

# ANALIZA AVTOMATSKEGA SISTEMA ZA SPREMLJANJE INTERAKCIJ MED ZDRAVILI

## ANALYSIS OF THE AUTOMATED DRUG-DRUG INTERACTION SYSTEM

AVTORJI / AUTHORS:

<sup>1,2</sup> Sabina Šoštaric, mag. farm.,

<sup>2</sup> Pieter Cornu, PharmD,

<sup>2</sup> Alain G Dupont, MD PhD,

<sup>2</sup> Stephane Steurbaut, PharmD PhD,

<sup>1</sup> prof. dr. Aleš Mrhar, mag. farm.

<sup>1</sup> *Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani,  
Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana, Slovenija*

<sup>2</sup> *Department of Clinical Pharmacology and  
Pharmacotherapy, Universitair Ziekenhuis Brussel and  
Faculty of Medicine and Pharmacy, Vrije Universiteit Brussel,  
Campus Jette, Laarbeeklaan 101, 1090 Brussel, Belgium*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

Sabina Šoštaric, mag. farm.

E-mail: sostaric.sabina@gmail.com

### POVZETEK

Neustrezno zdravljenje pogosto privede do neželenih dogodkov zdravljenja z zdravili (NDZ), vendar je danes na voljo podpora informacijskih sistemov, s pomočjo katere lahko NDZ v veliki meri preprečimo. Namen študije je bil analizirati rezultate in zmogljivost avtomatskega sistema za spremljanje interakcij med zdravili v bolnišnici Universitair Ziekenhuis Brussel ter identificirati obstoječe težave in pomanjkljivosti pri zdravljenju z zdravili. To smo raziskali s prospektivno (geriatrični oddelek) in retrospektivno študijo (celotna bolnišnica). Med prospektivno študijo smo pri 31 bolnikih identificirali 45 NDZ povezanih z interakcijami (3 NDZ so bili ocenjeni kot nedvomno, 23 kot verjetno, 10 kot možno in 9 kot malo verjetno povezani z interakcijami med zdravili). Simptomi NDZ, ki so se najpogosteje pojavljali, so bili padci (20,4 %) in hipotenzija (18,5 %). Med retrospektivno študijo je bilo s pomočjo modula za odkrivanje interakcij med zdravili generiranih 2890 opozoril in 82,1 % le-teh zdravnikov pri predpisovanju zdravil niso upoštevali. Najbolj pogosto opozorilo (72,1 %) je bilo opozorilo za nevarnost hiperkaliemije. Študija je pokazala, da so NDZ pri starejših pogosti in da je možno njihov pojav zmanjšati s farmacevtskimi intervencijami. Avtomatski sistem za spremljanje interakcij med zdravili je dobro orodje za izboljšanje bolnikove varnosti, vendar lahko povzroči tudi napake, če je stopnja neupoštevanih opozoril previsoka. Na podlagi rezultatov retrospektivne in prospektivne študije je bil sistem prilagojen do te mere, da se opozorila generirajo le v trenutku, ko so klinično relevantna.

### KLJUČNE BESEDE:

*interakcije med zdravili, starostniki, elektronsko predpisovanje, sistemi za podporo pri kliničnem odločanju*

## ABSTRACT

Inadequate therapy often leads to adverse drug events (ADEs) which can be prevented by information technology support. The aim of this study was to analyse the results and the performance of the automated interaction check system that is implemented in the computerized physician order entry system in the Universitair Ziekenhuis Brussel hospital in order to identify current problems and shortcomings. This was investigated in a prospective (geriatric ward) and retrospective manner (hospital wide). A total of 45 ADEs were identified in 31 patients during a prospective study (6.7% of ADEs certainly, 51.1% of ADEs likely, 22.2% of ADEs possibly, and 20.0% of ADEs unlikely attributable to drug-drug interactions). Symptoms that most often occurred were falls (20.4%) and hypotension (18.5%). In the retrospective study, 2890 alerts were generated by the drug-drug interaction module and 82.1% of them were overridden by physicians. The most common alert (72.1%) was a warning for the risk of hyperkalemia. The study showed that ADEs occur frequently in the elderly and can be reduced by clinical pharmacists' interventions. An automated alert system can improve patient safety but can also cause alert fatigue if the rate of overridden alerts is too high. On the basis of retrospective and prospective studies the system was fine-tuned in such a way that alerts are generated only when clinically relevant.

### KEYWORDS:

*drug-drug interactions, geriatrics, computerized physician order entry, clinical decision support systems*

# 1 UVOD

## 1.1 TEŽAVE POVEZANE Z ZDRAVILI

Naraščajoče število zdravil in njihovih uporabnikov, nepravilno jemanje in povečevanje števila bolnikov s kroničnimi boleznimi velikokrat vodijo v težave povezane z zdravili. Težave povezane z zdravili (angl. Drug Related Problems) lahko opredelimo kot dogodek ali situacijo, ki vključuje zdravljenje z zdravili in dejansko ali potencialno vpliva na zelene zdravstvene izide (1). Eden izmed pogostih dejavnikov tveganja za težave povezane z zdravili so interakcije med zdravili (2), ki pa jih je mogoče napovedati na podlagi kliničnih študij, poročil o kliničnih primerih in ob upoštevanju farmakoloških principov delovanja zdravil. Interakcije delimo na farmakokinetične in farmakodinamične, oboje pa lahko vodijo do neželenega dogodka zdravljenja z zdravili (NDZ), ki je le ena od težav povezanih z zdravili. NDZ je vsak neugoden zdravstveni dogodek, ki se pojavi med zdravljenjem z zdravili, ampak ni nujno vzročno povezan z zdravilom (3). Znano je, da so ti dogodki neposredno povezani z visokimi stroški zdravljenja in predstavljajo pomemben problem v sistemih zdravstvenega varstva v razvitih državah (4 - 9).

K pojavu NDZ zaradi interakcij so še posebej nagnjeni starostniki zaradi polifarmakoterapije, več sočasnih bolezni ter fizioloških starostnih sprememb, ki vplivajo na farmakokinetiko in farmakodinamiko zdravil (10). Prav zaradi polifarmakoterapije zdravstveni delavci težje prepoznajo potencialne interakcije. Vse interakcije med zdravili pa niso enako pomembne in le del jih lahko vodi v dejanske klinične posledice, zato je potrebna njihova klasifikacija glede na klinično pomembnost. Kot pomoč pri identifikaciji interakcij in oceni njihove nevarnosti za pacienta je na voljo programska oprema, kot sta na primer Lexi-Interact Online™ (11) in Stockley's Drug Interactions (12).

## 1.2 ELEKTRONSKO PREDPISOVANJE ZDRAVIL IN PREISKAV

Da bi preprečili napake pri zdravljenju z zdravili in izboljšali stroškovno učinkovitost v bolnišnicah, je na voljo tudi podpora informacijskih sistemov, s pomočjo katere lahko neželene dogodke v veliki meri preprečimo. Študija je pokazala, da je uporaba elektronskega predpisovanja v kombinaciji s sistemi za podporo pri kliničnem odločanju zmanjšala napake pri zdravljenju z zdravili do 81 % (13). Elektronsko predpisovanje (angl. Computerized Physi-

cian Order Entry) je računalniško podprt sistem, preko katerega zdravniki predpisujejo zdravila in naročajo laboratorijske teste ter druge preiskave. Sistem zagotavlja, da so vsa naročila čitljiva in popolna (14). Naročila zdravil so preko elektronskega sistema poslana neposredno v bolnišnično lekarno. Uporaba elektronskega predpisovanja lahko pomaga pri zmanjšanju pogostih napak zdravljenja z zdravili (npr. napake zaradi nečitljive pisave) ter prihrani dodatne stroške zaradi preprečljivih NDZ, ki jih povzročijo te napake (13, 14, 15). Implementacija elektronskega predpisovanja pa je zahteven proces zaradi več dejavnikov, kot so visok zagonski kapital, skrbno načrtovanje in usposabljanje končnih uporabnikov (13).

### 1.3 SISTEMI ZA PODORO PRI KLINIČNEM ODLOČANJU

Ena izmed informacijskih podpor so sistemi za podporo pri kliničnem odločanju (angl. Clinical Decision Support Systems), ki so vgrajeni v elektronsko predpisovanje zdravil in preiskav. Zagotavljajo svetovanje o odmerkih zdravil, načinu aplikacije, pregled alergij na zdravila, pregled glede podvajanja terapije in drugo (16). Vsebujejo tudi avtomatsko spremljanje interakcij med zdravili. Ta sistem za podporo pri kliničnem odločanju lahko z opozorilom v trenutku predpisovanja pripomore k zmanjšanemu predpisovanju kontraindiciranih zdravil ter k večjemu prepoznavanju interakcij med zdravili (16, 17). Opozorila morajo vključevati imeni zdravilnih učinkovin, ki vstopata v interakcijo, kratek opis interakcije, predlagane ukrepe ter neobvezne povezave do podrobnejših informacij in nasvetov za obravnavo bolnika (16). Poleg tega morajo biti opozorila občutljiva (npr. zagotavljanje informacij o vseh morebitnih pomembnih interakcijah) in specifična (npr. zagotavljanje, da je vsako opozorilo klinično pomembno) (17). Medtem ko so opozorila, ki jih generira ta sistem, lahko zelo koristna, se hkrati pojavijo tudi tista, ki so klinično nepomembna, kar lahko privede do t. i. »alert fatigue«. To je duševno stanje, ki je posledica prevelikega števila opozoril, ki zdravniku jemljejo čas in energijo, kar pa lahko povzroči, da med nepomembnimi opozorili spregleda tudi tista, ki so klinično pomembna in se morebiti nanašajo na življenjsko ogrožajoče situacije (18).

Namen naše raziskave je bil predstaviti sistem za avtomatsko spremljanje interakcij v eni od belgijskih bolnišnic, njegove prednosti in omejitve. To smo izvedli z retrospektivno in prospektivno študijo, katerih rezultat so predlogi za izboljšanje sistema.

## 2 MATERIALI IN METODE

Študijo smo izvedli v bolnišnici *Universitair Ziekenhuis Brussel* v Belgiji, ki je terciarna bolnišnica s 729 posteljami. Bolnišnica je razvila svoj računalniški sistem, ki je integriran na vseh oddelkih. Ta sistem vsebuje različne module, med drugim tudi elektronske zdravstvene kartoteke, elektronsko predpisovanje zdravil in vanj vgrajene sisteme za podporo pri kliničnem odločanju. Zdravniki predpisujejo zdravila preko elektronskega predpisovanja, elektronski recept pa je avtomatsko natisnjen v lekarni. Zdravila se izdajajo na pacienta, in sicer to delo opravljajo farmacevtski tehniki pod nadzorom bolnišničnih farmacevtov. Poleg dela v bolnišnični lekarni trije farmacevti opravljajo tudi delo kliničnega farmacevta na geriatričnem oddelku, kjer sodelujejo v procesu usklajevanja zdravljenja z zdravili (ang. Medication Reconciliation). Sestavijo zgodovino zdravljenja z zdravili in pregledajo bolnikovo terapijo. Če opazijo neskladja ali druge težave povezane z zdravili, izvedejo farmacevtsko intervencijo.

V elektronsko predpisovanje je vgrajenih več modulov za podporo pri kliničnem odločanju, eden izmed njih je tudi avtomatski sistem za spremljanje interakcij med zdravili. Ta sistem preverja interakcije, ko je predpisano novo zdravilo, in upošteva vsa predpisana zdravila v obdobju zadnjih treh dni. Morebitno opozorilo, ki se pojavi na ekranu v trenutku predpisovanja, lahko zdravnik upošteva ali ne. Sistem se aktivira, če novo predpisano zdravilo vstopa v interakcijo, ki spada v eno izmed dveh klinično najbolj pomembnih skupin interakcij glede na spletno aplikacijo Delphi Care (kontraindicirana kombinacija ali zaradi previdnosti kontraindicirana kombinacija) (19). Raven 1 predstavlja kontraindicirane kombinacije, kjer se sočasna uporaba zdravil strogo odsvetuje, saj so verjetne resne posledice, pri ravni 2 pa je sočasna uporaba odsvetovana, če to res ni nujno potrebno. Delphi Care je belgijska spletna aplikacija, ki se uporablja za prepoznavanje interakcij med zdravili. Omogoča iskanje po zdravilni učinkovini ali po lastniškem imenu zdravila. Monografija o interakciji je besedilna datoteka, ki vključuje zdravilni učinkovini, intervencijski razred, farmakološki učinek, mehanizem interakcije, zahtevane ukrepe, komentarje in literaturo. Interakcije so razdeljene v 6 intervencijskih razredov glede na klinično pomembnost (Preglednica 1). Vsak ponedeljek bolnišnična služba za informacijsko tehnologijo pošlje poročilo o vseh generiranih opozorilih preteklega tedna oddelku za klinično farmakologijo in

farmakoterapijo. Na podlagi opažanj, da je pri predpisu zdravil velik del opozoril neupoštevanih, je bila izvedena retrospektivna in posledično še prospektivna študija.

*Preglednica 1: Klasifikacija interakcij v Delphi Care (19)*

*Table 1: Classification of interactions in Delphi Care (19)*

Intervencijski razred	Opis
1	Kombinacija je kontraindicirana – verjetne so resne posledice.
2	Zaradi previdnosti kontraindicirana kombinacija.
3	Potrebno je spremljanje pacienta ali sprememba terapije.
4	Potrebno je spremljanje pacienta ali sprememba terapije le v nekaterih primerih.
5	Spremljanje bolnika kot previdnostni ukrep.
6	Ni potrebno ukrepanje.

## 2.1 RETROSPEKTIVNA ŠTUDIJA

V retrospektivni študiji smo pregledali poročila o generiranih opozorilih za interakcije med zdravili od 1. 1. 2010 do 30. 6. 2011 ter opozorila kategorizirali glede na tip tveganja, ki ga predstavlja interakcija. Pregledali smo tudi laboratorijske izvide bolnikov, če je bilo to pri določenih vrstah interakcij potrebno. Zbrane podatke smo statistično analizirali s pomočjo programa IBM SPSS Statistics 20.0 in Microsoft Excel 2007.

## 2.2 PROSPEKTIVNA ŠTUDIJA

V prospektivno študijo so bili vključeni bolniki z geriatričnega oddelka. Klinični farmacevt je sestavil zgodovino zdravljenja z zdravili, opravil pregled terapije ter predlagal odpravo morebitnih neskladnosti s farmacevtsko intervencijo. Po približno 24 urah, v katerih so imeli zdravniki čas odpraviti neskladja, smo opravili pregled terapije z zdravili glede na interakcije med njimi s pomočjo programa Lexi-Interact Online™ (11) ter izdelali poročilo. Poročilo je vsebovalo podatke bolnika (identifikacijska številka, ime in priimek, številka sobe, spol, starost), datum izdelave poročila, seznam zdravil, ki jih prejema v bolnišnici ter opis interakcij. V poročilo smo vključili interakcije tipa C (potrebna je kontrola terapije), D (priporoča se zamenjava/sprememba terapije) in X (izogibanje kombinaciji). Na podlagi poročila so klinični farmacevti izvedli ponovno farmacevtsko intervencijo v zvezi z interakcijami, če

so le-te ocenili kot klinično pomembne. Poročali pa so tudi o interakcijah, ki so se morebiti klinično izrazile še preden je bila izvedena prva intervencija. NDZ, ki so se lahko pojavili v času hospitalizacije ali že pred tem, smo identificirali s pregledom elektronskih zdravstvenih kartotek (laboratorijski izvidi ter izvidi drugih preiskav, zapisi medicinskih sester in zdravnikov, anamneza idr.), s pogovorom z zdravnikom in bolnikom ter kliničnimi farmacevti. Povezavo med NDZ in interakcijami med zdravili je ocenil klinični farmakolog, ki v študijo ni bil vključen. Dobil je kratek pregled kliničnih primerov in dostop do dodatnih informacij (vsi podatki o bolniku v elektronski zdravstveni kartoteki). Bili smo na voljo za morebitna vprašanja v celotnem ocenjevalnem obdobju. Povezava je bila lahko ocenjena kot nedvomna, verjetna, možna, malo verjetna, pogojna ali neocenljiva (20).

Nedvomno povezan NDZ z interakcijami med zdravili predstavlja klinični dogodek, ki vključuje odstopanja od normalnih laboratorijskih vrednosti in se pojavi v verjetnem sorazmerju s časom aplikacije zdravila in ni razločljiv s spremljajočimi boleznimi ali uporabo drugih zdravilnih učinkovin ter ostalih ksenobiotikov. Odziv na prenehanje jemanja zdravila mora biti klinično verjeten ter, če je potrebno, dokazan s ponovno uvedbo zdravila. Če je povezava ocenjena kot verjetna, so zahteve enake, ni pa potreben dokaz s ponovno uvedbo zdravila. Za to oceno povezave je malo verjetno, da je posledica spremljajočih bolezni ali uporabe drugih zdravilnih učinkovin ter ostalih ksenobiotikov. Če je povezava ocenjena kot možna, je klinični dogodek lahko razločljiv tudi s spremljajočimi boleznimi ali uporabo drugih zdravilnih učinkovin ter ostalih ksenobiotikov (npr. polutanti, nedovoljena mamila, toksini). V tem primeru prav tako nimamo popolnih informacij, kdaj je bolnik prenehal jemati zdravilo. Malo verjetno povezan NDZ z interakcijami je opisan kot dogodek, ki sicer vključuje odstopanja od normalnih laboratorijskih vrednosti in je v časovnem razmerju z aplikacijo zdravila, vendar kaže na malo verjetno vzročno razmerje in je verjetno razločljiv z uporabo drugih zdravil ter ostalih ksenobiotikov ali z osnovno boleznijo. Klinični dogodek, pri katerem je potrebnih več podatkov bistvenega pomena za pravilno ocenitev, je ocenjen kot pogojno povezan z interakcijami med zdravili. Za neocenljivo povezavo pa velja poročilo o NDZ, ki ga ni mogoče oceniti, ker ni dovolj podatkov ali pa so informacije protislovne in jih ni mogoče dopolniti ali preveriti.

# 3 REZULTATI IN RAZPRAVA

## 3.1 RETROSPEKTIVNA ŠTUDIJA

Med retrospektivno študijo je bilo generiranih 2890 opozoril za interakcije med zdravili in 82,1 % jih ni bilo upoštevanih (Preglednica 2).

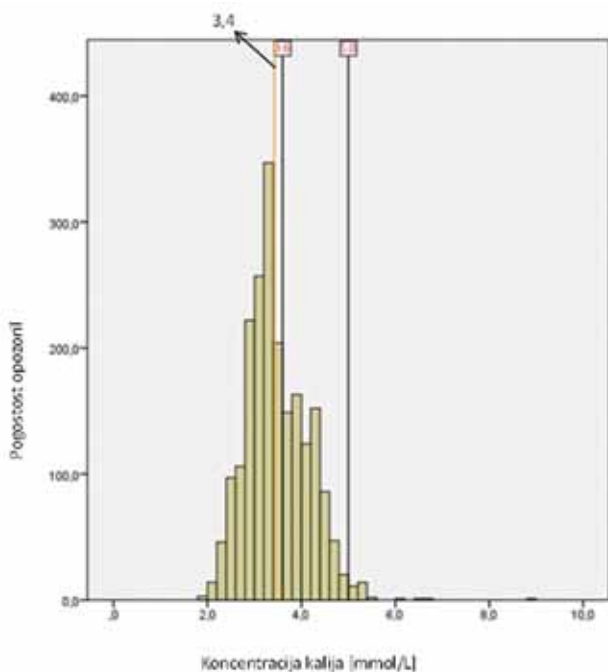
*Preglednica 2: Opozorila, ki jih je generiral sistem za podporo pri kliničnem odločanju*

*Table 2: Alerts generated by clinical decision support system*

Intervencijski razred	Potencialna interakcija med zdravili	Število opozoril	Delež neupoštevanih opozoril [%]
1 kontraindicirana kombinacija	nevarnost hiperkalemije	2084	85,7
	tveganje za miopatijo in odpoved ledvic	200	74,5
	tveganje za krvavitev	147	85,7
	nedonošenčki in dojenčki: poškodbe pljuč in ledvic	18	100,0
	povečan učinek rifabutina	17	52,9
	zmanjšana učinkovitost azolov	7	85,7
	povečan učinek pimozida (življenjsko ogrožujoče aritmije)	3	100,0
	zmanjšan učinek beta-simpatomimetikov	3	33,3
	v izjemnih primerih motnje obtočil in infarkt	2	100,0
	antagonistični učinek na rezistenco bronhijev	1	100,0
2 zaradi previdnosti kontraindicirana kombinacija	zmanjšana učinkovitost klopidogrela za zaščito srca in ožilja	329	64,7
	močnejši stranski učinki karbamazepina / lahko pride do zmanjšane učinkovitosti azolov	29	93,1
	razvoj serotoninškega sindroma	13	69,2
	povečan ali zmanjšan učinek bupropiona	8	100,0
	možna je zmanjšana ali povečana učinkovitost vorikonazola	8	50,0
	povečan učinek tizanidina	6	50,0
	zmanjšan učinek opioidnih agonistov	6	66,7
	povečan učinek rosuvastatina	4	25,0
	povečan učinek lerkandipina (hipotenzija)	2	100,0
	možna zastrupitev z amantadinom	2	50,0
povečana nefro-, oto- in nevrotoksičnost	1	100,0	
Skupno število opozoril		2890	82,1

**Slika 1:** Pogostost opozoril glede na serumsko koncentracijo kalija (leva navpična črta predstavlja aritmetično srednjo vrednost koncentracije kalija 3,4 mmol/L s standardno deviacijo 0,66 mmol/L, n = 2068)

**Figure 1:** Frequency of alerts according to potassium concentration (left vertical line presents the arithmetic mean of potassium concentration 3.4 mmol/L with standard deviation 0.66 mmol/L, n = 2068)



### 3.1.1 Nevarnost hiperkaliemije

Opozorilo za nevarnost hiperkaliemije se pojavi ob predpisu kombinacije kalijevega klorida in diuretika, ki varčuje s kalijem, neodvisen od laboratorijskih izvidov. To opozorilo se je pojavilo najpogosteje, in sicer predstavlja 72,1 % vseh opozoril. Generirano je bilo za 646 bolnikov. Za druge vrste interakcij, npr. zmanjšana učinkovitost klopido-grela za zaščito srca in ožilja, je bilo težko oceniti možne posledice neupoštevanih opozoril. Zato smo analizirali le podatke o opozorilih za nevarnost hiperkaliemije, saj je bilo v tem primeru nedvoumno, kateri laboratorijskih parameter (serumsko koncentracijo kalija) moramo preveriti.

62,7 % opozoril je bilo generiranih za bolnike, ko je bila njihova serumsko koncentracija kalija pod spodnjo mejo 3,6 mmol/L, 36,1 %, ko je bila koncentracija znotraj predpisanih meja in 1,2 %, ko je bila koncentracija nad zgornjo mejo 5,0 mmol/L (Slika 1). V povprečju je

bila serumsko koncentracija 3,4 mmol/L, kar je pod predpisano spodnjo mejo referenčnega območja. Pri analizi podatkov smo upoštevali 2068 opozoril od 2084, saj za vsa opozorila ni bilo na voljo spremljajočih laboratorijskih izvidov ali pa so bila le-ta na voljo izpred več kot 4 dni pred samim opozorilom.

Rezultati retrospektivne študije so pokazali visoko stopnjo neupoštevanih opozoril, kar je izpostavilo vprašanje, zakaj zdravniki opozoril ne upoštevajo in kako izboljšati obstoječi sistem za avtomatsko spremljanje interakcij med zdravili. V 62,7 % opozoril je bila serumsko koncentracija kalija pod spodnjo mejo referenčnega območja, kar kaže na to, da je bila kombinacija kalijevega klorida in s kalijem varčujočega diuretika kljub opozorilu predpisana tako, da ni prišlo do hiperkaliemije. Vendar pa je težko oceniti, ali je na zdravnikovo odločitev vplival laboratorijski izvid bolnika, saj ni znano, ali je zdravnik videl laboratorijski izvid, preden je sprejel odločitev o predpisu kombinacije zdravil in ali je bil izvid v trenutku opozorila na voljo. Glede na visoko stopnjo neupoštevanih opozoril in hkratne prenizke serumsko koncentracije kalija lahko sklepamo, da je glavna pomanjkljivost v tridnevnem časovnem obdobju za katerega sistem preveri predpisana zdravila. V trenutku predpisa novega zdravila, ki vstopa v interakcijo z enim izmed predpisanih zdravil v preteklih 3 dneh, se na ekranu pojavi opozorilo. V tem obdobju pa lahko bolnik že preneha jemati eno izmed kontraindiciranih zdravil, vendar sistem tega ne upošteva. Zato je potrebna prilagoditev avtomatskega sistema za spremljanje interakcij, saj se je tridnevno obdobje v primeru tveganja za hiperkaliemijo izkazalo kot predolgo. Prav tako bi bil sistem bolj zanesljiv, če bi preverjal dejansko aplikacijo zdravil in ne zgolj predpisanih zdravil. Rezultati kažejo, da bi bilo sistem treba prilagoditi za primere, ko je bolnikova koncentracija kalija pod spodnjo mejo referenčnega območja, saj ni smiselno, da se v tem primeru pojavi opozorilo o nevarnosti za hiperkaliemijo. Tako bi zmanjšali število neupoštevanih opozoril in hkrati povečali njihovo specifičnost.

Opazili smo še en pogost pojav. Sistem je generiral več opozoril za istega bolnika na isti dan za isto kombinacijo zdravil. Možno je, da je več kot en zdravnik poskusil predpisati kombinacijo zdravil na isti dan, opozorilo pa se pojavi ob vsakem poskusu, ne glede na to, kakšna je bila končna odločitev predpisovalca. Druga možnost pa je, da je predpisovalec med dvema opozoriloma pregledal bolnikovo diagnozo in laboratorijske izvide ter glede na to sprejel končno odločitev. Potrebna bi bila dodatna raziskava teh vrst opozoril, da bi na podlagi ugotovitev izboljšali avtomatski sistem.

### 3.2 PROSPEKTIVNA ŠTUDIJA

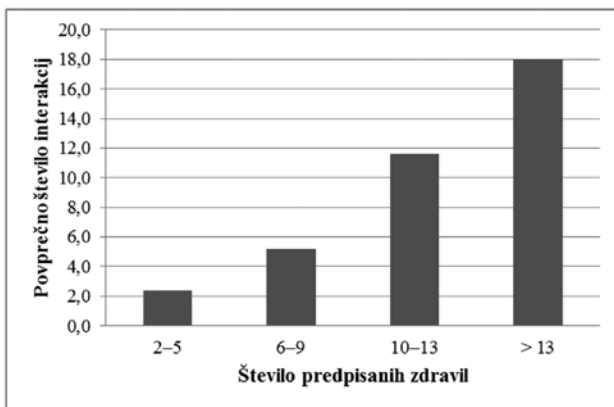
V prospektivno študijo je bilo vključenih 50 bolnikov. Mediana starosti obravnavanih bolnikov je bila 84,5 let, od tega je bilo 68,0 % bolnikov ženskega spola. V povprečju so bolniki prejeli 8 zdravil. Najbolj pogosto predpisana zdravila so bila iz skupine C po ATC klasifikaciji – pripravki za zdravljenje bolezni srca in ožilja (27,2 %), sledila so zdravila iz skupine N – pripravki, ki delujejo na živčevje (22,0 %) in A – pripravki za zdravljenje bolezni prebavil in presnove (20,2 %). Pri pregledu terapij smo med zdravili ugotovili 257 potencialnih interakcij tipa C, 47 interakcij tipa D in 2 interakciji tipa X. Število potencialnih interakcij med zdravili je naraščalo s številom predpisanih zdravil, in sicer od 2,4 za 2–5 predpisanih zdravil do 18 potencialnih interakcij za 13 ali več predpisanih zdravil (Grafikon 1).

Klinični farmacevti so izvedli 14 intervencij za preprečitev potencialnih NDZ, povezanih z interakcijami med zdravili na podlagi naših poročil (7 od 9 je bilo sprejetih; za 5 intervencij, ki so vsebovale nasvet o spremljanju bolnika, nismo mogli preveriti upoštevanja intervencije).

Med študijo smo identificirali 45 NDZ, povezanih z interakcijami (Preglednica 3), 13 od teh se je zgodilo že pred sprejemom v bolnišnico in so bili zabeleženi v sprejemni dokumentaciji.

**Grafikon 1:** Povprečno število potencialnih interakcij v odvisnosti od števila predpisanih zdravil

**Graph 1:** Average number of potential drug-drug interactions with respect to the number of drugs prescribed



**Preglednica 3:** Ocena povezave med NDZ in interakcijami med zdravili (17)

**Table 3:** Causality assessment of suspected adverse drug events (17)

Ocena povezave med NDZ in interakcijami med zdravili	Število NDZ
Nedvomno	3
Verjetno	23
Možno	10
Malo verjetno	9
Pogojno	0
Neocenljivo	0

Zdravilne učinkovine, ki so najpogosteje vstopale v interakcije, spadajo v skupino ACE inhibitorjev, sledijo jim diuretiki, zaviralci adrenergičnih receptorjev beta in benzodiazepini. Simptomi NDZ, ki so se najpogosteje pojavljali, so bili padci in hipotenzija, pogosti pa so bili tudi bradikardija, omotica, zmedenost, agresivnost, izguba zavesti in poslabšanje ledvične funkcije.

Ocena povezave NDZ z interakcijami med zdravili je bila včasih problematična, saj je bilo težko oceniti, ali je bil dogodek povezan s simptomi bolezni ali kombinacijo apliciranih zdravil (npr. degenerativna možganska obolenja pri starejših bolnikih ali kombinacija različnih antipsihotikov). Da bi povečali zanesljivost študije, smo vse primere NDZ ovrednotili s kliničnimi farmacevti, ki so sodelovali v študiji, in s še dvema farmacevtoma (profesor in doktorski študent) z oddelka za klinično farmakologijo in farmakoterapijo.

Stopnja sprejetosti farmacevtskih intervencij je bila 77,8-odstotna, kar kaže na dovednost zdravnikov za farmacevtove predloge. Možno pa je, da je med izvajanjem intervencij prišlo do pojava pristranskosti, saj se je ob farmacevtovem predlogu o spremembi zdravljenja zmanjšalo potencialno število interakcij in posledično se je znižala pojavnost NDZ. Da bi se temu izognili, bi lahko bolnike na geriatričnem oddelku razdelili v kontrolno in intervencijsko skupino ter intervencije v zvezi z interakcijami med zdravili izvajali zgolj v drugi skupini. V kontrolni skupini bi potencialne interakcije med zdravili zgolj identificirali in nič intervenirali ter spremljali morebiten pojav NDZ. Ker to ne bi bilo etično, tega nismo storili.

Identificirani NDZ v prospektivni študiji so bili v večini povezani s hipotenzijo ali s prekomernimi zaviralnimi učinki na centralni živčni sistem. V nasprotju s tem pa so se opozorila, ki smo jih analizirali v retrospektivni študiji, nanašala predvsem na nevarnost hiperkaliemije. Le 0,9 % generiranih opozoril se je nanašalo na NDZ, ki so se tekom prospektivne študije najpogosteje klinično izrazili. To nakazuje, da avtomatski sistem za spremljanje interakcij ni zasnovan tako učinkovito, kot bi si želeli, saj ne opozarja na interakcije, ki so se v kliničnem okolju izkazale za relevantne. Vzrok temu je lahko, da so določene kombinacije zdravil uvrščene v skupino z nižjo oceno tveganja in avtomatski sistem zato ne generira opozorila. Če pacient prejema več takih kombinacij zdravil hkrati, ki predstavljajo nevarnost za isti NDZ, je tveganje zanj večje.

Preden ukrepamo ob ugotovljenih potencialnih interakcijah (ne glede na to, ali so bile ugotovljene z avtomatskim sistemom ali ročno s programsko opremo za identificiranje interakcij) je treba podrobno pregledati še dodatne informacije o bolnikovem zdravstvenem stanju ter njegovo zgodovino zdravljenja z zdravili. Pri zdravljenju z zdravili vedno tehtamo med koristjo in tveganjem. V primeru polimorbidnega bolnika, ki prejema nad 10 zdravil, je treba pretehtati, ali z izbranim ukrepom (npr. prekinitvev jemanja zdravila, ki vstopa v interakcijo C, D ali X) zmanjšamo tveganje za NDZ, ki je posledica interakcije ter ali s tem zmanjšamo tudi korist, saj bolnik ne bo prejel enega izmed zdravil. Končna odločitev je odvisna od splošnega fizičnega in psihičnega stanja bolnika ter njegovih bolezni. Včasih lahko možnost interakcije zmanjšamo že s preprostimi ukrepi, kot so časovna ločitev odmerkov ali njihova prilagoditev ter skrbno spremljanje bolnika.

Avtomatski sistem za spremljanje interakcij med zdravili je lahko učinkovito orodje za varnejše predpisovanje zdravil, vendar le, če je pravilno zasnovan. To je pokazala raziskava, katere namen je bil primerjati spremljanje interakcij med zdravili s sistemom za podporo pri kliničnem odločanju in z intervencijo kliničnega farmacevta (21). Rezultat raziskave je pokazal, da je bil uspešnejši klinični farmacevt zaradi nizke specifičnosti opozoril sistema in generiranja opozoril le za kombinacije zdravil, ki so uvrščene v prvi in drugi intervencijski razred. Zavedati pa se moramo, da je implementacija elektronskega predpisovanja zahteven proces, vendar v veliki meri izboljša varnost pri zdravljenju z zdravili in stroškovno učinkovitost zdravljenja.

### 3.3 IMPLEMENTACIJA REZULTATOV RETROSPEKTIVNE IN PROSPEKTIVNE ŠTUDIJE

Sistem za podporo pri kliničnem odločanju v bolnišnici *Universitair Ziekenhuis Brussel* je bil na podlagi rezultatov retrospektivne in prospektivne študije prilagojen. Posodobljena verzija je že vpeljana in preizkušena na dveh oddelkih, sledi pa še njena implementacija na preostale bolnišnične oddelke.

Interakcije med zdravili so bile klasificirane v tri nove ravni, saj se je izkazalo, da trenutna klasifikacija glede na Delphi Care ne zadošča za učinkovito preprečevanje NDZ. Tako so povečali občutljivost opozoril. Raven 1 zdaj predstavljajo interakcije, pri katerih se generirajo najpomembnejša prekinjajoča opozorila. Predpisovalec mora v primeru neupoštevanja tega opozorila vnesti svoje uporabniško ime, geslo in razlog, zakaj je kljub interakciji zdravilo predpisal. Na podlagi interakcij, ki so klasificirane na raven 2, se pojavijo aktivna opozorila v obliki pojavnih oken, vendar pa predpisovalcu ni potrebno podati razloga za neupoštevanje. Interakcije z ravni 3 pa generirajo pasivna opozorila, ki se običajno ne prikažejo na ekranu in mora predpisovalec za ogled interakcije klikniti na posebno ikono. Zaradi neskladja med laboratorijskimi rezultati in pogostostjo opozoril za nevarnost hiperkaliemije so nekatere interakcije povezali z laboratorijskimi izvidi in/ali s karakteristikami bolnika, da bi povečali specifičnost opozoril. Resnost opozorila, ki se pojavi ob predpisu kombinacije 2 zdravil, je odvisna od dobljenih laboratorijskih izvidov. Na podlagi ugotovitve, da je tridnevno obdobje, za katerega sistem preveri predpisana zdravila, neustrezno, so za vsako interakcijo individualno prilagodili ta časovni interval.

## 4 ZAKLJUČKI

Retrospektivna študija je pokazala, da bi bilo smiselno sistem za podporo pri kliničnem odločanju ustrezno prilagoditi ter povezati z različnimi laboratorijskimi vrednostmi glede na tip interakcije, saj se le tako lahko izognemo velikemu številu neupoštevnih opozoril in posledično NDZ. NDZ, ki so posledica interakcij med zdravili, so pogost pojav pri starejših zaradi velikega števila zdravil in več sočasnih bolezni, kar smo dokazali s prospektivno študijo. Izkazalo se je, da je farmacevtska intervencija učinkovit ukrep pri preprečevanju ali



reševanju že nastalih NDZ, za katere sumimo, da so posledica interakcij med zdravili.

## 5 LITERATURA

1. PCNE. PCNE Working group on drug-related problems. <http://www.pcne.org/sig/drp/drug-related-problems.php>. Dostopano: marec 2013.
2. Premuš Marušič A., Mrhar A. Interakcije med zdravili pri bolnikih na kirurškem oddelku splošne bolnišnice Murska Sobota. *Zdrav Var* 2010; 49: 189–201.
3. Delamothe T. Reporting adverse drug reactions. *British Medical Journal* 1992; 304: 465.
4. Bates DW et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. *JAMA* 1995; 274: 29–34.
5. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients. A meta analysis of prospective studies. *JAMA* 1998; 279: 1200–1205.
6. Zhan C, Miller MR. Excess length of stay, charges, and mortality attributable to medical injuries during hospitalization. *JAMA* 2003; 290: 1868–1874.
7. Bates DW et al. The costs of adverse drug events in hospitalized patients. *JAMA* 1997; 277: 307–311.
8. Wiffen P, Gill M, Edwards J, Moore A. Adverse drug reactions in hospital patients. A systematic review of the prospective and retrospective studies. *Bandolier extra*. June 2002; 101–104.
9. Hoonhout LHF, De Bruijne MC, Wagner C, Zegers M et al. Direct medical costs of adverse events in Dutch hospitals. *BMC Health Service Research* 2009; 9: 27.
10. Vovk T. Fiziološke posebnosti starostnikov in njihov vpliv na terapijo. *Farm vestn* 2010; 61: 221–226.
11. Lexi-Interact™ Online. <http://www.uptodate.com/crlsql/interact/frameset.jsp>. Dostopano: julij 2012.
12. Stockley's Drug Interactions. <https://www.medicinescomplete.com/mc/stockley>. Dostopano: julij 2012.
13. Kaushal R, Shojania KG, Bates DW. Effects of computerized physician order entry and clinical decision support systems on medication safety. A systematic review. *Arch Intern Med* 2003;163:1409-1416.
14. Wolfstadt JI, Gurwitz JH, Field TS, Lee M et al. The effect of computerized physician order entry with clinical decision support on the rates of adverse drug events: a systematic review. *J Gen Intern Med* 2008;23(4):451-458.
15. Menachemi N, Brooks RG. Reviewing the benefits and costs of electronic health records and associated patient safety technologies. *J Med Syst* 2006;30:159-168.
16. Kuperman GJ, Bobb A, Payne TH, Avery AJ et al. Medication-related clinical decision support in computerized provider order entry system: a review. *J Am Med Inform Assoc* 2007; 14(1): 29–40.
17. Glassman PA, Simon B, Belperio P, Lanto A. Improving recognition of drug interactions. Benefits and barriers to using automated drug alerts. *Medical care* 2002; 40(12): 1161–1171.
18. Van der Sijs H, Aarts J, Vulto A, Berg M. Overriding of drug safety alerts in computerized physician order entry. *J Am Med Inform Assoc* 2006;13:138-147.
19. Delphi Care. <http://www.delphicare.be/aspnet/InteractieAnalyse.aspx>. Dostopano: avgust 2012.
20. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet* 2000; 356: 1255–1259.
21. Cornu P, Steurbaut S, Šoštaric S, Mrhar A, Dupont GA. Performance of a clinical decision support system and of clinical pharmacists in preventing drug-drug interactions on a geriatric ward. *Int J Clin Pharm* 2014; 36: 519-525.