Pharmacotherapy of Pain: Adjuvant Analgesics

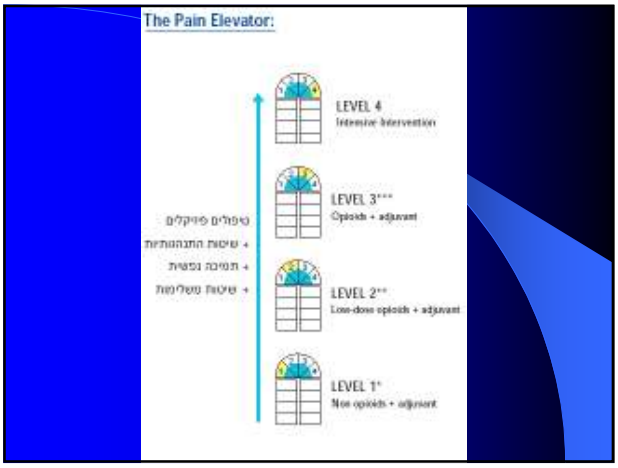
Dr Semionov Valentina
Pain and Palliative Care Unit
Department of Family Medicine,
Clalit Health Services-South District
Ben-Gurion University of the Negev

הגדרה של תרופה נלווית (Adjuvant)

- תרופה משלימה משככת כאב
  - תרופה שההתוויה שלה אינה לשכוך כאב אבל ידוע שיש לה במצבים מסוימים השפעה אנלגטית
- תרופות משלימות כנגד תופעות לוואי שליליות של משככי כאב

Multipurpose Adjuvant Analgesics

Class	Examples
Antidepressants	amitriptyline, desipramine, nortriptyline, paroxetine, venlafaxine, citalopram,
Alpha-2 adrenergic agonists	clonidine
Corticosteroids	prednisone,dexamethasone



כמה עובדות על כאב נוירופטי...

כאב נוירופטי- הוא סוג של כאב כרוני הנגרם מפגיעה במערכת העצבים כתוצאה ממחלה, ניתוח, דלקת, מחלות נוירולוגיות, סיבוך מחלת הסוכרת, HZ ועוד.

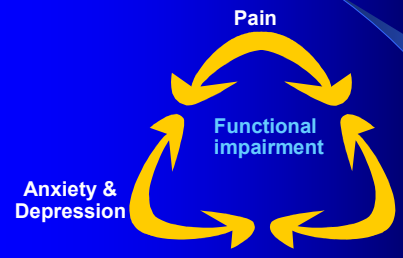
הפגיעה יכולה להיות במערכת העצבים המרכזית (המוח ועמוד השדרה) או במערכת העצבים ההיקפית (עצבים שמחוץ למוח ולעמוד השדרה).

כמה עובדות על כאב נוירופטי...

מוערך כי בין 1.5% ל-7.7% מאוכלוסיית ארה"ב ואירופה סובלת מכאב נוירופטי. הטווח המוערך כה גדול, משום שהכאב הנוירופטי בד"כ אינו זוכה לאבחון וכתוצאה מכך גם אינו מטופל.

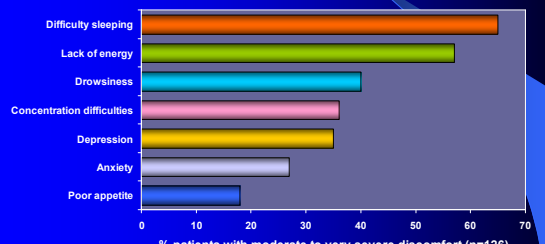
מכיוון שהסובלים מכאב נוירופטי סובלים בד"כ גם מבעיות אחרות כגון הפרעות בשינה, מחלות לב, חרדה ודיכאון, עלות הטיפול הרפואי שלהם גדולה פי שלושה מכלל הציבור.

The Inter-Relationship Between Pain, Sleep, and Anxiety / Depression



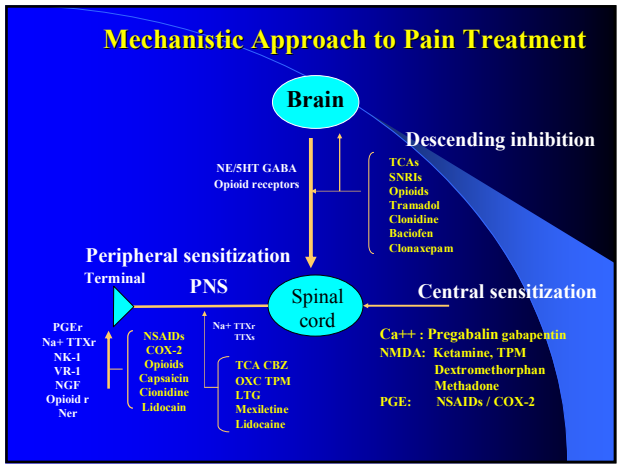
Nicholson and Verma. Pain Med. 2004;5 (suppl. 1):S9-S27

Patients with Peripheral Neuropathic Pain Experience Significant Comorbid Symptoms

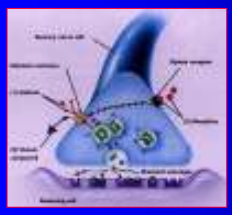


Meyer-Rosberg et al. Eur J Pain. 2001;5:379-389

Mechanistic Approach to Pain Treatment



Neuropathic Pain Treatment



Pharmacological treatments:

- *Anticonvulsants*
- *Antidepressants*
- *Ion channel blockers*
- *Capsaicin*
- *Opioids*
- *NMDA receptor antagonists*
- *Other (GABA-A,B agonists, calcitonin,levodopa, steroids, NSAID)*

רשימה של תרופות נלוות

- תרופות משלימות משככות כאב:
  - נוגדי דיכאון
  - נוגדי כיפיון
  - סטרואידים
  - ביספוספונטים
  - חוסמי רצפטור NMDA
  - תכשירים להרדמה מקומית
  - BACLOFEN

ירידה ברמת נוירו-טרנסמיטורים – נוראפינפרין (NE), סרוטונין (5HT)

Tricyclic antidepressants

- Widely used for chronic pain syndromes.
- Meta-analyses have confirmed the efficacy of TCA in the treatment of neuropathic pain
- 3 targets at once: analgesics, antidepressants, and sleeping aids.
- The TCAs, the class with strong evidence of analgesic effect independent of antidepressant effect.

Tricyclic antidepressants

- Are they all of equal efficacy
- If one is ineffective should another be tried
- Maximum dosage
- Of the 10 formulations tried there did not appear to be a significant difference in the analgesic efficacy

TCAs: Mechanisms

- Relief of pain through serotonin and norepinephrine reuptake blockade[1]
- Blockade of α-adrenergic receptors[2]
- Sodium and potassium channel modulation
- Modulation of monoamine neurotransmitters
- ? NMDA-receptor antagonism

TCAs

- **Amitriptyline** studied most extensively
  - Limitations due to anticholinergic AEs
    - Constipation and pseudodementia
  - Potential cardiac conduction abnormalities
- **Nortriptyline and desipramine**
  - Better AE profiles
  - High doses cause anticholinergic AEs
    - Affect cardiac conduction
  - Desipramine an alternative to amitriptyline intolerance[2]

TCAs: AEs

Commonly reported AEs (generally anticholinergic)

- Blurred vision
- Cognitive changes
- Constipation
- Dry mouth
- Orthostatic hypotension
- Sedation
- Sexual dysfunction
- Tachycardia
- Urinary retention

- Desipramine
- Nortriptyline
- Imipramine
- Doxepin
- Amitriptyline

Amitriptyline, Nortriptyline

- One of the true analgesic antidepressants.
- Relieves pain in undepressed patients independent of mood alteration.
- Best effects in patients with burning pain, paresthesias, painful numbness, or hyperalgesia.
- No advantage to increasing over 100 mg. daily
- Anticholinergic side effects, postural hypotension, sedation, delirium, constipation,weight gain, cardiac arrhytmias.

SSRI

- Their efficacy is lower than of TCA
- **Paroxetine** reduces the pain of diabetic neuropathy better than placebo
- **Citalopram** have an efficacy equal that of paroxetine
- **Fluoxetine** showed not benefit in diabetic neuropathy

Jerry R. Mendell, Z.Sahenk, NEJM, 2003

Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitors

Venlafaxine and duloxetine

- Inhibit norepinephrine and serotonin reuptake and increase synaptic availability
- Preliminary results suggest safety, tolerability, and effectiveness in patients with painful DPN
- Minimal anticholinergic AEs

Atypical Antidepressants

- **Bupropion** (specific inhibitor of neuronal norepinephrine reuptake) diminished neuropatic pain by about 30 percent (small study-41 subject) from multiple causes
- **Venlafaxine=Effexor** (SSRI+ NERI) had benefit in patient with painful sensory neuropathy-diabetic or postherpetic
- **Duloxetine =Cymbalta** (SSRI+NERI) for fibromialgia and neuropathy or postherpetic neuralgia

Venlafaxine

- SNRI
- Serotonin/weak norepinephrine reuptake inhibitor
  - Randomized, double-blind, placebo-controlled, 3-way crossover study (N=40)
    - Venlafaxine (225 mg/d) vs imipramine (150 mg/d)
    - As effective as imipramine
    - Pain scores lower than placebo

Sindrup et al. *Neurology*. 2003;60:1284-1289.

Comparative Efficacies of Antidepressants and Antiepileptic drugs

Drugs	NNT
TCA	**2.6**
SSRI	**6.7**
Phenytoin,Carbamazepine	**2.5**
Gabapentin	**4.1**

Sindrup SH et al, Meta-analysis Neurol 2000

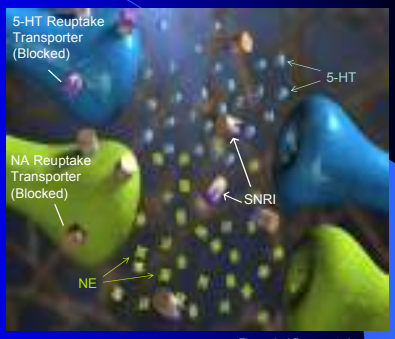
Duloxetine

- Balanced selective norepinephrine and serotonin reuptake inhibitor[1,2,3]
- Lacks significant affinity for anticholinergic, antihistamine, α_1-adrenergic, dopamine, and opioid receptors
- Relieves symptoms of major depressive disorder[1,2]
- Results suggest 60 mg qd safe and effective in patients with painful DPN[3,4,5]

1. Detke et al. *J Clin Psychiatry*. 2002;63:308-315; 2. Detke et al. *J Psychiatr Res*. 2002; 36:383-390; 3. Wernicke et al. Poster presented at: 56th Annual Meeting of the American Academy of Neurology; April 24-May 1, 2004; San Francisco, Calif; 4. Raskin et al. Poster presented at: 23rd Annual Meeting of the American Pain Society; May 6-9, 2004; Vancouver, British Columbia, Canada; 5. Wernicke et al. Poster presented at: 23rd Annual Meeting of the American Pain Society; May 6-9, 2004; Vancouver, British Columbia, Canada.

SNRI מאוזן ברמת הסינפסה – Cymbalta

Cymbalta פועלת על מנגנון עיכוב הקליטה מחדש של סרוטונין נוראפינפרין, **באפיניות גבוהה** **ובאופן מאוזן** וכך מעלה את רמתם במערכת העצבים המרכזית



Theoretical Representation

Cymbalta

עלייה ברמות NE ו 5HT

דיכאון – סימפטומים רגשיים

כאב - השפעה על סימפטומים גופניים כואבים של דיכאון

כאב על רקע פגיעה עצבית סוכרתית

שיפור שליטה על מתן שתן

סיכום בטיחות – Cymbalta

- **Cymbalta** הוכחה כבטוחה בכל המחקרים הקליניים (כאב נוירופטי סוכרתי ו-דיכאון).
- תופעות הלוואי העיקריות שנצפו היו בחילה, נמנום וסחרחורת.
- רב תופעות הלוואי היו בדרגת חומרה קלה עד בינונית, נצפו בדרך כלל בתחילת הטיפול, וחלפו עם המשך הטיפול.
- Cymbalta אינה גורמת לשינויים בלחץ הדם והשימוש בה בטוח גם בחולים הסובלים מי.ל.ד.
- Cymbalta אינה גורמת לשינוי ב QTc.

Strength of Recommendations

Key clinical recommendation	Label	References
Tricyclic antidepressants may be used for treatment of chronic neuropathic and non-neuropathic pain syndromes.	A	5, 8, 11, 21
Tricyclic antidepressants are more effective than SSRIs in the treatment of neuropathic pain syndromes. An estimated 2.8 patients must be treated with tricyclic antidepressants and 6.7 patients with SSRIs to have one patient with more than 50 percent pain relief.	B	6, 14
Serotoninergic antidepressants and currently approved antiepileptic drugs have little documented efficacy and therefore should not be used as first-line medications in the treatment of non-neuropathic pain.	B	7, 8, 20–22

SSRI = selective serotonin reuptake inhibitor.

A = consistent, good-quality patient-oriented evidence; B = inconsistent or limited-quality patient-oriented evidence; C = consensus, disease-oriented evidence, usual practice, opinion, or case series. See page 409 for more information.

TABLE 2
Suggested Mechanisms of Action for Antidepressants and Antiepileptic Drugs Used to Treat Chronic Pain

Mechanism of action	Drugs
Inhibition of norepinephrine reuptake	Tricyclic antidepressants (secondary amines): desipramine (Norpramin), nortriptyline (Pamelor)
Inhibition of norepinephrine and serotonin reuptake	Tricyclic antidepressants (tertiary amines): amitriptyline (Elavil), imipramine (Tofranil)
	Novel antidepressants: venlafaxine (Effexor), duloxetine (Cymbalta)
	Cyclobenzaprine (Flexeril)
Blockade of sodium channel	Antiepileptic drugs: carbamazepine (Tegretol), gabapentin (Neurontin), lamotrigine (Lamictal)
Blockade of calcium channel	Antiepileptic drugs: gabapentin, pregabalin (Lyrica)*
Enhancement of γ-aminobutyric acid	Antiepileptic drug: carbamazepine
	Spasmolytic drug: baclofen (Lioresal)

*—Investigational drug (approval pending from U.S. Food and Drug Administration)

Adapted with permission from Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC, Allen RR, Argoff CR, Bennett GJ, et al. Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. Arch Neurol 2003;60:1524–34.

Why Anticonvulsants for pain?

- Anticonvulsants for epilepsy
- Similarities to neuropathic pain
- Specific Pharmacological mechanisms
- Less tolerance
- Less side effect
- High safety profile

Anticonvulsant mechanisms

- Voltage gated Ion Channel blocker
  - Na Channel blocker
  - Ca Channel blocker
- NMDA Antagonism
- GABA inhibitory effect Agonism

Antiepileptic Drugs

The First Generation of AED

- Carbamazepine
- Valproic Acid
- Phenytoin

The Second Generation of AED

- Gabapentine
- Lamotrigine
- Topiramate
- Pregabalin

Na-Channel blocking anticonvulsants

- Carbamazapine
- Phenitoin
- Lamotrigine
- Topiramate

Anticonvulsants that do not block Na-Channels

- Valproic acid
- Pregabalin
- Gabapentin

Antiepileptic Drugs

- Is there a drug of choice
- If one is ineffective should we try another
- What is the maximal dosage.
- The initially dose should be a low one, at bedtime, increased slowly up to the therapeutic level over 4-8 weeks.

Carbamazepine

- First drug for Trigeminal Neuralgia
- Side effect: Sedation, ataxia, Gastric irritability, dystonia, chrea, depresion, psychosis, convulsion, congestiveheart failure, cardiac arrhythmias, rash.
- Hematological and hepatic disfunction
  - Anemia, agranulocitosis, leucopenia, Trombocytopenia, hepatocellular jaundice
  - Aplastic Anemia
- Multiple drug interaction

Carbamazepine

- Trigeminal neuralgia 3 RCT
- Diabetic neuropathy 3 RCT
- Migraine prophylaxis 3 RCT

Carbamazepine: *Dosage and side effects*

- No need for drug blood levels
- Starting dose is 200mg bid
- Maximal dosage up to 1,200 mg./day
- CNS side effects; nausea, visual disturbances, ataxia
- Reversible leukopenia and thrombocytopenia
- Allergy

Phenytoin

- The first drug to be used as antineuropathic
- Side effect: Nystagmus, disarthria, ataxia, sedation, dysphoria, confusion, coma,
- Rare: Agranulocytosis, thrombocytopenia, aplastic anemia and more
- Multiple drug interaction

Lamotrigine

- Neural membrane stabilizing agent
  - Voltage sensitive Na Channel blocker
- Glutamate release inhibitor
  - NMDA antagonist
- Low side effects profile
- High safety profile

Topiramate

- Na Channels blocker
- GABA A,B enhacer
- Kainate antagonism of the subtype of the glutamate receptor
- Higher sedation rate and psichomotor slowing
- Carbonic anhydrase inhibition
- Renal stone
- Weight loss
- No significant drug interaction, or hematologic

Valproic acid

- Increase GABAergic neurotransmition
- Increase GABA in the brain
- Sever side effect
  - Hepatic necrosis, pancriatitis, Thrombocytopenia, stupor and coma

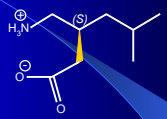
Gabapeptin

Best documented efficacy in the treatment of neuropathic pain!!!

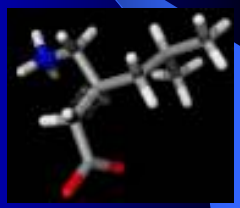
- Painful diabetic neuropathy
- Postherpetic neuralgia
- Not interact with other drugs
- The usuall starting dose is 100 to 300 mg bid
- Max dosing from 1200 mg/d to 3600 mg/d
- Side effects: drowsiness,somnolence, nausea, fatigue

Pregabalin: Physicochemical Properties

Pregabalin
S-(+)-3-isobutylGABA

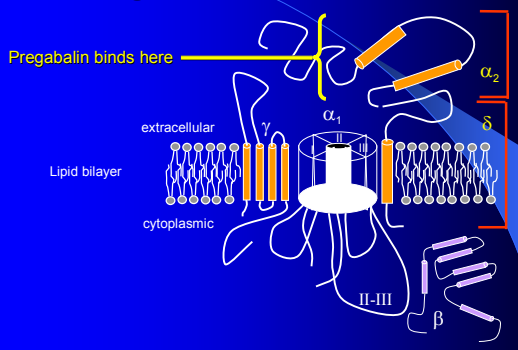


- *Amino acid*
- *Readily crosses blood-brain barrier*
- *Inactive at GABA receptors*
- *Pharmacology requires aliphatic substitution*
- *(right-side chain)*

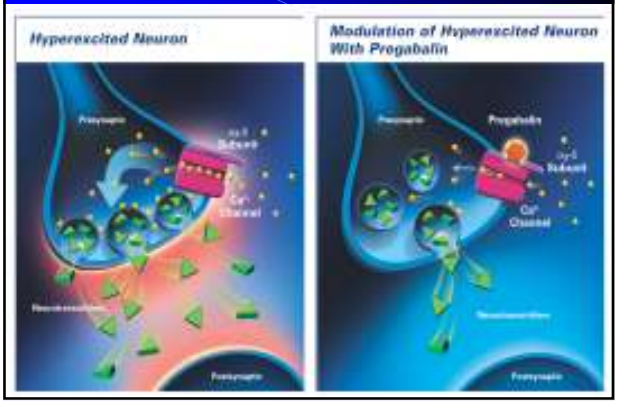


Data on file, Pfizer Inc
Silverman et al. J Med Chem. 1991;34:2295-2298

Pregabalin-cont.



Pregabalin Modulates Hyperexcited Neurons



Pregabalin

Indications

- Pregabalin is indicated for the treatment of peripheral neuropathic pain in adults

Contraindication

- Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients

Adverse events

- The most common adverse events in the entire clinical development program were dizziness and somnolence

Renal impairment

- Pregabalin dosage reduction is necessary in patients with renal impairment (Clcr < 60 mL/min). Please consult local prescribing information for further details

Pharmacodynamic interactions

- Pregabalin appears to be additive in the impairment of cognitive and gross motor function caused by oxycodone. Pregabalin may potentiate the effects of ethanol and lorazepam

What Pregabalin Does…

- Pregabalin binds to the α_2-δ subunit of voltage-gated calcium channels
- Pregabalin reduces calcium influx at presynaptic terminals in hyperexcited neurons
- Subsequent to α_2-δ binding, pregabalin reduces release of excitatory neurotransmitters
  - e.g. glutamate, substance P, norepinephrine
- Analgesic, anxiolytic, anticonvulsant activities

Gee et al. 1996; Fink et al. 2002; Fehrenbacher et al. 2003; Dooley et al. 2002, Maneuf et al. 2001, Bialer et al. 1999, Welty et al. 1997

What Pregabalin Does Not Do…

- ***Pregabalin***:
  - *Not active at $GABA_A$ or $GABA_B$ receptors*
  - *Not metabolically converted to GABA*
  - *Not a GABA agonist or antagonist*
  - *Not able to alter GABA uptake or degradation*
  - *Not able to alter brain GABA concentration*
  - *Does not block Ca^{2+} channels or alter cardiovascular function*
  - *Does not bind to 38 other receptor sites or alter function at sites of other analgesic, anxiolytic or antiepileptic drugs*

Taylor CP 1995; Vartanian et al. 2003; Bialer et al. 1999
Data on file, Pfizer Inc, New York, NY, USA

Anticonvulsants in Neuropathic Pain: Conclusions

- *Anticonvulsants are effective in a variety of peripheral & central forms of neuropathic pain*
- *An average pain reduction of 35%- 45% can be expected*
- *NNT range of 2.1-3.2; roughly equivalent to TCA's*
- *Given their efficacy & superior safety profile, the new anticonvulsants should become available for the treatment of neuropathic pain in Israel*

Steroids

- Beneficial by direct blocking nociceptive input (block C-fiber transmission) and by anti-inflammatory action.
- Important for pain due to increased intracranial pressure, spinal cord compression and cluster headache
- Beneficial in cancer neuropathic involvement
- Rarely use doses over 20 mg. dexamethazone per day. For spinal cord compression need for high doses.
- Potentially serious effects in prolonged use

Muscle relaxants: Baclofen

- Used as adjuvant for patients with chronic musculo-skeletal pain in presence of muscular spasm mainly due to spinal cord injury.
- A specific GABA-receptor (type B) agonist
- Approved for treatment of spasticity in multiple sclerosis or spinal cord injury, neuropatic pain, trigeminal neuralgia, atypical facial pain, LBP.
- Side effects: sedation, nausea, vomiting

Local anaesthetic-like drugs

- Mexiletene
- Lignocain IV and intranasal
- Oral tocainide
- 17 RCT's

Lidocaine

- local anesthetic drug
- membrane-stabilizing agent that work by blocking voltage-gated Na channels
- IV lidocaine produced moderate reductions in pain in patients with diabetic neuropathy
- Best effective dose 5mg/kg. Over 30 min.
- Topical –5% lidocaine have been by the FDA for postherpetic neuralgia

Mexiletene

- Peripheral nerve injury
- Diabetic neuropathy dysesthesia
- Central pain due to spinal cord injury no effect.

NMDA-receptor antagonists

- N-methyl-D-aspartate receptor involved in neuropathic pain
- Commercially-available drugs are analgesic: ketamine, dextromethorpan, amantadine

Ketamine

- NMDA antagonist
- For severe neuropatic pain in patients with advanced cancer
- 0.1-0.15 mg./kg as bolus or as continuous s.c infusion per hour. Raise the dose gradually.
- Principal side effects are hallucinations

α-2 Agonists

- multifactorial mechanisms the analgesia produced via α-2-adrenergic receptors
- **Clonidine** can be benefetical in chronic headache, neuropathic pains including cancer related
- Oral, transdermal route and epidural administration can favourable effects

Adjuvant Analgesics for Chronic Headache

- Beta blockers
- Anticonvulsants
- Calcium channel blockers
- Alpha-2 adrenergic agonists
- Antidepressants
- Vasoactive drugs
- ACE inhibitors

Adjuvant for the treatment of bone related pain

- NSAID's
- Bisphospanates
- Calcitonin
- Radio-isotopes

Bisphosphanates

- Fosalan Alendronate
- Bonefos Clodronate
- Aredia Pamidronate
- Zomera Zoledronate

Administration and side effects of Bisphosphonates

- The oral preparations must be taken on an empty stomach.
- Aredia (pamidronate) and Zomera (Zolendronate) are given IV
- Hypocalcemia
- GI side effects

הצגת מקרה מס' 1

בן 67 , ברקע יל"ד וסוכרת.

שוחרר מאשפוז במח' עורלפני חודש וחצי עם אבחנה של **הרפס זוסטר .**

פריחה חלפה לחלוטין, אך ממשיך להתלונן על כבא שורף באיזור הירך הלטרלי הימני, עד הברך, נימולים ברגל וגם כבא כמו זרם חשמלי. לא ישן לילות בגלל הכאבים.

טופל ב NSAID, אלגוליזין ללא הטבה.

טיפול בטרמדקס גרם לבחילה וסחרחורות בלתי נסבלים.

הופנה למרפאת כאב .

הצגת מקרה מס' 2

בת 52, ג+3.

לפני כ-3 חודשים נכנסה לטיפולי הוספיס בשל אבחנה סרטן לבלב גרורתי, תהליך מפושט בבטן ואגן.

ממשיכה לקבל כימיוטרפיה GEMZAR

רקע- סוכרת מטופלת באינסולין, הפטיטיס ב , הפרעות חרדה ודיכאון.

הצגת מקרה

סבלה תקופה ארוכה מכאבי בטן אך התאזנה היטב עם טיפול במדבקות דורודג'זי' 100 מק"ג לשעה פעם ב3 ימים.

במשך שבועיים האחרונים התלוננה על החמרה בכאבי בטן וגם הופיע כאב חדש בשתי הרגליים-כאבים שורפים והרגשת נימולים בשתי כפות הרגליים.

טיפול: באופן הדרגתי הועלה מינון של דורוג'זי' עד 400 מק"ג שהקל על כאבי בטן אך ללא שינוי הרגשת שריפה ונימולים ברגליים.

<u>מה הצד הבא ?</u>

הצגת מקרה

סבלה תקופה ארוכה מכאבי בטן אך התאזנה היטב עם טיפול במדבקות דורודג'זי 100 מק"ג לשעה פעם ב3 ימים.

במשך שבועיים האחרונים התלוננה על החמרה בכאבי בטן וגם הופיע כאב חדש בשתי הרגליים-כאבים שורפים והרגשת נימולים בשתי כפות הרגליים.

טיפול: באופן הדרגתי הועלה מינון של דורוג'זי עד 400 מק"ג שהקל על כאבי בטן אך ללא שינוי הרגשת שריפה ונימולים ברגליים.

מה הצד הבא ?

הצגת מקרה

- נוגדי דיכאון : אמיטריפטילין (אלטרול), סימבלטה.
- נוגדי פרכוסים: גבפנטין, ליריקה.
- סטרואידים.
- מטדון -?
- לידוקאין ?
- קטאמין ?
- טיפול פולשני ?

Questions?


סוף ההרצאה!