

دکتر عباسی نظری محمد ۱*
دکتر علمداری شهرام ۲
دکتر فریبرز فرساد بهرام ۳
دکتر حاجبی گیتی ۴
دکتر کرجالیان محمدرضا ۳

۱- دانشیار گروه داروسازی بالینی دانشکده، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
۲- دانشیار گروه غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
۳- دانشیار گروه داروسازی بالینی، بیمارستان قلب و عروق شهید رجایی
۴- استادیار گروه داروسازی بالینی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
۳- داروساز، پژوهشگر

* نشانی نویسنده مسئول: تهران خیابان ولی عصر، تقاطع نیایش دانشکده داروسازی گروه داروسازی بالینی

تلفکس: ۸۸۸۷۳۷۰۴

نشانی الکترونیکی:

m_abbasi@sbmu.ac.ir

مجله علمی سازمان نظام پزشکی جمهوری اسلامی ایران، دوره ۳۲، شماره ۲، تابستان ۱۳۹۳: ۱۵۵-۱۶۰

● مقاله تحقیقی کد مقاله: ۱۵

تأثیر استفاده از برگه‌های هشداردهنده و پوستر آموزشی در جلوگیری از تداخلات دارویی آتورواستاتین

چکیده

زمینه: تداخلات دارویی بخشی از عوارض ناخواسته دارویی است که در اثر تجویز همزمان داروها یا مواد دیگر، پاسخ بیمار به دارو درمانی اولیه را تغییر می‌دهد. هدف مطالعه حاضر ارزیابی نقش آموزش کادر درمانی از طریق توزیع کارت‌های هشدار دهنده و نصب پوستر آموزشی در ایستگاه پرستاری در کاهش احتمالی تداخلات دارویی آتورواستاتین در یک بیمارستان آموزشی می‌باشد.

روش کار: شش بخش از بیمارستان آموزشی طالقانی انتخاب گردید (بخش‌های گوارش-کبد، نفرولوژی، جراحی عروق، ارتوپدی، قلب و عروق و غدد درون‌ریز). مطالعه در ۳ فاز انجام گردید. در فاز اول تعداد ۱۰۰ بیمار دریافت‌کننده آتورواستاتین از نظر وجود تداخلات دارویی مورد بررسی قرار گرفتند. در فاز دوم برگه‌های هشداردهنده و پوستر حاوی اطلاعات در مورد تداخلات دارویی آتورواستاتین و نحوه مدیریت آن تهیه گردید. برگه‌ها بین پزشکان بخش‌ها توزیع و پوسترها نیز در ایستگاه‌های پرستاری نصب گردیدند. نهایتاً در فاز سوم مطالعه، تعداد ۱۰۰ بیمار دریافت‌کننده آتورواستاتین از نظر وجود تداخلات دارویی مورد بررسی قرار گرفتند. برای آنالیز داده‌ها از نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۶ استفاده گردید. مقدار P کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: به طور کلی در شش بخش مورد مطالعه میزان تداخلات آتورواستاتین پس از آموزش از ۴۳٪ به ۲۴٪ کاهش یافت که از نظر آماری معنی‌دار بود ($P = 0.004$). در مقایسه بین بخش‌های داخلی و جراحی، تأثیر مداخله آموزشی در کاهش بروز تداخلات دارویی آتورواستاتین فقط در بخش‌های داخلی معنی‌دار بود به نحوی که از ۵۰٪ به ۲۲.۵٪ کاهش نشان داد ($p < 0.001$).

نتیجه‌گیری: مداخلات آموزشی توزیع کارت‌های هشداردهنده و نصب پوستر آموزشی در ایستگاه پرستاری به طور موفقیت‌آمیزی در کاهش تداخلات دارویی استاتین‌ها مؤثر می‌باشد.

واژگان کلیدی: اتورواستاتین، تداخلات دارویی، برگه هشداردهنده، ایستگاه پرستاری

مقدمه

یکی از چالش‌های اساسی در روند درمان بیماران مسأله تداخلات دارویی است. تداخل دارویی هنگامی رخ می‌دهد که اثرات معمول یک دارو در اثر تجویز همزمان دارو، غذا، نوشیدنی، ترکیبات مکمل، گیاهی یا مواد شیمیایی دیگر دچار تغییراتی گردد [۱]. در واقع تداخل دارو- دارو (drug-drug interaction) نوعی از واکنش‌های ناخواسته دارویی است که با عارضه جانبی (Side effect) تفاوت دارد. عارضه جانبی تنها به سبب مصرف یک داروی خاص ایجاد می‌گردد در حالی که تداخل دارویی به سبب مصرف همزمان دو یا چند دارو با هم رخ می‌دهد. معمولاً بیماران مسن و بد حال که معمولاً اقلام دارویی بیشتری مصرف می‌نمایند، در خطر بیشتر بروز تداخلات دارویی هستند [۲]. تجویزکنندگان دارو بایستی حتی‌الامکان در تجویز خود جوانب احتیاط را رعایت نموده تا از مصرف داروهای دارای تداخل نامطلوب با هم جلوگیری گردد. لیکن رعایت این اصل به دلایل گوناگون همیشه امکان‌پذیر نیست [۳]. برخی مطالعات به ارائه راهکارهایی در جهت کاهش این مسأله پرداخته‌اند. در مطالعات پیشین، به منظور جلوگیری از بروز تداخلات دارویی متدهای متنوعی به کار گرفته شده‌اند. برای مثال ارسال متن‌های هشداردهنده خطاب به تجویزکنندگان [۴]، برگزاری جلسات سخنرانی در جلسات صبحگاهی و مشاوره رو در رو با پزشکان پیرامون تداخلات دارویی [۵]، نصب پوسترهای آموزشی و در اختیار قرار دادن پمفلت‌های آموزشی [۶]، طراحی و نصب نرم‌افزارهای هشداردهنده هنگام وارد نمودن نسخه به کامپیوتر [۷] و استفاده توأم از نرم‌افزارهای هشداردهنده و مداخله مستقیم داروسازان در جلوگیری از وقوع تداخلات [۸] از جمله متدهایی هستند که جهت نیل به کاهش میزان تداخلات دارویی در مطالعات پیشین به کار رفته‌اند.

سال‌هاست که داروهای استاتین به عنوان رایج‌ترین و مؤثرترین دسته‌های دارویی به منظور کاهش لیپوپروتئین‌های با دانسیته پایین (LDL) یا کلسترول از طریق مهار سنتز کبدی آن به کار گرفته می‌شوند [۹]. داروهای استاتین نیز مانند خیلی از دسته‌های دارویی تداخلاتی با سایر داروها دارند [۱۰]. شایان ذکر است که در بین استاتین‌ها، معمولاً اتورواستاتین به سبب اثرات بهتر در کاهش کلسترول و تری‌گلیسرید و افزایش HDL به عنوان درمان اولیه هیپرلیپیدمی مطرح است [۱۱]. با توجه به نکات بیان شده، هدف مطالعه حاضر، بررسی تأثیر استفاده از یک روش اطلاع‌رسانی پیرامون تداخلات دارویی اتورواستاتین و نحوه جلوگیری از آن (شامل تهیه و توزیع برگه‌های هشداردهنده میان پزشکان و نیز تهیه و نصب پوسترهای آموزشی در ایستگاه‌های پرستاری بخش‌ها) در کاهش احتمالی میزان تداخلات دارویی اتورواستاتین است.

روش کار

این پژوهش در بیمارستان تخصصی و فوق‌تخصصی طالقانی، از جمله بیمارستان‌های آموزشی وابسته به دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی انجام گردید. مطالعه آینده نگر از نوع قبل و بعد (prospective before after study) و در ۳ فاز پیش از آموزش، فاز آموزش و فاز پس از آموزش انجام گردید. در مرحله اول (پیش از آموزش) با توجه به آمار مصرفی دارویی بیمارستان از طریق داروخانه مرکزی، بخش‌های پرمصرف اتورواستاتین در ۶ ماه گذشته تعیین شدند. بر اساس اطلاعات مذکور در مجموع شش بخش از بخش‌های بیمارستان طالقانی، شامل بخش‌های نفرولوژی، قلب، جراحی عروق، غدد، گوارش و ارتوپدی بیشترین میزان مصرف اتورواستاتین در ۶ ماه قبل را داشتند و به عنوان بخش‌های مورد بررسی انتخاب شدند. سپس در یک بازه زمانی ۲ ماهه (از فروردین ۹۲ تا خرداد ۹۲) پرونده ۱۰۰ بیمار دریافت‌کننده اتورواستاتین در یک نوبت مورد بررسی قرار گرفت. با مطالعه پرونده بیماران اطلاعات دموگرافیک شامل سن و جنس بیمار، بخش بستری (از بخش‌های منتخب ۶ گانه)، نیز وجود یا عدم وجود تداخل دارویی با اتورواستاتین و تعداد آن مشخص گردید.

در فاز دوم برگه‌های آموزشی جهت درج اطلاعات مربوط به تداخلات دارویی اتورواستاتین با سایر داروها و روش رفع آن و اطلاعات همان برگه‌ها به صورت پوستر با استفاده از منابع زیر استخراج و تهیه گردید:

1- Stockley IH. Drug interaction: a source book of adverse interaction, their mechanisms, clinical importance and management. 5th ed. Pharmaceutical Press, London 2013.

2- Tatro Ds. Drug Interaction Facts: The Authority on Drug Interactions. Lippincott Williams & Wilkins 2013.

برگه‌های هشدار دهنده در جلسات صبحگاهی و نیز با مراجعه حضوری به بخش‌ها در اختیار پزشکان شاغل در بخش‌ها قرار گرفتند. همچنین پوسترهای آموزشی با هماهنگی و مساعدت مدیریت محترم پرستاری بیمارستان، در ایستگاه‌های پرستاری بخش‌های منتخب نصب گردیدند. ضمناً از پرستاران بخش‌های مورد بررسی درخواست گردید تا به موارد تجویز آتوروستاتین توسط پزشکان توجه ویژه‌ای نموده و در صورت مشاهده موارد تداخل که در پوستر ایستگاه پرستاری نصب شده است، مورد مربوطه را به پزشک معالج اعلام نمایند. انجام این فاز حدود دو هفته (در تیر ۹۲) طول کشید.

در فاز سوم (پس از آموزش)، مجدداً بخش‌های مذکور مورد مطالعه قرار گرفتند این فاز در یک بازه ۲ ماهه (از مرداد ۹۲ آغاز و تا مهر ۹۲) طول کشید. با رجوع به پرونده‌های ۱۰۰ بیمار گیرنده اتوروستاتین در این مدت مجدداً اطلاعات سن و جنس و بخش بستری و تداخلات دارویی اتوروستاتین ثبت گردید.

جهت آنالیز آماری داده‌ها از نرم‌افزار آماری SPSS-17 و جهت مقایسه داده‌ها در همه موارد از آزمون مربع کای استفاده گردید. مقدار p کمتر از ۰/۰۵ به عنوان معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در مجموع، ۲۰۰ پرونده بیمار در دو مرحله مورد بررسی و مشاهده قرار گرفت (تعداد بیماران مورد بررسی در هر مرحله برابر و شامل ۱۰۰ مورد بود). از این تعداد ۹۵ نفر مؤنث و ۱۰۵ نفر مذکر بودند (۵۲ بیمار در مرحله اول زن و ۴۸ بیمار مرد و در مرحله دوم ۴۳ بیمار زن و ۵۷ بیمار مرد). از نظر توزیع سنی در کل ۲۰۰ بیمار مورد بررسی، ۸۶ بیمار زیر ۶۰ سال و ۱۱۴ بیمار بالای ۶۰ سال بودند (۴۳ بیمار در مرحله اول زیر ۶۰ سال و در مرحله دوم نیز ۴۳ بیمار زیر ۶۰ سال بودند).

تعداد بیماران فاقد تداخل دارویی اتوروستاتین و بیماران دارای حداقل ۱ تداخل دارویی با اتوروستاتین در دو مرحله تعیین گردید که نتایج آن در جدول ۱ درج شده است.

با مشاهده جدول ملاحظه می‌گردد که تعداد بیماران فاقد تداخل دارویی در مرحله پس از آموزش افزایش داشته است و با انجام آنالیز مربع کای مشخص گردید که تعداد بیماران فاقد تداخل دارویی با اتوروستاتین در دو مرحله تفاوت معنی‌داری دارد. ($p = ۰.۰۰۴$).

جهت بررسی تفاوت تداخلات، بیماران مورد بررسی به دو گروه سنی سالمند (بالای ۶۰) و غیر سالمند تفکیک شدند که در جدول ۲ مشخصات نمونه‌ها به تفکیک سن و وجود تداخل، قبل و بعد از آموزش درج شده است:

در آنالیز مربع کای انجام شده به صورت جداگانه در گروه زیر ۶۰ و بالای ۶۰ سال، کاهش بروز تداخلات اتوروستاتین تنها در گروه سنی بالای ۶۰ سال معنی‌دار بود ($P = ۰.۰۲$).

به منظور بررسی ارتباط آموزش و کاهش بروز تداخلات دارویی استاتین‌ها به تفکیک بخش‌ها، ۴ بخش گوارش، قلب و عروق، غدد و نفرولوژی بعنوان بخش‌های داخلی و ۲ بخش ارتوپدی و جراحی عروق به عنوان بخش‌های جراحی تعریف شدند تا تفاوت تأثیر آموزش میان آنها مشخص گردد. در جدول ۳ تعداد بیماران فاقد تداخل دارویی با استاتین و دارای حداقل یک تداخل با استاتین در این بخش‌ها درج شده است.

با توجه به نتایج، مشاهده می‌شود که آموزش پزشکان عمدتاً در بخش‌های داخلی سبب کاهش موارد تداخل دارویی با استاتین شده است و با انجام آنالیز مربع کای جهت مشاهدات قبل و بعد به تفکیک در بخش‌های داخلی و جراحی، مشخص گردید که تعداد بیماران فاقد تداخل دارویی با اتوروستاتین در بخش‌های داخلی‌های قبل و بعد از آموزش تفاوت معنی‌داری دارد ($p < ۰.۰۰۱$) اما در مورد بخش‌های جراحی قبل و بعد از آموزش تفاوت آماری معنی‌داری مشاهده نگردید ($p = ۰.۴$). شایع‌ترین تداخلات از نظر نوع داروهای تداخل‌دار با اتوروستاتین طی ۶۷ مورد دارای تداخل، به ترتیب اتوروستاتین با داروهای دیلتیازم ۳۳ مورد (۴۹/۲٪)، جمفیروزیل ۱۹ مورد (۲۸/۳٪)، فنوفیرات ۷ مورد (۱۰/۵٪)، کلاریترومایسین ۶ مورد (۹٪) و فلوکونازول ۲ مورد (۳٪) مشخص گردید.

بحث و نتیجه‌گیری

جلوگیری از بروز تداخلات دارویی و کاهش وقوع آن تا حد امکان با توجه به اهمیت آن در بیماران، چه به لحاظ ایجاد عوارض نامطلوب و چه از نظر کاهش اثرات درمانی داروها و یا بروز سمیت دارویی و همچنین افزایش هزینه‌های درمانی همواره از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است برای این منظور می‌توان از آموزش کادر درمانی و آشنایی هر چه بیشتر آنان با مشکلات مرتبط با دارو و راهکارهای جلوگیری از تداخلات دارویی بهره گرفت. به کارگیری مداخلات آموزشی موجب افزایش دقت نظر کادر درمانی چه در هنگام تجویز و چه در حین تحویل دارو به بیمار می‌گردد. انتظار می‌رود پس از انجام آموزش و به کارگیری متدهای هشداردهنده، با افزایش دقت کادر درمانی و توجه بیشتر به مشکلات توأم با دارو درمانی، تداخلات دارویی کاهش یابند. در مطالعه‌ای مشابه با مطالعه حاضر، DePetsel و همکاران اثر توزیع کارت‌های هشداردهنده بین پرستاران را در مورد جلوگیری از تداخل دارویی بین

فلوروکینولون‌ها و تتراسایکلین‌ها با داروهای حاوی منیزیم، کلسیم و آلومینیوم بررسی نمودند. گروه هدف آنان پرستاران انتخاب شدند، چون مسؤلیت مستقیم تجویز دارو به بیمار نهایتاً بر عهده این گروه از کادر درمانی است. میزان تداخلات مزبور پیش از آموزش ۷۲.۵٪ و در حالت پس از مداخله آموزشی ۱۰٪ به دست آمد و آنالیزهای آماری نشانگر کاهش معنی‌دار بروز تداخلات مزبور پس از آموزش به شیوه توزیع کارت‌های هشداردهنده بود ($p < 0.001$) [۱۲]. نتایج مطالعه ما نیز نشان داد به طور کلی در شش بخش مورد نظر، آموزش کادر درمانی و استفاده از کارت‌های هشداردهنده، سبب کاهش بروز تداخلات دارویی استاتین‌ها شده است. این نتیجه نشانگر نقش مثبت استفاده از برگه‌های هشداردهنده و نصب پوستر می‌باشد.

اصولاً گروه سالمندان به بروز تداخلات دارویی مستعدتر می‌باشند و معمولاً تجویزکنندگان نیز در هنگام تجویز دارو، این گروه را به عنوان یک گروه خاص در نظر می‌گیرند [۱۳]. بر اساس نتایج این مطالعه، اگرچه میزان تداخلات پس از انجام مداخلات آموزشی در افراد زیر ۶۰ و بالای ۶۰ سال کاهش نشان داد ولی آنالیز داده‌ها به تفکیک گروه سنی سالمند و غیر سالمند نشان داد که میزان کاهش تداخلات تنها در سنین بالای ۶۰ سال پس از مداخلات آموزشی کاهش معنی‌داری داشته است ($p = 0.02$). دلیل معنی‌داری ارتباط در این گروه، به احتمال زیاد وجود پلی‌فارمسی است که به نوبه خود موجب افزایش توجه بیشتر کادر درمانی به دارو درمانی این گروه خاص می‌گردد.

برخی مطالعات پیشین نشان داده‌اند که میزان خطاهای دارویی (Medication error) در بخش‌های جراحی بیشتر از بخش‌های داخلی است [۱۴]. لذا یکی از اهداف این مطالعه مقایسه تأثیر آموزش بین بخش‌های داخلی و جراحی بود. البته تعداد موارد بررسی در بخش‌های داخلی نسبت به بخش‌های جراحی بیشتر بودند (۱۶۳ مورد مشاهده قبل و بعد در بخش‌های داخلی در مقایسه با ۲۷ مشاهده قبل و بعد در بخش‌های جراحی) که البته این امر به سبب تجویز بیشتر آتورواستاتین در بخش‌های داخلی می‌باشد. با این وجود مقایسه بخش‌های داخلی (گوارش، قلب و عروق، غدد و نفرولوژی) و جراحی (ارتوپدی و جراحی عروق) این مطالعه، نشان‌دهنده کاهش معنی‌دار بروز تداخلات دارویی استاتین در بخش‌های داخلی پس از آموزش بود ($p < 0.001$) و در مورد بخش‌های جراحی مداخلات آموزشی نتوانستند تفاوت معنی‌داری در میزان تداخلات قبل و بعد ایجاد نمایند ($p = 0.4$). علت این امر در ساده‌ترین حالت ممکن می‌تواند به علت تفاوت در رویکرد کادر درمانی این بخش‌ها نسبت به امور دارو درمانی باشد چرا که در بخش‌های جراحی بار کاری اصلی را روندهای جراحی تشکیل می‌دهند و احتمالاً تمرکز پزشکان و کادر درمانی عمدتاً بر مشکلات و مسائل جراحی بیمار است تا امور دارویی.

در مجموع مطالعه ما نشانگر تأثیر توزیع کارت‌های هشداردهنده و نصب پوستر آموزشی در ایستگاه پرستاری در کاهش تداخلات دارویی اتورواستاتین است. با توجه به اینکه مورد ایستگاه پرستاری از مهم‌ترین محل‌های درج اطلاعات علمی در بیمارستان است، این روش احتمالاً می‌تواند در کاهش تداخلات سایر داروها نیز مؤثر باشد که البته مستلزم انجام مطالعات بیشتر است. مطالعه فعلی بررسی کوتاه مدت این اثرات است و نمی‌توان در مورد ماندگاری این آموزش‌ها در دراز مدت اظهار نظر نمود. به نظر می‌رسد پایش‌های مداوم و آموزش‌های ادواری کادر درمانی در دراز مدت جهت پایدار ماندن اثرات مثبت مزبور ضروری باشد.

تقدیر و تشکر:

این مقاله حاصل پایان نامه تحت عنوان «بررسی تأثیر استفاده از کارت‌های هشداردهنده در تداخلات دارویی استاتین» در مقطع دکترای حرفه‌ای داروسازی در سال ۱۳۹۲ می‌باشد که با حمایت شعبه بین‌الملل دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی اجرا شده است.

جدول ۱ - مشخصات نمونه‌ها بر اساس وجود تداخلات دارویی قبل و بعد از دوره آموزش

مراحل مطالعه	بیماران فاقد تداخل دارویی با آتورواستاتین	بیماران با حداقل یک تداخل دارویی با آتورواستاتین	جمع کل
مرحله اول (پیش از آموزش)	۵۷	۴۳	۱۰۰
مرحله دوم (پس از آموزش)	۷۶	۲۴	۱۰۰
جمع کل	۱۳۳	۶۷	۲۰۰

جدول ۲- نمونه های مورد بررسی به تفکیک سن و وجود تداخل ، قبل و بعد از آموزش

P	بیماران دارای حداقل یک تداخل دارویی با آتورواستاتین	بیماران فاقد تداخل دارویی با آتورواستاتین	کل بیماران مورد بررسی		
۰.۰۹	۱۶ (۳۷.۲%)	۲۷ (۶۲.۸%)	۴۳ (۱۰۰%)	مرحله اول (پیش از آموزش)	بیماران زیر ۶۰ سال
	۹ (۲۱%) ۲۵ (۲۹.۱%)	۳۴ (۷۹%) ۶۱ (۷۰.۹%)	۴۳ (۱۰۰%) ۸۶ (۱۰۰%)	مرحله دوم (پس از آموزش) تعداد کل	
۰.۰۲	۲۷ (۴۱.۶%)	۳۰ (۵۲.۶%)	۵۷ (۱۰۰%)	مرحله اول (پیش از آموزش)	بیماران بالای ۶۰ سال
	۱۵ (۲۶.۳%) ۴۲ (۳۶.۹%)	۴۲ (۷۳.۷%) ۷۲ (۶۳.۱%)	۵۷ (۱۰۰%) ۱۱۴ (۱۰۰%)	مرحله دوم (پس از آموزش) تعداد کل	

جدول ۳- تداخلات دارویی در بخش های داخلی و جراحی قبل و بعد از آموزش

P	بیماران فاقد تداخل دارویی با آتورواستاتین	بیماران دارای حداقل یک تداخل دارویی با آتورواستاتین	کل بیماران مورد بررسی		
۰.۰۰۱ >	۳۷ (۵۰%)	۳۷ (۵۰%)	۷۴ (۱۰۰%)	مرحله اول (پیش از آموزش)	بخش های داخلی
	۶۹ (۷۷.۵%) ۱۰۶ (۶۵%)	۲۰ (۲۲.۵%) ۵۷ (۳۵%)	۸۹ (۱۰۰%) ۱۶۳ (۱۰۰%)	مرحله دوم (پس از آموزش) تعداد کل	
۰.۰۴	۲۰ (۷۶.۹%)	۶ (۲۳.۱%)	۲۶ (۱۰۰%)	مرحله اول (پیش از آموزش)	بخش های جراحی
	۷ (۶۳.۶%) ۲۷ (۷۳%)	۴ (۳۶.۴%) ۱۰ (۲۷%)	۱۱ (۱۰۰%) ۳۷ (۱۰۰%)	مرحله دوم (پس از آموزش) تعداد کل	

- 1- Stockley IH. Drug interaction: a source book of adverse interaction, their mechanisms, clinical importance and management. 5th ed. Pharmaceutical Press, London 2013.
- 2- Haji Aghajani M, Sistanizad M, Abbasinazari M, Abiar Ghamsari M, Ayazkhoo L, Safi O, Kazemi K, Kouchek M. Potential Drug-drug Interactions in Post-CCU of a Teaching Hospital. *Iran J Pharm Res.* 2013;12:243-8
- 3- He L, Yang Z, Zhao Z, Lin H, Li Y. Extracting Drug-Drug Interaction from the Biomedical Literature Using a Stacked Generalization-Based Approach. *PLoS One.* 2013; 13:e65814.
- 4- Armstrong EP, Wang SM, Hines LE, Gao S, Patel BV, Malone DC. Evaluation of a drug-drug interaction: fax alert intervention program. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2013; 4:32-35
- 5- Bista D, Saha A, Mishra P, Palaian S, Shankar PR. Impact of educational intervention on the pattern and incidence of potential drug-drug interactions in Nepal. *Pharmacy Practice (Internet)* 2009;7: 242-247
- 6- Abbasinazari M, Zareh-Toranposhti S, Hassani A, Sistanizad M, Azizian H, Panahi Y. The effect of information provision on reduction of errors in intravenous drug preparation and administration by nurses in ICU and surgical wards. *Acta Med Iran.* 2012;50:771-7
- 7- Prom R, Umscheid CA, Kasbekar N, Spinler SA. Effect of simvastatin-amiodarone drug interaction alert on appropriate prescribing. *Am J Health Syst Pharm.* 2013;70:1878-9.
- 8- Moura CS, Prado NM, Belo NO, Acurcio FA. Evaluation of drug-drug interaction screening software combined with pharmacist intervention *Int J Clin Pharm.* 2012;34:547-52
- 9- Hovingh GK, Davidson MH, Kastelein JJ, O'Connor AM. Diagnosis and treatment of familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J.* 2013; 34: 962-71
- 10- Neuvonen PJ, Niemi M, Backman JT. Drug interactions with lipid-lowering drugs: mechanisms and clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther.* 2006; 80: 565-81
- 11- Adams SP, Tsang M, Wright JM. Lipid lowering efficacy of atorvastatin. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 12: CD008226.
- 12- DePestel DD, DePestel JM and Walker PC. Impact of educational interventions to prevent drug interactions between oral fluoroquinolone or tetracycline antibiotics with polyvalent cation supplement. *Hosp. Pharm.* 2007; 42: 841-5.
- 13- Lea M, Rognan SE, Koristovic R, Wyller TB, Molden E. Severity and management of drug-drug interactions in acute geriatric patients. *Drugs Aging.* 2013; 30: 721-7.
- 14- McDowell SE, Ferner HS, Ferner RE. The pathophysiology of medication errors: how and where they arise. *Br J Clin Pharmacol.* 2009;67:605-13