

Świadomość potencjalnej nefrotoksyczności leków przeciwbólowych wśród pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w opiece ambulatoryjnej

Paweł POZNAŃSKI
Małgorzata SOJKA
Mariusz KUSZTAL
Anna SMYK-KOSIK
Marian KLINGER

Katedra i Klinika Nefrologii i Medycyny
Transplantacyjnej Uniwersytetu Medycznego
im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
Kierownik:
prof. dr hab. n. med. *Marian Klinger*

Słowa kluczowe:

- niesteroidowe leki przeciwzapalne
- NLPZ
- niepożądane działania leków
- nefrotoksyczność

Key words:

- non-steroidal anti-inflammatory drugs
- NSAIDs
- adverse drug reaction
- nephrotoxicity

Dane z analizy polskiego rynku farmaceutycznego wskazują, że środki przeciwbólowe należą do najczęściej kupowanych farmaceutyków zarówno w aptekach jak i obrocie pozaaptecznym. W artykule przedstawiono wyniki badania ankietowego na temat wiedzy o nefrotoksyczności i działaniach ubocznych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) oraz paracetamolu. Badanie przeprowadzono wśród 55 osób hemodializowanych i 115 pacjentów Przychodni Nefrologicznej i Transplantacyjnej Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu. Kwestionariusz składał się z 29 pytań dotyczących przeszłości chorobowej, w tym historii farmakoterapii pacjenta. Wyniki badania wskazują na niską świadomość potencjalnych działań niepożądanych leków przeciwbólowych. Tylko co drugi respondent przerwałby terapię lekiem przeciwbólowym z powodu skutków ubocznych, a jedynie połowa tych osób zgłosiłaby się z objawami uszkodzenia nerek do lekarza. Potwierdza to fakt niewystarczającej wiedzy o potencjalnych skutkach ubocznych leków przeciwbólowych wśród pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. Niezbędna jest rzetelna i jasna informacja o profilu bezpieczeństwa leków przeciwbólowych podczas wizyty u nefrologa, najlepiej w formie przekazu ustnego i pisemnego. Niestety nie można polegać na właściwym przekazywaniu ostrzeżeń o możliwych dla zdrowia skutkach ubocznych czy interakcjach leków przeciwbólowych w punktach sprzedaży.

(NEFROL. DIAL. POL. 2016, 20, 201-204)

The awareness of potential nephrotoxic reactions induced by analgesics among patients with chronic kidney disease in outpatient setting

According to the analysis of the Polish pharmaceutical market, analgesics are one of the most popular class of drugs. This paper presents the results of a questionnaire on the awareness of the potential nephrotoxicity of medications, such as non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and acetaminophen. The survey was conducted among 55 hemodialysed and 115 of renal outpatient of University Hospital in Wrocław, Poland. The questionnaire consisted of 29 inquiries of a medical history, including pharmacotherapy. Survey results indicate a low awareness of adverse reactions. Every second respondent would discontinue painkiller therapy due to side effects that indicate possible kidney malfunction, but only just over half of those people would visit the physician, what confirms the improper knowledge about potential side effects of analgesics. The results underline the necessity of reliable, professional information for patients in an understandable manner about the possible health-important side effects and significant interactions for such a broadly available drugs.

(NEPROL. DIAL. POL. 2016, 20, 201-204)

Wstęp

Dane z analizy rynku lekowego w Polsce wskazują, że preparaty przeciwbólowe są jedną z najpopularniejszych grup leków, chętnie kupowanych przez pacjentów. Według raportu polskiego rynku farmaceutycznego za rok 2012, tj. okres, w którym przeprowadzono badanie ankietowe, 78% Polaków kupowało leki dostępne bez recepty (ang. *over the counter* – OTC). Drugie miejsce pod względem częstości kupowanych, były leki z preskrypcji lekarza – refundowane – 68%. Dalej plasowały się suplementy diety, wybierane przez 63% społeczeństwa oraz leki przepisywane przez

lekarza – pełnopłatne – 58% i kosmetyki dostępne w aptekach – 38%. W tamtym czasie, spośród wybieranych leków OTC, 85% respondentów wybierało środki przeciwbólowe. Jednocześnie 84% zapytanych także kupowało leki „na przeziębienie i gripę”, niejednokrotnie będące preparatami złożonymi z więcej niż jednej substancji czynnej. Kolejne miejsca zajmowały witaminy – 77% oraz leki „gastryczne” – 32% [1]. Udział poszczególnych substancji czynnych w rynku leków przeciwbólowych kształtuje się w sposób następujący: paracetamol – 43%, kwas acetylosalicylowy – 30%, ibuprofen – 27% [2].

W latach 2012 - 2016 obserwowano

Adres do korespondencji:

Paweł Poznański
Katedra i Klinika Nefrologii i Medycyny
Transplantacyjnej Uniwersytetu Medycznego
im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
tel. +48717332500
fax +48717332509
e-mail: pawel.poznanski@gazeta.pl

wzrost rynku aptecznego. W analizowanym okresie między styczniem 2012 a styczniem 2016 sprzedaż produktów OTC wzrosła o ponad 25% [3]. Rok 2015 uważany jest w tym okresie za szczególnie dobry – wartość (jedynie aptecznego) rynku OTC wyniosła 12,3 mld zł czyli o ponad 7,5% więcej niż w roku poprzedzającym. W wartościach bezwzględnych to prawie 0,9 mld zł więcej rok do roku. Ogromną dynamikę wzrostu zanotował w tym okresie rynek sprzedaży wysyłkowej leków OTC – przyrost wartości tego rynku wyniósł 55,5% [4].

Łatwo dostępne (jako OTC) leki przeciwbólowe - niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), takie jak kwas acetylosalicylowy, ibuprofen, metamizol, naproksen, poprzez hamowanie syntezy prostaglandyn (PG) mogą uszkadzać nerki. Znany wśród nefrologów jest efekt zaburzenia autoregulacji przepływu krwi przez nerek i hemodynamiki w kłębuszku nerkowym po zastosowaniu NLPZ, szczególnie w połączeniu z inhibitorami enzymu konwertującego angiotensynę [5,6].

Zahamowanie przez NLPZ syntezy PGE2 i PGI2 może przyczynić się do rozwoju zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej, ostrej lub przewlekłej nefropatii cewkowo-śródmiąższowej, martwicy brodawek nerkowych, ostrego uszkodzenia nerek, rozwoju przewlekłej choroby nerek oraz zespołu nerczycowego [7,8].

Preparaty NLPZ istotnie zwiększają ryzyko powstania nadżerek i krwawień z przewodu pokarmowego, pogorszenia kontroli ciśnienia tętniczego i wolemii, zwłaszcza u pacjentów predysponowanych schyłkową niewydolnością nerek [9,10].

Zestawienie znanych zagrożeń związanych ze stosowaniem NLPZ oraz danych o rosnącej sprzedaży i konsumpcji środków przeciwbólowych rodzi pytanie czy pacjenci ze schorzeniami nerek są dostatecznie świadomi ryzyka, towarzyszącego przyjmowaniu leków z grupy NLPZ.

Celem badania była analiza stanu wiedzy na temat potencjalnych działań niepożądanych leków przeciwbólowych; niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) oraz paracetamolu, w tym, przede wszystkim, świadomości ich potencjału nefrotoksycznego, wśród pacjentów poradni nefrologicznej, transplantologicznej oraz pacjentów stacji dializ.

Material i metodyka

Badanie przeprowadzone było w formie anonimowej, środowiskowej ankiety składającej się z 29 pytań. Zawierała ona 6 pytań weryfikujących dane demograficzne oraz 23 pytania dotyczące danych medycznych, w tym aktualnej farmakoterapii, danych ilościowych i jakościowych dotyczących leczenia przeciwbólowego, wiedzy na temat przyjmowanych leków przeciwbólowych (sposoby pozyskiwania wiedzy, zapoznanie się z załączonymi informacjami o leku, potencjalne działania niepożądane tych leków) oraz o jakość komunikacji z personelem medycznym i farmaceutycznym. Pytania zwarte w kwestionariuszu i ich zrozumienie testowano przed ostatecznym zatwierdzeniem na próbie 15 osób z wykształceniem podstawowym, średnim oraz wyższym, w wieku między 24 a 65 lat, w celu potwier-

dzienia ich jasności i percepcji - w opinii osób testujących pytania były precyzyjne i zrozumiałe. Kwestionariusz opiniował także psycholog i dwóch nefrologów – wszyscy niezwiązani z badaniem. Ankieta była ostatecznie rozdana kolejnym 250 pacjentom: w czasie ich planowych sesji hemodializacyjnych (100 pacjentów) oraz w ambulatorium nefrologicznym i transplantologicznym (150 pacjentów) Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu (USK) na przełomie października i listopada 2012 roku. Dorośli pacjenci stacji dializ, którzy otrzymali ankietę (100 z 116 wszystkich hemodializowanych; 86%) byli objęci dializoterapią co najmniej od 3 miesięcy, natomiast pozostali (150) byli objęci stałą opieką Poradni Nefrologicznej i Transplantacyjnej USK (150 z 2976 ; 5%). Na badanie ankietowe uzyskano pisemną zgodę dyrekcji szpitala oraz zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu.

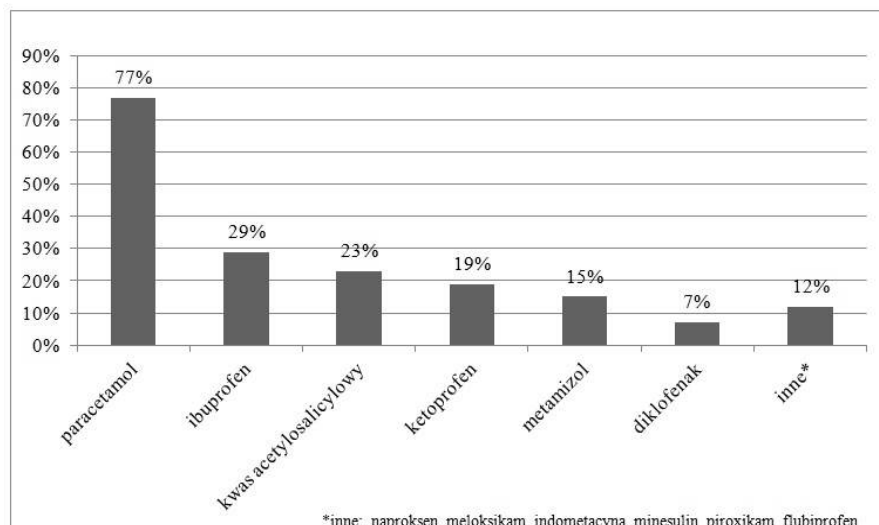
Wyniki

Zwrot ankiety uzyskano od 170 pacjentów: 89 kobiet (52,4%) i 81 (47,6%) mężczyzn (współczynnik zwrotu – 68%), 55 pacjentów hemodializowanych oraz 115 pacjentów poradni nefrologicznej i transplantacyjnej w stadium 2-5 przewlekłej choroby nerek (PChN). Średnia wieku wyniosła $53,6 \pm 15$ lat (zakres 21-78 lat). Przeważała grupa osób z wykształceniem

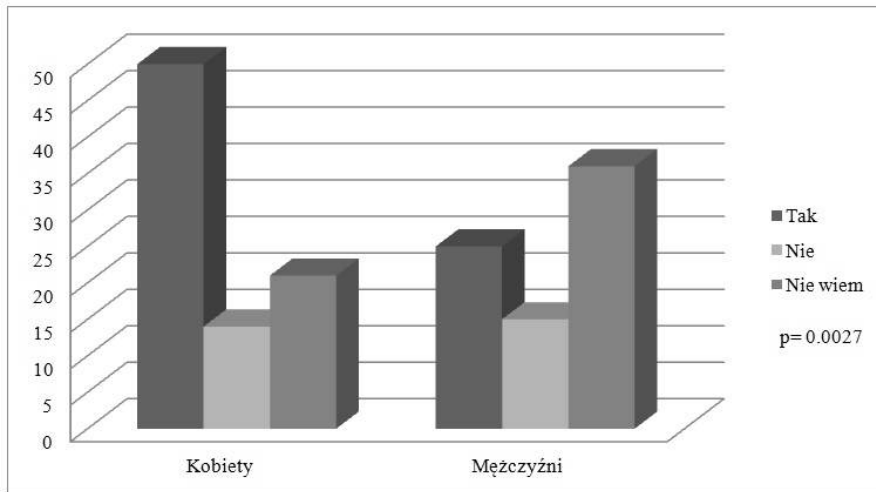
średnim – 45%, następnie plasowały się grupy osób z wykształceniem zawodowym – 22% oraz wyższym – 21% (Tab.I). 84% ankietowanych pacjentów korzysta z leków przeciwbólowych. Pośród powyższych pacjentów do przyjmowania poszczególnych NLPZ przyznawało się odpowiednio: ibuprofen - 29%, kwas acetylosalicylowy - 23%, ketoprofen – 19%, metamizol – 15%, diklofenak – 7%, jednakże największa grupa pacjentów, 77%, deklarowała przyjmowanie preparatów paracetamolu, o potencjalnie bezpieczniejszym profilu stosowania. 12% respondentów wskazywała inne leki przeciwbólowe (Ryc. 1). W obu badanych grupach tj. pośród pacjentów poradni oraz pacjentów hemodializowanych, powyższe wyniki kształtowały się sposób zbliżony, z tą jednak różnicą, że wśród osób hemodializowanych drugą pozycję zajmował ketoprofen (36%), zaś wśród pacjentów poradni plasował się on na miejscu piątym (11%). 15% respondentów twierdzi, że przyjmuje leki przeciwbólowe inaczej niż w sposób zalecany przez ułotkę bądź lekarza. 10% respondentów podało, że jednocześnie przyjmowało kilka różnych preparatów. Z analizy ankiet wynika, iż 6% osób przyjmujących leki przeciwbólowe przyjmowało jednocześnie kilka (przynajmniej dwa) preparatów z identyczną substancją czynną (w 75% był to paracetamol). Główną przyczyną przyjmowania leków przeciwbólowych były

Tabela I
Dane demograficzne ankietowanych.
Demographics of respondents.

		Ogłem	PChN	Hemodializa
Płeć	Kobiety	89	65	24
	Mężczyźni	81	50	31
Wiek	Ogółem	54,23	51,02	61,08
	Kobiety	55,65	52,93	60,00
	Mężczyźni	54,53	55,19	53,83
Wykształcenie	Wyższe	35	22	13
	Średnie	77	55	22
	Zawodowe	40	28	12
	Podstawowe	18	11	7



Rycina 1
Procentowy udział substancji stosowanych przez ankietowanych.
The percentage of substances used by the respondents.



Rycina 2
Świadomość działań niepożądanych wśród ankietowanych.
 Awareness of adverse reactions among respondents.

bóle głowy – 44%. Bóle mięśniowo-stawowe podawane były jako przyczyna przyjmowania leków przez 30% ankietowanych. Kolejne miejsca wśród przyczyn zajmowały: przeziębienie – 29%, gorączka – 22% oraz bóle zębów – 7%. 73% respondentów podawało, że przyjmuje w leczeniu bólu pojedynczą dawkę leku, zaś 1% ankietowanych przyjmuje wiele (przekraczając zalecenia) dawek w ciągu dnia. 17% respondentów uważa, że leki stanowiące temat badania nie posiadają żadnych działań niepożądanych i mają wpływ jedynie na „źródło bólu”, a 33,5% nie było w stanie wypowiedzieć się na ten temat. Więcej kobiet niż mężczyzn (48 vs 21, $p=0,0027$) miało świadomość działań niepożądanych leków przeciwbólowych (Ryc. 2). Połowa respondentów było świadomych możliwości uszkodzenia nerek przez NLPZ ale z pośród tych pacjentów, 55,2% nie zaniepokoiłyby objawy mogące świadczyć o uszkodzeniu nerek w związku z przyjmowaniem NLPZ. Jedna trzecia ankietowanych nie wspomina swoim nefrologom o przyjmowaniu NLPZ. 74% ankietowanych pacjentów przyznaje się do czytania załączonej ulotki informacyjnej w całości lecz 26% respondentów podaje, że nie rozumie treści ulotek częściowo lub w całości. Podczas kupowania leków przeciwbólowych w aptece tylko 32% respondentów przyznaje, że była pytana przez aptekarza o przewlekłe schorzenia a 21% przyznaje, że aptekarz sugerował im skorzystanie z paracetamolu (jako leku bezpieczniejszego). Tylko co drugi ankietowany przerwałby przyjmowanie leków przeciwbólowych w związku z wystąpieniem działań niepożądanych, a jedynie połowa z nich skorzystałaby w związku z tym z wizyty lekarskiej.

Omówienie

Z przytoczonych we wstępie danych wynika, że szeroko dostępne leki zwalczające ból i gorączkę są produktami, po które chętnie sięga większość Polaków [1]. Jednocześnie, według art. 57. Ustawy Prawo Farmaceutyczne leki OTC mogą być reklamowane w przestrzeni publicznej [11]. W przypadku leków przeciwbólowych, koncerny farmaceutyczne szeroko korzystają z powyższej możliwości, podając przy tym,

że leki te cechują się bezpieczeństwem stosowania i działaniem przyczynowym. Przewiduje się, iż z powodu wyższych cen w aptekach wrośnie sprzedaż środków przeciwbólowych w sklepach, kioskach, na stacjach benzynowych i dyskontach. W przypadku pacjentów z rozpoznana PChN, wiele z szeroko dostępnych leków przeciwbólowych może dalej upośledzić czynność nerek lub ujawnić niepożądane objawy pozanerkowe. Wyniki Amerykańskich badań przeprowadzonych przez Plantinga i wsp. na grupie 12065 uczestników wskazują na konieczność ewaluacji przyjmowania NLPZ wśród pacjentów z przewlekłą chorobą nerek przez personel medyczny oraz ostrożności w ordynowaniu NLPZ u tych pacjentów [12]. Problem wiedzy o lekach przeciwbólowych dostrzegany jest też w innych częściach świata. Grupa badaczy z Pakistanu przeprowadziła badania pośród pracowników naukowych uczelni wyższej. Badanie dotyczyło wiedzy o popularnym w grupie badanej leku - ibuprofenie. Liczebność grupy wynosiła 250 osób z czego 197 nie było związanych z wydziałem farmaceutycznym. W grupie niezwiązanej z farmacją 61% respondentów nie było świadomych jakichkolwiek działań niepożądanych badanego leku, a 15% z nich nie było świadomych żadnych interakcji ibuprofenu [13]. W Polsce sprzedaż leków uregulowana jest treścią Ustawy Prawo Farmaceutyczne [11]: pozwala ona w myśl brzmienia artykułu 71. na obrót lekami dostępnymi bez recepty w placówkach obrotu pozaaptecznego tj.: sklepach zielarsko-medycznych, ze specjalnym zaopatrzeniem medycznym i sklepach ogólnodostępnych. W dwóch ostatnich wymagana, wystarczającą kwalifikację osoby wydającej leki, według rozporządzenia wydanego przez Ministra Zdrowia, stanowić może wiedza zaczerpnięta z ulotki załączonej do leku [14]. Badania Noeles i wsp. z połowy lat dziewięćdziesiątych weryfikowały wpływ prawodawstwa farmaceutycznego na występowanie nefropatii analgetycznej. Autorzy porównywali w swojej analizie wzorce prawne dotyczące sprzedaży nienarkotycznych leków przeciwbólowych, występujące w krajach europejskich: wykazali, że bardziej restrykcyjna polityka dotycząca leków OTC

skutkowało zmniejszeniem występowania nefropatii analgetycznej [15]. Wyniki przedstawionego badania ankietowego, które ma swoje oczywiste ograniczenia (liczebność, jeden ośrodek, brak odniesienia do stężenia kreatyniny w surowicy) sugerują, iż pacjenci z PChN mają relatywnie niską świadomość możliwości wystąpienia działań niepożądanych przy stosowaniu NLPZ.

Podsumowanie

Powyższe wyniki wskazują na potrzebę profesjonalnego, jasnego oraz zrozumiałego informowania pacjentów poradni nefrologicznych i stacji dializ o możliwych, istotnych dla zdrowia działaniach niepożądanych leków przeciwbólowych. Informacja powinna być dostępna jednocześnie ze strony lekarza prowadzącego jak i przez realizację tzw. opieki farmaceutycznej [16]. Realizacja postulatu opieki farmaceutycznej nie jest jednak możliwa przy szeroko dostępnym handlu lekami OTC w placówkach obrotu pozaaptecznego, zwłaszcza sklepach ogólnodostępnych. Kluczową staje się więc rzetelna i jasna informacja dotycząca leków przeciwbólowych udzielona przez lekarza specjalistę, prowadzącego leczenie w poradni lub opiekującego się pacjentem na stacji dializ, w postaci pogłębionej rozmowy odbywającej się podczas pierwszej wizyty i przypominania podstawowych informacji podczas następnych spotkań. Prócz formy ustnej, należy również przekazywać w formie pisemnej podstawowe informacje na temat leków potencjalnie szkodliwych. Dobrą praktyką jest umieszczanie na kartach informacyjnych leczenia szpitalnego, prócz informacji o lekach przeciwwskazanych, klauzuli informującej o bezpiecznych lekach przeciwbólowych z podaniem konkretnych przykładów.

Powyższe konstatacje powinny skłonić do pogłębionej refleksji o wadach zgody na obrót lekami poza aptekami i punktami aptecznymi, gdzie pacjenci pozbawieni są informacji o leku, gdyż sprzedaż prowadzą handlowcy bez specjalistycznej wiedzy farmaceutycznej.

Pismienictwo

1. **Raport PMR:** „Rynek produktów OTC w Polsce 2012. Prognozy rozwoju na lata 2012-2014” Listopad 2012. www.pmrpublications.com/product/Rynek-OTC-Polska-2012 dostęp z dnia 31.01.2014.
2. **Rośnie wartość rynku leków przeciwbólowych:** <http://www.rynekzdrowia.pl/Farmacja/Rosnie-wartosc-ryнку-leków-rzeczibólowych,135387,6.html> dostęp z dnia 20.02.2016.
3. **PharmaExpert podsumowuje rynek farmaceutyczny – raport dla mediów:** <http://www.pharmaexpert.pl/raport-dla-mediow/1>, dostęp z dnia 13.03.2016
4. **Rynek apteczny motorem wzrostów w 2015 roku:** <http://www.rynekapteki.pl/marketing-i-zaradzanie/rynek-apteczny-motorem-wzrostow-w-2015-roku,12509.html>, dostęp z dnia 13.03.2016.
5. **Bailey MA, Shirley DG, Unwin RJ. Renal Physiology.** W: *Comprehensive Clinical Nephrology*, 5th Edition, Edrs. Johnson R, Feehally J, Floege J. Elsevier/Saunders 2015 Philadelphia.
6. **McDowell K, Clements JN:** How can NSAIDs harm cardiovascular and renal function? *JAAPA* 2014; 27: 12-15.
7. **Sułowicz W, Janda K:** Nefrotoksyczność leków. W: *Nefrologia*. pod red. Michała Myśliwca. Warszawa, Medical Tribune Polska, 2009.
8. **Praga M, González E:** Acute interstitial nephritis. *Kidney Int.* 2010; 77: 956-961.

9. **Liang CC, Muo CH, Wang IK, Chang CT, Chou CY. et al:** Peptic ulcer disease risk in chronic kidney disease: ten-year incidence, ulcer location, and ulcerogenic effect of medications. *PLoS One.* 2014;9:e87952. doi: 10.1371/journal.pone.0087952
10. **Harirforoosh S, Asghar W, Jamali F:** Adverse effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications. *J Pharm Pharm Sci.* 2013; 16: 821-47.
11. Ustawa z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne (tekst jedn. Dz.U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271 z późn. zm.).
12. **Plantinga L, Grubbs V, Sarkar U, Hsu CY, Hedgeman E. et al:** CDC CKD Surveillance Team. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use among persons with chronic kidney disease in the United States. *Ann Fam Med.* 2011; 9: 423-430.
13. **Chen J, Murtaza G, Nadeem N, Shao X, Siddiqi BG. et al:** A questionnaire based survey study for the evaluation of knowledge of Pakistani University teachers regarding their awareness about ibuprofen as an over the counter analgesic. *Acta Pol Pharm.* 2014; 71: 337-342.
14. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 lutego 2009 r. w sprawie kwalifikacji osób wydających produkty lecznicze w placówkach obrotu pozaaptecznego, a także wymogów, jakim powinien odpowiadać lokal i wyposażenie tych placówek oraz punktów aptecznych (Dz.U. z 2009 r. Nr 21, poz. 118).
15. **Noels LM, Elseviers MM, de Broe ME:** Impact of legislative measures on the sales of analgesics and the subsequent prevalence of analgesic nephropathy: a comparative study in France, Sweden and Belgium. *Nephrol Dial Transplant.* 1995; 10: 167-174.
16. Opieka farmaceutyczna: www.pfm.pl/artykuly/opieka-farmaceutyczna/145 dostęp z dnia 31.07.2014.