

## Kako lahko preprečimo neželene učinke zdravil

How can we prevent Adverse Drug reactions?

Saša Markovič



Zadnja desetletja se je medicina strahovito razvila. Številne akutne bolezni uspešno zdravimo, življenjska doba se je podaljšala in število starostnikov s kroničnimi boleznimi narašča. Pojavljajo se številna nova zdravila, ki posegajo na molekularno raven bolezni. Bolnišnična okolja postajajo podobna vesoljskim postajam s številnimi napravami, ki se iz leta v leto izpopolnjujejo. Zdravniki pripravljamo številne, na dokazih temelječe smernice za zdravljenje bolezni in njihovo preprečevanje z zdravili. Davek tega napredka plačujemo s pojavom jatrogene patologije.

Med ključno jatrogeno patologijo sodijo neželeni učinki zdravil (NUZ). NUZ so že tako pogosti, da dobivajo epidemične razsežnosti in postajajo v večini razvitih držav javnozdravstveni problem. Zdravniki dnevno predpišemo veliko število različnih zdravil različnim bolnikom. V Sloveniji letno predpišemo več kot 15 milijonov receptov, v povprečju 7–8 receptov na prebivalca. Čim več pa je zdravil, tem večja je možnost NUZ.

Brvar in sodelavci,<sup>1</sup> objavljajo v tej številki Zdravniškega vestnika analizo neželenih učinkov zdravil na internistični urgenci UKC v Ljubljani. Analiza vsebuje več pomembnih sporočil, ki si zaslužijo razmislek.

**Prva** pomembna ugotovitev je, da je 3,7 % bolnikov napotenih na IPP zaradi suma na NUZ in da jih 0,7 % od teh sprejemejo v bolnišnico. Zdravniki naj bi kasneje, v času hospitalizacije ugotovili še dodatne NUZ. Skupaj tako NUZ predstavljajo 7 % urgentnih sprejemov na interne oddelke UKC Ljubljana. Odstotki prepoznavne NUZ, ki so podobni kot drugje v svetu, pričajo o tem, da

se zdravniki tega problema zavedamo in da ga znamo prepoznati.

**Druga** pomembna ugotovitev je, da je večina NUZ blaga. Kar 80 % zaradi NUZ pregledanih bolnikov na IPP ne potrebuje bolnišnične obravnave in pri veliki večini bolnikov je zadoščala že opustitev zdravila ali zamenjava z drugim. Pohvalno je tudi to, da so imeli skoraj vsi bolniki napisane sezname zdravil, ki jih prejemajo, slabo pa je, da je imela le polovica bolnikov zabeležene tudi odmerke.

**Tretja** ugotovitev je, da je registracija neželenih učinkov zdravil podcenjena ker zdravniki ne prijavljajo neželenih učinkov zdravil v nacionalni sistem farmakovigilance in jih tudi ne kodirajo pravilno.

Avtorji na koncu analize ocenjujejo, da je kar 37 % NUZ povzročenih zaradi interakcije zdravila z zdravilom. Ob zadnjih dveh ugotovitvah pa bi se veljalo zamisliti in se vprašati, kaj je vzrok temu.

Članek širi analize istih avtorjev, ki so že v prej objavljenih analizah ocenili možne interakcije zdravila z zdravilom pri 51 % bolnikov ob prihodu in pri 63 % bolnikov ob odhodu iz bolnišnice.<sup>2,3</sup>

V letu 2009 smo objavili študijo o možnih NUZ v domovih starostnikov.<sup>4</sup> V tej analizi so raziskovalci ugotovili, da je imelo kar nad 50 % oskrbovancev predpisanih več kot 6 zdravil. Med predpisanimi zdravili je bilo 7 % možno nevarnih kombinacij, v 17,4 % pa je bilo predpisano zdravljenje ocenjeno kot nepravilno. Skupno je bilo ocenjeno neprimerno predpisano zdravljenje pri 22,3 % oskrbovancev, vendar menijo, da so

verjetno celo podcenili delež. Pomembna ugotovitev te skupine raziskovalcev je bila tudi, da nihče od zdravnikov, ni imel na voljo programa za prepoznavanje možno neustreznega predpisa zdravil.

Neželeni učinki zdravil so velik problem vseh razvitih držav. Meta analiza, opravljena v letu 1994, je ugotovila, da so NUZ prisotni pri več kot 2 milijonih hospitaliziranih bolnikov v ZDA in da povzročijo nad 100.000 smrti letno, kar razvršča neželene učinke zdravil na peto mesto vzrokov smrti.<sup>5</sup> Največjo odmevnost pa je imela gotovo publikacija *To err is human*, ki ga je izdal ameriški Institute of Medicine v letu 1999<sup>6</sup> in je povzročila pravo svetovno gibanje za varnost zdravil.<sup>7-9</sup> Ustanovila so se števila številna posvetovalna telesa in agencije za varnost zdravil.<sup>10,11</sup>

Največ študij je narejenih v bolnišnicah. Iz ZDA poročajo, naj bi bilo v bolnišnicah 2,9 – 3,7 % bolnikov sprejetih zaradi neželenih učinkov zdravil,<sup>12</sup> v Združenem kraljestvu in v Španiji 10,8 %, <sup>13</sup> v Kanadi pa 7,5 %.<sup>14</sup>

Veliko število NUZ pa je tudi v ambulantni praksi. V raziskavi upravičencev ameriškega zavarovanja Medicare so ugotovili kar 50,1 NUZ na 1000 bolnikov letno.<sup>15</sup> Med njimi bi jih bilo mogoče preprečiti tretjino.

Kako pomemben problem so NUZ priča tudi podatek, da si je mednarodna agencija za akreditiranje bolnišnic s sedežem v ZDA – *Joint Commission International* v letošnjem letu zastavila prednostno nalogo varnost zdravil.

Neželene učinke zdravil spremljajo podaljšane hospitalizacije in povečani stroški zdravljenja. Classen je ugotovil, da NUZ podvojijo stroške zdravljenja.<sup>16</sup> V Nemčiji ocenjujejo stroške zdravljenja NUZ na 0,4 milijarde EUR letno.<sup>14</sup> Ocenjeni stroški NUZ, ki bi se jih dalo preprečiti, znašajo v ZDA 150 milijard dolarjev letno.<sup>5</sup>

V Sloveniji podatkov o stroških nimamo, lahko pa jih morda predvidimo. Če ekstrapoliramo izračunane odstotke sprejemov zaradi NUZ na število bolnišničnih obravnav, v se nam pokaže prava slika. Samo v UKC Ljubljana je letno sprejetih na internistične oddelke med **1200 in 1500 bolnikov** zaradi NUZ in zanje porabimo med 2,5 do 3 milijonov EUR na leto. Koliko je to v nacionalnem sistemu z 270.000 hospitalizacijami letno, si

lahko samo mislimo. Koliko NUZ pa obravnavamo tudi v gastroenteroloških, kardioloških, diabetičnih, koagulacijskih, nevroloških, psihiatričnih in drugih ambulantah?

Kje prihaja do kratkega stika v verigi upravljanja z zdravili in kaj lahko naredimo, da stanje izboljšamo? Najpogostejše nepravilnosti pri upravljanju z zdravili se na strani zdravnika pojavijo pri predpisovanju neprimernega odmerka za bolnika ali za bolezen, zaradi spremenjenega delovanja zdravila, ki je posledica interakcij med zdravili, pri premeščanju bolnikov iz ene ravni oskrbe na drugo, pri zamenjavi zdravil zaradi podobnega izgleda, zaradi različnih jakosti istega zdravila v enaki ovojini (*angl.* look alike) ali zaradi podobnega imena (*angl.* sound alike) v lekarnah, kadar napačen bolnik, ali ob nepravem času dobi napačno zdravilo v bolnišnicah, na strani bolnikov pa zaradi čezmernega uživanja ali opuščanja nujno potrebnega zdravila.<sup>8-10</sup> Nepravilnosti lahko povzročijo zdravniki, medicinske sestre, farmacevti, bolniki ali njihovi skrbniki, lahko se dogodijo v ambulanti, v lekarni, doma ali v bolnišnici.

Vsi avtorji pa ugotavljajo, da bi bilo mogoče več kot polovico NUZ preprečiti. Vendar to zahteva sistemske ukrepe.

Večina NUZ je posledica podaljšanja farmakološkega delovanja zdravila, zaradi velikih razlik v farmakokinetiki in farmakodinamiki zdravil, ki sta posledici bolnikove starosti, bolezni in genetike, pa tudi zaradi same lastnosti zdravil. V skupino z visokim tveganjem za NUZ sodijo starejši ljudje, otroci, zelo bolni s številnimi boleznimi in s številnimi predpisanimi zdravili in bolniki z okvarjenim delovanjem jeter ali ledvic. Zdravila z visokim tveganjem so zdravila z ozkim terapevtskim indeksom ter encimski induktorji in inhibitorji.

Problem interakcij zdravila z zdravilom pa postaja v dobi polifarmacije morda najpomembnejši. Analiza predpisovanja zdravil v ZDA, ki je zajela 46 milijonov bolnikov v 25-mesečnem obdobju je ugotovila, da je imelo 1,3–2,7 milijonov bolnikov predpisano kombinacijo zdravil, kjer bi lahko nastopile interakcije. Pogostnost interakcij, ocenjena v ZDA glede na predpisane recepte za bolnike nad 65 letom starosti, je 6,2–6,7 %<sup>6,7</sup> na leto. Podobno je tudi v naših domovih staro-

stnikov.<sup>4</sup> Brvar in sodelavci<sup>1</sup> pa so celo ocenili, da je bilo celo 37 % ugotovljenih NUZ posledica interakcije zdravila z zdravilom, medtem ko so verjetno možnost nastanka interakcij pri predpisanih kombinacijah zdravil ocenili na več kot 50 %.<sup>3</sup>

Najti najprimernejšo kombinacijo zdravil za posameznega bolnika je v sodobni medicini izjemno težka naloga. Pri današnjem številu zdravil je poznavanje vseh interakcij za zdravnika v praksi nemogoče. Zato se ne kaže več opirati samo na zdravnikov spomin. V dobi računalništva so na voljo številna orodja, ki zdravniku pomagajo k pravilni in za bolnika neškodljivi odločitvi. Rešitev so že pred leti našli v ZDA. Zdravnike so opremenili z inteligentnimi računalniškimi sistemi – CPOE (Computerised Physician Order Entry). CPOE omogoča elektronsko predpisovanje, z vgrajenimi opozorili pa preprečuje previsoke odmerke pri različnih boleznih in interakcije zdravil ter tako močno znižuje NUZ.<sup>16-18</sup> Žal se Evropa, čeprav je ta problem prepoznala, prepočasi loteva reševanja. V Sloveniji pa se celoten sistem varnosti zdravil še vedno opira na zdravnikov in na bolnikov spomin ter občasne ročne in slabo čitljive zabeleške v popisih. Čeprav bo uresničitev projekta Ministrstva za zdravje eZdravje, ki predvideva elektronski recept in elektronski medicinski zapis rešila del problema, ne bo rešila celote. V projektu eZdravje žal ni predvideno orodje po vzoru ameriških CPOE.

Članek v današnji številki Zdravniškega vestnika tako sproža številna vprašanja. Prvo vprašanje, ki se porodi bralcu prispevka, je, zakaj ni prijav NUZ v nacionalni sistem farmakovigilance? Je morda vzrok strah pred posledicami ali pomanjkanje časa ali nepoznavanje sistema ali kaj drugega? Ali so morda prijave preveč zapletene? Velik problem, ki moti kasnejše analize, je tudi nepravilno kodiranje NUZ. Ali ne bi kazalo zdravnikov poučiti, da je za pravilno kodiranje NUZ potrebno uporabiti nabor kod v črki Y MKB?<sup>10</sup> Kolikšno je število neželenih učinkov zdravil v celotnem slovenskem zdravstvu in katera zdravila jih povzročajo najpogosteje? Na katera zdravila naj bomo pozorni zdravniki in na katera medicinske sestre, farmacevti, bolniki in njihovi skrbniki? Kje nastajajo kratki stiki v upravljanju z

zdravili? Ali se vsi, ki sodelujemo v sistemu upravljanja z zdravili, dovolj zavedamo resnosti problema? Kako naj se skupinsko lotimo preprečevanja? Kdo bo poskrbel, da se v reševanje vključimo vsi, ki sodelujemo v teh procesih? In na koncu! Čigava odgovornost je sploh varnost zdravil? Zagotovo ne samo odgovornost zdravnikov, pa čeprav smo najbolj pri roki za dežurne krivce. Kadar se odkrije napaka v zdravstvenem sistemu, je zelo priročno grajati zdravnika/e in nič ukreniti. Ta način nereševanja problemov je postal v Sloveniji že pravi *nacionalni šport*.

Sistem varnosti zdravil je kompleksen, zato tudi njegova rešitev ni enostavna. S hudimi pritiski na storilnost, predvsem ocenjevanje količine dela, brez kakršnih koli spodbud za kakovost, bo težko urediti ta problem. Z vedno večjimi finančnimi pritiski na zdravnike in pritiski za povečanje števila in hitrejšo obravnave bolnikov je težko pričakovati, da bodo zdravniki na tekočem z vsemi novimi zdravili in njihovimi nevarnostmi. Varnosti zdravil ne moremo zagotoviti z opazkami med vrati in med dirkanjem iz ene ambulante v drugo ali z enega hišnega obiska na drugega. Prav pomanjkanje časa je zdravnikov sovražnik številka ena. Ob tem se ne zavedamo, da se je stik med bolnikom in zdravnikom skrajšal pod vse meje dostojnosti in da pogovor med zdravnikom in bolnikom deluje močnejše kot vsi kemični nadomestki, čeprav naj bi šlo za t. i. placebo učinek.

Zavedanje o neželenih učinkih zdravil med zdravniki je zanesljivo prvi korak pri reševanju problema in je nadvse pomemben. Še bolj pomembno pa je preprečevanje NUZ, saj jih po vseh doslej objavljenih podatkih lahko preprečimo več kot polovico. Zato lahko že jutri naredimo prve korake k izboljšanju stanja. Preprečimo nekaj neprimernosti tako, da čitljivo predpisujemo zdravila z odmerki in vsakič preverimo, ali bolnik res nujno potrebuje vsa predpisana zdravila. V bolnišnicah in v ambulantah vključimo v delo klinične farmacevte in uvedimo barkodiranje zdravil in bolnikov. Naučimo bolnike, da imajo pri sebi vedno seznam zdravil, ki jih jemljejo, z odmerki, tako kot imajo pri roki osebno in zdravstveno izkaznico. Toliko lahko naredimo sami. Ministrstvo za zdravje naj poskrbi, da bo

sistem farmakovigilance deloval in da ne bo odvisen od posameznih entuziastov in da bo varnost zdravil umestil med nacionalne prioritete; ZZZS in vodstva zdravstvenih zavodov pa naj čimprej oskrbijo zdravnike in medicinske sestre s primernim orodjem za varno in učinkovito upravljanje z zdravili.

V odpravljanje in preprečevanje napak pri upravljanju z zdravili se moramo vključiti vsi, ki sodelujemo v tej verigi – zdravniki, medicinske sestre, farmacevti, bolniki in njihovi skrbniki, pa tudi vsa nemedicinska javnost. Vsak člen v tej verigi bi se moral zavedati, da so napake nenamerne, da se dogajajo danes in da se bodo tudi jutri, da pa je dolžnost nas vseh, da napake redno in sistematično odpravljamo in preprečujemo.

Tistim, ki ste prebrali uvodnik do konca, naj velja še nekaj mojih misli. Pisanje tega uvodnika sem večkrat prekinila, ker sem premišljevala, ali naj ga sploh objavim. Ali ne bom s tem postregla z novo tarčo za napade na zdravnike? V sedanjem pregretem vzdušju, v katerem smo zdravniki dežurni krivci in priročne tarče za vse napačne odločitve kogar koli, in v katerem je poglavitni problem zavarovalnice, kakšne so zdravniške plače, problem zdravstvene politike, po pisanju medijev, vodovod na Onkološkem inštitutu, javnosti pa popoldansko delo zdravnikov in vodstvo Zdravniške Zbornice, je zelo tvegano odpirati nove probleme.

Vendar sem se vseeno odločila za objavo. Naj ta uvodnik služi tudi kot poziv uredništva Zdravniškega vestnika k podobnim objavam in k izboljšanju našega dela, predvsem pa naj prispeva k večji varnosti naših bolnikov. In končno, naj služi tudi kot dokaz, da se zdravniki problemov zavedamo in jih skušamo reševati.

## Literatura:

1. Brvar M, Slana M, Možina H, Možina M. Pregledi bolnikov v urgentnih internističnih ambulantah zaradi neželenih učinkov zdravil. *Zdrav vestn* 2010; 79: 330-9
2. M, Fokter N, Bunc M, Mozina M. The frequency of adverse drug reaction related admissions to method of detection, admission urgency and medical department speciality. *BMC Clin Pharmacol*. 2009 May 4;9:8.
3. Fokter N, Mozina M, Brvar M. Potential drug-drug interactions and admissions due to drug-drug in-

- teractions in patients treated in medical departments. *Wien Klin Wochenschr* 2010;122:81-8
4. Petek Šter M, Cedilnik Gorup E, Klančič D. Polifarmacija in neprimerno predpisovanje zdravil pri starostnikih v domovih starejših občanov. *Zdrav vestn* 2009;78:231-40
5. Johnson JA, Bootman JL. Drug-related morbidity and mortality: a cost-of-illness model. *Arch Intern Med*. 1995;155:1949-1956.
6. To Err is Human: Building a Safer Health System, eds. Linda T. Kohn, Janet M. Corrigan, and Molla S. Donaldson. (Washington: National Academy Press, 1999). Dosegljivo na <http://www.nap.edu/books/0309068371/html>. Obiskano 25 april 2010.
7. Crossing the Quality Chasm: A New Health System for the 21st Century. Washington, DC: National Academy of Sciences, National Academy Press 2001; Dosegljivo na <http://www.nap.edu/books/0309072808/html>. Obiskano 25 april 2010
8. Tierney WM. Adverse outpatient drug events—a problem and an opportunity. *N Engl J Med* 2003;348:1587-1589.
9. Aspden P, Wolcott J, Bootman JL, et al, eds. Preventing medication errors: Quality chasm series. Committee on Identifying and Preventing Medication Errors. Washington, DC: Institute of Medicine 2006. Dosegljivo na [http://books.nap.edu/openbook.php?record\\_id=11623](http://books.nap.edu/openbook.php?record_id=11623), obiskano 25 aprila, 2010
10. Institute for safe medication practices <http://www.ismp.org/>
11. Institute for Healthcare Improvement. Topics: Patient Safety: Medication Systems: How to Improve. Dosegljivo na [www.ihi.org/IHI/Topics/PatientSafety/MedicationSystems/HowToImprove/](http://www.ihi.org/IHI/Topics/PatientSafety/MedicationSystems/HowToImprove/), obiskano 24 aprila 2010.
12. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients. A meta analysis of prospective studies. *JAMA* 1998;279:1200-5
13. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK et al. Adverse drug reactions as a cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ* 2004;329:15-9
14. Perras C, Jacobs P, Boucher M, Murphy G, Hope J et al. Technologies to Reduce Errors in Dispensing and Administration of Medication in Hospitals: Clinical and Economic Analyses. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2009. Dosegljivo na <http://www.cadth.ca>
15. Gurwitz JH, Field TS, Harrold LR, et al. Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. *JAMA*. 2003;289:1107-1116.
16. Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Lloyd JF, Burke JP. Adverse drug events in hospitalized patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *JAMA*. 1997;277:301-306
17. 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(12):1409-16.
18. Garg AX, Adhikari NK, McDonald H, Rosas-Arellano MP, Devereaux PJ, Beyene J, et al. Effects of computerized clinical decision support systems on practitioner performance and patient outcomes: a systematic review. *JAMA* 2005;293(10):1223-38.