

Μελέτη αξιολόγησης της επίπτωσης της πολυφαρμακίας σε καρδιολογικούς ασθενείς στην Ελλάδα

Αικατερίνη Τόσκα¹, Αναστασία Τριανταφύλλου², Μαρίνα Ζαρκάδα², Αναστάσιος Χριστάκης³, Μαρία Σαρίδη¹

Evaluation study of Polypharmacy incidence among cardiac patients in Greece

Abstract at the end of the article

¹Επίκουρος Καθηγήτρια, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας- Μέλος ΣΕΠ, Ελληνικό Ανοικτό Πανεπιστήμιο

²Νοσηλεύτρια MSc, Διοίκηση Μονάδων

Υγείας, Ελληνικό Ανοικτό Πανεπιστήμιο

³Επιστήμονας Δεδομένων - MSc Πολιτικές

Υγείας, Πανεπιστήμιο Πελοποννήσου

Υποβλήθηκε: 24/07/2023

Επανυποβλήθηκε: 19/01/2024

Εγκρίθηκε: 10/05/2024

Υπεύθυνη αλληλογραφίας:

Αικατερίνη Τόσκα

Τμήμα Νοσηλευτικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

τηλ.: 231 060101

email: ktoska@uth.gr

Εισαγωγή: Οι δημογραφικές αλλαγές έχουν οδηγήσει σε προοδευτική αύξηση του αριθμού των ηλικιωμένων πολλοί από τους οποίους πάσχουν από καρδιαγγειακά νοσήματα και ταυτόχρονα ζουν με ποικίλες συννοσηρότητες και δυσλειτουργίες, με αποτέλεσμα μια πολύπλοκη φαρμακευτική θεραπεία και πολυφαρμακία.

Σκοπός: Η διερεύνηση της επίπτωσης της πολυφαρμακίας στους καρδιολογικούς ασθενείς και οι παράγοντες που την επηρεάζουν

Υλικό και Μέθοδος: Πρόκειται για μία τυχαίοποιημένη έρευνα, η οποία αφορά σε 350 καρδιολογικούς ασθενείς που επισκέφθηκαν δύο περιφερειακά νοσοκομεία της χώρας από 01/12/2020 έως 25/4/2021. Το εργαλείο που χρησιμοποιήθηκε στην έρευνα ήταν το ερωτηματολόγιο Polypharmacy and Adherence Among Diabetic Patients in Greece το οποίο προσαρμόστηκε για τις ανάγκες της παρούσας μελέτης.

Αποτελέσματα: Το δείγμα της μελέτης αποτελείται από 350 καρδιολογικούς ασθενείς από τους οποίους το 65,1% καταναλώνει 5 ή περισσότερα φάρμακα. Σχετικά με τα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών, η πιο συχνή καρδιοπάθεια είναι οι αρρυθμίες (36,3%), ακολουθούμενες από την καρδιακή ανεπάρκεια (29,1%), ενώ ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί τη συχνότερη συννοσηρότητα (32,6%). Από τους ελέγχους συσχέτισεων βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ατόμων που καταναλώνουν 5 ή περισσότερα φάρμακα (πολυφαρμακία) με την ταυτόχρονη ύπαρξη άλλων παθήσεων και διαταραχών και πιο συγκεκριμένα του διαβήτη, ($p < 0,001$), της δυσλιπιδαιμίας ($p = 0,002$) και των ψυχικών διαταραχών ($p = 0,017$).

Συμπεράσματα: Το σημαντικό ποσοστό πολυφαρμακίας που διαπιστώθηκε στην παρούσα μελέτη κάνει επιτακτική τη διασφάλιση της συνάφειας όλων των συνταγογραφούμενων φαρμάκων από τους κλινι-

κούς ιατρούς καθώς και την παροχή φαρμακευτικής φροντίδας η οποία στοχεύει στην πρόληψη ακατάλληλης πολυφαρμακίας για στη μείωση των επιβαρύνσεων που σχετίζονται με αυτήν.

Λέξεις-ευρητήριο: Επίπτωση πολυφαρμακίας, καρδιολογικοί ασθενείς, συμμόρφωση, συννοσηρότητες

Εισαγωγή

Η προοδευτική αύξηση του προσδόκιμου ζωής είχε ως αποτέλεσμα μια άνευ προηγουμένου αύξηση του πληθυσμού των ηλικιωμένων. Σήμερα, τα άτομα ηλικίας άνω των 75 ετών αντιπροσωπεύουν τον ταχύτερα αναπτυσσόμενο πληθυσμό στις δυτικές χώρες. Το 2030, ο πληθυσμός της Ευρωπαϊκής Ένωσης ηλικίας μεγαλύτερης των 65 ετών αναμένεται να αυξηθεί έως 23% και έως και 20% στις ΗΠΑ¹. Αυτή η τιμή αναμένεται να αυξηθεί σημαντικά έως το 2050, αντιπροσωπεύοντας περίπου το ήμισυ της συνολικής αύξησης του παγκόσμιου πληθυσμού. Αυτές οι δημογραφικές αλλαγές οδηγούν σε προοδευτική αύξηση του αριθμού των ηλικιωμένων πολλοί από τους οποίους πάσχουν από καρδιαγγειακά νοσήματα και ταυτόχρονα ζουν με ποικίλες συννοσηρότητες και δυσλειτουργίες, με αποτέλεσμα να ακολουθούν μια πολύπλοκη φαρμακευτική θεραπεία και πολυφαρμακία^{2,3,4}. Διάφορες μελέτες παγκοσμίως έχουν δείξει ότι κατά μέσο όρο λαμβάνονται 2-9 φάρμακα την ημέρα από τους ηλικιωμένους⁵.

Μελέτη έδειξε ότι η πολυφαρμακία εμφανίζεται κυρίως σε ηλικιωμένους ασθενείς που ήδη λαμβάνουν αρκετά φάρμακα, πάσχοντας από καρδιαγγειακά νοσήματα και διαβήτη, εμφανίζουν υπέρταση ή κοιλιακή μαρμαρυγή και λαμβάνουν ηρεμιστικά/υπνωτικά χωρίς σαφή ένδειξη⁶.

Δεν υπάρχει τυπικός ορισμός της πολυφαρμακίας. Σύμφωνα με τον ορισμό του Παγκοσμίου Οργανισμού Υγείας, ως πολυφαρμακία ορίζεται η λήψη πέντε ή περισσότερων φαρμάκων. Αυτό περιλαμβάνει τα φάρμακα τα οποία λαμβάνονται χωρίς, ή με ιατρική συνταγή ή/και τα παραδοσιακά και συμπληρωματικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται από ασθενή⁷.

Όντας μερικές φορές αναπόφευκτη, η πολυφαρμακία δεν είναι πάντα αποτελεσματική και ασφαλής. Συνδέεται με αυξημένη θνησιμότητα, νοσηρότητα καθώς και αυξημένα κόστη. Η πολυφαρμακία με περισσότερα από τέσσερα χάπια που λαμβάνονται καθημερινά οδηγεί σε

χαμηλότερη συμμόρφωση του ασθενούς⁸ σε σφάλματα στη χρήση φαρμάκων, λάθη φαρμακευτικής αγωγής και ανεπιθύμητες ενέργειες^{6,9}. Ο πιο σταθερός παράγοντας κινδύνου για ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ο αριθμός των φαρμάκων, δηλαδή όσο αυξάνεται ο αριθμός των φαρμάκων που λαμβάνονται, ο κίνδυνος ανεπιθύμητων ενεργειών αυξάνεται εκθετικά¹⁰.

Σκοπός

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να διερευνηθεί η επίπτωση της πολυφαρμακίας σε καρδιολογικούς ασθενείς και οι παράγοντες που την επηρεάζουν.

Υλικό και μέθοδος

Δείγμα της μελέτης

Η συλλογή των δεδομένων έγινε σε δύο φάσεις, σε πληθυσμούς από δύο διαφορετικά περιφερειακά νοσοκομεία. Η πρώτη αφορούσε 250 καρδιαγγειακούς ασθενείς που επισκέφτηκαν το Γενικό Νοσοκομείο Άργους, από 01/12/2020 έως 28/02/2021 (βαθμός απόκρισης 84%). Η δεύτερη, αφορούσε 100 ασθενείς εξωτερικού καρδιολογικού ιατρείου και νοσηλεύομενων ασθενών στην καρδιολογική κλινική του νοσοκομείου Γρεβενών, από 25/1/2021 έως 25/4/2021 (ποσοστό απόκρισης 98%). Το τελικό δείγμα της έρευνας αποτέλεσαν 350 ασθενείς συνολικά.

Η έρευνα διεξήχθη κατόπιν λήψης σχετικής άδειας από τα Επιστημονικά Συμβούλια των νοσοκομείων. Όλοι οι συμμετέχοντες έλαβαν πληροφορίες σχετικά με τη μελέτη και παρέιχαν τη συγκατάθεσή τους για τη συμμετοχή τους σε αυτή. Ακολούθησε και για τα δύο δείγματα τρίμηνη τυχαιοποιημένη έρευνα με μορφή ατομικών συνεντεύξεων με τους ασθενείς των ιατρείων καθώς και των νοσηλεύομενων ασθενών. Ο κάθε ασθενής ενημερώθηκε για τον σκοπό και τη διαδικασία της συνέντευξης και η διαδικασία συνεχιζόταν μόνο έπειτα από τη ρητή συναίνεσή του.

Ερευνητικό εργαλείο

Το εργαλείο που χρησιμοποιήθηκε για τη συλλογή των δεδομένων της μελέτης ήταν το ερωτηματολόγιο Polypharmacy and Adherence Among Diabetic Patients in Greece το οποίο κατασκευάστηκε από τους Geitona et al (2018) και τροποποιήθηκε για τις ανάγκες της μελέτης. Το συγκεκριμένο εργαλείο χρησιμοποιεί ερωτήσεις ανοικτού και κλειστού τύπου. Τα ερωτήματα είναι σύντομα, με σαφήνεια και ευκόλως αντιληπτά. Το ερωτηματολόγιο απαρτίζεται από 3 μέρη, το Α μέρος αφορά δημογραφικά και κοινωνικοοικονομικά χαρακτηριστικά, το Β μέρος αφορά στοιχεία σχετικά με το ιατρικό ιστορικό του ασθενούς και την φαρμακευτική θεραπεία του και το Γ μέρος διερευνά την αυτοεκτίμηση της υγείας του ασθενούς και τις πρακτικές του ίδιου στην χρήση των υπηρεσιών υγείας.

Στατιστική ανάλυση

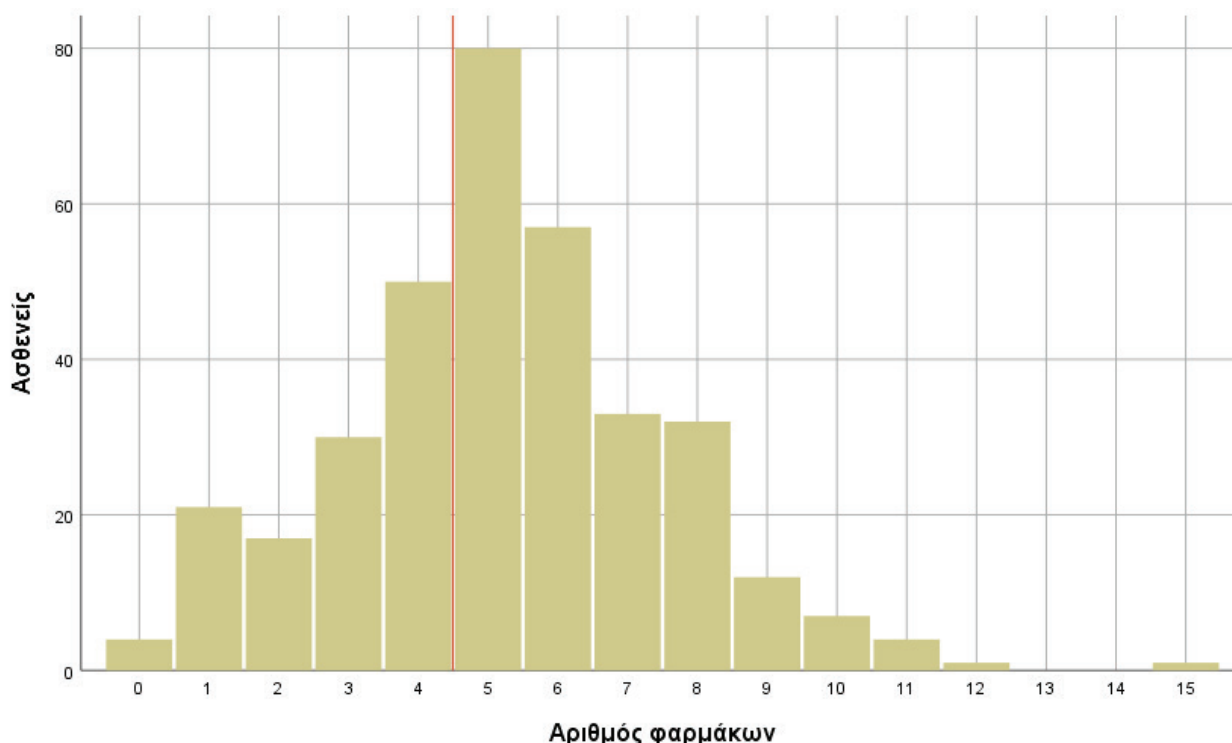
Περιγραφικά στατιστικά στοιχεία όπως πίνακες συ-

χνοτήτων, ποσοστά, μέσοι όροι και τυπικές αποκλίσεις (SD) υπολογίστηκαν για όλες τις μεταβλητές ενδιαφέροντος. Η στατιστική δοκιμασία Pearson Chi-Square καθώς και ο μη παραμετρικός έλεγχος Mann Whitney, χρησιμοποιήθηκαν για την εξέταση των παραγόντων που σχετίζονται με την πολυφαρμακία. Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας για όλους του ελέγχους ορίστηκε ίσο με 0,05. Όλα τα δεδομένα αναλύθηκαν χρησιμοποιώντας IBM SPSS Statistics for Windows, έκδοση 25 (IBM Corp., Armonk, N.Y., USA). Ως πολυφαρμακία θεωρήθηκε η ταυτόχρονη κατανάλωση 5 ή και περισσότερων φαρμακευτικών σκευασμάτων ακολουθώντας τον ορισμό του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας.

Αποτελέσματα

Από τους 350 καρδιολογικούς ασθενείς του δείγματος το 65,1% καταναλώνει 5 ή περισσότερα φάρμακα (μέσος όρος $5,22 \pm 2,323$) (Γράφημα 1).

Γράφημα 1: Αριθμός κατανάλωσης φαρμάκων από τους ασθενείς του δείγματος



* Η κόκκινη γραμμή υποδεικνύει το όριο έναρξης της πολυφαρμακίας

Η διάμεσος ηλικία του δείγματος είναι τα 71 έτη (μέση ηλικία 69,6 έτη), με την πλειοψηφία να είναι άνδρες (55,1%), συνταξιούχοι (52,3%), με ανώτερο

επίπεδο την υποχρεωτική εκπαίδευση (55,7%) και μέσο μηνιαίο εισόδημα έως 1.000 € (84%), (Πίνακας 1).

Πίνακας 1: Κατανομή του δείγματος ανάλογα με τα κοινωνικοδημογραφικά του χαρακτηριστικά (n=350)

Χαρακτηριστικό	n (%)
Ηλικία	
Έως 70	173 (49,4%)
Άνω των 70	177 (50,6%)
Φύλο	
Άνδρες	193 (55,1%)
Γυναίκες	157 (44,9%)
Εκπαίδευση	
Υποχρεωτική	192 (54,9%)
Μέση και πάνω	158 (45,1%)
Επάγγελμα	
Συνταξιούχος	183 (52,3%)
Άλλο	167 (47,7%)
Μηνιαίο εισόδημα	
0-500 €	129 (37%)
501 – 1.000 €	164 (47%)
1.001 € και άνω	56 (16%)

Σχετικά με τα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών, η πιο συχνή καρδιοπάθεια είναι οι αρρυθμίες (36,3%), με 1 στους 4 ασθενείς να έχουν ήδη υποβληθεί σε κάποια καρδιοχειρουργική επέμβαση. Η πλειοψηφία του δείγματος αποτελείται από άτομα υπέρβαρα (57,4%), στα οποία η καρδιοπάθεια έχει διαγνωσθεί τουλάχιστον 6 έτη (50,1%) και λαμβάνουν θεραπευτική αγωγή τουλάχιστον για 6 έτη (50,6%). Επιπλέον η πλειοψηφία συμμορφώνεται με τις συστάσεις της διαιτητικής αγωγής που προτείνεται (81,7%), δεν συμμορφώνεται ωστόσο με την

προτεινόμενη φυσική άσκηση (50,7%)

Ο 1 στους 3 καρδιολογικούς ασθενείς νοσεί ταυτόχρονα και από διαβήτη (τύπου 1 ή τύπου 2), ενώ ιδιαίτερα υψηλά είναι τα ποσοστά συννοσηρότητας παθήσεων του θυρεοειδούς.

Ο πίνακας 2 παρουσιάζει το είδος των φαρμάκων που καταναλώνονται περισσότερο από τους καρδιολογικούς ασθενείς, από τα οποία ξεχωρίζουν το ακετυλοσαλικυλικό οξύ (το λαμβάνουν σχεδόν 4 στους 10 καρδιολογικούς ασθενείς) και τη φουροσεμίδη (σχεδόν 1 στους 3).

Πίνακας 2: Κατανομή του δείγματος ανάλογα με το είδος των λαμβανόμενων φαρμάκων για το καρδιολογικό τους πρόβλημα υγείας.

Χημική ουσία φαρμάκου	n (%*)
Ακετυλοσαλικυλικό οξύ	136 (38,9%)
Φουροσεμίδη	135 (37,6%)
Βισοπρολόλη	60 (17,1%)
Μετοπρολόλη	56 (16,0%)
Σπειρονολακτόνη	42 (12,0%)
Κλοπιδογρέλη	79 (22,3%)
Μοξονιδίνη	37 (10,6%)
Ασενοκουμαρόλη	28 (8,0%)
Αμιωδαρόνη	26 (7,4%)
Καρβεδιλόλη	19 (5,4%)
Στατίνη	18 (5,1%)
Rivaroxaban	16 (4,6%)
Pradaxa	14 (4,0%)

*Ποσοστά επί του συνόλου των 350 ασθενών

Από τη σύγκριση του αριθμού των λαμβανόμενων φαρμάκων σε σχέση με τα κοινωνικοδημογραφικά χαρακτηριστικά του δείγματος βρέθηκε ότι η πολυφαρμακία

σχετίζεται με τη μεγαλύτερη ηλικία, το χαμηλότερο επίπεδο εκπαίδευσης, τη συνταξιοδότηση και με το χαμηλό μηνιαίο εισόδημα ($p < 0,001$), αντίστοιχα, (Πίνακας 3).

Πίνακας 3: Σύγκριση του αριθμού των λαμβανόμενων φαρμάκων σε σχέση με τα κοινωνικό-δημογραφικά χαρακτηριστικά του δείγματος.

Κοινωνικοδημογραφικά στοιχεία	Σύνολο ανά κατηγορία	Κατανάλωση <5 φαρμάκων	Κατανάλωση ≥5 φαρμάκων	PValue*
Σύνολο δείγματος	350	122 (34,9%)	228 (65,1%)	
Ηλικία				<0,001
Έως 70	173 (49,4%)	81 (66,4%)	92 (40,4%)	
Άνω των 70	177 (50,6%)	41 (33,6%)	136 (59,6%)	
Φύλο				0,697
Άντρες	193 (55,1%)	69 (35,8%)	124 (64,2%)	
Γυναίκες	157 (44,9%)	53 (33,8%)	104 (66,2%)	
Εκπαίδευση				<0,001
Υποχρεωτική	192 (54,9%)	40 (20,8%)	1529,2%	
Μέση και πάνω	158 (45,1%)	82 (51,9%)	76 (48,1%)	
Επάγγελμα				<0,001
Συνταξιούχος	183 (52,3%)	40 (21,9%)	143 (78,1%)	
Άλλο	167 (47,7%)	82 (49,1%)	85 (50,9%)	
Μηνιαίο εισόδημα				<0,001
0-500 €	129 (37%)	22 (17,1%)	107 (82,9%)	
501 – 1.000 €	164 (47%)	62 (37,8%)	102 (62,2%)	
1.001 € και άνω	56 (16%)	38 (67,9%)	18 (32,1%)	

*Pearson Chi-Square

Από τις συγκρίσεις των κλινικών χαρακτηριστικών του δείγματος με τον αριθμό των λαμβανόμενων φαρμάκων, βρέθηκε ότι τα άτομα που πάσχουν από καρδιακή ανεπάρκεια ($p<0,001$), στεφανιαία νόσο($p<0,001$), βαλβιδοπάθειες ($p<0,001$) και αρρυθμίες ($p=0,023$), λαμβάνουν περισσότερα από 5 φάρμακα. Ομοίως, σημαντικά υψηλότερη κατανάλωση φαρ-

μάκων παρατηρείται σε όσους έχουν υποβληθεί σε καρδιοχειρουργική επέμβαση ($p<0,001$), πάσχουν για πάνω από 6 έτη από καρδιολογική νόσο ($p=0,021$), σε όσους λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή για πάνω από 6 έτη ($p=0,029$) καθώς και σε όσους δεν ακολουθούν τις συστάσεις σχετικά με τη φυσική άσκηση ($p=0,035$), (Πίνακας 4).

Πίνακας 4: Σύγκριση του αριθμού των λαμβανόμενων φαρμάκων σε σχέση με τα κλινικά χαρακτηριστικά του δείγματος.

Στοιχείο ασθενούς	Σύνολο ανά κατηγορία	Κατανάλωση<5 φαρμάκων	Κατανάλωση≥5 φαρμάκων	P Value*
Είδος καρδιοπάθειας				
Καρδιακή ανεπάρκεια	102 (29,1%)	20 (19,6%)	82 (80,4%)	<0,001
Στεφανιαία νόσος	67 (19,1%)	12 (17,9%)	55 (82,1%)	<0,001
Βαλβιδοπάθειες	24 (6,9%)	1 (4,2%)	23 (95,8%)	<0,001
Αρρυθμίες	127 (36,3%)	54 (42,5%)	73 (57,5%)	0,023
Υπέρταση	89 (25,4%)	36 (40,4%)	53 (59,6%)	0,200
Άλλη	29 (8,3%)	14 (48,3%)	15 (51,7%)	0,116
Καρδιοχειρουργική επέμβαση				
Όχι	257 (74,7%)	105 (40,9%)	152 (59,1%)	<0,001
Ναι	87 (25,3%)	15 (17,2%)	72 (82,8%)	
Δείκτης Μάζας Σώματος				
Φυσιολογικό βάρος	102 (29,2%)	39 (38,2%)	63 (61,8%)	0,586
Υπέρβαρος	201 (57,4%)	69 (34,3%)	132 (65,7%)	
Παχύσαρκος	47 (13,4%)	14 (29,8%)	33 (70,2%)	
Έτη από την διάγνωση της καρδιολογικής νόσου				
Έως και 5 έτη	172 (49,9%)	70 (40,7%)	102 (59,3%)	0,021
Από 6 έτη και πάνω	173 (50,1%)	50 (28,9%)	123 (71,1%)	
Έτη λήψης θεραπευτικής αγωγής για καρδιοπάθεια				
Έως και 5 έτη	171 (49,4%)	69 (40,4%)	102 (59,6%)	0,029
Από 6 έτη και πάνω	175 (50,6%)	51 (29,1%)	124 (70,9%)	
Συμμόρφωση στην διατροφή που προτείνεται				
Όχι	64 (18,3%)	27 (42,2%)	37 (57,8%)	0,179
Ναι	285 (81,7%)	95 (33,3%)	190 (66,7%)	
Συμμόρφωση στην φυσική άσκηση που προτείνεται				
Όχι	177 (50,7%)	52 (29,4%)	125 (70,6%)	0,035
Ναι	172 (49,3%)	69 (40,1%)	103 (59,9%)	
Ανεπιθύμητες ενέργειες από φάρμακα κατά τους τελευταίους 6 μήνες				
Όχι	294 (84,2%)	100 (34%)	194 (66%)	0,393
Ναι	55 (15,8%)	22 (40%)	33 (60%)	

*Pearson Chi-Square

Από τη στατιστική ανάλυση βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ατόμων που καταναλώνουν 5 ή περισσότερα φάρμακα (πολυφαρμακία) με

το είδος της συννοσηρότητας και πιο συγκεκριμένα του διαβήτη, ($p < 0,001$), της δυσλιπιδαιμίας ($p = 0,002$), και των ψυχικών διαταραχών. ($p = 0,017$), (Πίνακας 5).

Πίνακας 5: Σύγκριση του αριθμού των λαμβανόμενων φαρμάκων σε σχέση με το είδος της συννοσηρότητας.

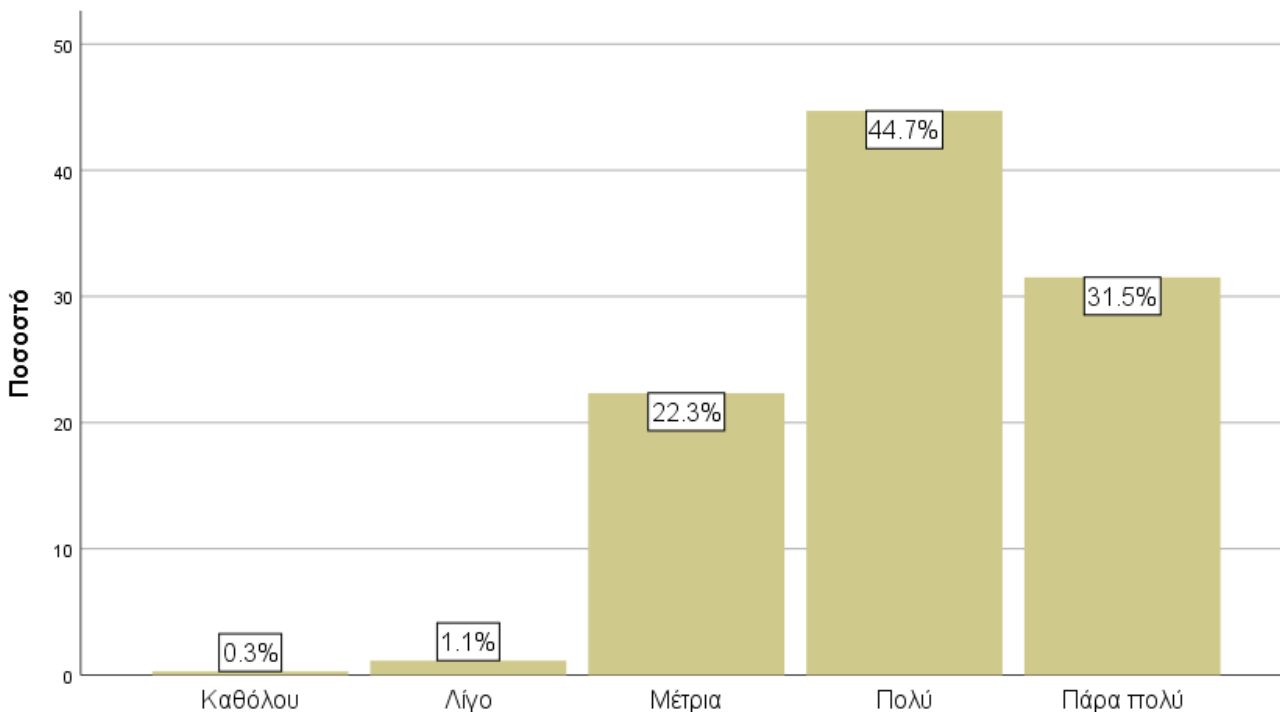
Συννοσηρότητα	Σύνολο ανά κατηγορία	Κατανάλωση <5 φαρμάκων	Κατανάλωση ≥5 φαρμάκων	p Value*
Σακχαρώδης διαβήτης	114 (32,6%)	23 (20,2%)	91 (79,8%)	<0,001
Ψυχικές διαταραχές	28 (8%)	4 (14,3%)	24 (85,7%)	0,017
Δυσλιπιδαιμία	48 (13,7%)	7 (14,6%)	41 (85,4%)	0,002
Θυρεοειδοπάθεια	51 (14,6%)	14 (27,5%)	37 (72,5%)	0,230
Καρκίνος	21 (6%)	4 (19%)	17 (81%)	0,117

*Pearson Chi-Square

Περισσότεροι από 3 στους 4 ασθενείς, έχουν την άποψη ότι τα φάρμακα που λαμβάνουν τους βοηθούν πολύ ή πάρα πολύ στην υγεία τους (γράφημα 2). Μάλιστα η πολυφαρμακία φαίνεται να σχετίζεται με την άποψη των

ασθενών σχετικά με την συνεισφορά των φαρμάκων στην υγεία τους, καθώς οι ασθενείς που καταναλώνουν 5 ή περισσότερα φάρμακα έχουν χειρότερη άποψη για αυτά ($p = 0,008$)

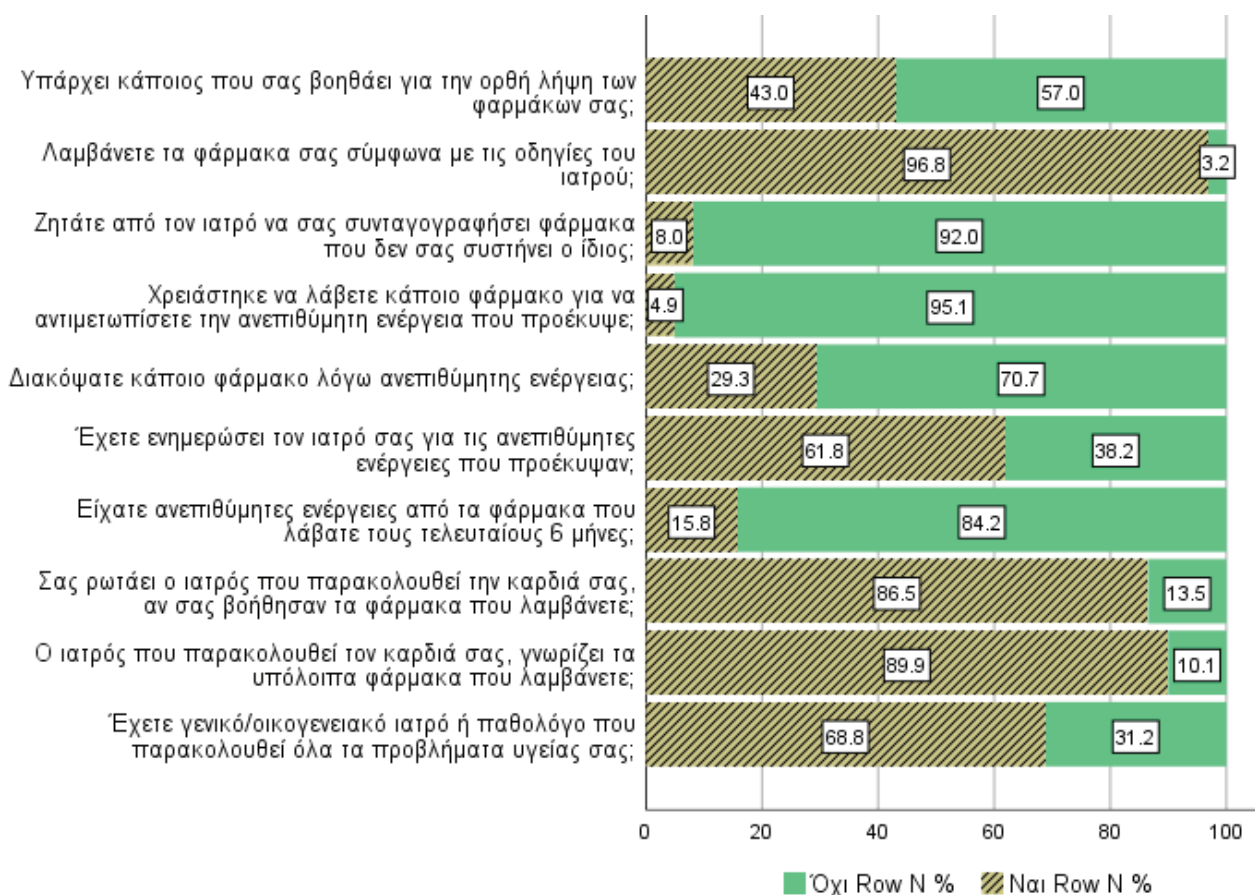
Γράφημα 2: Κατανομή του δείγματος με βάση την άποψή τους σχετικά με το εάν τα φάρμακα που λαμβάνουν βοηθάνε στην υγεία τους



Το γράφημα 3 παρουσιάζει τις απαντήσεις του δείγματος σχετικά με τη χρήση υπηρεσιών υγείας και τις ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων. Σύμφωνα με τις κατανομές των απαντήσεων και τους αντίστοιχους ελέγχους που πραγματοποιήθηκαν, βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ατόμων που καταναλώνουν 5 ή περισσότερα φάρμακα (πολυφαρμακία) με το εάν ο καρδιολόγος γνωρίζει τα υπόλοιπα φάρμακα που λαμβάνει ο ασθενής ($p=0,003$), με το αν η λήψη των φαρμάκων γίνεται σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ($p=0,043$) και με το αν υπάρχει άλλο άτομο που να βο-

ηθάει στην ορθή λήψη των φαρμάκων ($p<0,001$). Επιπρόσθετα, το 23% των ασθενών έχει αγοράσει κάποιο φάρμακο κατά τους τελευταίους 3 μήνες, χωρίς συνταγή γιατρού, χωρίς όμως αυτό να αποτελεί στατιστικά σημαντικό παράγοντα για την ύπαρξη πολυφαρμακίας. Τέλος, περισσότεροι από 2 στους 3 ασθενείς, δήλωσαν ότι θεωρούν την κατάσταση της υγείας τους καλή ή πολύ καλή, με τη γνώμη αυτή να σχετίζεται στατιστικά σημαντικά με την πολυφαρμακία, καθώς τα άτομα που λαμβάνουν λιγότερα από 5 φάρμακα να είναι πιο πιθανό να δηλώσουν καλύτερη κατάσταση υγείας ($p<0,001$).

Γράφημα 3: Χρήση υπηρεσιών υγείας και ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων



Συζήτηση

Η παρούσα μελέτη προσπάθησε να προσδιορίσει τον επιπολασμό της πολυφαρμακίας και τους αιτιολογικούς παράγοντες αυτής σε ασθενείς με καρδιαγγειακές παθήσεις οι οποίοι επισκέφτηκαν το εξωτερικό καρδιολογικό ιατρείο δύο περιφερειακών νοσοκομείων. Ένα σημαντικό ποσοστό των καρδιαγγειακών ασθενών δείγματος της παρούσας μελέτης βρέθηκε να λαμβάνει παραπάνω

από 5 φάρμακα ημερησίως. Αρκετοί παράγοντες φάνηκαν να σχετίζονται με την πολυφαρμακία στους καρδιολογικούς ασθενείς, όπως η ύπαρξη συννοσηροτήτων, η ηλικία, το χαμηλό εισόδημα και το χαμηλό μορφωτικό επίπεδο.

Για την αξιολόγηση των επιπέδων πολυφαρμακίας ακολουθήσαμε τον ορισμό του ΠΟΥ, σύμφωνα με τον οποίο ως πολυφαρμακία ορίζεται η λήψη 5 ή περισ-

σοτέρων φαρμάκων. Διαπιστώθηκε ότι το 65,1% των ασθενών που συμμετείχαν στην παρούσα μελέτη καταναλώνουν 5 ή περισσότερα φάρμακα ημερησίως, ποσοστό υψηλότερο από αυτό παρόμοιας έρευνας¹¹, όπου ο επιπολασμός της πολυφαρμακίας σε καρδιαγγειακούς ασθενείς που παρακολουθούνταν στα εξωτερικά ιατρεία ήταν 24,8%. Αντίθετα, όμως, ήταν χαμηλότερο από αυτό άλλων μελετών^{12,13} στις οποίες η πολυφαρμακία στην ίδια κατηγορία ασθενών προσέγγισε το 86%. Η διαφορά αυτή στα αποτελέσματα μεταξύ των μελετών μπορεί να οφείλεται στον αριθμό των φαρμάκων που εκλαμβάνεται ως πολυφαρμακία, αφού κάποιες μελέτες υπολογίζουν ως πολυφαρμακία τη λήψη τεσσάρων και άνω φαρμάκων και όχι πέντε.

Σχετικά με τους αιτιολογικούς παράγοντες της πολυφαρμακίας στην παρούσα μελέτη, φάνηκε ότι το χαμηλό έως μεσαίο εισόδημα και το χαμηλό επίπεδο εκπαίδευσης σχετίζονται με την αύξηση εμφάνισης πολυφαρμακίας στους καρδιαγγειακούς ασθενείς, εύρημα το οποίο συμφωνεί με τη διεθνή βιβλιογραφία, όπου το χαμηλό μορφωτικό επίπεδο, και το χαμηλότερο εισόδημα έχουν συσχετιστεί με υψηλότερο επιπολασμό πολυφαρμακίας^{14,15,16,17,18}. Αντίθετα σε άλλη μελέτη, οι παράγοντες αυτοί δεν σχετίστηκαν με την ύπαρξη πολυφαρμακίας στους καρδιολογικούς ασθενείς¹¹. Αυτή η ασυνέπεια στα ευρήματα μπορεί να οφείλεται σε κάποιες κοινωνικοοικονομικές και πολιτιστικές διακυμάνσεις μεταξύ των χωρών στις οποίες διεξήχθησαν οι μελέτες.

Επιπλέον στη μελέτη μας βρέθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ επίπτωσης πολυφαρμακίας και της ηλικίας άνω των 70 ετών. Εύρημα που συμφωνεί με αυτό αντίστοιχων μελετών^{2,19} καθώς η πολυφαρμακία αναμένεται να αυξάνεται με την ηλικία των ασθενών λόγω των αυξανόμενων παθολογιών που σχετίζονται με τη γήρανση^{2,14,20}.

Όσον αφορά στην παρουσία συννοσηροτήτων, βρήκαμε ότι αυτές συνδέονται σημαντικά με την ύπαρξη πολυφαρμακίας. Μελέτες έχουν δείξει ότι ο αριθμός των ιατρικών καταστάσεων σχετίζεται με σχεδόν τριπλάσιες πιθανότητες πολυφαρμακίας. Σε συγχρονική μελέτη πρωτοβάθμιας περίθαλψης που διεξήχθη στη Σκωτία²¹, η πολυφαρμακία ήταν σημαντικά πιο συχνή σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια και με ακραία συννοσηρότητα καταδεικνύοντας ότι όσο αυξάνονται οι συννοσηρότητες των καρδιαγγειακών ασθενών, η πιθανότητα πολυφαρμακίας αυξάνεται με παρόμοιο τρόπο.

Σχετικά με τα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών, την πιο συχνή καρδιοπάθεια αποτελούν οι αρρυθμίες, ακολουθούμενες από την καρδιακή ανεπάρκεια και την

υπέρταση, ενώ άλλη μελέτη, έδειξε την υπέρταση και τις βαλβιδοπάθειες ως τις πιο συχνές καρδιαγγειακές παθήσεις στους καρδιολογικούς ασθενείς¹¹.

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, αναφέρθηκε ως η πιο συχνή συννοσηρότητα, στην παρούσα μελέτη, εύρημα το οποίο συμφωνεί με αυτό παρόμοιων ερευνών, δεδομένου ότι υπάρχει ένας σχετικά υψηλός επιπολασμός αυτής της νόσου στον πληθυσμό των καρδιολογικών ασθενών^{19,22}. Από τους στατιστικούς ελέγχους διαπιστώθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ατόμων που καταναλώνουν 5 ή περισσότερα φάρμακα και της ύπαρξης άλλων παθήσεων, καταδεικνύοντας ότι η αύξηση των συννοσηροτήτων αυξάνει σημαντικά την πιθανότητα πολυφαρμακίας.

Είναι γεγονός ότι οι ηλικιωμένοι είναι πιο ευαίσθητοι στις ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκων²³. Σχεδόν το 16% των συμμετεχόντων στη μελέτη μας, ανέφεραν ότι είχαν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια τους τελευταίους 6 μήνες και 6 στους 10 ενημέρωσε τον γιατρό του για τις ανεπιθύμητες ενέργειες. Αν και στη βιβλιογραφία ο υψηλός αριθμός θεραπειών είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για ανεπιθύμητες αντιδράσεις στα φάρμακα^{23,24,25,26} ωστόσο στην παρούσα μελέτη η ύπαρξη ανεπιθύμητων ενεργειών δεν βρέθηκε να σχετίζεται με τον αριθμό των φαρμάκων που λαμβάνει ο ασθενής.

Διαπιστώθηκε επίσης, ότι περίπου 4 στους 10 συμμετέχοντες αναφέρει ότι τους βοηθάει κάποιος στη λήψη των φαρμάκων, δείχνοντας μη επαρκή γνώση σχετικά με τη φαρμακευτική αγωγή που λαμβάνουν. Παρόλο που οι δυσκολίες τις οποίες αντιμετωπίζουν οι ηλικιωμένοι κατά τη λήψη φαρμάκων έχουν σπάνια μελετηθεί, έχει διαπιστωθεί ότι η ανάγκη για βοήθεια στη λήψη τους, έχει συνδεθεί με κακή συμμόρφωση στην τήρηση της φαρμακευτικής αγωγής²⁷.

Αν και οι καρδιολογικοί ασθενείς δείχνουν καλύτερη συμμόρφωση σχετικά με την προτεινόμενη διατροφή, ωστόσο δεν φαίνεται να ισχύει το ίδιο με τη σύσταση περί φυσικής άσκησης. Όσον αφορά τη σωματική δραστηριότητα, πολυάριθμες μελέτες έχουν δείξει χαμηλά ποσοστά συμμόρφωσης σε ασθενείς με χρόνια νοσήματα, με ισχυρή πεποίθηση μεταξύ των ασθενών ότι η άσκηση δεν αποτελεί προτεραιότητά τους^{28,29}.

Περιορισμοί της μελέτης

Ένας σημαντικός περιορισμός της παρούσης μελέτης ήταν η μειωμένη λειτουργία των τακτικών εξωτερικών ιατρείων των νοσοκομείων, δεδομένου ότι η περίοδος διεξαγωγής της μελέτης συνέπεσε με την περίοδο πανδημίας του covid-19, με αποτέλεσμα ο αριθμός των συμμετεχόντων να μην είναι ο αναμενόμενος.

Συμπεράσματα

Ο επιπολασμός της πολυφαρμακίας είναι αρκετά υψηλός μεταξύ των καρδιολογικών ασθενών, οι οποίοι στην πλειοψηφία τους πάσχουν από αρκετές συννοσηρότητες, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης. Η ηλικία των συμμετεχόντων, ο αριθμός των συννοσηροτήτων, το χαμηλό εισόδημα και το χαμηλό επίπεδο εκπαίδευσης ήταν οι

προγνωστικοί παράγοντες της πολυφαρμακίας σε καρδιαγγειακούς ασθενείς. Είναι απαραίτητη η διασφάλιση της συνάφειας όλων των συνταγογραφούμενων φαρμάκων από τους κλινικούς ιατρούς καθώς και η παροχή φαρμακευτικής φροντίδας η οποία στοχεύει στην πρόληψη ακατάλληλης πολυφαρμακίας για στη μείωση των επιβαρύνσεων που σχετίζονται με αυτήν.

ABSTRACT

Evaluation study of Polypharmacy incidence among cardiac patients in Greece

Aikaterini Toska¹, Anastasia Triantafyllou², Marina Zarkada²,
Anastasios Christakis³, Maria Saridi¹

¹Assistant Professor, University of Thessaly- Academic Tutor, Open Hellenic University, Greece

²RN, MSc, Health care Management, Open Hellenic University, Greece

³Data Scientist, MSc Health Policies, University of Peloponnese

Introduction: Demographic change has affected the progressive increase in the number of older people, many of whom are suffering from cardiovascular disease and are living with a variety of comorbidities and disorders at the same time, resulting in a complex drug treatment and polypharmacy.

Purpose: The purpose of the study was to investigate the impact of Polypharmacy on cardiac patients and the factors that affect it

Material-Method: This is a randomized study, which concerns 350 cardiac patients who visited two regional hospitals in the country from 01/12/2020 to 25/4/2021. The tool used in the research was the questionnaire of Polypharmacy and Adherence Among Diabetic Patients in Greece which was adapted for the needs of the present study.

Results: The study sample consists of 350 cardiac patients of whom 65.1% consume 5 or more drugs. Regarding the clinical characteristics of patients, the most common heart disease is arrhythmias (36.3%), followed by heart failure (29.1%), while diabetes is the most common comorbidity (32.6%). The correlation tests found statistically significant differences between people taking 5 or more drugs per day, (polypharmacy) with the simultaneous existence of other diseases and disorders and more specifically diabetes ($p < 0.001$), dyslipidemia ($p = 0.002$) and mental disorders ($p = 0.017$).

Conclusions: The significant rate of polypharmacy found in the present study makes it imperative to ensure the relevance of all prescription drugs by clinicians as well as the provision of pharmaceutical care aimed at preventing inappropriate polypharmacy to reduce its associated costs.

Key words: Cardiac patients, comorbidities, compliance, polypharmacy incidence

✉ **Corresponding Author:** Aikaterini Toska, Department of Nursing, University of Thessaly, tel.: 2231 060101, email:ktoska@uth.gr

Βιβλιογραφία

1. Department of economic and social affairs 2019 World populations prospects 2019. https://population.un.org/wpp/Publications/Files/WPP2019_Highlights.pdf (last accessed 11 November 2021)
2. Moriarty F, Hardy C, Bennett K, Smith SM, Fahey T. Trends and interaction of polypharmacy and potentially inappropriate prescribing in primary care over 15 years in Ireland: a repeated cross-sectional study. *BMJ open*. 2015, 5(9):e008656
3. Vaccaro, O.; Stamler, J.; Neaton, J.D. Sixteen-year coronary mortality in black and white men with diabetes screened for the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *Int J Epidemiol*. 1998, 27(4):636-641.
4. National Institute for Health and Care Excellence. Multimorbidity and polypharmacy (2017) Key therapeutic topic [KTT18].
5. Hajjar ER, Cafiero AC, Hanlon JT. Polypharmacy in elderly patients. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2007,5(4):345-51. doi: 10.1016/j.amjopharm.2007.12.002. PMID: 18179993.
6. Volpe M, Chin D, Paneni F. The challenge of polypharmacy in cardiovascular medicine. *Fundam Clin Pharmacol*. 2010,24(1):9-17. doi: 10.1111/j.1472-8206.2009.00757.x. Epub 2009 Oct 9. PMID: 19817871
7. World Health Organization. 2019, Medication Safety in Polypharmacy. Available at: Polypharmacy (who.int)
8. Rottlaender D, Scherner M, Schneider T, Erdmann E. Multimedikation, Compliance und Zusatzmedikation bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen [Polypharmacy, compliance and non-prescription medication in patients with cardiovascular disease in Germany]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2007, 26;132(4):139-44. German. doi: 10.1055/s-2007-959300. PMID: 17230328.
9. Queneau P. Complications de la polymédication, en particulier chez les personnes âgées [Pitfalls of polypharmacy, particularly in the elderly]. *Bull Mem Acad R Med Belg*. 2006,161(6):408-21; discussion 422-4. French. PMID: 17288274.
10. Sabaté E, editor. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva: World Health Organization; 2003 (http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_full_report.pdf?ua=1, accessed 22 March 2019).
11. Tefera YG, Alemayehu M, Mekonnen GB. Correction: Prevalence and determinants of polypharmacy in cardiovascular patients attending outpatient clinic in Ethiopia University Hospital. *PLoS One*. 2020,15(7):e0236328. Published 2020 Jul 14. doi:10.1371/journal.pone.0236328
12. Mohammed S, Arabi A, El-Menyar A, Abdulkarim S, AlJundi A, Alqahtani A, Arafa S, Al Suwaidi J. Impact of Polypharmacy on Adherence to Evidence-Based Medication in Patients who Underwent Percutaneous Coronary Intervention. *Curr Vasc Pharmacol*. 2016,14(4):388-93. doi: 10.2174/1570161113666151030105805. PMID: 26517700.
13. Kim H-A, Shin J-Y, Kim M-H, Park B-J. Prevalence and Predictors of Polypharmacy among Korean Elderly. *PLoS ONE* 2014,9(6).
14. Castioni J, Marques-Vidal P, Abolhassani N, Vollenweider P, Waeber G. Prevalence and determinants of polypharmacy in Switzerland: data from the CoLaus study. *BMC health services research*. 2017,17(1):840.
15. Haider SI, Johnell K, Weitoft GR, Thorslund M, Fastbom J. The influence of educational level on polypharmacy and inappropriate drug use: a register-based study of more than 600,000 older people. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2009,57(1):62-9.
16. Moen J, Antonov K, Larsson CA, Lindblad U, Nilsson JG, Rastam L, et al. Factors Associated with Multiple Medication Use in Different Age Groups. *Ann Pharmacother*. 2009,43(12):1978-85.
17. Slater N, White S, Venables R, Frisher M. Factors associated with polypharmacy in primary care: a cross-sectional analysis of data from The English Longitudinal Study of Ageing (ELSA) *BMJ Open* 2018,8:e020270. doi: 10.1136/bmjopen-2017-020270
18. Fano V, Chini F, Pezzotti P, Bontempi K. Estimating the prevalence and the determinants of polypharmacy using data from a Health Administrative Database: a comparison of results obtained employing different algorithms. *Adv Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2014,3:2167-1052. 10.4172/2167-1052.1000151
19. Abebe SM, Andargie G, Shimeka A, Alemu K, Kebede Y, Wubshet M, et al. The prevalence of non-communicable diseases in northwest Ethiopia: survey of Dabat Health and Demographic Surveillance System. *BMJ open*. 2017,7(10):e015496.
20. Pache B, Vollenweider P, Waeber G, Marques-Vidal P. Prevalence of measured and reported multimorbidity in a representative sample of the Swiss population. *BMC public health*. 2015,15(1):164
21. Baron-Franco B, McLean G, Mair FS, Roger VL, Guthrie B, Mercer SW. Comorbidity and polypharmacy in chronic heart failure: a large cross-sectional study in primary care. *Br J Gen Pract*. 2017, 67(658):e314-e320. doi: 10.3399/bjgp17X690533. Epub 2017 Apr 10. PMID: 28396366; PMCID: PMC5409437.
22. Tefera YG, Abegaz TM, Abebe TB, Mekuria AB. The changing trend of cardiovascular disease and its clinical characteristics in Ethiopia: hospital-based observational study. *Vascular health and risk management*. 2017,13:143
23. Grnjidic D, Le Couteur DG, Kouladjian L, Hilmer SN. Deprescribing trials: methods to reduce polypharmacy and the impact on prescribing and clinical outcomes. *Clin Geriatr Med*. 2012 May,28(2):237-53. doi: 10.1016/j.cger.2012.01.006. Epub 2012 Feb 21. PMID: 22500541.
24. Alhawassi TM, Krass I, Bajorek BV, Pont LG. A systematic review of the prevalence and risk factors for adverse drug reactions in the elderly in the acute care setting. *Clin Interv Aging*. 2014,9:2079-86.
25. Beuscart JB, Petit S, Gautier S, Wierre P, Balcaen T, Lefebvre JM, Kambia N, Bertoux E, Mascout D, Barthélémy C, Cuny D, Puisieux F, Décaudin B. Polypharmacy in older patients: identifying the need for support by a community pharmacist. *BMC Geriatr*. 2019,21;19(1):277. doi: 10.1186/s12877-019-1276-y. PMID: 31638909; PMCID: PMC6802481.
26. Tamargo J, Per Kjeldsen K, Delpón E, Semb A G, Cerbai E, Dobrev D, et al. Facing the challenge of polypharmacy when prescribing for older people with cardiovascular disease. A review by the European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy, European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy, 2022, pvac005, <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvac005>
27. Shah RB, Desai SV, Gajjar BM, Shah AM. Factors responsible for noncompliance to drug therapy in the elderly and the impact of patient education on improving compliance. *Drugs Ther Perspect*. 2013,29:360-6.

28. Geitona M, Latsou D, Toska A, Saridi M. Polypharmacy and Adherence Among Diabetic Patients in Greece. *Consult Pharm.* 2018;33(10):562-571. doi: 10.4140/TCP.n.2018.562.. PMID: 30322433
29. Qiu SH, Sun ZL, Cai X, Liu L, Yang B. Improving patients' adherence to physical activity in diabetes mellitus: a review. *Diabetes Metab J.* 2012;36(1):1-5. doi:10.4093/dmj.2012.36.1.1
30. Department of economic and social affairs 2019 World populations prospects 2019. https://population.un.org/wpp/Publications/Files/WPP2019_Highlights.pdf (last accessed 11 November 2021)
31. Moriarty F, Hardy C, Bennett K, Smith SM, Fahey T. Trends and interaction of polypharmacy and potentially inappropriate prescribing in primary care over 15 years in Ireland: a repeated cross-sectional study. *BMJ open.* 2015; 5(9):e008656
32. Vaccaro, O.; Stamler, J.; Neaton, J.D. Sixteen-year coronary mortality in black and white men with diabetes screened for the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *Int J Epidemiol.* 1998, 27(4):636-641.
33. National Institute for Health and Care Excellence. Multimorbidity and polypharmacy (2017) Key therapeutic topic [KTT18].
34. Hajjar ER, Cafiero AC, Hanlon JT. Polypharmacy in elderly patients. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2007;5(4):345-51. doi: 10.1016/j.amjopharm.2007.12.002. PMID: 18179993.
35. Volpe M, Chin D, Paneni F. The challenge of polypharmacy in cardiovascular medicine. *Fundam Clin Pharmacol.* 2010;24(1):9-17. doi: 10.1111/j.1472-8206.2009.00757.x. Epub 2009 Oct 9. PMID: 19817871
36. World Health Organization. 2019, Medication Safety in Polypharmacy. Available at: Polypharmacy (who.int)
37. Rottlaender D, Scherner M, Schneider T, Erdmann E. Multimedikation, Compliance und Zusatzmedikation bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen [Polypharmacy, compliance and non-prescription medication in patients with cardiovascular disease in Germany]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2007; 26;132(4):139-44. German. doi: 10.1055/s-2007-959300. PMID: 17230328.
38. Queneau P. Complications de la polymédication, en particulier chez les personnes âgées [Pitfalls of polypharmacy, particularly in the elderly]. *Bull Mem Acad R Med Belg.* 2006;161(6):408-21; discussion 422-4. French. PMID: 17288274.
39. Sabaté E, editor. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva: World Health Organization; 2003 (http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_full_report.pdf?ua=1, accessed 22 March 2019).
40. Tefera YG, Alemayehu M, Mekonnen GB. Correction: Prevalence and determinants of polypharmacy in cardiovascular patients attending outpatient clinic in Ethiopia University Hospital. *PLoS One.* 2020;15(7):e0236328. Published 2020 Jul 14. doi:10.1371/journal.pone.0236328
41. Mohammed S, Arabi A, El-Menyar A, Abdulkarim S, AlJundi A, Alqahtani A, Arafa S, AlSuwaidi J. Impact of Polypharmacy on Adherence to Evidence-Based Medication in Patients who Underwent Percutaneous Coronary Intervention. *Curr Vasc Pharmacol.* 2016;14(4):388-93. doi: 10.2174/1570161113666151030105805. PMID: 26517700.
42. Kim H-A, Shin J-Y, Kim M-H, Park B-J. Prevalence and Predictors of Polypharmacy among Korean Elderly. *PLoS ONE* 2014;9(6).
43. Castioni J, Marques-Vidal P, Abolhassani N, Vollenweider P, Waeber G. Prevalence and determinants of polypharmacy in Switzerland: data from the CoLaus study. *BMC health services research.* 2017;17(1):840.
44. Haider SI, Johnell K, Weitoft GR, Thorslund M, Fastbom J. The influence of educational level on polypharmacy and inappropriate drug use: a register-based study of more than 600,000 older people. *Journal of the American Geriatrics Society.* 2009;57(1):62-9.
45. Moen J, Antonov K, Larsson CA, Lindblad U, Nilsson JG, Rastam L, et al. Factors Associated with Multiple Medication Use in Different Age Groups. *Ann Pharmacother.* 2009;43(12):1978-85.
46. Slater N, White S, Venables R, Frisher M. Factors associated with polypharmacy in primary care: a cross-sectional analysis of data from The English Longitudinal Study of Ageing (ELSA) *BMJ Open* 2018;8:e020270. doi: 10.1136/bmjopen-2017-020270
47. Fano V, Chini F, Pezzotti P, Bontempi K. Estimating the prevalence and the determinants of polypharmacy using data from a Health Administrative Database: a comparison of results obtained employing different algorithms. *Adv Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2014;3:2167-1052. 10.4172/2167-1052.1000151
48. Abebe SM, Andargie G, Shimeka A, Alemu K, Kebede Y, Wubeshet M, et al. The prevalence of non-communicable diseases in northwest Ethiopia: survey of Dabat Health and Demographic Surveillance System. *BMJ open.* 2017;7(10):e015496.
49. Pache B, Vollenweider P, Waeber G, Marques-Vidal P. Prevalence of measured and reported multimorbidity in a representative sample of the Swiss population. *BMC public health.* 2015;15(1):164
50. Baron-Franco B, McLean G, Mair FS, Roger VL, Guthrie B, Mercer SW. Comorbidity and polypharmacy in chronic heart failure: a large cross-sectional study in primary care. *Br J Gen Pract.* 2017, 67(658):e314-e320. doi: 10.3399/bjgp17X690533. Epub 2017 Apr 10. PMID: 28396366; PMCID: PMC5409437.
51. Tefera YG, Abegaz TM, Abebe TB, Mekuria AB. The changing trend of cardiovascular disease and its clinical characteristics in Ethiopia: hospital-based observational study. *Vascular health and risk management.* 2017;13:143
52. Grnjidic D, Le Couteur DG, Kouladjian L, Hilmer SN. Deprescribing trials: methods to reduce polypharmacy and the impact on prescribing and clinical outcomes. *Clin Geriatr Med.* 2012 May;28(2):237-53. doi: 10.1016/j.cger.2012.01.006. Epub 2012 Feb 21. PMID: 22500541.
53. Alhawassi TM, Krass I, Bajorek BV, Pont LG. A systematic review of the prevalence and risk factors for adverse drug reactions in the elderly in the acute care setting. *Clin Interv Aging.* 2014;9:2079-86.
54. Beuscart JB, Petit S, Gautier S, Wierre P, Balcaen T, Lefebvre JM, Kambia N, Bertoux E, Mascout D, Barthélémy C, Cuny D, Puisieux F, Décaudin B. Polypharmacy in older patients: identifying the need for support by a community pharmacist. *BMC Geriatr.* 2019;21(1):277. doi: 10.1186/s12877-019-1276-y. PMID: 31638909; PMCID: PMC6802481.
55. Tamargo J, Per Kjeldsen K, Delpón E, Semb A G, Cerbai E, Dobrev D, et al. Facing the challenge of polypharmacy when prescribing for older people with cardiovascular disease. A review by the European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy,

- European Heart Journal -Cardiovascular Pharmacotherapy, 2022, pvac005, <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvac005>
56. Shah RB, Desai SV, Gajjar BM, Shah AM. Factors responsible for noncompliance to drug therapy in the elderly and the impact of patient education on improving compliance. *Drugs Ther Perspect.* 2013;29:360–6.
 57. Geitona M, Latsou D, Toska A, Saridi M. Polypharmacy and Adherence Among Diabetic Patients in Greece. *Consult Pharm.* 2018;33(10):562-571. doi: 10.4140/TCP.n.2018.562.. PMID: 30322433
 58. Qiu SH, Sun ZL, Cai X, Liu L, Yang B. Improving patients' adherence to physical activity in diabetes mellitus: a review. *Diabetes Metab J.* 2012;36(1):1-5. doi:10.4093/dmj.2012.36.1.1
 59. Department of economic and social affairs 2019 World populations prospects 2019. https://population.un.org/wpp/Publications/Files/WPP2019_Highlights.pdf (last accessed 11 November 2021)
 60. Moriarty F, Hardy C, Bennett K, Smith SM, Fahey T. Trends and interaction of polypharmacy and potentially inappropriate prescribing in primary care over 15 years in Ireland: a repeated cross-sectional study. *BMJ open.* 2015, 5(9):e008656
 61. Vaccaro, O.; Stamler, J.; Neaton, J.D. Sixteen-year coronary mortality in black and white men with diabetes screened for the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *Int J Epidemiol.* 1998, 27(4):636-641.
 62. National Institute for Health and Care Excellence. Multimorbidity and polypharmacy (2017) Key therapeutic topic [KTT18].
 63. Hajjar ER, Cafiero AC, Hanlon JT. Polypharmacy in elderly patients. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2007,5(4):345-51. doi: 10.1016/j.amjopharm.2007.12.002. PMID: 18179993.
 64. Volpe M, Chin D, Paneni F. The challenge of polypharmacy in cardiovascular medicine. *Fundam Clin Pharmacol.* 2010,24(1):9-17. doi: 10.1111/j.1472-8206.2009.00757.x. Epub 2009 Oct 9. PMID: 19817871
 65. World Health Organization. 2019, Medication Safety in Polypharmacy. Available at: Polypharmacy (who.int)
 66. Rottlaender D, Scherner M, Schneider T, Erdmann E. Multimedikation, Compliance und Zusatzmedikation bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen [Polypharmacy, compliance and non-prescription medication in patients with cardiovascular disease in Germany]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2007, 26;132(4):139-44. German. doi: 10.1055/s-2007-959300. PMID: 17230328.
 67. Queneau P. Complications de la polymédication, en particulier chez les personnes âgées [Pitfalls of polypharmacy, particularly in the elderly]. *Bull Mem Acad R Med Belg.* 2006,161(6):408-21; discussion 422-4. French. PMID: 17288274.
 68. Sabaté E, editor. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva: World Health Organization; 2003 (http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_full_report.pdf?ua=1, accessed 22 March 2019).
 69. Tefera YG, Alemayehu M, Mekonnen GB. Correction: Prevalence and determinants of polypharmacy in cardiovascular patients attending outpatient clinic in Ethiopia University Hospital. *PLoS One.* 2020,15(7):e0236328. Published 2020 Jul 14. doi:10.1371/journal.pone.0236328
 70. Mohammed S, Arabi A, El-Menyar A, Abdulkarim S, AlJundi A, Alqahtani A, Arafa S, AlSuwaidi J. Impact of Polypharmacy on Adherence to Evidence-Based Medication in Patients who Underwent Percutaneous Coronary Intervention. *Curr Vasc Pharmacol.* 2016,14(4):388-93. doi: 10.2174/1570161113666151030105805. PMID: 26517700.
 71. Kim H-A, Shin J-Y, Kim M-H, Park B-J. Prevalence and Predictors of Polypharmacy among Korean Elderly. *PLoS ONE* 2014,9(6).
 72. Castioni J, Marques-Vidal P, Abolhassani N, Vollenweider P, Waeber G. Prevalence and determinants of polypharmacy in Switzerland: data from the CoLaus study. *BMC health services research.* 2017,17(1):840.
 73. Haider SI, Johnell K, Weitoft GR, Thorslund M, Fastbom J. The influence of educational level on polypharmacy and inappropriate drug use: a register-based study of more than 600,000 older people. *Journal of the American Geriatrics Society.* 2009,57(1):62–9.
 74. Moen J, Antonov K, Larsson CA, Lindblad U, Nilsson JG, Rastam L, et al. Factors Associated with Multiple Medication Use in Different Age Groups. *Ann Pharmacother.* 2009,43(12):1978–85.
 75. Slater N, White S, Venables R, Frisher M. Factors associated with polypharmacy in primary care: a cross-sectional analysis of data from The English Longitudinal Study of Ageing (ELSA) *BMJ Open* 2018,8:e020270. doi: 10.1136/bmjopen-2017-020270
 76. Fano V, Chini F, Pezzotti P, Bontempi K. Estimating the prevalence and the determinants of polypharmacy using data from a Health Administrative Database: a comparison of results obtained employing different algorithms. *Adv Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2014,3:2167–1052. 10.4172/2167-1052.1000151
 77. Abebe SM, Andargie G, Shimeka A, Alemu K, Kebede Y, Wubshet M, et al. The prevalence of non-communicable diseases in northwest Ethiopia: survey of Dabat Health and Demographic Surveillance System. *BMJ open.* 2017,7(10):e015496.
 78. Pache B, Vollenweider P, Waeber G, Marques-Vidal P. Prevalence of measured and reported multimorbidity in a representative sample of the Swiss population. *BMC public health.* 2015,15(1):164
 79. Baron-Franco B, McLean G, Mair FS, Roger VL, Guthrie B, Mercer SW. Comorbidity and polypharmacy in chronic heart failure: a large cross-sectional study in primary care. *Br J Gen Pract.* 2017, 67(658):e314-e320. doi: 10.3399/bjgp17X690533. Epub 2017 Apr 10. PMID: 28396366; PMCID: PMC5409437.
 80. Tefera YG, Abegaz TM, Abebe TB, Mekuria AB. The changing trend of cardiovascular disease and its clinical characteristics in Ethiopia: hospital-based observational study. *Vascular health and risk management.* 2017,13:143
 81. Gnjjidic D, Le Couteur DG, Kouladjian L, Hilmer SN. Deprescribing trials: methods to reduce polypharmacy and the impact on prescribing and clinical outcomes. *Clin Geriatr Med.* 2012 May,28(2):237-53. doi: 10.1016/j.cger.2012.01.006. Epub 2012 Feb 21. PMID: 22500541.
 82. Alhawassi TM, Krass I, Bajorek BV, Pont LG. A systematic review of the prevalence and risk factors for adverse drug reactions in the elderly in the acute care setting. *Clin Interv Aging.* 2014,9:2079–86.
 83. Beuscart JB, Petit S, Gautier S, Wierre P, Balcaen T, Lefebvre JM, Kambia N, Bertoux E, Mascout D, Barthélémy C, Cuny D, Puisieux F, Décaudin B. Polypharmacy in older patients: identifying the need for support by a community pharmacist. *BMC Geriatr.* 2019,21;19(1):277. doi: 10.1186/

- s12877-019-1276-y. PMID: 31638909; PMCID: PMC6802481.
84. Tamargo J, Per Kjeldsen K, Delpón E, Semb A G, Cerbai E, Dobrev D, et al. Facing the challenge of polypharmacy when prescribing for older people with cardiovascular disease. A review by the European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy, European Heart Journal -Cardiovascular Pharmacotherapy, 2022, pvac005, <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvac005>
 85. Shah RB, Desai SV, Gajjar BM, Shah AM. Factors responsible for noncompliance to drug therapy in the elderly and the impact of patient education on improving compliance. *Drugs Ther Perspect.* 2013,29:360–6.
 86. Geitona M, Latsou D, Toska A, Saridi M. Polypharmacy and Adherence Among Diabetic Patients in Greece. *Consult Pharm.* 2018,33(10):562-571. doi: 10.4140/TCP.n.2018.562.. PMID: 30322433
 87. Qiu SH, Sun ZL, Cai X, Liu L, Yang B. Improving patients' adherence to physical activity in diabetes mellitus: a review. *Diabetes Metab J.* 2012,36(1):1-5. doi:10.4093/dmj.2012.36.1.1