

---

PHD THESIS - ABSTRACT

# Use and safety profile of analgesic medicines

---

PhD Student: **Irina Cazacu**

---

Scientific supervisors:

**Prof. Felicia Loghin, PhD**

**Assoc. Prof. Annie Fourrier-Réglat, PhD**

---



**UMF**  
UNIVERSITATEA DE  
MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
IULIU HAȚIEGANU  
CLUJ-NAPOCA

# TABLE OF CONTENTS

<b>INTRODUCTION</b>	5
<b>REVIEW OF THE LITERATURE</b>	
<b>1. Use of analgesic medicines</b>	9
1.1. Generalities	9
1.1.1. Pain	9
1.1.2. Analgesic medicines	10
1.2. Pain as a global healthcare problem	11
1.3. Epidemiology of pain in Europe	13
1.4. The particularities of Romania	13
1.4.1. Specificity of pain and analgesics in Romania	14
1.4.2. Analgesics available in Romania	16
1.4.2.1. Non-opioid analgesics	16
1.4.2.2. Opioid analgesics	18
1.4.2.3. Co-analgesics	18
1.5. Place of analgesics in the management of pain	19
1.5.1. The upside of pain	19
1.5.2. The WHO pain ladder	19
1.5.3. Non-opioid analgesics	20
1.5.3.1. Analgesics-antipyretics	21
1.5.3.2. Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs)	22
1.5.4. Opioid analgesics	22
1.5.5. Co-analgesics	24
<b>2. Safety of analgesic medicines</b>	25
2.1. Safety of non-opioid analgesics	25
2.1.1. Safety of analgesics-antipyretics	25
2.1.2. Safety of NSAIDs	25
2.2. Safety of opioid analgesics	28
2.3. Pharmacovigilance system in Romania	30
2.4. Safety communications for analgesic medicines	32

<b>PERSONAL CONTRIBUTIONS</b>	
<b>1. Aims</b>	37
<b>2. Study 1. Analysis of the pharmaceutical market of analgesic medicines in Romania</b>	39
2.1. Introduction	39
2.2. Work hypothesis	39
2.3. Materials and methods	39
2.4. Results	45
2.5. Discussion	58
2.6. Conclusions	62
<b>3. Study 2. Postoperative pain in oral and maxillofacial surgery</b>	63
3.1. Introduction	63
3.2. Work hypothesis	63
3.3. Materials and methods	63
3.4. Results	67
3.5. Discussion	71
3.6. Conclusions	73
<b>4. Study 3. Analysis of analgesic medicines adverse drug reactions based on spontaneous reporting in Southwestern France</b>	75
4.1. Introduction	75
4.2. Work hypothesis	75
4.3. Materials and methods	76
4.4. Results	81
4.5. Discussion	87
4.6. Conclusions	91
<b>5. Study 4. Analysis of adverse drug reactions of analgesic medicines reported in Romania</b>	93
5.1. Introduction	93
5.2. Work hypothesis	93
5.3. Materials and methods	94
5.4. Results	99
5.5. Discussion	105
5.6. Conclusions	109
<b>6. General conclusions</b>	111
<b>7. Originality and innovative contributions of the thesis</b>	114
<b>REFERENCES</b>	115

**Keywords:** analgesic medicines, pharmaceutical market, postoperative pain, analgesic consumption, predictive factors, adverse drug reactions, seriousness, causality, preventability, contributive factors

## **INTRODUCTION**

Society is constantly evolving towards a more rational use of medicines. Pharmacovigilance has an essential role in this process by providing information on drug safety and it has been continuously adapting to the progress of knowledge. Together with pharmacoepidemiology, this scientific field proved to be an invaluable tool for assuring the safest and most efficient treatments for patients.

An entire life without pain is idealistic, but impossible. Pain has been present since the human existence, as well as searches to elucidate the causes of pain and to find the best treatments to relieve pain.

Every country has a specific healthcare system, which needs constant updates regarding the patterns of medicines use and their safety profile. When it comes to pain management, Romania can be found among the European countries with not such a good situation in this respect. National information on medicine use and safety is vital for the awareness of the issues Romania is facing and for initiating actions to improve deficiencies regarding pain management.

Starting from these premises, the present work includes several types of studies designed to characterize the use of analgesic medicines, to evaluate the prevalence of pain and the patterns of analgesics adverse drug reactions (ADRs).

## **PERSONAL CONTRIBUTIONS**

### **Aims**

The present work has the central objective of characterizing the use and safety of analgesic medicines in Romania. Specific objectives have been designed within the four research directions presented in this work, in order to cover the main aspects regarding the field of pain management.

The aims of the first study are to evaluate the pharmaceutical market of analgesic medicines in Romania and to determine the patterns of analgesic use over the national territory.

The second study has the main objective to determine the prevalence of pain and the impact that pain has on the lives of patients, by evaluating the postoperative pain in the field of oral and maxillofacial surgery.

The main objective of the third and the fourth studies is to characterize the safety of analgesic medicines. The third study was designed to obtain information on the safety of analgesics from the French pharmacovigilance system. The fourth study has the main objectives of analyzing the analgesic ADRs spontaneously reported in Romania and to determine the patterns of ADR reporting trends. This study is designed to allow a better understanding of the Romanian spontaneous reporting pharmacovigilance system and to provide information that might contribute to a more rational use of analgesic medicines in Romania.

# **Study 1. Analysis of the pharmaceutical market of analgesic medicines in Romania**

## **Introduction**

Current pain management relies on classes of medicines that continue to be the mainstays of pain relief, such as opioid analgesics, analgesics-antipyretics and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Analgesic consumption in a country could be a suggestive indicator of the patterns of pain management.

## **Work hypothesis**

The aim of the present analysis was to evaluate the pharmaceutical market of analgesic medicines in Romania from 2011 to 2016 and to determine the patterns of analgesic consumption over the national territory.

## **Materials and method**

A retrospective descriptive analysis was performed on the sales data on analgesic medicines in Romania. The statements, findings, conclusions, views, and opinions contained and expressed in this analysis are based in part on data obtained under license from the following IMS AG information service: source: Romania Sell In Sales Territory Audit, January, 2011 – December, 2015, IMS AG. All Rights Reserved. The statements, findings, conclusions, views, and opinions contained and expressed herein are not necessarily those of IMS AG or any of its affiliated or subsidiary entities.

Data were extracted from IMS Health Romania Sell in Sales Territory Audit database which includes information on analgesic consumption from the volume of analgesic sales in hospital and retail pharmacies. Data are collected regularly in this database from wholesalers and are statistically estimated, covering 95% of the Romanian market (hospital & retail).

The National Health Insurance House (NHIH) is the public institution in Romania, which ensures, supervises and controls the social health insurance system. Data of NHIH were presented by trimesters. Reports on the consumption of medicines available beginning with the third semester of the year 2013 were included in the analysis.

## **Results**

Having a steady growth, the analgesic market increased by 18.8% in value and by 6.1% in units from 2011 to 2015. There was an exception in 2012 when it was observed a 3.3% decrease in units compared to 2011. The highest values for the analgesic pharmaceutical market in Romania were registered for Region 1 (Bucharest), followed by Regions 2 (Argeş, Dâmboviţa, Giurgiu, Ilfov, Prahova, Teleorman), 6 (Alba, Bistriţa-Năsăud, Cluj, Mureş) and 4 (Arad, Caraş-Severin, Hunedoara, Timiş). The lowest values were registered for Region 9 (Bacău, Neamţ, Vaslui).

The pharmaceutical market for analgesic medicines during 2011-2015 was represented in a great proportion by retail market: 95% of the total market both in units and value (EUR).

When hospital and retail analgesic market were taken separately, a 12.7% decrease in the hospital market was observed, from 2011 to 2015. However, a slight 4% increase of sales in value in 2013 was observed, compared to 2012. Regarding the retail market, from 2011 to 2015 there was a 20.5% increase in the value. The increase was constant during the five years. A

6.4% increase in units was registered for the same period, with the exception of 2012, when there was a 3.6% decrease in the volume of units compared to 2011.

The total pharmaceutical market was mainly represented by OTC medicines in terms of the volume of sales in units (52%) and by prescription medicines in terms of the value of sales in EUR (75%).

Firstly, the NHIH data shows the reimbursements of ibuprofen and metamizole in Romania based on medical prescriptions. Then the reimbursements are presented by ATC class for opioid analgesics, analgesics-antipyretics, non-steroidal anti-inflammatory drugs and triptans.

The highest reimbursements of ibuprofen were registered during the first (T1) and the fourth (T4) trimesters of each year, and the lowest during the second (T2) and the third (T3) trimesters. From T3 2013 to T3 2015 the reimbursements for metamizole increased by 89.2%.

### **Conclusions**

The Romanian pharmaceutical market for analgesic medicines increased globally from 2011 to 2015, based on data provided by IMS Health. These data also showed the characteristics of the analgesic pharmaceutical market split by Romanian regions, by channel of distribution (hospital or retail) and by the dispensing regimen (OTC and prescription medicines). Data was available in both value (EUR) and volume of sales in units.

The data from NHIH added some information until the first trimester of 2016 and it allowed the description of a picture on the main classes of analgesic medicines and also, even if it was a more limited picture, on the most used analgesic medicines in Romania, metamizole and ibuprofen.

## **Study 2. Postoperative pain in oral and maxillofacial surgery**

### **Introduction**

In oral and maxillofacial surgery, acute postoperative pain is expected by both patients and medical personal and can be usually explained by tissue damage, which promotes activation and sensitization of terminal nerve fibers. But pain should and could be minimized.

### **Work hypothesis**

The present study aimed to determine the prevalence and the intensity of postoperative pain, predictive factors for pain and analgesic consumption and to evaluate the use of an outcome questionnaire in patients undergoing oral and maxillofacial surgery.

### **Materials and method**

A prospective observational study was conducted on patients hospitalized at the Romanian university Clinic of Oral and Maxillofacial Surgery Cluj-Napoca, during September 2014 - February 2015.

Patients were asked to fill the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) at the time of hospitalization and the Revised Patient Outcome Questionnaire of American Pain Society (APS-POQ-R) at the end of the first postoperative day (POD1). To evaluate the intensity of pain, the Numeric Rating Scale (NRS) was used. In case of analgesia, the type of analgesic administered and the number of administrations were recorded.

## **Results**

A total of 104 surgical cases were included in the present study. Scores obtained with HADS at admission showed mild to moderate depression and anxiety for respectively 43.3% and 32.7% of the patients. The type of surgery performed on patients was benign or malign tumor excision (41.4%), followed by oral surgery (22.1%) and orthognathic surgery (16.3%). The medicines most frequently used for the treatment of pain were metamizole (38.4%), ketoprofen (36.4%) and paracetamol (12.1%). Mean number (SD) of all analgesic administrations in POD1 was 3.7 ( $\pm 1.6$ ).

Globally, considering all scores recorded in POD1, moderate-to-severe postoperative pain was reported by 44.2% of the patients during the POD1. Main predictors detected for the postoperative pain reported at 8 hrs after surgery were the presence of comorbidities and anxiety status. The results of multiple linear regression showed that depression, local anesthesia, duration of surgery, NRS at 8 hrs and orthognathic surgery were associated with postoperative analgesic consumption.

The information obtained within APS-POQ-R showed that the bigger the pain was or the longer the pain lasted, higher was the interference of pain with different activities and emotions and lower was the perception of patients about pain relief. Satisfaction with the results of pain treatment was inversely correlated with the intensity of pain.

## **Conclusions**

The present study identified the prevalence and the intensity of acute postoperative pain in oral and maxillofacial surgery and the predictive factors for postoperative pain and analgesic consumption. The fact that patients who needed a certain type of surgery and/or with modified psychological status experienced more postoperative pain and needed more analgesic administrations indicated the need to consider at least these factors for postoperative analgesic treatment.

The use of a patient outcome questionnaire showed that the presence and the intensity of postoperative pain have an important influence on the recovery of patients in the postoperative period.

Awareness and evaluation of the presence of postoperative pain is continuously needed to assure an appropriate, early and effective postoperative pain management.

## **Study 3. Analysis of analgesic medicines adverse drug reactions based on spontaneous reporting in Southwestern France**

### **Introduction**

Adverse drug reactions (ADRs) are a well-known cause of mortality and morbidity among patients everywhere. ADRs have not only medical consequences, but also social and economic ones and they significantly impact the daily life of patients and health spending in France. Furthermore, analgesics were found as the drugs most frequently responsible for ADRs in France. Using spontaneous reporting system could give important clues on the ADRs of analgesics and help understanding their causes.

## **Work hypothesis**

The characterization of patterns of spontaneous analgesics ADR cases reported to a regional pharmacovigilance centre, the assessment of their preventability and the detection of their contributing factors were the aims of the present study.

## **Materials and method**

A descriptive, retrospective study was conducted on analgesic ADR cases spontaneously reported to the Bordeaux pharmacovigilance centre by both health professionals and patients during a period of 18 months, from January 2011 to June 2012.

Cases where the suspected medicines were analgesics-antipyretics, opioid analgesics, but also non-steroidal anti-inflammatory drugs and treatment for acute migraine approved to relieve pain, were retained in the analysis; anticonvulsants or antidepressants with an approved indication for pain used in a given case for pain and responsible for the ADR were also included.

Causality had been assessed using the algorithmic method that permits the analysis of "intrinsic" and "extrinsic" causality. The obtained scores permitted to classify the causality of analgesics in the present study in likely, plausible, doubtful and unlikely.

A working group of three pharmacologists assessed the preventability using the scale that explores information available on the medicine use, the patient, the appropriateness of the treatment to living conditions, and the relevance of the prescription. Medication errors and addiction cases were considered as preventable.

## **Results**

From January 2011 to June 2012, a total of 2,369 reports were recorded in the Bordeaux pharmacovigilance database: 141 (6%) met the inclusion criteria and were included in the analysis.

Most cases were reported by physicians (87.2%), followed by pharmacists (11.4%) and patients (1.4%). More than half of the reports (55%) were serious and led to hospitalization or prolonged hospitalization (77.9%) or death in three cases.

The analgesics most frequently involved were opioids (56.6%), followed by analgesics and antipyretics (18.5%), anticonvulsants (10.4%) and NSAIDs (9.2%). Tramadol alone or in combination was the most frequently suspected analgesic (17.3%), followed by morphine (15%), fentanyl (9.8%) and paracetamol (8.7%). Whatever the suspected analgesics, the most frequent ADRs sorted were nervous system disorders (26.6%), followed by psychiatric disorders (15%) and skin and subcutaneous tissue disorders (12.1%).

Causality of analgesics was assessed as likely in 2% of cases, plausible in 28.3%, doubtful in 27% and unlikely in 42.7%.

Out of the 134 cases assessed for preventability, 51.5% were considered preventable, 26.1% not preventable and 22.4% not assessable. Of the preventable cases, 73.9% were serious and led mainly to hospitalization or prolonged hospitalization (61.4%).

## **Conclusions**

This study gives an important insight into the characteristics and the preventability of ADRs spontaneously reported in Southwestern France for analgesics. ADRs of analgesics continue to represent a threat to patients' health. Most of them are serious and often caused by opioids. Above all, a significant number of ADRs could be prevented. Safe and effective opioid



treatment requires medical skills and knowledge on the patterns of opioid prescribing, but also on the risks associated with opioid use and their management.

More attention needs to be paid to analgesic medicines, education should be reinforced and risk-minimization measures should be strengthened to assure a safe and efficient analgesic treatment.

## **Study 4. Analysis of adverse drug reactions of analgesic medicines reported in Romania**

### **Introduction**

Analgesic medicines are among the most used medicines in Romania and also among the most frequently purchased and self-medicated over-the-counter medicines. Analgesic medicines are sometimes related with the occurrence of ADRs. Moreover, various safety concerns in relation with analgesic use were published by regulatory authorities in recent years.

### **Work hypothesis**

The main objectives of the present study were to analyze the ADRs of analgesic medicines in Romania and to determine the patterns of spontaneous reporting trends.

### **Materials and methods**

A retrospective study was conducted on all ADRs reported with analgesics to the Pharmacovigilance and Risk Management Service from the Romanian National Agency for Medicines and Medical Devices between January 1<sup>st</sup> 2011 and December 31<sup>th</sup> 2015.

The cases were assessed for causality by using Naranjo algorithm and the revised French causality assessment method. The scale was used to assess the preventability allowed the classification of ADR cases in preventable, potentially preventable, not preventable or not assessable cases.

### **Results**

Analgesics' ADRs (n=71) accounted for 0.83% of all reports registered during the period of the study (n= 8,581). The reporter was a physician in 53 cases (74.7%), a pharmacist in 4 cases (5.6%) and a consumer in 14 cases (19.7%). ADRs were directly reported to the Pharmacovigilance and Risk Management Service by health professionals and patients (47.9%) or through MAHs (52.1%).

The proportion of serious cases was 32.4%, out of which 39.1% led to hospitalization or prolonged hospitalization.

The most frequent ADRs reported by SOC were skin and subcutaneous tissue disorders (25.8%) and general disorders and administration site conditions (19.2%). Analgesics-antipyretics (30.3%) and opioids (28.9%) were the most frequently involved medicines. Metamizole, pethidine, ibuprofen, and respectively pregabalin were often related with ADRs.

Metamizole, alone or in combination, was the main analgesic suspected in almost 15.5% of the reports. It was mostly used for perioperative pain and headache. ADRs were mainly related to skin and subcutaneous tissue disorders.

ADRs causality assessment according to Naranjo Algorithm was found possible in almost all cases (96.8%) and probable for two cases with positive rechallenge. When the updated

French causality assessment method was applied for each analgesic medicine, the intrinsic causality was grouped in I1 for eight medicines, I2 for 15 medicines, I3 for 40 medicines and I5 for five medicines.

From the 71 cases, 8 were assessed as potentially preventable. Two cases were medication errors (dispensation and self-medication) and thus directly assessed as preventable.

### **Conclusions**

Among analgesics ADRs reported through spontaneous reporting system in Romania, most of them were non-serious cases and cutaneous adverse effects were the most frequent. Metamizole was number one analgesic suspected and remains one of the most popular analgesics used in Romania. In other countries, metamizole was withdrawn or never approved due to the risk of agranulocytosis, which was not observed in the present study. However, the also well-known risk of anapylactic reaction was observed.

Even if important steps have been made regarding the pharmacovigilance system in Romania in recent years, there is still the need of more involvement from patients and health professionals to contribute to effective pharmacovigilance activities.

---

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

# Utilizarea și profilul de siguranță al medicamentelor analgezice

---

Doctorand: **Irina Cazacu**

---

Coordonatori științifici:

**Prof. Dr. Felicia Loghin**

**Conf. Dr. Annie Fourier-Réglat**

---



**UMF**  
UNIVERSITATEA DE  
MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
IULIU HAȚIEGANU  
CLUJ-NAPOCA

# CUPRINS

<b>INTRODUCERE</b>	5
<b>STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII</b>	
<b>1. Utilizarea medicamentelor analgezice</b>	9
1.1. Generalități	9
1.1.1. Durerea	9
1.1.2. Medicamentele analgezice	10
1.2. Durerea ca problemă globală de sănătate publică	11
1.3. Epidemiologia durerii în Europa	13
1.4. Particularitățile României	13
1.4.1. Particularități ale durerii și analgeziei în România	14
1.4.2. Analgezice disponibile în România	16
1.4.2.1. Analgezice neopioide	16
1.4.2.2. Analgezice opioide	18
1.4.2.3. Co-analgezice	18
1.5. Locul analgezicelor în gestionarea durerii	19
1.5.1. Avantajele prezenței durerii	19
1.5.2. Scala OMS de analgezie	19
1.5.3. Analgezice neopioide	20
1.5.3.1. Analgezice-antipiretice	21
1.5.3.2. Antiinflamatoare nesteroidiene	22
1.5.4. Analgezice opioide	22
1.5.5. Co-analgezice	24
<b>2. Siguranța medicamentelor analgezice</b>	25
2.1. Siguranța analgezicelor neopioide	25
2.1.1. Siguranța analgezicelor-antipiretice	25
2.1.2. Siguranța antiinflamatoarelor nesteroidiene	25
2.2. Siguranța analgezicelor opioide	28
2.3. Sistemul de farmacovigilență din România	30
2.4. Comunicări de farmacovigilență privind medicamentele analgezice	32

<b>CONTRIBUȚII PERSONALE</b>	
<b>1. Obiective</b>	37
<b>2. Studiul 1. Piața farmaceutică a medicamentelor analgezice în România</b>	39
2.1. Introducere	39
2.2. Obiective	39
2.3. Materiale și metodă	39
2.4. Rezultate	45
2.5. Discuții	58
2.6. Concluzii	62
<b>3. Studiul 2. Durerea postoperatorie în chirurgia orală și maxilo-facială</b>	63
3.1. Introducere	63
3.2. Obiective	63
3.3. Materiale și metodă	63
3.4. Rezultate	67
3.5. Discuții	71
3.6. Concluzii	73
<b>4. Studiul 3. Reacții adverse la medicamentele analgezice raportate spontan în regiunea sud-vestică a Franței</b>	75
4.1. Introducere	75
4.2. Obiective	75
4.3. Materiale și metodă	76
4.4. Rezultate	81
4.5. Discuții	87
4.6. Concluzii	91
<b>5. Studiul 4. Reacții adverse la medicamentele analgezice raportate în România</b>	93
5.1. Introducere	93
5.2. Obiective	93
5.3. Materiale și metodă	94
5.4. Rezultate	99
5.5. Discuții	105
5.6. Concluzii	109
<b>6. Concluzii generale</b>	111
<b>7. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei</b>	114
<b>REFERINȚE</b>	115

**Cuvinte cheie:** medicamente analgezice, piață farmaceutică, durere postoperatorie, consum de analgezice, factori predictivi, reacții adverse la medicamente, gravitate, cauzalitate, evitabilitate, factori contributivi

## INTRODUCERE

Societatea evoluează în mod continuu către o utilizare mai rațională a medicamentelor. Farmacovigilența are un rol esențial în acest proces prin furnizarea de informații de siguranță despre medicamente și s-a adaptat progresului științei. Împreună cu farmacoepidemiologia, acest domeniu s-a dovedit a fi un instrument neprețuit pentru a asigura cele mai sigure și eficiente tratamente pentru pacienți.

O viața întreagă fără durere este idealistă, dar imposibilă. Durerea a fost prezentă începând cu existența umană, precum și cercetări pentru a elucida cauzele durerii și pentru a găsi cele mai bune tratamente pentru ameliorarea durerii.

Fiecare țară are un sistem de sănătate specific, care are nevoie de reactualizări constante pentru modalitățile de utilizare a medicamentelor și profilul lor de siguranță. În ceea ce privește gestionarea durerii, România poate fi găsită printre țările europene cu o situație deficitară. Informații naționale privind utilizarea și siguranța medicamentelor sunt vitale pentru conștientizarea problemelor cu care se confruntă România și pentru inițierea unor acțiuni de ameliorare a deficiențelor în ceea ce privește managementul durerii.

Pornind de la aceste premise, prezenta lucrare cuprinde mai multe tipuri de studii concepute pentru a caracteriza utilizarea medicamentelor analgezice, pentru a evalua prevalența durerii și a reacțiilor adverse la medicamentele analgezice.

## CONTRIBUȚII PERSONALE

### **Obiective**

Lucrarea de față are ca obiectiv central caracterizarea utilizării și siguranței medicamentelor analgezice în România. Obiectivele specifice au fost proiectate în cadrul celor patru direcții de cercetare prezentate în această lucrare, pentru a acoperi principalele aspecte privind domeniul managementului durerii.

Obiectivele primului studiu sunt evaluarea pieței farmaceutice a medicamentelor analgezice în România și determinarea modalităților de utilizare a analgezicelor pe teritoriul național.

Al doilea studiu are ca obiectiv principal determinarea prevalenței durerii și impactul pe care îl are asupra vieții pacienților, prin evaluarea durerii postoperatorii în domeniul chirurgiei orale și maxilo-faciale.

Obiectivul principal al studiilor trei și patru este de a caracteriza siguranța medicamentelor analgezice. Al treilea studiu a fost proiectat pentru a obține informații cu privire la siguranță din sistemul de farmacovigilență francez. Al patrulea studiu are obiectivele de a analiza reacțiile adverse la analgezice raportate spontan în România și a determina tendințele de raportare. Se dorește totodată ca acest studiu să permită o mai bună înțelegere a sistemului de farmacovigilență de raportare spontană a reacțiilor adverse din România și de a furniza informații care ar putea contribui la o utilizare mai rațională a medicamentelor analgezice.

# **Studiul 1. Piața farmaceutică a medicamentelor analgezice în România**

## **Introducere**

Managementul actual al durerii se bazează pe clase de medicamente care continuă să fie pilonii în ameliorarea durerii, cum ar fi analgezicele opioide, analgezicele-antipiretice și antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS). Consumul de analgezice într-o țară ar putea fi un indicator sugestiv al modalităților de gestionare a durerii.

## **Obiective**

Scopul prezentei analize a fost de a evalua piața farmaceutică a medicamentelor analgezice în România din 2011 până în 2016 și pentru a determina modalitățile de consum al analgezicilor pe teritoriul național.

## **Materiale și metodă**

O analiză descriptivă retrospectivă a fost efectuată pe baza datelor de vânzare pentru medicamentele analgezice în România. Declarațiile, constatările, concluziile, părerile și opiniile conținute și exprimate în această analiză se bazează parțial pe datele obținute sub licență de la serviciul de informații IMS AG: sursa: Romania Sell In Sales Territory Audit, ianuarie 2011 - decembrie 2015, IMS AG. Toate drepturile rezervate. Declarațiile, constatările, concluziile, părerile și opiniile conținute și exprimate aici nu sunt în mod necesar cele ale IMS AG sau oricare dintre entitățile sale afiliate sau subsidiare.

Datele au fost extrase din baza de date IMS Health Romania Sell in Sales Territory Audit, ce include informații cu privire la consumul de analgezice din volumul de vânzări în farmacia de spital și farmacia comunitare. Datele sunt colectate în mod regulat în această bază de date de la comercianți și sunt estimate statistic, acoperind 95% din piața românească.

Casa Națională de Asigurări de Sănătate (CNAS) este instituția publică din România care asigură, supraveghează și controlează sistemul de asigurări de sănătate. Datele CNAS au fost prezentate pe trimestre. Rapoartele privind consumul de medicamente începând cu al treilea trimestru al anului 2013 au fost incluse în analiză.

## **Rezultate**

Având o creștere constantă, piața analgezicilor a crescut cu 18.8%, în valoare și cu 6.1% în unități din 2011 până în 2015. A fost o excepție în 2012, când a fost observată o scădere de 3.3% în unități, comparativ cu 2011. Cele mai mari valori pentru piața farmaceutică a analgezicilor în România s-au înregistrat pentru Regiunea 1 (București), urmată de Regiunile 2 (Argeș, Dâmbovița, Giurgiu, Ilfov, Prahova, Teleorman), 6 (Alba, Bistrița-Năsăud, Cluj, Mureș) și 4 (Arad, Caras Severin, Hunedoara, Timiș). Cele mai mici valori s-au înregistrat pentru Regiunea 9 (Bacău, Neamț, Vaslui).

Piața farmaceutică pentru medicamentele analgezice în perioada 2011-2015 a fost reprezentată într-o proporție crescută de piața farmaciilor comunitare: 95% din totalul pieței, în unități și valoare (EUR).

Atunci când au fost luate separate vânzările din farmacia de spital și farmacia comunitare, s-a observat o scădere de 12.7% pentru spital, din 2011 până în 2015. Cu toate acestea, s-a observat o ușoară creștere de 4% a vânzărilor în valoare în 2013, comparativ cu 2012. În ceea ce privește farmaciile comunitare, din 2011 până în 2015 a existat o creștere de 20.5% a valorii

pieței, iar creșterea a fost constantă pe parcursul celor cinci ani. O creștere de 6.4% în unități a fost înregistrată în aceeași perioadă, cu excepția anului 2012, când a existat o scădere de 3.6% a volumului de unități comparativ cu 2011.

Piața farmaceutică totală a fost reprezentată în principal de medicamentele OTC în ceea ce privește volumul vânzărilor în unități (52%) și de medicamentele pe bază de prescripție medicală în ceea ce privește valoarea vânzărilor în EUR (75%).

În primul rând, datele CNAS arată vânzările pe bază de prescripții medicale compensate pentru medicamentele ibuprofen și metamizol în România. Apoi vânzările sunt prezentate pe clase ATC pentru analgezice opioide, analgezice-antipiretice, antiinflamatoare nesteroidiene și triptani.

Cele mai mari vânzări pe bază de rețete compensate pentru ibuprofen au fost înregistrate în trimestrul 1 și 4 din fiecare an, iar cele mai scăzute în trimestrul 2 și 3. Din trimestrul 3 din 2013 până în trimestrul 3 din 2015, compensările pentru metamizol au crescut cu 89.2%.

### **Concluzii**

Piața farmaceutică din România pentru medicamente analgezice a crescut global, din 2011 până în 2015, pe baza datelor furnizate de IMS Health. Aceste date au arătat de asemenea caracteristicile pieței farmaceutice împărțită pe regiuni, pe canalul de distribuție (farmacii de spital sau comunitare), precum și în funcție de regimul autorizat de eliberare (OTC sau pe bază de prescripție medicală). Datele au fost disponibile ca valoare (EUR) și volum de vânzări în unități.

Datele CNAS adaugă informații până în primul trimestru din anul 2016 privind medicamentele eliberate pe bază de prescripții medicale compensate și au permis descrierea unei imagini a principalelor clase de medicamente analgezice. De asemenea, chiar dacă a fost o imagine mai limitată, a fost caracterizat consumul pentru cele mai utilizate medicamente analgezice în România, metamizol și ibuprofen.

## **Studiul 2. Durerea postoperatorie în chirurgia orală și maxilo-facială**

### **Introducere**

În chirurgia orală și maxilo-facială, durerea postoperatorie acută este de așteptat atât pentru pacienți cât și pentru personalul medical și poate fi în general explicată prin leziuni tisulare care promovează activarea și sensibilizarea terminațiilor nervoase. Însă durerea ar trebui și ar putea fi minimizată.

### **Obiective**

Acest studiu a urmărit determinarea prevalenței și intensității durerii postoperatorii, factorii predictivi pentru durere și consumul de analgezice și evaluarea utilizării unui chestionar privind starea postoperatorie în chirurgia orală și maxilo-facială.

### **Materiale și metodă**

Un studiu prospectiv observațional a fost condus pe pacienții internați la Clinica Universitară de Chirurgie Orală și Maxilo-facială din Cluj-Napoca, în perioada septembrie 2014 - februarie 2015.



Pacienții au completat la spitalizare chestionarul de Anxietate și Depresie (HADS) și chestionarul American Pain Society (APS-POQ-R) la sfârșitul primei zile postoperatorii (POD1). Pentru a evalua intensitatea durerii s-a utilizat scala numerică (NRS). În cazul analgeziei, s-au înregistrat tipurile de analgezice administrate și numărul de administrări.

### **Rezultate**

Un total de 104 de cazuri chirurgicale au fost incluse în prezentul studiu. Scorurile obținute cu HADS la internare au arătat prezența depresiei și anxietății ușoare până la moderate pentru, respectiv, 43.3% și 32.7% dintre pacienți. Tipul intervenției chirurgicale a fost excizie benignă sau malignă a tumorilor (41.4%), urmată de chirurgie orală (22.1%) și chirurgie ortognatică (16.3%). Medicamentele cele mai frecvent utilizate pentru tratamentul durerii au fost metamizol (38.4%), ketoprofen (36.4%) și paracetamol (12.1%). Numărul mediu (SD) de administrări de analgezice în POD1 a fost de 3.7 ( $\pm$  1.6).

Luând în considerare toate scorurile NRS înregistrate în POD1, durerea postoperatorie moderată până la severă a fost raportată de 44.2% dintre pacienți. Principalii factori predictivi identificați pentru durerea postoperatorie raportată la 8 ore după intervențiile chirurgicale au fost prezența co-morbidităților și a stării de anxietate. Rezultatele regresiei liniare multiple au arătat că depresia, anestezia locală, durata intervenției chirurgicale, NRS la 8 ore și chirurgia ortognatică au fost corelate cu consumul postoperator de analgezice.

Informațiile obținute în cadrul APS-POQ-R au demonstrat că o intensitate crescută a durerii raportate sau durerea resimțită pe o perioadă mai lungă de timp au fost asociate cu un impact mai mare asupra unor diferite activități și emoții, iar percepția pacientului cu privire la ameliorarea durerii a fost mai scăzută. Satisfacția față de rezultatele tratamentului durerii a fost invers corelată cu intensitatea durerii.

### **Concluzii**

Acest studiu a identificat prevalența și intensitatea durerii acute postoperatorii în chirurgia orală și maxilo-facială și factorii predictivi pentru durerea postoperatorie și a consumului de analgezice. Faptul că pacienții care au nevoie de un anumit tip de intervenție chirurgicală și/sau cu statut psihologic modificat experimentează mai mult durere postoperatorie și necesită mai multe administrări de analgezice a indicat necesitatea de a lua în considerare cel puțin acești factori la inițierea tratamentului analgezic postoperator.

Utilizarea unui chestionar pentru evaluarea stării postoperatorii a pacienților a arătat că prezența și intensitatea durerii postoperatorii au o influență importantă asupra recuperării acestora.

Conștientizarea și evaluarea durerii postoperatorii este necesară în mod continuu pentru a asigura o gestionare corespunzătoare a durerii postoperatorii, promptă și eficientă în același timp.

## **Studiul 3. Reacții adverse la medicamentele analgezice raportate spontan în regiunea sud-vestică a Franței**

### **Introducere**

Reacțiile adverse (RA) la medicamente reprezintă o cauză cunoscută de mortalitate și morbiditate în rândul pacienților de pretutindeni. RA nu au doar consecințe medicale, ci și

sociale și economice și au un impact semnificativ asupra vieții pacienților și asupra cheltuielilor pentru sănătate în Franța. De asemenea, s-a constatat ca analgezicele sunt frecvent responsabile pentru RA în Franța. Sistemul de raportare spontană al RA ar putea oferi indicii importante asupra RA ale analgezicelor și ar permite înțelegerea cauzelor acestora.

### **Obiective**

Caracterizarea cazurilor de RA la analgezice raportate spontan către un centru regional de farmacovigilență, evaluarea evitabilității acestora și detectarea factorilor care contribuie la caracterul evitabil al acestora au fost obiectivele studiului de față.

### **Materiale și metodă**

Studiul descriptiv, retrospectiv, a fost efectuat pe cazurile de RA la analgezice raportate spontan la centrul de farmacovigilență din Bordeaux de profesioniști în domeniul sănătății și pacienți pe o perioadă de 18 luni, din ianuarie 2011 până în iunie 2012.

Cazurile în care medicamentele incriminate au fost analgezice-antipiretice, analgezice opioide, dar, de asemenea, antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) și triptani, medicamente aprobate pentru ameliorarea durerii, au fost incluse în analiză; de asemenea, au fost luate în considerare medicamentele anticonvulsante sau antidepresive cu indicație aprobată pentru tratamentul durerii, utilizate în contextul durerii și responsabile pentru RA.

Cauzalitatea a fost evaluată folosind metoda algoritmică, ce permite analiza cauzalității "intrinseci" și "extrinseci". Scorurile obținute au permis clasificarea cauzalității analgezicelor în studiul de față în sigură, probabilă, plauzibilă și puțin probabilă.

Un grup de lucru a evaluat evitabilitatea cazurilor folosind scala ce explorează informațiile disponibile cu privire la utilizarea medicamentelor incriminate pentru RA, pacientul, caracterul adecvat al tratamentului la condițiile de viață, precum și relevanța prescripției medicale. Erorile de medicație și cazurile de adicție au fost direct considerate evitabile.

### **Rezultate**

Din ianuarie 2011 până în iunie 2012, un total de 2,369 de rapoarte au fost înregistrate în baza de date de farmacovigilență din Bordeaux: 141 (6%) au îndeplinit criteriile și au fost incluse în analiză.

Cele mai multe cazuri au fost raportate de către medici (87.2%), urmași de farmaciști (11.4%) și pacienți (1.4%). Mai mult de jumătate dintre cazurile raportate (55%) au fost grave și au condus la spitalizare/spitalizare prelungită (77.9%) sau la deces în trei cazuri.

Analgezicele implicate cel mai frecvent au fost opioidele (56.6%), urmate de analgezice-antipiretice (18.5%), anticonvulsivante (10.4%) și AINS (9.2%). Tramadolul singur sau în asociere a fost cel mai frecvent suspectat analgezic (17.3%), urmat de morfină (15%), fentanil (9.8%) și paracetamol (8.7%). Indiferent de analgezicele incriminate, cele mai frecvente RA au fost tulburări ale sistemului nervos (26.6%), urmate de tulburări psihice (15%) și afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat (12.1%).

Cauzalitatea analgezicelor a fost evaluată ca fiind probabilă în 2% dintre cazuri, plauzibilă în 28.3%, îndoielnică în 27% și puțin probabilă în 42.7%.

Dintre cele 134 de cazuri evaluate pentru evitabilitate, 51.5% au fost considerate evitabile, 26.1% inevitabile și 22.4% inevaluabile. Dintre cazurile evitabile, 73.9% au fost grave și au condus în principal la spitalizare/spitalizare prelungită (61.4%).

## **Concluzii**

Acest studiu oferă o perspectivă importantă asupra caracteristicilor și evitabilității RA raportate spontan în sud-vestul Franței pentru analgezice. RA la analgezice continuă să reprezinte o amenințare pentru sănătatea pacienților, iar cele mai multe dintre ele sunt grave și adeseori cauzate de opioide. Mai presus de toate, un număr semnificativ de RA poate fi prevenit. Tratamentul sigur și eficient cu opioide necesită abilități medicale și cunoștințe cu privire la modalitățile de prescriere a opioidelor, dar, de asemenea, cu privire la riscurile asociate consumului de opioide și la gestionarea acestora.

Medicamentele analgezice necesită mai multă atenție acordată, educația privind utilizarea lor ar trebui să fie susținută continuu și măsuri de minimizare a riscurilor ar trebui consolidate pentru a se asigura un tratament analgezic corespunzător pentru pacienți.

## **Studiul 4. Reacții adverse la medicamentele analgezice raportate în România**

### **Introducere**

Medicamentele analgezice sunt printre medicamentele cele mai utilizate în România și, de asemenea, printre medicamentele OTC cel mai frecvent folosite în automedicație. Medicamentele analgezice sunt uneori asociate cu apariția RA. Mai mult, diverse probleme de siguranță în legătură cu utilizarea analgezicelor au fost publicate de către autoritățile de reglementare în ultimii ani.

### **Obiective**

Obiectivele principale ale acestui studiu au fost analiza RA la medicamentele analgezice în România și determinarea tendințelor de raportare spontană a RA.

### **Materiale și metodă**

S-a realizat un studiu retrospectiv pe toate RA raportate pentru analgezice către Serviciul de Farmacovigilență și Management al Riscului din cadrul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România între 1 ianuarie 2011 și 31 decembrie 2015.

S-a evaluat cauzalitatea cazurilor utilizând algoritmul Naranjo și metoda franceză reactualizată. Scala utilizată pentru a evalua evitabilitatea cazurilor a permis clasificarea acestora în cazuri evitabile, potențial evitabile, inevitabile sau inevaluabile.

### **Rezultate**

Cazurile de RA la analgezice (n=71) au reprezentat 0.83% din totalul rapoartelor înregistrate pe parcursul perioadei de studiu (n=8,581). Raportorul a fost medic în 53 de cazuri (74.7%), farmacist în 4 cazuri (5.6%) și pacient în 14 cazuri (19.7%). RA au fost raportate direct de către profesioniștii din domeniul sănătății și pacienți (47.9%) sau prin intermediul deținătorilor autorizațiilor de punere pe piață (52.1%).

Proporția de cazuri grave a fost de 32.4%, dintre care 39.1% au condus la spitalizare sau spitalizare prelungită.

Cele mai frecvente RA raportate au fost afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat (25.8%) și tulburări generale și la nivelul locului de administrare (19.2%). Analgezicele-antipiretice (30.3%) și opioidele (28.9%) au fost cele mai frecvent implicate medicamente. Metamizol, petidină, ibuprofen, și pregabalin au fost adeseori asociate cu RA în studiul prezent.

Metamizol, singur sau în asocieră, a fost principalul analgezic incriminat în 15.5% dintre cazuri. Acesta a fost folosit mai ales pentru gestionarea durerii perioperatorii și cefalee. RA la metamizol au fost în principal afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat.

Cauzalitatea evaluată conform algoritmului Naranjo a fost considerată posibilă în majoritatea cazurilor (96.8%) și probabilă pentru două cazuri cu readministrare pozitivă. Atunci când metoda franceză reactualizată de evaluare a cauzalității a fost utilizată pentru fiecare medicament analgezic, cauzalitatea "intrinsecă" a fost grupată în I1 pentru opt medicamente, I2 pentru 15 medicamente, I3 pentru 40 de medicamente și I5 pentru cinci medicamente.

Din cele 71 de cazuri, 8 au fost evaluate ca fiind potențial evitabile. Două cazuri au fost erori de medicație (eliberare și automedicație) și, astfel, direct evaluate ca evitabile.

### **Concluzii**

Dintre RA la analgezice raportate prin sistemul de raportare spontană din România, cele mai multe au fost cazuri non-grave, iar RA cutanate au fost cele mai frecvente. Metamizol a fost principalul analgezic suspectat pentru RA și rămâne unul dintre cele mai populare analgezice în România. În alte țări, metamizolul a fost retras sau nu a fost autorizat din cauza riscului de agranulocitoză, care nu a fost observat însă în prezentul studiu. Cu toate acestea, s-a observat riscul de reacții anafilactice.

Chiar dacă s-au făcut pași importanți în ceea ce privește sistemul de farmacovigilență în România în ultimii ani, există încă nevoia de o implicare mai activă din partea pacienților și profesioniștilor din domeniul sănătății pentru a contribui la activități eficiente de farmacovigilență.