

Úskalí řešení problémů polymedikace

Štefan Alušík¹, Zoltán Paluch²

¹Katedra vnitřního lékařství IPVZ, Praha

²Ústav farmakologie 2. LF UK, Praha

Polymedikace je spojena s vyšším výskytem negativních zdravotních ukazatelů včetně pádů, morbidit i mortality. I přes vynakládanou snahu je řešení této problematiky stále neuspokojivé. Dvě hlavní příčiny polymedikace jsou stárnutí populace a její polymorbidita, a na druhé straně rozvoj farmakoprůmyslu a dostupnost širokého spektra léčiv. Obě příčiny, tj. stárnutí populace i dostupnost léčiv, mají každoročně stoupající trend.

Autoři pojednávají o hlavních nedostatcích při zkoumání uvedené problematiky, jako jsou nejednotně používaná terminologie, metodologické nedostatky při získávání dat, neexistence doporučených postupů pro léčbu polymorbidních pacientů apod. Diskutují o tom, zda polymedikace je příčinou nebo markerem zvýšené křehkosti, pádů a mortality. V závěru kriticky hodnotí možné řešení polymedikace v budoucnu – personalizovanou medicínu.

Klíčová slova: polymedikace, polymorbidita, doporučené postupy, personalizovaná medicína.

Pitfalls of solving polypharmacy problems

Polymedication is associated with a higher incidence of negative health indicators including falls, morbidity and mortality. Despite efforts, the solution to this problem is still unsatisfactory. The two main causes of polymedication are population aging and polymorbidity and, on the other hand, the development of the pharmaceutical industry and the availability of a wide range of medicines. The authors discuss the main shortcomings in the investigation of this issue, such as inconsistent terminology used, methodological shortcomings in data acquisition, lack of recommended guidelines for the polymorbid patients' treatment, etc. They discuss whether polymedication is the cause or marker of increased falls, frailty and mortality. In the end they critically evaluate possible solution of polymedication in future – personalised medicine.

Key words: polypharmacy, polymorbidity, guidelines, personalised medicine.

Polymedikace představuje velký problém současné medicíny s nejvyšší prioritou. Přesto dosavadní výsledky řešení vzhledem k roztržičnosti jsou neuspokojivé. Za poslední dvě dekády se počet předepsaných léků zvýšil celosvětově. Hlavní příčinou polymedikace je stárnutí populace a její polymorbidita. Populace lidí ve věku nad 65 let se celosvětově zvyšuje. Zatímco v roce 2010 představovala 11 %, v roce 2050 to bude 22 %, tj. dvojnásobek. Podle Eurostatu v Evropě je populace ještě starší a již dnes se počet 65letých a starších pohybuje kolem 20 %, u 8 zemí překročila hranici 20 %, nejvíce v Itálii – 22,6 % (1).

Nejednotná terminologie

Polymedikace

Polymedikace (polyfarmacie, polypragmázie, polyterapie atd.) představuje velký problém současné medicíny (2). Výraz polymedika-

ce byl poprvé použit před více než 150 lety (3). Používá se k označení současného užívání několika léčiv. Definice termínu je však velice variabilní. Masnoon a kol. (4) nedávno napočítali 138 definic polymedikace. Nejčastěji používanou je však definice tzv. numerická, která polymedikaci definuje jako současné užívání 5 a více léčiv. Současný pacient však užívá stále více léčiv a někteří odborníci se domnívají, že dnes by lépe vyhovovala nová definice polymedikace, a to současné podávání 10 léčiv a více (4). Vzhledem k tomu, že se již dnes v běžné praxi těžko vyhneme polymedikaci, byl vymyšlen termín „vhodná (žádoucí, indikovaná) polymedikace“ a „nevhodná polymedikace“, která nemá oporu v diagnóze, anebo je diagnóza již neaktuální a pacient přesto nadále pokračuje v neindikované léčbě. Jiní autoři navrhují dělení na „polymedikaci nezbytnou“, „polymedikaci nepotřebnou“ a „polymedikaci s nejistým prospěchem“ (5).

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:
prof. MUDr. Štefan Alušík, CSc., stefan.alusik@seznam.cz
Katedra vnitřního lékařství IPVZ, Ruská 85, 100 05 Praha 10

Cit. zkr: Vnitř Lék 2021; 67(1): e22–e25
Článek přijat redakcí: 15. 5. 2020
Článek přijat po recenzích: 8. 1. 2021

Polymedikaci je nutné odlišit od užívání potenciálně nevhodných léčiv (pro starou populaci), která jsou definována jako léčiva, u nichž riziko nežádoucích účinků při jejich podávání převyšuje eventuální klinický prospěch z léčby, zejména jsou-li dostupné vhodnější alternativy. Naproti tomu polymedikace se zaměřuje na počet užívaných léků bez ohledu na to, zda jsou vhodné nebo ne.

Není celkem jednotný názor, zda se do definice počítají i volně prodejně léky, tradiční medicína a potravinové doplňky (6). Přesto je třeba zdůraznit, že ošetřující lékař musí vědět o všem, co pacient užívá, a při kontrole a vyhodnocování farmakoterapie je nutno vše toto brát v úvahu. Potřeba jednotné, mezinárodně uznané definice polymedikace je velice naléhavá, protože závěry z jednotlivých klinických studií s různě definovanou polymedikací jsou pak nekompatibilní.

Polymorbidita

Polymorbidita (také multimorbidita) je často nesprávně zužována na počet nemocí jednotlivých orgánů, má však mnohem širší definici (7) a nezahrnuje jen definované chorobné jednotky. Je definována jako přítomnost dvou nebo více chronických onemocnění, která zahrnují:

- a) definované jednotky poruch těla a mysli (např. cukrovka, schizofrenie)
- b) přetrvávající stavy, jako je např. mentální zaostalost
- c) komplex symptomů, jako je např. křehkost u seniorů nebo chronická bolest
- d) poruchy sluchu a zraku
- e) alkoholismus a toxikománie

Takto široce pojatá definice umožňuje splnění kritérií pro velký počet pacientů nejen starých, ale i mladších. Klinické studie mohou zahrnovat široké spektrum polymorbidních pacientů lišících se závažností jednotlivých onemocnění, křehkostí a dalšími faktory, které mohou ovlivňovat výsledky klinických studií.

Křehkost je obvykle definována jako multidimenzionální syndrom ztráty kompenzačních schopností jedince vedoucí k poklesu funkcí fyzických, kognitivních, psychologických a sociálních. Je spojena s rizikem závislosti, hospitalizace, institucionalizace a mortality. V klinických studiích je i křehkost definována různě, což také může vést k odlišným výsledkům rizika v těchto studiích (8).

Podle údajů z preskripce v zemích Evropské unie se ukázalo, že jedinci se dvěma chronickými nemocemi užívají 4–9 léků denně, 10,1 % pacientů však užívá více než 10 léků a tito nemocní patří k nejstarším. Výskyt nežádoucích účinků stoupá s počtem užívaných léků. Logicky proto s polymorbiditou a polymedikací často dochází k non-adherenci k léčbě. Předpokládá se, že u chronicky nemocných může být až 50–80 % non-adherentních (9, 10), což je slabým článkem zejména retrospektivních, ale i prospektivních klinických studií zabývajících se léčbou.

Příčiny polymedikace – nadále stoupající trend

Jak jsme uvedli již dříve, hlavní příčinou polymedikace je stárnutí populace a polymorbidita. S prodlužováním očekávané délky života se zvyšuje prevalence zejména chronických onemocnění, jako jsou osteoartróza, osteoporóza, kardiovaskulární nemoci, nádory, deprese atd.

Výskyt diabetu 2. typu ve vyspělých zemích se za posledních 15 let zhruba zdvojnásobil. Staří jedinci tak konzumují třetinu všech léků v USA.

Druhou příčinou polymedikace je rozvoj farmakoprůmyslu, který každoročně dodává na trh celou řadu nových přípravků. Dostupnost léků i jejich spektrum se neustále zvyšuje. V obou skupinách je to každoročně se zvyšující trend. Studie v Evropě (17 zemí + Izrael) ukázala, že prevalence polymedikace u pacientů nad 65 let se pohybovala v rozmezí od 26,3 % do 39,9 %. Nejnížší byla ve Švýcarsku, nejvyšší v ČR (11). Práce ze Švédska ukázala, že podstatná část populace ve věku 65 let bude vystavena polymedikaci, ve věku 75 let to již bude polovina této populace (12). Již dnes se dá polymedikaci těžko vyhnout. Asi polovina pacientů starších 65 let má přinejmenším tři chronické nemoci a jeden z pěti dokonce pět a více. Kromě toho rozvoj medicíny také umožnil rozlišit jednotlivé fáze choroby a pro každou z nich použít co nejhodnější léčbu. Často jde o kombinaci léčiv s různým mechanismem účinku. Potenciál léků, které máme k dispozici pro léčbu jednotlivých nemocí, se tak neustále zvyšuje.

Polymedikace: marker nebo příčina?

Polymedikace je spojena s vyšším výskytem negativních zdravotních ukazatelů včetně pádů, křehkosti i mortality. Existuje celá řada studií, prokazujících vztah mezi polymedikací a pády, zejména při užívání psychotropních látek, nesteroidních antirevmatik a antihypertenziv. Asociace mezi použitím antihypertenziv a pády zůstává kontroverzní a zdá se, že k pádům dochází spíše v závislosti na výši poklesu krevního tlaku než na jednotlivých typech použitých antihypertenziv. V současnosti převažuje názor, že polymedikovaní pacienti mají vyšší riziko pádů, protože mají více a závažnější nemoci (13).

Naproti tomu z dosavadních studií jasně vyplývá asociace polymedikace a křehkosti. Ve studii Sauma a kol (14) bylo riziko vzniku křehkosti u pacientů s poly- a hyperpolymedikací 1,5 a 2× vyšší nezávisle na počtu komorbidit a jejich závažnosti. Výsledek relativizuje používání různých definic křehkosti, které mohou ovlivnit výši rizika, jak jsme uvedli dříve.

Také u mortality existuje celá řada studií prokazujících zvýšenou mortalitu u pacientů s polymedikací (15). Problém je, zda polymedikace je marker nebo samotná příčina zvýšené mortality. Většina autorů ji pokládá za marker. Polymorbidní pacient je „více nemocný“, a proto užívá více léků, život mu zkracují nemoci. Přesto že existují práce prokazující, že polymedikace samotná je příčinou zvýšené mortality, robustní důkaz z velké klinické studie prozatím chybí.

Nejednoznačnost výsledků klinických studií ukazuje na složitost zkoumané problematiky. Proto je nutné podrobněji definovat vyšetřované soubory např. z hlediska závažnosti jednotlivých onemocnění, ale i křehkosti, sarkopenie atd., aby se mohly posuzovat výsledky souborů pacientů co nejvíce podobných.

Chybějící doporučené postupy

Moderní preskripce se odvíjí od doporučených postupů vytvořených na principech medicíny založené na důkazech. Randomizované klinické studie většinou zkouší jen jeden lék pro jednu nemoc. Staří a polymorbidní pacienti užívající mnoho léků jsou z těchto studií vylučováni. Zatímco pro jednotlivé choroby máme podrobné doporučené postupy mající desítky i více stran, pro polymorbidní pacienty je až na výjimky nemáme. Z 28

zemí Evropské unie jen 5 má nějaká doporučení a jen ve 3 zemích (Skotsko, Holandsko, Německo) tato doporučení vyhovují kritériím AGREE II-GRS pro kvalitu (16). Doporučené postupy pro polymorbidní se liší od standardních také zaměřením. Zatímco u standardních postupů je důraz kladen na to, kdy je možno začít s léčbou (indikace), u polymorbidních je kladen důraz spíše na to, který lék, kdy a jakým způsobem je možno vysadit. Vzhledem k tomu, že léčba u starých polymorbidních pacientů většinou není založena na důkazech, platí i dnes osvědčené „méně je více“ (17).

Fragmentovaná péče mezi jednotlivé speciality, kdy každý z nich léčí „svou“ chorobu, nemusí být pro polymorbidního pacienta to nejlepší, když za něj jako celek nikdo nenese odpovědnost. Tradiční intervence u starých a polymorbidních osob, které jsou cílené na jednu chorobu a používající obvyklé měřitelné výstupy, mají jen omezenou výpovědní hodnotu.

K odvrácení epidemie iatrogenní morbidity i mortality je nutné zavést postupy založené na důkazech i pro tuto skupinu nemocných. To bude vyžadovat široký společný postup zdravotnických pracovníků, regulátorů léků, pacientů, politiků i změnu ve zdravotnickém vzdělávání, se zdůrazněním problematiky polymorbidity a polymedikace, zejména u praktických lékařů.

Metodologické výzvy

Studovat efekt několika léků podávaných současně v heterogenní geriatrické populaci je velice obtížné. Kontrolované randomizované studie jsou buď neetické nebo neproveditelné z jiných příčin, observační studie mají menší výpovědní hodnotu a výsledky jsou zatíženy větší chybou (různé kombinace léků a jejich dávek, polymorbidity a jejich závažnost, dieta atd.). Neexaktnosti polymedikace vyplývají z metodologických obtíží v měření a vyhodnocování (18). Týká se to zejména údajů získávaných z dotazníků, registrů, ale i klinických studií, kde nemáme přesné údaje např. o indikaci léčby, adherenci k léčbě, zda se v léčbě uplatňují volně prodejné léky, herbalia a jiné potravinové doplňky atd. Kromě toho, síťový efekt polymedikace je nepředpověditelný a zejména u starých jedinců s různým stupněm poškození jednotlivých orgánů může být i nebezpečný. Tyto nepřesnosti jsou vlastní všem studiím o polymedikaci a někteří autoři kladou otázku, zda se vůbec ze studií o polymedikaci dají získat spolehlivé údaje (18). Za průlomové lze označit výsledky první experimentální studie polymedikace, ve které byl studován účinek 5 nejčastěji podávaných léků u starých jedinců (simvastatin, metoprolol, paracetamol, omeprazol a citalopram). Při krátkodobém podávání uvedených léků současně (2–4 týdny) nedošlo ve skupině mladých myší ke změnám, zatímco ve skupině starých myší došlo k poruše mobility, rovnováhy, oslabení síly a poklesu krevního tlaku (19).

Personalizovaná medicína – řešení pro polymedikaci?

Někteří autoři se domnívají, že řešením problematiky polymedikace by mohla být personalizovaná medicína (modernější a dnes častěji používaný termín je precizní medicína). Na základě studia genetické

výbavy konkrétního pacienta můžeme stanovit jeho reakci na konkrétní léčivo nebo i více léčiv a připravit léčbu na míru odpovídající unikátnímu profilu pacienta. Jiní autoři jsou kritičtější a poukazují, že doposud z toho profituje jen zlomek potřebných pacientů a získaný prospěch je v nepoměru k vysokým nákladům (20). Vzhledem k ekonomické náročnosti personalizované medicíny je otázka, kolik států je v současnosti schopno ji zavést (a v jakém rozsahu) do rutinní klinické praxe. Nicméně plány v Evropě jsou velkorysé a mají za cíl rozvíjet výzkum v oblasti personalizované medicíny tak, aby se v této oblasti stala globálním lídrem (21). Personalizovaná medicína spolu s využitím možností informačních technologií má obrovský potenciál v optimalizaci léčby u konkrétního pacienta. Omezí nežádoucí účinky léčiv, lékové interakce, rehospitalizace a pravděpodobně prodlouží život pacientů, kteří budou ještě starší a polymorbidnější. Proto se autoři domnívají, že polymedikaci (definovanou numericky) ani personalizovaná medicína v blízké budoucnosti neodstraní.

Co je třeba udělat

1. Shodnout se na společné definici polymedikace i dalších zmiňovaných termínů tak, aby se výsledky klinických studií mohly srovnávat.
2. Také ve skupině polymorbidních nemocných se snažit o medicínu založenou na důkazech. Klinické studie provádět na polymorbidní a polymedikované populaci, která bude podrobně charakterizována (včetně křehkosti, sarkopenie atd), aby se přesně určil přínos a negativa léčiv v této populaci.
3. Pokud nemáme jasnou evidenci pro léčbu staré populace (t. j. ve většině případů), používat přístup „méně je více“.
4. Pravidelně kontrolovat a vyhodnocovat léčbu v těsné spolupráci s klinickým farmaceutem a kromě nemocnic rozšířit tuto činnost i na praktické lékaře (včetně domovů důchodců).
5. Pokračovat v zavádění a využívání moderních digitálních technologií a vytváření databází tak, aby v mezinárodní spolupráci byly vytvořeny dostatečně velké soubory pacientů s validními výsledky pro tvorbu doporučených postupů. To umožní i rychlejší identifikaci nejvíce ohrožených pacientů (22).
6. Personalizovaná medicína představuje kvalitativně nový stupeň léčby. Autoři se domnívají, že pokud polymedikace zůstane definována numericky (počtem užívaných léků), tak ji zcela neodstraní ani personalizovaná medicína.

Závěr

Polymedikace je velkou výzvou současné medicíny. Postiženou je nejvíce stará a polymorbidní populace. Koncept polymedikace je svou podstatou těžko uchopitelný, příliš obecný a nepřesný. Řešením obtížné problematiky rozhodně není posunutí hranice pro definici polymedikace, ale dopracování se klinické evidence pro použití konkrétních léčiv u seniorů. Čím dříve se to stane, tím dříve zabráníme epidemii morbidity i mortality způsobené polymedikací.

LITERATURA

1. Eurostat Statistics Explained. File: Population age structure by major age groups, 2008 and 2018 (% of the total population).png. Dostupné z WWW: [https://ec.europa.eu/eurostat/statisticsexplained/index.php?title=File:Population_age_structure_by_major_age_groups,_2008_and_2018_\(%25_of_the_total_population\).png](https://ec.europa.eu/eurostat/statisticsexplained/index.php?title=File:Population_age_structure_by_major_age_groups,_2008_and_2018_(%25_of_the_total_population).png)

rostat/statisticsexplained/index.php?title=File:Population_age_structure_by_major_age_groups,_2008_and_2018_(%25_of_the_total_population).png

2. Mair A, Wilson M, Dreischulte T. Addressing the Challenge of Polypharmacy. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2020; 60: 661–681. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010919-023508>
3. Newnham W. Remarks on the Present Aspect of Medicine. *Provincial Medical and Surgical Journal* 1848; 12(11): 281–285. Dostupné z [www: https://www.jstor.org/stable/25500348?seq=1#metadata_info_tab_contents](http://www.jstor.org/stable/25500348?seq=1#metadata_info_tab_contents)
4. Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey GE. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatr*. 2017; 17(1): 230. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1186/s12877-017-0621-2>
5. Lee EA, Brettler JW, Kanter MH et al. Refining the Definition of Polypharmacy and Its Link to Disability in Older Adults: Conceptualizing Necessary Polypharmacy, Unnecessary Polypharmacy, and Polypharmacy of Unclear Benefit. *Perm J*. 2020; 24: 18.212. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.7812/TPP/18.212>
6. Duerden M, Avery T, Payne R. Polypharmacy and medicines optimisation. Making it safe and sound. The King's Fund, London 2013, 56 s. Dostupné z WWW: https://www.kingsfund.org.uk/sites/default/files/field/field_publication_file/polypharmacy-and-medicines-optimisation-kingsfund-nov13.pdf
7. Medication Safety in Polypharmacy. Geneva: World Health Organization; 2019 (WHO/UHC/SDS/2019.11). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IG. Dostupné z WWW: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325454/WHO-UHC-SDS-2019.11-eng.pdf?ua=1>
8. Bursztyn M. Hypertension, Its Treatment, Frailty, Falls, and Mortality. *Hypertension*. 2017; 70(2): 253–254. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09689>
9. Sabaté E, et al. Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action. WHO, Geneva, 2003, 199 p. Dostupné z WWW: https://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/
10. Thrall G, Lip G, Lane D. Compliance with pharmacological therapy in hypertension: can we do better, and how? *J Hum Hypertens* 2004; 18: 595–597. <https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1001722>
11. Midão L, Giardini A, Menditto E, Kardas P, Costa E. Polypharmacy prevalence among older adults based on the survey of health, ageing and retirement in Europe. *Arch Gerontol Geriatr*. 2018; 78: 213–220. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1016/j.archger.2018.06.018>
12. Wastesson JW, Canudas-Romo V, Lindahl-Jacobsen R, Johnell K. Remaining Life Expectancy With and Without Polypharmacy: A Register-Based Study of Swedes Aged 65 Years and Older. *J Am Med Dir Assoc*. 2016; 17(1): 31–35. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2015.07.015>
13. Kojima T. The Need for Actions Against Polypharmacy in Older People With Frailty. *Ann Geriatr Med Res*. 2018; 22(3): 111–116. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.4235/agmr.2018.22.3.111>
14. Saum KU, Schöttker B, Meid AD, Hollecsek B, Haefeli WE, Hauer K et al. Is Polypharmacy associated with frailty in older people? Results from the ESTHER cohort study. *J Am Geriatr Soc* 2017; 65: e27–32. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1111/jgs.1471>
15. Leelakanok N, Holcombe AL, Lund BC, Gu X, Schweizer ML. Association between polypharmacy and death: A systematic review and meta-analysis. *J Am Pharm Assoc* (2003). 2017; 57(6): 729–738.e10. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1016/j.japh.2017.06.002>
16. Mair A, Fernandez-Llimos F, Alonso A et al. Polypharmacy Management by 2030: a patient safety challenge, 2nd edition. The Simpathy Consortium 2017; 56p. Dostupné z WWW: http://www.simpthy.eu/sites/default/files/Managing_polypharmacy2030-web.pdf
17. Mangin D, Bahat G, Golomb BA et al. International Group for Reducing Inappropriate Medication Use & Polypharmacy (IGRIMUP): Position Statement and 10 Recommendations for Action. *Drugs Aging*. 2018; 35(7): 575–587. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1007/s40266-018-0554-2>
18. Johnell K. The controversies surrounding polypharmacy in old age—where are we? *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2018; 11(9): 825–827. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1080/17512433.2018.1510313>
19. Huizer-Pajkos A, Kane AE, Howlett SE et al. Adverse Geriatric Outcomes Secondary to Polypharmacy in a Mouse Model: The Influence of Aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2016; 71(5): 571–577. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1093/gerona/glv046>
20. Iriart JAB. Precision medicine/personalized medicine: a critical analysis of movements in the transformation of biomedicine in the early 21st century. *Cad. Saúde Pública* 2019; 35(3): e00153118. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1590/0102-311x00153118>
21. Nimmesgern E, Benediktsson I, Norstedt I. Personalized Medicine in Europe. *Clin Transl Sci* 2017; 10(2): 61–63. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1111/cts.12446>
22. Molokhia M, Majeed A. Current and future perspectives on the management of polypharmacy. *BMC Fam Pract*. 2017; 18: 70. Dostupné z DOI: <http://doi.org/10.1186/s12875-017-0642-0> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28587644>