

بررسی تداخل‌های دارویی موجود در نسخه بیمه‌ای در داروخانه شهری دانشگاهی

دکتر خیراله غلامی^۱، دکتر ستایش صادقی^۲، دکتر نیایش محبی^۳، دکتر محمدمین قبادی^۴، دکتر سینا ابراهیمی^۵

۱ و ۳. گروه داروسازی بالینی، دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران

۲. دستیار گروه داروسازی بالینی، دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران

۴ و ۵. دکتر داروساز

■ خلاصه

□ مقدمه

تداخل‌های دارویی، وقایع جانبی هستند که به دلیل تجویز هم‌زمان داروها رخ می‌دهند و عموماً قابل پیش‌بینی، پیشگیری و مدیریت هستند. تداخل‌های دارویی به‌عنوان نوعی از عوارض ناخواسته دارویی قسمت عمده‌ای از هزینه‌های درمانی را شامل می‌شوند و نقش عمده‌ای در بستری شدن بیماران در بیمارستان ایفا می‌کنند.

□ روش انجام کار

این مطالعه‌ها به‌صورت مقطعی به مدت ۴ ماه در داروخانه‌های شهید عابدینی و سیزده آبان (وابسته به دانشگاه علوم پزشکی تهران) انجام شد. در این دو مطالعه به ترتیب تعداد ۶۶۵۹ و ۶۲۱۵ نسخه از لحاظ وجود تداخل دارو - دارو بر اساس منبع Interaction Drug Facts مورد بررسی قرار

گرفت. اطلاعاتی مانند سن بیماران، تخصص پزشک، تعداد اقلام، فراوانی و شدت تداخل‌های دارویی و داروهای تداخل‌کننده از نسخ استخراج شدند.

□ یافته‌ها

در نسخ مورد مطالعه از داروخانه شهید عابدینی (با میانگین اقلام ۳/۲ عدد)، حداقل یک تداخل در ۸۹۰ مورد (۱۳/۳ درصد) از نسخه‌ها مشاهده شد و در کل ۱۶۰۷ مورد تداخل دارویی در ۶۶۵۹ نسخه ثبت گردید. از لحاظ شدت تداخل‌ها، ۶۳ درصد موارد متوسط و ۱۳ درصد موارد مهم بودند. در نسخه‌های مورد مطالعه در داروخانه سیزده آبان (با میانگین اقلام ۴/۰۵ عدد) در ۱۳۰۴ نسخه (۲۱ درصد)، حداقل یک تداخل وجود داشت و در کل ۲۵۴۶ تداخل یافت شد که از لحاظ شدت تداخل‌ها، ۵۹ درصد موارد متوسط و ۱۹ درصد موارد مهم بودند.

در هر دو مطالعه مشاهده شد که با افزایش تعداد اقلام میزان بروز تداخل‌ها افزایش می‌یابد. میزان بروز تداخل‌ها در نسخه‌های پزشکان متخصص بیشتر از نسخه‌های پزشکان عمومی است و در این بین متخصصان گروه قلب و عروق با بروز ۱/۱ تداخل به ازای هر نسخه، بیشترین میزان وقوع تداخل دارویی را به خود اختصاص داده‌اند و متخصصان روماتولوژی، غدد، مغز و اعصاب و اعصاب و روان در رده‌های بعدی قرار دارند. با افزایش سن بیمار فراوانی تداخل دارویی افزایش داشته است. از میان داروهایی که بیشترین تداخل‌ها را موجب شده‌اند ۶۰-۷۰ درصد موارد داروهای قلبی - عروقی می‌باشند.

□ نتیجه‌گیری

در نسخه‌های مورد مطالعه در دو داروخانه مذکور، تخصص پزشک (به‌ویژه تخصص قلب و عروق)، با وقوع تداخل‌های دارویی ارتباط داشته است. همچنین به نظر می‌رسد سن بالا و پلی‌فارماسی نیز در فراوانی تداخل‌های دارویی مؤثر باشند. بنابراین، بر اساس این نتایج، پیشنهاد می‌شود نسخه‌های داروهای قلبی - عروقی به‌ویژه در بیماران با سنین بالا و دارای تعداد اقلام بیشتر با دقت بیشتری توسط داروسازان از لحاظ تداخل دارویی مورد بررسی قرار گیرد. همچنین مداخله‌های آموزشی مؤثر و مناسب با هدف ارتقای دانش و توجه پزشکان متخصص، به‌ویژه متخصصان قلب و عروق در خصوص تداخل‌های دارویی لازم است در نظر گرفته شود.

□ واژگان کلیدی

تداخل دارویی، عوارض، نسخه

■ مقدمه

امروزه با پیشرفت دانش بشری روز به روز داروهای جدیدی به عرصه درمان معرفی می‌شوند. با پیشرفت علوم پزشکی و مواجه بشر با عرصه‌های جدید درمانی، استفاده از داروها در درمان بیماری‌ها رو به افزایش است. افزایش تجویز دارو و همراهی داروهای مختلف با یکدیگر می‌تواند اثری دوسویه، تقویت اثر درمانی یا تشدید عوارض، در درمان بیماری‌ها داشته باشد.

طبق گزارش‌های مجله انجمن پزشکی آمریکا از هر ۲۵ نفر آمریکایی مصرف‌کننده دارو، ۱ نفر در خطر بروز تداخل‌های دارویی قرار دارد (۱). همچنین مطالعه‌ها نشان داده‌اند که ۲/۸ درصد از موارد پذیرش بیماران در بیمارستان مربوط به تداخل‌های دارویی است که این میزان از تداخل‌ها می‌تواند سالانه نزدیک به یک میلیارد دلار هزینه برای سیستم درمانی آمریکا در بر داشته باشد (۲). بسیاری از بیماران علاوه بر مصرف چندین دارو که توسط پزشک تجویز می‌شود داروهای بدون نسخه نیز مصرف می‌نمایند که در نتیجه احتمال بروز تداخل‌های دارویی بیشتر می‌شود (۳، ۴). با توجه به موارد ذکر شده به خوبی مشخص می‌گردد که با شناخت تداخل‌های دارویی می‌توان از هزینه‌های پنهان آن‌ها جلوگیری نمود و کیفیت خدمات درمانی را به‌طور مؤثر افزایش داد. بسیاری از تداخل‌های خطرناک و مهم، کمتر قابل پیش‌بینی هستند چرا که در بیماران محدودی اتفاق می‌افتند. شدت و قابلیت پیش‌بینی تداخل دارویی به عوامل مختلفی مانند مقدار مصرف دارو، سن، جنس، وضعیت پاتولوژیک و فیزیولوژیک بیمار و ... بستگی دارد. در مواردی که بین دو دارو تداخل

شهید عابدینی و سیزده آبان دانشگاه علوم پزشکی تهران انجام گرفت. مدت زمان مطالعه در داروخانه شهید عابدینی از ۱۵ دی الی ۱۵ اسفند ۱۳۹۲ و از ۱۵ فروردین الی ۱۵ خرداد ۱۳۹۳ (در مجموع ۴ ماه) و در داروخانه سیزده آبان از ۱ مرداد الی ۱ آذر ۱۳۹۳ (۴ ماه) بوده است.

نسخه‌های بیمه‌ای که دارای حداقل دو قلم دارو بوده‌اند به مطالعه وارد شده‌اند. نسخه‌هایی که دارای داروهای یکسان اما در مقادیر مصرف و شکل‌های مختلف بوده (مانند انسولین‌ها) و همچنین نسخه‌هایی که پس از حذف اقلام تجهیزات تنها یک قلم دارو داشتند از مطالعه خارج شدند. حجم نمونه به صورت تعداد ۱۵۰۰ نسخه در هر ماه در هر مطالعه محاسبه گردید. در مدت زمان مطالعه پژوهشگر به صورت روزانه به داروخانه مراجعه کرده و تعداد نسخه‌های روز قبل را از سیستم کامپیوتری استخراج نموده است. سپس با استفاده از نرم‌افزار تصادفی‌ساز (Research Randomizer) اقدام به انتخاب ۱۰۰ شماره تصادفی از شماره‌های نسخه‌های روز قبل کرده و با توجه به شرایط ورود و عدم ورود به مطالعه اقدام به جداسازی و تصویربرداری از نسخه‌ها کرده است. با توجه به حجم نمونه مورد انتظار حداقل باید ۵۰ نسخه از ۱۰۰ نسخه وارد مطالعه می‌شد که در تمامی روزها این حداقل رعایت گردیده است. پس از جداسازی و عکسبرداری از نسخه‌ها، آن‌ها از نظر وجود تداخل با نرم‌افزار Drug Interaction Facts 2013 مورد بررسی قرار گرفتند. شدت تداخل‌های شناسایی شده نیز بر اساس تعاریف منبع مذکور ثبت گردید. کلیه اطلاعات مورد نظر از هر نسخه مانند سن

وجود دارد، تنظیم مقدار مصرف هر یک از داروها برای حداقل رساندن و جلوگیری از وقوع تداخل دارویی می‌تواند مؤثر باشد.

احتمال وقوع تداخل‌های دارویی در بیمارانی که اقلام دارویی متعددی دریافت می‌دارند، بیشتر است. این مسأله به‌ویژه در جمعیت خاصی از بیماران مانند سالمندان که معمولاً درگیر پلی‌فارماسی هستند و از لحاظ سن و بیماری‌های زمینه‌ای نسبت به عوارض دارویی حساس‌تر می‌باشند، از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. مطالعه‌ها نشان داده‌اند که افراد بالای ۶۵ سال، بیش از افراد عادی دارو دریافت می‌کنند و رایج‌ترین داروهایی که این افراد مصرف می‌کنند داروهای قلبی - عروقی (۵۵ درصد)، داروهای مؤثر بر سیستم اعصاب مرکزی (۱۱ درصد) و مسکن‌ها (۹ درصد) می‌باشند. همچنین افراد سالمند داروهای بدون نسخه فراوانی نیز مصرف می‌کنند که بیشتر شامل ضددردها، مسهل‌ها و مکمل‌های غذایی می‌باشد.

بررسی تداخل‌های دارویی احتمالی در نسخه‌ها به‌ویژه در نسخه‌های داروخانه‌هایی که از لحاظ مراجعان و پزشکان تجویزکننده از تنوع بالایی برخوردار هستند، در شکل‌گیری تصویربرداری از عملکرد پزشکان در توجه به تداخل‌های دارویی و شناسایی الگوی تداخل‌ها و عوامل مرتبط با آن‌ها کمک‌کننده خواهد بود. بنابراین، در این مطالعه به بررسی مقطعی تداخل‌های دارو - دارو در نسخ دو داروخانه شهری دانشگاهی در شهر تهران پرداخته شد.

■ روش مطالعه

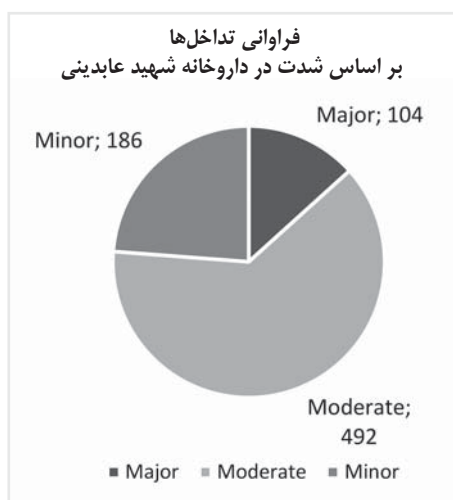
این مطالعه‌ها به صورت مقطعی، در دو داروخانه

بیماران، تخصص پزشک، تعداد اقلام، فراوانی و شدت تداخل‌های دارویی و داروهای تداخل‌کننده در نرم‌افزار Excel 2013 وارد گردید. در نهایت، با استفاده از نرم‌افزار اکسل و استفاده از دستورهای داخلی اکسل (Count, Count if, Pivot table) و هم‌چنین two tale t- test، داده‌های به‌دست آمده مورد تحلیل قرار گرفت.

■ یافته‌ها

□ داروخانه شهید عابدینی

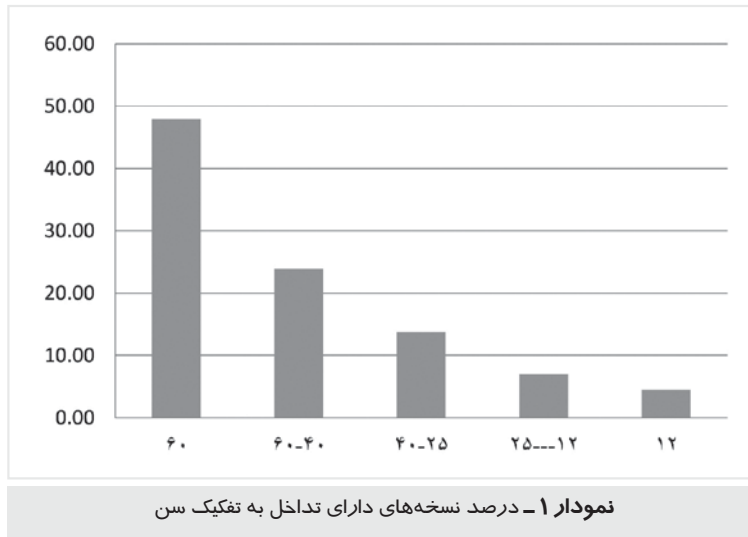
در انتهای مطالعه جمعاً تعداد ۶۶۵۹ نسخه مورد بررسی قرار گرفت که از این بین، ۳۴۲۸ نسخه مربوط به زمستان و ۳۲۳۱ نسخه مربوط به بهار بوده‌اند. میانگین سنی مراجعه‌کنندگان ۴۳/۹۶ سال بود. میانگین تعداد اقلام دارو در هر نسخه ۳/۲ عدد بود. از لحاظ شدت تداخل‌های دارویی بیشترین تعداد در دسته Moderate (۶۴ درصد) و کمترین تعداد در دسته Major (۱۳ درصد) دیده می‌شود.



در کل ۱۶۰۷ مورد تداخل دارویی در ۶۶۵۹ نسخه ثبت گردید و حداقل یک تداخل در ۸۹۰ مورد (۱۳/۳ درصد) از نسخه‌ها مشاهده شد. از مجموع ۶۶۵۹ نسخه تحت بررسی تعداد ۳۶۰۶ نسخه توسط پزشکان متخصص، ۲۹۵۱ نسخه توسط پزشکان عمومی و ۱۰۲ نسخه توسط سایر گروه‌های پزشکی (دندانپزشک، ماما و ...) تجویز شده بود. در مقایسه بین پزشکان عمومی و متخصصان (با حذف نسخه‌های مامایی و دندانپزشکان) نسبت تعداد تداخل‌ها به نسخ، برای پزشکان عمومی ۰/۱۳ و برای پزشکان متخصص ۰/۳۴ می‌باشد (P value = 0). اختلاف بین فراوانی تداخل‌های شناسایی شده در نسخ فصل زمستان و بهار (۱۳ درصد در مقابل ۱۴ درصد) از نظر آماری معنی نمی‌باشد.

با افزایش تعداد اقلام در نسخه، فراوانی تداخل‌ها افزایش می‌یابد و تمامی نسخ دارای ده قلم دارو، دارای حداقل یک تداخل می‌باشند. بیشترین درصد تداخل‌ها در نسخه‌های مربوط به افراد بالای ۶۰ سال دیده می‌شود و نسبت رخداد تداخل در نسخ در بیماران بالای ۶۰ سال و پایین ۶۰ سال به ترتیب ۴۷/۹۳ به ۱۵/۹۳ می‌باشد (نمودار ۱).

در مجموع ۱۰۸ قلم از داروها در تداخل‌ها شرکت داشته‌اند که بیشترین تداخل را داروی آسپیرین نشان می‌دهد که در این بین تداخل آسپیرین و نیتروگلیسرین (۱۵۹ مورد) بیشترین تداخل و پس از آن تداخل آسپیرین و متوپرولول و کلوپیدگرل با آتورواستاتین به ترتیب با ۱۳۷ و ۶۰ مورد در مراتب بعدی قرار دارند. همان‌طور که در جدول (۱) مشاهده می‌شود در ده داروی پر تداخل اول، هفت مورد از گروه داروهای قلب و عروق است.



۲۵۲۱۷ قلم دارو بود و میانگین $۴/۰۵ \pm ۳/۲۲$ قلم دارو در هر نسخه وجود دارد. ۱۳۰۴ نسخه حداقل دارای یک تداخل دارو - دارو بودند. از لحاظ شدت تداخل‌ها، بیشترین تعداد در دسته Moderate (۵۹ درصد) و کمترین تعداد در دسته Major (۱۹ درصد) دیده می‌شود.

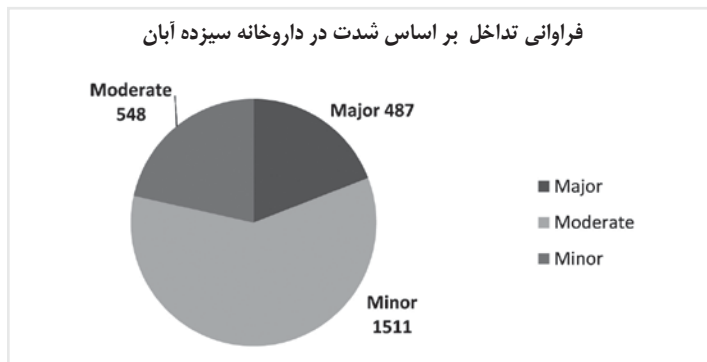
از مجموع ۶۲۱۵ نسخه تحت بررسی، تعداد ۵۴۹۸ نسخه توسط پزشکان متخصص، ۶۴۶ نسخه توسط پزشکان عمومی و ۷۱ نسخه توسط سایر گروه‌های پزشکی (دندانپزشک، ماما) تجویز شده بود. در مقایسه بین پزشکان عمومی و متخصص (با حذف نسخ مامایی و دندانپزشکان) معیار نسبت تعداد تداخل‌ها به نسخه‌ها برای پزشکان عمومی ۰/۱۹ و برای پزشکان متخصص ۰/۴۳ می‌باشد ($P \text{ value} < 0.05$).

با افزایش تعداد اقلام تا نه (۹) قلم در نسخه،

نام دارو	فراوانی
Aspirin	310
Metoprolol	110
Atorvastatin	90
Nitroglycerin	84
Propranolol	64
Clopidogrel	60
Chlordiazepoxide	49
Omeprazole	41
Fluoxetine	35
Captopril	31

□ داروخانه سبزه آبان

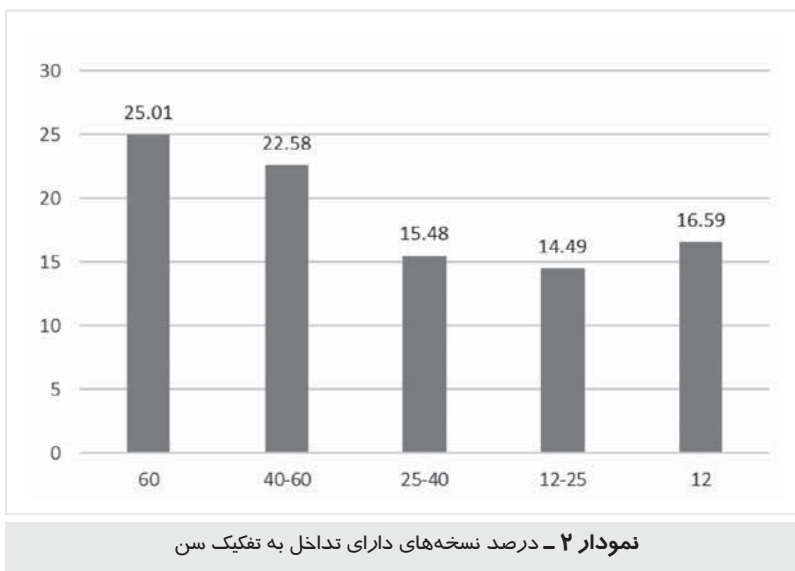
در مجموع تعداد ۶۲۱۵ نسخه مورد بررسی قرار گرفت. میانگین سنی مراجعه‌کنندگان



تداخل (۱۵۹ مورد) بین دو داروی آسپیرین با نیتروگلیسیرین مشاهده شده و تداخل آسپیرین با متوپرولول و کلوفیدوگرل با اتورواستاتین به ترتیب با ۱۳۷ و ۶۰ مورد در مراتب بعدی قرار دارند. همان طور که در جدول (۲) دیده می شود در ده داروی پر تداخل اول شش مورد از گروه داروهای قلب و عروق هستند.

فراوانی تداخلها افزایش پیدا می کند و بعد از قلم نهم این روند صعودی مشاهده نمی شود. بیشترین درصد تداخلها در نسخه های افراد بالای ۶۰ سال دیده می شوند (نمودار ۲).

در مجموع ۱۳۹ قلم از داروها در تداخلها شرکت داشته اند که فراوان ترین داروی دخیل در تداخل های آسپیرین بوده است. بیشترین



جدول ۲

نام دارو	فراوانی
Aspirin	700
Clopidogrel	281
Atorvastatin	228
Metoprolol	228
Propranolol	200
Valproate	195
Methotrexate	143
Fluoxetine	124
Carbamazepine	114
Nitroglycerin	114

دارویی و عوامل مرتبط با آن بسیار مهم است. تحقیقات نشان دادند تقریباً از هر ۹۸ هزار مرگ سالانه ناشی از خطاهای پزشکی ۷۰۰۰ مورد آن‌ها ناشی از اشتباه‌های دارویی است. هزینه سالانه (۱۹۹۵) مرگ و میر و بیماری ناشی از دارو در آمریکا تقریباً بین ۱/۵۶ تا ۵/۶ میلیارد دلار تخمین زده شده است (۱۹۹۵). بیشتر هزینه‌ها مربوط به بستری شدن به علت استفاده نامناسب داروها یا عدم دریافت داروی مناسب، دادن داروی نامناسب و عوارض ناخواسته دارویی است.

بررسی تداخل‌های دارویی و گزارش‌های مختلف در زمینه جلوگیری از وقوع آن‌ها از سال‌ها پیش آغاز شده است. Provost اولین بار در سال ۱۹۶۹ نکاتی را که رعایت آن‌ها در پیشگیری از تداخل‌های دارویی با اهمیت به نظر می‌رسید، به رشته تحریر در آورد. اولین تلاش جهت تعیین نتایج واقعی حاصل از تداخل‌های دارویی توسط Smith و همکارانش انجام شد. او عوارض جانبی حاصل از تداخل‌های دارویی را بررسی کرد و به این نتیجه دست یافت که احتمال بروز تداخل دارویی در بیمارانی که بیماری‌های پیچیده دارند و چندین دارو مصرف می‌کنند، بسیار بیشتر است. خطر وقوع تداخل‌های دارویی و شدت آن به عوامل متعددی بستگی دارد، از این بین می‌توان به تعداد داروهای تجویزی، مدت زمان درمان، سن بیمار و مرحله بیماری اشاره نمود (۸-۵).

علی‌رغم این واقعیت که تعداد تداخل‌ها بسیار زیاد است و به‌خاطر سپردن همه آن‌ها برای فعالان عرصه بهداشت و درمان ممکن نیست اما می‌توان مواردی که دارای اهمیت به‌سزای بالینی هستند

■ بحث و نتیجه‌گیری

تداخل‌های دارویی امروزه از اهمیت ویژه‌ای برخوردار هستند، در این زمینه تداخل‌های دسته Major که معمولاً تداخل‌های دارویی با عوارض جدی و شدید هستند لازم است با دقت بیشتری مدنظر قرار گیرند. با وجود این که با دانستن اطلاعات فارماکولوژیک می‌توان بسیاری از تداخل‌ها را پیش‌بینی نمود اما در بسیاری از موارد نیز نمی‌توان از آن‌ها پیشگیری نمود. بنابراین، آگاهی از نوع تداخل، مکانیسم و روش پیشگیری آن می‌تواند کمک شایانی در درمان بیماری‌ها نماید. در این زمینه داروساز به لحاظ آشنایی با فارماکودینامی و فارماکوکینتیک داروها می‌تواند راهنمای خوبی برای پزشکان و سایر تجویزکنندگان دارو باشد.

در واقع، تداخل‌های دارویی یکی از خطاهای دارویی محسوب می‌شوند، بررسی تداخل‌های

مداخله‌های آموزشی مؤثر و مناسب با هدف ارتقای دانش و توجه پزشکان در خصوص تداخل‌های دارویی، به‌ویژه متخصصان قلب و عروق و در رتبه‌های بعد متخصصان مغز اعصاب، اعصاب و روان و روماتولوژی، لازم است در نظر گرفته شود.

منابع

1. Oato DM, Alexander GC, Conti RM, Johnson M, Schumm P, Lindau ST. Use of prescription and over-the-counter medications and dietary supplements among older adults in the United States. *J Am Med Assoc* 2008; 300(24): 2867-2878.
2. Obreli Neto PR, Nobili A, de Lyra DP, Jr., Pilger D, Guidoni CM, de Oliveira Baldoni A. Incidence and predictors of adverse drug reactions caused by drug-drug interactions in elderly outpatients: a prospective cohort study. *Journal of pharmacy & pharmaceutical sciences: a publication of the Canadian Society for Pharmaceutical Sciences, Societe canadienne des sciences pharmaceutiques* 2012; 15(2): 332-343.
3. Sutter C HW. *Integrated pharmacology update*. New York: Elsevier mosby; 2005.
4. Hardman JG LL, Gilman AG. *Goodman and Gilman's: The pharmacological basis of the therapeutics*; 2006.
5. Lehmann CU, Conner KG, Cox JM. Provider error prevention: online total parenteral nutrition calculator. *Proceedings / AMIA Annual Symposium AMIA Symposium*; 2002: 435-439.
6. Bates DW, Boyle DL, Vander Vliet MB, Schneider J, Leape L. Relationship between medication errors and adverse drug events. *J Gen Inter Med* 1995; 10(4): 199-205.
7. Johnson JA, Bootman JL. Drug-related morbidity and mortality. A cost-of-illness model. *Arch Inter Med* 1995; 155(18): 1949-1956.
8. Stucky ER. American Academy of Pediatrics Committee on D, American Academy of Pediatrics Committee on Hospital C. Prevention of medication errors in the pediatric inpatient setting. *Pediatrics* 2003; 112(2): 431-436.

را مدنظر قرار داد و از طریق آموزش و بازآموزی از بروز آن‌ها جلوگیری نمود. در عین حال داروسازان می‌توانند با تسلط بر اطلاعات فارماکوکینتیک و فارماکودینامیکی راهنمای خوبی برای پزشکان و سایر فعالان تیم درمان باشند. البته، حضور و مشاوره داروساز به هیچ عنوان نافی ضرورت تسلط همکاران پزشک بر تداخل‌های داروهای دارای محدوده درمانی باریک (همانند تئوفیلین، وارفارین، دیگوکسین و ...) نمی‌باشد.

در نسخه‌های مورد مطالعه در دو داروخانه مذکور، به‌نظر می‌رسد سه عامل تخصص قلب و عروق، سن بالا و پلی‌فارمسی با وقوع تداخل‌های دارویی ارتباط داشته‌اند. از طرفی، تداخل‌های دارویی بین نسخه‌های متخصصان بیش از نسخه‌های پزشکان عمومی بود. هم‌چنین به‌نظر می‌رسد در نسخه‌های داروخانه ۱۳ آبان به‌دلیل ارجاع نسخه‌های تخصصی، تعداد کل تداخل‌ها و هم‌چنین تداخل‌های مهم بیشتر از داروخانه شهید عابدینی بوده است.

با توجه به این مهم که تداخل‌های دارویی در نسخه‌های نوشته شده توسط متخصصان قلب و عروق دارای فراوانی بیشتری می‌باشد و حدود ۶۰-۷۰ درصد پر تداخل‌ترین داروها، به داروهای قلبی - عروقی تعلق دارند، نسخ حاوی این داروها باید به‌طور ویژه‌ای از لحاظ تداخل دارویی مورد توجه قرار گیرند. بنابراین، بر اساس این نتایج، پیشنهاد می‌شود نسخه‌های داروهای قلبی - عروقی به‌ویژه در بیماران با سن بالا و دارای تعداد اقلام بیشتر با دقت بیشتری توسط داروسازان از لحاظ تداخل دارویی مورد بررسی قرار گیرند. هم‌چنین