

# NFZ o zdrowiu

## Polipragmazja



**NFZ**

Narodowy Fundusz Zdrowia

Konsultacja naukowa:

**prof. dr hab. Marcin Czech**

**prof. dr hab. Przemysław Kardas**

Listę istotnych klinicznie interakcji i niewłaściwych połączeń leków przygotowali:

**mgr farm. Michał Byliniak**

**mgr farm. Konrad Tuszyński**

Warszawa, luty 2020

Centrala Narodowego Funduszu Zdrowia

Departament Analiz i Innowacji

ISBN: 978-83-944034-7-8

Ponowne wykorzystanie treści przedstawionych informacji jest możliwe pod warunkiem podania źródła. Narodowy Fundusz Zdrowia nie ponosi odpowiedzialności za ponowne wykorzystanie przedstawionych treści zawartych w tej publikacji.

# Spis treści

1 Wstęp	5
2 Polipragmazja w Polsce i na świecie	6
2.1 Występowanie	6
2.2 Definicja polipragmazji	7
3 Polipragmazja w populacji Polski na podstawie danych NFZ	12
3.1 Polipragmazja: przyjmowanie wielu substancji czynnych	13
3.1.1 Metodyka	13
3.1.2 Analiza liczby różnych substancji czynnych na pacjenta na podstawie okresu analizy od realizacji pierwszej recepty w 2018 roku	15
3.1.3 Osoby 65+ z polipragmazją - definicja populacji na podstawie analizy teoretycznego dziennego spożycia leków	18
3.1.4 Osoby 65+ z polipragmazją przewlekłą - opis populacji	23
3.2 Polipragmazja: przyjmowanie różnych leków z jedną substancją czynną	32
3.2.1 Metodyka	32
3.2.2 Osoby z polipragmazją - definicja populacji na podstawie analizy realizacji recept na różne leki z tą samą substancją czynną	33
3.2.3 Osoby z polipragmazją polegająca na przyjmowaniu różnym leków z tą samą substancją czynną - opis populacji	34
4 Konsekwencje nieprawidłowej polipragmazji	38
4.1 Non-adherence i interakcje lek-lek w kontekście polipragmazji	38
4.2 Wybrane istotne klinicznie interakcje i niewłaściwe połączenia leków	39
4.2.1 Metodyka	39
4.2.2 Skala problemu na podstawie danych NFZ	40
5 Polipragmazja na podstawie danych z Dokumentów Realizacji Recept	59

6 Podsumowanie	<b>62</b>
7 Ograniczenia analizy	<b>65</b>
8 Wnioski	<b>67</b>
Bibliografia	<b>67</b>

## Wstęp

Polipragmazja, inaczej wielolekowość, to zjawisko, które ze względu na zmieniającą się strukturę społeczeństwa dotyka coraz większej grupy osób. Szczególnie narażone są na nią osoby starsze, obciążone wieloma chorobami przewlekłymi, takimi jak cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, niewydolność krążenia. Polipragmazja staje się problemem, gdy leków jest zbyt wiele, czyli kiedy ryzyko wystąpienia działań niepożądanych przewyższa potencjalny efekt terapeutyczny. Natomiast nie ma jednoznacznych wskazań, kiedy wielolekowość staje się niewłaściwą polipragmazją. Istotną rolę w ocenie pełni lekarz prowadzący. Brak koordynacji leczenia razem z brakiem świadomości pacjentów najczęściej wskazywany jest jako przyczyna polipragmazji. Z perspektywy pacjenta najpoważniejszą konsekwencją polipragmazji jest zwiększone ryzyko wystąpienia potencjalnie niebezpiecznych in-

terakcji między lekami. Na przykład powszechnie stosowane grupy leków takie jak niesteroidowe leki przeciwzapalne oraz doustne glikokortykosteroidy przyjmowane jednocześnie zwiększają ryzyko krwawień z przewodu pokarmowego, natomiast połączenie opioidów z gabapentyną lub pregabaliną albo z benzodiazepinami istotnie zwiększa ryzyko depresji oddechowej, co może prowadzić nawet do śmierci. Pośrednim skutkiem jest również wzrost ryzyka nie stosowania się pacjenta do zaleceń lekarskich (*non-adherence*) - konieczność stosowania wielu leków prowadzi często do nieregularnego ich przyjmowania, a w skrajnych przypadkach do zaprzestania zalecanej terapii. Z punktu widzenia płatnika publicznego korzystnym jest ograniczanie zjawiska polegającego na przeznaczaniu środków na leczenie nie przynoszące efektów terapeutycznych lub nawet szkodzące pacjentom.

## Polipragmazja w Polsce i na świecie

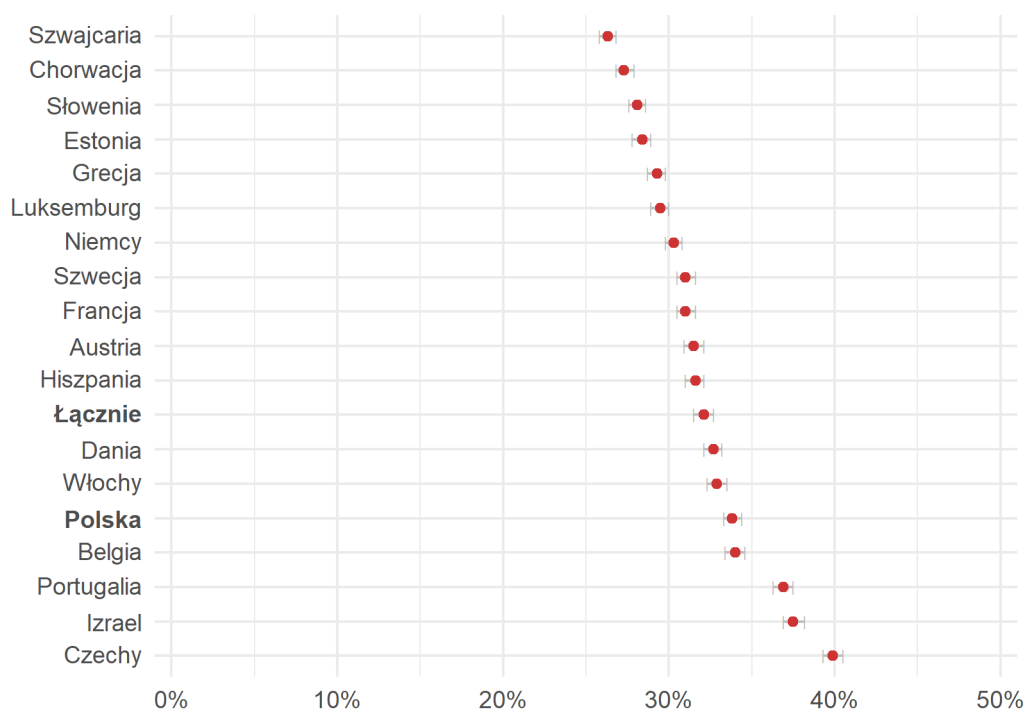
W niniejszym rozdziale dokonano przeglądu literatury dotyczącej zjawiska polipragmazji. Po pierwsze przedstawiono dostępne w literaturze podstawowe informacje na temat rozpowszechnienia problemu w Polsce oraz w innych krajach. Wymieniono również podstawowe czynniki ryzyka związane z polipragmazją. W drugiej części podjęto próbę przedstawienia dostępnych definicji polipragmazji. W tym celu zaprezentowano wy-

niki przeglądu systematycznego autorstwa Masnoon et al. opublikowanego w 2017 roku, w którym autorzy przedstawili stosowane definicje wraz z częstością ich występowania w literaturze, a także klasyfikacją. Przedstawiono również opracowanie, na podstawie którego wyodrębniono warunki konieczne do spełnienia w przypadku stosowania terminów prawidłowej oraz nieprawidłowej polipragmazji.

### 2.1 Występowanie

W przekrojowej analizie przeprowadzonej na podstawie danych zebranych w badaniu SHARE (*Survey of Health, Ageing, and Retirement in Europe*) wykazano, że w Europie 32,1 % (CI: 26,3 – 39,9%) osób w wieku 65 lat lub więcej przyjmuje 5 lub więcej leków dziennie (w tym leków na receptę, leków bez recepty, a także suplementów diety takich jak witaminy i mine-

rały). Wśród osób w wieku 65 – 74 lat wskaźnik ten wynosił 25,3%, wśród osób w wieku 75 – 84 lat 36,4%, a wśród osób powyżej 84 lat – 46,5%. Wśród kobiet wskaźnik wyniósł 32,1%, a wśród mężczyzn 32,2%. Wyniki dla poszczególnych krajów zaprezentowano na wykresie 2.1.

**Wykres 2.1:** Występowanie polipragmazji wśród osób w wieku 65+ wg krajów

Źródło: Polypharmacy prevalence among older adults based on the Survey of Health, Aging and Retirement in Europe. Midão et al. Archives of Gerontology and Geriatrics. 78

Krajami o najniższym wskaźniku występowania polipragmazji są Szwajcaria (26,3%), Chorwacja (27,3%), Słowenia (28,1%), a najwyższy wskaźnik występował w Portugalii (36,9%), Izraelu (37,5%) i Czechach (39,9%). Spośród 18 badanych krajów Polska znalazła się na 14 miejscu (33,8% osób z polipragmazją). Ponadto wykazano, że oprócz wieku i płci polipragmazja związana jest z liczbą lat edukacji – niższe wykształcenie związane jest z wyższym ryzykiem polipragmazji, podobnie jak większa liczba ograniczeń w codziennym życiu, depresja, niższa jakość życia i gorsze samopoczucie. Natomiast większa aktywność fizyczna, brak trudności w przyjmowaniu leków, posiadanie mniej niż 2 schorzeń oraz satysfakcja z życia społecznego związane są z niższą polipragmazją. Wśród osób deklarujących sporadyczny lub częsty niedobór środków pieniężnych stwierdzono wyższy odsetek osób z polipragmazją (Midão et al., 2018). W innym badaniu przeprowadzonym w Szwecji

na rejestrowych danych 1,7 mln pacjentów, wśród mieszkańców w wieku 65+ polipragmazja definiowana jako przyjmowanie co najmniej 5 leków jednocześnie występowała u 44,0%, a skrajna polipragmazja, (tj. przyjmowanie co najmniej 10 leków) u 11,7% osób. Średnia liczba przyjmowanych leków w badanej populacji osób w wieku 65+ wyniosła 4,6 (Morin et al., 2018).

## 2.2 Definicja polipragmazji

Pomimo obszernej literatury na temat polipragmazji wciąż nie ma ogólnie przyjętej definicji zjawiska (Cadogan et al., 2015). Światowa Organizacja Zdrowia definiuje polipragmazję (ang. *polypharmacy*) jako jednoczesne przyjmowanie wielu leków. Pomimo braku wystandaryzowanej definicji, często wskazuje się, że polipragmazją jest rutynowe stosowanie 5 lub więcej leków, w tym leków

bez recepty, na receptę, a także środków stosowanych w tzw. medycynie alternatywnej (World Health Organization, 2019). Należy zauważyć, że samo przyjmowanie wielu leków nie jest zjawiskiem rzadkim, a w warunkach kontrolowanych przez lekarza korzystnym lub wręcz niezbędnym do osiągnięcia określonego celu terapeutycznego. Istnieje wiele udowodnionych naukowo politerapii stosowanych m.in. w leczeniu nadciśnienia tętniczego (Wald et al., 2009), choroby Parkinsona, schizofrenii czy padaczki (Giussani i Beghi, 2013), które polegają na celowym skojarzeniu przynajmniej dwóch leków o podobnym mechanizmie działania celem uzyskania działania addytywnego i lepszych efektów terapeutycznych, pomimo zastosowania niższych lub standardowych dawek leków (French i Faught, 2009). Jednak wzrost średniej długości życia i związane z nim zjawisko starzenia się społeczeństwa powoduje wzrost udziału osób o wysokiej wielochorobowości, korzystających z usług wielu specjalistów. W konsekwencji przyjmowanie wielu leków może przybrać formę niekorzystnej polipragmazji, czyli zjawiska polegającego na niewłaściwym lub nieracjonalnym przyjmowaniu

leków.

Należy zauważyć, że pojęcie „zbyt wiele leków” jest pojęciem arbitralnym i trudno jest jednoznacznie określić próg odcięcia kiedy polipragmazja staje się niewłaściwa. W przeglądzie systematycznym autorstwa Masnoon et al. (2017) dokonano analizy 138 definicji polipragmazji przytaczanych w literaturze. Większość z nich bazowała wyłącznie na liczbie przyjmowanych leków, a prawie połowa (46,4%) wskazywała, że polipragmazja jest przyjmowaniem 5 lub więcej leków. Część wyodrębnionych definicji uwzględniała również czas trwania terapii lub rodzaj świadczeń i opisywała polipragmazję jako przyjmowanie co najmniej 2 leków przez okres dłuższy niż 240 dni, czy też przyjmowanie od 5 do 9 leków w trakcie pobytu w szpitalu. W definicjach opisowych wskazywano m.in. na realizację recept w wielu aptekach, przyjmowanie potencjalnie niewłaściwych leków, przyjmowanie leków wbrew wskazaniom klinicznym. Dodatkowo niektóre publikacje wprowadziły klasyfikację polipragmazji w zależności od stopnia nasilenia zjawiska. Podsumowanie pojęć przedstawiono w Tabelach 2.1, 2.2 oraz 2.3.

**Tabela 2.1:** Liczbowe definicje polipragmazji - na podstawie przeglądu systematycznego Masnoon et al. (2017)

Pojęcie	Liczba leków definiująca polipragmazję	Liczba artykułów
Polipragmazja	$\geq 2$	1
	2 do 9	1
	$\geq 3$	1
	3 do 6	1
	$\geq 4$	6
	$\geq 4$ lub $\geq 5$	1
	$\geq 5$	51
	$\geq 6$	10
	$\geq 7$	2
	5 do 9	3
	$\geq 9$	1
	$\geq 10$	1
	$\geq 11$	1
	liczba klas leków	1



**Tabela 2.1:** Liczbowe definicje polipragmazji - na podstawie przeglądu systematycznego Masnoon et al. (2017) - cd.

Pojęcie	Liczba leków definiująca polipragmazję	Liczba artykułów
Niska polipragmazja	2 do 4	6
	2 do 3	1
	0 do 4	1
Średnia polipragmazja	4 do 5	1
Znaczna polipragmazja	$\geq 5$	6
	$\geq 6$	3
	5 do 9	1
	$\geq 11$	1
Hiperpolipragmazja	$\geq 10$	1
Nadmierna polipragmazja	$\geq 10$	7
	$\geq 21$	1
Silna polipragmazja	$\geq 10$	1

Źródło: Masnoon, Shakib, Kalisch Ellett i Caughey (2017)

**Tabela 2.2:** Liczbowe definicje polipragmazji uwzględniające długość terapii lub rodzaj świadczeń - na podstawie przeglądu systematycznego Masnoon et al. (2017)

Pojęcie	Liczba leków oraz długość terapii definiujące polipragmazję	Liczba artykułów
Polipragmazja	$\geq 2$ przez $> 240$ dni (długookresowo)	1
	$\geq 5$ leków w jednym miesiącu	1
	$\geq 5$ leków przez $\geq 90$ dni	1
	$\geq 5$ leków w jednym kwartale	1
	$\geq 5$ leków podczas wypisu ze szpitala	1
	5 do 9 leków w dniu, w którym przepisano maksymalną liczbę recept w analizowanym roku	1
	5 do 9 leków przez $\geq 90$ dni	1
	5 do 9 leków podczas pobytu w szpitalu	1
	$\geq 10$ leków podczas pobytu w szpitalu	1
Znaczna polipragmazja	$\geq 10$ leków w dniu, w którym przepisano maksymalną liczbę recept w analizowanym roku	1
Hiperpolipragmazja	$\geq 10$ leków przez $\geq 90$ dni	1
Nadmierna polipragmazja	$\geq 10$ leków w jednym kwartale	1
	$\geq 10$ leków podczas pobytu w szpitalu	1
Stała polipragmazja	$\geq 5$ leków przez 181 dni	1
Chroniczna polipragmazja	$\geq 5$ leków w miesiącu przez 6 miesięcy (nieprzerwanie lub nie) w roku	1

Źródło: Masnoon, Shakib, Kalisch Ellett i Caughey (2017)

**Tabela 2.3:** Opisowe definicje polipragmazji - na podstawie przeglądu systematycznego Masnoon et al. (2017)

Pojęcie	Definicja	Liczba artykułów
Polipragmazja	Chodzenie do wielu aptek celem uzyskania leków	1
	Jednoczesne przepisywanie wielu leków	1
	Jednoczesne i długotrwałe stosowanie różnych leków przez jedną osobę	1
	Definicja polipragmazji waha się od stosowania dużej liczby leków do stosowania potencjalnie niewłaściwych leków, niedostateczne stosowanie leków lub powielanie leków	1
	Potencjalnie niewłaściwe leki	2
	Stosowanie kilku leków jednocześnie oraz stosowanie dodatkowych leków niwelujących skutki uboczne	1
	Stosowanie leków nie potwierdzonych klinicznie	1
	Więcej leków przepisanych lub stosowanych niż wynikałoby to z praktyki klinicznej w kontekście wielochorobowości pacjenta	1
Właściwa polipragmazja	Optymalizacja leków dla pacjenta ze złożonymi i/lub wieloma dolegliwościami zgodnie z dostępnymi dowodami naukowymi	1
Racjonalna polipragmazja i masowe przepisywanie leków	Racjonalna polipragmazja wskazuje na uzasadnione przepisywanie leków, a masowe sugeruje niewłaściwe przepisywanie leków (pojęcia: właściwe przepisywanie i niewłaściwe przepisywanie nie zostały wyjaśnione)	1
Pseudo-polipragmazja	Pacjent wskazuje, że przyjmuje więcej leków niż w rzeczywistości	1

Źródło: Masnoon, Shakib, Kalisch Ellett i Caughey (2017)

Z powyższych definicji wynika, że przy szacowaniu zjawiska poza samą liczbą przyjmowanych leków należy zwrócić uwagę również na szereg innych zmiennych, jak na przykład długość terapii czy pobytu w szpitalu, która wskazuje na trwałość zjawiska. Podejście to eliminuje przypadki jednorazowego stosowania większej ilości leków np. w wyniku ostrej infekcji czy wypadku. Ponadto polipragmazją może być również stosowanie potencjalnie niewłaściwych leków. Przykładem takich leków są leki uwzględnione w kryteriach Bersa (American Geriatrics Society, 2019) grupy leków potencjalnie niezalecane do stosowania w podeszłym wieku. Polipragmazją jest również przyjmowanie środków, co do których nie ma wystarczających dowodów naukowych po-

twierdzających ich skuteczność, do których zaliczyć można suplementy diety czy produkty ziołowe. Te ostatnie mogą dodatkowo wywołać niekorzystne interakcje z przyjmowanymi lekami (Awortwe et al., 2018). Korzystanie z konsultacji u wielu różnych specjalistów przepisujących leki, niezależnie od siebie i bez wiedzy o całej historii pacjenta i innych dolegliwościach również nasila ryzyko wystąpienia polipragmazji a wraz z nią jej niekorzystnych skutków. Wśród definicji dominuje pojęcie nadmiernego przyjmowania leków, ale wskazano również, że w ramach polipragmazji może wystąpić niedostateczne stosowanie leków. Może ono wynikać z problemów wynikających z konieczności przyjęcia np. dużej liczby tabletek dziennie oraz świadomego lub

nieświadomego pomijania dawek.

Wilson et al. (2015) przedstawiają syntezę warunków, które zachodzą w przypadku prawidłowej i nieprawidłowej polipragmazji. Wskazują, że prawidłowa polipragmazja występuje gdy:

- Wszystkie leki są przepisywane celem osiągnięcia konkretnych celów terapeutycznych, w uzgodnieniu z pacjentem,
- Cele terapeutyczne zostały osiągnięte lub jest uzasadnione przypuszczenie, że zostaną osiągnięte w przyszłości,
- Terapia została zoptymalizowana celem zminimalizowania ryzyka niepożądanych reakcji na lek ,
- Pacjent jest zmotywowany i zdolny do przyjmowania wszystkich leków zgodnie z zaleceniami.

Nieprawidłowa polipragmazja występuje natomiast, gdy co najmniej jeden lek jest przepisany wbrew potrzebie, ponieważ:

- Brak jest udowodnionych naukowo wskazań, wskazania te są nieaktualne lub dawka jest za wysoka,
- Co najmniej jeden z leków nie spowodował osiągnięcia zamierzonych celów terapeutycznych,
- Co najmniej jedna kombinacja leków powoduje nieakceptowalne niepożądane reakcje lub wystawia pacjenta na nieakceptowalnie wysokie ryzyko wystąpienia takich interakcji,
- Pacjent nie chce lub nie jest w stanie przyjmować co najmniej jednego z leków.

## Polipragmazja w populacji Polski na podstawie danych NFZ

W niniejszym rozdziale podjęto próbę oszacowania skali zjawiska na podstawie danych sprawozdawczych Narodowego Funduszu Zdrowia. Dane wykorzystane w analizie pochodzą z komunikatów XML dotyczących refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych wydawanych na receptę, przekazywanych przez apteki ogólnodostępne do oddziałów Narodowego Funduszu Zdrowia. Dotyczą one okresu styczeń 2017 – czerwiec 2019 i w zależności od części raportu i przyjętych w niej założeń zostały w różny sposób zawężone. Ze względu na specyfikę systemu sprawozdawczego NFZ prezentowane dane dotyczą jedynie leków gotowych kupowanych przez pacjentów na receptę oraz finansowanych (częściowo lub w całości) ze środków publicznych. Fundusz nie posiada informacji o lekach podawanych pacjentom w ramach lecznictwa zamkniętego (poza lekami w ramach programów lekowych, których nie uwzględniono w raporcie), ani o lekach nierefundowanych ze środków publicznych (tj. leków spoza listy refundacyjnej, a także leków z listy refundacyjnej, ale zrealizowanych ze stuprocentową odpłatnością pacjenta).

Przeprowadzono analizę mającą na celu oszacowanie skali wielolekowości w populacji Polski oraz wyodrębnienia i opisanie pacjentów o podwyższonym ryzyku wystąpienia negatywnej polipragmazji. Problem poliprag-

mazji oceniono przez pryzmat dwóch mechanizmów: 1) przyjmowanie przez jednego pacjenta wielu substancji czynnych (patrz: 3.1) oraz 2) przyjmowanie przez pacjenta wielu leków z tą samą substancją czynną (patrz: 3.2). W przypadku punktu 1) zaprezentowano analizę pacjentów pod kątem liczby przyjmowanych różnych substancji czynnych, a także czasu trwania tego zjawiska. Na podstawie analizy dziennego (teoretycznego) spożycia wyodrębniono grupy pacjentów z przewlekłą oraz długotrwałą polipragmazją. W przypadku punktu 2. podjęto próbę określenia populacji, która długookresowo korzysta z różnych leków z tą samą substancją. Zjawisko to nie musi być negatywne (możliwość substytucji generycznej lub brak dostępności danego leku w aptece), jednak wymaga przedstawienia oraz stałego monitorowania, w szczególności gdy recepty na te leki pochodzą od dwóch lub więcej lekarzy. Warto wspomnieć, że ze względu na analizowany okres miesiąca kalendarzowego zmiana ceny leku refundowanego nie będzie miała wpływu na analizowane zjawisko, ponieważ zmiany te są wprowadzane 1 dnia miesiąca w dwumiesięcznym okresie, na który publikowane jest obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Metodyka poszczególnych części raportu została przedstawiona na początku każdej z nich.

## 3.1 Polipragmazja: przyjmowanie wielu substancji czynnych

### 3.1.1 Metodyka

Celem niniejszego podrozdziału jest zarówno oszacowanie skali polipragmazji w Polsce definiowanej jako przyjmowanie wielu substancji jednocześnie, jak również wyodrębnienie grupy osób z przewlekłą polipragmazją. Analizę przeprowadzono etapowo, stopniowo zawężając grupę analizowanych pacjentów przez wprowadzenie dodatkowych kryteriów. Z analizy wyłączono leki z następujących grup ATC: A01 - preparaty stomatologiczne, A06 - leki przeczyszczające, D - leki dermatologiczne, J01 - leki przeciwbakteryjne do stosowania wewnętrznego, J02 - środki przeciwgrzybicze do stosowania wewnętrznego, J05 - leki przeciwwirusowe do stosowania wewnętrznego, J06 - surowice immunizujące i immunoglobuliny, J07 - szczepionki, P03 - leki przeciw pasożytnicze zewnętrzne (w tym świerzbobójcze), V - różne (varia).

W pierwszym kroku opisano jak wyglądała populacja osób realizujących recepty pod kątem liczby substancji czynnych przypadających na pacjenta. Dane dotyczą recept zrealizowanych w roku 2018 na leki refundowane, z wyłączeniem leków z wyżej wymienionych grup ATC. Przedstawiono dane zarówno za cały 2018 rok, jak i okres względny - od 1 do 6 miesięcy od momentu wykupienia pierwszej recepty w 2018 r. danego pacjenta. Jak podano w części 2.2 niniejszego raportu, w literaturze jako graniczną liczbę leków przy analizie polipragmazji najczęściej przyjmowano 5 leków (Masnoon et al., 2017). Zasadę tę zastosowano w przypadku granicznej liczby substancji i do dalszej analizy wybrano grupę pacjentów, którzy w okresie 6 miesięcy od daty pierwszej realizacji recept w 2018 roku wykupili recepty na co najmniej 5 różnych sub-

stancji czynnych. Przyjęcie okresu 6 miesięcy wynika z zakresu analizowanych danych (do końca czerwca 2019 roku), ponieważ umożliwia zapewnienie jednakowego okresu analizy dla każdego pacjenta, niezależnie od daty wykupienia pierwszej recepty w 2018 roku.

Po analizie rozkładu wybranych pacjentów wg wieku oraz zgodnie z przytoczonymi pozycjami literatury (Midão et al. (2018), Morin et al. (2018)), gdzie o polipragmazji mówi się w kontekście osób 65+, do dalszej analizy wybrano jedynie pacjentów w tej grupie wiekowej. W części zatytułowanej *Osoby 65+ z polipragmazją - definicja populacji na podstawie analizy teoretycznego dziennego spożycia leków* (3.1.3) dla osób w wieku 65+, które w ciągu 6 miesięcy od realizacji pierwszej recepty w 2018 roku łącznie zrealizowały recepty na co najmniej 5 substancji czynnych przeprowadzono szczegółową analizę zrealizowanych przez nich recept. Na jej podstawie dla każdej zrealizowanej recepty obliczono na ile dni wystarczy dane opakowanie, przy założeniu że dla każdego pacjenta dzienna dawka wynosi 1 DDD<sup>1</sup>, a następnie dla każdego dnia w 2018 roku, na podstawie recept wykupionych w 2018 oraz od połowy 2017 (uwzględnienie ewentualnych zapasów) obliczono liczbę substancji, jaka przypadła na każdy dzień. Miara ta jest modyfikacją wskaźnika znanego w literaturze jako *Proportion of Days Covered* (PDC), czyli ilorazu liczby dni, na które jest pokrycie lekiem w analizowanym okresie przez łączną liczbę dni w analizowanym okresie (Nau, 2012). Wskaźnik ten jest stosowany do szacowania poziomu *compliance* lub *adherence*, również na podstawie danych administracyjnych. Modyfikacja zasto-

<sup>1</sup> DDD - Zdefiniowana dzienna dawka (ang. *Defined Daily Dose*) - zakładana średnia dzienna dawka podtrzymująca dla leku przy głównym wskazaniu u dorosłych

sowana w raporcie polega na tym, że licznik stanowi liczbę dni, na które wg powyższych wyliczeń przypadało co najmniej 5 różnych substancji czynnych, zaś mianownik pozostaje bez zmian i stanowi liczbę dni okresu obserwacji.

Brak jest jednoznacznego wskazania w literaturze jaki okres przyjmowania leków należy brać pod uwagę mówiąc o polipragmazji – okres, w którym przyjmowanie co najmniej 5 leków jest zaklasyfikowane jako polipragmazja waha się od miesiąca do 240 dni (patrz: część 2.2). Na danych administracyjnych oszacowania mogą być zawyżone, ze względu na konieczność podjęcia założeń, że pacjent zaczął przyjmować opakowanie leku w momencie jego wykupienia oraz że przyjął wszystkie tabletki z wykupionego opakowania. Aby oszacować „z dołu” liczbę potencjalnie zagrożonych pacjentów należy zatem przyjąć wysoki próg dni, w których obserwuje się dane zjawisko, aby mówić o wystąpieniu polipragmazji, tak aby zminimalizować błąd szacowania oraz zmaksymalizować trafność wskazań. Wysoki próg umożliwi również wnioskowanie, że wyodrębniona polipragmazja ma charakter stały. Stąd przyjęto, że aby mówić o stałej polipragmazji liczba dni, w której pacjent przyjął co najmniej 5 substancji musi wynieść co najmniej 80%<sup>2</sup>. analizowanego okresu. Przyjęcie progu 80% dni w analizowanym okresie (zamiast 100%) niweluje ewentualną niekompletność danych w przypadku, w którym pacjent wykupił leki ze 100% odpłatnością (np. w wyniku chwilowej utraty uprawnień do refundacji lub błędu na recepcji)<sup>3</sup>. Ponadto, brak jest danych o zaleceniach lekarskich dotyczących przyjmowania tych leków, w tym np. zalecone przerwanie przyjmowania danego leku.

Przyjęto trzy perspektywy - miesięczną,

półroczną i roczną:

- W analizie miesięcznej horyzont czasowy obserwacji wynosił jeden miesiąc kalendarzowy. Osoby na tej podstawie zakwalifikowane jako pacjenci z polipragmazją to pacjenci, dla których w co najmniej 80% dniach w którymkolwiek miesiącu (tj. od 22 do 25 dni w zależności od miesiąca) przypadło na dzień co najmniej 5 substancji czynnych.
- W analizie półrocznej okres obserwacji wyniósł jedno półrocze 2018 roku. Wybrana grupa pacjentów stanowiła osoby, które przez co najmniej 80% dni w jednym półroczu (tj. 146 dni) przyjmowały dziennie co najmniej 5 substancji czynnych. Jest to grupa osób z polipragmazją przewlekłą.
- W analizie rocznej okres obserwacji wyniósł cały 2018 rok - 365 dni. Wybrana grupa pacjentów stanowiła osoby, które przez co najmniej 80% dni w roku (tj. 292 dni) przyjmowały dziennie co najmniej 5 substancji czynnych. Ta grupa została zaklasyfikowana jako pacjenci z polipragmazją długotrwałą.

Do szczegółowej analizy pod kątem historii zrealizowanych recept oraz sprawozdanych świadczeń wybrano pacjentów wyodrębnionych na podstawie analizy półrocznej, a więc pacjentów spełniających kryterium przewlekłej polipragmazji.

Wybraną w ten sposób grupę pacjentów w części 3.1.4 *Osoby 65+ z polipragmazją przewlekłą - opis populacji* opisano za pomocą szeregu zmiennych: demograficznych (wiek, płeć, miejsce zamieszkania), behawioralnych (liczba osób i podmiotów wystawiających recepty,

<sup>2</sup>Poziom 80% został przyjęty arbitralnie. Wpływ progu odcięcia na wielkość populacji zaklasyfikowanej jako pacjenci z polipragmazją został przedstawiony w dalszej części raportu - Tabela 3.2

<sup>3</sup>Analiza leków ze 100% odpłatnością pacjenta stała się możliwa dzięki wprowadzeniu obowiązku sprawozdawczości Dokumentów Realizacji Recepty (DRR). Obowiązek ten funkcjonuje od 01.01.2019. Podstawowe dane dotyczące polipragmazji na danych z DRR przedstawiono w rozdziale 5

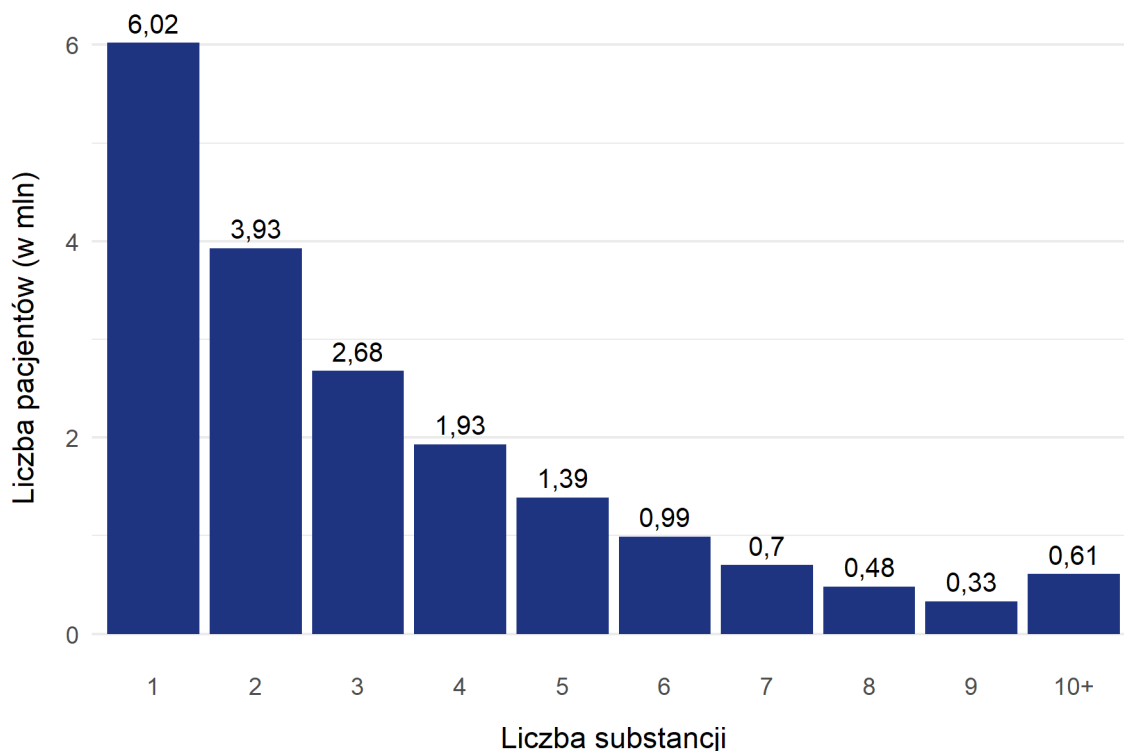
średnia liczba recept na jednej wizycie), przyjmowanych substancji czy dotyczących korzystania ze świadczeń opieki zdrowotnej finan-

sowanych ze środków publicznych - rodzaje świadczeń i sprawozdane rozpoznania.

### **3.1.2 Analiza liczby różnych substancji czynnych na pacjenta na podstawie okresu analizy od realizacji pierwszej recepty w 2018 roku.**

Według danych sprawozdawczych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w 2018 roku spośród 23 mln osób realizujących recepty 19,1 mln osób zrealizowało recepty na leki gotowe z wyłączeniem wybranych kodów ATC wymienionych w części 3.1.1. Średnio na jednego pacjenta w roku przypadało 3,7 substancji czynnych, 4,8 różnych kodów EAN leków oraz 19,7 opakowań leków. 5,6 mln osób zrealizowało recepty na leki zawierające co najmniej 5 różnych substancji czynnych (w całym roku), co stanowiło 24% osób realizujących recepty na refundowane leki gotowe oraz 14,5% ludności w Polsce. Skrajne wartości, tj. leki na ponad 20 substancji czynnych w roku wykupiło 25,8 tys. pacjentów (0,11% realizujących recepty oraz 0,07% ludności Polski). Należy zwrócić uwagę, że statystyki przekrojowe dla całego roku nie uwzględniają czasu między realizacjami kolejnych recept.

W kolejnym kroku policzono liczbę substancji w okresie względnym dla każdego pacjenta, gdzie punktem początkowym jest realizacja pierwszej recepty w 2018 roku (ale nie pierwszej w całej historii pacjenta). Biorąc pod uwagę okres 6 miesięcy od daty wykupienia pierwszej recepty w 2018 r. ponad 4,5 mln osób wykupiło recepty na co najmniej 5 substancji czynnych, co stanowiło 23,6% osób realizujących recepty na wybrane substancje, 19,6% osób realizujących wszystkie recepty oraz 11,7% mieszkańców Polski. Jednocześnie ponad 614,9 tys. pacjentów wykupiło recepty na co najmniej 10 substancji czynnych (z wyłączeniem grup ATC wymienionych w części 3.1.1), co stanowiło 3,2% osób realizujących recepty na wybrane substancje, 2,7% osób realizujących wszystkie recepty oraz 1,6% mieszkańców Polski.

**Wykres 3.1:** Liczba osób realizujących recepty w 2018 roku wg liczby substancji czynnych wykupionych w ciągu 6 miesięcy od pierwszej recepty w 2018 r.

Źródło: obliczenia własne na podstawie danych NFZ

**Tabela 3.1:** Liczba osób wykupujących recepty wg liczby wykupionych substancji czynnych oraz okresu obserwacji od momentu wykupienia pierwszej recepty w 2018 r.

Okres analizy	Liczba substancji czynnych					Suma
	1 - 4	5 - 9	10 - 14	15 - 20	> 20	
1 miesiąc	17 016 900	1 957 312	85 080	3 858	321	19 063 471
2 miesiące	16 239 630	2 632 133	179 705	10 972	1 031	19 063 471
3 miesiące	15 682 505	3 080 367	277 221	21 200	2 178	19 063 471
4 miesiące	15 243 618	3 411 976	370 322	33 854	3 701	19 063 471
5 miesięcy	14 876 677	3 673 036	459 377	48 723	5 658	19 063 471
6 miesięcy	14 555 176	3 893 379	542 740	64 312	7 864	19 063 471

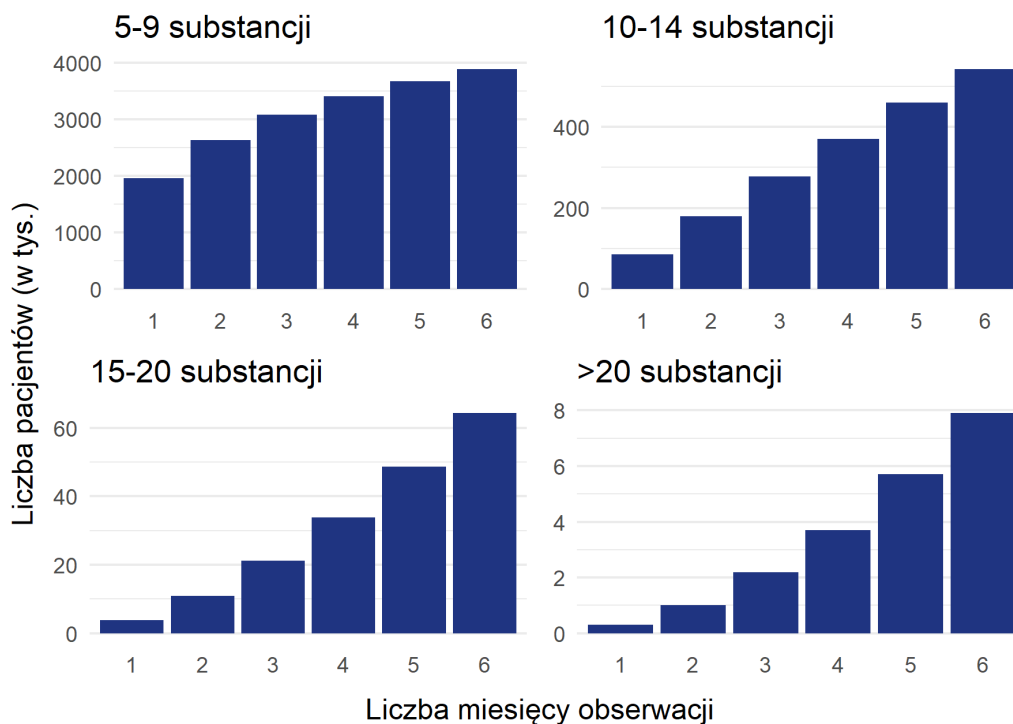
Źródło: obliczenia własne na podstawie danych NFZ

Im większa liczba substancji wykupionych w krótkim czasie, tym wyższe ryzyko istnienia nieprawidłowej polipragmazji. Najbardziej prawdopodobne, jak i najbardziej zagrożone potencjalnymi niepożądanymi reakcjami są osoby, które w ciągu 1 miesiąca od wykupienia pierwszej recepty w 2018 wykupiły po-

nad 20 substancji czynnych – 321 pacjentów. Wraz z rozszerzeniem okresu obserwacji, jak i spadkiem liczby wykupionych substancji ryzyko błędu szacowania liczby osób z polipragmazją wzrasta - zjawisko może być jednorazowe lub pacjent nie przyjął wykupionego leku od razu.

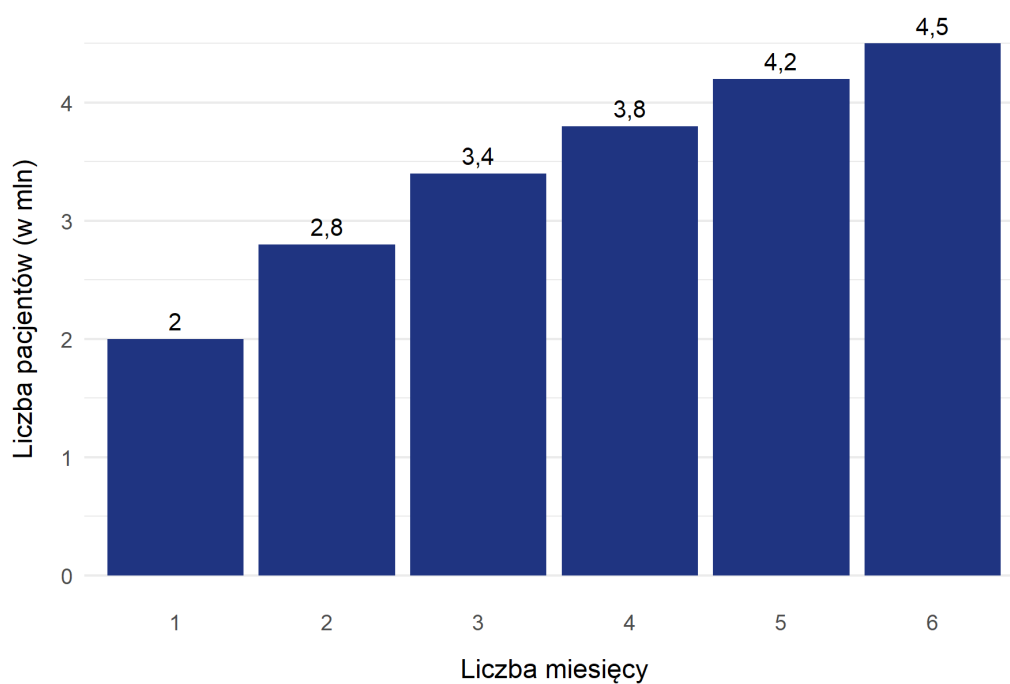


**Wykres 3.2:** Liczba osób realizujących recepty w 2018 roku wg liczby substancji oraz okresu obserwacji (w miesiącach) liczonego od daty pierwszej recepty w 2018 r.



Źródło: obliczenia własne na podstawie danych NFZ

**Wykres 3.3:** Liczba osób realizujących recepty w 2018 roku, które wykupiły co najmniej 5 substancji w zależności od okresu obserwacji (w miesiącach) liczonego od daty pierwszej recepty w 2018 r.

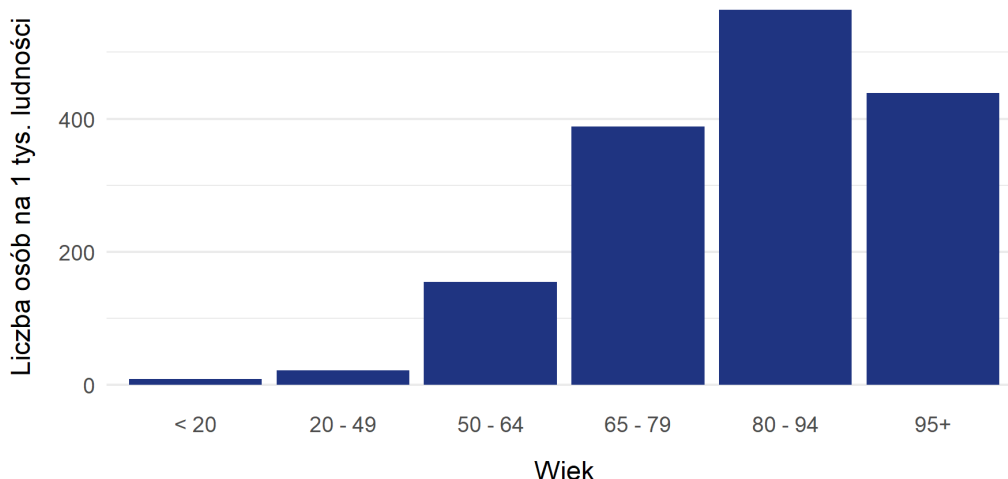


Źródło: obliczenia własne na podstawie danych NFZ

4,5 mln pacjentów zrealizowało recepty na co najmniej 5 substancji czynnych w okresie do 6 miesięcy od daty wykupienia pierwszej

recepty. Wykres 3.4 przedstawia rozkład tych pacjentów wg wieku.

**Wykres 3.4:** Liczba osób realizujących recepty w 2018 roku, które wykupiły recepty na co najmniej 5 substancji czynnych w okresie do 6 miesięcy od pierwszej recepty w 2018 roku w przeliczeniu na tysiąc ludności w grupie wiekowej



Źródło: obliczenia własne na podstawie danych NFZ

Spośród osób, które w ciągu 6 miesięcy od wykupienia pierwszej recepty w 2018 roku wykupiły leki z co najmniej 5 substancjami czynnymi, 64%, tj. 2,9 mln osób stanowiły osoby w wieku 65 lat lub starsze. Oznacza to, że w wyodrębnionej grupie pacjentów znalazło

się 47,5% wszystkich osób w wieku 65 lat i starszych w Polsce oraz 7,5% całej populacji. Grupa ta zostanie poddana dalszej, szczegółowej analizie dziennego spożycia leków w kolejnej części raportu.

### 3.1.3 Osoby 65+ z polipragmazją - definicja populacji na podstawie analizy teoretycznego dziennego spożycia leków

W analizowanej grupie (osób w wieku 65+, które w okresie 6 miesięcy wykupiły co najmniej 5 substancji czynnych), liczącej 2,9 mln pacjentów średnia liczba substancji przyjmowanych dziennie wyniosła 3,98, a mediana 4. W tej grupie liczba pacjentów, którzy w 2018 roku codziennie przyjmowali co najmniej 5

substancji czynnych wyniosła 94,8 tys. i stanowiła 0,4% wykupujących recepty w 2018 roku. W tabeli 3.2 zaprezentowano skalę zjawiska polipragmazji (liczbę pacjentów) w zależności od przyjętego okresu analizy oraz procentowego prognozy liczby dni, w których pacjent przyjmuje 5 lub więcej substancji czynnych.

**Tabela 3.2:** Liczba pacjentów 65+ wg okresu analizy oraz % liczby dni, w których pacjent przyjmował co najmniej 5 substancji czynnych

Horyzont analizy (pojęcie)	20%	40%	60%	80%	100%
Miesięczny	2 432 402	2 216 378	1 920 999	<b>1 602 671</b>	1 228 400
Półroczny (polipragmazja przewlekła)	1 827 991	1 317 390	891 186	<b>554 085</b>	179 932

**Tabela 3.2:** Liczba pacjentów 65+ wg okresu analizy oraz % liczby dni, w których pacjent przyjmował co najmniej 5 substancji czynnych - cd.

Horyzont analizy (pojęcie)	20%	40%	60%	80%	100%
Roczny (polipragmazja długotrwała)	1 588 072	1 062 038	672 294	<b>380 136</b>	94 760

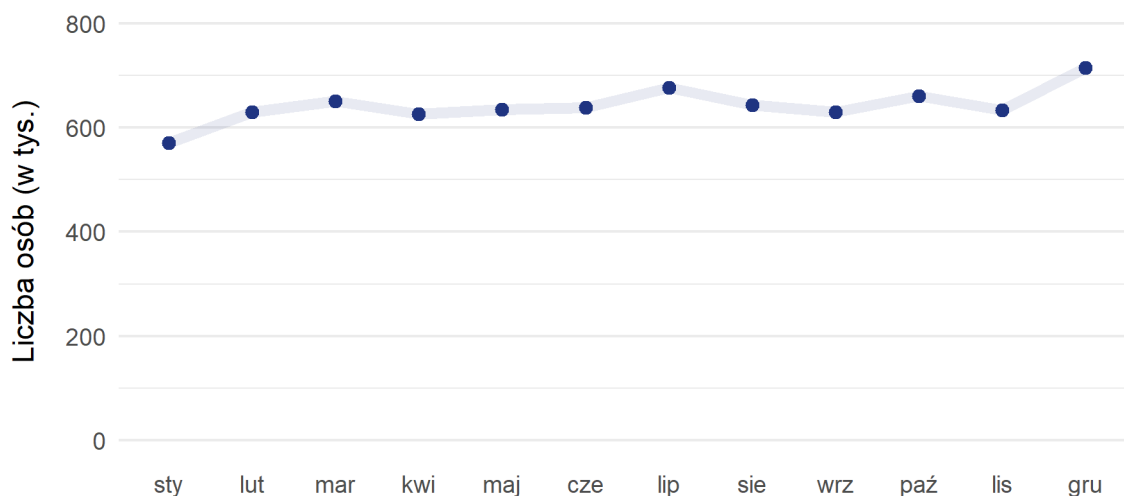
Źródło: obliczenia własne na podstawie danych NFZ

### Skala polipragmazji na podstawie miesięcznego horyzontu analizy

W 2018 roku było 1,6 mln pacjentów, którzy w co najmniej jednym miesiącu przyjmowali 5 lub więcej substancji przez ponad 80% dni w miesiącu (Tabela 3.2). Największą liczbę takich pacjentów zaobserwowano w grudniu - 714,1 tys., a najmniejszą w styczniu - 570,4 tys (Wykres 3.5). Wartości te nie wynikają z obciążenia danych, gdyż do liczenia ewentualnych

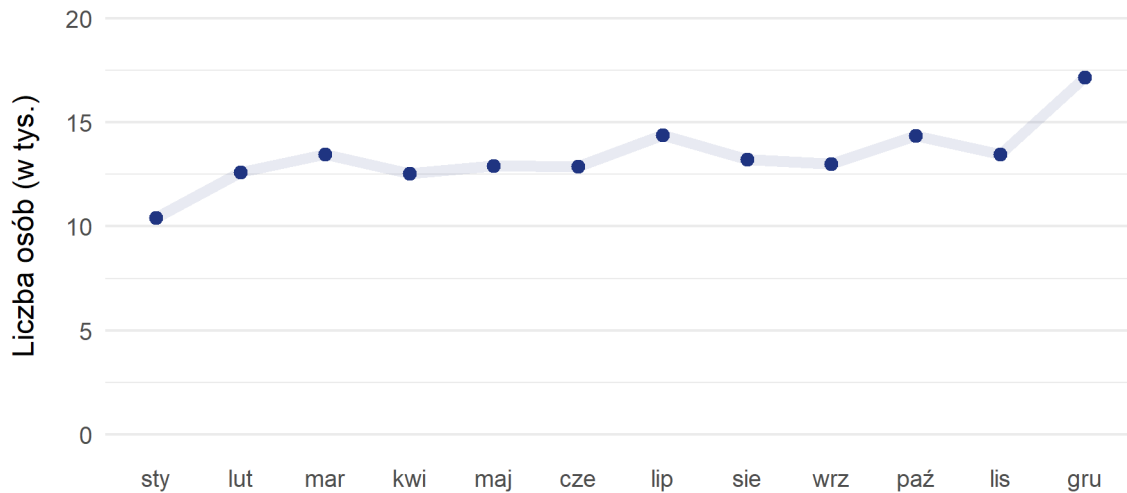
zapasów uwzględniono recepty z 2017 roku. Jednocześnie było 62,8 tys. pacjentów, którzy w co najmniej jednym miesiącu przyjmowali 10 lub więcej substancji przez 80% dni w miesiącu. Największą liczbę takich pacjentów również zaobserwowano w grudniu - 17,1 tys., a najmniejszą w styczniu - 10,4 tys (Wykres 3.6).

**Wykres 3.5:** Liczba pacjentów 65+, którzy przez co najmniej 80% dni w miesiącu przyjmowali 5 lub więcej różnych substancji czynnych wg miesięcy 2018



Źródło: obliczenia własne na podstawie danych NFZ

**Wykres 3.6:** Liczba pacjentów 65+, którzy przez co najmniej 80% dni w miesiącu przyjmowali 10 lub więcej różnych substancji czynnych wg miesięcy 2018



Źródło: obliczenia własne na podstawie danych NFZ

Podejście miesięczne jest wrażliwe na krótkotrwałe występowanie zjawiska, ponieważ wystarczy jednorazowe zachorowanie na chorobę ostrą lub zmiana terapii w ciągu mie-

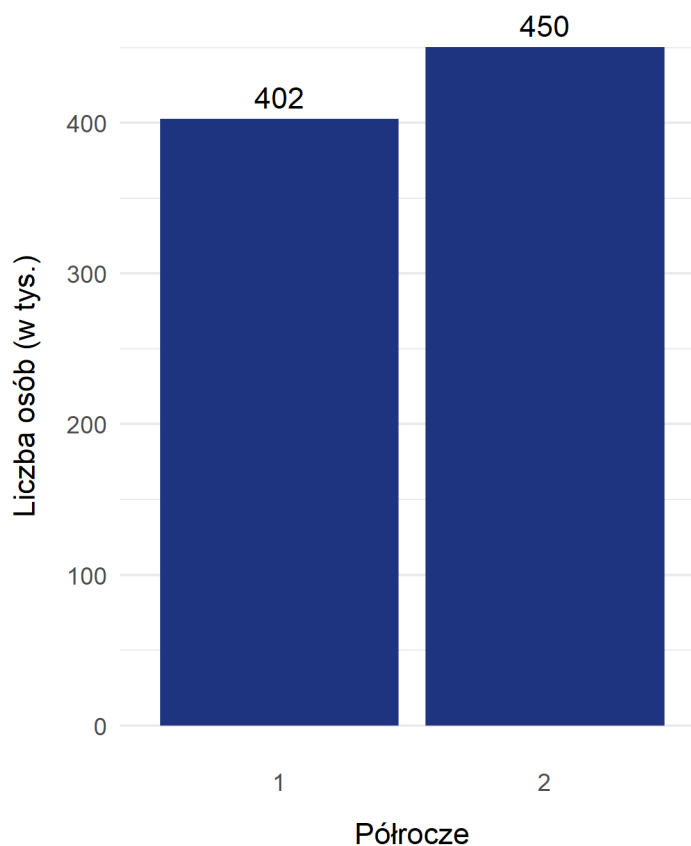
siąca, aby pacjent znalazł się w zdefiniowanej grupie ryzyka. Z tego względu rozszerzono okres obserwacji i zaprezentowano to samo podejście w ujęciu półrocznym oraz rocznym.

### Skala polipragmazji na podstawie półrocznego horyzontu analizy - polipragmazja przewlekła

W 2018 roku było 554,1 tys. pacjentów, którzy w co najmniej jednym półroczu 2018 roku przyjmowali co najmniej 5 substancji przez co najmniej 80% dni w tym okresie, tj. 146 dni.

Więcej takich pacjentów zaobserwowano w drugim półroczu, tj. 450,1 tys., podczas gdy w pierwszym półroczu było to 402,4 tys. osób.

**Wykres 3.7:** Liczba pacjentów 65+, którzy przez co najmniej 80% dni w jednym półroczu przyjmowali 5 lub więcej różnych substancji czynnych wg półrocza 2018



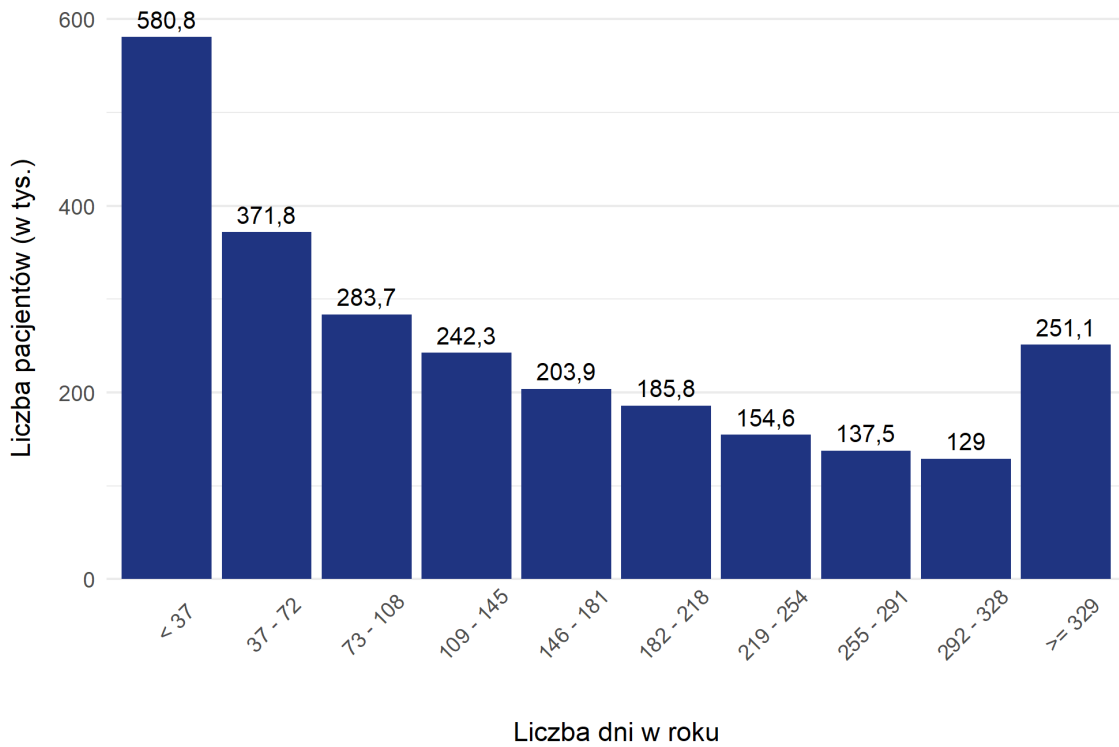
Źródło: obliczenia własne na podstawie danych NFZ

### Skala polipragmazji na podstawie rocznego horyzontu analizy - polipragmazja długookresowa

W 2018 roku było 380,1 tys. pacjentów, którzy przez 80% dni w roku tj. 292 dni przyjmowali co najmniej 5 substancji czynnych oraz 3,4 tys., którzy przez tyle dni przyjmowali co najmniej 10 substancji dziennie. Natomiast 94,8 tys. pacjentów przyjmowała co najmniej 5 substancji, a 386 co najmniej 10 substancji co-

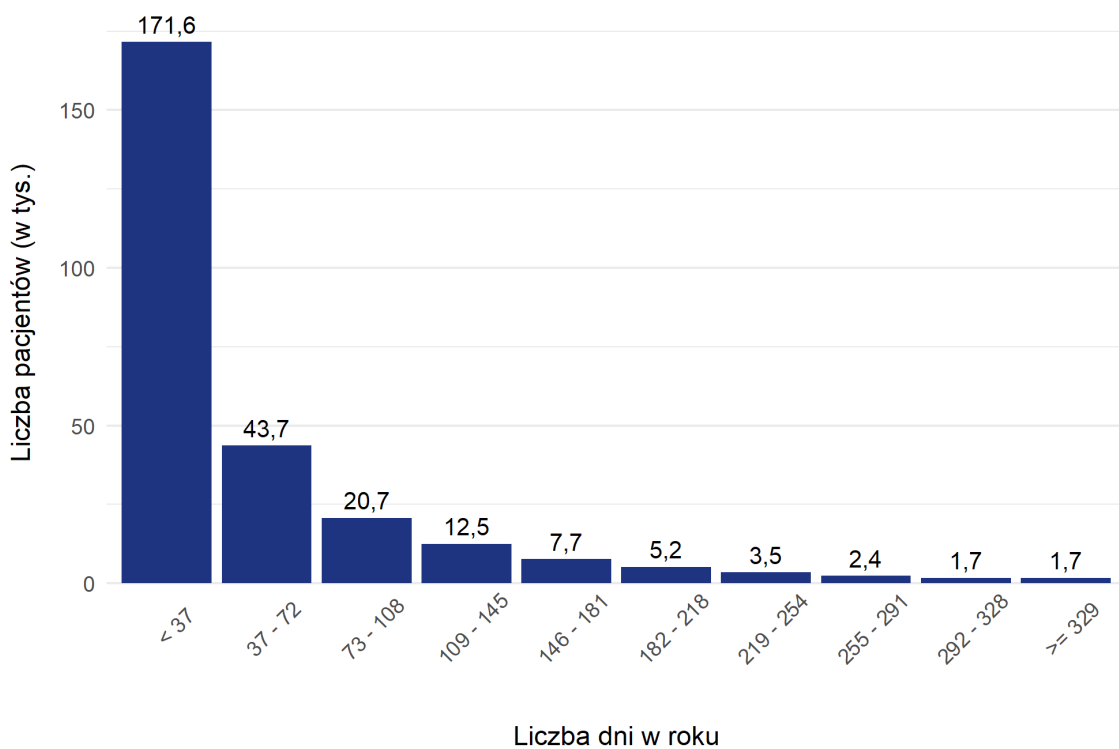
dziennie przez 365 dni. Wykres 3.8 przedstawia liczbę pacjentów którzy przyjmowali co najmniej 5 substancji w zależności od liczby dni w roku, w których to zaobserwowano. Analogiczne dane przedstawia wykres 3.9 dla co najmniej 10 substancji dziennie.

**Wykres 3.8:** Liczba pacjentów 65+ przyjmujących co najmniej 5 substancji dziennie wg liczby dni w 2018 roku, w których to zaobserwowano



Źródło: obliczenia własne na podstawie danych NFZ

**Wykres 3.9:** Liczba pacjentów 65+ przyjmujących co najmniej 10 substancji dziennie wg liczby dni w 2018 roku, w których to zaobserwowano



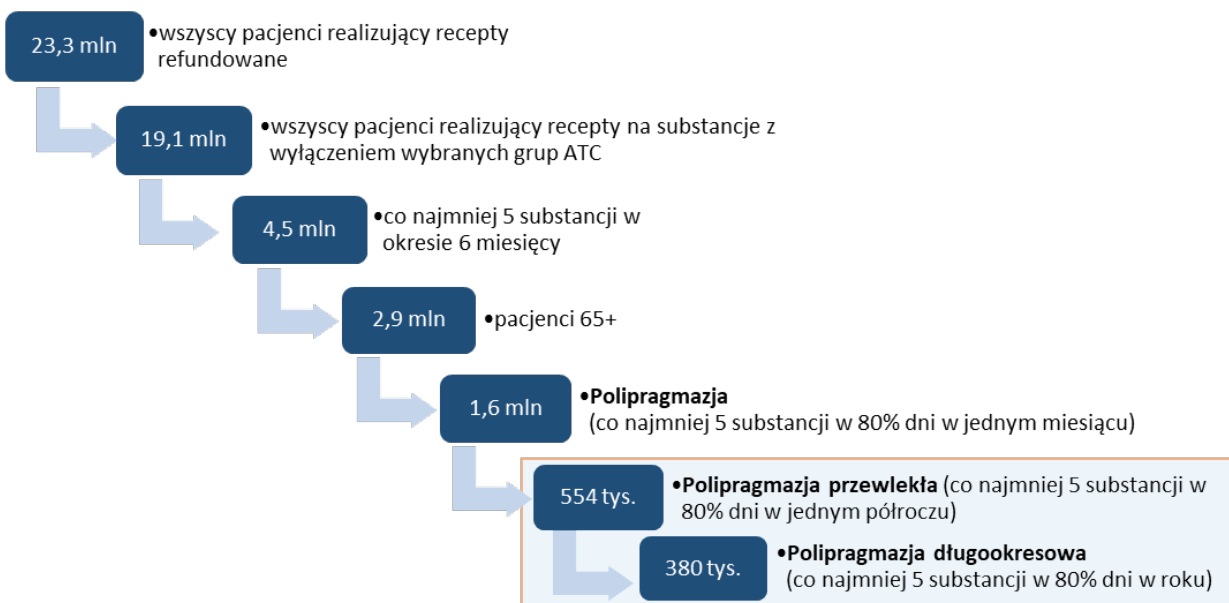
Źródło: obliczenia własne na podstawie danych NFZ

### 3.1.4 Osoby 65+ z polipragmazją przewlekłą - opis populacji

Na Wykresie 3.10 przedstawiono kolejne etapy opisane w raporcie. Biorąc pod uwagę najszersze kryterium, tj. wykupienie co najmniej 5 substancji w okresie 6 miesięcy (od daty realizacji pierwszej recepty w 2018 roku) liczba osób z polipragmazją może sięgać nawet 4,5 mln osób, z czego 2,9 mln to osoby w wieku 65 lat lub powyżej. Jednak ze względu na półroczny horyzont analizy i jednocześnie nie uwzględnienie dziennego spożycia, tj. liczby zakupionych dawek w badanym okresie liczba ta może być zawyżona (pacjent mógł wykupić po jednej substancji miesięcznie i nie przyjmować ich jednocześnie, a kryterium nadal byłoby spełnione). Z tego względu dla tych pacjentów przeanalizowano dzienne spożycie, przyjmując, że wykupione leki wystarczają dokładnie na tyle dni, ile dziennych dawek (DDD)

zawiera się w danym opakowaniu leku. Definicja polipragmazji, która została przyjęta to przyjmowanie przez pacjenta co najmniej 5 substancji dziennie przez 80% dni analizowanego okresu - miesięcznego, półrocznego, rocznego (wyjaśnienie przyjętego progu zostało przedstawione w części 3.1.1). Na podstawie półrocznego horyzontu analizy wyodrębniono grupę osób z polipragmazją przewlekłą, a na podstawie rocznego horyzontu analizy (najbardziej restrykcyjne kryterium) wyodrębniono grupę osób zakwalifikowanych do polipragmazji długookresowej. Należy zauważyć, że osoby z polipragmazją długookresową są jednocześnie osobami z polipragmazją przewlekłą, wyodrębnionymi na podstawie półrocznego horyzontu analizy.

**Wykres 3.10:** Schemat wyboru pacjentów 65+ z przewlekłą polipragmazją



Źródło: obliczenia własne na podstawie danych NFZ

Na podstawie przeglądu definicji uwzględniających liczbę leków oraz czas trwania terapii (Tabela 2.2) jako okres analizy poddany szczególnej uwadze wybrano okres półroczny, z uwzględnieniem przyjętego w me-

todyce progu 80% dni. Ostatecznie w szczegółowej analizie uwzględniono 554,1 tys. pacjentów w wieku 65 lat i więcej, którzy przez co najmniej 146 dni w jednym półroczu 2018 roku przyjmowali co najmniej 5 różnych sub-

stancji czynnych (niekoniecznie dzień po dniu), to znaczy tych, którzy spełnili kryterium polipragmazji przewlekłej. Stanowili oni 2,4% realizujących recepty refundowane i 1,4% ludności kraju oraz 9,1% osób w wieku 65+. W dalszej części przedstawione zostaną informacje dotyczące przyjmowanych leków, kosztów świadczeń, wizyt specjalistycznych wybranej wyżej grupy osób. Należy zaznaczyć, że 380,1 tys. z nich, tj. ok 68,6% spełniło również kryterium polipragmazji długookresowej.

W 2018 roku pacjenci 65+, którzy spełnili kryteria polipragmazji przewlekłej opisane w poprzednim rozdziale oraz zaprezentowane na Wykresie 3.10, tj. 554,1 tys. osób, stanowiło około 2,4% wszystkich osób realizujących

recepty. Zrealizowali oni łącznie 13,6 mln recept (9,1% wszystkich recept na leki gotowe) na 49,0 mln opakowań leków gotowych (12,1% wszystkich opakowań) na łączną kwotę 1,2 mld zł (14,7% refundacji na leki gotowe). Średnia roczna liczba recept na pacjenta wyniosła 24,6, średnia kwota refundacji 2,1 tys. zł, średnia liczba opakowań na pacjenta - 88,4. Średnia liczba dziennych dawek (*Defined Daily Dose*) wyniosła 2,8 tys. rocznie, czyli 8,3 DDD dziennie. Największa liczba DDD przypadających na pacjenta w roku wyniosła 56,4 tys., czyli średnio 155 DDD dziennie<sup>4</sup>. Spośród pacjentów przyjmujących najwięcej leków 25% przyjmowało średnio dziennie ponad 9 DDD leków, a 1% ponad 23 dawki dziennie.

## Demografia

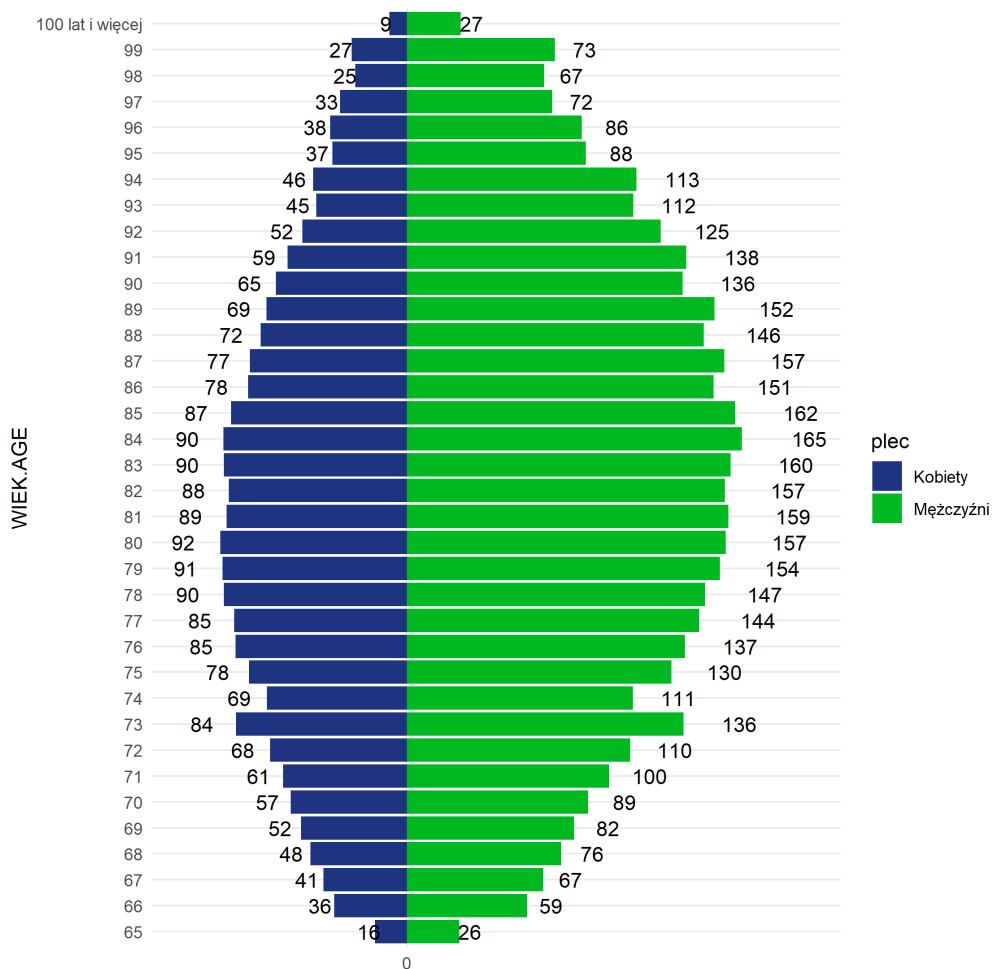
Spośród pacjentów 65+ z polipragmazją przewlekłą 21,7 tys. osób zmarło do końca 2018 roku. W przypadku pozostałych śred-

nia wieku w dniu 31.12.2018 wyniosła 76 lat. 51% wybranych pacjentów stanowili mężczyźni, a 49% kobiety.

<sup>4</sup>przypadek ten został przekazany do szczegółowej analizy pod kątem potencjalnych nieprawidłowości



**Wykres 3.11:** Liczba pacjentów 65+ z polipragmazją przewlekłą na 1 tys. ludności wg wieku i płci



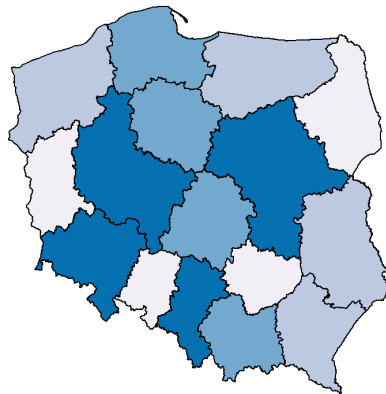
Źródło: obliczenia własne na podstawie danych NFZ

Najwięcej spośród analizowanej grupy pacjentów z polipragmazją przewlekłą mieszkało w Warszawie – 30,0 tys. (5,4%), na drugim miejscu w Łodzi – 14,8 tys. (2,7%). W przeliczeniu na 1 000 mieszkańców powiatu najwyższy odsetek pacjentów zaobserwowano w Sosnowcu - 23 osoby na 1 000 mieszkańców, oraz w Łodzi - 22 na 1 000 mieszkańców. Na-

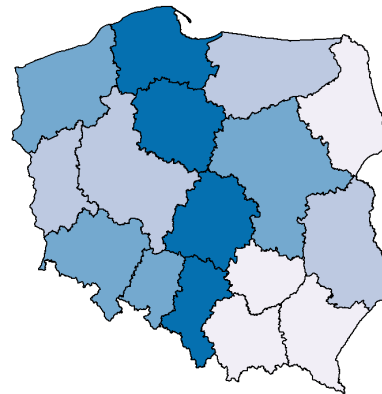
tomiast najniższy w powiecie leżajskim - 6,5 na 1 000 mieszkańców. Natomiast w przeliczeniu na liczbę mieszkańców województwa najwięcej osób z polipragmazją przewlekłą jest w województwie łódzkim - 1,7 tys. na 100 tys. mieszkańców, a najmniej w województwie podkarpackim - 1,0 tys. na 100 tys. mieszkańców.

**Wykres 3.12:** Liczba pacjentów 65+ z polipragmazją przewlekłą wg województw

Liczba pacjentów z przewlekłą polipragmazją w województwach (w tys.)



Liczba pacjentów z przewlekłą polipragmazją w województwach na 1 tys. mieszkańców



Źródło: obliczenia własne na podstawie danych NFZ

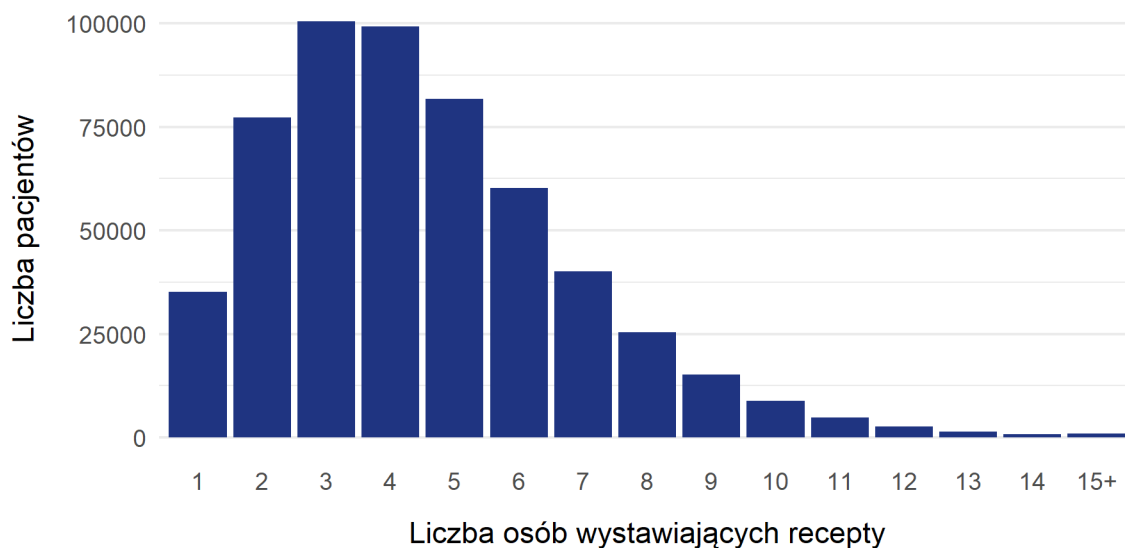
## Recepty

Średnio w ciągu roku pacjenci 65+ z polipragmazją przewlekłą dostawali recepty od 4,5 osób wystawiających recepty, a średnia liczba podmiotów<sup>5</sup>, w których wystawiono receptę wyniosła 2,6. W jednym dniu wystawienia recepty (co może być przybliżeniem jed-

nej wizyty) pacjenci otrzymywali średnio 1,7 recept. Średnia liczba wizyt w roku, w których osoby te miały wystawianą receptę wyniosła 14,7. Rozkłady powyższych zmiennych przedstawiono na wykresach 3.13 – 3.16.

<sup>5</sup>Z dokładnością do 9-znakowego numeru REGON

**Wykres 3.13:** Liczba pacjentów 65+ z polipragmazją przewlekłą wg liczby osób wystawiających recepty w roku

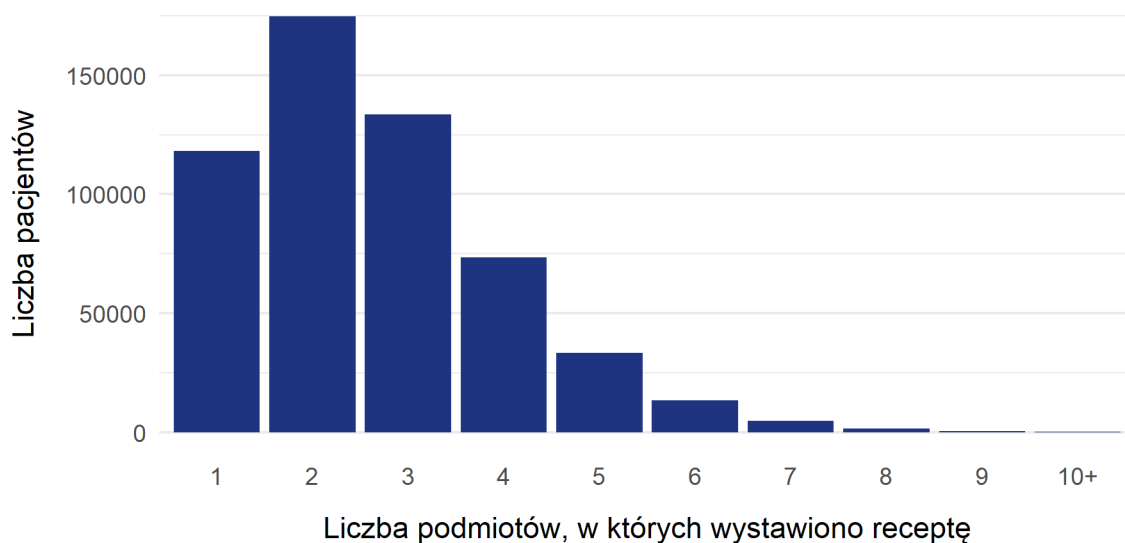


Źródło: obliczenia własne na podstawie danych NFZ

Prawie 30% (28,9% - 160,2 tys.) pacjentów 65+ z polipragmazją przewlekłą w 2018 roku zrealizowało recepty od 6 lub więcej osób wystawiających recepty (inny lekarz średnio co 2 miesiące). Pacjenci, którzy zrealizowali recepty

od największej liczby lekarzy (1% pacjentów, 5,6 tys. osób), średnio co miesiąc realizowali receptę od innej osoby wystawiającej receptę (wg numeru prawa wykonywania zawodu).

**Wykres 3.14:** Liczba pacjentów 65+ z polipragmazją przewlekłą wg liczby podmiotów wystawiających recepty w roku

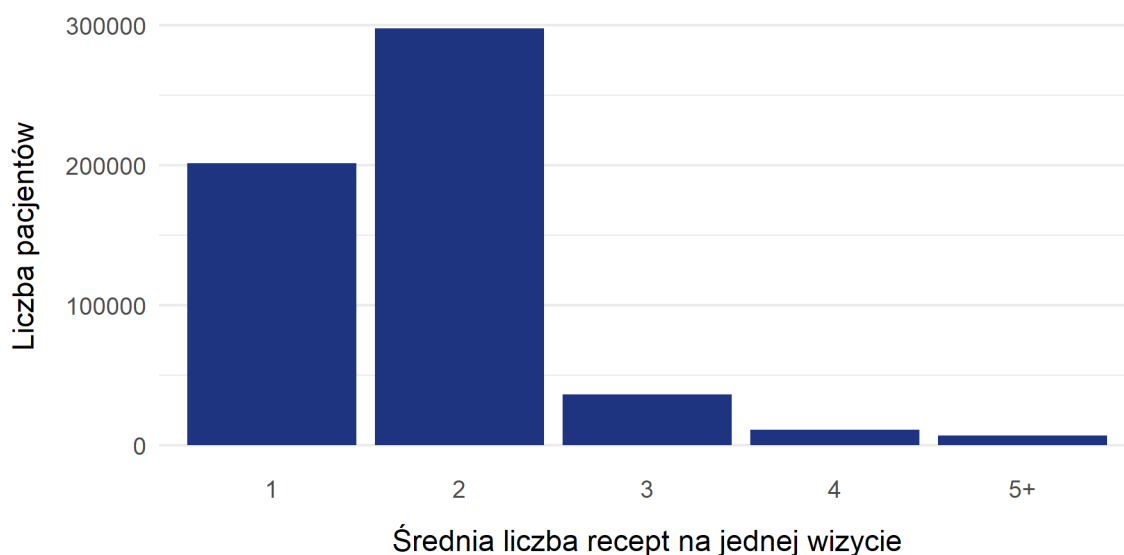


Źródło: obliczenia własne na podstawie danych NFZ

W grupie analizowanych pacjentów 65+ z polipragmazją przewlekłą 23% (127,7 tys.) zrealizowało recepty od ponad 3 świadczeniodawców, a 1% (7,3 tys.) zrealizowało recepty

od 7 lub więcej świadczeniodawców w 2018 roku. Maksymalna liczba świadczeniodawców na jednego pacjenta w roku wyniosła 32.

**Wykres 3.15:** Liczba pacjentów 65+ z polipragmazją przewlekłą wg średniej liczby recept wystawionych na jednej wizycie

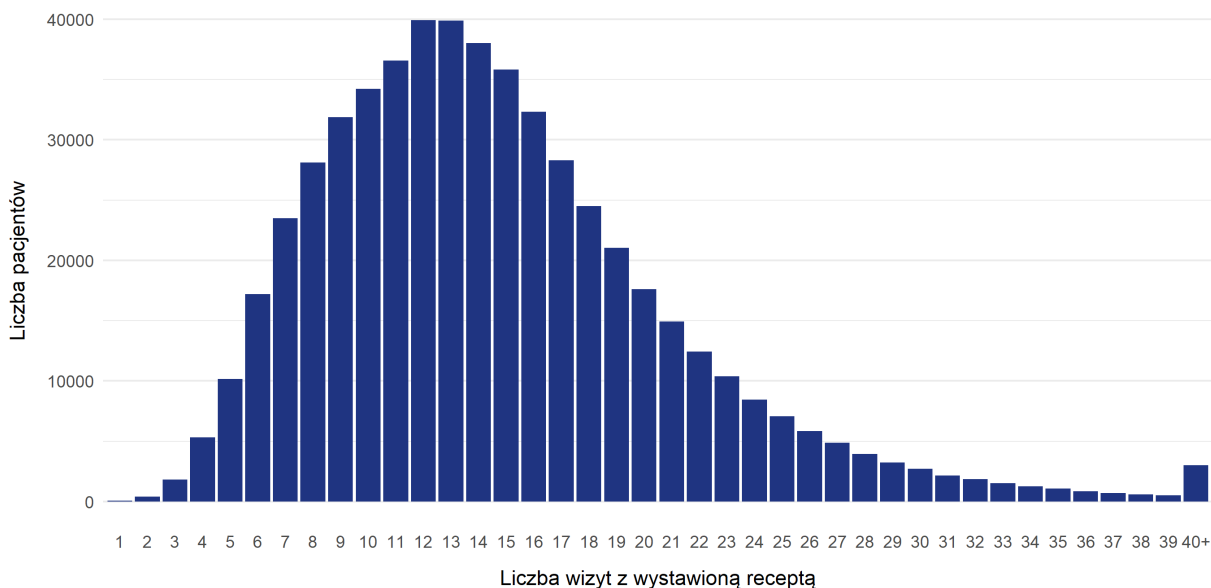


Źródło: obliczenia własne na podstawie danych NFZ

Pacjentów 65+ z polipragmazją przewlekłą, którzy średnio na jednej wizycie mieli wystawione więcej niż 2 recepty było 9,8% (54,5 tys.).

Dla 1% pacjentów (6,9 tys.) średnia liczba recept na jednej wizycie wyniosła 5 lub więcej.

**Wykres 3.16:** Liczba pacjentów 65+ z polipragmazją przewlekłą wg liczby wizyt z wystawioną receptą w roku



Źródło: obliczenia własne na podstawie danych NFZ

W analizowanej grupie pacjentów 65+ z polipragmazją przewlekłą 27% (150,1 tys.) miało wystawioną receptę na 18 lub więcej wizytach w roku (średnio 1,5 wizyt z wystawioną re-

ceptą miesięcznie). Natomiast 1% (5,7 tys.) pacjentów miało co najmniej 36 różnych wizyt z wystawioną receptą

## Substancje

Analizowani pacjenci 65+ z polipragmazją przewlekłą najczęściej realizowali recepty na leki z substancją *metformini hydrochloridum* - ponad 53% analizowanych pacjentów

oraz *atorvastatinum* - prawie 48% analizowanych pacjentów. Najczęstsze substancje realizowane przez tych pacjentów przedstawiono w Tabeli 3.3.

**Tabela 3.3:** Wybrane statystyki dla pacjentów z polipragmazją przewlekłą - wg najczęstszych substancji realizowanych na receptach

Substancja	% pacjentów	% recept	% refundacji	% opakowań
Metformini Hydrochloridum	50,3%	13,1%	3,1%	6,6%
Atorvastatinum	46,7%	11,4%	2,5%	4,3%
Pantoprazolum	38,0%	7,1%	0,6%	2,8%
Ramiprilum	35,3%	9,0%	1,7%	4,0%
Amlodipinum	33,2%	8,0%	1,3%	3,4%
Furosemidum	27,2%	6,4%	0,1%	3,4%
Allopurinolum	25,8%	5,5%	0,8%	2,2%
Rosuvastatinum	25,3%	5,9%	1,2%	2,4%
Tamsulosini Hydrochloridum	24,7%	5,1%	2,8%	2,5%
Nebivololum	23,9%	6,0%	1,1%	2,4%

**Tabela 3.3:** Wybrane statystyki dla pacjentów z polipragmazją wyodrębnionych na podstawie półrocznego horyzontu analizy - polipragmazja przewlekła - cd.

Substancja	% pacjentów	% recept	% refundacji	% opakowań
Tramadoli Hydrochloridum, Paracetamolium	23,3%	3,1%	0,6%	1,0%
Indapamidum	23,3%	5,6%	0,8%	2,4%
Kalii Chloridum	21,9%	4,0%	0,4%	1,4%
Finasteridum	21,1%	4,2%	2,8%	2,0%
Spirolactonum	18,5%	3,3%	0,5%	1,4%
Omeprazolium	18,1%	3,4%	0,5%	1,3%
Levothyroxinum Natricum	16,7%	2,9%	0,2%	1,0%
Doxazosinum	16,5%	3,7%	1,6%	1,7%
Gliclazidum	15,9%	3,9%	1,0%	1,8%
Glimepiridum	14,4%	3,8%	0,8%	1,8%
Simvastatinum	12,3%	3,0%	0,6%	1,3%

Źródło: obliczenia własne na podstawie danych NFZ

## Świadczenia

Wybrani pacjenci 65+ z polipragmazją przewlekłą w 2018 roku byli hospitalizowani 569 tys. razy, co oznacza, że na jednego pacjenta z analizowanej grupy przypadało średnio 1,03 hospitalizacji. Liczba porad w Ambulatoryjnej Opiece Specjalistycznej wyniosła 4,2 mln, a w Podstawowej Opiece Zdrowot-

nej 7,1 mln. Średnio pacjenci otrzymali świadczenie w 2018 roku od 5,3 różnych świadczeniodawców. W Tabeli 3.4 przedstawiono te i inne rodzaje świadczeń wraz z odsetkiem pacjentów z polipragmazją przewlekłą korzystających z nich w 2018 roku.

**Tabela 3.4:** Rodzaje świadczeń dla pacjentów z przewlekłą polipragmazją

Rodzaj świadczeń	Liczba pacjentów	% wśród pacjentów z przewlekłą polipragmazją
Podstawowa opieka zdrowotna	544 934	98,7%
Ambulatoryjne świadczenia specjalistyczne	476 681	86,3%
Leczenie szpitalne	284 798	51,6%
Rehabilitacja lecznicza	122 950	22,3%
Ratownictwo medyczne	118 065	21,4%
Opieka psychiatryczna i leczenie uzależnień	39 279	7,1%
Świadczenia odrębnie kontraktowane	14 948	2,7%
Opieka paliatywna i hospicyjna	8 651	1,6%
Świadczenia pielęgnacyjne i opiekuńcze	7 749	1,4%
Programy pilotażowe	3 008	0,5%

Źródło: obliczenia własne na podstawie danych NFZ

## Rozpoznania

W Tabeli 3.5 przedstawiono najczęstsze rozpoznania sprawozdane przy hospitalizacjach pacjentów 65+ z przewlekłą polipragmazją

zją, a w Tabeli 3.6 przedstawiono najczęstsze rozpoznania tych pacjentów z pozostałych rodzajach świadczeń.

**Tabela 3.5:** Najczęstsze rozpoznania główne hospitalizacji pacjentów z przewlekłą polipragmazją w 2018 r.

Rozpoznanie	Liczba pacjentów	% wśród pacjentów z przewlekłą polipragmazją
Niewydolność serca, nieokreślona	21 524	3,9%
Zaćma wikulająca	16 775	3,0%
Niewydolność serca zastoinowa	16 018	2,9%
Migotanie i trzepotanie przedsionków	10 752	1,9%
Inne postacie zaćmy starczej	9 508	1,7%
Choroba serca i naczyń krwionośnych w przebiegu miażdżycy	8 831	1,6%
Niewydolność serca lewokomorowa	6 294	1,1%
Samoistne (oierwotne) nadciśnienie	6 146	1,1%
Cykle chemioterapii nowotworów	6 103	1,1%
Ostry zawał serca podwosierdziowy	6 034	1,1%
Miażdżycza tętnic kończyn	4 900	0,9%
Dusznicza niestabilna	4 503	0,8%
Zaćma starcza jądrowa	3 948	0,7%
Ostra niewydolność nerek, nie określona	3 734	0,7%
Przewlekła choroba niedokrwienna serca, nie określona	3 703	0,7%
Choroba serca w przebiegu miażdżycy	3 327	0,6%
Ostry zawał serca, nie określony	3 302	0,6%
Cukrzyca insulinoniezależna (z powikłaniami nerkowymi)	3 221	0,6%
Nie określona przewlekła zaporowa choroba płuc w okresie zaostrzenia	3 092	0,6%
Ból w klatce piersiowej, nie określony	3 060	0,6%

Źródło: obliczenia własne na podstawie danych NFZ

Najczęstszym rozpoznaniem wybranych pacjentów 65+ z polipragmazją przewlekłą w szpitalu była *Niewydolność serca, nieokre-*

*ślona*. W pozostałych rodzajach świadczeń rozpoznaniem dominującym były *Powtórne re-*

**Tabela 3.6:** Najczęstsze rozpoznania główne wybranych pacjentów z polipragmazją przewlekłą w 2018 r. w rodzajach świadczeń innych niż leczenie szpitalne

Rozpoznanie	Liczba pacjentów	% wśród pacjentów z przewlekłą polipragmazją
Powtórne recepty	316 721	57,2%
Samoistne (pierwotne) nadciśnienie	282 855	51,0%

**Tabela 3.6:** Najczęstsze rozpoznania główne wybranych pacjentów z polipragmazją przewlekłą w 2018 r. w rodzajach świadczeń innych niż leczenie szpitalne - cd.

Rozpoznanie	Liczba pacjentów	% wśród pacjentów z przewlekłą polipragmazją
Cukrzyca insulinoniezależna	196 833	35,5%
Rozrost gruczołu krokowego	120 116	21,7%
Osoby stykające się ze służbą zdrowia w innych okolicznościach	119 322	21,5%
Przewlekła choroba niedokrwienna serca	112 948	20,4%
Osoby konsultujące się w imieniu innej osoby	78 269	14,1%
Niewydolność serca	76 304	13,8%
Migotanie i trzepotanie przedsionków	69 165	12,5%
Obserwacja medyczna i ocena przypadków podejrzanych o chorobę lub stany podobne	68 894	12,4%
Zmiany zwyrodnieniowe kręgosłupa	67 930	12,3%
Inna przewlekła zaporowa choroba płuc	64 994	11,7%
Ostre zakażenie górnych dróg oddechowych o umiejscowieniu mnogim lub nieokreślonym	63 840	11,5%
Zwyrodnienia wielostawowe	57 674	10,4%
Choroba nadciśnieniowa z zajęciem serca	56 209	10,1%
Dychawica oskrzelowa	53 326	9,6%
Osoby stykające się ze służbą zdrowia w celu uzyskania konsultacji i porad innych niż sklasyfikowane gdzie indziej	50 564	9,1%
Zaburzenia korzeni nerwów rdzeniowych i splotów nerwowych	49 639	9,0%
Ogólne badania lekarskie osób bez dolegliwości i rozpoznania choroby	47 747	8,6%
Ostre zapalenie oskrzeli	46 699	8,4%

Źródło: obliczenia własne na podstawie danych NFZ

## 3.2 Polipragmazja: przyjmowanie różnych leków z jedną substancją czynną

### 3.2.1 Metodyka

W tym rozdziale podjęto próbę oszacowania skali zjawiska polipragmazji, która polega na przyjmowaniu wielu różnych leków z tą samą substancją czynną przez pacjentów. Analizie poddano recepty zrealizowane w 2018 roku przez wszystkie osoby realizujące recepty na leki refundowane. Z analizy wyłączono leki z następujących grup ATC: A01 – preparaty stomatologiczne, A06 – leki przeczyszczające, D – leki dermatologiczne, J01

- leki przeciwbakteryjne do stosowania wewnętrznego, J02 - środki przeciwgrzybicze do stosowania wewnętrznego, J05 - leki przeciw-wirusowe do stosowania wewnętrznego, J06 - surowice immunizujące i immunoglobuliny, J07 – szczepionki, P03 – leki przeciw pasożytnicze zewnętrzne (w tym świerzbobójcze), V – różne (varia). Celem wyeliminowania przypadków, w których pacjent zgodnie z zaleceniami lekarskimi zmienia dawkę, jako lek zde-



finiowano nie jeden kod EAN, ale jedną nazwę handlową. Należy zwrócić uwagę, że w części przypadków pacjent przewlekle chorujący będzie stosował inne zamienniki ze względu na niższą cenę czy lepszą dostępność w aptekach (substytucja generyczna). Należy zatem w przypadku tej analizy zwrócić szczególną uwagę na długość okresu, w którym zaobserwowano dane zdarzenie, tj. liczbę miesięcy, w której pacjent wykupił 2 lub więcej leków z tą samą substancją. Jednokrotne wykupienie dwóch leków w miesiącu z tą samą substancją jeszcze nie daje podstaw do wyciągnięcia wniosków, ale regularne wykupywanie co najmniej dwóch takich leków przez okres 4 - 6 miesięcy może już wskazywać na ryzyko wystąpienia polipragmazji. W związku z tym, podobnie jak w części 3.1.1 analizę przeprowadzono gradacyjnie, to znaczy że do dalszej analizy wybrano tych pacjentów, którzy zrealizowali recepty na co najmniej 2 leki z tą samą substancją czynną w co najmniej 2 mie-

siącach kalendarzowych roku 2018 lub co najmniej 3 leki z tą samą substancją czynną w jednym miesiącu. Dalej przedstawiono strukturę tak wybranej grupy pacjentów wg liczby przepisywanych leków oraz liczby przepisujących ich lekarzy, listę grup ATC wg liczby miesięcy, w których nastąpiło wykupienie 2 leków z tą samą substancją, a także rozkład liczby pacjentów wg wykupionych DDD. Kolejnym krokiem jest wybór pacjentów, którym leki o tej samej substancji czynnej i innej nazwie handlowej przepisywali co najmniej dwaj różni lekarze. Dla nich przedstawiono liczbę substancji czynnych, dla których takie zdarzenie wystąpiło najczęściej. Zestawienie to (Tabela 3.11) dotyczy nadal wyłącznie pacjentów, którzy w jednym miesiącu zrealizowali receptę na co najmniej 2 leki z tą samą substancją czynną oraz takie zdarzenie miało miejsce przez co najmniej 2 miesiące lub zrealizowali recepty na co najmniej 3 leki o różnych nazwach handlowych z tą samą substancją czynną.

### 3.2.2 Osoby z polipragmazją - definicja populacji na podstawie analizy realizacji recept na różne leki z tą samą substancją czynną

W roku 2018 było 2,4 mln pacjentów, którzy w trakcie co najmniej jednego miesiąca zrealizowali recepty na co najmniej dwa różne leki z tą samą substancją czynną (Tabela 3.7).

Jak wspomniano taka sytuacja może wynikać z kilku sytuacji, na przykład substytucji generycznej lub zmiany terapii przez lekarza prowadzącego.

**Tabela 3.7:** Liczba pacjentów przyjmujących różne leki z tą samą substancją czynną w jednym miesiącu

Liczba różnych leków w miesiącu	Liczba pacjentów
Co najmniej 2	2 303 467
Co najmniej 3	53 464
Co najmniej 4	2 345
5 i więcej	119
Łącznie	2 359 395

Źródło: obliczenia własne na podstawie danych NFZ

Większość, tj. 1,7 mln (71,6%) spośród pacjentów realizujących recepty na co najmniej 2 leki z tą samą substancją czynną, o różnych nazwach handlowych przyjmowała je jedynie

w ciągu jednego miesiąca. Pacjentów, których kuracja trwała co najwyżej kwartał było 2,2 mln (93,1%). (Tabela 3.8).

**Tabela 3.8:** Liczba pacjentów w zależności od liczby miesięcy, w której przyjmowali co najmniej dwa leki o różnych nazwach handlowych z tą samą substancją.

Liczba miesięcy	Liczba pacjentów
1 miesiąc	1 690 071
2-3 miesiące	506 966
4-6 miesięcy	134 866
7-12 miesięcy	27 492
Łącznie	2 359 395

Źródło: obliczenia własne na podstawie danych NFZ

### 3.2.3 Osoby z polipragmazją polegającą na przyjmowaniu różnym leków z tą samą substancją czynną - opis populacji

Do dalszej analizy wybrano tylko tych pacjentów, którzy w jednym miesiącu zrealizowali recepty na różne leki z tą samą substancją czynną i zaobserwowano to w co najmniej dwóch miesiącach lub zrealizowali receptę na więcej niż dwa takie leki i zaobserwowano to w minimum jednym miesiącu. Choć dostępne dane nie pozwalają na stwierdzenie czy pacjenci przyjmują powyższe leki w sposób nieprawidłowy to pewne zestawienia, jak na przy-

kład liczba lekarzy wystawiających te recepty, mogą przybliżyć do odpowiedzi na to pytanie. W Tabeli 3.9 zaprezentowano ich strukturę w zależności od liczby lekarzy wypisujących recepty na te leki. Pacjentów, którym leki z tą samą substancją czynną a o różnych nazwach handlowych przepisywali co najmniej dwaj różni lekarze, było około 475 tys, co stanowiło około 68,7% grupy wybranej do analizy.

**Tabela 3.9:** Liczba pacjentów wg liczby różnych leków o tej samej substancji czynnej, na które zostały zrealizowane recepty w ciągu miesiąca wraz z liczbą różnych lekarzy, którzy wystawiali recepty na te leki.

Liczba lekarzy przepisujących recepty	Liczba leków (nazw handlowych)			
	2	3	4	5 i więcej
Co najmniej 1	202 255	13 487	561	33
Co najmniej 2	240 431	18 250	792	26
Co najmniej 3	124 080	11 997	518	30
Co najmniej 4	45 950	5 466	284	15
5 i więcej	23 636	3 295	188	15

Źródło: obliczenia własne na podstawie danych NFZ

W Tabeli 3.10 przedstawiono grupy ATC, z których pochodzą leki, których najczęściej dotyczy omawiany problem. 267,5 tys. pacjentów stosowało co najmniej dwa różne preparaty tarczycowe (grupa: H03A). Zdecydowana większość pacjentów realizowała recepty na dwa różne leki z tej grupy ATC w ciągu maksymalnie 6 miesięcy (99,9% ), a ponad 90,3% jedynie przez co najwyżej 3 miesięcy w roku 2018. Należy podkreślić, że szczególnie w tym przypadku przyczyną takiej sytuacji może być założony schemat leczenia - łączenie różnych dawek, dostępnych w innych nazwach handlowych leków. W przypadku grupy ATC: Leki obniżające stężenie glukozy z wyjątkiem insuliny (A10B), liczba pacjentów, dla których obserwowano zdarzenie poddane analizie wyniosła 136,9 tys., jednak inaczej niż w

przypadku grupy H03A, odsetek analizowanych pacjentów, dla których omawiane zdarzenie obserwowano przez 7 miesięcy i więcej wynosił 8,8%, a pacjenci realizujący recepty na dwa różne leki w ciągu miesiąca przez 3 miesiące lub krócej, stanowili jedynie 54,5% grupy. Liczba pacjentów stosujących różne leki o tej samej substancji czynnej w przypadku innych grup ATC nie przekracza 40 tys., jednak w niektórych grupach zaobserwowano stosowanie 2 lub więcej leków przez dłuższy okres, tj. ponad 7 miesięcy. Najwyższe wartości w tych przypadkach zaobserwowano w przypadku grup ATC: Środki przeciwdrgawkowe (N03A) - 4,8 tys., insuliny (A10A) - 2,2 tys., opiaty (N02A) - 1,5 tys., preparaty dopaminergiczne (N04B) - 3,1 tys. oraz inhibitory konwertazy angiotensyny (C09A) - 1,2 tys.

**Tabela 3.10:** Grupy ATC leków, których najczęściej dotyczyły zdarzenia realizacji przez pacjentów recept na różne leki z tą samą substancją czynną w ciągu jednego miesiąca.

Grupa ATC	Nazwa grupy ATC	Od 2 do 3 miesięcy	Od 4 do 6 miesięcy	Powyżej 7 miesięcy
H03A	Preparaty tarczycowe	241 667	25 472	367
A10B	Leki obniżaj.stęż.glukozy z wyj.insulin	74 660	50 159	12 073
N03A	Środki przeciwdrgawkowe	19 653	14 780	4 843
A10A	Insuliny	17 247	12 242	2 219
C10A	Odmiany lipidów, równoważne	16 631	786	126
A02B	Leki działające na owrzodzenia trawienne	15 644	1 019	169
N02A	Opiaty	14 892	3 082	1 513
N04B	Preparaty dopaminergiczne	14 175	12 149	3 143
N06A	Leki przeciwdepresyjne	13 820	3 537	834
C09A	Inhibitory konwertazy angiotensyny	11 385	3 099	1 165
N05A	Leki przeciwpsychotyczne	9 348	4 263	718
C09C	Anatagoniści angiotensyny II	8 943	442	77
G04C	Leki stos.w łagodnym przeroście gruczołu krokowego	8 602	418	63
R03B	Inne preparaty antyastmatyczne do inhalacji	7 921	1 132	250
C07A	Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne	7 901	2 843	727
M01A	Niesterydowe leki proste	7 130	675	134
A07E	Środki p/zapalne stosowane w chorobie jelit	6 295	2 219	346
C03C	Diuretyki o wysokim pułapie	5 758	334	24
C08C	Środki blok.kanale wap.dział.gl.na naczynia	5 526	498	149
C09D	Antagoniści angiotensyny II, leki złożone	4 910	80	7
C02C	Środki antyadrenergiczne dział.obwodowo	4 792	235	46
C03B	Diuretyki nietiazydowe o niskim pułapie	3 180	177	28
R03A	Środki adrenergiczne do inhalacji	3 057	582	176
B01A	Leki przeciwzkrzepowe	2 100	80	4

**Tabela 3.10:** Grupy ATC leków, których najczęściej dotyczyły zdarzenia realizacji przez pacjentów recept na różne leki z tą samą substancją czynną w ciągu jednego miesiąca. - cd.

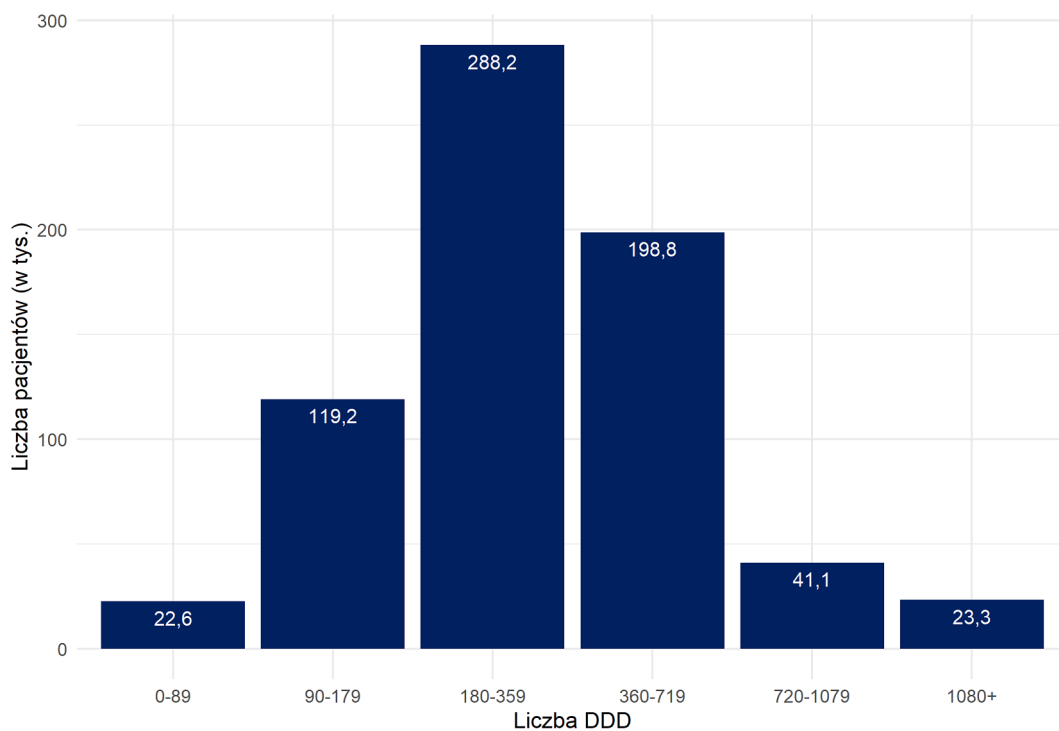
Grupa ATC	Nazwa grupy ATC	Od 2 do 3 miesięcy	Od 4 do 6 miesięcy	Powyżej 7 miesięcy
R06A	Środki antyhistaminowe do stosowania ogólnego	1 786	47	4
R03D	Inne leki przeciwastmatyczne działające ogólnie	1 662	70	20
N06B	Leki psychostymulujące, preparaty używane z adhd i nootropowe	1 382	329	81
N06D	Anti-dementia drugs	1 356	102	19
G03D	Progestageny	1 253	139	-
H02A	Preparaty proste	1 019	47	1

Źródło: obliczenia własne na podstawie danych NFZ

W analizowanej grupie pacjentów w zestawieniu z substancją czynną dla której wystąpiło zdarzenie realizacji recept na dwa różne leki w ciągu jednego miesiąca, przeważali pacjenci, którzy w ciągu roku średnio nie przyjmowali większych dawek leku niż 360 DDD w ciągu roku. Stanowili oni 62,0% analizowa-

nej grupy. Pacjenci, którzy średnio przyjmowali między 1 a 2 DDD dziennie (360 – 719 DDD w ciągu roku) stanowili około 28,7% analizowanej grupy, około 9,3% stanowili pacjenci, przyjmujący średnio więcej niż 2 DDD w ciągu dnia.

**Wykres 3.17:** Liczba DDD leków z substancją czynną, którą przyjmowali pacjenci z analizowanej grupy w ciągu roku



Źródło: obliczenia własne na podstawie danych NFZ

W analizowanej grupie zaobserwowano około 152 tys. pacjentów, którym różne leki z tą samą substancją czynną przepisywali różni lekarze. Zdarzenie takie miało miejsce dla 20,3 tys. pacjentów przyjmujących leki

z substancją *metformini hydrochloridum* oraz 19,3 tys. pacjentów przyjmujących substancję *levothyroxinum natricum*. W Tabeli 3.11 przedstawiono te oraz pozostałe substancje czynne, dla których incydent powtarzał się najczęściej.

**Tabela 3.11:** Liczba pacjentów wg substancji czynnych, którym receptę na leki o tej samej substancji czynnej i innej nazwie handlowej przepisywali co najmniej dwaj różni lekarze.

Substancja czynna	Liczba pacjentów
metformini hydrochloridum	20 289
levothyroxinum natricum	19 336
pantoprazolum	5 719
benserazidum, levodopum	5 454
furosemidum	4 550
budesonidum	3 879
natrii valproas, acidum valproicum	3 861
tramadoli hydrochloridum, paracetamololum	3 707
atorvastatinum	3 703
ramiprilum	3 651
tramadoli hydrochloridum	2 881
mesalazinum	2 715
doxazosinum	2 461
glimepiridum	2 366
insulinum aspartum	2 343
amlodipinum	2 160

Źródło: obliczenia własne na podstawie danych NFZ

# Konsekwencje nieprawidłowej polipragmazji

## 4.1 Non-adherence i interakcje lek-lek w kontekście polipragmazji

Konieczność przyjmowania wielu leków w naturalny sposób zwiększa ryzyko niewłaściwego przepisania leków, co w konsekwencji prowadzi m.in. do niedostatecznego stosowania terapii lekowej, błędów medycznych, jak również niewystarczającego stosowania się do zaleceń farmakologicznych (ang. *non-adherence*), interakcji lek – lek oraz lek – choroba, a także wystąpienia skutków ubocznych. Dodatkowo wykładniczo rośnie ryzyko wystąpienia niepożądanych reakcji na lek (ang. *adverse drug reactions - ADRs*) (Nobili et al., 2011). Według informacji opublikowanych na stronie projektu SYMPATHY (Stimulating Innovation Management of Polypharmacy and Adherence in The Elderly) 8,6 mln nagłych hospitalizacji rocznie w Europie wynika z niepożądanych reakcji na lek, z czego połowa jest możliwa do uniknięcia. Dodatkowo autorzy projektu wskazują, że odpowiednie zarządzanie zjawiskiem polipragmazji pozwoliłoby na oszczędność około 0,3% globalnego budżetu na zdrowie (Mair et al., 2017).

### Non-adherence

Światowa Organizacja Zdrowia definiuje *adherence* jako stopień, w jakim zachowanie danej osoby – przyjmowanie leków, przestrzeganie diety i/lub zmiana stylu życia odpowiadają uzgodnionym zaleceniom lekarskim

(World Health Organization, 2003). W kontekście farmakoterapii jest to przyjmowanie właściwego leku we właściwej dawce i we właściwych interwałach. Adherence jest warunkiem powodzenia każdej terapii, a niedostateczne stosowanie się do zaleceń może prowadzić do wyższego ryzyka niepożądanego działania leków (*ADRs - adversed drug reactions*), nagłych porad, hospitalizacji, niższej jakości życia oraz wyższych kosztów leczenia. Wśród pacjentów w podeszłym wieku przyjmujących wiele leków non-adherence występowało u 6% do 55% pacjentów w zależności od badania (Zelko et al., 2016). Na każdą kolejną przepisaną dawkę leków z grupy ACEI/ARB<sup>1</sup>, adherence, mierzony za pomocą liczby dni, w których pacjent posiadał lek w 12-miesięcznym okresie obserwacji, spadał o 0,25%. Co więcej, pacjenci, którzy realizowali swoje leki w mniej „skonsolidowany” sposób, tj. realizowali leki na wielu wizytach w aptecce, mieli o 8,4% niższy poziom adherence niż pacjenci, którzy wykupywali najwięcej leków podczas jednej wizyty w aptecce (Choudhry et al., 2011). Każdy wzrost liczby przyjmowanych leków o 1 zwiększa szansę na *non-adherence* o 16% (Gray et al., 2001). Wykazano również, że polipragmazja związana jest z wyższym ryzykiem przyjmowania potencjalnie niewłaściwych leków, wzrostem liczby wizyt ambulatoryjnych i hospitalizacji, a w konsekwencji o około 30% wyższymi

<sup>1</sup> Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI)/blokery receptora angiotensyny (ARB)

kosztami leczenia (Maher et al., 2014). Międzynarodowe badanie przeprowadzone w ramach Projektu ABC w krajach europejskich wykazało, że nieprzestrzeganie zaleceń terapeutycznych jest bardziej rozpowszechnione w Polsce niż we wszystkich badanych krajach Europy Zachodniej (Morrison et al., 2015). Badanie z udziałem ponad 63 000 polskich pacjentów wykazało, że non-adherence występuje u aż 83,8% z nich (Kardas, 2011)<sup>2</sup>.

## Interakcje lek - lek

Interakcja między lekami stanowi jeden z potencjalnych mechanizmów prowadzących do często możliwych do uniknięcia zdarzeń niepożądanych i uszczerbku na zdrowiu (Mousavi i Ghanbari, 2017). Jak dowiedziono w badaniu przeprowadzonym na grupie mieszkańców regionu Szkocji, liczba osób z potencjalnymi interakcjami lek – lek wzrosła z 5,8% w 1995 roku do 13,1% w 2010 roku i jest najsilniej związana z liczbą przyjmowanych leków. Wśród osób przyjmujących co najmniej 15 leków 80,8% było narażonych na potencjalne interakcje, w porównaniu do 10% wśród osób przyjmujących od 2 do 4 leków (Guthrie et al., 2015). Na podstawie danych

z oddziału ratunkowego 13% pacjentów przyjmowało 2 leki, 38% przyjmowało 5 leków oraz 82% przyjmowało 7 lub więcej leków. Najczęstszymi lekami odpowiedzialnymi za potencjalne interakcje były: furosemid, digoksyna, teofilina, enalapryl, nifedypina, ranitydyna, glibenklamid, fenytoina (Goldberg et al., 1996). W badaniach dotyczących interakcji lekowych podczas pobytu w szpitalu 22,3% pacjentów doświadczyło jednej lub dwóch interakcji: 28,8% stanowiły słabe interakcje, 60,9% średnie, a 48,4% interakcji zaliczono do kategorii silnych. Ponadto 42% stanowiły reakcje natychmiastowe, a w przypadku 65,5% niepożądane reakcje były opóźnione. Czterema najczęstszymi interakcjami były połączenia: aspiryny z heparyną, aspiryny z kłopidogrelem, enoksaparyny z warfaryną oraz aspiryny z warfaryną. Wszystkie cztery zwiększają ryzyko krwawień (Mousavi i Ghanbari, 2017). W innej pracy za najczęstsze interakcje lekowe odpowiadały leki z grupy diuretyków – 43,3%, inhibitorów ACE (30,3%), antykoagulanty i leki przeciwplatekcyjne (20,4%) oraz glikozydy nasercowe (14,7%). Ponadto, 68-70% potencjalnych interakcji wymagało obserwacji klinicznej a 1-2% stanowiło zagrożenie życia (Köhler et al., 2000).

## 4.2 Wybrane istotne klinicznie interakcje i niewłaściwe połączenia leków

### 4.2.1 Metodyka

Jak wskazano w części 4.1 raportu jedną z możliwych negatywnych konsekwencji polipragmazji jest podwyższone ryzyko wystąpienia niekorzystnych interakcji między lekami (Mousavi i Ghanbari, 2017). W niniejszej części przedstawiono informacje dotyczące wybranych najważniejszych możliwych do wystą-

pienia interakcji na podstawie danych dotyczących recept zrealizowanych w 2018 roku i finansowanych w ramach środków publicznych. Analizie poddano wszystkich pacjentów, niezależnie od ogólnej liczby przyjmowanych leków oraz wieku, a więc niezależnie od części 3.1 oraz 3.2. Wskazano jednak w jakim stop-

<sup>2</sup>Więcej o *non-adherence* na przykładzie nadciśnienia tętniczego oraz osteoporozy można przeczytać w raportach publikowanych na portalu <https://zdrowedane.nfz.gov.pl/>

niu zjawisko dotyczy pacjentów zakwalifikowanych jako pacjenci z polipragmazją przewlekłą lub długookresową. Jedynie dla interakcji *cholinotyk + cholinotyk* ograniczono grupę pacjentów do grupy wiekowej 65+.

Jako podwyższone ryzyko wystąpienia niepożądanego interakcji przyjęto sytuację, w której pacjent wykupił co najmniej po jednym opakowaniu leków ze wszystkich wskazanych grup leków wywołujących interakcję w tym samym miesiącu kalendarzowym. Leki z wybranych grup zdefiniowano na podstawie nazw substancji czynnych, przy czym uwzględniono zarówno leki jednoskładnikowe jak i wieloskładnikowe zawierające m.in. daną substancję czynną. Pacjentów podzielono na grupy w zależności od liczby miesięcy, w których pacjent wykupił leki ze zdefiniowanych grup wywołujących interakcję. W każdej tabeli dla „liczby miesięcy z interakcją” = 1 liczba pacjentów oznacza liczbę pacjentów wykupujących wszystkie wskazane grupy leków w dokładnie jednym miesiącu kalendarzowym. Z kolei dla „liczby miesięcy z interakcją” = 12 liczba pacjentów oznacza liczbę pacjentów, którzy w każdym miesiącu kalendarzowym 2018 roku wykupili co najmniej po jednym opakowaniu leków ze wszystkich wskazanych grup wywołujących daną interakcję. Dodatkowo przedstawiono: ilu z tych pacjentów miało recepty na obie grupy leków przepisane przez jednego lekarza - % pacjentów z receptami od 1 lekarza, % osób z polipragmazją przewlekłą wyznaczonych na podstawie metodyki opisanej w punkcie 3.1.1, a także średni czas między realizacjami recept na leki wywołujące interakcje. Przy obliczaniu średniego czasu brane pod uwagę były wyłącznie leki wywołujące interakcje, a więc pominięte zo-

stały kolejne realizacje recept na leki z tej samej grupy. Natomiast liczba interakcji oznacza liczbę wystąpień w roku incydentu polegającego na wykupieniu przez jednego pacjenta leków z analizowanych grup i jest to iloczyn liczby pacjentów i liczby miesięcy z interakcją. Kolumna % interakcji na receptach od jednego lekarza oznacza analogiczną wartość do % pacjentów z receptami od jednego lekarza, przy czym w przeciwieństwie do niej mianownikiem w tym przypadku jest nie liczba pacjentów, a liczba interakcji (liczba pacjentów \* liczba miesięcy).

Prezentowana lista interakcji uwzględnia tylko wybrane istotne interakcje, które wymagają interwencji takich jak:

- zalecenie czasowego odstawienia jednego z leków,
- wydania specjalnych zaleceń żywieniowych,
- zalecenia pilnej obserwacji i udzielenia wskazówek co do postępowania w razie wystąpienia konkretnych efektów ubocznych,
- włączenia dodatkowego leczenia zapobiegającego skutkom ubocznym (np. wydanie leku działającego osłonowo).

Niepodjęcie interwencji (działania) w przypadku jednoczesnego zażywania wymienionych dalej kombinacji leków może skutkować zagrożeniu życia lub zdrowia (ryzyko może się różnić u różnych grup pacjentów, zwykle najbardziej podatne są osoby starsze). Należy zaznaczyć, że przedstawione przypadki nie wyczerpują listy możliwych niepożądanych interakcji lekowych.

## 4.2.2 Skala problemu na podstawie danych NFZ

### Glikokortykosteroidy Doustne + Niesteroidowe Leki Przeciwzapalne



Łączenie doustnych glikokortykosteroidów (GKS)<sup>3</sup> z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ)<sup>4</sup> zwiększa ryzyko wystąpienia krwawień z przewodu pokarmowego (Moore et al., 2015), dlatego zawsze zalecane jest leczenie gastroprotecyjne. W 2018 roku 908 tys. osób wykupiło recepty refundowane na leki zawierające substancje z grupy glikokortykosteroidów doustnych, a 5,9 mln leki należące do grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Tabela 4.1 przedstawia liczbę pacjentów, którzy w jednym mie-

siącu kalendarzowym wykupili co najmniej po jednym opakowaniu zawierającym substancje z obu grup w podziale na liczbę miesięcy kalendarzowych, w których takie zdarzenie nastąpiło.

Spośród 6,4 mln osób przyjmujących glikokortykosteroidy doustne lub niesteroidowe leki przeciwzapalne 213,5 tys. osób (3,4%) w tym samym miesiącu co najmniej raz wykupiło leki z jednej jak i z drugiej grupy, a w przypadku 4,6 tys. z nich taka sytuacja zdarzyła się w co najmniej 6 miesiącach roku (Tabela 4.1).

**Tabela 4.1:** Liczba pacjentów z interakcją GKS + NLPZ wg liczby miesięcy kalendarzowych 2018 r.

Liczba miesięcy z interakcją	Liczba pacjentów	% osób z receptami od 1 lekarza <sup>1</sup>	% osób z przewlekłą lub długotrwałą polipragmazją <sup>2</sup>	Średni czas między realizacjami (dni) <sup>3</sup>	Liczba interakcji <sup>4</sup>	% interakcji na receptach od 1 lekarza
1	164 826	72,0%	7,8%	29	164 826	72,0%
2	25 039	91,0%	12,7%	25	50 078	80,2%
3	10 222	97,2%	14,7%	22	30 666	86,8%
4	5 515	98,8%	16,3%	20	22 060	90,9%
5	3 292	99,5%	17,0%	18	16 460	93,2%
6	2 029	99,9%	17,2%	16	12 174	94,4%
7	1 078	99,7%	17,3%	14	7 546	95,0%
8	623	100,0%	19,1%	13	4 984	95,2%
9	386	100,0%	19,9%	12	3 474	96,1%
10	248	100,0%	21,4%	11	2 480	97,3%
11	149	100,0%	14,8%	11	1 639	98,4%
12	97	100,0%	21,6%	10	1 164	98,5%
Ogółem	213 504	77,1%	9,3%	25	317 551	79,6%

<sup>1</sup> Są to pacjenci, którzy w co najmniej 1 miesiącu zrealizowali recepty na leki z obu grup wypisane przez jednego lekarza (jeden numer prawa wykonywania zawodu)

<sup>2</sup> Są to pacjenci wyodrębnieni ze względu na najwyższe ryzyko polipragmazji - opisani w części 3.1.4.

<sup>3</sup> Czas jest liczony tylko między realizacjami kolejnych recept na leki wywołujące interakcje (pominięte są sąsiadujące realizacje recept na leki z tej samej grupy)

<sup>4</sup> Interakcją określa się fakt wykupienia przez pacjenta leków z grup wywołujących interakcje w ciągu jednego miesiąca. Jest to iloczyn pierwszej i drugiej kolumny.

Źródło: obliczenia własne na podstawie danych NFZ

<sup>3</sup> prednizon, prednizolon, metyloprednizolon

<sup>4</sup> diklofenak, ibuprofen, celekoksyb, naproksen, etorykoksyb, piroksydam, meloksydam, ketoprofen, deksketoprofen, aceklofenak, lornoksydam, fenylobutazon, kwas mefenamowy, nimesulid

## Selektywne Inhibitory Zwrotnego Wychwytu Serotoniny lub Inhibitory zwrotnego Wychwytu Serotoniny i Noradrenaliny + Niesteroidowe Leki Przeciwzapalne

Łączenie SSRI<sup>5</sup> lub SNRI<sup>6</sup> z NLPZ zwiększa ryzyko wystąpienia krwawień z przewodu pokarmowego (Perahia et al., 2013)), dlatego wskazane jest wówczas leczenie gastroprotektoryjne. W 2018 roku 487,7 tys. osób wykupiło recepty refundowane na leki zawierające substancje z grupy selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny oraz inhibitory wy-

chwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny.

Spośród 6,2 mln osób przyjmujących leki SNRI lub SSRI lub niesteroidowe leki przeciwzapalne 62,7 tys. osób (1,0%) w tym samym miesiącu co najmniej raz wykupiło leki z jednej jak i z drugiej grupy, a w przypadku 1,1 tys. z nich taka sytuacja zdarzyła się w co najmniej 6 miesiącach roku (Tabela 4.2).

**Tabela 4.2:** Liczba pacjentów z interakcją SSRI/SNRI + NLPZ wg liczby miesięcy kalendarzowych 2018 r.

Liczba miesięcy z interakcją	Liczba pacjentów	% osób z receptami od 1 lekarza <sup>1</sup>	% osób z przewlekłą lub długotrwałą polipragmazją <sup>2</sup>	Średni czas między realizacjami (dni) <sup>3</sup>	Liczba interakcji <sup>4</sup>	% interakcji na receptach od 1 lekarza
1	45 951	37,4%	7,2%	33	45 951	37,4%
2	9 739	58,7%	11,5%	26	19 478	48,0%
3	3 346	72,4%	15,2%	22	10 038	58,0%
4	1 637	79,9%	17,9%	19	6 548	64,8%
5	893	84,2%	22,1%	17	4 465	71,1%
6	486	89,1%	24,9%	15	2 916	76,2%
7	244	89,3%	25,0%	13	1 708	79,9%
8	135	95,6%	27,4%	12	1 080	85,8%
9	95	94,7%	24,2%	11	855	84,7%
10	72	97,2%	23,6%	11	720	88,5%
11	50	94,0%	42,0%	10	550	87,1%
12	18	94,4%	27,8%	11	216	90,7%
Ogółem	62 666	45,3%	9,1%	27	94 525	49,0%

<sup>1</sup> Są to pacjenci, którzy w co najmniej 1 miesiącu zrealizowali recepty na leki z obu grup wypisane przez jednego lekarza (jeden numer prawa wykonywania zawodu)

<sup>2</sup> Są to pacjenci wyodrębnieni ze względu na najwyższe ryzyko polipragmazji - opisani w części 3.1.4.

<sup>3</sup> Czas jest liczony tylko między realizacjami kolejnych recept na leki wywołujące interakcje (pominięte są sąsiadujące realizacje recept na leki z tej samej grupy)

<sup>4</sup> Interakcją określa się fakt wykupienia przez pacjenta leków z grup wywołujących interakcje w ciągu jednego miesiąca. Jest to iloczyn pierwszej i drugiej kolumny.

Źródło: obliczenia własne na podstawie danych NFZ

## Lowastatyna lub Simwastatyna + Itrakonazol lub Mikonazol

<sup>5</sup> paroksetyna, fluoksetyna, citalopram, escitalopram

<sup>6</sup> duloksetyna, wenlafaksyna

Łączenie simwastatyny lub lowastatyny z niektórymi lekami przeciwgrzybicznymi istotnie zwiększa ryzyko rabdomiolizy, co może prowadzić do niewydolności nerek i śmierci (Venkatakrisnan et al., 2000). Łączenie tych leków jest bezwzględnie przeciwwskazane nawet wg polskiej charakterystyki (zaleca odstawienie statyny na 14 dni od zakończenia

leczenia, z uwagi na możliwy i niekontrolowany wzrost stężenia statyn we krwi).

Spośród 956 tys. osób przyjmujących leki simwastatynę lub lowastatynę 1,5 tys. osób (0,2%) w tym samym miesiącu co najmniej raz wykupiło leki z jednej jak i z drugiej grupy, a w przypadku 8 z nich taka sytuacja zdarzyła się w co najmniej 6 miesiącach roku (Tabela 4.3).

**Tabela 4.3:** Liczba pacjentów z interakcją lowastatyna lub simwastatyna + itrakonazol lub mikonazol wg liczby miesięcy kalendarzowych 2018 r.

Liczba miesięcy z interakcją	Liczba pacjentów	% osób z receptami od 1 lekarza <sup>1</sup>	% osób z przewlekłą lub długotrwałą polipragmazją <sup>2</sup>	Średni czas między realizacjami (dni) <sup>3</sup>	Liczba interakcji <sup>4</sup>	% interakcji na receptach od 1 lekarza
1	1 214	30,9%	11,0%	28	1 214	30,9%
2	182	33,5%	11,5%	23	364	29,4%
3	48	39,6%	10,4%	17	144	31,9%
4	14	64,3%	35,7%	19	56	60,7%
5	6	83,3%	0,0%	12	30	76,7%
6	6	50,0%	0,0%	14	36	38,9%
8	1	100,0%	0,0%	9	8	100,0%
11	1	100,0%	100,0%	13	11	100,0%
Ogółem	1 472	32,2%	11,2%	25	1 863	33,2%

<sup>1</sup> Są to pacjenci, którzy w co najmniej 1 miesiącu zrealizowali recepty na leki z obu grup wypisane przez jednego lekarza (jeden numer prawa wykonywania zawodu)

<sup>2</sup> Są to pacjenci wyodrębnieni ze względu na najwyższe ryzyko polipragmazji - opisani w części 3.1.4.

<sup>3</sup> Czas jest liczony tylko między realizacjami kolejnych recept na leki wywołujące interakcje (pominięte są sąsiadujące realizacje recept na leki z tej samej grupy)

<sup>4</sup> Interakcją określa się fakt wykupienia przez pacjenta leków z grup wywołujących interakcje w ciągu jednego miesiąca. Jest to iloczyn pierwszej i drugiej kolumny.

Źródło: obliczenia własne na podstawie danych NFZ

## Opioidy + Benzodiazepiny

Benzodiazepiny<sup>7</sup> w połączeniu z opioidami<sup>8</sup> znacząco zwiększają ryzyko depresji oddechowej, co może prowadzić nawet do śmierci (Jones i McAninch, 2015). Takie leczenie powinno być prowadzone przez jednego specjalistę i ściśle monitorowane. W 2018 roku 169,9 tys. osób wykupiło recepty refundo-

wane na leki zawierające substancje z grupy opioidów, a 28,8 tys. leki należące do grupy benzodiazepin.

Łącznie 586 pacjentów wykupiło w co najmniej jednym miesiącu w roku zarówno opioidy jak i benzodiazepiny (Tabela 4.4).

<sup>7</sup> alprazolamum, diazepamum, lorazepamum, temazepamum, bromazepam, bromazepamum

<sup>8</sup> kodeina, dihydrokodeina, morfina, oksykodon, buprenorfina, fentanyl

**Tabela 4.4:** Liczba pacjentów z interakcją opioidy + benzodiazepiny wg liczby miesięcy kalendarzowych 2018 r.

Liczba miesięcy z interakcją	Liczba pacjentów	% osób z receptami od 1 lekarza <sup>1</sup>	% osób z przewlekłą lub długotrwałą polipragmazją <sup>2</sup>	Średni czas między realizacjami (dni) <sup>3</sup>	Liczba interakcji <sup>4</sup>	% interakcji na receptach od 1 lekarza
1	481	68,0%	19,5%	15	481	68,0%
2	47	78,7%	31,9%	20	94	70,2%
3	18	94,4%	27,8%	18	54	87,0%
4	14	85,7%	57,1%	18	56	76,8%
5	9	88,9%	44,4%	14	45	84,4%
6	4	100,0%	50,0%	11	24	91,7%
7	6	100,0%	16,7%	9	42	97,6%
8	3	100,0%	0,0%	10	24	95,8%
10	1	100,0%	0,0%	9	10	100,0%
11	2	100,0%	0,0%	7	22	63,6%
12	1	100,0%	0,0%	9	12	100,0%
Ogółem	586	71,3%	22,0%	15	864	74,4%

<sup>1</sup> Są to pacjenci, którzy w co najmniej 1 miesiącu zrealizowali recepty na leki z obu grup wypisane przez jednego lekarza (jeden numer prawa wykonywania zawodu)

<sup>2</sup> Są to pacjenci wyodrębnieni ze względu na najwyższe ryzyko polipragmazji - opisani w części 3.1.4.

<sup>3</sup> Czas jest liczony tylko między realizacjami kolejnych recept na leki wywołujące interakcje (pominięte są sąsiadujące realizacje recept na leki z tej samej grupy)

<sup>4</sup> Interakcją określa się fakt wykupienia przez pacjenta leków z grup wywołujących interakcje w ciągu jednego miesiąca. Jest to iloczyn pierwszej i drugiej kolumny.

Źródło: obliczenia własne na podstawie danych NFZ

## Opioidy + Gabapentyna lub Pregabalina

Gabapentyna i pregabalina w połączeniu z opioidami znacząco zwiększa ryzyko depresji oddechowej, co może prowadzić nawet do śmierci (Gomes et al., 2017). Takie leczenie powinno być prowadzone przez jednego specjalistę i ściśle monitorowane. W 2018 roku 169,9 tys. osób wykupiło recepty refundowane na leki zawierające substancje opioidowe, a 77,8 tys. leki z gabapentyną lub pre-

gabaliną.

Spośród 225,9 tys. osób przyjmujących opioidy lub gabapentynę lub pregabalinę 17,1 tys. osób (7,6%) w tym samym miesiącu co najmniej raz wykupiło leki z jednej jak i z drugiej grupy, a w przypadku 1,3 tys. z nich taka sytuacja zdarzyła się w co najmniej 6 miesiącach roku (Tabela 4.5).

**Tabela 4.5:** Liczba pacjentów z interakcją opioidy + gabapentyna lub pregabalina wg liczby miesięcy kalendarzowych 2018 r.

Liczba miesięcy z interakcją	Liczba pacjentów	% osób z receptami od 1 lekarza <sup>1</sup>	% osób z przewlekłą lub długotrwałą polipragmazją <sup>2</sup>	Średni czas między realizacjami (dni) <sup>3</sup>	Liczba interakcji <sup>4</sup>	% interakcji na receptach od 1 lekarza
1	9 470	79,4%	14,2%	17	9 470	79,4%
2	3 067	95,1%	15,7%	14	6 134	84,8%
3	1 553	97,2%	19,1%	14	4 659	84,9%
4	1 061	98,4%	22,3%	14	4 244	87,5%
5	653	99,2%	25,1%	13	3 265	89,2%
6	481	98,5%	22,5%	13	2 886	88,5%
7	327	98,8%	29,7%	11	2 289	90,0%
8	205	99,5%	26,8%	11	1 640	91,4%
9	147	99,3%	22,4%	11	1 323	93,5%
10	91	97,8%	34,1%	10	910	90,9%
11	51	100,0%	21,6%	9	561	95,4%
12	12	100,0%	33,3%	8	144	95,1%
Ogółem	17 118	87,3%	16,7%	14	37 525	85,7%

<sup>1</sup> Są to pacjenci, którzy w co najmniej 1 miesiącu zrealizowali recepty na leki z obu grup wypisane przez jednego lekarza (jeden numer prawa wykonywania zawodu)

<sup>2</sup> Są to pacjenci wyodrębnieni ze względu na najwyższe ryzyko polipragmazji - opisani w części 3.1.4.

<sup>3</sup> Czas jest liczony tylko między realizacjami kolejnych recept na leki wywołujące interakcje (pominięte są sąsiadujące realizacje recept na leki z tej samej grupy)

<sup>4</sup> Interakcją określa się fakt wykupienia przez pacjenta leków z grup wywołujących interakcje w ciągu jednego miesiąca. Jest to iloczyn pierwszej i drugiej kolumny.

Źródło: obliczenia własne na podstawie danych NFZ

## Leki przeciwplatekcyjne + Niesteroidowe Leki Przeciwzapalne

Połączenie leków przeciwplatekcyjnych<sup>9</sup> z NLPZ zwiększa ryzyko krwawień do światła przewodu pokarmowego (Zaremba et al., 2012). Wymagane jest wówczas stosowanie gastroprotekcji. W 2018 roku 156,3 tys. osób wykupiło recepty refundowane na leki przeciwplatekcyjne, a 5,9 mln niesteroidowe leki

przeciwzapalne.

Spośród 6,0 mln osób przyjmujących leki przeciwplatekcyjne 22,6 tys. osób (0,38%) w tym samym miesiącu co najmniej raz wykupiło leki z jednej jak i z drugiej grupy, a w przypadku 576 z nich miało to miejsce w co najmniej 6 miesiącach roku (Tabela 4.6).

<sup>9</sup>tiklopidyna, klopidogrel, tikagrelol, prasugrel

**Tabela 4.6:** Liczba pacjentów z interakcją leki przeciwplatek + NLPZ wg liczby miesięcy kalendarzowych 2018 r.

Liczba miesięcy z interakcją	Liczba pacjentów	% osób z receptami od 1 lekarza <sup>1</sup>	% osób z przewlekłą lub długotrwałą polipragmazją <sup>2</sup>	Średni czas między realizacjami (dni) <sup>3</sup>	Liczba interakcji <sup>4</sup>	% interakcji na receptach od 1 lekarza
1	15 972	62,4%	25,9%	30	15 972	62,4%
2	3 542	88,3%	32,7%	24	7 084	74,6%
3	1 418	94,9%	37,8%	21	4 254	81,1%
4	740	98,2%	40,7%	19	2 960	87,9%
5	381	99,0%	40,2%	18	1 905	89,5%
6	253	99,6%	38,3%	16	1 518	93,4%
7	135	100,0%	43,0%	15	945	94,1%
8	88	98,9%	53,4%	14	704	93,6%
9	42	100,0%	47,6%	14	378	95,2%
10	30	100,0%	50,0%	13	300	96,3%
11	16	100,0%	56,2%	13	176	98,3%
12	12	100,0%	58,3%	12	144	99,3%
Ogółem	22 629	71,3%	28,9%	25	36 340	74,2%

<sup>1</sup> Są to pacjenci, którzy w co najmniej 1 miesiącu zrealizowali recepty na leki z obu grup wypisane przez jednego lekarza (jeden numer prawa wykonywania zawodu)

<sup>2</sup> Są to pacjenci wyodrębnieni ze względu na najwyższe ryzyko polipragmazji - opisani w części 3.1.4.

<sup>3</sup> Czas jest liczony tylko między realizacjami kolejnych recept na leki wywołujące interakcje (pominięte są sąsiadujące realizacje recept na leki z tej samej grupy)

<sup>4</sup> Interakcją określa się fakt wykupienia przez pacjenta leków z grup wywołujących interakcje w ciągu jednego miesiąca. Jest to iloczyn pierwszej i drugiej kolumny.

Źródło: obliczenia własne na podstawie danych NFZ

## Klarytromycyna lub Erytromycyna + Simwastatyna lub Lowastatyna

Łączenie klarytromycyny lub erytromycyny z simwastatyną lub lowastatyną istotnie zwiększa ryzyko rhabdmiolizy, czyli uszkodzenia mięśni, co może prowadzić do niewydolności nerek i śmierci (Grunden i Fisher, 1997). Leczenie może wymagać odstawienia statyny na pewien okres czasu (wg ChPL 2 tygodnie). W 2018 roku 1,4 mln osób wykupiło recepty

refundowane na leki zawierające klarytromycynę lub erytromycynę, a 776,1 leki z substancją simwastatyną lub lowastatyną.

Spośród 2,1 mln osób przyjmujących leki z jednej lub z drugiej grupy 11,9 tys. w tym samym miesiącu co najmniej raz wykupiło leki z jednej jak i z drugiej grupy (Tabela 4.7).

**Tabela 4.7:** Liczba pacjentów z interakcją klarytromycyna lub erytromycyna + simwastatyna lub lowastatyna wg liczby miesięcy kalendarzowych 2018 r.

Liczba miesięcy z interakcją	Liczba pacjentów	% osób z receptami od 1 lekarza <sup>1</sup>	% osób z przewlekłą lub długotrwałą polipragmazją <sup>2</sup>	Średni czas między realizacjami (dni) <sup>3</sup>	Liczba interakcji <sup>4</sup>	% interakcji na receptach od 1 lekarza
1	11 327	63,7%	13,1%	26	11 327	63,7%
2	468	86,5%	23,9%	22	936	72,1%
3	47	91,5%	36,2%	19	141	67,4%
4	3	100,0%	66,7%	14	12	83,3%
5	8	75,0%	25,0%	16	40	72,5%
7	1	100,0%	100,0%	14	7	100,0%
8	1	100,0%	100,0%	14	8	100,0%
Ogółem	11 855	64,7%	13,6%	25	12 471	64,4%

<sup>1</sup> Są to pacjenci, którzy w co najmniej 1 miesiącu zrealizowali recepty na leki z obu grup wypisane przez jednego lekarza (jeden numer prawa wykonywania zawodu)

<sup>2</sup> Są to pacjenci wyodrębnieni ze względu na najwyższe ryzyko polipragmazji - opisani w części 3.1.4.

<sup>3</sup> Czas jest liczony tylko między realizacjami kolejnych recept na leki wywołujące interakcje (pominięte są sąsiadujące realizacje recept na leki z tej samej grupy)

<sup>4</sup> Interakcją określa się fakt wykupienia przez pacjenta leków z grup wywołujących interakcje w ciągu jednego miesiąca. Jest to iloczyn pierwszej i drugiej kolumny.

Źródło: obliczenia własne na podstawie danych NFZ

## Warfaryna lub Acenokumarol + Antybiotyki lub Chemioterapeutyki

Łączenie antagonistów witaminy K z niektórymi antybiotykami<sup>10</sup> znacząco wpływa na wzrost czasu krzepnięcia wyrażonego przez INR, co może prowadzić do krwotoków wewnętrznych (Baillargeon et al., 2012). Po włączeniu wymienionych leków wymagana jest dodatkowa kontrola INR. W 2018 roku 380,2 tys. osób wykupiło recepty refundowane na leki zawierające substancje z grupy antagoni-

ści witaminy K, a 1,9 mln na leki należące do grupy antybiotyków i chemioterapeutyków.

Spośród 2,2 mln osób przyjmujących leki z grupy antagonistów witaminy K lub antybiotyki lub chemioterapeutyki prawie 6,0 tys. osób przyjmowało w jednym miesiącu kalendarzowym leki zarówno z jednej jak i z drugiej grupy (Tabela 4.8).

**Tabela 4.8:** Liczba pacjentów z interakcją warfaryna lub acenokumarol + antybiotyki lub chemioterapeutyki wg liczby miesięcy kalendarzowych 2018 r.

Liczba miesięcy z interakcją	Liczba pacjentów	% osób z receptami od 1 lekarza <sup>1</sup>	% osób z przewlekłą lub długotrwałą polipragmazją <sup>2</sup>	Średni czas między realizacjami (dni) <sup>3</sup>	Liczba interakcji <sup>4</sup>	% interakcji na receptach od 1 lekarza
1	5 747	59,3%	23,6%	36	5 747	59,3%
2	202	74,3%	33,7%	30	404	60,9%

<sup>10</sup>klarytromycyna, erytromycyna, kotrymoksazol

**Tabela 4.8:** Liczba pacjentów z interakcją warfaryna lub acenokumarol + antybiotyki lub chemioterapeutyki wg liczby miesięcy kalendarzowych 2018 r. - cd.

Liczba miesięcy z interakcją	Liczba pacjentów	% osób z receptami od 1 lekarza <sup>1</sup>	% osób z przewlekłą lub długotrwałą polipragmazją <sup>2</sup>	Średni czas między realizacjami (dni) <sup>3</sup>	Liczba interakcji <sup>4</sup>	% interakcji na receptach od 1 lekarza
3	35	100,0%	20,0%	24	105	90,5%
4	5	80,0%	20,0%	14	20	70,0%
5	2	100,0%	0,0%	19	10	100,0%
6	2	100,0%	0,0%	15	12	83,3%
Ogółem	5 993	60,1%	23,9%	36	6 298	60,1%

<sup>1</sup> Są to pacjenci, którzy w co najmniej 1 miesiącu zrealizowali recepty na leki z obu grup wypisane przez jednego lekarza (jeden numer prawa wykonywania zawodu)

<sup>2</sup> Są to pacjenci wyodrębnieni ze względu na najwyższe ryzyko polipragmazji - opisani w części 3.1.4.

<sup>3</sup> Czas jest liczony tylko między realizacjami kolejnych recept na leki wywołujące interakcje (pominięte są sąsiadujące realizacje recept na leki z tej samej grupy)

<sup>4</sup> Interakcją określa się fakt wykupienia przez pacjenta leków z grup wywołujących interakcje w ciągu jednego miesiąca. Jest to iloczyn pierwszej i drugiej kolumny.

Źródło: obliczenia własne na podstawie danych NFZ

## Cyprofloksacyna lub Norfloksacyna + Teofilina

Niektóre fluorochinolony<sup>11</sup> znacznie zwiększają biodostępność teofiliny, co może skutkować zatruciem (Raouf et al., 1987). Jest to interakcja istotna, wymagająca zamiany wymienionych fluorochinolonów lub obniżenia dawki teofiliny. W 2018 roku 1,2 mln osób wykupiło recepty refundowane na leki zawie-

rające substancje z grupy fluorochinolonów, a 334 tys. leki zawierające teofilinę.

Spośród 1,5 mln pacjentów kupujących leki z jednej lub z drugiej grupy 19,5 tys. wykupiło w co najmniej jednym miesiącu kalendarzowym leki zarówno z jednej jak i z drugiej grupy (Tabela 4.9).

**Tabela 4.9:** Liczba pacjentów z interakcją cyprofloksacyna/norfloksacyna + teofilina wg liczby miesięcy kalendarzowych 2018 r.

Liczba miesięcy z interakcją	Liczba pacjentów	% osób z receptami od 1 lekarza <sup>1</sup>	% osób z przewlekłą lub długotrwałą polipragmazją <sup>2</sup>	Średni czas między realizacjami (dni) <sup>3</sup>	Liczba interakcji <sup>4</sup>	% interakcji na receptach od 1 lekarza
1	17 769	65,7%	27,7%	25	17 769	65,7%
2	1 381	79,7%	41,4%	23	2 762	64,1%
3	256	93,8%	47,7%	20	768	72,9%
4	81	93,8%	46,9%	18	324	79,0%
5	30	96,7%	46,7%	16	150	83,3%
6	8	87,5%	62,5%	15	48	62,5%
7	5	100,0%	60,0%	14	35	88,6%

<sup>11</sup>cyprofloksacyna, norfloksacyna



**Tabela 4.9:** Liczba pacjentów z interakcją cyprofloksacyna/norfloksacyna + teofilina wg liczby miesięcy kalendarzowych 2018 r. - cd.

Liczba miesięcy z interakcją	Liczba pacjentów	% osób z receptami od 1 lekarza <sup>1</sup>	% osób z przewlekłą lub długotrwałą polipragmazją <sup>2</sup>	Średni czas między realizacjami (dni) <sup>3</sup>	Liczba interakcji <sup>4</sup>	% interakcji na receptach od 1 lekarza
8	2	100,0%	100,0%	15	16	93,8%
9	5	80,0%	60,0%	13	45	80,0%
10	1	100,0%	100,0%	14	10	100,0%
11	1	100,0%	100,0%	14	11	90,9%
12	2	50,0%	100,0%	14	24	45,8%
Ogółem	19 541	67,3%	29,1%	24	21 962	66,2%

<sup>1</sup> Są to pacjenci, którzy w co najmniej 1 miesiącu zrealizowali recepty na leki z obu grup wypisane przez jednego lekarza (jeden numer prawa wykonywania zawodu)

<sup>2</sup> Są to pacjenci wyodrębnieni ze względu na najwyższe ryzyko polipragmazji - opisani w części 3.1.4.

<sup>3</sup> Czas jest liczony tylko między realizacjami kolejnych recept na leki wywołujące interakcje (pominięte są sąsiadujące realizacje recept na leki z tej samej grupy)

<sup>4</sup> Interakcją określa się fakt wykupienia przez pacjenta leków z grup wywołujących interakcje w ciągu jednego miesiąca. Jest to iloczyn pierwszej i drugiej kolumny.

Źródło: obliczenia własne na podstawie danych NFZ

## Niesteroidowe Leki Przeciwzapalne + Niesteroidowe Leki Przeciwzapalne

Jednoczesne systemowe przyjmowanie więcej niż jednego leku z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych jest zawsze przeciwwskazane (O'Mahony et al., 2015). Takie leczenie zwiększa ryzyko efektów ubocznych: krwawień z przewodu pokarmowego i niewydolności nerek, bez osiągnięcia efektu synergistycznego.

W 2018 roku spośród 5,9 mln osób, które wykupiły leki z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych 538,6 tys. (9,2%) w co najmniej jednym miesiącu wykupiło co najmniej 2 substancje z tej grupy, a 3,4 tys. (0,06%) wykupywało co najmniej 2 substancje przez co najmniej 6 miesięcy w roku (Tabela 4.10).

**Tabela 4.10:** Liczba pacjentów z interakcją NLPZ + NLPZ wg liczby miesięcy kalendarzowych 2018 r.

Liczba miesięcy z interakcją	Liczba pacjentów	% osób z receptami od 1 lekarza <sup>1</sup>	% osób z przewlekłą lub długotrwałą polipragmazją <sup>2</sup>	Średni czas między realizacjami (dni) <sup>3</sup>	Liczba interakcji <sup>4</sup>	% interakcji na receptach od 1 lekarza
1	462 379	72,4%	5,2%	35	462 379	72,4%
2	51 461	92,1%	9,8%	31	102 922	79,7%
3	13 501	97,5%	14,1%	26	40 503	86,0%
4	5 246	99,1%	17,8%	22	20 984	90,2%
5	2 639	99,5%	18,9%	20	13 195	92,8%
6	1 449	99,7%	21,5%	18	8 694	94,7%

**Tabela 4.10:** Liczba pacjentów z interakcją NLPZ + NLPZ wg liczby miesięcy kalendarzowych 2018 r. - cd.

Liczba miesięcy z interakcją	Liczba pacjentów	% osób z receptami od 1 lekarza <sup>1</sup>	% osób z przewlekłą lub długotrwałą polipragmazją <sup>2</sup>	Średni czas między realizacjami (dni) <sup>3</sup>	Liczba interakcji <sup>4</sup>	% interakcji na receptach od 1 lekarza
7	790	99,9%	25,6%	16	5 530	95,7%
8	474	100,0%	26,6%	14	3 792	96,1%
9	312	100,0%	24,0%	13	2 808	97,0%
10	186	100,0%	25,3%	12	1 860	97,2%
11	118	100,0%	24,6%	11	1 298	98,5%
12	85	100,0%	37,6%	9	1 020	99,2%
Ogółem	538 640	75,4%	6,2%	32	664 985	76,2%

<sup>1</sup> Są to pacjenci, którzy w co najmniej 1 miesiącu zrealizowali recepty na leki z obu grup wypisane przez jednego lekarza (jeden numer prawa wykonywania zawodu)

<sup>2</sup> Są to pacjenci wyodrębnieni ze względu na najwyższe ryzyko polipragmazji - opisani w części 3.1.4.

<sup>3</sup> Czas jest liczony tylko między realizacjami kolejnych recept na leki wywołujące interakcje (pominięte są sąsiadujące realizacje recept na leki z tej samej grupy)

<sup>4</sup> Interakcją określa się fakt wykupienia przez pacjenta leków z grup wywołujących interakcje w ciągu jednego miesiąca. Jest to iloczyn pierwszej i drugiej kolumny.

Źródło: obliczenia własne na podstawie danych NFZ

## Cholinotyki + Cholinotyki

Stosowanie kilku leków o aktywności antycholinergicznej (leki na nietrzymanie moczu, leki przeciwko zespołom parkinsonowskim, leki rozkurczające mięśnie gładkie, antydepresanty, antyhistaminiki I generacji, leki przeciwpsychotyczne) zwiększa ryzyko zapaść, suchości w ustach, zatrzymania moczu, pogłębienia demencji i zaburzeń funkcji poznawczych oraz upadków. U osób starszych (> 65 r.ż.) stosowanie więcej niż jednego leku o takiej aktywności jest uznane za niewłaściwe według wszystkich uznanych towarzystw geriatrycz-

nych (American Geriatrics Society (2019)).

Spośród pacjentów przyjmujących leki antycholinergiczne 21,4 tys. w co najmniej jednym miesiącu wkupiło leki z dwoma substancjami o tym działaniu, a 2,9 tys. wykupiło te leki przez co najmniej 6 miesięcy w roku. Natomiast wśród pacjentów mających 65 lub więcej lat przyjmujących leki z tej grupy 6,3 tys. pacjentów w jednym miesiącu co najmniej raz wykupiło co najmniej 2 substancje o tym działaniu, a 593 pacjentów wykupywało je przez co najmniej 6 miesięcy w roku (Tabela 4.11).

**Tabela 4.11:** Liczba pacjentów z interakcją cholinotyki + cholinotyki wg liczby miesięcy kalendarzowych 2018 r.

Liczba miesięcy z interakcją	Liczba pacjentów 65+	% osób z receptami od 1 lekarza <sup>1</sup>	% osób z przewlekłą lub długotrwałą polipragmazją <sup>2</sup>	Średni czas między realizacjami (dni) <sup>3</sup>	Liczba interakcji <sup>4</sup>	% interakcji na receptach od 1 lekarza
1	2 840	65,5%	25,2%	32	2 840	65,5%

**Tabela 4.11:** Liczba pacjentów z interakcją cholinotyk + cholinotyk wg liczby miesięcy kalendarzowych 2018 r. - cd.

Liczba miesięcy z interakcją	Liczba pacjentów 65+	% osób z receptami od 1 lekarza <sup>1</sup>	% osób z przewlekłą lub długotrwałą polipragmazją <sup>2</sup>	Średni czas między realizacjami (dni) <sup>3</sup>	Liczba interakcji <sup>4</sup>	% interakcji na receptach od 1 lekarza
2	1 060	82,0%	27,4%	28	2 120	75,8%
3	772	91,6%	22,7%	25	2 316	86,7%
4	631	96,2%	23,3%	23	2 524	92,6%
5	428	97,4%	24,3%	21	2 140	94,5%
6	269	97,4%	27,1%	18	1 614	94,6%
7	137	97,1%	27,0%	15	959	94,4%
8	63	98,4%	27,0%	14	504	95,8%
9	62	100,0%	30,6%	13	558	99,3%
10	28	96,4%	25,0%	13	280	93,9%
11	26	96,2%	30,8%	12	286	94,8%
12	8	100,0%	25,0%	11	96	100,0%
Ogółem	6 324	79,7%	25,2%	23	16 237	85,8%

<sup>1</sup> Są to pacjenci, którzy w co najmniej 1 miesiącu zrealizowali recepty na leki z obu grup wypisane przez jednego lekarza (jeden numer prawa wykonywania zawodu)

<sup>2</sup> Są to pacjenci wyodrębnieni ze względu na najwyższe ryzyko polipragmazji - opisani w części 3.1.4.

<sup>3</sup> Czas jest liczony tylko między realizacjami kolejnych recept na leki wywołujące interakcje (pominięte są sąsiadujące realizacje recept na leki z tej samej grupy)

<sup>4</sup> Interakcją określa się fakt wykupienia przez pacjenta leków z grup wywołujących interakcje w ciągu jednego miesiąca. Jest to iloczyn pierwszej i drugiej kolumny.

Źródło: obliczenia własne na podstawie danych NFZ

## Warfaryna lub Acenokumarol + Niesteroidowe Leki Przeciwzapalne

Łączenie warfaryny lub acenokumarolu z NLPZ, choć powszechne, znacznie zwiększa ryzyko krwawień do światła przewodu pokarmowego (Battistella et al., 2005) i wymaga leczenia osłonowego, a także odpowiednich zaleceń żywieniowych dotyczących diety bogatej w witaminę K.

Spośród 6,2 mln pacjentów przyjmujących leki z grupy antagonistów witaminy K lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych 46,6 tys. w jednym miesiącu wykupiło leki zarówno z jednej jak i z drugiej grupy, z czego w przypadku 300 taka sytuacja miała miejsca co najmniej w 6 miesiącach roku (Tabela 4.12).

**Tabela 4.12:** Liczba pacjentów z interakcją warfaryna/acenokumarol + NLPZ wg liczby miesięcy kalendarzowych 2018 r.

Liczba miesięcy z interakcją	Liczba pacjentów	% osób z receptami od 1 lekarza <sup>1</sup>	% osób z przewlekłą lub długotrwałą polipragmazją <sup>2</sup>	Średni czas między realizacjami (dni) <sup>3</sup>	Liczba interakcji <sup>4</sup>	% interakcji na receptach od 1 lekarza
1	34 048	65,5%	21,9%	39	34 048	65,5%

**Tabela 4.12:** Liczba pacjentów z interakcją warfaryna/acenokumarol + NLPZ wg liczby miesięcy kalendarzowych 2018 r. - cd.

Liczba miesięcy z interakcją	Liczba pacjentów	% osób z receptami od 1 lekarza <sup>1</sup>	% osób z przewlekłą lub długotrwałą polipragmazją <sup>2</sup>	Średni czas między realizacjami (dni) <sup>3</sup>	Liczba interakcji <sup>4</sup>	% interakcji na receptach od 1 lekarza
2	7 775	91,0%	26,0%	30	15 550	80,2%
3	2 799	97,2%	30,2%	24	8 397	87,9%
4	1 201	99,3%	34,9%	20	4 804	91,8%
5	459	99,3%	35,5%	18	2 295	93,9%
6	191	100,0%	35,6%	16	1 146	96,1%
7	63	100,0%	38,1%	14	441	96,6%
8	30	100,0%	16,7%	13	240	93,8%
9	6	100,0%	66,7%	13	54	100,0%
10	4	100,0%	50,0%	10	40	100,0%
11	4	100,0%	75,0%	10	44	95,5%
12	2	100,0%	50,0%	9	24	100,0%
Ogółem	46 582	73,1%	23,6%	33	67 083	75,5%

<sup>1</sup> Są to pacjenci, którzy w co najmniej 1 miesiącu zrealizowali recepty na leki z obu grup wypisane przez jednego lekarza (jeden numer prawa wykonywania zawodu)

<sup>2</sup> Są to pacjenci wyodrębnieni ze względu na najwyższe ryzyko polipragmazji - opisani w części 3.1.4.

<sup>3</sup> Czas jest liczony tylko między realizacjami kolejnych recept na leki wywołujące interakcje (pominięte są sąsiadujące realizacje recept na leki z tej samej grupy)

<sup>4</sup> Interakcją określa się fakt wykupienia przez pacjenta leków z grup wywołujących interakcje w ciągu jednego miesiąca. Jest to iloczyn pierwszej i drugiej kolumny.

Źródło: obliczenia własne na podstawie danych NFZ

## Antagoniści Receptora Angiotensyny lub Inhibitory Konwertazy Angiotensyny + Diuretyki + Niesteroïdowe Leki Przeciwpalne

Interakcja znana jako *triple whammy*, czyli interakcja potrójnej kaskady zwiększająca ryzyko niewydolności nerek oznacza połączenie leków z grup: ARB<sup>12</sup>/ACEI<sup>13</sup> + diuretyki<sup>14</sup> + NLPZ (Loboz i Shenfield, 2005). Wskazane jest stosowanie innego leku przeciwbólowego oraz zalecenie żywieniowe (zwiększenie spożycia płynów). W 2018 roku 6,5 mln osób wy-

kupiło leki z grupy ARB/ACEI, 4,283 mln z grupy diuretyków a z 5,9 grupy NLPZ.

Spośród 11 mln pacjentów przyjmujących ARB/ACEI, diuretyki lub NLPZ 660,6 w co najmniej jednym miesiącu wykupiło leki ze wszystkich trzech grup, z czego 23,6 tys. (6,0%) osób w co najmniej 6 miesiącach w roku (Tabela 4.13).

<sup>12</sup>walsartan, losartan, telmisartan, irbesartan, kandesartan

<sup>13</sup>enalapril, ramipryl, chinapryl, perindopryl, zofenopryl

<sup>14</sup>hydrochlorotiazyd, indapamid, spironolakton, eplerenon, klopamid, furosemid, torasemid

**Tabela 4.13:** Liczba pacjentów z interakcją *triple whammy* wg liczby miesięcy kalendarzowych 2018 r.

Liczba miesięcy z interakcją	Liczba pacjentów	% osób z receptami od 1 lekarza <sup>1</sup>	% osób z przewlekłą lub długotrwałą polipragmazją <sup>2</sup>	Średni czas między realizacjami (dni) <sup>3</sup>	Liczba interakcji <sup>4</sup>	% interakcji na receptach od 1 lekarza
1	419 682	68,7%	11,3%	20	419 682	68,7%
2	120 004	89,5%	14,1%	17	240 008	77,6%
3	52 526	96,2%	16,5%	16	157 578	84,4%
4	28 245	98,5%	18,6%	14	112 980	89,1%
5	16 538	99,2%	20,8%	13	82 690	92,1%
6	10 190	99,5%	21,9%	12	61 140	94,0%
7	5 141	99,6%	24,5%	11	35 987	94,8%
8	3 133	99,7%	26,6%	10	25 064	95,5%
9	2 081	99,9%	28,3%	9	18 729	96,1%
10	1 457	99,8%	29,0%	9	14 570	97,2%
11	1 013	100,0%	31,0%	9	11 143	97,8%
12	629	99,8%	28,8%	8	7 548	98,6%
Ogółem	660 639	77,8%	13,3%	17	1 187 119	80,0%

<sup>1</sup> Są to pacjenci, którzy w co najmniej 1 miesiącu zrealizowali recepty na leki z obu grup wypisane przez jednego lekarza (jeden numer prawa wykonywania zawodu)

<sup>2</sup> Są to pacjenci wyodrębnieni ze względu na najwyższe ryzyko polipragmazji - opisani w części 3.1.4.

<sup>3</sup> Czas jest liczony tylko między realizacjami kolejnych recept na leki wywołujące interakcje (pominięte są sąsiadujące realizacje recept na leki z tej samej grupy)

<sup>4</sup> Interakcją określa się fakt wykupienia przez pacjenta leków z grup wywołujących interakcje w ciągu jednego miesiąca. Jest to iloczyn pierwszej i drugiej kolumny.

Źródło: obliczenia własne na podstawie danych NFZ

## Leki hipotensyjne + Niesteroidowe Leki Przeciwzapalne

Łączenie leków hipotensyjnych (sartany, inhibitory konwertazy angiotensyny lub beta-blokery) z NLPZ pogarsza kontrolę ciśnienia – obserwowane są znaczne wzrosty, najczęściej od 7 dnia stosowania kombinacji (Seymour i Routledge, 1998). W 2018 roku 7,3 mln osób wykupiło recepty refundowane na leki zawierające substancje z grupy leków hipotensyjnych, a 5,9 mln leki należące do grupy

niesteroidowych leków przeciwzapalnych.

Spośród 10,8 mln osób kupujących leki hipotensyjne lub niesteroidowe leki przeciwzapalne 1,6 mln osób wykupiło w co najmniej jednym miesiącu leki z jednej jak i z drugiej grupy, z czego 62,8 tys. osób wykupywały leki z jednej jak i drugiej grupy w co najmniej 6 miesiącach w roku (Tabela 4.14).

**Tabela 4.14:** Liczba pacjentów z interakcją leki hipotensyjne + NLPZ wg liczby miesięcy kalendarzowych 2018 r.

Liczba miesięcy z interakcją	Liczba pacjentów	% osób z receptami od 1 lekarza <sup>1</sup>	% osób z przewlekłą lub długotrwałą polipragmazją <sup>2</sup>	Średni czas między realizacjami (dni) <sup>3</sup>	Liczba interakcji <sup>4</sup>	% interakcji na receptach od 1 lekarza
1	992 914	69,1%	8,1%	29	992 914	69,1%
2	290 676	89,2%	10,9%	24	581 352	76,9%
3	126 927	96,1%	13,4%	21	380 781	83,7%
4	69 148	98,4%	15,6%	19	276 592	88,5%
5	41 074	99,3%	18,0%	17	205 370	91,4%
6	26 243	99,6%	19,8%	16	157 458	93,6%
7	13 719	99,7%	22,6%	14	96 033	94,4%
8	8 361	99,8%	24,9%	12	66 888	95,4%
9	5 784	99,9%	25,5%	12	52 056	96,3%
10	4 047	100,0%	26,7%	11	40 470	97,1%
11	2 888	99,9%	29,5%	10	31 768	97,7%
12	1 794	99,9%	29,0%	10	21 528	98,7%
Ogółem	1 583 575	78,3%	10,2%	23	2 903 210	80,2%

<sup>1</sup> Są to pacjenci, którzy w co najmniej 1 miesiącu zrealizowali recepty na leki z obu grup wypisane przez jednego lekarza (jeden numer prawa wykonywania zawodu)

<sup>2</sup> Są to pacjenci wyodrębnieni ze względu na najwyższe ryzyko polipragmazji - opisani w części 3.1.4.

<sup>3</sup> Czas jest liczony tylko między realizacjami kolejnych recept na leki wywołujące interakcje (pominięte są sąsiadujące realizacje recept na leki z tej samej grupy)

<sup>4</sup> Interakcją określa się fakt wykupienia przez pacjenta leków z grup wywołujących interakcje w ciągu jednego miesiąca. Jest to iloczyn pierwszej i drugiej kolumny.

Źródło: obliczenia własne na podstawie danych NFZ

## Leki podnoszące stężenie potasu + Kotrymoksazol (Sulfametoksazol + Trymetoprym)

Łączenie kotrymoksazolu lub samego trymetoprymu istotnie zwiększa ryzyko niebezpiecznych wzrostów stężenia potasu we krwi. Do leków podnoszących stężenie potasu zalicza się antagoniści aldosteronu<sup>15</sup>, sartany<sup>16</sup> oraz inhibitory konwertazy angiotensyny<sup>17</sup> (Baxter i Preston, 2010). W 2018 roku 6,7 mln osób wykupiło recepty refundowane na leki zawierające substancje z grupy leki podno-

szące stężenie potasu, a 579,7 tys. leki należące do grupy kotrymoksazol (sulfametazol + trymetoprym).

Spośród 7,2 mln osób, które wykupiły lek z jednej lub drugiej grupy 51,2 tys. pacjentów w jednym miesiącu wykupiło leki z jednej jak i z drugiej grupy, a w przypadku 224 taka sytuacja miała miejsce w co najmniej 6 miesiącach. (Tabela 4.15).

<sup>15</sup>spironolakton, eplerenon

<sup>16</sup>walsartan, losartan, telmisartan, irbesartan, kandesartan

<sup>17</sup>enalapril, ramipryl, chinapryl, perindopryl, zofenopryl

**Tabela 4.15:** Liczba pacjentów z interakcją leki podnoszące stężenie potasu + kotrymoksazol wg liczby miesięcy kalendarzowych 2018 r.

Liczba miesięcy z interakcją	Liczba pacjentów	% osób z receptami od 1 lekarza <sup>1</sup>	% osób z przewlekłą lub długotrwałą polipragmazją <sup>2</sup>	Średni czas między realizacjami (dni) <sup>3</sup>	Liczba interakcji <sup>4</sup>	% interakcji na receptach od 1 lekarza
1	45 929	61,7%	14,0%	25	45 929	61,7%
2	3 510	80,4%	17,4%	22	7 020	68,1%
3	943	88,8%	17,4%	19	2 829	74,3%
4	392	91,6%	21,2%	17	1 568	77,7%
5	202	93,6%	21,8%	15	1 010	80,9%
6	105	98,1%	21,9%	14	630	85,2%
7	60	96,7%	25,0%	14	420	79,5%
8	28	100,0%	14,3%	11	224	90,2%
9	13	100,0%	23,1%	10	117	77,8%
10	9	88,9%	11,1%	11	90	80,0%
11	7	100,0%	28,6%	9	77	96,1%
12	2	100,0%	0,0%	12	24	87,5%
Ogółem	51 200	64,0%	14,4%	24	59 938	64,4%

<sup>1</sup> Są to pacjenci, którzy w co najmniej 1 miesiącu zrealizowali recepty na leki z obu grup wypisane przez jednego lekarza (jeden numer prawa wykonywania zawodu)

<sup>2</sup> Są to pacjenci wyodrębnieni ze względu na najwyższe ryzyko polipragmazji - opisani w części 3.1.4.

<sup>3</sup> Czas jest liczony tylko między realizacjami kolejnych recept na leki wywołujące interakcje (pominięte są sąsiadujące realizacje recept na leki z tej samej grupy)

<sup>4</sup> Interakcją określa się fakt wykupienia przez pacjenta leków z grup wywołujących interakcje w ciągu jednego miesiąca. Jest to iloczyn pierwszej i drugiej kolumny.

Źródło: obliczenia własne na podstawie danych NFZ

## Tramadol (duże dawki $\geq 200$ mg) + Selektywne Inhibitory Zwrotnego Wychwytu Serotoniny lub Inhibitory zwrotnego Wychwytu Serotoniny i Noradrenaliny

Łączenie dużych dawek tramadolu z lekami z grupy SSRI lub SNRI zwiększa ryzyko drgawek, wydłużenia odcinka QT (arytmii) oraz zespołu serotoninowego (Kaye, 2015). W 2018 roku 14,8 tys. pacjentów przyjmowało leki z substancją tramadol w dużych dawkach, a 487,7 tys. pacjentów leki z grupy SSRI/SNRI.

Spośród 501,6 tys. osób, które zrealizowały recepty na leki zawierające tramadol w dużych dawkach lub leki z grupy ssri/snri 487 pacjentów w co najmniej jednym miesiącu zrealizowało recepty na leki z jednej jak i z drugiej grupy (Tabela 4.16).

**Tabela 4.16:** Liczba pacjentów z interakcją SSRI/SNRI + tramadol wg liczby miesięcy kalendarzowych 2018 r.

Liczba miesięcy z interakcją	Liczba pacjentów	% osób z receptami od 1 lekarza <sup>1</sup>	% osób z przewlekłą lub długotrwałą polipragmazją <sup>2</sup>	Średni czas między realizacjami (dni) <sup>3</sup>	Liczba interakcji <sup>4</sup>	% interakcji na receptach od 1 lekarza
1	297	54,9%	18,2%	27	297	54,9%
2	78	55,1%	19,2%	22	156	46,2%
3	39	61,5%	28,2%	20	117	57,3%
4	15	66,7%	26,7%	18	60	55,0%
5	16	81,2%	31,2%	17	80	61,3%
6	13	84,6%	15,4%	13	78	75,6%
7	8	100,0%	25,0%	12	56	71,4%
8	5	100,0%	60,0%	13	40	90,0%
9	8	100,0%	25,0%	9	72	97,2%
10	2	100,0%	0,0%	14	20	100,0%
11	3	100,0%	33,3%	7	33	97,0%
12	3	100,0%	33,3%	9	36	97,2%
Ogółem	487	60,2%	20,5%	19	1 045	64,7%

<sup>1</sup> Są to pacjenci, którzy w co najmniej 1 miesiącu zrealizowali recepty na leki z obu grup wypisane przez jednego lekarza (jeden numer prawa wykonywania zawodu)

<sup>2</sup> Są to pacjenci wyodrębnieni ze względu na najwyższe ryzyko polipragmazji - opisani w części 3.1.4.

<sup>3</sup> Czas jest liczony tylko między realizacjami kolejnych recept na leki wywołujące interakcje (pominięte są sąsiadujące realizacje recept na leki z tej samej grupy)

<sup>4</sup> Interakcją określa się fakt wykupienia przez pacjenta leków z grup wywołujących interakcje w ciągu jednego miesiąca. Jest to iloczyn pierwszej i drugiej kolumny.

Źródło: obliczenia własne na podstawie danych NFZ

## Klopidogrel + Omeprazol/Esomeprazol

Łączenie klopidogrelu z esomeprazolem lub omeprazolem może niwelować efekt przeciwplatekowany klopidogrelu, co może prowadzić do zawału lub udaru (Kreutz et al., 2010). W 2018 roku 134,4 tys. osób wykupiło recepty refundowane na leki zawierające substancje z grupy klopidogrel, a 2,2 mln leki z omepra-

zolem lub esomeprazolem.

Spośród 2,3 mln osób, które wykupiły leki z jednej lub drugiej grupy 13,6 tys. osób w co najmniej jednym miesiącu wykupiły leki zarówno z jednej jak i z drugiej grupy, a 926 pacjentów wykupiło obie grupy leków w co najmniej 6 miesiącach w 2018 roku (Tabela 4.17).



**Tabela 4.17:** Liczba pacjentów z interakcją klopidogrel + omeprazol/esomeprazol wg liczby miesięcy kalendarzowych 2018 r.

Liczba miesięcy z interakcją	Liczba pacjentów	% osób z receptami od 1 lekarza <sup>1</sup>	% osób z przewlekłą lub długotrwałą polipragmazją <sup>2</sup>	Średni czas między realizacjami (dni) <sup>3</sup>	Liczba interakcji <sup>4</sup>	% interakcji na receptach od 1 lekarza
1	7 461	72,5%	28,1%	26	7 461	72,5%
2	2 486	95,8%	34,8%	23	4 972	86,6%
3	1 307	98,9%	37,7%	21	3 921	91,0%
4	853	99,8%	38,0%	19	3 412	93,1%
5	554	99,8%	43,7%	18	2 770	94,7%
6	382	99,7%	45,5%	17	2 292	94,9%
7	219	100,0%	42,5%	15	1 533	95,9%
8	122	100,0%	50,0%	14	976	96,7%
9	100	100,0%	47,0%	14	900	96,8%
10	52	100,0%	50,0%	13	520	97,3%
11	35	100,0%	45,7%	14	385	99,5%
12	16	100,0%	43,8%	13	192	100,0%
Ogółem	13 587	84,0%	32,7%	21	29 334	87,4%

<sup>1</sup> Są to pacjenci, którzy w co najmniej 1 miesiącu zrealizowali recepty na leki z obu grup wypisane przez jednego lekarza (jeden numer prawa wykonywania zawodu)

<sup>2</sup> Są to pacjenci wyodrębnieni ze względu na najwyższe ryzyko polipragmazji - opisani w części 3.1.4.

<sup>3</sup> Czas jest liczony tylko między realizacjami kolejnych recept na leki wywołujące interakcje (pominięte są sąsiadujące realizacje recept na leki z tej samej grupy)

<sup>4</sup> Interakcją określa się fakt wykupienia przez pacjenta leków z grup wywołujących interakcje w ciągu jednego miesiąca. Jest to iloczyn pierwszej i drugiej kolumny.

Źródło: obliczenia własne na podstawie danych NFZ

## Podsumowanie interakcji

**Tabela 4.18:** Liczba pacjentów z interakcją wg liczby miesięcy kalendarzowych 2018 r.

Interakcja/liczba miesięcy	1-3	4-6	7-9	10-12	Razem
Leczenie hipotensyjne + NLPZ	1 410 517	136 465	27 864	8 729	1 583 575
ARB/ACEI + Diuretyki + NLPZ	592 212	54 973	10 355	3 099	660 639
NLPZ + NLPZ	527 341	9 334	1 576	389	538 640
GKS + NLPZ	200 087	10 836	2 087	494	213 504
SSRI/SNRI + NLPZ	59 036	3 016	474	140	62 666
Leki podnoszące stężenie potasu + Kotrymoksazol (Sulfametoksazol + Trimetoprym)	50 382	699	101	18	51 200
Warfaryna/Ecenokumarol + NLPZ	44 622	1 851	99	10	46 582
Leki przeciwplatekcyjne + NLPZ	20 932	1 374	265	58	22 629
Cyprofloksacyna/Norfloksacyna + Teofilina	19 406	119	12	4	19 541
Opioidy + Gabapentyna/Pregabalina	14 090	2 195	679	154	17 118

**Tabela 4.18:** Liczba pacjentów z interakcją wg liczby miesięcy kalendarzowych 2018 r. - cd.

Interakcja/liczba miesięcy	1-3	4-6	7-9	10-12	Razem
Klopidogrel + Omeprazol/Esomeprazol	11 254	1 789	441	103	13 587
Klarytromycyna/Erytromycyna + Simwastatyna/Lowastatyna	11 842	11	2	0	11 855
Cholinotyk + Cholinotyk (65+)	4 672	1 328	262	62	6 324
Warfaryna/Wacenokumarol + Antybiotyki/Chemioterapeutyki	5 984	9	0	0	5 993
Lowastatyna/Simwastatyna + Itrakonazol/Mikonazol	1 444	26	1	1	1 472
Opioidy + Benzodiazepiny	546	27	9	4	586
Tramadol (duże dawki $\geq$ 200 mg) + SSRI/SNRI	414	44	21	8	487

Źródło: obliczenia własne na podstawie danych NFZ

## Polipragmazja na podstawie danych z Dokumentów Realizacji Recept

Informatyzacja systemu ochrony zdrowia, oprócz szeregu korzyści dla pracowników medycznych i pacjentów znacząco zwiększa potencjał informacyjny i możliwości zarządcze organów centralnych. Wraz wejściem w życie obowiązku generowania oraz przesyłania do Systemu Informacji Medycznej Dokumentów Realizacji Recept (dalej: DRR) możliwe jest wnioskowanie nie tylko na podstawie zrealizowanych recept na leki refundowane, ale również leków na receptę wydanych ze 100-procentową odpłatnością. W kontekście polipragmazji informacja ta jest istotna do oszacowania skali oraz zarządzania zjawiskiem dla decydentów ochrony zdrowia.

W Tabeli 5.1 przedstawiono liczbę pacjentów w podziale na grupy wiekowe oraz liczbę

przyjmowanych substancji czynnych w okresie styczeń - grudzień 2019 roku, a także w podziale na pierwsze i drugie półrocze. Dane dotyczą recept zrealizowanych w powyższym zakresie na leki o wszystkich kategoriach dostępności, z wyłączeniem produktów dostępnych bez recepty (ang. *OTC - over-the-counter drug*), a także leków z następujących grup ATC: A01 - preparaty stomatologiczne, A06 - leki przeczyszczające, D - leki dermatologiczne, J01 - leki przeciwbakteryjne do stosowania wewnętrznego, J02 - środki przeciwgrzybicze do stosowania wewnętrznego, J05 - leki przeciwwirusowe do stosowania wewnętrznego, J06 - surowice immunizujące i immunoglobuliny, J07 - szczepionki, P03 - leki przeciw pasożytnicze zewnętrzne (w tym świerzbobójcze), V - różne (varia).

**Tabela 5.1:** Liczba pacjentów wg liczby wykupionych substancji czynnych w postaci leków na receptę (refundowanych i nierefundowanych), półrocza i grupy wiekowej (w tys.)

Liczba substancji czynnych	I półrocze 2019 r.			II półrocze 2019 r.		
	wiek: 0-64	wiek: 65+	Łącznie	wiek: 0-64	wiek: 65+	Łącznie
1	4 387	316	4 703	4 429	286	4 715
2	3 238	414	3 652	3 239	382	3 621
3	2 300	487	2 787	2 301	453	2 753
4	1 610	535	2 145	1 621	504	2 126
5	1 140	560	1 700	1 160	534	1 694
6	809	549	1 359	834	529	1 363
7	581	520	1 101	604	509	1 112
8	417	477	894	441	470	911
9	300	422	722	321	420	741
10	216	364	579	235	366	601

**Tabela 5.1:** Liczba pacjentów wg liczby wykupionych substancji czynnych w postaci leków na receptę (refundowanych i nierefundowanych), półrocza i grupy wiekowej (w tys.) - c.d.

Liczba substancji czynnych	I półrocze 2019 r.			II półrocze 2019 r.		
	wiek: 0-64	wiek: 65+	Łącznie	wiek: 0-64	wiek: 65+	Łącznie
11	156	304	460	172	312	483
12	112	251	363	126	260	386
13	82	201	283	92	211	303
14	59	161	219	68	171	238
15	42	126	168	49	135	185
16	30	97	128	36	107	142
17	22	75	97	26	83	109
18	16	57	73	19	64	83
19	12	43	55	14	49	63
20+	31	125	157	41	151	192
Łącznie	15 561	6 083	21 644	15 827	5 996	21 823

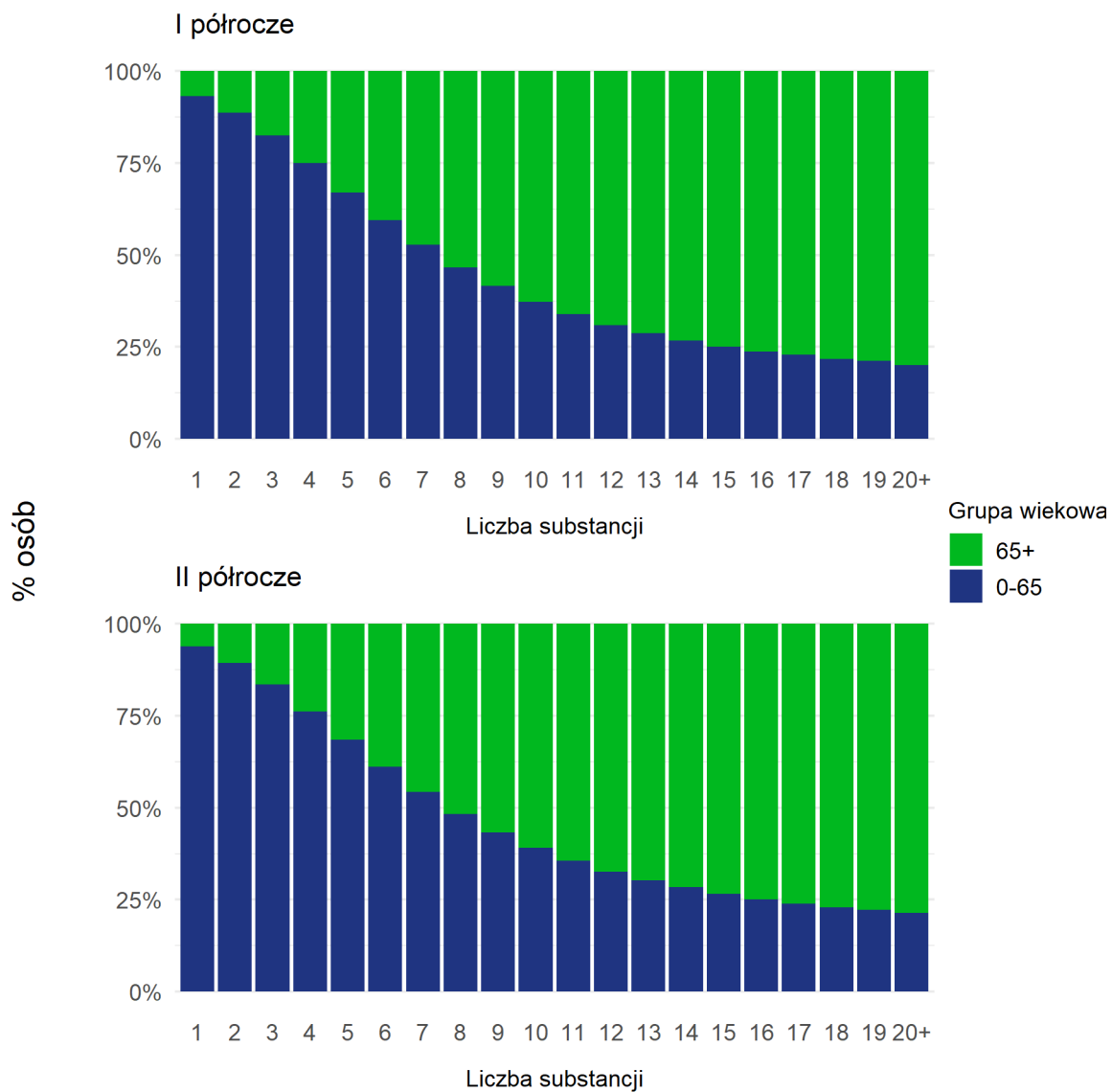
Źródło: obliczenia własne na podstawie danych z DRR

W pierwszym półroczu 2019 roku było niemal 8,4 mln osób, które wykupiły w Polsce leki na receptę zawierające co najmniej 5 substancji czynnych, z czego 4,3 mln osób, tj. 51,8% to osoby w wieku 65 lat lub więcej. W drugim półroczu takich osób było nieco więcej, bo ponad 8,6 mln, a 4,4 mln, tj. 50,8% stanowiły osoby wieku 65+.

Warto zwrócić uwagę, że duża grupa osób

wykupiła w lekach na receptę 20 lub więcej substancji czynnych. W pierwszym półroczu było to 156,7 tys. osób, zaś w drugim - 192,0 tys. Osoby 65+ stanowiły odpowiednio w pierwszym półroczu 80,0% z nich, tj. 125,3 tys., a w drugim - 78,6%, tj. 150,9 tys. Na wykresie 5.1 przedstawiono strukturę wiekową pacjentów w zależności od liczby przyjmowanych substancji w pierwszym oraz drugim półroczu 2019 roku.

**Wykres 5.1:** Struktura wiekowa pacjentów wg liczby przyjmowanych substancji w I i II półroczu 2019 roku



Źródło: obliczenia własne na podstawie danych z DRR

## Podsumowanie

Jak wskazuje literatura polipragmazja, definiowana jako przyjmowanie 5 lub więcej leków dziennie w Europie dotyczy nawet 32,1% osób w wieku 65 lat lub powyżej. W Polsce wskaźnik ten może być wyższy i wynosić około 33,8% Midão et al. (2018). Definicja polipragmazji definiowana przez Światową Organizację Zdrowia nie jest jednoznaczna. Wśród liczbowych definicji polipragmazji podawanych w literaturze dominuje przyjmowanie jednocześnie 5 lub więcej leków. Jednocześnie pojęcie polipragmazji kojarzone jest na przykład z długością stosowania terapii, przyjmowaniem potencjalnie niewłaściwych leków lub stosowaniem nie potwierdzonych klinicznie leków. Zatem sama liczba przyjmowanych leków nie musi oznaczać nieprawidłowości w przyjmowaniu leków, o ile stosuje się je pod kontrolą i obserwacją lekarza prowadzącego. Niewłaściwa polipragmazja może prowadzić do zjawiska *non-adherence*, czyli nie stosowania się do zaleceń lekarskich, które jest warunkiem powodzenia każdej terapii. W badaniach wykazano, że wzrost liczby leków powoduje wzrost szansy na *non-adherence* nawet o 16% na każdy dodatkowy lek (Gray et al., 2001). Ponadto, duża liczba przyjmowanych leków zwiększa szansę na wystąpienie niekorzystnych interakcji lekowych. W porównaniu do osób przyjmujących od 2 do 4 leków odsetek osób narażonych na potencjalne interakcje wśród osób przyjmujących co najmniej 15 leków wzrasta z 10% do 81% (Guthrie et al., 2015).

Analiza danych Narodowego Funduszu Zdrowia pod kątem polipragmazji polegającej na przyjmowaniu wielu substancji czynnych jednocześnie wykazała, że 4,5 mln osób w okresie pół roku od daty wykupienia pierwszej recepty w 2018 roku wykupiło 5 lub więcej substancji czynnych (z wyłączeniem kodów ATC wymienionych w części 3.1.1), co stanowiło 19,6% realizujących recepty w 2018 roku oraz 11,7% ludności Polski. Spośród nich, 2,9 mln osób, tj. 64% osób stanowiły osoby w wieku 65 lat lub więcej. Osoby te przyjmowały średnio 4,02 substancje czynne i stanowiły 47,5% wszystkich osób w wieku 65+ w Polsce. Ponadto, 1,6 mln tych pacjentów w co najmniej jednym miesiącu analizowanego 2018 roku przyjmowało co najmniej 5 substancji czynnych przez 80% dni w jednym miesiącu, natomiast 554,1 tys. osób przyjmowało co najmniej 5 substancji czynnych przez 80% dni w co najmniej jednym półroczu, tj. przez 146 dni i jest to grupa zdefiniowana jako pacjenci 65+ z polipragmazją przewlekłą. Średnia ich wieku wyniosła na koniec 2018 roku 76 lat, a 51% stanowili mężczyźni. W przeliczeniu na populację Polski w 2018 roku wśród osób 65+ z przewlekłą polipragmazją znalazło się najwięcej mężczyzn w wieku 84 lat - 165 na tysiąc mężczyzn w tej grupie wiekowej oraz kobiet w wieku 80 lat - 92 na tysiąc kobiet w tym wieku. Najwięcej osób 65+ z polipragmazją przewlekłą na liczbę mieszkańców zamieszkiwało województwo łódzkie (1,7 tys. osób na 100 tys. mieszkańców). Pacjenci ci w ciągu

roku dostawali recepty średnio od prawie 5 osób wystawiających recepty, a wystawiano je w średnio 3 różnych podmiotach. Na jednej wizycie pacjenci dostawali średnio prawie 2 recepty, a liczba wizyt na których je wystawiano wyniosła prawie 15, co oznacza, że przeciętnie otrzymywali oni receptę na leki refundowane częściej niż raz na miesiąc. Prawie wszyscy pacjenci 65+ (99%) z polipragmazją przewlekłą w 2018 roku co najmniej raz odbyli wizytę w ramach podstawowej opieki zdrowotnej, a 86,3% w ramach ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych. Hospitalizacje dotyczyły 284,8 tys. pacjentów, tj. 52% z nich. Pacjenci ci hospitalizowani byli najczęściej z powodu niewydolności serca - 21,5 tys., tj. 3,9% wybranych pacjentów, a w pozostałych rodzajach świadczeń najczęściej sprawozdawanym rozpoznaniem były Powtórne recepty - 316,7 tys., tj. 57,2% wybranych pacjentów.

Z kolei analiza danych Narodowego Funduszu Zdrowia skoncentrowana na pacjentach, którzy przyjmowali wiele leków o różnych nazwach handlowych z tą samą substancją czynną pokazała, że w 2018 roku było około 2,4 mln pacjentów, którzy w jednym miesiącu zrealizowali receptę na co najmniej dwa leki o różnych nazwach handlowych z tą samą substancją czynną. Należy jednak podkreślić, że w przypadku wielu z tych pacjentów takie zdarzenie mogło wystąpić na skutek m.in. wykupienia zamiennika dla zwykle stosowanego leku. Dlatego warto zwrócić uwagę na długość okresu trwania terapii, w której pacjent stosował co najmniej dwa leki o różnych nazwach handlowych i tą samą substancją czynną. W 2018 roku osób, dla których obserwowano to zdarzenie w co najmniej 4 miesiącach kalendarzowych było prawie 162,4 tys. Innym aspektem problemu, na który warto zwrócić uwagę jest liczba lekarzy wystawiających pacjentowi recepty. W przypadku około 475 tys. obserwowano co najmniej dwóch różnych lekarzy, którzy przepisali pacjentowi re-

cepty na leki o różnych nazwach handlowych, z tą samą substancją czynną. Problem stosowania wielu leków z tą samą substancją czynną najczęściej dotyczył leków z grup ATC: H03A (Preparaty tarczycowe, ponad 241 tys. pacjentów, w tym ponad 25 tys., pacjentów, którzy różne leki stosowali przez co najmniej kwartał); A10B (Leki obniżające stężenie glukozy, z wyłączeniem insuliny); N03A (Środki przeciwdrgawkowe).

O polipragmazji często mówi się w kontekście niekorzystnych interakcji między lekami, których ryzyko wystąpienia wzrasta wraz z liczbą przyjmowanych leków. Na podstawie danych NFZ wykazano, że w 2018 roku najliczniejszą grupą wśród badanych osób narażonych na interakcje były osoby, które wykupiły jednocześnie leki hipotensyjne oraz niesteroidowe leki przeciwzapalne. Leki hipotensyjne wykupiło ponad 7,3 mln osób, a niesteroidowe leki przeciwzapalne prawie 5,9 mln osób, natomiast prawie 1,6 mln pacjentów wykupiło leki z obu grup w co najmniej jednym miesiącu, około 36,6 tys. osób wykupywało obie grupy leków przez ponad pół roku, a ponad 8,7 tys. przez ponad 9 miesięcy (nieprzerwanie lub nie). 78% osób, które wykupiły obie grupy leków w co najmniej jednym miesiącu recepty na leki wywołujące interakcje otrzymały od jednego lekarza (jeden numer prawa wykonywania zawodu). Średni odstęp między receptami na te leki wyniósł 23 dni, przy czym dla pacjentów realizujących leki z analizowanej grupy przez co najmniej 9 miesięcy odstęp ten wyniósł średnio 10-12 dni. Liczba interakcji, definiowana jako liczba miesięcy, w których jeden pacjent wykupuje leki z obu grup wyniosła 2,9 mln, a ponad 80% z nich było przepisane na receptach od jednego lekarza.

Istotną grupę stanowiły również osoby narażone na tzw. interakcję *triple whammy*, przyjmujących jednocześnie leki z grupy ARB/ACEI, diuretyki oraz niesteroidowe leki przeciwzapalne. W 2018 roku takich osób było

660,6 tys, 13,5 tys. wykupiły obie grupy leków przez ponad pół roku, a 3,1 tys. przez ponad 10 miesięcy. 78% pacjentów narażonych na interakcje miało przepisane recepty na leki wywołujące interakcje od jednego lekarza, średnia liczba dni między kolejnymi realizacjami recept na te leki wyniosła 17 dni, a dla pacjentów, dla których zdarzenie to występowało w 9 miesiącach liczba dni między realizacjami tych recept wyniosła 8 - 9 dni. Liczbę interakcji oszacowano na 1,2 mln zdarzeń, z czego 80% zostało wypisanych przez jednego lekarza.

Mniej liczną grupę, choć istotną ze względu na konsekwencje stanowili pacjenci przyjmujący jednocześnie kłopidogrel oraz omeprazol lub esomeprazol. Przyjmowanie obu substancji jednocześnie może niwelować efekt przeciwplatekowi kłopidogrelu, co może prowadzić do zawału lub udaru. Spośród 134 tys. osób kupujących leki z substancją kłopidogrel oraz 2,2 mln pacjentów kupujących leki z omeprazolem lub esomeprazolem, 13,6 tys. w co najmniej jednym miesiącu wykupiło leki z obu grup, a dla ponad 2,3 tys. osób zdarzyło się to w co najmniej 4 miesiącach 2018 roku. 84% pacjentów narażonych na ryzyko tej interakcji co najmniej raz dostało recepty na obie grupy leków od jednego lekarza. Średni czas mię-

dzy realizacjami recept na leki wywołujące interakcje wyniosła 21 dni, a liczbę incydentów definiowanych jako interakcje oszacowano na 29,3 tys, z czego dla 87,4% z nich recepty wypisał jeden lekarz.

Uwzględnienie nier refundowanych leków na receptę pozwala na stwierdzenie, że skala problemu polipragmazji może być prawie 2-krotnie wyższa. Analiza danych pochodzących z Dokumentów Realizacji Recept wykazała, że liczba pacjentów, którzy wykupili 5 lub więcej substancji czynnych w postaci leków na receptę (refundowanych i nier refundowanych) wyniosła 8,4 mln osób w pierwszym półroczu oraz 8,6 mln w drugim półroczu, a odpowiednio 51,8% - 50,8% z nich to osoby w wieku 65 lub więcej lat. Analogiczne dane dla leków refundowanych wskazywały na liczbę 4,5 mln osób z polipragmazją, w tym 2,9 mln osób wieku 65+. Ponadto, do grupy skrajnej polipragmazji zdefiniowanej na bazie leków refundowanych i nier refundowanych można zaklasyfikować osoby, które wykupiły co najmniej 20 substancji czynnych w powyższych okresach - tj. 156,7 tys. osób (w tym 80,0% osób 65+) w pierwszym półroczu oraz 192,0 tys. osób (w tym 78,6% osób 65+) w drugim półroczu.



## Ograniczenia analizy

Wyżej opisana analiza opiera się na założeniu, że leki zrefundowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia zostały faktycznie przyjęte przez osoby, na które przepisana została zrealizowana recepta. W rzeczywistości nie ma pewności, że leki wykupione przez pacjenta zostały faktycznie przez niego zażyte. Analiza danych administracyjnych nie uwzględnia przypadków, w których pacjent zmienia terapię ze względu na niedopasowanie lub nieskuteczność leku. Nie ma również odnotowanego dokładnego momentu, kiedy lek zaczął być przyjmowany przez pacjenta. Dlatego założono, że dzień wykupienia recepty jest dniem, w którym pacjent zaczyna przyjmować dany lek.

Ponadto, w części szacującej zjawisko polipragmazji polegającej na przyjmowaniu wiele substancji szacowania oparto na pojęciu dziennej dawki leku (DDD) zdefiniowanym przez Światową Organizację Zdrowia. Należy jednak podkreślić, że DDD często nie są odzwierciedleniem przeciętnej dawki faktycznie stosowanej u większości pacjentów, a służą raczej do porównań zawartości substancji w danym leku i ustalania poziomu ich cen. W rzeczywistości pacjenci zasadniczo różnią się między sobą przyjmowanymi dawkami leków - niektórzy zgodnie z zaleceniami lekarskimi będą przyjmować dziennie połowę, a niektórzy dwukrotność zdefiniowanej DDD. Dla pacjentów przyjmujących wyższe niż standardowe dawki leków szacowana długość terapii może być nawet dwukrotnie dłuższa niż

faktyczna, co w analizie może mieć odzwierciedlenie w nakładaniu się przyjmowania leków i w rezultacie zawyżony wynik. Analogiczna sytuacja może mieć miejsce w przypadku przyjmowania przez pacjenta połowy zdefiniowanej dawki DDD - w tej sytuacji wynik może okazać się zaniżony.

Kolejnym ograniczeniem jest fakt, że analizie poddane są jedynie leki refundowane. W rzeczywistości polipragmazja jest poważnym problemem wśród osób, które przyjmują pozostałe (nier refundowane) leki na receptę, a także tych, którzy nadużywają leków stosowanych bez przepisu lekarza (OTC). Jednocześnie warto zwrócić uwagę, że w przypadku analiz dotyczących przyjmowania leków przez pacjentów jak np. poziom *compliance*, *adherence* czy polipragmazja, analizy oparte na danych administracyjnych są dość wiarygodnym źródłem informacji, w porównaniu np. do badań ankietowych czy innych badań opartych na deklaracjach pacjentów, w których dużą rolę odgrywa systematyczność i obiektywność pomiarów.

Należy również podkreślić, że autorzy raportu nie wskazują jednoznacznie które przypadki należy uznać na nieprawidłową polipragmazję. W każdym przypadku o terapii decyduje lekarz prowadzący i jeśli jest to uzasadnione medycznie, wprowadza takie leki jakie maksymalizują efekt terapeutyczny i minimalizują możliwe działania niepożądane. W celu ewaluacji postępowania konieczne byłoby indywidualna analiza historii medycznej każ-

dego pacjenta, co nie jest możliwe na poziomie centralnym. Celem niniejszego raportu było bowiem naświetlenie problemu jakim

jest polipragmazja wraz z identyfikacją potencjalnych obszarów i ich skali.

## Wnioski

Bez względu na przyjętą definicję problem polipragmazji wydaje się być zjawiskiem aktualnym i powszechnym w Polsce. Wzrost średniej długości życia powoduje konieczność przyjmowania wielu leków jednocześnie, co nie zawsze prowadzi do najlepszych efektów terapeutycznych, a nierzadko może wywołać poważne skutki uboczne. Jako że brak jest jednoznacznej definicji nie jest możliwe wskazanie jednoznacznie kiedy wielolekowość przyjmuje formę nieprawidłowej polipragmazji. Zaprezentowane dane umożliwiają obiektywne oszacowanie skali polipragmazji dzięki analizie danych NFZ dotyczących realizacji recept. W swojej strategii na lata 2019-2023 Narodowy Fundusz Zdrowia wyodrębnił m.in. dwa następujące cele szczegółowe: „Poprawa jakości i dostępności do świadczeń opieki zdrowotnej” oraz „Poprawa efektywności wydatkowania środków publicznych na świadczenia opieki zdrowotnej”. W tym kontekście problem polipragmazji powinien być postrzegany jako obszar, w którym istnieje realna możliwość wyeliminowania mechanizmów generujących zbędne koszty. Jak podaje Mair et al. (2017), odpowiednie zarządzenie tym problemem pozwoliłoby na bardziej efektywną alokację 0,3% globalnego budżetu na zdrowie. Przyjmując budżet NFZ z 2019 roku daje to 265 mln złotych. Z tego względu NFZ powinien stawiać się w roli inicjatora i uczestnika wszelkich inicjatyw, które mogą odpo-

wiednio zapobiegać możliwym negatywnym skutkom polipragmazji. Wśród tych działań można w szczególności wymienić profilaktykę rozumianą jako zwiększanie świadomości pacjentów na temat zasad prawidłowego przyjmowania leków. Celem takiego działania powinno być zwiększenie indywidualnej odpowiedzialności za własne zdrowie oraz wzmacnianiem przekazu „więcej nie zawsze znaczy lepiej”. Obowiązujący system refundacyjny jest wdrożeniem tej zasady, ponieważ obok promowania substytucji leków na tańsze odpowiedniki, racjonalizuje konsumpcję leków przez wprowadzenie dopłaty pacjenta. W tym kontekście należy zauważyć, że postulowane przez niektórych uczestników debaty zrównanie odpłatności do pewnego minimalnego poziomu, bez całościowej zmiany systemu refundacyjnego, niesie ryzyko zwiększonego, częściowo nieracjonalnego zużycia leków. Nie mniej istotna jest również rola pracowników medycznych, w szczególności lekarzy i farmaceutów. Na koniec warto zaznaczyć rolę jaką w procesie tym odgrywają systemy informacyjne wspierające wymianę informacji między zainteresowanymi stronami. Rozwiązania takie jak e-recepta, Elektroniczna Dokumentacja Medyczna, Internetowe Konto Pacjenta dążą do integracji informacji ułatwiając świadome zarządzanie chorobą tak pacjentom, jak i profesjonalistom medycznym.

# Bibliografia

- American Geriatrics Society, 2019. American geriatrics society 2019 updated ags beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *Journal of the American Geriatrics Society* 67, 674–694.
- Awortwe, C., Makiwane, M., Reuter, H., Muller, C., Louw, J., Rosenkranz, B., 2018. Critical evaluation of causality assessment of herb-drug interactions in patients. *British Journal of Clinical Pharmacology* 84. doi:10.1111/bcp.13490.
- Baillargeon, J., Holmes, H.M., Lin, Y.L., Raji, M.A., Sharma, G., Kuo, Y.F., 2012. Concurrent use of warfarin and antibiotics and the risk of bleeding in older adults. *The American journal of medicine* 125, 183–189.
- Battistella, M., Mamdami, M.M., Juurlink, D.N., Rabeneck, L., Laupacis, A., 2005. Risk of upper gastrointestinal hemorrhage in warfarin users treated with nonselective nsoids or cox-2 inhibitors. *Archives of internal medicine* 165, 189–192.
- Baxter, K., Preston, C.L., 2010. *Stockley's drug interactions*. tom 495. Pharmaceutical Press London.
- Cadogan, C., Ryan, C., Hughes, C., 2015. Appropriate polypharmacy and medicine safety: When many is not too many. *Drug Safety* 39. doi:10.1007/s40264-015-0378-5.
- Choudhry, N.K., Fischer, M.A., Avorn, J., Liberman, J.N., Schneeweiss, S., Pakes, J., Brennan, T.A., Shrank, W.H., 2011. The implications of therapeutic complexity on adherence to cardiovascular medications. *Archives of Internal Medicine* 171, 814–822.
- French, J.A., Faught, E., 2009. Rational polytherapy. *Epilepsia* 50, 63–68.
- Giussani, G., Beghi, E., 2013. Does mechanism of drug action matter to inform rational polytherapy in epilepsy? *CNS & neurological disorders drug targets* 12.
- Goldberg, R.M., Mabee, J., Chan, L., Wong, S., 1996. Drug-drug and drug-disease interactions in the ed: analysis of a high-risk population. *The American journal of emergency medicine* 14, 447–450.
- Gomes, T., Juurlink, D.N., Antoniou, T., Mamdani, M.M., Paterson, J.M., van den Brink, W., 2017. Gabapentin, opioids, and the risk of opioid-related death: a population-based nested case-control study. *PLoS medicine* 14.
- Gray, S.L., Mahoney, J.E., Blough, D.K., 2001. Medication adherence in elderly patients receiving home health services following hospital discharge. *Annals of Pharmacotherapy* 35, 539–545.
- Grunden, J.W., Fisher, K.A., 1997. Lovastatin-induced rhabdomyolysis possibly associated with clarithromycin and azithromycin. *Annals of Pharmacotherapy* 31, 859–863.
- Guthrie, B., Makubate, B., Hernandez Santiago, V., Dreischulte, T., 2015. The rising tide of polypharmacy and drug-drug

- interactions: Population database analysis 1995-2010. *BMC Medicine* 13. doi:10.1186/s12916-015-0322-7.
- Jones, C.M., McAninch, J.K., 2015. Emergency department visits and overdose deaths from combined use of opioids and benzodiazepines. *American journal of preventive medicine* 49, 493-501.
- Kardas, P., 2011. Rozpowszechnienie nieprzestrzegania zaleceń terapeutycznych wśród pacjentów leczonych z powodu wybranych schorzeń przewlekłych... *Pol. Merk. Lek* 31, 215-220.
- Kaye, A.D., 2015. Tramadol, pharmacology, side effects, and serotonin syndrome: a review. *Pain physician* 18, 395-400.
- Kreutz, R.P., Stanek, E.J., Aubert, R., Yao, J., Breall, J.A., Desta, Z., Skaar, T.C., Teagarden, J.R., Frueh, F.W., Epstein, R.S., Flockhart, D.A., 2010. Impact of proton pump inhibitors on the effectiveness of clopidogrel after coronary stent placement: The clopidogrel medco outcomes study. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy* 30, 787-796.
- Köhler, G., Bode-Böger, S., Busse, R., Hoopmann, M., Welte, T., Böger, R., 2000. Drug-drug interactions in medical patients: Effects of in-hospital treatment and relation to multiple drug use. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics* 38, 504-13. doi:10.5414/CPP38504.
- Loboz, K.K., Shenfield, G.M., 2005. Drug combinations and impaired renal function—the 'triple whammy'. *British journal of clinical pharmacology* 59, 239-243.
- Maher, R.L., Hanlon, J., Hajjar, E.R., 2014. Clinical consequences of polypharmacy in elderly. *Expert opinion on drug safety* 13, 57-65.
- Mair, A., Fernandez-Llimos, F., Alonso, A., Harrison, C., Hurding, S., Kempen, T.G., Kinneer, M., Michael, N., McIntosh, J., Wilson, M., et al., 2017. Polypharmacy management by 2030: a patient safety challenge. .
- Masnoon, N., Shakib, S., Kalisch Ellett, L., Caughey, G., 2017. What is polypharmacy? a systematic review of definitions. *BMC Geriatrics* 17, 230. doi:10.1186/s12877-017-0621-2.
- Midão, L., Giardini, A., Menditto, E., Kardas, P., Costa, E., 2018. Polypharmacy prevalence among older adults based on the survey of health, ageing and retirement in europe. *Archives of Gerontology and Geriatrics* 78, 213 - 220.
- Moore, N., Pollack, C., Butkerait, P., 2015. Adverse drug reactions and drug-drug interactions with over-the-counter nsais. *Theapeutics and clinical risk management* 11, 1061-75. doi:10.2147/TCRM.S79135.
- Morin, L., Johnell, K., Laroche, M.L., Fastbom, J., Wastesson, J., 2018. The epidemiology of polypharmacy in older adults: Register-based prospective cohort study. *Clinical Epidemiology* 10, 289-298. doi:10.2147/CLEP.S153458.
- Morrison, V.L., Holmes, E.A., Parveen, S., Plumpton, C.O., Clyne, W., De Geest, S., Dobbels, F., Vrijens, B., Kardas, P., Hughes, D.A., 2015. Predictors of self-reported adherence to antihypertensive medicines: a multinational, cross-sectional survey. *Value in Health* 18, 206-216.
- Mousavi, S., Ghanbari, G., 2017. Potential drug-drug interactions among hospitalized patients in a developing country. *Caspian Journal of Internal Medicine* 8, 282.
- Nau, D.P., 2012. Proportion of days covered (pdc) as a preferred method of measuring medication adherence. Springfield, VA: Pharmacy Quality Alliance .

- Nobili, A., Licata, G., Salerno, F., Pasina, L., Tetamanti, M., Franchi, C., De Vittorio, L., Marengoni, A., Corrao, S., Iorio, A., Marcucci, M., Mannucci, P.M., On behalf of SIMI Investigators, 2011. Polypharmacy, length of hospital stay, and in-hospital mortality among elderly patients in internal medicine wards. the reposit study. *European Journal of Clinical Pharmacology* 67, 507–519.
- O'Mahony, D., O'Sullivan, D., Byrne, S., O'Connor, M.N., Ryan, C., Gallagher, P., 2015. Stopp/start criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age and ageing* 44, 213–218.
- Perahia, D.G., Bangs, M.E., Zhang, Q., Cheng, Y., Ahl, J., Frakes, E.P., Adams, M.J., Martinez, J.M., 2013. The risk of bleeding with duloxetine treatment in patients who use nonsteroidal anti-inflammatory drugs (nsaids): analysis of placebo-controlled trials and post-marketing adverse event reports. *Drug, healthcare and patient safety* 5, 211.
- Raouf, S., Wollschlager, C., Khan, F., 1987. Ciprofloxacin increases serum levels of theophylline. *The American journal of medicine* 82, 115–118.
- Seymour, R.M., Routledge, P.A., 1998. Important drug-drug interactions in the elderly. *Drugs & aging* 12, 485–494.
- Venkatakrishnan, K., Von Moltke, L.L., Greenblatt, D.J., 2000. Effects of the antifungal agents on oxidative drug metabolism. *Clinical pharmacokinetics* 38, 111–180.
- Wald, D.S., Law, M., Morris, J.K., Bestwick, J.P., Wald, N.J., 2009. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: Meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *The American Journal of Medicine* 122, 290 – 300.
- Wilson, M., Mair, A., Dreischulte, T., Witham, M., 2015. Prescribing to fit the needs of older people - the nhs scotland polypharmacy guidance, 2nd edition. *The journal of the Royal College of Physicians of Edinburgh* 45, 108–113. doi:10.4997/JRCPE.2015.204.
- World Health Organization, 2003. Adherence to long-term therapies: evidence for action .
- World Health Organization, 2019. Medication safety in polypharmacy: technical report. Technical Report.
- Zaremba, M., Staniszevska, A., Niewada, M., 2012. Niesteroïdowe leki przeciwzapalne-fakty, mity i kontrowersje dotyczace ryzyka sercowo-naczyniowego oraz ryzyka powiklań ze strony przewodu pokarmowego. *Choroby Serca i Naczyni* 9, 119–136.
- Zelko, E., Klemenc-Ketiř, Z., Tusek-Bunc, K., 2016. Medication adherence in elderly with polypharmacy living at home: a systematic review of existing studies. *Materia Socio Medica* 28, 129.