

PROBLÉMY VNÍMANIA LIEKOVÉHO RIZIKA V SKUPINE MONOKOMPONENTNÝCH ANALGETICKÝCH PRÍPRAVKOV VO VZŤAHU K ICH SPOTREBE V SR

Jana Tisoňová¹, Roman Hudec¹, Milan Kriška¹, Tatiana Magálová², Viliam Foltán³

¹Farmakologický ústav LF UK, Bratislava

²Sekcia bezpečnosti a klinického skúšania liečiv, Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Bratislava

³Katedra organizácie a riadenia zdravotníctva FaF UK, Bratislava

Vnímanie rizika analgetickej liečby je stále aktuálnym problémom medicínskej praxe, nakoľko sa týka veľkej časti pacientov v produktívnom veku. U pacientov s chronickými algickými syndrómami môže voľná dostupnosť niektorých analgetík vyústiť do závažného poškodenia zdravia. Samotné vnímanie rizika analgetík sa premieta najmä do preferencií ich výberu a do hlásení NÚL.

Analýzovali sme celkovú spotrebu monokomponentných analgetických prípravkov v SR v rokoch 1998–2002 pomocou WHO metodológie a porovnali s dostupnými údajmi o liekovej spotrebe z Fínska a tiež údajmi z oficiálne hlásených NÚL v SR.

V spotrebe nesteroidných antiflogistík-antireumatik v oboch krajinách dominovala preskripcia ibuprofenu a diklofenaku so stúpajúcou tendenciou, klesajúci trend bol zrejmy v spotrebe indometacínu. Preskripcia opioidov bola v SR výrazne nižšia oproti Fínsku, čo súvisí aj s prehnaným vnímaním rizika takejto liečby a následne prináša so sebou nedostatočnú analgetickú liečbu. Hlásené nežiaduce účinky odzrkadľovali skôr zjavné prejavy liekového poškodenia (kožné reakcie).

Poznanie nežiaducich účinkov analgetík, spôsobu ich prevencie a aktívnejšia účasť lekára v systéme farmakovigilancie môžu výrazne prispieť ku skvalitneniu tejto liečby nielen z medicínskeho, ale aj z etického aspektu.

Kľúčové slová: monokomponentné analgetiká, nesteroidné antiflogistiká-antireumatiká, opioidné analgetiká, spotreba liekov, nežiaduce účinky.

PROBLEMS OF DRUG RISK PERCEPTION IN MONOCOMPONENT ANALGESIC AGENTS IN RELATIONSHIP TO CONSUMPTION DATA IN SLOVAK REPUBLIC

Analgesic drug risk perception remains a topical problem of medical practice because it concerns a large proportion of professionally active patients. The OTC availability of analgesics could lead to serious health damage in patients with chronic pain syndromes. Drug risk perception is reflected mostly in preferential drug choice and adverse drug reaction reports. We analyzed the total consumption of analgesic drugs in Slovak Republic between 1998 and 2002 by using WHO methodology and compared it with available data on analgesic drug consumption from Finland as well as with data on adverse drug reaction reports in Slovak Republic.

The dominance of diclofenac and ibuprofen consumption with increasing trend has been observed within the group of nonsteroidal antiinflammatory drugs in both countries. On the other hand the consumption of indometacine tended to decline. Opioid drugs prescription was markedly lower in Slovakia than in Finland, which could be related to exaggerated risk perception and may result in insufficient pain treatment. Reported adverse drug reactions reflected mostly obvious impacts of drug induced damage (skin reactions).

Knowledge of adverse drug reactions including the ways of their prevention and more active participation of medical practitioner in the pharmacovigilance system could be a great contribution to analgetic treatment from both medicinal and ethical viewpoint.

Key words: monocomponent (single) analgesics, non-steroidal antiinflammatory drugs, opioid analgesics, drug consumption, adverse drug reactions.

Úvod

Analgetická liečba je stálym problémom medicínskej praxe, najmä pokiaľ ide o riziká možného liekového poškodenia a ich percepciu. Ide o veľmi často ordinovanú symptomatickú liečbu v heterogénnej cieľovej skupine pacientov. Navyše terapeutická šírka väčšiny analgetík nie je ideálna. Doterajšie úsilie o zlepšenie bezpečnosti takejto liečby sa prejavilo v prehodnotení bezpečnostného potenciálu a následnej deregistrácii prípravkov

s vysokorizikovými látkami (fenacetín, aminofenazón, kombinácie s barbiturátmi) a tiež vývojom nových alebo inovovaných terapeutických postupov (napr. presadzovanie preferencie monokomponentných analgetík), resp. nových analgetík (preferenčné a selektívne COX-2 inhibítory, metamizol, kombinácie NSA s misoprostolom, nové galenické formy analgetík). Uvedené opatrenia a postupy však doteraz problém rizikovosti analgetickej farmakoterapie uspokojivo nevyriešili, navyše niektoré

z nich rozšírili paletu nežiaducich účinkov, napríklad nedávne štúdie so selektívnymi COX-2 inhibítormi potvrdili zvýšené riziko ateroskrotických príhod pravdepodobne v dôsledku supresie COX-2 dependentnej tvorby prosta-cyklínu v endotelových bunkách (1, 2).

Zvlášť zraniteľní v zmysle liekového rizika sú pacienti na dlhodobej analgetickej liečbe. Odhaduje sa, že chronickou bolesťou trpí až 46,5% obyvateľstva (3). Nezriedka ide o samoliečiteľstvo voľne predajnými analgetickými

prípravkami z rôznych dôvodov (nedostatok času, intelektové a socio-ekonomické faktory pacienta, strach z lekárskeho vyšetrenia, neochota spolupracovať s lekárom a iné), ktorými sa zvyšuje riziko poškodenia zdravia pri nevhodne zvolenom prípravku, resp. jeho dávke v mylnej predstave o neškodnosti OTC liečiv. Navyiac u pacientov na dlhodobej farmakoterapii a v staršom veku sa môže takáto liečba podceňovať alebo zanedbať v prípade výskytu zdravotných komplikácií a neskôr „vypadne“ zo zreteľa ako možná kľúčová príčina nežiaduceho účinku alebo faktor liekovej interakcie.

Samotné hodnotenie rizika má svoje obmedzenia v rámci identifikácie určitých symptómov ako indikátorov možného liekového poškodenia. Predovšetkým organotoxické nežiaduce účinky môžu v príčinnej súvislosti s liečbou analgetickými prípravkami uniknúť vzhľadom k latencii nástupu reakcie, ohraničeným možnostiam diagnostiky a ich menej frekventnému výskytu. Bezpečnosť farmakoterapie je v priamej úmernosti k vnímaniu rizika a je zároveň jedným z najdôležitejších princípov kvality farmakoterapie (4, 5).

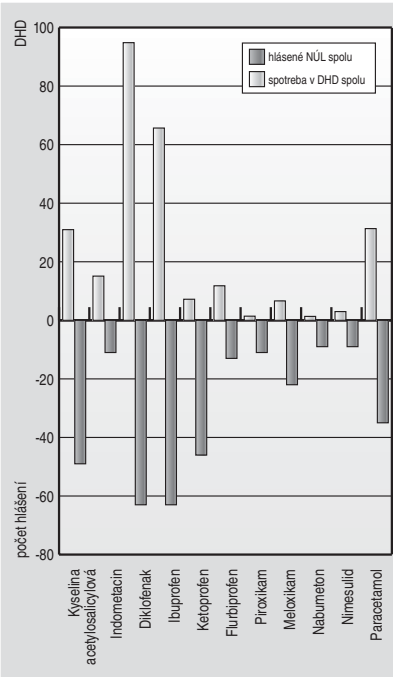
Možné riziko liekov vrátane analgetík sa odráža predovšetkým v preferenciách jednotlivých prípravkov v rámci preskripcie a následne v ich celkovej spotrebe. V menšej miere sa to premieňa do spontánných hlásení nežiaducich účinkov liekov (NÚL), keďže úroveň hlásení je vo všeobecnosti veľmi nízka – odhadom menej ako 1 % skutočných hlásení, pričom spontánne monitorovanie nežiaducich účinkov je kľúčovou metódou farmakovigilancie (4).

Metódy

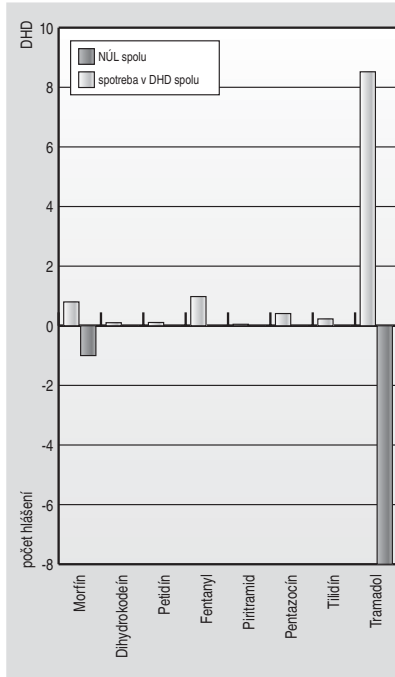
Informačný materiál o spotrebe sme získali z databáz Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv, údaje o liekových spotrebách vo Fínsku v rokoch 1998–2002 sme získali z materiálov fínskeho Národného úradu pre liečivá a Inštitútu pre sociálne poistenie. Údaje o hláseniach NÚL v SR sme získali v spolupráci so Sekciou bezpečnosti a klinického skúšania liečiv Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv v SR.

Percepciu rizika sme hodnotili nepriamymi indikátormi spotreby liekov a oficiálne hlásených NÚL, ktoré odrážali viac percepciu lekárov u spravidla predpisovaných alebo odporúčaných analgetík. Analyzovali sme celkovú spotrebu (viazanú na recept aj voľnopredajnú) monokomponentných analgetických prípravkov v rokoch 1998–2002 pomocou WHO metodológie ATC/DDD (anatomická, terapeutická a chemická klasifikácia/denné definované dávky) platnou v roku 2002 a prepočtu na DHD (denné definované dávky na 1 000 obyvateľov a deň). Takto vyjadrenú spotrebu sme u vybraných – indikátorových analgetík porovnali s údajmi o liekovej spotrebe z Fínska. Ako

Graf 1. Hlásené nežiaduce účinky vo vzťahu k spotrebe za roky 1998–2002 – NSA



Graf 2. Hlásené nežiaduce účinky vo vzťahu k spotrebe – opioídne analgetiká



jeden z možných indikátorov vnímania rizika sme kalkulovali pomer hlásených NÚL na spotrebované DHD jednotlivých analgetík.

Výsledky

Prehľad hlásených NÚL vo vzťahu k ich spotrebe v skupinách s najvyšším objemom spotreby znázorňujú grafy 1 a 2. Najviac predpisovaným analgetikom zo skupiny nesteroidných antiflogistik-antireumatík boli diklofenak, po ňom nasledoval ibuprofen, po ktorých bolo zaznamenaných aj najviac hlásených NÚL. Vzhľadom k spotrebe bolo pomerne viac NÚL po salicylátoch, meloxicame a ketoprofene (graf 1).

V oboch porovnávaných krajinách boli najčastejšie predpisovanými analgetikami ibuprofen a diklofenak (graf 3), pričom na Slovensku v celom sledovanom období dominoval diklofenak a vo Fínsku ibuprofen. V skupine opioídnych analgetík výrazne prevažovala

preskripcia tramadolu v SR aj vo Fínsku, po ktorom je proporcionálne hlásených aj najviac NÚL (graf 4). Inak bola preskripcia opioíдов celkovo v porovnaní s Fínskom veľmi nízka. Vzostup preskripcie zaznamenala skupina fenylypiperidínových derivátov, na ktorej sa podieľal predovšetkým fentanyl pre dostupnosť vo výhodnej transdermálnej forme s postupným 72 hodinovým uvoľňovaním.

Z celkového počtu 3249 hlásených NÚL v rokoch 1998–2002 bolo 412 po analgetikách, pričom 341 bolo po nesteroidných monokomponentných prípravkoch, 54 po kombinovaných prípravkoch a len 7 po opioídoch. Kvalitatívne najčastejšie popisovanými NÚL po monokomponentných prípravkoch boli kožné prejavy s výnimkou nabumetónu, kde prevažovali gastrointestinálne účinky. Prehľad hlásených NÚL podľa účinných látok udáva tabuľka 1. Kvalitatívne prevažovali kožné NÚL – konkrétne

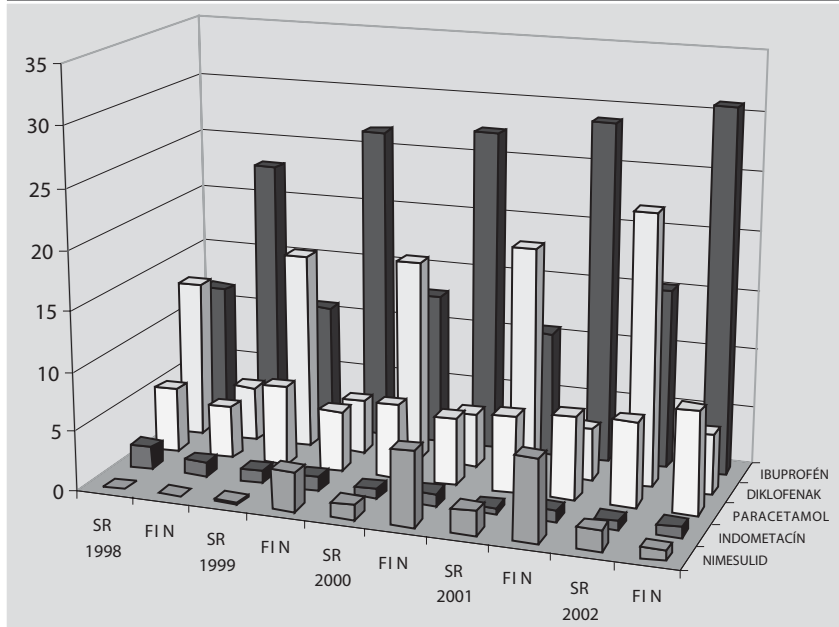
Tabuľka 1. Pomer ADR/DHD v skupine vybraných monokomponentných analgetických prípravkov (podľa účinných látok) v rokoch 1998–2002

	1998	1999	2000	2001	2002
kyselina acetylosalicylová	1,52	1,98	1,88	0,36	0,49
indometacin	0	3,73	3,75	4,16	0,0094
diklofenak	0,52	0,91	0,94	0,47	0,56
ibuprofen	0,86	0,82	0,77	0,85	1,38
ketoprofen	10,94	10,09	9,16	5,91	1,14
flurbiprofen	0,65	0	2,23	1,25	0
piroxicam	0	11,42	5,4	11,76	0
meloxicam	8	4,3	0	6,74	0,48
nabumeton	4,76	0	3,57	21,73	6,66
nimesulid	0	0	6,45	3,96	0,84
paracetamol	1,84	1,64	0,47	1,08	0,63
morfin	0	0	6,66	0	0
tramadol	1,06	3,01	0,57	0,19	0,80

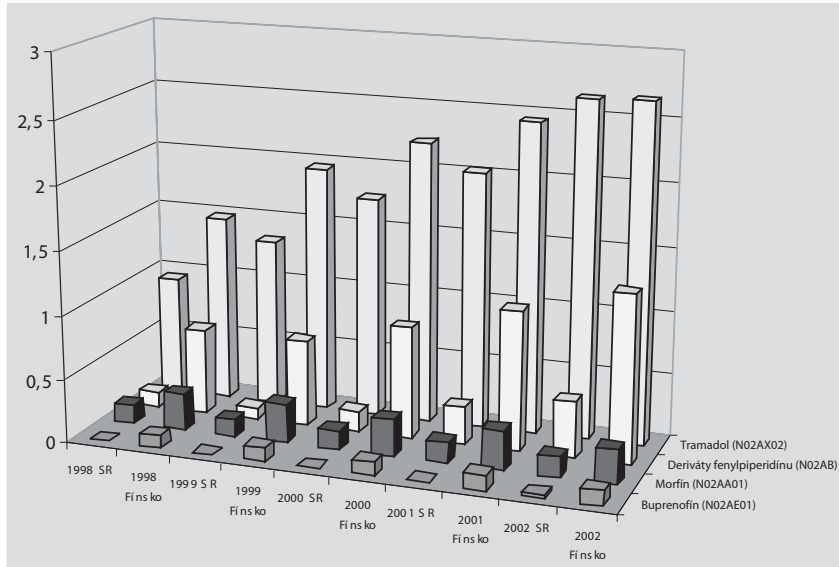
Tabuľka 2. Prehľad typov hlásených nežiaducich účinkov v rokoch 1998–2002 podľa účinnej látky

	kožné	GIT	KVS	CNS	Angioedém	iné spolu
kyselina acetylosalicylová	41	1	0	2	5	0
ibuprofén	36	3	6	3	7	8
paracetamol	27	0	0	1	1	6
diklofenak	50	8	0	2	2	1
indometacín	4	1	1	0	1	4
ketoprofén	42	3	0	2	2	1
flurbiprofén	9	2	1	0	1	2
piroxikam	7	1	0	0	1	2
meloxicam	6	4	1	2	0	9
nabumetón	4	5	0	0	0	0
nimesulid	8	0	0	0	0	1
iné spolu	5	0	0	0	0	1

Graf 3. Porovnanie spotreby vybraných nesteroidných antiflogistík-antireumatík v rokoch 1998–2002 SR vs. Fínsko



Graf 4. Porovnanie spotreby vybraných opioidných analgetík v rokoch 1998–2002 SR vs Fínsko



ne v sledovaných rokoch v skupine NSA mali podiel 70,08 % (234 hlásení), ďalej nasledovali gastrointestinálne 7,62 % (26 hlásení), angioedém 5,86 % (20 hlásení), CNS 3,51 % (12 hlásení) a kardiovaskulárne 2,63 % (9 hlásení). Ostatné NÚL tvorili 10,26 % (34 hlásení). Pomer hlásených NÚL a objemu spotreby jednotlivých prípravkov odrážal kvantitatívne rizikovosť jednotlivých účinných látok iba čiastočne, a to v prípade indometacínu, kyseliny acetylosalicylovej a piroxikamu, viď tabuľka 2.

Diskusia

V skupine analgetík doteraz nepoznáme analgetikum, ktoré by malo vyváženú vysokú účinnosť a dostatočne širokú úroveň bezpečnosti. V súčasnosti používané spektrum analgetických prípravkov je aj výsledkom dlhodobého úsilia národných komisií pre bezpečnosť liekov vo vyspelých krajinách (škandinávskych krajinách, U.S.A., Veľkej Británii, Francúzsku, Austrálii). Údaje o spotrebe analgetík v tejto krajine sú súčasťou znakov hodnotenia úrovne jej zdravotníctva. Preskripcia analgetík, najmä neopioidných v SR je pomerne vysoká a má dlhodobo porovnateľné utilizačné tendencie ako Česká republika (6, 7, 8).

V spotrebe NSA sú v sledovanom období viaceré trendy preskripcie na Slovensku podobné s Fínskom, napríklad spotreba paracetamolu s miernym nárastom a indometacín s klesajúcim trendom, ktorý je možno hodnotiť pozitívne vzhľadom na profil jeho NÚL. Vyššia celková spotreba ibuprofenu v porovnaní s diklofenakom bola vo Fínsku, naopak na Slovensku bola vyššia spotreba diklofenaku, čo môže naznačovať odlišné vnímanie skutočného rizika oboch účinných látok. Spomínané látky patria spolu s paracetamolom a kyselinou acetylosalicylovou medzi voľnopredajné liečivá a preto sa do ich spotrieb odrážajú aj faktory ovplyvňujúce výber lieku samotným pacientom ako osobnosť lekárnik alebo reklama farmaceutických firiem.

Narastajúcu spotrebu nimesulidu vo Fínsku s následným prudkým poklesom v roku 2002 je možné dať do súvisu s počiatkovými očakávaniami vylepšeného bezpečnostného profilu a nárastom dôkazov o závažných hepatotoxických účinkoch s fatálnymi následkami (9, 10, 11). Podľa správy EMEA z r. 2002 (12) je riziko hepatotoxického poškodenia porovnateľné s diklofenakom. V porovnaní s Fínskom sú najmarkantnejšie rozdiely v spotrebe opioidných analgetík. Nízka preskripcia opioidov súvisí s rezervovaným postojom, ktorý vyplýva zo strachu z NÚL a tak poukazuje na nesprávnu percepciu rizika. Klinická prax ukazuje, že tieto obavy sú nezriedka prehnane a liečba bolesti napriek všetkým odporučeniam zostáva u nás podcenenou najmä v pediatrickej praxi, ale aj v liečbe dospelých (13).

Dokumentované trendy v spotrebách analgetík naznačujú, že vo Fínsku je pružnejšia reakcia na signály liekového rizika v porovnaní s našou krajinou. V objeme preskripcie zohrávajú úlohu aj sociálno-kultúrne faktory krajiny, ktoré sa premietajú do rozhodovacieho procesu vo výbere analgetika u samotného pacienta, najmä v onkológii. Navyše v liečbe chronickej nemalignej bolesti sa opioidy uplatňujú len minimálne.

Osobitným problémom je situácia v spontánných hláseniach NÚL monokomponentných analgetík. Kvantitatívne ani kvalitatívne hlásené NÚL po analgetikách neodrážali celkom ich skutočný výskyt. Relatívne vyšší podiel hlásených nežiaducich účinkov po ketoprofénе, indometacine a piroxikame bol v súlade s výsledkami iných autorov (14). Za celé 5-ročné obdobie bolo na Slovensku zaznamenané len 1 hlásenie hepatotoxického poškodenia po nimesulide. Prekvapivá je absencia hlásenia renálnych NÚL po NSA, kde je problémom nielen obtiažna diagnostika, ale aj podhodnotenie tohto typu nežiaduceho účinku vo vzťahu k farmakoterapii. Celkovo nízka spolupráca lekárov v oblasti spontánneho monitorovania NÚL vytvára komunikačné bariéry medzi medicínskymi profesionálmi a autoritami v procese hodnotenia liekového rizika a môže sa neskôr podieľať na nesprávnych preskripčných návykoch. Systém farmakovigilancie na Slovensku má dlhoročnú tradíciu, v rámci bývalého Československa patrí medzi zakladajúce krajiny WHO systému medzinárodného monitorovania bezpečnosti liekov. O to viac je potrebné túto činnosť podporovať a hľadať možnosti

jeho zdokonaľovania takým spôsobom, aby pri neprehľadnom množstve administratívnych povinností sa často spontánne hlásenia nedostávali do úzadia pozornosti.

Hodnotenie percepcie rizika je zložitý proces, kde najjednoduchšie priame aj nepriame metódy naznačujú cestu a sú cieľom projektu, ktorý naše pracovisko rieši v rámci samostatného projektu. V súčasnosti prebieha dotazníková akcia zameraná na percepciu rizika analgetík zo strany pacienta.

Záver

Pre umožnenie bezpečnej a racionálnej farmakoterapie bolesti v praxi je potrebné

získanie dostatočného množstva informácií týkajúcich sa percepcie jej rizika, keďže táto je kľúčová v rozhodovacom procese výberu lieku. V našej práci sme sa zamerali na niektoré signály rizika monokomponentných analgetík, ktoré naznačujú neprimerané vnímanie ich reálnych rizík, najmä pokiaľ ide o liečbu opioidnými analgetikami a spontánne hlásenia NÚL, kde dominujú skôr zjavné prejavy liekového poškodenia (kožné reakcie). Preto sú dôležité edukačné aktivity a organizačné opatrenia zamerané na zlepšenie aktivít systému farmakovigilancie.

Táto publikácia vznikla za podpory grantu UK/101/2004.

Literatúra

1. Murhherjee D, Nissen S, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *J Am Med Assoc* 2001; 286: 954–959.
2. Garret A, Fitzgerald MD. Coxibs and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 1709–1711.
3. Elliot AM, Smith BH, Penny KI, Smith WC, Chambers WA. The epidemiology of chronic pain in community. *Lancet* 1999; 354: 1248–1252.
4. Kriška M. Riziko liekov v medicínskej praxi. *SAP, Bratislava*, 2000: 474.
5. Kriška M, Payer J, Novák I, Ježová D. Hodnotenie rizika liekov vo vzťahu k jeho percepcii. *Klin Farmakol a farma* 2003; 14: 12–16.
6. Višňovský P. Nesteroidné antiflogistiká – farmakologické aspekty výberu. *Slovakofarma Rev* 1996; VI: 87–88.
7. Doležal T, Němeček K, Kršiak M. Vývoj spotreby analgetík a nesteroidných antireumatík v Českej republike 1990–2000. *Čs Fyziol* 2001; 50: 157–158.
8. Štika L, Dvořák P, Horácková M, Prokeš M, Kocourková M. Úvahy kolem spotřeby analgetik a antiflogistik. I. Česko-Slovenská konference klinické farmakologie, Rožnov pod Radhoštěm, 16. 10.–18. 10. 2003, Abstrakta: 51.
9. Sbeit W, Krivoy N, Shiller M, Farah R, Cohen HI, Strumiger L, Reshef R. Nimesulide induced acute hepatitis. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 1049–1051.
10. Schattner A, Sokolovskaya N, Cohen J. Fatal hepatitis and renal failure during treatment with nimesulide. *J Int Med*, 2000; 247: 153–155.
11. Suchý D, Reichl M. Moderní nesteroidní antireumatika: klady a zápory. *Klin Farmakol Farm* 2003; 17: 166–169.
12. CPMP 22–24 July Plenary meeting, 1 august 2003; EMEA/ACMP/3754/03.
13. Božeková L. Opioidné analgetiká. In: Kriška M. Riziko liekov v medicínskej praxi. *SAP, Bratislava*, 2000: 354–365.
14. McDonald TM, Beard K, Bruppacher R, Hasford J, Lewis M, Logan RF, McNaughton D, Tuber B, Bitter P, vanGanse E, Moore N. The safety of drugs for OTC use: what evidence is required for an NSAID switch? *Pharmacoepidemiol and Drug Saf*, 2002; 11: 577–584.

www.klinickafarmakologie.cz