

---

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

# Factori implicați în apariția reacțiilor adverse și monitorizarea lor

---

Doctorand **Farm. Camelia Denisa, Bucșa**

---

Conducător de doctorat **Prof. Dr. Marius Traian, Bojița**

---



**UMF**  
UNIVERSITATEA DE  
MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
IULIU HAȚIEGANU  
CLUJ-NAPOCA

# CUPRINS

<b>INTRODUCERE</b>	13
<b>STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII</b>	
<b>1. Farmacovigilența. Reacțiile adverse ale medicamentelor</b>	17
1.1. Introducere	17
1.2. Definiții	18
1.3. Clasificarea reacțiilor adverse. Diagnosticul și cauzalitatea în farmacovigilență	19
1.3.1. Clasificarea reacțiilor adverse	19
1.3.2. Diagnosticul și cauzalitatea în farmacovigilență	21
1.4. Incidența, spitalizările și costurile reacțiilor adverse	22
1.5. Evitabilitatea reacțiilor adverse	23
<b>2. Factorii ce contribuie la apariția reacțiilor adverse la medicamente</b>	25
2.1. Factori farmacocinetici și factori farmacodinamici	25
2.1.1. Factori farmacocinetici	25
2.1.2. Factori farmacodinamici	27
2.2. Comorbidități asociate	27
2.3. Condiții fiziologice speciale	28
2.4. Interacțiuni medicament-medicament	30
2.4.1. Interacțiuni medicamentoase farmacocinetice	30
2.4.2. Interacțiuni medicamentoase farmacodinamice	35
2.4.3. Interacțiuni medicamentoase în practica medicală	36
2.4.4. Factori de risc pentru apariția interacțiunilor medicamentoase	37
2.5. Interacțiuni medicament-aliment	38
2.6. Stilul de viață	39
2.7. Variabilitatea genetică	40
2.8. Aderența la tratament	42
2.9. Erori de medicație	43

---

## **CONTRIBUȚIA PERSONALĂ**

<b>1. Ipoteza de lucru/obiective</b>	47
<b>2. Studiul 1 - Identificarea factorilor care cauzează apariția reacțiilor adverse în cazul pacienților spitalizați</b>	49
2.1. Introducere	49
2.2. Ipoteza de lucru	52
2.3. Material și metodă	52
2.4. Rezultate	55
2.5. Discuții	67
2.6. Concluzii	78
<b>3. Studiul 2 - Prevalența interacțiunilor medicamentoase potențiale în terapia pacienților farmaciei comunitare</b>	79
3.1. Introducere	79
3.2. Ipoteza de lucru	80
3.3. Material și metodă	80
3.4. Rezultate	81
3.5. Discuții	86
3.6. Concluzii	90
<b>4. Studiul 3 - Interacțiunile medicamentoase la pacienții spitalizați</b>	93
5.1. Introducere	93
5.2. Ipoteza de lucru	94
5.3. Pacienți și metodă	94
5.4. Rezultate	97
5.5. Discuții	104
5.6. Concluzii	119
<b>5. Concluzii generale (sinteză)</b>	121
<b>6. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei</b>	125
<b>REFERINȚE</b>	127
<b>ANEXĂ</b>	137

## Introducere

Siguranța pacientului și utilizarea în siguranță a medicamentelor sunt elemente prioritare în medicina modernă. Ele sunt de maximă importanță în dezvoltarea de politici de sănătate cu efecte optime asupra pacientului, dar și pentru prevenția și controlul eficient a unui spectru larg de afecțiuni, precum și reducerea suferințelor și costurilor asociate acestora.

În scopul evitării reacțiilor adverse este nevoie de înțelegerea mecanismelor prin care apar aceste reacții și a factorilor care determină apariția acestora. Acești factori pot diferi substanțial în funcție de populația inclusă, dar și de țara în care are loc studiul respectiv. Datorită variațiilor dintre sistemele de sănătate din țări diferite, rezultatele obținute în studii din anumite state nu pot fi extrapolate altora. Medicamentele care sunt autorizate, comercializate și subvenționate în unele țări, precum și obiceiurile de prescriere pot fi foarte diferite în alte țări.

Anterior cercetării de față, la Centrul de Cercetări privind Informarea asupra Medicamentului (CCIM) din cadrul Universității de Medicină și Farmacie "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca, au fost efectuate studii de determinare și caracterizare a reacțiilor adverse în cadrul proiectului de cercetare "Sistem informatic pentru identificarea și caracterizarea reacțiilor adverse detectate prin monitorizarea intensivă a pacienților spitalizați având ca scop utilizarea rațională a medicamentelor" (INFORAD), proiect finanțat de Unitatea Executivă pentru Finantarea Invatamantului Superior, a Cercetării, Dezvoltării și Inovării (UEFISCDI). Realizarea acestui proiect a implicat crearea unei baze de date, care a stocat reacții adverse identificate prin monitorizarea intensivă a pacienților spitalizați.

Un prim obiectiv al cercetării doctorale de față a fost analiza retrospectivă, a factorilor care au contribuit la apariția reacțiilor adverse cuprinse în baza de date menționată anterior. Se dorește obținerea unei cuantificări a acestor factori.

Obiectivul secundar al cercetării doctorale a fost investigarea suplimentară retrospectivă și prospectivă a factorului predominant care a contribuit la apariția reacțiilor adverse stocate în baza de date, factor identificat în cercetarea obiectivului primar.

Cercetarea de față atrage atenția asupra factorilor care contribuie la apariția reacțiilor adverse în țara noastră, în contextul practicilor medicale curente. Publicarea și apoi utilizarea acestor rezultate pot sta la baza dezvoltării unor programe de identificare și evitare a erorilor de medicație în folosul pacientului, dar și a sistemului de sănătate.

---

## **Ipoteza de lucru/obiective**

Cercetarea doctorală de față a pornit de la rezultatele unui studiu efectuat la Centrul de Cercetări privind Informarea asupra Medicamentului (CCIM), care arăta că 5,07% din pacienții spitalizați au suferit cel puțin o RA și 2,04% din pacienți au fost spitalizați datorită reacțiilor adverse.

S-a emis astfel ipoteza că mare parte din reacțiile adverse ale pacienților spitalizați s-au manifestat prin contribuția unor factori care pot precipita sau chiar pot cauza o RA. Pentru a preveni și a reduce riscul apariției reacțiilor adverse la medicamente este necesară cunoașterea factorilor care conduc la apariția lor și investigarea lor atentă.

S-a urmărit analizarea reacțiilor adverse colectate în baza de date în studiul menționat anterior, precum și identificarea factorilor care determină reacții adverse în scopul prevenirii acestora.

Dintre factorii identificați în urma analizării acestor reacții adverse, se va investiga ulterior factorul de risc care a condus la apariția celor mai multe reacții adverse.

Publicarea rezultatelor acestei cercetări ar putea contribui la dezvoltarea unei strategii de evitare a reacțiilor adverse și a consecințelor negative ale acestora.

## **Studiul 1. Identificarea factorilor implicați în apariția reacțiilor adverse în cazul pacienților spitalizați**

### **Ipoteza de lucru/Obiective**

Studiul de față a pornit de la ipoteza că mare parte din reacțiile adverse ale pacienților spitalizați s-au manifestat datorită contribuției unor factori care pot precipita sau chiar pot cauza o RA. Pentru a preveni și reduce riscul apariției reacțiilor adverse la medicamente este necesară cunoașterea factorilor care conduc la apariția acestora. Plecând de la examinarea fișelor pacienților care au prezentat o RA se urmărește caracterizarea reacțiilor adverse înregistrate în baza de date și identificarea factorilor precipitanți sau cauzatori ai reacțiilor adverse în scopul prevenirii acestora.

### **Rezultate și Discuții**

În cazul unui număr relativ mare de reacții adverse (108, reprezentând 43% din totalul reacțiilor adverse) au putut fi identificați factori ce au contribuit sau au determinat apariția acestora, rezultatul fiind ușor mai crescut decât datele din literatură (în medie de 35,2%).

Factorii implicați în apariția reacțiilor adverse au fost organizați în două mari categorii: legați de prescrierea inadecvată a medicamentelor (37% din totalul reacțiilor

adverse) și factorii legați de pacient (5,97%). În plus au fost identificate și cazurile de monitorizare inadecvată (4,4%) precum și alți factori (4,4%).

*Factorii legați de prescrierea medicamentului* au reprezentat 71,54% dintre factorii identificați. Este un procent mare, care poate fi explicat prin faptul că *interacțiunile medicamentoase* (IM) au o incidență foarte mare în studiul de față. Astfel, în cazul a 56 de reacții adverse (22,31% din numărul total de reacții adverse) interacțiunile medicamentoase au contribuit sau au determinat apariția acestora, procent mult mai mare decât cel găsit de Pirmohamed et al. (16,6%). Procentul de interacțiuni medicamentoase responsabile de apariția unor reacții adverse evitabile este de asemenea cel mai mare găsit în literatură, media fiind de 2,8% din reacțiile adverse ce pot fi prevenite comparativ cu 50%, determinate în acest studiu.

Merită menționat faptul că aproximativ 84% din interacțiunile medicamentoase care au fost responsabile de apariția unor reacții adverse, au condus la reacții adverse grave (în 2 cazuri au pus în pericol viața pacientului, în 23 de cazuri au condus la spitalizare și în 22 de cazuri la prelungirea spitalizării).

Din categoria factorilor legați de prescrierea medicamentului, *dozele inadecvate* au fost responsabile de 18,27% din reacțiile adverse cu factori identificați și de 17,60% din reacțiile adverse evitabile și potențial evitabile, procent mai scăzut decât în literatură (medie de 22,4% din reacțiile adverse evitabile). În toate cazurile a fost vorba de administrarea unei doze mai mari decât cea recomandată sau neajustarea dozei. Cazurile de *pacienți cu alergii* în antecedente sau cu o *RA similară* apărută anterior sunt probabil singurele în care reacțiile adverse de tip B pot fi prevenite. În studiul de față au existat 7 astfel de cazuri (4 RA în cazul unor *pacienți cu alergii în antecedente la același medicament* sau reacție încrucișată și 3 de *reacții adverse similare apărute anterior*). Printre reacțiile adverse s-au numărat reacția anafilactică, angioedemul și hepatita colestatică, reacții adverse grave ce ar fi putut fi prevenite printr-o anamneză amănunțită a istoricului medical al pacientului.

Au mai fost identificați factori cauzatori/precipitanți în cazul pacienților care au utilizat un *medicament contraindicat* sau care au primit o *recomandare inadecvată*.

Dintre *factorii legați de pacient* cea mai mare pondere a avut-o *automedicația*, 10 cazuri (9,26% din reacțiile adverse cu factori identificați) de reacții adverse fiind cauzate de medicamente utilizate fără recomandare. Dintre aceste cazuri, 8 au fost grave (au condus la spitalizarea pacientului), toate reacțiile adverse fiind cauzate de medicamente AINS sau analgezice. *Non-aderența la tratament* este unul din factorii ce pot cauza adesea reacții adverse, însă cercetarea de față a arătat un număr foarte mic de RA datorate acestui factor, ceea ce sugerează însă că este posibil ca pacienții să nu fi relatat adevărul referitor la modul în care au utilizat medicamentele, ci poate mai mult modul în care știau ca ar trebui să le utilizeze. Pentru determinarea cât mai obiectivă a acestor date este nevoie de o cercetare ulterioară cu o metodologie prin care pacientul să fie stimulat să spună adevărul.

---

Un alt factor identificat în cazul a 11 pacienți a fost *monitorizarea inadecvată*, în mare parte în cazul reacțiilor adverse ale acenocumarolului.

## **Concluzii**

În cercetarea de față, cel mai important factor ce a condus la apariția reacțiilor adverse a fost reprezentat de interacțiunile medicamentoase. Eforturile educaționale pentru îmbunătățirea prescrierii prin evitarea interacțiunilor medicamentoase trebuie dublate de modernizarea sistemului de sănătate prin implementarea de soluții computerizate de prescriere ce semnalează incompatibilitățile medicamentoase. Această soluție este una cu rezultate dovedite în creșterea calității terapiei în toate unitățile medicale în care a fost implementată.

## **Studiul 2. Prevalența interacțiunilor medicamentoase potențiale în terapia pacienților farmaciei comunitare**

### **Ipoteza de lucru/Obiective**

Rezultatele studiului anterior au arătat că 22,31% dintre reacțiile adverse identificate în cazul pacienților spitalizați au fost determinate de interacțiuni medicamentoase. Aproximativ 84% dintre IM identificate au avut ca și consecință reacții adverse grave, dintre care aproximativ jumătate au rezultat în spitalizarea pacientului.

Obiectivul studiului a fost determinarea prevalenței IM potențiale în prescripțiile pacienților în ambulator prin verificarea prescripțiilor medicale din farmacia comunitară pe parcursul unei luni.

### **Rezultate și Discuții**

Studiul de față a arătat că IM potențiale au o prevalență mare în terapia pacienților din ambulatoriu (care se prezintă la farmacia comunitară), 117 (48,15%) dintre pacienți având în terapie asocieri de medicamente care interacționează, fiind supuși riscului de a dezvolta reacții adverse sau scăderea efectului terapeutic datorită interacțiunilor medicamentoase. Acest procent este mai mic decât în cazul pacienților evaluați în ambulator din Mexic (80%), dar mai mare decât în cazul pacienților din Elveția (30% din pacienți prezintă IM potențiale la internarea în spital și 23% din prescripțiile eliberate la consultațiile medicilor de familie includ IM potențiale).

Referitor la prevalența prescripțiilor care conțin cel puțin o IM potențială, rezultatele de față arată că în 106 (42,063 %) dintre prescripții s-au identificat IM potențiale. Rezultatele obținute de Buurma et al. în farmaciile comunitare din Olanda sunt mult diferite, aici doar în 6% din totalul prescripțiilor medicale au fost identificate IM potențiale. O explicație pentru aceste rezultate poate fi faptul că în

Olanda este implementat un sistem electronic de prescripție, atât în cabinetele medicilor prescriptori cât și în farmacii, care generează alerte atunci când se identifică o interacțiune medicamentoasă.

Medicamentele cele mai implicate în interacțiuni medicamentoase potențiale în acest studiu au fost diureticele (N=79 IM potențiale), inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) (N=75 IM potențiale) și beta-blocantele (N=61 IM potențiale). Aceasta nu este o surpriză având în vedere faptul că medicamentele active pe sistemul cardiovascular au fost cele mai prescrise medicamente (63,4% din totalul medicamentelor prescrise). IM potențială cea mai frecventă în acest studiu a fost combinația dintre *IECA și diuretice* - în 54 de cazuri, reprezentând aproximativ 22,22% din totalul pacienților. Combinația dintre IECA și diuretice poate conduce la disfuncții renale, tulburări electrolitice și hipotensiune.

Combinația dintre *beta-blocante și blocante ale canalelor de calciu-dihidropiridine*, a fost identificată în cazul a 31 pacienți, putând avea ca rezultat hipotensiune și/sau bradicardie. A treia IM potențială din punct de vedere al frecvenței, a fost combinația *IECA și AINS*.

Consecințele acestor IM potențiale pot diferi foarte mult, de la a nu se manifesta prin efecte nedorite și până la morbiditate și chiar mortalitate. Multe dintre IM potențiale sunt discutate în literatura de specialitate, cu toate acestea nu toate sunt relevante din punct de vedere clinic, doar o parte dintre ele ajungând să determine apariția unor reacții adverse sau a scăderii efectului terapeutic.

## Concluzii

Studiul de față a arătat că IM potențiale au o prevalență mare în terapia pacienților farmaciei comunitare, și că este necesară adoptarea de măsuri care să scadă această prevalență, în scopul prevenirii reacțiilor adverse sau a altor consecințe negative ale interacțiunilor medicamentoase.

Pentru determinarea semnificației clinice a IM potențiale este nevoie de cercetări ulterioare.



---

## Studiul 3. Interacțiunile medicamentoase la pacienții spitalizați

### Ipoteza de lucru/Obiective

Rezultatele studiului cu care a început cercetarea doctorală de față (Studiul 1. Identificarea factorilor implicați în apariția reacțiilor adverse în cazul pacienților spitalizați) au arătat că 22,31% dintre reacțiile adverse identificate în cazul pacienților spitalizați au fost determinate de interacțiuni medicamentoase. Aproximativ 84% dintre IM identificate au avut ca și consecință reacții adverse grave, dintre care aproximativ jumătate au rezultat în spitalizarea pacientului.

În studiul anterior (Studiul 2. Prevalența interacțiunilor medicamentoase potențiale în terapia pacienților farmaciei comunitare) s-a arătat că IM potențiale au o prevalență mare în terapia pacienților farmaciei comunitare.

Plecând de la rezultatele studiilor arătate mai sus, am avut ca obiectiv investigarea măsurii în care IM potențiale apar în rândul pacienților la internare, dar și pe durata spitalizării, precum și determinarea semnificației clinice a acestor IM potențiale, și anume câte și care dintre ele contribuie la apariția reacțiilor adverse.

### Rezultate și Discuții

În literatura recentă, evaluarea interacțiunilor medicamentoase cu manifestare clinică a fost puțin studiată, majoritatea studiilor au evaluat IM potențiale, dar nu și rezultatul lor.

Metoda prospectivă de colectare a datelor utilizată în studiul de față a oferit avantajul detectării și descrierii în detaliu a reacțiilor adverse atunci când acestea apar. În România nu a mai fost realizată cercetare prospectivă a IM manifeste clinic, aceasta fiind necesară pentru o estimare corectă a fenomenului la noi în țară.

#### *IM potențiale*

Studiul de față a arătat că 238 (78%) dintre pacienții incluși au avut cel puțin o IM potențială. Prevalența pacienților cu cel puțin o IM potențială, la internare 53% (161 pacienți) și pe timpul spitalizării 71% (217 pacienți), a fost mai mare decât în cazul pacienților spitalizați din Elveția (30% la internarea în spital și 56% pe timpul spitalizării), și chiar mai mare decât a pacienților vârstnici din Olanda (25%). *Egger et al.* au scanat retrospectiv medicația a 500 de pacienți spitalizați pentru a determina prevalența IM potențiale; 48% dintre pacienți (comparativ cu 53% în cercetarea de față) au avut la internare cel puțin o IM în terapie.

În ceea ce privește numărul IM potențiale în funcție de categorie, asocierile contraindicate au fost mai multe în timpul spitalizării (16 cazuri) decât la internare (3 cazuri). Similar, numărul IM potențiale majore a fost mai mare în timpul spitalizării (164 cazuri) decât la internare (98 cazuri) și la fel în cazul IM moderate (363 cazuri la

internare/570 cazuri în timpul spitalizării) și IM minore (14 cazuri la internare/51 cazuri în timpul spitalizării).

În ceea ce privește medicamentele cel mai frecvent implicate în asocieri contraindicate sau IM potențiale majore, rezultatele din studiul de față au fost consecvente cu cele din alte studii, aspirina și alte AINS, diureticele și beta-blocantele fiind medicamentele cel mai frecvent implicate în IM potențiale.

#### *RA determinate de IM*

13 reacții adverse au apărut ca rezultat a 13 interacțiuni medicamentoase.

Dintre cei 238 de pacienți cu IM potențiale, 11 pacienți (reprezentând 4,62% din pacienții cu IM potențiale și 3,61% din numărul total de pacienți) au experimentat 13 RA determinate de 13 IM (au existat cazuri de mai multe IM care au condus la aceeași RA, dar și cazuri în care o IM a determinat mai multe RA). 5 dintre RA determinate de 6 IM au fost identificate la internare, toate fiind RA grave, care au determinat spitalizarea. 7 IM au determinat 8 RA pe timpul spitalizării pacienților, iar dintre acestea 3 au fost RA grave care au determinat prelungirea spitalizării; 1 IM a fost de severitate moderată și 6 au fost IM majore. IM moderată nu a cauzat o RA gravă.

Dintre cele 13 RA detectate ca rezultat al IM, 7 RA au avut o cauzalitate probabilă, 5 RA – posibilă și una relativă. O RA improbabilă a fost exclusă.

#### *Analiza statistică*

La introducerea datelor colectate într-un model statistic, *analiza univariată* a arătat că există asocieri semnificative statistic între RA determinate de IM și multe dintre variabilele incluse în analiză, având OR neajustat cuprins între 1,07 (durata spitalizării) și 7,39 (insuficiența cardiacă congestivă).

La includerea tuturor variabilelor în *analiza multivariată* și ajustarea OR, doar două din variabile au păstrat semnificația statistică, medicamentele cardiovasculare administrate în timpul spitalizării și durata mai lungă a spitalizării.

## **Concluzii**

Prevalența interacțiunilor medicamentoase potențiale a fost mai mare pe timpul spitalizării decât la internare, și la fel a fost și numărul de medicamente prescrise. Reacțiile adverse determinate de interacțiuni medicamentoase au fost mai prevalente pe timpul spitalizării decât la internare.

Un număr relativ mic de reacții adverse au rezultat din interacțiunile medicamentoase, dar majoritatea au fost reacții adverse grave și foarte importante, au fost reacții adverse evitabile.

Variabilele asociate cu apariția RA care au la bază interacțiuni medicamentoase au fost existența în terapie a medicamentelor cardiovasculare și perioada mai lungă a spitalizării.

---

## Concluzii generale

Cercetarea de față a arătat că reacțiile adverse ale pacienților spitalizați înregistrate în baza de date a CCIM, au condus la morbidități și chiar punerea în pericol a vieții pacientului.

Dintre medicamentele suspectate pentru apariția reacțiilor adverse, acenocumarolul este pe primul loc, cu cele mai multe reacții adverse raportate, majoritatea fiind evitabile. Monitorizarea atentă a pacientului cu terapie anticoagulantă ar avea un efect benefic semnificativ în efortul de reducere a reacțiilor adverse medicamentoase și de minimizare a consecințelor nefaste ale acestora asupra pacienților și asupra sistemului de sănătate. Factorul implicat în cea mai mare măsură în apariția reacțiilor adverse din baza de date au fost interacțiunile medicamentoase.

Investigarea ulterioară a interacțiunilor medicamentoase a arătat că IM potențiale au o prevalență mare în terapia pacienților farmaciei comunitare. Medicamentele cele mai implicate în IM potențiale sunt diureticele, IECA și beta-blocantele, iar asocierile IECA și diuretice, beta-blocante și blocanți ai canalelor de calciu și IECA și AINS au fost IM potențiale cele mai prevalente.

Prevalența IM potențiale a fost mare și în rândul pacienților spitalizați, mai mare pe durata spitalizării decât la momentul internării. Un număr relativ mic de reacții adverse au rezultat din interacțiunile medicamentoase potențiale identificate, dar majoritatea au fost reacții adverse grave și evitabile.

Factorii asociați cu apariția RA determinate de interacțiuni medicamentoase au fost existența în terapie a medicamentelor cardiovasculare și perioada mai lungă a spitalizării.

Deși concluziile cercetării de față nu pot fi generalizate în cazul tuturor unităților medicale, ele constituie un semnal de alarmă privind necesitatea adoptării unor măsuri pentru prevenirea apariției reacțiilor adverse. Aceste măsuri ar influența pacientul în mod direct prin scăderea morbidității și mortalității datorate reacțiilor adverse și indirect prin reduceri de costuri.

O modernizare a sistemului sanitar românesc ar trebui să includă și programe care să conducă la scăderea incidenței reacțiilor adverse, în beneficiul pacientului în primul rând, dar și al sistemului sanitar prin reducerea costurilor. Pentru aceasta, o intervenție binevenită ar fi asupra factorului care determină apariția reacțiilor adverse în cea mai mare măsură, și anume interacțiunile medicamentoase. Interacțiunile medicamentoase sunt de obicei evitabile prin cunoașterea mecanismului de acțiune. Conștientizarea importanței interacțiunilor medicamentoase și recunoașterea celor mai comune dintre ele prin utilizarea ghidurilor și a sistemelor computerizate de detectare, ar fi măsuri importante de evitare a interacțiunilor medicamentoase și a consecințelor negative ale acestora.

---

SUMMARY OF THE DOCTORAL THESIS

# Factors contributing to adverse drug reactions and their monitoring

---

PhD Student **Camelia Denisa Bucşa**

---

Scientific supervisor **Professor Marius Traian Bojiţa, PhD**

---



**UMF**  
UNIVERSITATEA DE  
MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
IULIU HAȚIEGANU  
CLUJ-NAPOCA

# TABLE OF CONTENTS

<b>INTRODUCTION</b>	13
<b>REVIEW OF THE LITERATURE</b>	
<b>1. Pharmacovigilance. Adverse drug reactions</b>	17
1.1. Introduction	17
1.2. Definitions	18
1.3. Clasification of adverse drug reactions. Diagnostic and causality in pharmacovigilance	19
1.3.1. Clasification of adverse drug reactions	19
1.3.2. Diagnostic and causality in pharmacovigilance	21
1.4. Incidence,hospitalizations and costs of adverse drug reactions	22
1.5. Evitability of adverse drug reactions	23
<b>2. Factors contributing to adverse drug reactions and their monitoring</b>	25
2.1. Pharmacokinetic and pharmacodinamic factors	25
2.1.1. Pharmacokinetic factors	25
2.1.2. Pharmacodinamic factors	27
2.2. Comorbidities	27
2.3. Special fiziologic conditions	28
2.4. Drug-drug interactions	30
2.4.1. Pharmacokinetic drug-drug interactions	30
2.4.2. Pharmacodinamic drug-drug interactions	35
2.4.3. Drug-drug interactions in medical practice	36
2.4.4. Risk factors for drug-drug interactions	37
2.5. Food-drug interactions	38
2.6. Lifestyle	39
2.7. Genetic variability	40
2.8. Adherence to treatment	41
2.9. Medication errors	43

**PERSONAL CONTRIBUTIONS**

<b>1. Aims</b>	47
<b>2. 1st Study – Identification of the factors causing adverse drug reactions in hospitalized patients</b>	49
2.1. Introduction	49
2.2. Work hypothesis	52
2.3. Material and method	52
2.4. Results	55
2.5. Discussions	67
2.6. Conclusions	78
<b>3. 2nd Study – The prevalence of potential drug-drug interactions in the therapy of community pharmacy’s patients</b>	79
3.1. Introduction	79
3.2. Work hypothesis	80
3.3. Material and method	80
3.4. Results	81
3.5. Discussions	86
3.6. Conclusions	90
<b>4. 3rd Study – Drug-drug interactions in hospitalized patients</b>	93
5.1. Introduction	93
5.2. Work hypothesis	94
5.3. Patients and method	94
5.4. Results	97
5.5. Discussions	104
5.6. Conclusions	119
<b>5. General conclusions</b>	121
<b>6. Originality of the thesis</b>	125
<b>REFERENCES</b>	127
<b>ANEX</b>	137

---

# Introduction

Patient safety and safe use of medicines are priority issues in modern medicine. They are of utmost importance in the development of health policies with optimal effects for the patient, but also for prevention and effective control of a broad spectrum of diseases and reducing suffering and costs associated with them.

In order to prevent adverse drug reactions it is needed to understand the mechanisms by which these occur and the factors that cause them. These factors can vary substantially depending on the population included, and the country in which the trial is taking place. Due to variations between the health systems of different countries, the results obtained in studies of certain countries can not be extrapolated to others. Drugs that are approved, marketed and subsidized and prescribing habits can be very different between countries.

Studies have been conducted prior to this research, to determine and characterize adverse reactions at the Drug Information Research Center (DIRC) of the University of Medicine and Pharmacy "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca, in the research project "Computerized system for identifying and characterizing side effects detected by intensive monitoring of hospitalized patients for rational drug use" (INFORAD) funded by the National Centre of Programs Management (UEFISCDI). This project involved creating a database, which stored adverse drug reactions identified through intensive monitoring of hospitalized patients.

The first objective of the present doctoral research was a retrospective analysis of the factors that have contributed to the adverse drug reactions (ADRs) comprised in the database, aiming to obtain a quantification of these factors.

The secondary objective was to further investigate, retrospectively and prospectively the predominant factor that contributed to the adverse reactions stored in the database, previously identified in the research.

Present research points out to the factors that contribute to ADRs in our country, in the context of current medical practices. Publication and further use of these results can provide a basis for the development of programs for identifying and avoiding medication errors for patient's and health system's benefit.

## **Work hypothesis/Objectives**

The present doctoral research was based on the results of a study conducted at the Drug Information Research Center (DIRC), which showed that 5.07% of hospitalized patients had at least one adverse drug reaction and 2.04% of patients were hospitalized due to ADRs.

The hypothesis that part of inpatient's ADRs have been manifested with the contribution of factors that may precipitate or may cause ADRs, was the trigger to identify these factors in order to prevent and reduce the risk of ADRs.

The aim was to analyze the ADRs registered in the database and to identify the precipitating factors of ADRs.

Out of the factors identified by analyzing these ADRs it will be further investigated the one that led to the emergence of most of the ADRs.

### **1st Study - Identification of the factors causing adverse drug reactions in hospitalized patients**

#### **Work hypothesis/Objectives**

Present study was based on the assumption that most of the ADRs stored into the database occurred in hospitalized patients due to the contribution of some factors. In order to prevent and reduce the risk of ADRs is necessary to know the factors that contributed to their manifestation. Starting from analyzing the medical records of the patients who presented ADRs, the aim of this study was to identify causal factors of the ADRs.

#### **Results and Discussions**

For a relatively large number of ADRs (108, representing 43% of all ADRs stored into the database) have been identified factors that contributed or led to their emergence, results being slightly higher than those reported in the literature (average of 35.2 %).

Factors involved in ADRs have been organized into two broad categories, related to inappropriate prescribing of drugs (37% of all ADRs) and patient related factors (5.97%). Cases of inadequate monitoring (4.4%) and other factors (4.4%) were also identified.

*Prescribing related factors* represented 71.54% of the identified factors. It is a high percentage that can be explained by the fact that drug-drug interactions (DDIs) have a very high incidence in this study. Thus, in the case of 56 ADRs (22.31% of the



---

total number of ADRs), DDIs contributed or have led to ADRs in a much higher percentage than that found by Pirmohamed et al. (16.6%). The percentage of DDIs responsible for the occurrence of preventable ADRs is also the highest found in the literature, an average of 2.8% of preventable adverse events compared with 50% in the present study (52 avoidable or potentially avoidable ADRs being DDI - driven cases).

Is worth noting that in this study approximately 84% of DDIs have been responsible for the occurrence of serious ADRs (in 2 cases endangered the patient's life, in 23 cases resulted in hospitalization and in 22 cases the prolonged hospitalization).

Of the category of *prescribing related factors, inadequate doses* were responsible for 18.27% of ADRs with identified factors and for 17.60% of preventable and potentially preventable ADRs, percentage lower than found in the literature (average of 22.4 % of preventable ADRs). In all cases it was the case of higher doses than recommended or non-adjustment. Cases of patients with a *history of allergy* or a *history of similar ADR* are probably the only type B ADRs that can be prevented. In this study there were seven such cases (4 ADRs in patients with a history of allergy to the same drug or cross-reactivity and 3 patients with similar ADRs previously occurred). This category included anaphylactic reaction, angioedema and cholestatic hepatitis, serious ADRs that could have been prevented by a thorough reviewing of the patient's medical history.

Receiving a *contraindicated drug* or an *inappropriate recommendation* have also been identified as causative factors of ADRs.

Among the *patient related factors*, the highest rate was for the self-medication in 10 cases (9.26% of ADRs with identified factors). Of these cases, 8 were serious ADRs (leading to hospitalization) caused by NSAIDs or analgesics. Non-adherence to treatment is one of the factors that can often cause ADRs, but the present study showed a very small number of ADRs due to this factor. This could be explained by the fact that it is possible that patients did not tell the truth about how they used drugs, but perhaps more how they should have used them. For more objective determination of such data further research is required, with a method by which the patient is encouraged to tell the truth.

Another factor identified for 11 patients was *inadequate monitoring*, mainly for adverse effects of acenocoumarol.

## Conclusions

DDIs were the most important factor leading to ADRs. Educational efforts to improve drug prescribing by avoiding DDIs must be accompanied by the modernization of the health system through the implementation of computerized prescribing programs that signal drug incompatibilities. This solution is one with

proven results in increasing the quality of treatment in all health facilities that has been implemented.

## **2nd Study – The prevalence of potential drug-drug interactions in the therapy of community pharmacy’s patients**

### **Work hypothesis/Objectives**

The results of the previous study showed that 22.31% of the ADRs identified in hospitalized patients were DDI-driven. Approximately 84% of DDI-driven ADRs were serious, of which about half have resulted in hospitalization.

The aim of this study was to determine the prevalence of potential DDIs in outpatient’s prescriptions from community pharmacy within a month.

### **Results and Discussions**

This study confirmed the hypothesis that potential DDIs have a high prevalence in outpatient’s therapy (as assessed in community pharmacy’s prescriptions). 117 (48.15%) patients’ therapy contained combinations of drugs that interact, patients being at risk of developing ADRs or decreased therapeutic effect due to DDIs. This percentage is lower than in ambulatory patients evaluated in Mexico (80%), but higher than patients in Switzerland (30% of patients have potential DDIs at admission and 23% of prescriptions issued by the general practitioner include potential DDIs).

Regarding the prevalence of prescriptions containing at least one potential DDI, the present results show that in 106 (42.063%) of the prescriptions have been identified potential DDIs. The results of Buurma et al. in community pharmacies in the Netherlands are much different, only in 6% of all prescriptions were identified potential DDIs. One explanation for these results may be that the Netherlands implemented an electronic prescription, in both offices of prescribers and pharmacies, that generate alerts when it identifies a drug interaction.

The drugs most involved in potential DDIs in this study were diuretics (N = 79 potential DDIs), angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors (N = 75 potential DDIs) and beta-blockers (N = 61 potential DDIs). This is not surprising given the fact that drugs active on the cardiovascular system were the most prescribed drugs (63.4% of all prescription drugs). The most common potential DDI was the combination of ACE inhibitors and diuretics - in 54 cases, representing approximately 22.22% of all patients. The combination of ACE inhibitors and diuretics can lead to renal failure, electrolyte disturbances and hypotension.

The combination of beta-blockers and dihydropyridine calcium channel blockers, was identified for the 31 patients, potentially resulting in hypotension and / or bradycardia. The third potential DDI in terms of frequency, was the combination of an ACE inhibitor and an NSAID.

---

The consequences of these potential DDIs may differ greatly, from no clinical manifestation to ADRs resulting in morbidity and even mortality. Many of the potential DDIs are discussed in the literature, however only the ones resulting in ADRs or decrease of the therapeutic effect are clinically relevant.

## **Conclusions**

Present study showed that potential DDIs have a high prevalence in the community pharmacy's patients, and measures are needed for decreasing this prevalence, in order to prevent ADRs.

Further investigation is required to determine the clinical significance of the potential DDIs.

## **3rd Study – Drug-drug interactions in hospitalized patients**

### **Work hypothesis/Objectives**

The results of the first study (**Identification of the factors causing adverse drug reactions in hospitalized patients**) showed that 22.31% of the ADRs identified in hospitalized patients were DDI-driven. Approximately 84% of DDI-driven ADRs were serious, of which about half have resulted in hospitalization.

Previous study (**The prevalence of potential drug-drug interactions in the therapy of community pharmacy's patients**) showed that potential DDIs have a high prevalence in the community pharmacy's patients.

Based on the results of the foregoing, the objective of the present study was to investigate the extent to which potential DDIs occur in patients on admission and during hospitalization and determine the clinical significance of these potential DDIs, ie. how many and which of them are risk factors for ADRs.

### **Rezultate și Discuții**

In recent literature assessment of clinically significant DDIs has been little studied, most studies have assessed the potential DDIs but not their outcome.

The prospective method used in this study offered the advantage of detecting and describing in detail the ADRs when they occur. The prospective research of the clinically manifest DDIs, which is necessary for an accurate estimate of the phenomenon, has not been made before in Romania.

#### *Potential DDIs*

This study showed that 238 (78%) of the patients had at least one potential DDIs. The prevalence of patients with at least one potential DDI, was 53% at admission (161 patients) and 71% (217 patients) during hospitalization. The results were higher than in hospitalized patients in Switzerland (30% at admission and 56% during hospitalization), and even higher than that of older patients in the Netherlands (25%).

Egger et al. scanned the medication of 500 hospital patients to determine the prevalence of potential DDIs, 48% of patients (compared with 53% in the present study) had at least one potential DDI in their therapy at admission.

Regarding the number of potential DDIs by category, contraindicated associations were more prevalent during hospitalization (16 cases) than at admission (3 cases). Similarly, the number of major potential DDIs was higher during hospitalization (164 cases) than at admission (98 cases) and the same for moderate potential DDIs (363 cases at admission/570 cases during hospitalization) and minor potential DDIs (14 cases at admission /51 cases during hospitalization).

Regarding the drugs most frequently involved in contraindicated associations or major potential DDIs, the results of this study were consistent with those of other studies, aspirin and other NSAIDs, diuretics and beta-blockers being the drugs most frequently involved in potential DDIs.

#### *DDI-driven ADRs*

13 ADRs resulted from 13 DDIs.

Of the 238 patients with potential DDIs, 11 patients (representing 4.62% of patients with potential DDIs and 3.61% of all included patients) experienced 13 ADRs determined by 13 DDIs (there were several cases of DDIs leading to the same ADR, but also cases in which one DDI has prompted more ADRs). 5 DDI-driven ADRs were identified at admission and were all serious (led to hospitalization). 8 DDI-driven ADRs were identified during hospitalization out of which 3 were serious ADRs that led to the prolongation of hospitalization. Of the 13 DDI-driven ADRs, 7 had a probable causality relation, 5 RA - possible and one relative. An unlikely ADR was excluded.

#### *Statistic analysis*

The data collected was included in a statistical model. Univariate analysis showed that there are statistically significant associations between DDI-driven ADRs and many of the variables included in the analysis, with unadjusted OR ranging from 1.07 (length of hospital stay) and 7,39 (congestive heart failure). The inclusion of all variables in the multivariate analysis and the adjustment of OR, led to only two of the variables with statistical significance: cardiovascular drugs administered during hospitalization and length of hospital stay.

## **Conclusions**

Prevalence of potential DDIs during hospitalization was higher than at admission, and so was the number of prescription drugs. DDIs-driven ADRs were also more prevalent during hospitalization than at admission.

A relatively small number of ADRs resulted from DDIs, but most of them were serious ADRs, and a very important fact, there were preventable.

---

Variables associated with DDI-driven ADRs have been cardiovascular drug therapy and long period of hospitalization.

## **General conclusions**

This research showed that the ADRs of hospitalized patients registered in DIRC's database, were leading to morbidity and even endanger patient's life.

Of drugs suspected for ADRs, acenocoumarol comes first, with most reported ADRs, mostly avoidable. Careful monitoring of patients with anticoagulant therapy would have a significant beneficial effect in an effort to reduce the incidence of ADRs and to minimize their adverse consequences on patients and on the healthcare system.

The factor most frequently involved in ADRs comprised in the database were DDIs.

Further investigation of this factor revealed that potential DDIs have a high prevalence in prescriptions from community pharmacy. Drugs most involved in potential DDIs were diuretics, ACE inhibitors and beta-blockers. The associations of ACE inhibitors and diuretics, beta-blockers and calcium channel blockers and ACE inhibitors and NSAIDs were the most prevalent potential IM.

The prevalence of potential DDIs was high among hospitalized patients as well, during hospitalization greater than at the time of admission. A relatively small number of ADRs resulted from DDIs, but most of them were serious and preventable ADRs. Variables associated with DDI-driven ADRs have been cardiovascular drug therapy and long period of hospitalization.

Although the present findings can not be generalized to all medical units, they may be seen as a warning of the need for measures to prevent ADRs. These measures would directly influence patients' morbidity and mortality and indirectly by decreasing costs.

A modernization of the Romanian health system should include programs to decrease the incidence of ADRs for the patient's and as well for the health care system's benefit. In order to achieve this, an intervention on the factors that contribute to ADRs, and utmost on DDIs, would be welcomed. Drug interactions are usually avoidable by knowing the mechanism of action. Awareness and recognition of the most important DDIs, by using the most common drug interaction guides and computerized systems to detect them, would be an important step for avoiding their negative consequences.