PROPISIVANJE LEKOVA ZASNOVANO NA VIŠEKRITERIJUMSKOM ODLUČIVANJU

Ivana Projović¹, Ivana Raković²

¹Krka-Farma d. o. o. Beograd, Beograd

²Klinika za infektivne bolesti, Klinički centar "Kragujevac", Kragujevac

DRUG PRESCRIPTION BASED ON THE MULTI-CRITERIA DECISION

Ivana Projovic¹, Ivana Rakovic²

¹Krka-Farma d.o.o. Belgrade, Belgrade, Serbia

²Clinic for infective diseases, Clinical Center "Kragujevac", Kragujevac, Serbia

SAŽETAK

Kvalitetan proces donošenja odluka u svakom organizovanom sistemu je prvi osnovni uslov njegovog stabilnog funkcionisanja. Do odluke se dolazi u određenim uslovima uz primenu odgovarajućih metoda i tehnika i veštinom odlučivanja. Svrha ovog rada jeste da predloži optimalnu metodu u izboru adekvatnog leka, čijom bi se primenom pomoglo lekaru pri odlučivanju koji lek da propiše pacijentu. Za izbor adekvatnog leka, od više mogućih, primenjen je softver „Electra“ koji je zasnovan na višekriterijumskoj analizi.

Ključne reči: terapija; terapija lekovima, podržana računarom; tehnike podrške u odlučivanju.

ABSTRACT

Quality decision-making process in any organized system is the first basic condition for its stable operation. Until a decision is reached in certain conditions the use of appropriate methods and techniques and decision-making skills could help. The purpose of this paper is to propose an optimal method to choose the appropriate medicine, whose application will help doctors in deciding which drug to prescribe to the patient. To select the appropriate medicine of many possibilities, the software "Electra" is implemented, which is based on multi-criteria analysis.

Key words: therapeutics; drug therapy, computer-assisted; decision support techniques.

UVOD

Odluke da li će i koji lek da propiše lekar donosi svakog dana (1). Izbor odgovarajućeg leka je veoma složen proces i pod uticajem je mnogih promenljivih faktora (2). Pojam „optimizacija propisivanja“ koristi se za opisivanje promena u propisivačkim navikama lekara koje se odnose na povećanje broja ispravnih odluka (3). Proces donošenja odluke lekara zahteva mnogobrojne konsultacije da bi se postigli maksimalni efekat, minimalni rizik i cena leka, uz uvažavanja prava bolesnika na izbor (4). Studije koje su rađene o propisivanju lekova, često su opisne i bez prikupljenih kliničkih detalja. Na osnovu ovih studija se ne mogu izvesti jasni zaključci o kvalitetu propisivanja (3). Čak trećina svih pacijenata, koji se obrate lekaru za pomoć, ordinaciju napušta bez potrebne terapije, dok od terapija koje budu propisane trećina, zapravo, nije odgovarajuća (4, 5). Lekarska praksa svakodnevno je suočena sa neracionalnim propisivanjem lekova. Uzroci neracionalnog propisivanja lekova su mnogobrojni (6). Oni najčešće nastaju iz sledećih razloga:

- želje lekara za primenom najboljeg leka bez obzira na cenu;
- straha lekara od terapijskog neuspeha;
- nepoznavanja doznog režima i trajanja terapije;
- pritisaka od strane bolesnika za određenim lekom;
- straha bolesnika od primene novog leka;
- korišćenja manje toksičnih lekova umesto toksičnijih, ali efikasnijih;
- korišćenje novih, bezbednijih, ali skupljih lekova;
- zbog uticaja farmaceutske industrije.

DEFINISANJE KRITERIJUMA I ANALIZA U REALNOM PROPISIVANJU

Svetska zdravstvena organizacija definiše proces racionalnog lečenja kao skup koraka koje lekari preduzimaju (4), a to su:

- Korak 1: Definisanje problema pacijenta;
- Korak 2: Određivanje cilja terapije;
- Korak 3: Provera podobnosti terapije;
- Korak 4: Početak terapije (propisivanje leka);
- Korak 5: Pružanje odgovarajućih informacija pacijentu (uputstva i upozorenja);
- Korak 6: Monitoring toka lečenja i prekidanje terapije.

Uopšteno govoreći, postoje četiri moguća pristupa u lečenju: informacije ili saveti, lečenje bez lekova, lečenje lekovima, dalje upućivanje i njihove kombinacije (7). U radu se pažnja posvećuje propisivanju terapije lekovima.

Racionalno propisivanje lekova predstavlja veštinu lekara. Definiše se kao balansiranje dokaza o najefikasnijem načinu lečenja sa znanjem lekara o mogućim rizicima u vezi s primenom leka (1). Ono zahteva dostizanje terapijskog cilja uzimajući u obzir aspekte koje je propisala Svetska zdravstvena organizacija. Poređenje terapijskih alternativa zahteva naučan i objektivan način razmatranja četiri kriterijuma:

1. efikasnosti,
2. bezbednosti,
3. podobnosti i
4. troškova lečenja.

Efikasnost je jedan od najvažnijih kriterijuma na osnovu kog lekar donosi odluku koji će lek da propiše određenom pacijentu. Efikasnost pruža podatke o farmakodinamici i farmakokinetici leka. Ovi podaci su dostupni na listama lekova i u registrima. Terapijski cilj predstavlja brzo dejstvo leka, odnosno farmakokinetiku leka. Većina lekara propisuje lekove na osnovu njihove efikasnosti, a da se pri tome zanemaruju neželjeni efekti. To znači da se nekad pacijentima propisuju mnogo „jači“ lekovi nego što je to potrebno. Ponekad se potencira na nekim kinetičkim karakteristikama leka koje su od manjeg značaja, a pri tome je takav lek skuplja varijanta, dok na raspolaganju stoje varijante s povoljnijom cenom.

Sve grupe lekova imaju neželjene efekte, od kojih je većina direktna posledica mehanizma dejstva leka. Bezbednost leka sumira neželjena dejstva leka. Ona su veliki problem za industriju lekova. Procenjuje se da je do 10% prijema u bolnicu posledica neželjenih reakcija na lekove (5). Razlog tome je loša selekcija ili doziranje lekova, i to se može sprečiti. Za mnoga neželjena dejstva definisane su visokorizične grupe pacijenata: stari, deca, trudnice i pacijenti s oboljenjem bubrega ili jetre. U radu s ovakvim pacijentima treba biti posebno obazriv.

Podobnost leka odnosi se na raspored doziranja i formu pogodnu za različite grupe pacijenata, i obavezno je povezana sa individualnim karakteristikama pacijenta, odnosno kontraindikacijama, pri čemu bi trebalo da lekar uvek donosi odluku u zavisnosti od potreba svakog pacijenta ponaosob. Dakle, oblik doziranja treba da bude pristupačan i lak za pacijenta i da garantuje brzo i efikasno dejstvo. Interakcije s hranom ili drugim lekovima mogu takođe pojačati ili umanjiti dejstvo leka. Pogodan dozni režim može imati snažan uticaj na komplijansu pacijenta. Komplikovane forme lekova ili posebne potrebe za njihovo skladištenje mogu biti velika prepreka. Na primer, kod starijih osoba i dece lekovi treba da budu u pogodnoj formi, kao što su tablete ili tečna formulacija s kojom se lako rukuje. Svi ovi aspekti trebalo bi da budu uzeti u obzir prilikom izbora leka.

Iz okvira kriterijuma troškovi lečenja razmatraju se cene lekova. One su uvek važan kriterijum u razvijenim i u zemljama u razvoju, pri čemu je posebno značajno da li ih „pokrivaju“ država, osiguranja, ili ih direktno snose sami pacijenti. Cene lekova uvek treba uzeti u obzir, naročito kada je očigledno da je terapija određenim novim lekovima na tržištu definitivno skuplja od konvencionalnog načina lečenja.

Idealan izbor lekara u smislu efikasnosti i bezbednosti mogu biti i najskuplji lekovi, dok u slučaju ograničenih resursa ovo nije moguće. Ponekad lekar mora da bira između lečenja malog broja pacijenata veoma skupim lekovima, i lečenja mnogo većeg broja obolelih lekovima koji nisu idealni, ali su prihvatljivi. To nije lak izbor, ali je čest slučaj.

U situaciji gde se propisana terapija ne izdaje o trošku osiguranja, pacijenti su prinuđeni da lekove kupuju. Ako se propiše previše lekova, pacijent može da kupi samo neke od njih, ili u nedovoljnim količinama. U ovakvim okolnostima bitno je proveriti da li se propisuju lekovi koji su zaista neophodni, dostupni i pristupačni. Lekar koji propisuje lek mora da odluči koji je lek najvažniji, a ne da to rade pacijent ili farmaceut (7).

Za komparaciju prethodno navedenih kriterijuma koristi se program „Electra“ tip 1, koji je zasnovan na višekriterijumskoj analizi (8). Skup metoda ELECTRE 1 – „ELimination and (Et) Choice Translating Reality“, danas je nekomercijalni softver razvijen za naučne svrhe. Verzija softvera Electra 1 se može preuzeti besplatno na ovlašćenom sajtu za programe electrasoft.com.

VIŠEKRITERIJUMSKA ANALIZA

Osnovni problem kod donošenja odluka jeste utvrđivanje poretka alternativa koje se razmatraju. Važnost se obično procenjuje na osnovu nekoliko kriterijuma, a rangiranje kriterijuma prema važnosti je glavni posao višekriterijumskih metoda donošenja odluka. Izbor optimalnog leka za propisivanje izvršen je pomoću metode višekriterijumske analize. Ova metoda predstavlja koristan i jednostavan metod, kreiran da pruži pomoć donosiocima odluka u rešavanju kompleksnih problema odlučivanja u kojima učestvuje veći broj kriterijuma (8).

Postavljeni zadatak rešen je primenom softvera „Electra“ tip 1. Primenom softvera se na jednostavan način dolazi do potpunog poretka alternativa, što su u ovom slučaju lekovi za propisivanje. Metoda se zasniva na parnim komparacijama: kada je alternativa „a“ bolja od alternative „b“ za većinu kriterijuma, a dodatno ne postoje kriterijumi za koje je alternativa „a“ striktno lošija od alternative „b“, može se bez rizika reći da je alternativa „a“ bolja od alternative „b“: „a“ nadmašuje „b“.

Osnovu algoritma odluke „Electra“ tip 1, formiraju dva uslova:

1. *Uslov saglasnosti*, definisan preko željenog nivoa saglasnosti „P“ i stvarnog indeksa saglasnosti c (a, b);
2. *Uslov nesaglasnosti*, definisan preko željenog nivoa nesaglasnosti „Q“ i stvarnog indeksa nesaglasnosti d (a, b) (8).

Indeksi saglasnosti i nesaglasnosti izražavaju kvantitativne pokazatelje saglasnosti ili nesaglasnosti da se alternativa „a“ može rangirati ispred alternative „b“, u smislu svih kriterijuma istovremeno.

Indeks saglasnosti je odnos sume relativnih važnosti kriterijuma, po kojima je alternativa „a“ bolja ili bar tako dobra u odnosu na alternativu „b“, i ukupne sume relativnih važnosti w_j kriterijuma K_j, u smislu kojih se vrši rangiranje:

$$c(a,b) = \frac{\sum_{j \in J_1} w_j}{\sum_{j=1}^n w_j} \cdot 100 \text{ (%)}$$

gde je: J_1 - skup svih kriterijuma po kojima je alternativa „a“ bolja ili bar tako dobra u odnosu na alternativu „b“.

Indeksi saglasnosti, kojih ima $n(n - 1)$, uzimaju vrednosti od 0 do 1 i upisuju se u matricu saglasnosti $C_{n \times n}$. Za željeni nivo saglasnosti preporučljive su vrednosti od 0 do 1, kako bi se u analizi mogli upoređivati.

Indeks nesaglasnosti je veličina stepena neslaganja s tvrdnjom da je alternativa „a“ bolja ili bar tako dobra kao alternativa „b“. Definiše se kao maksimalni normalizovani interval nesaglasnosti na sledeći način:

$$d(a,b) = \frac{\text{maksimum intervala za kriterijume po kojima je a lošije od b}}{\text{maksimalni interval ocena po svim kriterijumu}}$$

odnosno:

$$d(a,b) = \begin{cases} 0, & \text{za } I_2 = (\\ \frac{\max r(a,b)}{\max R_j}, & \text{u suprotnom} \end{cases}$$

gde je:

$r(a, b)$ – razlika ocena kriterijumskih vrednosti alternative „a“ i alternative „b“ po pojedinim kriterijumima,

R_j – maksimalni raspon ocena za svaki kriterijum ($\max q_j - \min q_j$),

I_2 – skup svih kriterijuma za koje je alternativa „a“ lošija od alternative „b“ (nije bolja ili bar tako dobra).

Izborom najvišeg stepena saglasnosti ($p = 1$) i najnižeg stepena nesaglasnosti ($q = 0$) izdvajaju se samo one alternative koje su bolje po svim kriterijumima istovremeno.

Rang alternativa se određuje na osnovu odnosa indeksa saglasnosti i nesaglasnosti parnim komparacijama:

– „a“ nadmašuje „b“ ako $c(a, b) \geq p$ i $d(a, b) \leq q$

– „b“ nadmašuje „a“ ako $c(b, a) \geq p$ i $d(b, a) \leq q$ (8).

SCENARIO PRAKTIČNE PRIMENE VIŠEKRITERIJUMSKOG ODLUČIVANJA

U ovom poglavlju opisan je primer donošenja odluke višekriterijumskom analizom, koji se odnosi na izbor leka koji treba propisati pacijentu koji boluje od gastroezofagealne refluksne bolesti (GERB).

Prvo se određuju grupe lekova koje će se dalje analizirati. Osnovni i jedan od najvažnijih kriterijuma za izbor grupe lekova jeste efikasnost. U tabeli 1. upoređene su dve grupe lekova kojima se može lečiti GERB: inhibitori protonske pumpe (IPP) i blokatori histaminergičkih H_2 receptora.

Posle poređenja dve grupe lekova, zaključuje se da su inhibitori protonske pumpe lek prvog izbora. IPP imaju bolju efikasnost, bezbednost leka je prihvatljiva kod obe poređene grupe lekova, dok je pogodnost obe grupe lekove vrlo slična. U grupu lekova IPP spadaju: esomeprazol, omeprazol, lansoprazol, pantoprazol i rabeprazol. U sledećem koraku vrši se analiza karakteristika predstavnika grupe IPP i izbor leka po kriterijumima.

Prilikom upoređivanja vremena dejstva esomeprazola, lansoprazola, omeprazola, pantoprazola i rabeprazola na nivo želudačne pH vrednosti dobijeni su sledeći rezultati (9):

Tabela 1. Karakteristike H_2 blokatora i IPP.

	Efikasnost	Bezbednost	Pogodnost
IPP	<ul style="list-style-type: none"> – U potpunosti blokiraju sekreciju želudačne kiseline – Ispitivanja su pokazala da je efikasnost velika kod pacijenata s blagim, umerenim i teškim refluksnim ezofagitisom – Blokiraju proizvodnju želudačne kiseline od 11 do 14 h 	<ul style="list-style-type: none"> – Glavobolja, proliv, bol u želucu, zatvor Retko: otok stopala, poremećaj sna, omaglica, parestezije, vrtoglavica, suva usta Vrlo retka: otok usana, nesvestica, teškoća pri gutanju, alergijske reakcije – Kod bolesnika sa jetrenom insuficijencijom dozu leka bi trebalo prilagoditi 	<ul style="list-style-type: none"> Doza se uzima 1x dnevno – tablete – kapsule – injekcije
H_2 Blokatori	<ul style="list-style-type: none"> – Parcijalno inhibiraju sekreciju želudačne kiseline 50–70% – Stopa izlečenja $\leq 80\%$ kod pacijenata s blagim refluksom a kod pacijenata s GERB-om stepena C ili D uspešnost je 30–40% – Skloni su tahifilaksiji – Smanjuju proizvodnju želudačne kiseline od 6 do 12 h 	<ul style="list-style-type: none"> – Dijareja, opstipacija, mučnina, povraćanje, raš, pospanost, glavobolja, vrtoglavica, premorenost, groznica, – Vrlo retko: smanjenje leukocita i trombocita, blago povećanje kreatinina i transaminaze u serumu – Kod pacijenata s hroničnom insuficijencijom bubrega dozu leka bi trebalo prilagoditi 	<ul style="list-style-type: none"> Doza se uzima 2x dnevno – tablete – kapsule – injekcije

1. Nivo želudačne pH vrednosti iznad 4 održava se 14,0 h esomeprazolom;
2. Nivo želudačne pH vrednosti iznad 4 održava se 12,1 h rabeprazolom;
3. Nivo želudačne pH vrednosti iznad 4 održava se 11,8 h omeprazolom;
4. Nivo želudačne pH vrednosti iznad 4 održava se 11,5 h lansoprazolom;
5. Nivo želudačne pH vrednosti iznad 4 održava se 10,8 h pantoprazolom.

Korišćena je standardna doza jednom dnevno u trajanju od 4 nedelje i to: esomeprazola 40 mg, lansoprazola 30 mg, omeprazola 20 mg, pantoprazola 40 mg, i rabeprazola 20 mg. Cena definisane dnevne doze¹ je sledeća: esomeprazol 98,87 dinara, omeprazol 32,6 dinara, lansoprazol 36,94 dinara i pantoprazol 41,8 dinara (10). Neželjena dejstva su bila slična kod svih grupa pacijenata koji su lečeni IPP.

Pogodnost predloženih lekova u zavisnosti od zadatka koji je postavljen jeste sledeća: odsustvo interakcije sa enzimom P450 čini pantoprazol lekom izbora za pacijente koji se istovremeno tretiraju sa više lekova (2).

Na osnovu prethodno analiziranih karakteristika svakog pojedinačnog IPP, ekspert ocenjuje terapijske kriterijume (efikasnost, bezbednost, pogodnost i cenu) ocenama na skali od 1 do 5. Budući da na srpskom tržištu nema rabeprazola u Tabeli 2. ocenjeni su esomeprazol, omeprazol, lansoprazol i pantoprazol.

Na osnovu analize dobijena je optimalna grupa od četiri leka (a1, a2, a3 i a4), između kojih lekar odlučuje

	f1	f2	f3	f4
Tip ekst.	min	min	min	min
a1	1	1	4	5
a2	2	1	5	1
a3	3	1	3	2
a4	4	1	2	2
	0.3	0.2	0.2	0.3

Unos polazne matrice odlučivanja i težinskih koeficijenata

Slika 1. Polazna matrica odlučivanja sa težinskim koeficijentima.

koji će lek da propiše pacijentu. Parametri lekova su (f1, f2, f3, f4) određeni i uneseni u polaznu matricu odlučivanja (Slika 1). U njoj su definisani i težinski koeficijenti čija je vrednost za efikasnost 0,3, bezbednost 0,2, pogodnost 0,2 i cenu 0,3. Ovi koeficijenti određuju stepen važnosti kriterijuma i njihova suma je jednaka jedinici. Težinske koeficijente kriterijuma određuje ekspert za tu oblast medicine.

Posle unošenja podataka za težinske vrednosti kriterijuma program automatski odrađuje sedam koraka:

1. Korak: Izračunavanje normalizovane matrice odlučivanja;
2. Korak: Izračunavanje težinske normalizovane matrice;
3. Korak: Određivanje skupova saglasnosti i nesaglasnosti;
4. Korak: Određivanje matrice saglasnosti na osnovu indeksa saglasnosti;
5. Korak: Određivanje matrice nesaglasnosti na osnovu indeksa nesaglasnosti;
6. Korak: Određivanje matrice saglasne dominacije;
7. Korak: Određivanje matrice nesaglasne dominacije;
8. Korak: Određivanje matrice agregativne dominacije.

Na kraju, poslednji korak je rangiranje alternative (Slika 2).

Na osnovu rezultata ekspertske analize sprovedene u ovom radu, za optimalni lek koji treba propisati predlaže se alternativa a3, tj. treći predloženi lek lansoprazol. Konačna odluka je u direktnoj zavisnosti od ocene važnosti definisanih kriterijuma, koja je i data kao rezultat sprovedenog istraživanja na postavljenom problemu.

a1 ne dominira ni nad jednom akcijom
a2 dominira nad: a4
a3 dominira nad: a1 a4
a4 ne dominira ni nad jednom akcijom

Spisak najboljih akcija: a3

Analiza

Slika 2. Konačan poredak alternativa.

Tabela 2. Vrednosti kriterijuma.

Lek/karakteristike	Efikasnost	Bezbednost	Pogodnost	Cena
Esomeprazolom	1	1	4	5
Omeprazolom	2	1	5	1
Lansoprazolom	3	1	3	2
Pantoprazolom	4	1	2	2

¹ Dobijene cene su cene definisane dnevne doze u dinarima, izračunate na osnovu cena Republičkog fonda za zdravstveno osiguranje (od 14. septembra 2011).

ZAKLJUČAK

Značaj propisivanja lekova suviše je veliki da bi se zadovoljili suboptimalnim rezultatima. U eri u kojoj se od lekara izričito zahteva da budu odgovorni za kvalitet usluga koje obezbeđuju, društvo će imati poverenja u njih samo onda kada budu pokazali da je taj kvalitet usluge najbolji mogući (11). Da bi se greške i neracionalno propisivanje lekova svele na minimum, i da bi lekar opravdao svoju odluku koji će lek propisati, primenjuje se model na bazi višekriterijumske analize. Prednosti modela na bazi višekriterijumske analize, koji je definisan u programu „Electra“, jesu sledeći:

- Pomaže lekaru pri donošenju odluke koji lek da propiše pacijentu.
- U modelu su date sve karakteristike leka, tako su lekaru lako dostupne.
- Model je jednostavan za instalaciju i korišćenje.
- Odluka donesena na osnovu višekriterijumske analize koji lek će propisati opravdava odluku lekara.
- Neracionalno propisivanje lekova koji se izdaju ne teret sredstava obaveznog zdravstvenog osiguranja biće kontrolisano.

Buduća istraživanja kompleksnijeg dizajna trebalo bi da potvrde nalaze predstavljene u ovom preliminarnom saopštenju i iz njih izvedene stavove u vezi s odlukom kod propisivanja lekova.

NAPOMENA

Stavovi prezentovani u tekstu predstavljaju nezavisne stavove autora i ne mogu se dovesti u vezu, direktnu ili indirektnu, s njihovom institucijom, navedenom u nazivu.

LITERATURA

1. De Bakker DH, Coffie DS, Heerdink ER, van Dijk L, Groenewegen PP. Determinants of the range of drugs prescribed in general practice: a cross-sectional analysis. *BMC Health Serv Res* 2007; 7: 132.
2. Wright SK, Neill KM. Factors influencing the antibiotic-prescribing decisions of nurse practitioners. *Clin Excell Nurse Pract* 2001; 5: 159–67.
3. Jackson SHD, Mangoni AA, Batty GM. Optimization of drug prescribing. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 57: 231–6.
4. Dorđević ND, Janković SM. Characteristics of decision-making process during prescribing in general practice. *Vojnosanit Pregl* 2006; 63: 279–85.
5. Dorđević N, Janković S. Propisivanje lekova u opštoj praksi. *Med Čas* 2008; 42(2): 26–30.
6. Prostran M, Stanulović M, Marisavljević D, Đurić D, ur. *Farmaceutska medicina: odabrana poglavlja*. Vršac: Hemofarm, Centar Millennium, 2009.
7. de Vries TPG, Henning RH, Hogerzeil HV, Fresle DA. *WHO Guide to good prescribing. A practical manual*. Geneva: World Health organization, 1994. (http://whqlibdoc.who.int/hq/1994/WHO_DAP_94).
8. Nikolić I, Borović S. Višekriterijumska optimizacija – metode, primena u logistici, softver. Beograd: Centar vojnih škola Vojske Jugoslavije, 1999.
9. Miner P Jr, Katz PO, Chen Y, Sostek M. Gastric acid control with esomeprazole, lansoprazole, omeprazole, pantoprazole, and rabeprazole: a five-way crossover study. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2616–20.
10. Pravilnik o listi lekova koji se propisuju i izdaju na teret sredstava obaveznog zdravstvenog osiguranja u skladu sa ispravkom Pravilnika o listi lekova koji se propisuju i izdaju na teret sredstava obaveznog zdravstvenog osiguranja. Beograd: Službeni glasnik Republike Srbije 2011; 53 i 55. (<http://www.rzso.rs>).
11. Seddon ME, Marshall MN, Campbell SM, Roland MO. Systematic review of studies of quality of clinical care in general practice in the UK, Australia and New Zealand. *Qual Health Care* 2001; 10: 152–8.