

# Streszczenie pracy doktorskiej Iwony Popiołek: Bezpieczeństwo stosowania nieopiodowych leków przeciwbólowych

## Wprowadzenie

Nieopiodowe leki przeciwbólne stanowią dużą i różnorodną grupę substancji, które łączą działanie analgetyczne bez działania psychotropowego. Jest to kategoria leków, które należą do najczęściej stosowanych i kupowanych w Polsce. Są one jednocześnie poważną przyczyną działań niepożądanych, zarówno typu A, jaki i typu B. Najbardziej charakterystyczne dla tej grupy leków są hepatotoksyczność związana z przedawkowaniem paracetamolu oraz reakcje nadwrażliwości na niesteroidowe leki przeciwzapalne.

## Materiał i metody

W badaniach działań niepożądanych wybranych nieopiodowych leków przeciwbólowych wykorzystano ogólnoeuropejską bazę raportów o polekowych zdarzeniach niepożądanych oraz dane kliniczne pacjentów Kliniki Toksykologii i Zakładu Alergologii wchodzących w skład Katedry Toksykologii i Chorób Środowiskowych UJ CM. W pierwszej publikacji cyklu zebrano raporty z okresu 10 lat, pochodzące z bazy EudraVigilance nadzorowanej przez Europejską Agencję Leków i dotyczące podejrzenia wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych o typie nadwrażliwości po zastosowaniu paracetamolu. W drugiej publikacji przeanalizowano kliniczne i laboratoryjne czynniki ryzyka wystąpienia hepatotoksyczności u pacjentów hospitalizowanych w Oddziale Toksykologii z powodu zatrucia paracetamolem. W kolejnej publikacji populację badaną stanowili pacjenci, którzy w ramach diagnostyki polekowych reakcji nadwrażliwości zostali poddani doustnej próbie prowokacji z nieopiodowym lekiem przeciwbólowym i uzyskali wynik ujemny. Po upływie założonego okresu czasu zebrano informację o ewentualnych kolejnych ekspozycjach na dany lek i jego tolerancji.

Po zebraniu danych i stworzeniu bazy wszystkie analizy statystyczne przeprowadzono przy użyciu oprogramowania Statistica 13 (TIBCO Software Inc., USA). Dla zmiennych ciągłych wykorzystano nieparametryczne testy U-Manna Whitneya oraz obliczono współczynnik korelacji  $r$  Pearsona dla poszczególnych zmiennych. Różnice w proporcjach między grupami porównano testem *Chi*-kwadrat. W przypadku oceny ryzyka hepatotoksyczności związanej z paracetamolem, zbudowano modele regresji logistycznej oraz obliczono iloraz szans. Wartość  $p$  mniejszą niż 0,05 uznano za istotną statystycznie.

## Podsumowanie wyników i wnioski

W pierwszej pracy w raportach z bazy EudraVigilance zidentyfikowano 4589 zgłoszeń ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z objawami nadwrażliwości, spośród których 58 zakończyło się zgonem. Raporty zawierające informacje o objawach nadwrażliwości stanowiły 27,3% wszystkich zgłoszeń o ciężkich zdarzeniach niepożądanych. W analizowanych raportach objawy nadwrażliwości odnotowano 9489 razy. Najczęstszymi zgłaszanymi objawami były „obrzęk naczynioruchowy”, „osutka skórna” i „pokrzywka”. Wśród najpoważniejszych objawów należy wymienić zespół Stevensa-Johnsona, toksyczną epidermolizę naskórka oraz anafilaksję. Objawy zwiastunowe zespołu Stevensa-Johnsona pojawiły się w 286 raportach, co stanowiło 6,2% wszystkich zgłoszeń. Wyniki opracowania potwierdzają, że paracetamol, obok właściwości hepatotoksycznych, może wywołać zagrażające życiu objawy nadwrażliwości. Świadomość personelu medycznego dotycząca odnośnie występowania objawów prodromalnych tych ciężkich reakcji pozwala na zwiększenie bezpieczeństwa stosowania tego leku i umożliwienie wcześniejszego rozpoczęcia leczenia.

W drugiej publikacji opisano badanie przeprowadzone retrospektywnie na grupie 185 pacjentów hospitalizowanych z powodu przedawkowania paracetamolu. W badaniu wyłoniono najważniejszą zmienną związaną z ryzykiem hepatotoksyczności jaką jest okres czasu pomiędzy przyjęciem leku a hospitalizacją. Dawka paracetamolu również była istotnym czynnikiem ryzyka, jednak w modelu regresji logistycznej to czas, który upływał od zażycia leku do hospitalizacji okazał się być jedyną istotną statystycznie zmienną niezależną. Ten wynik naszego badania ma bezpośredni wpływ na codzienną praktykę kliniczną, ponieważ wskazuje na fakt, że przyjęcie do szpitala i rozpoczęcie odpowiedniej terapii powinno być traktowane priorytetowo w stosunku do innych procedur. Uwzględnienie powyższych wniosków w strategii postępowania z chorymi po przedawkowaniu paracetamolu może poprawić skuteczność leczenia i zapobiegania tej istotnej przyczynie ostrej niewydolności wątroby.

W trzeciej publikacji analizowano grupę 164 pacjentów, u których w doustnej próbie prowokacyjnej (DPP) nie stwierdzono objawów nadwrażliwości na badanych lek. W dalszej obserwacji stwierdzono, że 9,2% pacjentów spośród tych, którzy dokonali reekspozycji doświadczyło objawów nadwrażliwości na dany lek (ujemna wartość predykcyjna DPP 90,8%). Objawy nadwrażliwości, które wystąpiły po reekspozycji były łagodne. Analiza substancji pomocniczych występujących w lekach generycznych, które wywołały objawy po reekspozycji (kwas acetylosalicylowy, paracetamol, meloksikam i diklofenak) wykazała, że mogą one być jedną z potencjalnych przyczyn fałszywie ujemnej próby prowokacyjnej. 33 pacjentów

z badanej grupy unikało ponownej ekspozycji na dany lek, mimo ujemnych wyników prób prowokacji. Nasze wyniki wykazały, że doustne próby prowokacyjne z nieopiodowymi lekami przeciwbólowymi mają wysoką wartość diagnostyczną. Należy zalecać pacjentom stosowanie w życiu codziennym dokładnie tego samego produktu leczniczego, który był zastosowany w ich ujemnym DPP ze względu zmienny skład substancji pomocniczych występujących w lekach generycznych zawierających tę samą substancję czynną. Ponieważ wielu pacjentów unika ponownej ekspozycji na dany lek, pomimo ujemnego wyniku badań, kolejny bardzo ważny wniosek to konieczność właściwej edukacji chorych o celach i wynikach przeprowadzonej diagnostyki.

W rozdziale monografii stanowiącej końcową część cyklu publikacji podsumowano kluczowe informacje o mechanizmach, objawach i postępowaniu w hepatotoksyczności i reakcjach nadwrażliwości indukowanych paracetamolem.