

**UNIVERZITA KARLOVA**  
**FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ**  
**KATEDRA SOCIÁLNÍ A KLINICKÉ FARMACIE**



**Analýza postojov seniorov na samoliečenie analgetikami so zameraním na  
nesteroidné antiflogistiká II**

**DIPLOMOVÁ PRÁCA**

**Vedúci katedry: doc. PharmDr. Josef Malý, Ph.D.**

**Vedúci diplomovej práce: PharmDr. Martin Doseděl, Ph.D.**

**HRADEC KRÁLOVÉ 2020**

**Jana Čižmárová**

„Prehlasujem, že táto práca je mojím pôvodným autorským dielom. Všetka literatúra a ďalšie zdroje, z ktorých som pri spracovaní čerpala, sú uvedené v zozname použitej literatúry a v práci sú riadne citované. Práca nebola použitá na získanie iného alebo rovnakého titulu.“

V Hradci Králové

PODPIS ŠTUDENTA

Rada by som týmto poďakovala PharmDr. Martinovi Dosedělovi, Ph.D., školiteľovi mojej diplomovej práce, za odborné vedenie, cenné rady, trpezlivosť a čas, ktorý mi venoval počas tvorby tejto diplomovej práce. Ďakujem doc. RNDr. Petrovi Klemmerovi, CSc. za pomoc a rady pri štatistickom vyhodnocovaní údajov. Ďalej by som chcela poďakovať klientom zariadení pre seniorov za ich čas a ochotu zúčastniť sa prieskumu a za ich trpezlivosť pri vyplňaní dotazníkov. Rovnako ďakujem za možnosť uskutočnenia prieskumu všetkým spolupracujúcim zariadeniam a ich pracovníkom. A v neposlednom rade ďakujem mojej rodine a blízkym za podporu a trpezlivosť pri tvorbe tejto práce, rovnako ako aj počas celého štúdia.

# OBSAH

1. ABSTRAKT .....	7
2. ABSTRACT .....	8
3. ÚVOD.....	9
4. CIEĽ PRÁCE .....	13
5. TEORETICKÁ ČASŤ .....	14
5.1 Charakteristika bolesti a možnosti jej samoliečenia.....	14
5.1.1 Definícia bolesti .....	14
5.1.2 Samoliečenie bolesti.....	16
5.1.3 OTC liečivé prípravky používané pri samoliečení bolesti .....	17
5.2 Riziká terapie analgetikami a nesteroidnými antiflogistikami.....	22
5.2.1 Gastrotoxická .....	23
5.2.2 Hepatotoxická .....	26
5.2.3 Nefrototoxicita .....	29
5.2.4 Zvýšené kardiovaskulárne riziko .....	30
5.2.5 Hypersenzitivita.....	32
5.2.6 Vybrané liekové interakcie.....	33
5.3 Štúdie zamerané na bezpečnosť samoliečenia analgetikami a nesteroidnými antiflogistikami.....	36
5.3.1 Austrálska štúdia Stosic a kol. (r. 2011).....	36
5.3.2 Americké štúdie Wilcox a kol. (r. 2005) .....	39
5.3.3 Holandska štúdia Koffeman a kol. (r. 2014) .....	41
5.3.4 Francúzska štúdia Grézy-Chabardès a kol. (r. 2015).....	44
5.3.5 Austrálska štúdia Mullan a kol. (r. 2017) .....	45
5.3.6 Kalifornská štúdia Cham a kol. (r. 2002).....	47
5.3.7 Španielska štúdia Ibañez-Cuevas a kol. (r. 2008).....	49
5.3.8 Austrálska štúdia Ngo a kol. (r. 2010) .....	51
5.3.9 Česká štúdia Matoulková a kol. (r. 2013) .....	53
5.3.10 Zhrnutie .....	55

6.	EXPERIMENTÁLNA ČASŤ.....	57
6.1	Metodika práce .....	57
6.2	Výsledky .....	59
6.2.1	<i>Návratnosť dotazníkov a počet zúčastnených respondentov .....</i>	59
6.2.2	<i>Demografické údaje respondentov .....</i>	59
6.2.3	<i>Prednášky so zdravotníckou tematikou .....</i>	61
6.2.4	<i>Frekvencia pociťovania bolesti u respondentov .....</i>	61
6.2.5	<i>Typ a lokalizácia bolestí u respondentov .....</i>	62
6.2.6	<i>Liečba bolesti .....</i>	62
6.2.7	<i>Výber OTC liečivého prípravku.....</i>	63
6.2.8	<i>Informácie o správnom užívaní .....</i>	64
6.2.9	<i>Najčastejšie užívané OTC liečivé prípravky .....</i>	64
6.2.10	<i>Indikácie ibuprofenu .....</i>	66
6.2.11	<i>Interakcie s liečivami .....</i>	67
6.2.12	<i>Informácie poskytnuté lekárnikom.....</i>	68
6.2.13	<i>Nežiaduce účinky liečivých prípravkov s obsahom ibuprofenu.....</i>	68
6.2.14	<i>Znalosť konkrétnych nežiaducich účinkov .....</i>	69
6.2.15	<i>Pôvod znalostí nežiaducich účinkoch.....</i>	70
6.2.16	<i>Skúsenosti s nežiaducimi účinkami ibuprofenu.....</i>	71
6.2.17	<i>Znalosť interakcií ibuprofenu s inými liečivými prípravkami .....</i>	72
7.	DISKUSIA .....	73
7.1	Zber dát.....	73
7.2	Hodnotenie konkrétnych otázok .....	74
7.2.1	<i>Charakteristika respondentov.....</i>	74
7.2.2	<i>Odborné prednášky so zdravotníckou tematikou .....</i>	75
7.2.3	<i>Preferencie analgetík v rámci samoliečenia a zdroje informácií seniorov..</i>	75
7.2.4	<i>Znalosti ibuprofenu .....</i>	77
7.2.5	<i>Vplyv demografických faktorov .....</i>	80
8.	ZÁVER.....	82
9.	POUŽITÁ LITERATÚRA .....	83
10.	POUŽITÉ SKRATKY .....	91

11. ZOZNAM TABULIEK .....	94
12. ZOZNAM GRAFOV .....	95
13. PRÍLOHY.....	96

# 1. ABSTRAKT

## **Analýza postojov seniorov na samoliečenie analgetikami so zameraním na nesteroidné antiflogistiká II**

**Autor:** Jana Čižmárová

**Vedúci diplomovej práce:** PharmDr. Martin Doseděl, Ph.D.

**Katedra:** Katedra sociální a klinické farmacie

**Úvod:** Samoliečenie predstavuje rastúci trend v spoločnosti so širokým využitím voľnopredajných liečivých prípravkov. Spomedzi OTC prípravkov patria analgetiká medzi liečivá s najvyššou spotrebou. Oblíbené sú aj v skupine seniorov, ktorí často trpia chronickými bolesťami prevažne pohybového aparátu.

**Ciel:** V rámci teoretickej časti vypracovať prehľad publikovaných prác zaoberajúcich sa bezpečnosťou samoliečenia analgetikami a nesteroidnými antiflogistikami. V praktickej časti uskutočnením dotazníkového prieskumu získať a analyzovať postoje seniorov týkajúce sa samoliečenia analgetikami a antiflogistikami so zameraním na ibuprofen.

**Metodika:** Bola uskutočnená observačná prierezová štúdia v prostredí zariadení pre seniorov Trenčianskeho kraja. Na získanie údajov boli použité dotazníkové hárky formou aplikovaného rozhovoru so seniormi. Výskum prebiehal v období júl – september 2019.

**Výsledky:** 64,0 % seniorov trpelo takmer každodennými alebo dennými bolesťami, prevažne išlo o bolesti pohybového aparátu. Hlavným poradenským subjektom v prípade riešenia bolestivých stavov bol lekár. OTC na bolesť v lekárni nakupovali najčastejšie na základe jeho odporúčenia. V prípade poradenstva o správnom užívaní preferovali lekárnik. Častým zdrojom potrebných informácií bola aj príbalová informácia. Najobľúbenejším OTC analgetikom bol ibuprofen a paracetamol. Znalosti seniorov o ibuprofene však boli limitované. Ako liečivo s možným prejavom závažných nežiaducich účinkov klasifikovalo ibuprofen iba 28,0 % respondentov. Konkrétny NÚ nepoznalo 82,0 % respondentov. Seniori najčastejšie ako NÚ uvádzali „bolesti/poškodenie žalúdka“ (22 respondentov). Nežiaduci vplyv ibuprofenu na iné orgánové sústavy ako pečeň alebo obličky poznalo menej než 5 % respondentov. Nevhodné liekové kombinácie nepoznalo 186 respondentov (93,0 %).

**Záver:** Z výsledkov vyplýva, že edukácia seniorov o problematike analgetík a ich správneho užívania v rámci samoliečenia je nutná. Prínosom by bola častejšia organizácia edukačných prednášok lekármi alebo lekárnikmi priamo v zariadeniach.

## 2. ABSTRACT

### **The Analysis of Senior´s Opinions on Self-treatment by non-steroidal anti-inflammatory drugs II**

**Author:** Jana Čižmárová

**Supervisor of the thesis:** PharmDr. Martin Doseděl, Ph.D.

**Department:** Department of Social and Clinical Pharmacy

**Background:** Self-medication is a growing trend in a society with widespread use of over-the-counter medicines. Among the OTC medicines, analgesics belong to the drugs with the highest consumption. They are also popular in the group of seniors, who often suffer from chronic pain, mainly of the musculoskeletal system.

**Aim of study:** In the theoretical part to carry out a review of published papers concerning safety of self-medication with analgesics and non-steroidal anti-inflammatory drugs. In the practical part, by performing a questionnaire survey to acquire and analyze the attitudes of seniors regarding self-medication with analgesics and anti-inflammatory drugs focused on ibuprofen.

**Methods:** An observational cross-sectional study was carried out in the facilities for seniors of the Trenčín region. The survey was conducted by interview with senior using questionnaire sheets. The research took place in the period July to September 2019.

**Results:** 64.0 % of seniors suffered from almost every day or daily pain, mainly from musculoskeletal pain. The main counselling subject in the case of pain management was the doctor. OTC for the pain therapy in the pharmacy was bought most often to his recommendation. In the case of counselling on correct use, they preferred a pharmacist. Package leaflet was also a frequent source of information. The most popular OTC analgesics were ibuprofen and paracetamol. However, seniors' knowledge of ibuprofen was limited. Only 28,0 % of respondents classified ibuprofen as a drug with potentially serious adverse effects. 82,0 % respondents did not recognize the specific AEs. Seniors most often reported as AEs “stomach pain / injury” (22 respondents). Adverse effects on other organ systems like liver or kidneys have been known by less than 5 % of respondents. 186 respondents (93.0%) did not identify inappropriate drug combinations.

**Conclusions:** The results show that education of seniors on the issue of analgesics and their proper use in self-medication is necessary. The benefit would be more frequent organization of educational lectures by doctors or pharmacists directly in the facilities.



### 3. ÚVOD

Starnutie populácie a prudký nárast chronických ochorení predstavuje značnú záťaž pre zdravotnícke systémy a vyžaduje lepší manažment v procese starostlivosti jednotlivcov o vlastné zdravie (z angl. self-care)<sup>1</sup>. Tento proces zahŕňa všetky kroky vedúce k udržaniu zdravia a vyrovnaniu sa s ochorením či zdravotným postihnutím<sup>2</sup>. EHP (z angl. European Health Parliament) vyzýva patientské organizácie a združenia zdravotníckych pracovníkov k uprednostňovaniu vzdelávania komunity v otázkach týkajúcich sa ochrany a podpory zdravia. Veľký význam kladie na zdravý životný štýl ako nástroj prevencie chronických ochorení<sup>3</sup>. Kľúčovým faktorom je informovanie verejnosti o zdraví, zdravotných rizikách a racionálnom manažmente terapie určitých ochorení. S lepšou zdravotnou gramotnosťou obyvateľstva podporuje optimálne využívanie dostupných zdravotníckych služieb s cieľom vyhnúť sa úplnej závislosti na zdravotnom systéme<sup>2</sup>.

Samoliečenie sa tak stáva stále dôležitejšou oblasťou zdravotnej starostlivosti, v rámci ktorej pacient preberá vyšší stupeň zodpovednosti za svoje zdravie. Uplatňuje sa pri liečbe menej závažných ochorení a miernení symptómov so širokým využitím voľnopredajných liečivých prípravkov, tzv. OTC (z angl. over the counter)<sup>4</sup>. Povzbudzuje pacienta k aktívnej účasti na terapii a zároveň sa považuje za pozitívny krok v rozvoji vzťahu medzi pacientom a zdravotníckym pracovníkom<sup>4,5</sup>. Podporovaním samoliečenia sa znižuje záťaž zdravotníckych zariadení a taktiež dochádza k zníženiu nákladov za lieky financovaných z verejných prostriedkov, ktoré môžu byť presunuté do iných oblastí financovania zdravotnej starostlivosti<sup>4,6</sup>. Zapojenie farmaceutov do procesu samoliečenia by malo prispieť k väčšej bezpečnosti a účinnosti terapie a následnému zníženiu počtu návštev ambulancií lekárov<sup>4</sup>. Z výsledkov európskej modelovej štúdie AESGP (z angl. Association of the European Self-Medication Industry), v ktorej boli analyzované dáta zo siedmich európskych krajín, vyplýva, že prostredníctvom zodpovedného samoliečenia môže dôjsť k významnému zníženiu verejných nákladov na zdravotnú starostlivosť. Odhaduje sa, že presun 5 % liečivých prípravkov (LP) viazaných na lekársky predpis do kategórie voľnopredajných prípravkov by viedol k celkovým ročným úsporám v sume väčšej než 16 miliárd EUR<sup>7</sup>.

V procese svetovej globalizácie bola v roku 1970 založená World Self-Medication Industry (WSMI), ktorá má za cieľ sprostredkovať spoločenskú a ekonomickú hodnotu samoliečenia. Úlohou je pomôcť pochopiť význam a dôležitosť činností jednotlivcov, ktoré vedú k upevnieniu zdravia a prispieť tak k zodpovednému prístupu k samoliečeniu po celom

svete. Od roku 2019 je WSMI známa ako Global Self-Care Federation. Federácia spája regionálne a národné združenia, výrobcov a distribútorov voľnopredajných liekov vo viac než tridsiatich krajinách sveta. Podporuje dereguláciu liečivých prípravkov z kategórie viazaných na lekársky predpis, ak existuje primeraný dôkaz o bezpečnom a efektívnom užívaní liečivého prípravku bez nutnosti zásahu lekára<sup>8</sup>.

V roku 2000 prijala WHO (World Health Organization) Guidelines for the Regulatory Assessment of Medicinal Products for Use in Self-Medication. K úspešnému samoliečeniu by podľa WHO mohla viesť zvyšujúca sa úroveň vzdelania a najmä všeobecných znalostí populácie spolu so zlepšením socio-ekonomickej situácie v jednotlivých krajinách.

Rozšírenie škály prípravkov dostupných bez lekárskeho predpisu so sebou prináša aj potenciálne riziká. Medzi najzávažnejšie patrí tzv. riziko prvého poriadku, ktorým je zanedbanie varovných symptómov a samoliečenie podmienok vyžadujúcich si neodkladnú lekársku starostlivosť. Riziká vyplývajúce zo samotného výberu OTC označujeme ako riziká druhého poriadku. Radíme medzi ne napríklad neschopnosť rozpoznať alebo diagnostikovať kontraindikácie, interakcie (s inými liečivami alebo s potravou), prípadne prítomnosť alergií a iných ochorení, pre ktoré môže byť použitie zvoleného prípravku kontraindikované alebo prinajmenšom rizikové. Riziko tretieho poriadku sa vzťahuje na nesprávny spôsob užívania a manipulácie s liečivom ako napríklad neprimerané nadmerné dávkovanie alebo poddávkovanie, príliš dlhé užívanie či riziko rozvoja závislosti a zneužívania. Častým problémom je aj neinformovanosť predpisujúceho lekára o súbežne užívaní medikácii pacienta z kategórie OTC liečivých prípravkov a doplnkov stravy<sup>9</sup>.

V prípade manažmentu terapie bolesti na samoliečenie je vhodná bolesť miernej intenzity so známou príčinou, ktorá sa opakuje a bola konzultovaná s lekárom<sup>10</sup>. Na základe randomizovanej štúdie v regióne Grampain (UK), ktorej sa zúčastnilo 5036 pacientov sa odhaduje, že chronickou bolesťou trpí až 46,5 % populácie<sup>11</sup>. Farmakoterapia bolesti tak popri vysokej spotrebe analgetík predstavuje významný problém v rámci modernej medicíny, ktorý sa vzťahuje k poliekovým rizikám spojených s terapiou analgetikami a nesteroidnými antiflogistikami (NSAID). Napriek nesporným výhodám tejto skupiny liečiv rastie kritický pohľad na ich používanie, a to nielen v rámci samoliečenia, s cieľom obmedziť ich nadužívanie<sup>12</sup>. Vzhľadom na vek a polymorbiditu osôb trpiacich chronickou bolesťou je v prípade správneho výberu medikácie potrebné vziať do úvahy nielen možné interakcie liečiv, ale aj interakcie liečiv so súčasným ochorením a minimalizovať tak negatívny vplyv na pacienta. Dôraz sa kladie na potenciálne zvýšenie kardiovaskulárneho

rizika a taktiež nežiaduci efekt na sliznicu gastrointestinálneho traktu (GIT) či renálne funkcie<sup>13,14</sup>. Časť týchto NÚ je vyvolaná ich hlavným mechanizmom účinku, inhibíciou enzýmu cyklooxygenázy (COX) s následným znížením syntézy konštitučných prostaglandínov (PG). Známe sú NSAID gastropatie, nefropatie a krvácavé syndrómy. Medzi ďalšie negatívne vplyvy terapie NSAID, ktoré nesúvisia s inhibíciou COX, patria napr. kožné reakcie, hematologické, neurologické nežiaduce účinky (NÚ), hepatopatie či poruchy krvotvorby<sup>14</sup>.

Špecifický prístup si vyžaduje farmakoterapia bolesti u seniorov. Vplyvom starnutia organizmu dochádza k nespočetným zmenám, ktoré ovplyvňujú farmakokinetiku i farmakodynamiku liečiv. Tieto zmeny vedú k spomaleniu eliminačných procesov, častým interakciám vplyvom polyfarmakoterapie/polymorbidity a k vyššiemu výskytu nežiaducich či toxických prejavov<sup>15</sup>.

V roku 2008 minuli spotrebitelia v Európe 4193 miliónov EUR na analgetiká, čo predstavuje 14 % z celkového trhu voľnopredajných liečivých prípravkov<sup>5</sup>. Štúdia uskutočnená vo Francúzsku medzi rokmi 2006 – 2015 uvádza neustály nárast v spotrebe paracetamolu ako najviac užívaného analgetika, a to o 53 % vztiahnutých na počet DDD/1000 obyvateľov (DDD – definovaná denná dávka). Zaznamenaný bol aj pokles v spotrebe aspirínu z 3,8 na 2,0 DDD/1000 obyvateľov. Ibuprofen a ostatné nesteroidné antiflogistiká nejavili výrazný nárast, aj keď ibuprofen patril po paracetamole medzi druhé najčastejšie užívané liečivo zo skupiny analgetík<sup>16</sup>.

Na základe údajov zverejnených Národným centrom zdravotníckych informácií (NCZI) patrili na Slovensku lieky na liečbu muskuloskeletárneho systému medzi jedny z troch kategórií s najvyššou úhradou pacientov, a to v sume 34,6 mil. EUR. V prvej desiatke OTC s najvyššou spotrebou (pre rok 2018) sa na prvom mieste umiestnil PARALEN 500 tbl (24 x 500 mg) so spotrebou 2 270,7 tis. balení. Štvrtým v poradí IBALGIN 400 tbl flm (24 x 400 mg) s počtom 696,4 tis. balení. Na poslednom desiatom mieste sa umiestnil kombinovaný LP používaný pri chrípke a prechladnutí TheraFlu plo por (1 x 14 vreciek), ktorý obsahuje nasledovnú kombináciu účinných látok: paracetamol (analgetikum-antipyretikum), fenylefrín (dekongestant nosovej sliznice a prínosových dutín), feniramín (antihistaminikum) a vitamín C. Jeho spotreba dosiahla počet 400,2 tis. balení<sup>17</sup>.

Výskyt bolesti je relatívne častý najmä vo vyššom veku. Veľká časť seniorov trpí chronickými bolesťami, prevažne pohybového aparátu. K samoliečeniu často využívajú voľnopredajné analgetiká, ktoré však môžu predstavovať určité zdravotné riziko. Toto riziko

môže byť u seniorov zvýraznené vplyvom ďalších komorbidít, ako aj prirodzeného starnutia organizmu. V rámci štúdie by sme preto radi objasnili postoje seniorov k samoliečeniu bolesti a ich povedomie o potenciálnych rizikách vyplývajúcich zo samoliečenia nesteroidnými antiflogistikami, s konkrétnym zameraním na ibuprofen.

## 4. CIEĽ PRÁCE

### **Cieľ teoretickej časti práce:**

Vypracovať prehľad publikovaných prác zaoberajúcich sa bezpečnosťou samoliečenia analgetikami a nesteroidnými antiflogistikami.

### **Cieľ praktickej časti práce:**

Uskutočnením dotazníkového prieskumu v zariadení pre seniorov:

- získať a analyzovať postoje seniorov, ich skúsenosti a názory z oblasti samoliečenia bolesti analgetikami so zameraním na nesteroidné antiflogistiká; konkrétne ibuprofen,
- získať a analyzovať prehľad liečivých prípravkov preferovaných u populácie seniorov pri liečbe bolesti,
- analyzovať zdroje a znalosti seniorov týkajúce sa nežiaducich účinkov ibuprofenu a kombinácií potenciálne nevhodných liečiv

## 5. TEORETICKÁ ČASŤ

### 5.1 Charakteristika bolesti a možnosti jej samoliečenia

#### 5.1.1 Definícia bolesti

Boleť je charakterizovaná ako komplexný jav so širokou škálou rôznych vnemov, ktoré sú subjektívne pociťované ako pocity nepríjemného, pri príliš vysokej intenzite bolesti až ako pocity neznesiteľného charakteru. Podnety pre vznik bolesti môžu byť založené na fyzikálnom, biologickom alebo chemickom podklade a prijímané sú receptormi pre bolesť, známymi ako nociceptory<sup>18</sup>.

Medzi odbornou verejnosťou sa ujala definícia bolesti prijatá Medzinárodnou spoločnosťou pre štúdium bolesti IASP (z angl. International Association for the Study of Pain), ktorú definuje aj Rokyta R. vo svojej publikácii ako „*nepríjemný emocionálny a sensorický zážitok, ktorý je spojený so skutočným alebo potenciálnym poškodením tkanív alebo je popisovaná výrazmi takéhoto poškodenia*”<sup>19</sup>. Definícia bola prijatá aj Svetovou zdravotníckou organizáciou. Aktuálna teória podľa IASP definuje bolesť ako „*aversionálny zmyslový a emocionálny zážitok, ktorý je zvyčajne spôsobený skutočným alebo potenciálnym poškodením tkaniva alebo sa mu podobá*” (z angl. An aversive sensory and emotional experience typically caused by, or resembling that caused by, actual or potential tissue injury). Bolesť je ovplyvňovaná v rôznej miere viacerými faktormi (psychologickými, biologickými, sociálnymi). Informácie o poškodení tkanív sprostredkovávajú nociceptívne dráhy a prenášajú ich do mozgu, čím sa bolesť stáva percepciou nocicepcie. Bolesť a nocicepcia sú teda dva rozdielne javy, a preto nemožno skúsenosť s bolesťou zredukovať len na aktivitu v sensorických dráhach<sup>20,21</sup>.

Podľa doby trvania delíme bolesť na akútnu a chronickú. V počiatkovej fáze vzniku bolesti je vnímaná ako dôležitý signál upozorňujúci na narušenie integrity organizmu. Akútna bolesť (AB) je preto z biologického hľadiska účelná, pokiaľ však nepresiahne dobu trvania niekoľko dní, prípadne týždňov. Ani v tejto fáze by však pacient nemal trpieť a preto je hlavným cieľom v rámci farmakoterapie AB dosiahnutie komfortnej analgézie pri súčasnom kauzálnom prístupe. Symptomatická liečba AB má preto dôležitý význam v terapii, nakoľko s postupom času dochádza k nepriaznivým patofyziologickým zmenám a k prehĺbovaniu stresu s negatívnym dopadom na organizmus a možným prechodom do chronicity<sup>22</sup>. K tomuto rozvoju dochádza následkom periférnej senzitivizácie. Vplyvom

vystavovania opakovaným a prolongovaným bolestivým podnetom dochádza k zníženiu prahu bolesti. Vznikajú nadprahové stimulácie prenášané do vyšších mozgových centier. Príčinou býva najčastejšie poranenie nervov alebo prítomnosť zápalu. Poškodené tkanivá aktivujú nociceptory a pôsobením opakovaných stimulov dôjde k zníženiu prahu pre percepciu bolestivých stimulov s príznakom hyperalgézie, teda zvýšenej reakcii na bolestivý podnet. Kým podstatou primárnej hyperalgézie je priamo oblasť poraneneho tkaniva, u sekundárnej hyperalgézie sa táto oblasť rozširuje aj na okolité tkanivá a výrazne presahuje rozsah poranenia či zdroj bolestivých stimulov<sup>23</sup>.

Za chronickú bolesť (CHB) považujeme bolesť, ktorej dĺžka trvania presahuje normálnu dobu hojenia, a preto stráca význam akútneho varovného signálu v rámci fyziologickej nocicepcie. Zvyčajne ju definujeme ako bolesť trvajúcu alebo opakujúcu sa dlhšie než 3 až 6 mesiacov<sup>24</sup>. Bolesť často vnímame ako sprievodný jav spôsobeného zranenia alebo vzniknutého ochorenia. Vzhľadom na komplexnosť tohoto javu a dopadu na jedinca je nevyhnutné pokladať bolesť, najmä chronickú, za samostatnú nozologickú jednotku. Významne zasahuje do každodenného života pacienta, obmedzuje jeho pohyblivosť a vedie k izolácii a strate sociálneho kontaktu. Dlhotrvajúce bolesti navyše predstavujú 3-násobne vyššie riziko pre vznik psychických porúch. Bolesť často asociuje s depresívnou poruchou, ktorá sa ukazuje ako jedna z najzávažnejších symptómov CHB a môže ovplyvniť prah a toleranciu bolesti u pacienta<sup>25,26,27</sup>. Celosvetovo patrí CHB medzi jeden z hlavných zdravotných problémov. Predstavuje enormnú záťaž pre zdravotný systém a zároveň výrazne znižuje kvalitu života pacienta. Výskyt CHB má tendenciu stúpať s vekom, preto sa v budúcnosti predpokladá nárast prevalencie chronickej bolesti z dôvodu zvyšujúceho sa priemerného veku obyvateľstva, k čomu prispieva pokrok v liečebnej a preventívnej medicíne<sup>28</sup>. Podľa údajov EFIC (European Pain Federation) postihuje CHB približne 20 % európskych občanov s častejším výskytom u žien<sup>29</sup>.

### 5.1.2 Samoliečenie bolesti

Výsledky globálneho výskumu v spolupráci spoločnosti Nielson a AESGP realizovaného na vzorke viac než 25 tisíc respondentov v 50 krajinách sveta zaznamenali, že 95 % oslovených respondentov bolo otvorených konceptu užívania liečiv pre liečbu ľahkých ochorení. U obyvateľov Českej republiky je pri výbere OTC najviac dôležitá účinnosť samotného prípravku (45 % respondentov) a následne odporúčenie daného LP farmaceutom (44 % respondentov)<sup>30</sup>. Samoliečenie ako rastúci trend v širokej verejnosti získava podporu aj z radov odborníkov. Lekári sa vzhľadom na vyššie zaťaženie svojej profesie administratívou prikláňajú k pozitívnemu stanovisku samoliečby. Niektorí z nich vyslovujú obavy spojené z chýbajúceho kontaktu lekára s pacientom, nesprávne určenej diagnózy alebo nevhodného použitia liečiv v procese samoliečenia. Podporu presadzovania získava samoliečenie ako také najmä u farmaceutov, ktorým dovoľuje vo vyššej miere uplatňovať ich klinické zručnosti a zvyšuje ich terapeutické možnosti<sup>4</sup>.

V prípade liečby bolesti základné pravidlo samoliečenia, publikované informačno-edukačným portálom Centra pre liečbu bolesti, znie: „*Môžem liečiť iba takú bolesť, u ktorej poznám príčinu alebo ktorá sa opakuje, a liečbu som už s lekárom preberal*“<sup>31</sup>. V rámci liečenia bolesti volíme tieto dva prístupy. Pri akútnej bolesti výber liečiva zodpovedá postupu podľa tzv. step down metódy. Spravidla vtedy volíme liekové formy liečivých prípravkov s rýchlejšim nástupom a silnejšie pôsobiacim účinkom, vždy však s ohľadom na intenzitu a charakter pociťovanej bolesti. S postupom zlepšovania sa symptómov dávky liečiv znižujeme a interval dávkovania predlžujeme. Pri chronickej bolesti naopak postupujeme opačne, a teda volíme tzv. step up prístup k terapii bolesti<sup>22</sup>. Bolesť, ktorej charakter nepoznáme, stretávame sa s ňou po prvýkrát alebo je sprevádzaná neurologickými prejavmi (poruchy vedomia, videnia, zvracanie či poruchy hybnosti končatín) nie je vhodná na samoliečenie. Taktiež každá zmena charakteru doposiaľ známej bolesti, ako je zmena jej lokalizácie, vyžarovania do určitých oblastí alebo zmena intenzity bolesti si vyžaduje dispenzarizáciu lekárom<sup>31,32</sup>.

Práve lekárne predstavuje jedno z prvých miest kontaktu pacienta a zdravotníka. Základnou náplňou farmaceutickej starostlivosti je poskytovanie farmakoterapie zohľadňujúcej zdravotný stav a pranie pacienta. Začleňuje pacienta do spolurozhodovania o vhodnej liečbe a zvyšuje jeho zodpovednosť v procese terapie. Uplatnením algoritmov v rámci samoliečenia prispieva farmaceutická starostlivosť k maximalizácii účinku terapie a minimalizácii jej rizík<sup>33</sup>.



### 5.1.3 OTC liečivé prípravky používané pri samoliečení bolesti

V prípade manažmentu akútnej bolesti môžeme využiť neopioidné analgetiká typu analgetiká-antipyretiká a nesteroidné antiflogistiká. Liečivá, ktoré sú na Slovensku dostupné ako systémové OTC LP, zobrazuje Tabuľka č. 1 a OTC na lokálne použitie zobrazuje Tabuľka č. 2.

#### **Tabuľka č. 1 Dostupné OTC liečivá v terapii bolesti pre systémové použitie u dospelých<sup>40</sup>**

*Tabuľka nezobrazuje liečivá a ich kombinácie spolu s liekovými formami používanými pri liečbe symptómov chrípky a prechladnutia.*

<b>OTC liečivá v terapii bolesti pre systémové použitie:</b>	<b>Odporúčaná denná dávka pri samoliečení:<sup>44</sup></b>	<b>Lieková forma:</b>
<b>NSAID:</b> diklofenak	75 mg (max 150 mg)	CPS, TBL
ibuprofen	1200 mg (max 2400 mg)	CPS, GRA, PLV, TBL
naproxen	825 mg (max 1650 mg)	TBL
<b>analgetiká-antipyretiká:</b> kyselina acetylsalicylová (plus kombinácie s kofeínom a paracetamolom)	3000 mg (max 4000 mg)	TBL EFF, TBL
paracetamol (plus kombinácie s ASA, kofeínom, guajfenezínom a butylskopolamínom)	2500 mg (max 4000 mg)	SUP, TBL EFF, TBL
propyfenazón (len v kombinácii s paracetamolom a kofeínom)	900 mg (max 1500 mg)	TBL
<b>koanalgetiká:</b> guajfenezín	1200 mg (max 2400 mg)	TBL

*Uvedené maximálne dávky sú v prípade samoliečenia bolesti odporúčané len v ojedinelých prípadoch po dôkladnom zvážení všetkých rizík a sú vhodné len na krátkodobé použitie. CPS – kapsuly, GRA – granulát pre perorálne použitie, EFF – šumivé, PLV – perorálny prášok, SUP – čapíky, TBL – tablety*

**Tabuľka č. 2 Dostupné OTC liečivá v terapii bolesti pre lokálne použitie<sup>40</sup>**

<b>OTC liečivá v terapii bolesti pre lokálne použitie:</b>	<b>Lieková forma:</b>
<b>NSAID:</b>	
aceklofenak	CRM
diklofenak	AER DEO, GEL, EMP
ibuprofen (plus kombinácia s heparinoidom)	CRM, EMP, GEL
indometacín	AER DEO
naproxén	GEL
nimesulid	GEL
<b>koanalgetiká:</b>	
kapsaicín	CRM

*AER DEO – dermálna roztoková aerodisperzia, CRM – krém, EMP – liečivá náplast', GEL – gél*

Paracetamol patrí medzi najpoužívanéjšie analgetikum-antipyretikum na svete. Klinické výsledky o použití paracetamolu v terapii ľudí boli prvýkrát publikované už v roku 1893 nemeckým lekárom Josephom von Meringom. Popularitu si však získal až po roku 1949, kedy bol rozpoznaný ako účinný metabolit acetanilidu a fenacetínu, avšak s menej závažnými prejavmi toxicity. Jeho presný mechanizmus účinku nie je úplne objasnený. Schopnosť inhibovať cyklooxygenázu (izofomy COX-1 a COX-2) je relatívne slabá v dôsledku prítomnosti vysokej koncentrácie peroxidov v mieste zápalu. Podaním dávky 1000 mg dochádza k približne 50 % inhibícií oboch izoforiem COX. Štúdia bola vykonaná na zdravých dobrovoľníkoch s použitím analýzy vzorky plnej krvi ex vivo. Možným predpokladom vysvetľujúcim pôsobenie paracetamolu je aj fakt, že ovplyvňuje serotonergné dráhy či moduluje endogénny kanabinoidný systém. Antipyretický účinok je pravdepodobne daný neúmernou inhibíciou COX v mozgu. V rámci štúdie bol zistený aj možný vplyv na tzv. COX-3, ktorá sa však nachádza v mozgu psov a doposiaľ u človeka nebola detegovaná. Biodostupnosť paracetamolu po perorálnom podaní dosahuje rozmedzie 63 – 89 %, zatiaľ čo v prípade rektálneho podania je to 24 – 98 %<sup>34,36,37</sup>.

Ďalej je možné použiť deriváty pyrazolónu. Ide o látky s dobrým analgetickým a antipyretickým pôsobením bez závažného gastrointestinálneho (GI) rizika, ktoré nezasahujú do agregácie krvných doštičiek. Ich presný mechanizmus účinku však nie je známy. Navyše pyrazolóny pôsobia aj proti krčovitým bolestiam, čoho sa využíva v kombinovaných

analgetických prípravkoch. Nevýhodou je riziko vzniku závažnej poruchy krvotvorby (leukopénia až agranulocytóza) alebo anafylaktických reakcií (metamizol). Zástupcom dostupným na Slovensku vo forme kombinovaného LP (s kofeínom a paracetamolom) je propyfenazón. Pyrazolóny patria medzi analgetiká poslednej voľby a nie sú vhodné k terapii chronickej bolesti<sup>35,36</sup>.

Druhou veľkou skupinou používanou v terapii bolesti sú nesteroidné antiflogistiká (NSAID). V jednotlivých dávkach je analgetická účinnosť NSAID zrovnateľná s paracetamolom, pri vyšších dlhodobo užívaných dávkach sa využíva aj ich protizápalová aktivita obzvlášť v terapii chronických bolestivých stavov s prítomnou zápalovou zložkou. Pôsobia taktiež antipyreticky. Ich základným mechanizmom účinku je inhibícia enzýmu cyklooxygenázy (COX), ktorá sa podieľa na syntéze prostaglandínov (PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2α</sub>) a tromboxánu z membránových fosfolipidov. Izoformy COX-1 a COX-2 boli zistené už začiatkom deväťdesiatych rokov 20. storočia. COX-1 je konštitutívne exprimovaná vo väčšine buniek. Zúčastňuje sa syntézy prostanoïdov s fyziologickou funkciou, medzi ktoré patrí najmä optimálne udržiavanie mikrocirkulácie v procese glomerulárnej filtrácie, tvorba ochrannej vrstvy žalúdočnej sliznice alebo účasť na agregácii trombocytov. COX-2 je naopak zodpovedná za tvorbu mediátorov zápalu a je preto exprimovaná vo zvýšenej miere v prípade patologických stavov (vrátane zápalu). Podľa schopnosti liečiva ovplyvňovať COX a jej izoformy delíme NSAID na neselektívne (napr. ibuprofen, ketoprofen, naproxen), preferenčné (napr. diklofenak, meloxicam, nimesulid) a selektívne COX-2 inhibítory (koxiby). V prípade diklofenaku je však zaradenie medzi jednotlivé skupiny otázne a názory jednotlivých autorov sa môžu líšiť<sup>34,36,37,38</sup>.

Relatívne zvláštne postavenie patrí kyseline acetylsalicylovej (ASA). Radí sa medzi analgetiká-antipyretiká (v dávke nižšej než tri gramy denne), aj keď pôsobí protizápalovo (v dávke vyššej než tri gramy denne) a protireumaticky. Súčasne sa využíva jej schopnosť ireverzibilne inhibovať COX-1 exprimovanú v trombocytoch. V tejto indikácii je užívaná v dávke 100 mg denne<sup>36</sup>.

Na porovnanie analgetickej účinnosti pri akútnej bolesti slúži Oxfordská liga analgetík (z angl. The Oxford League Table of Analgesic Efficacy). Ide o rebríček, ktorý zoraďuje analgetiká podľa tzv. Number Needed to Treat (NNT). Tento číselný údaj následne vypovedá o počte pacientov, ktorým je potrebné podať dané analgetikum, aby aspoň u jedného z nich došlo počas 4 až 5 hodín k 50 % úľave od bolesti. Na zistenie týchto hodnôt boli prevedené metaanalýzy mnohých randomizovaných dvojito zaslepených štúdií. Predmetom boli pacienti trpiaci stredne ťažkou až ťažkou akútnou bolesťou; najmä po

operačných a stomatologických výkonoch<sup>10</sup>. Ibuprofen v dávke 400 mg dosahuje NNT 2,5 (95 % interval spoľahlivosti CI 2,4 – 2,6), diklofenak v dávke 50 mg NNT 2,7 (95 % CI 2,4 – 3,0) a paracetamol v dávke 950/1000 mg NNT 3,6 (95 % CI 3,2 – 4,1)<sup>39</sup>.

V procese samoliečenia bolesti môžeme na Slovensku uplatniť dostupné OTC liečivé prípravky pre systémové podanie s obsahom analgetík-antipyretík (paracetamol, propyfenazon), kyseliny acetylsalicylovej a NSAID (diklofenak, ibuprofen, naproxen). Voľnopredajné je koanalgetikum guajfenezín, pričom sa v terapii bolesti využíva jeho centrálné myorelaxačné a prípadne anxiolytické pôsobenie. Pre lokálnu aplikáciu sú navyše dostupné OTC liečivé prípravky s obsahom aceklofenaku, nimesulidu a indometacínu a koanalgetika kapsaicínu<sup>40</sup>. Prehľad systémových OTC prípravkov dostupných na Slovensku zobrazuje tabuľka (viď Tabuľka č. 27 v Prílohe A).

### **Aceklofenak**

Aceklofak je fenacetínový derivát patriaci do rovnakej skupiny ako diklofenak. Má výrazný protizápalový a analgetický účinok, pôsobí taktiež antipyreticky. Protizápalová aktivita nie je daná len inhibíciou COX, ale aj inhibíciou tvorby IL-1, IL-6 a TNF- $\alpha$ . Taktiež znižuje adhéziu neutrofilov na bunky endotelu. Preferenčne inhibuje COX-2. V terapii sa užíva v dávke 100 mg 2x denne. Dostupný ako OTC je však iba vo forme krému. Používa sa na liečbu bolesti a zápalu svalov, šliach, kĺbov a je vhodný pri liečbe tráum pohybového aparátu. Pri lokálnej aplikácii potláča tvorbu edému a erytému<sup>41,42,43</sup>.

### **Diklofenak**

Patrí spolu s indometacínom medzi deriváty kyseliny octovej. Mechanizmus účinku diklofenaku spočíva v inhibícii COX, pričom izoformu COX-2 inhibuje vo väčšej miere než ostatné neselektívne NSAID. Selektivita voči COX-2 je podobná celekoxibu (selektívne COX-2 inhibítory). Po podaní dochádza k akumulácii v synoviálnej tekutine. Používa sa na liečbu artrózy, pooperačných bolestí, reumatických a iných ochorení zápalového charakteru. V dávke 50 mg je jeho účinok porovnateľný s ibuprofenom v dávke 400 mg. Dostupný je pre systémové (tablety, kapsuly) aj lokálne použitie (gél, dermálna aerodisperzia, náplast'<sup>36,37,44</sup>.

### **Ibuprofen**

Ibuprofen patrí spolu s naproxenom medzi deriváty kyseliny propionovej. Analgetická účinnosť je podľa oxfordskej ligy analgetík v dávke 400 mg (NNT 2,5) vyššia než pri paracetamole v dávke 1000 mg (NNT 3,6), pričom vykazuje aj dobrú protizápalovú aktivitu. Ako ostatné liečivá skupiny NSAID pôsobí taktiež antipyreticky. Používa sa

krátkodobo na liečbu zápalových autoimunitných ochorení, bolestí svalov, kĺbov, chrbta, hlavy, zubov a dysmenorey. Maximálna denná analgetická dávka na samoliečenie je 1200 mg. Ibuprofen patrí medzi jedno z najšetrnejších NSAID v rámci gastrointestinálnej toxicity<sup>36,39,42,45</sup>.

### **Indometacín**

Indometacín pôsobí silným antiflogistickým aj analgeticko-antipyretickým účinkom. Analgetický účinok je však odlišný od ostatných liečiv skupiny NSAID. Podľa existujúcich dôkazov vykazuje totiž centrálnu aj periférnu aktivitu. Vzhľadom na jeho nízku toleranciu medzi pacientami je vhodný len na krátkodobé použitie. V SR je registrovaný ako voľnopredajný prípravok vo forme dermálnej roztokovej aerodisperzie. Využitie má v terapii pomliaždenín, vyvrtnutí a zápalových reumatických ochorení mäkkých tkanív<sup>37,45,46</sup>.

### **Kyselina acetylsalicylová**

Zástupcom skupiny salicylátov je kyselina acetylsalicylová. Používa sa pri liečbe miernej až stredne intenzívnej bolesti. Ireverzibilne inhibuje COX a od dávky 500 mg pôsobí analgeticky a antipyreticky. Vo vyšších dávkach má antiflogistický účinok. Používa sa pri bolestiach hlavy, svalov a kĺbov. Maximálna denná dávka pre samoliečenie by nemala presiahnuť 3000 mg<sup>36,44</sup>.

### **Naproxen**

Naproxen má rýchly nástup účinku a dlhý biologický poločas (8 – 12 hodín). Používa sa v terapii miernej až stredne intenzívnej bolesti. Indikáciou sú reumatické ochorenia, bolesti pohybového aparátu, hlavy, zubov, bolesti po chirurgických výkonoch a po úrazoch. Využitie má aj pri primárnej dysmenorei. Pre samoliečenie je odporúčaná maximálna denná dávka 825 mg<sup>44,45</sup>.

### **Nimesulid**

Nimesulid radíme medzi preferenčné NSAID s nižším výskytom gastrointestinálnych príznakov. Navyše inhibuje aktiváciu neutrofilov a znižuje produkciu cytokínov. Má široké využitie v terapii akútnej bolesti, dysmenorey a osteoartrózy. V rámci OTC prípravkov je dostupný vo forme gélu. Indikáciou sú poranenia mäkkých tkanív a šliach<sup>37,42,47</sup>.

## **Paracetamol**

Patrí medzi najčastejšie používané analgetikum-antipyretikum. Radí sa do skupiny derivátov anilínu. Dlhoročné skúsenosti s používaním paracetamolu preukázali jeho bezpečnosť pri použití terapeutických dávok. Bežne sa používa pri tlmení bolesti hlavy, zubov a svalov. Denná dávka by nemala presiahnuť 4000 mg, v rámci samoliečby sa pri dlhodobom užívaní odporúča v dávke 2500 mg denne<sup>37,44,48</sup>.

## **5.2 Riziká terapie analgetikami a nesteroidnými antiflogistikami**

Nesteroidné antiflogistiká patria celosvetovo k najviac predpisovaným a užívaným liekom, pričom vo vyspelých krajinách sveta ich užíva približne 20 – 30 % populácie<sup>49</sup>. Užívajú sa pri rôznych stavoch bolesti, najmä pohybového aparátu, kde sa využíva ich analgetické a antiflogistické pôsobenie. Používajú sa aj v terapii bolesti hlavy, zubov alebo u dismenorey. Časté sú aj kombinované LP s obsahom viacerých účinných látok, ktoré sa odlišujú indikáciou. Antipyretický účinok sa využíva pri stavoch chrípky a prechladnutia kombináciou účinných zložiek s kofeínom (paracetamol, ASA, propyfenazón), ktorý potenciuje účinok samotného analgetika-antipyretiká. Na dekongesciu nosovej a bronchiálnej sliznice sú dostupné prípravky s obsahom pseudoefedrínu (paracetamol, ibuprofen) a na zmiernenie suchého dráždivého kašľa s obsahom dextrometorfánu (paracetamol). Analgetický účinok býva taktiež potencovaný kofeínom; na liečbu bolestí krčnej chrbtice je dostupná kombinácia s myorelaxačne pôsobiacim guaifenezínom. Pre zmiernenie menštruačných bolestí je dostupný prípravok s obsahom paracetamolu a butylskopolamínu. Časté sú aj kombinácie jednotlivých analgetík-antipyretík, napr. kyseliny acetylsalicylovej s paracetamolom alebo paracetamolu s propyfenazónom<sup>14,40</sup>.

Vzhľadom na rastúci trend v ich spotrebe a rozšírenie dostupnosti na status voľnopredajných liečivých prípravkov (OTC) stúpa aj riziko vzniku nežiaducich (toxických) prejavov. Jednotlivé NSAID sa odlišujú rizikom pre vznik nežiaducich účinkov, pričom ako skupina zahŕňajú spoločnú tzv. orgánovú toxicitu, ktorá môže byť vyjadrená v rôznej miere pre konkrétny typ NSAID. Medzi tieto spoločné nežiaduce prejavy radíme gastrotoxicitu, hepatotoxicitu, nefrotoxicitu, zvýšené riziko kardiovaskulárnych ochorení a taktiež riziko vzniku liekových interakcií. Časté sú taktiež hypersenzitívne reakcie na podané NSAID, ktoré sa prejavujú kožnými symptómami alebo dýchacími ťažkosťami<sup>14</sup>.

### 5.2.1 *Gastrotoxicita*

Uvádza sa, že až 50 % pacientov užívajúcich NSAID trpí dyspepsiou, z toho 10 – 20 % má endoskopicky preukázateľné gastroduodenálne vredy. Medzi základné rizikové faktory pre výskyt gastrointestinálnych nežiaducich účinkov asociovaných s užívaním NSAID patria: GI krvácanie v anamnéze, súčasná antikoagulačná/antiagregačná terapia, terapia kortikosteroidmi alebo antidepresívami zo skupiny SSRI (Selective Serotonin Reuptake Inhibitor), užívaná dávka NSAID (vyššia dávka predstavuje vyššie riziko) a vek nad 65 rokov<sup>14</sup>. Riziko predstavuje aj samotný zvolený typ antiflogistika, dĺžka užívania, prípadne lieková forma. Vyššie riziko pre vznik nežiaducich účinkov v oblasti GIT majú liečivá s dlhším polčasom (napr. naproxen) a liekové formy s postupným uvoľňovaním<sup>50</sup>.

Rozvoj nežiaducich účinkov súvisí s mechanizmom účinku NSAID; inhibíciou enzýmu cyklooxygenázy a jej izoformy COX-1 (tzv. konštitutívna forma COX). Táto izoforma je zodpovedná za produkciu prostaglandínov uplatňujúcich sa v rade fyziologických procesov organizmu. Jej inhibíciou dochádza k relatívnemu nedostatku prostaglandínov v gastroduodenálnej sliznici, čo spôsobuje oslabenie epitelovej bariérovej funkcie a uľahčuje vznik sekundárnych ulcerácií. Inhibitory COX-1 spôsobujú narušenie ochrannej hlienovej vrstvy sliznice, inhibíciu produkcie bikarbonátu a vazokonstrikciu, ktorá vedie k lokálnej tkanivovej hypoxii. Prostaglandíny sa uplatňujú aj v znižovaní produkcie kyseliny chlorovodíkovej (HCl) ako jedného z agresívnych faktorov podieľajúcich sa na vzniku ulcerácií. Vplyvom inhibície syntézy prostaglandínov dochádza k zníženiu aktivity protektívnych faktorov sliznice GIT, čím sa vychýli rovnováha na stranu agresívnych faktorov (HCl, žlč, pankreatické enzýmy), ktorá umožní uplatnenie patologických mechanizmov. Ďalším negatívnym faktorom je aj lokálne vychytávanie (trapping) NSAID v oblasti bunkových membrán. Ide o slabé, v tukoch rozpustné kyseliny, ktoré interagujú s povrchovými membránami a fosfolipidmi hlienovej vrstvy, čím spôsobujú povrchové poškodenie slizníc. Tieto poškodenia vedú k nekróze slizničného epitelu, strate integrity a pri opakovanej expozícii NSAID dochádza k rozvoju vredov<sup>14,51</sup>.

Výskyt krvácania často asocjuje s ďalšími faktormi, ako je napr. práve spomínaná súčasná antiagregačná alebo antikoagulačná terapia alebo užívanie SSRI antidepresív (napr. fluoxetín, paroxetín, sertralin, citalopram, escitalopram). Mechanizmus akým SSRI zvyšujú riziko krvácania, nie je úplne objasnený, avšak predpokladá sa, že je daný inhibíciou agregácie trombocytov z dôvodu deplecie serotonínu. Podľa niektorých štúdií môže súčasné

užívanie NSAID a SSRI dvanásť až pätnásťnásobne zvýšiť riziko krvácania<sup>52</sup>.

Aj keď je užívanie NSAID najčastejšie spojené s nežiaducimi žalúdočnými prejavmi, toto poškodenie sa týka celého GIT vrátane tenkého a hrubého čreva. Klinická manifestácia postihnutia tráviaceho traktu môže začínať miernymi prejavmi, ako sú rôzne dyspeptické ťažkosti (pocit dyskomfortu a plnosti, nevoľnosť, plynatosť, gastro-ezofageálny reflux) až po závažné ulcerácie a perforácie s následným krvácaním, najčastejšie z oblasti horného GITu. Pre objasnenie vzťahu medzi gastro-ezofageálnou refluxnou chorobou (GERD) a užívaním NSAID bola vo Francúzsku uskutočnená štúdia zahŕňajúca 6823 respondentov, pričom skúsenosti so symptómami GERD potvrdilo 2501 (37 %) z nich. V rámci užívateľov NSAID s prítomnými prejavmi GERD považovalo tieto prejavy za závažné až veľmi závažné 22 % opýtaných<sup>49,53</sup>.

### **Ibuprofen:**

Nežiaduce účinky ibuprofenu na GIT viditeľne závisia od dávky, pričom bežne užívaná dávka v rámci samoliečenia (< 1200 mg/deň) po dobu maximálne desiatich dní predstavuje nízke riziko pre vznik GI komplikácií. Randomizovaná, dvojito zaslepená štúdia, ktorej sa zúčastnilo 1246 NSAID užívateľov analyzovala incidenciu vedľajších GI účinkov (GI adverse events; AEs) v asociácii s dávkou ibuprofenu 1200 mg/deň po dobu 10 dní. Výsledkom bola skutočnosť, že výskyt GI AEs (napr. ulcerácií, krvácania) v súvislosti s ibuprofenom nie je signifikantne odlišný od placebo (19,3 % vs. 16,2 %) respektíve; pomer šancí (odds ratio; OR) 1,24; 95 % CI 0,90 – 1,72; hladina štatistickej významnosti  $p = 0,187$ ). Od placebo sa v porovnaní s ibuprofenom nelíšil ani výskyt neprijemných GI symptómov (napr. dyspepsia, bolesť brucha, hnačka, plynatosť, zápcha). Vzťah medzi použitím ibuprofenu a výskytom GI ťažkostí v reálnom prostredí bol vyhodnotený v rámci štúdie prípadov-kontrol u skupiny užívateľov NSAID v Holandskom systéme nahrávania záznamov PHARMO. Systém obsahuje záznamy o výdaji liečiv z verejných lekární a taktiež záznamy o prepustení z nemocnice. Po úprave hodnôt na rôzne rizikové faktory (užívanie paracetamolu, aspirínu, antikoagulancií; pohlavie; prítomné komorbidity) predstavoval vznik GI ťažkostí takmer dvojnásobne vyššie riziko medzi súčasnými užívateľmi ibuprofenu v porovnaní s tými, ktorí liečivo prestali užívať pred > 60 dňami (OR 1,90; 95 % CI 1,40 – 2,58). Pozorovaný bol aj mierny efekt vplyvu dávky, kedy dávka ibuprofenu  $\leq 1200$  mg/deň predstavovala hodnotu OR 1,37 pre vznik GI ťažkostí (95 % CI 0,93 – 2,03) v porovnaní s hodnotou OR 1,47 (95 % CI 0,77 – 2,83) v rámci užívania vyšších dávok<sup>51</sup>.



### **Ketoprofen:**

Výsledky randomizovanej, dvojito zaslepanej štúdie, zahŕňajúcej 24 zdravých dobrovoľníkov, preukázali, že užívanie OTC ketoprofenu (v dávke 75 mg/deň) významne súvisí s vyšším výskytom poškodenia žalúdočnej sliznice, v porovnaní s paracetamolom (v dávke 4000 mg/deň) alebo placebom ( $p = 0,0001$ ). K rozvoju lézií tretieho až štvrtého stupňa, ktoré predstavujú závažné poškodenie sliznice žalúdka, došlo u 12 subjektov (50 %) užívajúcich ketoprofen. V prípade placebo bol tento rozvoj zaznamenaný u jedného subjektu (4 %), pričom v skupine dobrovoľníkov užívajúcich paracetamol nedošlo k rozvoju poškodenia žalúdočnej sliznice ani u jedného z nich. Podobne bol preukázaný aj významný súvis medzi užívaním ketoprofenu a závažným poškodením sliznice duodena v porovnaní s paracetamolom alebo placebom (v oboch prípadoch  $p = 0,0117$ )<sup>51</sup>.

### **Naproxen:**

Podobne ako u ostatných neselektívnych NSAID je podávanie naproxenu spojené so zvýšeným rizikom GI toxicity. Ide o antiflogistikum so stredne dlhým plazmatickým eliminačným poločasom (12 – 15 hodín), ktorý sa pripisuje na jeho zvýšenej gastrointestinálnej toxicite. González a kol. sa venovali analýze štúdií z rokov 2000 – 2008 zameraných na NSAID a krvácanie/perforácie hornej časti GIT. Relatívne riziko (RR) krvácania do GIT bolo u naproxenu 5,63 (95% CI 3,83 – 8,28)<sup>54</sup>. García Rodríguez a Hernández-Díaz analyzovali súvislosť medzi NSAID a rizikom symptomatického peptického vredu v kohorte 458 840 osôb v UK. RR naproxenu v porovnaní s neužívateľmi bolo 3,3 (95 % CI 2,0 – 5,4)<sup>55</sup>. Riziko bolo preukázané aj rozsiahlou metaanalýzou individuálnych údajov 48 706 zúčastnených v rámci 48 randomizovaných štúdií. Naproxen bol spojený s priemerným rizikom vzniku nežiaducich GI udalostí (krvácanie, perforácia alebo obštrukcia) 4,22 (95% CI 2,71 – 6,56) v porovnaní s placebom<sup>51</sup>.

### **Diklofenak:**

Diklofenak je taktiež dostupný ako OTC liečivý prípravok v mnohých krajinách, pričom odporúčaná maximálna denná dávka pre samoliečenie predstavuje 75 mg. V prípade užívania diklofenaku bolo preukázané RR symptomatického peptického vredu 4,5 (95 % CI 3,3 – 6,2)<sup>55</sup>. Pre porovnanie metaanalýzou niekoľkých štúdií porovnávajúcich toxicitu NSAID s placebom alebo jednotlivých NSAID navzájom bolo u diklofenaku zaznamenané zvýšené riziko komplikácií horného GIT (najčastejšie krvácania) 1,89 (95 % CI 1,16 – 3,09;  $p = 0,0106$ )<sup>56</sup>.

**Paracetamol:**

Mechanizmus analgetického účinku paracetamolu nie je úplne objasnený. Aj napriek jeho miernej protizápalovej aktivite sa predpokladá selektivita k inhibícii COX-2. Inhibícia produkcie prostaglandínov bola zistená v mozgu a slezine, navyše sa predpokladá účinok na endokannabinoidný systém, ktorý prispieva k jeho analgetickému pôsobeniu. Aj keď je často vnímaný ako liečivo prosté GI AEs, nedávne dôkazy naznačujú opak. Štúdia porovnávajúca analgetickú účinnosť jednotlivých a viacnásobných dávok ibuprofenu (400 mg) a paracetamolu (1000 mg) u pacientov trpiacich osteoartrózou kolena alebo bedra (z angl. Ibuprofen Paracetamol Study in Osteoarthritis; IPSO) preukázala jeho spojitosť s GI AEs. Ibuprofen 400 mg podávaný 3x denne a paracetamol v dávke 1000 mg 3x denne súvisel s výskytom GI AEs 12,6 %, resp. 9,0 %, pričom najčastejšie sa jednalo o nauzeu (6,3 % a 4,5 %), bolesti brucha (2,7 % a 5,4 %) alebo dyspepsiou (5,4 % a 0,9 %). Ďalšia dvojito zaslepená randomizovaná krátkodobá štúdia porovnávajúca tekuté kapsuly s obsahom ibuprofenu 200 a 400 mg, kapsuly s paracetamolom 1000 mg a placebo zahŕňala 210 respondentov vo veku  $\geq 16$  rokov, ktorí trpeli stredne ťažkou až ťažkou bolesťou po extrakcii stoličiek. Zistený výskyt GI AEs bol 0 % u ibuprofenu 200 mg a 1,7 % v dávke 400 mg, 7,9 % pre paracetamol a 11,1 % pre placebo ( $p = 0,017$ ). V prípade respondentov, ktorí užili ibuprofen, nebol zaznamenaný výskyt zvracania, avšak objavil sa u skupiny paracetamolu (1,6 %) a taktiež u placebo (7,4 %;  $p = 0,044$ ). Výskyt zvracania však mohol súvisieť aj so samostatným orálnym zákrokom alebo akýmkoľvek iným bolestivým postupom, pričom vyššia analgetická účinnosť (bola zistená u ibuprofenu) vo výsledku predstavuje nižšiu mieru incidencie zvracania<sup>51</sup>.

**5.2.2 Hepatotoxičita**

Veľké množstvo liekov môže viesť k poškodeniu pečene, pričom existuje niekoľko typov takéhoto liekového poškodenia. Často môže dochádzať len k miernej elevácii pečeneých testov, alebo sa môže jednať o závažnejšie stavy ako je steatóza, akútna hepatitída či nekróza pečene, fibróza/cirhóza či chronická hepatitída. V rámci užívania analgetík a NSAID sa najčastejšie stretávame práve s výskytom akútnej hepatitídy alebo nekrózy, ktorá môže viesť ku akútnemu (fulminantnému) zlyhaniu pečene.

**Paracetamol:**

Poliekové poškodenie pečene je najčastejšie neúmyselné, zriedkavo sa vyskytuje úmyselné poškodenie pri suicidálnom pokuse, napr. po požití paracetamolu. Fulminantným

zlyhaním pečene označujeme klinický stav, pri ktorom dôjde v prípade akútneho poškodenia pečene k prejavu hepatálnej encefalopatie v pomerne krátkom časovom období od objavenia prvých symptómov sprevádzajúcich ochorenia pečene. Prvým prejavom fulminantného zlyhania pečene môže byť pocit slabosti, únavy alebo nauzea. Pomerne krátko nato dochádza k prejavom ikteru a objaveniu symptómov hepatálnej encefalopatie (zahŕňa súbor neuropsychických príznakov vznikajúcich poškodením detoxikačnej funkcie pečene; napr. zmätenosť, poruchy spánku, myslenia). Príznakom býva aj výrazná elevácia sérových aminotransferáz. Častou príčinou fulminantného zlyhania pečene býva práve užitie vysokých jednorazových dávok paracetamolu (5 g a viac) v prípade suicidálnych pokusov. Toto zlyhanie môže nastať aj po užití nižšej jednorazovej dávky, pokiaľ pacient užíva ďalšie výrazne hepatotoxické lieky, ktoré akcelerujú paracetamolom indukovanú nekrózu pečene<sup>57</sup>.

Najbežnejšou príčinou akútneho zlyhania pečene v USA a Veľkej Británii je práve paracetamolom indukovaná hepatotoxicita, ktorá sa stáva čoraz bežnejšou indikáciou pre akútnu transplantáciu pečene. Tento problém súvisí najmä so širokou dostupnosťou OTC prípravkov s obsahom paracetamolu, vrátane kombinovaných prípravkov a prípravkov viazaných na lekárske predpis. V terapii tak dochádza k závažným duplicitám, ktoré vedú k predávkovaniu pacienta, pričom neúmyselné chronické predávkovanie predstavuje až 50 % prípadov akútneho zlyhania pečene<sup>58</sup>.

Watkins a kol. uskutočnili zaslepenú placebo kontrolovanú štúdiu na zdravých mužoch a ženách (18 – 45 rokov), ktorá hodnotila hepatotoxicitu paracetamolu v dávke 4g/deň v samostatných alebo kombinovaných prípravkoch (použité boli tri kombinácie). Štúdia prebiehala počas 14 dní v randomizovaných skupinách s placebo (n = 39), kombináciou paracetamol/opioidy (n = 80) a samotným paracetamolom (n = 26). Minimálne 19 % subjektov v rámci každej zo štyroch liečebných skupín malo skúsenosť s viac ako päťnásobným nárastom hodnôt ALT (alaninaminotransferáza) oproti štandardným hodnotám<sup>51</sup>.

Hepatotoxicita paracetamolu tak zostáva hlavnou príčinou akútnych zlyhaní pečene v USA a Európe, s viac než 300-tisíc prípadmi hospitalizácií ročne (USA), pričom > 42 % všetkých prípadov je z dôvodu predávkovania. Podľa výročnej správy Národného systému údajov o jedoch (z angl. National Poison Data System) z roku 2012 predstavovala otrava samotným paracetamolom alebo jeho kombináciou v liečivých prípravkoch štvrtú a šiestu najčastejšiu príčinu úmrtí spôsobených otravou látkami<sup>58</sup>.

## NSAID:

Riziko prejavu hepatotoxicity súvisí aj s užívaním NSAID, pre konkrétny typ však môže byť vyjadrené v odlišnej miere. Zvýšené riziko bolo zaznamenané najmä u diklofenaku, nimesulidu a sulindak. Riziko vzniku akútneho zlyhania pečene sa zvyšuje šesť- až deväťnásobne viac pre kombináciu NSAID s inými potenciálne hepatotoxickými liečivami. Podiel na toxických prejavoch predstavujú aj genetické faktory súvisiace s metabolizmom liečiv.

Veľká retrospektívna kohortová štúdia, ktorej sa zúčastnilo 625 307 užívateľov najmenej jedného NSAID, hodnotila výskyt akútneho poškodenia pečene (z ang. acute liver injury; ALI). Výsledkom boli zistenia 23 prípadov výskytu ALI; z toho 6 hepatocelulárnych, 15 cholestatických a dva prípady rôznorodého poškodenia. Miera výskytu ALI pre celú skupinu NSAID predstavovala 3,7/100 000 užívateľov (95 % CI 2,5 – 5,5), s incidenciou 9/100 000 osôb ročne. Najnižší výskyt ALI bol zaznamenaný u ibuprofenu, s incidenciou 1,6/100 000 užívateľov (95 % CI 0,7 – 3,8).

Ďalšie výsledky v objasnení rizika hepatotoxicity priniesol systematický prehľad populačných observačných štúdií hodnotiacich a porovnávajúcich riziko signifikantne významnej hepatotoxicity asociovanej s užívaním NSAID. V prípade siedmich relevantných štúdií dosahovala incidencia hospitalizácií ako následok hepatálneho poškodenia 3,1 – 23,4/100 000 pacientov/rok (užívajúcich NSAID).

Rostom a kol. vypracovali systematický prehľad 64 randomizovaných kontrolných štúdií u pacientov s reumatoidnou artritídou a osteoartrózou s cieľom objasniť, ako často dochádza u užívateľov NSAID k rozvoju klinicky alebo laboratórne preukázateľných vedľajších účinkov. K zvýšeniu hodnôt aminotransferáz nad trojnásobok limitných hodnôt došlo u 0,29 % prípadov (95 % CI 0,17 – 0,51) skupiny s placebom, 0,43 % (95 % CI 0,26 – 0,70) s ibuprofenom, 0,43 % (95 % CI 0,30 – 0,63) s naproxenom a 3,55 % (95 % CI 3,12 – 4,03) s diklofenakom. V prípade diklofenaku, podiel pacientov so zaznamenaným viac než trojnásobným zvýšením hodnôt aminotrasferáz narastal s vyššou dávkou ( $\geq 100$  mg/deň) oproti nižšej dávke ( $< 100$  mg/deň)<sup>51</sup>. Pomerne často diskutovaným liečivom z pohľadu hepatotoxicity je nimesulid. Európska lieková agentúra (EMA; z angl. European Medicines Agency) vydala obmedzenie týkajúce sa dávky a doby užívania nimesulidu. Denná dávka pre dospelého by nemala presiahnuť 200 mg. Na Slovensku je schválený na liečbu akútnej bolesti a primárnej dismenorey, pričom sa má predpisovať ako liek druhej voľby. Maximálna doba liečby nimesulidom je 15 dní<sup>59</sup>. Aj napriek niekoľkým hláseniam popisujúcim vážne poškodenie pečene vyvolané nimesulidom (Argentína, Írsko, Fínsko),

epidemiologické štúdie dospeli k záveru, že výskyt prípadov závažnej hepatotoxicity je relatívne nízky a jeho benefit naďalej prevyšuje možné riziko<sup>60,61</sup>.

### 5.2.3 *Nefrotoxicita*

Cyklooxygenáza-1 produkuje v obličkách prostaglandíny podieľajúce sa na vazodilatácii a zvýšení krvného prietoku obličkami, prítomná je v zberných kanálikoch a interstíciu. Exprimovaná je aj COX-2, a to v endoteliálnych bunkách artérií, glomerulov kortexu ako aj v podocytoch a menších cievach. COX-1 sa podieľa na natriuréze, resp. anti-natriuréze, podľa aktuálneho zaťaženia organizmu soľou, ako preukázala štúdia Athirakul a kol. zaoberajúca sa analýzou funkcie COX-1 vo vylučovaní elektrolytov a regulácii krvného tlaku (pozorované u myši). Ďalšie štúdie skúmajúce COX-2 prostredníctvom myšacích modelov (Dinchuk et kol.) preukázali jej zásadnú úlohu vo vývoji obličiek. K pokusom boli použité geneticky modifikované myši bez exprimovaného COX-2 génu, u ktorých sa zistil rozvoj dysplázie obličiek. Podiel COX-2 na udržiavaní renálnej homeostázy bol potvrdený aj inými štúdiami, navyac produkciou prostacyklínu PGI<sub>2</sub> zasahuje do regulácie vylučovania renínu. Obličkami prechádza približne 25 % z celkového srdečného výdaja a obličky zastávajú funkciu hlavného eliminačného orgánu podieľajúceho sa na vylučovaní liečiv z organizmu. Obzvlášť citlivé voči účinkom liečiv sú renálne arterioly a glomerulárne kapiláry. V prípade NSA, ktoré sa v terapeutických dávkach považujú za bezpečné, o čom svedčí neustále rozširovanie voľnopredajného sortimentu liečivých prípravkov s ich obsahom, však môžu predstavovať riziko v dôsledku negatívneho ovplyvnenia renálnych funkcií.

Nežiaduce renálne účinky NSAID sú spôsobené dvomi základnými mechanizmami. Jedným z nich je zníženie krvného prietoku obličkami ako následok zníženia syntézy prostaglandínov inhibíciou COX-1, ktoré sa podieľajú na regulácii vazodilatácie na úrovni glomerulárnej filtrácie. Účinkom NSAID tak dochádza k narušeniu kompenzačnej reakcie (vazodilatácii) na vazokonstrikciu spôsobenú hormonálnou aktivitou organizmu a k akútnemu zhoršeniu renálnych funkcií. Druhým mechanizmom akútneho poškodenia obličiek (AKI, z ang. acute kidney injury) je akútna intersticiálna nefritída, ktorá sa vyznačuje prítomnosťou zápalového bunkového infiltrátu v interstíciu obličiek. Podkladom je imunologická reakcia vyskytujúca sa asi týždeň po expozícii NSAID. V súčasnosti je podkladaná za jednu z najčastejších príčin AKI vyvolaných liekmi a predstavuje asi 15 % všetkých nevysvetliteľných prípadov akútneho poškodenia obličiek. Všeobecne sa

odhaduje, že závažné renálne vedľajšie účinky súvisiace s užitím NSAID sa vyskytujú u 1 – 5 % pacientov, avšak môže narásť aj na 20 % v dôsledku prítomných komorbidít či iných rizikových faktorov. Vedľajšie účinky sa týkajú všetkých typov NSAID vrátane kyseliny acetylsalicylovej. Niektoré publikácie pripisujú vyššiu nefrotoxicitu fenoprofenu a indometacínu oproti ostatným zástupcom skupiny NSAID v zmysle častejšieho výskytu nefritického syndrómu a hyperkalémie.

Publikované výsledky štúdie (Gislason a kol.), ktorej sa zúčastnilo viac než 100 000 pacientov, analyzovali NSAID ako významný, na dávke závislý rizikový faktor u pacientov so srdcovým zlyhaním a infarktom myokardu. Riziko bolo identifikované pre celú skupinu NSAID s výnimkou nízkej dávky ibuprofenu (< 1200 mg/deň) a naproxenu (< 500 mg/deň). Na základe výsledkov tejto štúdie autori označili diklofenak a rofekoxib ako najviac toxické liečivá. Neexistujú nijaké priame dôkazy, ktoré by naznačovali podobnosť medzi profilom nefrotoxicity NSAID s ich vedľajšími účinkami na KVS. Predpokladá sa však, že relatívna toxicita jednotlivých NSAID môže sledovať rovnaký model, vzhľadom na skutočnosť, že NSAID ovplyvňujú elektrolytovú rovnováhu a retenciu vody, čím sa podieľajú na nefrotoxicite aj srdcovom zlyhaní<sup>62,63</sup>.

#### **5.2.4 Zvýšené kardiovaskulárne riziko**

Existuje veľké množstvo dôkazov potvrdzujúcich súvislosť medzi zápalovými procesmi, respektíve ochoreniami (napr. artritídou) a zvýšeným kardiovaskulárnym (KV) rizikom. Aj keď sú NSAID považované za liečivá prvej línie v terapii bolesti a zápalu, ich chronické užívanie je taktiež spojené so zvýšením tohto rizika. Nepriaznivý vplyv na KV systém skupiny NSAID bol analyzovaný v mnohých štúdiách a metaanalýzach, ktoré priniesli závery, že sa jedná o skupinový efekt s pomerne značnou variabilitou toxicity medzi jednotlivými zástupcami. COX-1 sa podieľa na produkcii Tromboxánu-A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) v trombocytoch, ktorý má pro-agregačné a vazokonstrikčné účinky. Tieto účinky antagonizuje antiagregačne a vazodilatačne pôsobiaci prostacyklín PGI<sub>2</sub> tvorený v cievnej stene vplyvom COX-1 a COX-2.

Zvýšené riziko trombotických príhod bolo zistené v prípade koxibov, selektívnych COX-2 inhibítorov. Najvyššie riziko je pripisované rofekoxibu, ktorý má pravdepodobne vyššiu selektivitu voči COX-2 v porovnaní napr. s celekoxibom (v tomto prípade sa určitý vplyv pripisuje aj kratšiemu poločasu eliminácie u celekoxibu, ktorý umožní obnovu vaskulárneho PGI<sub>2</sub>). Mechanizmom objasňujúcim toxické pôsobenie selektívnych COX-2

inhibítorov na kardiovaskulárny systém (KVS) je narušenie rovnováhy medzi antiagregačným prostacyklínom PGI<sub>2</sub> a protichodným pro-agregačným TXA<sub>2</sub>. Vyššia selektivita voči izoformám COX však pravdepodobne nie je hlavným dôvodom zvýšeného rizika trombotických príhod a predpokladá sa, že rozhodujúcim faktorom je absolútny stupeň inhibície izoformy COX-2<sup>64</sup>.

Trelle a kol. publikovali metaanalýzu 31 štúdií v ktorých bolo zahrnutých 116 429 pacientov. Diklofenak bol spojený s vysokým rizikom mozgovej príhody 2,86 (95 % CI 1,09 – 8,36) a rovnako s vyšším rizikom úmrtia na kardiovaskulárnu príčinu 3,98 (95 % CI 1,48 – 12,7)<sup>65</sup>.

V rámci skupiny neselektívnych NSAID existujú viaceré štúdie objasňujúce ich KV-riziko, pričom za najviac rizikový sa považuje diklofenak. V publikovanom prehľade observačných štúdií (McGettigan, Henry) autori rešeršou literatúry extrahovali hodnoty relatívneho KV-rizika NSA, ktoré následne združili pre hlavné kardiovaskulárne príhody. Analyzované údaje zahŕňali užívanie NSAID v rôznych dávkach v populácii s prítomným nízkym aj vysokým KV-rizikom. 30 štúdií prípadov a kontrol (z angl. case-control studies) zahŕňalo incidenciu 184 946 kardiovaskulárnych príhod a 21 kohortových štúdií popísalo výsledky u 2,7 milióna exponovaných osôb. Najvyššie celkové riziko v prípade viac než desiatich štúdií (u extenzívne študovaných liečiv) zaznamenali u rofekoxibu 1,45 (95 % CI 1,33 – 1,59) a diklofenaku 1,40 (95 % CI 1,27 – 1,55). Najnižšie riziko bolo spojené s ibuprofenom 1,18 (95 % CI 1,11 – 1,25) a naproxenom 1,09 (95 % CI 1,02 – 1,16). Riziko diklofenaku stúpalo s vyššími dávkami, pričom u ibuprofenu bolo pozorované len pri vyšších dávkach. Naproxen sa pri rozdielnych dávkach javil ako rizikovo-neutrálny<sup>66</sup>.

Séria 252 kohortových štúdií, ktoré mali za cieľ popísať KV-riziko respondentov, ktorí začínali s užívaním diklofenaku (iniciátori) a porovnať ho s rizikom súvisiacim s užívaním ostatných NSAID a paracetamolu, ako aj s mierou rizika spojeným s neužívaním daných liečiv priniesla zaujímavé výsledky. Pre zaradenie do štúdie boli vybraní respondenti (od 18-tich rokov) bez prítomných malignít, psychických a kognitívnych porúch, KV ochorení či poškodenia obličiek, pečene alebo GIT (vredy). Podmienkou bolo vedenie záznamov o preskripcii minimálne rok pred vstupom do štúdie, ktorý v priebehu posledných 12-tich mesiacov nevyužili preskripciu na NSAID. Skupina iniciátorov diklofenaku bola porovnávaná s ďalšími tromi skupinami: aktívni komparátori NSAID (skupina iniciátorov ibuprofenu a naproxenu pre porovnanie diklofenaku s tradičnými NSAID), komparátori neužívajúci NSAID a aktívni komparátori bez NSAID (použitý paracetamol). Štúdie sa zúčastnilo sa celkom 1 370 832 subjektov v skupine diklofenaku, 3 878 454 v skupine

ibuprofenu, 291 490 v skupine naproxenu a 764 781 v skupine paracetamolu. Výsledné skóre KV príhod narástlo o 50 % v prípade iniciátorov diklofenaku v porovnaní so skupinou neužívajúcich spomínané liečivá (incidence rate ratio 1,5; 95 % CI 1,4 – 1,7), o 20 % v prípade ibuprofenu a paracetamolu (pre obe látky 1,2; 95 % CI 1,1 – 1,3) a 30 % u naproxenu (1,3; 95% CI 1,1 – 1,5). Riziko iniciované danými liečivami narástlo v prípade všetkých troch liečiv v porovnaní so skupinou neužívajúcich (t. j. bez iniciácie). Súviselo s výskytom hlavných KV príhod ako je atriálna fibrilácia alebo flutter, ischemická mozgová príhoda, zlyhanie srdca, akútny infarkt myokardu a mozgová smrť<sup>67</sup>.

Naopak, existujú aj štúdie, ktoré naznačujú nízke KV-riziko naproxenu. Angiolillo a Weisman publikovali prehľadový článok, v ktorom na základe existujúcich dôkazov naznačujú, že KV-riziko koreluje s COX-2 selektivitou a práve nízka COX-2 selektivita naproxenu zodpovedá za jeho nízke KV-riziko<sup>68</sup>. Metaanalýzou dostupných dôkazov o KV bezpečnosti NSAID Trelle a kol. publikovali, že použitie naproxenu u pacientov s osteoartrózou predstavuje relatívne riziko úmrtia na kardiovaskulárnu príčinu 0,98 (95 % CI 0,41 – 2,37)<sup>65</sup>.

### **5.2.5 Hypersenzitivita**

Reakcie z precitlivenosti (hypersenzitivity) na lieky zo skupiny neopioidových analgetík patria medzi nežiaduce účinky typu B (z angl. bizarre), a teda nezávislé na hlavnom farmakologickom účinku. Vyskytujú sa v rámci celej skupiny NSAID vrátane kyseliny acetylsalicylovej a paracetamolu. Práve liekové hypersenzitívne reakcie (z angl. drug hypersensitivity reactions; DHRs) spôsobené NSAID patria medzi najčastejšie zo všetkých DHRs. Vyskytujú sa približne u 1,6 % užívateľov. Bežne vyskytujúce sa DHRs viazané k viacerým chemicky odlišným typom NSAID sa považujú za skříženú reakciu (neznášanlivosť), ktorá je pripisovaná neimunologickým mechanizmom vzťahujúcim sa k inhibícii COX-1, zatiaľ čo DHRs vyskytujúce sa vo vzťahu k jednému alebo viacerým chemicky príbuzným NSAID radíme medzi imunologické reakcie sprostredkované IgE (imunoglobulín E) a T-lymfocytmi. Väčšina pozornosti pre objasnenie etiopatogenézy hypersenzitívnych reakcií po užití NSAID sa zameriava na súvislosť s COX-1 a aktivitu eikosanoidov (leukotrieny, prostaglaníny) v tomto procese. Aj napriek tomu, že úloha histamínu v akútnej fázy alergickej reakcie a anafylaxii je dobre známa, jeho vzťah k rozvoju DHRs nebol adekvátne objasnený. Pre objasnenie spojitosti medzi hladinou histamínu v krvi s hlásenou precitlivenosťou na NSAID bola publikovaná štúdia Kakolyri



a kol., ktorej sa zúčastnilo 16 dospelých (10 žien a 6 mužov) s potvrdenými DHRs na niektoré z NSAID alebo paracetamol zaradených do skupiny pacientov. DHRs v rámci tejto štúdie sa týkali oboch typov reakcií; okamžitých aj oneskorených hypersenzitívnych reakcií. Do skupiny kontrol bolo zaradených 18 dobrovoľníkov (8 žien a 10 mužov), u ktorých v minulosti pri užívaní NSAID nedošlo k rozvoju DHRs a zároveň neužili nijaké liečivo počas týždňa pred odberom krvi pre testovanie. Hladiny histamínu v plazme (nie v plnej krvi) boli významne vyššie u skupiny pacientov, ktorá vykazovala hypersenzitivitu na jedno agens ( $p < 0,001$ ). Klinická manifestácia sa najčastejšie prejavovala urtikáriou, pruritom, dýspnoe, angioedémom, zvracaním alebo hypotenziou<sup>69</sup>.

### **5.2.6 Vybrané liekové interakcie**

Interakcie NSAID sú pomerne časté a môžu mať závažný klinický dopad. Známe sú interakcie s liečivami ako aj s výživovými doplnkami. Najzávažnejšie liekové interakcie (LI) pozorujeme u liečiv, ktoré môžu zvyšovať samotnú toxicitu NSAID na jednotlivé orgánové systémy (napr. hepatotoxicitu kombináciou so statínmi; nefrotoxicitu s cyklosporínom alebo amfotericínom B). Ďalšie závažné interakcie sa vyskytujú s liečivami ovplyvňujúcimi krvnú zrážanlivosť (ASA, warfarin, SSRI), ktoré potencionujú riziko krvácania do GIT. Významné sú aj interakcie s liečivami, u ktorých dochádza vplyvom účinku NSAID k znižovaniu ich účinnosti (napr. antihypertenzíva), alebo naopak k nárastu účinku ako aj toxicity v dôsledku zníženia ich vylučovania či väzby na proteínové nosiče (napr. levothyroxin)<sup>50</sup>.

#### **Antihypertenzíva:**

Chronická bolesť a hypertenzia sa považujú za komorbidity nezriedka sa vyskytujúce vo vyššom veku, takže súčasné užívanie antihypertenzív a NSAID je relatívne bežné. Môže dochádzať k zníženiu antihypertenzívneho účinku liečiv, ktoré pôsobia na obličkové PG (napr. furosemid) alebo inak modifikujú ich účinok (napr. inhibítory angiotenzín-konvertujúceho enzýmu; ACEI). Následkom je zvýšenie krvného tlaku pri súčasnom užívaní NSAID práve z dôvodu spomínanej inhibície syntézy obličkových PG ako aj vplyvom zvýšenej retencie tekutín. Okrem zlyhania antihypertenzívnej terapie existujú aj obavy z možného akútneho poškodenia obličiek pod vplyvom kombinácie NSAID a antihypertenzív. Rozsiahla analýza prípadov a kontrol pozostávajúca z 2 215 prípadov akútneho poškodenia obličiek a 21 993 kontrol bez poškodenia, ktorí užívali niektoré z antihypertenzív (diuretikum alebo ACEI/blokátory receptora pre angiotenzín II; ARB) zistila, že pri súčasnom užívaní

s NSAID nedochádza k signifikantne významnému riziku poškodenia obličiek. Naopak, signifikantný nárast bol zaznamenaný v prípade užívania kombinácie dvoch antihypertenzív (diuretikum a ACEI/ARB) súčasne s NSAID (rate ratio: 1,31; 95 % CI 1,12 – 1,53). Okrem poškodenia obličiek zvyšujú riziko hyperkalémie (najmä v kombinácií s kálium šetriacimi diuretikami a ACEI) supresiou sekrécie renínu a aldosterónu znížením syntézy PGI<sub>2</sub> a PGE<sub>2</sub>, ktoré stimulujú uvoľňovanie renínu obličkami. Aldosterón následne priamo ovplyvňuje hospodárenie obličiek s draslíkom a vplyvom reabsorpcie sodíka dochádza k jeho vylučovaniu. V prípade skupiny antihypertenzív antagonistov aldosteronu (spironolakton) bol zaznamenaný súvis so zvýšením rizika krvácania do GIT a zhoršeniu procesu hojenia erózií gastroduodena, pričom kombinácia s NSAID môže toto riziko významne zvýšiť<sup>70,71</sup>.

### **Antitrombotiká:**

Interakcie NSAID s antitrombotikami (napr. s kyselinou acetylsalicylovou, klopidoogrelom, nízkomolekulárnymi heparínmi alebo warfarínom) sú pomerne známe. U aspirínu dochádza pri súčasnom podaní s NSAID k farmakodynamickej interakcii kompetíciou o miesto acetylácie na enzýme COX-1 exprimovanej krvnými doštičkami. Aspirín inhibuje agregáciu trombocytov ireverzibilne, na rozdiel od NSAID, ktoré sú schopné acetylovať COX-1 iba reverzibilne. Vplyvom kompetície tak môže dochádzať k zníženiu antiagregačného účinku aspirínu a zvýšenému riziku tvorby zrazenín. Skupina antikoagulancií (DOACs – direct oral anticoagulants, LMWH – low-molecular-weight heparin) vrátane warfarínu je v prípade užívania NSAID náchylná k vzniku farmakodynamických interakcií, kedy dochádza k potenciácii rizika krvácania. V prípade warfarínu dochádza aj k farmakokinetickej interakcii, nakoľko jeho významný izomér (S-izomér) je rovnako ako väčšina NSAID (vrátane ibuprofenu) substrátom cytochrómu CYP2C9. Spomalením metabolizmu warfarínu tak môže dochádzať k zvýšeniu antikoagulačnej aktivity a možným krvácačným prejavom.

### **Selektívne inhibítory spätného vychytávania serotonínu (SSRI)**

Depleciou serotonínu v trombocytoch dochádza k zníženiu ich adhézie a k poruchám funkcie, ktoré v kombinácii s NSAID môžu vyústiť k zvýšenému riziku krvácania. Známých je niekoľko mechanizmov podieľajúcich sa na ich vzájomnej interakcii. Obe triedy inhibujú agregáciu doštičiek rozdielnym mechanizmom, navyše SSRI môžu zhoršiť symptómy a krvácanie GIT zvýšením sekrécie žalúdočnej kyseliny. Ďalej u niektorých zástupcov (napr. fluvoxamín) dochádza aj k farmakokinetickej interakcii inhibíciou CYP2C9, enzýmu zodpovedného za metabolizáciu napr. ibuprofenu a diklofenaku.

## **Lítium**

Zvýšenie koncentrácie lítia v plazme bolo zaznamenané v niekoľkých prípadoch, napríklad u rofekoxibu alebo celekoxibu. Mechanizmus tejto interakcie nie je úplne objasnený, sprostredkovaný však môže byť inhibíciou syntézy PG a znížením renálnej exkrécie.

## **Metotrexát**

Zníženie renálnej clearance metotrexátu bolo zistené v niekoľkých prípadoch počas užívania NSAID (napr. ibuprofen a naproxen), najmä ak bol podávaný vo vysokých dávkach.

## **Kortikosteroidy**

Kombinácia orálnych kortikosteroidov (KKS) a NSAID zvyšuje potenciál závažnej gastrotoxicity, ako bolo preukázané v štúdií (Piper a kol.), ktorou preukázali 4,4-násobne vyššie riziko (95 % CI 2,0 – 9,7) vzniku peptického vredu u pacientov, ktorí užívali NSAID súčasne v kombinácii s kortikosteroidmi. Redukcia produkcie kyseliny arachidonovej KKS zníži dostupnosť substrátu pre COX, čím sa podporí nárast potenciálnej gastrotoxicity NSAID.

## **Ginkgo biloba**

Informácie popisujúce interakcie medzi NSAID a ginkgom sú pomerne neoficiálne. Známy je prípad fatálneho rozsiahleho intracerebrálneho krvácania u 71 ročného muža užívajúceho kombináciu ibuprofenu a ginkga. Niektorí vedci varujú pred spoločným podávaním tejto kombinácie, iní naopak zastávajú názor o nedostatočnej existencii dôkazov pre podporu tvrdenia o závažnej interakcii medzi NSAID a ginkgom<sup>71,72</sup>.

### 5.3 Štúdie zamerané na bezpečnosť samoliečenia analgetikami a nesteroidnými antiflogistikami

V rámci teoretickej časti práce boli spracované publikované štúdie zamerané na samoliečenie analgetikami, najmä na skupinu nesteroidných antiflogistík. Na vyhľadávanie bola použitá bibliografická databáza PubMed, ktorá sprístupňuje záznamy medicínskej literatúry z databáze MEDLINE. Vyhľadávanie bolo uskutočnené pomocou tezauru MeSH (Medical Subject Headings), súboru výrazov ktoré popisujú obsah citácie jednotlivých článkov. Pri vyhľadávaní boli využité MeSH výrazy: "Aged", "Self Administration"/"Self Medication", "Anti-Inflammatory Agents", Non-Steroidal"/"Analgesics" a "Patient Safety". Zároveň bola využitá funkcia "similar articles". Na vyhľadávanie bol použitý aj multioborový vyhľadávač odbornej literatúry Google Scholar. Celkovo bolo prehľadaných 118 článkov; z toho 9 štúdií bolo použiteľných pre vypracovanie nasledujúcej kapitoly diplomovej práce.

#### 5.3.1 Austrálska štúdia Stosic a kol. (r. 2011)

*Stosic R, Dunagan F, Palmer H, Fowler T, Adams I. Responsible self-medication: perceived risks and benefits of over-the-counter analgesic use. Int J Pharm Pract. 2011*

Cieľom štúdie bolo analyzovať povedomie austrálskych spotrebiteľov o možných rizikách spojených s terapiou OTC liečivých prípravkov s obsahom paracetamolu a NSAID a porozumieť tak vzorcom správania uplatňovaných v rámci užívania daných liečiv.

**Metodika:** Skrížená prierezová štúdia bola uskutočnená formou dvoch prieskumov; prvým v roku 2001 a následne v roku 2009. V prieskume boli zapojení respondenti vo veku od 18 rokov so skúsenosťou s užívaním OTC analgetík. Výber respondentov prebiehal náhodne a pre každý prieskum sa hľadala reprezentatívna vzorka s prirodzeným rozložením populácie s ohľadom na vek, pohlavie a polohu. V roku 2001 bola vzorka respondentov vybraná na základe databázy (United Directory Systems), v roku 2009 bolo využité telefonické oslovenie pomocou náhodne vybraných telefónnych čísiel. Primárne meraným výsledkom bola prevalencia užívania OTC analgetík, podiel respondentov s ich kontraindikáciou alebo s potrebou zvýšenej opatrnosti pri užívaní, potenciálne liekové interakcie a taktiež prítomnosť duplicit v terapii. Kritéria použité pre určenie vhodnosti analgetika zahŕňali napr. poškodenie funkcie obličiek alebo pečene, súčasné užívanie antikoagulancií, gastrointestinálne ťažkosti, astmu alebo alergické reakcie na aspirín či iné

NSAID. Cieľom bolo určiť mieru vhodnosti paracetamolu a NSAID, respektíve zmenu, ktorá nastala medzi oboma štúdiami.

**Výsledky:** Do štúdie bolo zahrnutých 3702 respondentov (r. 2001 n = 1901; r. 2009 n = 1801). Z výsledkov je zrejmé, že 85,0 % respondentov užíva OTC analgetiká aspoň 1x ročne, pričom pravidelné užívanie potvrdilo 67,5 % (1283/1901) respondentov v prieskume v roku 2001 a 55,0 % (993/1801) v roku 2009. Skupinu pravidelných užívateľov tvorili z 57,0 % ženy pre oba prieskumy, a to bez ohľadu na užívané liečivo. V oboch prieskumoch bol ibuprofen najčastejšie užívaným NSAID (viac než 99,0 %), pričom užívanie NSAID ako skupiny vzrástlo z 11,0 % (2001) na 26,0 % (2009;  $p < 0,05$ ).

Zmena nastala aj v dostupnosti OTC analgetík na trhu. V porovnaní s rokom 2001, kedy nebolo možné zakúpiť NSAID mimo lekárne, v roku 2009 podiel nákupov OTC NSAID v bežnom prostredí predaja (bez dostupnosti zásahu zdravotníka) tvoril 42,0 %. Z tých, ktorí NSAID nakupovali priamo v lekárni, 41,0 % užívateľov uviedlo samostatnosť pri výbere konkrétneho liečiva. Podľa vekového profilu pravidelných užívateľov NSAID a paracetamolu preferovali užívatelia vo veku 18 – 34 rokov viac NSAID. V r. 2001 46,0 % pravidelných užívateľov užívalo NSAID (vs. užívatelia paracetamolu 35,0 %) a rovnako aj v r. 2009, kedy bolo pravidelných užívateľov NSAID 45,0 % (vs. užívatelia paracetamolu 28,0 %). Vo vekovej kategórii 35 – 54 rokov pravidelných užívateľov boli podobne ako v predchádzajúcej kategórii vyššie preferencie NSAID (r. 2001 40,0 % vs. r. 2009 43,0 %); v porovnaní s paracetamolom (r. 2001 39,0% a r. 2009 36,0 %). Naproti tomu, u respondentov nad 65 rokov bola preferencia paracetamolu signifikantne vyššia ( $p < 0,05$ ), a to v oboch prieskumoch (r. 2001 14,0 % paracetamol vs. 7,0 % NSAID; r. 2009 22,0 % paracetamol vs. 2,0 % NSAID).

Povedomie respondentov o potenciálnych rizikách stúplo z 49,0 % na 51,9 % pre paracetamol a z 25,0 % na 41,1 % pre skupinu NSAID. V oboch prieskumoch prejavili respondenti znalosť o možnej škodlivosti príliš vysokých dávok paracetamolu (19,0 % v r. 2001; 21,0 % v r. 2009). Signifikantný nárast bol zaznamenaný aj v znalostiach respondentov o potrebe zvážiť súčasne či minulé gastrointestinálne ťažkosti pred samotným užitím NSAID, z 13,0 % na 22,0 % ( $p < 0,05$ ). Podobný nárast štúdie preukázali aj v zhodnotení poškodenia/stavu pečene respondentmi v súvislosti s užitím paracetamolu, a to z 11,0 % na 17,0 % ( $p < 0,05$ ). Naopak bol preukázaný pokles povedomia o riziku NSAID v súvislosti s astmatickým ochorením a to z 6,8 % (r. 2001) na 3,8 % (r. 2009).

Respondenti taktiež poskytovali informácie o svojom zdravotnom stave a užíwanej medicíne. V porovnaní s paracetamolom predstavovali pravidelní užívatelia NSAID

skupinu s vyšším potenciálnym rizikom pre vznik nežiaducich reakcií. V r. 2009 uviedlo 13,6 % respondentov užívajúcich NSAID ďalšiu súčasnú medikáciu, ktorá môže zvyšovať riziko liekových interakcií a tým aj možných vedľajších účinkov. 7,5 % pravidelných užívateľov NSAID uviedlo súčasné užívanie ďalšieho lieku zo skupiny nesteroidných antiflogistík, 4,4 % užívalo súčasne antihypertenzíva a 1,3 % užívalo kombináciu antihypertenzív. Naproti tomu, signifikantný nárast kontraindikácií/varovaní nebol zaznamenaný u užívateľov paracetamolu. Miera vhodnosti paracetamolu bola signifikantne vyššia než u NSAID, preukázaná v oboch prípadoch prieskumu (r. 2001 98,3 % v porovnaní s 79,3 %;  $P < 0,05$ ; r. 2009 96,4 % v porovnaní s 69,1 %;  $p < 0,05$ ).

Medzi najčastejšie sa vyskytujúce zdravotné ťažkosti, ktoré stavali analgetiká na pozíciu potenciálne nevhodných liečiv patrili astma a komplikácie GIT (NSAID), ochorenie pečene a obličiek (paracetamol). V r. 2009 10,0 % (26/260) pravidelných užívateľov NSAID uviedlo súčasne diagnostikovanú astmu a 25,0 % (65/260) potvrdilo jej výskyt v minulosti, v porovnaní s výskytom v roku 2001, ktorý činil 3,0 % (8/255) respektíve 15,0 % (38/255). Podobne v r. 2009 6,2 % (16/260) respondentov malo súčasne diagnostikované ťažkosti GIT a 23,1 % (60/260) respondentov uviedlo diagnostiku týchto ťažkostí v minulosti, v porovnaní s 2,3 % (6/255), resp. 11,0 % (28/255) v prieskume uskutočnenom v roku 2001.

**Zhrnutie:** Výsledky štúdie priniesli zistenie, že informovanosť užívateľov o možných rizikách postupom času narastá, avšak tento nárast môže byť v určitej miere ovplyvnený faktom, že zistené údaje sú založené na informáciách získaných od pravidelných užívateľov, u ktorých sa predpokladá vyššia znalosť danej problematiky. Zmena dostupnosti OTC NSAID mimo lekárne predstavuje v prípade ibuprofenu 10,2 % pokles v správnosti jeho užívania (napr. užívanie liečiva napriek jeho kontraindikáciám či potenciálnym interakciám). Takmer v štyroch prípadoch z piatich nebola respondentom známa kontraindikácia NSAID v prípade aktívneho vredového ochorenia GIT a potreba zvýšenej opatrnosti v prípade výskytu tohto stavu v minulosti. Ďalším významným zistením bol fakt, že paracetamol sa stal preferovaným liečivom medzi staršími spotrebiteľmi, zatiaľ čo mladší užívatelia preferovali NSAID.

Údaje objasňujúce vzorce užívania daných analgetík spotrebiteľmi sú povzbudivé, poukazujú na súlad užívania s údajmi uvedenými na obale, pokiaľ ide o počet tabliet a frekvenciu ich užívania. Nevyhnutné je však zvýšiť informovanosť pacientov ako nástroja k zaisteniu bezpečnosti a správnosti výberu analgetík s ohľadom na zdravotný stav či prípadnú medikáciu pacienta<sup>5</sup>.

### 5.3.2 Americké štúdie Wilcox a kol. (r. 2005)

*Wilcox CM, Cryer B, Triadafilopoulos G. Patterns of use and public perception of over-the-counter pain relievers: focus on nonsteroidal antiinflammatory drugs. J Rheumatol. 2005*

V Spojených štátoch prebehli dva celoštátne prieskumy zamerané na posúdenie frekvencie užívania a indikácie OTC nesteroidných antiflogistík. Cieľom bolo zistiť, do akej miery je verejnosť informovaná o ich vedľajších účinkoch.

**Metodika:** Prvý prieskum bol uskutočnený v roku 1997 pod záštitou Roper Starch Worldwide Proprietary Telephone Research Center. Prebiehal v spolupráci s Americkou gastroenterologickou asociáciou. Skríningu na užívanie NSAID bola podrobená vzorka 4799 dospelých. Účelom tohto prieskumu bolo analyzovať medzi užívateľmi NSAID ich postoj k účinnosti a bezpečnosti antiflogistík (OTC aj viazané na lekársky predpis; Rx), znalosti NÚ a možných komplikácií ako aj osobného rizika pre vznik týchto komplikácií. V rámci skupiny užívateľov boli definovaní respondenti, ktorí najmenej pri dvoch príležitostiach v priebehu posledných 12 mesiacov minimálne päť po sebe nasledujúcich dní užívali NSAID (Rx alebo OTC) za účelom úľavy od bolesti (hlavy, chrbta), zmiernenia opuchu alebo zápalu (kĺbov, svalov a podobne). Druhý telefonický prieskum (r. 2002) bol organizovaný Národnou ligou spotrebiteľov (National Consumers League) a zahŕňal 4263 respondentov ( $\geq 18$  rokov). Účelom tohto prieskumu bolo analyzovať užívanie OTC vrátane NSAID a mieru pochopenia potenciálnych vedľajších účinkov v populácii. Predmetom záujmu bol aj fakt, či Američania konzultujú užívanie OTC so zdravotníkmi.

**Výsledky: Prvý prieskum (Roper):** Celkový počet opýtaných činil 4799 respondentov, z čoho 807 (17 %) patrilo do skupiny užívateľov NSAID. 240 (30 %) z nich užívalo len Rx, 258 (32 %) len OTC prípravky a 309 (38 %) hlásilo používanie oboch (Rx aj OTC). Najčastejšie užívaným NSAID bol ibuprofen (57 %) obsiahnutý v rôznych prípravkoch. Hlavnou indikáciou NSAID bola artritída (36 %). 15 respondentov (2 %) potvrdilo užívanie za účelom úľavy od žalúdočných problémov a vredových bolestí gastroduodena. V rámci skupiny užívateľov NSAID (807) až 439 (54 %) respondentov nemalo znalosti o potenciálnych vedľajších účinkoch. 32 % respondentov verilo, že OTC prípravky sú bezpečnejšie než Rx a 25 % ich dokonca pokladalo za účinnejšie.

Z dát získaných od užívateľov výhradne OTC NSAID (258) činil medián doby užívania 5 rokov, pričom 18 (7 %) uviedlo menej než 2 roky a 40 (16 %) uviedlo užívanie NSAID po dobu 15 a viac rokov. 69 (27 %) respondentov potvrdilo denný príjem OTC NSAID, 189 (73 %) podľa potreby. Príjem vyššieho množstva, než je uvedené v príbalovej

informácii, uviedlo 66 respondentov (26 %). V rámci posúdenia vlastného rizika respondentmi, 29 % z nich nepokladalo svoj zdravotný stav za rizikový pre vznik vedľajších nežiaducich účinkov, 51 % sa pokladalo za bežne rizikových, 15 % so zvýšením rizikom a 3 % respondentov uviedlo predpoklad pre vysoké riziko s ohľadom na svoj zdravotný stav. 100 užívateľov výhradne OTC NSAID si bolo vedomých možných vedľajších účinkov. Najčastejšie známym vedľajším účinkom boli bolesti žalúdka (19 %). 22 % užívateľov verilo, že varovné signály upozorňujúce na vznikajúce riziko sú vždy prítomné. Najčastejšie známym varovným signálom bola bolesť žalúdka (65 %), následne nauzea a zvracanie (14 %), pálenie záhy (10 %) a len 3 % uviedli ako možný príznak krvácanie (hodnoty vzťahnuté na osoby, ktoré predpokladali výskyt varovných signálov).

Užívatelia OTC NSAID všeobecne: V skupine respondentov, ktorí si boli vedomí rizika vzniku vedľajších účinkov (247), malo 95 osôb skúsenosť najčastejšie s pálením záhy (34 %), žalúdočnými bolesťami (23 %) a tráviacimi ťažkosťami (22 %). 7% hlásilo výskyt krvácajúcich vredov, 6 % prítomnosť vnútorného krvácania (z angl. internal bleeding) a 5 % prítomnosť vredov.

**Výsledky: Druhý prieskum (National Consumers League):** Z celkového počtu 4263 opýtaných, 3557 (83 %) uviedlo užívanie OTC analgetík (v priebehu posledného roka). Denne až niekoľkokrát týždenne užívalo analgetiká 29 % respondentov, 27 % niekoľkokrát v priebehu mesiaca (medián frekvencie užívania bol 2x mesačne; pričom štvrtina z nich užívala  $\geq 5$ -krát mesačne), 15 % potvrdilo ich denný príjem (medián frekvencie denných dávok 2). V rámci užívaných analgetík patrila skupina NSAID medzi najčastejšie užívané (2235 respondentov; 63 %). V prípade posúdenia preferencie výberu a uprednostnenia OTC prípravkov pred Rx patrili medzi najčastejšie dôvody ľahký prístup k OTC prípravkom (61 %), zrovnateľná efektívnosť OTC s Rx (47 %) alebo nižšia cena za OTC (44 %). 30 % z opýtaných pokladalo OTC za bezpečnejšie s menším rizikom vedľajších účinkov.

Z pohľadu možného rizika pre daného jednotlivca 25 % respondentov neprejavilo prílišné znepokojenie a 25 % dokonca nevyjadrilo nijaké znepokojenie v súvislosti s potenciálnymi rizikami OTC analgetík. Znepokojenie z možných vedľajších účinkov častejšie uvádzali ženy než muži (57 % vs 43 %;  $p < 0,001$ ) a taktiež respondenti užívajúci NSAID niekoľkokrát mesačne než tí, ktorí ich užívajú denne (50 % vs. 41 %;  $p < 0,001$ ). V rámci znalostí týkajúcich sa NSAID nežiaducich účinkov len 21 % opýtaných uviedlo žalúdočné ťažkosti, 21 % poškodenie pečene, 12 % poškodenie obličiek, 5 % vredy a 4 % GI krvácanie. 29 % respondentov diskutovalo problém možných interakcií s ďalšími



užívanými liekmi s lekárom alebo farmaceutom a len 23 % uviedlo, že sa informovali o správnej dĺžke užívania, prípadne o nepretržitom užívaní analgetík. V prípade dodržiavania pokynov uviedlo iba 30 % respondentov, že pred prvým užitím daného prípravku čítajú informáciu o dávkovaní a 21 % číta pokyny na správne užívanie OTC. Častý bol príjem vyšších než odporúčaných dávok (44 %) z uvedených dôvodov: pociťovanie závažných symptómov, nezlepšenie stavu po užití odporúčanej dávky alebo presvedčenie o tom, že s vyššou dávkou dosiahnu rýchlejšiu úľavu od bolesti.

Respondenti uvádzali prekročenie odporúčaných jednorazových i denných dávok, prekročenie odporúčanej dĺžky samoliečby či skrátenie dávkovacieho intervalu, ktoré viedlo k častejšiemu užívaniu tabliet. Medzi riziká zistené z prieskumu patrili kombinácie OTC s ostatnými LP s obsahom analgetík užívané v rovnakom čase, ako napr. LP na úľavu od symptómov chrípky a prechladnutia (31 % respondentov), ale taktiež kombinácia s alkoholom, ktorú potvrdilo až 32 % opýtaných. Špecifickú časť tvorili pacienti s artritídou, s prevažným zastúpením žien (61 %). 9 z 10 opýtaných užívalo OTC analgetiká na úľavu od bolesti, z toho 29 % potvrdilo ich denný príjem. Stanovisku, že dodržiavaním odporúčanej dennej dávky možno predísť vzniku nežiaducich účinkov, verilo až 43 % opýtaných a 30 % pokladalo OTC za bezpečnejšie než sú LP viazané na lekársky predpis.

**Zhrnutie:** Extrapoláciou zistených dát na všeobecnú populáciu v USA sa zistilo, že OTC analgetiká užíva denne až 36 miliónov obyvateľov, pričom 23 miliónov patrí medzi užívateľov NSAID. U ¼ užívateľov bolo zaznamenané prekročenie odporúčaných denných dávok. Znepokojujúcim faktom zostáva, že približne polovica opýtaných buď nevedela o potenciálnej toxicite týchto liečiv, alebo im nevenovala zvláštnu pozornosť. Zistenia preto naznačujú nevyhnutnú potrebu intervencie v rámci vzdelávania nielen širokej verejnosti, ale aj predpisujúcich lekárov v problematike správnej voľby a užívania analgetík<sup>73</sup>.

### **5.3.3 Holandska štúdia Koffeman a kol. (r. 2014)**

*Koffeman AR, Valkhoff VE, Celik S, W't Jong G, Sturkenboom MC, Bindels PJ, et al. High-risk use of over-the-counter non-steroidal anti-inflammatory drugs: a population-based cross-sectional study. Br J Gen Pract. 2014*

Cieľom štúdie bolo určiť prevalenciu užívania OTC NSAID vo všeobecnej populácii a u pacientov s vysokým rizikom pre rozvoj vedľajších liekových udalostí (z angl. adverse drug events; ADE).

**Metodika:** Pre objasnenie danej problematiky bola navrhnutá a uskutočnená

prierezová štúdia zasadená do prostredia ambulancií všeobecných praktických lekárov. V rámci požiadaviek štúdie boli vybrané 2 vzorky respondentov. Prvá náhodná vzorka dospelých (vzorka všeobecnej populácie; GPS) s vekovou hranicou od 18 rokov (n = 118). Druhá vzorka dospelých s vysokým rizikom (n = 264) pre rozvoj závažných ADE v súvislosti s užívaním NSAID (vysokoriziková vzorka; HRS). Do tejto skupiny boli zaradení respondenti s prítomnosťou aspoň jedného rizikového faktoru (RF), pričom cieľom bolo vybrať určitý počet pacientov vo vzťahu ku konkrétnym RFs. Zostavené skupiny (vysoko rizikové vzorky respondentov; n = 264) vid' Tabuľka č. 3. Výber bol uskutočnený pomocou lekárskeho záznamov získaných z databázy Integrated Primary Care Information Database (IPCI). Do tejto databázy sú praktickými lekármi zaznamenávané údaje v rámci primárnej starostlivosti o pacienta. Obsahuje anonymizované údaje týkajúce sa demografie, diagnózy, laboratórnych výsledkov, hospitalizácií a taktiež záznamy o predpísanej medikácii s príslušnými anatomico-terapeuticko-chemickými (ATC) kódmi.

**Výsledky:** Do vzorky všeobecnej populácie bolo vybraných 456 respondentov, pričom 118 z nich nakoniec vyplnili dotazník (26 %). Užívanie OTC NSAID potvrdilo 35 respondentov (30 %), z čoho 11 (31 %) užívali súčasne dva alebo viac OTC liečivých prípravkov s obsahom antiflogistík. Prekročenie odporučených denných dávok OTC NSAID potvrdilo 9 %. Najčastejšie užívaným OTC bol ibuprofen (54 %) nasledovaný vysokými dávkami kyseliny acetylsalicylovej (28 %), naproxenom (9 %) a diklofenakom (9 %) zo všetkých užívaných OTC NSAID. Najčastejším dôvodom užívania antiflogistík boli bolesti hlavy (42 %) a pohybového aparátu (31 %). Vysokorizikovú vzorku tvorilo 264 respondentov (z pôvodných 713 oslovených; 37 %). OTC NSAID užívalo 33 z nich (13 %), súčasný príjem viacerých OTC s obsahom NSAID potvrdilo 6 respondentov (18 % z užívateľov NSAID). Najčastejšie užívanými liečivami bol ibuprofen (53 %), diklofenak (29 %) a naproxen (11 %). Prekročenie odporučených denných dávok OTC NSAID potvrdilo 9 % (GPS) a 3 % (HRS) respondentov. V oboch prípadoch preferovali respondenti nákup OTC v drogeriách (58 % GPS; 62 % HRS), následne v lekárňach a supermarketoch.

**Tabuľka č. 3 Skupiny vysokorizikových respondentov**

<b>Prítomné riziko</b>	<b>Vysokoriziková vzorka respondentov (n = 264)</b>	<b>Počet respondentov vo vzorke</b>
<b>Vysoké GI riziko</b>	anamnéza peptického vredu/vredových komplikácií	46
	vek > 70 rokov	110
	prítomnosť menej závažných RFs ( $\geq 2$ ): -užívanie: antikoagulancií/aspirínu/kortikosteroidov/SSRI -vek 60 – 70 rokov -anamnéza závažnej komorbidity: reumatoidná artritída/diabetes/zlyhávanie myokardu	149
<b>Vysoké KV riziko</b>	anamnéza infarktu myokardu	48
	anamnéza mozgovej príhody	38
	zlyhávanie myokardu	37
<b>Vysoké renálne riziko</b>	znížená hodnota glomerulárnej filtrácie < 30 ml/min	8

**Zhrnutie:** Na základe získaných údajov bolo zistené, že 1 z 8 pacientov užíva OTC NSAID aj napriek prítomnosti rizikových faktorov (gastrointestinálne, kardiovaskulárne alebo renálne RF). Neprítomnosť RF vo vzorke všeobecnej populácie však taktiež nie je zárukou ich správneho užívania, pričom OTC NSAID užíva takmer jedna tretina bežnej populácie. Výhodou štúdie bol prístup k elektronickým lekárskeým záznamom, na základe ktorých bolo možné určiť pacientov s vysokým rizikom vzniku ADE v prípade užívania NSAID. Zároveň sa odhadovalo, že viac než 60 % respondentov nedokáže identifikovať účinnú látku v užívanom OTC, čo by znamenalo podhodnotenie výsledkov o užívaných NSAID. Toto riziko bolo minimalizované poskytnutím prehľadu všetkých značiek NSAID

dostupných v Holandsku, vrátane obrázkov loga danej značky. Respondenti boli vyzvaní k zaškrtnutiu políčka nachádzajúceho sa vedľa nimi užívanými OTC prípravkami. Faktom však naďalej zostáva, že OTC analgetiká/antiflogistiká patria medzi často užívané liečivá nielen bežnou, ale aj vysokorizikovou populáciou, čo naznačuje potrebu zvýšenia informovanosti o ich potenciálnych rizikách<sup>74</sup>.

#### **5.3.4 Francúzska štúdia Grézy-Chabardès a kol. (r. 2015)**

*Grézy-Chabardès C, Fournier JP, Dupouy J, Poutrain JC, Oustric S. Patients' Knowledge About Analgesic-Antipyretic Medications Purchased in Community Pharmacies: A Descriptive Study. J Pain Palliat Care Pharmacother. 2015*

Cieľom štúdie bolo analyzovať vedomosti o paracetamole, ibuprofene a aspiríne u respondentov kupujúcich OTC s obsahom uvedených liečiv.

**Metodika:** Deskriptívna prierezová štúdia bola uskutočnená v 42 komunitných lekárňach (juhozápadné Francúzsko). Prebiehala v období júl – november 2013. Pre zber informácií bol použitý dotazník, ktorý bol respondentom odovzdaný zamestnancami lekární. Zapojené boli osoby od 16 rokov, ktoré nakupovali OTC s obsahom paracetamolu, ibuprofenu alebo aspirínu a súhlasili s účasťou na prieskume. Zúčastnené lekárne boli k spolupráci oslovené náhodne (telefonicky) a do každej bolo zaslaných štyridsať dotazníkov. Zber údajov prebiehal anonymne.

**Dotazník:** Inšpiráciou pre zostavenie dotazníka boli už uskutočnené štúdie s podobným zameraním, pričom pred samotným odovzdaním respondentom bol otestovaný v dvoch komunitných lekárňach. Prevažne použitým typom boli uzavreté otázky. Dotazník bol zložený z dvoch častí. Prvá časť obsahovala 6 otázok zameraných na OTC analgetiká-antipyretiká., v druhej časti boli zaznamenané základné demografické údaje (vek, pohlavie, úroveň vzdelania prípadne aktuálne štádium tehotenstva).

**Výsledky:** Populačné údaje: Pre zapojenie stanoveného počtu zúčastnených (42 lekární) bolo oslovených 73 komunitných lekární (skóre účasti 57,5 %). Celkovo bolo vyplnených 586 dotazníkov, pričom k finálnej analýze bolo predložených 576 z nich. Medzi zúčastnených patrili prevažne ženy n = 386 (67,0 %), z toho 9 (2,3 %) tehotných. Priemerný vek činil 47,8 rokov (štandardná odchýlka 16,1 r.; vekový rozptyl 16 – 86 r.). Najčastejšie kupovaným liekom bol paracetamol (371 opýtaných; 64,4 %), následne ibuprofen (118; 20,4 %) a aspirín (33; 5,7 %). 45 (7,8 %) opýtaných si zakúpilo 2 a viac OTC s obsahom analgetík-antipyretík.

Znalosť odporúčaných maximálnych denných dávok: Supraterapeutické dávky uviedlo 6,8 % (paracetamol), 17,2 % (ibuprofen) a 13,2 % (aspirín) respondentov, pričom nesprávne odpovede v prípade ibuprofenu boli zaznamenané častejšie u opýtaných nad 60 rokov. Neznalosť týchto dávok uviedlo 20,7 % (paracetamol), 55,6 % (ibuprofen) a 56,9 % (aspirín) opýtaných.

Znalosť potreby zvýšenej opatrnosti alebo kontraindikácií pri užívaní OTC: Kontraindikáciu alebo zvýšenú opatrnosť počas tehotenstva správne uviedlo 45,8 % opýtaných v prípade ibuprofenu a 53,6% u aspirínu. V prípade užívania antikoagulačnej terapie respondenti správne identifikovali riziko spojené so súčasným užívaním aspirínu (61,8 %), menej ibuprofenu (14,1 %).

**Zhrnutie:** Viac než polovica opýtaných nevedela určiť maximálne odporúčané denné dávky liečiv (odporúčené dávky pre dospelých v prípade samoliečby 3 – 4 g paracetamol; 1,2 g ibuprofen a 3 g aspirín). Znalosť potenciálneho rizika v prípade užívania ibuprofenu súčasne s antikoagulanciami potvrdilo iba necelých 15 % respondentov. Silnou stránkou štúdie bola veľkosť skúmanej vzorky respondentov a taktiež súčasné vyhodnotenie znalostí týkajúcich sa troch základných analgetík-antipyretík dostupných bez lekárskeho predpisu. Forma uzavretých otázok doplnená a možnosť “neviem” mohla prispieť k minimalizácii skreslenia odpovedí respondentami.

Medzi limity patrí možné skreslenie výsledkov spojené s charakteristikami daných respondentov (nízka gramotnosť alebo motorické/zmyslové poškodenie), ktoré mohli byť bariérou v účasti na prieskume založenom na dotazníkoch samostatne vyplňaných zúčastnenými osobami. Naopak, vyšší záujem na účasti v štúdiu mohli prejavovať pacienti, ktorí sú vo vyššej miere zainteresovaní v problematike analgetík. Navyiac, výber účastníkov prebiehal na základe ich nákupu OTC analgetík-antipyretík. V tomto prípade nie je možné jasne určiť, do akej miery mohlo byť poradenstvo poskytované zamestnancami lekárne ovplyvnené účasťou na štúdiu a mohlo tak dôjsť k skresleniu výsledkov získaných zo štúdie<sup>75</sup>.

### **5.3.5 Austrálska štúdia Mullan a kol. (r. 2017)**

*Mullan J, Weston KM, Bonney A, Burns P, Rudd R. Consumer knowledge about over-the-counter NSAIDs: they don't know what they don't know. Aust N Z J Public Health. 2017*

Cieľom tejto štúdie bolo analyzovať znalosti spotrebiteľov o účinnej látke, odporúčenej dávke a možných nežiaducich účinkoch alebo kontraindikáciách súvisiacich

s OTC liečivými prípravkami s obsahom ibuprofenu (Nurofen™ a Nurofen Plus™). Štúdia taktiež porovnávala, či znalosti spotrebiteľov súvisia s úrovňou ich zdravotnej gramotnosti alebo vzdelania.

**Metodika:** Štúdie prebiehajúcej v období od januára do augusta r. 2013 sa zúčastnilo sedem austrálskych lekární. Respondenti vo veku 18 a viac rokov, ktorí zakúpili Nurofen™ a Nurofen Plus™ (populárna a často reklamovaná značka ibuprofenu) v období prieskumu boli oslovení jedným z dvoch výskumných asistentov, aby sa zúčastnili tohto prieskumu. Základom bolo vyplnenie krátkeho 10-minútového dotazníka, ktorý obsahoval otázky týkajúce sa demografických údajov (vek, pohlavie, vzdelanie) a posudzoval úroveň zdravotnej gramotnosti zúčastnených.

**Výsledky:** Štúdie sa zúčastnilo 262 respondentov vo veku 18 – 90 rokov (medián veku 48 rokov), z toho 68,7 % žien. Najväčšiu vekovú skupinu tvorili respondenti vo veku 50 – 69 rokov (34 %). Viac než 70 % respondentov boli osoby s ukončeným stredoškolským alebo vysokoškolským vzdelaním; čomu odpovedá adekvátne úroveň zdravotnej gramotnosti u väčšiny opýtaných (94,3 %). Väčšina z opýtaných (80,5 %) správne určila ibuprofen ako účinnú látku v liečivých prípravkoch Nurofen™ a Nurofen Plus™, avšak vzhľadom na to, že určitý počet respondentov označil viac než jednu možnosť, 19,5 % respondentov tak nesprávne určilo ako účinnú látku paracetamol a 11,5 % aspirín. Maximálnu dennú dávku (6 tabliet) správne určilo 64,5 % respondentov a u 70,2 % bola správne určená minimálna časová perióda (4 hodiny) medzi jednotlivými dávkami OTC. Pozitívnym zistením bolo, že viac než dve tretiny opýtaných rozpoznali potrebu poradenstva v rámci užívania OTC v prípade prítomnosti astmy (71,4 %), ochorenia obličiek (66,8 %), vysokého krvného tlaku či srdcového ochorenia (67,6 %). Stále však zostáva najmenej štvrtina vzorky, ktorá uviedla nesprávnu odpoveď alebo vôbec neodpovedala na danú otázku, dokonca viac než tretina opýtaných (39,3 %) bola nesprávne presvedčená o tom, že potrebujú vyhľadať lekársku pomoc (poradenstvo) pred užitím spomínaných OTC. Za bezpečné považovalo užitie týchto LP v prípade astmy 27,1 % respondentov a vysokého krvného tlaku (alebo ochorenia srdca) 21,4 % respondentov. 30,2 % nepovažovalo alergiu na aspirín za kontraindikáciu ibuprofenu. Z pohľadu znalostí o potenciálnych nežiaducich účinkoch boli najviac známe žalúdočné problémy (58,4 %; n = 153), menej poškodenie obličiek (43,5 %; n = 114) alebo zvonenie v ušiach, ktoré označilo ako možný nežiaduci účinok súvisiaci s terapiou NSAID (ibuprofenu) len 11,5 % opýtaných (n = 30). Viac než pätina respondentov (21,8 %) dokonca verila, že užívanie daných OTC nemá súvis so vznikom nežiaducich účinkov. V rámci testovania nebola preukázaná signifikantná

súvislosť odpovedí s pohlavím alebo vekom respondentov. Naopak, nižšie vzdelanie (neukončená stredná škola) malo preukázateľný súvis s nesprávnymi odpoveďami v prípade otázok "Kedy by ste mali vyhľadať lekársku pomoc pred užitím tohto lieku?" (OR 2,56; 95 % CI 1,15 – 5,73; p = 0,022) a "Kedy je bezpečné užívať tento liek?" (OR 5,62; 95 % CI 2,06 – 15,32; p = 0,001). Nesprávnosť odpovedí na tieto otázky však nesúvisela s úrovňou zdravotnej gramotnosti respondentov.

**Zhrnutie:** Aj napriek vysokej úrovni vzdelania a adekvátnej zdravotnej gramotnosti respondentov, takmer jedna pätina nedokázala správne určiť účinnú zložku (ibuprofen) v daných liečivých prípravkoch. Maximálne denné dávky prevedené na počet tabliet nepoznala takmer tretina opýtaných, pričom najkratší možný interval medzi jednotlivými dávkami nepoznalo 29,8 % opýtaných. Nedostatočné znalosti boli zistené aj v prípade súvisiacich nežiaducich účinkov, pričom až 21,5 % nepripisovalo užívaniu OTC nežiaduce účinky. Toto zistenie je vzhľadom na širokú dostupnosť OTC NSAID viac než znepokojujúce a poukazuje na potrebu zvýšenia edukácie spotrebiteľov.

Limity štúdie: Za určitý limit možno pokladať fakt, že výber vzorky respondentov bol zasadený do prostredia lekární a mohol zahŕňať jednotlivcov nakupujúcich danú medikáciu po prvýkrát a/alebo pre použitie inou osobou. Zároveň vzorka respondentov obsahovala osoby s vyššou úrovňou vzdelania a súčasnou zdravotnou gramotnosťou, čo však neodráža skutočnú populáciu ako celok. Odhaduje sa, že práve osoby s nižšou úrovňou zdravotnej gramotnosti budú mať podstatné nedostatky v rámci znalostí súvisiacich s bezpečným užívaním NSAID. Tieto neznalosti ich môžu stavať do zvýšeného rizika pre vznik nežiaducich účinkov podmienených terapiou NSAID. Limitujúcim faktorom je aj zameranie štúdie len na prípravky s obsahom ibuprofenu (Nurofen™ a Nurofen Plus™)<sup>76</sup>.

### **5.3.6 Kalifornská štúdia Cham a kol. (r. 2002)**

*Cham E, Hall L, Ernst A, Weiss S. Awareness and use of over-the-counter pain medications: A survey of emergency department patients. Southern medical journal. 2002*

Pre overenie hypotézy, ktorá naznačuje, že poznatky pacientov o OTC analgetikách korelujú s demografickými faktormi (vek, úroveň vzdelania, dostupnosť zdravotnej starostlivosti), bola uskutočnená štúdia zameraná na pacientov prijatých na pohotovostnom oddelení. Cieľom štúdie bolo u daných pacientov analyzovať ich základné znalosti týkajúce sa užívania OTC analgetík, možných interakcií a vedľajších účinkov.

**Metodika:** Perspektívny prieskum bol prevádzaný počas obdobia 6 týždňov na

pohotovostnom oddelení v rámci štyridsiatic dvoch 4-hodinových pracovných smien. Tieto smeny boli randomizované, aby bolo zabezpečené zahrnutie všetkých časových intervalov počas dňa a taktiež dní v týždni. Zapojených bolo 213 respondentov vo veku od 18 a viac rokov. Z prieskumu boli vyradení respondenti, ktorí z určitých dôvodov (psychiatrické diagnózy, traumatické stavy či jazykové bariéry) nemohli odpovedať na kladené otázky. Dotazník obsahoval 21 otázok preverujúcich základné znalosti týkajúce sa aspirínu, ibuprofenu, naproxenu a paracetamolu.

Predmetom analýzy v rámci užívania voľnopredajných analgetík bol fakt, či respondenti užívanie liečiv konzultovali s lekárom, taktiež prípadné kombinácie s alkoholom alebo výskyt nežiaducich účinkov súvisiacich s terapiou. 5 otázok analyzovalo vedomosti o konkrétnych prejavoch toxicity (iritácia GIT, hepatotoxicita, nefrotoxicita či astmatické komplikácie). Demografické údaje zahŕňali vek, pohlavie, etnikum, rodinný stav, vzdelanie, poistenie, dispenzarizáciu lekárom v rámci primárnej starostlivosti a taktiež informácie o užívaní OTC analgetík. Vyplňanie respondentami prebiehalo samostatne, v prípade potreby s pomocou výskumníkov.

**Výsledky:** Demografické údaje: Z oslovených 232 respondentov vyjadrilo súhlasné stanovisko k účasti na prieskume 213 z nich. Priemerný vek zúčastnených činil 36 rokov (smerodajná odchýlka 13,7), s väčším zastúpením žien (58 %). Zúčastnení boli prevažne belosi (50 %). Až 44,1 % respondentov nemalo nijaké zdravotné poistenie, pričom u poistených prevažovalo súkromné poistenie (32,4 %).

Podskupinová analýza: V prípade respondentov trpiacich astmou (17), spojitosť medzi aspirínom a astmatickým záchvatom uviedlo len 24 % z nich. U ôsmich respondentov s ochorením obličiek a ôsmich s ochorením pečene potvrdilo 50 % (4) z každej skupiny znalosti o možnej nefrotoxícite a hepatotoxicite užívaných OTC, pre štatistické spracovanie boli však tieto údaje nedostačujúce. V prípade respondentov majúcich zdravotné poistenie bola zaznamenaná aj vyššia miera dispenzarizácie lekárom v rámci primárnej starostlivosti ( $p < 0,001$ ; OR 16,6; 95 % CI 7,8 – 35,4). V prípade povedomia o interakciách či prejavoch gastrointestinálnej a hepatálnej toxicity nebol zaznamenaný štatisticky významný rozdiel medzi respondentami s alebo bez zdravotného poistenia. Významný rozdiel bol však zistený v prípade osôb s poistením a znalostí o vplyvoch na renálny systém ( $p = 0,04$ ; OR 1,9; 95 % CI 1,03 – 3,4). V rámci analýzy užívania OTC bol ibuprofen viac preferovaný u žien (58 %) než u mužov (40 %). V prípade ostatných OTC neboli zistené preferencie v užívaní medzi pohlaviami. Častejšie znalosti o interakciách liečiv boli vyhodnotené u žien než u mužov (OR 1,6; 95 % CI 0,9 – 2,7), ktoré taktiež potvrdili vyššiu mieru konzultácií v rámci užívania



NSAID s lekárom ( $p = 0,013$ ). Pravidelná konzumácia alkoholu bola zaznamenaná u 22 mužov a 7 žien. Viac znalostí o tráviacich ťažkostiach asociovaných s užívaním NSAID bolo potvrdených u žien ( $p = 0,01$ ; OR 1,8; 95 % CI 1,02 – 3,1), pričom pri znalostiach ďalších komplikácií a prejavov nebol preukázaný významný rozdiel medzi pohlaviami ( $p > 0,05$ ).

Regresná analýza: Regresná analýza výslednej premennej užívania/neužívania ibuprofenu bola pozitívna pre vek (mladší respondenti užívali viac;  $p = 0,046$ ) a absenciu vlastného lekára (u respondentov, ktorí nemali vlastného lekára bola zaznamenaná nižšia pravdepodobnosť užívania ibuprofenu;  $p = 0,04$ ). Informovanosť o GI ťažkostiach súvisiacich s OTC analgetikami bola predikovaná vekom (mladší užívatelia menej informovaní;  $p = 0,01$ ), pohlavím (muži menej informovaní;  $p = 0,01$ ) a vzdelaním (osoby s nižším vzdelaním menej informovaní;  $p = 0,01$ ). Nižší vek súvisel aj s nižšou znalosťou možného poškodenia pečene ( $p = 0,03$ ) alebo obličiek ( $p = 0,01$ ) v rámci terapie OTC analgetikami. Rovnaký súvis bol zaznamenaný u osôb s nižším vzdelaním ( $p = 0,04$  v prípade poškodenia pečene;  $p = 0,03$  v prípade poškodenia obličiek).

**Zhrnutie:** V súvislosti s vysokým nárastom predaja a dostupnosti OTC analgetík narastá aj riziko ich nevhodného a nesprávneho použitia s možnými prejavmi orgánovej toxicity. Štúdia preukázala signifikantné nedostatky vo vedomostiach pacientov týkajúcich sa OTC analgetík. Viac než 40 % opýtaných nemalo základné znalosti o toxicite týchto liečiv (interakcie a tráviace ťažkosti), pričom viac než 60 % nepoznalo súvislosť medzi nimi a možným renálnym alebo hepatálnym poškodením. 80 % respondentov nemalo znalosti o vzťahu aspirínu v súvislosti s výskytom nežiaducich prejavov u astmatikov<sup>77</sup>.

### 5.3.7 Španielska štúdia Ibañez-Cuevas a kol. (r. 2008)

*Ibañez-Cuevas V, Lopez-Briz E, Guardiola-Chorro MT, Group NiGPP. Pharmacist intervention reduces gastropathy risk in patients using NSAIDs. Pharm World Sci. 2008*

Existuje viacero dôkazov, ktoré naznačujú, že liekovým problémom je možno predchádzať ich odhalením v prostrediach komunitných lekární. V prípade užívania NSAID môžu lekárnici významne prispieť k odhaleniu rizikových faktorov a následnou intervenciou znížiť riziko rozvoja GI ťažkostí. Cieľom štúdie bolo stanoviť stratégiu detekcie a následnej intervencie v prípade pacientov užívajúcich NSAID s nedostatočnou alebo žiadnou gastroprotekciami, u ktorých bolo preukázané zvýšené riziko gastropatie. Zároveň sa štúdia zamerala na odhalenie počtu pacientov, ktorým bola predpísaná gastroproteckia aj napriek

neprítomnosti rizika.

**Metodika:** Štúdia bola uskutočnená ako dlhodobá prospektívna intervenčná štúdia bez kontrolnej skupiny, ktorej sa zúčastnilo 79 komunitných lekární a celkovo 102 lekárníkov vo Valencii (v rámci špecifického preventívneho programu NSAID-indukovanej gastropatie). Vzorku respondentov tvorili pacienti nad 18 rokov, ktorí v lekárni nakupovali NSAID (OTC alebo Rx) a zároveň boli schopní odpovedať na otázky v dotazníku formou krátkeho rozhovoru. Prostredníctvom dotazníkov boli zhromažďované základné demografické údaje, informácie o požadovanom NSAID spolu so zamýšľaným použitím (zdravotný problém), užívanie nízkych dávok kyseliny acetylsalicylovej (ako súčasť prevencie KV príhod), súčasná gastroprotekcja a prípadné intervencie lekárníkov. Zohľadnené bolo aj súčasné užívanie KKS a antikoagulancií.

**Výsledky:** Štúdie sa zúčastnilo 6 965 pacientov požadujúcich NSAID (OTC; Rx), z toho 58,3 % žien. Najväčšie dve skupiny tvorila veková kategória respondentov od 65 rokov (31,8 %) a 31 – 50 rokov (30,5 %). Z celkového počtu oslovených predstavovalo 3054 (43,9 %) pacientov skupinu s prítomnými rizikovými faktormi pre vznik NSAID-gastropatie. 1089 (35,6 %) z nich nemalo predpísanú nijakú (alebo malo nedostatočnú) medikáciu na ochranu žalúdka. Nízke dávky ASA používané v rámci prevencie KV príhod užívalo 262 pacientov. V skupine respondentov užívajúcich OTC NSAID, u ktorých bolo detekované riziko gastropatie (n = 340) užívalo 70,6 % (270) ASA v dávke 500 mg (samostatne alebo v kombinácii s inými NSAID), 17,6 % (60) ASA v dávke < 500 mg. Menej často užívaným bol ibuprofen (7,1 %). Pacienti s adekvátnou gastroprotekcjou (1965) prevažne užívali inhibítory protónovej pumpy; IPP (95,0 %). Uskutočnených bolo celkovo 1075 intervencií (235 v prípade OTC NSAID a 840 u Rx NSAID). Zásah lekárnika v prípade užívania OTC NSAID prijalo 192 pacientov, ktorým bol následne odporúčaný alternatívny OTC liečivý prípravok. V prípade Rx liečiv intervencie lekárnika odmietlo 262 pacientov. Lekármi bolo prijatých 309 intervencií. 238 pacientov (77,0 %) obdržalo preskripciu na gastroprotekcju; štyridsiatim trom pacientom (13,9 %) bola súčasná gastroprotekcja zmenená za vhodnejšiu alternatívu. K vyradeniu NSAID z medikácie došlo v prípade osemnástich pacientov (5,8 %). V desiatich prípadoch (3,2%) bola prijatou intervenciou substitúcia NSAID. V prípade 3 911 pacientov, ktorí nepatrili do rizikovej skupiny, užívalo gastroprotekcju 24,5 % z nich.

**Zhrnutie:** Pri výdaji OTC NSAID bolo lekárníkmi uskutočnených 235 intervencií. Cieľom bolo identifikovať užívateľov NSAID s nedostatočnou gastroprotekcjou a vhodným zásahom prispieť k minimalizácii rizika vzniku NSA-gastropatie. Arboleya a kol.

(Španielsko) publikovali štúdiu zameranú na pacientov trpiacich osteoartrózou, ktorí podstupovali terapiu NSAID. Výsledky preukázali, že len 53 % rizikových pacientov obdržalo adekvátnu gastroprotekcii. Naopak, ďalším zámerom štúdie bolo identifikovať skupinu užívajúcich NSAID, u ktorých je gastroprotekcii predpísaná bez zjavných indikácií. Zistenia boli minimálne znepokojujúce. Zatiaľčo gastroprotekcii užívalo neadekvátne (bez prítomnej jasnej indikácie) takmer štvrtina pacientov, viac než tretina pacientov s prítomnými RF pre vznik závažných komplikácií túto gastroprotekcii neobdržala. Signifikantne sa tak preukázala asociácia medzi NSAID a neužívaním gastroprotektív (OR 7,44; 95 % CI 5,53 – 10,02;  $p < 0,001$ ).

V rámci intervencií týkajúcich sa Rx NSAID odmietlo odporúčenie lekárnika až 262 pacientov (24,4 %). Odhadovaným dôvodom môže byť strach pacienta navštíviť lekára na základe intervencií farmaceuta alebo skutočnosť, že predchádzajúce užívanie NSAID pacientom doteraz nespôsobilo nijaké komplikácie. Záverom však zostáva, že lekár a práve farmaceut je dôležitý nástroj v odhalení a riešení prípadných liekových problémov a svojím zásahom môže významne prispieť k zníženiu rizika závažných komplikácií súvisiacich s užívaním; respektíve aj s neužívaním liečiv<sup>78</sup>.

### **5.3.8 Austrálska štúdia Ngo a kol. (r. 2010)**

*Ngo SN, Stupans I, Leong WS, Osman M. Appropriate use of non-prescription ibuprofen: a survey of patients' perceptions and understanding. Int J Pharm Pract. 2010*

Ibuprofen nájdeme v Austrálskych lekárňach a iných maloobchodných predajniach ako OTC liečivý prípravok v sile 200 mg. Cieľom štúdie bolo analyzovať jeho užívanie v dvoch austrálskych štátoch, charakterizovať skupinu užívateľov a zhodnotiť, či je ibuprofen v populácii užívaný správnym spôsobom.

**Metodika:** Do štúdie bolo zaradených celkovo osem komunitných lekární z rôznych socioekonomických prostredí v dvoch štátoch Austrálie. Lekárne boli vybrané náhodne s rovnomernou distribúciou naprieč oboma štátmi. K zberu dát bol použitý dotazník týkajúci sa základných demografických údajov (vek, pohlavie), súčasne užívanej medikácie, frekvencie užívania ibuprofenu ako aj čítania pokynov výrobcu týkajúcich sa správneho dávkovania, zvláštnych upozornení (varovaní) či pochopenia jeho bežných indikácií. Respondenti boli v lekárňach náhodne oslovovaní výskumníkmi, ktorí ich následne vyzvali k vyplneniu dotazníka. Dospelí, ktorí potvrdili užívanie ibuprofenu a zároveň boli schopní vyplniť dotazník, boli oprávnení na zahrnutie do štúdie. Finálne sa štúdie zúčastnilo 183

respondentov.

**Výsledky:** Z celkového počtu oslovených pacientov tvorili prevažnú časť ženy (n = 139, 76,0 %). Najväčšiu skupinu tvorili pacienti vo veku 26 – 35 rokov (29 %), 36 – 45 rokov (23 %) a 46 – 55 rokov (19 %). Okrem ibuprofenu užívalo ďalšie lieky 60,1 % respondentov. 64,5 % (118) sa svojmu praktickému lekárovi o užívaní ibuprofenu nezmienilo. Približne 31,5 % pacientov súčasne podstupovalo terapiu LP viazanými na lekársky predpis vrátane aspirínu, ďalších NSAID, antidepresív, prednizolónu, antihypertenzív a liečiv na terapiu astmy. Spomínaní pacienti patrili prevažne do vekovej kategórie v rozmedzí 46 – 65 rokov. Frekvencia užívania ibuprofenu: 79,8 % respondentov klasifikovalo užívanie ibuprofenu na jedenkrát mesačne (alebo menej), 16,9 % jedenkrát týždenne a len 3,3 % potvrdilo jeho denný príjem. Väčšina pacientov však potvrdila dlhodobé užívanie ibuprofenu napríklad viac než 6 mesiacov užívalo 83,6 % opýtaných a 71 % dokonca viac než rok. 65,5 % uviedlo, že pokyny alebo upozornenia o správnom užívaní čítajú len niekedy alebo vôbec. V prípade hodnotenia zdrojov informácií o ibuprofene uviedlo 35,5 % respondentov, že ich získalo od svojho lekára alebo lekárnika. 32,2 % považovalo za hlavný zdroj príbuzných alebo známych a 26,2 % reklamu.

**Znalosť indikácií ibuprofenu:** Užívatelia klasifikovali dôvody, pre ktoré najčastejšie siahnu po LP s obsahom ibuprofenu. 67,2 % užívateľov špecifikovalo, že sa ibuprofen používa pri bolesti a len 27,3 % uviedlo ako indikáciu aj zápal. Horúčku uviedli iba traja respondenti. 3,8 % pacientov indikácie ibuprofenu nepoznalo.

**Zhrnutie:** Vďaka priamemu oslovovaniu respondentov bola miera návratnosti odpovedí v štúdií 100 %. Zásadným zistením je fakt, že väčšina pacientov len zriedka číta pokyny k správaniu užívaniu ibuprofenu a že o jeho súčasnom užívaní neinformuje ošetrojúceho lekára. Veľká časť pacientov zároveň užívala lieky, ktoré by v prípade ibuprofenu mohli viesť k interakciám alebo je pri ich užívaní potreba zvýšenej opatrnosti (napr. liečivá ovplyvňujúce krvnú zrážanlivosť, kortikosteroidy, antidepresíva skupiny SSRI, antihypertenzíva) a taktiež ktoré sú pri súčasnom užívaní ibuprofenu kontraindikované (napr. užívanie ďalšieho liečiva zo skupiny NSAID). Zdrojom informácií boli prevažne nemedicínske subjekty ako priatelia či známi a reklama<sup>79</sup>.

### 5.3.9 Česká štúdia Matoulková a kol. (r. 2013)

*Matoulková P, Dosedel M, Růžková B, Kubena A. Information and awareness concerning ibuprofen as an ingredient in over the counter analgesics: a questionnaire-based survey of residents of retirement communities. Acta Pol Pharm. 2013*

Cieľom štúdie bolo analyzovať preferencie seniorov v rámci užívania OTC NSAID a ich vedomosti o indikáciách, kontraindikáciách, liekových interakciách a vedľajších účinkoch ibuprofenu. V rámci štúdie boli vyhodnotené aj najčastejšie zdroje informácií u seniorov v prípade otázok týkajúcich sa správneho užívania a bezpečnosti ibuprofenu.

**Metodika:** Observačná prierezová štúdia bola uskutočnená v zariadeniach pre seniorov v Libereckom a Stredočeskom kraji. Prieskum prebiehal anonymne v období apríl - august 2010. Respondentami boli klienti zariadení vo veku od 60 rokov bez závažnejšieho kognitívneho deficitu, ktorí súhlasili s účasťou na prieskume a boli ochotní zodpovedať položené otázky. Celkovo bolo do prieskumu zapojených 7 zariadení z Libereckého kraja (z oslovených 16) a 2 zariadenia v Stredočeskom kraji. V rámci štúdie bol zhotovený dotazník pozostávajúci z 19 otázok, ktorý bol vopred otestovaný v pilotnej štúdii pre posúdenie jeho zrozumiteľnosti seniormi. Pozostával z troch sekcií: demografické a ekonomické údaje, informácie o frekvencii a lokalizácii bolesti a znalosti seniorov o ibuprofene. Dotazník bol zhotovený pre samostatné použitie a vyplnenie respondentmi, ako aj v rámci štruktúrovaného rozhovoru respondentov s výskumníkom.

**Výsledky:** Celkovo sa štúdie zúčastnilo 200 respondentov, z toho 77 % žien. Percento zúčastnených seniorov vo vzťahu k počtu ubytovaných v konkrétnych zariadeniach (počas priebehu štúdie) sa pohyboval v rozmedzí 5 – 16 %. Priemerný vek respondentov sa pohyboval od 83 ± 7 rokov s rozmedzím od 60 do 98 rokov. 64 % respondentov (128/200) trpelo bolesťami takmer každý deň. Najčastejšie sa jednalo o bolesti svalov a kĺbov (34 %), chrbta a krížov (29 %) alebo hlavy (14 %). Na otázku „Čo robíte, keď trpíte bolesťou?“ 55 % respondentov uviedlo, že navštívia lekára, aby im predpísal lieky na bolesť. Ďalších 19 % uviedlo, že si sami zakúpia OTC liečivý prípravok z lekárne. Najviac preferovaným liečivom bol ibuprofen (35,6 %), paracetamol (30 %) a aspirín (8,3 %).

Znalosti ibuprofenu: Najčastejšie známou indikáciou ibuprofenu bola bolesť (56,7 %). Len malá časť respondentov poznala jeho využitie pri liečbe zápalu (7,3 %) a horúčky (5,2 %). 31 % respondentov indikáciu ibuprofenu nepoznalo. Medzi úrovňou znalostí indikácií ibuprofenu respondentmi a úrovňou vzdelania bola zistená pozitívna

korelácia ( $\tau = 0,220$ ;  $p = 0,001$ ). Znalosť o nežiaducich účinkoch a interakciách ibuprofenu bola všeobecne nízka. Väčšia časť respondentov (57,8 %) nepoznala nežiaduce účinky ibuprofenu a viac než 16 % uviedlo, že ibuprofen nemá nijaké nežiaduce účinky. Všeobecne považovali starší respondenti nežiaduce účinky za menej závažne v porovnaní s mladšími ( $\tau = -0,207$ ;  $p = 0,017$ ). 88,9 % respondentov nebolo schopných uviesť príklad konkrétneho nežiaduceho účinku ibuprofenu. U tých, ktorí konkrétny nežiaduci účinok uviedli (11,1 %) zahŕňala najčastejšia odpoveď negatívny vplyv ibuprofenu na „žalúdok“ a vznik vredov. Podobne bola preukázaná aj neznalosť o liekových interakciách ibuprofenu. 84 % respondentov nepoznalo nijakú interakciu s inými liečivami, ostatní uvádzali interakcie s „liekmi na riedenie krvi“ a „liekmi na vysoký krvný tlak“.

Zdroje informácií seniorov: V prípade nákupu OTC LP v lekárni sa seniori najčastejšie spoliehali na odporúčenie lekára (58 %). Rovnako pokladala väčšina z respondentov (43 %) lekára za najspoľahlivejší zdroj informácií o správnom užívaní OTC LP. Druhým najčastejšie uvádzaným zdrojom bol príbalový leták (27 %). Farmaceuta, ako hlavný poradenský subjekt, označilo iba 13 % respondentov. Pohlavie respondentov bolo preukázaným štatisticky významným faktorom v prípade rozhodovania o OTC LP. U mužov bola zaznamenaná preferencia poradenstva o OTC LP poskytovaná farmaceutmi ( $p = 0,01$ ), zatiaľ čo u žien tomu tak nebolo. Zdrojom informácií o nežiaducich účinkoch a kontraindikáciách ibuprofenu bol najčastejšie lekár (32,7 %) a zdravotné sestry v zariadeniach (17,8 %).

**Zhrnutie:** Pri voľbe OTC na bolesť sa seniori najčastejšie spoliehajú na odporúčanie lekára, rovnako ho pokladajú za hlavný poradenský subjekt v otázkach správneho užívania liečiv. Najobľúbenejším OTC liečivom pre miernenie bolestivých stavov bol ibuprofen a paracetamol. V prípade ibuprofenu však boli preukázané obmedzené znalosti respondentov týkajúce sa jeho indikácií, ako aj možných nežiaducich účinkov, liekových interakcií a kontraindikácií. Z výsledkov štúdie je zrejmé, že je potrebné zvýšiť edukáciu seniorov v otázkach užívania liečiv na bolesť a poskytovať im zodpovednú farmaceutickú starostlivosť, ktorá môže prispieť k odhaleniu mnohých duplicit v terapii, nežiaducich účinkov a kontraindikácií a zvýšiť tak účinnosť a bezpečnosť terapie seniorov ako jednej z rizikových skupín v populácii<sup>80</sup>.

### 5.3.10 Zhrnutie

Z výsledkov štúdií vyplýva, že užívanie OTC analgetík a nesteroidných antiflogistík je pomerne časté, v niektorých prípadoch túto skutočnosť potvrdilo viac než 80 % respondentov. 4 štúdie boli zamerané len na užívateľov analgetík/antiflogistík, prípadne konkrétne na ibuprofen. Niektoré štúdie klasifikovali frekvenciu užívania analgetík respondentami, pričom pravidelný alebo denný príjem potvrdila jedna tretina až dve tretiny respondentov. Ibuprofen patril medzi najčastejšie užívané NSAID takmer vo všetkých štúdiách. Respondenti často užívali OTC NSAID aj napriek prítomným rizikovým faktorom alebo súčasnej terapii antihypertenzívami, antiagreganciami alebo kortikosteroidmi. Nezriedka bolo potvrdené aj súčasné užívanie dvoch a viacerých liečiv zo skupiny NSAID alebo kombinácie s LP určenými na liečbu prechladnutia a chrípky. Medzi respondentmi boli uvádzané názory, že užívanie terapeutických dávok OTC nevedie k rozvoju nežiaducich účinkov alebo dokonca verili, že v prípade rozvoja NÚ sú vždy prítomné varovné signály.

Takmer všetky štúdie poukázali na limitované znalosti o nežiaducich účinkoch a kontraindikáciách NSAID alebo konkrétne ibuprofenu. V niektorých prípadoch viac než polovica respondentov nepoznala maximálne denné dávky OTC analgetík. Znalosti o NÚ boli všeobecne nízke, najčastejšie respondenti poznali NÚ zahŕňajúce „žalúdok“. Poškodenie pečene, obličiek alebo zvýšené riziko krvácania boli klasifikované len veľmi okrajovo. Preukázaná bola aj nízka znalosť o riziku astmatického záchvatu pri užívaní NSAID, a to aj u respondentov s diagnostikovaným astmatickým ochorením.

Optimistické výsledky priniesla iba jedna štúdia, Mullan a kol., v ktorej väčšia časť respondentov (65 % a viac) poznala maximálne denné dávky aj minimálne časové intervaly medzi jednotlivými dávkami ibuprofenu. Rovnako respondenti klasifikovali aj riziko súvisiace s užívaním ibuprofenu u astmy, ochorení obličiek alebo KVS, a to vo viac než 65 % prípadov. Tento pozitívny výsledok však môže súvisieť so skutočnosťou, že v štúdií boli zahrnutí respondenti zakupujúci LP s obsahom ibuprofenu, ktorý dané liečivo mohli dobre poznať z dôvodu pravidelného užívania. Zároveň bola vo vzorke respondentov potvrdená adekvátna úroveň zdravotnej gramotnosti, nakoľko sa jej zúčastnilo viac než 70 % stredoškolsky alebo vysokoškolsky vzdelaných osôb.

Celkovo je však z pohľadu výsledkov uskutočnených štúdií zrejmé, že značná časť populácie má limitované znalosti o potenciálnych rizikách vyplývajúcich z terapie NSAID. Nízka znalosť kontraindikácií a potenciálne nevhodných liekových kombinácií tak predstavuje závažné riziko vzniku nežiaducich účinkov a zdravotných komplikácií. Toto

riziko umocňuje najmä široká dostupnosť analgetík a antiflogistík ako OTC liečivých prípravkov a ich obsah v mnohých ďalších prípravkoch primárne určených na inú indikáciu, než je terapia bolesti. V mnohých krajinách je možno tieto prípravky zakúpiť aj mimo lekárenské prostredie (čerpacie stanice, vlakové stanice alebo drogérie), kde hrozí väčšie riziko nevhodného výberu OTC alebo dokonca nevhodne zvoleného samoliečenia v prípadoch, pri ktorých je potrebné vyhľadať lekársku starostlivosť. Vzhľadom na tieto skutočnosti predstavuje farmaceutická starostlivosť základ pre racionálnu a efektívnu samoliečbu a edukáciu pacientov smerujúcu k maximalizácii efektu terapie a minimalizácie jej rizík.



## 6. EXPERIMENTÁLNA ČASŤ

### 6.1 Metodika práce

Bola uskutočnená observačná prierezová dotazníková štúdia s cieľom analyzovať postoje a znalosti seniorov v oblasti samoliečenia bolesti nesteroidnými antiflogistikami so zameraním na ibuprofen. V prvom kroku výberu boli vyhládané zariadenia pre seniorov v rámci Trenčianskeho kraja, konkrétne okresy Považská Bystrica, Púchov, Ilava, Nové Mesto nad Váhom a Trenčín. Oslovených bolo celkom 17 zariadení pre seniorov (telefonicky a formou e-mailovej komunikácie), finálnu účasť potvrdilo 9 zariadení (zoznam zariadení vid' Príloha B). Tieto zariadenia boli následne zahrnuté do dotazníkového prieskumu, ktorý prebiehal v období júl až september 2019. V období prieskumu bolo v zariadeniach ubytovaných celkovo 619 klientov. Predmetom sledovania bol súbor respondentov vo veku od 65 rokov bez výraznej alterácie psychického stavu.

Pôvodná forma dotazníka bola prevzatá z rigorózneho práce PharmDr. Barbory Růžkovej<sup>81</sup>. Kvôli potrebám výskumu došlo k niekoľkým úpravám dotazníka na konečnú verziu (použitý dotazník vid' Príloha C). Výber respondentov prebiehal v rámci zariadení po konzultáciách so sociálnymi pracovníčkami a ošetrovatelkami, väčšinou formou voľného pohybu po zariadení a náhodného oslovovania klientov. V niektorých zariadeniach bol z dôvodu ubytovaných klientov s ťažkým zdravotným stavom (duševné poruchy, ležiaci pacienti neschopní komunikovať) obmedzený voľný pohyb s výnimkou týchto poschodí. V jednom so spolupracujúcich zariadení (Senior Klub) bol prieskumníkovi odovzdaný zoznam klientov s číslami izieb, ktorých bolo možné osloviť (po zohľadnení ich zdravotného stavu prípadne ochoty zodpovedať pokladané otázky neznámemu človeku).

Klienti zariadení boli vopred oboznámení s konaním dotazníkového prieskumu, čím sa obmedzila stresová záťaž vzhľadom na krehkosť a zníženú schopnosť adaptácie voči zmenám v režime starších osôb. Respondenti po oboznámení s pravidlami a cieľom práce odpovedali na otázky, ktoré im boli položené. Vzhľadom na špecifiká komunikácie so seniormi a značnú náročnosť problematiky analgetík bola zvolená metóda kladenia otázok formou rozhovoru s respondentmi. Odpovede boli zaznamenané do dotazníkových hárokov. Všetky dotazníky boli zaradené do hodnotenia. Prieskum aj spracovávanie získaných informácií prebiehali anonymne. Protokol štúdie bol schválený etickou komisiou Farmaceutickej fakulty Univerzity Karlovej.

Získané dáta boli prevedené do elektronickej formy využitím Google dotazníku. Boli

usporiadané v programe MS Excel a následne prevedené do tabuliek a grafov, ktoré zobrazujú odpovede respondentov na jednotlivé otázky. Analýza dát zahŕňala deskriptívnu štatistiku s použitím MS Excel. Spojité metrické veličiny sú uvedené v tvare priemeru a smerodajnej odchýlky. Pre hodnotenie štatistických závislostí bol použitý Chí-kvadrát – test nezávislosti dvoch kvalitatívnych znakov a k jeho vyhodnoteniu bola použitá šablóna chikvadr2x2 v MS Excel. Za štatisticky signifikantné výsledky boli považované hodnoty  $p < 0,05$  (hladina štatistickej významnosti). Štatistické spracovanie bolo prevedené v spolupráci so štatistikom.

## 6.2 Výsledky

### 6.2.1 Návratnosť dotazníkov a počet zúčastnených respondentov

V rámci prieskumu bolo oslovených 207 klientov zariadení pre seniorov (ZpS). Konečný počet zúčastnených bol 200. Zvolená metóda priameho oslošovania respondentov tak priniesla vysokú mieru účasti na prieskume (96,6 %). Počet respondentov vo vzťahu ku konkrétnym navštíveným zariadeniam zobrazuje Tabuľka č. 4.

*Tabuľka č. 4 Počet respondentov v zariadeniach pre seniorov*

Zariadenie	Počet respondentov	[%]	Kapacita zariadenia	[%] zastúpenie
ZpS Trenčín	48	24,0 %	74	64,9 %
Pokoj v duši, n. o.	45	22,5 %	118	38,1 %
ZOS Trenčín	27	13,5 %	137	19,7 %
ZSS H. Mariková	23	11,5 %	32	71,9 %
Senior Klub, n. o.	22	11,0 %	80	27,5 %
CSS - Papradno	11	5,5 %	31	35,5 %
ZpS Panda, n. o.	10	5,0 %	30	33,3 %
CSS - Bystričan	10	5,0 %	80	12,5 %
ZpS Láska	4	2,0 %	37	10,8 %

*[%] zastúpenie - zobrazuje účasť seniorov na prieskume vo vzťahu k celkovému počtu seniorov umiestnených v konkrétnom zariadení, ZpS – zariadenie pre seniorov*

### 6.2.2 Demografické údaje respondentov

Najviac zastúpeným pohlavím boli ženy (72 %). Za počiatok staroby je považovaná veková hranica od 65 rokov (označenie senior). V rámci delenia staroby zaraďujeme seniorov do troch kategórií: 65 – 74 rokov mladí seniori, 75 – 84 starí seniori a 85 a viac rokov veľmi starí seniori (dlhovekosť). V štúdií bolo najviac respondentov zastúpených v kategórii starí seniori (43,5 %). Priemerný vek respondentov bol  $80,5 \pm 7,5$ . Vekový rozptyl 65 – 97 rokov. V rámci dosiahnutej úrovne vzdelania tvorili prevažnú časť respondenti s najvyššie dosiahnutým základným vzdelaním (38 %). 96,5 % respondentov nemalo zdravotnícke vzdelanie. Najviac seniorov (30,0 %) pochádzalo z malých obcí (do 5 tisíc obyvateľov). Čistý

mesačný príjem bol najčastejšie v rozmedzí 200 – 400 € (52,5 %). V príjme, ktorý uvádzali ženy, bol často zahrnutý aj vdovský dôchodok.

### **Tabuľka č. 5 Demografické údaje respondentov**

*Tabuľka zobrazuje prehľad získaných demografických údajov o vzorke respondentov; n = 200 (100 %)*

<b>Charakteristika</b>	<b>Demografické údaje</b>	<b>n [%]</b>
<b>pohlavie</b>		
ženy		72,5 %
muži		27,5 %
<b>vek</b>		
65 – 74 rokov; mladí seniori		25,5 %
76 – 84 rokov; starí seniori		43,5 %
85 a viac rokov; veľmi starí seniori		31,0 %
<b>vzdelanie</b>		
základné		38,0 %
vyučení/á		28,5 %
stredoškolské s maturitou		25,0 %
vysokoškolské		8,5 %
<b>zdravotnícke vzdelanie</b>		
bez zdravotníckeho vzdelania		96,5 %
so zdravotníckym vzdelaním		3,5 %
<b>veľkosť obce</b>		
1 000 – 4 999		30,0 %
50 000 – 99 999		21,0 %
20 000 – 49 999		20,0 %
do 1 000		18,0 %
5 000 – 9 999		6,0 %
10 000 – 19 999		3,5 %
100 000 – 1 milión		1,5 %
<b>príjem</b>		
200 – 399 €		52,5 %
400 – 599 €		39,0 %
do 200 €		5,0 %
600 – 799 €		2,5 %
800 € a viac		1,0 %

### 6.2.3 Prednášky so zdravotníckou tematikou

V 56,5 % neboli pre klientov zariadení prednášané prednášky so zdravotníckou tematikou. Najviac sa v edukácii seniorov angažovalo Zariadenie sociálnych služieb mesta Trenčín, a to v rámci Zariadenia pre seniorov (ZpS; prednáša firma) aj Zariadenia opatrovateľskej služby (ZOS; prednáša lekár alebo personál zariadenia). Odpovede seniorov môžu byť skreslené vzhľadom na fakt, že za prednášky mohli pokladať akékoľvek formy rozhovoru alebo krátkeho poučenia v rámci zdravotnej starostlivosti.

**Tabuľka č. 6 Prednášky so zdravotníckou tematikou**

*n = 200 respondentov; počet odpovedí 200*

Prednášky so zdravotníckou tematikou v zariadení	Počet odpovedí	[%]
neprebiehajú	113	56,5 %
prednáša lekár	34	17,0 %
prednáša firma	33	16,5 %
prednáša personál zariadenia	20	10,0 %

### 6.2.4 Frekvencia pociťovania bolesti u respondentov

V otázke č. 8 respondenti odpovedali, ako často trpia bolesťami. Na otázku odpovedalo spolu 200 respondentov (100 %). Najviac respondentov pociťovalo bolesť skoro každý deň (41,5 %). V prípade označenia možnosti "iné" boli uvedené dve odpovede: "netrpím bolesťami" a "bolesť pociťujem po námahe".

**Tabuľka č. 7 Frekvencia pociťovania bolesti**

*n = 200 respondentov; počet odpovedí 200*

Frekvencia pociťovania bolesti u seniorov	Počet odpovedí	[%]
takmer nikdy	14	7,0 %
menej než raz za mesiac	10	5,0 %
asi raz za mesiac	6	3,0 %
niekoľkokrát do mesiaca, ale nie každý týždeň	21	10,5 %
aspoň jeden deň do týždňa	19	9,5 %
skoro každý deň	83	41,5 %
každý deň	45	22,5 %
iné	2	1,0 %

### 6.2.5 Typ a lokalizácia bolestí u respondentov

V otázke č. 9 seniори klasifikovali, aký typ bolestí ich najčastejšie trápi, pričom v rámci odpovede mohli označiť niekoľko možností. Celkom bolo spracovaných 367 odpovedí. Možnosť "iné" obsahovala odpovede (13): bolesti žalúdka (3), srdca (3), žľzníka; tlak a bolesť na hrudníku; bolesť hrdla, očí, dekubitov; krčovité bolesti končatín a nádorové bolesti.

**Tabuľka č. 8 Lokalizácia najčastejšie pociťovaných bolestí seniorov**

*n = 200 respondentov; možnosť viacerých odpovedí (367)*

Lokalizácia a typ bolesti	Počet odpovedí
kĺby, svaly	151
chrbát, kríže	117
hlava	34
nohy	21
iné	13
brucho	12
zuby	7
žiadne	7
fantómové	3
neuropatické	2

### 6.2.6 Liečba bolesti

V otázke č. 10 seniори definovali ich preferencie v prípade liečenia bolestivých stavov. Označovaných mohlo byť viacero možností, celkovo bolo spracovaných 297 odpovedí. Najčastejšie sa v rámci liečenia bolesti a zabezpečenia medikácie obracali na lekára (104). V niektorých zariadeniach (ZSS obce Horná Mariková, Panda n. o.) sa o medikáciu seniorov starali najmä ošetrovatelky. Vo výsledkoch bola preukázaná významná súvislosť medzi vekom respondentov a preferenciou zdravotníckeho/ošetrojúceho personálu v rámci manažmentu terapie bolesti ( $p = 0,012$ ). Na zdravotnú sestru (ošetrovatelku) sa častejšie obracali respondenti vo veku 85+ ( $f_i = 50,8 \%$ ) v porovnaní s mladšími respondentami 65+ ( $f_i = 29,5 \%$ ;  $p = 0,023$ ). Preukázaná bola aj závislosť medzi úrovňou vzdelania a preferenciou lekára ( $p = 0,006$ ). Vysokoškolsky vzdelaní respondenti sa pri terapii bolesti častejšie obracali na lekára ( $f_i = 82,4 \%$ ) v porovnaní so základne vzdelanými respondentami ( $f_i = 40,8 \%$ ;  $p = 0,002$ ).

### Tabuľka č. 9 Preferencie seniorov pri riešení bolestivých stavov

*n = 200 respondentov, možnosť viacerých odpovedí (297)*

Pri liečbe bolesti zvyčajne	Počet odpovedí
Požiadate svojho lekára, aby Vám niečo predpísal.	104
Kúpíte si sám/sama voľne predajný liek bez receptu v lekárni.	76
Požiadate o liek zdravotnú sestru/ ošetrovatel'ku.	73
Neužívam lieky na bolesť/netrpím bolesťami.	23
Liečia Vás príbuzní/priatelia/známi.	12
Liečite sa sám/sama bylinkami alebo inými spôsobmi.	8
Preferujem fyzioterapiu.	1

#### 6.2.7 Výber OTC liečivého prípravku

V otázke č. 11 seniori definovali, aký faktor ovplyvňuje ich rozhodnutie pri výbere (kúpe) OTC liečivých prípravkov. Rovnako ako aj v otázke č. 10 sa seniori najviac obracajú s prosbou o radu na lekára (104). Odpoveď: "Voľne predajné lieky na bolesť si v lekárni nekupujem" bola označená aj v prípade seniorov, ktorí si samostatne neboli schopní zakúpiť LP v lekárni (5). V možnosti "iné" respondenti uvádzali kúpu OTC na základe: predchádzajúcej skúsenosti (5), rady ošetrovatel'ky či zdravotnej sestry (3). V hodnotení bola preukázaná štatisticky významná preferencia lekára pri odporúčaní OTC LP oproti preferencii lekárnik (p < 0,05). Navyše sa na lekára častejšie obracali respondenti s vysokoškolským (p = 0,002) a stredoškolským vzdelaním (p = 0,02).

### Tabuľka č. 10 Vplyv na výber OTC

*n = 200 respondentov, možnosť viacerých odpovedí (242)*

Kúpa OTC na základe odporúčenia	Počet odpovedí
lekára	76
lekárnik	58
Voľnopredajné lieky na bolesť si v lekárni nekupujem.	51
známeho	25
reklamy v TV, rádiu, časopise, novinách	24
iné	8

*V možnosti "iné" respondenti uviedli: na základe predchádzajúcej skúsenosti (5), rady ošetrovatel'ky či zdravotnej sestry (3).*

### 6.2.8 Informácie o správnom užívaní

V otázke č. 12 seniori klasifikovali, koho v prípade otázok o užívaní OTC považujú za hlavný zdroj informácií. V prípade poradenstva o správnom užívaní sa najčastejšie obracali na lekárnik (72 odpovedí).

**Tabuľka č. 11 Zdroje informácií o správnom užívaní OTC**

*n = 200 respondentov, možnosť viacerých odpovedí (242)*

O užívaní OTC sa poradíte	Počet odpovedí
s lekárnikom	72
s lekárom	54
prečítate si príbalový leták	47
Voľnopredajné lieky na bolesť si v lekárni nekupujem.	46
so zdravotnou sestrou/ošetrovatelkou	22
spýtate sa príbuzných/priateľov/známych	9
s nikým	7

### 6.2.9 Najčastejšie užívané OTC liečivé prípravky

V otázke č. 13 seniori označili OTC liečivé prípravky, ktoré preferujú v rámci liečby bolesti. V možnostiach boli zoskupené jednotlivé LP s obsahom rovnakej účinnej látky. Výberu preferovaného LP sa zúčastnili iba respondenti užívajúci OTC (154), z toho 5 respondentov si nebolo schopných samostatne zakúpiť lieky a túto odpoveď označili aj v rámci otázky č. 13. Finálny počet respondentov, ktorých odpovede boli využité pri spracovaní uprednostňovaných LP je teda 149 a ich preferencie zobrazuje Graf č. 1 (283 odpovedí).

Tabuľka č. 12 zobrazuje odpovede (338) od všetkých respondentov (n = 200). Najviac preferované boli LP s obsahom ibuprofenu (Ibalgin, Brufen a pod.). V možnosti "iné" boli uvedené odpovede: Ataralgin (5), Valetol (2), Coldrex (1) a jeden z respondentov uviedol, že nepozná nijaký z uvedených OTC prípravkov.



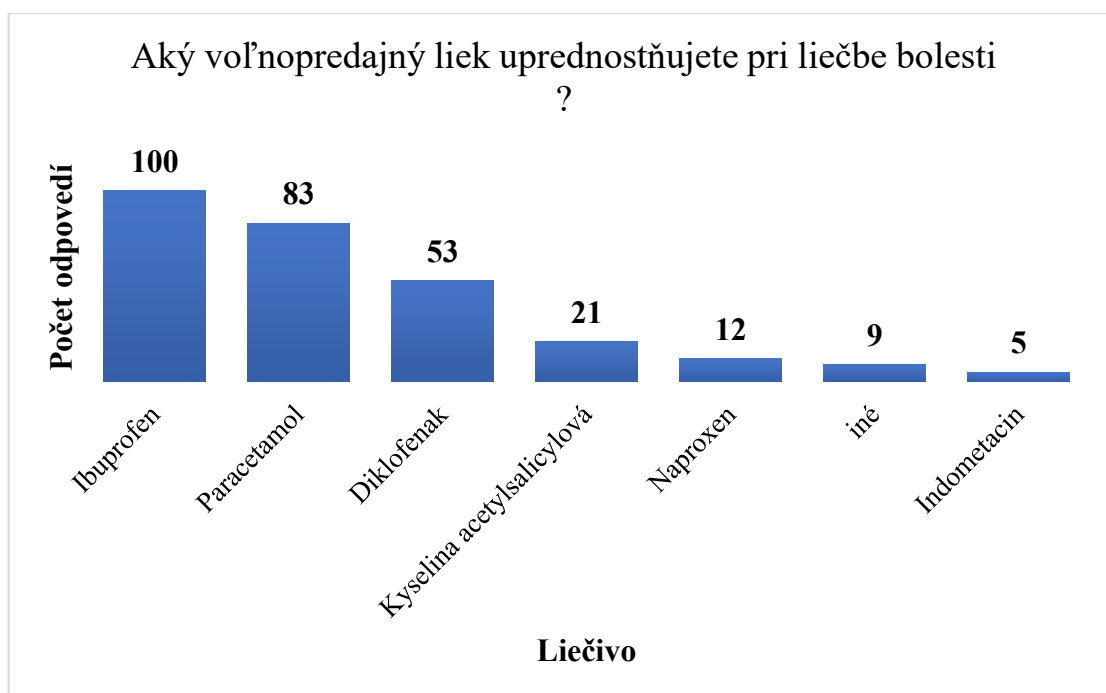
### Tabuľka č. 12 Seniormi preferované OTC analgetiká

*n = 200 respondentov, možnosť viacerých odpovedí (338)*

Preferované OTC liečivé prípravky	Počet odpovedí
Ibuprofen: Apo-Ibuprofen, Brufen, Dolgit, Ibalgin, Ibudolor, Ibumax, Ibuprofen, Nurofen	100
Paracetamol: Humex Cold, Panadol, Paracetamol Apotex, Paralen, Paramax, Paramegal, Parapyrex	83
Diklofenak: Almira, Flalgo, Flector, Voltaren	53
Voľnopredajné lieky na bolesť si v lekárni nekupujem.	46
Kyselina acetylsalicylová: Acygal, Acylcoffin, Acylpyrin, Algirin, Anopyrin, Aspirin, Cardiol, Stacyl	21
Naproxen: Emoxen, Etrixenal, Nalgessin S, Naproxen Apotex	12
iné	9
Indometacin: Elmetacin, Indobene	5
Samostatne si nie som schopný/á zakúpiť lieky.	5
žiaden	4

### Graf č. 1 Preferencie seniorov vo výbere OTC vo vzťahu k obsiahnutej liečivej látke

*n = 149 respondentov; možnosť viacerých odpovedí (283)*



Graf zobrazuje odpovede respondentov (*n = 149*) užívajúcich OTC na liečbu bolesti. V možnosti „iné“ respondenti uviedli: Ataralgin (5), Valetol (2), Coldrex (1) a jeden z respondentov uviedol, že nepozná nijaký z uvedených OTC prípravkov.

### 6.2.10 Indikácie ibuprofenu

Ibuprofen patrí medzi antiflogistiká a antireumatiká, pôsobí tiež antipyreticky. Správne indikácie (bolesť, horúčka a zápal) označilo kompletne 43 respondentov (21,5 %). Najviac známou indikáciou ibuprofenu bola bolesť (149). V otázke mohli respondenti označiť viacero možností, celkovo bolo spracovaných 310 odpovedí. V prípade užívateľov ibuprofenu ( $n = 114$ ) bolo spracovaných 199 odpovedí. Kompletnú indikáciu ibuprofenu poznalo 32 užívateľov (28,1 %). V prípade znalosti konkrétnej indikácie ibuprofenu medzi celou vzorkou respondentov a respondentmi užívajúcimi ibuprofen bola zistená štatisticky významná súvislosť ( $p < 0,001$ ). Užívatelia ibuprofenu poznali nejakú z jeho indikácií významne častejšie (relatívna početnosť znaku;  $f_i = 95,6\%$ ) v porovnaní s celou vzorkou respondentov ( $f_i = 76,0\%$ ). Rovnako bola zistená štatisticky významná súvislosť medzi preferenciou ibuprofenu a znalosťou aspoň jednej z jeho indikácií ( $p < 0,001$ ). Ibuprofen v liečbe bolesti preferovali významne častejšie ( $f_i = 63,2\%$ ) respondenti, ktorí poznali nejakú z jeho indikácií, než bol preferovaný u tých, ktorí indikáciu ibuprofenu nepoznali ( $f_i = 8,3\%$ ).

#### Tabuľka č. 13 Indikácie ibuprofenu

*n = 200, možnosť viacerých odpovedí (310)*

Indikácia ibuprofenu	Počet odpovedí
bolesť	149
zápal	62
horúčka	49
neviem	48
spanie	2

#### Tabuľka č. 14 Indikácie ibuprofenu

*n = 114, možnosť viacerých odpovedí (199)*

Indikácia ibuprofenu	Počet odpovedí
bolesť	110
zápal	46
horúčka	36
neviem	5
spanie	2

*Tabuľka zobrazuje len odpovede od respondentov užívajúcich LP s obsahom ibuprofenu.*

### 6.2.11 Interakcie s liečivami

V otázke č.15 sa analyzovala skúsenosť seniorov so zisťovaním informácií o ich celkovej medikácii zo strany lekárnikov. Na otázku odpovedalo celkovo 199 respondentov (99,5 %); vid' Tabuľka č. 15. 88 respondentov však lieky s obsahom ibuprofenu v lekárni nenakupovalo (alebo nebolo schopných si samostatne zakúpiť). Výsledný počet odpovedí hodnotiacich skúsenosť seniorov so záujmom lekárnika odhaliť vhodnosť danej medikácie (a prípadné interakcie) bol 111 (55,8 %). Tieto odpovede zobrazuje Graf č. 2.

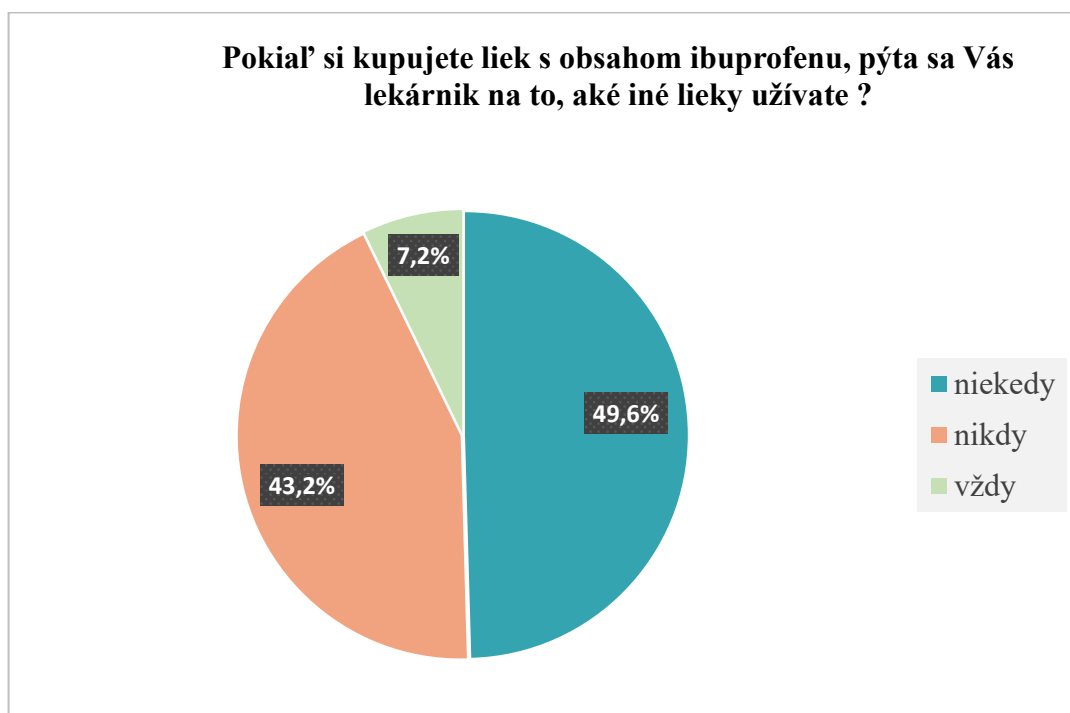
**Tabuľka č. 15 Skúsenosť seniorov so zisťovaním informácií o užívaných liečivách lekárnikom**

*n = 199 respondentov*

Otázka lekárnika na užívané liečivá	Počet odpovedí	[%]
Lieky s obsahom ibuprofenu nekupujem.	83	41,7 %
niekedy	55	27,6 %
nikdy	48	24,1 %
vždy	8	4,0 %
Samostatne si nie som schopný/á zakúpiť lieky.	5	2,5 %

**Graf č. 2 Skúsenosť s otázkou lekárnika na celkovo užívané lieky seniormi**

*n = 111 respondentov*



### 6.2.12 Informácie poskytnuté lekárnikom

V otázke č. 16 seniori klasifikovali obdržané informácie od lekárnika pri výdaji OTC liečivých prípravkov s obsahom ibuprofenu. Označených bolo 297 možností (200 respondentov). 88 možností označili respondenti, ktorí OTC v lekárni nenakupovali (neužívali LP s obsahom ibuprofenu alebo si ich samostatne neboli schopní zakúpiť). Na vyhodnotenie bolo preto použitých 209 odpovedí (n = 112 respondentov) od seniorov, ktorým boli v lekárni OTC reálne vydávané.

**Tabuľka č. 16 Informácie obdržané seniormi pri výdaji OTC lekárnikom**

*n = 112 respondentov, možnosť viacerých odpovedí (209)*

Lekárnik informuje	Počet odpovedí
o maximálnej dennej dávke	71
o užívaní s/po jedle	67
o ničom	35
o dostatočnom zapíjaní	21
o tom, ktoré lieky by sa s ním nemali kombinovať	8
o cene lieku	6
o tom, ako sa má liek uchovávať	1

### 6.2.13 Nežiaduce účinky liečivých prípravkov s obsahom ibuprofenu

Väčšia časť seniorov (58,0 %) nevedela posúdiť, do akej miery môžu byť závažné nežiaduce účinky liečivých prípravkov s obsahom ibuprofenu (viď Tabuľka č. 17). Pre porovnanie, aké znalosti majú respondenti užívajúci LP s obsahom ibuprofenu slúži Tabuľka č. 18, ktorá obsahuje len odpovede od respondentov užívajúcich OTC s obsahom ibuprofenu. Samostatne si zakupuje OTC s obsahom ibuprofenu 112 respondentov, z toho ďalší dvaja užívali ibuprofen aj napriek tomu, že si ho samostatne neboli schopní zakúpiť (n = 114).

**Tabuľka č. 17 Znalosť všetkých respondentov o závažnosti NÚ liečivých prípravkov obsahujúcich ibuprofen**

*n = 200 respondentov*

<b>NÚ liečivých prípravkov obsahujúcich ibuprofen</b>	<b>Počet odpovedí</b>	<b>[%]</b>
Nemajú žiadne nežiaduce účinky.	7	3,5 %
Majú veľmi málo nežiaducich účinkov.	21	10,5 %
Môžu mať závažné nežiaduce účinky.	56	28,0 %
Neviem.	116	58,0 %

**Tabuľka č. 18 Znalosť užívateľov ibuprofenu o závažnosti jeho NÚ**

*n = 114 respondentov*

<b>NÚ liečivých prípravkov obsahujúcich ibuprofen</b>	<b>Počet odpovedí</b>	<b>[%]</b>
Nemajú žiadne nežiaduce účinky.	5	4,4 %
Majú veľmi málo nežiaducich účinkov.	15	13,2 %
Môžu mať závažné nežiaduce účinky.	41	35,9 %
Neviem.	53	46,5 %

### **6.2.14 Znalosť konkrétnych nežiaducich účinkov**

Otázka č. 18 analyzovala mieru znalostí seniorov ohľadom nežiaducich účinkov ibuprofenu. Seniori, ktorí nejaký NÚ poznali, uvádzali konkrétny príklad v rámci možnosti na doplnenie. Ich odpovede zobrazuje Tabuľka č. 19. Celkovo 164 respondentov odpovedalo, že nepoznajú nijaký konkrétny NÚ ibuprofenu. Možnosť "iné" obsahuje odpovede: škodlivý na všetko; slabosť/malátnosť; poškodenie srdca; zvýšená krvácanosť a rozvoj závislosti (2). Pre zobrazenie odpovedí len od respondentov užívajúcich LP s obsahom ibuprofenu ( $n = 114$ ) slúži Tabuľka č. 20.

V znalostiach nežiaducich účinkov seniormi, ktorým boli prednášané prednášky so zdravotníckou tematikou (s prednášajúcim lekárom), v porovnaní s tými, ktorým tieto prednášky neboli prednášané nebola preukázaná štatisticky významná súvislosť ( $p = 0,935$ ). Z výsledkov však bola zistená štatisticky významná súvislosť medzi úrovňou vzdelania a znalosťou nežiaduceho účinku „bolesti/poškodenie žalúdka“;  $p = 0,007$ ), kedy významne častejšie poznali daný nežiaduci účinok osoby stredoškolsky vzdelané (relatívna početnosť znaku;  $f_i = 24,0\%$ ) v porovnaní s osobami základne vzdelanými ( $f_i = 5,3\%$ ;  $p = 0,002$ ).

### **Tabuľka č. 19 Znalosť všetkých respondentov o konkrétnych NÚ ibuprofenu**

*n = 200 respondentov, možnosť viacerých odpovedí (202)*

<b>Konkrétny NÚ LP s obsahom ibuprofenu</b>	<b>Počet odpovedí</b>
nepoznám	164
bolesti (poškodenie) žalúdka	22
poškodenie pečene	6
iné	6
poškodenie obličiek	2
slepota	2

### **Tabuľka č. 20 Znalosť užívateľov ibuprofenu o jeho konkrétnych NÚ**

*n = 114 respondentov; možnosť viacerých odpovedí (116)*

<b>Konkrétny NÚ LP s obsahom ibuprofenu</b>	<b>Počet odpovedí</b>
nepoznám	86
bolesti (poškodenie) žalúdka	16
poškodenie pečene	5
poškodenie obličiek	2
rozvoj závislosti	2
iné	5

*Možnosť "iné" obsahuje odpovede: slepota (2); škodlivý na všetko; slabosť/malátnosť a poškodenie srdca.*

#### **6.2.15 Pôvod znalostí nežiaducich účinkoch**

V otázke č. 19 respondenti klasifikovali, odkiaľ sa dozvedeli o konkrétnych známych nežiaducich účinkoch ibuprofenu (LP s jeho obsahom). Rovnako ako v predchádzajúcej otázke 164 seniorov nepoznalo nijaký konkrétny NÚ. Spolu bolo zaznamenaných 201 odpovedí od 200 respondentov (1 z nich uviedol v svojej odpovedi súčasne dve možnosti; o NÚ sa dozvedel z vlastnej skúsenosti a následne od lekára). Odpovede respondentov zobrazuje Tabuľka č. 21. V prípade respondentov užívajúcich LP s obsahom ibuprofenu nepoznalo konkrétny NÚ ibuprofenu 86/114 užívateľov (zobrazuje Tabuľka č. 22).

**Tabuľka č. 21 Pôvod znalostí všetkých respondentov o NÚ ibuprofenu**

*n = 200 respondentov, možnosť viacerých odpovedí (201)*

<b>O nežiaducom účinku viem</b>	<b>Počet odpovedí</b>
Nepoznám nežiaduce účinky ibuprofenu.	164
od lekára	10
z vlastnej skúsenosti	8
od príbuzných, známych, kamarátov	8
nespomínam si	6
z televízie, časopisu, internetu	3
od lekárniky	1
z PIL	1

**Tabuľka č. 22 Pôvod znalostí užívateľov ibuprofenu o jeho NÚ**

*n = 114 respondentov; možnosť viacerých odpovedí (116)*

<b>O nežiaducom účinku viem</b>	<b>Počet odpovedí</b>
Nepoznám nežiaduce účinky ibuprofenu.	86
od príbuzných, známych, kamarátov	7
od lekára	7
nespomínam si	6
z vlastnej skúsenosti	5
z televízie, časopisu, internetu	3
od lekárniky	1
z PIL	1

### **6.2.16 Skúsenosti s nežiaducimi účinkami ibuprofenu**

S nežiaducimi účinkami malo skúsenosť 15 respondentov (7,5 %), najčastejšie s bolesťou žalúdka. 81 respondentov uviedlo, že LP s obsahom ibuprofenu neužíva. Z toho navyše ďalší 5 respondenti neužívali ibuprofen (celkovo 86 neužívajúcich) práve z dôvodu výskytu NÚ; štyria respondenti po skúsenosti s bolesťou žalúdka a 1 respondent po prejavoch zvýšenej krvácanosti.

**Tabuľka č. 23 Skúsenosti všetkých respondentov s prejavom nežiaducich účinkov**

Skúsenosť s prejavom NÚ pri užívaní ibuprofenu	Počet odpovedí	[%]
bez nežiaducich účinkov	104	52,0 %
Liečivé prípravky s obsahom ibuprofenu neužívam.	81	40,5 %
bolesti (poškodenie) žalúdka	14	7,0 %
zvýšená krvácanosť	1	0,5 %

### **6.2.17 Znalosť interakcií ibuprofenu s inými liečivými prípravkami**

V otázke č. 21 respondenti klasifikovali ich znalosti o nevhodných kombináciách ibuprofenu s inými liečivými prípravkami. Väčšina seniorov (186; 93,0 %) tieto interakcie (nevhodné kombinácie) nepoznala. V otázke bol možný výber viacerých možností, celkovo bolo spracovaných 209 odpovedí vid' Tabuľka č. 24. Tabuľka č. 25 zobrazuje len odpovede od užívateľov ibuprofenu (n = 116).

**Tabuľka č. 24 Prehľad znalostí všetkých respondentov o nevhodných kombináciách ibuprofenu**

*n = 200 respondentov, možnosť viacerých odpovedí (209)*

Ibuprofen sa nesmie užívať s	Počet odpovedí
žiadnu z možností nepoznám	186
liekmi na krvný tlak	7
liekmi na riedenie krvi	7
liekmi na diabetes („cukrovku“)	5
antidepresívami	4

**Tabuľka č. 25 Prehľad znalostí užívateľov ibuprofenu o jeho nevhodných kombináciách**

*n = 114 respondentov, možnosť viacerých odpovedí (120)*

Ibuprofen sa nesmie užívať s	Počet odpovedí
žiadnu z možností nepoznám	103
liekmi na riedenie krvi	6
liekmi na krvný tlak	5
liekmi na diabetes („cukrovku“)	3
antidepresívami	3



## 7. DISKUSIA

### 7.1 Zber dát

Dotazníkový prieskum bol zameraný na klientov zariadení pre seniorov. S ohľadom na predpokladanú náročnosť komunikácie so seniormi bol zvolený prieskum formou rozhovoru a zaznamenávania odpovedí do dotazníkových hárkov. Zvolená metóda tak priniesla 96,6 % návratnosť dotazníkov a získaných údajov od oslovených osôb. Dotazník bol prevzatý z pôvodnej štúdie Matoulková a kol.,<sup>80</sup> v ktorom boli uskutočnené mierne úpravy. Do dotazníka boli pridané otázky („Máte zdravotnícke vzdelanie“ a „Prejavil sa u Vás pri užívaní prípravku s obsahom ibuprofenu nejaký NÚ?“) a zároveň bol dotazník v otázke č. 13 (pôvodnej otázke č. 12) rozšírený o niekoľko OTC LP používaných pri liečbe bolesti. Ngo a kol.<sup>79</sup> v svojej štúdií zameranej na analýzu užívania ibuprofenu v spoločnosti využili priame oslovovanie klientov v lekárňach, čím sa zabezpečila 100 % návratnosť odpovedí. Táto forma realizácie dotazníkového prieskumu bola obľúbená aj u iných výskumníkov podieľajúcich sa na hodnotení rizika spojeného s užívaním analgetík. Ibañez-Cuevas a kol.<sup>78</sup> v svojej štúdií zameranej na odhalenie rizika spojených so vznikom NSAID-gastropatie taktiež využili priame oslovovanie klientov s využitím dotazníkového prieskumu v prostrediach lekární. Istá podobnosť bola nájdená aj v kategórii respondentov nad 65 rokov, ktorú tvorilo 31,8 % opýtaných. Výhodou je aj fakt, že v prípade neporozumenia otázok a náhodným označovaním alebo vynechávaním odpovedí respondentami je v prípade priameho rozhovoru možné otázky vysvetliť a usmerniť tak odpoveď k čo najsprávnejšej verzii. Nevýhodou môže byť možné ovplyvnenie respondentov zo strany anketára alebo prítomnosť tzv. reporting biasu, kedy pacient nepravdivo odpovedá na položené otázky napríklad v dôsledku vlastného presvedčenia alebo návykov.

V prípade výberu vzorky respondentov je potreba zohľadniť prítomnosť výberového biasu, ktorý mohol nastať pri oslovovaní respondentov v samotných zariadeniach. Oslovovanie prebiehalo v rámci väčšiny zariadení náhodne, postupnou návštevou jednotlivých izieb. Na výbere respondentov sa podieľali aj ošetrovatelky a zdravotné sestry pracujúce v zariadení, ktoré v mnohých prípadoch nasmerovali anketára ku klientom, u ktorých predpokladali vyššiu mieru spolupráce a schopnosti správne zodpovedať položené otázky. Rovnako sa pracovníčky zariadení podieľali na výbere respondentov bez závažného obmedzenia kognitívnych funkcií. Štúdia taktiež zahŕňala vybranú vzorku z celej populácie seniorov zameranú len na klientov zariadení, u ktorých sa predpokladá znížená sebestačnosť

či obmedzenie mobility a kognitívnych funkcií. Vzhľadom na tieto skutočnosti tak neodráža skutočnú populáciu seniorov žijúcich na Slovensku. Navyiac, v zariadeniach sa často o medikáciu seniorov starali najmä zdravotnícki pracovníci, čo môže prispieť k výrazným odlišnostiam v oblastiach znalostí či prítomností rizík vyplývajúcich z farmakoterapie medzi seniormi umiestnenými v zariadeniach a skutočnou populáciou seniorov.

Oslovených bolo celkovo 207 klientov zariadení, siedmi s účasťou na štúdií nesúhlasili. Dvaja klienti, ktorí s účasťou nesúhlasili pochádzali zo zariadenia Pokoj v duši n. o., kde anketára po priestoroch zariadenia sprevádzala sociálna pracovníčka. Zvyšní piati boli klientami ZpS Trenčín, kde sa anketár pohyboval voľne po zariadení bez sprievodu personálu. Išlo teda o pomerne vysokú úspešnosť (96,6 %) v zapojení respondentov do prieskumu, na ktorom sa v určitej miere mohla podieľať aj spolupráca pracovníkov zariadení a fakt, že seniori boli prevažne vopred upozornení na uskutočnenie prieskumu v konkrétnom zariadení. Vyslovený nesúhlas klientov súvisel najmä s celkovým nezaujmom podieľať sa na akýchkoľvek dotazníkových prieskumoch a mohol byť spojený aj s obavami komunikovať s neznámou osobou. Celkovo nesúhlas vyslovilo viac mužov než žien (6/7).

## **7.2 Hodnotenie konkrétnych otázok**

K analýze získaných údajov bolo predložených celkovo 200 dotazníkov. Údaje získané z hárkov boli prevedené do elektronickej podoby. Kompletne vyplnených bolo 199 dotazníkov. V jednom z nich nebola zaznamenaná odpoveď na otázku č. 15, pravdepodobne kvôli nepozornosti a vynechaniu otázky anketárom. Okrem otázok, ktoré obsahovali výber z jednej alebo viacerých možností, boli spracované aj odpovede na otvorené otázky, ktoré boli anketárom zaznamenávané v možnostiach "iné".

### **7.2.1 Charakteristika respondentov**

Vzorku respondentov tvorilo až 72,5 % žien. Index starnutia žien ako ukazovateľ veku populácie SR (r. 2018) predstavuje hodnotu 126,4 (počet osôb vo veku 65 rokov a viac na 100 detí vo veku 0 – 14 rokov), čo je podstatne viac v porovnaní s mužmi (78,6). Počet žien najmä vo veku 65 a viac rokov výrazne prevyšuje počet mužov. Kým veková kategória 70 – 74 rokov predstavuje viac než 1400 žien na 1000 mužov, v kategórii 80 – 84 rokov sa tieto čísla blížia k takmer 2 tisícom žien na 1000 mužov (zdroj: Štatistický úrad Slovenskej Republiky)<sup>82</sup>. Práve s týmto faktorom pravdepodobne súvisí aj percentuálne vyššie zastúpenie žien na štúdií.

Najstaršia respondentka bola práve žena vo veku 97 rokov, ktorá bola klientkou zariadenia CSS – Bystričan. Najviac zastúpenou kategóriou boli tzv. starí seniori vo veku 76 – 84 rokov (43,5 %). V rámci úrovne vzdelania tvorili najväčšiu skupinu respondenti s najvyššie dosiahnutým základným vzdelaním (38,0 %). Zdravotnícke vzdelanie potvrdilo iba 7 z celkového počtu 200 opýtaných; 17 respondentov (8,5 %) bolo vysokoškolsky vzdelaných. Sčítanie obyvateľov Slovenska sa koná každých 10 rokov, najbližšie je plánované na rok 2021. Validované údaje, ktoré môžeme použiť, pochádzajú z roku 2011. V tomto roku bol podiel obyvateľov so základným vzdelaním na Slovensku 15,0 % a 13,9 % obyvateľov bolo vysokoškolsky vzdelaných. Vzorka respondentov tak neodpovedá celoštátnemu priemeru<sup>83</sup>.

### ***7.2.2 Odborné prednášky so zdravotníckou tematikou***

V 56,5 % neboli pre seniorov organizované odborné prednášky so zdravotníckym zameraním. K určitému skresleniu týchto údajov mohol prispieť aj fakt, že seniori odpovedali na otázku kladne aj napriek tomu, že v zariadení neboli organizované nijaké prednášky ani odborné semináre. Najčastejšie uvádzali ako prednášajúcu osobu lekára (17,0 %), aj keď v skutočnosti v zariadeniach lekári neprednášali. Uvedené odpovede súviseli s pôsobením psychologičky v Zariadení opatrovateľskej starostlivosti mesta Trenčín, ktorú s obľubou vyhľadávali najmä klientky zariadenia. Sociálne služby poskytuje mesto Trenčín aj formou Zariadenia pre seniorov, kde respondenti uvádzali, že prednášky s odbornou (zdravotnou) tematikou zabezpečuje firma.

### ***7.2.3 Preferencie analgetík v rámci samoliečenia a zdroje informácií seniorov***

V prípade frekvencie bolestivých stavov u seniorov veľká časť (64,0 %) respondentov potvrdila, že bolesti pociťuje každý alebo takmer každý deň. Najčastejšie išlo o bolesti kĺbov, svalov, chrbta a krížov. Hlavným subjektom, s ktorým sa seniori radili v prípade riešenia bolestivých stavov bol lekár, na ktorého sa obracali s požiadavkou o predpísanie LP na liečbu bolesti (104/297 odpovedí). Lekár vzbudzoval u seniorov dôveru a v ich odpovediach figuroval ako najviac uvádzaný subjekt aj v prípade poradenstva pri výbere OTC LP (76/242 odpovedí). V hodnotení bola preukázaná štatisticky významná preferencia lekára pri odporúčaní OTC oproti preferencii lekárniky ( $p < 0,05$ ). Navyše sa na lekára častejšie obracali respondenti s vysokoškolským ( $p = 0,002$ ) a stredoškolským

vzdelaním ( $p = 0,02$ ), v porovnaní s osobami s najvyššie dosiahnutým základným vzdelaním. Viac než tretina respondentov rovnako preferovala aj kúpu OTC v lekárni (76/297; 26,6 %). Reklama v médiách (24/242; 9,9 %) alebo rada od známeho (25/242; 10,3 %) mala na výber OTC u seniorov menší vplyv. O správnom užívaní sa pritom najčastejšie radili s lekárnikom (72/257; 28,0 %) alebo lekárom (54/257; 21,0 %). Pomerná časť seniorov ako zdroj informácií využívala príbalovú informáciu (47/257; 18,3 %). 7 respondentov uviedlo, že sa o užívaní OTC s nikým neradí. V otázke č. 16 respondenti klasifikovali, aké informácie obdržia pri nákupe OTC s obsahom ibuprofenu od lekárnika. O nevhodnej kombinácii ibuprofenu s inými liečivami informovali lekárnici iba 8/112 seniorov (7,1 %). 35/112 (31,3 %) uviedlo, že pri nákupe OTC s ibuprofenom neobdržia nijaké informácie o danom LP. Veľká časť respondentov v rámci riešenia bolestivých stavov (73/297; 24,6 %) a menej v prípade získavania informácií o správnom užívaní liečiv (22/267; 8,6 %) preferovala ošetrovatelky v zariadení. Práve tie mali s klientami blízky kontakt, starali sa o ich medikáciu alebo im pomáhali s návštevou lekára.

Ako najviac preferované analgetikum seniori klasifikovali ibuprofen (100 respondentov), na druhom mieste stál paracetamol (83 respondentov). Diklofenak bol druhým najobľúbenejším liečivom spomedzi skupiny NSAID. Celkovo ho ako preferované liečivo pri liečbe bolesti označilo 53 respondentov. Vo vzťahu k celkovému počtu odpovedí (283) tak predstavuje obľúbenosť ibuprofenu spomedzi všetkých OTC analgetík 35,3 %; paracetamolu 29,3 % a diklofenaku 18,7 %. Medzi preferenciou konkrétnych OTC a základnými demografickými údajmi (vzdelanie, pohlavie, vek) respondentov nebola zistená štatisticky významná súvislosť. Podobné preferencie v užívaní analgetík zaznamenali aj štúdie Stosic a kol.,<sup>5</sup> kedy bol ibuprofen vyhodnotený ako najviac preferované analgetikum, avšak u ľudí vo veku od 65 rokov sa tendencia preferovaného analgetika signifikantne presunula na stranu paracetamolu ( $p < 0,05$ ).

Ibuprofen ako najčastejšie užívané analgetikum klasifikovali aj respondenti štúdie Wilcox a kol., ktorá mala za cieľ analyzovať informovanosť populácie o nežiaducich účinkoch NSAID<sup>73</sup>. Limitom našej štúdie je neznalosť frekvencie užívania analgetík seniormi, aj keď všeobecne niektorí seniori uvádzali, že v prípade potreby užijú jednu tabletku. Z výsledkov však nie je možné posúdiť nadužívanie analgetík ani vyhodnotiť prípadné duplicity v terapii. Relatívne vysoká obľúbenosť ibuprofenu a diklofenaku by mohla naznačovať možné súčasné užívanie, nakoľko 33 respondentov uviedlo kombináciu oboch liečiv ako preferovaných OTC na liečbu bolesti. Vhodnosť diklofenaku ako liečiva voľby v terapii bolesti u seniorov je však diskutabilná. Limitom štúdie je neznalosť

zdravotného stavu respondentov a prítomných komorbidít, ktoré by nám mohli naznačiť závažnosť a potenciálne riziká pri užívaní diklofenaku, najmä kvôli jeho nepriaznivému vplyvu na zvýšenie KV rizika. U osôb vyššieho veku však môžeme predpokladať prítomnosť KVO, ktoré predstavujú absolútne kontraindikácie pre užívanie diklofenaku (napr. zlyhávanie srdca či prítomnosť ischemickej choroby srdca), rovnako ako aj prítomnosť rizikových faktorov pre vznik KVO (napr. dyslipidémie, arteriálna hypertenzia, nedostatok fyzickej aktivity, diabetes), ktoré považujeme za potenciálne kontraindikácie diklofenaku. Vzhľadom na tieto skutočnosti tak môžeme považovať diklofenak za liek potenciálne nevhodný pre seniorov. Dostupnosť LP s obsahom diklofenaku ako OTC tak predstavuje riziko jeho nevhodného použitia u seniorov a lekárnik by sa mal pri jeho výdaji vždy ubezpečiť, či daný pacient netrpí KVO alebo či nie sú prítomné RF pre vznik KVO a v prípade pozitivity tak zvoliť inú alternatívu. Ďalším limitujúcim faktorom je neznalosť celkovej medikácie užíwanej seniormi. Táto informácia by nám mohla naznačiť vážnosť situácie v prípade užívania interagujúcich liečiv, ktoré by zvyšovali riziko vzniku závažných komplikácií, nakoľko vyšší vek je už sám o sebe považovaný za RF z hľadiska užívania NSAID. S vzhľadom na vyšší vek respondentov možno len predpokladať súčasný výskyt ďalších komorbidít súvisiacich s užívaním antihypertenzív, diuretík či liečiv ovplyvňujúcich krvnú zrážanlivosť. Pretože iba 23 respondentov uviedlo, že neužíva lieky na bolesť, je táto skutočnosť viac než pravdepodobná.

#### **7.2.4 Znalosti ibuprofenu**

Znalosť nežiaducich účinkov a všeobecne závažnosti NÚ ibuprofenu u seniorov bola relatívne nízka. 46,5 % užívateľov ibuprofenu ( $n = 114$ ) nedokázalo posúdiť závažnosť NÚ z hľadiska toho, či môže spôsobiť mierne alebo naopak závažné nežiaduce účinky. Predpoklad možných závažných NÚ ibuprofenu vyslovilo len 28,0 % seniorov ( $n = 200$ ). U seniorov užívajúcich ibuprofen bol predpoklad závažných NÚ o niečo vyšší (35,9 %). Táto odpoveď bola najčastejšie spojená s vyjadrením, že v prípade „častého“ užívania môžu byť tieto NÚ aj závažné. 75,4 % užívateľov (vs. 82,0 % respondentov) nepoznalo konkrétny NÚ ibuprofenu. Seniori najčastejšie odpovedali, že každý liek môže mať nežiaduci účinok, ktorý však nedokázali konkrétne špecifikovať. Ostatní najčastejšie uvádzali „bolesti/poškodenie žalúdka“. Významne častejšie poznali daný nežiaduci účinok osoby stredoškolsky vzdelané (relatívna početnosť znaku;  $f_i = 24,0\%$ ) v porovnaní s osobami základne vzdelanými ( $f_i = 5,3\%$ ;  $p = 0,002$ ). Podobné znalosti boli preukázané v štúdiu Mullan a kol., kedy

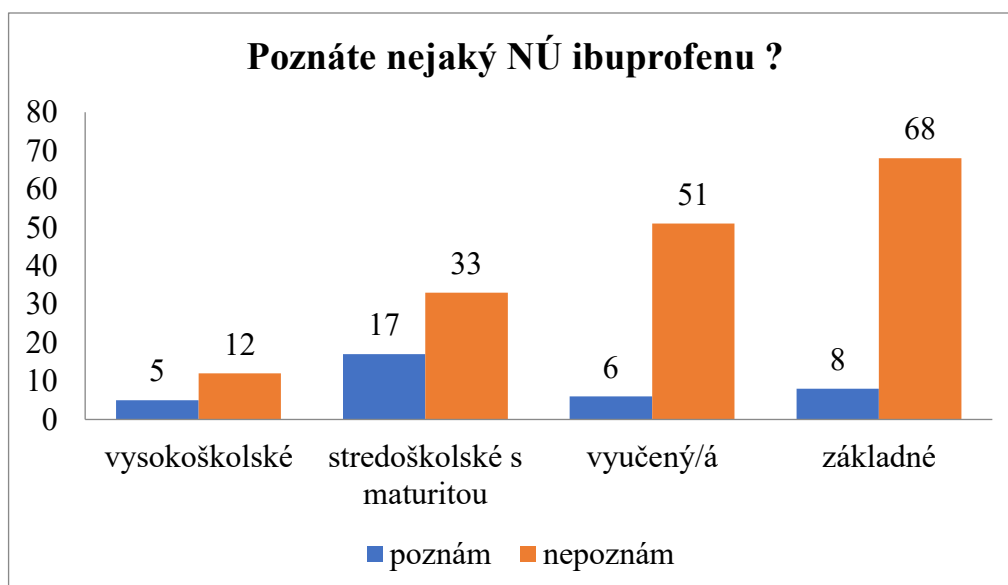
respondenti ako NÚ ibuprofenu najčastejšie uvádzali žalúdočné ťažkosti (58,4 %). Išlo však o vzorku respondentov (n = 262) s prevažne vyššou úrovňou dosiahnutého vzdelania (stredoškolské a vysokoškolské; > 70 % populácie)<sup>76</sup>. Fakt, že „žalúdok“ je pre respondentov najviac známym orgánom, ktorý môže byť negatívne ovplyvnení užívaním NSAID preukázali aj americké štúdie Wilcox a kol., v ktorých respondenti najčastejšie poznali NÚ zahŕňajúce negatívny vplyv na žalúdok (19,0 %; respektíve 21,0 %)<sup>73</sup>.

Niektoré respondentami uvádzané NÚ sa nezhodovali s údajmi uvedenými v SPC (napr. „slepota“). Len 1 respondent ako NÚ uviedol „zvýšenú krvácanosť“, a to na základe vlastnej skúsenosti. Najčastejšie známou indikáciou ibuprofenu bola bolesť (149), kompletnú indikáciu (bolesť, horúčka, zápal) poznalo 43 respondentov (21,5 %). 48 respondentov uviedlo, že nepoznajú indikáciu ibuprofenu a ďalší dvaja pokladali ibuprofen za liečivo „na spanie“. Podobné výsledky priniesla aj štúdia Ngo a kol., v ktorej 67,2 % užívateľov označilo ako indikáciu ibuprofenu bolesť a len 27,3 % poznalo jeho možné využitie v terapii zápalu. Horúčku uviedli iba traja respondenti<sup>79</sup>.

Pre porovnanie so skupinou respondentov užívajúcich ibuprofen boli ich znalosti v indikáciách ibuprofenu o niečo vyššie. Možnosť jeho využitia v terapii bolesti poznalo 110/114 užívateľov. Konkrétnu indikáciu nepoznalo len 5 užívateľov ibuprofenu (4,3 %).

Štatistická významnosť  $p < 0,05$  bola preukázaná aj medzi úrovňou vzdelania a znalosťou NÚ ibuprofenu (zobrazuje Graf č.3). Respondenti s vysokoškolským vzdelaním ( $p = 0,048$ ) a so stredoškolským vzdelaním ( $p = 0,016$ ) poznali NÚ ibuprofenu významne častejšie v porovnaní s osobami s najvyššie dosiahnutým základným vzdelaním.

**Graf č. 3 Súvislosť medzi úrovňou vzdelania a znalosťou NÚ ibuprofenu**



Znalosti o interakciách boli veľmi nízke, až 88,8 % užívateľov ibuprofenu nedokázalo zhodnotiť, či v prípade ibuprofenu môže dochádzať k liekovým interakciám so skupinou antihypertenzív, antidepresív, liekmi na riedenie krvi alebo liekmi na diabetes („cukrovku“). Nízke znalosti interakcie ibuprofenu s antikoagulanciami (14,1 %) boli preukázané aj v štúdií Grézy-Chabardès a kol<sup>75</sup>.

V porovnaní so štúdiou Matoulková a kol.<sup>80</sup>, z ktorej bol prevzatý dizajn štúdie v prostredí zariadení pre seniorov rovnako ako aj dotazník využitý pre zber dát, môžeme konštatovať, že v znalostiach a preferenciách seniorov medzi Českou a Slovenskou republikou existuje značná podobnosť. Porovnanie základných parametrov štúdie zobrazuje Tabuľka č. 26. Porovnáva výskyty najčastejších odpovedí uvádzaných respondentami.

**Tabuľka č. 26 Porovnanie štúdií uskutočnených v Českej a Slovenskej Republike**

Charakteristika	Česká štúdia	Slovenská štúdia
rok uskutočnenia	2013	2019
počet respondentov	200	200
pohlavie	77,0 % ženy	72,5 % ženy
vek	≥ 60 rokov	≥ 65 rokov
základné vzdelanie	50 %	38,0 %
prostredie	ZpS	ZpS
frekvencia bolestivých stavov	64,0 % takmer každý deň	64,0 % takmer každý/ každý deň
typ bolestí	svalov a kĺbov (34 %), chrbta a krížov (29 %)	svalov a kĺbov (41,1 %), chrbta a krížov (31,9 %)
výber OTC	lekár 58,0 %; lekárnik 13,0 %	lekár 31,4 %; lekárnik 24,0 %
poradenstvo o užívaní OTC	lekár 43,0 %; príbalový leták 27 %	lekárnik 28,0 %; lekár 21,0 %
preferované OTC	ibuprofen (35,6 %); paracetamol (30 %)	ibuprofen (35,3 %); paracetamol (29,3 %)
znalosť indikácií ibuprofenu	bolesť 56,7 %; zápal 7,3 %; horúčka 5,2 % indikáciu nepoznalo 31,0 %	bolesť 48,1 %; zápal 20,0 %; horúčka 15,8 % indikáciu nepoznalo 16,1 %
závažnosť NÚ ibuprofenu	57,8 % nedokázalo posúdiť	58,0 % nedokázalo posúdiť
znalosť konkrétnych NÚ	88,9 % nedokázalo uviesť konkrétny NÚ	82,0 % nedokázalo uviesť konkrétny NÚ
znalosť liekových interakcií ibuprofenu	84,0 % nepoznalo LI ibuprofenu	93,0 % nepoznalo LI ibuprofenu

### 7.2.5 Vplyv demografických faktorov

Ibuprofen a paracetamol patrili medzi seniormi najviac obľúbené analgetiká. V štatistickom hodnotení však nebola preukázaná významná súvislosť medzi preferenciou ibuprofenu a vzdelaním alebo pohlavím respondentov. Rovnako nebola táto súvislosť preukázaná ani u paracetamolu alebo diklofenaku. Hodnotením závislosti príjmu respondentov a preferencie OTC (paracetamolu alebo ibuprofenu) nebola zistená významná súvislosť. Ako najviac významný faktor súvisiaci s odpoveďami seniorov bol preukázaný vplyv úrovne vzdelania alebo veku. Vo výsledkoch bola preukázaná významná súvislosť medzi vekom respondentov a preferenciou zdravotníckeho/ošetrojúceho personálu v rámci manažmentu terapie bolesti ( $p = 0,012$ ). Na zdravotnú sestru (ošetrovatelku) sa častejšie obracali respondenti vo veku 85+ ( $f_i = 50,8\%$ ) v porovnaní s mladšími respondentami 65+ ( $f_i = 29,5\%$ ;  $p = 0,023$ ). Preukázaná bola aj závislosť medzi úrovňou vzdelania a preferenciou lekára ( $p = 0,006$ ). Vysokoškolsky vzdelaní respondenti sa pri terapii bolesti častejšie obracali na lekára ( $f_i = 82,4\%$ ) v porovnaní so základne vzdelanými respondentami ( $f_i = 40,8\%$ ;  $p = 0,002$ ). 46 seniorov označilo, že v lekárni nekupujú OTC na bolesť. Na základe týchto odpovedí bola zistená štatisticky významná súvislosť s vekom. Mladší respondenti (veková kategória 65 – 74 rokov) častejšie odpovedali, že OTC na bolesť v lekárni nenakupujú v porovnaní s kategóriou  $\geq 85$  rokov ( $p = 0,03$ ). K tomuto výsledku mohol prispieť fakt, že mladší seniori v relatívne dobrej kondícii častejšie navštevujú ambulancie lekárov, než starší seniori, ktorí si radšej zakúpia OTC v lekárni, kde sa k požadovanému lieku dostanú omnoho rýchlejšie. Ďalej môže k získanému výsledku prispieť aj skutočnosť, že starší seniori častejšie požiadajú blízkych alebo ošetrojúci personál, aby im dané OTC v lekárni zakúpili.

Z výsledkov tak možno konštatovať, že znalosti seniorov v problematike samoliečenia bolesti a analgetík sú limitované. Pre minimalizáciu rizík spojených s terapiou analgetikami/antiflogistikami je nutné zvýšiť povedomie seniorov o potenciálnych rizikách, k čomu by mohli prispieť edukačné prednášky priamo v zariadeniach pre seniorov. Jednou z možností zvýšenia bezpečnosti medikácie seniorov v zariadeniach je aj edukácia ošetrojúceho personálu. Práve zdravotné sestry a ošetrovatelky majú so seniormi často blízky vzťah a poznajú ich chronickú medikáciu. Táto skutočnosť tak dáva priestor na odhalenie nevhodných kombinácií OTC s chronicky užívanými liečivami seniormi a ich náhradu za vhodnejšiu alternatívu. Dôležité je taktiež implementovať nástroje farmaceutickej starostlivosti do každodennej praxe lekárnikov. Pri výdaji OTC seniorom je



potrebné myslieť na možnú prítomnosť komorbidít (KVO, ochorení obličiek alebo pečene), ktoré môžu zvýšiť riziko nežiadúcich účinkov a komplikácií najmä u skupiny NSAID. Lekárnik by sa mal preto vždy opýtať na zdravotný stav pacienta a súčasne užívané liečivá, pretože väčšina seniorov nepoznala nevhodné liekové kombinácie pri terapii ibuprofenom a možno predpokladať, že tieto interakcie nepoznajú ani v súvislosti s inými analgetikami a nesteroidnými antiflogistikami, ktoré sú práve seniormi často užívané. Vhodné je vyvarovať sa liečivám so známym zvýšeným rizikom pre vznik KVO ako je napríklad diklofenak, alebo naopak liečivám s dlhším biologickým poločasom, ako je napríklad naproxen. Vhodnou alternatívou pre samoliečenie bolesti je práve paracetamol, ktorého kontraindikáciou je závažné poškodenie pečene alebo akútna hepatitída, chronický alkoholizmus a rovnako je kontraindikovaný aj pri stavoch kachexie. V prípade liečby zápalu môžeme zvoliť iné alternatívy v rámci skupiny NSAID, napríklad ibuprofen. V prípade bolestí kĺbov (napr. kolena) a svalov je vhodné zvoliť aj alternatívu v podobe lokálnych OTC LP s obsahom analgetík-antiflogistík (napr. nimesulidu, indometacínu, ibuprofenu alebo diklofenaku).

## 8. ZÁVER

Dotazníkovým prieskumom v zariadeniach pre seniorov, ktorého sa zúčastnilo 200 respondentov, boli zistené nasledujúce výsledky:

1. Väčšina seniorov (64,0 %) trpela bolesťami takmer každý alebo každý deň. Najčastejšie sa jednalo o bolesti pohybového aparátu, konkrétne bolesti kĺbov, svalov, chrbta a krížov.
2. Pri terapii bolesti sa seniori najčastejšie obracali na lekára s požiadavkou o predpis liečivého prípravku na bolesť (104 respondentov). Ako druhú najčastejšiu odpoveď respondenti uvádzali, že si v prípade riešenia bolesti zakúpia OTC liečivý prípravok v lekární (76 respondentov).
3. V prípade preferencie OTC prípravku na liečbu bolesti respondenti najčastejšie uvádzali ibuprofen (100 respondentov) a následne paracetamol (83 respondentov). Druhým najobľúbenejším NSAID bol diklofenak (53 respondentov).
4. OTC s obsahom ibuprofenu užívalo 57,0 % respondentov. Jeho znalosti medzi respondentmi boli limitované. Kompletnú indikáciu (bolesť, horúčka, zápal) poznalo len 28,1 % užívateľov. Konkrétny NÚ nepoznalo 75,4 % užívateľov. Liekové interakcie ibuprofenu nepoznalo až 90,4 % užívateľov.
5. Vzhľadom na širokú dostupnosť OTC LP s obsahom analgetík a nesteroidných antiflogistík a relatívne nízku znalosť problematiky samoliečenia bolesti seniormi je potrebné zvýšiť edukáciu seniorov v danej oblasti a implementovať nástroje farmaceutickej starostlivosti do každodennej praxe lekárnikov.

## 9. POUŽITÁ LITERATÚRA

<sup>1</sup> Global self-care federation. What is self-care? [online]. 2019 [cited 2019-12-07]. Dostupné z: <https://www.selfcarefederation.org/what-is-self-care>

<sup>2</sup> Self-Care in Europe. About self-care [online]. [cited 2019-12-07]. Dostupné z: <http://www.scie.eu/>

<sup>3</sup> European health parliament. Self-care and prevention recommendations [online]. 2016 [cited 2019-12-19]. Dostupné z: <https://www.healthparliament.eu/self-care-prevention-recommendations/>

<sup>4</sup> Hughes CM, McElnay JC, Fleming GF. Benefits and risks of self medication. *Drug Saf.* 2001;24(14):1027-37. doi: 10.2165/00002018-200124140-00002. PubMed PMID: 11735659.

<sup>5</sup> Stosic R, Dunagan F, Palmer H, Fowler T, Adams I. Responsible self-medication: perceived risks and benefits of over-the-counter analgesic use. *Int J Pharm Pract.* 2011;19(4):236-45. Epub 2011/03/21. doi: 10.1111/j.2042-7174.2011.00097.x. PubMed PMID: 21733011.

<sup>6</sup> Eticha T, Mesfin K. Self-medication practices in Mekelle, Ethiopia. *PLoS One.* 2014;9(5):e97464. Epub 2014/05/12. doi: 10.1371/journal.pone.0097464. PubMed PMID: 24820769; PubMed Central PMCID: PMC4018272.

<sup>7</sup> Noone J, Blanchette CM. The value of self-medication: summary of existing evidence. *J Med Econ.* 2018;21(2):201-11. Epub 2017/11/03. doi: 10.1080/13696998.2017.1390473. PubMed PMID: 28994329.

<sup>8</sup> Global self-care federation. The story of self-care and self-medication: 40 years of progress [online]. [cited 2019-12-25]:32 p. Dostupné z: <https://www.selfcarefederation.org/resources/story-self-care-and-self-medication-40-years-progress>

<sup>9</sup> WHO. Guidelines for the Regulatory Assessment of Medicinal Products for use in Self-Medication. Essential Medicines and Health Products Information Portal [online]. 2000 [cited 2019-12-26]:31 p. Dostupné z: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js2218e/>

<sup>10</sup> Šimíček M. Oxfordská liga analgetik a terapie akutní bolesti z pohledu farmaceuta. *Praktické lékařství* [online]. 2014 [cit.2020-01-02];10(5):166-70. Dostupné z: [https://www.praktickelekarenstvi.cz/artkey/lek-201405-0004\\_Oxfordska\\_liga\\_analgetik\\_a\\_terapie\\_akutni\\_bolesti\\_z\\_pohledu\\_farmaceuta.php](https://www.praktickelekarenstvi.cz/artkey/lek-201405-0004_Oxfordska_liga_analgetik_a_terapie_akutni_bolesti_z_pohledu_farmaceuta.php)

<sup>11</sup> Elliott AM, Smith BH, Penny KI, Smith WC, Chambers WA. The epidemiology of chronic pain in the community. *Lancet.* 1999;354(9186):1248-52. doi: 10.1016/s0140-6736(99)03057-3. PubMed PMID: 10520633.

- <sup>12</sup> Kriška M. Analgetiká dennej potreby, ich riziká a perspektíva vývoja. *Klinická farmakologie a farmacie* [online]. 2012 [cited 2020-01-25];26(2):93-97. Dostupné z: [https://www.klinickafarmakologie.cz/artkey/far-201202-0009\\_Analgetika\\_dennej\\_potreby\\_ich\\_rizika\\_a\\_perspektiva\\_vyvoja.php](https://www.klinickafarmakologie.cz/artkey/far-201202-0009_Analgetika_dennej_potreby_ich_rizika_a_perspektiva_vyvoja.php)
- <sup>13</sup> Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej Republiky. *Vestník Ministerstva zdravotníctva Slovenskej Republiky* [online]. 2012 [cited 2020-01-25];67(60):121-144. Dostupné z: <https://www.health.gov.sk/?VestnikyMzSr2012>
- <sup>14</sup> Lukáč J, Rovenský J, Lukáčová O. Nesteroidové antiflogostiká-riziká a prínos pre klinickú prax. *Súčasná klinická prax* [online]. 2005 [cited 2020-01-25];3(1):21-28. Dostupné z: <http://www.skp-casopis.sk/obsah/2005-01/nesteroidove-antiflogistika-rizika-a-prinos-pre-klinicku-prax>
- <sup>15</sup> Vognerová D. Specifika farmakoterapie ve stáří. *Remedia* [online]. 2004 [cited 2020-01-25];6(6):500-502. Dostupné z: <http://www.remédia.cz/Clanky/Prehledy-nazory-diskuse/Specifika-farmakoterapie-ve-stari/6-F-cU.magarticle.aspx>
- <sup>16</sup> Hider-Mlynarz K, Cavalie P, Maison P. Trends in analgesic consumption in France over the last 10 years and comparison of patterns across Europe. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(6):1324-34. Epub 2018/04/02. doi: 10.1111/bcp.13564. PubMed PMID: 29514410; PubMed Central PMCID: PMC5980622.
- <sup>17</sup> Národné centrum zdravotníckych informácií SR. Spotreba humánných liekov a zdravotníckych pomôcok v SR 2018 [online]. [cited 2020-01-07]. Dostupné z: <http://www.nczisk.sk/Aktuality/Pages/Spotreba-humannych-liekov-a-zdravotnickych-pomocok-v-SR-2018.aspx>
- <sup>18</sup> Lüllmann H, Mohr K, Hein L. *Barevný atlas farmakologie*. 4th ed. Prague (CZ): Grada Publishing; 2012. 384 p. Czech.
- <sup>19</sup> Rokyta R a kol. *Bolest a jak s ní zacházet: Učebnice pro nelekárské zdravotnické obory*. 1st ed. Prague (CZ): Grada Publishing; 2009. 176 p. Czech.
- <sup>20</sup> Kulichová M. Bolest' – definícia, patofyziológia, terminológia. *Paliatívna medicína* [online]. 2008 [cited 2020-02-09];1(3):109–111. Dostupné z: [http://www.paliativnamedicina.sk/index.php?page=pdf\\_view&pdf\\_id=3774&magazine\\_id=13](http://www.paliativnamedicina.sk/index.php?page=pdf_view&pdf_id=3774&magazine_id=13)
- <sup>21</sup> International Association for the Study of Pain. IASP's Proposed New Definition of Pain Released for Comment [online]. 2019 [cited 2020-02-09]. Dostupné z: <https://www.iasp-pain.org/PublicationsNews/NewsDetail.aspx?ItemNumber=9218>
- <sup>22</sup> Doležal T, Hakl M, Kozák J, Kršiak M, Lejško J, Skála B, Sláma O, Ševčík P, Vorlíček J. Doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné praktické lékaře: Bolest. *Společnost všeobecného lékařství* [online]. 2008 [cited 2020-02-09]:1-28. Dostupné z: <https://www.svl.cz/doporucene-postupy/doporucene-postupy-pro-pl-zpracovane-2008-2012/>

- <sup>23</sup> Vondráčková D. Chronická bolest – patofyziologie a léčba. *Neurologie pro praxi* [online]. 2004 [cited 2020-02-10];6(6):337-344. Dostupné z: <https://www.solen.cz/pdfs/neu/2004/06/10.pdf>
- <sup>24</sup> Treede RD, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, et al. A classification of chronic pain for ICD-11. *Pain*. 2015;156(6):1003-7. doi: 10.1097/j.pain.000000000000160. PubMed PMID: 25844555; PubMed Central PMCID: PMC4450869.
- <sup>25</sup> Yamamotová A, Papežová H. Patofyziologie vztahu bolesti a deprese. *Psychiatrie pro praxi* [online]. 2010 [cited 2020-02-10];11(3):110-114. Dostupné z: <https://www.psychiatriepropraxi.cz/pdfs/psy/2010/03/06.pdf>
- <sup>26</sup> Williams LJ, Jacka FN, Pasco JA, Dodd S, Berk M. Depression and pain: an overview. *Acta Neuropsychiatr*. 2006;18(2):79-87. doi: 10.1111/j.1601-5215.2006.00130.x. PubMed PMID: 26989796.
- <sup>27</sup> Mills SEE, Nicolson KP, Smith BH. Chronic pain: a review of its epidemiology and associated factors in population-based studies. *Br J Anaesth*. 2019;123(2):e273-e83. Epub 2019/05/10. doi: 10.1016/j.bja.2019.03.023. PubMed PMID: 31079836; PubMed Central PMCID: PMC6676152.
- <sup>28</sup> European Pain Federation. Core Curriculum for the European Diploma in Pain Medicine [online]. 2016 [cited 2020-02-09]:82 p. Dostupné z: <https://europeanpainfederation.eu/education/pain-curricula/>
- <sup>29</sup> O'Brien T, Christrup LL, Drewes AM, Fallon MT, Kress HG, McQuay HJ, et al. European Pain Federation position paper on appropriate opioid use in chronic pain management. *Eur J Pain*. 2017;21(1):3-19. doi: 10.1002/ejp.970. PubMed PMID: 27991730; PubMed Central PMCID: PMC6680203.
- <sup>30</sup> The Nielsen company. The Changing Landscape: A multi-country study undertaken for AESGP [online]. 2009 [cited 2020-02-12]:52 p. Dostupné z: <http://www.selfcareforum.org/wp-content/uploads/2011/07/AESGPResearchJun09.pdf>
- <sup>31</sup> Centrum léčby bolesti. Praktická doporučení. Informačně edukační portál pro laickou veřejnost [online]. [cited 2020-02-2012]. Dostupné z: <https://www.i-clb.cz/cs/prakticka-doporuceni/musim-k-lekari/>
- <sup>32</sup> Vranová V. Samoléčba bolesti. *Praktické lékařství* [online]. 2017 [cited 2020-02-12];13(4):173-175. Dostupné z: <https://www.praktickelekarenstvi.cz/pdfs/lek/2017/04/08.pdf>
- <sup>33</sup> Kolář J, Macešková B. Současné přístupy k farmakoterapii – farmaceutická péče nebo management léků? *Česká a slovenská farmacie* [online]. 2010 [cited 2020-02-13];6(1):7-10. Dostupné z: <https://www.prolekare.cz/casopisy/ceska-slovenska-farmacie/2010-1-4/soucasne-pristupy-k-farmakoterapii-farmaceuticka-pece-nebo-management-leku-31467/download?hl=cs>
- <sup>34</sup> Frampton C, Quinlan J. Evidence for the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs for acute pain in the post anaesthesia care unit. *J Perioper Pract*. 2009;19(12):418-23. doi: 10.1177/175045890901901201. PubMed PMID: 20225733.

- <sup>35</sup> Masaryková L, Fulmeková M, Lehocká L, Oleárová A. Algoritmus výberu vhodného lieku na liečbu bolesti. Praktické lekárnictvo [online]. 2016 [cited 2020-03-27];6(2):46-51. Dostupné z: [http://www.praktickelekarnictvo.sk/index.php?page=pdf\\_view&pdf\\_id=8070&magazine\\_id=14](http://www.praktickelekarnictvo.sk/index.php?page=pdf_view&pdf_id=8070&magazine_id=14)
- <sup>36</sup> Švihovec J, Bultas J, Anzenbacher P, Chládek J, Příborský J, Slíva J, Votava M. Farmakologie. 1st ed. Prague (CZ): Grada publishing; 2018. 1008 p. Czech.
- <sup>37</sup> Brunton L, Lazo J, Parker K. Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of therapeutics. 11th ed. USA: McGraw-Hill; 2005. 1984 p. English.
- <sup>38</sup> Olejárová M. Nesteroidní antirevmatika v terapii revmatických onemocnění. Remedia [online]. 2002 [cited 2020-02-13];12(5):349-355. Dostupné z: <http://www.remedia.cz/Clanky/Prehledy-nazory-diskuse/Nesteroidni-antirevmatika-v-terapii-revmatickych-onemocneni/6-F-g2.magarticle.aspx>
- <sup>39</sup> Moore RA, Derry S, McQuay HJ, Wiffen PJ. Single dose oral analgesics for acute postoperative pain in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2011(9):CD008659. Epub 2011/09/07. doi: 10.1002/14651858.CD008659.pub2. PubMed PMID: 21901726; PubMed Central PMCID: PMC4160790.
- <sup>40</sup> PharmINFO spol. s.r.o. ADC portál [online]. [cited 2020-02-14]. Dostupné z: <https://www.adc.sk/>
- <sup>41</sup> Štátny ústav pre kontrolu liečiv SR. SPC: Aflamil krém [online]. [cited 2020-02-14]. Dostupné z: [https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page\\_id=386&lie\\_id=4224A](https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page_id=386&lie_id=4224A)
- <sup>42</sup> Martnásková J. Analgetika a bolesť – čo v lékárně doporučit pacientovi a jak jej poučit. Praktické lékárenství [online]. 2018 [cited 2020-02-14];14(4):185-192. Dostupné z: [https://www.praktickelekarenstvi.cz/artkey/lek-201804-0007\\_Analgetika\\_a\\_bolest\\_8211\\_co\\_v\\_lekarne\\_doporucit\\_pacientovi\\_a\\_jak\\_jej\\_poucit.php?back=%2Fsearch.php%3Fquery%3DAnalgetika%2Ba%25A0bolest%25A0%2526%25238211%253B%2Bco%2Bv%25A0%25E9k%25E1rn%25EC%2Bdoporu%25E8it%2Bin%253Aauth%2Bname%2Bkey%2Babstr%26sfrom%3D0%26spage%3D30](https://www.praktickelekarenstvi.cz/artkey/lek-201804-0007_Analgetika_a_bolest_8211_co_v_lekarne_doporucit_pacientovi_a_jak_jej_poucit.php?back=%2Fsearch.php%3Fquery%3DAnalgetika%2Ba%25A0bolest%25A0%2526%25238211%253B%2Bco%2Bv%25A0%25E9k%25E1rn%25EC%2Bdoporu%25E8it%2Bin%253Aauth%2Bname%2Bkey%2Babstr%26sfrom%3D0%26spage%3D30)
- <sup>43</sup> Rovenský J, Stančíková M. Súčasná postavenie aceklofenaku v liečbe reumatických chorôb. Súčasná klinická prax [online]. 2006 [cited 2020-03-27];3(2):23-28. Dostupné z: <http://www.skp-casopis.sk/obsah/2006-02/sucasne-postavenie-aceklofenaku-v-liecbereumatickych-chorb>
- <sup>44</sup> Vranová V. Volně prodejná léčiva pro samoléčbu bolesti. Praktické lékárenství [online]. 2017 [cited 2020-02-14];13(4):176-179. Dostupné z: [https://www.praktickelekarenstvi.cz/artkey/lek-201704-0011\\_Volne\\_prodejna\\_leciva\\_pro\\_samolecbu\\_bolesti.php?back=%2Fsearch.php%3Fquery%3DVoln%25EC%2Bprodejn%25E1%2B%25E9%25E8iva%2Bpro%2Bsamol%25E9%25E8bu%2Bbolesti%2Bin%253Aauth%2Bname%2Bkey%2Babstr%26sfrom%3D0%26spage%3D30](https://www.praktickelekarenstvi.cz/artkey/lek-201704-0011_Volne_prodejna_leciva_pro_samolecbu_bolesti.php?back=%2Fsearch.php%3Fquery%3DVoln%25EC%2Bprodejn%25E1%2B%25E9%25E8iva%2Bpro%2Bsamol%25E9%25E8bu%2Bbolesti%2Bin%253Aauth%2Bname%2Bkey%2Babstr%26sfrom%3D0%26spage%3D30)

- <sup>45</sup> Ritter J, Lewis L, Mant T, Ferro A. A textbook of Clinical Pharmacology and Therapeutics. 5th ed. London (GB): Hodder Arnold; 2008. 480 p. English.
- <sup>46</sup> Štátny ústav pre kontrolu liečiv SR. SPC: Elmetacin aer deo [online]. [cited 2020-02-14]. Dostupné z: [https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page\\_id=386&lie\\_id=91628](https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page_id=386&lie_id=91628)
- <sup>47</sup> Štátny ústav pre kontrolu liečiv SR. SPC: Aulin gél [online]. [cited 2020-02-14]. Dostupné z: [https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page\\_id=386&lie\\_id=3473C](https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page_id=386&lie_id=3473C)
- <sup>48</sup> Kršiak M, Švihovec J, Zupanets I, Kriška M. Optimální dávkování paracetamoli při léčbě bolesti a horečky. Praktické lékařství [online]. 2009 [cited 2020-02-14];5(5):219-222. Dostupné z: [https://www.praktickelekarenstvi.cz/artkey/lek-200905-0001\\_Optimalni\\_davkovani\\_paracetamolu\\_pri\\_lecbe\\_bolesti\\_a\\_horecky.php?back=%2Fsearch.php%3Fquery%3DOptim%25E1n%25ED%2Bd%25E1vkov%25E1n%25ED%2Bparacetamolu%2Bp%25F8i%2BI%25E9%25E8b%25EC%2Bbolesti%2Ba%2Bhore%25E8k%26sfrom%3D0%26spage%3D30](https://www.praktickelekarenstvi.cz/artkey/lek-200905-0001_Optimalni_davkovani_paracetamolu_pri_lecbe_bolesti_a_horecky.php?back=%2Fsearch.php%3Fquery%3DOptim%25E1n%25ED%2Bd%25E1vkov%25E1n%25ED%2Bparacetamolu%2Bp%25F8i%2BI%25E9%25E8b%25EC%2Bbolesti%2Ba%2Bhore%25E8k%26sfrom%3D0%26spage%3D30)
- <sup>49</sup> Stančík R. Liečba nesteroidovými antiflogistikami v klinickej praxi: aké sú ich hlavné riziká? Medikom [online]. 2005 [cited 2020-02-27]; 4(1):28-29. Dostupné z: <https://www.edukafarm.sk/data/soubory//casopisy/mediNEWS/01-2015/06%20Stancik.pdf>
- <sup>50</sup> Doseděl M. Nežádoucí účinky a lékové interakce nesteroidních antiflogistik a jejich management pohledem farmaceuta. Praktické lékařství [online]. 2014 [cited 2020-03-28];10(3):90-94. Dostupné z: [https://www.praktickelekarenstvi.cz/artkey/lek-201403-0002\\_Nezadouci\\_ucinky\\_a\\_lekove\\_interakce\\_nesteroidnich\\_antiflogistik\\_a\\_jejich\\_management\\_pohledem\\_farmac.php?back=%2Fsearch.php%3Fquery%3DNe%25BE%25E1douc%25ED%2B%25FA%25E8inky%2Ba%2BI%25E9kov%25E9%2Binterakce%2Bnesteroidn%25EDch%2Bantiflogistik%2Ba%2Bjejich%2Bmanagement%2Bpohledem%2Bfarmaceuta%26sfrom%3D0%26spage%3D30](https://www.praktickelekarenstvi.cz/artkey/lek-201403-0002_Nezadouci_ucinky_a_lekove_interakce_nesteroidnich_antiflogistik_a_jejich_management_pohledem_farmac.php?back=%2Fsearch.php%3Fquery%3DNe%25BE%25E1douc%25ED%2B%25FA%25E8inky%2Ba%2BI%25E9kov%25E9%2Binterakce%2Bnesteroidn%25EDch%2Bantiflogistik%2Ba%2Bjejich%2Bmanagement%2Bpohledem%2Bfarmaceuta%26sfrom%3D0%26spage%3D30)
- <sup>51</sup> Moore N, Scheiman JM. Gastrointestinal safety and tolerability of oral non-aspirin over-the-counter analgesics. Postgrad Med. 2018;130(2):188-99. Epub 2018/02/08. doi: 10.1080/00325481.2018.1429793. PubMed PMID: 29417856.
- <sup>52</sup> Procházková M, Kršiak M. Zvýšení rizika krvácení při léčbě selektivními inhibitory zpětného vychytávání serotoninu. Česká a slovenská psychiatrie [online]. 2006 [cited 2020-03-02];8(7):371-375. Dostupné z: [http://www.csppsychiatr.cz/dwnld/CSP\\_2006\\_7\\_371\\_375.pdf](http://www.csppsychiatr.cz/dwnld/CSP_2006_7_371_375.pdf)
- <sup>53</sup> Ruzniewski P, Soufflet C, Barthélémy P. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use as a risk factor for gastro-oesophageal reflux disease: an observational study. Aliment Pharmacol Ther. 2008;28(9):1134-9. Epub 2008/07/30. doi: 10.1111/j.1365-2036.2008.03821.x. PubMed PMID: 18671778.
- <sup>54</sup> Massó González EL, Patrignani P, Tacconelli S, García Rodríguez LA. Variability among nonsteroidal antiinflammatory drugs in risk of upper gastrointestinal bleeding. Arthritis Rheum. 2010;62(6):1592-601. doi: 10.1002/art.27412. PubMed PMID: 20178131.

- <sup>55</sup> García Rodríguez LA, Hernández-Díaz S. Risk of uncomplicated peptic ulcer among users of aspirin and nonaspirin nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Am J Epidemiol.* 2004;159(1):23-31. doi: 10.1093/aje/kwh005. PubMed PMID: 14693656.
- <sup>56</sup> Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration, Bhala N, Emberson J, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet (London, England).* 2013 Aug;382(9894):769-779. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60900-9.
- <sup>57</sup> Jarčuška P, Zakuciová M, Veseliny E. Poškodenie pečene alkoholom a liekmi. *Via practica [online].* 2006 [cited 2020-03-28];12(10):461-466. Dostupné z: [http://www.viapractica.sk/index.php?page=magazine\\_detail&issue\\_id=202&article\\_id=4836](http://www.viapractica.sk/index.php?page=magazine_detail&issue_id=202&article_id=4836)
- <sup>58</sup> Lancaster EM, Hiatt JR, Zarrinpar A. Acetaminophen hepatotoxicity: an updated review. *Arch Toxicol.* 2015;89(2):193-9. Epub 2014/12/24. doi: 10.1007/s00204-014-1432-2. PubMed PMID: 25537186.
- <sup>59</sup> Štátny ústav pre kontrolu liečiv SR. SPC: Aulin tbl [online]. [cited 2020-04-26]. Dostupné z: [https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page\\_id=386&lie\\_id=1999B](https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page_id=386&lie_id=1999B)
- <sup>60</sup> Traversa G, Bianchi C, Da Cas R, Abraha I, Menniti-Ippolito F, Venegoni M. Cohort study of hepatotoxicity associated with nimesulide and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ.* 2003;327(7405):18-22. doi: 10.1136/bmj.327.7405.18. PubMed PMID: 12842950; PubMed Central PMCID: PMCPMC164233.
- <sup>61</sup> Bessone F. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: What is the actual risk of liver damage? *World J Gastroenterol.* 2010;16(45):5651-61. doi: 10.3748/wjg.v16.i45.5651. PubMed PMID: 21128314; PubMed Central PMCID: PMCPMC2997980.
- <sup>62</sup> Dixit M, Doan T, Kirschner R, Dixit N. Significant Acute Kidney Injury Due to Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs: Inpatient Setting. *Pharmaceuticals (Basel).* 2010;3(4):1279-85. Epub 2010/04/26. doi: 10.3390/ph3041279. PubMed PMID: 27713300; PubMed Central PMCID: PMCPMC4034033.
- <sup>63</sup> Harirforoosh S, Jamali F. Renal adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Expert Opin Drug Saf.* 2009;8(6):669-81. doi: 10.1517/14740330903311023. PubMed PMID: 19832117.
- <sup>64</sup> Varga Z, Kristová V, Kriška M. Kardiovaskulárne riziko nesteroidových antiflogistik: klinický dopad a možné mechanizmy. *Klinická farmakologie a farmacie [online].* 2011 [cited 2020-02-28]; 25(3):131-137. Dostupné z: [https://www.klinickafarmakologie.cz/artkey/far-201103-0007\\_Kardiovaskularne\\_riziko\\_nesteroidovych\\_antiflogistik-klinicky\\_dopad\\_a\\_mozne\\_mechanizmy.php](https://www.klinickafarmakologie.cz/artkey/far-201103-0007_Kardiovaskularne_riziko_nesteroidovych_antiflogistik-klinicky_dopad_a_mozne_mechanizmy.php)
- <sup>65</sup> Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, Hildebrand P, Tschannen B, Villiger PM, et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ.* 2011;342:c7086. Epub 2011/01/11. doi: 10.1136/bmj.c7086. PubMed PMID: 21224324; PubMed Central PMCID: PMCPMC3019238.



- <sup>66</sup> McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies. *PLoS Med*. 2011;8(9):e1001098. Epub 2011/09/27. doi: 10.1371/journal.pmed.1001098. PubMed PMID: 21980265; PubMed Central PMCID: PMC3181230.
- <sup>67</sup> Schmidt M, Sørensen HT, Pedersen L. Diclofenac use and cardiovascular risks: series of nationwide cohort studies. *BMJ*. 2018;362:k3426. Epub 2018/09/04. doi: 10.1136/bmj.k3426. PubMed PMID: 30181258; PubMed Central PMCID: PMC6122252.
- <sup>68</sup> Angiolillo DJ, Weisman SM. Clinical Pharmacology and Cardiovascular Safety of Naproxen. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2017;17(2):97-107. doi: 10.1007/s40256-016-0200-5. PubMed PMID: 27826802; PubMed Central PMCID: PMC5340840.
- <sup>69</sup> Kakolyri M, Strikou F, Kavallari A, Chliva C, Makris M, Tiligada E. Increased Basal Blood Histamine Levels in Patients with Self-Reported Hypersensitivity to Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Int Arch Allergy Immunol*. 2020;181(1):24-30. Epub 2019/11/21. doi: 10.1159/000503968. PubMed PMID: 31752003.
- <sup>70</sup> Raebel MA. Hyperkalemia associated with use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers. *Cardiovasc Ther*. 2012;30(3):e156-66. Epub 2011/01/26. doi: 10.1111/j.1755-5922.2010.00258.x. PubMed PMID: 21883995.
- <sup>71</sup> Moore N, Pollack C, Butkerait P. Adverse drug reactions and drug-drug interactions with over-the-counter NSAIDs. *Ther Clin Risk Manag*. 2015;11:1061-75. Epub 2015/07/15. doi: 10.2147/TCRM.S79135. PubMed PMID: 26203254; PubMed Central PMCID: PMC4508078.
- <sup>72</sup> Faktografická databáza Thomson Healthcare. Micromedex® - Drug Interactions. c2020 [cited 2020-02-28]. Dostupné z: [https://www-micromedexsolutions-com.ezproxy.is.cuni.cz/micromedex2/librarian/CS/B49667/ND\\_PR/evidencexpert/ND\\_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/DD5D82/ND\\_PG/evidencexpert/ND\\_B/evidencexpert/ND\\_AppProduct/evidencexpert/ND\\_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.Fin dDrugInteractions?navitem=topInteractions&isToolPage=true](https://www-micromedexsolutions-com.ezproxy.is.cuni.cz/micromedex2/librarian/CS/B49667/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/DD5D82/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.Fin dDrugInteractions?navitem=topInteractions&isToolPage=true)
- <sup>73</sup> Wilcox CM, Cryer B, Triadafilopoulos G. Patterns of use and public perception of over-the-counter pain relievers: focus on nonsteroidal antiinflammatory drugs. *J Rheumatol*. 2005;32(11):2218-24. PubMed PMID: 16265706.
- <sup>74</sup> Koffeman AR, Valkhoff VE, Celik S, W't Jong G, Sturkenboom MC, Bindels PJ, et al. High-risk use of over-the-counter non-steroidal anti-inflammatory drugs: a population-based cross-sectional study. *Br J Gen Pract*. 2014;64(621):e191-8. doi: 10.3399/bjgp14X677815. PubMed PMID: 24686883; PubMed Central PMCID: PMC3964463.
- <sup>75</sup> Grézy-Chabardès C, Fournier JP, Dupouy J, Poutrain JC, Oustric S. Patients' Knowledge About Analgesic-Antipyretic Medications Purchased in Community Pharmacies: A Descriptive Study. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2015;29(4):334-40. Epub 2015/11/02. doi: 10.3109/15360288.2015.1082007. PubMed PMID: 26524132.

- <sup>76</sup> Mullan J, Weston KM, Bonney A, Burns P, Rudd R. Consumer knowledge about over-the-counter NSAIDs: they don't know what they don't know. *Aust N Z J Public Health*. 2017;41(2):210-4. Epub 2016/10/24. doi: 10.1111/1753-6405.12589. PubMed PMID: 27774735.
- <sup>77</sup> Cham E, Hall L, Ernst A, Weiss S. Awareness and use of over-the-counter pain medications: A survey of emergency department patients. *Southern medical journal*. 2002;95(5):529–35. doi: 10.1097/00007611-200295050-00014.
- <sup>78</sup> Ibañez-Cuevas V, Lopez-Briz E, Guardiola-Chorro MT, Group NiGPP. Pharmacist intervention reduces gastropathy risk in patients using NSAIDs. *Pharm World Sci*. 2008;30(6):947-54. Epub 2008/10/19. doi: 10.1007/s11096-008-9258-8. PubMed PMID: 18932013.
- <sup>79</sup> Ngo SN, Stupans I, Leong WS, Osman M. Appropriate use of non-prescription ibuprofen: a survey of patients' perceptions and understanding. *Int J Pharm Pract*. 2010;18(1):63-5. doi: 10.1211/ijpp.18.01.0011. PubMed PMID: 20405598.
- <sup>80</sup> Matoulková P, Dosedel M, Růžková B, Kubena A. Information and awareness concerning ibuprofen as an ingredient in over the counter analgesics: a questionnaire-based survey of residents of retirement communities. *Acta Pol Pharm*. 2013;70(2):333-8. PubMed PMID: 23614290.
- <sup>81</sup> Růžková B. Analýza názorů seniorů k samoléčení analgetiky se zaměřením na ibuprofen. *Repozitář závěrečných prací Univerzity Karlovy [online]*. 2011 [cited 2020-02-08]. 78 p. Dostupné z: <https://is.cuni.cz/webapps/zzp/detail/107234/>
- <sup>82</sup> Štatistický úrad Slovenskej Republiky. *My v číslach: Pohyb obyvateľstva 2018 [online]*. 2019 [cited 2020-03-26]. Dostupné z: [https://slovak.statistics.sk/wps/portal/9eabbcdf-e121-4c49-ae66-20e477d453cd!/ut/p/z1/rVPJbsIwFPyaHB2\\_LGTpLYAaoIAUaFh8qZJgiAuJQ-KS0q-vgR5aqRAq1QfLy8y8efIYE7zAJI8ObBMJxvNoJ\\_dLYr0Edt9ptzUPwG51oT8Iu4E\\_dTUwAc8wwSTJRSFSvORxFaWo2qLiLVZATju2jRJGFThUVGyP309cGsVxslojqukaMhPTRRG1LKQDNW17ZbaMZXSLhK2wsu70PMms0Rew5XhwRe\\_43s90x4COEO\\_BX2vF07cwDDAM878G\\_IX\\_o0CjXxyhtxy0NTDBeAFQTAdzmbgz\\_RH6BuaD-MwBJjYDYBnCy9IF\\_ZVm086nh8YrXGY8zKTCZn-8ZF6gAeYsDhT6yRTQdV0x7ZMXTMdVzfk-hQ5vRx1RhspG4kUsXzN8eIubUllr\\_s98WQkeS7ou8CLf8-kLOLlseFIfyVd05KW6lspf0oqRFE9KKBAXdfqhvPNjqoJzxT4jZLYSpr7icRFIjnGkTG0nfQ-2mPkzx3Rio\\_1J8c7RFQ!/dz/d5/L2dBISEvZ0FBIS9nQSEh/](https://slovak.statistics.sk/wps/portal/9eabbcdf-e121-4c49-ae66-20e477d453cd!/ut/p/z1/rVPJbsIwFPyaHB2_LGTpLYAaoIAUaFh8qZJgiAuJQ-KS0q-vgR5aqRAq1QfLy8y8efIYE7zAJI8ObBMJxvNoJ_dLYr0Edt9ptzUPwG51oT8Iu4E_dTUwAc8wwSTJRSFSvORxFaWo2qLiLVZATju2jRJGFThUVGyP309cGsVxslojqukaMhPTRRG1LKQDNW17ZbaMZXSLhK2wsu70PMms0Rew5XhwRe_43s90x4COEO_BX2vF07cwDDAM878G_IX_o0CjXxyhtxy0NTDBeAFQTAdzmbgz_RH6BuaD-MwBJjYDYBnCy9IF_ZVm086nh8YrXGY8zKTCZn-8ZF6gAeYsDhT6yRTQdV0x7ZMXTMdVzfk-hQ5vRx1RhspG4kUsXzN8eIubUllr_s98WQkeS7ou8CLf8-kLOLlseFIfyVd05KW6lspf0oqRFE9KKBAXdfqhvPNjqoJzxT4jZLYSpr7icRFIjnGkTG0nfQ-2mPkzx3Rio_1J8c7RFQ!/dz/d5/L2dBISEvZ0FBIS9nQSEh/)
- <sup>83</sup> Sčítanie obyvateľov, domov a bytov 2011. *TAB. Obyvateľstvo podľa pohlavia a stupňa najvyššieho dosiahnutého vzdelania [online]*. 2011 [cited 2020-04-28]. Dostupné z: <https://census2011.statistics.sk/tabulky.html>

## 10. POUŽITÉ SKRATKY

AB	akútna bolesť
ACEI	inhibítory angiotenzín-konvertujúceho enzýmu
ADE	z angl. adverse drug events – nežiaduce liekové udalosti (účinky)
AEs	z angl. adverse events – nežiaduce účinky
AESGP	z angl. Association of the European Self-Medication Industry
AKI	z angl. acute kidney injury – akútne poškodenie obličiek
ALI	z angl. acute liver injury – akútne poškodenie pečene
ALT	alanín-aminotransferáza
ARB	z angl. Angiotensin II receptor blockers – blokátory receptoru pre angiotenzin II
ASA	kyselina acetylsalicylová
ATC	z angl. The Anatomical Therapeutic Chemical classification – Anatomicko-terapeuticko-chemický klasifikačný systém
CI	z angl. confidence interval – interval spoľahlivosti
COX	cyklooxygenáza
CSS	centrum sociálnych služieb
CYP	cytochróm
DDD	definovaná denná dávka
DHR	z angl. drug hypersensitivity reactions – liekové hypersenzitívne reakcie
DOACs	z angl. direct oral anticoagulants – priame perorálne antikoagulantia
EFIC	European Pain Federation

EHP	z angl. European Health Parliament
EMA	z angl. European Medicines Agency
<i>f<sub>i</sub></i>	relatívna početnosť znaku
GERD	z angl. Gastroesophageal Reflux Disease – gastro-ezofageálna refluxná choroba
GI	gastrointestinálny
GIT	gastrointestinálny trakt
GPS	z angl. general population sample – vzorka všeobecnej populácie
HCl	kyselina chlorovodíková
HRS	z angl. high-risk sample – vysokoriziková vzorka
CHB	chronická bolesť
IASP	z angl. International Association for the Study of Pain
IL (IL-6, IL-1)	interleukín
IPCI	z angl. Integrated Primary Care Information database
IPP	inhibítory protónovej pumpy
IPSO	z angl. Ibuprofen Paracetamol Study in OA
KKS	kortikosteroidy
KV	kardiovaskulárny
KVS	kardiovaskulárny systém
LI	liekové interakcie
LMWH	z angl. low-molecular-weight heparin – nízkomolekulárne heparíny
LP	liečivý prípravok

MeSH	z angl. Medical Subject Headings
NCZI	Národné centrum zdravotníckych informácií
NNT	z angl. number needed to treat
NÚ	nežiaduce účinky
NSAID	z angl. nonsteroidal anti-inflammatory drugs – nesteroidné antiflogistiká
OR	z angl. odds ratio – pomer šancí
OTC	z angl. over-the-counter – voľnopredajný
p	hladina štatistickej významnosti
PG	prostaglandíny
RF/RFs	z angl. risk factor(s) – rizikový faktor/rizikové faktory
RR	relatívne riziko
Rx	liečivý prípravok viazaný na lekársky predpis
SSRI	z angl. Selective Serotonin Reuptake Inhibitor – inhibítory spätného vychytávania serotonínu
TNF- $\alpha$	tumor nekrotizujúci faktor $\alpha$
TXA <sub>2</sub>	tromboxán-A <sub>2</sub>
WHO	z angl. World Health Organization – Svetová zdravotnícka organizácia
WSMI	z angl. World Self-Medication Industry
ZOS	zariadenie opatrovateľskej služby
ZpS	zariadenie pre seniorov
ZSS	zariadenie sociálnych služieb

## 11. ZOZNAM TABULIEK

Tabuľka č. 1 Dostupné OTC liečivá v terapii bolesti pre systémové použitie u dospelých <sup>40</sup>	17
Tabuľka č. 2 Dostupné OTC liečivá v terapii bolesti pre lokálne použitie <sup>40</sup>	18
Tabuľka č. 3 Skupiny vysokorizikových respondentov	43
Tabuľka č. 4 Počet respondentov v zariadeniach pre seniorov	59
Tabuľka č. 5 Demografické údaje respondentov	60
Tabuľka č. 6 Prednášky so zdravotníckou tematikou	61
Tabuľka č. 7 Frekvencia pociťovania bolesti	61
Tabuľka č. 8 Lokalizácia najčastejšie pociťovaných bolestí seniorov	62
Tabuľka č. 9 Preferencie seniorov pri riešení bolestivých stavov	63
Tabuľka č. 10 Vplyv na výber OTC	63
Tabuľka č. 11 Zdroje informácií o správnom užívaní OTC	64
Tabuľka č. 12 Seniormi preferované OTC analgetiká	65
Tabuľka č. 13 Indikácie ibuprofenu	66
Tabuľka č. 14 Indikácie ibuprofenu	66
Tabuľka č. 15 Skúsenosť seniorov so zisťovaním informácií o užívaných liečivách lekárnikom	67
Tabuľka č. 16 Informácie obdržané seniormi pri výdaji OTC lekárnikom	68
Tabuľka č. 17 Znalosť všetkých respondentov o závažnosti NÚ liečivých prípravkov obsahujúcich ibuprofen	69
Tabuľka č. 18 Znalosť užívateľov ibuprofenu o závažnosti jeho NÚ	69
Tabuľka č. 19 Znalosť všetkých respondentov o konkrétnych NÚ ibuprofenu	70
Tabuľka č. 20 Znalosť užívateľov ibuprofenu o jeho konkrétnych NÚ	70
Tabuľka č. 21 Pôvod znalostí všetkých respondentov o NÚ ibuprofenu	71
Tabuľka č. 22 Pôvod znalostí užívateľov ibuprofenu o jeho NÚ	71
Tabuľka č. 23 Skúsenosti všetkých respondentov s prejavom nežiaducich účinkov	72
Tabuľka č. 24 Prehľad znalostí všetkých respondentov o nevhodných kombináciách ibuprofenu	72
Tabuľka č. 25 Prehľad znalostí užívateľov ibuprofenu o jeho nevhodných kombináciách	72
Tabuľka č. 26 Porovnanie štúdií uskutočnených v Českej a Slovenskej Republike	79
Tabuľka č. 27 Prehľad OTC systémových LP s obsahom analgetík - antipyretík a nesteroidných antiflogistík dostupných na Slovensku	96

## 12. ZOZNAM GRAFOV

Graf č. 1 Preferencie seniorov vo výbere OTC vo vzťahu k obsiahnutej liečivej látke .....	65
Graf č. 2 Skúsenosť s otázkou lekárničky na celkovo užívané lieky seniormi .....	67
Graf č. 3 Súvislosť medzi úrovňou vzdelania a znalosťou NÚ ibuprofenu .....	78

## 13. PRÍLOHY

### Príloha A

#### OTC LP používané v terapii bolesti dostupné na trhu na Slovensku<sup>40</sup>

##### *Tabuľka č. 27 Prehľad OTC systémových LP s obsahom analgetík-antipyretík a nesteroidných antiflogistík dostupných na Slovensku*

*Tabuľka nezobrazuje LP a liekové formy určené pre použitie u detí. V tabuľke je prehľad LP určených k systémovému (perorálnemu) podaniu.*

SKUPINA	PODSKUPINA	LIEČIVÝ PRÍPRAVOK	ÚČINNÁ LÁTKA	ATC-KLASIFIKÁCIA
Kyselina SALICYLOVÁ A DERIVÁTY	<i>Kyselina acetylsalicylová, kombinácie s výnimkou psycholeptík</i>	ACIFEIN tbl 1x10 ks	kofeín, kyselina acetylsalicylová, paracetamol	N02BA51
		ACYLPYRIN + C tbl eff 1x12 ks	kyselina acetylsalicylová, kyselina askorbová (vitamín C)	
		ASPIRIN-C tbl eff 1x10 ks/1x20 ks	kyselina acetylsalicylová, kyselina askorbová (vitamín C)	
		PANADOL MIGRÉNA tbl flm 250 mg/250 mg/65 mg 1x20 ks	kofeín, kyselina acetylsalicylová, paracetamol	

SKUPINA	PODSKUPINA	LIEČIVÝ PRÍPRAVOK	ÚČINNÁ LÁTKA	ATC-KLASIFIKÁCIA
Kyselina SALICYLOVÁ A DERIVÁTY	<i>Kyselina acetylsalicylová</i>	ACYLPYRIN 500 mg tbl eff 1x15 ks	kyselina acetylsalicylová	N02BA01
		ACYLPYRIN TBL 500 mg 1x10 ks	kyselina acetylsalicylová	
		ALGIRIN 500 mg tbl 1x10 ks	kyselina acetylsalicylová	
		ASPIRIN 500 mg tbl 500 mg 1x10 ks/1x20 ks	kyselina acetylsalicylová	



SKUPINA	PODSKUPINA	LIEČIVÝ PRÍPRAVOK	ÚČINNÁ LÁTKA	ATC-KLASIFIKÁCIA
PYRAZOLÓNY	<i>Pyrazolóny</i>	VALETOL tbl 1x12 ks/1x24 ks	kofeín, paracetamol, propyfenazón	N02BB

SKUPINA	PODSKUPINA	LIEČIVÝ PRÍPRAVOK	ÚČINNÁ LÁTKA	ATC-KLASIFIKÁCIA
ANILIDY	<i>Paracetamol, kombinácie s psycholeptikami</i>	ATARALGIN tbl 325 mg/130 mg/70 mg 1x20 ks/1x50 ks	guajfenezín, kofeín, paracetamol	N02BE71
		PANADOL ULTRA RAPIDE tbl eff 1x12 ks/1x24 ks	kodeín, kofeín, paracetamol	
		PANADOL ULTRA tbl 1x12 ks	kodeín, kofeín, paracetamol	

SKUPINA	PODSKUPINA	LIEČIVÝ PRÍPRAVOK	ÚČINNÁ LÁTKA	ATC-KLASIFIKÁCIA
ANILIDY	<i>Paracetamol, kombinácie s výnimkou psycholeptík</i>	MIGRALGIN tbl 1x20 ks	kofeín, kyselina acetylsalicylová, paracetamol	N02BE51
		PANADOL EXTRA NOVUM tbl flm 500 mg/65 mg 1x24 ks/1x48 ks	kofeín, paracetamol	
		PANADOL EXTRA RAPIDE tbl eff 500 mg/65 mg 1x12 ks	kofeín, paracetamol	
		PANADOL FEMINA tbl flm 500 mg/10 mg 1x10 ks	butylskopolamín, paracetamol	
		PARALEN EXTRA tbl flm 500 mg/65 mg 1x24 ks	kofeín, paracetamol	
		PARAMAX EXTRA 500 mg/65 mg tablety tbl 1x10 ks	kofeín, paracetamol	
		PARAPYREX COMBI 500 mg/65 mg tbl 1x20 ks	kofeín, paracetamol	
		TRINELL tbl 1x10 ks	kofeín, paracetamol, propyfenazón	

SKUPINA	PODSKUPINA	LIEČIVÝ PRÍPRAVOK	ÚČINNÁ LÁTKA	ATC-KLASIFIKÁCIA
ANILIDY	<i>Paracetamol</i>	GRIPPOSTAD plo por 600 mg 1x10 ks	paracetamol	N02BE01
		MEDIPYRIN 500 mg tbl 1x30 ks	paracetamol	
		PANADOL NOVUM 500 mg tbl 1x24 ks/1x48 ks	paracetamol	
		PARACUT 1000 mg tbl 1x5 ks	paracetamol	
		PARACUT 250 mg 1x10 ks	paracetamol	
		PARACUT 500 mg 1x10 ks/1x30 ks	paracetamol	
		PARALEN 500 SUP 500 mg 1x5 ks	paracetamol	
		PARALEN 500 mg tbl 1x12 ks/1x24 ks	paracetamol	

SKUPINA	PODSKUPINA	LIEČIVÝ PRÍPRAVOK	ÚČINNÁ LÁTKA	ATC-KLASIFIKÁCIA
ANTIFLOGISTIKÁ A ANTIREUMATIKÁ	<i>Ibuprofen</i>	ADVIL RAPID cps mol 400 mg 1x8 ks	ibuprofen	M01AE01
		BRUFEDOL RAPID 400 mg tbl flm 1x24 ks	ibuprofen	
		BRUFEN 400 tbl flm 1x30 ks / 1x50 ks	ibuprofen	
		BRUFEN INSTANT 400 mg gra eff 1x20	ibuprofen	
		BRUFEN sirup sir 1x100 ml	ibuprofen	
		IBALGIN 200 tbl flm 200 mg 1x24 ks	ibuprofen	
		IBALGIN 400 tbl flm 400 mg 1x24 ks/1x48 ks	ibuprofen	

SKUPINA	PODSKUPINA	LIEČIVÝ PRÍPRAVOK	ÚČINNÁ LÁTKA	ATC-KLASIFIKÁCIA
ANTIFLOGISTIKÁ A ANTIREUMATIKÁ	<i>Ibuprofen</i>	IBALGIN FAST tbl flm 400 mg 1x12 ks	ibuprofen	
		IBALGIN RAPIDCAPS 400 mg cps mol 1x20 ks / 1x30 ks	ibuprofen	
		IBUPROFEN 400 STADA tbl flm 1x20 ks/1x50 ks	ibuprofen	
		IBUPROFEN DR.MAX 400 mg fi tbl flm 1x24 ks/1x48 ks	ibuprofen	
		IBUPROFEN STADA 200 mg plv por 1x20 ks	ibuprofen	
		IBUPROFEN STADA 400 mg plv por 1x20 ks	ibuprofen	
		IBUTABS 200 mg tbl flm 1x30 ks/1x50 ks	ibuprofen	
		IBUTABS 400 mg tbl flm 1x10 ks/1x30 ks/1x50 ks	ibuprofen	
		MIG-400 tbl flm 400 mg 1x10 ks / 1x30 ks	ibuprofen	
		NUROFEN 200 mg tbl obd 1x24 ks	ibuprofen	
		NUROFEN 400 mg tbl obd 1x12 ks / 1x24 ks	ibuprofen	
		NUROFEN Rapid 200 mg cps mol 1x10 ks	ibuprofen	
		NUROFEN Rapid 400 mg cps mol 1x10 ks/1x20 ks	ibuprofen	

SKUPINA	PODSKUPINA	LIEČIVÝ PRÍPRAVOK	ÚČINNÁ LÁTKA	ATC-KLASIFIKÁCIA
ANTIFLOGISTIKÁ A ANTIREUMATIKÁ	<i>Diklofenak</i>	DICLOBENE 25 mg tbl flm 1x20 ks	diklofenak	M01AB05
		DICUNO 25 mg tbl flm 25 mg 1x30 ks	diklofenak	
		FLECTOR EP 25 mg cps mol 1x20 ks	diklofenak	
		VERAL 25 mg tbl ent 1x30 ks	diklofenak	
		VOLTAREN ACTIGO EXTRA 25 mg tbl obd 1x20 ks	diklofenak	
		VOLTAREN RAPID 25 mg cps mol 1x10 ks / 1x20 ks	diklofenak	

SKUPINA	PODSKUPINA	LIEČIVÝ PRÍPRAVOK	ÚČINNÁ LÁTKA	ATC-KLASIFIKÁCIA
ANTIFLOGISTIKÁ A ANTIREUMATIKÁ	<i>Naproxén</i>	NALGESIN S tbl flm 275 mg 1x10 ks/1x20 ks/1x30 ks	naproxén	M01AE02

## Príloha B

### Zoznam zariadení

Názov zariadenia	Adresa	Kontakt	Webová stránka
Zariadenie pre seniorov Trenčín	Lavičková 10, 911 08 Trenčín	421 904 631 736	<a href="https://ssmtn.sk/">https://ssmtn.sk/</a>
Pokoj v duši n. o. (ZpS Katka)	Kuzmányho 903/3, 01701 Považská Bystrica	421 948 376 133	<a href="https://dskatka.sk/">https://dskatka.sk/</a>
Zariadenie opatrovateľskej služby Trenčín	Piaristická 271/42, 91101 Trenčín	032/640 24 63	<a href="https://ssmtn.sk/">https://ssmtn.sk/</a>
Zariadenie sociálnych služieb obce Horná Mariková	Horná Mariková 37, 018 03 Horná Mariková	042/435 22 14	<a href="https://zssobcehornamarikova.estranky.sk/">https://zssobcehornamarikova.estranky.sk/</a>
Senior Klub, n. o.	Dvory 581, 020 01 Púchov	042/299 90 31	<a href="https://www.seniorklubpuchov.sk/1/index.php?ac=18">https://www.seniorklubpuchov.sk/1/index.php?ac=18</a>
Centrum sociálnych služieb obce Papradno	Papradno 12, 018 13 Papradno	042/426 17 53	<a href="http://css.papradno.sk/">http://css.papradno.sk/</a>
Zariadenie pre seniorov Panda, n. o.	Horná Mariková 276, 018 03 Horná Mariková	421 911 613 370	<a href="http://zariadeniepreseniorov.eu/">http://zariadeniepreseniorov.eu/</a>
Centrum sociálnych služieb – Bystričan	Zákvašov 1935/453, 01701 Považská Bystrica	421/424 36 13 29	<a href="http://www.cssbystrican.sk/">http://www.cssbystrican.sk/</a>
Zariadenie pre seniorov Lánska	Lánska 957/32, 017 01 Považská Bystrica	042/432 23 20	<a href="https://www.zpslanska.sk/">https://www.zpslanska.sk/</a>

## Príloha C

### Dotazník – zariadenia pre seniorov

Vážený pán, vážená pani,

tento dotazník je súčasťou výskumu Farmaceutickej fakulty UK v Hradci Králové. Zaoberá sa výskumom poznatkov seniorov v oblasti problematiky samoliečenia liekmi na bolesť, a to so zameraním na liečivú látku ibuprofen. Spracovanie dotazníku bude prebiehať anonymne, všetky informácie získané týmto dotazníkom budú považované za dôverné.

Zakrúžkujte odpovede, ktoré najviac vystihujú Váš názor. Ďakujem, Jana Čižmárová

1. Ste  muž alebo  žena?

2. Aký je Váš vek? \_\_\_\_\_

3. Aké je Vaše najvyššie dosiahnuté vzdelanie?

- základné       vyučený/á       stredoškolské s maturitou  
 vysokoškolské

4. Máte zdravotnícke vzdelanie?

- áno       nie

5. Koľko obyvateľov má obec, v ktorej ste bývali pred umiestnením do domova pre seniorov?

- do 1 000       1 000 – 4 999       5 000 – 9 999       10 000 – 19 999  
 20 000 – 49 999       50 000 – 99 999       100 000 – 1 milión       nad 1 milión

6. Aký je Váš osobný čistý mesačný príjem?

- do 200 €       200 – 399 €       400 – 599 €       600 – 799 €

800 € a viac

**7. Prebiehajú vo Vašom domove seniorov prednášky so zdravotníckou tematikou?  
(možno zaškrtnúť viac odpovedí)**

- Áno, prednáša ich lekár.     Áno, prednáša ich lekárnik.     Áno, prednáša ich firma.  
 Nie, neprebiehajú.     Iná možnosť, aká? \_\_\_\_\_

**8. Ako často trpíte bolesťami?**

- takmer nikdy                       menej než raz za mesiac                       asi raz za mesiac  
 niekoľkokrát do mesiaca, ale nie každý týždeň                       aspoň jeden deň do týždňa  
 skoro každý deň                       iná odpoveď: \_\_\_\_\_

**9. Aké bolesti Vás niekedy trápia?**

(možno zaškrtnúť viac odpovedí)

- hlavy     chrbta, krížov                       kĺbov, svalov                       zubov  
 brucha     iné, aké? \_\_\_\_\_

**10. Pri liečbe bolesti zvyčajne:**

(možno zaškrtnúť viac odpovedí)

- Požiadate svojho lekára, aby Vám niečo predpísal.  
 Kúpíte si sám/sama voľnopredajný liek bez receptu v lekárni.  
 Liečite sa sám/sama bylinkami alebo inými spôsobmi.  
 Liečia Vás príbuzní/priatelia/známi.  
 Požiadate o liek zdravotnú sestru/ošetrovatel'ku.  
 Iná možnosť, aká? \_\_\_\_\_

**11. Voľnopredajný liek na bolesť (bez lekárskeho receptu) si v lekárni kupujete na radu:**

(možno zaškrtnúť viac odpovedí)

- lekára                       lekárniku                       známeho  
 reklamy v TV, rádiu, časopise, novinách  
 iná možnosť, aká? \_\_\_\_\_

**12. Pokiaľ si kúpite voľnopredajný liek na bolesť (bez lekárskeho receptu), poradíte sa o jeho užívaní:**

(možno zaškrtnúť viac odpovedí)

- s lekárom             s lekárnikom                       prečítate si príbalový leták  
 spýtate sa príbuzných/priateľov/známych     so zdravotnou sestrou/ošetrovatelkou  
 s nikým             iná možnosť, aká? \_\_\_\_\_

**13. Aký voľnopredajný liek uprednostňujete pri liečbe bolesti?**

(možno zaškrtnúť viac odpovedí)

- Apo-Ibuprofen, Brufen, Dolgit, Ibalgin, Ibudolor, Ibumax, Ibuprofen, Nurofen  
 Humex Cold, Panadol, Paracetamol Apotex, Paralen, Paramax, Paramegal, Parapyrex  
 Elmetacin, Indobene  
 Emoxen, Etrixenal, Nalgesin S, Naproxen Apotex  
 Dexoket  
 Almiral, Flalgo, Flector, Voltaren  
 Acygal, Acylcoffin, Acylpyrin, Algirin, Anopyrin, Aspirin, Cardiol, Stacyl

- 
- Acifein             Acylcoffin  
 Ataralgin         Coldrex  
 Excedrinil       Grippostad  
 Migralgin       Nogrip  
 Saridon         Tantogrip  
 Theraflu         Thomapyrin  
 Valetol         Vicks  
 Iný, aký? \_\_\_\_\_



**14. Ibuprofen je hlavnou účinnou zložkou liekov na:**

(možno zaškrtnúť viac odpovedí)

- bolesť             horúčku             zápal             spanie  
 neviem             na niečo iné, na čo? \_\_\_\_\_

**15. Pokiaľ si kupujete liek s obsahom ibuprofenu (Ibalgin, Brufen, Apo-Ibuprofen, Ibumax), pýta sa Vás lekárnik na to, aké iné lieky užívate?**

- vždy             niekedy             nikdy  
 Lieky s obsahom ibuprofenu nekupujem.     Iná možnosť, aká? \_\_\_\_\_

**16. Pokiaľ si kupujete liek s obsahom ibuprofenu (Ibalgin, Brufen, Apo-Ibuprofen, Ibumax), lekárnik Vás informuje: (možno zaškrtnúť viac odpovedí)**

- o maximálnej dennej dávke             o užívaní s jedlom/po jedle  
 o dostatočnom zapíjaní             o tom, ktoré lieky by sa s ním nemali kombinovať  
 o tom, ako sa má liek uchovávať     o cene lieku  
 o ničom  
 o niečom inom, o čom? \_\_\_\_\_

**17. Lieky obsahujúce ibuprofen:**

- Nemajú žiadne nežiaduce účinky.     Majú veľmi málo nežiaducich účinkov.  
 Môžu mať závažné nežiaduce účinky.     Neviem.

**18. Poznáte nejaký nežiaduci účinok ibuprofenu (Ibalgin, Brufen, Apo-Ibuprofen, Ibumax)?**

- Nie, nepoznám.  
 Áno, aký? \_\_\_\_\_

**19. Pokiaľ poznáte nejaký nežiaduci účinok, alebo nejaké lieky, alebo ochorenie, pri ktorom by sa ibuprofen nemal užívať, viete to:**

(možno zaškrtnúť viac odpovedí)

- od lekára       od lekárnika       z televízie, časopisu, internetu  
 od príbuzných, známych, kamarátov       od zdravotnej/ošetrovateľskej sestry  
 neviem       inak, ako? \_\_\_\_\_

**20. Prejavil sa u Vás pri užívaní prípravku s obsahom ibuprofenu nejaký nežiaduci účinok?**

- nie  
 áno, aký? \_\_\_\_\_

**21. Lieky obsahujúce ibuprofen by nemali užívať ľudia, ktorí sa liečia :**

(možno zaškrtnúť viac odpovedí)

- antidepresívami       liekmi na krvný tlak       liekmi na riedenie krvi  
 liekmi na diabetes („cukrovku“)  
 žiadnu z možností nepoznám.  
 iná možnosť, aká?