**
  - Csökkentik a vesekeringés befolyásolása révén a vesefunkciót
    - Egészséges paciens esetében nem jelentkezik
    - Rizikó paciensek:
      - Szívelégtelenség
      - Krónikus betegség
      - Májcirrhosis
      - Idős kor
      - Diuretikumok
  - Csökkentik a folyadékkiválasztást
    - Oedema
  - Esetleges nephrotoxicitás

HATÁS - MELLÉKHATÁS

- **Terhességre, szülésre történő hatás**
  - Beagyázódáshoz PG kell!
  - A méhösszehúzódáshoz PG kell! (Menstruáció)
  - Ductus Arteriosus záródás
  - **NSAID terhesség alatt lehetőleg kerülendő**
- **Allergia, hyperszenzitivitás**
  - Változatos formában
  - **Egy NSAID-ra meglévő allergia kontraindikálja a többi szedését**

KONTRAINDIKÁCIÓK

- Gyomor-bél fekély
- Vérképző rdsz. zavara
- Terhesség utolsó szakasza
- Vese- és májbetegek esetében konzultáció

KÖLCSÖNHATÁSOK

- Erősen kötnek a plazmafehérjékhez
- Aspirin, Phenylbutazon nem adható együtt:
  - K-vitamin antagonisták
  - Orális antidiabetikumok
  - Methotrexat
- Hatásukat csökkentik:
  - Furosemid
  - Tiazidok
  - Spironolaktonok
- Béta-blokkolók
- Hidralazin
- Captopril

ACETYLSALICYLSAV (ASPIRIN)

- Véralvadásgátlás:
  - Már egyszeri Aspirin adását követően is.
  - 4-8 napig fennáll
  - Érdemes műtét előtt 1 héttel felfüggeszteni a szedést
- Ellenjavallat:
  - GI-fekély
  - Alvadásgátlók esetén (kivéve LMWH)
- Mellékhatás:
  - Máj: Reye-szindroma
    - **Gyermekek vírusfertőzése esetén alkalmazása TILOS!**

ACETILSZALICILSAV-KALCIUM KARBONAT (KALMOPYRIN)

- Jobban oldódik az Aspirinnél.

IBUPROFEN (NUROFEN, ADVIL)

- Fenilpropionsav – származék
  - Jobban tűrik a betegek
  - A standard NSAID hatás-mellékhatás profillal
  - A COX-ot reverzibilisen gátolja
  - Ritkább a gyógyszer interakció
  - Átjut a placentán
  - Aspirinnel nem kombinálandó (hatáscsökkenés)

NAPROXEN (APRANAX, NAPROSYN)

- Ibuprofenhez hasonló hatás
- Anyatejben is megjelenik

DICLOFENAC (VOLTAREN, CATAFLAM)

- Erős COX-gátló
- Felezési ideje 2 óra
- Posztoperatív gyulladás megelőzésére ideális
- Gyerekeknek nem célszerű adni.

INDOMETACIN (INDOMETACINUM)

- Indolecetsav – származék
- Legerősebb COX-gátló
- Jelentős toxicitással bír
- Fertőzések tüneteit elfedheti, latens fertőzéseket fellobbanthatja!
- **Fogászati alkalmazását kerüljük!**

PIROXICAM (HOTEMIN, HUMA-PIROCAM, FELDENE)

- Az Indometacinhoz hasonló erősségű
- Hosszú felezési idejű (45 óra)
- **Fogászati alkalmazása szintén kerülendő!**

PHENYLBUTAZON (PHENYLBUTAZON, RHEASOLON)

- Pirazolon – származék
  - Igen hatásos gyulladásgátlók
  - Gyakori a súlyos vérképző rdsz-i elv.
  - Gyakori a kereszthatás
  - Magas toxicitás
- **Fogászati alkalmazása kerülendő!**

AMINOPHENAZON (AMIDAZOPHEN) NORAMINOPHENAZONUM NATRIUM MESYLICUM (ALGOPYRIN)

- A hatás – mellékhatás profil az Aszipirinéhez hasonló
- Amidazophen tartósan csökkenti a lázat
  - Metabolitja a vizeletet vörösre színezheti
- Algopyrin az egyik legerősebb nem-opioid fájdalomcsillapító
- Csekély fehérjekötődés
- Kölcsönhatás: Ciklosporin
- Jelentős mellékhatás:
  - Agranulocytosis

PARACETAMOLUM (PARACETAMOL, PANADOL, RUBOPHEN)

- Anilin – származék:
  - Nincs gyulladásgátló hatásuk
  - Nincs GI mellékhatás
  - Nem hatnak a trombocytákra
  - Nem befolyásolják a vérzési időt
- A KIR érzékenyebb iránta
- Szalicilátok ellenjavallata esetén
- Ellenjavallt:
  - Glukóz-6-foszfát-dehidrogenáz hiány (haemolytikus anaemia)
  - Várandósság!!!!
- Mellékhatás ritka
  - Veszélyes a túldozírozás!
    - 2-3x-os adagnál súlyos májkárosodás lehet!

Stergiakouli E1, Thapar A2, Davey Smith G1.
Association of Acetaminophen Use During Pregnancy With Behavioral Problems in Childhood: Evidence Against Confounding. JAMA Pediatr. 2016 Oct 1;170(10):964-970. doi: 10.1001/jamapediatrics.2016.1775.
Liew Z1, Ritz B2, Rebordosa C3, Lee PC4, Olsen J5.
Acetaminophen use during pregnancy, behavioral problems, and hyperkinetic disorders. JAMA Pediatr. 2014 Apr;168(4):313-20. doi: 10.1001/jamapediatrics.2013.4914.
Cooper M1, Langley K2, Thapar A1.
Antenatal acetaminophen use and attention-deficit/hyperactivity disorder: an interesting observed association but too early to infer causality. JAMA Pediatr. 2014 Apr;168(4):306-7. doi: 10.1001/jamapediatrics.2013.5292.

TERHESSÉG ALATTI NSAID TERÁPIA

- FDA osztályozás:
  - **A**: a gyógyszernek bizonyítottan nincs humán teratogén hatása
  - **B**: állatkísérletek nem igazolnak magzati károsodást, a gyógyszer emberekben kiváltott káros hatásáról nincs elegendő irodalmi adat.
  - **C**: a teratogén egyértelműen nem zárható ki; az állatkísérletekben igazolt mellékhatásokat a gyógyszer használatának előnyei ellensúlyozzák
  - **D**: Bizonyítottan káros a magzatra, használatának előnyei mégis ellensúlyozzák ezt.
  - **X**: Szigorúan kontraindikált. A gyógyszer az anyát és a magzatot is károsítja.
- **Aspirin: C/D**
- **Diclofenac: D**
- **Paracetamol: B**

SZOPTATÁS ALATTI NSAID TERÁPIA

- Aspirin Tilos
- Algopyrin, Amidazophen Tilos
- Naproxen (Aproxen) kerülendő
- **Ajánlott: Paracetamol ?**

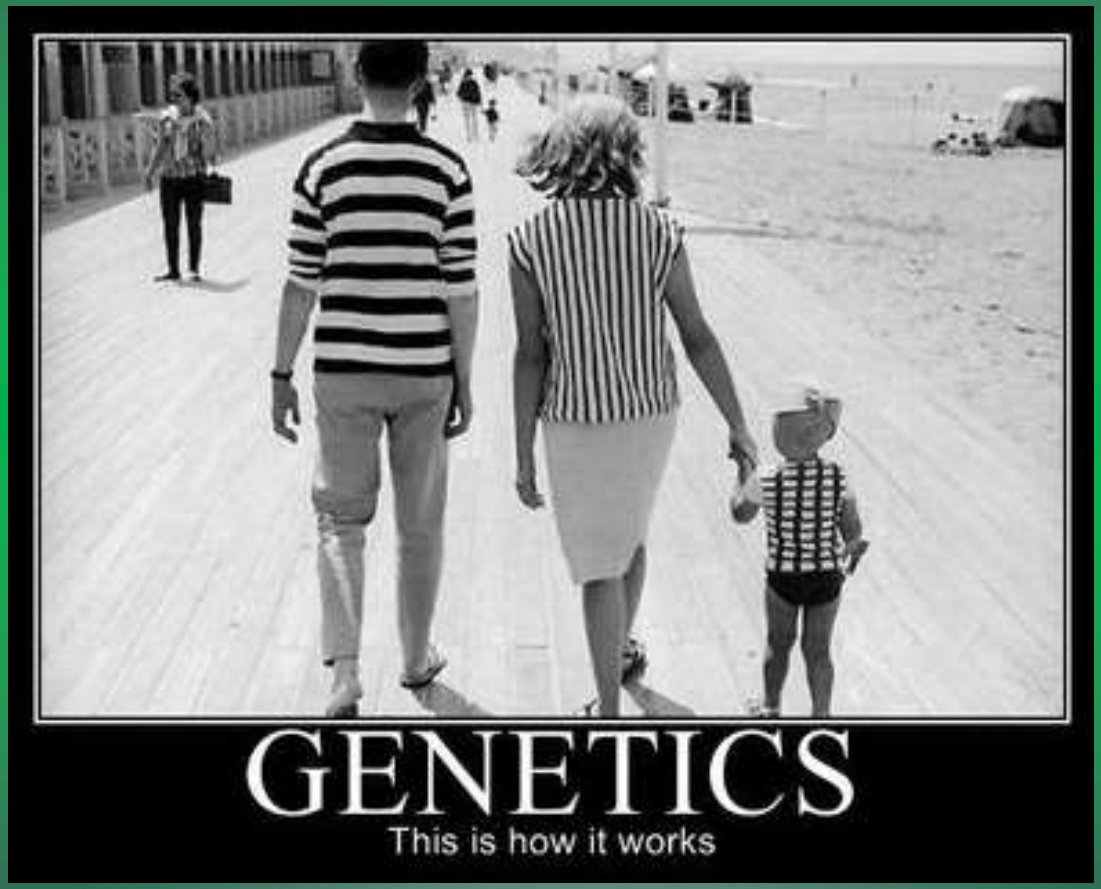
GYERMEKKORI NSAID TERÁPIA

- Ügyelni a folyadékbevitelre!
- **Aminiphenazon** (Amidazophen), **noraminophenazon** (Algopyrin)
  - Agranulocytosis veszélye!
  - Ne adjuk!
- **Acetilszalicilsav** (Aspirin, Kalmopyrin)
  - Vérzékenység
  - Reye-szindróma
  - Ne adjuk!
- **Paracetamol** (Panadol, Rubophen)
  - Nyugodtan
- **Ibuprofen** (Nurofen, Advil)
  - Nyugodtan
- **Diclofenac** (Cataflam, Voltaren)
  - Általános gyártói ajánlás: 14 éves kor felett!

IDŐSKORI NSAID TERÁPIA

- Gyakran érzékenyebbek a fájdalomra
- A fájdalomérzet is tartósabb
- Több társult betegség
- Párhuzamos gyógyszerhasználat

KÖSZÖNÖM A MEGTISZTELŐ FIGYELMET!



Fájdalomcsillapítás

2019

A fájdalomcsillapítás módszerei

1) Gyógyszeres fájdalomcsillapítás
    a) Nem-szteroid gyulladásgátlók
    b) Gyenge/erős opiátok
    c) Adjuváns gyógyszerek

2) Fizikai módszerek
3) Radioterápia
4) Pszichoterápia
5) Aneszteziológiai módszerek
6) Sebészeti módszerek

Gyógyszeres fájdalomcsillapítás „lépcsői”

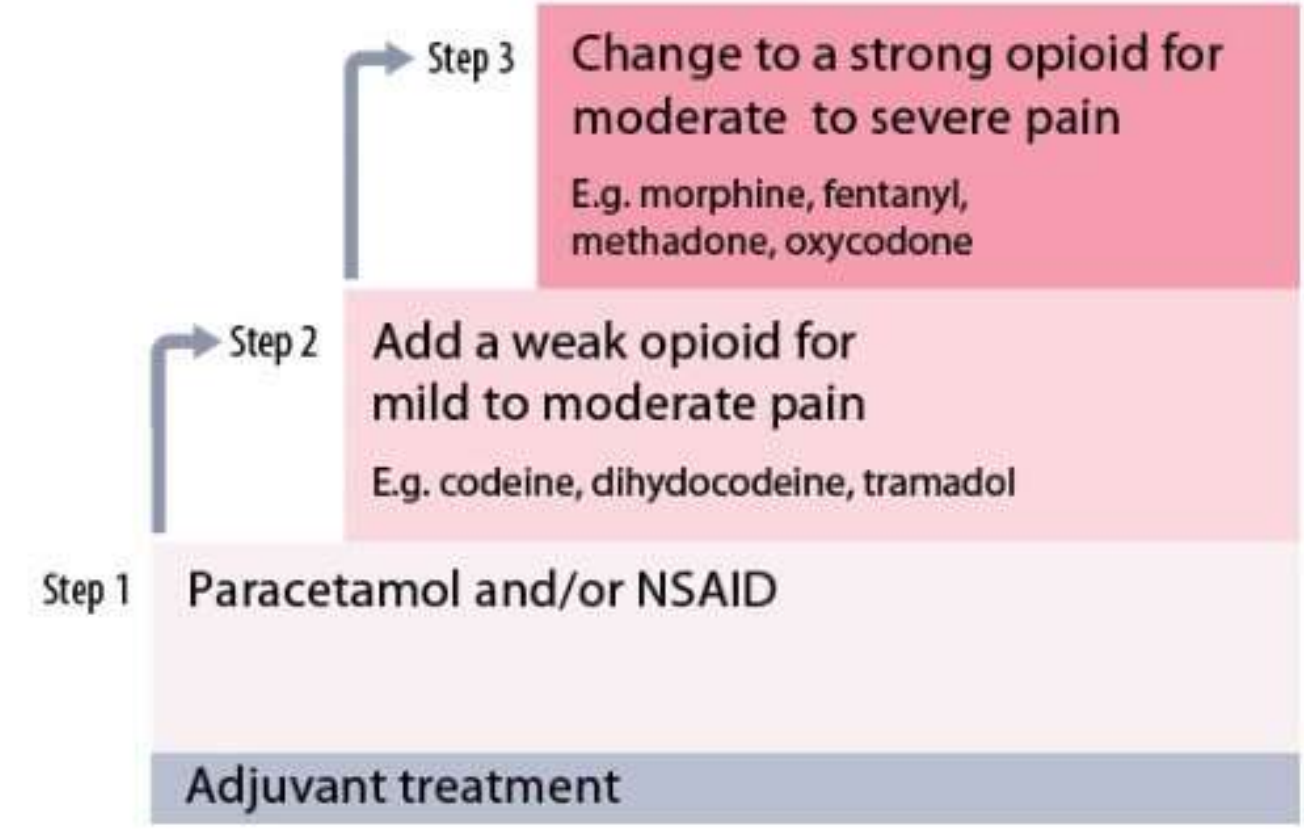
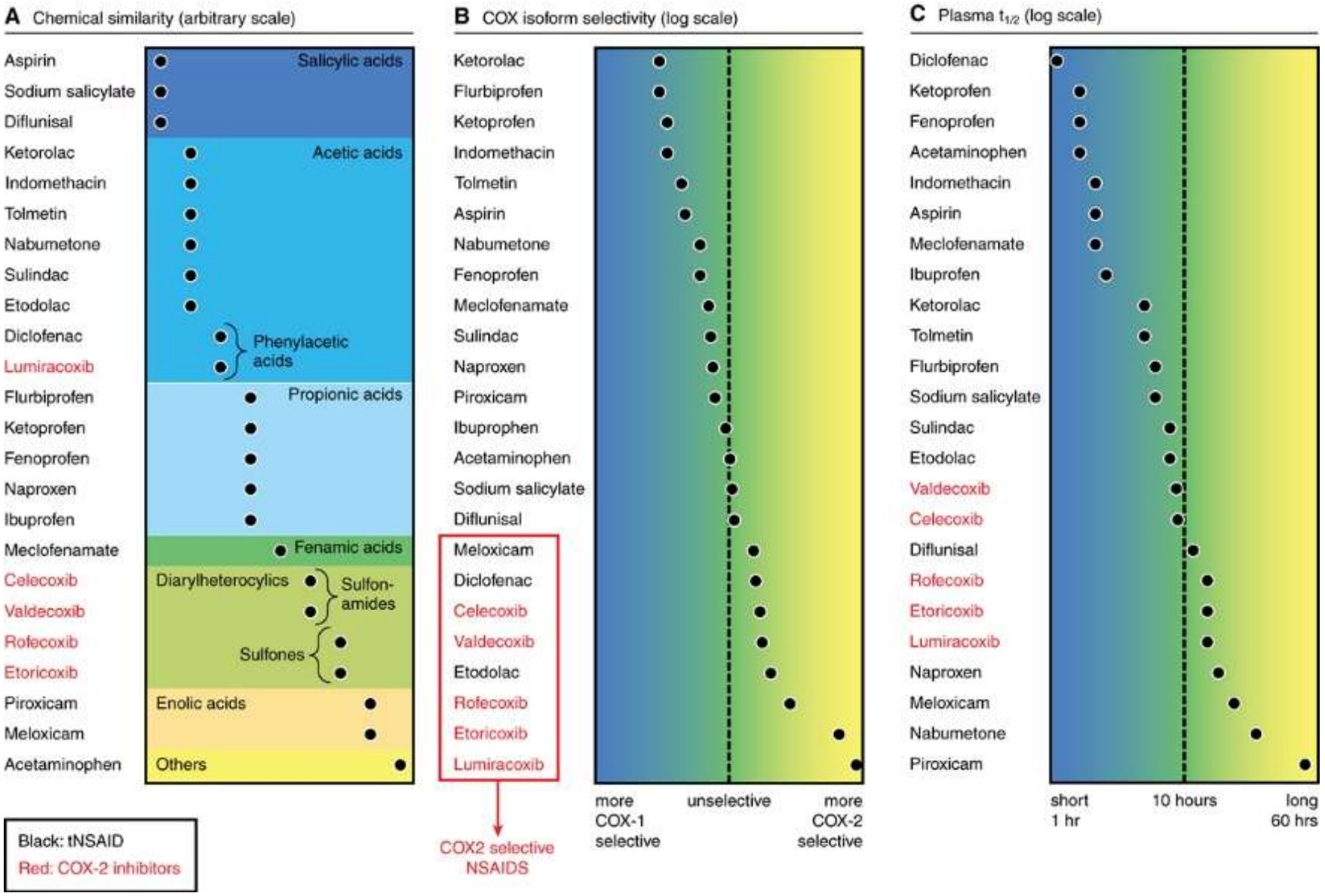
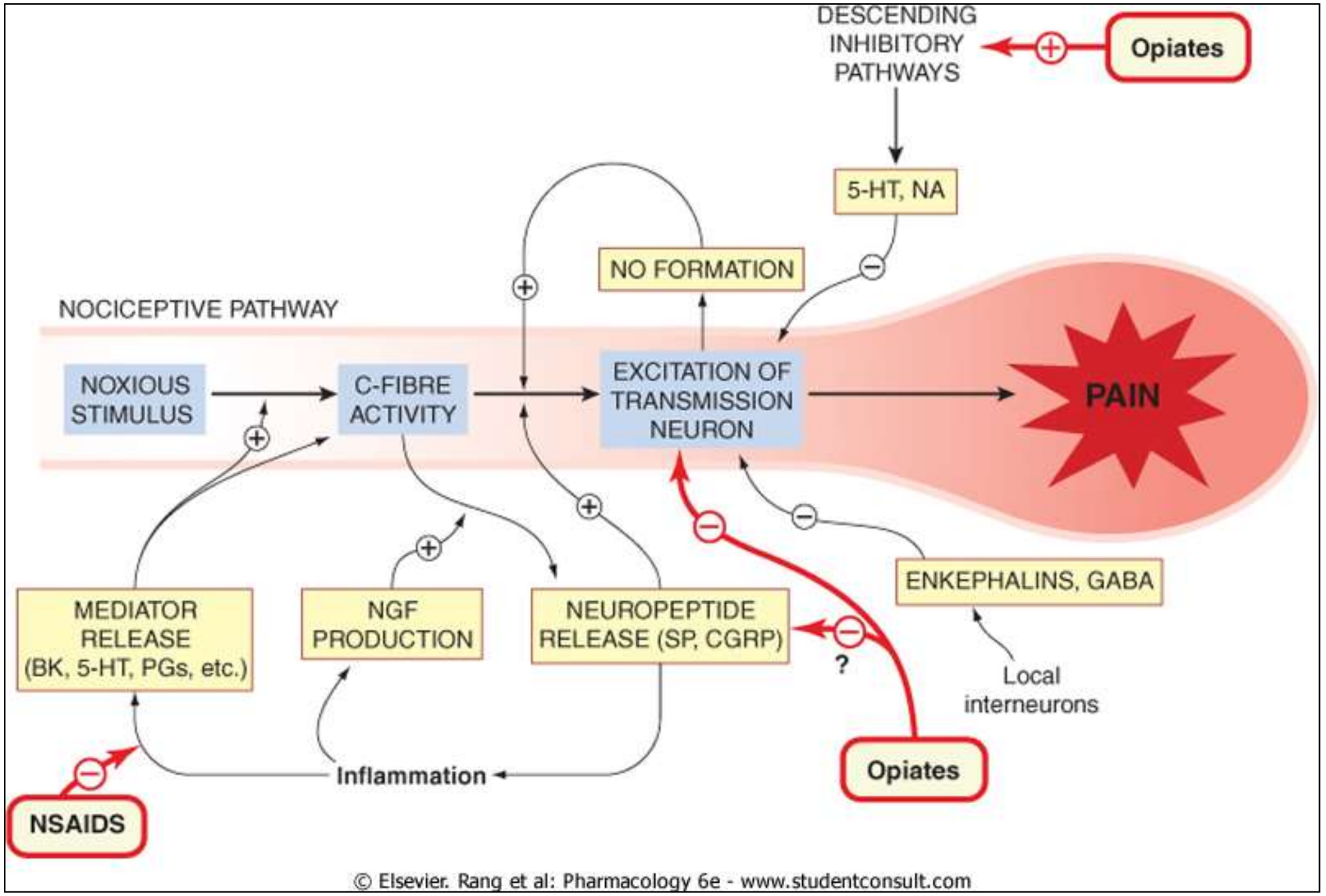


Figure 1: The WHO analgesic ladder of medicines

NSAID-ok csoportosítása kémiai szerkezet, COX szelektivitás és plazma $t_{1/2}$ alapján

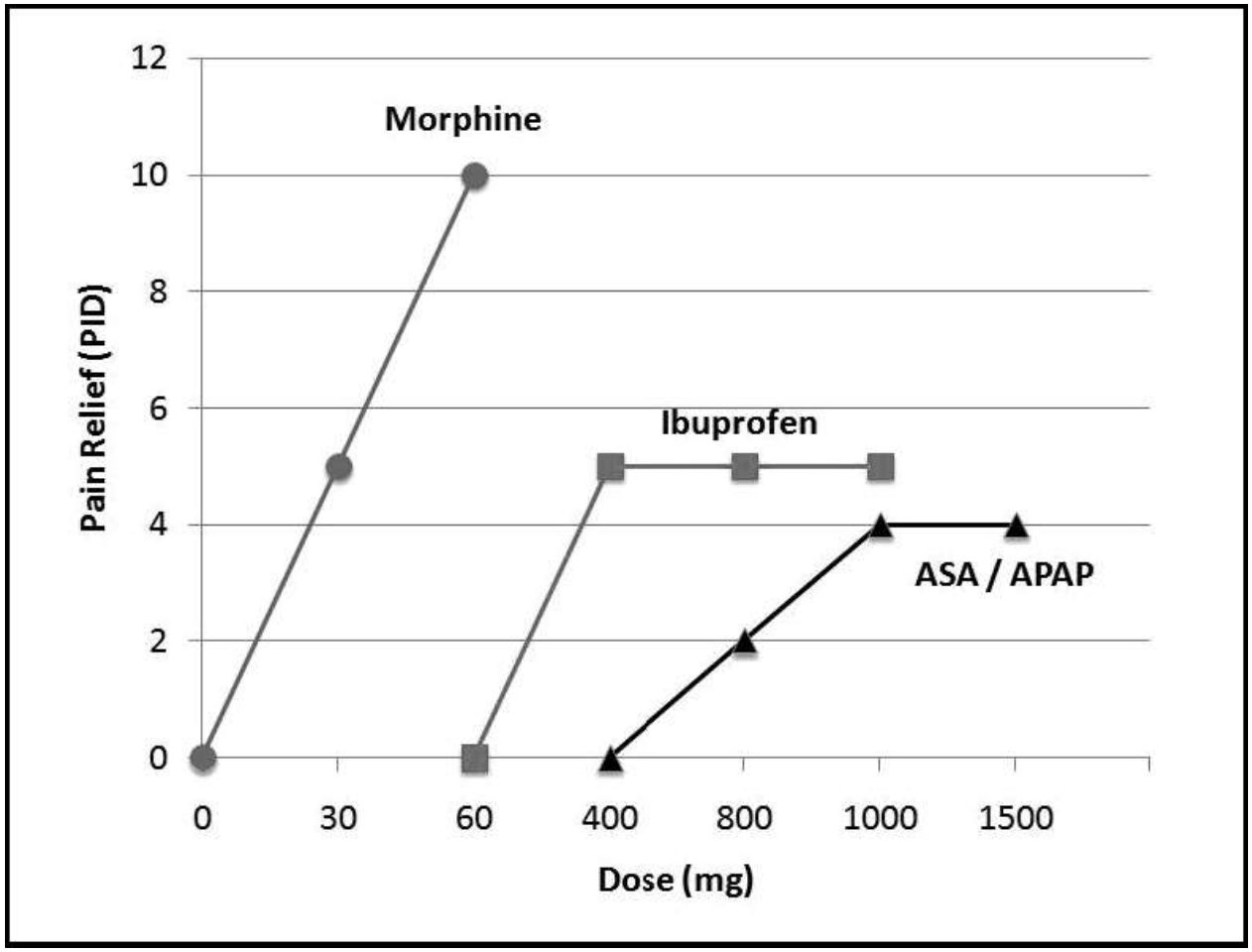


Nociceptive pályák modulátoros mechanizmusai



CGRP- calcitonin gene-related peptide

Opioid és nem opioid fájdalomcsillapító hatásának összehasonlítása

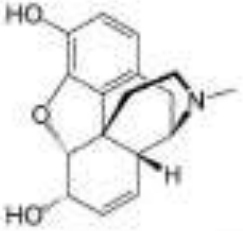
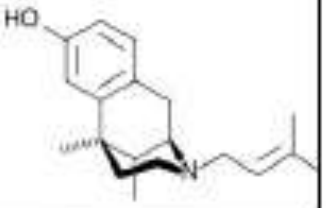
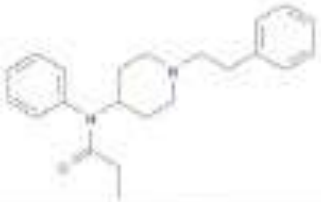
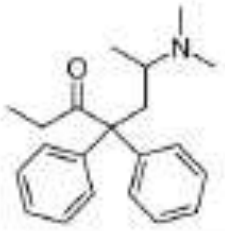
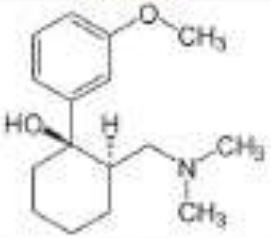


Becker DE.: Pain management: Managing acute and postoperative dental pain Anesthesia Progress 2010

Az opioidok terápiás indikációi

- Fájdalomcsillapitás
- Dyspnoe
- Perioperatív medikáció
- Diarrhoea
- Terminális állapot
- Opioidaddikció
- Köhögéscsillapitás

Chemical classes of opioids

PHENANTHRENES	BENZOMORPHANS	PHENYLPIPERIDINES	DIPHENYLHEPTANES	PHENYLPROPYL AMINES
				
MORPHINE	PENTAZOCINE	FENTANYL	METHADONE	TRAMADOL
Buprenorphine* Butorphanol* Codeine Dextromethorphan* Dihydrocodeine Heroin (diacetyl-morphine) Hydrocodone* Hydromorphone* Levorphanol* Methylnaltrexone** Morphine (Opium conc) Nalbuphine* Naloxone* Naloxegol* Naltrexone** Oxycodone* Oxymorphone*	Diphenoxylate Loperamide Pentazocine	Alfentanil Fentanyl Meperidine Remifentanil Sufentanil **Illicit Fentanyl** Furanyl fentanyl Acetyl fentanyl Fluoro-fentanyl Carfentanil	Methadone Propoxyphene	Tapentadol Tramadol
CROSS-SENSITIVITY RISK				
PROBABLE	POSSIBLE	LOW RISK	LOW RISK	LOW RISK

*Agents lacking the 6-OH group of morphine, possibly decreases cross-tolerability within the phenanthrene group
**6-position is substituted with a ketone group and tolerability is similar to hydroxylation

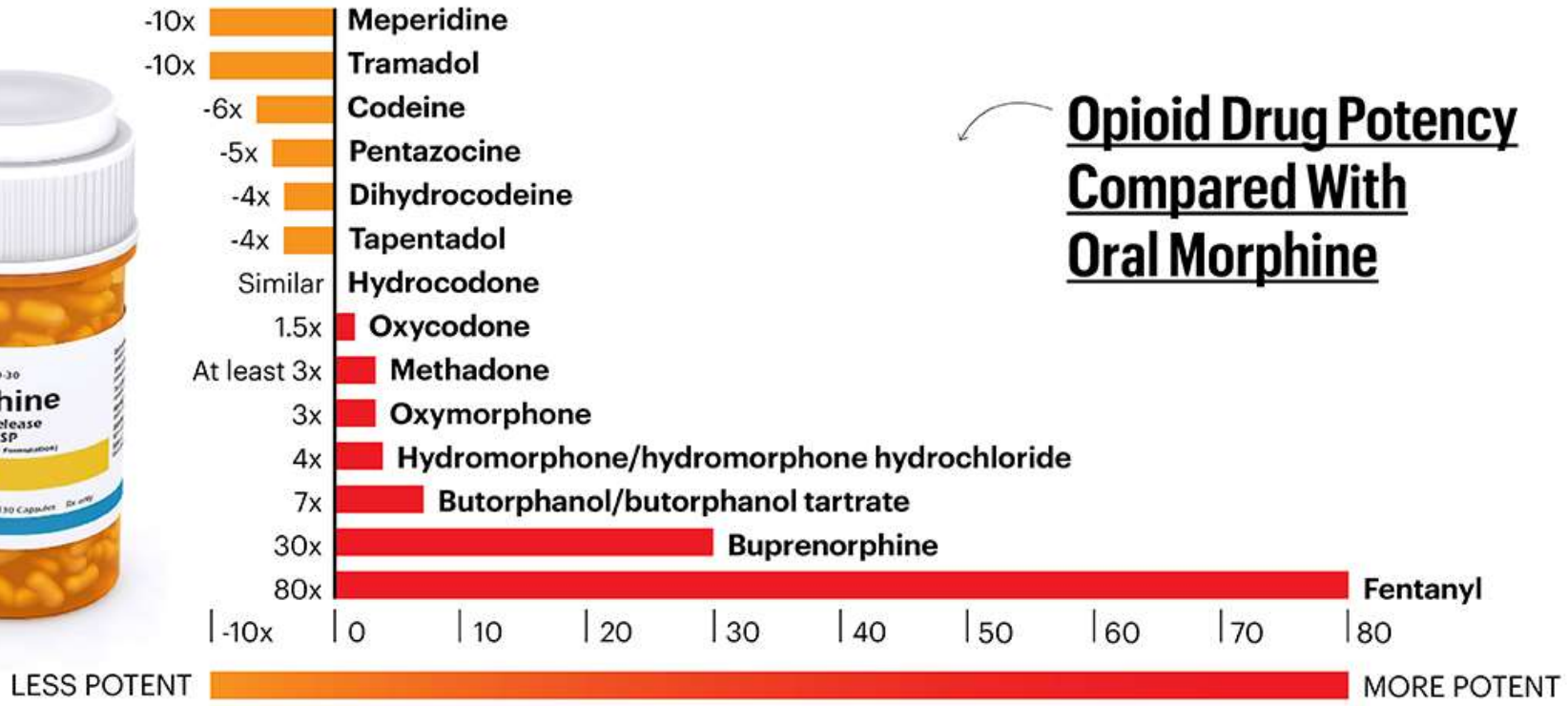
Jeffrey Fudin, BSPharm, PharmD, DAIPM, FCCP, FASHP, FFSMB

http://paindr.com/wp-content/uploads/2018/02/Opioid-Structural-Classes-Figure_-updated-2018-02.pdf

THE DRUGS

THE FDA HAS APPROVED 18 OPIOID DRUGS

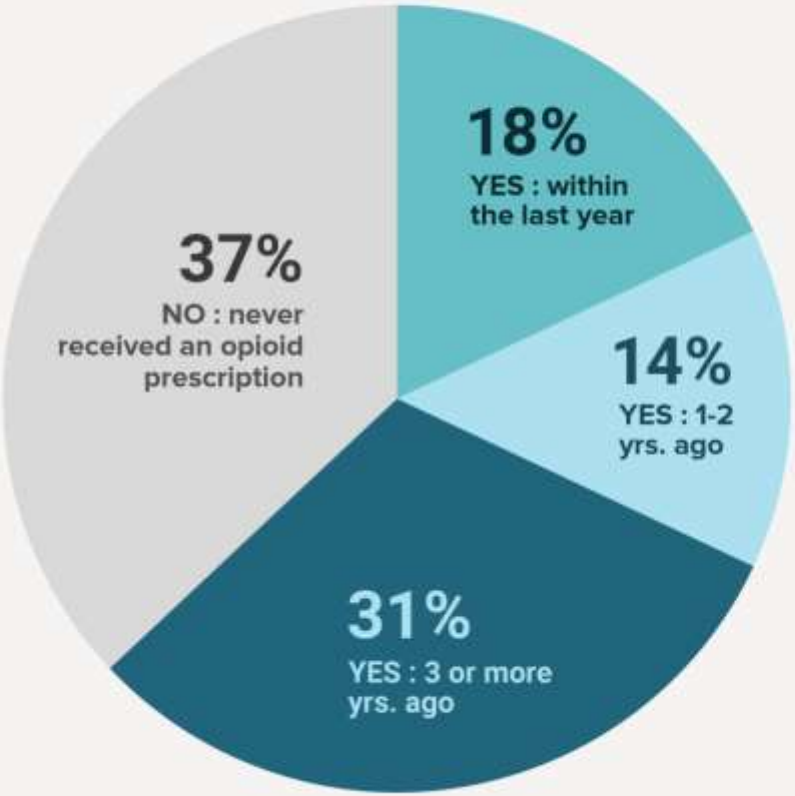
The generic names are listed here. Drugs primarily used in surgery (such as alfentanil and remifentanil) were not included.



Opioid Drug Potency Compared With Oral Morphine

AMERISPEAK SPOTLIGHT ON **HEALTH**

Have you received an opioid prescription?



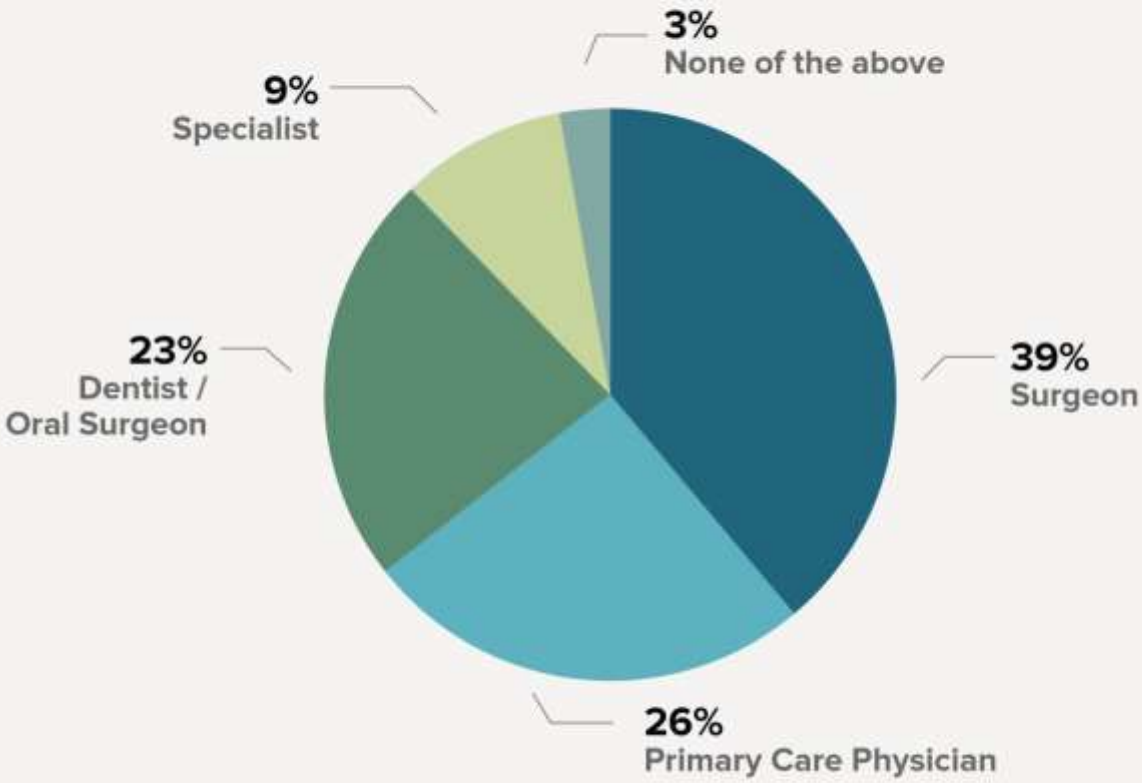
For those who said yes, share who filled it.

- **29%** Refilled at least once
- **61%** Filled one time
- **9%** Never filled it

NORC at the UNIVERSITY of CHICAGO

AMERISPEAK
SPOTLIGHT ON
HEALTH

Who prescribed your opioids most recently?

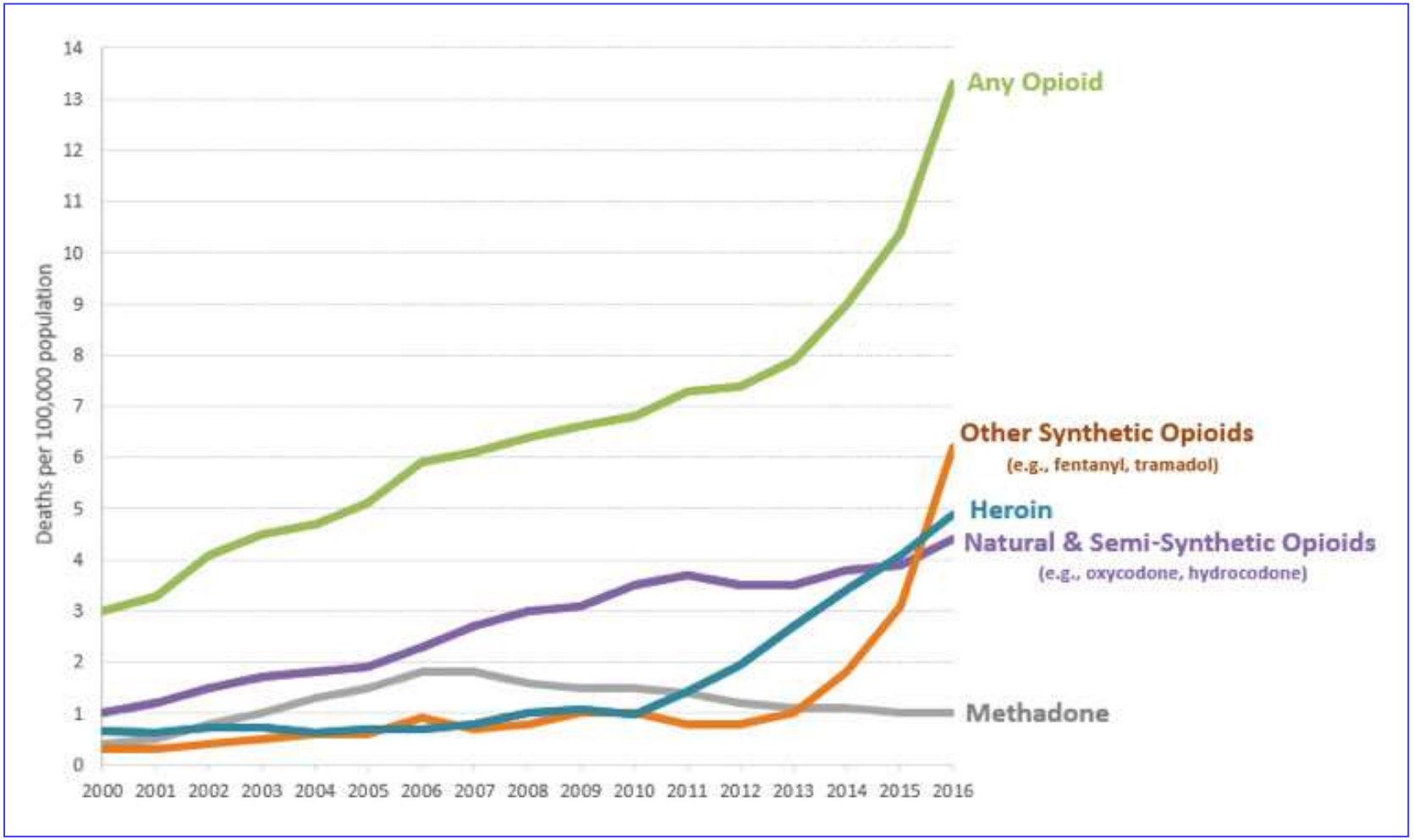


NORC
at the UNIVERSITY of CHICAGO

Opioid overdose-related death

(US, 2016)

Dentists prescribe 44.9% of all initial opioids



Contreras OA. et al. : The role of dental education in the prevention of opioid prescription drug misuse.2018.

Az ópiátokhoz kialakuló tolerancia mértéke

Nagyfokú:

- Analgézia (?)
- Eufória
- Szedáció
- Légzésdepresszió
- Antidiuretikus hatás
- Hánytató hatás
- Köhögéscsillapító hatás

Mérsékelt:

- Bradycardia

Nincs tolerancia:

- Miosis
- Obstipáció

Neuropátiás fájdalom

- KIR-i betegség (stroke, SM)
- Perifériás idegsérülés (diabéteszes neuropátia, herpes zoster, mechanikus idegsérülés, fantom végtagfájdalom, trigeminális neuralgia)
- Szöveti károsodástól független (szenzoros pálya zavar)
- Krónikus

Neuropátiás fájdalom terápiája

Antiepileptikumok

gabapentin, pregabalin – ff. Ca^{2+}-csat. gátlása

carbamazepin – ff. Na^{2+}-csat. gátlása - trigeminális neuralgiára

TCA-k

amitriptylin, nortriptylin, desipramin – leszálló NA-erg gátló pálya a locus coeruleusban

Lidocain i.v. – hosszú hatás

Capsaicin - lokálisan, nagy dózisban