

Rozprawa doktorska

Marzena Jakimowicz Tylicka

ANALIZA STOSOWANIA PRODUKTÓW LECZNICZYCH WYDAWANYCH
BEZ RECEPTY I SUPLEMENTÓW DIETY
ORAZ ŚWIADOMOŚCI ZAGROŻEŃ Z TEGO WYNIKAJĄCYCH
W POPULACJI CHORYCH Z PRZEWLEKŁĄ CHOROBAŃ NEREK

Promotor: dr hab. med. Michał Chmielewski, prof. nadzw. GUMed

Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych

Gdański Uniwersytet Medyczny



2019

Spis treści

Wykaz publikacji będących przedmiotem rozprawy doktorskiej3

Lista skrótów..... 4

Streszczenie w języku polskim

Wprowadzenie 5

Cele rozprawy 8

Omówienie prac składających się na rozprawę doktorską 9

Wnioski 19

Streszczenie w języku angielskim

Introduction 20

The objectives of doctoral dissertation 22

Discussion of the works making up the doctoral dissertation 23

Conclusions 32

Piśmiennictwo..... 33

Publikacje wchodzące w skład rozprawy..... 35

Wykaz publikacji będących przedmiotem rozprawy doktorskiej

Praca pogładowa

1. Chmielewski M, **Jakimowicz-Tylicka M**, Rutkowski B. Leki analgetyczne: wciąż poważny problem w nefrologii ? Forum Nefrol 2015; 8: 63-68. **IF: 0 MNiSW: 15.00.**

https://journals.viamedica.pl/forum_nefrologiczne/article/view/42419/30787

Prace oryginalne

2. Heleniak Z, Ciepłińska M, Szychliński T, Rychter D, Jagodzińska K, Kłos A, Kuźmiuk I, **Jakimowicz-Tylicka M**, Tylicki L, Rutkowski B, Dębska-Słizień A. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use in patients with chronic kidney disease. J Nephrol 2017; 30: 781-786. **IF: 2.724. MNiSW: 20.00**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5698389/>

3. **Jakimowicz-Tylicka M**, Chmielewski M, Kuźmiuk-Glembin I, Skonieczny P, Dijakiewicz G, Zdrojewska G, Rutkowski B, Tylicki L, Dębska-Słizień A. The use of over the counter analgesics in patients in chronic kidney disease. Eur J Transl Clin Med. 2018; 1: 11-16. **IF: 0.00. MNiSW 0.00.**

<https://ejtcm.gumed.edu.pl/articles/28>

4. **Jakimowicz-Tylicka M**, Chmielewski M, Kuźmiuk-Glembin I, Skonieczny P, Dijakiewicz G, Zdrojewska G, Rutkowski B, Tylicki L, Dębska-Słizien A. Dietary supplements use among patients with chronic kidney disease. Acta Biochim Pol. 2018; 65: 319-324. **IF: 1.239. MNiSW: 15.00.**

<https://ojs.ptbioch.edu.pl/index.php/abp/article/view/2578>

Łącznie: IF= 3.963 MNiSW= 50 (w dniu 8.03.2019 r.)

Lista skrótów

OTC - preparaty lecznicze sprzedawane bez recepty (ang. over the counter)

SD – suplementy diety

PChN - przewlekła choroba nerek

NLPZ – leki niesterydowe przeciwzapalne

NAPQI - N-acetylo-p-benzochinoimina

CKD – chronic kidney disease

NSAID – nonsteroidal antiinflammatory drugs

Streszczenie

Wprowadzenie

Od kilku dekad wzrasta lawinowo konsumpcja leków sprzedawanych bez recepty (ang. over the counter - OTC) oraz suplementów diety (SD). Zjawisko to ma charakter globalny i dotyczy również naszego kraju. Wszechobecna reklama produktów medycznych oraz powszechna dostępność tych preparatów, również w punktach obrotu poza-aptecznego, zachęca do ich kupowania oraz kreuje potrzeby ich stosowania [1]. Polska należy do krajów europejskich o jednej z największych konsumpcji OTC i SD. Sprzedaż tej kategorii produktów z roku na rok dynamicznie rośnie. Jak wynika z danych firmy analitycznej IMS Health, w 2014 r. wartość rynku leków OTC w Polsce wynosiła 9,24 mld zł, natomiast ilościowo było to 688 milionów sprzedawanych opakowań. W 2015 r. było to już: wartościowo 9,89 mld zł, ilościowo zaś 722 miliony sprzedanych opakowań. Wartość rynku SD w Polsce jest szacowana na około 3 mld złotych rocznie. W 2015 r. w Polsce zostało zakupionych około 190 milionów opakowań SD.

Mylne jest rozpowszechnione przekonanie, że leki OTC i SD są całkowicie bezpieczne, że można je zażywać bez kontroli dawkowania i interakcji z innymi substancjami. Nadmierna konsumpcja leków OTC powoduje liczne zagrożenia dla zdrowia i życia gdyż pacjent nie konsultuje zazwyczaj procesu farmakoterapii z lekarzem bądź farmaceutą. Dotyczy to zwłaszcza nadużywania leków przeciwbólowych, co może skutkować groźnymi dla życia skutkami ubocznymi dotyczącymi przede wszystkim górnej części przewodu pokarmowego, nerek i układu krążenia (niesterydowe leki przeciwzapalne, NLPZ); wątroby (paracetamol) czy szpiku (metamizol). Niekontrolowane zażywanie leków OTC dostępnych powszechnie dzięki ich pozaaptecznemu obrotowi, stwarza również ryzyko niebezpiecznego zjawiska

polipragmazji. Niekontrolowane kombinacje lekowe obarczone są dużym ryzykiem wystąpienia niekorzystnych interakcji. Według opracowań epidemiologicznych 6-13% wszystkich hospitalizacji spowodowanych jest błędami lekowymi [2].

SD, w przeciwieństwie do leków OTC nie przechodzą przed rejestracją obowiązkowych badań klinicznych, w których analizuje się ich działanie lecznicze lub profilaktyczne. Nie prowadzi się również monitorowania bezpieczeństwa ich stosowania. W konsekwencji, nie dysponujemy danymi, które pozwoliłyby przełożyć zawartość składników czynnych na stopień ich wchłaniania, a co za tym idzie – aktywność biologiczną. Nie mamy również danych na temat ich profilu toksykodynamicznego, możliwości przewidzenia niekorzystnych interakcji, jakie mogą zachodzić pomiędzy SD oraz SD i równocześnie stosowanymi lekami. Wiemy jednak, że niekontrolowane spożycie niektórych SD np. witamin czy substancji mineralnych może skutkować poważnymi uszkodzeniami narządowymi a nawet śmiercią. Niebezpieczne mogą być również SD zawierające surowce roślinne, które z uwagi na zawartość związków czynnych mogą nie tylko powodować działania niepożądane, lecz także przez wpływ na metabolizm i eliminację innych równocześnie stosowanych SD oraz leków – indukować ich toksyczność. Dotyczy to na przykład dziurawca zwyczajnego, lukrecji gładkiej, żeńszenia, miłorzębu japońskiego, wrotyczu czy kasztanowca zwyczajnego [3].

Na podstawie badań przeprowadzonych w Stanach Zjednoczonych w 63 oddziałach ratunkowych różnych szpitali. Oszacowano, że rocznie w USA na oddziały ratunkowe trafia około 23 000 pacjentów z powodu wystąpienia poważnych działań niepożądanych po zażyciu SD [4]. Paracelsus, zwany ojcem medycyny nowożytnej, stwierdził, że „wszystko jest trucizną, a decyduje tylko dawka”. Sentencja ta dotyczy wielu produktów medycznych, w tym jak się wydaje również leków OTC oraz SD.

Pacjenci z przewlekłą chorobą nerek (PChN) to szczególna grupa chorych, obciążonych licznymi dolegliwościami ze strony układu sercowo-naczyniowego oraz kostno-stawowego. Jednocześnie z powodu upośledzenia funkcji wydalniczej nerek grupa ta w szczególności narażona może być na objawy niepożądane leków OTC i SD. Co więcej, niektóre z tych preparatów mogą przyczyniać się do dalszego uszkodzenia nerek lub nerki przeszczepionej. Biorąc pod uwagę powyższe dane wydaje się, że zagadnienie stosowania leków OTC i SD wśród pacjentów z PChN jest ważne z klinicznego punktu widzenia. Nie było ono jednak jak do tej pory dogłębnie przebadane.

Cele rozprawy

- Analiza stosowania przez chorych z PChN leków przeciwbólowych dostępnych bez recepty, w tym NLPZ. Ocena rodzaju stosowanych leków, częstości i przyczyn ich przyjmowania oraz stanu wiedzy dotyczącej objawów niepożądanych stosowanych preparatów.
- Analiza stosowania SD przez chorych z PChN. Ocena rodzaju stosowanych SD, częstości i przyczyn ich przyjmowania oraz stanu wiedzy dotyczącej objawów niepożądanych stosowanych preparatów.

Omówienie prac składających się na rozprawę doktorską

Cele rozprawy zostały zrealizowane w cyklu czterech prac opublikowanych w latach 2015-2018 (wykaz publikacji) na łamach polskich i zagranicznych czasopism naukowych. Składają się na nią trzy spójne tematycznie prace oryginalne [publikacje 2-4] oraz jeden artykuł poglądowy [publikacja 1]. Prace oryginalne mają charakter badawczy i zawierają omówienie wyżej wymienionych celów rozprawy. W artykule poglądowym opisano na podstawie aktualnego piśmiennictwa genezę i obraz nefropatii analgetycznej oraz jej wpływ na PChN w wieku XX i obecnie. Przedstawiono w nim również aktualnie obowiązujące poglądy na nefrotoksyczność stosowanych współcześnie leków przeciwbólowych i przeciwzapalnych.

1. **Leki analgetyczne: wciąż poważny problem w nefrologii ?** Forum Nefrol. 2015; 8: 63-68.

Leczenie pacjentów z przewlekłymi chorobami zapalnymi bądź cierpiących na przewlekłe zespoły bólowe jest trudne, szczególnie jeśli są to chorzy z upośledzoną funkcją nerek. Ze względu na chorobę nerek pacjenci zwykle obawiają się przyjmowania leków przeciwbólowych, a są to obawy często wsparte opiniami i zaleceniami lekarzy prowadzących [5]. W latach pięćdziesiątych XX wieku mniej więcej jednocześnie w Szwecji, Szwajcarii, Belgii i Australii stwierdzono częstsze niż dotychczas zachorowania na PChN, na niektórych obszarach przybierające wręcz rozmiar lokalnych epidemii. Na obraz histopatologiczny nerek u opisywanych pacjentów składała się martwica brodawek nerkowych i przewlekłe zapalenie cewkowo-śródmiąższowe z twardnieniem włóściczków śródmiąższu. Liczne badania przeprowadzone na przestrzeni ostatnich dziesięcioleci dostarczyły dowodów, że wyłączną przyczyną tej nefropatii zwanej nefropatią analgetyczną

lub fenacetynową, było przewlekłe stosowanie leku przeciwbólowego, fenacetyny. Po wycofaniu fenacetyny ze sprzedaży, które nastąpiło w różnych krajach w latach siedemdziesiątych, osiemdziesiątych i dziewięćdziesiątych XX wieku nie obserwuje się występowania tego uszkodzenia nerek de novo [6, 7].

Acetaminofen (paracetamol), podobnie jak fenacetyna, jest para-aminofenolem. Co więcej, stanowi podstawowy metabolit fenacetyny. Nie ma jednak żadnych danych, które wskazywałyby, że przewlekłe jego stosowanie w zalecanych dawkach może być niebezpieczne dla nerek, również w populacji z PChN. Nefrotoksyczne działanie wywołać zaś może jednorazowe przedawkowanie acetaminofenu. Poprzez układ cytochromu P450 acetaminofen jest metabolizowany do N-acetylo-p-benzochinoiminy (NAPQI), odpowiedzialnej za hepatotoksyczność leku. Związek ten w niewielkich ilościach jest dezaktywowany poprzez połączenie z glutationem, jednak przy znacznych dawkach paracetamolu zasoby glutationu się wyczerpują i NAPQI uszkadza wątrobę, a według większości autorów również nerki, najprawdopodobniej w mechanizmie aktywacji stresu oksydacyjnego [8].

Nefrotoksyczność innych niż fenacetyna i acetaminofen leków analgetycznych, przede wszystkim NLPZ, jest nadal przedmiotem badań. To zrozumiałe, biorąc pod uwagę fakt, że są to najliczniej sprzedawane leki na świecie - w większości jako preparaty OTC. Do proponowanych mechanizmów uszkodzenia nerek należą: bezpośredni wpływ cytotoksyczny, hamowanie cyklooksygenazy, a w konsekwencji zmniejszenie syntezy prostaglandyn, upośledzenie śródmiąższowego przepływu krwi, tworzenie wolnych rodników tlenowych czy nawet zaburzenia mechanizmów immunologicznych. W przypadku osób bez obciążających czynników ryzyka leki te wydają się bezpieczne dla nerek i mogą być stosowane w terapeutycznych dawkach, również przewlekłe. Do

czynników ryzyka należą: podeszły wiek, stan odwodnienia i już istniejąca PChN. U takich pacjentów NLPZ powinny być stosowane ostrożnie, z regularną oceną funkcji nerek i dbałością o prawidłowy stan nawodnienia [9].

2. **Nonsteroidal anti-inflammatory drug use in patients with chronic kidney disease.** J

Nephrol 2017; 30: 781-786

NLPZ są podstawą farmakoterapii u pacjentów z bólem w przebiegu przewlekłych schorzeń zapalnych oraz ostrych dolegliwości bólowych. Są często kupowane jako leki OTC i stosowane bez nadzoru lekarskiego. Pacjenci z PChN należą do grup ryzyka występowania działań niepożądanych tych leków, w tym przede wszystkim przewlekłego pogorszenia funkcji nerek lub ich ostrego uszkodzenia [9]. W 2014 roku przeprowadzono wśród wszystkich pacjentów leczonych ambulatoryjnie w Klinice Nefrologii Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego przekrojowe badanie ankietowe dotyczące stosowanie NLPZ oraz świadomości zagrożeń z tego wynikających. Spośród 1300 pacjentów, którym zaproponowano badanie, anonimową ankietę własnego autorstwa wypełniło 972 (74.8%) pacjentów, w tym 574 chorych z PChN w stadium 1-4, 84 chorych przewlekle dializowanych i 314 pacjentów po przeszczepieniu nerki. Aspiryna w dawce 75 mg z powodu małej ilości działań niepożądanych oraz częstego przyjmowania przez pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi została wykluczona na potrzeby badania z definicji NLPZ.

Wśród przebadanych, 6.6% pacjentów deklarowało, że przyjmuje NLPZ codziennie, 10.3% kilka razy w tygodniu, 13.8% kilka razy w miesiącu, a 69,3% że nie przyjmuje NLPZ zupełnie lub tylko okazjonalnie (kilka razy w roku). 13% respondentów wskazało, że często przyjmuje dwa różne NLPZ równocześnie. NLPZ przyjmowane były najczęściej z powodu dolegliwości kostno-stawowych (29.3%) oraz bólów głowy (26.2%). Decyzję o przyjmowaniu NLPZ w 47% pacjenci podejmowali sami, 43% na zlecenie lekarza, a 10% po porady farmaceuty. Analiza przeprowadzona w podgrupach wykazała, że najczęściej przyjmują NLPZ pacjenci hemodializowani (χ^2 test: $p < 0.01$). 17.5% pacjentów leczonych

przewlekłą hemodializą deklarowało przyjmowanie NLPZ codziennie, 17.5% kilka razy w tygodniu, podczas gdy wśród pacjentów z PChN (stadium 1-4), chorych po transplantacji nerek i chorych dializowanych otrzewnowo odsetek ten wynosił odpowiednio (7.7% i 12.7% vs. 3.5% i 6.7% vs. 4.5% i 4.5%). Warte odnotowania jest fakt, że to właśnie w populacji hemodializowanych największy odsetek chorych deklarował obecność dolegliwości kostno-stawowych (52.5%; χ^2 test: $p < 0.001$).

54.1% pacjentów z całej badanej populacji PChN deklarowało, że nie bierze pod uwagę potencjalnych objawów niepożądanych po NLPZ. Świadomość objawów niepożądanych związanych z NLPZ tj. pogorszenia funkcji wydalniczej nerek, owrzodzeń i krwawień z przewodu pokarmowego oraz pogorszenia kontroli ciśnienia tętniczego deklarowało odpowiednio 44%, 37% i 18%. Spośród badanych największą wiedzę o tych potencjalnych powikłaniach posiadali pacjenci dializowani otrzewnowo (χ^2 test: $p < 0.01$).

Podsumowując, pacjenci z PChN, a w szczególności chorzy hemodializowani, bardzo często przyjmują NLPZ. Najczęściej jest to związane z obecnymi u nich dolegliwościami kostno-stawowymi. Leki te przyjmują w połowie przypadków bez konsultacji z lekarzem lub farmaceutą. Świadomość ryzyka zdarzeń niepożądanych i powikłań po NLPZ okazała się bardzo ograniczona w badanej grupie.

3. **The use of over-the counter analgesics in patients with chronic kidney disease.** Eur J Transl Clin Med. 2018; 1: 11-16.

Pacjenci z PChN narażeni są na różnego rodzaju dolegliwości bólowe. Najczęściej wynikają z zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej skutkujących osteodystrofią nerkową. Bóle głowy towarzyszą szybkim zmianom ciśnienia tętniczego i nawodnienia podczas zabiegów hemodializy, a bóle brzucha epizodom dializacyjnego zapalenia otrzewnej podczas dializy otrzewnowej [10, 11]. Skutkuje to przyjmowaniem przez chorych zarówno NLPZ, jak również leków przeciwbólowych pozbawionych działania przeciwzapalnego tj. bardzo popularnego i powszechnie dostępnego acetaminofenu. Stąd też skala samoleczenia pacjentów przy użyciu leków przeciwbólowych OTC może być jeszcze większa niż deklarowana podczas przeprowadzonej w poprzedniej pracy analizy przyjmowania NLPZ [12]. Projekt niniejszej pracy zakładał poszerzenie wiedzy o stosowaniu leków przeciwbólowych OTC przez chorych z PChN, uzyskanej w poprzednim badaniu, o stosowanie analgetyków innych niż NLPZ. Dodatkowo, projekt pracy zakładał porównanie skali tego zjawiska do obserwowanej w populacji u której nie występuje PChN.

W kontrolowanym anonimowym badaniu ankietowym przebadano 180 chorych z PChN (80 osób z PChN (stadium 1-4), 50 dializowanych i 50 osób po przeszczepieniu nerki) pozostających pod opieką Poradni Nefrologicznej oraz 60 pacjentów z populacji ogólnej bez PChN będących pod kontrolą Poradni Lekarza Rodzinnego Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego. Grupa badana nie różniła się od grupy kontrolnej pod względem rozkładu płci i wieku, znamienne częściej występowała zaś wśród pacjentów z PChN cukrzyca i nadciśnienie. Pacjenci z PChN znamienne częściej deklarowali regularne (codziennie lub kilka razy w tygodniu) przyjmowanie leków przeciwbólowych (acetaminofenu lub NLPZ) niż grupa kontrolna (18.9% vs. 10%; χ^2 test: $p < 0.01$). Analiza

w podgrupach wykazała, że regularnie przyjmowało analgetyki 26 % pacjentów dializowanych, 20% osób z PChN (stadium 1-4) i 10% pacjentów po przeszczepieniu nerki (χ^2 test: $p=0.06$). 34% badanych osób z PChN i 47% osób z grupy kontrolnej decyzje o regularnym przyjmowaniu leków przeciwbólowych podejmowało bez wiedzy lekarzy. Równocześnie aż 54% pacjentów z PChN i 60% w grupie kontrolnej bez PChN nie posiadało wiedzy dotyczącej potencjalnych objawów niepożądanych analgetyków. Leki przyjmowane były w obu grupach najczęściej z powodu bólów kostno-stawowych oraz bólów głowy.

Podsumowując, częstość przyjmowania analgetyków jest większa wśród chorych z PChN niż w grupie kontrolnej bez PChN. Jedna trzecia pacjentów decyzję podejmuje samodzielnie bez konsultacji z lekarzem. Wiedza dotycząca niebezpieczeństw związanych z przyjmowaniem analgetyków jest bardzo ograniczona w całej badanej populacji.

4. **Dietary supplements use among patients with chronic kidney disease.** Acta

Biochim Pol. 2018; 65: 319-324.

SD są produktami spożywczymi, które zawierają skoncentrowane witaminy, minerały lub inne substancje o wartości odżywczej lub fizjologicznej. Początkowo dedykowane były osobom z niedoborami mikroelementów i witamin, których nie można było skorygować za pomocą normalnej diety. Z biegiem czasu konsumpcja SD w formie samoleczenia rozpowszechniła się wśród całej populacji w celach profilaktycznych lub szeroko pojętej poprawy stanu zdrowia. Dużą rolę odegrała w tym zjawisku społeczny reklama SD w mediach [13, 14]. Upośledzona funkcja wydalnicza nerek u osób z PChN przyjmujących SD może skutkować kumulacją SD lub ich metabolitów w organizmie oraz ich toksycznością. Ponadto niektóre SD mogą wchodzić w interakcje z lekami stosowanymi przez pacjentów z PChN, w tym lekami immunosupresyjnymi przyjmowanymi przez chorych po transplantacji nerek [15, 16].

W celu dokonania analizy stosowania SD przez chorych z PChN przeprowadzono ankietowe badanie kontrolowane w którym oceniono skalę tego zjawiska, rodzaje przyjmowanych SD, główne przyczyny ich stosowania w porównaniu do grupy kontrolnej, którą tworzyło 60 pacjentów z populacji ogólnej bez PChN, będących pod kontrolą Poradni Lekarza Rodzinnego Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego. Grupę badaną stanowiło 180 pacjentów z PChN, w tym 80 osób z PChN (stadium 1-4), 50 dializowanych i 50 osób po przeszczepieniu nerki z Kliniki Nefrologii Transplantologii i Chorób Wewnętrznych. Grupa badana nie różniła się od grupy kontrolnej pod względem rozkładu płci, wieku, poziomu edukacji, warunków bytowych, miejsca zamieszkania i obecności chorób sercowo-naczyniowych. W grupie z PChN więcej było chorych z cukrzycą i nadciśnieniem tętniczym.

Wyniki anonimowej ankiety własnego autorstwa pokazały, że pacjenci z PChN przyjmują SD z podobną częstotliwością jak osoby bez PChN. Regularne (codziennie lub kilka razy w tygodniu) lub sporadyczne przyjmowanie SD deklarowało odpowiednio 20% i 59% osób z PChN i 17% i 72% osób z grupy kontrolnej. Czynnikiemami zmiennie wpływającymi na częstsze przyjmowanie SD była płeć żeńska, starszy wiek oraz zamieszkiwanie w miastach. Analiza w podgrupach wykazała, że regularne przyjmowanie SD deklarowali częściej chorzy dializowani niż pacjenci z PChN (stadia 1-4) oraz osoby po transplantacji nerek (32% vs 14% vs. 18%; $p=0.037$). Najczęściej przyjmowanymi SD przez chorych z PChN były substancje mineralne (49%), witaminy (34%) i zioła (21%), a najczęściej deklarowanymi powodami ich zażywania były dolegliwości kostno-stawowe (29%), ogólna nie sprecyzowana potrzeba poprawy stanu zdrowia (27%) oraz leczenie zakażeń układu moczowego (22%). Pacjenci dializowani zmiennie częściej niż pacjenci z PChN (stadia 1-4) i osoby po przeszczepieniu nerki przyjmowali preparaty z L-karnityną i witaminy podczas gdy pacjenci z PChN (stadia 1-4) zmiennie częściej niż w innych podgrupach przyjmowali preparaty kwasów omega-3. Podobnie jak w grupie kontrolnej, 37% badanych z PChN decyzję o przyjmowaniu i wyborze SD podejmowało bez konsultacji z lekarzem. Odpowiednio 16% i 38% osób z grupy badanej i kontrolnej nie informowało o tym fakcie swojego lekarza ($p<0.001$). 21% pacjentów z PChN i 27% osób z grupy kontrolnej deklarowało znajomość potencjalnych objawów niepożądanego przedawkowania SD.

Podsumowując, spożycie SD wśród chorych z PChN jest podobne jak u osób bez obecności przewlekłych nefropatii. Wśród pacjentów z PChN populacją najczęściej przyjmującą SD są chorzy przewlekle dializowani. Najczęściej przyjmowanymi SD są substancje mineralne, witaminy i zioła. Wiedza dotycząca możliwości wystąpienia

objawów niepożądanych po SD jest bardzo mała i dotyczy tylko około jednej piątej badanej populacji z PChN.

Wnioski

1. W badanej grupie z PChN 17% pacjentów regularnie (codziennie lub kilka razy w tygodniu) przyjmuje NLPZ. W szczególności dotyczy to chorych przewlekle hemodializowanych, gdzie odsetek ten wynosi aż 35%. Główną przyczyną ich stosowania są dolegliwości kostno-stawowe.
2. 47% badanych pacjentów z PChN przyjmujących regularnie NLPZ decyzję taką podejmuje samodzielnie, bez konsultacji z lekarzem.
3. Deklarowana świadomość najczęstszych objawów niepożądanych po stosowaniu NLPZ w badanej populacji PChN jest mała i nie przekracza 44%.
4. Badani pacjenci z PChN znacznie częściej (19%) niż pacjenci leczeni z powodu innych chorób (10%) przyjmują regularnie leki przeciwbólowe, z czego jedna trzecia decyzję podejmuje samodzielnie, bez konsultacji z lekarzem
5. Regularne spożycie SD dotyczy podobnego odsetka pacjentów z PChN (20%) oraz chorych leczonych z powodu innych chorób - bez PChN (17%). Wśród osób z PChN regularne przyjmowanie SD najczęściej deklarują dializowani (32%). Pacjenci z PChN najczęściej przyjmują substancje mineralne, witaminy i zioła, a główną przyczyną stosowania SD są dolegliwości kostno-stawowe oraz niesprecyzowana szczegółowo potrzeba poprawy stanu zdrowia.
6. Podobnie jak pacjenci leczeni z powodu innych chorób, osoby z PChN decyzję o przyjmowaniu i wyborze SD podejmują w 37% samodzielnie. Tylko co piąty pacjent z PChN deklaruje wiedzę o potencjalnych objawach niepożądanych tych preparatów.

Summary

Introduction

For several decades, the consumption of over-the-counter (OTC) drugs and dietary supplements (SD) has been increasing rapidly. This phenomenon is global and applies to our country as well. The ubiquitous advertising of medical products and the widespread availability of these products, also at out-of-pharmacy outlets, encourages to buy them and creates the need for their use [1].

Poland belongs to European countries with one of the largest OTC and SD consumption. Sales of this product category grow dynamically from year to year. According to the data of the IMS Health, in 2014 the value of the OTC drugs market in Poland was 9.24 mld PLN, while in quantity it was 688 million packages. In 2015, it was already: 9.89 mld PLN, in total 722 million packages. The value of the SD market in Poland is estimated at around PLN 3 mld a year. In 2015, about 190 million packages of SD were purchased in Poland.

It is misleading to believe that OTC drugs and SD are completely safe and can be taken without any dosage or interaction control. Excessive consumption of OTC drugs causes numerous health and life risks as the patient does not usually consult the pharmacotherapy process with a doctor or pharmacist. This applies in particular to the abuse of analgesics, which may result in life-threatening side effects affecting the upper gastrointestinal tract, kidneys and cardiovascular system (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAID); liver (paracetamol) or bone marrow (metamizol). Uncontrolled consumption of OTC drugs commonly available due to their non-pharmacy turnover also poses a risk of dangerous polypragmasy. Uncontrolled drug combinations have a high risk of adverse interactions. According to epidemiological studies, 6-13% of all hospitalizations is due to drug errors [2].

SD, in contrast to OTC drugs, do not pass before the registration of mandatory clinical trials in which their therapeutic or prophylactic effects are proven. There is also no monitoring of the safety of their use. As a consequence, we do not have data that would allow the content of active ingredients to be translated into the degree of their absorption, and thus - biological activity. We also do not have data on the toxicodynamic profile and data on adverse interactions that may occur between SD and concomitant medications. We know, however, that the uncontrolled consumption of some SD, e.g. vitamins or minerals, can result in serious organ damage and even death. SD including plant materials due to the content of active compounds may not only cause side effects but also affect the metabolism and elimination of other concomitant SD and medicines - induce their toxicity. This applies e.g. St. John's wort, licorice smooth, ginseng, ginkgo biloba, tansy or chestnut [3].

In October 2015, the results of a study performed in 63 emergency departments of various hospitals were published in the United States. At these hospitals, the research team identified 3,667 emergency room visits linked to the SD. That extrapolates to 23,005 adverse events nationwide each year due to SD consumption. Paracelsus, called the father of modern medicine, stated that "everything is poison, and only the dose decides." This sentence applies to many products, including OTC drugs and SD.

Patients with chronic kidney disease (CKD) compose a special group of patients who suffer from numerous discomforts from various organs. At the same time, due to impaired renal function, this group may be particularly vulnerable to the side effects of OTC drugs and SD. What's more, some of these preparations may contribute to further damage to their kidneys or a transplanted kidney. Given the above, the phenomenon of self-treatment with OTC drugs and SD in this population is very important from clinical point of view but has not been thoroughly examined so far.

The objectives of this doctoral dissertation

- Analysis of the use of analgesics OTC including NSAID by patients with CKD. The analysis will include the type of preparations used, the frequency and reasons for their use as well as the state of knowledge regarding the undesirable effects of the medications used.

- Analysis of the use of SD by patients with CKD. The analysis will include the type of preparations used, the frequency and reasons for their use as well as the state of knowledge regarding the undesirable effects of the preparations used.

Discussion of the works making up the doctoral dissertation

The thesis aims have been accomplished in a series of four research notes published during the years 2015-2018 (list of publications) in Polish and foreign scientific journals. The doctoral dissertation consists of three thematically coherent original articles [publications 2-4] and one review article [publication 1]. The original articles are original researches and include a discussion of the above-mentioned thesis aims. The review article based on current literature, describes the genesis and clinical picture of analgesic nephropathy, as well as its contribution to the epidemiology of CKD in the XX century and at present. Up to date opinions on the nephrotoxicity of currently used analgesic and NSAID are presented.

1. **Analgesics – still a nephrological cause for concern ?** Forum Nefrol. 2015; 8: 63-68.

It is difficult to treat CKD patients with chronic inflammatory diseases or those suffering from chronic pain syndromes, especially patients with impaired renal function. Due to their kidneys, patients are usually afraid of taking analgesics, and these concerns are often supported by the opinions and recommendations of their physicians [5]. In the fifties, CKD was diagnosed in many countries more often than before and reached in some areas the epidemics level. The histopathological picture of kidneys in the affected patients consisted of renal papillary necrosis and chronic tubulo-interstitial inflammation with hardening of the interstitial capillaries. Numerous studies carried out over the past decades have provided evidence that the sole cause of this nephropathy called analgesic or phenacetin nephropathy was the chronic use of a painkiller, phenacetin. After the withdrawal of phenacetin from the sale, which occurred in different countries in the eighties and nineties, this de novo nephropathy is not observed [6, 7].

Acetaminophen, like phenacetin, is para-aminophenol. Moreover, it is the main metabolite of phenacetin. However, there is no data that would indicate that its chronic use at the recommended doses may be dangerous for the kidneys, also in the CKD population. A nephrotoxic action may trigger a one-off overdose of acetaminophen. Through the cytochrome P450 system, acetaminophen is metabolized to N-acetyl-p-benzoquinone (NAPQI), responsible for the hepatotoxicity of the drug. This compound in small amounts is inactivated by a combination with glutathione, however, with considerable doses of acetaminophen, glutathione resources are exhausted and NAPQI damages the liver, and according to the majority of authors also kidneys, most likely in the mechanism of oxidative stress activation [10].

The nephrotoxicity of other than phenacetin analgesics, especially NSAID, is still under investigation. This is understandable, taking into account the fact that they are the most sold medicines in the world - mostly as OTC preparations. The proposed mechanisms of their kidney damage include: direct cytotoxic effects, inhibition of cyclooxygenase, and consequently, reduction of prostaglandin synthesis, impairment of interstitial blood flow, formation of free oxygen radicals or even disorders of the immune mechanisms. In the case of people without risk factors, these drugs appear to be safe for the kidneys and can be used in therapeutic doses, also chronically. The risk factors include: old age, dehydration status and already existing CKD. In such patients, NSAID should be used with caution, with regular assessment of renal function and care for proper hydration status [9].

2. **Nonsteroidal anti-inflammatory drug use in patients with chronic kidney disease.**

J Nephrol 2017; 30: 781-786

NSAID constitute the basis for pharmacotherapy in patients with chronic inflammatory diseases and acute pain. They are often bought as OTC drugs and used without medical supervision. Patients with CKD belong to the risk groups of side effects of NSAID including in particular deterioration of kidney function as well as acute kidney injury [9]. In 2014, a cross-sectional survey on the use of NSAID and awareness of the emerging risks was conducted among all outpatients in the Department of Nephrology, Transplantology and Internal Medicine at the Medical University of Gdansk. Of the 1,300 patients who were offered the study, 972 (74.8%) patients filled out an anonymous questionnaire, including 574 patients with CKD in stage 1-4, 84 patients on dialysis and 314 patients after kidney transplantation. Aspirin 75 mg due to low side effects and frequent intake of cardiovascular disease patients was excluded for the purposes of the study from definition of NSAID.

Among the study participants, 6.58% of patients declared that they take NSAID daily, 10.3% several times a week, 13.8% several times a month and 69.3% do not take NSAID completely or only occasionally. 13% of respondents indicated that they often take two different NSAID simultaneously. NSAID were most commonly taken for osteoarticular disorders (29.3%) and headaches (26.2%). The decision to take NSAID in 46.71% was made by the patients themselves, at the request of a doctor (43.41%) or after a pharmacist's advice (9.88%). The analyses in the subgroups showed that the hemodialysis patients usually take NSAID (χ^2 test: $p < 0.01$). 17.5% of patients treated with chronic hemodialysis declared taking NSAID daily, 17.5% several times a week, while among patients with CKD (stage 1-4), patients after kidney transplantation and patients on peritoneal dialysis, the percentage was respectively (7.7% and 12.7% vs. 3.5% and 6.7% vs. 4.5% and 4.5%). It is worth noting that in the

hemodialyzed population the highest percentage of subjects declared the presence of osteoarticular disorders (52.5%, χ^2 test: $p < 0.001$).

54.1% of patients from the entire CKD population declared that they did not take into account potential adverse effects after NSAID. The knowledge of the side effects of NSAID, i.e. the deterioration of renal function, ulceration and gastrointestinal bleeding, and the deterioration of blood pressure control, were 43.6%, 37% and 18.2%, respectively. Among the respondents, patients with peritoneal dialysis had the greatest knowledge of these potential side effects (χ^2 test: $p < 0.01$).

In conclusion, patients with CKD, in particular hemodialyzed patients, very often take NSAID. Most often it is associated with bone and joint diseases present in them. These drugs are taken in more than half of cases without consulting a doctor or pharmacist. The awareness of serious complications after NSAID is small and concerns a minority of study patients.

3. **The use of over the counter analgesics in patients with chronic kidney disease.** Eur J Transl Clin Med. 2018; 1: 11-16

Patients with CKD suffer from various types of pain. Most often they derive from disorders of the calcium-phosphate balance resulting in renal osteodystrophy. They also accompany rapid changes in blood pressure and hydration during hemodialysis session as well as complications of dialysis fistulas and access to peritoneal dialysis [10, 11]. This results in the using of NSAID, but also painkillers lacking anti-inflammatory activity, i.e. a very popular and commonly available acetaminophen, hence the scale of self-treatment of patients using painkillers may be even greater than that observed in the analysis of the intake of NSAID only (8). The project of this study assumed the broadening knowledge about the use of OTC analgesics by patients with CKD, obtained in the previous study, for the use of analgesics other than NSAID. In addition, the work project assumed a comparison of the scale of this phenomenon to that observed in the population in which CKD does not occur.

In a controlled anonymous questionnaire study, 180 patients with CKD (80 CKD (stage 1-4) patients, 50 dialyzed patients and 50 kidney transplant patients) under the care of the Department of Nephrology, Transplantology and Internal Medicine and 60 patients from the general population without CKD under the control of the Family Medical Center of the Medical University of Gdansk were involved. The study group did not differ from the control group in terms of distribution of sex and age, whereas hypertension and diabetes were more frequently observed in CKD patients. Patients with CKD significantly more frequently declared regular (daily or several times per week) intake of analgesics (acetaminophen or NSAID) than the control group (18.9% vs. 10%, χ^2 test: $p < 0.01$). The analysis in the subgroups showed that analgesics were regularly taken by 26.0% of patients on dialysis, 20% to people with CKD (stage 1-4) and 10% of patients after kidney

transplantation (χ^2 test: $p = 0.06$). 33.8% of people with CKD and 46.7% of people from the control group decided to regularly take painkillers without the doctors' knowledge. As many as 54.4% of patients with CKD and 60% of controls without CKD did not have knowledge regarding potential side effects of analgesics. Analgesics were taken in both groups most often because of osteoarticular pain and headaches.

In conclusion, the frequency of taking analgesics is higher among patients with CKD than in the control group without CKD. One third of patients make their own decision without consulting a doctor. The knowledge about potential side effects of analgesics is very limited in whole study population.

4. **Dietary supplements use among patients with chronic kidney disease.** Acta Biochim Pol. 2018; 65: 319-324.

SD are food products that contain concentrated vitamins, minerals or other substances with nutritional or physiological value. Initially, they were dedicated to people with mineral and vitamins deficiencies that could not be corrected with a normal diet. Over time, SD consumption in the form of self-treatment has spread to the entire population for prevention or health improvement. An important role in this social phenomenon was played by advertising of SD in the media [13, 14]. SD approved for use and used in accordance with the recommendations seem not to pose a threat to health and life. However impaired renal function in patients with CKD receiving SD may result in the accumulation of SD or their metabolites in organism and their toxicity; some SD may interact with medicines used by CKD patients including immunosuppressive drugs taken by patients after kidney transplantation [15, 16].

In order to assess the phenomenon of self-treatment with SD by patients with CKD, a controlled questionnaire study was conducted in which the scale of the phenomenon, the types of SD taken as well as the main reasons for such attitudes were assessed and the results were compared to the control group, which constituted 60 patients from the general population without CKD under the control of Family Medicine Center in the Medical University of Gdansk. The study group consisted of 180 patients with CKD, including 80 people with CKD (stage 1-4), 50 patients treated with chronic dialysis and 50 people after kidney transplantation. The study group did not differ from the control group in terms of sex distribution, age, education level, living conditions, place of residence and presence of

cardiovascular diseases. In the CKD group there were more patients with diabetes and hypertension.

The results of an anonymous self-elaborated questionnaire showed that patients with CKD are similarly taking SD as people who do not have CKD. Regular (daily or several times per week) or occasional SD intake was declared by 20% and 58.8%, respectively, of CKD, 16.6% and 71.7% of controls. Factors significantly affecting the more frequent SD consumption were female gender, older age and urban living. The analysis in the subgroups showed that the regular consumption of SD was declared more frequently by patients undergoing dialysis than patients with CKD (stage 1-4) and people after renal transplantation (32% vs. 13.7% vs. 18%, $p = 0.037$). The most commonly taken SD among patients with CKD were mineral substances (49%), vitamins (34%) and herbs (21%), and the most frequently declared reasons for their use were osteoarticular disorders (29%), general unspecified need to improve health (27%) and treatment of urinary tract infections (22%). Patients on dialysis were significantly more frequently than patients with CKD (stage 1-4) and those after kidney transplantation take preparations with L-carnitine and vitamins, whereas patients with CKD (stage 1-4) were more likely to receive omega-3 preparations than other subgroups. Similarly to the control group, 37% of respondents from CKD group decided to take and choose SD without consulting their doctor. Accordingly, 16% and 38% of people with CKD and control did not inform their physician about this fact ($p < 0.001$). Only 21% of CKD patients and 27% of control subjects declared knowledge about side effects of SD overdose.

In summary, SD intake in CKD patients is similar to that of people without chronic nephropathies. Among patients with CKD, more frequent use of SD by dialysis patients is noteworthy. The most commonly taken SD are mineral substances, vitamins and herbs.

Knowledge about the possibility of side effects after SD is very small and affects only about one-fifth of the CKD population.

Conclusions

1. 17% of study CKD subjects regularly receive NSAID. In particular, this applies to chronically hemodialyzed patients, where this percentage is as high as 35%. The main reason for their use are osteoarticular disorders.
2. 47% of examined patients with CKD receiving NSAID regularly took such a decision independently, without consulting a physician.
3. The declared awareness of the most common side effects of NSAID in the CKD patients is small and does not exceed 44%.
4. Patients with CKD significantly more often (19%) than patients treated for other diseases (10%) regularly take analgesics, one-third of which is decided alone, without consulting a doctor
5. Regular intake of SD in the CKD population concerns a similar percentage of people (20%) as in the case of patients treated for other diseases (17%). Among CKD patients, regular intake of SD is the most frequently declared by dialysis patients (32%). Patients with CKD most often take minerals, vitamins and herbs, and the main cause of SD use are osteoarticular disorders and the unspecified need to improve health.
6. Similarly to the patients treated for other diseases, 37% of respondents from CKD decided to take and choose SD without consulting their doctor. Every fifth patient with CKD declares knowledge about potential adverse reactions of SD.

Piśmiennictwo

- 1 Zarzeczna-Baran M, Bandurska E, Pęgiel-Kamrat J, Lewandowska A: Wpływ reklamy na zakup leków bez recepty *Ann Acad Med Gedan* 2013;43:77-87.
- 2 Woróń J, Dobrogowski J, Wordliczek J: Trudne sytuacje w leczeniu bólu: Działania niepożądane, interakcje, błędy w farmakoterapii bólu, zasady kojarzenia leków przeciwbólowych. *Medycyna po Dyplomie* 2011;10:64-73.
- 3 Woróń J: Niekorzystne interakcje leków oraz leków i suplementów diety jako przyczyna hospitalizacji pacjentów – o czym warto pamiętać. *Stany Nagłe Po Dyplomie* 2018
- 4 Geller AI, Shehab N, Weidle NJ, Lovegrove MC, Wolpert BJ, Timbo BB, Mozersky RP, Budnitz DS: Emergency department visits for adverse events related to dietary supplements. *N Engl J Med* 2015;373:1531-1540.
- 5 Niscola P, Scaramucci L, Vischini G, Giovannini M, Ferrannini M, Massa P, Tatangelo P, Galletti M, Palumbo R: The use of major analgesics in patients with renal dysfunction. *Curr Drug Targets* 2010;11:752-758.
- 6 Gault MH, Barrett BJ: Analgesic nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1998;32:351-360.
- 7 Michielsen P: In memoriam 'analgesic nephropathy' (circa 1972-2006). *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:999-1001.
- 8 Fored CM, Ejerblad E, Lindblad P, Fryzek JP, Dickman PW, Signorello LB, Lipworth L, Elinder CG, Blot WJ, McLaughlin JK, Zack MM, Nyren O: Acetaminophen, aspirin, and chronic renal failure. *N Engl J Med* 2001;345:1801-1808.
- 9 Harirforoosh S, Jamali F: Renal adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Expert Opin Drug Saf* 2009;8:669-681.

- 10 Wu J, Ginsberg JS, Zhan M, Diamantidis CJ, Chen J, Woods C, Fink JC: Chronic pain and analgesic use in ckd: Implications for patient safety. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10:435-442.
- 11 Santoro D, Satta E, Messina S, Costantino G, Savica V, Bellinghieri G: Pain in end-stage renal disease: A frequent and neglected clinical problem. *Clin Nephrol* 2013;79 Suppl 1:S2-11.
- 12 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;84:1324-1334.
- 13 Wierzejska R, Jarosz M, Siuba M, Rambuszek M: Assessing patients' attitudes towards dietary supplements. *Rocz Panstw Zakl Hig* 2014;65:317-323.
- 14 Wallace TC, McBurney M, Fulgoni VL, 3rd: Multivitamin/mineral supplement contribution to micronutrient intakes in the united states, 2007-2010. *J Am Coll Nutr* 2014;33:94-102.
- 15 Chen XW, Sneed KB, Pan SY, Cao C, Kanwar JR, Chew H, Zhou SF: Herb-drug interactions and mechanistic and clinical considerations. *Curr Drug Metab* 2012;13:640-651.
- 16 Brown AC: Kidney toxicity related to herbs and dietary supplements: Online table of case reports. Part 3 of 5 series. *Food Chem Toxicol* 2017;107:502-519.