نظام طبي خبير في التداخلات الدوائية من أجل الاستخدام الآمن والفعال للأدوية

م. رامونا الدريعي* د. عمار جوخدار**

الملخص

تقدم هذه الأطروحة حلاً جديداً يسمح للأطباء بمعرفة التداخلات الدوائية آخذة بالحسبان العوامل الأخرى المؤثرة مثل عمر المريض ووزنه وحالته الفيزيولوجية والمرضية. يتميز الحل بكونه تزايدياً ليس على مستوى إغناء قاعدة البيانات بالمعلومات عن التداخلات الدوائية فقط بل بقدرته على استنتاج تداخلات أكثر تعقيداً من خلال نظام خبير مدمج قادر على ذلك. إذْ يمكن للنظام استنتاج التداخلات بين الأدوية من خلال معرفته بمكوناتها ومعرفته بالتداخلات المحتملة بين المكونات أو بين العائلات الدوائية. يعمل النظام بطرائق ثلاث إذْ يستطيع تحديد هل الأدوية التي يتناولها المريض حالياً لها آثار جانبية قد تكون السبب في مرضه؟ كما أنه يستطيع تنبيه الطبيب إلى وجود تداخلات بين الأدوية التي يرغب بوصفها للمريض مع الأدوية التي يتناولها المريض حالياً أو مع الحالة المرضية أو الفيزيولوجية للمريض كما يمكنه طرح أدوية بديلة عن الأدوية التي تسبب التداخلات. كما أن الحل يقدم خدمات إضافية مثل الربط بين الاسم التجاري والاسم العلمي للدواء والعكس، والربط بين الأدوية والأمراض.

الكلمات المفتاحية: النظم الخبيرة، التداخلات الدوائية، الاستطبابات، التحذيرات، مضادات الاستطباب، الآثار الجانبية، العائلة الدوائية، المادة الفعالة، الاسم العلمي، الاسم التجاري، الحالة الفيزيولوجية، الحالة المرضية.

* أعد البحث في سياق رسالة الماجستير للمهندسة رامونا غسان الدريعي بإشراف الدكتور عمار جوخدار

** أستاذ مساعد قسم الذكاء الصنعي – كلية الهندسة المعلوماتية - جامعة دمشق

-المقدمة:

تعدُّ التداخلات الدوائية أحد الأسباب الأساسية للأخطاء الطبية. يحدث التداخل عندما يتغير تأثير الدواء بسبب وجود دواء آخر أو أكثر، أو لأسباب أخرى كالطعام أو الشراب أو بسبب بيئة كيميائية معينة. إذا قادت أحد التراكيب العلاجية إلى تغييرات غير متوقعة في حالة المريض، قد توصف بأنَّها تداخل في المعاينة الطبية لأكثر من طبيب.

نسبة الوفيات بسبب التداخلات الدوائية هي 3- 5%[1] ،من الأخطاء الطبية إذْ إنَّ عدد الأدوية كبير جداً من رتبة n، ومهما كان الطبيب بالمعرفة الكافية والاضطلاع المستمر على الأدوية الحديثة وأسمائها التجارية، فمن الصعب وخصوصاً مع اختلاف الخبرة بين الأطباء، أن يستطيع حفظها جميعها، ومعرفة تأثيراتها غير المرغوب فيها وخاصة الآثار الجانبية النادرة الحدوث مع أنواع الأدوية الأخرى كلّها.

يدخل الدواء (عنصراً غريباً) إلى العضوية ليحدث فيها التأثيرات العلاجية المفيدة والمتوقعة، والتأثيرات غير المرغوب فيها (غير المفيدة أو المزعجة)، فوصف الدواء للمريض يجب أن يأخذ بالحسبان ليس التأثيرات المفيدة فقط، بل الأخطار التي يمكن أن يحدثها في العضوية أيضاً. فالمبدأ الأساسي والرئيس في العلاج هو تحليل النسبة بين الفائدة والخطر في أثناء وصف الدواء.

لذلك نحن بحاجة إلى نظام للتداخلات الدوائية يساعد الطبيب على اتخاذ القرار المناسب.

1- أنواع الأنظمة الفعالة:

قامت المؤسسات العلمية والصناعية بالعديد من البحوث في هذا المجال:

1-1 سجلات المرضى:[7]

التي اقتصر عملها على أرشفة المعلومات الدوائية للمريض بهدف العودة إليها عند الحاجة، ولكن هذه الأنظمة لم تؤدِ أي دور مساعد للطبيب من أجل سلامة النظام الدوائي سوى ضمان الطبيب الحصول على التاريخ الدوائي الكامل للمريض.

2-1 الوصفة الدوائية الإلكترونية:[7]

التي كان الهدف منها ضمان وصول الوصفة بشكل سليم من الطبيب إلى الصيدلية، لتأكيدها من قبل الطبيب في حال وجود أدوية معينة (مسكنات الألم مثلاً)، ومن أجل وضع تاريخ الوصفة الدوائية فلا يمكن استعمالها أكثر من مرة.

3-1 نظم التداخلات الدوائية الثنائية:[7]

وهي نظم تأخذ دواءين كدخل لتعطي نتيجة التداخل بينهما، من أهم أمثلتها:

- تطوير نظام يعتمد على قواعد المعطيات للتداخلات الدوائية (Development and trial of the drug interaction data base system):[12] طُوِّرَتْ قاعدة المعطيات الخاصة بهذا النظام في مستشفى جامعة Songklanagarind، وتتضمن المعطيات الاسم العلمي، والاسم التجاري، واسم الزمرة التي ينتمي إليها، اِسْتُخْدِمَ الـAccess كقاعدة معطيات تحوي التداخلات الدوائية، واستُخدمت الاستعلامات للحصول على التداخل بين نوعين من الأدوية.
- تطوير نظام متكامل للوصفة الإلكترونية للأدوية مع التنبيه على تأثيراتها السلبية (Development of an integrated e-prescription system with adverse drug events alerts):[9] يعتمد النظام في عمله على قاعدة معطيات ساكنة مكونة من جزأين، الجزء الأول لحالة المريض، أمَّا الجزء الثاني فهو الجزء المتعلق

بالمعلومات الدوائية الذي يحتوي على: بعض نتائج الاختبارات على التداخلات الدوائية وعلى بعض مضادات الاستطباب و التحسس المحتمل حدوثها.

- نظام التداخلات الدوائية للسايتوكروم p450 (ytochrome P450 drugs interaction ystem):[10] يحتوي النظام على قوائم تأثير نظائر الأنزيم في الأدوية، يعطي النظام الأدوية التي تُستَقْلَبُ، أو يُستَقْلَبُ جزء منها بواسطة أحد نظائر الأنزيم. وبهذا نستطيع معرفة التداخلات الدوائية فقط للأدوية التي تنتج تداخلاتها عن التنافس على هذا الأنزيم.
- نظام Reax للأدوية (Drug Reax System):[11] يعتمد النظام في عمله على التقابلات الثنائية بين الدواء والأدوية التي تتداخل معه وبين الدواء والأمراض التي تتداخل معه، ويعطي التداخلات في الحالات الآتية (دواء- دواء، دواء- مرض، دواء- كحول، دواء- دخان).
- إدارة التحذيرات الناتجة عن التداخلات الدوائية في صيدليات المجتمع (Management of drug interactions alerts in community pharmacies):[4] طُوِّرَ هذا النظام في خمس عشرة صيدلية في سويسرا من قبل خمسة عشر صيدلانياً متدرباً، جُمِعَتِ المعلومات من 600 حالة مرضية يأخذون على الأقل دواءين، وجرت متابعة النتائج والتداخلات الدوائية، التي صنفت ضمن ثلاثة أنواع (غير خطيرة، متوسطة الخطورة، خطيرة). أُدْخِلَتْ 787 حالة تداخل دوائي، اِضْطُرَ في 87 حالة لمراجع ثانية أو أطباء، 55 حالة جرى فيها اللجوء إلى علاج بديل بعد استشارة الطبيب، وفي الحالة التي يكون فيها عدد الأدوية أكبر من 10 كلها نتج عنها تداخل دوائي (خطير).
- نظام المعلومات الدوائية الإلكتروني AiDKlinik (Electronic drug information system AiDKlinik):[5] يعتمد النظام على قاعدة معطيات تُحَدَّثُ مرتين شهرياً، ويحتوي حتى الآن على 64.000 دواء تقريباً، يأخذ النظام بعض العوامل المؤثرة في التداخل الدوائي (مثل الفشل الكلوي، الفشل الكبدي، الإرضاع) بالحسبان. اِخْتُبِرَ النظام في مشفى جامعة Heidelberg على 265 مريضاً في وحدة العناية المشددة على المرضى الذين يعالجون بأكثر من ثمانية أدوية يعطي النظام نتائج التداخلات الدوائية، استطاع النظام أن يخفف النتائج السلبية الناتجة عن التداخلات الدوائية بنسبة 43%، ونقص عدد الأدوية الموصوفة من أجل تجنب التداخلات الدوائية.
- نظام قواعد المعطيات للتداخلات الدوائية ودعم القرار الطبي (Computerized clinical decision support and drug interaction database):[6] يقسم هذا النظام إلى قسمين، لكل قسم منه قاعدة معطيات منفصلة عن القسم الثاني:

التاريخ المرضي للمريض: يحوي المعلومات الطبية للمريض التي يحصل عليها الطبيب من القصة المرضية التي يجب أن تؤخذ بدقة، والتي تتضمن الوصفات الدوائية السابقة والأدوية التي جرت المعالجة بها سابقاً أو تجري المعالجة بها حالياً. قاعدة معطيات التداخلات الدوائية:صُنِّفَتِ التداخلات الدوائية في هذه القاعدة في ثلاثة أنواع

(شديد الخطورة، خطر، ممكن القبول بوجوده)، تعتمد على الدواء ككل وتحوي الأدوية التجارية لشركات معينة.

- نظام خبير يعتمد على القواعد من أجل الوصفة الدوائية وطرائق الإدخال الدوائي (Implementation of rule based computerized beside prescribing and administration):[3] يتضمن النظام:

1- معلومات متكاملة عن المريض تتضمن التشخيص الأساسي لحالة المريض الجديدة، والتحسس ضد أدوية معينة، والعلاج الحالي المتبع، ووزن المريض.

2- قاموس الأدوية: يحتوي معلومات عن الأدوية الأكثر استعمالاً في المجال الكلوي والأدوية المرتبطة بها تتضمن طريقة الإعطاء، والأدوية التي يتداخل معها، ومضادات الاستطباب، والآثار الجانبية.

3- مجموعة القواعد التي تحكم الوصفة الدوائية وأمنها.

تقوم القواعد بربط المعلومات الدوائية للدواء الموصوف من قاموس الأدوية مع المعلومات المتعلقة بالمريض، وتقوم بإظهار رسائل التحذير عند حدوث أي تداخل.

- نظام تنبيه طبي للوقاية من الأذيات الناتجة عن التأثيرات السلبية للأدوية (A computer alert system to prevent injury from adverse drug events):[2] يحتوي النظام على قاعدة معطيات تتضمن المعلومات الدوائية للمريض (الأدوية التي يتناولها، والتحسس على الأدوية، ونتائج التحاليل)، الحالة التي يوجد بها فشل كلوي. قاعدة الأدوية المدخلة للأدوية التي استعملت في الوصفات الطبية في جامعة هارفرد، وجرى تأكيد هذه المعلومات وتعديلها من قبل مجموعة من الأطباء والصيادلة العاملين في الجامعة بناء على الخبرة، وبناء على عدد المرات التي خالف بها الطبيب التحذير المعطى من قبل النظام. طُبِّقَ النظام في مشفى تعليمي يحوي 650 سريراً في فينيكس مدة ستة أشهر، واِخْتُبِرَتْ 1116 حالة، أعطى 569 (53%) حالة إنذار، 265 (44%) حالة منها كانت غائبة عن ذهن الطبيب.

2 - محدوديات النظم السابقة ومشكلاتها:

2-1 دقة النموذج:

وذلك عندما قامت بالاعتماد على نماذج تعتمد على الأدوية دون الاعتماد على المادة الفعالة.

تعتمد الأنظمة السابقة على قواعد معطيات تقليدية ومن ثَمَّ:

2-2 القدرة على التحديث بسرعة:

إذْ إنَّ إضافة أي دواء جديد أو حذفه يتطلب جهداً وتغييراً بشكل واسع على قاعدة المعطيات بسبب الاعتماد على التقابلات الثنائية بين التداخلات، أمَّا بالنسبة إلى عملية الحذف فهي تتطلب البحث عن كل ارتباط للدواء ضمن قاعدة المعطيات من أجل الوصول إلى تداخلاته جميعها وحذفها بالاتجاهين.

2-3 السرعة في الأداء:

عدد الأدوية كبير جداً ومن ثَمَّ فإن الزمن اللازم للمرور في كل مرة على الأدوية جميعها كبير نسبياً وقد يسبب المشكلات في حال كان عدد الأدوية المراد فحصها كبيراً، فمن أجل 10 أدوية سيقوم النظام بـ 10! = 3628800

عملية مقارنة وبحث في قاعدة المعطيات التي ستتطلب وقتاً من أجل الوصول إلى الحل.

2-4 الديناميكية في المعالجة:

تعتمد غالبية الأنظمة في طريقة المعالجة على الدواء ككل، مما يؤدي إلى غياب النتائج في حال وجود دواء جديد لم تتم إضافته بعد أو وجود نقص في المعلومات الدوائية، فمثلاً إذا قامت إحدى الشركات المصنعة بإنتاج دواء يتكون من مادة فعَّالة قديمة إي إنَّ الدواء موجود لشركة أخرى وباسم آخر، فإن النظام سيكون عاجزاً عن معرفة تداخلاته الدوائية.

2-5 العوامل المؤثرة في المعالجة:

لم تعالج غالبية الأنظمة السابقة حالة المريض التي تؤدي دوراً مهماً في اختيار الدواء الأمثل، أو التي قد تكون هي المسبب الأساسي للمرض.

2-6 التفاعل مع الطبيب:

لم تعالج غالبية الأنظمة السابقة حلولاً بديلةً للدواء المطروح أو للعلاجات السابقة بهدف التقليل من احتمالات التداخلات الدوائية، أو بهدف معرفة إذا كان المرض أو العرض الذي يعاني منه المريض ناتجاً عن أحد العلاجات الحالية للمريض، ومن ثَمَّ إمكانية استبداله بدواء آخر أكثر تلاؤماً مع حالة المريض المرضية أو الفيزيولوجية أو العمرية، أو أي حالة أخرى قد تؤثر في العلاج الدوائي.

2-7 سهولة الاستعمال:

إن الزمن الذي يحتاج إليه الطبيب لاتخاذ القرار المناسب كبير نسبياً نظراً إلى تعدد الاحتمالات والحالات التي تتطلب المعالجة، وبسبب المشكلات التي قد تواجه الطبيب من نقص في المعلومات أو بطء في النظام، أو بسبب محدودية النموذج الممثل الذي قد يضطر الطبيب الأقل خبرةً إلى العودة إلى المراجع والكتب الخاصة للتأكد من سلامة القرار المتعلق بسلامة المريض.

3 - هدف العمل:

بناء نظام يحقق المعايير الآتية:

3-1 صحة النموذج [1]:

وذلك بالاعتماد على نموذج هرمي يعتمد على بنية المواد الفعالة المشكلة للدواء(1500 مادة فعالة تقريباً)، والعائلات الدوائية (100 عائلة دوائية) التي تنتمي إليها هذه المواد الفعالة، مما ساعد على تخفيف درجة التعقيد من ناحيتي الإدخال والاستنتاج، اِعْتُمِدَ على (BNF British National Formulary)[1] كمرجع أساسي للحصول على المعلومات الدوائية، وذلك لاحتوائه على معلومات المواد الفعالة الكاملة بحسب المرجعية البريطانية، التي تُحَدَّثُ كل ستة أشهر بحذف المواد القديمة وإضافة المواد الجديدة وتعديلات على المواد القديمة، مما يجعل عملية التعديل على المعلومات عملية منهجية ومتماشية مع أحدث المعطيات.

2-3 السرعة في التحديث:

عن طريق الوصول إلى التداخل بشكل استنتاجي وليس عن طريق المطابقة إي إنَّ التعديل لا يتطلب تغيير قاعدة المعطيات بشكل كامل.

3-3 تحسين الأداء [1]:

من خلال التعامل مع التداخلات على مستوى المادة الفعالة للدواء، فينتقل بعد المسألة من n (500.000) مثلاً إلى k (1500) ومن ثَمَّ نستنتج التداخلات المحتملة من خلال التداخلات على مستوى المادة الفعالة أو العائلة الدوائية بحسب المعلومات المتوافرة.

4-3 الديناميكية في المعالجة [1]:

تؤخذ العائلة الدوائية بالحسبان، مما يساعد على معرفة جزء مهم من التداخلات الدوائية بمجرد معرفة العائلة الدوائية.

5-3 العوامل المؤثرة في العلاج [1]:

يأخذ النظام العوامل الأخرى المؤثرة في التداخل الدوائي التي تؤدي دوراً كبيراً لا يمكن إهماله في العلاج لأنها تؤثر بالأدوية من جهة وتتأثر بها من جهة ثانية.

6-3 التفاعل مع الطبيب [1]:

يستطيع النظام أن يعطي البدائل الدوائية لمرض ما والمقصود بالبدائل الدوائية الأدوية التي تؤثر في المرض نفسه ولكن بمادة فعالة أخرى، ومن ثَمَّ تداخلات مختلفة، مما يسمح للطبيب باختيار الحل الأمثل للمريض إما باستبدال العلاج الجديد أو واحد أو أكثر من العلاجات القديمة.

7-3 سهولة الاستعمال:

إن شمولية النموذج المقترح وأخذه بالحسبان الحالات المؤثرة في العلاج الدوائي، تجعل من عملية استخدام النظام بسيطة، وفعالة لا تضطر الطبيب إلى إعادة النظر في بعض الحالات المرضية أو غيرها من أجل التأكد من سلامة القرار.

4 - **فكرة الحل**:

تتمثل فكرة الحل بإيجاد نظام يأخذ الأدوية التي يتناولها المريض، والحالة الفيزيولوجية، والحالة المرضية، والحالات الحرجة، والفئة العمرية، وكتلة الجسم ويعطي الطبيب الاحتمالات الممكنة للتداخلات الدوائية كلّها بين الأدوية التي يتناولها المريض وتأثيراتها المتبادلة مع حالة المريض، فيساعد على الإجابة عن الأسئلة التي يفكر فيها الطبيب التي تساعده على اتخاذ القرار المناسب للوصول إلى النظام الدوائي الأنسب. كما بإمكان النظام أن يعطي بدائل دوائية بالاعتماد على الأمراض التي يعاني منها المريض ويعطي أيضاً نتيجة التداخل بين اختيارات الطبيب، ولا ننسى أن بعض الأعراض المرضية (الحالات المرضية) تنتج عن التأثيرات السمية للدواء، فلا بدَّ من لفت نظر الطبيب إلى احتمال كون العرض الذي يعاني منه المريض ناتجاً عن أحد الأدوية المتناولة ومن ثَمَّ اقتراح بدائل دوائية قد تساعد على التخلص من العرض باستبدال أحد الأدوية الحالية بدلاً من إعطاء دواء إضافي، وما يترتب عن ذلك من تداخلات.

وذلك باستخدام النظم الخبيرة لأنها تساعد على توصيف عدد كبير من الحالات بعدد قليل من القواعد مما يسمح لنا بـ:

1. الأخذ في الحسبان العوامل المؤثرة في التداخلات الدوائية جميعها وخاصة الزمر الدوائية والحالة الفيزيولوجية دون الحاجة لمعالجة كم هائل من الثائيات أو الثلاثيات أو غيرها.
2. القدرة على التحديث بسرعة وسهولة لأن التداخلات على مستوى الزمر والمواد الفعالة ومن ثَمَّ فإن إدخال الدواء يجري فقط بتحديد المركبات الفعالة.
3. تحسين الأداء من خلال التعامل مع التداخلات على مستوى المادة الفعالة للدواء، فينتقل بعد المسألة من n إلى k.
4. الديناميكية في المعالجة إذْ يعطي النظام الإمكانية للطبيب بمعرفة التداخلات الدوائية مع شرح عنها، كما يعتمد في الاستنتاج على العائلات الدوائية كجزء من المعالجة فيكون النظام قادراً على استنتاج جزء من التداخلات الدوائية بمجرد معرفة العائلة الدوائية.

5. التفاعل مع الطبيب يستطيع النظام أن يعطي البدائل الدوائية لمرض ما والمقصود بالبدائل الدوائية الأدوية التي تؤثر في المرض نفسه ولكن بمادة فعالة أخرى ومن ثَمَّ تداخلات مختلفة؛ ممَّا يسمح للطبيب باختيار الحل الأمثل للمريض.

5 - نموذج التداخلات المقترح:

5-1 نموذج المريض:

الاسم

عمر المريض: يكون تأثير الأدوية على أشده في طرفي العمر (الصغار والمسنين)، وهذا ناتج عن الاختلاف في موجودات العضوية التي تصيب مستوى الاستقلاب والإطراح (تكون الأنزيمات قاصرة)، كذلك مستوى التوزع والانتشار للدواء الذي يتبدل بتبدل العمر.

تُحْسَبُ "الفئة العمرية" (حديثو الولادة، طفل، بالغ، مسن) من عمر المريض، وقد حُدِّدَتِ الفئات العمرية بالاعتماد على ورودها في التحذيرات ومضادات الاستطباب، المدخلة مع النموذج الدوائي، ومن ثَمَّ تأثيرها في صف الدواء.

الجنس: لتمييز حالات فيزيولوجية تختلف بين الجنسين.

الوزن والطول: في بعض الحالات قد تكون الحالات الحدية في كتلة الجسم ذات تأثير في الوصفة الدوائية، فتجب مراعاة السمنة الزائدة في بعض الحالات، أو تعديل الجرعة بحسب الوزن.

قمنا بالاعتماد على معادل كتلة الجسم للتقسيم إلى فئات بحسب الوزن الذي يعتمد في حسابه على الوزن والطول ويعطي قيمة تنتمي إلى أحد المجالات التي تحدد الحالة التي نتعامل معها.

معادل كتلة الجسم (Body Mass Index) = الوزن بالكيلو غرام / (الطول بالمتر)^2.

(تحت الوزن بشدة [< 16]، تحت الوزن [16- 18.5]، طبيعي [18.5- 25] ، فوق الوزن الطبيعي [25 - 30]، سمنة1 [30 - 35]، سمنة2 [35 – 40]، سمنة3 [> 40]).

"الحالة الفيزيولوجية": (حامل، مرضع) عند النساء في سن معين.

"التدخين" و"الكحول":

اللذان يؤثران في الأدوية، ويدخلان بشكل أساسي في التداخلات الدوائية والتحذيرات.

"الحالات الحرجة" (المشكلات الكبدية والكلوية).

"الحالة المرضية": إن إصابة المريض ببعض الأمراض قد يغيّر من مستويات الامتصاص والتوزع والاستقلاب والإطراح للأدوية المتشاركة.

5-2 نموذج المادة الفعالة:

الاسم

العائلة الدوائية أو التصنيف الدوائي: التي تشترك بها مجموعة من المواد الفعالة وتتميّز بمواصفات مشتركة.

الاستطباب: "الحالات المرضية" التي يعالجها الدواء.

مضادات الاستطباب: ("الحالات المرضية"، "الحالات الفيزيولوجية"، "الفئة العمرية"، "التدخين"، "الكحول" و"الحالات الحرجة") التي يمنع إعطاء الدواء في حال وجودها.

التحذيرات: ("الحالات المرضية"، "الحالات الفيزيولوجية"، "الفئة العمرية"، "التدخين"، "الكحول" و "الحالات الحرجة") التي يفضل عدم وصف الدواء في حال وجودها، أو يجب أخذ احتياطات معينة أو مراقبة طبية ما، ويعود عندها القرار للطبيب.

الآثار الجانبية: "الحالات المرضية" (يقصد بها طبياً الأعراض المرضية) التي قد تظهر على المريض عند استعمال المادة الفعالة والتي تختلف باختلاف ("الفئة

العمرية"، "الحالات الفيزيولوجية"، "الحالات الحرجة"، "الحالة المرضية"، "التدخين"، "الكحول") التي تزداد بازدياد الجرعة.

3-5 نموذج العائلة الدوائية:

اسم العائلة الدوائية:

التصنيف: التصنيف الذي تندرج ضمنه مثلاً (مضادات الالتهاب).

الجهاز الذي تؤثر به: أحد أجهزة الجسم (الجهاز الهضمي، الجهاز العصبي، .....).

الاستطباب: الأمراض التي تشترك المواد الفعالة المندرجة ضمنها بمعالجتها.

مضادات الاستطباب: ("الحالات المرضية"، "الحالات الفيزيولوجية"، "الفئة العمرية"، "التدخين"، "الكحول" و"الحالات الحرجة") التي يمنع إعطاء إحدى المواد الفعالة المندرجة ضمنها في حال وجودها.

التحذيرات: ("الحالات المرضية"، "الحالات الفيزيولوجية"، "الفئة العمرية"، "التدخين"، "الكحول" و"الحالات الحرجة") التي يفضل عدم وصف الدواء في حال وجودها، أو يجب أخذ احتياطات معينة أو مراقبة طبية ما، ويعود عندها القرار للطبيب.

الآثار الجانبية: "الحالات المرضية" (يقصد بها طبياً الأعراض المرضية) التي قد تظهر على المريض عند استعمال إحدى المواد الفعالة المنتمية للعائلة التي تختلف باختلاف ("الفئة العمرية"، "الحالات الفيزيولوجية"، "الحالات الحرجة"، "الحالة المرضية"، "التدخين"، "الكحول") التي تزداد بازدياد الجرعة.

4-5 نماذج القواعد:

الحقائق: هي عبارة عن معطيات ثابتة معروفة النتائج، إي إنَّ ورود هذه المعطيات مع بعضها سيؤدي إلى نتيجة واحدة وثابتة في كل مرة. كما في الجدول الآتي "الجدول1":

مثال1: مادة فعالة x + عائلة دوائية y ← تداخل دوائي. ينتج تداخل دوائي عندما توجد المادة الفعالة x مع العائلة الدوائية y.

مثال 2: مادة فعالة x ← عرض لمرض معين x يؤدي تناول المادة الفعالة x إلى ظهور العرض المرضي x.

الجدول 1

النتيجة	الحقائق	الشرح
1- التداخلات (تداخل)	مادة فعالة + مادة فعالة مادة فعالة + عائلة دوائية عائلة دوائية + عائلة دوائية	يكون هناك تداخل بين مادتين فعالتين إذا كان هناك تداخل بين المادة الأولى والثانية أو تداخل بين الأولى والعائلة الدوائية للثانية أو تداخل بين الثانية والعائلة الدوائية للأولى أو تداخل بين العائلتين.
2- الأمراض (عرض مرضي)	مادة فعالة + مادة فعالة مادة فعالة + عائلة دوائية عائلة دوائية + عائلة دوائية مادة فعالة عائلة دوائية	قد يسبب التداخل بين مادتين فعالتين إما إنقاص أو زيادة تأثير إحداهما بسبب الأخرى، وفي بعض الأحيان قد يسبب عرضاً لمرض معين (أي قد ينتج عن التداخل عرض مرضي، أو مرض معين)، كما قد ينتج العرض المرضي فقط من استعمال المادة الفعالة بشكل مستقل كأثر جانبي للمادة الدوائية.
3- الاستطبابات	مرض ← مادة فعالة مرض ← عائلة دوائية	كل مرض يمكن معالجته بمادة فعالة أو بمجموعة من المواد الفعالة التي تنتمي لعائلة دوائية واحدة أو أكثر.
4- التحذيرات (الفشل الكلوي والكبدي) حالات فيزيولوجية (حمل، إرضاع) كتلة جسم، فئة عمرية	مادة فعالة + مرض عائلة دوائية + مرض مادة فعالة + فئة عمرية عائلة دوائية + فئة عمرية مادة فعالة + فشل كلوي عائلة دوائية + فشل كبدي مادة فعالة + حمل عائلة دوائية + إرضاع	قد يؤدي استعمال مادة دوائية بوجود معاملات ثانية مؤثرة في الوصفة الدوائية مثل (الحالات المرضية، والحالات الفيزيولوجية) إلى تعارض بين المادة الدوائية والحالة الحالية للمريض، ينتج عنها تحذيرات يجب عدم إهمالها، قد يترتب عليها تعديل الجرعة الدوائية، أو مراقبة بعض وظائف الجسم، فيصبح الدواء مضراً أكثر منه مفيداً.
5- مضادات الاستطباب (الفشل الكلوي والكبدي) حالات فيزيولوجية (حمل، إرضاع) كتلة جسم، فئة عمرية	مادة فعالة + مرض عائلة دوائية + مرض مادة فعالة + فئة عمرية عائلة دوائية+ فئة عمرية عائلة دوائية + فشل كلوي مادة فعالة + فشل كبدي عائلة دوائية + حمل مادة فعالة + إرضاع	مضادات الاستطباب هي الحالات التي يؤدي فيها استعمال الدواء إلى خطر على حياة المريض أي هي الحالات التي تمنع استعمال المادة الفعالة، قد تكون حالات مرضية (الفشل الكلوي أو الكبدي مثلاً) أو حالات فيزيولوجية (حمل أو إرضاع أو فئة عمرية معينة)، أنماط حياتية مثل (الكحول أو التدخين).

القواعد: تتكون القاعدة من جزء يميني هو النتيجة ومن جزء يساري هو الشروط الواجب توافرها للوصول إلى هذه النتيجة، قد تكون هذه الشروط من ضمن الحقائق المذكورة سابقاً، أو تؤدي إلى قاعدة أخرى يكون الجزء اليساري منها هو الحقائق. كما في الجدول الآتي "جدول 2" مثال:

مادة فعالة1 ← عائلة دوائية1

مادة فعالة2 ← عائلة دوائية2

تداخل (عائلة1، عائلة2) ← تداخل (مادة (1، x)، مادة (2، x))

فإذا تحققت إحدى الحقائق التي تعطي النتيجة1 (من الجدول السابق) يكون هناك تداخل بين المادة الفعالة الأولى والمادة الفعالة الثانية.

الجدول 2

القواعد	الشرح
تداخل (عائلة1، عائلة2) ← تداخل (مادة (1، x)، مادة (2، x))	إذا كانت العائلة الدوائية الأولى تتداخل مع العائلة الدوائية الثانية فإن المواد الفعالة كلّها من العائلة الأولى تتداخل مع المواد الفعالة من العائلة الدوائية الثانية.
أثر جانبي (عائلة، حالة مرضية) ← أثر جانبي (مادة فعالة + حالة مرضية)	إذا كانت الحالة المرضية أثراً جانبياً لإحدى العائلات الدوائية فهي أثر جانبي لجميع المواد الفعالة التي تنتمي لهذه العائلة.
مضاد استطباب (عائلة، حالة مرضية) ← مضاد استطباب (مادة (x)، حالة مرضية) مضاد استطباب (عائلة، فئة عمرية) ← مضاد استطباب (مادة (x)، فئة عمرية) تحذير (عائلة، حالة مرضية) ← تحذير (مادة (x)، حالة مرضية) تحذير (عائلة، فئة عمرية) ← تحذير (مادة (x)، فئة عمرية)	إذا كان هناك مضاد استطباب أو تحذير (حالة مرضية أو فئة عمرية معينة مثلاً) لعائلة دوائية فإن كل المواد الفعالة منها ينطبق عليه التحذير نفسه.
مضاد استطباب فشل كبدي (عائلة) ← مضاد استطباب فشل كبدي (مادة (x)) تغيير جرعة دوائية فشل كلوي (عائلة) ← تغيير جرعة دوائية فشل كلوي (مادة (x)) مضاد استطباب إرضاع (عائلة) ← مضاد استطباب إرضاع (مادة (x)) استثناء: يمكن استعمال بحذر مع تخفيف الجرعة (مادة (y)) مضاد استطباب حمل (عائلة) ← مضاد استطباب حمل (مادة (x))	إذا كان لا يفضل استعمال العائلة الدوائية في حالة الفشل الكلوي أو الكبدي (أو أن استعمالها يتطلب تعديل الجرعة) فإن الأمر ينطبق على الأدوية جميعها التي تنتمي إلى هذه العائلة الدوائية. إذا كانت العائلة الدوائية لا يمكن استعمالها خلال أشهر معينة من الحمل، فإن الأدوية كلّها من العائلة الدوائية لا يمكن استعمالها خلال هذه الأشهر إلا لبعض الاستثناءات، كذلك ينطبق الأمر على الإرضاع.

اختبار أمن الوصفة الدوائية:

لنفترض أن المريض امرأة مسنة تأخذ الأدوية الآتية: (دواء1، دواء2، دواء3، دواء4)، تعاني من الأمراض التالية (مرض1، مرض2، مرض3)، وتعاني من فشل كلوي.

القواعد	الشرح
دواء ← مادة فعالة ← عائلة دوائية	الحصول على المواد الفعالة وعائلاتها الدوائية من الأدوية المدخلة
مادة فعالة + مادة فعالة ← تداخل	البحث عن المواد الفعالة إذا كانت تدخل ضمن الاستثناءات (بالنسبة إلى العائلات الدوائية) في التداخلات.
مادة فعالة + عائلة دوائية ← تداخل أو حالة مرضية	إذا لم تدخل ضمن الاستثناءات البحث عن التداخلات بين العائلات الدوائية، وإعطاء نتيجة التداخل
عائلة دوائية + عائلة دوائية ← تداخل أو حالة مرضية	
مضاد استطباب (عائلة، حالة مرضية) ← مضاد استطباب (مادة (x)، حالة مرضية)	إذا كان ينتج عن التداخل حالة مرضية معينة: البحث عن الحالة المرضية في مضادات الاستطباب والتحذيرات للأدوية الأخرى التي تتناولها المريضة.
تحذير (عائلة، حالة مرضية) ← تحذير (مادة، حالة مرضية)	
المادة الدوائية + الحالة المرضية ← مضاد استطباب	
العائلة الدوائية + الحالة المرضية ← مضاد استطباب	
المادة الدوائية + الحالة المرضية ← تحذير استعمال	
العائلة الدوائية + الحالة المرضية ← تحذير استعمال	
مادة دوائية + حالة مرضية ← الحالة المرضية أثر جانبي للمادة الدوائية	البحث عن المرض كعرض أو أثر جانبي لأحد الأدوية بشكل مستقل عن أي دواء آخر، في حال عدم وجوده كأثر جانبي البحث عنه كأثر جانبي لإحدى العائلات الدوائية للمواد الفعالة
عائلة دوائية + حالة مرضية ← الحالة المرضية أثر جانبي للعائلة الدوائية	
المادة الدوائية + الحالة المرضية => مضاد استطباب	من أجل الفئة العمرية (مسن في حالتنا هذه)، ومن أجل الأمراض
العائلة الدوائية + الحالة المرضية => مضاد استطباب	1- التأكد أنه لا يمنع إعطاء أي من الأدوية في حال الإصابة بهذه الأمراض
العائلة الدوائية + الفئة العمرية (مسن) ← مضاد استطباب	
العائلة الدوائية + الفئة العمرية (مسن) ← تحذير استعمال	
المادة الدوائية + الحالة المرضية ← تحذير استعمال	2- إذا لم توجد في مضادات الاستطباب يجري البحث عن وجود تحذيرات بين الدواء والمرض الحالي
العائلة الدوائية + الحالة المرضية ← تحذير استعمال	
مادة فعالة + فشل كلوي ← تحذير استعمال أو تغيير الجرعة	نظراً إلى أن المريضة تعاني من فشل كلوي فمن ثَمَّ يجري التأكد من وجود تحذيرات أو مضادات استطباب للمواد الفعالة (في حال كانت استثناءات) أو للعائلات الدوائية المرتبطة بها
عائلة دوائية + فشل كلوي ← مضاد استطباب	

الحصول على الدواء البديل:

القواعد	الشرح
حالة مرضية ← مادة فعالة تستخدم في علاج هذه الحالة	الحصول من الحالة المرضية على المواد الفعالة التي تستخدم في علاجها.
المادة الفعالة + فشل كلوي ← مضاد استطباب	البحث عن الحالات الحرجة التي تجعل هذه المادة الفعالة غير مرغوب فيها كبديل 1- في حالة الفشل الكلوي التي تعاني منه المريضة التأكد هل هذه المادة الفعالة لا يمكن وصفها في حالة الفشل الكلوي.
المادة الدوائية + الحالة المرضية ← مضاد استطباب العائلة الدوائية + الحالة المرضية ← مضاد استطباب العائلة الدوائية +الفئة العمرية (مسن) ← مضاد استطباب	2- البحث في حالة المريضة (حالة مرضية، فئة عمرية، مادة فعالة سابقة) عن مضادات الاستطباب.

6- حالات الاستعمال:

هي الخدمات التي يتيحها النظام للطبيب، فقد يرغب الطبيب مثلاً باختبار أمن الوصفة الطبية ومدى توافقها مع حالة المريض، فيقوم بإدخال المعلومات المتعلقة بالمريض (سجل المريض) مثل: الوزن والعمر والأمراض التي يعاني منها والأدوية التي يعالج بها، ويقوم النظام بإعطاء النتيجة التي تتضمن التداخلات الدوائية والتحذيرات ومضادات الاستطباب، وذلك من أجل دعم قرار الطبيب.

6-1 الحالة الأولى:

عندما يريد الطبيب التأكد من أمن الوصفة الدوائية للمريض، يقوم بإدخال الأدوية التي يتناولها المريض وحالته المرضية فضلاً عن عوامل أخرى تؤثر في الوصفة الطبية مثل عمر المريض ووزنه والتدخين والكحول، وفي حال المرأة الانتباه إلى حالات الحمل والإرضاع. يقوم النظام بدوره بإعطاء التداخلات الدوائية المحتملة للأدوية المتناولة، كما يبحث عن التحذيرات ومضادات الاستطباب لاستعمال مادة فعالة معينة أو عائلة دوائية معينة من العلاج الحالي مع إحدى الحالات المدخلة للمريض، حيث يعطي التحذير.

أدوية + حالة فيزيولوجية + حالات مرضية + فئة عمرية + كحول + تدخين + حالات حرجة ← تداخلات + تحذيرات + مضادات استطباب.

6-2 الحالة الثانية:

عندما يريد الطبيب أن يعرف إذا كان أحد الأعراض المرضية التي ظهرت على المريض هي أثر جانبي لأحد الأدوية المستعملة، يقوم الطبيب بإدخال الأدوية التي يتناولها المريض، والأعراض المرضية التي يرغب بالاستعلام عنها. يأخذ النظام الأدوية المدخلة ويبحث هل كان العرض الجديد (الحالة المرضية الجديدة) ناتجاً عن إحدى المواد الفعالة أو العائلات الدوائية للمواد الفعالة المدخلة.

مرض جديد + أدوية قديمة ← المرض هو أثر جانبي لأحد الأدوية القديمة.

6-3 الحالة الثالثة:

عندما يرغب الطبيب بمعرفة المركبات الدوائية المحتملة لمعالجة مرض معين، يقوم بإدخال المرض الذي يريده، يأخذ النظام الحالة المرضية المدخلة، ويبحث ضمن قاعدة المعلومات للمواد الفعالة والعائلات الدوائية المدخلة عن المواد الفعالة التي تحوي في استطباباتها الحالة المرضية المذكورة، ثم يبحث عن العائلات الدوائية التي تعالج هذه الحالة ومن ثَمَّ تكون مركباتها جميعها (إلا الاستثناءات) هي مركبات دوائية من الممكن استعمالها.

حالة مرضية ← المركبات الدوائية المحتملة لمعالجة المرض.

6-4 الحالة الرابعة:

تتيح هذه القاعدة للطبيب التأكد من توافق الدواء الجديد مع الوصفة الدوائية القديمة ومع سجل المريض فيقوم بإدخال الدواء الجديد الذي يريد وصفه للمريض. ويقوم النظام بدوره بإعطاء التداخلات الدوائية المحتملة للدواء الجديد مع الأدوية القديمة، كما يبحث عن التحذيرات ومضادات الاستطباب لاستعمال الدواء الجديد مع العلاج السابق ومع حالة المريض.

دواء جديد + حالات مرضية + أدوية قديمة + حالة فيزيولوجية + حالات مرضية + حالات حرجة + فئة عمرية + كحول + تدخين← التداخلات + تحذيرات + مضادات استطباب.

6-5 الحالة الخامسة:

يقوم المستخدم (الطبيب) باختيار المواد الفعالة المشكلة للمادة الدوائية الجديدة من قائمة المواد الفعالة الموجودة في قاعدة المعلومات للنظام وإدخال اسم الدواء، فيصبح

الدواء متوافراً ليكون كدخل في أي عملية اختبار أمان من قبل النظام دون الاضطرار إلى إضافة أي معلومة دوائية جديدة.

مادة فعالة 1 + مادة فعالة 2 + ... + مادة فعالة n← دواء جديد

7- الخلاصة:

قدمنا في هذه الأطروحة حلاً جديداً يسمح للأطباء بمعرفة التداخلات الدوائية آخذة بالحسبان العوامل الأخرى المؤثرة مثل عمر المريض ووزنه وحالته الفيزيولوجية والمرضية.

يتميّز الحل بكونه تزايدياً ليس على مستوى إغناء قاعدة البيانات بالمعلومات عن التداخلات الدوائية فقط بل بقدرته على استنتاج تداخلات أكثر تعقيداً من خلال نظام خبير مدمج قادر على ذلك. إذْ يمكن للنظام استنتاج التداخلات بين الأدوية من خلال معرفته بمكوناتها ومعرفته بالتداخلات المحتملة بين المكونات أو بين العائلات الدوائية. يعمل النظام بطرائق ثلاث إذْ يستطيع تحديد هل الأدوية التي يتناولها المريض حالياً لها آثار جانبية قد تكون السبب في مرضه؟ كما أنه يستطيع تنبيه الطبيب على وجود تداخلات بين الأدوية التي يرغب بوصفها للمريض مع الأدوية التي يتناولها المريض حالياً، أو مع الحالة المرضية أو الفيزيولوجية للمريض كما يمكنه طرح أدوية بديلة عن الأدوية التي تسبب التداخلات. كما أن الحل مدمج مع سجل المريض مما يجعله أكثر سهولة في الاستعمال ويقدم خدمات إضافية مثل الربط بين الاسم التجاري والاسم العلمي للدواء والعكس، والربط بين الأدوية والأمراض. اِعْتُمِدَ على (BNF British National Formulary)[1] كمرجع أساسي للحصول على المعلومات الدوائية، وذلك لاحتوائه على معلومات المواد الفعالة الكاملة بحسب المرجعية البريطانية التي تُحَدَّثُ كل ستة أشهر بحذف مواد القديمة أو إجراء تعديلات عليها وإضافة المواد الجديدة.

قمنا باختبار النظام على مجموعة من الحالات السريرية المعقدة، من حيث عدد الأدوية التي يتعالج بها المريض، أو من حيث الحالة المرضية المرافقة التي تحدُّ من حرية الطبيب في الوصفة الطبية الدوائية، واستطاع النظام أن يعطي التداخلات والتحذيرات ومضادات الاستطباب التي لا تتوافق مع حالة المريض واقتراح بدائل دوائية أكثر أماناً، وكانت متوافقة مع آراء الخبراء.

8- أعمال مستقبلية:

1- محاولة استنتاج التداخلات الدوائية اعتماداً على التركيب الجزيئي مما سيكون له نتائج مهمة في عملية تطوير الأدوية ومعرفة تداخلاتها، فيصبح بالإمكان معرفة التداخل الدوائي بمعرفة التركيب الجزيئي فقط للدواء.

2- إضافة الجرعة الدوائية إلى الوصفة الدوائية التي يمكن أن تؤثر في التداخل الدوائي وفي المرض المستهدف، أو تحديد درجة خطورة التداخل الدوائي وإعطاء الحل الأمثل للتعامل معها مع الانتباه إلى حالة المريض.

3- محاولة التعلم من قرار الطبيب الذي يأخذه والتعديلات التي يجريها الطبيب على الوصفة الدوائية أو الجرعة، مما يجعل النظام أكثر تكاملاً ووضوحاً، ويعطي أولويات للنتائج التي سيقوم النظام بإظهارها في المرة القادمة بحسب قرار الطبيب.

4- إضافة التحاليل المخبرية كدخل، بدلاً عن النتائج مما يسهل الاستعمال على الطبيب ويقلل من احتمال نسيان إحدى النتائج أو عدم ملاحظتها، عند الطبيب الأقل خبرة.

5- وضع نظام تنبيه على سجل المريض بحيث لا يضطر الطبيب إلى طلب النتائج، وإنما فقط يقــوم النظام بإعطاء التحذير في حال وجود مــشكلة فــي الوصفة الدوائية.

3- مسرد المصطلحات:

Drugs Interactions	التداخلات الدوائية
Medical Group	العائلة الدوائية
Physiological Situation	الحالة الفيزيولوجية
Pathological Situation	الحالة المرضية
Body Mass Index (BMI)	معادل كتلة الجسم
Medicine	الدواء
Illness	المرض
Physiological Situation	الحالة الفيزيولوجية
Critical Situation	الحالة الحرجة
Renal Impairment	الفشل الكلوي
Liver Disease	الأمراض الكبدية
Side Effects	الآثار الجانبية
Contraindications	مضادات الاستطباب
Cautions	التحذيرات

المراجع *

1- I.H. Ahmed-Jushuf, K.W. Ah-See, S.P. Allison, M.N. Badminton, et al; British National Formulary BNF; 2010; edition 59; London; Published by BMJ Group Tavistock Square, London C1H 9JP, UK and RPS Publishing.

2- Robert A. Raschke, MD, MS; Bea Gollihare, MS, RN; et al. A Computer Alert System to Prevent Injury From Adverse Drug Events 1994; 1317-1318.

3- P G Nightingale, D Adu, N T Richards, M Peters; Implementation of rules based computerized beside prescribing and administration: intervention study 2000; 750-752.

4- Indermitte J, Beutler M, Bruppacher R, Meier CR, Hersberger KE; Management of drug interaction alerts in community pharmacies 2007;

5- T Bertsche, J Pfaff, P Schiller, J Kaltschmidt, MG Pruszydlo, W Stremmel, I Walter-Sack, WE Haefeli, J Encke. Prevention of adverse drug reactions in intensive care patients by personal intervention based on an electronic clinical decision support system. Intensive Care Medicine 2010;
(Computer System Helps Reduce Adverse Drug Side Effects and Interactions in ICU Patients)

6- Helen L. Figge, RPh, PharmD, MBA, Lean Six Sigma Certified; Computerized Clinical Decision Support and Drug Interaction Database 2012; 47-49.

7- Daniel C. Malone, R.PH, PH.D; The Arizona CERT: A Health Systems Approach to Drug-Drug Interactions 2007; 45:456-462.

8- Maarten Menken; Jess Tutorial; 2002.

9- I.M. Puspitasari, S. Soegijoko, et al; Development of an Integrated E-Prescription System With Adverse Drug Events Alert For Community Health Center in Indonesia; 2006.

10- ArcMesa Educators; Clinically Significant Drug Interaction with The Cytochrome P450 Enzyme System, Indiana University; 2009;

11- Thomson Reuters; Drug-Reax System; 2010.

12 -BenjamasJanchawee Wibul Wongpoowarak; Development and trial of the drug interaction database system; 20

تاريخ ورود البحث إلى مجلة جامعة دمشق 2012/10/8