

Polypill in seniors: possible frequency of fixed drug combination according to the SAFIS study

„Polypill“ u seniorov: možná frekvencia používania fixných kombinácií liečiv podľa údajov zo štúdie SAFIS

Dúbrava M¹, Németh F², Drobná T³, Gerlich L⁴

¹Klinika geriatric LFUK a UN Bratislava, Slovenská republika

Dubrava M, Nemeth F, Drobna T, Gerlich L. **Polypill in seniors: possible frequency of fixed drug combination according to the SAFIS study.** Cardiology Lett. 2020;29(2):97–101

Abstract. *Aims:* Polypharmacy is one of the most typical features of geriatrics. Unreliable drug usage belongs to its risks, among others. One way of reducing this risk is to integrate more drugs into one tablet (polypill). Nowadays this could be done especially in cardiovascular medicine. Real world data from the health care provided in Slovakia, which would reflect the potential for switching from more tabs with one drug towards the polypill in seniors, are almost unknown.

Methods: We used the “Slovak Audit of atrial Fibrillation Study” (SAFIS) data (3 706 patients, average age 80.5 years) and evaluated how frequently patients had the combination of an angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI) or an AT1-receptor for angiotensin II inhibitor (ARB) and a diuretic, an ACEI/ARB and a beta-blocker (BB), an ACEI/ARB and a statin or at least 3 out of these 4 drug groups at discharge.

Results: The average number of recommended drugs was 9.1 at discharge. A diuretic, BB, statin or ACEI/ARB was recommended in 68.9, 64.1, 31.9 and 52.4% of patients respectively. Simultaneous treatment with a diuretic and an ACEI/ARB, BB and an ACEI/ARB, statin and an ACEI/ARB was recommended in 37.9, 36.2, and 19.7% patients respectively. The frequency of these co-treatments was typically higher than 40% in 65–79 yrs. old, declining with age moderately, but staying above 20% even in the oldest (90 yrs. and older) for combinations of an ACEI/ARB with a diuretic or a BB. At least 3 drugs from the groups ACEI/ARB, BB, diuretics, statins were recommended in 38.6% of patients.

Conclusion: The potential for the reduction of the number of daily used tablets with their integration in a polypill is really high in seniors. Fig. 1, Tab. 1, Ref. 20, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

Key words: fixed drug combination – polypill – geriatrics – diuretics – angiotensin converting enzyme inhibitors – sartans – beta-blockers – statins

Dúbrava M, Németh F, Drobná T, Gerlich L. **„Polypill“ u seniorov: možná frekvencia používania fixných kombinácií liečiv podľa údajov zo štúdie SAFIS.** Cardiology Lett. 2020;29(2):97–101

Abstrakt. *Ciele:* Jednou z charakteristických črt geriatric je polyfarmácia. Medzi jej riziká patrí aj nespoľahlivé užívanie odporúčaných liečiv. Najmä pre kardiovaskulárnu medicínu je v ostatnom čase jednou z ciest, ako toto riziko obmedziť, integrovanie viacerých liečiv do jednej tablety (polypill). Informácie z reálnej medicíny poskytovanej v Slovenskej republike, ktoré by reflektovali, aký je potenciál prechodu seniorov od viacerých tablet s jednou účinnou látkou na polypill, sú prakticky neznáme.

Metódy: Na získanie takejto predstavy sme použili údaje zo štúdie „Slovenský Audit Fibrilácie predsieni u Seniorov“ (SAFIS). Sledovali sme, ako často pacientom (n = 3 706, priemerný vek 80,5 roka) pri prepustení

Z ¹Kliniky geriatric LFUK a UN Bratislava, ²Oddelenia vnútorného lekárstva a geriatric, FNŠP J. A. Reimana v Prešove, ³Oddelenia geriatric a dlhodobých chorých, FN Trenčín a ⁴Oddelenia dlhodobých chorých NsP Prievidza – Nemocnica Bojnica, Slovenská republika

Do redakcie došlo dňa 29. januára 2020; prijaté dňa 10. februára 2020

Adresa pre korešpondenciu: doc. MUDr. Martin Dúbrava, CSc., I. klinika geriatric LFUK a UNB, Limbová 5, 833 05 Bratislava; e-mail: martin.dubrava@fmed.uniba.sk

z hospitalizácie odporúčali kombinácie inhibítora angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACEI) alebo inhibítora AT1-receptora pre angiotenzín II (ARB) a diuretika, ACEI/ARB a blokátora β receptorov (BB), respektíve ACEI/ARB a statín, respektíve aspoň tri liečivá zo skúmaných liekových skupín.

Výsledky: Priemerný počet liečiv, ktoré mali pacienti odporúčané pri prepustení, bol 9,1. Diuretikum, BB, statín a ACEI/ARB sme odporučili v 68,9 %, 64,1 %, 31,9 % a 52,4 %. Súbežné medikácie diuretikum a ACEI/ARB, BB a ACEI/ARB, respektíve statín a ACEI/ARB sme odporučili 37,9 %, 36,2 %, respektíve 19,7 % pacientov. U 65- až 79-ročných bola frekvencia týchto komedikácií typicky vyššia ako 40 %, vekom síce pozvoľne klesala, ale aj u najstarších (90- a viacroční) pri kombináciách ACEI/ARB s diuretikom či BB presahovala 20 %. Aspoň tri liečivá zo skupín ACEI/ARB, BB, diuretikum, statín sme odporučili 38,6 % pacientov.

Záver: Potenciál redukcie počtu denne užívaných tabliet ich kumuláciou do polypillu je u seniorov veľmi vysoký. Obr. 1, Tab. 1, Lit. 20, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

Kľúčové slová: fixná kombinácia liečiv – polypill – geriatra – diuretikum – inhibítora angiotenzín konvertujúceho enzýmu – sartan – betablokátor – statín

Východiská

Súčasťou zdravotnej starostlivosti poskytovanej seniorom je aj (indikačne odôvodnená) preskripcia viacerých liečiv (1, 2, 3), ktorá zohľadňuje zvyčajnú polymorbiditu seniorov (4). Vzletný bonmot nás učí, že najmenej účinné lieky sú tie, ktoré pacient nezje. Jednou z možností, ako zvýšiť spoľahlivosť užívania odporúčaných liečiv, je redukcia počtu tabliet, ktoré má pacient v priebehu dňa požiť (5, 6, 7). Tú možno okrem eliminácie liečiv s nedostatočne silnou indikáciou (racionalizácia farmakoterapie) dosiahnuť aj integrovaním viacerých liečiv do jednej tablety (polypill). Táto myšlienka bola prvý raz integrovaná artikulovaná pred viac ako 15 rokmi (8). „Polypill trend“ je aktuálne zvýraznený napríklad európskymi odporúčaniami na liečbu arteriálnej hypertenzie (9), v nám geograficky i spôsobom poskytovania zdravotnej starostlivosti blízkom systéme vydali takéto stanovisko napríklad v Poľsku (10).

Každá zásadnejšia zmena spôsobu liečby vyžaduje nielen medicínu založenú na dôkazoch, analyzujúcu súbor poznatkov pre takú zmenu, ale aj široké logistické krytie, ktoré zahŕňa jednak zmenu zaužívaných postupov u lekárov, jednak edukáciu pacientov. Polypilly sa v súčasnosti najviac používajú pri kardiovaskulárnych chorobách (11), ktoré sa najčastejšie vyskytujú u seniorov. Nie sú nám známe žiadne údaje z reálnej medicíny poskytovanej v Slovenskej republike, ktoré by poukazovali na potenciál prechodu seniorov od viacerých tabliet s jednou účinnou látkou na lieky s fixnou kombináciou liečiv. Na získanie takejto predstavy sme použili údaje zo štúdie „Slovenský Audit Fibrilácie predsiení u Seniorov“ (akronym SAFIS).

Pacienti a metódy

Metodiku štúdie SAFIS sme už podrobnejšie opísali (12). Tu len zhrnieme, že ide o retrospektívno-prospektívnu observačnú multicentrickú štúdiu, realizovanú od 1. augusta 2012

do 30. júna 2015. Sledovala všetkých 65-ročných a starších pacientov ($n = 4\,252$) s fibriláciou predsiení (FiP), ktorých v uvedenom čase prepustili z hospitalizácie na štyroch akútnych geriatrických pracoviskách, pričom každý pacient mal registrovaných 122 primárnych položiek, medzi nimi aj preskripciu diuretik, blokátorov β receptorov (BB; betablokátor), statínov, inhibítora angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACEI) a inhibítora AT1-receptora pre angiotenzín II (ARB; sartan). Farmakoterapiu odporúčanú pri prepustení z hospitalizácie sme sledovali u žijúcich pacientov ($n = 3\,706$, priemerný vek 80,5 roka, 59,6 % tvorili ženy), u ktorých sme analyzovali: a) počet a druh niektorých odporúčaných liečiv, b) frekvenciu, s akou boli odporúčané kombinácie ACEI alebo ARB (ACEI/ARB) a BB (iný ako sotalol), ACEI/ARB a diuretikum (iný ako spironolaktón), ACEI/ARB a statín, a to aj vo vzťahu k veku, pohlaviu a primárnej príčine hospitalizácie (FiP alebo iné), c) podiel pacientov, ktorí mali odporúčené aspoň tri liečivá zo skupín ACEI/ARB, BB, diuretikum, statín. Na štatistické spracovanie sme použili rutinné štatistické metódy (CHI2 test, korelácia kvantitatívnych veličín s polynomicou regresiou druhého stupňa, pomer šancí [OR]). Za štatisticky významné sme považovali rozdiely, pre ktoré bola hladina významnosti (p) $\leq 0,05$.

Výsledky

Priemerný počet liečiv, ktoré mali pacienti pri prepustení odporúčané, bol 9,1 (v rozsahu 0 – 22), u žien/mužov to bolo 9,3/8,9 ($p < 0,001$), u pacientov primárne hospitalizovaných pre FiP/pre inú príčinu to bolo 8,3/9,3 ($p < 0,001$). V päťročných vekových kohortách od 65-teho do 84-teho roku bol priemerný počet pro domo odporúčených liečiv v zásade stacionárny (priemerne 9,4 – 9,2 liečiva), potom klesal (cez 8,9 liečiva u 85- až 89-ročných na 8,5 liečiva u 90-ročných a starších).

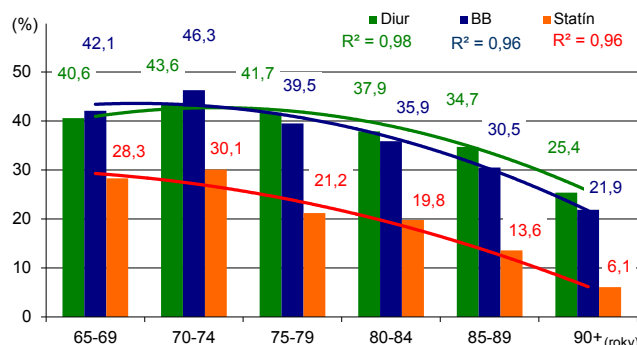
Diuretikum, BB, statín, respektíve ACEI/ARB sme pri prepustení odporučili v 68,9 %, 64,1 %, 31,9 %, respektíve

52,4 %. Súbežné medikácie diuretikum a ACEI/ARB, BB a ACEI/ARB, respektíve statín a ACEI/ARB boli pri prepustení odporúčané 37,9 %, 36,2 %, respektíve 19,7 % pacientov. Prevalenciu týchto komedikácií podľa pohlavia a primárnej príčiny hospitalizácie uvádzame v **tabuľke 1** a podľa veku na **obrázku 1**. Aspoň tri liečivá zo skupín ACEI/ARB, BB, diuretikum, statín sme odporučili 38,6 % pacientov.

Diskusia

Primárnym cieľom tejto práce bolo získať na základe údajov z reálneho života predstavu o tom, ako frekventovane by bolo možné seniorom podávať liečivá vo fixných kombináciách. Dnes sú na trhu k dispozícii prakticky všetky kombinácie často spoločne odporúčaných liečiv, zvyčajne dokonca vo viacerých kombináciách dávok v nich obsiahnutých liečiv. My sme zvolili štyri liekové skupiny a tri dvojkombinácie liečiv, ktorých jedna zložka (ACEI alebo ARB) bola stabilná a druhá sa menila (diuretikum, BB, statín).

Konkrétne zastúpenie liečiv medzi medikamentmi, ktoré má pacient lekárom odporúčané, sa, pochopiteľne, odlišuje v závislosti od spektra chorôb, ktorými pacient trpí. My sme pracovali s FiP ako chorobou, ktorú mal každý pacient. Pri FiP sa seniorom predpisuje vo všeobecnosti mnoho liečiv: ich priemerný počet pri prepustení v austrálskej štúdii (13) (302 v rokoch 2012 – 2014 hospitalizovaných 65-ročných a starších priemerného veku 85 rokov, nevyžadujúcich intenzívnu starostlivosť) bol 11,3, u 365 kórejských 65-ročných a starších s priemerným vekom 79 rokov len 17 % pacientov užívalo najviac štyri liečivá, ale 34 % užívalo 10 a viac liečiv (14), v talianskej štúdii (15) (1 155 hospitalizovaných 65-ročných a starších pacientov s priemerným vekom 79



Obrázok 1 Komedikácie pri prepustení (%) podľa veku

Figure 1 Co-treatment at discharge (%) according to age

BB – betablokátor a ACEI/ARB, Diur – diuretikum a ACEI/ARB, Statín – statín a ACEI/ARB

rokov) užívali pacienti s FiP viac liekov, ako bol priemer celého súboru (6,7 vs 5,9 – reálne hodnoty však boli vyššie, pretože tablety s fixnými kombináciami viacerých liečiv boli zarátané iba ako jeden liek). Deväť liečiv, ktoré sme priemerne odporúčali našim pacientom, je teda síce vysoký počet, ale je v intenciách medzinárodného porovnania. To potvrdzuje, že v reálnom živote majú seniori predpísaný skutočne vysoký počet liečiv a polypill by mohol prispieť k riešeniu ich adherencie k liečbe.

Otázkou je, či naše zistenia možno preniesť aj na širšiu ako nami analyzovanú populáciu seniorov, najmä či možno zistenia preniesť medzi nehospitalizovaných seniorov, respektíve celú populáciu 65-ročných a starších občanov a medzi seniorov bez FiP. Domnievame sa, že do istej miery to možné je, pretože jednak je FiP u seniorov vysoko frekventované ochorenie, s ktorým pacienti dominantne žijú mimo

Tabuľka 1 Komedikácie pri prepustení (%) podľa rodu a dôvodu prijatia

Table 1 Co-treatment at discharge (%) according to gender and reason of admission

Komedikácia	Parameter		Prevalencia		OR	
			(%)	p	OR	CI
Diuretikum + ACEI/ARB	Pohlavie	žena	38,8	ns	1,095	0,96 – 1,25
		muž	36,7			
	Dôvod prijatia	FiP	39,8	ns	1,101	0,93 – 1,3
		iný	37,5			
Betablokátor + ACEI/ARB	Pohlavie	žena	38,4	< 0,001	1,271	1,11 – 1,46
		muž	32,9			
	Dôvod prijatia	FiP	48,6	< 0,001	1,912	1,62 – 2,25
		iný	33,1			
Statín + ACEI/ARB	Pohlavie	žena	20,4	ns	1,125	0,93 – 1,29
		muž	18,6			
	Dôvod prijatia	FiP	28,0	< 0,001	1,822	1,51 – 2,19
		iný	17,6			

ACEI/ARB – inhibitor angiotenzín konvertujúceho enzýmu alebo inhibitor AT1-receptora pre angiotenzín II, CI – interval spoľahlivosti 95 %, FiP – fibrilácia predsieni, ns – nesignifikantný, OR – pomer šancí

nemocnice, jednak sme ukázali, že nie všetky kombinácie sledovaných liečiv sa frekvenciou ich medikácie odlišovali v závislosti od toho, či FiP bola/nebola primárnou príčinou hospitalizácie. Na druhej strane štatisticky významne vyššia frekvencia súbežnej medikácie ACEI/ARB a BB u pacientov primárne prijatých pre FiP oproti pacientom primárne hospitalizovaným z iného dôvodu (49 vs 33 %, $p < 0,001$, OR 1,9) potvrdzuje predpoklad, že napriek frekventovanej „farmakoterapii spriemerňujúcej“ polymorbidite, ktorú u jednotlivých pacientov vytvárajú rôzne ochorenia, môže byť kombinácia konkrétnych liečiv ovplyvnená aj jedným ochorením.

Ak máme uvažovať o frekvencii medikácie polypillmi, musíme začať pri jednotlivých liečivách, ktoré sú v polypille obsiahnuté. Spomedzi sledovaných skupín liečiv sme diuretikum, BB, statín, respektíve ACEI/ARB pri prepustení odporučili v 68,9 %, 64,1 %, 31,9 %, respektíve 52,4 %. V literatúre sa pre porovnateľné pacientúry uvádzajú napríklad tieto údaje o frekvencii ich predpisovania: EHS štúdia (16) (v rokoch 2003 – 2004 zahŕňala pacientov s FiP, ktorí vo veľkej miere pochádzali zo špecializovaných kardiologických pracovísk): diuretiká malo 56 % 65- až 80-ročných, respektíve 70 % starších ako 80 rokov, vážený priemer pre 65-ročných a starších bol 58,9 %, BB malo 45 % 65- až 80-ročných, respektíve 32 % starších ako 80 rokov, vážený priemer pre 65-ročných a starších bol 42,3 % (teda podstatne menej než v našej štúdii), statíny malo ordinovaných 30 % 65- až 80-ročných, respektíve 19 % starších ako 80 rokov, vážený priemer pre 65-ročných a starších bol 27,7 % (t. j. o niečo menej, ako mali naši pacienti), ACEI a ARB boli indikované v 53 a 14 % pacientov. V populačnej štúdii amerických 65-ročných a starších seniorov (reprezentatívna skupina populácie sledovaná v roku 2011) s aspoň dvoma chronickými chorobami (17) mali pacienti s FiP odporúčaný BB s prakticky rovnakou frekvenciou (65 %), ako to bolo u našich pacientov. V Austrálii (13) boli BB pri prepustení odporúčené o niečo menej často (v 44 %) a statíny (v 47 %) so zreteľne vyššou frekvenciou ako u nás, ACEI a ARB boli indikované podstatne menej ako u nás – v 19 a 22 %.

Preukázali sme, že potenciál redukcie počtu denne užívaných tabliet ich kumuláciou do polypillu je u seniorov vysoký: aspoň tri liečivá zo skupín ACEI/ARB, BB, diuretikum, statín sme odporučili 39 % pacientov, frekvencia možných súbežných medikácií dvoma sledovanými dvojkombináciami liečiv presahovala tretinu pacientov (diuretikum a ACEI/ARB v 38 %, BB a ACEI/ARB v 36 %), ale aj pri najnižšej zistenej frekvencii to bola pätina pacientov (statín a ACEI/ARB v 20 %). Vplyv veku na možnú frekvenciu integrovania liečiv do polypillu čiastočne kopiroval vekovo špecifickú frekvenciu počtu predpísaných liečiv: aj v prípade sledovaných dvojkombinácií dochádzalo vekom k poklesu, ten bol však pozvoľnejší a aj v najstaršej vekovej skupine (90- a viacroční) pri kombináciách ACEI/ARB s diuretikom či BB presahoval 20 %.

Prezentovanie tejto práce neznamena, že by autori, reflektujú literárne poznatky (18, 19, 20) i vlastné skúsenosti, prijímali koncept „polypill pre seniora“ bez výhrad. Tie budú formulovať v osobitnom príspevku.

Záver

Na základe našich zistení z reálnych údajov „každodennej praxe“ vyvodzujeme pre zdravotný manažment seniora nasledovné:

1. Potvrdili sme, že sa seniorom (racionálne) predpisuje vysoký počet liečiv (priemerne 9).
2. Ukázali sme, že potenciál redukcie počtu denne užívaných tabliet ich kumuláciou do polypillu je u seniorov vysoký (nezriedka aj viac ako 40 %).
3. Vekom pozvoľne klesá možnosť využívania polypillu, ale aj u najstarších pacientov ostáva pri kombinácii niektorých liečiv na úrovni hodnej zreteľa (vyše 20 %).

Autori deklarujú, že nemajú žiadny konflikt záujmov.

Projekt SAFIS bol podporený grantom Ministerstva zdravotníctva SR č. 2012/12-UKBA-12.

Literatúra

1. Mangoni A, Jansen P, Jackson S. Clinical pharmacology of ageing. In: Jackson S, Jansen P, Mangoni A (Eds.). Prescribing for elderly patients. Chichester: Wiley-Blackwell; 2009:1-12.
2. Burkhardt H. Polypharmacy. In: Wehling E (Ed.). Drug therapy for the elderly. Wien: Springer-Verlag; 2013:319-329.
3. Slattum PW, Ogbonna KC, Peron EP. The pharmacology of aging. In: Fillit HM, Rockwood K, Young J (Eds.). Brocklehurst's textbook of geriatric medicine and gerontology. Philadelphia: Elsevier; 2017:160-165.
4. Dúbrava M. Realita polymorbidity. Geriatria 2008;14:55-57.
5. Hegyi L. Zvláštnosti terapie vo vyššom veku. In: Hegyi L, Krajčík Š (Eds.). Geriatria. Bratislava: Herba; 2010:98-105.
6. Gill SS, Seitz DP. Simplifying the pillbox: drugs and ageing. In: Holroyd-Leduc J, Reddy M (Eds.). Evidence-based geriatric medicine. Chichester: Wiley-Blackwell; 2012:25-42.
7. Burkhardt H. Adherence to pharmacotherapy in the elderly. In: Wehling E (Ed.). Drug therapy for the elderly. Wien: Springer-Verlag; 2013:313-318.
8. Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. BMJ 2003;326:1419.
9. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J 2018;39:3021-3104.
10. Tykarski A, Widecka K, Narkiewicz K, et al. Single-pill combinations (SPCs) and treatment of arterial hypertension in Poland. Expert consensus statement of the Polish Society of Hypertension and Polish Cardiac Society Working Group on

- Cardiovascular Pharmacotherapy. *Kardiol Pol* 2017;75:1357-1367.
11. Wiley B, Fuster V. The concept of the polypill in the prevention of cardiovascular disease. *Ann Glob Health* 2014;80:24-34.
12. Dúbrava M, Németh F, Drobná T, et al. Fibrilácia predsieni u seniorov: základné dáta zo štúdie SAFIS (metodika, prevalencia a typy fibrilácie predsieni). *Geriatrics* 2016; 21:8-19.
13. Nguyen TN, Cumming RG, Hilmer SN. The impact of frailty on mortality, length of stay and re-hospitalisation in older patients with atrial fibrillation. *Heart Lung Circ* 2016;25:551-557.
14. Kim SW, Yoon SJ, Choi JY, et al. Clinical implication of frailty assessment in older patients with atrial fibrillation. *Arch Gerontol Geriatr* 2017;70:1-7.
15. Nobili A, Marengoni A, Tettamanti M, et al. Association between clusters of diseases and polypharmacy in hospitalized elderly patients: results from the REPOSI study. *Eur J Intern Med* 2011;22:597-602.
16. Fumagalli S, Nieuwlaat R, Tarantini F. Characteristics, management and prognosis of elderly patients in the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Aging Clin Exp Res* 2012;24:517-523.
17. Tinetti ME, McAvay G, Trentalange M, et al. Association between guideline recommended drugs and death in older adults with multiple chronic conditions: population based cohort study. *BMJ* 2015;Oct 2,351:h4984.
18. Roy A, Naik N, Srinath Reddy K. Strengths and limitations of using the polypill in cardiovascular prevention. *Curr Cardiol Rep* 2017;19:45.
19. Teo K, Yusuf S. Polypill Variants (Quarter Pill Trials). *Am J Hypertens* 2018;31:758-761.
20. Selak V, Webster R. Polypills for the secondary prevention of cardiovascular disease: effective in improving adherence but are they safe? *Ther Adv Drug Saf* 2018;9:157-162.