

Aspekt ekonomiczny związany z leczeniem działań niepożądanych wynikających ze stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych

Economic aspect of treatment of adverse effects caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs

Adam Kazberuk¹, Ewelina Bogdańska², Diana Wyszynska², Ilona Zaręba¹,
Edyta Rysiak¹

¹ Zakład Chemii Leków, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

² Studenckie Koło Naukowe Farmacji Społecznej przy Zakładzie Chemii Leków, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Streszczenie

Ze względu na potencjalne silne działanie przeciwbólowe oraz przeciwzapalne leki z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych stanowią jedne z najczęściej ordynowanych i przyjmowanych leków na świecie. Działania niepożądane wynikające z mechanizmu działania tych leków wydają się stanowić poważny problem medyczny i ekonomiczny. Łatwa dostępność do samoleczenia często powoduje, że duży odsetek pacjentów decyduje się właśnie na tego typu leki. Do najczęstszych działań niepożądanych należą te związane z zaburzeniami funkcjonowania przewodu pokarmowego, reakcje skórne czy też ciężkie reakcje nadwrażliwości. Analizy dokonane na podstawie badań przeprowadzonych w USA oraz Wielkiej Brytanii dowodzą, iż duża popularność leczenia bólu i stanów zapalnych tymi lekami jest przyczyną licznych i kosztownych interwencji wynikających z działań niepożądanych. Do tych wydatków możemy zaliczać koszty hospitalizacji czy też koszty związane ze stosowaniem terapii ochraniającej błonę przewodu pokarmowego. Obecnie w Polsce nie ma dokładnych i aktualnych danych dotyczących ilości osób stosujących NLPZ oraz wynikających z tego działań niepożądanych. (*Farm Współ 2018; 11: 99-102*)

Słowa kluczowe: niesteroidowe leki przeciwzapalne, działania niepożądane, koszty leczenia

Abstract

Considering potentially strong analgesic and anti-inflammatory action, non-steroidal anti-inflammatory drugs are one of the most commonly used drugs in the world. Regarding the mechanism of action, adverse effects of these drugs seem to be serious medical and economic problem. Easy access to self-treatment is an often reason why most of the patients decide for this drugs. The most common adverse effects are related to the gastrointestinal tract disorders, allergic reaction or hypersensitivity reaction. Scientific analyses performed in USA and UK have proven that because NSAIDs are commonly used, they are the cause of numerous expensive medical interventions to treat the adverse effects. This kind of costs includes hospitalizations and use of gastroprotective agents. Currently, there is no actual and accurate statistics about Polish patients treated with NSAIDs and adverse effects associated with this treatment. (*Farm Współ 2018; 11: 99-102*)

Keywords: non-steroidal anti-inflammatory drugs, adverse effects, treatment costs

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) należą do jednych z najczęściej ordynowanych i przyjmowanych leków przeciwbólowych i przeciwzapalnych. Szacuje się, że dziennie są przyjmowane przez około 30 milionów osób na całym świecie [1]. Większość leków z tej grupy ordynowanych jest w celu leczenia

chorób zwyrodnieniowych stawów, reumatoidalnego zapalenia stawów lub innych schorzeń objawiającym się bólem tkanek miękkich. Do grupy pacjentów najczęściej przyjmujących NLPZ należą osoby starsze, a osoby po 60 roku życia stanowią w niej 35% [2,3]. Mechanizm przeciwbólowego i przeciwzapalnego dzia-

łania niesteroidowych leków przeciwzapalnych polega na hamowaniu aktywności enzymu cyklooksigenazy (COX), którego substratem jest kwas arachidonowy. W przypadku NLPZ, które nie są selektywne w stosunku do wybranej izoformy cyklooksigenazy dotyczy to jej dwóch izoform COX-1 oraz COX-2. Obie z nich biorą udział m.in. w syntezie prostaglandyn będących swego rodzaju inicjatorami procesów związanych z odczuwaniem bólu oraz powstawaniem gorączki. Poprzez zahamowanie ekspresji COX-2 ilość powstających prostaglandyn obniża się i uzyskiwany jest efekt przeciwbólowy oraz przeciwzapalny. Z drugiej strony przebiegające równolegle zahamowanie aktywności COX-1 uniemożliwia jej protekcyjne działanie na przewód pokarmowy, układ krążenia czy funkcjonowanie nerek, co stanowi wyjaśnienie podstaw działań niepożądanych tej grupy leków.

Zastosowanie selektywnych w stosunku do COX-2 leków przeciwzapalnych zmniejsza ryzyko tego typu reakcji. W związku z tym niselektywne NLPZ jako powszechnie stosowane leki charakteryzują się potencjalnie wysokim prawdopodobieństwem powodowania działań niepożądanych [4]. Badania przeprowadzone na terenie Polski w 2011 roku pokazują, że w grupie około 38 tys. osób (mediana wieku wynosiła 56 lat) jedynymi z najczęściej stosowanych NLPZ były diklofenak, ketoprofen, kwas acetylosalicylowy oraz ibuprofen. Większość osób przyjmowało jeden lek z tej grupy (57% chorych) a 29% stosowało co najmniej dwa leki z tej grupy. Najczęstszymi wskazaniami do stosowania tych leków była choroba zwyrodnieniowa stawów, zespoły bólowe nieokreślonego pochodzenia, bóle pourazowe, prewencja pierwotna i wtórna choroby wieńcowej. Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem tej grupy leków pacjenci zaliczali dolegliwości ze strony układu pokarmowego np. bóle brzucha (45% badanych), zgaga (42% badanych) czy też nudności i biegunka. U 2,4% badanych odnotowano krwawienie z przewodu pokarmowego. Jako pozytywny aspekt można uznać fakt, że aż 71% badanych pacjentów była poinformowana o możliwości wystąpienia tego typu działań niepożądanych. Stosowanie leków mających na celu zapobieganie tego rodzaju działaniom niepożądanym (np. leki z grupy inhibitorów pompy protonowej) zostało zalecone u blisko 60% osób w badanej grupie a najczęściej stosowanym lekiem działającym ochronnie na błonę śluzową przewodu pokarmowego były inhibitory pompy protonowej stanowiąc 77% przypadków w grupie badanej [5].

Inne badania opublikowane w roku 2009 przedstawiają problem nadwrażliwości na niesteroidowe leki przeciwzapalne wśród Polaków cierpiących na astmę oskrzelową. Badania te były przeprowadzone w latach 1998-2000 i jako pierwsze oceniły skalę tego problemu. Jak podają badacze blisko 13% chorych w tej grupie zgłaszało objawy nadwrażliwości na kwas acetylosalicylowy i inne substancje z grupy NLPZ. Przedstawione dane pokazują, iż 60% tego typu objawów stanowiły reakcje skórne stanowiąc największy odsetek przypadków. Drugim najczęstszym symptomem nadwrażliwości były dolegliwości ze strony układu pokarmowego przejawiające się jako ból brzucha czy biegunka. W omawianej grupie chorych, u blisko 24% badanych występowały objawy duszności związane z nadwrażliwością górnych dróg oddechowych przebiegającej z obrzękiem naczynioruchowym. Ryzyko wystąpienia ciężkiego przebiegu astmy u osób z nadwrażliwością na NLPZ jest około 30 razy większe w porównaniu do astmatyków z grupy niewykazującej tego typu wrażliwości [6].

Zahamowanie syntezy prostaglandyn i prostacyklin związanych ze stosowaniem NLPZ wiąże się również z zagrożeniami wynikającymi z wpływu tej grupy leków na funkcjonowanie nerek. W pewnych przypadkach w obrębie tego układu działania niepożądane sprowadzają się do śródmiąższowego zapalenia nerek, ostrej lub przewlekłej niewydolności nerek a nawet ostrej martwicy nerek. W świetle tych danych warto jednak podkreślić, że zgodnie z dostępną literaturą większość działań niepożądanych związanych z układem moczowym ma charakter odwracalny [7].

Badania opublikowane w 1999 roku w Wielkiej Brytanii ukazują problem leczenia działań niepożądanych związanych ze stosowaniem NLPZ w aspekcie ekonomicznym. Jak wynika z analizy średni koszt leczenia związanego z wystąpieniem krwawienia z górnej części przewodu pokarmowego u jednego pacjenta wynosił około 3 tys. funtów brytyjskich, co wynika z potrzeby hospitalizacji oraz zastosowania leczenia lekami działającymi protekcyjnie na błonę śluzową przewodu pokarmowego biorąc pod uwagę zakres występowania tego problemu wśród pacjentów w Wielkiej Brytanii koszty te osiągały średnio wartość blisko 35,5 miliona funtów brytyjskich rocznie w skali całego kraju. Średni roczny koszt przypadający na jednego pacjenta wynikający z zastosowania leków działających ochronnie na błonę śluzową przewodu pokarmowego, takich jak: inhibitory pompy proto-

nowej oraz antagonistów receptora histaminowego H₂ wynosił około 270 funtów brytyjskich. Sumarycznie, związane z tym roczne wydatki wynosiły blisko 215 milionów funtów brytyjskich w skali całego kraju [8].

Istotne problemy związane ze stosowaniem leków z omawianej grupy zanotowano również w Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej. W roku 2007 amerykańska *Food and Drug Administration* (FDA) opublikowała wytyczne zalecające stosowanie możliwie najniższych dawek NLPZ podczas leczenia, argumentując to potencjalną możliwością wystąpienia zawału mięśnia sercowego, udaru krwotocznego, niewydolności nerek czy też krwawienia z przewodu pokarmowego. Dane przedstawione w publikacji z 2013 roku określają, że każdego roku w USA ponad 100 tys. pacjentów jest hospitalizowanych z powodu działań niepożądanych tej grupy leków dotyczących przewodu pokarmowego. Ponadto około 16,5 tys. osób rocznie umiera w USA z powodu komplikacji związanych z tymi działaniami niepożądanymi. Jedną z zalecanych strategii mających na celu minimalizację działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego było zastąpienie nieselektywnych inhibitorów COX selektywnymi inhibitorami COX-2, jednak w dłuższej perspektywie okazało się, że tego typu działania mogą przyczynić się do zwiększonej ilości działań niepożądanych ze strony układu krążenia. Drugim zaleceniem było włączenie preparatów działających ochronnie na błonę śluzową przewodu pokarmowego nie mniej jednak dalsze analizy wykazały, że z perspektywy ekonomicznej nie wpływa to znacząco na obniżenie kosztów wynikających z konieczności hospitalizacji pacjentów doświadczających ciężkich działań niepożądanych. U osób w podeszłym wieku koszty leczenia związane z wystąpieniem działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego wynosiło około 4 miliardy dolarów rocznie. Średni koszt związany z hospitalizacją pacjentów z działaniami niepożądanymi związanymi z zaburzeniami funkcjonowania układu krążenia wynosił 18,5 tys. dolarów w przypadku udarów oraz 10,5 tys. dolarów w przypadku zawału serca [9].

Wystąpienie działań niepożądanych wynikających ze stosowania leków w zależności od ich nasilenia często pociąga za sobą konsekwencje ekonomiczne o zróżnicowanym stopniu. W zarysie ogólnym należy wymienić koszty związane z: wynagrodzeniem personelu medycznego potrzebnego zarówno do diagnostyki jak i do przeprowadzenia nadzoru nad leczeniem tego typu działań niepożądanych, zakupieniem oraz poda-

niem leków mających na celu wyleczenie przyczyny oraz objawów związanych z wystąpieniem działań niepożądanych, wykorzystaniem sprzętu medycznego, diagnostycznego oraz ewentualną hospitalizację. W modelach leczenia poszczególnych działań niepożądanych, koszty terapii przedstawiają się następująco: dyspepsja (diagnostyka) - 114 zł, dyspepsja bez owrzdzenia (leczenie) - 21-151 zł, wrzód żołądka Hp(+) - 416-641 zł, wrzód żołądka Hp(-) - 278-441 zł, wrzód dwunastnicy Hp(+) - 226-397 zł, wrzód dwunastnicy Hp(-) - 92-220 zł, perforacja wrzodu - 3685 zł, krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego - leczenie chirurgiczne - 4792 zł, krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego - leczenie zachowawcze - 2291-2463 zł [10].

Jako koszty niemedyczne istotne w aspekcie ekonomicznym można rozpatrywać przygotowanie odpowiedniej diety czy też koszty transportu chorego. Równie trudne do oszacowania są koszty niewymierne oraz pośrednie. Pod tymi pojęciami należy rozumieć nakłady finansowe a czasami nawet straty finansowe wynikające z nieobecności chorego w pracy, zmniejszenie jego wydajności wynikającej ze złego samopoczucia, dyskomfortu czy cierpienia fizycznego. Wszystko to może przekładać się na obniżenie jakości życia zarówno chorego jak i osób w jego otoczeniu a także niższą wydajność w pracy [11].

Jedną z polskich analiz z 2001 roku mająca na celu porównanie efektywności kosztów leczenia chorych na reumatoidalne zapalenie stawów jest dobrym przykładem ukazującym koszty wynikające z leczenia działań niepożądanych (np. choroba wrzodowa żołądka lub krwawienia z przewodu pokarmowego) w aspekcie farmakoekonomicznym. Przedstawione w tej analizie dane jednoznacznie pokazują, iż zastosowanie celekoksybu (selektywnego inhibitora COX-2) w przypadku tej jednostki chorobowej jest bardziej opłacalne niż stosowanie diklofenaku (nieselektywnego COX inhibitora). Wynika to z niższego prawdopodobieństwa wystąpienia przytoczonych powyżej działań niepożądanych i związanych z nimi kosztami ich leczenia [10].

Badanie ankietowe z 2011 roku przeprowadzone w grupie około 275 tys. Polskich chorych wykazało, że prawie co drugi z nich stosował lub stosuje NLPZ [10]. Na chwilę obecną w Polsce brak jest najnowszych i aktualnych danych przedstawiających statystyki dotyczące ilości pacjentów przyjmujących niesteroidowe leki przeciwzapalne, zarówno te ordynowane przez lekarzy, jak i wykupowane jako leki bez recepty.

Dodatkowo też nie jest obecnie wiadomym, w jaki sposób występowanie działań niepożądanych wynikających ze stosowania tej grupy leków wpływa na obciążenie finansowe polskiego systemu ochrony zdrowia oraz jakie są koszty bezpośrednie oraz pośrednie związane z tymi zdarzeniami. W tym kontekście należy również rozważyć fakt, iż od 1 października 2017 w Polsce ketoprofen w dawce 50 mg zmienił dostępność z leku na receptę na lek dostępny bez recepty [5]. Wiadomym jest, że charakteryzuje się on wysokim ryzykiem działań niepożądanych. Biorąc pod uwagę dane z rynku Amerykańskiego oraz Wielkiej Brytanii wydaje się być uzasadnione stwierdzenie, iż jest to poważny problem medyczny, ale również i ekonomiczny. W tym kontekście warto zastanowić

się nad edukacją pacjentów w zakresie podejmowania decyzji o samoleczeniu tymi lekami oraz wdrożeniem systemów medycznych oraz wytycznych mających na celu możliwą minimalizację kosztów leczenia oraz występowania tych działań.

Konflikt interesów / Conflict of interest
Brak/None

Adres do korespondencji
✉ Ewelina Bogdańska
Euroregionalne Centrum Farmacji
ul. Mickiewicza 2D 15-222 Białystok
☎ (+48 85) 748 57 06
✉ ewelina02407@gmail.com

Piśmiennictwo

1. Singh G, Triadafilopoulos G. Epidemiology of NSAID induced gastrointestinal complications. *Journal of Rheumatology Supplement*. 1999;56:18-24.
2. Hawkey CJ, Cullen DJE, Pearson G, et al. Pharmacoepidemiology of non-steroidal anti-inflammatory drug use in Nottingham general practices. *Aliment Pharmacol Therapeutics* 2000;14(2):177-86.
3. Brooks P. Use and benefits of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med*. 1998;104(3):9S-13S.
4. Vane JR, Botting RM. Mechanism of action of anti-inflammatory drugs. *Scand J Rheumatol Suppl*. 1996;25(sup102):9-21.
5. Reguła J, Wocial T, Kraszewska E i wsp. Stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych w Polsce-badanie ankietowe u 38 tysięcy chorych. *Gastroenterol Klin. Postępy i Standardy*. 2011;3(2):72-8.
6. Kasper Ł, Sładek K, Bochenek G i wsp. Częstość występowania nadwrażliwości na niesteroidowe leki przeciwzapalne w populacji osób dorosłych chorych na astmę w Polsce-badanie epidemiologiczne. *Pneumonol Alergol Pol*. 2009;77(5):431-9.
7. Szymański M, Korzeniowska K, Jabłecka A. Nerkowe działania niepożądane związane ze stosowaniem NLPZ. *Farm Współ*. 2014;7:1-9.
8. Moore RA, Phillips CJ. Cost of NSAID adverse effects to the UK National Health Service. *J Med Econ*. 1999;2(2):207-17.
9. Fine M. Quantifying the impact of NSAID-associated adverse events. *Am J Manag Care*. 2013;19(14 Suppl):267-72.
10. Orlewska E. Porównanie kosztów i efektów stosowania celekoksibu i diklofenaku w leczeniu chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów w Polsce. *Farmakoekonomika*. 2001;2.
11. Wiela-Hojeńska A, Łapiński Ł. Niepożądane działania leków – rodzaje, podział, przyczyny i skutki ekonomiczne. *Farm Pol*. 2010;66(4): 275-88.