

# Wykorzystanie automatycznego systemu analizy interakcji u pacjentów w podeszłym wieku wypisywanych z oddziału internistycznego

## Application of an automatic interaction analysis system in elderly patients discharged from the internal medicine department

Emilia Bleszyńska<sup>1</sup>, Kacper Marunowski<sup>2</sup>, Karol Wierzba<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Klinika Chorób Zawodowych, Metabolicznych i Wewnętrznych, Uniwersyteckie Centrum Medycyny Morskiej i Tropikalnej

<sup>2</sup> Zakład Radiologii, Gdański Uniwersytet Medyczny

<sup>3</sup> Klinika Chorób Wewnętrznych, Chorób Tkanki Łącznej i Geriatrii, Gdański Uniwersytet Medyczny

### Streszczenie

**Wstęp.** Polipragmazja oraz interakcje lekowe stanowią ważne wyzwania dla współczesnej geriatriczki. **Cel pracy.** Ocena przydatności automatycznego systemu analizy interakcji lekowych u pacjentów w podeszłym wieku wypisywanych z oddziału internistycznego. **Materiały i metody.** Badanie objęło 131 pacjentów  $\geq 65$  lat. Dane z kart wypisowych dotyczące zalecanych leków oceniono pod kątem występowania interakcji farmakologicznych przy użyciu internetowego serwisu informacyjnego. Istotność kliniczną wykrytych interakcji określił specjalista w dziedzinie geriatriczki. **Wyniki.** System wykrył 1185 interakcji lekowych, z czego 3,4% określono jako „bardzo istotne”, 67,4% „istotne” oraz 29,2% „mało istotne”. Średnia liczba interakcji wynosiła 9,0 (SD 6,8). W obecności antybiotyku częściej występowały interakcje ogółem ( $p = 0,003$ ), szczególnie „istotne” ( $p = 0,04$ ) oraz „mało istotne” ( $p = 0,0001$ ). W ocenie klinicznej 4,2% interakcji uznano jako błąd krytyczny, 27,6% jako zamierzone działanie, 18,7% jako „istotna interakcja, choć prawdopodobnie bez możliwości zamiany leku”, 22,7% jako „ocena interakcji wymagająca więcej danych o pacjencie”, 22,1% jako interakcja nieistotna klinicznie, a 4,7% jako możliwa do uniknięcia. Porównując system z oceną klinicysty, ponad 37% interakcji „bardzo istotnych” została oceniona jako błąd krytyczny, a kolejne 37% jako zamierzone działanie terapeutyczne. Interakcje „istotne” stanowiły w 30% zamierzone działanie, natomiast w 29% przypadków ocena wymagała więcej danych. Większość interakcji „mało istotnych” (57,4%) była również nieistotna klinicznie. **Wnioski.** Uzyskane wyniki potwierdzają występowanie licznych interakcji lekowych u pacjentów w wieku podeszłym. W obliczu niezaprzeczalnych korzyści stosowanie automatycznych systemów analizy interakcji wydaje się nieodzowne w pracy lekarza. (Gerontol Pol 2020; 28; 81-85)

**Słowa kluczowe:** geriatriczka, interakcje farmakologiczne, systemy wspomagające podejmowanie decyzji klinicznych, błędy farmakoterapii/prewencja i kontrola, polipragmazja

### Abstract

**Introduction.** Polypharmacy and drug interactions are important challenges in modern geriatrics. **Aim.** The aim of this study was to apply automatic drug interaction analysis system in elderly patients discharged from the internal medicine department. **Materials and methods.** The study included 131 hospitalized patients  $\geq 65$  years old. Drug lists from discharge cards were evaluated for pharmacological interactions using online information service. Clinical significance of detected interactions was determined by a geriatrician. **Results.** The system detected 1185 interactions, 3.4% defined as “very important”, 67.4% “important” and 29.2% “unimportant”. The average number of interactions was 9.0 (SD 6.8). In presence of antibiotics, interactions were more likely to occur in general ( $p = 0.003$ ), particularly “important” ( $p = 0.04$ ) and “unimportant” ( $p = 0.0001$ ). In a clinical evaluation, 4.2% of interactions were considered as a critical error, 27.6% as an intended action, 18.7% as „significant, though probably not replaceable”, 22.7% of cases required more patient data, 22.1% were clinically insignificant and 4.7% avoidable interactions. Comparing the system with clinician’s evaluation, 37% of „very important” interactions were rated as a critical error and 37% as an intended action. “Important” interactions made 30% of intended actions, while 29% of cases required more patient data. Most “unimportant”

Adres do korespondencji / Correspondence address: ✉ Emilia Bleszyńska; Klinika Chorób Zawodowych, Metabolicznych i Wewnętrznych, Uniwersyteckie Centrum Medycyny Morskiej i Tropikalnej, Gdański Uniwersytet Medyczny; ul. Powstania Styczniowego 9b, 81-519 Gdynia  
☎ (+48 58) 349 17 04 ✉ e.bleszynska@gumed.edu.pl

ant” interactions (57.4%) were also clinically insignificant. **Conclusions.** Obtained results confirm the presence of numerous pharmacological interactions in elderly patients. In view of undeniable benefits, the application of automatic interaction analysis systems seems indispensable in the work of a physician. (*Gerontol Pol* 2020; 28; 81-85)

**Keywords:** geriatrics, drug interactions, decision support systems, medication errors/prevention & control, polypharmacy

## Wstęp

Interakcja farmakologiczna to zjawisko polegające na wzajemnym oddziaływaniu co najmniej dwóch leków, które powoduje zmianę działania przynajmniej jednego z nich. Osoby starsze z racji wieku, wielochorobowości i polifarmakoterapii są szczególnie zagrożone skutkami niepożądanych interakcji lekowych [1]. Automatyczne systemy analizy interakcji wprowadzono na świecie do użytku wiele lat temu, m.in. w Stanach Zjednoczonych jako element medycznej sieci SureScripts, łączącej pracę farmaceutów oraz lekarzy [2]. Do tej pory w Polsce nie pojawiło się podobne systemowe, ogólnokrajowe rozwiązanie tego zagadnienia. Biorąc pod uwagę dotychczasowe doświadczenia krajów wykorzystujących automatyczne systemy analizy interakcji w codziennej praktyce lekarskiej, mogą one wpłynąć na poprawę bezpieczeństwa farmakoterapii [2-3].

## Cel pracy

Celem pracy była ocena przydatności automatycznego systemu analizy interakcji lekowych u pacjentów w podeszłym wieku wypisywanych z oddziału internistycznego.

## Materiały i metody

Badanie obserwacyjne objęło wszystkich pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat, hospitalizowanych w Klinice Chorób Wewnętrznych, Tkanki Łącznej i Geriatrii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego w okresie od października do grudnia 2017. Uzyskane z kart wypisowych dane dotyczące zalecanych przy wypisie leków poddano ocenie pod kątem występowania interakcji farmakologicznych przy użyciu polskiego serwisu Bil-Aptek, który umożliwia jednoczesną analizę krzyżową do 10 leków. Wpisanie do systemu zestawu leków jednego pacjenta zajmowało badaczom około 3 min. Następnie istotność kliniczna wykrytych interakcji została określona przez lekarza specjalizującego się w dziedzinie geriatrii. Poza wynikami analizy interakcji lekarz nie miał dostępu do innych danych o pacjentach. Testy statystyczne wykonano przy użyciu programu Statistica 13.1 – test chi kwadrat Pearsona dla zmiennych jakościowych, natomiast

test U Manna-Whitneya oraz test korelacji rang Spearmana dla zmiennych ilościowych.

## Wyniki

Na początkowym etapie do badania zostało włączonych 146 osób. Pacjenci, których hospitalizacja zakończyła się zgonem ( $n = 15$ ) zostali wyłączeni z dalszej analizy. W ostatecznej grupie 131 badanych znalazło się 57,3% ( $n = 75$ ) kobiet oraz 42,7% ( $n = 56$ ) mężczyzn. Średnia wieku grupy z odchyleniem standardowym (SD) wynosiła 77,2 (SD 8,9) lat. Średnia liczba przepisywanych leków wynosiła 9,5 (SD 3,7), porównywalnie u kobiet (9,7; SD 4,1) i u mężczyzn (9,3; SD 2,9).

Przy użyciu systemu Bil-Aptek wykryto łącznie 1185 interakcji lekowych, z czego 40 (3,4%) zostało określonych jako „bardzo istotne”, 799 (67,4%) „istotne” oraz 346 (29,2%) „mało istotne” (tabela I).

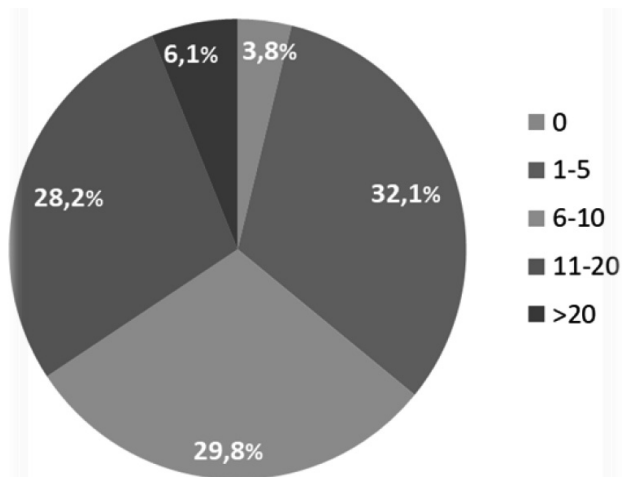
Tabela I. Wyniki analizy interakcji lekowych uzyskane z systemu Bil-Aptek

Table I. Results of drug interaction analysis obtained from the Bil-Aptek system

Rodzaj interakcji	Liczba interakcji	Procent [%]
bardzo istotna	40	3,4
istotna	799	67,4
mało istotna	346	29,2
SUMA	1185	

Najczęściej stwierdzano od 1 do 5 interakcji (32,1%), nieznacznie mniej w przedziałach od 6 do 10 (29,8%) oraz od 11 do 20 interakcji (28,2%). Częściej niż u co dwudziestego pacjenta (6,1%) wykryto ponad 20 interakcji. Jedynie w 3,8% przypadków (5 osób) nie wykryto żadnych interakcji między lekami (rycina 1).

Średnia liczba interakcji przypadających na osobę wynosiła 9,0 (SD 6,8), w tym odpowiednio 9,4 (SD 7,3) u kobiet i 8,6 (SD 6,0) u mężczyzn. U jednego badanego występowało średnio 0,3 (SD 0,6) interakcji „bardzo istotnych”, 6,1 (SD 4,7) „istotnych” oraz 2,6 (SD 2,4) „mało istotnych”. Wśród mężczyzn wykazano znamienne statystycznie większą liczbę interakcji „bardzo istotnych”, w średniej liczbie 0,42 ( $p = 0,04$ ). U kobiet wartość ta była dwukrotnie mniejsza (0,21). U pacjentów, którzy otrzymali antybiotyk częściej występowały interakcje ogółem ( $p = 0,003$ ), a w szczególności „istotne” ( $p = 0,04$ ) oraz „mało istotne” ( $p = 0,0001$ ).



Rycina 1. Podział pacjentów w zależności do liczby występujących interakcji

Figure 1. Division of patients according to the number of interactions occurring

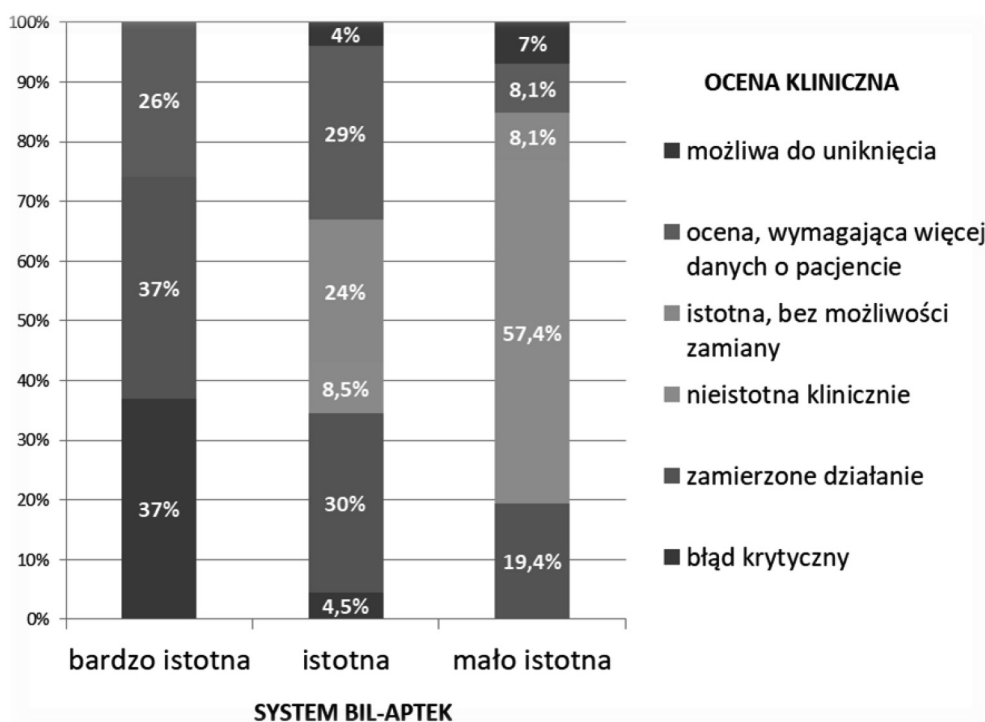
W ocenie klinicznej, wykonanej po analizie przez system Bil-Aptek, 50 (4,2%) interakcji zostało uznanych jako błąd krytyczny, 327 (27,6%) jako zamierzone działanie (np. synergizm leków hipotensyjnych), 221 (18,7%) jako „istotne, choć prawdopodobnie bez możliwości zamiany”, 269 (22,7%) jako „ocena wymagająca więcej danych o pacjencie”, 262 (22,1%) jako nieistotne klinicznie, 56 (4,7%) jako interakcje możliwe do uniknięcia (tabela II).

Tabela II. Ocena istotności klinicznej wykrytych interakcji lekowych

Table II Assessment of clinical significance of detected drug interactions

Kategoria istotności klinicznej	Liczba interakcji	Procent [%]
zamierzone działanie	327	27,6
ocena wymagająca więcej danych o pacjencie	269	22,7
nieistotna klinicznie	262	22,1
istotna, choć prawdopodobnie bez możliwości zamiany	221	18,7
interakcja możliwa do uniknięcia	56	4,7
błąd krytyczny	50	4,2

Porównując system Bil-Aptek z oceną klinicysty zaobserwowano, iż ponad jedna trzecia (37%) interakcji „bardzo istotnych” została oceniona jako błąd krytyczny, a kolejne 37% jako zamierzone działanie terapeutyczne. Większość wykrytych interakcji „bardzo istotnych” stanowiących również błędy krytyczne klinicznie, dotyczyła połączeń z lekami psychiatrycznymi (np. kwetiapina i sotalol, sertralina i tramadol, fluoksetyna i metoklopramid) oraz z antybiotykami (np. klarytromycyna i lerkanidypina, ciprofloksacyna i haloperidol, augmentin i doksycyklina). Interakcje „istotne” stanowiły w 30% zamierzone działanie lub w 29% przypadków zostały zakwalifikowane jako „ocena wymagająca



Rycina 2. Porównanie wyników z serwisu Bil-Aptek z oceną kliniczną

Figure 2. Comparison of results from the Bil-Aptek on-line system with clinical evaluation

więcej danych”. Jedyne 4,5% interakcji istotnych stanowiło błąd krytyczny w ocenie klinicznej i najczęściej dotyczyły one połączeń z antybiotykami (np. klarytromycyna i digoksyna, cefuroksym i warfaryna), lekami psychiatrycznymi (np. hydroksyzyna i baklofen, haloperidol i furosemid) i przeciwbólowymi (np. morfina i gabapentyna, meloksikam i ramipril). Większość interakcji „mało istotnych” (57,4%) była również nieistotna klinicznie. Ponadto wśród interakcji „mało istotnych” nie stwierdzono błędów krytycznych klinicznie (rycina 2).

## Omówienie

Uzyskane wyniki potwierdzają występowanie licznych interakcji farmakologicznych u pacjentów w wieku podeszłym. Koszty jatrogennych błędów farmakoterapii w Europie określane są na €291-€850 milionów rocznie, z czego szacunkowo 20,1-59,6% można uniknąć [4]. Dane ze Stanów Zjednoczonych również wskazują na wysokie nakłady finansowe rządu 2 miliardów dolarów rocznie na zwalczanie działań niepożądanych farmakoterapii u osób powyżej 65. roku życia [5]. W związku z tym, istotne jest poszukiwanie rozwiązań zapobiegających ich występowaniu.

Jednym z nich są automatyczne systemy analizy interakcji, które zwracają uwagę na możliwość wzajemnego oddziaływania leków, zwiększając tym samym ostrożność w prowadzeniu farmakoterapii. Wzoruując się na pracy z systemem Bil-Aptek, ich zaletą jest przejrzysty oraz czytelny sposób prezentacji wyników, które uzyskiwane są w prosty i szybki sposób. Dostarczają zwiezłych informacji na temat mechanizmu farmakokinetycznego wykrytych interakcji oraz spodziewanych działań niepożądanych.

Porównanie automatycznego systemu analizy interakcji z oceną specjalisty wykazało, że narzędzie to zyskuje największy potencjał w rękach doświadczonego klinicysty. Ponad jedna czwarta interakcji „bardzo istotnych” oraz „istotnych” wymagała do pełnej oceny więcej informacji o pacjencie, które nie były w tym badaniu dostępne dla lekarza. Na podstawie wiedzy medycznej specjalista dostrzegł w blisko 5% wykrytych interakcji możliwość modyfikacji farmakoterapii. Ponadto w niemal 20% przypadków geriatra potwierdził występowanie istotnie klinicznych interakcji, prawdopodobnie bez możliwości zamiany leków, ponieważ takie połączenia preparatów są konieczne w prowadzeniu prawidłowej farmakoterapii kilku współistniejących chorób przewlekłych, co często stanowi wyzwanie w grupie pacjentów w podeszłym wieku.

Niestety automatyczne systemy analizy interakcji mają również ograniczenia. Przede wszystkim nie są one w stanie wykryć wszystkich istniejących interakcji, bowiem wiele z nich nie zostało jeszcze przebadanych i opisanych. Zatem, jeśli nie stwierdzamy znanych interakcji, nie oznacza to, że na pewno nie wystąpią [6]. Ponadto, analiza krzyżowa możliwa jest dla ograniczonej liczby leków – trudności występują w przypadku terapii wielolekowych, które są częstym zjawiskiem w przypadku pacjentów w podeszłym wieku [6]. Konieczność analizy wielu leków znacząco wydłuża czas potrzebny do wykrycia wszystkich potencjalnych interakcji, a tym samym może obniżyć atrakcyjność tego narzędzia w oczach lekarzy. W przypadku pracy z systemem Bil-Aptek, każdy lek ponad maksymalną liczbę 10 preparatów wydłużał czas analizy o około 30%. Dodatkowo konieczna jest weryfikacja alertów w oparciu o wiedzę kliniczną, ponieważ programy analizy nie rozróżniają interakcji klinicznie istotnych od nieistotnych [6-7]. Jak pokazują uzyskane wyniki, zarówno ponad jedna trzecia interakcji określonych przez serwis jako „bardzo istotne” oraz podobna liczba interakcji „istotnych” była zamierzonym działaniem terapeutycznym, z którego nie należało rezygnować. Dodatkowo generowanie licznych komunikatów przez system może spowodować przecenienie ważnych ostrzeżeń, do których należało 4,5% interakcji z kategorii „istotne”, które w rzeczywistości stanowiły krytyczny błąd kliniczny [6-7].

## Wnioski

Odpowiednio dobrana terapia lekowa oznacza większe szanse na lepszy efekt terapeutyczny oraz zwiększenie jakości życia pacjenta, nienarażonego na działania niepożądane błędnej farmakoterapii. To również klucz do zmniejszenia ryzyka rehospitalizacji oraz zgonów z powodu jatrogennych błędów farmakoterapii, co oznacza mniejsze obciążenie finansowe dla systemu zdrowia. W obliczu niezaprzeczalnych korzyści stosowanie automatycznych systemów analizy interakcji, dzięki ich prostocie i szybkości działania, przy zachowaniu odpowiedniego klinicznego krytycyzmu, wydają się być nieodzowne w codziennej pracy lekarza.

Konflikt interesów / Conflict of interest  
Brak/None

**Piśmiennictwo/References**

1. Borzym A. Zasady farmakoterapii w wieku podeszłym. *Postępy Nauk Medycznych*. 2011;8: 671-5.
2. 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;23:442-6.
3. Magnus D, Rodgers S, Avery AJ. GPs' views on computerized drug interaction alerts: questionnaire survey. *J Clin Pharm Ther*. 2002;27:377-82.
4. Noteboom Y. A review of the direct healthcare costs that are related to adverse drug reactions of patients in European hospitals. *Utrecht University Repository* 2014.
5. Field TS, Gilman BH, Subramanian S, et al. The costs associated with adverse drug events among older adults in the ambulatory setting. *Med Care*. 2005;43(12):1171-6.
6. Grattagliano I, Portincasa P, D'Ambrosio G, et al. Avoiding drug interactions: Here's help. *J Fam Pract*. 2010;6(59):322-9.
7. Glassman PA, Simon B, Belperio P, et al. Improving recognition of drug interactions: benefits and barriers to using autotated drug alerts. *Med Care*. 2002;40:1161-71.