

Received: 04.07.2012

Accepted: 10.07.2012

Published: 31.07.2012

Skuteczność i tolerancja przewlekłego leczenia przeciwbólowego z zastosowaniem preparatu ketoprofenu o zmodyfikowanym uwalnianiu w zmianach zwyrodnieniowych stawów

Efficacy and tolerance of chronic pain treatment with modified extended-release ketoprofen in osteoarthritis

Zakład Patofizjologii Katedry Patofizjologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach.

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Jerzy Chudek

Adres do korespondencji: Prof. dr hab. n. med. Jerzy Chudek, Katedra i Zakład Patofizjologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, ul. Medyków 18, 40-752 Katowice, tel.: 32 252 60 91, faks: 32 252 60 91, e-mail: chj@poczta.fm

Badanie zrealizowano we współpracy z Europharma M. Rachtan Sp. z o.o., w ramach grantu ufundowanego przez firmę Sandoz Polska

Streszczenie

Wstęp: Preparaty ketoprofenu o przedłużonym uwalnianiu są powszechnie stosowane w leczeniu chorych ze zmianami zwyrodnieniowymi stawów. **Celem niniejszego badania** była ocena skuteczności leczenia przeciwbólowego w zmianach zwyrodnieniowych stawów przy zastosowaniu preparatów ketoprofenu o przedłużonym uwalnianiu w monoterapii i politerapii oraz monitorowanie występowania działań niepożądanych. **Material i metody:** W porcjestracyjnym badaniu ankietowym wzięło udział 23 240 pacjentów leczonych preparatami ketoprofenu o przedłużonym uwalnianiu od 3±2 tygodni z powodu dolegliwości bólowych towarzyszących zmianom zwyrodnieniowym stawów. Nasilenie bólu oceniano w 10-punktowej skali analogowej (VAS). **Wyniki:** Nasilenie bólu u chorych stosujących preparaty ketoprofenu o zmodyfikowanym uwalnianiu w dawce 154±41 mg i inne leki przeciwbólowe (32,7% badanych) wynosiło 5,28±1,97 pkt. W trakcie wizyty utrzymano dotychczasowe leczenie przeciwzapalne/przeciwbólowe u 66,8% pacjentów, w tym 51,8% było leczonych preparatami ketoprofenu w monoterapii, a 15,0% otrzymywało również inne leki przeciwbólowe. Zwiększenie dawki dobowej preparatów ketoprofenu zalecono u 27,9%, a zwiększenie lub zastosowanie innego leku – u 7,7% pacjentów. Leczenie przerwało 12,4% pacjentów, którzy zgłosili się na wizytę kontrolną. Bardziej zaznaczone zmniejszenie nasilenia dolegliwości bólowych odnotowano u pacjentów, u których zwiększono (średnio o 60 mg) dawkę preparatów ketoprofenu o zmodyfikowanym uwalnianiu (-60,7%), niż u tych, u których zwiększono dawkę innego leku lub zastosowano lek dodatkowy (-44,0%). Działania niepożądane zgłosiło 11,67% badanych. Stosowanie ketoprofenu przerwało 29,5% pacjentów, u których wystąpiło działanie niepożądane, oraz 10,2% pacjentów pomimo niewystąpienia takiego działania. Niewystąpienie działania niepożądanego wiązało się z 3,69-krotnie większą szansą na kontynuację leczenia. **Wnioski:** 1) Preparaty ketoprofenu o zmodyfikowanym uwalnianiu stosowane w monoterapii pozwalają na satysfakcjonujące zniesienie dolegliwości bólowych u połowy chorych ze zmianami zwyrodnieniowymi stawów. 2) Działania niepożądane związane ze stosowaniem preparatów ketoprofenu powodują przerwanie leczenia u co trzeciego pacjenta.

Słowa kluczowe: ketoprofen, preparat o przedłużonym uwalnianiu, ból, zmiany zwyrodnieniowe stawów, skuteczność, tolerancja

Summary

Introduction: Modified, extended-release ketoprofen formulations are commonly used in the treatment of osteoarthritis. **The aim of the study** was the evaluation of efficacy of chronic pain treatment with modified extended-release ketoprofen in monotherapy or polytherapy in osteoarthritis and the monitoring of possible adverse events. **Material and methods:** Twenty-three thousand two hundred and forty patients treated with extended-release ketoprofen for 3±2 weeks because of pain associated with osteoarthritis participated

in post-marketing survey. Pain intensity was assessed in a 10-point visual analogue scale (VAS). **Results:** The intensity of pain in patients treated with extended-release ketoprofen preparations at a dose of 154 ± 41 mg and other analgesics (32.7% of respondents) was 5.28 ± 1.97 points. During a subsequent visit, previous treatment was maintained in 66.8% patients, including 51.8% patients on ketoprofen monotherapy and 15.0% treated with additional anti-inflammatory agent. Daily dose of ketoprofen was increased in 27.9% patients, while in 7.7% of patients an increase or the use of another anti-inflammatory drug was recommended. Twelve point four percent of patients reported at control visit discontinued the treatment with ketoprofen. A more marked reduction of pain intensity was observed in patients with increased (by an average of 60 mg) extended-release ketoprofen dose (-60.7%), than in those with increased dose or use of another anti-inflammatory drug (-44.0%). Adverse events was reported by 11.67% responders. Ketoprofen therapy was discontinued by 29.5% of patients who experienced an adverse drug reaction and by 10.2% of patients without any side effect. Non-occurrence of adverse drug reaction was associated with a 3.69-fold greater chance of treatment continuation. **Conclusions:** 1) Extended-release ketoprofen preparations in monotherapy allow a satisfactory pain control in half of patients with osteoarthritis. 2) Adverse drug reactions associated with the use of ketoprofen preparations cause discontinuation of treatment in every third patient.

Keywords: ketoprofen, extended-release formulations, pain, osteoarthritis, efficacy, tolerance

WSTĘP

Ketoprofen jest pochodną kwasu propionowego o działaniu przeciwzapalnym i przeciwbólowym, hamującą nieselektywnie cyklooksygenazy: COX-1 i COX-2⁽¹⁾. Ten niesteroidowy lek przeciwzapalny (NLPZ) wchłania się dobrze z przewodu pokarmowego zarówno po podaniu w postaci tabletki, jak i czopka, osiągając stężenie maksymalne po 0,5-2 godzinach⁽²⁾. Czas połowiczny eliminacji ($T_{1/2}$) leku wynosi około 2 godzin. Ketoprofen silnie wiąże się z białkami osocza. Lek jest metabolizowany w wątrobie, a następnie wydalany – głównie z moczem w postaci glukuronianu⁽³⁾.

W leczeniu bólu przewlekłego o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu często stosuje się preparaty podawane doustnie o przedłużonym uwalnianiu, które charakteryzują się późniejszym osiągnięciem stężenia maksymalnego w surowicy (po 6-7 godzinach) oraz dłuższym $T_{1/2}$, wynoszącym około 5,5 godziny⁽⁴⁾. Systematyczne przyjmowanie (1-2 razy dziennie) preparatów o zmodyfikowanym, przedłużonym uwalnianiu pozwala na uzyskanie bardziej stabilnego działania przeciwbólowego.

Preparaty ketoprofenu o przedłużonym uwalnianiu zostały stworzone w celu długotrwałego leczenia przeciwzapalnego oraz znoszenia somatycznych dolegliwości bólowych. Leki te są skuteczne w zwalczaniu bólu łagodnego i umiarkowanego, związanego z procesami zapalnymi toczącymi się w układzie kostno-stawowym, takimi jak zmiany zwyrodnieniowe stawów⁽²⁻⁹⁾.

Badania kliniczne wykazały, że preparaty ketoprofenu o przedłużonym uwalnianiu są równie skuteczne co preparaty krótko działające, lecz lepiej tolerowane⁽⁵⁾. Tolerancja preparatów stosowanych przewlekle ma szczególne znaczenie, ponieważ wystąpienie działań niepożądanych jest najważniejszą przyczyną przerwania leczenia dobrze działającym lekiem. Największe z do-

tychczas przeprowadzonych badań prospektywnych objęło 19 880 Francuzów po 60. roku życia, stosujących 200 mg ketoprofenu (preparat o zmodyfikowanym uwalnianiu). W okresie miesięcznej obserwacji 70,7% badanych uznało leczenie za skuteczne. Działania uboczne odnotowano u 15,3% badanych, w tym ciężkie tylko u 0,03% (owrzodzenia, krwawienia z przewodu pokarmowego)⁽¹⁰⁾. W Polsce nie przeprowadzono dotychczas porównywalnie dużych badań oceniających występowanie działań niepożądanych u pacjentów stosujących preparaty ketoprofenu o zmodyfikowanym uwalnianiu.

Celem niniejszego badania jest ocena skuteczności leczenia przeciwbólowego w zmianach zwyrodnieniowych stawów za pomocą preparatów ketoprofenu o przedłużonym uwalnianiu w monoterapii i politerapii objawowych zmian zwyrodnieniowych stawów oraz monitorowanie występowania działań niepożądanych związanych z ich stosowaniem.

MATERIAŁ I METODY

W porejestryjnym badaniu ankietowym wzięło udział 561 lekarzy, rekrutując 23 240 pacjentów w wieku powyżej 18 lat, leczonych z powodu zmian zwyrodnieniowych układu kostno-stawowego preparatami ketoprofenu o zmodyfikowanym uwalnianiu. Kryteria włączenia do badania zakładały, że preparat ketoprofenu o zmodyfikowanym uwalnianiu jest stosowany jako jedyny lub podstawowy lek przeciwbólowy/przeciwzapalny nie dłużej niż od 2 miesięcy. Kryteria wyłączenia obejmowały chorych z rwą kulszową, stosujących opioidy, w tym fentanyl w plastrach, glikokortykosteroidy doustnie lub parenteralnie, jakiegokolwiek preparaty NLPZ parenteralnie. Z udziału w badaniu wykluczono pacjentów z chorobą nowotworową.

Przygotowana ankietowa obserwacyjnego obejmowała dane demograficzne (płeć, miejsce zamieszka-

Płeć M/K [%]	44,2/55,8
Wiek [%]	
18-40 lat	12,9
41-65 lat	45,4
>65 lat	41,7
Miejsce zamieszkania [%]	
Wieś	16,3
Miasto <50 tys.	25,9
Miasto 50-300 tys.	25,4
Miasto >300 tys.	32,4
Wykształcenie [%]	
Podstawowe	11,7
Zawodowe	28,0
Średnie	41,6
Wyższe	18,7
BMI [kg/m²]	26,6±3,5
Nadwaga [%]	54,1
Otyłość [%]	14,1
Depresja [%]	2,4
Leczona depresja [%]	1,8
Lokalizacja zmian zwyrodnieniowych [%]	
Kręgosłup	64,4
Odcinek szyjny	22,2
Odcinek piersiowy	12,5
Odcinek lędźwiowy	44,5
Stawy biodrowe	20,9
Stawy kolanowe	30,0
Stawy skokowe	6,7
Drobne stawy stóp	3,8
Stawy barkowe	9,2
Drobne stawy dłoni	7,7
Nasilenie dolegliwości bólowych w skali VAS [pkt]	5,28±1,97
Okres stałego stosowania NLPZ [lata]	1,1±2,0

Tabela 1. Charakterystyka ankietowanej grupy chorych

nia, wykształcenie), lokalizację zmian zwyrodnieniowych, okres stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych, w tym preparatów ketoprofenu o zmodyfikowanym uwalnianiu, ich dawkę dobową, inne stosowane w ciągu ostatnich 2 tygodni leki przeciwzapalne i przeciwbólowe (nazwa substancji czynnej, częstość stosowania), nasilenie dolegliwości bólowych (oceniane na podstawie 10-punktowej analogowej skali VAS), współwystępowanie depresji. W ankiecie pytano, czy w trakcie wizyty modyfikowano leczenie przeciwbólowe/przeciwzapalne (zwiększono dawkowanie preparatów ketoprofenu lub innych leków przeciwbólowych, dołączono inny lek). W ramach wizyty kontrolnej (po 1-2 miesiącach) oceniano nasilenie dolegliwości bólowych (skala VAS), zbierano informację na temat kontynuacji leczenia preparatami ketoprofenu o przedłużonym uwalnianiu (lub jej przerwania) oraz działań niepożądanych wymienianych w materiałach rejestracyjnych i innych zaobserwowanych przez pacjentów.

Zebrane formularze przekazano firmie Europharma w celu wykonania analiz. Z analizy wykluczono 634 ankiety (2,73%) pacjentów leczonych preparatami krótko działającymi ketoprofenu, na co wskazywała stosowana dawka – 50 mg. Przeprowadzono analizę struktury płci, zamieszkania, wykształcenia, lokalizacji zmian zwyrodnieniowych układu kostno-stawowego, występowania depresji. Przeanalizowano okres leczenia NLPZ i preparatami ketoprofenu o zmodyfikowanym uwalnianiu, nasilenie dolegliwości bólowych w zależności od prowadzonego leczenia (monoterapia/politerapia). Porównano dawkowanie preparatów ketoprofenu o zmodyfikowanym uwalnianiu i nasilenie dolegliwości bólowych w grupach chorych, którym zalecono utrzymanie leczenia przeciwbólowego/przeciwzapalnego, zwiększenie dawkowania preparatów ketoprofenu, zwiększenie dawkowania innych leków przeciwbólowych/przeciwzapalnych lub dołączenie innego leku. Przeanalizowano strukturę działań niepożądanych z uwzględnieniem grup chorych, którzy kontynuowali lub przegrali leczenie preparatami ketoprofenu o zmodyfikowanym uwalnianiu.

Analizę statystyczną wykonano, korzystając z oprogramowania STATISTICA 7,0 PL. Wyniki analizy przedstawiono w postaci wartości procentowych lub średnich z błędem standardowym. Wyodrębnione grupy porównano z zastosowaniem testu χ^2 i testu t-studenta. Na podstawie regresji logistycznej obliczono współczynnik ryzyka (OR), który przedstawiono z 95-procentowym przedziałem ufności. Za znamienne przyjęto wartość $p < 0,05$.

WYNIKI

CHARAKTERYSTYKA BADANEJ GRUPY

Analizą objęto 22 606 pacjentów leczonych z powodu zmian zwyrodnieniowych stawów preparatami ketoprofenu o zmodyfikowanym uwalnianiu. Badana populacja obejmowała pacjentów w średnim i starszym wieku, z przewagą kobiet. Charakterystykę demograficzną badanej grupy przedstawiono w tabeli 1. U 2,3% pacjentów rozpoznano depresję.

Pacjenci stosowali nieprzerwanie niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) średnio nieco od ponad roku ($1,1 \pm 2,0$ lata, maksymalnie od 20 lat), w tym preparaty ketoprofenu o zmodyfikowanym uwalnianiu średnio od $3,4 \pm 1,8$ tygodnia. Średnia dawka dobowych preparatów ketoprofenu o zmodyfikowanym uwalnianiu wynosiła 154 ± 41 mg. Dodatkowo inne leki przeciwzapalne i przeciwbólowe, w tym również preparaty krótko działające ketoprofenu, przyjmowało 32,7% badanych (tabela 2). Najczęściej (64,2%) był to tylko jeden dodatkowy lek przeciwzapalny/przeciwbólowy, przyjmowany przez połowę pacjentów codziennie (tabela 2).

Niesteroidowe leki przeciwzapalne	
Diklofenak	11,17
Nimesulid	5,14
Naproksen	4,39
Ibuprofen	3,91
Piroksykam	2,81
Nabumeton	1,23
Metamizol	1,03
Ketoprofen (preparaty krótko działające)	0,96
Kwas acetylosalicylowy	0,89
Kwas tolfenamowy	0,55
Kwas mefenamowy	0,41
Indometacyna	0,34
Celekoksyb	0,27
Fenylbutazon	0,14
Inne przeciwbólowe	
Paracetamol	7,81
Tramadol	7,20
Nefopam	0,89
Częstość przyjmowania dodatkowych leków przeciwbólowych* [%]	
Rzadziej niż 1 raz w tygodniu	17,9
1 raz w tygodniu	4,9
2 razy w tygodniu	8,8
3 razy w tygodniu	10,8
4 razy w tygodniu	4,1
5 razy w tygodniu	2,4
6 razy w tygodniu	1,0
Codziennie	50,1
1 raz dziennie	24,4
2 razy dziennie	20,6
3 razy dziennie	3,9
4-6 razy dziennie	1,2

* Przyjmujący dodatkowe leki za 100%.

Tabela 2. Stosowane dodatkowo przez chorych leki przeciwbólowe (11,73% stosowało więcej niż 1 dodatkowy lek przeciwzapalny/przeciwbólowy)

NASILENIE DOLEGLIWOŚCI BÓLOWYCH

Średnie nasilenie bólu oceniane w 10-punktowej skali analogowej wynosiło $5,28 \pm 1,97$ (rys. 1). Czternaście procent pacjentów zgłaszało utrzymywanie się silnych i bardzo silnych dolegliwości bólowych (8-10 pkt) pomimo przyjmowania preparatów ketoprofenu o zmodyfikowanym uwalnianiu i innych leków przeciwbólowych. Nasilenie dolegliwości bólowych u chorych przyjmujących poza preparatami ketoprofenu inne leki przeciwbólowe było nieznacznie, choć istotnie statystycznie większe ($5,54 \pm 1,86$ vs $5,36 \pm 1,97$; $p=0,01$). Stwierdzono istotną statystycznie korelację pomiędzy nasileniem dolegliwości bólowych i dawką dobową przyjmowanych preparatów ketoprofenu o zmodyfikowanym uwalnianiu ($r=0,090$; $p<0,001$). Nie wykazano natomiast zależności pomiędzy BMI i dawką tych preparatów.

W trakcie wizyty utrzymano dotychczasowe leczenie przeciwzapalne/przeciwbólowe u 66,8% pacjentów (51,8% leczonych tylko preparatami ketoprofenu o zmodyfikowanym uwalnianiu i 15,0% otrzymujących również inne leki przeciwbólowe). Zwiększenie dawki dobowej preparatów ketoprofenu o zmodyfikowanym uwalnianiu zalecono u 27,9% pacjentów, a zwiększenie dawki innego leku lub zastosowanie leku dodatkowego – u 7,7%. Rzadko łączono oba te zalecenia. Nasilenie dolegliwości bólowych w skali VAS u chorych akceptujących istniejące nasilenie dolegliwości bólowych i oczekujących intensyfikacji leczenia przeciwbólowego było podobne. Dawka dobowa u chorych, którym zalecono jej zwiększenie, była niższa niż w grupie, w której utrzymano dotychczasowe dawkowanie (131 ± 32 vs 160 ± 45 mg; $p<0,001$). Z kolei u chorych, u których zwiększono dawkę innego leku lub zastosowano lek dodatkowy, dawka preparatów ketoprofenu o zmodyfikowanym uwalnianiu była wyższa (168 ± 52 vs 150 ± 43 mg; $p<0,001$).

WPLYW MODYFIKACJI LECZENIA PRZECIWPALNEGO/ PRZECIWBÓLOWEGO NA ODCZUWANIE BÓLU

Na wizytę kontrolną zgłosiło się 80,8% pacjentów. Leczenie preparatami ketoprofenu o zmodyfikowanym uwalnianiu przerwało 12,4%.

Chorzy kontynuujący leczenie przyjmowali średnio 165 ± 47 mg ketoprofenu o zmodyfikowanym uwalnianiu. W porównaniu z dawką wyjściową (156 ± 45 mg) średnio dawkowanie wzrosło o 9 mg. W grupie tej nasilenie dolegliwości bólowych zmniejszyło się z $5,48 \pm 2,51$ do $2,51 \pm 1,30$ ($p<0,001$). Istotniejsze zmniejszenie nasilenia dolegliwości bólowych odnotowano u pacjentów, u których zwiększono dawkę (średnio o 60 mg) preparatów ketoprofenu o zmodyfikowanym uwalnianiu (-60,7%; z $5,14 \pm 1,85$ do $2,02 \pm 1,04$ pkt), niż u tych, u których zwiększono dawkę innego leku lub zastosowano lek dodatkowy (-44,0%; z $5,82 \pm 2,13$ do $3,26 \pm 1,81$ pkt).

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Działania niepożądane zawarte w charakterystyce ketoprofenu o zmodyfikowanym uwalnianiu zgłosiło 11,67% pacjentów (tabela 3). Nie raportowano żadnych wcześniej nieopisanych działań niepożądanych. Stosowanie preparatu ketoprofenu przerwało 29,5% pacjentów, u których wystąpiło działanie niepożądane związane z przyjmowanym tego preparatu. Leczenie przerwało również 10,2% pacjentów, u których działania niepożądane nie wystąpiły.

Niewystąpienie działania niepożądanego wiązało się z 3,69-krotnie większą szansą na kontynuację leczenia [OR=3,69 (3,24-4,21); $p<0,001$].

Działania niepożądane [%]	W całej grupie	Przerywający leczenie	Kontynuujący leczenie
Bezsennosc	0,50	0,67	0,48
Biegunka	0,92	2,03**	0,77
Bóle brzucha	5,21	16,22**	3,64
Bóle głowy	0,42	0,67	0,38
Brak łaknienia	0,58	1,35**	0,48
Niestrawność	1,43	2,70**	1,25
Nudności	2,69	6,08**	2,21
Reakcje alergiczne	-	-	-
Wymioty	0,25	-	0,29
Wzdęcia	2,86	5,41**	2,50
Zapalenie jamy ustnej	-	-	-
Zaparcia	0,50	1,35**	0,38
Zawroty głowy	0,34	0,68*	0,29
Zaburzenia psychiczne	-	-	-
Krwawienie z przewodu pokarmowego	0,08	-	0,10
Łącznie	11,68	27,70*	9,41

* p<0,01; ** p<0,001 vs kontynuujący leczenie.

Tabela 3. Raportowane działania niepożądane

OMÓWIENIE

W niniejszym badaniu wykazano, że preparaty ketoprofenu o zmodyfikowanym uwalnianiu zapewniają satysfakcjonujące działanie przeciwbólowe u 51,8% pacjentów ze zmianami zwyrodnieniowymi. Niemal równie często konieczne było stosowanie dodatkowych leków przeciwzapalnych i przeciwbólowych, ponieważ monoterapia nie zapewnia oczekiwanej przez pacjenta efektywności.

Do czynników ograniczających skuteczność prowadzonego leczenia przeciwbólowego należy stosowanie zbyt małych dawek preparatu ketoprofenu o zmodyfikowanym uwalnianiu. Średnia zalecana dawka dobową preparatów ketoprofenu o zmodyfikowanym uwalnianiu wynosiła 154 mg. Wielkość tej dawki wskazuje, że najczęściej stosowana jest dawka 150 mg raz na dobę. Dopiero wobec nieskuteczności takiego postępowania częściej stosowana jest dawka 200 mg (dawkę wcześniej stosowaną zwiększono średnio o 60 mg).

Nie wiemy, jaka jest przyczyna ograniczania dawkowania preparatów ketoprofenu o zmodyfikowanym uwalnianiu. Można przypuszczać, że lekarze obawiają się zwiększenia częstości działań niepożądanych. Takie obawy są w znacznym stopniu nieuzasadnione. Przeprowadzone badania kliniczne z zastosowaniem dawki 200 mg raz na dobę wskazują na brak wzrostu częstości działań niepożądanych i dobrą tolerancję tych preparatów^(1-3,6-10). Jednak lekarze praktycy preferują zastosowanie dodatkowego niesteroidowego leku przeciwzapalnego lub leków o działaniu ośrodkowym (nefopam, tramadol) już przy średniej dawce preparatu ketoprofenu wynoszącej 168 mg. Można powątpiewać, czy za-

stosowanie dwóch inhibitorów cyklooksigenazy może pozwolić na uzyskanie lepszego efektu terapeutycznego przy mniejszej toksyczności. Brak EBM w tym zakresie uniemożliwia wydanie racjonalnego osądu. Po przeanalizowaniu wyników niniejszego badania wydaje się, że lepszy efekt przeciwbólowy można uzyskać poprzez zwiększenie dawki ketoprofenu niż zastosowanie dodatkowego leku (-60,7% vs -44%).

Uwagę zwraca duża subiektywność oceny akceptowanego przez pacjenta natężenia dolegliwości bólowych wyrażonych w skali VAS. Nie wykazano bowiem różnicy w natężeniu bólu pomiędzy chorymi akceptującymi obecny poziom dolegliwości bólowe i tymi, którzy oczekują zwiększenia dawek leków lub zastosowania dodatkowych preparatów. Niestety, obecnie nie dysponujemy dostępnymi metodami pozwalającymi na obiektywną ocenę zjawiska bólu.

Drugim istotnym aspektem programu było monitorowanie działań niepożądanych. Działania niepożądane zgłosiło 11,67% pacjentów. Najczęściej były to objawy wiążące się z przewodem pokarmowym (10,41%). Co ważne, nie zgłoszono działań niepożądanych nieopisanych w charakterystyce produktu leczniczego.

Częstość raportowanych działań niepożądanych nie odbiegała istotnie od oczekiwanej. W dużych badaniach klinicznych częstość tych działań wynosiła od 15,3% (przy miesięcznym okresie obserwacji)⁽¹⁰⁾ do 38,2% (przy 12-miesięcznym okresie obserwacji)⁽⁷⁾. Uwzględniając czas obserwacji, wynoszący w niniejszym badaniu od 1 do 2 miesięcy, należało oczekiwać częstości działań niepożądanych na poziomie około 15%.

Pomimo wielkości obserwowanej grupy nie raportowano pojawienia się zmian skórnych i stanów zapalnych jamy ustnej pozostających w związku czasowym ze stosowaniem preparatów ketoprofenu o zmodyfikowanym uwalnianiu. Częstość raportowanych skórnych działań niepożądanych sięgała w innych badaniach 2%⁽¹⁾. Przyczyna rozbieżności jest niejasna i trudno ją tłumaczyć zbyt małą wielkością badanej grupy.

Z kolei częstość ciężkich działań niepożądanych, takich jak krwawienie z przewodu pokarmowego, była niska (0,08%), choć zgodna z oczekiwaną, jeśli uwzględnić czas obserwacji. W populacji francuskiej obserwowanej przez miesiąc częstość ciężkich powikłań wynosiła 0,03%⁽¹⁰⁾.

Zgodnie z oczekiwaniami wystąpienie działania niepożądanego powodowało często (30%) przerwanie stosowania preparatów ketoprofenu o zmodyfikowanym uwalnianiu. Jednak nie była to jedyna przyczyna przerwania leczenia. Można przypuszczać, że najczęstszą przyczyną przerwania leczenia było zmniejszenie dolegliwości bólowych.

Przeprowadzona analiza ma liczne ograniczenia metodologiczne, zwłaszcza w zakresie działań niepożądanych. Nie wiemy, jaka była częstość działań niepożądanych, w tym ciężkich, wśród chorych, którzy nie zgłosili się na wizytę kontrolną (19,2%).

PODSUMOWANIE

1. Preparaty ketoprofenu o zmodyfikowanym uwalnianiu stosowane w monoterapii pozwalają na satysfakcjonujące zniesienie dolegliwości bólowych u połowy chorych ze zmianami zwyrodnieniowymi stawów.
2. Działania niepożądane związane ze stosowaniem preparatów ketoprofenu powodują przerwanie leczenia u co trzeciego pacjenta, u którego wystąpiły.

PIŚMIENNICTWO:
BIBLIOGRAPHY:

1. Arone S.: Long term study of ketoprofen SR in elderly patients. *Scand. J. Rheumatol. Suppl.* 1989; 83: 15-19.
2. Marcolongo R., Canesi B., Ferri S. i wsp.: Efficacy and tolerability of ketoprofen 200 mg controlled-release cps vs indomethacin 50 mg cps in patients with symptomatic hip osteoarthritis. A multicentre study. *Minerva Med.* 1997; 88: 383-391.
3. Caldwell J.R.: Comparison of the efficacy, safety, and pharmacokinetic profiles of extended-release ketoprofen and piroxicam in patients with rheumatoid arthritis. *Clin. Ther.* 1994; 16: 222-235.
4. Marcolongo R., Giordano N., Bassi G.P. i wsp.: Double-blind preference and compliance multicentre study in osteoarthritis: once-a-day treatment. *Clin. Rheumatol.* 1985; 4: 267-277.
5. Marcolongo R., Rubegni M., Proveddi D. i wsp.: A double-blind, interpatient comparison of plain and slow-release ketoprofen in osteoarthritis. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.* 1984; 22: 377-381.
6. Morley K.D., Bernstein R.M., Hughes G.R. i wsp.: A comparative trial of a controlled-release formulation of ketoprofen ('Oruvail') and a conventional capsule formulation of ketoprofen ('Orudis') in patients with osteoarthritis of the hip. *Curr. Med. Res. Opin.* 1984; 9: 28-34.
7. Schattenkirchner M.: Long-term safety of ketoprofen in an elderly population of arthritic patients. *Scand. J. Rheumatol. Suppl.* 1991; 91: 27-36.
8. Schumacher H.R. Jr: Ketoprofen extended-release capsules: a new formulation for the treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Clin. Ther.* 1994; 16: 145-159.
9. Toft B., Christophersen J., Christensen N. i wsp.: A double-blind, crossover study of a sustained-release tablet of ketoprofen and normal ketoprofen capsules in the treatment of patients with osteoarthritis. *Curr. Med. Res. Opin.* 1985; 9: 708-712.
10. Le Loet X.: Safety of ketoprofen in the elderly: a prospective study on 20,000 patients. *Scand. J. Rheumatol. Suppl.* 1989; 83: 21-27.



II Konferencja „Problemy laryngologiczne w praktyce lekarskiej”

2-3 marca 2013 r., Kraków

www.konferencje-medyczne.pl/laryngologia-info

Organizatorzy:

- Klinika Otolaryngologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie
- Oddział Krakowski Polskiego Towarzystwa Otolaryngologów Chirurgów Głowy i Szyi
- Wydawnictwo FORUM

Kierownictwo Naukowe Konferencji: prof. dr hab. n. med. Jacek Składzień oraz prof. dr hab. n. med. Paweł Stręk.

Głównym założeniem odbywającej się już po raz drugi konferencji „**Problemy laryngologiczne w praktyce lekarskiej**” jest przybliżenie problemów współczesnej laryngologii lekarzom rodzinnym, do których w pierwszej kolejności trafiają pacjenci z takimi schorzeniami. Tematyka konferencji została dobrana w taki sposób, aby każdy uczestnik otrzymał jak największą dawkę praktycznej wiedzy, którą będzie mógł wykorzystać w swojej codziennej praktyce zawodowej. Chcielibyśmy zachęcić wszystkich uczestników do aktywnego udziału w konferencji, wymiany doświadczeń i otwartej dyskusji nad najważniejszym postępowaniem w konkretnym przypadku.

Patronat honorowy nad wydarzeniem objęli: Prezydent Miasta Krakowa Jacek Majchrowski, Wojewoda Małopolski Jerzy Miller oraz Okręgowa Izba Lekarska w Krakowie.