

به نام خدا

پیشگیری از وقایع ناخواسته دارویی در بیمارستان‌ها

مقدمه:

وقایع ناخواسته دارویی (Adverse Drug Events)، بزرگ‌ترین بخش از وقایع ناخواسته تجربه شده توسط بیماران بستری در بیمارستان‌ها هستند و در حدود ۱۹ درصد از کل آسیب‌ها را، شامل می‌شوند (۱). ADEs با افزایش آسیب‌ها و مرگ و میر (۲ و ۳)، در طول مدت بستری در بیمارستان و افزایش هزینه‌های مراقبت از بیمار در ارتباط هستند (۲ و ۵).

در گزارشی از یک مؤسسه دارویی در سال ۲۰۰۷ تخمین زده شده‌است، بین ۳۸۰۰۰۰ تا ۴۵۰۰۰۰ ADEs قابل پیشگیری سالانه در بیمارستان‌های ایالات متحده رخ می‌دهند (۶). با فرض بروز ۴۰۰۰۰۰ ADEs قابل پیشگیری در هر سال و با در نظر گرفتن ۵۸۵۷ دلار افزایش هزینه بیمارستان برای هر کدام از آنها (۵)، هزینه تخمینی ADEs در سال ۲۰۰۶، ۳/۵ میلیارد دلار بوده‌است (۶). کمیسیون مشترک اعتبار بخشی سازمان‌های بهداشتی درمانی، اهداف ملی مورد نیاز هر سازمان بهداشتی درمانی را درباره ایمنی بیمار، جهت اجرای کامل تلفیق دارویی در هر مرحله از انتقال بیمار در طول دوره درمان (شامل: زمان بستری نمودن بیمار، انتقال بین بخش‌ها و ترخیص)، منتشر کرده‌است (۷).

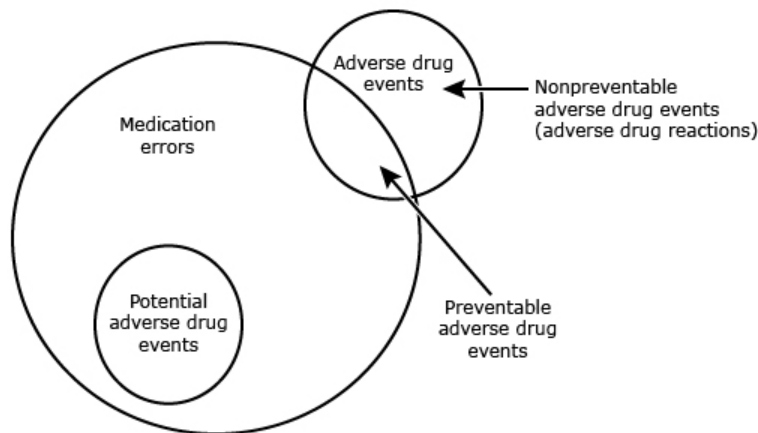
این مبحث روی مداخلاتی برای پیشگیری از ADEs ناشی از خطاهای دارویی، در بیمارستان‌ها متمرکز خواهند شد.

تعاریف:

- وقایع ناخواسته دارویی (ADEs) به عنوان آسیب‌های ناشی از مصرف دارو، شامل آسیب‌های فیزیکی، روانی و یا از دست دادن عملکرد، تعریف می‌گردد (۸). ADEs در مقایسه با خطاهای دارویی، معیار مستقیم‌تری از آسیب به بیمار هستند.
- خطاهای دارویی به هر اشتباه رخ داده در فرآیند دادن دارو، بدون توجه به اینکه آیا آسیب رخ داده یا پتانسیل آسیب وجود داشته است، اشاره دارد (۸). تقریباً ۱ در ۱۰۰ خطای دارویی منجر به یک ADE می‌گردد در حالی که ۷ در ۱۰۰ خطا، پتانسیل رخ دادن ADE را دارند (۹) اگر چه خطاهای دارویی نسبتاً کمی منجر به ADE می‌شوند، اما بررسی آنها، اطلاعات مهمی برای شناسایی فرصت‌های بهبود مراقبت از بیمار فراهم می‌کند.
- ADEs قابل پیشگیری، ADEs ناشی از خطاهای دارویی هستند که می‌توان از بروز آنها جلوگیری کرد. حداقل یک چهارم از آسیب‌های مربوط به داروها قابل پیشگیری هستند (۶). ADEs قابل پیشگیری شامل خطاهای پزشکان و خطاهای سیستماتیک هستند.
- عوارض ناخواسته دارویی (ADR) یا ADEs غیر قابل پیشگیری*، ADEs هستند که به دلیل خصوصیات فارماکولوژیکی داروها رخ می‌دهند.
- ADEs بالقوه، خطاهای دارویی هستند که خطر قابل توجهی دارند، اما سبب آسیب به بیمار نمی‌شوند (۸ و ۱۰). ADEs بالقوه همچنین خطاهای near-miss یا close calls نامیده می‌شوند. ADEs بالقوه خطاهایی هستند که توسط بیمار یا کارکنان بیمارستان قبل از اینکه بیمار را تحت تأثیر قرار دهند، ردیابی و تشخیص داده می‌شوند.
- ارتباط بین ADEs، خطاهای دارویی، ADEs غیرقابل پیشگیری (ADRs) و ADEs بالقوه در شکل ۱ نشان داده شده‌است.

* طبق تعریف این منبع

Figure 1- Relationship among medication errors, adverse drug events, preventable adverse drug events, close-call adverse drug events, and adverse drug reactions



Reproduced from: Gandhi TK, Seger DL, Bates DW. Identifying drug safety issues: from research to practice. *Int J Qual Health Care* 2000; 12:69, by permission of Oxford University Press. Copyright © 2000. ©2013 UpToDate®

شیوع:

مطالعات زیادی، شیوع ADEs را بررسی کرده‌اند، اما تخمین‌ها در مورد شیوع ADEs، بسته به تعریف وقایع، واحدهای آنالیز، روش‌های شناسایی (برای مثال گزارش‌دهی داوطلبانه، مرور چارت، بررسی کامپیوتری)، محل و موضوع مطالعات، بسیار متفاوت هستند. اکثر داده‌های بررسی‌کننده ADEs، از مطالعات مشاهده‌ای انجام گرفته در ایالات متحده و کانادا و معمولاً در بیمارستان‌های شهری سطح سه، به دست آمده‌اند.

ADEs را می‌توان بر اساس زمان رخ دادن در سه دسته طبقه بندی کرد، قبل از بستری شدن در بیمارستان (در بخش بیماران سرپایی یا در اتاق اورژانس)، در طول بستری بودن در بیمارستان و بلافاصله بعد از ترخیص از بیمارستان (رفتن به خانه یا دیگر اماکن).

- **قبل از بستری شدن - بروز ADEs در بیماران سرپایی**، دلیل مهم مراجعه به بخش اورژانس و پذیرش در بیمارستان‌ها هستند. یک مطالعه در بیمارستان‌های کانادا نشان داد ۲/۴ درصد از ویزیت‌های بخش اورژانس در ارتباط با یک ADE هستند و ۲۹/۰ درصد از آنها قابل پیشگیری بودند و ۴۲/۰ درصد آنها نیاز به بستری شدن، داشتند (۱۱). یک مطالعه در بیمارستان‌های ایالات متحده نشان داد ADEs مسئول ۱/۴ درصد پذیرش‌های بیمارستانی بود و ۲۸/۰ درصد آنها قابل پیشگیری بودند (۱۲).
- **در طول بستری بودن در بیمارستان - مطالعات مختلف**، شیوع ADEs را در طول بستری بودن در بیمارستان، نشان می‌دهند. مطالعه پیشگیری از بروز ADEs، یکی از اولین مطالعات کوهرت آینده نگر در مورد ADEs در بیمارستان‌ها بود و ۶/۵ ADEs به ازای ۱۰۰ پذیرش بزرگسالان در بیمارستان را نشان داد (۸). بیش از یک چهارم ADEs قابل پیشگیری هستند. مطالعات مشاهده‌ای بزرگ دیگر، میزان شیوع ADEs را از ۲/۴ تا ۵۲ واقعه به ازای ۱۰۰ پذیرش بیمارستانی، گزارش کردند.
- **ترخیص از بیمارستان - بسیاری از ADEs به دنبال ترخیص از بیمارستان رخ می‌دهند**. شیوع ADEs در بیماران مرخص شده به خانه، در مطالعه‌ای در یک بیمارستان دانشگاهی ایالات متحده، ۱۱ درصد بود که ۲۷ درصد آنها قابل پیشگیری بودند (۱۷). اگر فردی در مورد عوارض جانبی داروهای تجویز شده برای بیماران توضیح می‌داد، آنها کمتر ADEs را تجربه می‌کردند. دوره پس از ترخیص، تا حدودی به دلیل خطاهای دارویی به علت عدم پیگیری نتایج تست‌های که باید انجام شوند و نقص در پایش تست‌ها، فرآیندها و انجام مشاوره‌ها، از نظر آسیب پذیری، زمان مهمی است (۱۸).

مراحل پر خطر:

ADES می‌توانند در هر بخشی از بیمارستان شامل بخش اورژانس (۲۲-۱۹)، بخش‌های مختلف بیمارستان و اتاق عمل رخ دهند (۲۸-۲۳). دو مورد از شایع‌ترین محل‌های بروز ADES، بخش مراقبت‌های ویژه (۸ و ۲۹-۳۱) و ساعات غرافت (شب‌ها و تعطیلات آخر هفته) هستند. ADES در بخش ICU به دلایل مختلف شایع‌تر از بخش عمومی و جراحی هستند (۲۳-۳۳). نخست بیماران در بخش ICU داروهای بیشتری از بخش عمومی و جراحی مصرف می‌کنند، دوم اکثر داروها در بخش ICU به صورت تزریقی تجویز می‌شوند و در نتیجه خطر بیشتری برای بروز خطا به دلیل اشتباه در محاسبات دوز و سرعت انفوزیون دارند، سوم اکثر بیماران در ICU بیماری‌های زمینه‌ای جدی دارند و اغلب هوشیار نیستند، در نتیجه قادر به کنترل نمودن داروهایشان و یا گزارش نشانه‌های مربوطه نیستند. سرانجام، بیماران در ICU در خطر بیشتری برای قطع غیر عمدی داروها مربوط به درمان بیماری‌های مزمن (مانند داروهای ضد پلاکت، ضد انعقاد و استاتین‌ها) هستند که می‌تواند در طول زمان منجر به ADES گردد (۳۴).

ADES ممکن است در طول شب و یا تعطیلات به دلیل تعداد و نظارت کمتر کارکنان، نسبتاً بیشتر رخ دهد. در یک بیمارستان کودکان میزان خطاهای دارویی در طول شیفت عصر و شب در مقایسه با شیفت صبح و در طول تعطیلات در مقایسه با سایر روزهای هفته بیشتر بوده است (۳۵).

افراد پر خطر:

کودکان، سالمندان و افراد مبتلا به بیماری‌های زمینه‌ای در خطر ویژه برای ADES هستند.

کودکان نسبت به خطاهای دارویی و ADES، به دلیل نیاز به تنظیم دوز با توجه به سن، وزن و یا $body\ mass\ index$ شان، اساساً در خطر بیشتری هستند. کودکان کوچک‌تر نیز معمولاً، قادر به شناسایی پتانسیل بروز خطاها در مورد خودشان در مقایسه با بزرگسالان نیستند. در یک مطالعه $2/3$ ADES و 10 ADES بالقوه و 55 خطاهای دارویی به ازای هر 100 پذیرش در بیمارستان در 2 بیمارستان آموزشی ایالات متحده رخ می‌دهد (۳۶). مطالعه دیگر میزان بیشتری برای ADE ($11/1$ ADES) به ازای هر 100 بیمار) در 12 بیمارستان ایالات متحده گزارش می‌دهد (۳۷).

بیماران مسن نسبت به خطاهای دارویی و ADES به دلیل ابتلا به بیماری‌های زمینه‌ای، کاهش ذخیره فیزیولوژیک و استفاده بیشتر از چندین دارو، آسیب‌پذیرتر هستند. یک متا آنالیز روی مطالعات مشاهده‌ای نشان داد، سالمندان 4 برابر بیشتر نسبت به جوانان به دلیل عوارض دارویی به بیمارستان مراجعه می‌کنند (۳۸). مطالعه دیگر نشان داد، 15 درصد از بیماران بستری 70 سال به بالا، حداقل یک ADES را تجربه کرده‌اند (۳۹).

داروهای پر خطر:

چندین دسته دارویی همواره در ارتباط با ADES در بیماران بستری هستند. داروهای ضد انعقاد و ضد دیابت، خواب آورها، نارکوتیک‌ها، آنتی‌بیوتیک‌ها، ضدسایکوز و شیمی درمانی دسته داروهای پیشرو در ارتباط با ADES در بزرگسالان هستند (۸، ۴۰، و ۴۱). این داروها ویژگی‌هایی شامل پنجره درمانی باریک، پتانسیل استعداد برای بروز پاسخ‌های ایدیوسنکرازی فیزیولوژیک و رژیم‌های درمانی متنوع، دارند. داروهایی که نیاز به پایش دقیق و تنظیم دوز دارند، دارای پتانسیل بروز خطا در محاسبات و تنظیم زمان هستند. شایع‌ترین دسته داروهای مسبب ADES در کودکان نارکوتیک‌ها، آنتی‌بیوتیک‌ها و الکترولیت‌ها هستند (۳۶، ۳۷، ۴۲ و ۴۳).

روش‌های شناسایی:

روش‌های شایع مورد استفاده برای شناسایی ADES شامل، گزارش‌دهی داوطلبانه، مرور چارت، بررسی کامپیوتری و مشاهده مستقیم است (۴۴). هر روش انواع مختلفی از ADES را شناسایی می‌کند. یک روش به تنهایی، استاندارد طلایی برای ردیابی ADES در نظر گرفته نمی‌شود. استفاده از چندین روش ممکن است برای تخمین درست میزان ADES مورد نیاز باشد.

- گزارش داوطلبانه به وسیله پزشکان، بخش کوچکی از ADEs را شناسایی می‌کند. گزارش یک واقعه رخ داده، بستگی به نگرش فردی، فرهنگ ایمنی سازمان یا بیمارستان، آسانی تکمیل فرم گزارش‌دهی، ترس از تنبیه و نگرانی در مورد مسئولیت ناشی از گزارش‌دهی، دارد (۴۵). گزارش‌دهی داوطلبانه کمترین تعداد خطاها را در مقایسه با مرور چارت و بررسی کامپیوتری مشخص می‌سازد (۴۷ و ۴۵).
- مرور چارت یا پرونده پزشکی بیمار، روش سیستماتیک‌تری برای شناسایی ADEs است و تعداد بیشتری ADEs را در مقایسه با گزارش‌دهی داوطلبانه (۶۵ درصد در مقابل ۴ درصد) و بررسی کامپیوتری (۶۵ درصد در مقابل ۴۵ درصد) شناسایی می‌کند (۴۶). با این وجود، مرور چارت پرهزینه و زمان‌بر است و از سوی دیگر برخی از ADEs خاص، به دلیل استانداردهای مختلف برای مستندسازی، نگرانی در مورد تبعات آنها، فقدان آگاهی پزشک و بازیابی ناقص اطلاعات، به صورت قابل اعتمادی در پرونده پزشکی ثبت نمی‌شوند (۴۶ و ۴۸).
- بررسی کامپیوتری، بسیاری از وقایعی را که از گزارش‌دهی داوطلبانه به دست نمی‌آید، مشخص می‌سازد (۴۶ و ۴۷). بررسی اتوماتیک می‌تواند برای پایش مداوم تعداد زیادی بیمار با زمان کمتری نسبت به مرور چارت، مورد استفاده قرار گیرد. با وجود این، تعداد کمی بیمارستان به انواع سیستم‌های بررسی کامپیوتری دسترسی دارند.
- مشاهده مستقیم به وسیله فرد آموزش دیده، مؤثرترین روش برای شناسایی خطاهای دادن دارو در نظر گرفته می‌شود (۳۳). با وجود این، پرهزینه‌ترین روش نیز است. یک مطالعه مقایسه‌ای بین گزارش‌دهی داوطلبانه، مرور چارت و مشاهده مستقیم نشان داد، مشاهده مستقیم تعداد بیشتری خطا را شناسایی می‌کند (۱۳).

مداخلات:

مداخلات مختلفی برای پیشگیری از ADEs مورد استفاده قرار می‌گیرد و به صورت کلی به دو دسته مداخلات مبتنی بر ارائه دهنده و مبتنی بر سیستم طبقه بندی می‌شوند. برای پیشگیری مناسب از ADEs، مداخلات مبتنی بر ارائه دهنده و مبتنی بر سیستم باید با یکدیگر استفاده شوند.

مدیریت دارویی باید شامل مراحل: تجویز دارو، رونویسی، توزیع، دادن دارو به بیمار و پایش باشد. اگرچه خطاهای دارویی می‌توانند در هر مرحله‌ای رخ دهند، بیشترین مداخلات در مرحله‌ای که ADEs تمایل بیشتری به رخ دادن دارند، شامل تجویز، دادن دارو به بیمار و پایش، اعمال می‌شوند (۳۶، ۳۷ و ۴۲).

رویکرد مبتنی بر ارائه دهنده - به صورت ایده‌آل هر پزشکی باید لیست داورهای هر بیمار را مرور کند. مواردی که باید در زمان مرور داروها مورد توجه باشند (برای مثال دوز، دستورات و تداخلات دارویی و عوارض جانبی) در جدول ۱ و نمودار خلاصه شده‌اند. مداخلات مبتنی بر ارائه دهنده برای پیشگیری از ADEs در بیماران بستری و سرپایی مشابه هستند.

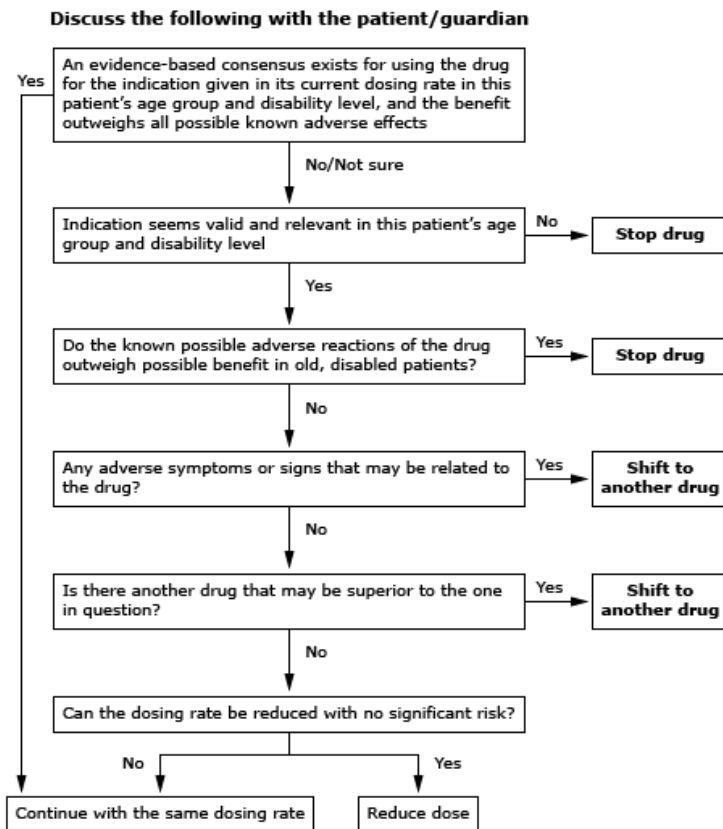
این مداخلات عبارتند از:

Table 1- Appropriate prescribing in the elderly

1. Is there an indication for the drug?
2. Is the medication effective for the condition?
3. Is the dosage correct?
4. Are the directions correct?
5. Are the directions practical?
6. Are there clinically significant drug-drug interactions?
7. Are there clinically significant drug-disease/condition interactions?
8. Is there unnecessary duplication with other drugs?
9. Is the duration of therapy acceptable?
10. Is this drug the least expensive alternative compared with others of equal usefulness?

Reproduced from: Hanlon JT, Schmader KE, Samsa GP, et al. A method for assessing drug therapy appropriateness. *J Clin Epidemiol* 1992; 45:1045. Illustration used with the permission of Elsevier Inc. All rights reserved.

Chart 1-Medication review



Reproduced with permission from: Garfinkel D, Mangin D. Feasibility study of a systematic approach for discontinuation of multiple medications in older adults: Addressing polypharmacy. *Arch Intern Med* 2010; 170:1648. Copyright © 2010 American Medical Association. All rights reserved.

©2013 UpToDate®

- پرهیز کردن از داروهای پرخطر و محتاط بودن در برابر آنها- دسته داروهایی که در مطالعات روی بیماران بستری در بیمارستان، پیوسته با ADEs در ارتباط بودند، داروهای پرخطر هستند (جدول ۲). پزشکان تجویز کننده داروهای پرخطر باید مراقب عوارض ناخواسته آنها باشند و قطع مصرف این داروها یا جایگزینی آنها را با سایر داروهایی که عوارض کمتری دارند (مانند تغییر نارکوتیکها به استامینوفن یا NSAIDs، در کودکان، سالمندان و یا بیماران با سابقه سوء مصرف مواد که ممکن است نسبت به عوارض ناخواسته نارکوتیکها حساس تر باشند) در نظر بگیرند.

Table 2 -Selected high-risk drugs

Drug	Potential harm	Comment
Insulin	Hypoglycemia	May often be appropriate; however, aggressive glycemic control may often yield greater harms than benefits in older adults. ^[1-3]
Sulfonylureas	Hypoglycemia	Older hospitalized patients at significant risk for hypoglycemia; avoid or use with great caution. ^[4]
Warfarin	Gastrointestinal, intracranial bleeding	Although a high-risk drug, benefits of warfarin therapy often outweigh harms; maintenance of prothrombin time/international normalized ratio in therapeutic range tightly linked to risk/benefit ratio. ^[5]
Digoxin	Impairment of cognition, heart block	May have a third-line role in management of systolic heart failure; suboptimal choice for rate control in atrial fibrillation.
Benzodiazepines	Falls	Associated with as much as a 60 percent increase in fall risk. ^[6]
Diphenhydramine, other first-generation antihistamines	Impaired cognition, urinary retention in men	Poor choice as sleep aid due to anticholinergic effects, next-day sedation, impact on performance including driving; close medication reconciliation important because patients may also obtain over-the-counter drugs.
Opioid analgesics	Constipation, sedation, confusion, cardiorespiratory depression, seizures	Codeine, meperidine, pentazocine, butorphanol and nalbuphine are poor choices for analgesia. Fentanyl, morphine, or oxycodone are often appropriate with careful dose adjustment.
Antipsychotics	Death, pneumonia	Elevated risk of death when used to treat behavioral complications of dementia, although in selected cases, benefits may exceed risks if consistent with patient goals of care. ^[7]
Chemotherapeutic agents	Myelosuppression (neutropenia, anemia), hepatotoxicity, cardiotoxicity	Comprehensive assessment is required for determining goals of treatment, particularly in light of comorbidities. When indicated, chemotherapy dose and schedule should be carefully individualized for organ function and anticipated toxicities of treatment. In general, greater treatment-related toxicity is accepted when the expected outcome of treatment is cure.

Selected antimicrobials		
Fluoroquinolones	Tendon inflammation and rupture, hypoglycemia, cardiac arrhythmias, <i>C. difficile</i> -associated diarrhea, exacerbation of myasthenia gravis	Elevated risk of tendon rupture in combination with glucocorticoids.
Nitrofurantoin	Pulmonary toxicity, hepatotoxicity	Therapeutic concentrations are not attained in urine of patients with renal insufficiency (CrCl <60 mL/minute).
Trimethoprim-sulfamethoxazole (co-trimoxazole)	Hyperkalemia, hypoglycemia (with sulfonyleurea), severe dermatologic reaction (rare)	Drug interactions include warfarin (↑ INR), agents that increase serum potassium, and sulfonyleureas (↑ hypoglycemic effect).

References:

1. Brown AF, Mangione CM, Saliba D, Sarkisian CA; California Healthcare Foundation/American Geriatrics Society Panel on Improving Care for Elders with Diabetes. Guidelines for improving the care of the older person with diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51:S265.
2. Greenfield S, Billimek J, Pellegrini F, et al. Comorbidity affects the relationship between glycemic control and cardiovascular outcomes in diabetes. *Ann Intern Med* 2009; 151:854.
3. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al; Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358:2545.
4. Deussenberry CM, Coley KC, Korytkowski MT, et al; Hypoglycemia in hospitalized patients treated with sulfonyleureas. *Pharmacotherapy* 2012; doi: 10.1002/j. 1875-9114.2011.01088.x (ePublished ahead of print May 8, 2012)
5. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, et al; BAFTA Investigators; Midland Research Practices Network (MidReC). Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA). *Lancet*. 2007; 370 (9586):493-503.
6. Woolcott JC, Richardson KJ, Wiens MO, et al. Meta-analysis of the impact of 9 medication classes on falls in elderly persons. *Arch Intern Med* 2009; 169:1952.
7. Schneider LS, Dagerman KS, Insel P. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia. *JAMA* 2005; 294:1934.

Revisions and additional information included with data from: Steinman MA, Hanlon JT. Managing medications in clinically complex elders: "There's got to be a happy medium." *JAMA* 2010; 304:1592.

- **قطع مصرف داروهای غیر ضروری - خطر ADEs با افزایش تعداد داروهای مصرفی افزایش می‌یابد (۲۹ و ۴۹).** علاوه بر داروهای بالقوه مضر، بیماران اغلب مصرف داروهایی را که در گذشته به دلیل خاصی تجویز شده‌اند و نیاز به مصرف بیشتر ندارند (مانند مهارکننده‌های پمپ پروتون برای پیشگیری از استرس گوارشی) ادامه می‌دهند. این احتمال وجود دارد، کاهش تعداد داروها یک بیمار منجر به کاهش تعداد ADEs گردد (۵۰). یک رویکرد برای ارزیابی لازم بودن مصرف یک دارو برای بیمار، در نمودار ۱ نشان داده شده است.
- **در نظر گرفتن دارو به عنوان دلیل بروز هر علامت جدید - بسیاری از ADEs قابل پیشگیری به سادگی به دلیل قصور پزشکان در قطع یا تنظیم دوز دارو در زمان بروز عوارض جانبی خاص، رخ می‌دهند.** در یک مطالعه کوهرت روی ۶۶۱ بیمار در ۵۱ مورد، علائم مرتبط با دارو وجود داشت که در ۳۲ مورد (۶۳ درصد) به قصور پزشکان در پاسخ به علائم بیمار و ۱۹ مورد (۳۷ درصد) به قصور بیمار در گزارش علائم به پزشک نسبت داده شده‌است (۴۸). زمانی که بیمار یک علامت یا مشکل جدید نشان می‌دهد، امکان بروز عوارض دارویی باید مورد توجه قرار گیرد. پزشکان باید مصرف دارویی که سبب بروز عارضه شده است را قطع کنند یا دوز آن را کاهش دهند.

- **پرهیز از درمان عوارض دارویی با دارویی دیگر** - پزشکان اغلب برای استفاده از دارو، برای درمان علائم جدید بیمار وسوسه می‌شوند (برای مثال هیدروکورتیزون یا هیدروکسی‌زین برای درمان خارش ناشی از اوبیوئیدها) حتی زمانی که عوارض ناخواسته به صورت واضح مربوط به شروع داروی جدید است. جدول ۳ داروهای شایعی که برای درمان عوارض جانبی سایر داروها بکار می‌روند، را نشان می‌دهد. پزشکان باید قطع مصرف داروی مسبب عارضه و جایگزینی آن با درمان دیگر را در نظر بگیرند (برای مثال درمان فیزیکی به جای داروهای ضد درد در درمان دردهای عضلانی اسکلتی و یا تغییر سبک زندگی به جای استفاده از دوزهای بالای داروهای کاهنده چربی برای درمان بالا بودن کلسترول)

Table 3- Examples of prescribing cascades

Initial drug therapy	Adverse drug event	Subsequent drug therapy
Antipsychotics	Extrapyramidal signs and symptoms	Antiparkinsonian therapy
Cholinesterase inhibitors	Urinary incontinence	Incontinence treatment
Thiazide diuretics	Hyperuricemia	Gout treatment
NSAIDs	Increased blood pressure	Antihypertensive therapy

Medication prescribing cascades occur when patients are prescribed medications to treat the adverse side effects of previously prescribed medications. This leads to polypharmacy and further increases the risk for adverse drug events. Periodic review of medication lists, especially in older adults, can minimize this risk.

Data from: Rochon PA, Gurwitz JH. Optimizing drug therapy for elderly people: the prescribing cascade. *BMJ* 1997; 315:1096 and Gill SS, Mamdani M, Naglie G, et al. A prescribing cascade involving cholinesterase inhibitors and anticholinergic drugs. *Arch Intern Med* 2005; 165:808.

- **پرهیز از تداخلات دارویی** - خطر وقایع ناخواسته دارویی، به دلیل تداخلات با مصرف همزمان چندین دارو، به صورت قابل ملاحظه‌ای بالاتر است (۵۱ و ۵۲). اغلب تداخلات دارویی مربوط به داروهایی است که مصرف بیشتری دارند. به عنوان مثال خطر خونریزی با وارفارین با مصرف همزمان NSAIDs، SSRIs، امپرازول، داروهای کاهنده چربی و یا آمیودارون افزایش می‌یابد (۵۱). در یک مطالعه مورد شاهدی در بیماران سالمند، بستری شدن به دلیل هیپوگلیسمی ۶ برابر با تجویز همزمان با کوتریموکسازول بیشتر بود، سمیت دیگوکسین ۱۲ برابر با مصرف همزمان کلاریترومایسین و هایپرکالمی ۲۰ برابر با مصرف یک دیورتیک نگهدارنده پتاسیم بیشتر بود (۵۲).
- **تنظیم دوز بر اساس سن و کلیرینس کراتینین** - یک دلیل شایع برای بروز ADEs نقص در تنظیم مناسب دوز بر اساس سن و نارسایی کلیوی است. تنظیم دوز مناسب بر اساس سن به خصوص در مورد کودکان و سالمندان اهمیت دارد. نارسایی کلیوی می‌تواند در هر سنی رخ دهد، اما در سنین بالاتر بیشتر شایع است. برای بیماران با فعالیت کلیوی ثابت، کلیرینس کراتینین را می‌توان بر اساس فرمول و با استفاده از سن تخمین زد. به دلیل کاهش توده عضلانی در سالمندان غلظت سرمی کراتینین نمی‌تواند به صورت مناسب، فعالیت کلیوی را نشان دهد. به عنوان یک قانون کلی، مقدار اولین دوز دارو در سالمندان باید کمتر باشد و بر اساس تحمل بیمار به وسیله پایش عوارض دارویی یا سطح سرمی دارو به تدریج دوز دارو افزایش یابد.
- **توجه به عدم همکاری بیمار** - بیمار ممکن است در مورد مصرف داروهای خاص، نگرانی داشته باشد یا داروها را طبق دستور مصرف نکند. بررسی لیست دارویی بیمار می‌تواند، ترس بیمار را کاهش دهد و همکاری وی را در مصرف داروها بهبود بخشد. بیماران باید در مورد کاربرد هر دارو، عوارض جانبی و موارد جایگزین که ممکن است خطر ADEs را کاهش دهند، آموزش ببینند.

رویکرد مبتنی بر سیستم - اکثر خطاهای دارویی و ADEs بوسیله سیستم‌هایی که طراحی ضعیفی دارند و به این دلیل سبب بروز خطا یا سخت نمودن تشخیص آنها می‌شوند، ایجاد می‌گردند (۵۳). در حالی که واقعه منجر به یک ADE معمولاً به وسیله خطای انسانی آغاز می‌گردد، ریشه آن اغلب نقص در سیستمی است که اجازه می‌دهد خطاهای ناخواسته به بیمار برسند (۵۴). به عنوان مثال هنگامی که پزشک توبراماسین را برای بیمار با نارسایی کلیوی تجویز می‌کند اما در تنظیم دوز بر اساس کلیرینس کراتینین قصور می‌کند، خطای پزشک می‌تواند منجر به ADE گردد. با وجود این، یک سیستم مناسب می‌تواند از بروز این خطا به وسیله دادن یک اخطار اتوماتیک به پزشک، پیشگیری کند. بنابراین مداخلات پیشگیرانه باید علاوه بر افراد، سیستم را نیز هدف قرار دهند.

• **وارد کردن کامپیوتری دستورات پزشک - وارد کردن کامپیوتری دستورات پزشک**

(Computerized Physician Order Entry) به سیستم‌های متنوع مبتنی بر کامپیوتر که فرآیند دستورات دارویی را تسهیل می‌کنند، اشاره دارد (۵۵). برخی از سیستم‌های CPOE، با ایجاد فیلدها و منوهای برای ذکر نام داروها، دوز، تعداد دفعات مصرف دارو و ...، قابلیت‌های بیشتری از صرف نوشتن نسخه فراهم می‌کنند. این سیستم‌ها از طریق ادغام با سیستم‌های پشتیبان تصمیمات بالینی (Clinical Decision Support Systems)، ارتقا می‌یابند. CDSS نرم‌افزارهای تعاملی برای کمک به پزشکان در تصمیم‌گیری‌های بالینی هستند. CPOE با CDSS مرحله تجویز دارو را، در پروسه مصرف دارو هدف قرار می‌دهند و ایمنی دارویی را به طرق ذیل بهبود می‌بخشند (۵۶ و ۵۷):

- فراهم کردن ابزاری برای استانداردسازی فعالیت‌ها
- بهبود کامل بودن دستورات دارویی و خوانا بودن آنها
- هشدار دادن به پزشکان در مورد حساسیت‌ها، تداخلات دارویی و مسائل مربوطه به دارو و نتایج آزمایشگاهی
- به روز کردن دانش پزشکان با در اختیار قرار دادن بیشترین اطلاعات به روز دارویی
- فراهم کردن محاسبات تنظیم دوز بر اساس خصوصیات بیمار
- ارتباط به موقع با تغییرات بالینی رخ داده در شرایط یک بیمار و تسهیل انجام تنظیمات مناسب

چندین مطالعه نشان می‌دهد COPE با CDSS به صورت قابل ملاحظه‌ای از خطاهای دارویی و ADEs پیشگیری کرده‌است (۵۸ و ۶۲). در یک مطالعه اجرای CPOE با CDSS میزان خطاهای جدی دارویی را نزدیک ۵۵ درصد و میزان ADE بالقوه را ۸۴ درصد کاهش می‌دهد (۶۱). مطالعه دیگر گزارش کرد که CPOE با CDSS میزان تجویز مناسب داروهای نفروتوکسیک را در مقایسه با CPOE به تنهایی (۵۱ درصد در مقابل ۳۱ درصد) بهبود بخشیده‌است (۶۲).

برخی از مطالعات، عواقب ناخواسته‌ای در ارتباط با استفاده از COPE گزارش کرده‌اند (۶۵-۶۳) به ویژه در بین سیستم‌های که در ارتباط با یک سیستم پشتیبان تصمیم‌گیری‌های بالینی محدود بوده‌اند. برای مثال فرمت‌های غیر منعطف دستورات دارویی، سبب ایجاد دستورات دارویی نادرست شده‌اند (۶۳) و یا خطاهای مجاورت که به دلیل کلیک کردن روی نام بیمار مجاور و یا لیست دارویی مجاور و وارد کردن دستور دارویی اشتباه، توسط پزشک است، رخ داده‌اند (۶۵). این مطالعات اهمیت طراحی مناسب سیستم، در نظر گرفتن پشتیبانی سیستم، آموزش کارکنان و نیاز به پایش دقیق تکنولوژی‌های جدید برای شناسایی مسائل پیش بینی نشده را، نشان می‌دهند.

• **ثبت الکترونیک اطلاعات دادن دارو به بیمار - نوآوری‌های الکترونیکی همچنین به دنبال رفع خطاهای دارویی مربوط به**

مرحله رونویسی دستورات پزشک هستند. دستورات دارویی که به صورت دستی روی کاغذ ثبت اطلاعات دادن دارو، به وسیله

پرستاران رونویسی و برای دادن دارو به بیمار استفاده می‌شود، مستعد بروز خطا و ADEs هستند. هنگامی که CPOE با ثبت الکترونیک اطلاعات دادن دارو (electronic Medication Administration Record) در ارتباط باشد، نیاز برای رونویسی دستورات دارویی از بین می‌رود (۵۶، ۶۶ و ۶۷). همچنین eMAR در سازماندهی برنامه‌های دادن دارو به بیمار و افزایش اطمینان از دادن به موقع دارو توسط پرستاران، کمک می‌کند (۵۶).

تعداد کمی مطالعه اثر eMAR را روی خطاهای رونویسی و دادن دارو بررسی کرده‌اند. یک مطالعه نشان داد که COPE در ترکیب با eMAR همه خطاهای رونویسی را در مقایسه با میزان ۱۱ درصدی خطا در COPE همراه با مستندسازی دستی داروها از بین می‌برد (۶۸). مطالعه دیگر به طور مشابه نشان داد، خطای رونویسی در بخش‌هایی از بیمارستان، کاملاً با استفاده از eMAR حذف شده‌است در مقایسه با میزان ۶ درصدی در بخشی که از eMAR استفاده نکرده‌است (۶۹).

- **بارکد- بارکدها می‌توانند به داروها و دستبند شناسایی بیماران، برای اطمینان از انطباق بین بیماران و داروهایشان در زمان دادن دارو، اضافه شوند.** همچنین ارتباط بیشتر بین COPE و eMAR با استفاده از سیستم بارکد، یک سیستم بسته ایجاد می‌کند که سبب تأیید هماهنگی بین مراحل مختلف شامل، ورود دستورات دارویی، آماده سازی دارو (شامل توزیع دارو) و دریافت دارو توسط بیماران می‌گردد. از همه مهم‌تر سیستم بارکد فرصت نهایی برای جلوگیری از بروز خطای دارویی را قبل از دادن دارو به بیمار فراهم می‌کند.

یک مطالعه نشان می‌دهد، استفاده از بارکد میزان خطاهای دادن دارو را نزدیک ۴۱ درصد و ADEs بالقوه را نزدیک ۵۱ درصد کاهش داده‌است (۶۹). مطالعه دیگر مشخص ساخت که در ۱۰۰۰۰۰ دوز داروی داده شده به بیمار، ۷۳ خطای دادن دارو از طریق بارکد، کاهش یافته است (۷۰).

- **پمپ‌های هوشمند- پمپ‌های هوشمند برای کاهش خطاهای ناشی از دادن وریدی داروها، از طریق قابلیت‌های ایمنی موجود در آنها استفاده می‌شوند، مانند دادن هشدارهای ایمنی، انجام محاسبات بالینی، اعمال محدودیت‌ها در دوز داروها و بانک اطلاعات دارویی.** با وجود این، پمپ‌های هوشمند همیشه سبب پیشگیری از ADEs نمی‌شوند، در حالی که یک مطالعه در بیمارستان کودکان نشان داد، استفاده ترکیبی از پمپ‌های هوشمند، غلظت‌های استاندارد دارویی و بهبود برچسب‌گذاری داروها، به ۷۳ درصد کاهش در خطاهای گزارش شده مربوط به انفوزیون داروها منجر شده‌است (۷۱)، سایر مطالعات اثر مشخصی روی خطاهای دارویی جدی و ADEs به دلیل استفاده از پمپ‌های هوشمند، گزارش نکردند (۷۲-۷۴).

چندین مانع، استفاده مؤثر از پمپ‌های هوشمند را کاهش می‌دهند، از جمله، ناهماهنگی در بانک اطلاعات دارویی پمپ‌های هوشمند و نادیده گرفتن هشدارهای ایمنی آنها در زمان دادن دارو (۷۲، ۷۷-۷۵). یک مطالعه در ۱۰۰ بیمارستان استفاده کننده از پمپ‌های هوشمند یک شرکت، تفاوت‌های قابل توجهی در نام داروها، دوزها، محدودیت‌ها در دوز داروها و غلظت‌های دارویی در بانک اطلاعات دارویی پمپ‌ها این شرکت نشان داد، که خطر بروز خطا و ADEs را افزایش می‌دهد (۷۵). مطالعه دیگر نشان داد، پمپ‌های انفوزیون سرعت‌هایی با تفاوت‌های زیاد (۲۴ درصد برای داروها و ۴۲ درصد برای مایعات) دارند (۷۷). به علاوه یک مطالعه بالینی تصادفی نشان داد، پرستاران، بانک اطلاعات دارویی و هشدارها را در ۲۵ درصد از موارد بدون توجه کنار می‌گذارند و بدون داشتن دستور مستند، در ۸ درصد موارد، دارو می‌دهند (۷۲). برای غلبه بر این مسائل، توسعه نرم‌افزارهای پشتیبان تصمیم‌گیری، استفاده از استانداردها و پایش مشکلات، ضروری‌اند.

- **مداخلات داروساز- داروسازان می‌توانند نقش مهمی در پیشگیری از ADEs از طریق مداخلات متنوع مانند مشاوره با بیماران در زمان بستری و ترخیص، تلفیق دارویی، مرور دارویی روزانه و تماس رو در رو با پزشک و شرکت داروساز در راندها و ارائه خدمات دارویی خاص (مانند خدمات داروهای ضد انعقاد) ایفا کنند (۷۸).** مرور داروها توسط داروسازان و ارتباط به موقع با

پزشکان، خطاها ADEs را کاهش می‌دهد (۷۹ و ۸۰). مداخلات داروسازان در زمان ترخیص از بیمارستان، منجر به کاهش مراجعات به بخش اورژانس به دلیل مسائل مربوط به دارو، بستری شدن مجدد در بیمارستان (۸۱ و ۸۲) و کاهش میزان ADEs قابل پیشگیری می‌گردد (۸۲ و ۸۳). به علاوه، بسیاری از مطالعات نشان می‌دهد، ورود داروسازان در راندها به عنوان یک عضو تیم مراقبت، با کاهش خطاهای دارویی و میزان ADEs در بخش‌های ICU (۸۴ و ۸۵) و بخش‌های عمومی یا جراحی در ارتباط است (۱۴ و ۸۶).

- **تلفیق دارویی** - تلفیق دارویی فرآیندی برای تشخیص تناقضات دارویی، آگاهی از تصمیمات تجویزی و پیشگیری از خطاهای دارویی که می‌تواند برای بیمار مضر باشد، است (۱۵). تناقضات دارویی ناخواسته در زمان انتقال بیمار، به صورت شایع در زمان پذیرش بیمار (۵۴ درصد) (۱۶)، انتقال بیمار بین بخش‌های مختلف بیمارستان (۶۲ درصد) (۸۷) و در زمان ترخیص بیمار (۷۱ درصد) رخ می‌دهد (۸۸). تقریباً یک سوم از این تناقضات به صورت بالقوه سبب ناراحتی و یا بدتر شدن بیمار می‌گردند (۱۶، ۸۷ و ۸۸). یک مرور سیستماتیک روی ۲۶ مطالعه کنترل شده با کیفیت‌های متنوع، شامل ۱۰ کارآزمایی تصادفی، نشان می‌دهد، تلفیق دارویی همواره سبب کاهش تناقضات دارویی و وقایع ناخواسته می‌گردد (۸۹). مداخلاتی که به شدت کارکنان داروخانه را درگیر کردند و بیماران پر خطر را هدف قرار دادند، بیشتر مؤثر بودند. فرآیند تلفیق دارویی سه مرحله دارد (۷ و ۹۰):

۱. بررسی: بررسی و مرور سابقه دارویی بیمار و تهیه یک لیست دقیق از داروهای مصرفی
۲. روشن سازی: اطمینان از مناسب بودن داروها و دوز آنها و استفاده از لیست موجود در زمان نوشتن دستورات دارویی
۳. تلفیق: شناسایی هر اختلاف بین داروهای تجویز شده برای بیمار و لیست موجود، ایجاد تغییرات مناسب در دستورات دارویی، مستند سازی هر گونه تغییر داده شده و برقراری ارتباط برای دادن لیست به روز شده به سایرین در داخل یا خارج بیمارستان، است. همچنین به بیماران باید در زمان ترخیص از بیمارستان، اطلاعات مورد داروهایشان به صورت مکتوب، داده شود.

- **سایر** - برنامه‌های آموزشی ممکن است، میزان خطاهای دارویی و ADEs را کاهش دهند (۱۱، ۹۱ و ۹۲). ۱۴ درصد کاهش در میزان گزارش شده ADEs در سالمندان بستری در بیمارستان، بعد از اجرای مداخلات آموزشی در مورد مصرف داروها و چگونگی شناسایی و پیشگیری از ADEs به سالمندان، مشاهده شده است (۹۲). مطالعه دیگر نشان داد، آموزش از طریق شبکه، دادن فیدبک عملکرد به پزشک و ... خطاهای تجویز دارو را تقریباً ۴۹ درصد برای کودکان کاهش می‌دهد (۹۱). تهیه یک لیست دقیق از حساسیت‌ها و نگهداری این اطلاعات در یک محل، برای پیشگیری از خطاها و ADEs مربوط به حساسیت‌های دارویی ضروری است (۹۳ و ۹۴). در یک مطالعه، تعداد خطاهای مربوط به حساسیت، بیش از ۸۰ درصد به دنبال اجرای ورود کامپیوتری دستورات دارویی (COPE) به همراه سیستم پشتیبان تصمیم‌گیری در ارتباط با حساسیت، کاهش یافته است (۹۵).

خلاصه و پیشنهادات

ADEs به عنوان آسیب‌های ناشی از مصرف دارو شامل آسیب‌های فیزیکی، روانی و از دست دادن عملکرد، تعریف می‌شوند. ADEs در مقایسه با خطاهای دارویی، معیار مستقیم‌تری برای تعیین آسیب به بیمار هستند. خطاهای دارویی به هر اشتباه رخ داده در فرآیند مصرف دارو اشاره دارند، صرف نظر از اینکه آیا آسیبی رخ داده یا پتانسیل آسیب وجود داشته است.

- ADEs بزرگترین دسته وقایع ناخواسته تجربه شده توسط بیماران بستری در بیمارستان را تشکیل می‌دهند که پیامدهای جدی شامل افزایش مرگ و میر، طولانی شدن مدت بستری و افزایش هزینه‌ها دارند.
- ADEs می‌تواند در هر زمان و مکانی در بیمارستان رخ دهند: قبل از پذیرش بیمار (به عنوان بیمار سرپایی یا در بخش اورژانس)، در طول بستری بودن در بیمارستان (برای مثال در بخش جراحی و مراقبت‌های ویژه و اتاق عمل) و بلافاصله به دنبال ترخیص بیمار (در خانه یا مراکز دیگر)
- کودکان اساساً به دلیل نیاز به تنظیم دوز بسته به سن، وزن و BMI شان احتمال خطر بیشتری برای بروز خطاهای دارویی و ADEs دارند. کودکان کوچک‌تر معمولاً قادر به شناسایی خطاهای بالقوه نیستند. بیماران سالمند نیز به دلیل بیماری‌های زمینه‌ای همراه، از بین رفتن ذخایر بدنی و مصرف چندین دارو نسبت به خطاهای دارویی و ADEs آسیب پذیر هستند.
- رویکرد چند وجهی باید برای پیشگیری از خطاهای دارویی و ADEs در بیمارستان‌ها استفاده شود، که شامل مداخلات مبتنی بر ارائه دهنده و مبتنی بر سیستم هستند.
- پزشکان در هر مواجهه با بیمار باید لیست داروها را مرور کنند و داروها را برای کاهش خطر بروز ADEs تنظیم کنند. این رویکرد شامل پرهیز از تجویز داروهای پرخطر، داروهای غیر ضروری، داروهای مسبب عوارض ناخواسته و تداخلات دارویی است. پزشک باید همچنین عدم همکاری و تنظیم دوز مناسب بر اساس سن و کلیرینس کراتینین را در نظر بگیرد.
- اغلب خطاهای دارویی و ADEs به دلیل نقص در طراحی سیستم ایجاد می‌شوند که سبب بروز خطا و یا مشکل کردن شناسایی آن می‌گردد. مداخلات مبتنی بر سیستم برای پیشگیری از خطاهای دارویی شامل، وارد کردن کامپیوتری دستورات دارویی با پشتیبانی تصمیم‌گیری‌های بالینی، ثبت الکترونیک اطلاعات دادن دارو به بیمار، بارکد، پمپ‌های هوشمند، مشاوره داروساز با بیمار و پزشکان، تلفیق دارویی و آموزش است.

REFERENCES

1. Leape LL, Brennan TA, Laird N, et al. The nature of adverse events in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical Practice Study II. *N Engl J Med* 1991; 324:377.
2. Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, et al. Adverse drug events in hospitalized patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *JAMA* 1997; 277:301.
3. Phillips DP, Christenfeld N, Glynn LM. Increase in US medication-error deaths between 1983 and 1993. *Lancet* 1998; 351:643.
4. Fanikos J, Cina JL, Baroletti S, et al. Adverse drug events in hospitalized cardiac patients. *Am J Cardiol* 2007; 100:1465.
5. Bates DW, Spell N, Cullen DJ, et al. The costs of adverse drug events in hospitalized patients. Adverse Drug Events Prevention Study Group. *JAMA* 1997; 277:307.
6. Aspden P, Wolcott JA, Bootman JL, Cronenwett LR. Preventing Medication Errors: Quality Chasm Series, The National Academic Press, Washington, DC 2007.
7. National Patient Safety Goal on Reconciling Medication Information (NPSG.3.06.01). The Joint Commission, 2010. Available at: http://www.jointcommission.org/npsg_reconciling_medication (Accessed on April 20, 2011).
8. Bates DW, Cullen DJ, Laird N, et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. ADE Prevention Study Group. *JAMA* 1995; 274:29.
9. Bates DW, Boyle DL, Vander Vliet MB, et al. Relationship between medication errors and adverse drug events. *J Gen Intern Med* 1995; 10:199.
10. Gandhi TK, Seger DL, Bates DW. Identifying drug safety issues: from research to practice. *Int J Qual Health Care* 2000; 12:69.
11. Davey AL, Britland A, Naylor RJ. Decreasing paediatric prescribing errors in a district general hospital. *Qual Saf Health Care* 2008; 17:146.
12. Jha AK, Kuperman GJ, Rittenberg E, et al. Identifying hospital admissions due to adverse drug events using a computer-based monitor. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2001; 10:113.
13. Flynn EA, Barker KN, Pepper GA, et al. Comparison of methods for detecting medication errors in 36 hospitals and skilled-nursing facilities. *Am J Health Syst Pharm* 2002; 59:436.
14. Scarsi KK, Fotis MA, Noskin GA. Pharmacist participation in medical rounds reduces medication errors. *Am J Health Syst Pharm* 2002; 59:2089.
15. Boockvar KS, Carlson LaCorte H, Giambanco V, et al. Medication reconciliation for reducing drug-discrepancy adverse events. *Am J Geriatr Pharmacother* 2006; 4:236.
16. Cornish PL, Knowles SR, Marchesano R, et al. Unintended medication discrepancies at the time of hospital admission. *Arch Intern Med* 2005; 165:424.
17. Forster AJ, Murff HJ, Peterson JF, et al. Adverse drug events occurring following hospital discharge. *J Gen Intern Med* 2005; 20:317.
18. Roy CL, Kachalia A, Woolf S, et al. Hospital readmissions: physician awareness and communication practices. *J Gen Intern Med* 2009; 24:374.
19. Pham JC, Story JL, Hicks RW, et al. National study on the frequency, types, causes, and consequences of voluntarily reported emergency department medication errors. *J Emerg Med* 2011; 40:485.
20. Rothschild JM, Churchill W, Erickson A, et al. Medication errors recovered by emergency department pharmacists. *Ann Emerg Med* 2010; 55:513.
21. Croskerry P, Shapiro M, Campbell S, et al. Profiles in patient safety: medication errors in the emergency department. *Acad Emerg Med* 2004; 11:289.

22. Kozler E, Scolnik D, Macpherson A, et al. Variables associated with medication errors in pediatric emergency medicine. *Pediatrics* 2002; 110:737.
23. Kothari D, Gupta S, Sharma C, Kothari S. Medication error in anaesthesia and critical care: A cause for concern. *Indian J Anaesth* 2010; 54:187.
24. Glavin RJ. Drug errors: consequences, mechanisms, and avoidance. *Br J Anaesth* 2010; 105:76.
25. Wheeler SJ, Wheeler DW. Medication errors in anaesthesia and critical care. *Anaesthesia* 2005; 60:257.
26. Hicks RW, Becker SC, Krenzischek D, Beyea SC. Medication errors in the PACU: a secondary analysis of MEDMARX findings. *J Perianesth Nurs* 2004; 19:18.
27. Peth HA Jr. Medication errors in the emergency department: a systems approach to minimizing risk. *Emerg Med Clin North Am* 2003; 21:141.
28. Kalina M, Tinkoff G, Gleason W, et al. A multidisciplinary approach to adverse drug events in pediatric trauma patients in an adult trauma center. *Pediatr Emerg Care* 2009; 25:444.
29. Cullen DJ, Sweitzer BJ, Bates DW, et al. Preventable adverse drug events in hospitalized patients: a comparative study of intensive care and general care units. *Crit Care Med* 1997; 25:1289.
30. Kopp BJ, Erstad BL, Allen ME, et al. Medication errors and adverse drug events in an intensive care unit: direct observation approach for detection. *Crit Care Med* 2006; 34:415.
31. Wilmer A, Louie K, Dodek P, et al. Incidence of medication errors and adverse drug events in the ICU: a systematic review. *Qual Saf Health Care* 2010; 19:e7.
32. Kane-Gill S, Weber RJ. Principles and practices of medication safety in the ICU. *Crit Care Clin* 2006; 22:273.
33. Shane R. Current status of administration of medicines. *Am J Health Syst Pharm* 2009; 66:S42.
34. Bell CM, Brenner SS, Gunraj N, et al. Association of ICU or hospital admission with unintentional discontinuation of medications for chronic diseases. *JAMA* 2011; 306:840.
35. Miller AD, Piro CC, Rudisill CN, et al. Nighttime and weekend medication error rates in an inpatient pediatric population. *Ann Pharmacother* 2010; 44:1739.
36. Kaushal R, Bates DW, Landrigan C, et al. Medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. *JAMA* 2001; 285:2114.
37. Takata GS, Mason W, Taketomo C, et al. Development, testing, and findings of a pediatric-focused trigger tool to identify medication-related harm in US children's hospitals. *Pediatrics* 2008; 121:e927.
38. Beijer HJ, de Blaeij CJ. Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. *Pharm World Sci* 2002; 24:46.
39. Gray SL, Sager M, Lestico MR, Jalaluddin M. Adverse drug events in hospitalized elderly. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1998; 53:M59.
40. Evans RS, Lloyd JF, Stoddard GJ, et al. Risk factors for adverse drug events: a 10-year analysis. *Ann Pharmacother* 2005; 39:1161.
41. Gurwitz JH, Field TS, Judge J, et al. The incidence of adverse drug events in two large academic long-term care facilities. *Am J Med* 2005; 118:251.
42. Miller MR, Clark JS, Lehmann CU. Computer based medication error reporting: insights and implications. *Qual Saf Health Care* 2006; 15:208.
43. Ghaleb MA, Barber N, Franklin BD, et al. Systematic review of medication errors in pediatric patients. *Ann Pharmacother* 2006; 40:1766.
44. Murff HJ, Patel VL, Hripcsak G, Bates DW. Detecting adverse events for patient safety research: a review of current methodologies. *J Biomed Inform* 2003; 36:131.
45. Desikan R, Krauss MJ, Dunagan WC, et al. Reporting of Adverse Drug Events: Examination of a Hospital Incident Reporting System. In: *Advances in Patient Safety: From Research to Implementation*, Henriksen K, Battles JB, Marks ES, Lewin DI. (Eds), Agency for Healthcare Research and Quality (US), Rockville, MD 2005. Vol 1 (Research Findings).
46. Jha AK, Kuperman GJ, Teich JM, et al. Identifying adverse drug events: development of a computer-based monitor and comparison with chart review and stimulated voluntary report. *J Am Med Inform Assoc* 1998; 5:305.
47. Kilbridge PM, Campbell UC, Cozart HB, Mojarrad MG. Automated surveillance for adverse drug events at a community hospital and an academic medical center. *J Am Med Inform Assoc* 2006; 13:372.
48. Gandhi TK, Weingart SN, Borus J, et al. Adverse drug events in ambulatory care. *N Engl J Med* 2003; 348:1556.
49. Sarkar U, López A, Maselli JH, Gonzales R. Adverse drug events in U.S. adult ambulatory medical care. *Health Serv Res* 2011; 46:1517.
50. Garfinkel D, Mangin D. Feasibility study of a systematic approach for discontinuation of multiple medications in older adults: addressing polypharmacy. *Arch Intern Med* 2010; 170:1648.
51. Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R, et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Arch Intern Med* 2005; 165:1095.
52. Juurlink DN, Mamdani M, Kopp A, et al. Drug-drug interactions among elderly patients hospitalized for drug toxicity. *JAMA* 2003; 289:1652.
53. Reason J. Human error: models and management. *BMJ* 2000; 320:768.
54. Leape LL. Error in medicine. *JAMA* 1994; 272:1851.
55. Kaushal R, Shojania KG, Bates DW. Effects of computerized physician order entry and clinical decision support systems on medication safety: a systematic review. *Arch Intern Med* 2003; 163:1409.
56. Forni A, Chu HT, Fanikos J. Technology utilization to prevent medication errors. *Curr Drug Saf* 2010; 5:13.
57. Agrawal A. Medication errors: prevention using information technology systems. *Br J Clin Pharmacol* 2009; 67:681.
58. Colpaert K, Claus B, Somers A, et al. Impact of computerized physician order entry on medication prescription errors in the intensive care unit: a controlled cross-sectional trial. *Crit Care* 2006; 10:R21.
59. van Doormaal JE, van den Bemt PM, Zaal RJ, et al. The influence that electronic prescribing has on medication errors and preventable adverse drug events: an interrupted time-series study. *J Am Med Inform Assoc* 2009; 16:816.
60. Walsh KE, Landrigan CP, Adams WG, et al. Effect of computer order entry on prevention of serious medication errors in hospitalized children. *Pediatrics* 2008; 121:e421.
61. Bates DW, Leape LL, Cullen DJ, et al. Effect of computerized physician order entry and a team intervention on prevention of serious medication errors. *JAMA* 1998; 280:1311.
62. Chertow GM, Lee J, Kuperman GJ, et al. Guided medication dosing for inpatients with renal insufficiency. *JAMA* 2001; 286:2839.
63. Koppel R, Metlay JP, Cohen A, et al. Role of computerized physician order entry systems in facilitating medication errors. *JAMA* 2005; 293:1197.
64. Nebeker JR, Hoffman JM, Weir CR, et al. High rates of adverse drug events in a highly computerized hospital. *Arch Intern Med* 2005; 165:1111.
65. Ash JS, Sittig DF, Poon EG, et al. The extent and importance of unintended consequences related to computerized provider order entry. *J Am Med Inform Assoc* 2007; 14:415.
66. Bates DW. Using information technology to reduce rates of medication errors in hospitals. *BMJ* 2000; 320:788.
67. Kaushal R, Bates DW. Information technology and medication safety: what is the benefit? *Qual Saf Health Care* 2002; 11:261.
68. Mekhjian HS, Kumar RR, Kuehn L, et al. Immediate benefits realized following implementation of physician order entry at an academic medical center. *J Am Med Inform Assoc* 2002; 9:529.
69. Poon EG, Keohane CA, Yoon CS, et al. Effect of bar-code technology on the safety of medication administration. *N Engl J Med* 2010; 362:1698.
70. Mahoney CD, Berard-Collins CM, Coleman R, et al. Effects of an integrated clinical information system on medication safety in a multi-hospital setting. *Am J Health Syst Pharm* 2007; 64:1969.