

Славољуб Р. Живановић,
Милоранка Ђ. Петров Киурски

Градски завод за хитну медицинску помоћ - Београд
Републички фонд за здравствено осигурање, Зрењанин,
Србија

Интернет програм *Drug Interaction Checker* у амбуланти Хитне медицинске помоћи Београд

Кључне речи:

Интернет програм за проверу
интеракција између лекова,
лек-лек интеракције,
примарна здравствена заштита,
Београд

Сажетак

Увод. У свету се раде истраживања коришћењем интернет програма за откривање интеракција лекова и на примарном и секундарном, па и терцијарном нивоу.

Medscape drug interaction checker (<https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>) је бесплатан програм на интернету, лак и брз за коришћење, користи генеричке називе лекова. У раду приказујемо случај пацијенткиње са погоршањем здравственог стања, која користи већи број лекова и код које су уочене бројне могуће и значајне интеракције лекова.

Приказ случаја. Пацијенткиња стара 82 године са тахиаритмијом од 150/min и пнеумонијом, диспноична са пулс оксиметријом 86%. Користи амлодипин, бисопролол, еналаприл, фуросемид, варфарин, дигоксин, рифампицин, изонијазид, сертралин, лоразепам, лосартан и пиридоксин, као и триметазидин и бромазепам. Провером у интернет програму (триметазидин и бромазепам нису проверавани јер нису регистровани у САД) добијамо 32 интеракције, од тога пет (15,6%) озбиљне, 23 (71,9%) где је потребна стална контрола и четири (12,5%) минорне интеракције. Пацијенткиња је уз венску линију и кисеоник, са лекарском екипом Хитне помоћи превезена у оближњи Ургентни центар. Пацијенткиња се уредно јављала специјалистима одређене гране медицине и прописана јој је препоручена терапија у дому здравља.

Закључак. Интернет програм за интеракције лекова су јефтин и за коришћење брз алат који нам је превремено указао на проблеме у прописаној терапији и могућем даљем терапијском третману.



Увод

Лекови су незаобилазни у медицини и лечењу болесника. Што је веће старење становништва, чешћи мултиморбидитети, то је и коришћење лекова учесталије а њихов број по појединцу већи. Несврсисходно давање више терапијских агенаса код болесника са хроничним болестима је честа појава¹. Код пацијената са великим бројем лекова у терапији срећемо се, у ствари, с појмом *полифармација*, најчешће код геријатријских пацијената² и током болничког лечења³. Полифармација може да се дефинише као шест или више лекова у свакодневној терапији пацијента⁴, или као више лекова него што је медицински оправдано⁵.

Ако се лекови неправилно комбинују, такође може доћи до нежељеног дејства, посебно код старијих особа. Због присуства коморбидитета код болесника, често се дешава да лекар једне специјалности предлаже терапију и не знајући за предлоге терапије других специјалиста. Међутим, често у терапији није проблем велики број лекова у употреби, већ потенцијал одређених лекова за интеракције с другим лековима или стањима болесника.

Лекови могу или не могу да ступају у међудејство једни с другима. Интеракције лекова могу бити изазване различитим механизмима, или да механизам интеракције буде непознат. Интеракције лекова су важне јер могу да погоршају стање пацијента, односно да компромитују лечење. Да лекови нису безазлени показује истраживање у коме се каже да је 2000. године у Сједињеним Америчким Државама (САД) било 106.000 смртних случајева изазваних лековима и ценом коштања од 85 милијарди долара; ако би смртност у вези с лековима била посматрана као болест, био би то пети водећи узрок смрти у САД. "Превенција и чињенице да постоје проблеми у вези с лековима код старијих и друге популације, један је од принципа здравственог квалитета и питање сигурности у овој деценији"⁶, а мисли се на прву деценију у 21. веку. *Polypharmacy* није ретка ни у нашим условима⁷.

Подаци о интеракцијама лекова могу се наћи у сажетку карактеристика лека, који је за сваки одобрени лек у Србији доступан на интернет страници Агенције за лекове и медицинска средства Србије (АЛИМС), затим у упутству уз дати лек, могу да се пронађу на интернету, или могу као врло погодни да се користе интернет програми, као што су *Drug interactions checker medscape* или *Drugs.com*. Ови интернет програми су бесплатни и врло корисни у раду с пацијентима који користе већи број лекова због брзине и лакоће коришћења у реалном времену. *Medscape drug interaction checker* (<https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>) користи генеричке називе лекова и оне лекове који су регистровани у Сједињеним Америчким Државама.

Градски завод за хитну медицинску помоћ у Београду представља установу примарне здравствене заштите. Амбуланту ГЗХМП пацијенти посећују када сматрају да им је здравље нагло и озбиљно нарушено, а нису сигурни да ће бити примљени у амбуланти дома здравља, јер немају заказан термин или њихов лекар не ради у датом тренутку, као и онда када немају здравствено осигурање или нису сигурни која од Клиничко-болничких центара у том тренутку дежура и да ли ће бити примљени без упута. Градски завод за хитну медицинску помоћ у Београду, амбуланта на аутопуту, опремљен је рачунаром са интернет везом. Када нам се јави пацијент који у својој терапији изјави, или се из донете медицинске документације види да користи већи број лекова, поготову оних који имају већи потенцијал за ступање у интеракције, користимо овај програм. У раду, кроз приказ случаја једног нашег болесника, приказујемо могућности Интернет програма за проверу интеракција лекова.

Приказ случаја

Пацијенткиња стара 82 године, долази у нашу амбуланту у пратњи породице, наводећи у анамнези да већ пет дана кашљуца, има гушење у грудима и да је малаксала. Од ранијих болести наводи: операцију тумора дојке, одскора лечи туберкулозу коже, болује од хипертензије, има апсолутну аритмију срца, ангину пекторис, депресију и органски анксиозни поремећај.

Објективни налаз: *ECG* атријална фибрилација, са фреквенцијом узаних комплекса око 150/min. Диспноична, над плућима ослабљен дисајни шум, лево аксиларно пукоти, пулсна оксиметрија O₂-86% без претибијалних едема, у неуролошком налазу без латерализације; *TA*=120/80 mmHg. Од терапије редовно користи: *amlodipine*, *bisoprolol*, *enalapril*, *furosemide*, *warfarin digoxin*, *rifampicin*, *isoniazid*, *sertraline*, *clonazepam*, *losartan* и витамин B6, као и триметазидин и бромазепам, који нису могли применом овог програма да се провере на интеракције с другим лековима јер нису регистровани на територији САД. Програм је навео тридесет две могуће интеракције од наведених лекова у овом приказу, од којих су озбиљне интеракције наведене како их је програм приказао:

- **rifampin + warfarin:** rifampin will decrease the level or effect of warfarin by affecting hepatic/intestinal enzyme CYP3A4 metabolism. Avoid or Use Alternate Drug.
- **rifampin + isoniazid:** rifampin increases toxicity of isoniazid by increasing metabolism. Avoid or Use Alternate Drug. Rifampin enhances the metabolism of isoniazid to hepatotoxic metabolites.

- **sertraline + warfarin:** *sertraline increases levels of warfarin by decreasing metabolism. Avoid or Use Alternate Drug.*
- **losartan + enalapril:** *losartan, enalapril. Either increases toxicity of the other by pharmacodynamic synergism. Avoid or Use Alternate Drug. Dual blockade of renin-angiotensin system increases risks of hypotension, hyperkalemia, and renal impairment.*
- **digoxin + bisoprolol:** *digoxin, bisoprolol. Either decreases toxicity of the other by unspecified interaction mechanism. Avoid or Use Alternate Drug. Can increase risk of bradycardia.*

Дискусија

Пацијенткиња се уредно јављала специјалистима одређених грана медицине и прописана јој је препоручена терапија у дому здравља, о чему има уредну медицинску документацију. Провером лекова у програму на интеракције, као резултат добијамо 32 интеракције, од тога су озбиљне *serious use alternative* у пет случајева, стално пратити - *monitor closely* у 23 интеракције, и четири безначајних - *minor* интеракција. Триметазидин као и бромазепам нису регистровани у САД, па нису могли да буду тестирани овим програмом. У сажетку карактеристика лека, односно упутству уз лек пише да триметазидин може да изазове поремећаје срчаног рада.

Да ли су неопходни и лосартан и еналаприл заједно и, уопште, да ли су терапијски циљеви можда сувише високо постављени? Због могућих наведених озбиљних интеракција постоји реална опасност да се постојећом терапијом погорша здравствено стање болесника, отежа и чак компромитује ток лечења. У истраживању Patel N. и сарадника⁸ у болници терцијарног нивоа – Ахмедабад, Индија из 2016. године на 1.109 пацијената, наводи се да је већина прописаних лекова делимично рационална у 53% случајева, или је чак у 30% случајева потпуно неразумна⁸, и да није све што се пропише болеснику у оквиру терапије ни неопходно ни рационално.

Такође, неки од лекова које користи болесница у овом приказу, не препоручују се старијим особама, на пример, бензодиазепини⁹.

Код наше пацијенткиње са једанаест проверених лекова у употреби, *Medscape drug interaction checker program* је показао да су од 32 интеракције 15,6% биле озбиљне, код 71,9% је потребна стална контрола а 12,5% су безначајне или минор интеракције. *Farooqui R.* и сарадници¹⁰ у раду који је објављен 2018. а испитивана је приватна болница у Карачију, Пакистан, наводе да је у

њиховом истраживању откривено 4,33% озбиљних интеракција на лекове, 66,12% су биле значајне, а 29,53% минорне.

На интернету се може пронаћи већи број радова где је као метод откривања интеракција лекова коришћен неки од интернет програма. У истраживању које је спроведено у Дечјој терцијарној болници у Мексику¹¹ код деце која су примљена на хитном одељењу Ургентног центра, уочено је у њиховој терапији присуство 61% различитих интеракција, од којих је око 0,2% оних где су комбинације лекова контраиндиковане, 7,5% су класификоване као озбиљне, 62,8% као значајне и 29,5% као минорне.

Највећи број истраживања о интеракцијама лекова спроведен је код болесника који су били на болничком лечењу, јер су истраживачи тада имали потпуни увид у целокупну примењену терапију. Тако је у истраживању које је спроведено у терцијарној болници у Раџастану, Индија, на 500 кардиолошких пацијената, применом овог Интернет програма уочено 2.849 интеракција, од којих су значајне 71,29%, минорне 25,45%, док су озбиљне интеракције уочене у 3,26% парова лекова¹².

У истраживању спроведеном у Словенији, код пацијената који су хитно примљени у Ургентном одељењу болнице у Љубљани, 50 клинички значајних нежељених реакција које су вероватно повезане са интеракцијама између примењиваних лекова, нађено је код 37 од 795 укључених. Код 16 пацијената (1,6% свих и 3% пацијената који су узимали бар два лека) 24 вероватно клиничке значајне лек-лек нежељене реакције на лекове биле су главни разлог за хитан пријем у медицинску установу (пет пацијената је имало више од једне лек-лек интеракције са последицом неповољног дејста лекова). Интеракције су откриле 562 могуће лек-лек интеракције, од којих су се 38 (6,76%) клинички испољиле као вероватно повезане лек-лек интеракције. У овој студији 50 вероватно клинички значајних лек-лек нежељених интеракција је приказано код 37 пацијената (3,7%) на пријему у медицинску установу кроз хитно медицинско одељење (19 могућих и 19 вероватних, у складу са скалом вероватноће интеракције лекова).

У анализи прописаних лекова на Универзитетском здравственом центру за фармацију, Јамајка, анализирана су укупно 2.814 рецепта за могуће интеракције лекова. Преваленција могућих лек-лек интеракција (*DDI-s*) уочених током периода истраживања је 49,82%. Велики потенцијал за интеракције откривен је у 4,7% од укупног броја интеракција, док су умерене и малог значаја откривене у 80,8%¹⁴.

На Клиници за дерматологију и венерологију у Бугарској, у Старој Загори, спроведено је истраживање на 674 пацијента, од којих је 513 (76,1%) имало коморбидитете. Код 236 пацијената откривене су укупно 504 могуће интеракције, од којих су 441 клинички значајне, а 63 клинички безначајне¹⁵.

Програм за проверу интеракција лекова се у Швајцарској често користи, па је *Beeler PE* и сарадници¹⁶ спровео истраживање у Универзитетској болници у Цириху о томе колико често лекари различитих специјалности користе овај програм за увид у могуће интеракције лекова. Анализирано је преко 1.316.000 прописивања. Интернисти најчешће користе овај алат а хирурзи најмање. Укупно 16.553 лек-лек интеракција је откривено на захтев ових лекара, или мање од 10% онога што је програм означио. Компјутерски програм за лек-лек проверу на интеракције приказао је 45 пута више упозорења од фармаколога на овом одељењу.

Анализа прописаних лекова код 12.343 пацијента, у истраживању које је спроведено у установама примарне здравствене заштите у пет градова Бразила, показала је 9.368 могућих значајних интеракција лекова, које су биле у вези са 364 комбинације лекова. Просечни број интеракција по пацијенту је био 1,60 са 13% случајева са две или више интеракција. Ова преваленција расте од 0,90 код пацијената од 60 до 64 године на 4,03 код пацијената од 75 година и старијих. Преваленција клинички значајних интеракција током истраживања била је 47,4 а пацијенти су били изложени количини од 9.368 клинички потенцијално значајних интеракција. Клиничка значајност је била процењена као значајна – велика, мајор интеракција од стране најмање три од четири коришћена програма за лек-лек интеракцију¹⁷.

У истраживању спроведеном у Грчкој у три апотеке у Солуну¹⁸ анализирано је 1.553 ручно исписаних рецепата. Могуће интеракције лекова су идентификоване у 18,5% од свих прописаних рецепата, а значајне у 1,9% од свих прописаних рецепата, односно 10,5% свих уочених интеракција; умерене интеракције су уочене у 16,6% свих прописаних рецепата, тј. 89,5% свих уочених лек-лек интеракција. У раду је потврђено да се стопа лек-лек интеракција повећава са бројем коришћених лекова у терапији.

Наша пацијенткиња је контролисана у надлежним здравственим установама и због коморбидитета обавила

је прегледе код одговарајућих специјалиста; свако од њих је препоручио одређену терапију коју је, потом, прописао лекар опште медицине у дому здравља. Како се догодило да оваква терапија буде одређена? Пацијенткиња се жалила да јој се стање погоршало после увођења антитуберкулотика (*Antituberculoitics*), али јој је речено да тако мора, и да треба да узима све што јој је прописано.

Да ли су ове интеракције изазвале погоршање болести или су допринеле погоршању, или су само потенцијални узрок погоршања - тешко је рећи, али је очигледно да су употребљене комбинације које до тога могу да доведу. Изабрани лекар опште медицине је одговоран за лечење свог болесника и мора да усклади терапију коју лекари специјалисти предложе у оквиру консултативних прегледа, водећи рачуна да терапијом постигне што бољи терапијски ефекат уз што мање нежељених дејстава.

Код наше пацијенткиње, у ситуацији када се обратила за преглед у амбуланту Хитне помоћи, мора да се размишља и о могућој тренутној терапијској помоћи. Због тога је проверена могућа додатна терапија, коришћењем поново, правовремено Интернет програм *Medscape drug interaction checker*. Додавањем салбутамола или амиодарона или верапамила у терапију овој болесници, број интеракција би се повећао преко 40, са већим бројем озбиљних интеракција, па се од такве терапије одустало.

Уз кисеоник 3l/min и венску линију пацијенткиња је са лекарском екипом ГЗХМП послата у Ургентни центар удаљен мање од 1 km.

Закључак

Интернет програми за проверу интеракција лекова су јефтин и за коришћење брз алат који нам је у реалном времену показао проблеме у прописаној терапији и могућем даљем терапијском третману. Сматрамо да су користи од овог програма, као побољшање у квалитету лечења велике.

Slavoljub R. Zivanovic,
Miloranka Dj. Petrov Kiurski

City Department for Urgent medical care, Belgrade, Serbia
Republic Health Insurance Fund, Zrenjanin, Serbia

Drug interaction checker in Emergency exam room, Belgrade

Key words:

Internet interaction drug
checker program,
drug-drug interaction,
primary health care,
Belgrade

Abstract

Introduction. Trials are being performed worldwide, using internet program, checking drug interactions, at all levels of health care. *Medscape drug interaction checker* (<https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>) is a free of charge internet program, fast and easy to use and it uses generic drug names. In this case study we have described a case of an older lady, with worsening health condition, who uses multiple medications, hence the need to examine drug interactions.

Case report. Patient is 82 year old lady with tachyarrhythmia of 150 beats per minute, pneumonia, dyspnoea, puls oximetry of 86%. She`s been using amlodipine, bisoprolol, enalapril, furosemide, warfarin, digoxin, isoniazid/rifampin, sertraline, lorazepam, losartan and pyridoxine, as well as trimetazidine and bromazepam. Using internet drug interaction checker (trimetazidine and bromazepam are not registered in the USA) we came up with 32 interactions, of which five (15,6%) were serious, 23 (71,9%) required constant surveillance and four (12,5%) were minor interactions. Intravenous line was inserted and supplemental oxygen provided and with assistance of Emergency care team the patient was transferred to a nearby Urgent care center. The patient was regularly referred to specific medical specialists and recommended therapy was prescribed in her outpatient clinic.

Conclusion. Internet drug checker programs are cheap and fast to use tools, which can timely indicate the problems with prescribed therapy and possible future line of treatment.

References Литература

1. Arnoldo L, Cattani G, Cojutti P, Pea F, Brusaferrero S. *Monitoring Polypharmacy in Healthcare Systems Through a Multi-Setting Survey: Should We Put More Attention on Long Term Care Facilities?* J Public Health Res [Internet]. 2016 Dec 9 [cited 2018 Aug 11];5(3). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5206774/>
2. Petekster M, Gorup E. Polypharmacy and inappropriate prescribing in nursing homes residents in Slovenia. *Eur Geriatr Med*. 2013 Sep 1;4:S144.
3. Nobili A, Licata G, Salerno F, Pasina L, Tettamanti M, Franchi C et al. *Polypharmacy, length of hospital stay, and in-hospital mortality among elderly patients in internal medicine wards. The REPOSI study.* *Eur J Clin Pharmacol*. 2011 May;67(5):507–19.
4. Kim HA, Shin JY, Kim MH, Park BJ. *Prevalence and Predictors of Polypharmacy among Korean Elderly.* PLOS ONE [Internet]. 2014 Oct 6 [cited 2018 Aug 16];9(6):e98043. Available from: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0098043>.
5. Maher RL, Hanlon JT, Hajjar ER. *Clinical Consequences of Polypharmacy in Elderly.* *Expert Opin Drug Saf* [Internet]. 2014 Jan [cited 2018 Aug 16];13(1). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3864987/>
6. Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean JR, Beers MH. *Updating the Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults: Results of a US Consensus Panel of Experts.* *Arch Intern Med* [Internet]. 2003 Dec 8 [cited 2018 Jun 17];163(22):2716–24. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/757456>
7. Živanović S, Petrov-Kiurski M. *Polypharmacy in patients who are using EMS Belgrade services.* *Opšta Med* [Internet]. 2015 [cited 2018 Aug 16];21(3–4):81–90. Available from: <http://scindeks.ceon.rs/article.aspx?query=ISSID%26and%2612320&page=1&sort=8&stype=0&backurl=%2Fissue.aspx%3Fissue%3D12320>
8. Patel N, Desai M, Shah S, Patel P, Gandhi A. *A study of medication errors in a tertiary care hospital.* *Perspect Clin Res* [Internet]. 2016 [cited 2018 Jun 17];7(4):168–73. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5079090/>
9. American Geriatrics Society 2015 updated. *Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults.* *Clinical Practice Guidelines* [Internet]. Guideline Central. [cited 2018 Aug 16]. Available from: <https://www.guidelinecentral.com/summaries/american-geriatrics-society-2015-updated-beers-criteria-for-potentially-inappropriate-medication-use-in-older-adults/>
10. Morales-Ríos O, Jasso-Gutiérrez L, Reyes-López A, Garduño-Espinosa J, Muñoz-Hernández O. *Potential drug-drug interactions and their risk factors in pediatric patients admitted to the emergency department of a tertiary care hospital in Mexico.* PLOS ONE [Internet]. 2018 May 1 [cited 2018 Aug 16];13(1):e0190882. Available from: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0190882>.
11. Farooqui R, Hoor T, Karim N, Muneer M. *Potential Drug-Drug Interactions among Patients prescriptions collected from Medicine Out-patient Setting.* *Pak J Med Sci*. 2018 Feb;34(1):144–8.
12. Jain S, Jain P, Sharma K, Saraswat P. A Prospective Analysis of Drug Interactions in Patients of Intensive Cardiac Care Unit. *J Clin Diagn Res JCDR*. 2017 Mar;11(3):FC01–4.
13. Muhić N, Mrhar A, Brvar M. *Comparative analysis of three drug-drug interaction screening systems against probable clinically relevant drug-drug interactions: a prospective cohort study.* *Eur J Clin Pharmacol*. 2017 Jul;73(7):875–82.
14. Kennedy-Dixon TG, Gossell-Williams M, Hall J, Anglin-Brown B. The prevalence of major potential drug-drug interactions at a University health centre pharmacy in Jamaica. *Pharm Pract*. 2015 Dec;13(4):601.
15. Ganeva M, Gancheva T, Troeva J, Kiriya N, Hristakieva E. *Clinical relevance of drug-drug interactions in hospitalized dermatology patients.* *Adv Clin Exp Med Off Organ Wrocław Med Univ*. 2013 Aug;22(4):555–63.
16. Beeler PE, Eschmann E, Rosen C, Blaser J. *Use of an on-demand drug-drug interaction checker by prescribers and consultants: a retrospective analysis in a Swiss teaching hospital.* *Drug Saf*. 2013 Jun;36(6):427–34.
17. Obreli Neto PR, Nobili A, Marusic S, Pilger D, Guidoni CM, Baldoni A de O et al. *Prevalence and predictors of potential drug-drug interactions in the elderly: a cross-sectional study in the brazilian primary public health system.* *J Pharm Pharm Sci Publ Can Soc Pharm Sci Soc Can Sci Pharm*. 2012;15(2):344–54.
18. Chatsisvili A, Sapounidis I, Pavlidou G, Zoumpouridou E, Karakousis VA, Spanakis M et al. *Potential drug-drug interactions in prescriptions dispensed in community pharmacies in Greece.* *Pharm World Sci* [Internet]. 2010 Apr 1 [cited 2018 Aug 16];32(2):187–93. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11096-010-9365-1>.

Примљен • Received: 05.07.2018.
Исправљен • Corrected: 31.08.2018.
Прихваћен • Accepted: 31.08.2018.