

Spolehlivost počítačových programů poskytujících elektronickou podporou preskripce v oblasti lékových interakcí

Michal Prokeš, Josef Suchopár

INFOPHARM a. s., Praha

Počítačové programy poskytující elektronickou podporu preskripce (EPP) jsou ve vyspělých zemích světa značně rozšířené, ale nebývají používány optimálním způsobem. Tento článek zpracovaný na základě zahraničních studií ukazuje, nakolik programy s EPP v oblasti potenciálních lékových interakcí (PLI) mění preskripční návyky lékařů a jak lékaři takové programy vnímají. Lékaři označují takové programy jako užitečné, mají však obavy z nízké spolehlivosti informací podávaných programy a považují některá varování poskytovaná programy za irelevantní a obtěžující. V druhé části tohoto článku je popsána metodika měření senzitivity a specifity počítačových programů poskytujících EPP v oblasti PLI a jsou uvedeny výsledky studií zkoumajících spolehlivost takových programů v zahraničí. V diskuzi autoři zdůrazňují důležitost hodnocení takových programů pro lékaře v klinické praxi a upozorňují na některá úskalí při hodnocení takových počítačových programů.

Klíčová slova: elektronická podpora preskripce, potenciální lékové interakce, podpora racionální farmakoterapie.

Reliability of computer programs providing support for electronic prescribing of drug interactions

Computer programs offering electronic prescription support (EPP) are in developed countries widely dispersed, but they are not exploited in an optimal way routinely. In this paper elaborated on the basis of foreign studies we describe the rate of the change of physicians's prescribing habits evoked by EPP programs on the field of potential drug interactions (PLI) and also is shown how physicians perceive such programs. Physicians consider these programs being helpful but are worried about credibility of information provided by these programs and consider some warnings issued by these programs as irrelevant and bothering. In the second part of this paper the methodology of sensitivity and specificity analysis of programs offering EPP on the field of PLI are described and outcomes of studies measuring the dependability of these programs are presented. Authors emphasize the importance of appraisals of these programs for physicians in clinical practice and advice against some pitfalls in these area.

Key words: electronic prescription support, potential drug interactions, rational pharmacotherapy support.

Klin Farmakol Farm 2010; 24(4): 190–196

Úvod

Množství informací, které lékaři potřebují ke kvalitnímu rozhodování v klinické praxi je obrovské a jejich kvantum stále narůstá, což může vést k omylům při poskytování zdravotní péče. Pro zkvalitnění práce lékařů jsou od počátku 90 let vyvíjeny počítačové systémy, které vedou dokumentaci pacienta na počítači s tím, že poskytují lékařovi informační podporu pro jeho rozhodování, což snižuje výskyt omylů a zvyšuje bezpečnost pacientů (1–5). Řada studií prokázala pozitivní efekt takových systémů na výsledky zdravotní péče, včetně snížení duplicit léků, snížení předávkování léky, snížení výskytu alergických reakcí a snížení počtu lékových interakcí (1, 2, 4, 6–8), je však zřejmé, že ještě existuje značný prostor pro zvýšení kvality těchto systémů i jejich implementace do klinické praxe (9–10). Potřeba zlepšení elektronické podpory preskripce (EPP) je zdůrazněna výsledky studií, které dokladují vysokou zátěž pacientů nežádoucími účinky léků (11–15). Například Davies, et al. 2009

(15) v prospektivní studii u 3695 hospitalizovaných pacientů zjistili, že nejméně jeden ze sedmi pacientů je během hospitalizace poškozen léky, přičemž polovině těchto příhod bylo možno zabránit. Řada poškození je způsobena lékovými interakcemi, jejichž výskytem se zabývají i další studie (16–21).

Proto se důležitou součástí EEP staly počítačové programy, které zjišťují výskyt potenciálních lékových interakcí (PLI) v souboru léků předepsaných jednotlivým pacientům. Tyto programy na obrazovce počítače automaticky generují upozornění (výstrahy, varovné hlášky) v případě problematické preskripce s příslušným komentářem. Podobné programy jsou užívány i v lékárnách, kde dokáží identifikovat PLI u léků předepsaných různými lékaři a v těch nemocnicích, kde jsou léky ordinovány elektronickou cestou. Cílem těchto programů je posilovat bezpečnost farmakoterapie a tedy kvality péče o jednotlivé pacienty (22). Toto lze docílit pouze v případě, že lékaři budou tyto programy rutinně

využívat optimálním způsobem, což se zatím v řadě případů neděje (23–25, 28, 30). Proto jsou ve vyspělých zemích prováděny studie, které identifikují příčiny nízkého využívání takových programů s tím, že jsou hledány cesty ke zlepšení. V další části popisujeme metodiku i výsledky vybraných studií, které hodnotí kvalitu počítačových programů poskytujících EPP v oblasti PLI za účelem poskytnout zdravotnickým profesionálům validní informace, s jak kvalitními nástroji pracují. Cílem této práce je napomoci lékařům, lékárníkům a zdravotnickým managerům při výběru a využití takových počítačových programů i v našich zemích. V tabulce 1 je uveden seznam zkratk s poznámkami k jednotlivým termínům.

Vliv elektronické podpory preskripce v oblasti lékových interakcí na rozhodování lékařů

Weingart, et al. 2003 (23) v Bostonu u 202 ambulantních lékařů zjistili, že pouze 10,6 %

Tabulka 1. Seznam zkratk

zkratka	význam	vysvětlení a poznámka
EPP	elektronická podpora preskripce	Počítačový program, který lékaře u konkrétních pacientů upozorňuje na důležité údaje, např.: termín očkování, termín dalšího potřebného lab. vyšetření, alergie na léky, komorbidity, PLI a další.
PLI	potenciální lékové interakce	Jedná se o současné užívání dvou či více léků, které může vést k lékové interakci. Termín „léková interakce“ (drug-drug interaction) bývá rezervován pro klinický stav, kdy u pacienta dojde k pozorovatelnému poškození zdraví (např. ke krvácivé příhodě po warfarinu) či k měřitelné změně laboratorních parametrů (ke zvýšení INR při podávání warfarinu, k hyperkaliemii aj). U některých PLI dochází k pozorovatelné lékové interakci ve většině případů (např. určitá antiepileptika), jindy jen u několika procent (např. hyperkaliemie, serotoninový syndrom).
PL	praktický lékař	V zahraničí jsou vzdělávací aktivity zaměřeny především na PL, u nás je vhodné vzít v úvahu fakt, že odborníkem určujícím směr léčby je v řadě případů i internista, diabetolog či jiný specialista.

Tabulka 2. Podíl výstrah, které počítač generoval z celkového množství preskripčních problémů, které byly zjištěny a podíl generovaných výstrah, kterými se lékaři při rozhodování skutečně řídili (Tamblyn, et al. 25)

	počet zjištěných preskripčních problémů	podíl generovaných výstrah z celkového množství preskripčních problémů	podíl generovaných výstrah, kterými se lékaři skutečně řídili
Výstrahy byly generovány pouze u pacientů, kde lékař o kontroly požádal	4 445	0,9%	75%
Výstrahy byly generovány u všech pacientů	6 605	10,3%	12%

generovaných výstrah před vysoce důležitou, dobře doloženou lékovou interakcí vedlo ke změně rozhodnutí lékařů o preskripci. Ze studie je zřejmé, že výsledky byly do značné míry negativně ovlivněny nedokonalým počítačovým programem, neboť ve 40 % případů označených počítačem jako PLI se o lékovou interakci vůbec nejednalo. S odstupem několika let Shah, et al. (24) v Bostonu uskutečnili podobnou studii u jiné skupiny ambulantních lékařů (n = 473) a s jiným, dokonalejším počítačovým programem. Bylo zjištěno, že:

- U PLI život ohrožujících (n = 13) bylo ve 4 případech ustoupeno od preskripce a v 9 případech byla preskripce modifikována tak, že v žádném případě nedošlo k současnému podání obou léků.
- U PLI představujících potenciální vážné nebezpečí (n = 1 078) bylo ve 250 případech (23 %) ustoupeno od preskripce, ve 188 případech (18 %) byla preskripce modifikována a ve 627 případech (59 %) byly oba interagující léky předepsány s následujícím odůvodněním:
 - lékař provedl monitorování doporučená programem (49%)
 - pacient v minulosti užívání obou interagujících léků dobře toleroval (21%)
 - dávka léků byla změněna dle doporučení poskytnuté programem (14%)

V diskuzi autoři zdůrazňují, že lepších výsledků než Weingart, et al. dosáhli proto, že počítačový program poskytující EPP byl dokonalejší a byl lépe uzpůsoben reálné klinické praxi. Shah, et al. totiž zakoupený program modifikovali tak, aby

zobrazoval jen vybrané nejdůležitější PLI. I když lze předpokládat, že některá závažná varování byla vyřazena, autoři kladli důraz na to, aby si lékaři zvykli brát varování generovaná počítačem vážně a navykli si s nimi pracovat, než aby množství nedůležitých informací naučilo lékaře ignorovat taková varování.

Tamblyn, et al. (25) u 28 ordinací praktických lékařů (PL) v Kanadě zjišťovali účinnost programu poskytujícím EPP včetně zjišťování PLI. Lékaři byli rozděleni do dvou skupin s následujícím nastavením programu:

- počítač výstrahu generoval jen tehdy, pokud o to lékař u konkrétního pacienta požádal,
- počítač výstrahu generoval automaticky, když počítač u konkrétního pacienta zjistil PLI nebo jiný lékový problém.

Lékaři si mohli sami zvolit senzitivitu programu tak, aby výstrahy byly generovány vždy nebo pouze ve velmi závažných případech. Zjišťováno bylo, jaký podíl z celkového množství nalezených preskripčních problémů generoval výstrahu. Výsledky jsou uvedeny v tabulce 2.

Z tabulky 2 je zřejmé, že ani lékaři, kterým byly výstrahy počítačem zobrazovány automa-

ticky, nezjistili většinu z preskripčních problémů, které počítač zjistil. Toto bylo způsobeno tím, že lékaři si většinou senzitivitu programu nastavili tak, aby jim byly zobrazovány jen výstrahy na nejzávažnější lékové problémy. Desetkrát vyšší počet generovaných výstrah ve skupině B než ve skupině A nebyl zřejmě způsoben jen tím, že by lékaři nebyli ochotni hledat ve své preskripci problém, ale též tím, že výstrahy generované automaticky nebyly vždy zcela relevantní pro konkrétního pacienta.

Že lékaři mají k EPP programům určité výhrady potvrdil i Ahearn, et al. (tabulka 3) (26). Řada lékařů nainstalovaný program běžně nepoužívá nebo varování ignoruje (27). Jako důvod lékaři často uváděli, že počítač jim často předkládá triviální informace, které nepotřebují.

Důvody, proč lékaři ignorují bezpečnostní varování se v přehledné publikaci zabývají van der Sijts H, et al. 2006 (28). Na základě vypracovaného přehledu 17 studií zjistili, že řada důvodů spočívá v samotných počítačových programech, které

- nerozpoznají všechna reálná nebezpečí, která v preskripci spočívají (nízká senzitivita EPP),
- generují varovnou hlášku i v případě, že nebezpečí neexistuje (nízká specifita EPP).

Tabulka 3. Vztah praktických lékařů v Austrálii k počítačovým programům poskytujícím elektronickou podporu preskripce. Ahearn, et al, 2003 (26)

programy jsou užitečné
některá varování jsou irelevantní, neúčinná a/nebo obtěžující
existují obavy, že program nedokáže identifikovat některé důležité lékové problémy
pochybnosti o dostatečné přesnosti a doloženosti informací ve smyslu EBM
proškolení v obsluze programů je nedostatečné
je žádoucí, aby si lékař sám mohl nastavit senzitivitu programu na vyhledávání lékových interakcí

Navíc obsah varovné hlášky bývá často dlouhý a nejasný, lékaři jej nedokáží interpretovat. Lékaře vedou k ignorování varovné hlášky i technologické problémy (zpomalení práce počítače), příliš velká pracovní zátěž, doporučení vydávaná programem, která jsou v rozporu s guidelines a další. Vztah hlavních faktorů, které snižují význam EPP je znázorněn na schématu 1. Tyto vztahy byly potvrzeny i dalšími studiemi těchto autorů (29). Nedůvěru v EPP posiluje i fakt, že většina PLI se klinicky neprojeví nebo zůstane nerozpoznána, neboť příslušná vyšetření nejsou provedena (30). Snižit četnost varovných hlášek, které generoval nemocniční informační systém a které někteří lékaři ignorovali, se pokusili van der Sijs, et al. v roce 2008 (31). Bylo zjištěno, že panel odborníků této nemocnice se neshodl ani na jedné hlášce, která kdy byla některým z lékařů ignorována a kterou by bylo možno obecně odstranit, aniž by byla narušena bezpečnost pacientů.

Metodika hodnocení programů poskytujících elektronickou podporu preskripce v oblasti potenciálních lékových interakcí

Z uvedeného vyplývá, že je třeba zkoumat, jak kvalitní jsou počítačové programy poskytující EPP, neboť čím kvalitnější je program, tím více je lékaři využíván a tím vyšší bezpečnost přináší pacientům. Níže popsanou metodiku hodnocení programů čerpáme z odborných studií autorů Fernando, et al. 2004 (32), Abarca et al. 2006 (33) a Sweidan, et al. 2009 (34).

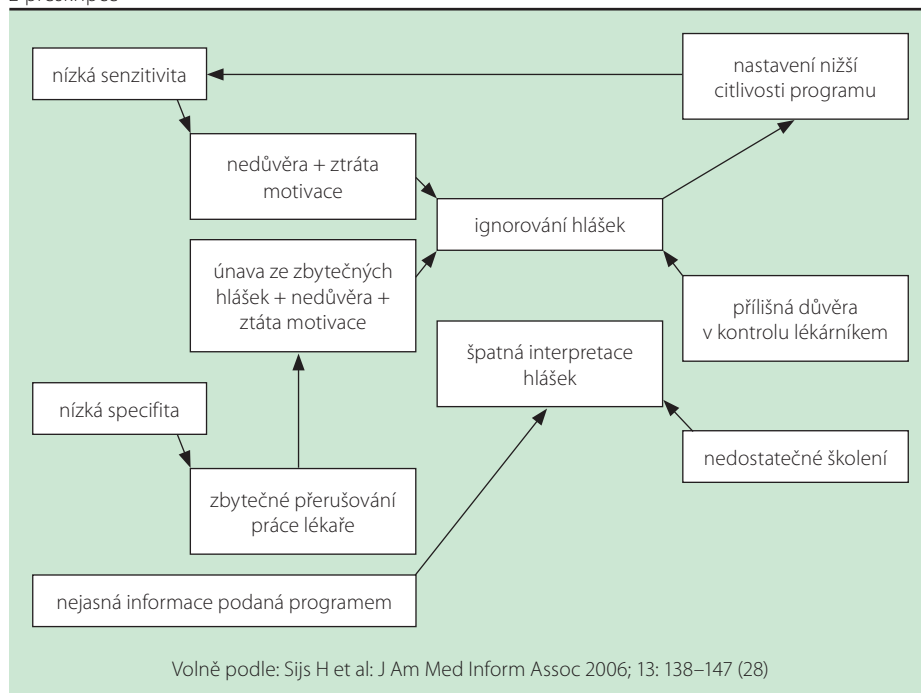
Cílem hodnocení počítačových programů je získat odpověď na otázky:

- Jaká je senzitivita hodnoceného programu, respektive jaký podíl z klinicky významných PLI program dokáže zachytit.
- Jaká je specifita programu, respektive do jaké míry dokáže program odlišit klinicky nevýznamné PLI od ostatních s tím, že varování lékaři neposkytne (ochrana lékaře před příliš velkým objemem zbytečných informací).

K hodnocení programu je třeba předem připravit seznam testovacích PLI, které budou programu předloženy v podobě medikace fiktivních pacientů. Je třeba si uvědomit, že sestavujeme dva seznamy testovacích PLI:

- seznam klinicky závažných PLI, kde je vhodné, aby počítačový program generoval varování,
- seznam klinicky zcela nezávažných PLI, kde není vhodné, aby varování bylo generováno.

Schéma 1. Faktory snižující optimální využití PC programů upozorňujících na nebezpečí vyplývající z preskripce



Při sestavování seznamů testovacích PLI se vždy vychází z několika spolehlivých zdrojů. Například Sweidan, et al., využívají Stockley's Drug Interactions (35), MIMS DrugAlert Interactions (36), Australian Medicines Handbook (37), Drug Interaction Facts (38) a oficiálních údajů výrobců léčiv (product information). Abarca, et al. kromě zmíněných pramenů využívali i DRUG-REAX/Micromedex (39).

Při výběru testovacích PLI je vhodné konzultovat panel odborníků sestávající se z lékařů s klinickou praxí a klinického farmakologa nebo farmaceuta, aby byly vybrány PLI, které se v praxi skutečně předepisují. Fernando, et al. přitom postupovali Delphi metodou, při níž využívali panel 22 expertů. Sweidan, et al. zvolili následující kritéria, která musela být splněna při zařazení do seznamu testovacích PLI:

Kritéria pro zařazení do seznamu klinicky závažných PLI (Sweidan, et al.):

- oba léky se předepisují v primární ambulanci péči,
- existuje reálná možnost současné preskripce obou léčiv,
- alespoň jeden lék z páru je široce předepisován, nebo se jedná o nový lék, nebo jde o potenciálně velmi nebezpečnou kombinaci,
- PLI je ve Stockley's Interactions Alerts označena jako „středně závažná“ (moderate) nebo „závažná“ (severe) nebo „středně

závažná“ nebo „velká“ (major) v Drug Interaction Facts (35).

Podobná kritéria použili Sweidan, et al. pro zařazení do seznamu zcela nezávažných PLI s tím rozdílem, že tato PLI je označena v Drug Interaction Facts (35) jako „zanedbatelná“ (minor). Prvý výběr provedli sami výzkumníci na základě vlastní zkušenosti, hlášení nežádoucích účinků léčiv a podle seznamů použitých v podobných, dosud publikovaných studiích. Takto bylo v prvním kole vybráno 47 klinicky závažných a 51 zcela nezávažných PLI, z těch pak bylo Delphi metodou pro samotné testování určeno po 20 PLI z každé skupiny (tabulka 4). K některým PLI uvedených mezi „velkými, klinicky závažnými“ máme v kapitole „diskuze“ určité připomínky, nedoporučujeme proto užívat uvedený seznam bez určitých korekcí.

Protože další postup je u jednotlivých autorů podobný, uvádíme dále informace pouze z práce Sweidan, et al. (34):

Za účelem komplexního posouzení počítačových programů generujících výstrahy před PLI bylo vybráno 6 nejčastěji používaných programů pro předepisující lékaře, 3 programy pro lékárníky a 5 referenčních zdrojů typu kompendií včetně světových standardů Stockley's Drug Interactions a MIMS Drug Alert Interactions.

Testování programů bylo prováděno tak, že výzkumníci postupně navštívili jednotlivá pracoviště lékaře či lékárníka, kde do počítače zadali několik fiktivních pacientů s výše uvedenými PLI. Text výstrah (pokud byly počítačem

generovány) byl vytištěn a předán k anonymnímu hodnocení expertům.

Data zjištěná u jednotlivých počítačových programů byla zhodnocena následujícím způsobem:

Senzitivita programu: podíl velkých PLI detekovaných počítačem z celkového počtu 20.

Specifita programu: podíl malých PLI, které **nebyly** programem detekovány, nebo které byly detekovány s tím, že výstraha obsahovala informaci, proč příslušná PLI není klinicky důležitá.

Sweidan, et al. (na rozdíl od ostatních) se též pokoušeli hodnotit kvalitu informace poskytnuté prostřednictvím výstrahy. Kvalita odborného textu byla hodnocena z následujících hledisek:

- Byla součástí výstrahy řádná informace o klinických účincích PLI, o čase během kterého k nim může dojít a o mechanismu vzniku PLI?
- Přinášelo doporučení poskytnuté ve výstraze užitečnou pomoc při rozhodování?

Výsledky hodnocení programů poskytujících elektronickou podporu preskripce v oblasti potenciálních lékových interakcí

Přehled výsledků je uveden v tabulce 5. Senzitivitu i specifitu 90 % a více považují autoři za velmi dobrou. Je třeba si uvědomit, že při 50 % senzitivitě pouze každé druhé, při 25 % senzitivitě pouze každé čtvrté upozornění je relevantní, ostatní znamenají pro lékaře nebo lékárníka nepříjemné a zbytečné vytržení z práce. Podrobné informace zjištěné o jednotlivých počítačových programech v práci Sweidan, et al. o jsou znázorněny v grafech 1 a 2. Z referenčních zdrojů uvádíme pouze pro ČR relevantní MIMS

a Stockley's Drug Interactions (SDI). Je zajímavé, že specifita u referenčních zdrojů byla 100 %, ale senzitivita pouze 65 % až 85 %.

Tabulka 6 znázorňuje výsledky hodnocení úplnosti informace poskytnuté počítačovým programem o PLI a hodnocení užitečnosti programu. Z tabulky je zřejmé, že z počítačových

programů byl nejlépe hodnocen jeden z programů pro ambulantní lékaře (PS5) a z referenčních zdrojů Stockley's Drug Interactions.

Z tabulky 6 je zřejmé, že pouze u jednoho (!) z devíti programů bylo uvedené doporučení hodnocené jako velmi užitečné ve většině výstrah generovaných počítačem. V závěru své

Tabulka 4. Seznam potenciálních lékových interakcí (PLI) určených k testování počítačových programů (Sweidan, et al, 2009). ASA: kyselina acetylsalicylová

Velké, klinicky závažné PLI		Malé, zcela nezávažné PLI	
lék A	lék B	lék A	lék B
azathioprin	alopurinol	amoxicilin	erythromycin
kolchicin	klarithromycin	ASA (nízké dáv)	etinyloestradiol +levonorgestrel
cyklosporin	diltiazem	ASA (nízké dáv)	fenytoin
digoxin	klarithromycin	ASA (nízké dáv)	spironolakton
eplerenon	ketokonazol	erythromycin – topické podání	amitriptylin
etinyloestradiol +levonorgestrel	docycyklin	felodipin	digoxin
fluoxetin	sibutramin	felodipin	metoprolol
indinavir	třezalka	furosemid	ciprofloxacin
lithium	diklofenak	hydrochlorothiazid	doxycyklin
methadon	fenytoin	metformin	oxybutinin
methotrexat	trimetoprim	omeprazol	nifedipin
sertralin	tramadol	paracetamol	oxybutinin
sildenafil	isosorbid mononitrát	paroxetin	oxazepam
simvastatin	gemfibrozil	prednisolon	etinyloestradiol +levonorgestrel
spironolakton	perindopril	ranitidin	Fe sulfát
theofylin	erythromycin	ranitidin	metoprolol
verapamil	metoprolol	simvastatin	glibenklamid
warfarin	amidaron	temazepam	levodopa+karb.
warfarin	flukonazol	terbinafin krém	warfarin
warfarin	tyroxin	warfarin	spironolakton

Tabulka 5. Výsledky hodnocení počítačových systémů identifikujících potenciální lékové interakce

Autor	rok publikace	typ programu	počet testovaných programů	počet testovacích PLI	senzitivita	specifita
Sweidan (34)	2009	PS amb.	6	20	70–100%	25–85%
		DS amb.	3	20	55–70%	65–85%
Fernando	2004	PS amb.	4	2	50%	50%
		DS amb.	8	16	81–94%	67–100%
Abarca	2006	DS hosp.	5	16	15–94%	81–95%

PS – Prescribing System (program určený pro lékaře); DS – Dispensing System (program určený pro lékárníky)

Tabulka 6. Četnost velkých PLI, u nichž byla v rámci výstrahy poskytnuta adekvátní informace (Sweidan, et al. 34)

	PS1	PS2	PS3	PS4	PS5	PS6	DS1	DS2	DS3	MIMS	SDI
klinický účinek PLI	0	1	1	6	15	9	10	7	12	16	20
časový faktor	0	0	0	1	4	1	1	4	0	3	11
mechanismus vzniku PLI	0	0	0	2	15	1	2	9	0	15	20
doporučení velmi užitečné	0	0	0	1	13	1	4	6	0	9	17
doporučení středně užitečné	0	0	0	9	5	5	8	5	1	10	3

práce Sweidan, et al. poskytují doporučení, jakým způsobem by měla být zpracována jednotlivá varování před PLI generovaná programy poskytujícími EPP (tabulka 7).

Vlastní hodnocení publikací typu kompendia PLI

Na podkladě informací uvedených v publikaci Kompendium lékových interakcí INFOPHARM (elektronická verze platná od 1. 7. 2009 (40)) jsme provedli srovnání šesti publikací, zda se v nich vyskytují informace o pěti vybraných klinicky významných PLI a způsob, jakým je dotyčná publikace hodnotí. Výsledky jsou uvedeny v tabulce 8. Dvě z publikací, Ziegelmeier, et al. (45) a Magulová (46) jsou našim lékařům dostupné v českém, respektive slovenském jazyce.

Protože každá publikace má svou vlastní škálu hodnocení, která je srovnatelná s jinými publikacemi jen po provedení určité aproximace, závažnost přiznanou jednotlivým PLI jsme zjednodušili následujícím způsobem:

- 5: nejvyšší klinická závažnost uvedená v dotyčné publikaci (v některých publikacích znamená kontraindikaci),
- 4: o stupeň nižší klinická závažnost než nejvyšší klinická závažnost uvedená v dotyčné publikaci,
- 3: o dva stupně nižší než nejvyšší klinická závažnost (většinou se jedná o základní stupeň klinické závažnosti),
- +: uvedení PLI bez zhodnocení stupně klinické závažnosti.
- 0: příslušná PLI nebyla v dotyčné publikaci vůbec zmíněna.

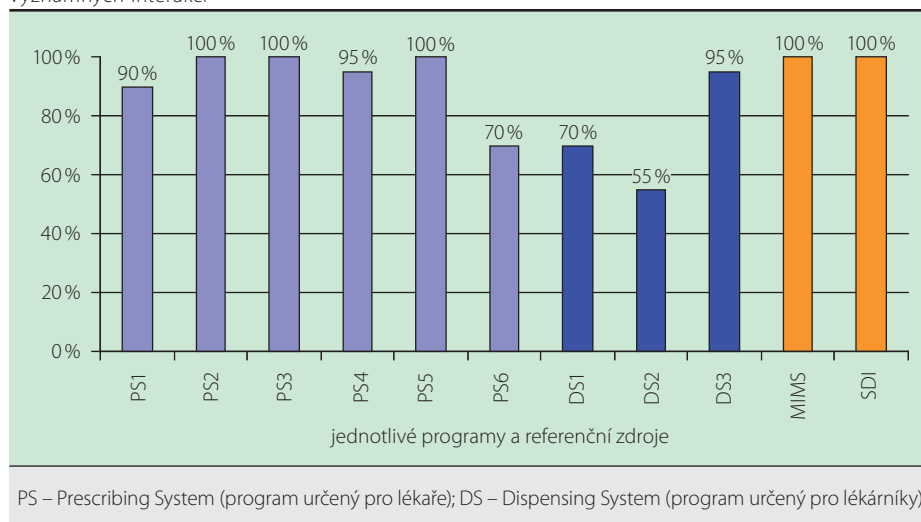
Ve většině publikací jsou dále uváděny jeden nebo dva stupně klinicky nezávažných PLI.

Z tabulky vyplývá, že jen některé práce dokáží všechny vybrané PLI identifikovat jako klinicky závažné a že míra závažnosti dotyčné PLI nebývá vždy posouzena stejně. Pokud by lékaři při svém rozhodování brali v potaz pouze PLI nejvyššího stupně a využívali by pouze jeden zdroj typu kompendia (viz např. Tamblyn, et al.) (25), mohly by být některé významné PLI opomenuty.

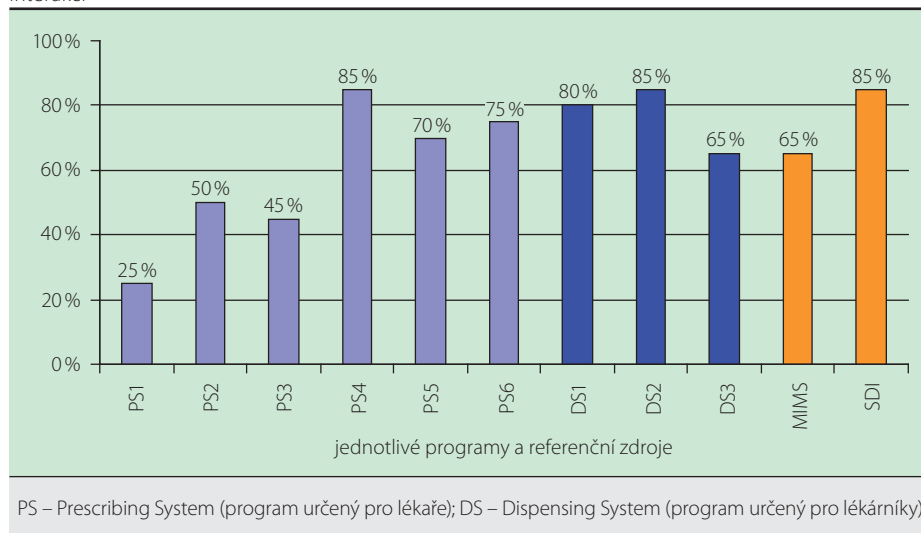
Diskuze

V této souhrnné práci přinášíme informace o tom, že řada lékařů a lékárníků v zahraničí sice má na počítači nainstalovaný program s EPP, ale zřejmě jej nevyužívá optimálním způsobem. Kromě uvedených prací existují další odborné články (47) a studie (48–52) sledující příčiny ignorování varovných hlášek předepisujícími lé-

Graf 1. Senzitivita jednotlivých počítačových programů a referenčních zdrojů při zjišťování klinicky významných interakcí



Graf 2. Specifita jednotlivých počítačových programů a referenčních zdrojů při identifikaci lékových interakcí



kaři, jejichž závěry jsou vesměs v souladu s fakty uvedenými výše.

Lékaři dostupné počítačové programy nehodnotí jednoznačně pozitivně a oprávněně požadují, aby si citlivost programu pro generování jednotlivých varování mohli nastavit sami podle svých potřeb. Je však třeba upozornit, že tvůrci programu klinickou závažnost PLI stanovili pro průměrného pacienta, kdežto lékař zvažuje další postup u pacienta konkrétního, který se od průměru více či méně může lišit. Lékař též může zvážit další okolnosti – že konkrétní pacient užívá rizikovou kombinaci léků bez problémů delší dobu, že je pravidelně monitorována hladina kalia, že po nasazení amiodaronu byla znovu vytitrována potřebná dávka warfarinu atd. Ani při současném stavu výpočetní techniky nelze žádat od tvůrců softwaru, aby byly zohledněny všechny relevantní parametry. Domníváme se, že lékař by pro používání EPP měl být odpoví-

dajícím proškolen tak, jako pro užívání jiných technologií (např. EKG, otoskopie atd.), aby dovedl odhadnout reálné možnosti i meze využití těchto technik.

Jednou z příčin suboptimálního využívání počítačových programů poskytujících EPP jsou pochybnosti lékaře o úplnosti informace poskytované programem a o validitě těchto informací. Souhlasíme se závěrem autorů Shah, et al. (24), že počítačové programy by měly lékaře před PLI varovat jen v případě, že se jedná o interakci skutečně prokázanou a klinicky významnou. Práce autorů Fernando, et al., Abarca, et al. a Sweidan, et al. (32–34) prokázaly, že pochybnosti lékařů o správnosti údajů předkládaných programem jsou v některých případech oprávněné. Programy s nízkou specifitou neodhalí všechny relevantní PLI, programy s nízkou senzitivitou příliš často generují informace o nepodstatných či neprokázaných PLI, čímž lékaře zdržují a ma-

tou při klinickém rozhodování. Dalším přínosem citovaných prací je popis metodiky pro hodnocení počítačových programů. Je třeba zdůraznit, že při tvorbě seznamu testovacích PLI je třeba vycházet z více zdrojů, neboť neexistuje žádné 100% spolehlivé odborné kompendium: Abarca, et al. 2004 (53) hodnotili čtyři kompendia lékových interakcí včetně MicroMedex (Drug-REAX, verzi z roku 2001). Zjistili, že pouze 9 (2,2%) z interakcí označených jako nejzávažnější bylo takto označeno současně ve všech 4 kompendiích, 11% bylo uvedeno jen ve 3 kompendiích, zatímco 72% bylo uvedeno jen v jednom z kompendií (MicroMedex). Rozdíly našel při hodnocení kompendií i Sweidan, et al. (34), přičemž nejlépe byly hodnoceny Stockley's Drug Interactions. Z výše uvedeného je zřejmé, že sestavit funkční program k identifikaci PLI, který by zároveň poskytoval lékařům adekvátní informace, není jednoduché. Popis jednoho z programů, který má ambice tato kritéria splnit, je uveden v práci autorů Böttiger, et al. z roku 2009 (54).

Úskalí interpretace výsledků hodnocení EEP v oblasti PLI

Ani při pečlivě provedené práci s přípravou testovacích PLI nemůžeme zaručit, že jsme PLI určené k testování počítačových programů vybrali zcela správně. Abarca, et al. zařadili pár léků atenolol-digoxin do seznamu významných PLI, ale ani jimi hodnocené počítačové programy, ani Stockley's Drug Interactions tuto interakci neznají a ani nelze nalézt žádný odkaz s takovou interakcí prostřednictvím portálu Gateway (vstup 10. 9. 2009). Naopak jsme našli odbornou práci, ze které vyplývá, že k lékové interakci nedochází (55). Jedna další PLI označená jako významná není u lidí doložena a je tedy pouze hypotetická (je založena tom, že pimozid je substrát CYP3A4 a flukonazol je inhibitor CYP3A4) a další PLI je založena na jedině, velmi nejisté kazuistice (guaifenezin-fenelzin). Připomínky lze vyslovit i k následujícím třem PLI, které Sweidan, et al. zařadili do svého testovacího seznamu klinicky závažných PLI. Etinyl-estradiol + levonorgestrel (orální kontraceptivum) a doxycyklin:

Tabulka 7. Doporučení pro tvorbu textů varování před PLI poskytovaných počítačovými programy, které poskytují elektronickou podporu preskripce (34)

Obsah sdělení

Varování před PLI by měla obsahovat následující informace, pokud jsou dostupné:

popis klinických účinků a stanovení jejich závažnosti

návrh, jak by měl lékař situaci řešit; zda je vhodné snížit dávky léků a o kolik, jaké parametry je třeba monitorovat, jaké existují terapeutické alternativy pro danou lékovou kombinaci apod.

uvedení mechanismu lékové interakce a popis rozsahu změn farmakokinetických a/nebo farmakodynamických parametrů

s jakým odstupem se projeví nežádoucí účinky

Další vhodné informace:

pravděpodobnost vzniku klinických příznaků

datum zápisu informací do programu

seznam literatury

Formát a styl sdělení

Varování před PLI by měla být pregnantní, krátká a jasná s tím, že obsahují všechny potřebné údaje. Samotné varování bez uvedení informací, které lékař potřebuje ke svému rozhodování, je nedostatečné.

Je vhodné, aby samotné varování bylo uvedeno na základní obrazovce ve velmi stručné podobě s tím, že jedním kliknutím klávesy lze získat detailní informaci.

Vyvarovat se obecných sdělení „podávat opatrně“ nebo „monitorovat pacienta“, pokud nejsou uvedena další upřesnění. Termín „vyvarovat se užívání“ uvádět jen v případě, když tím skutečně míníme „nikdy neužívat“.

Medicínská terminologie by měla být současná (např. neužívat „protrombinový čas“, ale „INR“). Pokud doporučujeme užívat další lék, mělo by se jednat o lék v naší zemi dostupný.

Text varování by měl být psán nebo revidován lidmi s klinickou erudicí.

Přes to, že tato PLI figuruje v řadě učebnic, již v roce 1991 Neely (54) prokázal, že k lékové interakci nedochází. Stockley's Drug Interactions se k možnosti lékové interakce vyjadřují velmi rezervovaně, zařazení takové přinejmenším sporné interakce do testovacího souboru považujeme za nevhodné. Fluoxetin – sibutramin: Přímý průkaz takové interakce neexistuje, Stockley's drug Interactions pouze odkazuje na 1 kazuistiku s interakcí citalopram-sibutramin.

Lithium – diklofenak: Přímý průkaz takové interakce neexistuje, Stockley's drug Interactions pouze odkazuje na 1 kazuistiku s interakcí lithia s jinými NSA, přičemž upozorňuje, že různá NSA s lithiem reagují různě. Četnost takových nepřesností je možno pečlivou přípravou testovacích PLI snížit, nikoliv však zcela odstranit. Při testování senzitivity programů nemůžeme tedy vyžadovat dosažení 100% výsledků, neboť ani naše měřítko nemusí být zcela přesné. Přínosem

by mohlo být poskytnutí prostoru pro vyjádření tvůrců dotyčných počítačových programů k výsledkům podobné studie. Z uvedeného vyplývá, že není vhodné bez úprav převzít tabulku PLI určených k testování počítačových programů autorů Sweidan, et al. (34) (tabulka 4). Vlastní tabulku k otestování počítačových programů identifikujících PLI jsme nesestavili proto, že jsme tvůrci jednoho z takových programů a tímto bychom svůj program oproti jiným konkurenčním programům zvýhodnili.

Závěr

Hodnocení počítačových programů z hlediska senzitivity a specifity výše popsáním způsobem považujeme za přínosné. Domníváme se, že by mělo i v našich zemích skutečně nezávislými odborníky odpovídajícím způsobem, neboť samotní lékaři pracující v běžné klinické praxi nejsou schopni sami náročná testování

Tabulka 8. Hodnocení pěti potenciálních lékových interakcí v různých publikacích

Číslo odkazu na literaturu/ interagující léky	Infopharm	Stockley	Hansten & Horn	Bachmann	BNF 2008	Ziegelmeier	Magulová
	(40)	(41)	(42)	(43)	(44)	(45)	(46)
warfarin amiodaron	4	4	3	4	4	5	4
digoxin klarithromycin	5	4	0	4	4	5	4
simvastatin itrakonazol	5	5	4	4	5	4	+
amitriptylin fluoxetin	5	4	3	4	0	3	0
fluoxetin selegilin	5	4	4	5	5	5	5

počítačových programů provádět. Přitom tito lékaři potřebují vědět, s jak spolehlivými nástroji pracují. Dále se domníváme, že by bylo vhodné i v ČR i v SR zjistit využívání počítačových programů pro EPP, aby bylo možno v rámci podpory účelné (racionální) farmakoterapie lékařům cíleně pomáhat v jejich úsilí o vyšší bezpečnost a kvalitu léčby pacientů.

Literatura

- Kaushal R, Kaveh G, Shojania KG, et al. Effects of computerized physician order entry and clinical decision support systems on medication safety. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1409–1416.
- Walton R, Dovey S, Harvey E, et al. Computer support for determining drug dose: systematic review and meta-analysis. *Br Med J* 1999; 318: 984–990.
- Raschke RA, Gollihare B, Wunderlich TA, et al. A computer alert system to prevent injury from adverse drug events: Development and evaluation in a community teaching hospital. *JAMA* 1998; 280: 1317–1320.
- Hunt D, Haynes RB, Hanna SE, et al. Effects of computer-based clinical decision support systems on physician performance and patient outcomes. *JAMA* 1998; 280: 1339–1346.
- Rind DM, Safran C, Phillips RS, et al. Effect of computer-based alerts on the treatment and outcomes of hospitalised patients. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1511–1517.
- Bates DW, Leape LL, Cullen DJ, et al. Effect of computerized physician order entry and a team intervention on prevention of serious medication errors. *JAMA* 1998; 280: 1311–1316.
- Halkin H, Kathir I, Kurman I, et al. Preventing drug interactions by online prescription screening in community pharmacies and medical practices. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69: 260–265.
- Tamblyn R, Huang A, Perrault R, et al. The medical office of the 21st century (MOXXI): effectiveness of computerized decision-making support in reducing inappropriate prescribing in primary care. *CMAJ* 2003; 169(6): 549–556.
- Bates DW, Sohen M, Leape LL, et al. Reducing the frequency of errors in medicine using information technology. *J Am Med Inform Assoc* 2001; 8: 299–308.
- Bates DW, Kuperman GJ, Wand S, et al. Ten commandments for effective clinical decision support: Making the practice of evidence-based medicine a reality. *J Am Med Inform Assoc* 2003; 10: 523–530.
- Patel H, Bell D, Molokhia M, et al. Trends in hospital admissions for adverse drug reactions in England: analysis of national hospital episode statistics 1998–2005. *BMC Clinical Pharmacology* 2007; 7: 9–20.
- Waller P, Shaw M, Ho D, et al. Hospital admissions for drug induced disorders in England: a study using the hospital episodes statistics database. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 59: 213–215.
- Pirmohamed M, James S, Meakin S, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ* 2004; 326: 15–19, <http://www.bmj.com/cgi/reprint/329/7456/15>.
- Classen DC, Pestotnik L, Evans RS, et al. Adverse drug events in hospitalized patients. Excess length of stay, extra costs and attributable mortality. *JAMA* 1997; 277: 301–306.
- Davies EC, Green CF, Taylor S, et al. Adverse drug reactions in hospital in-patients: A prospective analysis of 3695 patient-episodes. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2635959/pdf/pone.0004439.pdf>.
- Yu DT, Peterson JF, Seger DL, et al. Frequency of potential azole drug-drug interactions and consequences of potential fluconazole drug interactions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005; 14: 755–767.
- Straubhaar B, Krahenbuhl S, Schlienger RG. The prevalence of potential drug-drug interactions in patients with heart failure at hospital discharge. *Drug Saf* 2006; 29: 79–90.
- Egger SS, Drewe J, Schlienger RG. Potential drug-drug interactions in the medication of medical patients at hospital discharge. *Eur J Clin Pharmacol* 2003; 58: 773–778.
- Kohler GI, Bode-Boger SM, Busse R, et al. Drug-drug interactions in medical patients: effects of in-hospital treatment and relation to multiple drug use. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2000; 38: 504–513.
- Laine K, Forsstrom J, Gronroos P, et al. Frequency and clinical outcome of potentially harmful drug metabolic interactions in patients hospitalised on internal and pulmonary medicine wards: focus on warfarin and cisapride. *Ther Drug Monit* 2000; 22: 503–509.
- Trikkonen T, Laine K. Drug interactions with the potential to prevent prodrug activation as a common source of irrational prescribing in hospital inpatients. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 78: 93.
- Tamblyn R, Huang A, Kawasumi Y, et al. The Development and Evaluation of an Integrated Electronic Prescribing and Drug Management System for Primary Care. *Am J Med Inform Assoc* 2006; 13: 148–159.
- Weingart SN, Toth M, Sands DZ, et al. Physicians' Decision to Override Computerized Drug Alerts in Primary Care. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2625–2631.
- Shah NR, Seger AC, Seger DL, et al. Improving Acceptance of Computerized Prescribing Alerts in Ambulatory Care. *J Am Med Inform Assoc* 2006; 13: 5–11.
- Tamblyn R, Huang A, Taylor L, et al. A Randomized Trial of the Effectiveness of On-demand versus Computer-triggered Drug Decision Support in Primary Care. *J Am Med Inform Assoc* 2008; 15: 430–438.
- Ahearn DM, Kerr SJ. General practitioner's perception of the pharmaceutical decision-support tools in their prescribing software. *MJA* 2003; 179: 34–37.
- Lapane KL, Waring ME, Schneider KL, et al. A Mixed Method Study of the Merits of E-Prescribing Drug Alerts in Primary Care. *J Gen Intern Med* 2008; 23: 442–446.
- van der Sijs H, Aarts J, Vulto A, et al. Overriding of drug safety alerts in computerized physician order entry. *J Am Med Inform Assoc* 2006; 13: 138–147.
- van der Sijs H, van Gelder T, Vulto A, et al. Understanding handling of drug safety alerts: a simulation study. *Int J Med Inform* 2010; Feb 18 (Epub ahead of print).
- van der Sijs H, Kowlesar R, Klootwijk PJ, et al. Clinically relevant QTc prolongation due to overridden drug-drug alerts: a retrospective cohort study. *Br J Clin Pharmacol* 2009; 67: 347–354.
- van der Sijs H, Aarts J, Vulto A, et al. Overriding of drug safety alerts in computerized physician order entry. *J Am Med Inform Assoc* 2006; 13: 138–147.
- Fernando B, Savelyich BS, Avery AJ, et al. Prescribing safety features of general practice computer systems: evaluating using simulated test cases. *BMJ* 2004; 328: 1171–1172.
- Abarca J, Colón LR, Wang VS, et al. Evaluating of the Performance of Drug-Drug Interaction Screening Software in Community and Hospital Pharmacies. *Journal of Managed Care Pharmacy* 2006; 12: 383–389.
- Sweidan M, Reeve JF, Brien JE, et al. Quality of drug interaction alerts in prescribing and dispensing software. *Med J Aust* 2009; 190: 251–254.
- Stockley Editorial Team. Stockley's interaction alerts (electronic version). London: Pharmaceutical Press 2006. <http://www.medicinescomplete.com> (accessed Spet-Nov 2006).
- MIMS Australia. eMIMS version 5.00.0270. Sydney: CMP-Medica Australia, 2006.
- Rossi S, editor. Australian medicines handbook (electronic version). Adelaide: Australian Medicines Handbook, 2007. <http://www.amh.net.au> (accessed Spet-Nov 2006).
- Facts & Comparisons 3.0. Drug interaction facts (electronic version). St Louis, Mo: Facts&Comparisons, 2006 <http://www.factsandcomparisons.com> (accessed Sep-Nov 2006).
- Moore LL, Minne K, Moore KB. DRUG-REAX System. Greenwood Village, CO: Micromedex; 2001.
- Kompndium lékových interakcí INFOPHARM, Praha (elektronická verze platná od 1. 7. 2009).
- Baxter K, Davis M, Driver S, et al. Stockley's Drug Interactions. Eight edition 2008, Pharmaceutical Press, Great Britain; ISBN 978 0 85369 754 1, též elektronická verze.
- Hansten PD, Horn JR. Drug Interactions, analysis and management. Wolters Kluwer Health, Inc. 2004. St. Louis, Missouri, USA. ISBN: 1-57439-095-3.
- Bachmann KA, Lewis JD, Fuller AMA, Bonfiglio MF. Drug Interactions Handbook. Lexi/Comp, Inc. Hudson, Ohio, USA, 2003. ISBN: 1-59195-015-5.
- British National Formulary March 2008. ISBN: 978-085369 776-3.
- Ziegelmeier M, Hein T. Lékové interakce. Farmakoterapie v klinické praxi. Triton 2006, Praha. ISBN: 80-7254-755-0.
- Magulová L, Božeková L, Křiška M, a kolektiv. Interakcie liečiv v klinickej praxi 2. vydanie. Slovak Academic Press, Bratislava 2004. ISBN 80-89104-53-3.
- Taylor LK, Kawasumi Y, Bartlett G, et al. Inappropriate prescribing practices: The challenge and Opportunity for Patient Safety. *Healthcare Quarterly* 2005; 8: 81–85.
- Judge J, Field TS, DeFlorio M, et al. Prescribers' response to alerts during medication ordering in the long term care setting. *J Am Med Inform Assoc* 2006; 13: 385–390.
- Ko Y, Abarca J, Malone DC, et al. Practitioners' views on computerized drug-drug interaction alerts in the VA system. *J Am Med Inform Assoc* 2007; 14: 56–64.
- Lin CP, Payne TH, Nichol WP, et al. Evaluating clinical decision support systems: Monitoring CPOE order check override rates in the departments of Veterans affairs' computerized patient record system. *J Am Med Inform Assoc* 2008; 15: 620–626.
- Mille F, Schwartz C, Brion F, et al. Analysis of overridden alerts in a drug-drug interaction detection system. *International Journal for Quality in Health Care* 2008; 20: 400–405.
- Isaac T, Weissman JS, Davis RB, et al. Overrides of medication alerts in ambulatory care. *Arch intern med* 2009; 169: 305–311.
- Abarca J, Malone C, Armstrong EP, et al. Concordance of Severity Rating Provided in Four Drug Interaction Compendia. *Am J Pharm Assoc* 2004; 44: 136–141.
- Böttiger Y, Laine K, Andersson ML, et al. SFINX – a drug-drug interaction database designed for clinical decision support systems. *Eur J Clin Pharmacol* 2009; 65: 627–633.
- Hansen PB, Buch J, Rasmussen OO, et al. Influence of atenolol and nifedipine on digoxin-induced inotropism in humans. *Br J Clin Pharmacol* 1984; 18: 817–822.
- Neely JL, Abate M, Swinker M, D'Angio R. The effect of doxycycline on serum levels of ethinyl estradiol, norethindrone, and endogenous progesterone. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 416–420.

MUDr. Michal Prokes

INFOPHARM a. s.

Hvoždanská 3, 148 00 Praha 4

prokes@drugagency.cz