

Vyhodnotenie klinickej štúdie s liekom Journista na Slovensku

MUDr. Igor Martuliak, PhD.

Algeziologická klinika SZU FNŠP F. D. Roosevelta, Banská Bystrica

Autor v článku predstavuje neintervenčné klinické skúšanie lieku Journista OROS tbl. na Slovensku z roku 2007, uvádza výsledky viacerých sledovaných parametrov tejto štúdie a prínos lieku pre prax liečby chronických bolestí.

Kľúčové slová: Journista, OROS, chronická bolesť, neintervenčná klinická štúdia.

Evaluation of clinical study of Journista in Slovakia

In his article, the author presents non-interventional clinical study of Journista OROS tablets in Slovakia in 2007. Also provided some monitored results of this study and its contribution related to the chronic pain treatment practice.

Key words: Journista, OROS, chronic pain, non-interventional clinical study.

Paliat. med. liec. boles., 2010, 3(2): 62–65

Úvod

Po uvedení lieku Journista OROS tbl. koncom roku 2007 na slovenský trh realizovala firma Janssen-Cilag postmarketingové sledovanie podávania tohto preparátu u pacientov s chronickou bolesťou.

Dizajn a výsledky tohto sledovania boli spracované a zhrnuté do záverečnej správy (autor: PhDr. Karel Hnilica, CSc., FF UK v Prahe). Toto neintervenčné klinické sledovanie bolo dizajnované ako otvorené, multicentrické, retrospektívno-prospektívne postmarketingové sledovanie liečby nádorovej a chronickej nenádorovej bolesti liekom Journista OROS tbl.

Ciele sledovania

Cieľom sledovania bolo vyhodnotiť výsledky analgetickej liečby po jedno- a dvojmesačnom podávaní lieku, ďalej vyhodnotiť zmeny kvality spánku a výskyt nežiaducich účinkov uvedenej liečby, celkovú dennú dávku lieku pri začatí liečby, dennú dávku po 1. a 2. mesiaci liečby a liečbu nežiaducich účinkov liečby. Zdrojom údajov boli dvojstránkové štruktúrované dotazníky.

Sledovanie sa realizovalo v druhej polovici roku 2008 na 57 ambulanciách chronickej bolesti z celého Slovenska, a to v 3 etapách: 1. nábor pacientov, 2. vyhodnotenie po 1. mesiaci sledovania, 3. vyhodnotenie po 2. mesiaci sledovania.

Tri etapy sledovania

Prvá etapa sa týkala obdobia pred začatím liečby liekom Journista. Boli do nej zaradení pacienti s nádorovou či chronickou nenádorovou bolesťou, ktorí boli indikovaní na liečbu podľa

Súhrnu charakteristických vlastností lieku, u ktorých zlyhala predchádzajúca analgetická liečba z hľadiska dosiahnutia cieľov liečby a/alebo u ktorých bola nutná zmena liečiva (rotácia opioidov). U pacientov boli zaznamenávané rôzne údaje týkajúce sa predchádzajúcej analgetickej liečby.

Do **druhej etapy** boli zaradení pacienti indikovaní na liečbu liekom Journista. Táto etapa trvala jeden mesiac. Boli sledované tieto parametre liečby:

- celková denná dávka lieku pri začatí liečby,
- denná dávka po mesiaci liečby,
- hodnotenie intenzity bolesti,
- hodnotenie kvality spánku,
- výskyt vedľajších účinkov liečby,
- liečba vedľajších účinkov a
- výskyt závažných nežiaducich účinkov liečby liekmi spoločnosti Janssen-Cilag.

Do **tretej etapy** boli zaradení pacienti, ktorí doposiaľ liečbu neukončili. Boli zisťované rovnaké údaje ako v druhej etape.

Súbor pacientov

V analýzach sa pracovalo s údajmi od 599 pacientov, pričom podľa obsahu údajov v zís-

kaných vyšetrovacích dotazníkoch z jednotlivých fáz skúmania sa počty pacientov menili takto: 1. etapa: 594, 2. etapa: 587 a 3. etapa: 570 pacientov.

Tabuľka 1. Typy bolestí v súbore pacientov

Typ bolesti	Počet	%
nádorová	351	59,10
bolesti chrbta	177	29,80
neuropatická	82	13,80
bolesti kĺbov	53	8,90
iné	11	1,90

Tabuľka 2. Počet rôznych typov bolestí

Počet rôznych typov bolestí	f	%
1	522	87,1
2	64	10,7
3	8	1,3
chýba	5	0,8
celkom	599	100

U väčšiny pacientov (87,1 %) bol prítomný len jeden typ bolesti.

Tabuľka 3. Kombinácia rôznych typov bolestí

Typ bolesti	Nádorová bolesť	Bolesti chrbta	Neuropatická bolesť	Bolesti kĺbov	Iné bolesti
nádorová	351	2			
bolesti chrbta		175	54	19	2
neuropatická			28	3	
bolesti kĺbov				31	
iné bolesti					9
celkom	351	177	82	53	11

Tabuľka 4. Intenzita bolesti pred začatím liečby Journistou

Intenzita bolesti	Typ bolesti			
	nádorová		nenádorová	
VAS	f	%	f	%
10	1	0,30	1	0,40
20	10	2,90	5	2,00
30	22	6,30	3	1,20
40	21	6,00	10	4,10
50	46	13,20	28	11,40
60	43	12,40	30	12,20
70	64	18,40	71	28,90
80	94	27,00	64	26,00
90	31	8,90	29	11,80
100	16	4,60	5	2,00
celkom	348	100,00	246	100,00

Tabuľka 5. Lieky užívané pred začatím liečby Journistou

Liek	Celková denná dávka	
	f (mg)	%
NSA	54	9,00
Tramadol	209	35,00
TDS buprenorfín	61	10,20
Dihydrokodeín	24	4,00
TDS fentanyl	149	25,00
SR morfín	28	4,70
Oxykodón	49	8,20
Hydromorfón	23	3,90
Celkom	597	100,00

Súbor pacientov tvorilo teda 599 pacientov, z toho 47,4 % boli ženy a 51,3 % muži vo veku 25 až 91 rokov, priemerne 61,5 roka. U 8 pacientov pohlavie nebolo uvedené. Čo sa týka typu bolesti: nádorová bolesť bola prítomná u 59,1 % pacientov, bolesť chrbta u 29,8 %, neuropatická bolesť u 13,8 %, bolesť kĺbov u 8,9 % a iné bolesti (artróza, chronická pankreatitída, koxartróza, myasténia gravis, pourazové bolesti HK, spondylóza) u 1,9 % pacientov (tabuľka 1, 2, 3).

U nádorových bolestí trvalo primárne ochorenie priemerne 14 mesiacov, u nenádorových bolestí 48 mesiacov.

Vyhodnotenie

1. Stav pred liečbou Journista OROS tbl.

a/ Intenzita bolesti

Pred nasadením Journista OROS tbl. bola priemerná intenzita bolesti v súbore 67 b. (VAS 0 – 100) (tabuľka 4).

Tabuľka 6. Počet nežiaducich účinkov liečby pred začatím podávania Journisty

Nežiaduci účinok	Počet nežiaducich účinkov			Celkom	%
	1	2	3		
Zápcha	89	65	46	200	33,40
Nevolanosť / vracanie	54	60	41	155	25,90
Ospalosť	12	36	22	70	11,70
Bolesť hlavy	6	30	34	70	11,70
Svrbenie	20	13	4	37	6,20
Celkom	179	102	49	330	55,10
Bez vedľajších účinkov				269	44,90
Celkom				599	

Tabuľka 7. Dôvody zmeny medikácie

Dôvod zmeny medikácie	f	%
Nedostatočná kontrola bolesti (1)	408	68,10
Pretrvávanie nežiaducich účinkov (2)	63	10,50
Oba dôvody (1 + 2)	104	17,40
Iné	18	3,00
Celkom	593	99,00
Chýba	6	1,00
Celkom	599	100,00

b/ Pôvodne užívané analgetiká

Najčastejšie boli užívané tieto analgetiká: tramadol (35,0 %) a transdermálny fentanyl (25,0 %) (tabuľka 5).

c/ Kvalita spánku

Kvalita spánku bola na stupnici 1 – 5 (1 = vynikajúca, 5 = veľmi zlá) priemerne 3,6.

d/ Nežiaduce účinky liečby

Nežiaduce účinky liečby (NÚ) boli pozorované u 330 pacientov (55,1 %). Najčastejšími vedľajšími účinkami predchádzajúcej analgetickej liečby boli zápcha a nevoľnosť / vracanie. Vedľajšie účinky bolo potrebné liečiť u 214 (t.j. 35,7 %) pacientov. U 102 pacientov boli uvedené dva, u 49 pacientov tri vedľajšie účinky (tabuľka 6).

e/ Dôvody zmeny medikácie

Hlavným dôvodom zmeny medikácie bola nedostatočná kontrola bolesti (u 68,1 % pacientov), ale aj pretrvávanie nežiaducich účinkov (u 10,5 % pacientov) (tabuľka 7).

2. Vyhodnotenie po 1. mesiaci

Po prvej etape ukončilo liečbu 12 (t.j. 2 %) pacientov, 5 žien a 7 mužov. Väčšina z nich trpela nádorovými ochoreniami. Prvého mesiaca liečby liekom Journista sa teda zúčastnilo celkovo 587 pacientov.

a/ Dávka

Liečba liekom Journista bola vo väčšine prípadov (u 68,0 % pacientov) začatá dávkou 8 mg/deň, priemerná počiatočná dávka bola 11,8 mg/deň. Po mesiaci stúpilo priemerné dávkovanie na 14,1 mg/deň. Rozdiel v dávkovaní je štatisticky významný (Wilcoxonov test = 9,95; p < 0,001). Ukázalo sa, že dávkovanie lieku Journista sa zvýšilo po mesiaci liečby o cca 2 mg/deň.

Pri sledovaní voľby výšky počiatočnej dávky nasadzovanej Journistou bolo možné pozorovať niektoré zaujímavé skutočnosti, ktoré poukazujú na to, že:

- **typ bolesti:** pacientom s nádorovou bolesťou bola podávaná mierne vyššia dávka lieku (o cca 1 mg/deň); tento rozdiel však nie je štatisticky významný;
- **predchádzajúca analgetická liečba:** po niektorých liekoch (hydromorfón, oxykodón, TDS fentanyl) sú podávané dávky hydromorfónu vyššie ako po iných (tramadol, NSAID); napríklad po NSAID je dávkovanie v priemere o 8,5 mg/deň nižšie ako po liečbe hydromorfónom;
- **dávka:** výška dávky je ďalej závislá i od gramáže predchádzajúcej analgetickej liečby – čím vyššia bola predchádzajúca gramáž, tým vyššie bolo počiatočné dávkovanie Journisty;
- **počet pacientov na centrum:** čím vyšší bol počet pacientov na lekára, tým silnejšie boli počiatočné dávky lieku; táto súvislosť je tým silnejšia, čím vyššie je percento onkologických pacientov v danom centre.

b/ Intenzita bolesti

Intenzita bolesti po 1. mesiaci liečby liekom Journista sa znížila priemerne zo 6,7 na 4,2 (o 2,5). Celkovo bola liečba za prvý mesiac analgeticky efektívna (znížená na VAS ≤ 4) u 246 pacientov, t.j. u 48,2 %. U dvoch pacientov došlo naopak k zhoršeniu bolesti.

c/ Kvalita spánku

Po mesiaci liečby došlo tiež k zlepšeniu kvality spánku. Z pôvodnej hodnoty 3,6 poklesla na hodnotu 2,6.

Tabuľka 8. Zmena dávky Journisty po 2 mesiacoch liečby

		Dávka lieku JURNISTA po 2 mesiacoch liečby (mg/deň)									
		4	8	12	16	24	32	40	48	54	64
Dávka lieku JURNISTA tbl. pri začiatku aplikácie (mg/deň)	3		1								
	4			1							
	8	1	240		124	5	12				
	12			1							
	16		3		85	9	37	1			
	24					4	3	1			
	32		1				24	3	2	1	7
	64										2

Tabuľka 9. Dávka Journisty na začiatku a na konci sledovania

Typ bolesti	Dávka lieku Journista (mg/deň)		
	na začiatku aplikácie	na konci 1. mesiaca aplikácie	na konci 2. mesiaca aplikácie
nádorová	12,8	14,6	16,7
nenádorová	10,6	13,2	15,1

d/ Výskyt nežiaducich účinkov

U 242 pacientov (t.j. 41,2 %) bol udaný po 1. mesiaci liečby liekom Journista aspoň jeden nežiaduci účinok. U 39 boli uvedené dva a u 3 pacientov tri vedľajšie účinky liečby. K najčastejším vedľajším účinkom patrili zápcha (u 159 pacientov) a nevoľnosť/vracanie (u 51 pacientov).

3. Vyhodnotenie po 2 mesiacoch**a/ Dávka**

Na konci 1. mesiaca liečby prípravkom Journista ukončilo liečbu 17 pacientov (8 žien a 9 mužov; 8 pacientov s nenádorovými a 9 pacientov s nádorovými bolesťami). Obidvoch etáp sa tak zúčastnilo 570 respondentov.

Na konci druhého mesiaca bolo dávkovanie opäť v priemere o cca 2 mg/deň vyššie ako na konci prvého mesiaca (16,0 vs 14,1). Tento rozdiel

je štatisticky významný (Wilcoxonov test = 8,64; $p < 0,001$). Po dvoch mesiacoch liečby došlo teda k zvýšeniu dávkovania Journisty priemerne o 4 mg/deň (tabuľka 8 a 9).

b/ Intenzita bolesti

U 75 % pacientov došlo po 2 mesiacoch liečby k výraznému zníženiu intenzity bolesti z VAS 6,7 na 3,5.

Na konci druhého mesiaca liečby liekom Journista mali neonkologickí pacienti cca o 0,5 bodu nižšiu intenzitu bolesti ako pacienti onkologickí. Pripomeňme, že na začiatku liečby bol tento rozdiel 0,9 bodu.

Po dvojmesačnej liečbe liekom Journista intenzita bolesti už nesúvisela s typom predchádzajúcej analgetickej liečby, t.j. došlo k určitej nivelizácii rozdielov, ktoré pôvodne súviseli s typom predchádzajúcej analgetickej liečby.

Tabuľka 10. Kvalita spánku 2 mesiace po začiatku liečby

Kvalita spánku pred začiatkom liečby	2 mesiace po začiatku liečby	
	f	kum. %
1	63	11,1
2	298	63,3
3	185	95,8
4	20	99,3
5	4	100,0
celkom	570	

c/ Kvalita spánku

Kvalita spánku bola zlepšená z 3,6 na 2,3 VAS. Po 2. mesiaci liečby došlo k ďalšiemu zlepšeniu kvality spánku. Z hodnoty 2,6 po 1. mesiaci poklesla na hodnotu 2,3 (tabuľka 10).

d/ Výskyt nežiaducich účinkov

Aspoň jeden NÚ sa vyskytol u 229 pacientov (u 40,2 %), u 34 pacientov boli uvedené dva NÚ, t.j. zníženie počtu pacientov s NÚ (o 30,6 %), zníženie počtu NÚ (o 57 %). Najviac sa zlepšili nauzea a vracanie. Najčastejším NÚ bola zápcha s výskytom u 152 pacientov (26,7 %) (graf 1).

4. Efekt liečby s Journista tbl.: zhrnutie po 2 mesiacoch**a/ Intenzita bolesti**

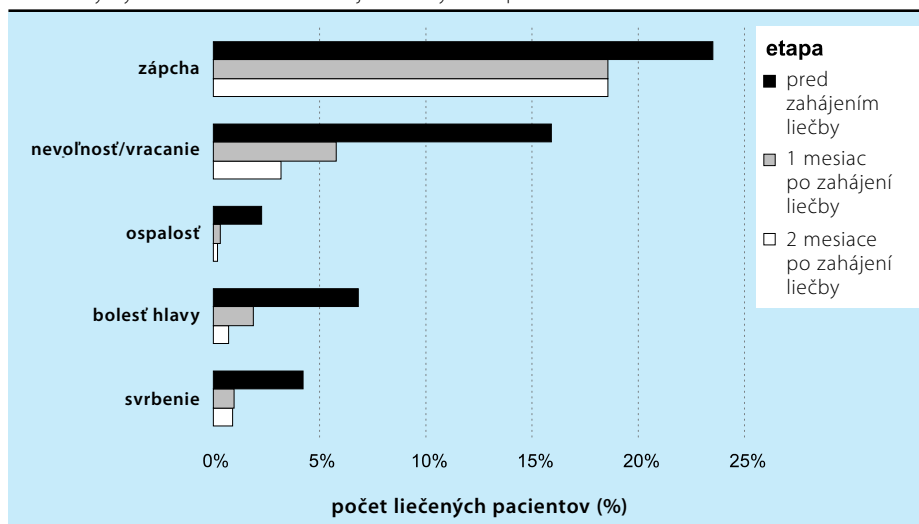
V priebehu dvojmesačnej liečby liekom Journista došlo u väčšiny pacientov k výraznému zníženiu intenzity bolesti. Na začiatku liečby bola priemerná intenzita bolesti v tomto súbore pacientov 6,7 b., po prvom mesiaci liečby klesla na 4,2 b., po dvoch mesiacoch liečby klesla na 3,5 b. (zmiernenie bolesti o 2,5 po 1. mesiaci a o ďalších 0,7 po 2. mesiaci). U 75 % pacientov došlo teda po 2 mesiacoch liečby k výraznému zníženiu intenzity bolesti z VAS 6,7 na 3,5. Dvojmesačná liečba bola preto analgeticky efektívna u viac ako 75 % pacientov.

Konkrétne rozdiely medzi intenzitou bolesti na začiatku liečby liekom Journista a po dvojmesačnej liečbe týmto liekom ukazuje tabuľka 11.

V tabuľke je zvýraznený riadok, v ktorom bola počiatočná intenzita bolesti (VAS 1) = 8. Je zrejmé, že u väčšiny pacientov s týmito počiatočnými bolesťami došlo po 2 mesiacoch liečby k výraznému zníženiu ich bolesti, u väčšiny na intenzitu (VAS 3 =) 3 a 4. Len u jedného pacienta sa bolesť zvýšila (na 9) a u jedného pacienta zostala na pôvodnej hodnote (VAS 1 = VAS 3 = 8).

b/ Kvalita spánku

V priebehu dvojmesačnej liečby liekom Journista došlo u väčšiny pacientov k výraznému

Graf 1. Výskyt nežiaducich účinkov v jednotlivých etapách sledovania

Tabuľka 11. Intenzita bolesti pred a po ukončení liečby s Jurnista tbl.

		Intenzita bolesti po dvojmesačnej liečbe (VAS 3)									
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Intenzita bolesti pred začatím liečby (VAS 1)	0										
	1	1	1								
	2		8	7							
	3	4	7	8	3			1			
	4		4	10	12	3	1				
	5		4	18	35	11	2				
	6		4	13	27	15	8	3			
	7	2	7	13	40	42	19	4	4		
	8		4	23	33	41	26	14	7	1	1
	9		2	4	6	17	12	2	9	4	
	10	1	1	5	4	2	3	2			1

zlepšeniu kvality spánku. Na začiatku liečby bola priemerná kvalita spánku 3,6, po dvoch mesiacoch liečby klesla na 2,3. Priemerné zvýšenie dávkovania lieku Jurnista neprispelo k zmene kvality spánku. Typ predchádzajúcej analgetickej liečby na kvalitu spánku vplyv nemá. Ako ukazuje interakcia typu bolesti s etapou sledovania, u pacientov s onkologickými bolesťami dochádza v priebehu liečby k signifikantne pomalšiemu zlepšovaniu kvality spánku ako u ostatných pacientov. Zaujímavý (i keď nie prekvapujúci) je údaj o vplyve priemerného dávkovania lieku Jurnista. Ukazuje sa, že čím vyššie dávky sú pacientom priemerne aplikované, tým majú horšiu kvalitu spánku.

c/ Nežiaduce účinky

V priebehu 2 mesiacov sledovania došlo k:

- zníženiu počtu pacientov s nežiaducimi účinkami (o 30,6 %),
- zníženiu počtu nežiaducich účinkov (o 57 %). V absolútnych číslach došlo k zníženiu:
 - počtu pacientov postihnutých nežiaducimi účinkami – z 330 na 229, t.j. o 30,6 %,

- počtu celkovo uvedených príznakov – z 532 na 229, t.j. o 57,0 %,

- počtu nežiaducich účinkov na pacienta – z 1,6 na 1,0.

K najväčšiemu zníženiu došlo v prípade nevoľnosti/vracania – zo 155 na 28, t.j. o 82,0 %.

Záver

V liečbe chronickej bolesti nie je žiadny liek tak účinný ako sú opioidové analgetiká. Prítomnosť piatich rôznych molekúl v retardovanej forme umožňuje efektívny výber vhodného analgetika na dlhodobé podávanie, ale aj možnosť rotácie opioidov v prípade potreby. Efekt správnej liečby často závisí aj od výberu vhodnej aplikačnej formy opioidu s retardovaným uvoľňovaním účinnej látky. Preto prítomnosť perorálnej tablety Jurnista OROS s postupným, až 24 hodín trvajúcim uvoľňovaním hydromorfonu, je pre liečbu silných chronických bolestí významným prínosom.

Výsledky relatívne rozsiahlej neintervenčnej klinickej štúdie, ktorú sme mali možnosť vám touto formou predložiť, názorne ilustrujú efek-

tívnosť používania Jurnisty tbl. u pacientov s bolesťami nádorového i nenádorového pôvodu. Týka sa to nielen zmiernenia intenzity bolesti a zlepšenia kvality spánku pacientov, ale aj dynamiky dávkovania Jurnisty a výskytu nežiaducich účinkov spojených s touto liečbou.

Jurnista OROS® tbl. je nielen podľa výsledkov prezentovanej štúdie, ale aj po viac ako troch rokoch jej používania v praxi vhodným liekom na liečbu aj tých najsilnejších chronických bolestí.

Literatúra

1. Súhrn charakteristických vlastností lieku Palladone-SR capsules [on-line]. [cit. 2010-03-02]. Dostupné na www: <http://www.sukl.sk/sk/pomocne-stranky/detail-lieku?lie_id=34728>.
2. Súhrn charakteristických vlastností lieku Jurnista tablety s predĺženým uvoľňovaním [on-line]. [cit. 2010-03-02]. Dostupné na www: <http://www.sukl.sk/sk/pomocne-stranky/detail-lieku?lie_id=35267>.
3. Coda BA, Rudy AC, Archer SM, Wermeling DP. Pharmacokinetics and bioavailability of single-dose intranasal hydromorphone hydrochloride in healthy volunteers. *Anesth. Analg.* 2003; 97(1): 117–23. PMID 12818953.
4. That's Poppycock, Opiates / Hydromorphone [on-line]. [cit. 2010-03-02]. Dostupné na www: <http://www.thatspoppycock.com/opiates/hydromorphone/>.
5. Armstrong SC, Cozza, KL. Pharmacokinetic drug interactions of morphine, codeine, and their derivatives: theory and clinical reality. Part I. *Psychosomatics* 2003; 44: 167–171.
6. Použití analgetik u bolesti při nádorovém onemocnění – 18 let od doporučení WHO. *Zentiva* 2009 [on-line]. [cit. 2010-03-02]. Dostupné na www: <http://www.zdravcentra.sk/cps/rde/xchg/zcsc/xsl/81_1656.html>.

MUDr. Igor Martuliak, PhD.

Algeziologická klinika
SZU FNŠP F. D. Roosevelta
Nám. K. Svobodu 1,
975 17 Banská Bystrica
imartuliak@nspbb.sk



Plantážne kávy z celého sveta

Internet

- čerstvá káva
- On - line shop
- 24 hodín denne
- bez poštovného
- množstvo informácií
- fórum o káve
- facebook

Home

- kvalitné kávovary
- čerstvo pražená káva
- najširší výber káv
- kávové špeciality

Office

- skvelá káva
- bezplatné nájmy
- rýchle dodávky
- profylaktický servis

www.kafe.sk

BARZUZ
č e r s t v á k á v a