

POLYPRAGMÁZIE U 67LETÉHO DIABETIKA

Jan Strojil¹, František Horák², Ján Üрге²

¹Ústav farmakologie FN Olomouc a LF UP v Olomouci

²II. Interní klinika FN Olomouc

Polypragmázie, nadužívání léků, je problémem současné medicíny, jehož význam bude dále narůstat. Nese s sebou řadu nežádoucích dopadů jak pro pacienta, tak pro zdravotní systém. Nejrizikovější skupinou jsou polymorbidní senioři, kteří jsou ohroženi lékovými interakcemi a častějším vznikem nežádoucích účinků. Presentován je polymorbidní pacient s dvěma desítkami léků, popsán je postup redukce medikace a její výsledek. Závěrem jsou uvedeny možné metody a postupy k redukci polypragmázie.

Klíčová slova: polypragmázie, polyfarmacie, lékové interakce, polymorbidita.

POLYPHARMACY IN A 67-YEAR-OLD DIABETIC

Polypharmacy, drug overuse, is a problem of growing importance in today's medicine. It has many negative impacts on the patient and healthcare system alike. Seniors with multiple comorbidities are more likely to be on multiple medications, and therefore are at higher risk of developing serious side effects or interactions. We present a case of a polypharmacy patient and describe the approach we took in reducing his medication. Some approaches used to control polypharmacy are mentioned in the discussion.

Key words: polypharmacy, polytherapy, drug interactions, polymorbidity.

Klin Farmakol Farm 2007; 21: 43–45

Pojem polypragmázie označuje stav, kdy je pacient léčen větším množstvím léků či jejich nadměrnými dávkami (1). Definice se různí. V anglosaské literatuře, kde se polypragmázie označuje anglickým slovem „polypharmacy“, se často mluví o léčbě více než 4 preparáty současně (2). Konkrétní hranice polypragmázie se však liší dle autora (3, 4) navíc tato definice ignoruje rozdílnost pacientů a jejich chorob. Rozumná se tedy zdá být americká definice, která říká, že polypragmázie je stav, „kdy je pacient léčen třeba i jedním neindikovaným lékem“. Těžko však rozhodnout, která definice pod sebe zahrne více pacientů. V české literatuře se ještě někdy pojem „polyfarmacie“, kdy je větší množství léků oprávněné, rozlišuje od samotné polypragmázie. Zřejmě pod vlivem anglicky psané literatury se však rozdíl stírá a spolu s „polyterapií“ se pojmy navzájem překrývají. A. Davidovits v Berkeley Medical Journal velmi trefně definoval polypragmázii jako „overdose of good intentions“ (předávkování dobrými úmysly).

Kdo je polypragmázií hlavně ohrožen:

- starší lidé;
- onkologičtí pacienti;
- chronicky nemocní;
- polymorbidní pacienti;
- úzkostní lidé.

Z mnoha logických důvodů je polypragmázie problémem především starších pacientů. S rostoucím věkem roste počet chorob, které je nutné nebo možné léčit. Werder a Preskorn uvádějí, že zatímco lidé starší 65 let tvoří méně než 15 % populace, spotřebovávají jednu třetinu všech léků vázaných na předpis a skoro polovinu volně prodejných přípravků (5, 6). Choroby jsou často chronické, což znamená,

že jednou nasazený lék je obtížné, ne-li nemožné, vysadit. Starší pacienti jsou navíc z důvodů změn farmakokinetických i farmakodynamických parametrů citlivější k nežádoucím účinkům léků a případné lékové interakce jsou u nich častější i závažnější, jejich fyziologické rezervy jsou omezené. Dle publikovaných údajů jsou ženy ohroženější než muži a užívají v průměru více léků (7).

Příčiny

S pokračující specializací a superspecializací medicíny se zvyšuje množství lékařů, které pacient navštěvuje. Ti spolu ne vždy dostatečně komunikují a pokud selže integrující role praktického lékaře, či si tento „netroufne“ kolegům specialistům do léčby zasahovat, dostává se pacient do situace, kdy si na stavbu domu najal několik firem, které spolu nemluví a možná o sobě ani neví. Široká škála volně dostupných léků (OTC), potravinových doplňků a rostlinných přípravků potom pacientovi umožňuje si svou domácí lékárničku dále rozšířit. Důležité je si uvědomit, že pokud na ně nejsou přímo tázáni, většina pacientů OTC léky neuvede v lékové anamnéze.

Prevalence polypragmázie se v literatuře uvádí v rozsahu 5 % až 78 % (8, 9), v závislosti na použité definici, sledované populaci a zahrnutí či nezahrnutí volně prodejných léků. Spolu se stárnutím populace a očekávaným zdvojnásobením nejrizikovější věkové skupiny během dalších 30 let se dá navíc očekávat, že prevalence – ať už měřena jakkoliv – dále poroste.

Postarají se o to jistě i výzkumná a především marketingová oddělení farmaceutických firem. Nezanedbatelnou příčinou vzniku polypragmázie je obrovský tlak na předepisující lékaře, v přípa-

dě volně prodejných léků potom i na pacienta, v obou případech na zodpovědné státní orgány. Svou roli hraje i fakt, že návštěva lékaře je spojena s očekáváním předpisu léku, pokud není předpis rovnou jejím hlavním důvodem. Pacient odcházející bez receptu se tak může cítit ošizen, v dnešní době poučen z tisku též často podezírá lékaře, že na něm „chce šetřit a nechce mu ty nejlepší léky předepsat“. Navíc užívat tabletku je jednodušší než zhubnout, cvičit a přestat kouřit (zlatým dolem z tohoto hlediska nespíš bude kanabinoidní antagonist rimonabant). Spotřeba léků v České republice narůstá každým rokem – zatímco v roce 2004 jsme předepsali 1 302 definovaných denních dávek na 1 000 obyvatel a den, v roce 2005 už to bylo 1 571 DDD/1 000/d. Na trhu je také stále širší nabídka dostupných léků – zatímco v roce 2000 obsahoval číselník HVLP 7 600 položek, v posledním číselníku VZP ze 3. 1. 2007 je takřka přesně 10 000 položek.

Mezi nejrizikovější choroby zvyšující počet užívaných léků jednoznačně patří kardiovaskulární onemocnění. Z pocitu plného zdraví najednou člověk užívá betablokátor, ACE inhibitor, diuretikum, vápníkový blokátor, nitrát, trimetazidin, kys. acetylsalicylovou, některý statin, případně s fibrátem. „Nevýhodou“ je, že řada těchto léků prokazatelně snižuje morbiditu a mortalitu – pravda, často se dávky a kombinace v klinických studiích liší od těch v praxi používaných, stejně tak studované populace často trpí menším počtem komorbidit. Mezi další rizikové diagnózy pro vznik polypragmázie patří astma bronchiale (případně CHOPN) a psychiatrické diagnózy. Další faktory zahrnují věk, pohlaví, komorbiditu, počet návštěv u lékaře za rok (10).

Finanční dopady

Dopady polypragmázie na náklady spotřebované na zdravotní péči nejsou jen samotné výdaje spojené s předpisem neindikovaných léků, ale přímo také léčba nežádoucích účinků a komplikací způsobených interakcemi. Odhaduje se, že až jedna třetina hospitalizací je v důsledku nežádoucích účinků léků, jejichž incidence se mezi 45. a 65. rokem věku zdvojnásobuje (11). Polypragmázie představuje rizikový faktor prodlužující dobu hospitalizace, zvyšující riziko rehospitalizace i morbiditu (12).

Compliance

Rostoucí počet užívajících léků s sebou neoddělitelně nese riziko zhoršené compliance (13). Pacienti užívající velké množství léků mívají tendenci si sami léky vysazovat, speciálně pokud jsou tyto doprovázeny nepříjemnými vedlejšími účinky (např. častější močení u diuretik) nebo se pacientovi zdají neúčinné (statiny, kys. acetylsalicylová a jiné „asymptomatické“ léky). Viděli jsme opakovaně pacienty přijaté pro dekompenzaci stavu po vysazení furosemidu, zatímco etofylin (Oxyphyllin) užívali pravidelně a bezchybně třikrát denně. Až 60 % pacientů přiznává, že lék, který jim dělá potíže, vysadí bez informování lékaře (14). Kromě „nepříjemných“ a „němých“ léků je riziko non-compliance vysoké u léků se složitým dávkovacím schématem (nutno například zvážít, zda 3 různé dávky warfarinu u pacienta s 10 dalšími léky opravdu povedou k lepšímu titrování INR).

Interakce

Pomineme-li finanční dopad polypragmázie a její vliv na kvalitu života pacienta, zůstává stále riziko lékových interakcí. Interakce začínají ještě před fází absorpce, kdy spolu léky soupeří o přízeň (a důchod) pacienta. Při vyšším počtu léků jsou interakce spíše pravidlem než výjimkou. Riziko stoupá s každým dalším lékem a při 8 lécích je více či méně závažná interakce takřka jistá (15). Nejedná se jen o interakce na cytochromu P450; také interakce na úrovni absorpce (PPI, antacida, prokinetika) či distribuce mohou být klinicky závažné. Zde je opět nutné zdůraznit význam správně odebrané lékové anamnézy s ohledem na volně prodejné přípravky, které máme někdy tendenci podceňovat. Jako memento může sloužit případ selhání imunosupresivní léčby při současném užívání extraktů z třezalky (16). Interakce a nežádoucí účinky léků jsou pak léčeny dalšími léky, čímž se bludný kruh uzavírá.

Popis případu

Sedmašedesátiletý pacient byl odeslán praktickou diabetoložkou k zahájení inzulinoterapie pro sekundární selhání PAD. Sám pacient udával

asi měsíc zhoršení kompenzace diabetu, glykémie okolo 15 mmol/l, negoval změnu diety, medikace či režimu. Před několika týdny přechodné otoky nohou, dušnost, v noci spal s několika polštáři pod hlavou. Jiné potíže negoval, černou stolicí nepozoroval. V osobní anamnéze udával kromě diabetu II. typu, těžkou CHOPN, pro kterou byl v invalidním důchodu, sledován na plicní klinice. Léčil se s hypertenzí a chronickou ICHS, ale bolesti na hrudi v té době neměl. Před 30 lety byl operován pro krvácející žaludeční vřed. Negoval alergie, byl abstinent, asi rok již nekouřil, dříve býval silný kuřák. Žil s manželkou.

Potud tedy nijak nevybočoval z řady jemu podobných pacientů, kteří přicházejí k nastavení terapie diabetu za hospitalizace. Čím se z běžného průměru ovšem vyčlenil, byla jeho léková anamnéza. Při dotazu na užívané léky, udal celkem 23 léků:

Enap 5 mg tbl 1-0-1
Sorbimon 20 mg tbl 1-1-0
Digoxin 0,250 mg tbl 1-0-0
Furon 40 mg tbl 1-0-0
Verospiron 25 mg tbl 1-1-1
Ranisan 150 mg tbl 0-0-1
Talcid dlp
Omeprazol 20 mg cps 1-0-0
Amaryl 2 mg tbl 2-0-2
Kalium chloratum tbl 1-0-0
Cardilan tbl 1-0-1
Neurontin 100 mg tbl 1-1-2
Tramal 150 tbl 1-0-1
Medrol 16 mg tbl 1-0-1
Spiriva inh. plv. 1-0-0
Euphyllin 300 tbl 1-0-1
Foradil 12 mg 1-0-1
Miflonide 400 tbl 1-0-1
Atrovent spray 6 x 4 vdechy
Ventodisks dlp
Bromhexin 8 mg 1-0-1
Mucosolvan sol 1-1-1
Vitamin A cps 1-0-0

V objektivním vyšetření byly patrné známky kongesce v krčních žilách, nad průduškami byly oboustranně slyšitelné ojedinělé bronchitické fenomény, játra byla hmatná +6 cm pod oblouk, na dolních končetinách oboustranně mírné otoky po bérce. Krevní tlak při přijetí byl 130/90 mmHg, pulz pravidelný 90/min.

Vybrané hodnoty biochemie séra:
Kalium: 5,15 mmol/l [3,6..5,4]
Hořčík: 1,16 mmol/l [0,80..1,05]
Urea: 9,3 mmol/l [2,8..8,3]
Kreatinin: 99 µmol/l [53,0..124,0]
Aminotransf. AST: 0,5 µkat/l [0,00..0,94]
Alkal. fosfatáza: 2,47 µkat/l [0,00..2,70]
TAG: 3,43 mmol/l [0–1,7]

Cholesterol: 7,89 mmol/l [0,00..5,00]
HDLC 1,13 mmol/l [1–1,6]
LDLC 5,17 mmol/l [0–3,0]
Glukóza: 10,29 mmol/l [3,00..5,60]
GH 9,2 % [2,8–6,0]
Hladiny léků: digoxin 0,56 mg/l [0,9–2,2], teofylin 5,57 mg/l [8–20]

Samotné převedení pacienta na inzulin bylo nekomplikované, po domluvě s ošetřujícím pneumologem byla dávka kortikoidů snížena na polovinu (indikace perorálních glukokortikoidů je u CHOPN sporná, respektovali jsme však rozhodnutí pneumologů). Při snaze redukovat polypragmázii jsme vycházeli z přání samotného pacienta. Při rozboru jeho medikace byla na první pohled patrná některá nedorozumění, kdy si ne zcela jasně vyložil doporučení při změnách medikace (např. Mucosolvan a Bromhexin, Spiriva a Atrovent). Vzhledem ke spíše vyšší hladině kalia a magnezia jsme redukovali substituci (Kalium chloratum a Cardilan). Během hospitalizace došlo při 40 mg furosemidu denně k ústupu otoků a známek městnání, na cílený dotaz pacient přiznával, že měl problémy Furon užívat pravidelně, indikace mu navíc nebyla zcela jasná. Vzhledem k sinusovému rytmu a nedohledatelnému údaji o případné arytmii jsme se rozhodli ukončit léčbu digoxinem.

Pro anamnézu komplikovaného vředu a dlouhodobé užívání kortikoidů jsme provedli kontrolní gastroskopii, která popsala ulceraci Forrest III, proto jsme posílili gastroprotektivní léčbu omeprazolem, ranitidin jsme vysadili. Vzhledem k minimálním kardiálním potížím a sklonu k hypotenzii jsme nakonec dočasně redukovali i kardiální medikaci, profylakticky podávané nitráty jsme nahradili sprayem pro akutní použití. Vzhledem k nově zachycené dyslipidemii jsme do medikace naopak přidali hypolipidemikum, pro kontraindikaci kys. acetylsalicylové či plné antikoagulace též sulodexid. Vzhledem k subterapeutické hladině teofylinu jsme posílili jeho dávku s plánovanou kontrolou při další návštěvě na plicní klinice (s ohledem na kardiální diagnózu).

Zajímavý byl pohled do dokumentace pacienta. Při vyšetření na kardiologické, plicní či alergologické klinice nikdy nebyla uvedena celá farmakologická anamnéza, pouze léky toho kterého oboru, které byly ordinovány a předepisovány daným lékařem. To je pro vznik a rozvoj polypragmázie typické. Pacient v dobrém stavu odcházel s polovinou původní medikace (Medrol, Helicid, Vessel Due Forte, Lipirex, Furon, KCl, Foradil, Mucosolvan, Ventodisk, Spiriva dlp, Miflonid, Afonilum, inzulin). Dle informací v IS je dále sledován na plicní klinice, ke kontrolní gastroskopii, ke které byl objednan, se však nedostavil.

Diskuze

Na interních klinikách nejsou podobní pacienti výjimeční (ostatně necelý týden po tomto pacientovi se objevil další s podobným počtem léků). Jaká je cesta z pasti hypertrofované farmakoterapie? Na prvním místě je jistě správně odebraná úplná farmakologická anamnéza. Nezastupitelná je role praktického lékaře, který má sloužit jako integrující prvek a který by měl balancovat terapii polymorbidních pacientů ve spolupráci s jednotlivými specialisty, nikoliv se stát pouze vykonavatelem jejich předpisů.

Důležitá je též otázka časové příslušnosti léčby. Léky, které se jednou pacientovi nasadí, bývá velmi obtížné vysadit. Běžně vidáme pacienty s prodělaným peptickým vředem, kteří dostali na 6 týdnů omeprazol a zůstal jim několik let. Vysazení chronické medikace může být obtížné, pokud selhává komunikace mezi pacientem a lékařem, avšak většinou lze dojít ke shodě v tom, který lék je možné nebo potřebné vysadit (17). Velmi oblíbené je u nás doživotní podávání piracetamu či etofylinu, jejichž terapeutický přínos je v tomto případě velmi sporný. Zajímavou otázkou je například podávání ACE inhibitorů po IM, některé názory se v nepřítomnosti jiných chorob (CHSS, DM) přiklání k pouze 6týdennímu podávání (18).

K dispozici jsou i konkrétnější nástroje pro řešení polypragmázie. Patří mezi ně pravidelné přehodnocení medikace (medication review), její vhodnosti, trvání indikací, nežádoucích účinků, interakcí. Přehodnocení medikace může provádět praktický lékař, ve fakultních nemocnicích se nabízí možnost využít služeb klinického farmakologa, v některých zemích je to role komunitních farmaceutů – u nás je pozice lékárníků komplikována tím, že pacient si ne vždy vyzvedává všechny léky v jedné lékárně. Pomůckou u starších pacientů nám mohou být i Beersova kritéria (19) identifikující léky a kombinace léků nevhodné u seniorů – jejich dodržování samo o sobě může pomoci redukovat zátěž, kterou

farmakoterapie nutně přináší. Pro revizi medikace jsou vypracována např. kritéria SAIL (simple, adverse effects, indication, list) či TIDE (time, individual, drug-to-drug interactions, education) (5). Kapitoulou samou o sobě jsou pacienti na sklonku svého života, kde by hlavním kritériem mělo být udržení jeho kvality, nikoliv nutně dodržování všech guidelines (tzv. „guidelinitis“). Velmi zajímavá práce na toto téma vyšla před dvěma lety v BMJ (20).

Závěrem

Polypragmázie je problém, se kterým se nepochybně budeme setkávat častěji a jehož řešení úzce

souvisí s návratem k celkovému pohledu na pacienta v dnešní superspecializované medicíně. Kvalitně odebraná farmakologická anamnéza je základním předpokladem řešení, přihlednutí k přáním pacienta a dosažení konsenzu potom předpokladem jeho úspěchu.

MUDr. Jan Strojil

Ústav farmakologie LF UP v Olomouci
Hněvotínská 3, 775 15 Olomouc 5
e-mail: jan.strojil@fnol.cz,

Literatura

1. Alušik Š. Léky a polypragmázie. Vnitř Lék 1999 45(5): 315–318.
2. Bikowski R, Ripsin C, Lorraine V. Physician-patient congruence regarding medication regimens. J Am Geriatr Soc 2001; 49(10): 1353–1357.
3. Veehof L, Stewart R, Haaijer-Ruskamp F, Meyboom-de Jong B. The development of polypharmacy: A longitudinal study. Fam Pract 2000; 17(3): 261–267.
4. Golden A, Preston R, Barnett S, Llorente M, Hamdan K, Silverman M. Inappropriate medication prescribing in homebound older adults. J Am Geriatr Soc 1999; 47(8): 948–953.
5. Werder S, Preskorn S. Managing polypharmacy: Walking the fine line between help and harm. Current Psychiatry Online 2003 2(2). www.currentpsychiatry.com/UserInputInfo.asp?AID=601&PID=0
6. Williams C. Using medications appropriately in older adults. Am Fam Physician 2002; 66(10): 1917–1924.
7. Fulton MM, Allen ER. Polypharmacy in the elderly: a literature review. J Am Acad Nurse Pract 2005; 17(4): 123–132.
8. Bjerrum L. Pharmacoepidemiological studies of polypharmacy: Methodological issues, population estimates, and influence of practice patterns. Doctoral dissertation. Odense University 1998; <http://www.sdu.dk/health/IPH/genpract/staff/lbjerrum/PHD/PHD.htm>
9. Jorgensen T, Johansson S, Kennerfalk A, Wallander M, Svardsudd K. Prescription drug use, diagnoses, and healthcare utilization among the elderly. Ann Pharmacother 2001; 35(9): 1004–1009.
10. Veehof L, Stewart R, Haaijer-Ruskamp F, Meyboom-de Jong B. The development of polypharmacy: A longitudinal study. Fam Pract 2000; 17(3): 261–267.
11. Prybys K, Melville K, Hanna J, Gee A, Chyka P. Polypharmacy in the elderly: Clinical challenges in emergency practice: Part 1: Overview, etiology, and drug interactions. Emerg Med Rep 2002; 23(11): 145–153.
12. Campbell S, Seymour D, Primrose W. A systematic literature review of factors affecting outcome in older medical patients admitted to hospital. Age Ageing 2004; 33(2): 110–115.
13. Fincke BG, Miller DR, Spiro AR. The interaction of patient perception of overmedication with drug compliance and side effects. J Gen Intern Med 1998; (13): 182–185.
14. Gebhardt MW, Governali JF, Hart EJ. Drug related behavior, knowledge and misconceptions among a selected group of senior citizens. J Drug Educ 1978; 8(2): 85–92.
15. Delafuente JC. Understanding and preventing drug interactions in elderly patients. Crit Rev Oncol Hematol 2003; 48(2): 133–143.
16. Ruschitzka F, Meier PJ, Turina M, Luscher TF, Noll G. Acute Heart Transplant Rejection Due to St. John's Wort. Lancet 2000; 355(9203): 548–549.
17. Straand J, Sandvik H. Stopping long-term drug therapy in general practice. How well do physicians and patients agree? Fam Pract 2001; 18(6): 597–601.
18. Wieggers SE, Sutton MJ. When should ACE inhibitors or warfarin be discontinued after myocardial infarction? Heart 2000; 84: 361–362.
19. Beers M. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly: An update. Arch Intern Med 1997; 157(14): 1531–1537.
20. Stevenson J, Abernethy A, Miller C, Currow D. Managing comorbidities in patients at the end of life. BMJ 2004; 329: 909–912.