

Wielochorobowość jako czynnik ryzyka powikłań polekowych *Multimorbidity as a risk factor for drug-related complications*

Jarosław Woron^{1,2,3}

¹ Szpital Uniwersytecki w Krakowie, Oddział Kliniczny Anestezjologii i Intensywnej Terapii

² Zakład Farmakologii Klinicznej Katedry Farmakologii Wydziału Lekarskiego UJ CM Kraków

³ Uniwersytecki Ośrodek Monitorowania i Badania Niepożądanych Działań Leków w Krakowie

Streszczenie

Pacjent z wielochorobowością jest konsultowany coraz częściej w gabinetach lekarzy POZ jak i lekarzy specjalistów. Coraz częściej jest także hospitalizowany w różnych oddziałach szpitalnych i od sposobu podejścia terapeutycznego do takiego pacjenta zależy skuteczność jak i bezpieczeństwo leczenia farmakologicznego. Wielochorobowość to konieczność jednoczesnego uwzględnienia licznych czynników wpływających na wybór farmakoterapii jak i ich uwzględnienia w zakresie ryzyka wystąpienia chorób polekowych. U pacjentów z wielochorobowością należy pamiętać, że stosując zalecenia jak i standardy terapeutycznej musimy zawsze odpowiedzieć sobie na pytanie czy standardy poszczególnych chorób możemy ekstrapolować na złożonego w zakresie patologii pacjenta. W pracy przedstawiono praktyczne aspekty wielochorobowości u pacjenta leczonego farmakologicznie. *Geriatrics 2025;19:17-22. doi: 10.53139/G.20251905*

Słowa kluczowe: wielochorobowość, farmakoterapia, interakcje, powikłania

Abstract

A patient with multimorbidity is consulted more and more often in the offices of primary care physicians and specialists. They are also hospitalized more and more often in various hospital departments and the effectiveness and safety of pharmacological treatment depend on the therapeutic approach to such a patient. Multimorbidity is the need to simultaneously take into account numerous factors influencing the choice of pharmacotherapy and their consideration in the risk of drug-related diseases. In patients with multimorbidity, it should be remembered that when applying recommendations and therapeutic standards, we must always answer the question of whether the standards of individual diseases can be extrapolated to a patient with complex pathology. The paper presents practical aspects of multimorbidity in a patient treated pharmacologically. *Geriatrics 2025;19:17-22. doi: 10.53139/G.20251905*

Keywords: multimorbidity, pharmacotherapy, interactions, complications

Pacjent z wielochorobowością jest konsultowany coraz częściej w gabinetach lekarzy POZ jak i lekarzy specjalistów. Coraz częściej jest także hospitalizowany w różnych oddziałach szpitalnych i od sposobu podejścia terapeutycznego do takiego pacjenta zależy skuteczność jak i bezpieczeństwo leczenia farmakologicznego. Wielochorobowość to konieczność jednoczesnego uwzględnienia licznych czynników wpływających na wybór farmakoterapii jak i ich uwzględnienia w zakresie ryzyka wystąpienia chorób polekowych. U pacjentów z wielochorobowością należy pamiętać, że stosując

zalecenia jak i standardy terapeutycznej musimy zawsze odpowiedzieć sobie na pytanie czy standardy poszczególnych chorób możemy ekstrapolować na złożonego w zakresie patologii pacjenta. Co więcej w praktyce musimy pamiętać o pułapce ekstrapolacji, która polega na bezrefleksyjnym przenoszeniu skuteczności jak i profilu bezpieczeństwa na pacjentów, którzy w badaniu klinicznym na podstawie, którego formułowano wnioski nie był reprezentowany. Obecność kilku przewlekłych chorób u jednego pacjenta określana mianem wielochorobowości i jest powszechnym zjawiskiem

w różnych populacjach pacjentów. W szczególności dotyczy ona populacji senioralnej, jednak występuje ona na innych etapach życia. Dostępne badania pokazują istnienie wzorców wielochorobowości, które składają się z systematycznie powiązanych stanów klinicznych. Takie wzorce ewoluują i pogarszają się w trakcie życia pacjenta i odzwierciedlają sytuacje kliniczne, które przecinają poszczególne specjalizacje medyczne, co nierzadko prowadzi do stosowania pilipragmazji, co więcej farmakoterapii nieprawidłowo dobranej w zakresie poszczególnych chorób występujących w spektrum wielochorobowości. W takim modelu rozczłonkowanej i prowadzonej bez nadzoru całkowitego farmakoterapii, dochodzi do znacznego zwiększenia ryzyka wystąpienia powikłań polekowych, a jeżeli te nie zostaną skorelowane z prowadzoną farmakoterapią nieprawidłowo dobraną są początkiem kaskady przepisywania leków. Co więcej wykazano, że leczenie pacjenta przez różnych specjalistów niesie ze sobą ryzyko fragmentarycznej opieki, z częstymi niepowodzeniami w komunikacji między specjalistami, co w konsekwencji nierzadko prowadzi do jatrogenizacji terapeutycznej [1-3].

Farmakoterapia kontekstowa

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowanej farmakoterapii nie jest pojęciem bezwzględnym. Wybór leku jak i jego dawkowanie zawsze musi mieć charakter kontekstowy, co w praktyce oznacza, że musi uwzględniać istotne cechy pacjenta, które są niemodyfikowalne, a w istotny sposób wpływają na wybór leku oraz sposób jego stosowania. Przed dokonaniem wyboru farmakoterapii, która będzie stosowana u konkretnego pacjenta należy uwzględnić zarówno czynniki rezydualne jak i wpływ współchorobowości i innych jednocześnie

stosowanych leków na skuteczność i bezpieczeństwo stosowanej farmakoterapii [1]. W tabeli I zebrano czynniki, które w istotny sposób mogą modyfikować skuteczność i bezpieczeństwo farmakoterapii.

Niestety w praktyce nadal w wielu przypadkach obserwujemy przypadkowy wybór leków, który uwzględnia oczywiście wskazania do jego stosowania natomiast poprzez brak uwzględniania cech pacjenta sprawia, że leczenie ma charakter suboptymalny. Jednym z często popełnianych błędów jest uznawanie „efektu klasy” w licznych grupach leków, co oczywiście może być w pewnym stopniu uzasadnione głównym farmakodynamicznym mechanizmem działania, natomiast nie wolno zapominać, że większość stosowanych we współczesnej farmakoterapii leków wykazuje działania plejotropowe, które są kryterium wyboru konkretnego leku w danej grupie terapeutycznej. Dodatkowo różnice w profilu farmakokinetycznym poszczególnych leków, profil działań niepożądanych czy ryzyko interakcji z innymi lekami to dodatkowe istotne kryteria farmakoterapii kontekstowej [2,4,5].

Farmakoterapia nieprawidłowo dobrana

Racjonalna terapia musi spełniać kryteria zarówno skuteczności jak i bezpieczeństwa. Musi uwzględniać zatem wszystkie czynniki od rezydualnych cech pacjenta, poprzez charakterystykę choroby, profil farmakokinetyczno-farmakodynamiczny leków do terapii skojarzonej, która w swoim zamyśle ma eskalować efektywność terapii przy deeskalacji ryzyka wystąpienia powikłań. Nierzadko w praktyce postępowanie farmakologiczne u pacjenta pomimo tego że jest zgodne z zaleceniami musi być uznane za nieprawidłowe właśnie z uwagi niekontekstowość tych zaleceń, co doprowadza

Tabela I. Czynniki rezydualne, związane ze specyfiką leczonego pacjenta oraz czynniki modyfikowalne wpływające na skuteczność i bezpieczeństwo farmakoterapii

Table I. Residual factors related to the specificity of the treated patient and modifiable factors influencing the efficacy and safety of pharmacotherapy

<p>wiek pacjenta Body Mass Index (BMI) - a nie tylko masa ciała płeć – wpływ płci na farmakokinetykę leków ciąża otyłość zaburzenia funkcji wątroby i nerek cukrzyca – z uwagi na zmiany w farmakokinetyce leków jakie zachodzą u pacjenta chorego na cukrzycę obrzęki dodatkowe przestrzenie płynowe – wodobrzusze współchorobowość – farmakoterapia może modyfikować przebieg chorób współistniejących, wielochorobowość może wpływać na profil farmakokinetyczny leków palenie papierosów – możliwa indukcja izoenzymów cytochromu P450, wpływ na farmakokinetykę leków dieta stosowanie suplementów diety – interakcje z jednocześnie stosowanymi lekami</p>

do sytuacji, że o ile są one prawidłowe co do ogółu to w odniesieniu do określonego pacjenta stają się przyczyną farmakoterapii jatrogenizacyjnej. Typowym przykładem takiej sytuacji w praktyce klinicznej jest izolowana interpretacja mikrobiologiczna antybiogramu bez uwzględnienia parametrów PK/PD leków przeciwbakteryjnych, w korelacji z cechami pacjenta i specyfiką miejsca infekcji. Istotnym problemem farmakoterapii jest nieprawidłowe dawkowanie leków. Nadal istotnym błędem jest dawkowanie wyłącznie w oparciu o dane

z charakterystyki produktu leczniczego (ChPL), które oczywiście nie dotyczą każdego pacjenta, a odnoszą się do pacjenta populacyjnego. Oznacza to w praktyce nie tylko brak skuteczności klinicznej, ale także w przypadku stosowania leków przeciwbakteryjnych ryzyko indukowania presji selekcyjnej i dalszego narastania lekooporności drobnoustrojów [1-3]. W tabeli II zebrano najistotniejsze sytuacje kliniczne, które mogą prowadzić do zaistnienia farmakoterapii nieprawidłowo dobranej

Tabela II. Czynniki wpływające na farmakoterapię nieprawidłowo dobraną

Table II. Factors affecting incorrectly selected pharmacotherapy

Czynniki prowadzące do wystąpienia farmakoterapii nieprawidłowo dobranej	Co to oznacza w praktyce
Pacjent i jego cechy	W przypadku wdrażania leczenia farmakologicznego należy uwzględnić cechy rezydualne pacjenta, a także zachowania żywieniowe czy palenie papierosów, gdyż mogą one w istotny sposób modyfikować farmakokinetykę leków
Wielochorobowość	Wielochorobowość wpływa zarówno na profil bezpieczeństwa stosowanych leków jak i może modyfikować ryzyko interakcji pomiędzy jednocześnie stosowanymi lekami
Fragmentacja wielochorobowości	Gdy leczymy pacjenta z wielochorobowością, decyzje terapeutyczne muszą być podejmowane zawsze w odniesieniu do całości obrazu klinicznego. Każda konsultacja powinna być tak zaplanowana, aby odnosząc się do szczegółu nie pomijać oceny całościowej, gdyż nierzadko fragmentaryczna konsultacja doprowadza do błędów w wyborze leków
Parametry PK/PD stosowanego leku	Warto przypomnieć, że w poszczególnych grupach leków nie ma efektu klasy, co oznacza, że optymalizacja wyboru leku powinna być oparta na wskazaniu konkretnego leku o optymalnym profilu PK/PD oraz optymalnym stosunku korzyści / ryzyko u określonego pacjenta
Profil bezpieczeństwa zastosowanego leku	Cechy pacjenta jak i choroby współistniejące mogą wpływać na modyfikację ryzyka wystąpienia powikłań
Interakcje leków w przypadku terapii skojarzonej	W przypadku stosowania już 2 leków należy zawsze ocenić ryzyko interakcji pomiędzy jednocześnie stosowanymi lekami
Bezkontekstowe stosowanie zaleceń i wytycznych	Każde zalecenia muszą być stosowane kontekstowo w odniesieniu do ryzyka interakcji lek-choroba, poszczególne choroby jak i zjawisko wielochorobowości mogą wpływać na modyfikację stosunku korzyści do ryzyka poszczególnych leków, a zależność tą należy określić przed wdrożeniem terapii
Niewłaściwe dawkowanie leków	W każdym przypadku obowiązuje indywidualizacja dawkowania w oparciu o cechy pacjenta, przebieg choroby, a także potencjalne czynniki wpływające w istotny sposób na profil PK/PD stosowanych leków
Brak reakcji na pojawiające się działania niepożądane leków	Stosowanie farmakoterapii jest zawsze związane z możliwością wystąpienia działań niepożądanych. Minimalizacja ryzyka powikłań musi zawierać w sobie wybór leku nie tylko w oparciu o skuteczność, ale także profil działań niepożądanych
Kaskady przepisywania leków	Kaskady przepisywania leków są najczęściej związane z wdrażaniem do terapii kolejnych leków, w przypadku wystąpienia objawów, które są działaniami niepożądanymi wcześniej zastosowanej farmakoterapii bez wdrożenia niezbędnej modyfikacji terapii
Lekceważenie ograniczeń do stosowania leków wynikających z zapisów w komunikatach bezpieczeństwa	Dotyczy to w praktyce takich leków jak metoklopramid, hydroksyzyna, escitalopram i citalopram oraz leków przeciwbakteryjnych z grupy fluorochinolonów dla stosowania których istnieją przeciwwskazania opisane w przywoływanych komunikatach bezpieczeństwa dostępnych na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych

Fragmentacja wielochorobowości

Farmakoterapię pacjenta należy zawsze odnosić do całego spektrum wielochorobowości z jakim zgłasza się do lekarza. Jest to istotne zarówno w aspekcie kontroli poszczególnych chorób jak i w kontekście farmakoterapii, która musi oczywiście być skuteczna w leczeniu poszczególnych patologii, jednak równocześnie nie może wprowadzać niekorzystnych zmian w zakresie całości obrazu chorobowego pacjenta, gdyż prowadzi to w konsekwencji, w różnej perspektywie czasowej do pogorszenia funkcjonowania pacjenta i pogorszenia jakości życia, która jest bardzo ważnym parametrem oceny skuteczności farmakoterapii [1,3-5].

„Medycyna książki kucharskiej” czyli rzecz o bezrefleksyjnym korzystaniu z wytycznych postępowania

Bezrefleksyjne stosowania standardów leczenia poszczególnych chorób może doprowadzić do błędów terapeutycznych. Warto przypomnieć, że nie leczymy choroby tylko pacjenta z chorobą. Pacjenta charakteryzują cechy rezydualne, które są osobniczo zmienne i mają istotny wpływ na wybór farmakoterapii. W praktyce bardzo mało zasad postępowania odnosi się do spektrum wielochorobowości, a w praktyce oznacza to, że wielowątkowy pacjent leczony zgodnie z aktualnymi standardami w odniesieniu do poszczególnych chorób doznaje powikłań, gdyż zalecenia zawarte w poszczególnych wytycznych nie ulegają sumowaniu. Co więcej nierzadko dochodzi w przypadku tak stosowanej politerapii do wygenerowania interakcji, które mogą

w konsekwencji zamiast poprawiać funkcjonowanie pacjenta, doprowadzają do powikłań [5-8].

Pułapka ekstrapolacji

Wykorzystanie w praktyce wniosków płynących z badań klinicznych jest oczywistą korzyścią terapeutyczną jaką może w praktyce odnieść pacjent. Jednak przed zastosowaniem leków poszczególnych leków musimy zawsze pamiętać, że ich użycie jest oparte w praktyce o stosunek korzyści do ryzyka, a ten stosunek jest w istotny sposób modyfikowany przez wielochorobowość. Jeżeli chcemy, aby farmakoterapia była skuteczna i bezpieczna to zawsze należy zastanowić się czy pacjent, którego chcę leczyć był oceniany w badaniu, którego wyniki chcę implementować do praktyki. Naiwnym jednak nierzadko spotykanym w praktyce jest przenoszenie wyników badań leków na populację pacjentów, którzy nie byli oceniani w badaniu, a to wprost prowadzi do nieuprawnionej ekstrapolacji. Dlatego też tak cenne są dane z rejestrów, które opisują w różnych aspektach pacjenta o charakterystyce takiego, który przekracza próg gabinetu lekarskiego bez możliwości kryteriów wyłączenia tak jak w badaniach klinicznych [1,5].

Wirtualność i rzeczywistość interakcji jednoczasowo stosowanych leków

Coraz częściej korzystamy z narzędzi informatycznych, które mają za zadanie zmniejszyć ryzyko interakcji pomiędzy jednoczasowo stosowanymi lekami, co ma szczególne znaczenie u pacjenta z wielochorobowością. Jednak to co budzi niepokój to bezrefleksyjne przenosze-

Tabela III. Dlaczego bezrefleksyjne korzystanie z narzędzi informatycznych wykorzystywanych do monitorowania interakcji leków może być przyczyną powikłań związanych z farmakoterapią

Table III. Why thoughtless use of IT tools used to monitor drug interactions may cause complications related to pharmacotherapy

Programy te wskazują głównie interakcje farmakodynamiczne	W tym przypadku interakcje te wynikają z mechanizmów działania leków
Nie mogą być wykorzystywane wprost do przewidywania interakcji farmakokinetycznych, a w szczególności ich znaczenia w praktyce	Ponieważ programy do przewidywania interakcji nie pytają o dawki stosowanych leków, nie mogą tych interakcji skutecznie przewidywać, gdyż w interakcjach farmakokinetycznych te parametry są kluczowe. Co więcej w przypadku niektórych leków ich profil farmakokinetyczno-farmakodynamiczny zmienia się wraz z dawką, co w sposób oczywisty może prowadzić do błędów, gdy o tę dawkę nie pytamy
Tylko nieliczne programy umożliwiają monitorowanie interakcji leków, które polegają na sumowaniu działań niepożądanych	U pacjenta z wielochorobowością bardzo często interakcje leków wynikają z sumowania ich działań niepożądanych, które w konsekwencji mogą prowadzić do ciężkich, a nawet śmiertelnych powikłań. Nie bez znaczenia dla ryzyka interakcji jest spektrum wielochorobowości jakie występuje u określonego pacjenta
U pacjenta z wielochorobowością bezkontekstowe użycie narzędzi informatycznych może prowadzić do błędnych wniosków terapeutycznych	Ryzyko to wprost wynika z interakcji lek-choroba, jak i możliwości niekorzystnej modyfikacji profilu farmakokinetyczno-farmakodynamicznego stosowanych leków, co więcej niektóre choroby współistniejące mogą stanowić czynniki ryzyka wystąpienia powikłań indukowanych farmakoterapią

nie informacji z narzędzi informatycznych na praktykę i pacjenta, co w wielu sytuacjach zwiększa ryzyko wystąpienia niepożądanych działań farmakoterapii. Również program nie może odpowiadać na pytanie czy dana interakcja ma czy nie ma znaczenia praktycznego, z jednego prostego względu programy te na pytania o specyfikę leczonego pacjenta, wielochorobowość, czy wydolność narządów klirensowych, a są to kluczowe dane do prowadzenia racjonalnej farmakoterapii. Przyczyny dla których proste i bezrefleksyjne przekładanie danych z programów informatycznych na leczenie pacjenta może mieć niekorzystne skutki zebrano w tabeli III.

Farmakoterapia chorób w spektrum wielochorobowości, co to oznacza w praktyce

W tabeli IV zebrano przykłady zastosowań leków, które z powodu fragmentacji wskazań do ich stosowania u pacjenta z wielochorobowością mogą powodować do powikłań [5-8].

Wielochorobowość jest istotnym elementem farmakoterapii, który bezwzględnie powinien być uwzględniony jako istotny w określaniu stosunku do ryzyka jakie występuje indywidualnie w leczeniu farmakologicznym. Farmakoterapia oparta o defragmentację chorób, nie kontekstowa staje się wprost farmakoterapią nieprawidłowo dobraną.

Tabela IV. Niepożądane działania farmakoterapii jako konsekwencja braku uwzględnienia wielochorobowości, praktyczne przykłady

Table IV. Adverse drug reactions as a consequence of failure to take into account multimorbidity, practical examples

Stosowanie leków posiadających działanie antycholinergiczne u pacjenta z wielochorobowością	Leki antycholinergiczne mogą poprzez wywołanie dysfunkcji cholinergicznej mogą nasilać powikłania wynikające z innych chorób, typowym przykładem u pacjenta z bólem będzie painsomnia, czyli bolesny sen, zwiększenie ryzyka arytmii, zaburzeń funkcji przewodu pokarmowego czy pogorszenie kontroli jaskry
Stosowanie fluorochinolonów w chorobach infekcyjnych u pacjenta z bólem neuropatycznym	Fluorochinolony z uwagi na swój mechanizm działania mogą nasilać objawy bólu neuropatycznego, o ile mogą być stosowane w leczeniu infekcji, o tyle ból neuropatyczny stanowi istotne ograniczenie do ich stosowania
Kojarzenie leków, które w różnych mechanizmach potencjalizują ryzyko wystąpienia działań niepożądanych	Typowym przykładem jest połączenie amlodypiny i doksazosyny u pacjenta z nadciśnieniem tętniczym i przerostem gruczołu krokowego, konsekwencją interakcji jest wzrost ryzyka wystąpienia obrzęków obwodowych, które mogą indukować kolejne powikłania
Stosowanie leków serotonergicznych u pacjenta z bólem	Leki z tej grupy co do zasady nie są skutecznymi koanalgetykami – mogą znaleźć zastosowanie głównie w leczeniu bólu, będącego częścią składową depresji. Ich zasadniczy brak skuteczności w leczeniu zespołów bólowych innego pochodzenia można tłumaczyć dwukierunkowym działaniem serotoniny(5-HT) na percepcję bólu – bierze ona udział zarówno w jego hamowaniu poprzez zstępującą drogę nocycyptywną, jak i w torowaniu jego percepcji na różnych etapach nocycyptji. 5-HT obwodowo posiada działanie pronocycyptywne, przez co w przypadku uszkodzenia neuronu SSRI mogą wykazywać działanie probólowe. Dowiedziono również, że 5-HT uczestniczy w powstawaniu zjawiska hyperalgezji. Swoje pronocycyptywne działanie wykazuje głównie poprzez aktywację receptorów 5-HT1b, 5-HT2, 5-HT3 i, być może również, 5-HT7. Z tego powodu stosowanie SSRI jako koanalgetyków jest przeciwwskazane – mogą być w tym zakresie nieskuteczne, ale również potencjalnie prowadzić do takich negatywnych zjawisk, jak zmiana charakteru bólu i hyperalgezja
Stosowanie amoksycyliny z kwasem klawulanowym w przypadku jednoczasowego przyjmowania leków o istotnym ryzyku indukowania hepatopatii	Kwas klawulanowy indukuje hepatopatie we wszystkich znanych mechanizmach, co powoduje, że nie powinien być stosowany łącznie z lekami, które w mechanizmach sumacyjnych mogą powodować uszkodzenie wątroby
Generowanie przewidywalnych działań niepożądanych leków poprzez zastosowanie nieprawidłowego skojarzenia leków stosowanych w polifarmakoterapii	Typowym przykładem jest zwiększenie częstości występowania infekcji układu moczowego u pacjentów stosujących flozyny i leki antycholinergiczne u mężczyzn z łagodnym przerostem gruczołu krokowego. Leki antycholinergiczne zwiększają zaleganie moczu po mikcji, a w przypadku flozyn jest to cukromocz, co zwiększa ryzyko infekcji dróg moczowych z drugiej strony, z drugiej leki antycholinergiczne nasilają objawy dysuryczne w tej populacji pacjentów

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Jarosław Woron

Zakład Farmakologii Klinicznej UJ CM

ul. Śniadeckich 10, 31-531 Kraków

☎ (+48 12) 424 88 81

✉ j.woron@medi-pharm.pl

Piśmiennictwo/References

1. Skou ST, Mair FS, Fortin M, et al. Multimorbidity Nat Rev Dis Primers. 2022;8(1):48.
2. Dovjak P. Polypharmacy in elderly people. Wien Med Wochenschr. 2022;172(5-6):109-13.
3. Ermogenous C, Green C, Jackson T, et al. Treating agerelated multimorbidity: the drug discovery challenge. Drug Discov Today. 2020;25(8):1403-15.
4. Davies LE, Spiers G, Kingston A, et al. Adverse outcomes of polypharmacy in older people: systematic review of reviews. J Am Med Dir Assoc. 2020;21(2):181-7.
5. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. JAMA. 2013;310(20):2191-4.
6. Nicholson K, Almirall J, Fortin M. The measurement of multimorbidity. Health Psychol. 2019;38(9):783-90.
7. Chua YP, Xie Y, Lee PSS, Lee ES. Definitions and prevalence of Multimorbidity in large database studies: a scoping review. Int J Environ Res Public Health. 2021;18(4):1673.
8. Yao SS, Cao GY, Han L, et al. Prevalence and patterns of Multimorbidity in a nationally Representative Sample of older Chinese: results from the China Health and Retirement Longitudinal Study. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2020;75(10):1974-80.