

Polypragmazio a lékové interakce

J. Suchopár, M. Prokeš

Infopharm, a. s., Praha, předseda představenstva PharmDr. Josef Suchopár

Souhrn: S rostoucí spotřebou léčiv a řadou dalších faktorů souvisí zvyšující se incidence polypragmazio. Podíl pacientů současně léčených 5 nebo i více léčivými přípravky činí zejména u populace seniorů 30–60 % pacientů. Opakovaně byly prokázány závislosti mezi počtem současně podávaných léčiv a výskytem nežádoucích účinků, nutností hospitalizace pacientů nebo výskytem středně závažných a závažných lékových interakcí. Některé práce dokládají, že je možné problematiku polypragmazio uspokojivě řešit, vyžaduje to však značnou dávku odvahy a interdisciplinární přístup se zapojením moderních informačních technologií.

Klíčová slova: spotřeba léčiv – polypragmazio – lékové interakce

Polypharmacy and drug interactions

Summary: The growing consumption of drugs and other numerous factors relates to the increasing incidence of polypharmacy. The proportion of patients currently treated with 5 or more medicines at the elderly population in particular is 30–60% of patients. Repeatedly has been proven the dependence between the number of concomitant drugs and occurrence of adverse effects, patients requiring hospitalization, or incidence of moderate and serious drug interactions. Some works show that it is possible to satisfactorily address the issues of polypharmacy, but it requires great courage and an interdisciplinary approach involving modern information technology.

Key words: drug consumption – polypharmacy – drug interactions

Polypragmazio je podle Velkého lékařského slovníku podávání mnoha léků současně (řecky: polypragmoneo; dělat mnoho věcí současně – poly-, pragma – činnost). Exaktní definice polypragmazio však neexistuje. Za polypragmazio se považují též situace, kdy pacient užívá příliš (zbytečně) mnoho léčivých přípravků současně nebo je užívá po příliš (zbytečně) dlouhou dobu či v nadměrných dávkách, případně kdy užívá byt jen jediný léčivý přípravek, jehož užívání není nezbytně nutné [1]. V odborné literatuře se považuje současné podávání 2–6, případně i více léčivých přípravků, za polypragmazio [2–4]. Dále může jít o případy, kdy pacient léčivý přípravek užívá zcela zbytečně [5]. Je však třeba upozornit na to, že současné podávání např. 10 různých léčivých přípravků u konkrétního pacienta nemusí nutně znamenat, že se jedná o polypragmazio.

Ze široké definice polypragmazio nutně plyne značný rozptyl zjišťovaného výskytu tohoto veskrze nežádoucího jevu. Pokud je arbitrárně stanovena hranice pro polypragmazio na

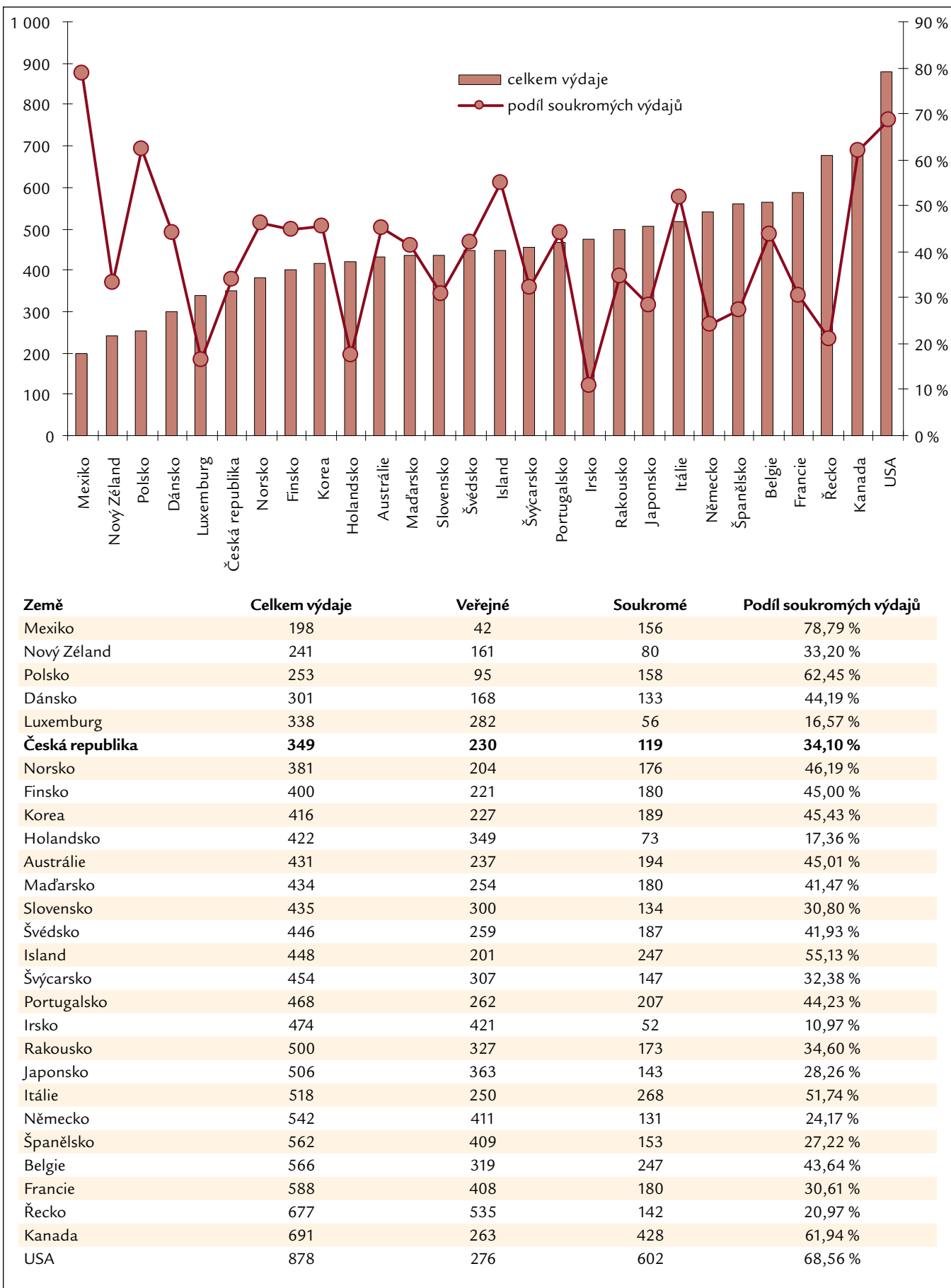
současné užívání 5 nebo více léčivých přípravků, pak se její výskyt pohybuje mezi 34 % [5] až 54 % [6], jsou však zjišťovány též extrémy ve smyslu relativně nízkého výskytu (4 % [2]) nebo velmi vysokého výskytu (78 % [7]).

Polypragmazio má pochopitelně své příčiny. Jednou z hlavních příčin je podle našeho názoru nekritický, někdy až téměř magický pohled na schopnost léčiv vyvolávat žádoucí účinky, aniž by jejich podávání vedlo k účinkům nežádoucím. Další příčinou je vystupňovaná spotřeba léčiv, kterou lze zaznamenat nejen v České republice, ale v prakticky všech vyspělých a v posledních dobách i tzv. rozvojových zemích, která souvisí jednak se zvýšenou nabídkou léčiv a jednak s uspořádáním systému úhrad léčiv z veřejných prostředků. Další příčinou může být stále širší implementace doporučených terapeutických postupů (prakticky vždy obsahujících lékovou intervenci) nebo zplňující se výkonnost ekonomiky provázená zvyšující se kupní silou obyvatel. K pomyslným rekordmanům ve spotřebě léčiv v evropském kontextu patří Francie a Řecko, kde ve finanč-

ním vyjádření v roce 2007 činila spotřeba léčiv na obyvatele (a rok) v paritě kupní síly 588 \$, respektive dokonce 677 \$. V České republice to v témže období bylo 349 \$ (obr. 1).

Skandinávské země, které jsou často dávány za příklad racionálního využívání léčiv, vykazovaly na počátku milénia trvalý rostoucí trend ve spotřebě léčiv ve hmotných jednotkách (DDD/1 000 obyvatel/den). V roce 2000 činila v těchto zemích spotřeba 1,329 DDD/1 000 obyvatel/den a v roce 2005 to bylo již 1,597 DDD/1 000 obyvatel/den [8]. Pro srovnání, v roce 2000 činila spotřeba v České republice 1,196 DDD/1 000 obyvatel/den a v roce 2005 to bylo 1,363 DDD/1 000 obyvatel/den [9].

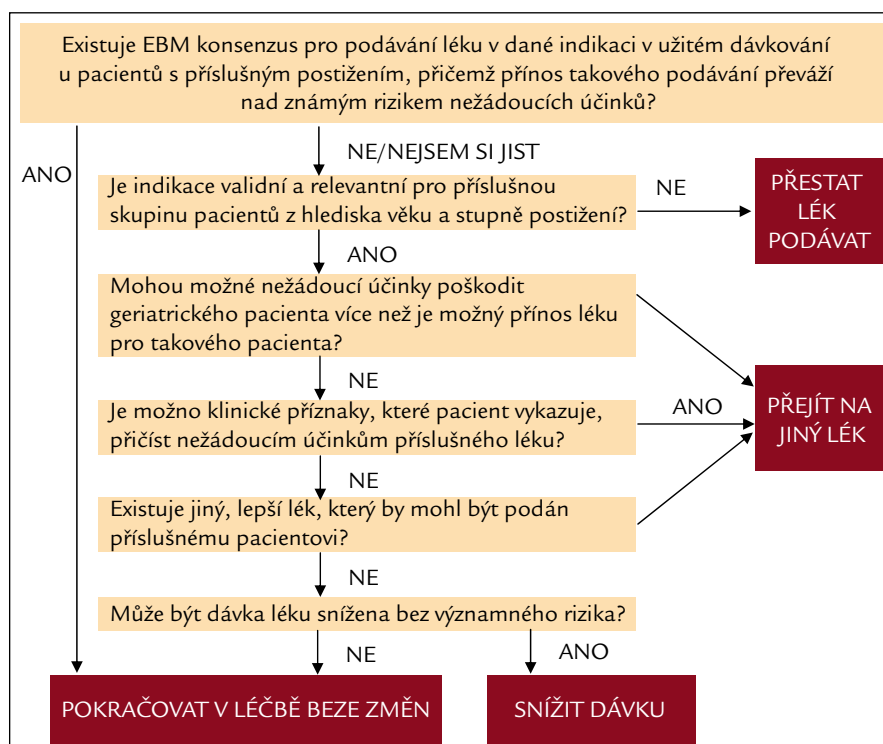
Studie provedená ve Švédsku zjišťovala výskyt polypragmazio definované jako současné podávání nejméně 5 léčivých přípravků nebo nejméně 10 léčivých přípravků [10] (označena jako excesivní polypragmazio) v období let 2005–2008. Do sledování byl zahrnut téměř milion pacientů a bylo zjištěno, že incidence polypragmazio a exce-



Obr. 1. Spotřeba léčiv v \$ na 1 obyvatele/rok v paritě kupní síly a podíl soukromých výdajů na léky (OECD, 2007).

Tab. 1. Porovnání sledované a kontrolní skupiny (volně dle [12]).

	Intervenční skupina n = 119	Kontrolní skupina n = 71
muži/ženy	87/32	44/27
průměrný věk (roky)	81,2	82,0
demence (MMSE < 14/30)	94 %	93 %
inkontinence moči a stolice	93 %	92 %
hypertenze	46 %	41 %
diabetes mellitus	30 %	24 %
stav po CMP	38 %	39 %



Obr. 2. Algoritmus zlepšování preskripce u geriatrických pacientů (volně dle [12]).

sivní polypragmzie roste s věkem a (bohužel) roste též v čase. Během období 2005–2008 vzrostl podíl pacientů s polypragmazií o 8,2 % a s excesivní polypragmazií dokonce o 15,7 %.

S rostoucím počtem užívaných léčivých přípravků úzce souvisí riziko poškození pacienta. Ve studii případů a kontrol [11] bylo např. u pacientů současně užívajících 5 a více léčivých přípravků prokázáno statisticky vý-

znamné zvýšení rizika nutnosti hospitalizace (relativní riziko 2,7; 1,6–4,4 na 95% hladině spolehlivosti). Průměrný věk těchto hospitalizovaných pacientů (68 let) byl přitom statisticky významně vyšší ($p < 0,001$) než u pacientů hospitalizovaných z jiných příčin (60 let) a délka hospitalizace byla vyšší, průměrně 8,2 dne (7,3–8,7 dne na 95% hladině spolehlivosti), ve srovnání s průměrnou délkou hospitalizace u pacientů hospitalizovaných z jiných příčin (5,6 dne). Zjištěno bylo též vyšší riziko poškození funkce ledvin (relativní riziko 2,6; 1,6–4,2 na 95% hladině spolehlivosti) nebo poruchy kognitivních funkcí (relativní riziko 11,9; 3,9–36,3 na 95% hladině spolehlivosti) a také vyšší riziko non-adherence k léčbě (relativní riziko 2,3; 1,4–3,8 na 95% hladině spolehlivosti).

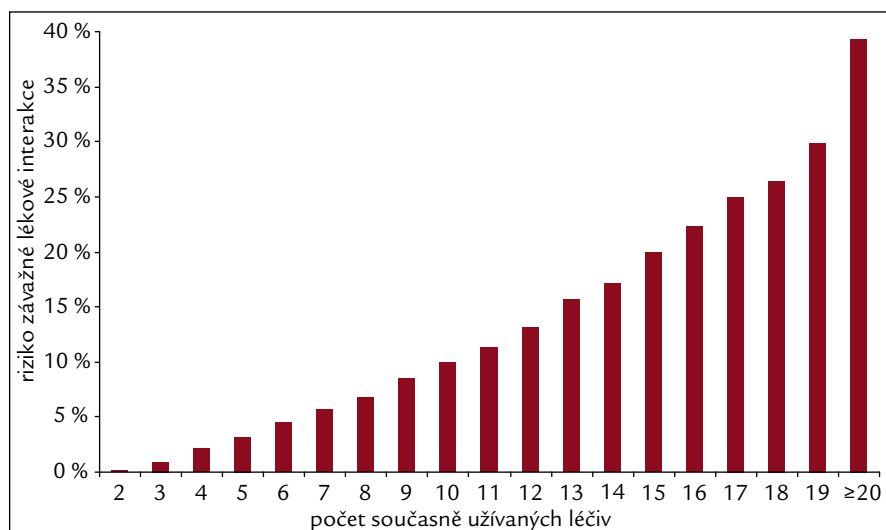
Polypragmzii byla ze všech výše uvedených důvodů „vyhlášena válka“ [12]. Ve Shoham Geriatric Medical Center (Izrael) byla vypracována a zavedena metodika boje proti polypragmzii. Výsledky tohoto boje byly následně hodnoceny ve studii případů ($n = 119$) a kontrol ($n = 71$). Z tab. 1 je patrné, že se hodnocená skupina pacientů skládala z dosti „křehkých“ geriatrických pacientů, což značnou měrou ovlivnilo i jejich mortalitu (viz níže). Všichni byli hospitalizováni na lůžkových odděleních dlouhodobé péče.

Intervence spočívala v tom, že jeden z autorů sdělení (lékař) zhodnotil farmakoterapii, kterou dotyčný pacient užíval, a při použití rozhodovacího schématu (obr. 2) se pokusil o provedení vhodných změn. Pokud došlo k ukončení podávání léků, bylo prováděno postupně a vždy byl pečlivě sledován klinický důsledek. Pokud nedošlo ke zhoršení zdravotního stavu, které by si vyžádalo opětovné zahájení podávání léčiva, bylo takové ukončení podávání posouzeno jako úspěšné.

Celkem bylo ukončeno podávání 332 léčiv (tj. došlo ke snížení průměrného počtu léčiv ze 7,09 o 2,8 léčiva na jednoho pacienta), přičemž úspěš-

Tab. 2. Počty pacientů podle počtů současně užívaných léčivých přípravků (dle [13]).

Počet léčivých přípravků	Počet pacientů	Podíl pacientů
2–4	251 794	39,92 %
5–7	195 932	31,06 %
8–10	106 088	16,82 %
11–13	47 590	7,55 %
14–16	18 848	2,99 %
17–19	7 036	1,12 %
≥ 20	3 455	0,55 %



Obr. 3. Riziko vzniku závažné lékové interakce v závislosti na počtu užívaných léčiv (dle [13]).

nost byla 90 %. Po roce sledování činila celková mortalita ve sledované skupině pacientů 21 % a v kontrolní skupině pacientů 45 % ($p < 0,001$), došlo též ke snížení nutnosti poskytnutí akutní zdravotní péče (11,8 % sledovaných pacientů oproti 30,0 % kontrolních pacientů, $p < 0,002$), a zejména došlo k významným finančním úsporám v oblasti léčiv.

S rostoucím počtem současně užívaných léčiv souvisí též výskyt lékových interakcí. Velmi dobře dokumentovanou studií z poslední doby je švédská studie, ve které bylo hodnoceno celkem 630 743 pacientů ve věku ≥ 75 let, kteří užívali k poslednímu prosinci roku 2005 nejméně 2 léčivé přípravky současně [13]. Bylo zjištěno, že počet současně užívaných léčivých přípravků koreluje s rizikem výskytu potenciálně klinicky významné lékové interakce (kategorie „C“), jejíž celková prevalence činila 26 %, a ještě těsnější korelace byla zjištěna v případě závažných lékových interakcí (kategorie „D“), jejichž celková incidence činila 5 %. Zajímavým zjištěním bylo, že riziko vzniku závažných lékových interakcí klesá s věkem a že ženy mají riziko nižší než muži. V této studii užívalo současně 5 nebo více léčivých přípravků 60,08 % pacientů (podrobnosti v tab. 2). Celkem 3 455 pacientů současně užívalo 20 a více léčivých přípravků. Průměrně

připadalo na jednoho pacienta 6,2 léčivého přípravku.

Zcela samostatnou kapitolou je pak užívání léčiv nevhodných ve stáří. Při porovnání 8 zemích EU [14] bylo zjištěno, že celková prevalence podávání nevhodných léčiv ve stáří dosahuje téměř 20 %, s vyšší prevalencí v České republice (41 %) a např. Itálii (26 %), zatímco v Holandsku (13 %) a Dánsku (6 %) je prevalence významně nižší. Další významnou informací obsaženou v této studii je podíl pacientů současně užívajících 6 nebo i více léčivých přípravků (průměrně ve všech sledovaných zemích 51 % a v České republice 68,5 %), respektive podíl pacientů užívajících současně 9 nebo i více léčivých přípravků (průměrně ve všech sledovaných zemích 22,2 % a v České republice 39 %).

Diskuze

Již na začátku jsme zmínili, že samotná skutečnost, že pacient užívá 10 léčiv, ještě nutně nemusí znamenat polypragmazi.

Aby bylo užití termínu polypragmazi oprávněné, mělo by být prokázáno, že některá z předepsaných léčiv jsou zbytečná, nebo dokonce škodlivá, nebo že lékové interakce vycházející z příslušné lékové kombinace přináší pacientovi vyšší rizika v poměru k možnému užtku (obr. 3). Teoreticky je v si-

lách předepisujícího lékaře skutečné (škodlivé) polypragmazi identifikovat, v praxi je situace složitější. Tak jako v jiných zemích, i v našich podmínkách jsou dostupné stovky odborných doporučení („guidelines“) pro léčbu jednotlivých onemocnění. Řada nemocí se běžně léčí kombinací léčiv, např. hypertenze, diabetes, ICHS, srdeční selhání nebo dyslipidemie. Pacient s těmito chorobami může užívat 10 i více léčiv a přitom se stále ještě může jednat o racionální, vyváženou terapii, i když ve výše zmíněné švédské studii by byl takový pacient zaznamenán do skupiny pacientů s „excesivní polypragmazi“. Pokud ale pacient onemocní např. artritidou a je mu (opět v souladu s guidelines) předepsáno nesteroidní antiflogistikum, toto 11. léčivo může být pro pacienta nevhodné, nebo dokonce škodlivé.

Lékař může být do jisté míry při svém rozhodování sváděn k polypragmazi systémem vzdělávání, který je (kvůli více či méně skrytému sponzorování výrobci léků) zaměřen spíše na indikaci nových léčiv než ke kritickému zhodnocení stávající farmakoterapie.

Jednotlivé vzdělávací akce bývají zpravidla zaměřeny na léčbu určité choroby, kdežto lékař v praxi má před sebou pacienta s více chorobami a často s více či méně vyjádřeným deficitem funkce či poškozením jednoho či více orgánů. Jen málokdy se lékař dozví, že určitý lék je v určité indikaci zbytečný, nebo dokonce škodlivý. Nutno dodat, že důležité informace o farmakoterapii ve stáří, které souvisí s problematikou polypragmazi, byly publikovány i u nás (tzv. STOPP a START kritéria) [15] a že léčiva potenciálně nevhodnými ve stáří se zabývá bulletin Státního ústavu pro kontrolu léčiv Farmakoterapeutické informace č. 2006/10.

Závěr

Polypragmazi s velkou pravděpodobností zvyšuje riziko poškození zdraví pacienta, aniž by (opět s velkou pravděpodobností) přinášela pacientovi relevantní přínos. Je to lékové riziko

jako každé jiné: podáme-li nesteroidní antiflogistikum jednomu jedinému pacientovi, s vysokou pravděpodobností se žádný nežádoucí účinek neprojeví. Podáváme-li nesteroidní antiflogistika v populaci velké, jako je ČR, pravděpodobně za rok zemřou minimálně desítky pacientů. Současné užívání mnoha léčivých přípravků je jevem veskrze obecným, což je bohužel u seniorů navíc doprovázeno podáváním léků nevhodných ve stáří. Polypragmázie nepochybně indukuje značné veřejné výdaje. V souvislosti s projekcemi prodlužování střední délky života a se stárnutím české populace je třeba hledat možnosti náležitých a odůvodněných intervencí, které by výskyt polypragmázie omezily. V poslední době lze zaznamenat chvályhodnou aktivitu zdravotních pojišťoven v oblasti výskytu lékových interakcí provázenou snahou o komunikaci s předepisujícími lékaři, bez uplatňování sankcí s cílem zlepšit v této oblasti preskripci. Zdravotní pojišťovny mají k dispozici nesmírné množství dat, která je třeba analyzovat a následně pak využít ke zvýšení racionality farmakoterapie. Ze zahraničních informací je totiž zřejmé, že lékaři potřebují rozbor preskripce k tomu, aby se cíleně vzdělávali, neboť bez takové zpětné vazby mohou nabýt pocitu, že právě oni předepisují vždy 100% správně. Bohužel zatím chybí určitá platforma, na které by bylo možné odborné analýzy provádět, data interpretovat a hledat racionální řešení pro konkrétní situace. V podmínkách České republiky

máme dobře fungující program onkologický, program kardiovaskulární a mnohé další programy, ale (na rozdíl od vyspělých zemí) u nás chybí určitý obecný program, který by nezávisle na výrobcích léčiv systematicky podporoval racionální farmakoterapii. Než bude takový program zaveden, můžeme sami aplikovat postup popsany na obr. 2 u pacientů s polypragmazií „svých“ i „cizích“ v rámci odborných konzultací.

Literatura

1. Smečka V, Kolář J. Lékárenství - Lékárenská činnost výdejní I. 1. vyd. Brno: Professional Publishing 2000.
2. Veehof L, Stewart R, Haaijer-Ruskamp F et al. The development of polypharmacy. A longitudinal study. *Fam Pract* 2000; 17: 261-267.
3. Kennerfalk A, Ruigómez A, Wallander MA et al. Geriatric drug therapy and health care utilization in the United Kingdom. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 797-803.
4. Viktil KK, Blix HS, Moger TA et al. Polypharmacy as commonly defined is an indicator of limited value in the assessment of drug-related problem. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 63: 187-195.
5. Gurwitz JH. Polypharmacy. A new paradigm for quality drug therapy in the elderly? *Arch Intern Med* 2004; 164: 1957-1958.
6. Junius-Walker Theile G, Hummers-Pradier E. Prevalence and predictors of polypharmacy among older primary care patients in Germany. *Fam Pract* 2007; 24: 14-19.
7. Rottlaender D, Scherner M, Schneider T et al. Polypharmacy, compliance and non-prescription medication in patients with cardiovascular disease in Germany. *Dtsch Med Wochenschr* 2007; 132: 139-144.

8. Legemiddelindustriforeningen. Facts and Figures 2006. Oslo: LMI 2006.

9. ÚZIS ČR. Zdravotnictví jako součást národní ekonomiky 2009. Časové řady vybraných finančních ukazatelů. ÚZIS 2010: 50.

10. Hovstadius B, Hovstadius K, Astrand B et al. Increasing polypharmacy - an individual-based study of the Swedish population 2005-2008. *BMC Clin Pharmacol* 2010; 10: 16-24.

11. Leendertse AJ, Egberts AC, Stoker LJ et al. HARM Study Group. Frequency of and Risk Factors for Preventable Medication-Related Hospital Admissions in the Netherlands. *Arch Intern Med* 2008; 168: 1890-1896.

12. Garfinkel D, Zur-Gil S, Ben-Israel J. The war against Polypharmacy: A New Cost-Effective Geriatric-Palliative Approach for Improving Drug Therapy in Disabled Elderly People. *Isr Med Assoc J* 2007; 9: 430-434.

13. Johnell K, Klarin I. The Relationship between Number of Drugs and Potential Drug-Drug Interactions in the Elderly. A Study of Over 600,000 Elderly Patients from the Swedish Prescribed Drug Register. *Drug Saf* 2007; 30: 911-918.

14. Fialová D, Topinková E, Gambassi G et al. AdHOC Project Research Group. Potentially Inappropriate Medication Use Among Elderly Home Care Patients in Europe. *JAMA* 2005; 293: 1348-1358.

15. Topinková E, Mádlová P, Fialová D et al. Nová evidence-based kritéria pro posouzení vhodnosti lékového režimu u seniorů. Kritéria STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescription) a START (Screening Tool to Alert Doctors to Right Treatment). *Vnitř Lék* 2008; 54: 1161-1169.

PharmDr. Josef Suchopár

www.infopharm.cz

e-mail: suchopar@drugagency.cz

Doručeno do redakce: 11. 5. 2011

www.vnitrnilekarstvi.cz