

Univerza v Ljubljani
Fakulteta *za farmacijo*



KATJA GORENC

MAGISTRSKA NALOGA

ENOVIT MAGISTRSKI ŠTUDIJ FARMACIJE

Ljubljana, 2017

Univerza v Ljubljani
Fakulteta *za farmacijo*



KATJA GORENC

**KLINIČNO OVREDNOTENJE INTERVENCIJ
FARMACEVTA SVETOVALCA V ZDRAVSTVENEM
DOMU LJUTOMER PRI STAREJŠIH BOLNIKI
S
POLIFARMAKOTERAPIJO**

MAGISTRSKA NALOGA

**CLINICAL EVALUATION OF PHARMACIST
CONSULTANT INTERVENTIONS IN COMMUNITY
HEALTH CENTRE LJUTOMER IN ELDERLY PATIENTS
TREATED WITH POLYPHARMACY**

MASTER'S THESIS

Ljubljana, 2017

Magistrsko nalogo sem opravljala na Fakulteti za farmacijo Univerze v Ljubljani pod mentorstvom doc. dr. Mateja Štuheca, mag. farm., spec. klin. farm.

Zahvala:

Iskreno se zahvaljujem mentorju doc. dr. Mateju Štuhecu, mag. farm., spec. klin. farm. za strokovno vodenje in vsestransko pomoč pri nastajanju magistrske naloge. Posebna zahvala tudi moji družini, ki mi je študij omogočila in mi ves čas stala ob strani in me spodbujala.

Izjava:

Izjavljam, da sem magistrsko nalogo izdelala samostojno pod vodstvom mentorja doc. dr. Mateja Štuheca, mag. farm., spec. klin. farm.

Ljubljana, 2017

Katja Gorenc

Predsednik magistrske komisije: prof. dr. Stanislav Gobec

Član magistrske komisije: asist. dr. Matevž Luštrik

VSEBINA

POVZETEK	VII
ABSTRACT	VIII
SEZNAM OKRAJŠAV	X
1 UVOD.....	1
1.1 KLINIČNA FARMACIJA	1
1.2 KLINIČNI FARMACEVT	1
1.3 VLOGA KLINIČNEGA FARMACEVTA	2
1.4 SODELOVANJE KLINIČNEGA FARMACEVTA IN ZDRAVNIKA.....	4
1.5 AMBULANTNA PORABA ZDRAVIL V SLOVENIJI	6
1.6 STARANJE IN FIZIOLOŠKE SPREMEMBE V STAROSTI.....	7
1.7 FARMAKOKINETIKA IN FARMAKODINAMIKA ZDRAVIL PRI STAROSTNIKI	8
1.7.1 FARMAKOKINETIKA.....	8
1.7.2 FARMAKODINAMIKA	10
1.8 POLIFARMACIJA (POLIFARMAKOTERAPIJA).....	10
1.9 RAZVOJNA NALOGA KAKOVOSTNO PREDPISOVANJE ZDRAVIL V SLOVENIJI	11
1.10 FARMAKOTERAPIJSKI PREGLED V SLOVENIJI.....	12
2 NAMEN	14
3 METODE	15
3.1 PREDSTAVITEV KLINIČNEGA OKOLJA.....	15
3.2 IZBOR VZORCA ZA RAZISKAVO, PRIDOBIVANJE PODATKOV in VKLJUČITVENI KRITERIJI	16
3.3 VREDNOTENJE PIM.....	18

3.4 STATISTIČNA ANALIZA PODATKOV	19
3.5 OBLIKOVANJE NAPOVEDNEGA MODELA	19
4 REZULTATI IN RAZPRAVA	20
4.1 DEMOGRAFSKI PODATKI	20
4.2 TERAPIJA BOLNIKOV	20
4.2.1 POTENCIALNO NEPRIMERNA ZDRAVILA V TERAPIJI BOLNIKOV (PRISCUS lista).....	21
4.3 INTERAKCIJE MED ZDRAVILI	27
4.4 INTERVENCIJE FARMACEVTA SVETOVALCA	29
4.5 TERAPIJA BOLNIKOV PO PREGLEDU PRI FARMACEVTU SVETOVALCU	31
4.5.1 ZMANJŠANJE ŠTEVILA ZDRAVIL	31
4.5.2 ZMANJŠANJE ŠTEVILA PIM.....	33
4.5.3 ZMANJŠANJE ŠTEVILA X INTERAKCIJ	35
4.6 SKLADNOST ZDRAVLJENJA S SMERNICAMI	39
4.6.1 ARTERIJSKA HIPERTENZIJA	39
4.6.2 SRČNO POPUŠČANJE.....	42
4.6.3 DEPRESIJA	45
4.6.4 BOLEČINA.....	47
4.6.5 ANTIPSIHOTIKI.....	50
4.7 EKONOMSKI VIDIK	52
4.7 OBLIKOVANJE NAPOVEDNEGA MODELA	54
4.7.1 MODEL ZMANJŠANJA ŠTEVILA ZDRAVIL.....	55
4.7.2 MODEL ZA X INTERAKCIJE.....	55
4.7.3 MODEL ZA ANTIPSIHOTIKE	56
4.8 PREDNOSTI IN OMEJITVE RAZISKAVE	57
4.9. POMEN REZULTATOV ZA KLINIČNO PRAKSO.....	58
6 VIRI.....	61

7 PRILOGE	I
7.1 Priloga 1: Rezultati Shapiro-Wilkovega testa normalnosti porazdelitve vzorca za starost	I
7.2 Priloga 2: Rezultati Shapiro-Wilkovega testa normalnosti porazdelitve vzorca za število zdravil.....	II
7.3 Priloga 3: Rezultati Shapiro-Wilkovega testa normalnosti porazdelitve vzorca za število X interakcij.....	III
7.4 Priloga 4: Število vseh X interakcij v terapiji bolnikov pred FP pri farmacevtu svetovalcu	IV
7.5 Priloga 5: Primeri ugotovljenih neskladij s smernicami, nasvetov farmacevtov in upoštevanja nasvetov s strani zdravnikov v zdravljenju hipertenzije.....	V
7.6 Priloga 6: Primeri ugotovljenih neskladij s smernicami, nasvetov farmacevtov in upoštevanja nasvetov s strani zdravnikov pri zdravljenju srčnega popuščanja	VI
7.8 Priloga 8: Primeri ugotovljenih neskladij s smernicami, nasvetov farmacevtov in upoštevanja nasvetov s strani zdravnikov pri zdravljenju nociceptivne bolečine	VIII
7.9 Priloga 9: Primeri ugotovljenih neskladij s smernicami, nasvetov farmacevtov in upoštevanja nasvetov s strani zdravnikov pri zdravljenju nevropatske bolečine	IX
7.10 Priloga 10: Primeri ugotovljenih neskladij s smernicami, nasvetov farmacevtov in upoštevanja nasvetov s strani zdravnikov pri zdravljenju z antipsihotiki.....	X
7.11 Priloga 11: Pravilnost napovedi modela zmanjšanja števila zdravil.....	XII
7.12 Priloga 12: Pravilnost napovedi modela X interakcije	XII
7.13 Priloga 13: Pravilnost napovedi modela antipsihotiki	XII

SEZNAM PREGLEDNIC

Preglednica I: Primerjava števila predpisanih zdravil pri bolnikih.....	21
Preglednica II: Primerjava predpisanih PIM pri bolnikih glede na PRISCUS listo.....	22
Preglednica III: Primerjava števila in deleža predpisanih PIM po skupinah zdravil glede na PRISCUS listo.	23
Preglednica IV: Število X interakcij pri bolnikih v raziskavi.....	27
Preglednica V: Primerjava števila predlaganih in sprejetih intervencij.	30
Preglednica VI: Zmanjšanje števila predpisanih zdravil po opravljenem FTP-ju pri farmacevtu svetovalcu.	32
Preglednica VII: Zmanjšanje števila X interakcij po pregledu (FP) farmacevta svetovalca, kjer je zdravnik upošteval farmacevta.	37
Preglednica VIII: X interakcije, ki so ostale v terapiji bolnikov po pregledu pri farmacevtu svetovalcu.	38
Preglednica IX: Zmanjšanje stroškov zdravljenja z zdravili, glede na intervencije sprejete s strani zdravnika. Stroški so povzeti po Lee in sodelavci.	53
Preglednica X: Rezultati logistične regresije za napovedni model zmanjšanja števila zdravil.	55
Preglednica XI: Rezultati logistične regresije za napovedni model x interakcije.	55
Preglednica XII: Rezultati logistične regresije za napovedni model antipsihotiki.....	56
Preglednica XIII: Občutljivost, specifičnost, pozitivna in negativna napovedna vrednost za vse statistične modele.	56

POVZETEK

Uvod: Starostniki imajo pogosto več sočasnih bolezni in prejemajo pogosto sočasno več zdravil. Predpisovanje zdravil pri starostnikih pogosto odstopa od mednarodno priznanih priporočil in smernic kar lahko vodi v pojav neželenih učinkov in interakcij med zdravili. Ena izmed možnih rešitev za zmanjšanje težav pri zdravljenju z zdravili je uvedba farmakoterapijskega pregleda pri farmacevtu svetovalcu, kar omogoča odpravljanje težav povezanih z zdravili in optimizacijo zdravljenja z zdravili. Storitve Farmakoterapijskega pregleda je bila uvedena v zdravstveni sistem tudi v Sloveniji.

Namen: Z raziskavo smo želeli ugotoviti ali je z vključevanjem farmacevta svetovalca, neposredno v proces zdravljenja z zdravili mogoče izboljšati kakovost predpisovanja zdravil pri starostnikih s polifarmakoterapijo.

Metode: V retrospektivno raziskavo smo vključili starostnike iz Zdravstvenega doma Ljutomer, Doma starejših občanov Ljutomer ter Doma Lukavci, ki so v času od 1.1.2012 do 31.12.2014 bili na pregledu pri farmacevtu svetovalcu in so prejeli 10 ali več učinkovin ter imeli 65 ali več let. Podatke o diagnozah, terapiji in intervencijah farmacevta smo pridobili iz medicinske dokumentacije. Za ugotavljanje potencialno neprimernih zdravil za starostnike (PIM) smo uporabili PRISCUS listo. Na koncu smo oblikovali različne statistične napovedne modele, s katerimi smo opredelili vpliv neodvisnih na odvisne spremenljivke (vpliv na zmanjšanje števila zdravil, vpliv na X interakcije in vpliv na skladnost zdravljenja z antipsihotiki s smernicami).

Rezultati: V raziskavo smo vključili 91 bolnikov, ki so skupaj prejeli 1260 zdravil. 11,1 % vseh predpisanih zdravil so predstavljala PIM. Farmacevt svetovalec je skupaj predlagal 625 intervencij, od tega so jih zdravniki sprejeli 304 (48,6 %). Z upoštevanjem intervencij farmacevta se je število zdravil zmanjšalo za 11,2 %, povezava je bila statistično značilna (Mann-Whitneyev U test; $U=68,000$; $p < 0,01$). Z upoštevanjem farmacevta se je število PIM zmanjšalo za 20 %, vendar povezava ni bila statistično značilna (Mann-Whitneyev U test; $U=87,500$; $p=0,069$). Število X interakcij se je z upoštevanjem farmacevta zmanjšalo za 42 %, kar je bilo statistično značilno (Mann-Whitneyev U test; $U=12,000$; $p < 0,041$). Upoštevanje farmacevta vpliva na zmanjšanje števila X interakcij ($p=0,003$) in poveča skladnost zdravljenja z antipsihotiki s smernicami ($p=0,041$). Delo farmacevta svetovalca in njegove intervencije so finančno upravičene, saj

so prihranile 143.488,9 € nepotrebnih stroškov, kar je vsaj 5-krat več kot strošek te farmacevtske storitve.

Zaključek: Uvedba farmakoterapijskega pregleda pomembno vpliva na izboljšanje kvalitete zdravljenja z zdravili ter vodi do zmanjšanja stroškov. Rezultati potrjujejo smiselnost uvedbe tovrstne storitve v zdravstveni sistem v Sloveniji.

Ključne besede: starostniki, farmacevt svetovalec, farmakoterapijski pregled, klinični in ekonomski izidi, potencialno neprimerno zdravilo, interakcije med zdravili, farmacevtske intervencije.

ABSTRACT

Introduction: Elderly patients often have multiple contemporary diseases and receive multiple medications at the same time. Their pharmacotherapy often deviates from internationally recognized recommendations and approved guidelines, which increases the risk of adverse drug reactions and drug-drug interactions. Pharmacotherapy review service provided by a pharmacist consultant is one of the possible approach to reduce drug-related problems and pharmacotherapy optimization. This service has been involved in to the Slovenian healthcare system.

Aim: The aim of this study was to determinate whether the involvement of pharmacist consultant directly into the patient treatment process can improve the quality of drug prescribing in elderly patients treated with polypharmacy.

Methods: Elderly patients from Community Health Centre Ljutomer, Ljutomer Nursing Home and Home Lukavci were included in this retrospective study. We included patients with 65 years or more who were examined by pharmacist consultant in the period from 1.1.2012 to 31.12.2014 and received 10 or more active ingredients. Data on diagnoses, patient pharmacotherapy and pharmacist consultant`s interventions were obtained from patient`s medical documentation. PRISCUS list was used to identify potentially inappropriate medications for elderly (PIM) patients. At the end, different prediction models were built to detect an impact of different independent variables on dependent variables (drug reduction impact, X drug-drug interactions impact and accordance of antipsychotic treatment with guidelines impact).

Results: 91 patients were included, who received a total of 1260 different medications. 11.1 % of all prescribed medicines were PIM. The pharmacist consultant suggested 625

interventions, of which 304 (48.6 %) were accepted by physicians. By the acceptance of pharmacist consultant interventions the number of drugs decreased for 11.2 % and the association was statistically significant (Mann-Whitneyev U test; $U=68.000$; $p < 0.01$). The total number of PIMs decreased by 20 %, although association was not statistically significant (Mann-Whitney's U test; $U = 87.500$; $p = 0.069$). The number of X drug-drug interactions decreased for 42 %, which was statistically significant association (Mann-Whitney's U test; $U = 12,000$; $p < 0.041$). The acceptance of pharmacist consultant recommendations has an influence on the reduction of X interactions number ($p=0.003$) and better coherence antipsychotic treatment guidelines ($p= 0,041$). Pharmacist consulatant interventions led to 143488,9 € reducing, which is at least 5 times more that cost of pharmaceutical service.

Conclusion: An introduction of Pharmacotherapy review service hasa significant impact on improving the quality of pharmacotherapy and leads to the costs reduction. These results confirm that introducing of this type of service into the healthcare system in Slovenia was a sensible move.

Key words: elderly, pharmacist consultant, pharmacotherapy review, clinical and economic outcomes, potencilly inappropriate medication, drug-drug interactions, pharmaceutical interventions.

SEZNAM OKRAJŠAV

ZZZS	Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije
OE	območna enota
FTP	farmakoterapijski pregled
ZD	zdravstveni dom
DSO	dom starejših občanov
KME	Komisija za medicinsko etiko
KZZ	kartica zdravstvenega zavarovanja
PIM	potencialno neprimerno zdravilo
NSAR	nesteroidne protivnetne učinkovine
TCA	triciklični antidepresivi
APP	antipsihotična polifarmakoterapija
RAAS	renin-angiotenzin-aldosteron sistem
SSRI	zaviralci ponovnega privzema serotonina
SNRI	zaviralci ponovnega privzema serotonina in noradrenalina

1 UVOD

1.1 KLINIČNA FARMACIJA

Klinična farmacija je specialistična farmacevtska dejavnost, ki zajema aktivnosti in storitve farmacevta oziroma farmacevtke (v nadaljnjem besedilu: farmacevt), ki vodijo k celoviti osebni obravnavi pacienta, racionalni in optimalni uporabi zdravil ter so komplementarne aktivnostim drugih zdravstvenih delavcev. Vključuje sodelovanje specialista klinične farmacije v zdravstvenem timu pri obravnavi posameznega pacienta ali pri pripravi sistemskih rešitev in razvojno-raziskovalnih projektov na področju zdravljenja z zdravili, vključno s sodelovanjem pri kliničnih preskušanjih zdravil (1). Klinična farmacija (gr. kline = postelja) je področje farmacije, ki obsega aktivnosti farmacevta, ki vodijo k racionalni in optimalni uporabi zdravil, promociji zdravja, dobrega počutja, preprečevanju bolezni in izboljšanju kakovosti bolnikovega življenja. Klinična farmacija temelji na poglobljenem znanju o zdravilih, kliničnih izkušnjah in strokovni presoji ter pomeni pomik farmacevta od izdaje zdravil k bolniku ter kliničnim izidom. Ob strokovnem delu je v klinični farmaciji zelo pomembno nenehno raziskovanje, ki prispeva k ustvarjanju novega znanja za izboljšanje zdravja in kakovosti življenja bolnikov ter razlikovanje standardne oskrbe brez kliničnega farmacevta z oskrbo s kliničnim farmacevtom in povezanimi intervencijami. Glavni namen klinične farmacije je torej skrb za pacienta, zato obstaja tesna povezava med klinično farmacijo in konceptom farmacevtske skrbi (2, 3).

1.2 KLINIČNI FARMACEVT

Farmacevt svetovalec oziroma farmacevtska svetovalka je magister farmacije z licenco in opravljeno specializacijo iz klinične ali lekarniške farmacije, usposobljen za izvajanje farmakoterapijskega pregleda in je zaposlen v lekarniški dejavnosti ter zagotavlja potrebne informacije o zdravilih in farmacevtski obravnavi pacienta (1). Klinični farmacevt skrbi za bolnike na vseh področjih delovanja zdravstvenega varstva. Njegovo delovno okolje je neposredno povezano z zdravniki, drugi zdravstvenimi delavci in bolniki. Sodelovanje in delo potekata običajno v bolnišnicah, zdravstvenih centrih ali zdravstvenih domovih in tako delovno okolje omogoča maksimalne klinične in ekonomske izide. Klinični farmacevt ima poglobljeno znanje o zdravilih in je strokovnjak

na področju terapevtske uporabe zdravil (farmakoterapije) in je hkrati prvi vir za pridobitev znanstveno veljavnih informacij in nasvetov za varno in učinkovito uporabo zdravil v bolnišnici in pomemben vir tudi na primarnem nivoju. Za doseganje zelenih terapevtskih ciljev, klinični farmacevt uporablja z dokazi podprte smernice razvijajoče se znanosti (na z dokazih temelječa klinična farmacija), nove tehnologije (npr. računalniške baze) in tudi ustrezna pravna, socialna, kulturna, strokovna in etična načela. Klinični farmacevt je odgovoren je za pacientovo terapijo z zdravili, ne glede na to ali deluje in se odloča samostojno, ali v posvetovanju in sodelovanju z zdravniki in drugimi zdravstvenimi strokovnjaki (delo v timu). Klinični farmacevt ustvarja, uporablja in širi novo znanje, ki prispeva k izboljšanju zdravja in kakovosti življenja bolnikov (3). Delo kliničnega farmacevta se razlikuje po posameznih državah, kar opisujemo v nadaljevanju.

1.3 VLOGA KLINIČNEGA FARMACEVTA

Klinični farmacevt si prizadeva za varno in učinkovito ter ekonomično zdravljenje z zdravili. Skrbi za paciente na vseh področjih zdravstvenega varstva in opravlja številne pomembne naloge v procesu optimizacije farmakoterapije. Klinični farmacevt ocenjuje stanje bolnikovih zdravstvenih težav in proučuje ali so predpisana zdravila optimalna za bolnika. Njegova naloga je pomembna tudi v prepoznavi nezdravljenih zdravstvenih težav (obstaja indikacija a bolnik ne prejema zdravila), ki jih je mogoče varno in učinkovito zdraviti z zdravili. Pri svojem delu in pri izbiri terapije se klinični farmacevt praviloma posvetuje tudi s pacientovim zdravnikom in drugimi zaposlenimi v zdravstvu (npr. medicinske sestre na oddelku bolnišnice pri aplikaciji zdravil bolnikom). Klinični farmacevt v nadaljevanju tudi svetuje ustrezno aplikacijo zdravil bolnikom. Pomembna naloga kliničnega farmacevta je osveščanje bolnikov o njihovih zdravilih. Pri opravljanju svoje dejavnosti uporablja strokovno znanje klinične uporabe zdravil, vključno z delovanjem zdravila, odmerjanjem, neželenimi učinki in interakcijami. Klinični farmacevt z bolnikom vzpostavi profesionalni odnos in svoje nasvete prilagodi potrebam in željam posameznega bolnika (4). Vključevanje kliničnega farmacevta v vse procese zdravljenja (npr. vizite, konzultacije, raporti, sodelovanje pri izbiri zdravila, spremljanje odziva na zdravljenje) lahko močno zmanjšanja napake v zdravljenju z zdravili. Rezultati ameriške raziskave avtorjev Kucukarslan SN in sodelavcev so pokazali, da se je v skupini, kjer je bil klinični farmacevt vključen v vizite in kroženja po oddelkih prišlo do

78 % zmanjšanja napak v zdravljenju z zdravili, v primerjavi s skupino, kjer kliničnega farmacevta ni bilo, kar kaže na ključen pomen kliničnega farmacevta v zmanjšanju napak v zdravljenju z zdravili (5). V nekaterih redkih državah so s podelitvijo pravic predpisovanja zdravil šli še korak naprej. V Sloveniji teh pravic še nimajo. V Kanadi lahko farmacevt s pravicami predpisovanja sam ali v sodelovanju z zdravnikom predpisuje zdravila. Na Novi Zelandiji lahko primerno usposobljeni farmacevti predpisujejo zdravila. Na Floridi lahko farmacevti predpisujejo zdravila, ki so na posebnem seznamu. V vsaj 16 drugih zveznih državah lahko farmacevti predpisujejo zdravila v sodelovanju z zdravnikom. V ostalih zveznih državah imajo farmacevti kompetence predpisovanja zdravil (podobno kot v Združenem kraljestvu). V Združenem kraljestvu so klinični farmacevti pridobili kompetence predpisovanja zdravil leta 2003 in kompetence neodvisnega predpisovalca zdravil leta 2006 (6). Raziskava v Združenem Kraljestvu je pokazala zgolj 0,3 % napak v zdravljenju zdravili pri predpisovanju zdravil s strani kliničnih farmacevtov, kar kaže da lahko klinični farmacevti s pravico predpisovanja zdravil močno zmanjšajo napake v zdravljenju (7). V zadnjih letih je škotska vlada sprejela številne pomembne dokumente in zakone, ki bodo kliničnim farmacevtom omogočili predpisovanje zdravil in s tem zmanjšanje napak v zdravljenju z zdravili. Prav pravice predpisovanja zdravil kliničnih farmacevtov vidijo kot enega izmed najpomembnejših ukrepov na področju zmanjšanja napak v zdravljenju z zdravili (8). Predpisovanje zdravil s strani kliničnega farmacevta se je izkazalo za enega najbolj učinkovitih pristopov v zmanjšanju napak v zdravljenju z zdravili in njegove intervencije, preden bolnik prejme zdravilo v bolnišnici (9). V Združenem kraljestvu so v ta namen zasnovali neodvisno raziskavo EQUIP (Errors-Questioning Undergraduate Impact on Prescribing), ki je vključevala 19 enot v severozahodni Angliji. Rezultati so pokazali 11077 napak v zdravljenju z zdravili iz 124 260 receptov (8,9 %). Verjetnost napak v zdravljenju z zdravili v predpisovanju zdravil je bila za posamične profile različna: 8,4–10,3 % zdravniki, 5,9 % medicinske sestre in 0 % farmacevti. Rezultati obsežne neodvisne raziskave Dornan in sodelavcev kažejo, da lahko klinični farmacevti s pravicami predpisovanja bistveno zmanjšajo napake v zdravljenju z zdravili in so tako v Združenem kraljestvu umeščeni v sistem predpisovanja zdravil že desetletje (10). Ena izmed zadnjih raziskav v Združenem kraljestvu na tem področju je pokazala (1415 predpisov), da je v predpisovanju kliničnih farmacevtov v bolnišnicah bila razširjenost napak v zdravljenju z zdravili 0,3 %, pri čemer so klinični farmacevti najbolj pogosto

predpisali izpuščeno zdravilo (56,5 %) in novo zdravilo glede na vzpostavljeno diagnozo (12,0 %) (11). V ZDA so v osemdesetih letih izvajali raziskave o smiselnosti predpisovanja zdravil s strani kliničnega farmacevta na primarnem nivoju zdravstvenega varstva in raziskali, da je predpisovanje s strani klinične farmacevta enako primerno kot s strani zdravnika (12, 13).

1.4 SODELOVANJE KLINIČNEGA FARMACEVTA IN ZDRAVNIKA

Za doseganje zelenih kliničnih izidov je pomembna vloga kliničnega farmacevta v odnosu do zdravnika, saj oblika sodelovanja neposredno pomeni učinkovitost dela kliničnega farmacevta. Glede te vloge so prakse v svetu različne, in sicer v Združenem kraljestvu in Združenih državah Amerike imajo v nekaterih ustanovah klinični farmacevti možnost predpisovanja zdravil, a je v večini primerov končna odločitev na strani zdravnika ali bo predlagano intervencijo kliničnega farmacevta sprejel ali ne. Za spremembo načinov sodelovanja so ključni podatki iz dobro zasnovanih meta-analiz, ki dajejo neposredni vpogled v primerjavo dveh strategij. Na to temo je bilo v zadnjem času opravljenih kar nekaj raziskav, med drugim Cochrane metaanaliza Weeks in sodelavcev, objavljena v letu 2016 (14). Avtorji so izvedli obsežno metaanalizo kjer so primerjali rezultate v kakovosti predpisovanja zdravnikov in nezdravnikov (n=37.337). Od 46 raziskav jih je kar 20 vključevalo klinične farmacevte. Rezultati kažejo, da predpisovanje zdravil s strani kliničnih farmacevtov ni nič manj kakovostno kot zdravnikov, pri čemer so najboljši dokazi v doseganju zelenega krvnega tlaka, glikiranega hemoglobina, zadovoljstva bolnikov. Avtorji zaključujejo, da je predpisovanje tudi s strani kliničnih farmacevtov enako učinkovito kot predpisovanje s strani zdravnikov. Rezultati metaanalize potrjujejo najvišjo stopnjo dokaza Ia oz. A, da je predpisovanje kliničnih farmacevtov najvišje stopnje dokaza v z dokazi podprti medicini, kar vsekakor vzpodbuja novo raziskovanje in pilotne projekte na tem področju (14).

V zadnjih letih se je klinična farmacija močno razvila in razširila. Klinični farmacevt je postal ključni element zdravstvenega tima v zdravljenju z zdravili in je v stiku tako z bolniki kot tudi z zdravniki in drugimi zdravstvenimi delavci. Zdravstveni sistem, ki podpira učinkovito timsko delo lahko močno izboljša oskrbo bolnikov, poveča varnost

bolnikov in zmanjša obremenitev zdravstvenih delavcev. Timsko delo je najbolj učinkovito, ko je namen vseh udeležencev jasen, komunikacija med njimi dobra in je prisotno aktivno sodelovanje vseh članov. Za dobro sodelovanje zdravnika in kliničnega farmacevta je ključno medsebojno spoštovanje, ki mora temeljiti na odprtem dialogu o optimizaciji zdravljenja z zdravili. Zdravnik je tisti, ki postavi diagnozo in predpiše zdravila v Sloveniji, farmacevt pa mora preveriti ustreznost predpisanih zdravil, identificirati težave in nuditi farmacevtsko skrb za bolnika in tako zagotovi racionalno rabo zdravil. V namen pridobitev kompetenc klinične farmacije imamo v Sloveniji specializacijo iz klinične farmacije. Pod okriljem Lekarniške zbornice Slovenije poteka praktični del in pod okriljem Fakultete za farmacijo v Ljubljani teoretični del in po končani specializaciji je klinični farmacevt več samostojnega dela v kliničnem okolju (bolnišnična lekarna, zunanja lekarna, klinični oddelki). Klinični farmacevt ima večji obseg kompetenc v primerjavi z magistrom farmacije, pri čemer je poudarek predvsem na znanju s področja farmakoterapije in kliničnih izkušenj, kar je ključno za učinkovito in samostojno delo kliničnega farmacevta (15,16). V Sloveniji klinični farmacevti delujejo ambulantno in bolnišnično, pri čemer je potrebno dodati, da za ambulantno delo v ambulantah farmacevta svetovalca potrebujejo dodatno opravljen izpit na Lekarniški zbornici Slovenije (dodatna kompetenca). Čeprav so naloge kliničnih farmacevtov v ambulantah v zdravstvenih domovih po uspešni izvedbi Pilotnega projekta farmacevta svetovalca in Splošnem dogovoru za 2016 in 2017 precej jasno definirane, pa bolnišnični farmacevti izvajajo precej različen obseg storitev v kliničnih okoljih. Nekateri izvajajo farmakoterapijske preglede po naročilu zdravnika, spet drugi so del zdravstvenega tima na oddelku kot enakopraven član zdravstvenega tima (17). Naloga kliničnega farmacevta je, da preveri ali obstaja indikacija za zdravilo, ali sta odmerek in odmerjanje zdravila ustrezna in če pride do kakršnega koli odstopanja, predlaga ustrezne intervencije, obvesti zdravnika, ki je zdravilo predpisal in predlagane intervencije tudi dokumentira (v bolnišnici npr. pregled terapevtskih listov bolnikov). Klinični farmacevt je lahko zdravniku v veliko pomoč in mu svetuje glede odmerjanja in načina delovanja zdravil, neželenih učinkov, interakcij med zdravili, uporabe zdravil med nosečnostjo in dojenjem, pravilnega shranjevanja zdravil in torej splošno pripomore k izboljšanju kliničnih izidov. Sodelovanje zdravnika in kliničnega farmacevta ima tako velike koristi za bolnika, saj vodi v boljšo oskrbo in prispeva k doseganju zelenih terapevtskih ciljev in zniža ceno zdravljenja (15, 16).

Glede želje po sodelovanju kliničnega farmacevta in zdravnika obstajajo različni dokazi. V nigerijski bolnišnici, so s pomočjo vprašalnika proučevali pogled zdravnikov, farmacevtov in pacientov na sodelovanje med zdravniki in farmacevti. Ugotovili so, da 74,1 % zdravnikov pri oskrbi bolnikov sodeluje s kliničnimi farmacevti in 87,9 % zdravnikov meni, da je sodelovanje s kliničnimi farmacevti potrebno in ga je treba spodbujati. 60,9 % kliničnih farmacevtov je odgovorilo, da pri svojem delu sodelujejo z zdravniki in 91,3 % da je sodelovanje z zdravniki potrebno in ga je treba spodbujati. 64 % pacientov je odgovorilo, da zdravniki in klinični farmacevti med seboj sodelujejo in 84,5% da je sodelovanje potrebno spodbujati. Sodelovanje med zdravnikom in kliničnim farmacevtom je tako ključnega pomena za boljšo oskrbo pacientov (15).

1.5 AMBULANTNA PORABA ZDRAVIL V SLOVENIJI

Eden izmed kazalcev racionalne farmakoterapije je nacionalna poraba zdravil. V Sloveniji imamo dobro evidentirano ambulantno porabo zdravil na zeleni recept, pri čemer Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije (ZZZS) in Nacionalni inštitut za javno zdravje (NIJZ) izdaja rezultate letne ambulantne porabe zdravil v Sloveniji, ki temelji na izdaji zdravil v lekarnah v Sloveniji. Bolnišnična poraba v rezultate ni zajeta. Poraba se meri v definiranih dnevni odmerkih na dan (DDD) na različne parametre (npr. 1000 prebivalcev oz. DDD/1000 prebivalcev). Iz rezultatov za leto 2016 je mogoče razbrati, da je poraba zdravil v Sloveniji v zadnjih letih v porastu, z izjemo nekaterih let (2011-2014). Pogostost predpisovanja zdravil s starostjo narašča, največ zdravil se predpiše starostnikom starejšim od 85 let. Posledično je potrebno vložiti številna sredstva in energijo v zmanjšanje celokupne porabe zdravil v Sloveniji. Eden izmed ukrepov plačnika zavarovanja, ZZZS, je bil projekt Farmacevt svetovalec in pa Zdravstveni program farmacevtskega svetovanja, ki je posledica uspešnega pilotnega projekta v Sloveniji. Rezultati ambulantne porabe za leto 2016 kažejo, da je bilo v letu 2016 največ predpisanih receptov v pomurski regiji. Največ predpisanih zdravil je bilo iz skupine zdravil za bolezni srca in ožilja, sledijo zdravila z delovanjem na živčevje in zdravila za bolezni prebavil in presnove (18). Glede na navedeno je potrebno posebno pozornost posvečati starostnikom, saj le ti prejema največjo količino zdravil. Farmakoterapija starostnikov se v marsičem razlikuje od odrasle populacije, kar opisujemo v nadaljevanju.

1.6 STARANJE IN FIZIOLOŠKE SPREMEMBE V STAROSTI

Starost je življenjsko obdobje posameznika, ki traja od 65 leta pa do smrti. Staranje lahko definiramo kot biološki proces, za katerega je značilno postopno propadanje telesne zgradbe in pešanje telesnih funkcij. Geriatrija in gerontologija sta vedi, ki se ukvarjata s staranjem. Geriatrija se ukvarja s preučevanjem, preprečevanjem in zdravljenjem zdravstvenih težav starostnikov ter tudi s preventivnimi ukrepi za ohranjanje fizične, psihične in socialne stabilnosti posameznika in njegovo samostojno ter neodvisno delovanje v starosti. Vse to je v tesni povezavi z delom farmacevta, saj se s starostjo spremenita farmakodinamika in farmakokinetika zdravil, zato je potrebno zdravljenje prilagajati starostniku. Gerontologija proučuje naravo staranja in mehanizme, ki staranje pospešujejo in zavirajo. Staranje povzroča številne spremembe, ki vplivajo na razvoj bolezni, zdravljenje z zdravili in povečujejo tveganje za nastanek težav povezanih z zdravili. Zdravljenje z zdravili je potrebno prilagoditi nastalim spremembam telesa, saj le tako lahko zagotovimo varno, učinkovito in kakovostno zdravljenje z zdravili (19, 20).

Staranje povzroča fiziološke spremembe, ki se pojavljajo v vseh organskih sistemih in pomembno vplivajo na farmakokinetiko in farmakodinamiko zdravil. Pri starostnikih tako prihaja do progresivne oslavitve funkcionalne zmogljivosti organov, homeostatskih mehanizmov in do spremenjenega odziva na stimulacijo receptorjev (21). S starostjo se zmanjša elastičnost in podajnost aorte ter velikih arterij (22). Zmanjša se tudi število ledvičnih glomerulov in tubulov ter filtracijsko območje glomerulne bazalne membrane in njena prepustnost, kar vodi zmanjšano hitrost glomerulne filtracije pri starostnikih in zmanjšano tubulno sekrecijo ter reabsorpcijo (23). V primerjavi z drugimi organskimi sistemi se prebavni trakt s staranjem bistveno ne spremeni, saj ima veliko funkcijske rezerve in tako je vpliv staranja nanj bistveno manjši (24). S starostjo se zmanjša elastičnost želodca, izločanje klorovodikove kisline in pepsina, prav tako tudi sposobnost želodčne sluznice, da prepreči poškodbe, kar poveča tveganje za peptični ulkus, še posebej pri ljudeh, ki prejemajo nesteroidna protivnetna zdravila. V tankem črevesu poteka absorpcija večine hranil in s staranjem se absorpcija večine snovi zmanjša, medtem ko prebava in motiliteta ostaneta nespremenjeni. Debelo črevo s staranjem ni podvrženo veliko spremembam. Z naraščajočo starostjo se peristaltika upočasnjuje in tranzitni čas snovi v debelem črevesu se poveča, kar lahko privede do zaprtja. Zaprtje je

pri starostnikih pogost pojav tudi zaradi jemanja zdravil, ki lahko povzročijo zaprtje in manj pogoste telesne vadbe ter aktivnosti (22, 24). Staranje je povezano tudi s postopnim spreminjanjem jetrne strukture in funkcije, kot tudi z različnimi spremembami v jetrnih celicah. Pri starostnikih se volumen jeter zmanjša za 20-40 %, prav tako se zmanjša tudi pretok krvi skozi jetra in regeneracijska sposobnost jeter (22, 25). S staranjem se pojavljajo spremembe tudi v centralnem živčnem sistemu in sicer se po 40. letu masa možganov začne zmanjševati za 5 % na desetletje, zmanjša se tudi pretok krvi skozi možgane. Poslabšanje kognitivnih sposobnosti pri starostnikih je posledica zmanjšanega števila nevronov. V možganih starostnika pride s staranjem do upada nivoja živčnih prenašalcev in aktivnosti encimov, ki sodelujejo pri njihovi sintezi (24, 26, 27). Upad funkcije respiratornega sistema je pri starostniku lahko posledica staranja, lahko pa tudi drugih dejavnikov, kot so kajenje, onesnaženost okolja, sočasne bolezni. S staranjem se elastičnost pljučnega parenhima zmanjša, alveolarni kanali in bronhioli se razširijo, zmanjša se masa in moč dihalnih mišic ter complianca stene prsnega koša. S staranjem se zmanjša število epitelnih mukoznih celic, kar vodi v zmanjšano nastajanje mukozne zaščitne sluzi in posledično večjo dovzetnost starostnikov za infekcije (24, 28). V nadaljevanju na kratko opisujemo spremembe v farmakokinetiki in farmakodinamiki pri starostnikih, ki so pomembne za določitev režima odmerjanja in izbiro posameznih zdravil.

1.7 FARMAKOKINETIKA IN FARMAKODINAMIKA ZDRAVIL PRI STAROSTNIKI

1.7.1 FARMAKOKINETIKA

Farmakokinetika proučuje vpliv telesa na zdravilo vse od vstopa do izstopa učinkovine iz telesa. Odvisna je tako od lastnosti bolnika, kot tudi od kemijskih lastnosti učinkovine. S staranjem se v organskih sistemih pojavljajo fiziološke spremembe, ki kažejo v spremenjeni farmakokinetiki. V nadaljevanju je predstavljen kratek povzetek razlik v absorpciji, porazdelitvi, metabolizmu in izločanju učinkovin, ki so značilne za starostnike (29).

Absorpcija

S starostjo se pojavijo številne spremembe prebavnega trakta (npr. povečan pH želodca, zakasnjeno praznjenje želodca, zmanjšana gibljivost črevesja, zmanjšan pretok krvi skozi črevo in izločanje želodčne kisline), vendar se kljub temu absorpcija učinkovin zelo malo spremeni. Dejstvo, da starostniki pogosto prejemajo več zdravil hkrati, pomeni da je potrebno upoštevati učinke vseh predpisanih zdravil na absorpcijo, tako lahko na primer antacidi zmanjšajo absorpcijo nekaterih zdravil (30).

Porazdelitev

S starostjo se v telesu poveča količina maščobnega tkiva in zmanjša količina vode. Ker je porazdelitev učinkovin v veliki meri odvisna od sestave telesa, te spremembe povzročijo zmanjšan volumen porazdelitve hidrofilnih učinkovin npr. acetilsalicilna kislina, teofilin (kar lahko vodi do povečane začetne koncentracije učinkovine) in povečan volumen porazdelitve lipofilnih učinkovin npr. benzodiazepini (kar lahko vodi do povečanega razpolovnega časa in podaljšanega učinka). Na porazdelitev zdravilnih učinkovin vpliva tudi vezava učinkovin na plazemske beljakovine. Učinkovine, ki se v večji meri vežejo na plazemske beljakovine imajo tako manjši volumen porazdelitve. S starostjo se koncentracija albumina v plazmi zmanjša, medtem ko se koncentracija α 1- glikoproteina poveča ali ostane nespremenjena. Te starostno odvisne spremembe v vezavi na plazemske proteine niso klinično pomembne, saj se eliminacija učinkovine poveča, ko naraste koncentracija nevezane učinkovine (30, 31, 32).

Metabolizem in izločanje učinkovin preko jeter

V prvi vrsti so jetra tista, ki so odgovorna za presnovo učinkovin in ledvice za njihovo izločanje iz telesa, vendar metabolizem učinkovin lahko poteka tudi v črevesni steni, pljučih, koži, ledvicah in drugih organih. Biotransformacija učinkovin v jetrih poteka v dveh fazah. V I. fazi se učinkovine s pomočjo encimskega sistema CYP450 pretvorijo v bolj polarne metabolite (npr. oksidacija, redukcija, hidroksilacija), ki potem preidejo v II. fazo, kjer potečejo reakcije konjugacije. Reakcije I. faze se s starostjo zmanjšajo zaradi zmanjšane jetrne krvne pretoka in zmanjšane jetrne volumna. Proces staranja na reakcije II. faze nima vpliva, saj se aktivnost glutation-transferaze in UDP-glukonoriltransferaze s starostjo ne spremeni (20, 30-34).

Izločanje učinkovin preko ledvic

Učinkovine se izločajo preko ledvic, bodisi v nespremenjeni obliki ali kot metaboliti. S starostjo je zmanjšana ledvična masa, pretok krvi skozi ledvice, število glomerulov in tubulov, zmanjšata se tudi glomerulna filtracija in tubulna sekrecija. Zaradi teh sprememb pri starostnikih pride do zmanjšanega celokupnega očistka vseh učinkovin, ki se iz telesa izločajo pretežno preko ledvic (npr. digoksin), kar zahteva prilagoditev odmerkov takih zdravil pri starostnikih, ki se jim predpisujejo ta zdravila. Zmanjšano izločanje učinkovin preko ledvic vodi v povečano plazemsko koncentracijo učinkovine, kar poveča tveganje za pojav neželenih učinkov (20, 30-33).

1.7.2 FARMAKODINAMIKA

Farmakodinamika proučuje vpliv zdravila na telo. Farmakodinamično delovanje zdravila je opredeljeno kot dolžina in intenzivnost farmakološkega vpliva učinkovine na ciljne celice. Na farmakodinamiko učinkovin vpliva koncentracija učinkovine na receptorju, odziv receptorja, prevajanje signala in homeostatski mehanizmi. S staranjem se pojavljajo farmakodinamične spremembe, ki lahko spremenijo jakost ali učinkovitost delovanja učinkovine. Pri starostnikih je lahko učinek enake koncentracije učinkovine na mestu delovanja večji, enak ali manjši kot pri mlajših posameznikih. Te razlike so lahko posledica sprememb v interakciji učinkovine z receptorjem, sprememb v prenosu signala in oslabljenih homeostatskih mehanizmov, ki se pojavljajo s starostjo (32, 33, 35). Za starostnike je tako značilna povečana občutljivost na varfarin, benzodiazepine in opioidne analgetike, medtem ko se inotropni in kronotropni odziv na β_1 -adrenergično stimulacijo s starostjo zmanjšata (30).

1.8 POLIFARMACIJA (POLIFARMAKOTERAPIJA)

Pri starostnikih se pojavlja vedno več bolezni in motenj, ki so posledica staranja, kar zahteva uporabo vedno več zdravil in zato je polifarmacija prav pri njih najpogostejša. Enotne definicije polifarmacije v literaturi ni. Najpogostejša definicija, ki se pojavlja v raziskavah pojasnjuje, da polifarmacija pomeni uporabo 4 ali več zdravil hkrati. V Sloveniji se uporablja izraz polifarmakoterapija. Vzroke za veliko število predpisanih zdravil pri starostnikih lahko pripišemo multimorbidnosti starostnikov in smernicam za

zdravljenje kroničnih bolezni, ki niso prilagojena multimorbidnim in pogosto telesno ter duševno prizadetim starostnikom. Polifarmakoterapija pri starostnikih predstavlja vedno večji problem, saj ima številne negativne posledice. Sočasno jemanje več zdravil hkrati je povezano z večjimi stroški zdravstvenega sistema, povečanim tveganjem za neželene učinke zdravil, interakcijami med zdravili in neadherenco (36, 37).

V Sloveniji se v zadnjih desetletjih delež otrok zmanjšuje, medtem ko se delež starostnikov (65 let ali več) povečuje, kar je posledica zniževanja rodnosti, upočasnjevanja umrljivosti in daljšanja življenjske dobe. Leta 2010 so prebivalci stari 65 let ali več predstavljali 16,5 % prebivalstva Slovenije, do leta 2060 naj bi ta delež dvignil na 31,6 % (38). Starostniki imajo velikokrat več sočasnih bolezni in tako pogosto prejemajo več zdravil hkrati, kar privede do povečanih potreb po obravnavi starostnikov v smislu farmakoterapije.

1.9 RAZVOJNA NALOGA KAKOVOSTNO PREDPISOVANJE ZDRAVIL V SLOVENIJI

V okviru razvojne naloge Kakovostno predpisovanje zdravil je ZZZS decembra 2012 v zdravstvenih domovih v Pomurju (Murska Sobota, Ljutomer, Gornja Radgona, Lendava/Lendva) začel izvajati projekt »Farmacevt svetovalec«, ki se je v letu 2014 razširil še na ljubljansko regijo. Storitve je bila v letu 2016 predlagana za Splošni dogovor med partnerji in sprejeta kot plačana storitev s strani ZZZS. Program je bil prav tako uvrščen v Splošni dogovor za leto 2017 (302 001 E0618 FARMACEVT SVETOVALEC). Program farmacevtskega svetovanja zdravstveni domovi pridobijo, ko sklenejo pogodbo o delu kliničnega farmacevta preko bolnišnice ali javne lekarne ali z redno zaposlitvijo kliničnega farmacevta in o tem posredujejo dokazilo ZZZS. Po splošnem dogovoru za leto 2016 se za program farmacevtskega svetovanja za en tim nameni 40.998 € letno in se plačuje v pavšalu. Zavod, ki prejme sredstva za izvajanje programa farmacevtskega svetovanja, je dolžan izvajati ambulanto farmacevta svetovalca enkrat tedensko oz. pogosteje, če ima večji obseg tima. Organizira tudi sestanke kakovostnega predpisovanja zdravil, kjer se sestanejo zdravniki in farmacevt svetovalec v posameznem ZD-ju in imajo predavanje na določeno temo. Program farmacevtskega svetovanja se uvaja postopoma glede na območne enote ZZZS (OE ZZZS) in sicer se je v letu 2016 uvedel v OE Murska Sobota, OE Ljubljana in OE Maribor, v letu 2017 v OE Kranj, OE Celje in OE Ravne na Koroškem, v letu 2018 bodo program farmacevtskega svetovanja uvedli tudi v OE Novo

mesto, OE Krško, OE Nova Gorica ter OE Koper. Program je zastavljen tako, da zdravniki zdravstvenega doma in zasebni zdravniki s koncesijo, z delovnim nalogom v ambulanto farmacevta svetovalca napotijo bolnike s polifarmakoterapijo (prejemanje 5 ali več zdravil) ali bolnike z ostalimi težavami povezanimi z zdravili. Lekarniška zbornica Slovenije skupaj s Sekcijo kliničnih farmacevtov pripravlja in redno posodablja seznam oseb, ki lahko opravljajo delo farmacevta svetovalca. Delo farmacevta svetovalca v ambulantah zdravstvenih domov in domov starejših občanov lahko opravljajo farmacevti s specializacijo iz klinične farmacije in dodatno pridobljeno kompetenco na Lekarniški zbornici Slovenije. Klinični farmacevt svetovalec se z bolnikom pogovori, pregleda njegovo terapijo zdravljenja z zdravili ter družinskemu zdravniku poda svoje mnenje in predlagane spremembe v terapiji v obliki farmakoterapijskega izvida (FTP) glede na standardni operativni postopek (SOP) farmakoterapijskega pregleda (FTP). Ambulante farmacevta svetovalca imajo tako doprinos h kakovostnemu, varnemu in učinkovitemu zdravljenju z zdravili (39, 40).

1.10 FARMAKOTERAPIJSKI PREGLED V SLOVENIJI

Klinični farmacevt lahko terapijo zdravljenja z zdravili pregleda na različne načine, ena izmed možnosti je tudi farmakoterapijski pregled, ki je v Sloveniji standardiziran za kar obstaja standardni operacijski postopek (SOP). FTP je storitev optimizacije in racionalizacije zdravljenja z zdravili posameznega pacienta s ciljem izboljšati oziroma vzdrževati pacientovo z zdravjem povezano kakovost življenja, ki jo na podlagi informacij o predpisanih oziroma uporabljenih zdravilih ter vseh relevantnih kliničnih informacijah o pacientovem zdravstvenem stanju in informacij, ki jih poda pacient oziroma skrbnik, opravi farmacevt svetovalec (1). FTP je izvid farmacevta zdravniku, v katerem farmacevt poda svoje strokovno mnenje glede optimizacije bolnikove terapije. Starostniki imajo pogosto zmanjšano delovanje ledvic in jeter, zato se jim zdravila velikokrat menjujejo, odmerki prilagajajo in s pomočjo FTP-ja se pri starostnikih verjetnost neustreznega jemanja zdravil lahko zmanjša. Tudi v Sloveniji se FTP izvaja že več let in sicer v bolnišnicah, ambulantah farmacevta svetovalca ter tudi v nekaterih lekarnah. FTP lahko izvaja magister farmacije, ki je bil za to delo dodatno usposobljen, imeti mora specializacijo iz klinične farmacije in pridobljeno dodatno kompetenco na Lekarniški zbornici Slovenije. Klinični farmacevt je lahko zaposlen v zunanji lekarni ali

bolnišnični lekarni in ima z zdravstvenim domom pogodbo, preko katere izvaja to dejavnost določeno število ur ali dni na teden. Oblika FTP se lahko razlikuje po Sloveniji, a običajno vključuje naslednje pomembne podatke: podatke o bolniku, anamnezo, diagnozo, laboratorijske izvide, pregled dosedanje terapije z zdravili, interakcije med zdravili, farmakoterapijski nasvet in predlog spremenjene terapije. Klinični farmacevt se z bolnikom pogovori in pregleda predpisana zdravila, odmerke, odmerjanje, čas aplikacije, čas jemanja glede na hrano in ostala zdravila, interakcije med zdravili, pregleda terapijo glede na alergije in specifična stanja bolnika (npr. okvara jeter ali ledvic), terapevtske kontraindikacije, oceni rednost jemanja zdravila (predvsem adherenca) in zdravniku svetuje v papirnati ali elektronski obliki. Za FTP klinični farmacevt potrebuje bolnikovo dokumentacijo in zaželeno je tudi prisotnost bolnika. Pri svojem delu mora upoštevati smernice za zdravljenje in klinične poti, ki temeljijo na dokazih. Za svoje delo je klinični farmacevt tudi pravno odgovoren. FTP, ki ga napiše klinični farmacevt, nato prejme zdravnik, ki je bolnika napotil na pregled terapije h kliničnemu farmacevtu. Zdravnik ima vedno možnost pogovora oz. razprave s farmacevtom glede sprememb v terapiji, ki jih je v FTP-ju predlagal farmacevt. Zdravnik se po prejemu FTP-ju pogovori z bolnikom in ga seznani s predlaganimi spremembami ter nato prilagodi zdravljenje glede na predloge kliničnega farmacevta, lahko pa njegovih predlogov ne sprejme. Gre torej za aktivno sodelovanje dveh komplementarnih strok, medicine in farmacije, kar omogoča kakovostno zdravljenje z zdravili. Glavni namen FTP-ja je tako spremljati učinke zdravil in zdravljenje z zdravili prilagoditi tako, da bo čim bolj uspešno s pozitivnimi posledicami na bolnikovo kakovost življenja (41).

2 NAMEN

Predpisovanje zdravil pri starostnikih, ki predstavljajo vedno večji del populacije, pogosto odstopa od mednarodno priznanih priporočil, kar je posledica velikega števila zdravil, ki jih starostniki pogosto prejemajo in številnih zapletenih fizioloških procesov, ki vplivajo na razlike v farmakokinetiki in farmakodinamiki zdravil.

Glavni namen magistrskega dela je ugotoviti ali je z vključevanjem farmacevta svetovalca neposredno v proces zdravljenja z zdravili, mogoče izboljšati kakovost predpisovanja zdravil pri starostnikih s polifarmakoterapijo. S tem bomo preverili uspešnost določenih del pilotnega projekta Farmacevt svetovalec. V ta namen bomo izvedli retrospektivno, presečno, neintervencijsko raziskavo v ZD Ljutomer, DSO Ljutomer in Domu Lukavci, katerim nudijo zdravniško oskrbo zdravniki ZD Ljutomer. V ta namen bomo pregledali farmakoterapijske preglede in dokumentacijo bolnikov, ki so bili v obdobju 2012-2014 napoteni na pregled k farmacevtu svetovalcu in so bili na dan pregleda stari 65 let ali več in so prejeli 10 ali več učinkovin hkrati in analizirali predlagane in sprejete intervencije farmacevta svetovalca ter ocenili klinični in ekonomski vpliv. Za namen raziskovanja smo si postavili delovne hipoteze, ki jih navajamo v nadaljevanju:

1. Zdravniki bodo upoštevali več kot 40 % predlaganih intervencij.
2. Bolniki pri katerih bo zdravnik upošteval vsaj eno intervencijo bodo imeli v povprečju 2 zdravila manj kot bolniki, kjer ne bo upošteval nobene intervencije.
3. Upoštevanja farmacevta svetovalca s strani zdravnika bodo privedla do zmanjšanja X interakcij med zdravili.
4. Upoštevanja farmacevta svetovalca s strani zdravnika bodo privedla do zmanjšanja števila zdravil na PRISCUS listi.
5. Bolniki pri katerih bo zdravnik upošteval farmacevta svetovalca bodo zdravljeni v skladu s smernicami v večji meri (bolečina, hipertenzija, srčno popuščanje, depresija, antipsihotiki).
6. Delo farmacevta svetovalca bo finančno upravičeno za ZZS, kar pomeni, da se bo vsak vložen € za delo farmacevta povrnil.

3 METODE

Retrospektivno, neintervencijsko, opazovalno raziskavo smo izvedli v ZD Ljutomer, DSO Ljutomer in Domu Lukavci, kjer smo s pomočjo farmakoterapijskih pregledov (FTP-jev) farmacevta svetovalca in dokumentacije bolnikov pregledali terapijo bolnikov ter intervencije predlagane s strani farmacevta svetovalca. Protokol raziskave smo priglasili na Komisijo Republike Slovenije za medicinsko etiko pri Ministrstvu za zdravje, ki je soglašala z izvedbo raziskave (odločba št. 0120-528/2016-2 KME 26/10/16, datum 10.11.2016). V različnih tekstih se uporabljajo različni izrazi za farmacevta, ki ima v določenih delih sveta tudi različno izobrazbo. Zato se bomo v nadaljevanju v primerih raziskav iz tujine osredotočili na kliničnega farmacevta in uporabljali izraz klinični farmacevt, v primerih farmacevta v ZD Ljutomer pa farmacevt svetovalec. V vsakem primeru je farmacevt svetovalec tudi klinični farmacevt z dodatno kompetenco.

3.1 PREDSTAVITEV KLINIČNEGA OKOLJA

Raziskavo smo izvedli v treh ustanovah v Pomurju – ZD Ljutomer, DSO Ljutomer in Dom Lukavci. ZD Ljutomer je javnozdravstveni zavod, ki opravlja osnovno zdravstveno dejavnost na primarni ravni na območju občin Ljutomer, Križevci pri Ljutomeru, Razkrižje in Veržej ter tako pokriva območje SV Slovenije s približno 20.000 prebivalci. ZD Ljutomer nudi zdravniške storitve tudi v dveh posebnih enotah, DSO Ljutomer in Dom Lukavci. DSO Ljutomer je socialno varstveni zavod, ki nudi varstvo 166 stanovalcem. Svojim stanovalcem zagotavlja osnovno in socialno oskrbo ter zdravstveno nego. Dom Lukavci je drugi največji posebni socialno varstveni zavod v Sloveniji s kapaciteto 275 postelj, ki nudi storitve stanovalcem s posebnimi potrebami (42-44). Del primarnega zdravstva je od leta 2016 z vključitvijo v Splošni dogovor (302 001 E0618 FARMACEVT SVETOVALEC) tudi program farmacevtskega svetovanja in tako ima ZD Ljutomer tudi svojega farmacevta svetovalca, kliničnega farmacevta, ki je v tej ustanovi delal tudi za čas pilotnega projekta ZZZS od 2012-2016. Farmacevt svetovalec ima v ZD Ljutomer v povprečju 4 ambulante mesečno od tega 2 ambulanti v DSO Ljutomer in Domu Lukavci (dislocirani enoti). Farmacevt svetovalec tako za vsakega bolnika napiše izvid-FTP, ki gre neposredno k zdravniku in je tako del bolnikove dokumentacije (v bolnikovi kartoteki). (referenca pogovor s farmaceutom svetovalcem v ZD Ljutomer).

3.2 IZBOR VZORCA ZA RAZISKAVO, PRIDOBIVANJE PODATKOV in VKLJUČITVENI KRITERIJI

V raziskavo smo vključili bolnike v ZD Ljutomer, DSO Ljutomer in Domu Lukavci, ki so bili v obdobju od 1.1.2012 do 31.12.2014 napoteni na pregled k farmacevtu svetovalcu in so bili na dan pregleda pri farmacevtu svetovalcu stari 65 let ali več in so prejeli 10 ali več učinkovin hkrati v redni terapiji.

Bolniki, ki smo jih vključili v raziskavo so bili na obisku pri farmacevtu svetovalcu v obdobju od 1.1.2012 do 31.12.2014. Ustanove, ki smo jih vključili v raziskavo delujejo na različne načine in pri svojem delu uporabljajo različne delovne programe za vpis redne terapije bolnikov. Kot opazovano enoto smo imeli terapijo bolnika 2 meseca po datumu farmakoterapijskega pregleda ali prvi vnos terapije v karton, saj v nekaterih primerih bolnika ni bilo več kot 2 meseca pri osebnem zdravniku, ki obravnava predloge farmacevta svetovalca po pregledu FTP-ja. V ZD Ljutomer smo pregledali kartone v papirnati obliki, enako v DSO Ljutomer, v Domu Lukavci pa smo dodatno pridobili izpis terapije 2 meseca po pregledu farmacevta svetovalca, saj računalniški sistem to omogoča. Redno terapijo pred pregledom farmacevta svetovalca in njegove predloge smo pridobili iz FTP-jev, ki so bili del bolnikove dokumentacije. V primerih, ko FTP-ja ni bilo v bolnikovi dokumentaciji smo zaprosili dotičnega farmacevta svetovalca (doc. dr. Matej Štuhec), da nam je poslal izvide iz arhiva. V nadaljevanju smo v dokumentacije pregledali ali so bile intervencije farmacevta svetovalca sprejete ali ne. Izpisa iz Kartice zdravstvenega zavarovanja (KZZ) nismo uporabili, saj vpogled za obdobje raziskave ni bil mogoč. Neposrednega stika z bolniki in zdravniki nismo imeli. V raziskavo smo vključili določenega bolnika samo enkrat, kar pomeni, da je število pregledov enako številu bolnikov vključenih v raziskavo.

S pomočjo FTP-jev smo najprej pregledali, kateri bolniki ustrezajo vključitvenim kriterijem, torej so stari 65 let ali več in prejema 10 ali več učinkovin na dan pregleda pri kliničnem farmacevtu. Seznam pregledanih bolnikov smo pridobili iz arhiva, pri čemer smo torej zajeli celotno populacijo izbranih bolnikov v tem obdobju, a izključili naknadno umrle bolnike, saj ni bilo mogoče pridobiti njihove dokumentacije. Nato smo pregledali še medicinsko dokumentacijo bolnikov, ki so ustrezali kriterijem in tako pridobili vse potrebne podatke. S pomočjo medicinske dokumentacije smo preverili ali je zdravnik v obdobju dveh mesecev po FTP-ju, upošteval predlagane nasvete farmacevta svetovalca.

Nekateri bolniki so imeli obnovljive letoletne recepte in tako v obdobju 2 meseca po FTP-ju niso imeli pregleda pri zdravniku. Pri teh bolnikih smo preverili ali so bile intervencije farmacevta svetovalca upoštevane v obdobju 2 meseca po prvem obisku zdravnika oz. prvem obisku po datumu pregleda farmacevta svetovalca. Po tem, ko smo zbrali vse potrebne podatke smo za večji pregled nad podatki v programu Microsoft Office Excel® 2010 izdelali delovno tabelo, kamor smo vnesli podatke za posameznega bolnika:

- demografski podatki bolnika,
- diagnoze bolnika,
- bolnikova terapija z zdravili na dan pregleda pri farmacevtu svetovalcu: lastniška in INN imena zdravil, način odmerjanja in odmerki, število zdravil,
- intervencije predlagane s strani farmacevta svetovalca,
- upoštevanje predlaganih intervencij s strani zdravnika.

V raziskavo smo vključili le zdravila na recept, tista v kronični terapiji in za jemanje po potrebi. V raziskavo nismo vključili zdravil, ki so jih bolniki uporabljali za samozdravljenje. V primerih kadar se je zdravilna učinkovina pojavila dvakrat, vendar pod drugim lastniškim imenom ali v drugem odmerku, smo to upoštevali kot dve različni zdravili. Vsako učinkovino posebej smo obravnavali pri tistih zdravilih, ki vsebujejo več različnih zdravilnih učinkovin (npr. amlodipin in perindopril). Kot intervencijo farmacevta svetovalca smo upoštevali ukinitvev posameznega zdravila, uvedbo novega zdravila in spremembo odmerkov, pri čemer smo ostale nasvete farmacevta svetovalca (npr. ustrezna prehrana, način jemanja, zdravila brez recepta) izključili iz raziskave. Iz FTP-ja, ki ga je napisal farmacevt svetovalec, smo za vsakega bolnika posebej izpisali X interakcije med predpisanimi zdravili. Farmacevt svetovalec je interakcije med zdravili preveril s pomočjo podatkovne baze Lexicomp. Vsem X interakcijam smo določili tudi mehanizem interakcije (farmakokinetična/farmakodinamična). Bolnike, za katere s pomočjo FTP-ja in medicinske dokumentacije nismo uspeli pridobiti vseh s protokolom predpisanih podatkov, smo naknadno izključili iz raziskave. Pri pregledu terapije bolnikov smo izpisali najpogostejše diagnoze, ki so jih bolniki imeli (hipertenzija, srčno popuščanje, depresija, bolečina) in zanje poiskali smernice zdravljenja, nato smo za vsako izbrano diagnozo preverili ali so bili bolniki zdravljeni v skladu s smernicami ali ne, skladnost zdravljenja s smernicami smo preverili tudi za antipsihotike. Osredotočili smo se tudi na finančni vidik in preverili vpliv intervencij farmacevta svetovalca na zmanjšanje stroškov celokupnega zdravljenja in

tako ovrednotili ekonomski smisel uvedbe tovrstne storitve. Pri tem smo zasnovali enostavno farmakoekonomsko primerjavo v obliki analize stroškovne koristnosti (angl. cost-benefit analysis). V raziskavo smo vključili neposredne in posredne stroške. Neotipljivih stroškov v raziskavo nismo vključili. Na eni strani smo primerjali vhodne stroške ZZZS-ja, ki so bile namenjene za plačilo farmacevta svetovalca v tem obdobju in na drugi strani vrednost posameznih intervencij, ki so bile opravljene s strani farmacevta svetovalca. Finančno vrednost posameznih intervencij smo pridobili iz literature, pri čemer smo pridobili podatke iz Združenih držav Amerike (članek Lee in soavtorjev (77)), saj podatkov za Slovenijo ni na voljo. Posamezne vrednosti smo s pomočjo programskega paketa ameriške vladne agencije US Bureau of Labor Statistics Latest Numbers pretvorili v aktualne vrednosti. Intervencije za posamezne izračune smo pridobili iz posameznih FTP-jev farmacevta svetovalca (77, 78). Za testiranje robustnosti rezultatov smo uporabili obojestransko 50 % občutljivostno analizo.

3.3 VREDNOTENJE PIM

Nekatera zdravila veljajo za potencialno manj primerna zdravila za starostnike, saj njihova uporaba predstavlja povečano tveganje za pojav neželenih učinkov pri starostnikih. Za prepoznavanje PIM pri starostnikih vključenih v raziskavo smo izbrali nemško listo: *Potentially Inappropriate Medications in the Elderly: The PRISCUS List 2010*, ki se v klinični praksi pogosto uporablja za vrednotenje primernosti zdravljenja z zdravili pri starostnikih. Za vrednotenje PIM v terapiji vključenih bolnikov, smo uporabili PRISCUS listo (45). Najprej smo pogledali, katere učinkovine so v Kriterijih opredeljene kot neprimerne za starostnike. Podrobno smo pogledali tudi zakaj posamezna učinkovina ni primerna za starostnike, katere neželene učinke lahko povzroči in katere so možne terapevtske alternative za te učinkovine. Nato smo pri vsakem, v raziskavo vključenem bolniku, pregledali terapijo z zdravili in glede na podatke iz PRISCUS liste poiskali možne PIM. Pri nekaterih učinkovinah na PRISCUS listi je bilo potrebno za uvrstitev med PIM pogledati odmerke učinkovin, ki jih bolniki prejemajo, saj so v kriterijih navedeni maksimalni odmerki, ko je zdravilo še primerno za starostnike (npr. zolpidem in lorazepam). V kolikor so bolniki prejeli večji odmerek od maksimalnega dovoljenega dnevnega odmerka, smo to zdravilo obravnavali kot PIM. Bolniki so imeli nekatera zdravila predpisana za jemanje po potrebi, vendar dejanske pogostosti uporabe teh zdravil pri njih nismo mogli preveriti. V teh primerih smo za vrednotenje PIM upoštevali

maksimalni dnevni odmerek določen v bolnikovi dokumentaciji. V kolikor je manjkal podatek o odmerku, smo upoštevali najnižji možni odmerek, podatek o tem smo pridobili s pomočjo Povzetka glavnih značilnosti zdravila (*SmPC*; angl. *Summary of product characteristics*). V primeru manjkajočega podatka o jakosti zdravila, smo upoštevali najmanjšo jakost zdravila, ki je na slovenskem tržišču, podatek o tem smo pridobili s pomočjo Centralne baze zdravil.

3.4 STATISTIČNA ANALIZA PODATKOV

Statistično obdelavo podatkov smo izvedli s pomočjo programa Microsoft Excel 2010 in SPSS Statistics (verzija 22). Za opis značilnosti vzorca smo uporabili opisno statistiko. Normalnost porazdelitve spremenljivk smo preverili s pomočjo Shapiro-Wilkovega testa normalne porazdelitve. Ker porazdelitev opazovanih spremenljivk ni bila normalna ($p < 0,05$) smo uporabili neparametrične teste (npr. Mann-Whitneyev U test). Korelacijo med številom zdravil in starostjo ter številom zdravil in številom X interakcij smo izračunali s pomočjo Spearmanovega koeficienta, po predhodni kontroli normalnosti porazdelitve. Nekateri rezultati naše raziskave smo prikazali tabelarično (število zdravil, PIM, X interakcij) in grafično (PIM podatki). Za povezavo odvisnih in neodvisnih spremenljivk smo uporabili različne napovedne modele, ki jih opisujemo v naslednjem poglavju.

3.5 OBLIKOVANJE NAPOVEDNEGA MODELA

Na koncu raziskave smo s pomočjo logistične regresije v programu SPSS, verzija 22, razvili različne statistične modele. Z njimi smo preverili vpliv spola, starosti, števila predpisanih zdravil, upoštevanja intervencij farmacevta s strani zdravnika na zmanjšanje števila zdravil, X interakcije in na skladnost zdravljenja z antipsihotiki s smernicami. Za vsak model smo podali rezultate naslednjih testov:

- Nagelkerke R^2 (delež pojasnjene variance odvisne spremenljivke),
- Wald test (vpliv neodvisnih spremenljivk v modelu).

Pri vsakem statističnem modelu smo preverili še:

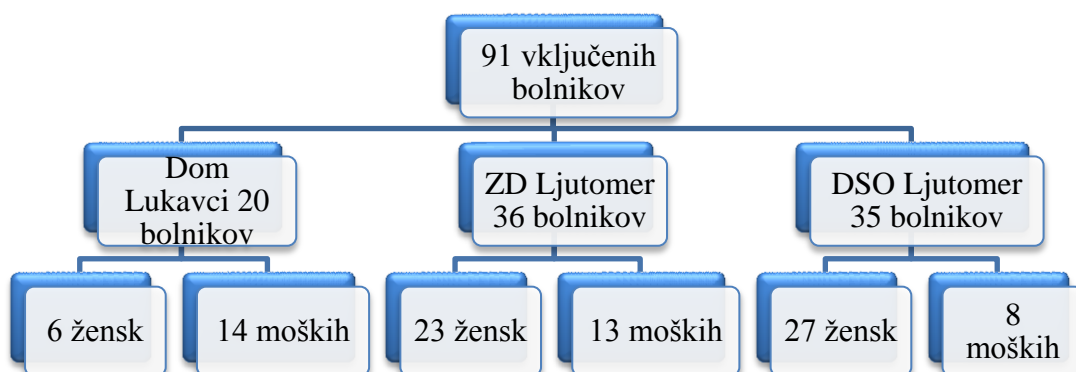
- specifičnost (odstotek pravilno napovedanih kontrol),
- občutljivost (odstotek pravilno napovedanih primerov),
- pozitivno napovedno vrednost (odstotek pravilno napovedanih primerov glede na celokupno število napovedanih primerov),

- negativno napovedno vrednost (odstotek pravilno napovedanih kontrol glede na celokupno število napovedanih kontrol).

4 REZULTATI IN RAZPRAVA

4.1 DEMOGRAFSKI PODATKI

V raziskavo smo glede na vključitvene in izključitvene kriterije vključili bolnike iz Doma Lukavci, ZD Ljutomer in DSO Ljutomer, kot je prikazano na Sliki 1. Skupno smo vključili 91 bolnikov, od tega 20 iz Doma Lukavci, 36 iz ZD Ljutomer in 35 iz DSO Ljutomer. V raziskavo je bilo vključenih 56 žensk (61,5 %) in 35 moških (38,5 %). Povprečna starost vključenih bolnikov je bila 77,5 let (mediana 78 let). Najstarejša oseba je imela 91 let, najmlajša (4 vključeni bolniki) pa 65 let.



Slika 1: Prikaz razporeditve vključenih bolnikov

4.2 TERAPIJA BOLNIKOV

Bolniki so imeli v redni terapiji in terapiji po potrebi predpisani 1260 zdravil. Na posameznega bolnika je bilo povprečno predpisanih 13,8 zdravil (mediana 13 zdravil). Moški so v povprečju prejeli 14,1 zdravil (mediana 13 zdravil), ženske pa 13,7 zdravil (mediana 14 zdravil). Najvišje število predpisanih zdravil je bilo 21 zdravil, ki so jih prejeli 3 bolniki. 5 bolnikov je imelo predpisanih 9 zdravil, kar je bilo najnižje število predpisanih zdravil. Bolniki iz Doma Lukavci so skupaj prejeli 307 zdravil, kar je povprečno 15,4 zdravil (mediana 14,5 zdravil) na posameznega bolnika. Najmanjše število predpisanih zdravil je bilo 11, ki jih je prejel 1 bolnik. 3 bolniki so prejeli 21 zdravil,

kar je bilo tudi največje število predpisanih zdravil. V ZD Ljutomer je bilo na bolnika predpisanih povprečno 11,4 zdravil (mediana 11 zdravil), bolniki so skupaj prejeli 411 zdravil. Najmanjše število predpisanih zdravil v ZD Ljutomer je bilo 9 zdravil, ki jih je prejelo 6 v raziskavo vključenih bolnikov. Največ zdravil je prejel 1 bolnik in sicer 18 zdravil. Bolniki iz DSO Ljutomer so imeli skupaj predpisanih 542 zdravil, kar je povprečno 15,5 zdravil na bolnika (mediana 15 zdravil). Največje število predpisanih zdravil v dotičnem DSO je bilo 20 zdravil, ki jih je prejel 1 bolnik, 1 bolnik je prejel 10 zdravil, kar je bilo najmanjše število predpisanih zdravil.

Navedeni podatki so prikazani v Preglednici I. Največ bolnikov v Domu Lukavci je prejelo 12 do 14 zdravil (45 % vseh primerov), medtem ko so v ZD Ljutomer prevladovali bolniki, ki so imeli predpisanih 9 do 11 zdravil (58,4 % vseh primerov). V DSO Ljutomer je tako kot v Domu Lukavci največ bolnikov imelo predpisanih 12 do 14 zdravil (31,4 % vseh primerov).

Preglednica I: Primerjava števila predpisanih zdravil pri bolnikih

Število predpisanih zdravil	Dom Lukavci		ZD Ljutomer		DSO Ljutomer		Skupaj	
	N	DELEŽ	N	DELEŽ	N	DELEŽ	N	DELEŽ
9 do 11 zdravil	1	5 %	21	58,4 %	1	2,9 %	23	25,3 %
12 do 14 zdravil	9	45 %	12	33,3 %	11	31,4 %	32	35,1 %
15 do 17 zdravil	5	25 %	3	8,3 %	14	40 %	22	24,2 %
18 ali več zdravil	5	25 %	0	0 %	9	25,7 %	14	15,4 %
VSOTA	20	100 %	36	100 %	35	100 %	91	100 %

V nadaljevanju nas je zanimalo tudi ali je višja starost povezana z višjim številom zdravil, kar smo preverili s pomočjo Spearmannovega koeficienta korelacije, saj število zdravil ni bila normalno porazdeljena spremenljivka. Izračunali smo, da povezava ni statistično značilna (Spearmann koeficient korelacije $k = -0,047$, $p > 0,05$).

4.2.1 POTENCIALNO NEPRIMERNA ZDRAVILA V TERAPIJI BOLNIKOV (PRISCUS lista)

Pri pregledu terapije bolnikov nas je zanimalo tudi, koliko potencialno neprimernih zdravil so prejeli starostniki pred FTP-jem pri farmacevtu svetovalcu. Glede na kriterije

navedene na PRISCUS listi so imeli bolniki skupaj predpisanih 140 PIM, kar je 11,1 % vseh predpisanih zdravil. Povprečno število predpisanih PIM v vseh 3 ustanovah je bilo 1,5 na primer (mediana 1 PIM). 22 bolnikov v terapiji ni imelo predpisanega nobenega PIM, kar predstavlja 24,2 % od vseh v raziskavo vključenih bolnikov. Najpogosteje je bilo predpisano 1 PIM (33 %). Oskrbovanec iz Doma Lukavci je prejel 6 PIM, kar je bilo največje število predpisanih PIM, ki smo jih zasledili pri pregledu terapije bolnikov.

V Preglednici II je prikazana primerjava števila PIM glede na PRISCUS listo med Domom Lukavci, ZD Ljutomer in DSO Ljutomer. V Domu Lukavci in DSO Ljutomer so bolniki prejeli enako število PIM, vendar je bolnik iz Doma Lukavci povprečno prejel 2,7 PIM, bolnik iz DSO Ljutomer pa 1,5 PIM. Polovica bolnikov iz Doma Lukavci je imela predpisane 3 ali več PIM. Najmanj PIM so prejeli v ZD Ljutomer in sicer 32, kar je povprečno 0,9 PIM na bolnika (mediana 1 PIM). V ZD Ljutomer je bilo največ bolnikov in sicer 16 (44,5 %), ki niso imeli predpisanega PIM.

Preglednica II: Primerjava predpisanih PIM pri bolnikih glede na PRISCUS listo.

	Dom Lukavci	ZD Ljutomer	DSO Ljutomer	Skupaj
Število vseh PIM	54	32	54	140
Delež PIM glede na vsa predpisana zdravila	17,6 %	7,8 %	9,8 %	11,1 %
Povprečno število PIM na primer (mediana)	3	1	1	1
Delež bolnikov brez PIM	10 %	44,5 %	11,4 %	24,1 %
Delež bolnikov z 1 PIM	15 %	33,4 %	42,9 %	34,1 %
Delež bolnikov z 2 PIM	25 %	11,1 %	28,6 %	18,7 %
Delež bolnikov z 3 ali več PIM	50 %	11,1 %	17,1 %	23,1 %

Vse PIM, ki so se pojavljali v terapiji bolnikov, smo nato razvrstili v skupine glede na Anatomsko-terapevtsko-kemično klasifikacijo (ATC klasifikacijo) (Preglednica III). V Domu Lukavci in ZD Ljutomer so bili benzodiazepini najbolj pogosta skupina PIM. V DSO Ljutomer so bili po pogostosti benzodiazepini na drugem mestu, prevladovali pa so hipnotiki in sedativi. V Domu Lukavci smo zasledili največ PIM iz skupine antipsihotikov, medtem ko v ZD Ljutomer bolniki niso prejeli antipsihotikov kot PIM. V Domu Lukavci lahko opazimo enak delež PIM antidepresivov in antihipertenzivov, enako

pogosto kot mišični relaksanti so bili predpisani tudi PIM iz skupine antagonistov α -adrenergičnih receptorjev. Tudi delež PIM kardiotioničnih glikozidov v Domu Lukavci je enak deležu predpisanih PIM iz skupine nesteroidnih protivnetnih učinkovin (NSAR). V ZD Ljutomer so bila enako pogosto kot antihipertenzivi predpisana tudi PIM iz skupine hipnotiki in sedativi. V DSO Ljutomer lahko opazimo enake deleže PIM antitrombotikov, antihipertenzivov, antagonistov β -adrenergičnih receptorjev in mišičnih relaksantov.

Preglednica III: Primerjava števila in deleža predpisanih PIM po skupinah zdravil glede na PRISCUS listo.

SKUPINE ZDRAVIL	Dom Lukavci		ZD Ljutomer		DSO Ljutomer		Oba domova skupaj	
	Št. PIM	Delež PIM	Št. PIM	Delež PIM	Št. PIM	Delež PIM	Št. PIM	Delež PIM
Antitrombotiki (B01A)	0	0%	0	0%	1	1,9 %	1	0,9%
Kardiotonični glikozidi (C01A)	1	1,9%	5	15,6%	9	16,7 %	10	9,3%
Antihipertenzivi (C02)	3	5,6%	1	3,1%	1	1,9 %	4	3,7%
Antagonisti β - adrenergičnih receptorjev (C07)	0	0%	0	0%	1	1,9 %	1	0,9%
Zaviralci Ca- kanalčkov (C08)	0	0%	3	9,4%	0	0 %	0	0%
NSAR (M01A)	1	1,9%	6	18,8%	0	0 %	1	0,9%
Mišični relaksanti (M03)	2	3,7%	0	0%	1	1,9 %	3	2,8%
Antipsihotiki (N05A)	12	22,1%	0	0%	5	9,2 %	17	15,8%
Benzodiazepini (N05BA)	23	42,5%	14	43,8%	12	22,2%	35	32,4%
Hipnotiki in sedativi (N05C)	9	16,7 %	1	3,1%	16	29,5%	25	23,1%
Antidepresivi (N06A)	3	5,6%	2	6,2%	8	14,8%	11	10,2%

Bolniki so prejeli največ PIM iz skupine benzodiazepinov, ki so predstavljali 34,5 % vseh predpisanih PIM. Najpogostejša učinkovina med predpisanimi PIM iz skupine benzodiazepinov je bil diazepam, ki predstavlja skoraj polovico (46,9 %) vseh PIM iz skupine benzodiazepinov. Benzodiazepini se običajno uporabljajo za zdravljenje nespečnosti in anksioznih motenj. Pri skoraj 80 % starostnikov zdravljenje nespečnosti z

benzodiazepini traja več kot 2 leti, čeprav naj bi zdravljenje trajalo le nekaj tednov. Dolgotrajna uporaba benzodiazepinov je povezana s spremenjeno toleranco in povzročča odvisnost, zato je prenehanje zdravljenja z njimi še zahtevnejše. Uporaba benzodiazepinov je povezana s povečanim tveganjem za padce in zlome. Pri sočasni uporabi dveh ali več benzodiazepinov se nevarnost za zlom kolka podvoji. Poleg povečanega tveganja za padce in zlome, je uporaba benzodiazepinov povezana še s številnimi drugimi neželeni učinki, kot so kognitivne motnje, daljši reakcijski čas, motnje spanja, depresija in psihiatrične reakcije (razdražljivost, vznemirjenost, halucinacije). PRISCUS lista navaja alternative za potencialno neprimerne benzodiazepine pri starostnikih. To so kratko delujoči benzodiazepini (npr. lorazepam, oksazepam), zolpidem (v odmerkih ≤ 5 mg/dan), sedativni antidepresivi (npr. mirtazapin, trazodon, mianserin), antipsihotiki z nizko jakostjo (npr. melperon), kot možno alternativno PRISCUS lista navaja tudi nefarmakološko zdravljenje (45-47).

Iz skupine antidepresivov sta se kot PIM pojavljala maprotilin in amitriptilin, ki spadata v skupino tricikličnih antidepresivov (TCA). TCA so sicer učinkovita zdravila za zdravljenje depresije, vendar se njihova uporaba pri starostnikih praviloma odsvetuje zaradi njihovega potenciala za neželene učinke (npr. antiholinergični učinki). Za starostnike so manj primerni predvsem zaradi možnosti pojava perifernih antiholinergičnih neželenih učinkov (npr. zaprtje, suha usta, ortostatska hipotenzija, srčne aritmije), centralnih antiholinergičnih stranskih učinkov (npr. zmedenost, nemir, delirij), kognitivnega deficita in povečanega tveganja za padec. Priporoča se zamenjava z ustreznjšimi antidepresivi kot so mirtazapin, SSRI (zaviralci ponovnega privzema serotonina) (npr. citalopram, sertralin) in nefarmakološko zdravljenje, kot je na primer vedenjska terapija (45, 48).

Flufenazin, olanzapin, klopazapin in haloperidol so PIM iz skupine antipsihotikov, ki smo jih našli pri pregledu terapije bolnikov. Pri haloperidolu in olanzapinu smo preverili tudi odmerke, ki so jih bolniki prejeli. PRISCUS lista namreč uvršča olanzapin med PIM pri odmerku večjem od 10 mg, haloperidol pa pri odmerku večjem od 2 mg. Namesto klasičnih antipsihotikov (flufenazin, haloperidol) PRISCUS lista pri starostnikih priporoča uporabo atipičnih antipsihotikov z manjšim tveganjem za neželene učinke (npr. risperidon), za kratkotrajno zdravljenje akutne psihoze se lahko uporabi tudi haloperidol, vendar v odmerku manjšem od 2 mg. Namesto olanzapina in klopazapina se priporoča

uporaba tioridazina, saj je prejemanje klozapina povezano s povečanim tveganjem za agranulocitozo in miokarditis, a tioridazina v Sloveniji ni na voljo (45).

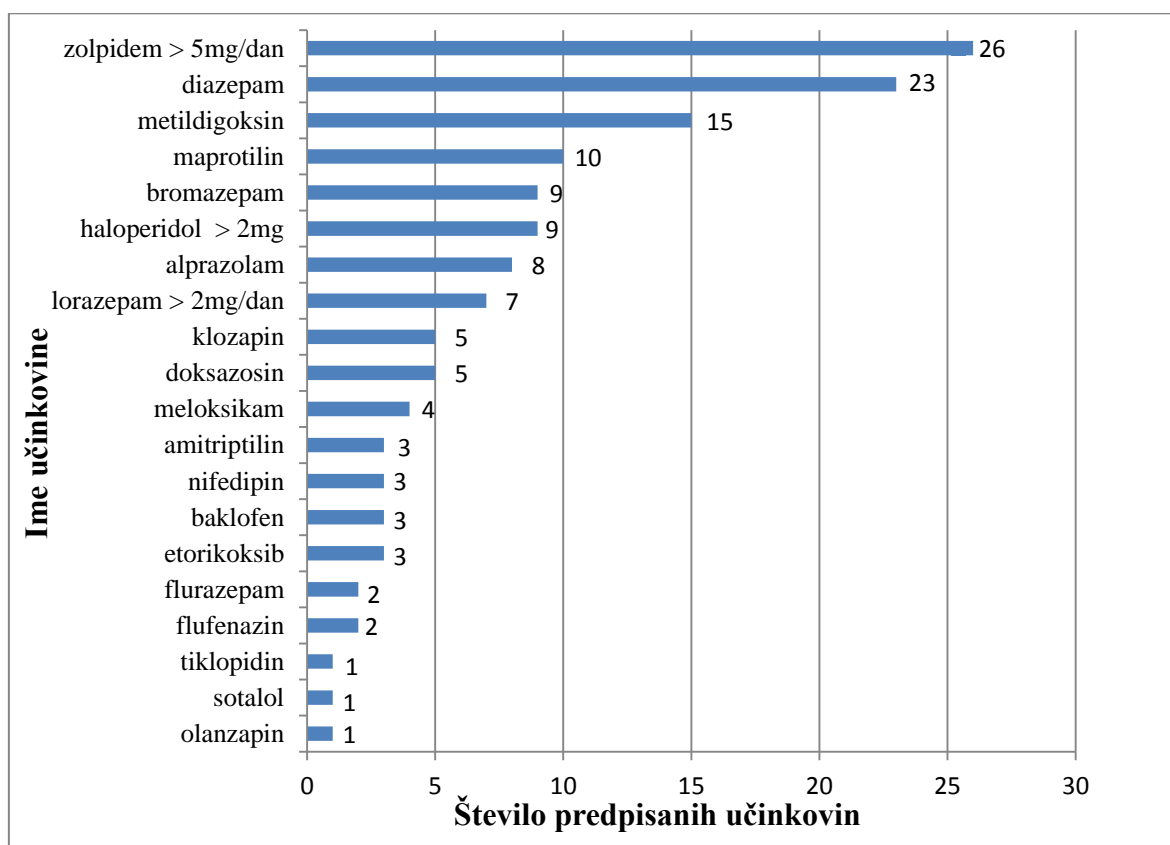
Iz skupine mišičnih relaksantov se je kot PIM pri bolnikih pojavljal baklofen. Baklofen je centralno delujoči mišični relaksant. Pri starostnikih se odsvetuje zaradi možnih učinkov na centralni živčni sistem, njegova uporaba lahko povzroči amnezijo, zmedenost in padce. PRISCUS lista kot njegovo alternativo pri starostnikih priporoča uporabo tizanidina in kratko ter srednje-delujočih benzodiazepinov v nizkih odmerkih (45, 49).

Čeprav NSAR veljajo za učinkovita zdravila za lajšanje bolečine, je njihova uporaba povezana z visokim tveganjem za neželene učinke na gastrointestinalni trakt in kardiovaskularni sistem. Uporaba nekaterih NSAR (npr. indometacin, meloksikam, etorikoksib, ketoprofen) je pri starostnikih odsvetovana zaradi visokega tveganja za gastrointestinalne krvavitve, razjede in perforacije, ki lahko povzročijo tudi smrt. PRISCUS lista raje priporoča uporabo paracetamola, šibkih opioidov (npr. tramadol, kodein) in šibkih NSAR (npr. ibuprofen). Iz skupine NSAR sta se kot PIM pri bolnikih pojavljala meloksikam in etorikoksib, ki jih je smiselno zamenjati za priporočene alternative (npr. paracetamol, naproksenat) (45, 50).

Iz skupine antihipertenzivov se je kot PIM pojavljal doksazosin (alfa-1 blokator), ki se pri starostnikih odsvetuje zaradi možnosti pojava hipotenzije, suhih ust, urinske inkontinence, centralnih neželenih učinkov (npr. vrtoglavica, omotica, somnolenca). PRISCUS lista namesto doksazosina in tudi namesto nifedipina (zaviralec kalcijevih kanalčkov iz skupine 1,4-dihidropiridinov) pri starostnikih raje priporoča uporabo ACE inhibitorjev, antagonistov angiotenzina II, tiazidnih diuretikov, beta blokatorjev in zaviralcev kalcijevih kanalčkov z daljšim razpolovnim časom ter perifernim delovanjem (45). Pri pregledu terapije smo kot PIM zasledili sotalol, antagonist β -adrenergičnih receptorjev z dodanim antiaritmičnim učinkom. Starostniki so bolj dovzetni za neželene učinke antiaritmikov kot so bradikardija, ortostatska hipotenzija, urinska inkontinenca in padci, zato PRISCUS lista pri starostnikih odsvetuje njegovo uporabo in priporoča uporabo kardioselektivnih beta blokatorjev (npr. metoprolol in bisoprolol), amiodarona in propafenona (45, 51). Metildigoksin je kardiotionični glikozid s pozitivnim inotropnim delovanjem. PRISCUS lista ga uvršča med PIM zaradi možnosti pojava povečane občutljivosti na glikozide in nevarnosti zastrupitve. Pri tahikardiji in atrijski fibrilaciji se namesto metildigoksina priporoča uporaba beta blokatorjev, pri kongestivnem srčnem popuščanju pa na primer

diuretiki in ACE inhibitorji (45). Iz skupine antitrombotikov se je kot PIM pojavljal tiklopidin, ki ga PRISCUS lista pri starostnikih odsvetuje zaradi možnega vpliva na krvno sliko in raje priporoča uporabo acetilsalicilne kisline ter klopidogrela (45).

Na Sliki 2 je prikazano število predpisanih PIM v terapiji starostnikov iz vseh treh ustanov. Najpogosteje predpisan PIM pri bolnikih je bil zolpidem (v odmerku > 5mg/dan), ki predstavlja 18,6 % vseh predpisanih PIM in smo ga pri pregledu terapije zasledili pri 26 od 91 v raziskavo vključenih bolnikih. Najpogosteje je bil predpisan pri bolnikih iz Doma Lukavci, prejelo ga je kar 16 od 20 bolnikov, medtem ko je v ZD Ljutomer zolpidem (v odmerku > 5mg/dan) prejemal le 1 bolnik. Zolpidem je kratko delujoči hipnotik s podobnim delovanjem kot benzodiazepini, a drugačno zgradbo. Zaradi izboljšane profila neželenih učinkov velja za varnejšo zdravilo za zdravljenje nespečnosti pri starejših v primerjavi z benzodiazepini (52). Po pogosti predpisa zolpidemu sledijo diazepam (16,4 % vseh PIM), metildigoksin (10,7 % vseh PIM) in maprotilin (7,1 % vseh PIM).



Slika 2: Število bolnikov iz vseh treh ustanov, ki so imeli predpisano posamezno PIM po PRISCUS listi.

4.3 INTERAKCIJE MED ZDRAVILI

Starostniki imajo pogosto več sočasnih bolezni, zato pogosto prejemajo tudi več kot 4 zdravila hkrati, kar pa poveča tveganje za pojav interakcij med zdravili. Literaturni viri navajajo, da je pri sočasni uporabi 2 zdravil verjetnost za pojav klinično izraženih interakcij med zdravili 13 %, pri 4 zdravilih 38 %, pri uporabi 7 zdravil pa kar 82 % (53). Starostniki vključeni v raziskavo so prejemali 9 ali več zdravil, zato smo se pri pregledu njihove terapije osredotočili tudi na interakcije med zdravili.

V Preglednici IV je predstavljeno število X interakcij pri bolnikih iz Doma Lukavci, ZD Ljutomer in DSO Ljutomer. 30 bolnikov (33,0 %) je v terapiji imelo vsaj eno X interakcijo, medtem ko pri 61 bolnikih nismo zasledili nobene X interakcije. V terapiji starostnikov smo skupno zabeležili 50 X interakcij, kar je povprečno 0,55 X interakcij (mediana 0) na posameznika. 22 bolnikov, od 30 pri katerih smo odkrili X interakcije, je imelo v terapiji 1 X interakcijo. Maksimalno število X interakcij smo odkrili pri osebi moškega spola in sicer 8 X interakcije (haloperidol-ipratropij/fenoterol, haloperidol-tiotropij, kvetiapin-haloperidol, kvetiapin-tiotropij, kvetiapin-ipratropij/fenoterol, tiotropij-ipratropij/fenoterol, olanzapin-tiotropij, olanzapin-ipratropij/fenoterol). V DSO Ljutomer smo odkrili 21 X interakcij (42 % vseh X interakcij), prav toliko X interakcij smo zasledili pri bolnikih iz Doma Lukavci. Najmanj X interakcij smo odkrili pri bolnikih iz ZD Ljutomer in sicer 8 X interakcij (16,0 % vseh X interakcij). Iz Doma Lukavci je bilo v raziskavo vključenih manj bolnikov kot iz DSO Ljutomer, prav tako so bolniki prejemali manj zdravil v primerjavi z bolniki iz DSO Ljutomer, vendar je bilo skupno število odkritih X interakcij v obeh ustanovah enako (21 X interakcij). Visok delež X interakcij v Domu Lukavci gre predvsem na račun bolnika pri katerem smo odkrili 8 X interakcij, medtem ko je razlog za visok delež X interakcij v DSO Ljutomer verjetno v številu zdravil, saj so bolniki prejemali večje število zdravil, kot bolniki iz ZD Ljutomer in Doma Lukavci. Z uporabo večjega števila zdravil se namreč poveča tveganje za pojav interakcij med zdravili (53).

Preglednica IV: Število X interakcij pri bolnikih v raziskavi.

	Dom Lukavci	ZD Ljutomer	DSO Ljutomer	Skupaj
Število vseh X interakcij	21	8	21	5

Število bolnikov brez X interakcij	10	31	20	61
Število bolnikov z 1 X interakcijo	6	3	11	20
Število bolnikov z 2 X interakcijama	2	1	3	6
Število bolnikov z 3 ali več X interakcijami	2	1	1	4

V nadaljevanju nas je zanimalo, ali obstaja povezava med številom predpisanih zdravil in številom X interakcij. S pomočjo Spearmannovega koeficienta korelacije smo izračunali, da obstaja pozitivna korelacija med številom predpisanih zdravil in številom X interakcij (Spearmann koeficient $k=0,485$; $p<0,01$) in povezava je zmerena.

V prilogi 7.4 so predstavljene vse X interakcije, ki smo jih zasledili v terapiji bolnikov. Najpogostejša X interakcija, ki se je pojavljala v terapiji bolnikov, je bila interakcija med escitalopramom in kvetiapiinom. Zasledili smo jo pri 7 bolnikih. Uporaba escitaloprama lahko podaljša QT interval, previdnost je potrebna pri uporabi escitaloprama z učinkovinami, ki prav tako lahko podaljšajo QT interval. Tako ima sočasna uporaba escitaloprama in kvetiapina lahko aditiven učinek, kar poveča tveganje za ventrikularno aritmijo, polimorfno ventrikularno tahikardijo in lahko povzroči tudi smrt (54). Najpogostejša učinkovina, ki je vstopala v X interakcije je bil kvetiapin, ki je predstavljal 42,0 % vseh X interakcij. Kvetiapin je prejelo 30 od 91 v raziskavo vključenih bolnikov (33,0 %), od tega je 21 bolnikov prejelo minimalne odmerke kvetiapina in sicer 25-100 mg dnevno ter 9 bolnikov več kot 100 mg kvetiapina dnevno. V terapiji bolnikov smo zasledili 21 X interakcij s kvetiapiinom in 10 različnih parov X interakcij s kvetiapiinom. V DSO Ljutomer smo odkrili kar 14 X interakcij s kvetiapiinom, v Domu Lukavci pa 7 X interakcij. V ZD Ljutomer kvetiapin ni vstopal v X interakcije z ostalimi učinkovinami.

Farmakodinamične interakcije so pri starostnikih bolj pogoste kakor farmakokinetične, kar se je izkazalo tudi v našem primeru. Vse odkrite X interakcije so bile farmakodinamične (podaljšanje QT-interval, antiholinergični učinki, mielosupresivni učinek, ekstrapiramidni simptomi, hipervitaminoza (vitamin D), izostanek učinka, povečani toksični in neželeni učinki). Pri farmakodinamični interakciji učinkovina spremeni klinični učinek druge učinkovine. Do farmakodinamične interakcije pride pri uporabi dveh ali več zdravil, ki imajo aditiven, sinergističen ali antagonističen učinek. V primerjavi s farmakokinetičnimi

interakcijami je farmakodinamične težje odkriti in preučevati in jih torej težje preprečiti (55).

4.4 INTERVENCIJE FARMACEVTA SVETOVALCA

Farmacevt svetovalec je v FTP-jih skupaj podal 625 intervencij, kar je povprečno 6,9 intervencij (mediana 7 intervencij) na posameznega bolnika. Pri vseh v raziskavo vključenih bolnikih smo zabeležili vsaj 1 intervencijo. Klinični farmacevt je največkrat predlagal 7 intervencij, ki smo jih zasledili pri 16,5 % bolnikov. Pri 1 bolniku iz Doma Lukavci je klinični farmacevt v FTP zapisal 15 intervencij, prav toliko smo jih zabeležili tudi pri 1 bolniku iz ZD Ljutomer, kar je bilo največje število intervencij, ki smo jih zasledili pri pregledu FTP-jev bolnikov. Zdravniki so sprejeli skoraj polovico intervencij predlaganih s strani farmacevta svetovalca in sicer je bilo od predlaganih 625 intervencij sprejetih 304 intervencij (48,6 %), tako lahko potrdimo 1. hipotezo, da so zdravniki upoštevali več kot 40 % predlaganih intervencij. Na posameznega bolnika je bilo povprečno sprejetih 3,4 intervencije (mediana 3 intervencije). Pri 9 bolnikih (9,9 %) zdravniki niso sprejeli nobene intervencije predlagane s strani farmacevta svetovalca, medtem ko so pri 82 bolnikih (90,1 %) sprejeli vsaj 1 intervencijo. Zdravniki so pri posameznem bolniku največkrat sprejeli 3 intervencije in sicer pri 20 bolnikih (22,4 %). Največje število sprejetih intervencij je bilo 8, ki so jih zdravniki sprejeli pri 4 bolnikih. Podobno raziskavo so izvedli tudi na geriatričnem oddelku belgijske univerzitetne bolnišnice (56), kjer je klinični farmacevt za 100 bolnikov predlagal 304 intervencije, medtem ko je v našem primeru farmacevt svetovalec za 91 bolnikov predlagal 625 intervencij, kar je lahko posledica izkušenosti in znanja farmacevta in tudi vključenih bolnikov in njihovih razlik v številu zdravil in ostalih značilnosti, ki so povezane z definicijo intervencije. Maksimalno število predlaganih intervencij pri bolnikih na geriatričnem oddelku belgijske bolnišnice je bilo 6, medtem ko je farmacevt svetovalec v našem primeru predlagal največ 15 intervencij. V našem primeru so zdravniki sprejeli 48,6 % intervencij predlaganih s strani farmacevta svetovalca, medtem ko so v belgijski bolnišnici zdravniki sprejeli 53,6 %, kar lahko tudi pojasnimo z razlikami v vključenih bolnikih; npr. v Domu Lukavci so v večini bolniki, ki imajo številne kronične duševne motnje (npr. shizofrenija), kar pomeni še posebej zahtevno obravnavo bolnikov, kar po eni strani zmanjšuje verjetnost sprejetja predlogov farmacevta svetovalca (56). Dodatno lahko razlike tudi pojasnimo z različno obliko sodelovanja v obeh primerih. V Domu Lukavci

npr. pri obravnavi vsakega bolnika sodeluje tudi specialist psihiater in torej sprejetje intervencij ni zgolj odvisno od sodelovanja specialista družinske medicine (domskega zdravnika) in farmacevta svetovalca. V vsakem primeru je FTP del dokumentacije bolnika in je na voljo tudi psihiatru, da ga pregleda ob predpisovanju psihofarmakov. Glede na številne sprejete intervencije iz področja psihofarmakov lahko sklepamo, da je farmacevt svetovalec v pomoč tudi specialistu psihiatru, kar pojasnjujemo v nadaljevanju v poglavju na temo psihofarmakov. V Preglednici V je predstavljena primerjava v številu predlaganih in sprejetih intervencij med posameznimi ustanovami, vključenimi v raziskavo. Farmacevt svetovalec je največ intervencij predlagal pri bolnikih iz DSO Ljutomer in sicer povprečno 7,7 intervencij (mediana 8 intervencij) na posameznega bolnika. Pri bolnikih iz Doma Lukavci je farmacevt svetovalec na posameznega bolnika predlagal povprečno 7,1 intervencij (mediana 7 intervencij) ter povprečno 5,9 intervencij (mediana 5,5 intervencij) pri bolnikih iz ZD Ljutomer. Najmanj intervencij so zdravniki sprejeli pri bolnikih iz DSO Ljutomer in sicer 42,1 %. Pri bolnikih iz ZD Ljutomer so zdravniki upoštevali 47,2 % predlaganih intervencij, tukaj je bilo največ bolnikov, kjer je zdravnik upošteval vse predlagane intervencije (4 bolniki), vendar tudi največ bolnikov pri katerih zdravnik ni upošteval nobene intervencije (6 bolnikov). Največ intervencij so zdravniki sprejeli pri bolnikih iz Doma Lukavci in sicer je bilo sprejetih 63,4 % predlaganih intervencij. Medtem ko pri 6 bolnikih iz ZD Ljutomer in 3 bolnikih iz DSO Ljutomer zdravnik ni upošteval nobene intervencije, v Domu Lukavci ni bilo bolnika, kjer zdravnik ne bi upošteval vsaj 1 intervencije.

Preglednica V: Primerjava števila predlaganih in sprejetih intervencij.

	Dom Lukavci	ZD Ljutomer	DSO Ljutomer	Skupaj
Število predlaganih intervencij	142	212	271	625
Število sprejetih intervencij	90	100	114	304
Mediana predlaganih intervencij	7	5,5	8	7
Mediana sprejetih intervencij	4	3	3	3
Maksimalno število predlaganih intervencij	15	15	12	15
Maksimalno število sprejetih intervencij	8	8	8	8

Iz navedenih rezultatov je mogoče sklepati, da je vključitev farmacevta svetovalca v obliki tovrstnega sodelovanja v veliko pomoč zdravnikom. Glede na številne sprejete intervencije v Domu Lukavci je mogoče sklepati na zaupanje specialista psihiatra do farmacevta svetovalca, kar lahko pomembno prispeva k boljšim kliničnim izidom. Najnižji odstotek sprejetih intervencij v DSO Ljutomer je mogoče utemeljiti z visoko starostjo bolnikov, ki so pogosto navezani na določena zdravila in določenih zdravil, kljub nasprotujočim dokazom, ni mogoče kar tako ukiniti ali spremeniti (npr. ukinitev benzodiazepinov). Razloge je mogoče najti tudi v različnih diagnozah posameznih bolnikov po ustanovah. Celokupno gledano je iz števila sprejetih intervencij mogoče sklepati, da ima farmacevt svetovalec pomembno mesto ob zdravniku specialistu.

4.5 TERAPIJA BOLNIKOV PO PREGLEDU PRI FARMACEVTU SVETOVALCU

Terapijo bolnikov smo pregledali dvakrat in sicer nas je najprej zanimalo, kakšno terapijo zdravljenja z zdravili imajo bolniki na dan pregleda pri farmacevtu svetovalcu, kar je opisano v zgornjih poglavjih. Pozneje smo terapijo bolnikov pogledali še po pregledu pri zdravniku, saj smo tako lahko preverili v kakšnem obsegu je zdravnik upošteval predloge farmacevta svetovalca iz FTP-ja in kako se je to odražalo v terapiji bolnikov. Metodologijo smo natančno opisali v poglavju Metode.

4.5.1 ZMANJŠANJE ŠTEVILA ZDRAVIL

V Preglednici VI je predstavljeno zmanjšanje števila predpisanih zdravil pri bolnikih iz vseh treh ustanov. Bolniki so imeli skupaj predpisanih 1119 zdravil, kar je 141 zdravil manj kot so jih prejeli pred obravnavo. Število predpisanih zdravil se je tako celokupno zmanjšalo za 11,2 %. Ugotovili smo, da so bolniki, kjer je zdravnik upošteval predloge farmacevta svetovalca na koncu imeli manj zdravil, kot tisti, kjer zdravnik ni upošteval predlogov farmacevta (Mann-Whitneyev U test; $U=68,000$; $p<0,01$). Bolniki pri katerih je zdravnik upošteval vsaj eno intervencijo so imeli v povprečju 2 zdravila manj v primerjavi z bolniki, pri katerih zdravnik ni upošteval nobene intervencije, tako potrjujemo 2. hipotezo. Bolniki so prejeli povprečno 12,3 zdravil (mediana 12 zdravil), medtem ko je posameznik pred FTP-jem prejel povprečno 13,8 zdravil (mediana 13 zdravil). Po opravljenem FTP-ju pri farmacevtu svetovalcu in pregledu pri zdravniku se je pri bolnikih iz Doma Lukavci število predpisanih zdravil zmanjšalo za 46 zdravil in pri bolnikih iz ZD

Ljutomer za 25 zdravil. Do največjega zmanjšanja števila zdravil je prišlo pri bolnikih iz DSO Ljutomer, saj se je tukaj število predpisanih zdravil po opravljenem FTP-ju in pregledu pri zdravniku zmanjšalo za 70 zdravil. Vendar, če upoštevamo število predpisanih zdravil pred pregledom in število bolnikov iz posamezne ustanove, je do največjega zmanjšanja števila zdravil prišlo pri bolnikih iz Doma Lukavci, kjer se je število predpisanih zdravil zmanjšalo za 15,0 % glede na število zdravil pred opravljenim FTP-jem, medtem ko se je pri bolnikih iz DSO Ljutomer zmanjšalo za 12,9 %. Kar pri 9 bolnikih iz Doma Lukavci od 20 vključenih (45 %), je prišlo do ukinitve 3 ali več zdravil. V DSO Ljutomer je prišlo do ukinitve 3 ali več zdravil pri 11 bolnikih od 35 (31,4 %). Do najmanjšega zmanjšanja števila predpisanih zdravil je prišlo pri bolnikih iz ZD Ljutomer, kjer se je število zdravil po FP in pregledu pri zdravniku zmanjšalo za 6,1 % glede na število zdravil pred opravljenim FTP-jem. V ZD Ljutomer je bilo največ bolnikov pri katerih ni prišlo do zmanjšanja števila zdravil, kar 17 od 36 vključenih (47,22 %) in samo pri 1 bolniku (2,8 %) je prišlo do ukinitve 3 ali več zdravil. V ZD Ljutomer smo pri 2 bolnikih zabeležili povečanje števila zdravil po opravljenem FTP-ju in sicer se je pri obeh bolnikih število zdravil povečalo za 1. V I primeru se je število zdravil povečalo za 1, saj je farmacevt svetovalec predlagal uvedbo inhibitorja protonske črpalke v terapijo, glede na to da je bolnik že dolgo prejemal acetilsalicilno kislino. V II primeru se je število zdravil povečalo za 1, ker je farmacevt svetovalec predlagal uvedbo trazodona v terapiji, glede na težave z nespečnostjo in veliko porabo benzodiazepinov pri bolniku.

Preglednica VI: Zmanjšanje števila predpisanih zdravil po opravljenem FTP-ju pri farmacevtu svetovalcu.

	Dom Lukavci	ZD Ljutomer	DSO Ljutomer	Skupaj
Število predpisanih zdravil	261	386	472	1119
Povprečno število predpisanih zdravil na bolnika	13,1	10,7	13,5	12,3
Mediana predpisanih zdravil	12,5	10,0	13,0	12
Število bolnikov brez zmanjšanja števila zdravil	2	17	4	23
Število bolnikov z ukinitvijo 1 zdravila	3	8	5	16
Število bolnikov z ukinitvijo 2 zdravil	6	8	15	29

Število bolnikov z ukinitvijo 3 ali več zdravil	9	1	11	21
--	---	---	----	----

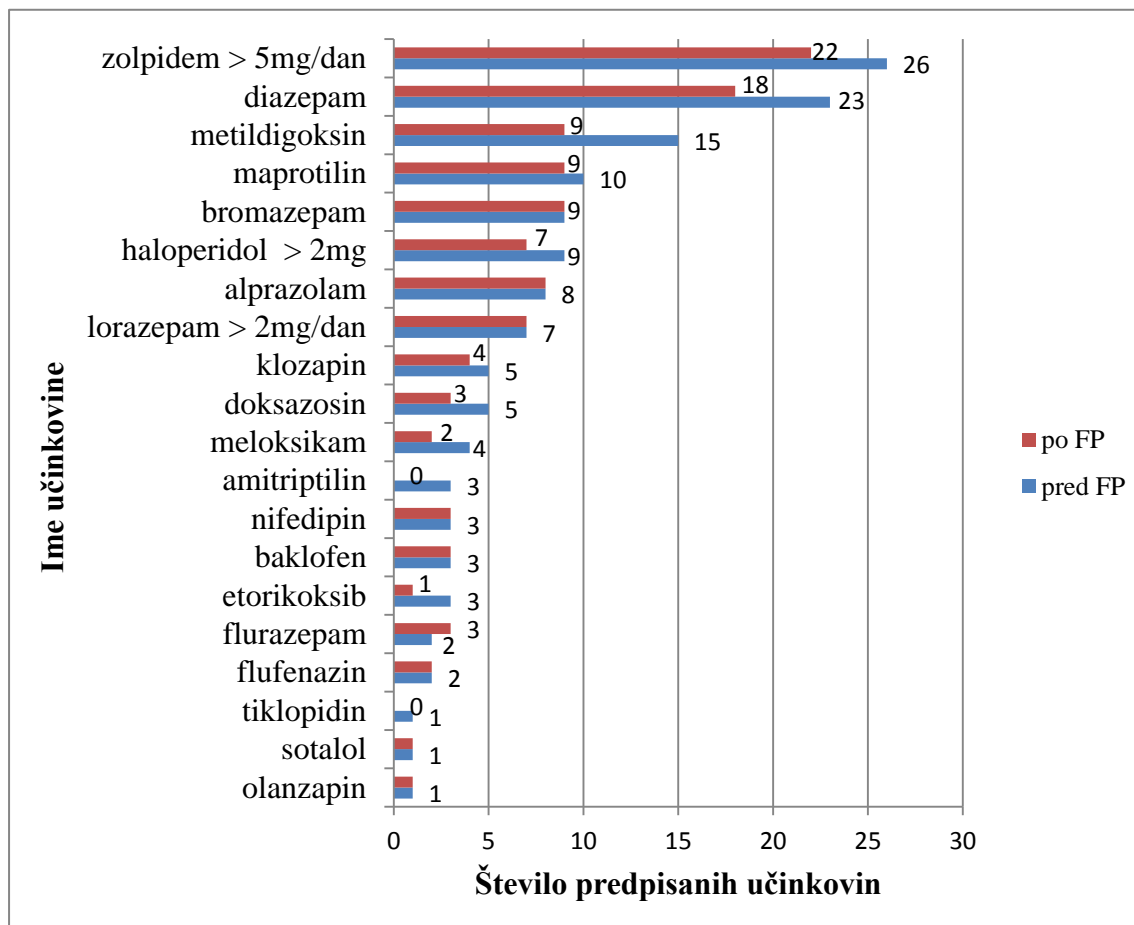
Zmanjšanje števila zdravil bi bilo lahko še večje, če bi zdravniki v večji meri upoštevali predloge farmacevta svetovalca. Po drugi strani pa je farmacevt svetovalec pogosto predlagal uvedbo novih zdravil v terapijo in zamenjavo enega zdravila za drugega, ki je glede na diagnoze, potencialne interakcije in ostala zdravila v terapiji za bolnika najprimernejše in tako v nekaterih primerih zmanjšanje števila zdravil ni bilo možno oz. se je število celo povečalo, kot smo zgoraj navedli. Rezultati lepo prikazujejo, da ni pglavitna vloga farmacevta svetovalca zgolj zmanjševanje zdravil, ampak optimizacija farmakoterapije, kar lahko privede tudi do povečanja števila zdravil. Ukinitiv zdravil je smotrna le, če je tudi znanstveno in strokovno utemeljena in za bolnika sprejemljiva. Za primerjavo so v raziskavi, ki so jo izvajali v ZDA, ugotovili, da je ukinitiv zdravila iz terapije predstavljala le 7 % intervencij kliničnega farmacevta, uvedba novega zdravila 21 %, ter prilagoditev odmerka ali frekvence 35 % s čimer potrjujemo naše navedbe, da je klinični farmacevt pomemben strokovnjak za optimizacijo farmakoterapije in ne zgolj redukcijo farmakoterapije (5). V našem primeru je ukinitiv zdravila iz terapije predstavljala 59,2 % intervencij farmacevta svetovalca, uvedba novega zdravila 29,3 %, ter prilagoditev odmerkov 11,5 %.

4.5.2 ZMANJŠANJE ŠTEVILA PIM

Pred opravljenim FTP-jem pri farmacevtu svetovalcu so vsi bolniki skupaj prejeli 140 PIM. Po opravljenem FTP-ju in pregledu pri zdravniku smo v terapiji starostnikov zasledili 112 PIM, kar pomeni da se je število predpisanih PIM zmanjšalo za 20 %, vendar povezava med upoštevanjem predlogov farmacevta svetovalca in zmanjšanjem števila PIM ni bila statistično značilna (Mann-Whitneyev U test; $U=87,500$; $p=0,069$), katere razlike je mogoče pripisati majhnemu vzorcu posameznih skupin testa, kar lahko pomembno vpliva na končne rezultate, zato bi za tovrstno raziskavo bilo potrebno razširiti vzorec oz. izvesti dvojno slepo raziskavo, kjer bi eno skupino predstavljalo veliko število bolnikov brez obravnave pri farmacevtu svetovalcu in drugo skupino obravnavani bolniki pri farmacevtu svetovalcu. Tako lahko potrdimo hipotezo, da so upoštevanja farmacevta svetovalca privedla do zmanjšanja števila PIM. Na Sliki 3 je prikazana primerjava med številom predpisanih PIM v terapiji bolnikov pred in po FP pri farmacevtu svetovalcu. Do

največjega zmanjšanja števila predpisanih PIM je prišlo pri bolnikih iz Doma Lukavci in sicer za 12, saj so bolniki pred obravnavo pri farmacevtu svetovalcu skupaj prejeli 54 PIM po njem pa 42 PIM. Pred obravnavo so imeli skupaj predpisanih 54 PIM tudi bolniki iz DSO Ljutomer, po opravljenem FP pa 44 PIM. Do najmanjšega zmanjšanja v številu predpisanih PIM je prišlo pri bolnikih iz ZD Ljutomer, kjer se je število PIM zmanjšalo za 6 in sicer iz 32 na 26 PIM. Število nekaterih PIM je po opravljenem FTP-ju ostalo enako kot je bilo pred obravnavo pri farmacevtu svetovalcu, saj zdravniki niso upoštevali vseh predlogov farmacevta svetovalca, prav tako pa farmacevt svetovalec ni vedno predlagal ukinitve posameznih PIM, saj so bolniki glede na diagnoze potrebovali zdravilo, ki je opredeljeno kot PIM po PRISCUS listi (to predvsem velja za določene psihofarmake, npr. klopazin- antipsihotik zadnjega izbora). Tako je ostalo nespremenjeno število predpisanega bromazepama, lorazepama, nifedipina, baklofena, flufenazina, sotalola in olanzapina. Pred obravnavo pri farmacevtu svetovalcu so v terapiji 3 bolniki imeli predpisan amitriptilin, vendar je pri njih farmacevt svetovalec predlagal ukinitev, kar je zdravnik tudi upošteval, zato po obravnavi in sprejeti intervenciji amitriptilina niso več prejeli. Pri pregledu terapije je pred FTP-jem 1 bolnik prejel tiklopidin, vendar je farmacevt svetovalec predlagal ukinitev tiklopidina in uvedbo acetilsalicilne kisline v terapijo, ki ni opredeljena kot PIM, kar je zdravnik tudi upošteval. V primerjavi pred obravnavo pri farmacevtu svetovalcu se je po obravnavi število predpisanega flurazepama povečalo za 1, saj je pri 2 bolnikih po predlogu farmacevta svetovalca prišlo do zamenjave zolpidema za flurazepam, pri 1 bolniku pa je flurazepam ostal v terapiji tudi po opravljenem FTP-ju. Posebej je potrebno poudariti zmanjšanje uporabe etorikoksiba, ki je pri starostnikih še posebej problematičen, zaradi njegovih vplivov na kardiovaskularni sistem. Farmacevt je svetoval alternativne analgetike (npr. metamizolat, paracetamol, ibuprofen), ki so bistveno bolj varna zdravila pri starostnikih. Dodatno bi dodali haloperidol, ki je zdravilo s številnimi potencialnimi neželenimi učinki (npr. ekstrapiramidna simptomatika), katerega se je uporaba bistveno zmanjšala po pregledu farmacevta svetovalca. Glede na dejstvo, da tovrstno zdravilo v Domu Lukavci in DSO Ljutomer predpisuje psihiater to pomeni, da je le-ta sprejel intervencije farmacevta svetovalca. Naprej je potrebno izpostaviti, da je prišlo do bistvenega zmanjšanja diazepam in zolpidema, kar je pozitivno, saj sta le-ti zdravili pogosto povezani s številnimi potencialnimi neželenimi učinki (npr. padci). Potrebno je tudi izpostaviti številčno ukinitev metildigoksina, ki je eno izmed slabo učinkovitih in s stališča starostnikov še posebej problematično zdravilo. Celokupno rezultati pomenijo

pomembno znižanje števila bolnikov s PIM, kar pomeni hkrati tudi manj težav povezanih z zdravili v prihodnosti (45). Rezultati hkrati kažejo, da je vključevanje farmacevta svetovalca na tak način pomemben ukrep za zmanjšanje PIM.



Slika 3: Primerjava števila predpisanih PIM v terapiji bolnikov pred FP (FP= pregled pri farmacevtu svetovalcu) in po FP.

4.5.3 ZMANJŠANJE ŠTEVILA X INTERAKCIJ

Pred obravnavo farmacevta svetovalca smo v terapiji bolnikov zabeležili 50 X interakcij, medtem ko so po opravljenem FTP-ju in pregledu pri zdravniku bolniki imeli v terapiji skupaj 29 X interakcij. Z upoštevanjem predlogov farmacevta svetovalca se je število X interakcij v terapiji bolnikov zmanjšalo za 42 %, kar je bilo tudi statistično značilno (Mann-Whitneyev U test; $U=12,000$; $p< 0,041$). Tako lahko potrdimo 3. hipotezo, da so upoštevanja farmacevta svetovalca s strani zdravnika privedla do zmanjšanja števila X

interakcij med zdravili. V Preglednici VII so predstavljene tiste X interakcije, katerih število se je po pregledu farmacevta svetovalca zmanjšalo. Pri bolnikih iz Doma Lukavci se je skupno število X interakcij v terapiji bolnikov zmanjšalo za 5 in prav toliko tudi pri bolnikih iz ZD Ljutomer. Pred pregledom smo v terapiji bolnikov iz Doma Lukavci zabeležili 21 X interakcij, po pregledu pa 16, medtem ko smo pri bolnikih iz ZD Ljutomer pred FTP-jem zasledili 8 X interakcij, po FTP-ju pa 3 X interakcije. Pri bolnikih iz DSO Ljutomer se je število X interakcij po pregledu zmanjšalo za več kot polovico (52,4 %). Pred pregledom je bila najpogostejša X interakcija med escitalopramom in kvetiapiinom, ki smo jo zabeležili pri 7 bolnikih. Po pregledu smo X interakcijo med escitalopramom in kvetiapiinom odkrili pri 3 bolnikih, prav tako smo pri 3 bolnikih zasledili interakcijo med kvetiapiinom in haloperidolom, kar sta bili najpogostejši X interakciji, ki smo ju odkrili v terapiji bolnikov po pregledu. Po pregledu smo odkrili 14 X interakcij s kvetiapiinom, medtem ko smo jih pred FP zabeležili 21, tako je tudi po pregledu kvetiapiin bil najpogostejša učinkovina, ki je vstopala v X interakcije. Glede na dejstvo, da večino zdravil predstavljajo psihofarmaki je ponovno potrebno poudariti dobro sprejemanje intervencij farmacevta svetovalca s strani specialista psihiatra in domačega zdravnika (specialista družinske medicine). Predvsem je potrebno dodati, da je antipsihotična polifarmakoterapija (APP) še posebej problematična in ni kombinacija izbire po smernicah (58). V študiji Schumacher in sodelavcev, 93 % bolnikov z APP ni imelo ustreznega predhodnega zdravljenja (4–9 tednov) z monoterapijo in 97,6 % s klozapinom (n = 85), kar kaže na slabo sledenje smernicam, saj v večini primerov ni posebnega razloga za takšna odstopanja. V kratkih študijah so bolniki z APP imeli bistveno več neželenih učinkov (56 %), daljšo ležalno dobo (8,5 dni) in primerljive klinične izide. (57, 58) Rezultati študij kažejo, da je od 33–65 % bolnikov, ki prejemajo klozapin, pred tem prejemale kombinacijo dveh antipsihotikov ter visoke odmerke antipsihotikov (pred klozapinom). V povprečju je bil petletni zamik v uvedbi klozapina, kar pomeni, da je v večini primerov uporaba prisotna APP in slabo sledenje smernicam za zdravljenje, kar bi bilo potrebno nujno spremeniti (59-62). Navedeni rezultati pomenijo hkrati tudi večjo sledenje smernicam v večini primerov, kar je vsekakor pozitiven indikator vključitve farmacevta svetovalca in bi bilo vredno posnemati v drugih ustanovah.

Preglednica VII: Zmanjšanje števila X interakcij po pregledu (FP) farmacevta svetovalca, kjer je zdravnik upošteval farmacevta.

X interakcija	Št. pred FP	Št. po FP	X interakcija	Št. pred FP	Št. po FP
amiodaron-torasemid	1	0	ipratropij/fenoterol-tiotropij	3	2
amiodaron-klozapin	1	0	kvetiapin-amiodaron	1	0
amiodaron-varfarin	1	0	kvetiapin-domperidon	2	1
etorikoksib-meloksikam	1	0	kvetiapin-escitalopram	7	3
haloperidol-sulpirid	2	1	kvetiapin-metoklopramid	3	2
haloperidol-metoklopramid	1	0	kvetiapin-sulpirid	2	1
holekalciferol-kalcitriol	3	0	metoklopramid-trimetazidin	2	1
ipratropij/fenoterol-olanzapin	2	1	sulpirid-risperidon	1	0

Potem, ko so bolniki opravili pregled pri farmacevtu svetovalcu in pregled pri zdravniku smo v njihovi terapiji zasledili 29 X interakcij. Farmacevt svetovalec je v obliki FTP-jev predlagal ukinitvev zdravil, ki vstopajo v X interakcije oz. zamenjavo z zdravilom, ki ne vstopa v interakcije z ostalimi učinkovinami v terapiji. Farmacevt svetovalec je tako v FTP-ju predlagal spremembe terapije tako, da med zdravili ne bi bilo X interakcij. Samo v 2 primerih farmacevt svetovalec ni predlagal ukinitve zdravil, ki vstopajo v X interakcijo. X interakcija desloratadin-mirtazapin je ostala v terapiji bolnika, saj farmacevt svetovalec ni predlagal ukinitve nobene izmed učinkovin, ampak je svetoval jemanje desloratadina samo po potrebi s čimer je zmanjšal verjetnost klinično pomembne interakcije. Farmacevt svetovalec tudi ni predlagal ukinitve karbamazepina ali klozapina, saj je bolnik glede na diagnozo potreboval obe zdravili in tako je X interakcija karbamazepin-klozapin ostala v terapiji bolnika (bolnik s kronično obliko shizofrenije po neuspešnem zdravljenju s številnimi antipsihotiki in epilepsijo neuspešno zdravljeno s številnimi antiepileptiki). V vseh ostalih primerih je farmacevt svetovalec predlagal ukinitve ene izmed učinkovin, ki

vstopa v X interakcijo in uvedbo učinkovine, ki ne vstopa v interakcije z ostalimi učinkovinami v terapiji. X interakcije navedene v preglednici VIII so ostale v terapiji bolnikov, ker zdravniki niso upoštevali nasvetov farmacevta svetovalca, ki je predlagal prilagoditve terapij bolnikov tako, da med učinkovinami ne bi bilo X interakcij. Zanimivo vse interakcije razen 1 X interakcije ponovno predstavljajo interakcije z ali med psihofarmaki, kar pomeni, da je še posebej pomembno sodelovanje s specialisti psihiatri in jih opozarjati na navedene pomembne X interakcije. V prvi vrsti je ob tem potrebno izpostaviti način dela specialista psihiatra, ki pogosto uporablja svoj zdravstveni karton brez celotne dokumentacije, kar vsekakor pomeni manjšo transparentnost pri predpisovanju zdravil in večjo verjetnost interakcij tipa X. Kot drugo je potrebno izpostaviti kombinacije številnih psihofarmakov, o katerih bo govora v nadaljevanju. Dodatno je potrebno izpostaviti bolnike s kroničnimi duševnimi motnjami, ki so pogosto bili neodzivni na številne predhodne kombinacije zdravil in tako predstavljena terapija pomeni praktično edino učinkovito terapijo, ki je ni mogoče ukiniti zaradi interakcije tipa X. Vodilo pri interakcijah namreč mora biti klinična ocena in izkušnje farmacevta svetovalca, ki na podlagi navedenega presodi za posameznega bolnika ali bi bila ukinitvev smiselna ali ne.

Preglednica VIII: X interakcije, ki so ostale v terapiji bolnikov po pregledu pri farmacevtu svetovalcu.

X interakcija	Št. pred FP	Št. po FP	X interakcija	Št. pred FP	Št. po FP
amisulprid-sulpirid	1	1	kvetiapin-budenzid/formoterol	1	1
desloratadin-mirtazapin	1	1	kvetiapin-domperidon	2	1
escitalopram-sotalol	1	1	kvetiapin-escitalopram	7	3
haloperidol-sulpirid	2	1	kvetiapin-haloperidol	3	3
haloperidol-tiotropij	1	1	kvetiapin-metoklopramid	3	2
ipratropij/fenoterol-haloperidol	1	1	kvetiapin-sulpirid	2	1
ipratropij/fenoterol-olanzapin	2	1	kvetiapin-trazodon	1	1

ipratropij/fenoterol-kvetiapin	1	1	kvetiapin-tiotropij	1	1
ipratropij/fenoterol-tiotropij	3	2	metoklopramid-trimetazidin	2	1
karbamazepin-klozapin	2	2	olanzapin-tiotropij	1	1
karvedilol-budenozyd/formoterol	1	1	sulpirid-trimetazidin	1	1

Potencialne X interakcije med zdravili so se pri 6 bolnikih (6,6 % vseh vključenih bolnikov) tudi klinično izrazile. Pri vseh 6 bolnikih je zaradi X interakcije med zdravili prišlo do podaljšanja QT intervala. Pri enem bolniku je do podaljšanja QT intervala prišlo zaradi X interakcije haloperidol-kvetiapin, pri treh bolnikih zaradi interakcije escitalopram-kvetiapin in pri dveh bolnikih zaradi interakcije domperidon-kvetiapin. Pred FTP-jem smo v terapiji bolnikov odkrili 50 X interakcij, kar pomeni, da se je pri bolnikih klinično izrazilo 12 % X interakcij. Interakcija escitalopram-kvetiapin se je klinično izrazila v 42,9 % (število vseh X interakcij escitalopram-kvetiapin je bilo 7) in interakcija domperidon-kvetiapin v 100 % (število vseh X interakcij domperidon-kvetiapin je bilo 2). Farmacevt svetovalec je pri vseh 6 bolnikih predlagal ukinitve enega izmed zdravil, ki je vstopalo v X interakcijo, vendar zdravnik pri treh bolnikih ni upošteval farmacevta, pri treh bolnikih pa je upošteval predloge farmacevta svetovalca in s tem je pri njih prišlo do ukinitve klinično pomembnih X interakcij. Tako je z upoštevanjem nasvetov farmacevta svetovalca prišlo do 50 % zmanjšanja klinično pomembnih interakcij v terapiji bolnikov.

4.6 SKLADNOST ZDRAVLJENJA S SMERNICAMI

Za kakovostno obravnavo bolnika in učinkovito zdravljenje z zdravili morajo zdravniki in farmacevti dobro poznati mednarodna priporočila in smernice. Odločitev zdravnika glede zdravljenja z zdravili mora temeljiti na z dokazi podprtimi smernicami. V nadaljevanju je predstavljena skladnost zdravljenja s smernicami za najpogostejše diagnoze, ki smo jih zasledili pri bolnikih in smo jih vključili v obravnavo.

4.6.1 ARTERIJSKA HIPERTENZIJA

O arterijski hipertenziji (v nadaljevanju hipertenzija) govorimo, ko je sistolični tlak ≥ 140 mmHg in/ali diastolični ≥ 90 mmHg. Za vrednotenje skladnosti zdravljenja hipertenzije s

smernicami smo uporabili smernice ESH/ESC: Guidelines for the management of arterial hypertension 2013 (64). Smernice določajo, da so za zdravljenje hipertenzije primerni diuretiki, β -blokatorji, Ca-antagonisti, ACE inhibitorji in blokatorji angiotenzinskih receptorjev ter ostala antihipertenzivna zdravila (α -blokatorji in centralno delujoči antihipertenzivi), bodisi v monoterapiji ali v kombinacijah. Večina bolnikov za uspešen nadzor krvnega tlaka potrebuje kombinacijsko zdravljenje. Kombinacija blokatorja angiotenzinskih receptorjev in ACE inhibitorja je edina kombinacija, ki po smernicah ni priporočljiva za antihipertenzivno zdravljenje, saj oba delujeta na isti regulacijski sistem (RAAS sistem) samo na različnih mestih v sistemu. Po smernicah se lahko samo dihidropiridinski kalcijevi antagonisti kombinirajo z β -blokatorji, saj je kombinacija nedihidropiridinskega kalcijevega antagonista (verapamil, diltiazem) in β -blokatorja lahko nevarna, zaradi sinergijskega, negativnega inotropnega in dromotropnega učinka na srce. Najprimernejše zdravilo za kombinacijsko zdravljenje hipertenzije je diuretik, ki ga po smernicah lahko kombiniramo z blokatorji angiotenzinskih receptorjev, ACE inhibitorji in blokatorji adrenergičnih receptorjev (α in β) in kalcijevi antagonisti. Velja pravilo, da mora v primeru kombinacije 3 antihipertenzivnih zdravil eno od njih biti diuretik, če zanj ni kontraindikacije. Pogosto se uporabljajo tiazidni diuretiki, ki pa so pri ledvični insuficienci kontraindicirani, takrat se uporabijo diuretiki zanke. Najprimernejša trojna kombinacija je diuretik+ACE inhibitor/blokator angiotenzinskih receptorjev+kalcijev antagonist, pri angini pectoris in po miokardnem infarktu je učinkovita tudi trojna kombinacija diuretik+ACE inhibitor/blokator angiotenzinskih receptorjev+ β -blokator (63, 64).

Skladnost zdravljenja hipertenzije smo preverili pri tistih bolnikih, pri katerih smo v FTP-ju zasledili diagnozo hipertenzije (zapis primarna hipertenzija, arterijska hipertenzija in hipertenzija v FTP-ju), tiste bolnike pri katerih nismo zasledili diagnoze hipertenzije smo v tem primeru izločili, saj imajo nekateri antihipertenzivi tudi številne druge indikacije. Za hipertenzijo se je zdravilo 56 bolnikov (61,5 %) od 91 v raziskavo vključenih bolnikov. Kombinacijo dveh ali več antihipertenzivov je prejelo 50 bolnikov, medtem ko se je 6 bolnikov zdravilo samo z 1 zdravilom. 89,3 % bolnikov s hipertenzijo se je tako zdravilo s kombinacijo in le 10,7 % z monoterapijo. Vseh 6 bolnikov z monoterapijo je za zdravljenje hipertenzije prejelo ACE inhibitor in pri vseh je bilo zdravljenje v skladu s smernicami. V Prilogi 5 so predstavljena ugotovljena neskladja zdravljenja hipertenzije s smernicami. Pri 52 bolnikih (92,9 % bolnikov s hipertenzijo) je bilo zdravljenje hipertenzije v skladu s

smernicami. Neskladje zdravljenja hipertenzije s smernicami smo ugotovili pri 4 bolnikih (7,1 % bolnikov s hipertenzijo). V primeru 1 in 2 sta bolnika z ledvično okvaro prejela tiazidni diuretik, ki po smernicah ni primeren za zdravljenje hipertenzije pri bolnikih z ledvično okvaro. Hipovolemija zaradi izgube vode in natrija, ki jo povzroči diuretik na začetku delovanja, privede do zmanjšanja glomerulne filtracije, kar lahko povzroči povečanje vrednosti sečnine in kreatinina v plazmi. Ta prehodna okvara ledvičnega delovanja nima posledic pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic, lahko pa poslabša že obstoječo okvaro ledvičnega delovanja. Tiazidni diuretiki so v celoti učinkoviti le, če ima bolnik normalno ali le rahlo zmanjšano ledvično delovanje, pri vrednostih glomerulne filtracije <30 ml/min so neučinkoviti in tako je njihova uporaba za zdravljenje hipertenzije pri zmerni ali hudi ledvični odpovedi kontraindicirana. V obeh primerih je farmacevt svetovalec predlagal ukinitvev tiazidnega diuretika in uvedbo ACE inhibitorja, kar je v skladu s smernicami. Po smernicah so za zdravljenje hipertenzije pri ledvični okvari zdravila prve izbire ACE inhibitorji in blokatorji angiotenzinskih receptorjev, saj z zaviranjem RAAS upočasnijo napredovanje ledvične odpovedi in zmanjšujejo proteinurijo in mikroalbuminurijo. V obeh primerih je zdravnik upošteval nasvet farmacevta svetovalca in tako iz terapije ukinil tiazidni diuretik ter uvedel ACE inhibitor. V primeru 3 je bolnik za zdravljenje hipertenzije prejemal kombinacijo diuretika in α_1 -blokatorja, ki po smernicah ni najbolj zaželena, saj lahko zlasti pri starejših bolnikih močno poveča tveganje za pojav ortostatske hipotenzije. Farmacevt svetovalec je v tem primeru predlagal ukinitvev α -blokatorja in uvedbo kalcijevega antagonista amlodipina, zdravnik je nasvet farmacevta upošteval. V primeru 4 se je bolnik za hipertenzijo zdravil s kombinacijo blokatorja angiotenzinskih receptorjev in ACE inhibitorja, ki po smernicah ni primerna kombinacija in se ne priporoča za zdravljenje hipertenzije. Dvojna blokada RAAS pri bolnikih poveča tveganje za pojav hipotenzije, hiperkaliemije in zmanjšano delovanje ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic) in je eventuelno smotrna samo pri majhni skupini specifičnih bolnikov. Neskladnost zdravljenja hipertenzije s smernicami se je pri bolniku tudi klinično izrazila, saj smo pri njem zasledili neurejenost krvnega tlaka. Bolnik je bil hipotenziven, kar je bila posledica dvojne blokade RAAS. Farmacevt svetovalec je v tem primeru predlagal ukinitvev blokatorja angiotenzinskih receptorjev iz terapije, vendar zdravnik ni upošteval njegovega nasveta in bolnik je tako še naprej ostal zdravljen neskladno s smernicami, saj za tovrstno terapijo ni bilo ustrezne indikacije.

4.6.2 SRČNO POPUŠČANJE

Srčno popuščanje se pojavi, ko nenormalnost srčne funkcije povzroči, da srce ne more črpati dovolj velike količine krvi za presnovne potrebe organizma, kar je lahko posledica nezadostnega polnjenja srca, oslabiljenega krčenja in praznjenja srca (65, 66, 67). Cilj zdravljenja pri bolnikih s srčnim popuščanjem je izboljšati klinični status, funkcionalno sposobnost, kakovost življenja, preprečiti ponovno hospitalizacijo v bolnišnico in zmanjšati smrtnost. Za vrednotenje skladnosti zdravljenja srčnega popuščanja s smernicami smo uporabili smernice ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure (67). Po smernicah so ACE inhibitorji in β -blokatorji zdravila prvega izbora za zdravljenje srčnega popuščanja, zdravljenje se začne z nizkim odmerkom in se nato titrira do največjega odmerka, ki ga bolnik prenaša (pomembna je titracija odmerka). Pri bolnikih, ki ostanejo simptomatski kljub zdravljenju z ACE inhibitorjem in β -blokatorjem, smernice priporočajo dodatek antagonista mineralokortikoidnih receptorjev v terapijo (npr. spironolakton). ACE inhibitorji, β -blokatorji in antagonisti mineralokortikoidnih receptorjev dokazano podaljšujejo preživetje pri bolnikih s srčnim popuščanjem. Pri bolnikih s srčnim popuščanjem, ki imajo znake in simptome kongestije se priporoča uporaba diuretikov. Po smernicah so za zdravljenje srčnega popuščanja primerni tudi blokatorji angiotenzinskih receptorjev, vendar samo pri bolnikih, ki zaradi resnih neželenih učinkov ne morejo prenašati ACE inhibitorjev ali antagonistov mineralokortikoidnih receptorjev. Pri bolnikih, ki ostanejo simptomatski kljub zdravljenju z ACE inhibitorji, β -blokatorji in antagonisti mineralokortikoidnih receptorjev, se priporoča razmislek o uvedbi digoksina, ki je po smernicah zdravilo zadnje linije za zdravljenja srčnega popuščanja (67).

Skladnost zdravljenja srčnega popuščanja s smernicami smo preverili pri bolnikih, pri katerih smo v FTP-ju zasledili diagnozo srčnega popuščanja, bolnike ki niso imeli te diagnoze smo v tem primeru izločili. Diagnozo srčnega popuščanja smo zasledili pri 36 bolnikih (39,6 % vseh v raziskavo vključenih bolnikov). V Prilogi 6 so predstavljena ugotovljena neskladja zdravljenja srčnega popuščanja s smernicami, ki smo jih zasledili pri pregledu terapije bolnikov. Neskladnost zdravljenja srčnega popuščanja s smernicami smo ugotovili pri 21 bolnikih, kar je 58,3 % vseh bolnikov s srčnim popuščanjem. V primeru 1 in 2 sta bolnika prejela metildigoksin. Digoksin in njegovi derivati so pri bolnikih s srčnim popuščanjem lahko koristni za upočasnitev hitrega ventrikularnega utripa, vendar

se njihova uporaba priporoča le za zdravljenje srčnega popuščanja z zmanjšanim iztisnim deležem levega ventrikla, ko drugih terapevtskih možnosti ni mogoče uporabiti ali niso učinkovite (67). Farmacevt svetovalec je tako v obeh primerih predlagal ukinitiv metildigoksina, ki je po smernicah zdravilo zadnjega izbora in svetoval uvedbo ACE inhibitorja, ki so zdravilo 1 izbora in pri bolnikih s srčnim popuščanjem dokazano zmanjšujejo umrljivost. V primeru 1 je zdravnik upošteval nasvet farmacevta svetovalca in namesto metildigoksina v terapijo uvedel ACE inhibitor, medtem ko v primeru 2 zdravnik ni upošteval predloga farmacevta. V primeru 3 je bolnik za zdravljenje srčnega popuščanja prejemal metildigoksin+ACE inhibitor+ β -blokator. ACE inhibitorji in β -blokatorji so po smernicah zdravila 1 izbora za zdravljenje bolnikov s srčnim popuščanjem, saj pri njih dokazano povečujejo preživetje. Bolnik je prejemal metildigoksin in hkrati imel diagnozo osteoporoze, zato je farmacevt svetovalec v izogib digitalizacije in hiperkalciemije predlagal ukinitiv metildigoksina, kar je zdravnik tudi upošteval. V primeru 4 je bolnik prejemal metildigoksin in ACE inhibitor, metildigoksin je potencialno manj primerno zdravilo za starostnike (PRISCUS lista), saj so starostniki bolj občutljivi na digitalisove glikozide, neželeni učinki in zastrupitve pa so pri njih pogostejše. Farmacevt svetovalec je zato predlagal ukinitiv metildigoksina in predlagal uvedbo β -blokatorja za izboljšanje preživetja, kar je zdravnik upošteval (bolnik ni prejemal β -blokatorja). V primeru 5 je bolnik prejemal metildigoksin, vendar farmacevt v tem primeru ni predlagal ukinitve, saj je bolnik nedavno imel srčno odpoved, je pa za podaljšanje preživetja predlagal uvedbo β -blokatorja in ACE inhibitorja. Zdravnik nasveta farmacevta svetovalca ni upošteval. V primeru 7 je bolnik za srčno popuščanje prejemal metildigoksin in β -blokator, farmacevt svetovalec je predlagal ukinitiv metildigoksina zaradi zastrupitve z njim v preteklosti in poslabšane ledvične funkcije. Metildigoksin ima ozko terapevtsko območje in zato je pri bolnikih z ledvično okvaro potrebna še posebna previdnost in prilagoditev odmerkov. V primeru 12 je bolnik za zdravljenje srčnega popuščanja prejemal 1,25 mg bisoprolola dnevno. Po smernicah za zdravljenje srčnega popuščanja je začetni odmerek bisoprolola 1,25 mg dnevno, nato pa se svetuje titracija odmerka do največjega priporočenega odmerka, ki znaša 10 mg dnevno. Farmacevt svetovalec je v tem primeru v skladu s smernicami svetoval dvig odmerka bisoprolola na vsaj 2,5 mg dnevno, s čimer se poveča tudi učinkovitost bisoprolola. Zdravnik je predlog farmacevta svetovalca upošteval in zvišal odmerek bisoprolola na 2,5 mg dnevno. V primerih 13, 14 in 15 so bolniki prejemali ACE inhibitor, niso pa prejemali β -blokatorja, ki pri bolnikih s srčnim popuščanjem

pomembno podaljša preživetje. Farmacevt svetovalec je tako predlagal nadaljnjo zdravljenje z ACE inhibitorjem in dodatno še uvedbo β -blokatorja v terapijo, vendar zdravnik v nobenem primeru ni upošteval nasveta farmacevta. V primerih 16, 17 in 18 so bolniki za srčno popuščanje prejeli ACE inhibitor, ki dokazano povečuje preživetje, hkrati pa so v terapiji imeli tudi verapamil. Verapamil po smernicah ni indiciran za zdravljenje srčnega popuščanja, njegova uporaba pri bolnikih s srčnim popuščanjem je lahko zaradi negativnega inotropnega delovanja škodljiva in tako je verapamil pri bolnikih s srčnim popuščanjem kontraindiciran. Farmacevt svetovalec je zato v skladu s smernicami predlagal ukinitve verapamila iz terapije in uvedbo β -blokatorja, česar pa zdravnik ni upošteval. V primeru 19 je bolnik prejel ACE inhibitor in β -blokator, ki sta po smernicah zdravili izbora za zdravljenje srčnega popuščanja. Bolnik je imel ledvično insuficienco, zato je farmacevt svetovalec predlagal zmanjšanje odmerka ramiprila iz 5 mg (2x1 tableto) na 2,5 mg (2x1 tableto) in v skladu s smernicami titracijo bisoprolola (iz 5 mg na 7,5 mg dnevno), vendar zdravnik ni upošteval njegovega nasveta. V 20 primeru je bolnik za srčno popuščanje prejel spironolakton in neselektivni β -blokator karvedilol, ki je vstopal v X interakcijo z beta agonistom, ki ga je bolnik imel v terapiji. Farmacevt svetovalec je predlagal ukinitve karvedilola in uvedbo selektivnega β -blokatorja bisoprolola, ki ga bolnik zaradi večjega preživetja potrebuje, hkrati je zaradi kardioprotektivnega delovanja ramiprila predlagal uvedbo ramiprila v terapijo. Zdravnik je nasvet farmacevta deloma upošteval, v terapijo je uvedel ramipril, ni pa uvedel bisoprolola namesto karvedilola. V primeru 21 je bolnik za srčno popuščanje prejel kalcijev antagonist (amlodipin), ki po smernicah ni priporočljivo zdravilo za srčno popuščanje in ne podaljšuje preživetja, farmacevt svetovalec je zato predlagal ukinitve amlodipina in uvedbo β -blokatorja, kar je zdravnik tudi upošteval.

Številni primeri bolnikov s srčnim popuščanjem kažejo na pomembne intervencije farmacevta svetovalca, ki ne samo, da je svetoval titracijo odmerkov, ampak je pogosto svetoval uvedbo novih zdravil, ki so po smernicah zdravila izbora (ACE-inhibitor, β -blokator). S tem je farmacevt svetovalec najverjetneje pomembno vplival na manjšo smrtnost bolnikov, kar bi bilo potrebno dokazati s prospektivno raziskavo. Določene okoliščine vseeno utemeljujejo nesprejemanje intervencije farmacevta svetovalca, npr. prenašanje določenih zdravil ali neželeni učinki v terapiji, če le ti niso zapisani, saj se je

farmacevt zanesel na dokumentacijo bolnika in bolnika, če je le ta bil prisoten v ambulanti farmacevta svetovalca.

4.6.3 DEPRESIJA

Skladnost zdravljenja depresije s smernicami smo preverili pri bolnikih, pri katerih smo v FTP-jih zasledili diagnozo depresije (depresija, velika depresivna epizoda, depresivno razpoloženje), tiste ki niso imeli te diagnoze smo v tem primeru izločili. Prav tako smo izločili bolnike z bipolarno motnjo. Za vrednotenje skladnosti zdravljenja depresije s smernicami smo uporabili smernice Practice Guideline for the Treatment of Patients With Major Depressive Disorder (68). Diagnozo depresije smo zasledili pri skoraj polovici bolnikov vključenih v raziskavo in sicer pri 45 (49,5 %) od 91 v raziskavo vključenih. Pri pregledu terapije smo neskladnost zdravljenja depresije s smernicami ugotovili pri 22 od 45 bolnikov z depresijo (48,8 %). V Prilogi 7 so predstavljena ugotovljena neskladja zdravljenja depresije s smernicami, ki smo jih zasledili pri pregledu terapije bolnikov. V primeru 1 in 2 je bolnik prejemal antidepresiv escitalopram kljub temu, da ni imel diagnoze depresije, zato je farmacevt svetovalec predlagal ukinitvev escitaloprama. Zdravnik je v enem primeru upošteval farmacevta, v enem pa ne. Medtem, ko je v 3 primeru bolnik na pregledu pri farmacevtu svetovalcu navedel žalost, tesnobo, izgubljanje volje do življenja in nezadovoljstvo v okolju, vendar v terapiji ni imel antidepresiva ampak je prejemal bromazepam. Farmacevt svetovalec je tako glede na povedano predlagal ukinitvev bromazepama in uvedbo sertralina v terapijo, česar pa zdravnik ni upošteval. Bolnik je v 4 primeru za zdravljenje depresije prejemal duloksetin, ki je pri glomerulni filtraciji < 30ml/min kontraindiciran in tako neustrezen antidepresiv za bolnika. Farmacevt svetovalec je zato v skladu s smernicami predlagal ukinitvev duloksetina in uvedbo sertralina, po smernicah so namreč SSRI (npr. sertralin) priporočljivi antidepresivi pri ledvični insuficienci. Zdravnik predloga farmacevta iz FTP-ja ni upošteval. V primeru 5 je bolnik za depresijo prejemal escitalopram, hkrati pa je v terapiji imel kvetiapin, omenjena kombinacija ni priporočljiva (X interakcija). V tem primeru se kombinacija escitaloprama in kvetiapina še posebej odsvetuje, saj lahko pride do podaljšanja QT-intervalu, ki je sicer odvisna od odmerka, kar je za bolnika s srčnim popuščanjem in atrijsko fibrilacijo lahko nevarno. Farmacevt svetovalec je zato predlagal ukinitvev escitaloprama in uvedbo velafaksina, ki je pri bolniku ugoden tudi glede na bolečinsko simptomatiko. Zdravnik nasveta farmacevta ni upošteval. V primeru 6 je bolnik za depresijo prejemal mirtazapin in

escitalopram, pri pregledu terapije smo zasledili X interakcijo med escitalopramom in kvetiapiinom, ki lahko podaljša QT interval. Ta interakcija se je pri bolniku tudi klinično odražala, saj je bil QT interval pri bolniku 460 msc, zato je farmacevt predlagal ukinitvev escitaloprama in monoterapijo z mirtazapinom, kar je zdravnik upošteval in ukinitel escitalopram. Tudi v primerih 7, 8 in 9 smo pri pregledu terapije zasledili X interakcijo med escitalopramom in kvetiapiinom, ki ima veliko tveganje za srčne dogodke (torsade), aritmije in tako ni priporočljiva kombinacija, zato je farmacevt svetoval ukinitvev escitaloprama in uvedbo sertralina. Zdravnik je v enem primeru nasvet farmacevta upošteval, v dveh primerih pa ne. V primeru 10, 11 in 12 so bolniki za zdravljenje depresije prejeli subterapevtski odmerek amitriptilina (10 mg dnevno). Bolniki so zraven depresije imeli tudi diagnozo epilepsije, pri epileptikih uporaba amitriptilina (ter ostalih TCA) ni priporočljiva, saj poveča verjetnost za pojav epileptičnih napadov. Prav tako veliko antiepileptikov povzroči povečane koncentracije TCA v krvi, kar vodi v antiholinergične in druge neželene učinke TCA. Po smernicah se pri epilepsiji priporoča uporaba antidepresivov iz skupine SSRI in SNRI. Amitriptilin velja tudi za potencialno manj primerno zdravilo za starostnike (PRISCUS lista), zato je farmacevt svetovalec predlagal ukinitvev amitriptilina, kar je zdravnik tudi upošteval. V 13 in 14 primeru je bolnik prejel 30 mg duloksetina dnevno, priporočeni dnevni odmerek pa je od 60-120 mg dnevno. Farmacevt je predlagal ukinitvev duloksetina, kar je zdravnik v obeh primerih upošteval. V 15 primeru je bolnik ob diagnozi kardiomiopatije prejel escitalopram, ki po smernicah za to diagnozo ni najbolj primeren antidepresiv (kardiovaskularni vpliv). Farmacevt je svetoval zamenjavo escitaloprama s sertralinom in zdravnik je njegov nasvet upošteval. Bolnik je v 16 primeru prejel 15 mg mirtazapina, farmacevt je svetoval dvig odmerka na 30 mg, ki je terapevtski odmerek, kar je zdravnik upošteval. V 17 in 18 primeru sta bolnika prejela majhen odmerek (25 mg) maprotilina, ki ne vodi do želenih učinkov, zato je farmacevt svetoval zamenjavo s sertralinom, vendar zdravnik njegovega nasveta ni upošteval. Bolnika v 19 in 20 sta za zdravljenje depresije prejela tianeptin, ki je pri starostnikih precej redko uporabljen antidepresiv. Farmacevt svetovalec je v obeh primerih predlagal ukinitvev tianeptina in uvedbo sertralina, kar je zdravnik upošteval. V 21 in 22 sta bolnika prejela 25 mg sertralina dnevno, kar je subterapevtski odmerek in zato načeloma ni učinkovit, farmacevt je svetoval ukinitvev sertralina, zdravnik je njegov nasvet v enem primeru upošteval, v enem pa ne (68).

4.6.4 BOLEČINA

Skladnost zdravljenja bolečine s smernicami smo preverili pri bolnikih, ki so v FTP-ju imeli diagnozo bolečina, tiste ki te diagnoze niso imeli smo v tem primeru izločili. Diagnozo bolečina smo zasledili pri 66 bolnikih, kar je 72,5 % vseh v raziskavo vključenih bolnikov.

4.6.4.1 NOCICEPTIVNA BOLEČINA

Nociceptivno bolečino je imelo diagnosticirano 51 bolnikov. Za vrednotenje skladnosti zdravljenja nociceptivne bolečine s smernicami smo uporabili smernice Pain Treatment Guidelines (69). Neskladnost zdravljenja nociceptivne bolečine s smernicami smo ugotovili pri 17 bolnikih (33,3 %). Ugotovljena neskladja s smernicami so predstavljena v Prilogi 8. V primerih 1, 2, 3 in 4 so bolniki za zdravljenje bolečine prejeli paracetamol in kombinacijo tramadol/paracetamol po smernicah dolgoročna uporaba opioidov ni priporočljiva, zato je farmacevt svetovalec predlagal ukinitve kombinacije tramadol/paracetamol in nadaljnjo zdravljenje bolečine samo s paracetamolom. Zdravnik je v treh primerih upošteval predlog farmacevta svetovalca, v enem primeru nasveta farmacevta ni upošteval. V primerih 5, 6 in 7 so bolniki prejeli kombinacijo tramadol/paracetamol, ki po smernicah ni priporočljiva za dolgotrajno uporabo in ima vpliv na kognicijo, zato je farmacevt svetoval ukinitve kombinacije in uvedbo paracetamola. Zdravnik je v dveh primerih upošteval farmacevta, v enem primeru nasveta farmacevta ni upošteval. Bolnika v 12 in 13 primeru sta za zdravljenje bolečine prejela etorikoksib, ki po smernicah ni priporočljiv analgetik za bolnike s kardiovaskularnimi diagnozami, saj poveča tveganje za trombotične dogodke. Oba bolnika sta imela kardiovaskularne bolezni, zato je farmacevt svetovalec skladno s smernicami svetoval ukinitve etorikoksiba in uvedbo ibuprofena, ki je varnejša izbira od etorikoksiba. Zdravnik je v obeh primerih upošteval nasvet farmacevta. V 14 primeru je bolnik prejel meloksikam, ki je manj primerno zdravilo za starostnike (PRISCUS lista), zato je farmacevt predlagal ukinitve in uvedbo ibuprofena, kar je zdravnik upošteval. V primeru 15 je bolnik prejel tramadol, katerega dolgoročna uporaba se po smernicah odsvetuje, zato je farmacevt svetovalec predlagal ukinitve in uvedbo natrijevega metamizolata, kar je zdravnik tudi upošteval. V primeru 16 je bolnik, ki je imel razjedo na želodcu proti bolečini prejel naproksen. Uporaba naproksena je po smernicah pri razjedi želodca ali dvanajstnika kontraindicirana, zato je farmacevt predlagal njegovo ukinitve in uvedbo

paracetamola, vendar zdravnik njegovega nasveta ni upošteval. V primeru 16 je bolnik, ki je imel diagnosticirano srčno odpoved, za zdravljenje bolečine prejemal diklofenak, katerega uporaba pri tej diagnozi ni priporočljiva, saj se poveča tveganje za srčno-žilne dogodke. Farmacevt je svetoval ukinitiv diklofenaka in uvedbo paracetamola, vendar zdravnik njegovega nasveta ni upošteval (69).

4.6.4.2 NEVROPATSKA BOLEČINA

Nevropatsko bolečino smo zasledili pri 15 v raziskavo vključenih bolnikih. Za vrednotenje skladnosti zdravljenja nevropatske bolečine s smernicami smo uporabili smernice Pain Treatment Guidelines (69). Neskladnost zdravljenja nevropatske bolečine s smernicami smo zasledili pri 10 bolnikih, ugotovljena neskladja so predstavljena v Prilogi 9. V primeru 1 in 2 je bolnik prejemal 2x75 mg pregabalina dnevno, ki ni bil učinkovit, zato je farmacevt svetovalec svetoval titracijo odmerka do 2x150 mg dnevno, vendar zdravnik njegovega predloga ni upošteval. V primeru 3 je bolnik prejemal kombinacijo tramadol/paracetamol, 30 mg duloksetina dnevno in 3x 75 mg pregabalina dnevno. Farmacevt svetovalec je predlagal ukinitiv majhnega odmerka duloksetina (30 mg dnevno), ker za zdravljenje nevropatske bolečine tako majhni odmerki niso učinkoviti, česar zdravnik ni upošteval. Namesto kombinacije tramadol/paracetamol je farmacevt svetoval raje uvedbo natrijevega metamizolata, saj dolgotrajna uporaba opioidov po smernicah ni priporočljiva, kar je zdravnik upošteval. Farmacevt je svetoval tudi titracijo odmerka pregabalina na 2x150 mg dnevno za večjo učinkovitost, kar je zdravnik upošteval. V primeru 4 je imel bolnik diagnosticirano periferno nevropatijo za kar je prejemal naproksen, kombinacijo tramadol/paracetamol, 150 mg pregabalina dnevno in natrijev metamizolat. Farmacevt svetovalec je predlagal ukinitiv kombinacije tramadol/paracetamol, naproksena, dvig odmerka pregabalina na 2x150 mg dnevno in dodatno uvedbo duloksetina do 90 mg dnevno, ki je po smernicah primeren za zdravljenje periferne nevropatije. Zdravnik je vse predloge farmacevta svetovalca upošteval. V primeru 5 je bolnik prejemal ibuprofen in 75 mg venlafaksina dnevno, vendar je še vedno imel močne bolečine, zato je farmacevt svetovalec skladno s smernicami predlagal nadaljnjo zdravljenje z ibuprofenom in dvig odmerka venlafaksina najprej na 150 mg, nato na 225 mg dnevno, ki je po smernicah zdravilo 1 linije za zdravljenje nevropatske bolečine (SNRI skupina). V 6 primeru je bolnik za nevropatsko bolečino prejemal 2x 75 mg pregabalina dnevno, vendar je bila bolečina še vedno prisotna, zato je farmacevt svetovalec

v skladu s smernicami predlagal dvig odmerka pregabalina na 2x 150 mg dnevno. Po smernicah je priporočeni dnevnik odmerok pregabalina 300-600 mg dnevno. Zdravnik nasveta farmacevta ni upošteval. V primeru 7 je bolnik prejemal 2x75 mg pregabalina dnevno in 3x1 tableto paracetamola, vendar so bile bolečine še vedno prisotne zato je farmacevt svetovalec v skladu s smernicami predlagal titracijo odmerkov in sicer je svetoval 3x2 tableti paracetamola ter 2x 150 mg pregabalina, kar je zdravnik tudi upošteval. V primeru 8 je bolnik za nevropatsko bolečino že več let prejemal tramadol, katerega dolgoročna uporaba se po smernicah ne priporoča. Farmacevt svetovalec je svetoval uvedbo venlafaksina, ki je po smernicah zdravilo 1 linije. Farmacevt je svetoval uvedbo 75 mg venlafaksina in nato njegovo titracijo do 225 mg dnevno, hkrati pa postopno ukinitje tramadola, kar je zdravnik tudi upošteval. V primeru 9 je bolnik prejemal 75 mg pregabalina dnevno in po potrebi kombinacijo tramadol/paracetamol, paracetamol in natrijev metamizolat. Farmacevt svetovalec je v skladu s smernicami svetoval dvig odmerka pregabalina najprej na 2x 75 mg dnevno in nato 2x 150 mg, hkrati je svetoval tudi ukinitje kombinacije tramadol/paracetamol, paracetamola in natrijevega metamizolata. Glede na bolečinsko simptomatiko je farmacevt svetovalec svetoval tudi zamenjavo antidepressiva in sicer uvedbo venlafaksina in ukinitje maprotilina. Zdravnik nasvetov farmacevta ni upošteval. Bolnik je v 10 primeru prejemal 300 mg pregabalina in 60 mg duloksetina dnevno, vendar so bile bolečine še vedno prisotne. Farmacevt svetovalec je svetoval dvig odmerka pregabalina na 450 mg dnevno in titracijo odmerka duloksetina do 120 mg dnevno, kar je zdravnik tudi upošteval (69, 70).

Navedeni primeri kažejo, da so nasveti farmacevta svetovalca bistveno povečali skladnost s smernicami pri zdravljenju bolečine. Ob tem je potrebno izpostaviti številne dejavnike, ki so lahko vplivali, da določene intervencije niso bile sprejete. Predvsem mislimo na zdravila, brez recepta, ki jih nismo vključili, če nismo imeli podatkov in določene neželene učinke, ki jih nismo imeli zavedenih v FTP-jih in zaradi katerih je lahko prišlo do menjave zdravil. Vsekakor pa rezultati kažejo, da je farmacevt svetovalec pomemben partner v zdravljenju nociceptivne in nevropatske bolečine. Predvsem pomembno je izpostaviti, da se nevropatska bolečina pogosto prepleta z depresijo, kar je razvidno iz števila bolnikov, ki so prejeli tovrstna zdravila in samih ustanov (DSO Ljutomer, Dom Lukavci), ki vključujejo veliko bolnikov z duševno motnjo. Ker se za obe indikaciji pogosto uporabljajo

podobna zdravila (npr. duloksetin in venlafaksin) je pomembno sodelovanje domačega psihiatra, farmacevta svetovalca in domačega osebnega zdravnika.

4.6.5 ANTIPSIHOTIKI

Pri bolnikih, ki so v terapiji imeli antipsihotike, smo preverili ali je bilo zdravljenje z njimi v skladu s smernicami. Za vrednotenje skladnosti zdravljenja z antipsihotiki s smernicami smo uporabili smernice *Guidance on the use of antipsychotics* (72). Antipsihotike je prejelo 49 bolnikov, kar je več kot polovica vključenih v raziskavo. Največ bolnikov, ki so prejeli antipsihotike je bilo v DSO Ljutomer in sicer 28, v Domu Lukavci 19 bolnikov, medtem ko sta v ZD Ljutomer antipsihotike prejela samo 2 bolnika, kar kaže na to da v domovih starejših občanov velika večina oskrbovancev prejema antipsihotike. Pri 21 bolnikih, ki so prejeli antipsihotike, smo zasledili neskladnosti s smernicami, ugotovljena neskladja so predstavljena v Prilogi 10. V primeru 1 je bolnik prejel kombinacijo 4 antipsihotikov in sicer sulpirida, haloperidola, risperidona in kvetiapina. Po smernicah kombinacije sulpirida z drugimi antipsihotiki niso priporočljive, zato je farmacevt svetovalec predlagal ukinitve sulpirida in haloperidola, vendar zdravnik njegovega predloga ni upošteval. V primeru 2 je bolnik prejel kombinacijo sulpirida in paliperidona, ki je kontraindicirana. Farmacevt svetovalec je zato predlagal ukinitve sulpirida in paliperidona ter uvedbo aripiprazola, ki je glede na diagnozo kardiomiopatije pri bolniku, po smernicah najbolj varen antipsihotik. V primeru 3 je bolnik prejel kombinacijo klopazina in risperidona, ki se po smernicah ne priporoča, saj raziskave kažejo, da je zdravljenje z monoterapijo klopazina enako učinkovito. Pričakovali bi najprej monoterapijo s klopazinom, ki je pri bolniku ni bilo (71). Farmacevt svetovalec je tako svetoval ukinitve klopazina, sploh ker gre za sladkornega bolnika, zdravnik je njegov nasvet upošteval. V 4 primeru je bolnik s sladkorno boleznijo prejel kombinacijo flufenazina in kvetiapina, ki močno poveča tveganje za povišanje koncentracije glukoze v krvi (predvsem 5HT-2C blokada). Farmacevt je svetoval ukinitve kvetiapina, kar je zdravnik tudi upošteval. V 5 primeru je bolnik, ki je imel epilepsijo prejel klopazin in aripiprazol, pri tej diagnozi je uporaba antipsihotikov rizična. Bolnik je glede na diagnozo potreboval klopazin in aripiprazol, farmacevt je svetoval previdnost pri uporabi teh učinkovin. Bolnik v 6 primeru je prejel olanzapin ob sočasni diagnozi Alzheimerjeve demence, v tem primeru se olanzapin ne priporoča, hkrati ima olanzapin močan antiholinergični efekt, zato je farmacevt svetovalec svetoval ukinitve olanzapina in uvedbo

kvetiapina, kar je zdravnik upošteval. V 7 in 8 primeru sta bolnika prejela domperidon in kvetiapin, ki vstopata v X interakcijo, njuna sočasna uporaba lahko poveča QT-interval, kar se je pri bolnikoma tudi klinično izrazilo (443 ms pri obeh), farmacevt svetovalec je zato svetoval zamenjavo domperidona s ondasteronom, kar je zdravnik upošteval. V 9 primeru je bolnik prejel haloperidol in kvetiapin, njuna sočasna uporaba je kontraindicirana (X interakcija), saj poveča tveganje za podaljšanje QT-intervala. Farmacevt svetovalec je predlagal ukinitve kvetiapina, vendar zdravnik njegovega nasveta ni upošteval. Tudi v 10 primeru je bolnik prejel haloperidol in kvetiapin (X interakcija), zato je farmacevt predlagal ukinitve haloperidola, vendar zdravnik njegovega nasveta ni upošteval. V 11 in 12 primeru sta bolnika prejela sulpirid in haloperidol, njuna sočasna uporaba je kontraindicirana (X interakcija), saj lahko podaljša QT-interval. Bolnika sta imela demenco in srčno popuščanje, kjer po smernicah sulpirid in haloperidol nista priporočljivi antipsihotika, zato je farmacevt svetovalec predlagal ukinitve obeh in uvedbo kvetiapina, kar je zdravnik tudi upošteval. Bolnik je v 13 primeru prejel promazin, ki za starostnike ni najbolj primerno zdravilo (PRISCUS lista), hkrati pa ima močan antiholinergični in antidopaminergični učinek, zato je farmacevt predlagal ukinitve promazina in uvedbo kvetiapina, vendar zdravnik njegovega nasveta ni upošteval. V 14 primeru je bolnik prejel dva skoraj identična antipsihotika amisulprid in sulpirid, ki vstopata v X interakcijo, kar lahko vodi v poslabšanje kardiovaskularnega statusa in supraventrikularne aritmije. Farmacevt svetovalec je predlagal ukinitve amisulprida, vendar zdravnik njegovega nasveta ni upošteval. Bolniki v 15, 16 in 17 primeru so za nespečnost prejeli kvetiapin, po smernicah dolgoročna uporaba antipsihotikov za zdravljenje nespečnosti ni priporočljiva (52). Farmacevt svetovalec je predlagal ukinitve kvetiapina in uvedbo zolpidema, v dveh primerih je zdravnik njegov nasvet upošteval, v enem primeru pa ne. Bolnik je v 19 primeru prejel kvetiapin, čeprav ni imel indikacije, zato je farmacevt predlagal ukinitve, vendar zdravnik tega ni upošteval. V 20 primeru je bolnik, ki je nedavno doživel možgansko kap, prejel kvetiapin, ki se v tem primeru ne priporoča. Farmacevt svetovalec je predlagal ukinitve kvetiapina in zdravnik je njegov nasvet upošteval. V 21 primeru je bolnik z motnjami srčnega ritma in epilepsijo prejel klopazin, ki je v tem primeru kontraindiciran. Farmacevt je v skladu s smernicami predlagal ukinitve klopazina, vendar zdravnik njegovega nasveta ni upošteval (72).

Navedeni primeri kažejo pomembno vlogo farmacevta svetovalca v izbiri antipsihotikov. Posebej problematične so določene kombinacije antipsihotikov (APP), ki so se zmanjšale po intervenciji farmacevta svetovalca. Primeri kažejo uspešnost posredovanja farmacevta svetovalca v teh primerih, kar nakazuje potrebo po implementaciji programa tudi v psihiatričnih bolnišnicah od koder prihaja veliko bolnikov z APP. Številne raziskave na tem področju kažejo, da so intervencije na tem področju smiselne za optimizacijo antipsihotične terapije. Ob tem je potrebno izpostaviti tudi nekatere primere v katerih so določene kombinacije za bolnika sprejemljive, saj so bile že predhodno neuspešne številne strategije, ki imajo podporo v smernicah (dolga monoterapija s klopazinom, kombinacije amisulpirida in klopazina, kombinacija aripiprazola in klopazina) (73, 74, 75). Vsekakor rezultati raziskave kažejo, da je v navedenih primerih farmacevt svetovalec bil zelo dobro podkovan v psihofarmakoterapiji, kar je sicer za delo v tovrstnih ustanovah nujno potrebno. Dodatno bi radi izpostavili kvetiapin, ki so ga prejemale številni bolniki za nespečnost, kar je farmacevt svetovalec v številnih primerih tudi opozoril in svetoval zamenjavo predvsem za zolpidem ali sedativni antidepresiv, kar je v skladu s smernicami (52). Rezultati sistematičnega pregleda avtorjev Anderson in sodelavcev kažejo, da kvetiapin praktično nima nobenih pozitivnih dokazov za zdravljenje nespečnosti (76). Zaradi navedenih razlogov bi bilo smiselno omejiti predpisovanje kvetiapina s strani ZZS samo za kratek čas titracije učinkovine.

4.7 EKONOMSKI VIDIK

Starostniki, ki predstavljajo vedno večji del populacije, pogosto prejemajo veliko zdravil, kar predstavlja velik strošek za zdravstveni sistem. Zaradi velikega števila zdravil pri njih pogosto prihaja do interakcij med zdravili in neželenih učinkov, velikokrat prejemajo zdravila za katere ni indikacije, kar vodi v dodatne in nepotrebne stroške. V nadaljevanju nas je zanimalo kakšen vpliv imajo intervencije farmacevta svetovalca na ekonomski vidik v ZD Ljutomer za raziskano obdobje.

V Preglednici IX je predstavljen vpliv sprejetih intervencij na zmanjšanje stroškov. Z upoštevanjem nasvetov farmacevta svetovalca je prišlo do ukinitve 21 X interakcij v terapiji starostnikov vključenih v raziskavo. Ukinitve 21 X interakcij pomeni zmanjšanje stroškov za 7941,4 €. Bolniki so velikokrat prejemale tudi neustrezen odmerek zdravila (npr. premajhen, prevelik, neprimeren glede na ledvično funkcijo), zato je farmacevt predlagal prilagoditev odmerkov zdravil. Zdravniki so upoštevali 18 prilagoditev

odmerkov predlaganih s strani farmacevta svetovalca, kar je zmanjšalo stroške za 6205,7 €. Dodatne stroške za zdravstveni sistem predstavlja tudi podvajanje zdravil, saj bolnik za eno diagnozo prejema dve enaki zdravili in tako eno zdravilo predstavlja nepotrebne stroške. Zdravniki so upoštevali 4 primere ukinitve podvajanja terapije, kar je zmanjšalo stroške za 644,2 €. V 7 primerih je zdravnik v terapijo uvedel zdravilo za nezdravljeno diagnozo, ki ga je predlagal farmacevt svetovalec, kar pomeni zmanjšanje stroškov za 12350,5 €. Velike in nepotrebne stroške za zdravstveni sistem predstavljajo zdravila, ki jih bolniki prejema vendar zanje sploh nimajo indikacije. Zdravniki so ukiniteli 37 zdravil, ki so jih bolniki prejeli, kljub temu da zanje niso imeli indikacije, kar je zmanjšalo stroške zdravljenja z zdravili za 3222,2 €. Ostale intervencije (ukinitve zdravila, uvedba zdravila, sprememba režima odmerjanja), ki so jih zdravniki upoštevali so zmanjšale stroške za 113124,9 €. Izmed vseh intervencij, ki jih je predlagal farmacevt svetovalec so zdravniki upoštevali 304 intervencije, kar je zmanjšalo stroške zdravljenja celokupno za 143488,9 €, s čim lahko potrdimo hipotezo, da je delo farmacevta svetovalca finančno upravičeno in pomeni celokupno manjšo porabo sredstev za plačnika (ZZZS). Farmakoterapijski pregled farmacevta svetovalca in s z njim povezane intervencije farmacevta tako ne predstavljajo prednosti samo za bolnika, ampak lahko pomembno prispevajo k zmanjšanju stroškov zdravljenja z zdravili (77, 78).

Preglednica IX: Zmanjšanje stroškov zdravljenja z zdravili, glede na intervencije sprejete s strani zdravnika. Stroški so povzeti po Lee in sodelavci.

Intervencije farmacevta	Število primerov	Zmanjšanje stroškov (€)
Ukinitve X interakcije	21	7941,4 €
Prilagoditev odmerkov	18	6205,7 €
Ukinitve podvajanja terapije	4	644,2 €
Uvedba zdravila za nezdravljeno diagnozo	7	12350,5 €
Ukinitve zdravila, za katerega ni indikacije	37	3222,2 €
Ostale intervencije (ukinitve zdravila, uvedba zdravila, sprememba režima odmerjanja)	217	113124,9 €
Skupaj	304	143488,9 €

Ob tem je potrebno izpostaviti, da smo finančne vrednosti posameznih intervencij povzeli po ameriški raziskavi in stroške računsko prikazali za trenutno obdobje, saj pravih podatkov za slovenski zdravstveni prostor nimamo na voljo. To pa seveda pomeni, da obstajajo tudi številne omejitve pri interpretaciji rezultatov, saj je mogoče, da so dejanski stroški različni in da je prišlo po spremembi terapije do določenih drugih sprememb in finančna posledica ni takšna kot je navedena. Predvsem pa sam zdravstveni sistem v obeh državah ni podoben, kar lahko pomeni različne stroške v obeh državah. Ampak ob tem bi radi dodali, da je navedena raziskava bila ključna za ekonomsko vrednotenje intervencij kliničnih farmacevtov v ZDA, zato je iz metodološkega smisla zelo primerna, saj vključuje večino pomembnih intervencij kliničnega farmacevta. Če bi z občutljivostno analizo upoštevali le 50 % sprejetih intervencij bi bil znesek za polovico manjši, kar je še vedno visok znesek. Če primerjamo navedeni znesek z zneskom, ki je bil porabljen za farmacevta svetovalca, ki je v obdobju raziskave imel 80 ambulant in prejel 194,5 €/ambulanto od ZZZZS, je razvidno, da je za celotno delo farmacevta svetovalca v obdobju raziskave bilo porabljenih 15.555 € (79). Če torej primerjamo najslabši scenarij 50 % zmanjšanje realne vsote dobimo, da se je vsak vložen € povrnil minimalno 5kratno oz. praktično 10kratno glede na naš izračun. Ob tem nismo upoštevali, da v raziskavi nismo pregledali terapije vseh bolnikov (manj kot 1/3), ampak zgolj tarčno skupino, kar končni finančni učinek intervencij bistveno podceni. Dodatno je potrebno izpostaviti, da nismo upoštevali vseh intervencij v delu farmacevta svetovalca, npr. nasvet bolniku o načinu jemanja zdravila, kar ponovno podceni končni izkupiček intervencij. Iz navedenih razlogov, seveda s številnimi omejitvami, je mogoče sklepati finančno uspešnost vključitve kliničnega farmacevta v obliki ambulant na primarnem nivoju zdravstvenega varstva v Sloveniji.

4.7 OBLIKOVANJE NAPOVEDNEGA MODELA

S pomočjo logistične regresije smo razvili statistične modele v katerih smo preverjali vpliv neodvisnih spremenljivk: spol, starost, število predpisanih zdravil in upoštevanje intervencij farmacevta na odvisne spremenljivke (zmanjšanje števila zdravil, X interakcije in skladnost zdravljenja z antipsihotiki s smernicami). Pri modelu zmanjšanja števila zdravil in modelu X interakcij smo določili vpliv vseh omenjenih neodvisnih spremenljivk. Medtem, ko smo pri modelu za antipsihotike določili le vpliv starosti in upoštevanja intervencij farmacevta, saj vključitev spola in števila predpisanih zdravil ni izboljšala

modela in majhen vzorec ne omogoča ustreznega kvalitetnega modela s številnimi spremenljivkami.

4.7.1 MODEL ZMANJŠANJA ŠTEVILA ZDRAVIL

Model zmanjšanja števila zdravil je kot celota statistično značilen $p(\chi^2=40,525, df=4) < 0,001$ in opiše 53,1 % variance odvisne spremenljivke (Nagelkerke $R^2=0,531$). Model pravilno napove 84,6 % primerov. Glede na rezultate modela (preglednica X) lahko povemo, da na zmanjšanje števila zdravil po FTP-ju značilno vplivata le število predpisanih zdravil, kar pomeni da se z večjim številom predpisanih zdravil povečuje verjetnost za zmanjšanje števila predpisanih zdravil po FTP-ju pri farmacevtu svetovalcu.

Preglednica X: Rezultati logistične regresije za napovedni model zmanjšanja števila zdravil.

SPREMENLJIVKA	B	P
Starost	-0,004	0,929
Št. Zdravil	-0,430	0,004
Spol	-0,113	0,870

4.7.2 MODEL ZA X INTERAKCIJE

Tudi pri modelu za X interakcije smo z logistično regresijo dobili statistično značilen model $p(\chi^2=37,612, df=4) < 0,001$. Model opiše 46,8 % variance odvisne spremenljivke (Nagelkerke $R^2=0,468$) in pravilno napove 82,4 % primerov. Na število X interakcij statistično vplivata upoštevanje intervencij farmacevta svetovalca s strani zdravnika in število predpisanih zdravil. Upoštevanje nasvetov farmacevta svetovalca je tako povezano z zmanjšanje števila X interakcij in β (preglednica XI).

Preglednica XI: Rezultati logistične regresije za napovedni model x interakcije.

SPREMENLJIVKA	B	P
Upoštevanje farmacevta	-1,955	0,003
Starost	0,024	0,546
Št. Zdravil	-0,442	< 0,001
Spol	0,253	0,686

4.7.3 MODEL ZA ANTIPSIHOTIKE

Model logistične regresije za antipsihotike ni statistično značilen $p(\chi^2=4,434, df=2)=0,095$. Model opiše 12,3 % variance odvisne spremenljivke (Nagelkerke $R^2=0,123$) in pravilno napove 65,3 % primerov. Na zdravljenje z antipsihotiki v skladu s smernicami značilno vpliva upoštevanje farmacevta svetovalca s strani zdravnika. Glede na rezultate modela (preglednica XII) lahko povemo, da so bolniki, ki prejemajo antipsihotike in pri katerih je zdravnik upošteval intervencije farmacevta svetovalca zdravljeni bolj v skladu s smernicami v primerjavi s tistimi, pri katerih zdravnik ni upošteval farmacevta svetovalca (razmerje obetov 1,08) in tako lahko potrdimo 5. hipotezo. Rezultati nakazujejo pomembnost vključevanja farmacevta svetovalca pri zdravljenju z antipsihotiki.

Preglednica XII: Rezultati logistične regresije za napovedni model antipsihotiki.

SPREMENLJIVKA	B	P
Upoštevanje farmacevta	1,477	0,041
Starost	-0,039	0,318

Na koncu smo za vse napovedne modele izračunali občutljivost, specifičnost, pozitivno ter negativno napovedno vrednost (preglednica XIII). Model zmanjšanja števila zdravil ima najboljšo občutljivost in specifičnost, medtem ko sta občutljivost in specifičnost najmanjši pri modelu antipsihotiki. Model zmanjšanja števila zdravil ima tudi najboljšo pozitivno napovedno vrednost. Model antipsihotiki ima najmanjšo občutljivost in specifičnost, ima pa najboljšo negativno napovedno vrednost. Model X interakcije ima najboljšo negativno napovedno vrednost in najslabšo pozitivno napovedno vrednost.

Preglednica XIII: Občutljivost, specifičnost, pozitivna in negativna napovedna vrednost za vse statistične modele.

	Občutljivost	Specifičnost	Pozitivna napovedna vrednost	Negativna napovedna vrednost
Model zmanjšanja št. Zdravil	0,85	0,85	0,97	0,48
Model X interakcije	0,83	0,83	0,61	0,93

Model antipsihotiki	0,66	0,64	0,82	0,43
----------------------------	------	------	------	------

4.8 PREDNOSTI IN OMEJITVE RAZISKAVE

Glavna prednost naše raziskave je bila pridobitev podatkov o vplivu in pomenu intervencij farmacevta svetovalca na zdravljenje z zdravili, saj v Sloveniji tovrstna raziskava še ni bila izvedena. Ugotovili smo kakšen vpliv imajo intervencije farmacevta svetovalca za bolnika in tudi za plačnika (ekonomski vidik). Rezultati so zelo vzpodbudni, saj prikazujejo pomembno vlogo na klinične in ekonomske izide pri intervencijah, kar opravičuje pomen kliničnega farmacevta v zdravstvenem timu v obliki ambulant na primarnem nivoju v Sloveniji. Dobljeni rezultati so lahko podlaga tudi nadaljnjim raziskavam na tem področju. Velika prednost raziskave je pomen za SV Slovenijo, predvsem regijo Pomurje, ki je prva v Sloveniji začela s tovrstnim projektom farmacevta svetovalca in torej tovrstno sodelovanje že ima tradicijo. S tem bodo rezultate raziskave lahko uporabili v drugih regijah, kjer tovrstno sodelovanje še ni vzpostavljeno. Pomembna prednost je tudi sprejemanje zdravnikov, saj so zdravniki sprejeli praktično polovico intervencij, kar pomeni, da farmacevta svetovalca smatrajo kot komplementarnega strokovnjaka za optimizacijo farmakoterapije.

Kljub dobro načrtovani raziskavi ima raziskava nekaj omejitev, ki jih je potrebno upoštevati.

Raziskava, ki smo jo izvedli je bila retrospektivna in ne intervencijska, kar pomeni, da se z bolniki nismo mogli pogovoriti o njihovem zdravljenju z zdravili in o tem ali so intervencije, ki jih je predlagal farmacevt svetovalec in jih je zdravnik sprejel pripomogle k njegovemu boljšemu počutju. Tako ni bilo mogoče preveriti tudi, kako so intervencije farmacevta vplivale na končne klinične izide zdravljenja (npr. smrt), ampak smo klinične izide interpretirali z ustreznimi smernicami.

Glavna omejitev je medicinska dokumentacija bolnikov, ki je bila pogosto nepopolna. Bolniki so pogosto prejeli zdravila za bolezni, ki niso bile navedene med diagnozami. Velikokrat ni bil natančno naveden predpis zdravil, ki so jih bolniki prejeli po potrebi, kar nas je zanimalo pri ugotavljanju PIM za starostnike, saj so nekatera zdravila neprimerna za starostnike v odvisnosti od uporabljenega odmerka. Prav tako v dokumentaciji niso bila navedena zdravila, ki jih bolniki prejema brez recepta in ta

zdravila bi lahko vstopala v interakcije z zdravili, ki so jih bolniki imeli v redni terapiji. Tako imajo nekatera zdravila brez recepta veliko interakcij z ostalimi učinkovinami (npr. šentjanževka) ali pa vplivajo na absorpcijo učinkovin (npr. antacidi). Zdravniki v nekaterih primerih tudi niso zabeležili vseh sprejetih sprememb v terapiji, predlaganih s strani farmacevta svetovalca in tako ni bilo razvidno ali so bile intervencije farmacevta sprejete ali ne. S pogovorom z bolniki in popolnejšo medicinsko dokumentacijo bi lahko pridobili več informacij o bolnikovi terapiji z zdravili.

Pomembno omejitev predstavlja tudi kratkoročno spremljanje, saj se po pregledu intervencije nismo osredotočili na dolgoročno spremljanje terapije (npr. ponovni pregled čez 6 in 12 mesecev), kar bi nam dalo vpogled ali so zdravniki mogoče ponovno zamenjali zdravilo in kakšen je bil odziv bolnika. A glede na številne omejitve retrospektivna raziskava ne omogoča tovrstnega kvalitetnega raziskovanja, za kar bi morali izvesti prospektivno raziskavo, kar je seveda povezano tudi z ogromnimi stroški, sploh če bi izvedli dvojno slepo randomizirano raziskavo, ki pa ima sicer številne pomanjkljivosti, saj smo imeli tokrat opravka z realno klinično prakso in smo se tako najbolj približali realnemu kliničnemu delu, v katerem delajo farmacevti svetovalci.

Na koncu je potrebno izpostaviti dokaj majhen vzorec bolnikov, kar pomembno vpliva na zavračanje ničelne hipoteze in verjetnosti, kar bi lahko izboljšali z bolj obsežno raziskavo na celotnem Pomurju (vsi ZD-ji).

4.9. POMEN REZULTATOV ZA KLINIČNO PRAKSO

Z raziskavo smo ugotovili, da ima FTP in intervencije farmacevta svetovalca pomemben vpliv na bolnikovo zdravljenje z zdravili in kakovostno predpisovanje zdravil. Intervencije farmacevta svetovalca so privedle do zmanjšanja števila predpisanih zdravil, kar je glede jemanja ugodno za bolnika, hkrati pa je ugodno tudi z ekonomskega vidika. Zmanjšalo se je tudi število x interakcij med zdravili, kar pri bolnikih zmanjša verjetnost za neželene učinke zdravil. Intervencije farmacevta svetovalca so privedle tudi do zmanjšanja števila PIM v terapiji bolnikov, kar pomeni da so po FTP-ju starostniki prejeli manj zanje neprimernih zdravil. Pri pregledu terapije bolnikov smo ugotovili veliko neskladij s smernicami in intervencije farmacevta svetovalca so pripomogle k temu, da so bili bolniki zdravljeni bolj v skladu s smernicami. Intervencije farmacevta svetovalca so imele tudi pomemben ekonomski vpliv, saj so pripomogle k zmanjšanju stroškov. Naše delo je

osvetlilo potrebno po posebni obravnavi psihofarmakoterapije, ki je bila povezana s številnimi pomembnimi interakcijami in podvajanji v terapiji. Vse skupaj pomembno vpliva, da se tovrstna klinična praksa samo še nadaljuje v ostalih regijah, saj so doprinosi iz naše raziskave evidentni.

5 SKLEPI

- V raziskavi je farmacevt svetovalec predlagal 625 intervencij, zdravniki so sprejeli 304 intervencije, tako je bilo sprejetih 48,6 % intervencij, kar pomeni, da je farmacevt svetovalec pomemben strokovnjak za optimizacijo farmakoterapije pri bolnikih, ki s svojim delom poveča kvaliteto zdravljenja z zdravili.
- Bolniki pri katerih je zdravnik upošteval vsaj eno intervencijo so imeli v povprečju 2 zdravili manj, kot bolniki pri katerih zdravnik ni upošteval nobene intervencije. Povezava med upoštevanjem intervencij farmacevta svetovalca in zmanjšanjem števila predpisanih zdravil je bila statistično značilna ($p < 0,01$). To pomeni, da je delo farmacevta svetovalca povezano z uspešnim zmanjšanjem števila zdravil.
- Upoštevanje intervencij farmacevta svetovalca je privedlo do zmanjšanja X interakcij v terapiji za 42 %. Ugotovili smo statistično povezavo med upoštevanjem farmacevta svetovalca in zmanjšanjem X interakcij (Mann-Whitneyev U test; $U=12,000$; $p < 0,041$).
- X interakcije med zdravili so se klinično izrazile pri 6 bolnikih in upoštevanje nasvetov farmacevta svetovalca je privedlo do zmanjšanja klinično pomembnih interakcij za 50 %.
- Z upoštevanjem intervencij farmacevta svetovalca se je število PIM v terapiji starostnikov zmanjšalo za 20 %. Vendar povezava med upoštevanjem predlogov farmacevta svetovalca in zmanjšanjem števila PIM ni bila statistično značilna (Mann-Whitneyev U test; $U=87,500$; $p=0,069$).
- Bolniki pri katerih je zdravnik upošteval farmacevta svetovalca so bili v večji meri zdravljeni v skladu s smernicami kot bolniki, pri katerih zdravnik ni upošteval farmacevta. Z napovednim modelom za antipsihotike smo ugotovili, da upoštevanje intervencij farmacevta svetovalca poveča verjetnost zdravljenja z antipsihotiki v skladu s smernicami (razmerje obetov 1,08).
- Delo farmacevta svetovalca je finančno upravičeno, saj je privedlo do vsaj 5-kratnega povračila stroškov za delo farmacevta svetovalca.
- Rezultati raziskave kažejo, da je vključevanje farmacevta svetovalca v zdravstveni tim v tej obliki na primarni nivo klinično in ekonomsko upravičeno, saj poveča kvaliteto zdravljenja z zdravili in zmanjšuje stroške za zdravljenje.

6 VIRI

1. Zakon o lekarniški dejavnosti (ZDL-1) (citirano 13.5.2017):
<http://www.pisrs.si/Pis.web/pregledPredpisa?id=ZAKO7375>
2. Hassali AM, Hashmi KF, Al-Tamimi KS: Defining clinical pharmacy: new paradigm, The Pharmaceutical Journal 2016; 297 (7894).
3. American College of Clinical Pharmacy: The definition of clinical pharmacy, Pharmacotherapy 2008; 28(6): 816-817.
4. Internetni vir (citirano 13.5. 2017):
<https://www.accp.com/about/clinicalpharmacists.aspx> (Monografija: About clinical pharmacists)
5. Kucukarslan SN, Peters M, Mlynarek M, Nafziger DA: Pharmacists on rounding teams reduce preventable adverse drug events in hospital general medicine units, Arch Intern Med 2003; 163(17): 2014-2018.
6. Cope CL, Abuzour SA, Tully PM: Nonmedical prescribing: where are we now?, Ther Adv Drug Saf 2016; 7(4): 165-172.
7. Baqir W, Crehan O, Murray R, Campbell D, Copeland R: Pharmacist prescribing within a UK NHS hospital trust: nature and extent of prescribing, and prevalence of errors, Eur J Hosp Pharm 2014; 22(2): 79-82.
8. Scottish Government. Prescription for Excellence: A vision and action plan. 2013 Dostopno na (citirano 20.5.2017): <http://www.gov.scot/resource/0043/00434053.pdf>
9. The Health Foundation. Evidence Scan: Reducing prescribing errors, 2012. Dostopno na (citirano 20.5.2017):
<http://www.health.org.uk/sites/health/files/ReducingPrescribingErrors.pdf>
10. Dornan T, Ashcroft D, Heathfield H: An in depth investigation into causes of prescribing errors by foundation trainees in relation to their medical education. EQUIP study. London: General Medical Counsel, 2009. Dostopno na (citirano 20.5.2017):
http://www.gmcuk.org/FINAL_Report_prevalence_and_causes_of_prescribing_errors.pdf 28935150.pdf
11. Baqir W, Crehan O, Murray R, Campbell D, Copeland R: Pharmacist prescribing within a UK NHS hospital trust: nature and extent of prescribing, and prevalence of errors. Eur J Hosp Pharm 2015; 22: 79-82.

12. McGhan WF, Stimmel GL, Hall TG, Gilman TM: A comparison of pharmacists and physicians on the quality of prescribing for ambulatory hypertensive patients. *Med Care* 1983; 21: 435-44.
13. Stimmel GL, McGhan WF: The pharmacist as prescriber of drug therapy: the USC pilot project. *Drug Intell Clin Pharm* 1981; 15: 665-672.
14. Weeks G, George J, Maclure K, Stewart D: Non-medical prescribing versus medical prescribing for acute and chronic disease management in primary and secondary care, *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 11: CD011227.
15. Agwo YF, Wannang, NN: Doctor-pharmacist collaborative role in patient management: perception of patients, doctors and pharmacists, *West African Journal of Pharmacy* 2014; 25(1), 55-67.
16. Francis J, Abraham S: Clinical pharmacists: Bridging the gap between patients and physicians, *Saudi Pharm J* 2014 Dec; 22(6): 600-602.
17. Marušič A, Štuhec M: The new roles of pharmacists in Slovenia : use of medication review and medication reconciliation in clinical practice. V: JAKŠEVAC MIKŠA, Maja (ur.). *Ljekarništvo i farmaceutska industrija 2020: XVIII. savjetovanje farmaceuta*. Zagreb: Hrvatsko farmaceutsko društvo, 2016, str. 31-33.
18. Internetni vir (citirano 20.5.2017):
http://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/publikacijedatoteke/poraba_zdravil_2016_2_90617_zadnja.pdf
19. Pirkmajer S: *Patološka fiziologija: učbenik za študente farmacije*. 1. izd., UL MF Inštitut za patološko fiziologijo, Ljubljana 2015; 47-49.
20. Vovk T: Fiziološke posebnosti starostnikov in njihov vpliv na terapijo z zdravili, *Farmaceutski vestnik* 2010; 61: 221-226.
21. Trifirò G, Spina E: Age-related changes in pharmacodynamics: focus on drugs acting on central nervous and cardiovascular systems, *Curr Drug Metab* 2011; 12(7): 611-20.
22. Mangoni AA, Jackson SHD: Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications, *Br J Clin Pharmacol* 2004; 57(1): 6-14.
23. Lubran MM: Renal function in the elderly, *Ann Clin Lab Sci* 1995; 25(2): 122-33.
24. Internetni vir: *Textbook of Geriatric Medicine International* (citirano 15.5.2017)
<https://books.google.si/books?id=BE4hFHFC0PUC&pg=PR11&lpg=PR11&dq=geria>

[tric+medicine+international+\(textbook+of\)&source=bl&ots=xUQqDqbSV7&sig=vDgf7H5EMggGkMSiymBsuQ8E1c&hl=sl&sa=X&ved=0ahUKEwjvy4 T jOAHuB6CwKHX4NDV4Q6AEINzAD#v=onepage&q&f=false](#)

25. Kim H, Kisseleva T, Brenner AD: Aging and liver disease, *Curr Opin Gastroenterol* 2015; 31(3): 184-191.
26. Peters R: Ageing and the brain, *Postgrad Med J* 2006; 82(964): 84-88.
27. Carlsson A: Brain neurotransmitters in aging and dementia: similar changes across diagnostic dementia groups, *Gerontology* 1987; 33(3-4): 159-67.
28. Lalley MP: The aging respiratory system—Pulmonary structure, function and neural control, *Respiratory Physiology & Neurobiology* 2013; 187: 199-210.
29. Wooten MJ: Pharmacotherapy considerations in elderly adults, *South Med J* 2012; 105(8): 437-445.
30. Hughes SG: Prescribing for the elderly patient: why do we need to exercise caution?, *Br J Clin Pharmacol* 1998; 46(6): 531-533.
31. Duraković Z, Vitezić D: Pharmacodynamics and pharmacokinetics in the elderly, *Periodicum Biologorum* 2013; 115(4): 517-520.
32. Kalula ZS: Drugs and the older person: Multiple pathology often means multiple medication in the older person, *CME* 2007; 25(9): 422-425.
33. Turnheim K: When drug therapy gets old: pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly, *Experimental Gerontology* 2003; 38: 843-853.
34. Kinirons TM, O'Mahony SM: Drug metabolism and ageing, *Br J Clin Pharmacol* 2004; 57(5): 540-544.
35. Midlöv P: Pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly, *OA Elderly Medicine* 2013; 1(1): 1.
36. Maher LR, Hanlon TJ, Hajjar RE: Clinical consequences of polypharmacy in elderly, *Expert Opinion on Drug Safety* 2013; 13(1).
37. Šter Petek M, Gorup Cedilnik E, Klančič D: Polifarmacija in neprimerno predpisovanje zdravil pri starostnikih v domovih starejših občanov, *Zdravniški Vestnik* 2009; 78: 231-40.
38. Internetni vir (citirano 20.5.2017): <http://arhiv.acs.si/Info-mozaik/2011/43.pdf>
39. Internetni vir (citirano 22.5.2017): <http://www.nasa-lekarna.si/clanki/clanek/klinicni-farmacevt-in-svetovanje-zdravniku-in-bolniku-pri-zdravljenju-z-zdravili>

40. Internetni vir (citirano 22.5.2017):
<http://www.zzzs.si/egradivap/827714AA6BBB87D2C1257FD40041FCC2>
41. Marušič Premuš A: Farmakoterapijski pregledi v bolnišnicah in v ambulantah – izkušnje in evalvacija dela, Farmacevtski vestnik 2014; 65: 187-190.
42. Internetni vir (citirano 26.5.2017): www.lukavci.si
43. Internetni vir (citirano 26.5.2017): www.zd-lju.si
44. Internetni vir (citirano 26.5.2017): www.dso-ljutomer.si
45. Holt S, Schmiedl S, Thürmann AP: Potentially inappropriate medications in the elderly: The PRISCUS List, Deutsches Ärzteblatt International 2010; 107(31-32): 543-51.
46. Woodward M: Hypnosedatives in the elderly, CNS Drug 1999; 11(4): 263-279.
47. R. de Jong M, Van der Elst M, Hartholt AK: Drug-related falls in older patients: implicated drugs, consequences, and possible prevention strategies, Ther Adv Drug Saf 2013; 4(4): 147-154.
48. McCue RE: Using tricyclic antidepressants in the elderly, Clin Geriatr Med 1992; 8(2): 323-34.
49. Witenko C, Moorman-Li R, Motycka C, Duane K, Hincapie-Castillo J, Leonard P, Valaer C: Considerations for the appropriate use of skeletal muscle relaxants for the management of acute low back pain, P T 2014; 39(6): 427-435.
50. Barkin RL, Beckerman M, Blum SL, Clark FM, Koh EK, Wu DS: Should nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) be prescribed to the older adult?, Drugs Aging 2010; 27(10): 775-89.
51. Hon-Chi L, Huang TLK, Win-Kuang S: Use of antiarrhythmic drugs in elderly patient, J Geriatr Cardiol 2011; 8(3): 184-194.
52. Wilson SJ: British association for psychopharmacology consensus statement on evidence-based treatment of insomnia, parasomnias and circadian rhythm disorders, J Psychopharmacol 2010; 24(11): 1577-601.
53. Trontelj J: Medsebojno delovanje zdravil pri starostnikih, Farmacevtski vestnik 2010; 61: 237-247.
54. Zemrak RW, Kenna AG: Association of antipsychotic and antidepressant drugs with Q-T interval prolongation, Am J Health Syst Pharm 2008; 65(11): 1029-1038.
55. Delafuente CJ: Understanding and preventing drug interactions in elderly patients, Critical Reviews in Oncology/Hematology 2003; 48(2): 133-143.

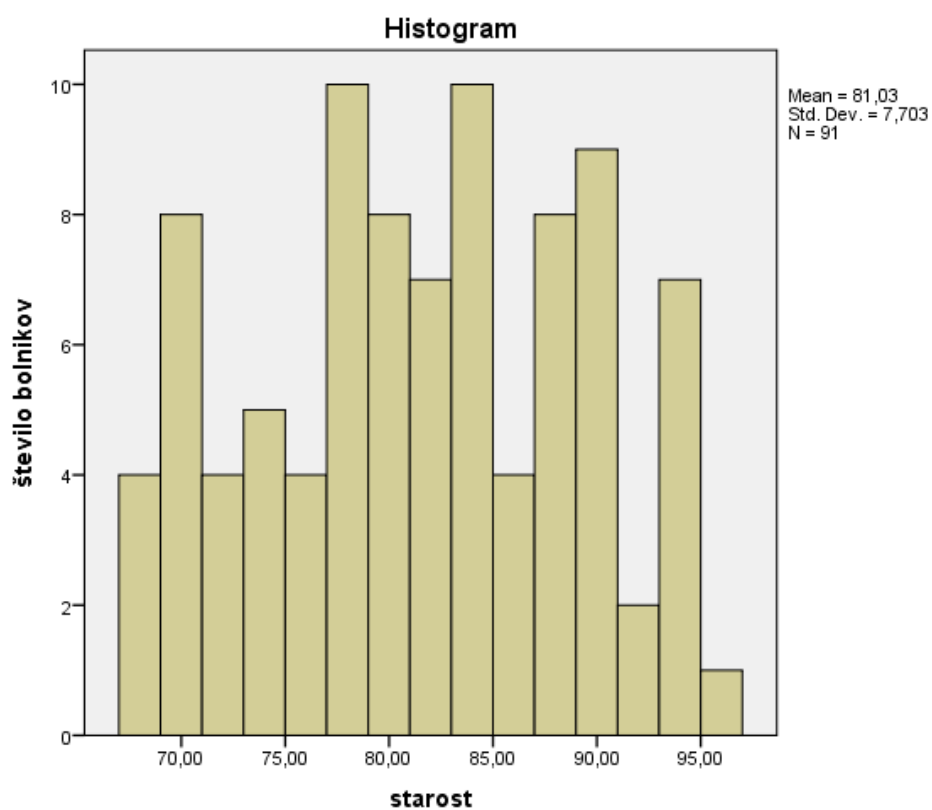
56. Somers A, Robays H, De Paepe P, Van Maele G, Pehudoff K, Petrovic M: Evaluation of clinical pharmacist recommendations in the geriatric ward of a Belgian university hospital, *Clin Interv Aging* 2013; 8: 703-709.
57. Schumacher JE, Makela, EH, Griffin HR: Multiple antipsychotic medication prescribing patterns, *Ann Pharmacother* 2003; 37: 951-955.
58. Stahl SM: Emerging guidelines for the use of antipsychotic polypharmacy, *Rev Psiquiatr Salud Ment* 2013; 6: 97-100.
59. Taylor DM, Young C, Paton C: Prior antipsychotic prescribing in patients currently receiving clozapine: a case note review, *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 30-34.
60. Howes OD, Vergunst F, Gee S, McGuire P, Kapur S, Taylor D: Adherence to treatment guidelines in clinical practice: study of antipsychotic treatment prior to clozapine initiation, *Br J Psychiatry* 2012; 201: 481-485.
61. Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, Thibaut F, Möller HJ: World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Task force on treatment guidelines for schizophrenia. Guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 1: update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP). *World J Biol Psychiatry* 2012; 13: 318-378.
62. Goodwin G, Fleischhacker W, Arango C, Baumann P, Davidson M, de Hert M, Falkai P, Kapur S, Leucht S, Licht, R, Naber D, O'Keane V, Papakostas G, Vieta, E, Zohar, J: Advantages and disadvantages of combination treatment with antipsychotics, ECNP Consensus Meeting, March 2008, Nice. *Eur Neuropsychopharmacol* 2009; 19: 520-532.
63. Lionakis N, Mendrinos D, Sanidas E, Favatas G, Georgopoulou M: Hypertension in the elderly, *World J Cardiol* 2012; 4(5): 135-147.
64. ESH/ESC: Guidelines for the management of arterial hypertension, *European Heart Journal* 2013; 34, 2159-2219.
65. Modrijančič M, Drinovec J, Mrhar A: Some pharmacoeconomic aspects of congestive heart failure in Slovenia, *Zdravniški Vestnik* 2004; 73: 53-57.
66. Gillespie DN: The diagnosis and management of chronic heart failure in the older patient, *Br Med Bull* 2005; 75-76 (1): 49-62.
67. Ponikowski P: 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The task force for the diagnosis and treatment of acute and

- chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC, Eur Heart J 2016; 37 (27): 2129-2200.
68. Internetni vir (citirano 5.6.2017):
https://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/md_d.pdf
69. Internetni vir (citirano 10.7.2017):
http://www.oregonpainguidance.org/app/content/uploads/2016/05/OPG_Guidelines_2016.pdf
70. Urbanc M, Locatelli I: Zdravila za zdravljenje nevropatske bolečine, Farmaceutski vestnik 2016; 67: 325-332.
71. Horner WG, Thornton AE: Clozapine alone versus clozapine and risperidone with refractory schizophrenia, N Engl J Med 2006; 354:472-482.
72. Internetni vir (citirano 17.7.2017):
http://www.sussexpartnership.nhs.uk/sites/default/files/documents/antipsychotic_guidelines_version_3.2_-_oct_15_-_with_new_hdat_form_added_-_dec_16_0.pdf
73. Hashimoto Y, Tensho M: Effect of pharmacist intervention on physician prescribing in patients with chronic schizophrenia: a descriptive pre/post study, BMC Health Serv Res 2016, 16: 150.
74. Hazra M, Uchida H, Sproule B, Remington G, Suzuki T, Mamo DC: Impact of feedback from pharmacists in reducing antipsychotic polypharmacy in schizophrenia, Psychiatry Clin Neurosci 2011; 65(7): 676-8.
75. Allen SN, Ojong-Salako M: Pharmacist-initiated prior authorization process to improve patient care in a psychiatric acute care hospital, J Pharm Pract 2015, 28(1): 31-4.
76. Anderson SL, Vande Griend JP: Quetiapine for insomnia: A review of the literature, Am J Health Syst Pharm 2014; 71(5): 394-402.
77. Lee AJ: Clinical and economic outcomes of pharmacist recommendations in a VA medical center, Am J Health Syst Pharm 2002; 59(21): 2070-7.
78. Internetni vir (citirano 20.7.2017): https://www.bls.gov/data/inflation_calculator.htm
79. Pogodba Farmacevta svetovalca z ZZS. Vir: Farmacevt svetovalec v ZD Ljutomer.

7 PRILOGE

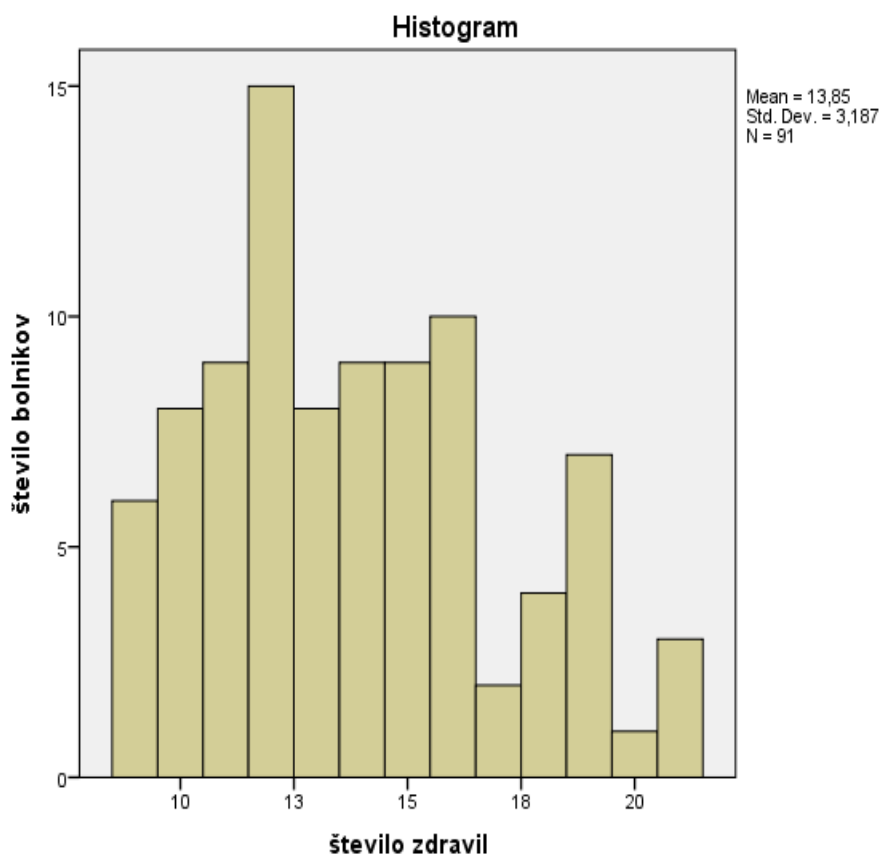
7.1 Priloga 1: Rezultati Shapiro-Wilkovega testa normalnosti porazdelitve vzorca za starost

Shapiro-Wilkov test	N bolnikov	p
Starost	91	0,006



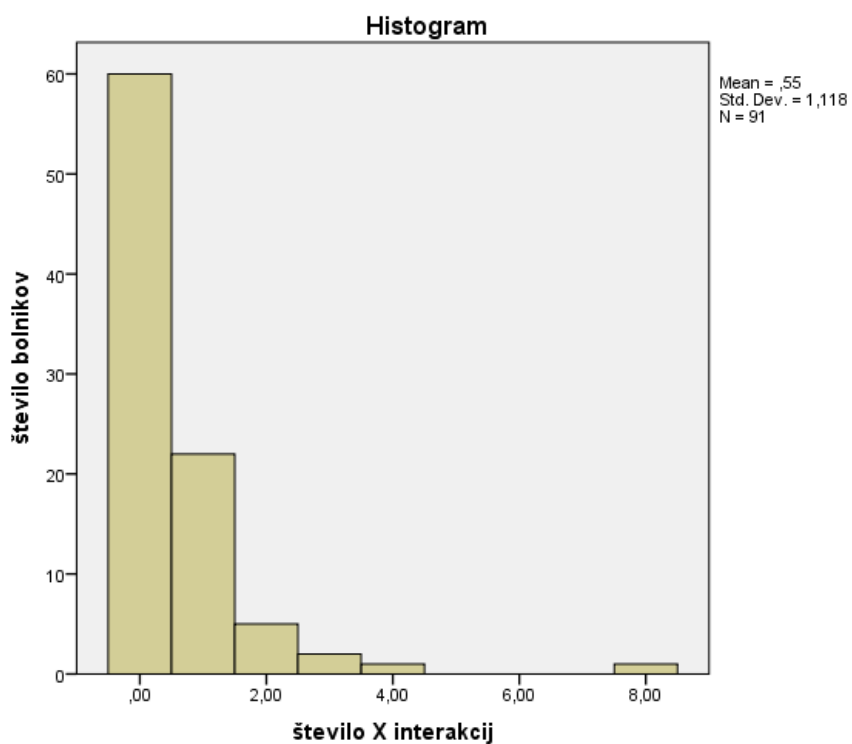
7.2 Priloga 2: Rezultati Shapiro-Wilkovega testa normalnosti porazdelitve vzorca za število zdravil

Shapiro-Wilkov test	N bolnikov	P
Število zdravil	91	0,002



7.3 Priloga 3: Rezultati Shapiro-Wilkovega testa normalnosti porazdelitve vzorca za število X interakcij

Shapiro-Wilkov test	N bolnikov	p
Število X interakcij	91	< 0,001



7.4 Priloga 4: Število vseh X interakcij v terapiji bolnikov pred FP pri farmacevtu svetovalcu

Vrsta X interakcije	Število X interakcij	Delež med vsemi X interakcijami	Mehanizem interakcije FK/FD
amiodaron-torasemid	1	2,0 %	FD
amiodaron-klozapin	1	2,0 %	FD
amiodaron-varfarin	1	2,0 %	FD
amisulprid-sulpirid	1	2,0 %	FD
desloratadin-mirtazapin	1	2,0 %	FD
etorikoksib-meloksikam	1	2,0 %	FD
escitalopram-sotalol	1	2,0 %	FD
haloperidol-sulpirid	2	4,0 %	FD
haloperidol-metoklopramid	1	2,0 %	FD
haloperidol-tiotropij	1	2,0 %	FD
holekalciferol-kalcitriol	3	6,0%	FD
ipratropij/fenoterol-haloperidol	1	2,0%	FD
ipratropij/fenoterol-kvetiapin	1	2,0 %	FD
ipratropij/fenoterol-olanzapin	2	4,0 %	FD
ipratropij/fenoterol-tiotropij	3	6,0 %	FD
karbamazepin-klozapin	2	4,0 %	FD
karvedilol-budenozyd/formoterol	1	2,0 %	FD
kvetiapin-amiodaron	1	2,0 %	FD
kvetiapin-budenozyd/formoterol	1	2,0 %	FD
kvetiapin-domperidon	2	4,0 %	FD
kvetiapin-escitalopram	7	14,0 %	FD
kvetiapin-haloperidol	3	6,0 %	FD
kvetiapin-metoklopramid	3	6,0 %	FD
kvetiapin-sulpirid	2	4,0 %	FD
kvetiapin-trazodon	1	2,0 %	FD
kvetiapin-tiotropij	1	2,0 %	FD

metoklopramid-trimetazidin	2	4,0 %	FD
olanzapin-tiotropij	1	2,0 %	FD
sulpirid-paliperidon	1	2,0 %	FD
sulpirid-risperidon	1	2,0 %	FD

7.5 Priloga 5: Primeri ugotovljenih neskladij s smernicami, nasvetov farmacevtov in upoštevanja nasvetov s strani zdravnikov v zdravljenju hipertenzije

Primer	Ugotovljeno neskladje s smernicami	Nasvet farmacevta	Upoštevanje zdravnika (DA/NE)
1.	Prejemanje tiazidnega diuretika pri ledvični insuficienci	Ukinitiv tiazidnega diuretika in uvedba ACE inhibitorja	DA
2.	Prejemanje tiazidnega diuretika pri ledvični insuficienci	Ukinitiv tiazidnega diuretika in uvedba ACE inhibitorja	DA
3.	Prejemanje kombinacije diuretik + α -blokator (doksazosin)	Ukinitiv α -blokatorja in uvedba amlodipina	DA
4.	Prejemanje kombinacije blokatorja angiotenzinskih receptorjev + ACE inhibitorja	Ukinitiv blokatorja angiotenzinskih receptorjev	NE

7.6 Priloga 6: Primeri ugotovljenih neskladij s smernicami, nasvetov farmacevtov in upoštevanja nasvetov s strani zdravnikov pri zdravljenju srčnega popuščanja

Primer	Ugotovljeno neskladje s smernicami	Nasvet farmacevta	Upoštevanje zdravnika (DA/NE)
1.	Prejemanje metildigoksina	Ukinitiv metildigoksina in uvedba perindopрила	DA
2.	Prejemanje metildigoksina	Ukinitiv metildigoksina in uvedba enalapрила	NE
3.	Prejemanje metildigoksina+ β-blokatorja+ACE inhibitorja	Ukinitiv metildigoksina	DA
4.	Prejemanje metildigoksina+ACE inhibitorja	Ukinitiv metildigoksina in uvedba β-blokatorja	DA
5.	Prejemanje metildigoksina	Uvedba β-blokatorja in ACE inhibitorja	NE
6, 7, 8, 9, 10.	Prejemanje metildigoksina+ β-blokatorja	Ukinitiv metildigoksina	DA, NE, DA, NE, DA
11.	Prejemanje metildigoksina+ACE inhibitorja	Ukinitiv metildigoksina in uvedba β-blokatorja	NE
12.	Prejemanje 1,25 mg bisoprolola dnevno	Dvig odmerka bisoprolola	DA
13, 14, 15.	Prejemanje ACE inhibitorja	Uvedba β-blokatorja	NE, NE, NE
16, 17, 18.	Prejemanje ACE inhibitorja in verapamila	Ukinitiv verapamila in uvedba β-blokatorja	NE, NE, NE
19.	Neustrezno odmerjanje ACE inhibitorja in β-blokatorja	Zmanjšanje odmerka ACE inhibitorja in dvig odmerka β-blokatorja	NE
20.	Prejemanje neselektivnega	Uvedba bisoprolola in	NE in DA

	β -blokatorja	ACE inhibitorja	
21.	Prejemanje amlodipina	Ukinitiv amlodipina in uvedba β -blokatorja	DA

7.7 Priloga 7: Primeri ugotovljenih neskladij s smernicami, nasvetov farmacevtov in upoštevanja nasvetov s strani zdravnikov pri zdravljenju depresije

Primer	Ugotovljeno neskladje s smernicami	Nasvet farmacevta	Upoštevanje zdravnika (DA/NE)
1, 2.	Prejemanje antidepresiva brez diagnoze depresije	Ukinitiv antidepresiva	NE, DA
3.	Odsotnost antidepresiva, kljub izraženim simptomom depresije	Ukinitiv bromazepama in uvedba sertralina	NE
4.	Prejemanje duloksetina pri ledvični insuficienci	Ukinitiv duloksetina in uvedba sertralina	NE
5.	Zdravljenje z escitalopramom in sočasno jemanje kvetiapina	Ukinitiv escitaloprama in uvedba venlafaksina	NE
6.	Zdravljenje z escitalopramom in sočasno jemanje kvetiapina	Ukinitiv escitaloprama	DA
7,8,9.	Zdravljenje z escitalopramom in sočasno jemanje kvetiapina	Ukinitiv escitaloprama in uvedba sertralina	DA, NE, NE
10,11,12.	Prejemanje amitriptilina ob sočasni diagnozi epilepsije	Ukinitiv amitriptilina	DA, DA, DA
13, 14.	Prejemanje 30 mg duloksetina dnevno	Ukinitiv premajhnega odmerka duloksetina	DA, DA
15.	Prejemanje escitaloprama ob diagnozi kardiomiopatije	Ukinitiv escitaloprama in uvedba sertralina	DA

16.	Prejemanje 15 mg mirtazapina	Dvig odmerka na 30 mg (terapevtski odmerek)	DA
17, 18.	Prejemanje majhnega odmerka maprotilina	Ukinitiv maprotilina in uvedba sertralina	NE, NE
19, 20.	Prejemanje tianeptina	Ukinitiv tianeptina in uvedba sertralina	DA, DA
21, 22.	Prejemanje subterapevtskega odmerka sertralina	Ukinitiv sertralina	NE, DA

7.8 Priloga 8: Primeri ugotovljenih neskladij s smernicami, nasvetov farmacevtov in upoštevanja nasvetov s strani zdravnikov pri zdravljenju nociceptivne bolečine

Primer	Ugotovljeno neskladje s smernicami	Nasvet farmacevta	Upoštevanje zdravnika (DA/NE)
1,2,3,4.	Prejemanje paracetamola in kombinacije tramadol/paracetamol	Ukinitiv kombinacije tramadol/paracetamol	NE, DA, DA, DA
5,6,7.	Prejemanje kombinacije tramadol/paracetamol	Ukinitiv kombinacije tramadol/paracetamol in uvedba paracetamola	NE, DA, DA
8,9,10, 11.	Prejemanje kombinacije tramadol/paracetamol	Ukinitiv kombinacije tramadol/paracetamol in uvedba natrijevega metamizolata	DA, NE, DA, NE
12, 13.	Prejemanje etorikoksiba	Ukinitiv etorikoksiba in uvedba ibuprofena	DA, DA
14.	Prejemanje meloksikama	Ukinitiv meloksikama in uvedba ibuprofena	DA

15.	Prejemanje tramadola	Ukinitev tramadola in uvedba natrijevega metamizolata	DA
16.	Prejemanje naproksena ob sočasni razjedi na želodcu	Ukinitev naproksena in uvedba paracetamola	NE
17.	Prejemanje diklofenaka ob sočasni diagnozi srčne odpovedi	Ukinitev diklofenaka in uvedba paracetamola	NE

7.9 Priloga 9: Primeri ugotovljenih neskladij s smernicami, nasvetov farmacevtov in upoštevanja nasvetov s strani zdravnikov pri zdravljenju nevropatske bolečine

Primer	Ugotovljeno neskladje s smernicami	Nasvet farmacevta	Upoštevanje zdravnika (DA/NE)
1, 2.	Prejemanje premajhnega odmerka pregabalina	Dvig odmerka pregabalina	NE
3.	Prejemanje kombinacije tramadol/paracetamol, premajhnega odmerka duloksetina in pregabalina	Ukinitev kombinacije tramadol/paracetamol in uvedba natrijevega metamizolata, ukinitev duloksetina, dvig odmerka pregabalina	DA, NE, DA
4.	Prejemanje naproksena, kombinacije tramadol/paracetamol, pregabalina in natrijevega metamizolata	Ukinitev naproksena, kombinacije tramadol/paracetamol, dvig odmerka pregabalina, uvedba duloksetina	NE
5.	Premajhen odmerek venlafaksina	Dvig odmerka venlafaksina in nadaljnja terapija z ibuprofenom	NE

6.	Premajhen odmerek pregabalina	Dvig odmerka pregabalina	NE
7.	Prejemanje prenizkih odmerkov pregabalina in paracetamola	Titracija odmerkov pregabalina in paracetamola	DA
8.	Prejemanje tramadola	Ukinitev tramadola in uvedba venlafaksina	DA
9.	Prejemanje prenizkih odmerkov pregabalina	Dvig odmerka pregabalina in uvedba venlafaksina	NE
10.	Prejemanje prenizkih odmerkov pregabalina in duloksetina	Dvig odmerka pregabalina in duloksetina	DA

7.10 Priloga 10: Primeri ugotovljenih neskladij s smernicami, nasvetov farmacevtov in upoštevanja nasvetov s strani zdravnikov pri zdravljenju z antipsihotiki

Primer	Ugotovljeno neskladje s smernicami	Nasvet farmacevta	Upoštevanje zdravnika (DA/NE)
1.	Prejemanje kombinacije 4 antipsihotikov: sulpirid, haloperidol, risperidon in kvetiapin	Ukinitev sulpirida in haloperidola	NE
2.	Prejemanje sulpirida in paliperidona	Ukinitev sulpirida in paliperidona ter uvedba aripirazola	NE
3.	Prejemanje kombinacije klozapina in risperidona	Ukinitev klozapina	DA

4.	Prejemanje flufenazina in kvetiapina ob sočasni diagnozi sladkorne bolezni	Ukinitev kvetiapina	DA
5.	Prejemanje klozapina in aripiprazola ob sočasni diagnozi epilepsije	Previdnost pri uporabi antipsihotikov	DA
6.	Prejemanje olanzapina ob sočasni diagnozi Alzheimerjeve demence	Ukinitev olanzapina in uvedba kvetiapina	DA
7, 8.	Prejemanje kvetiapina in domperidona (X interakcija)	Ukinitev domperidona in uvedba ondansetrona	DA
9.	Prejemanje haloperidola in kvetiapina (X interakcija)	Ukinitev kvetiapina	NE
10.	Prejemanje haloperidola in kvetiapina (X interakcija)	Ukinitev haloperidola	NE
11, 12.	Prejemanje haloperidola in sulpirida (X interakcija)	Ukinitev haloperidola in sulpirida ter uvedba kvetiapina	DA
13.	Prejemanje promazina	Ukinitev promazina in uvedba kvetiapina	NE
14.	Prejemanje amisulprida in sulpirida (X interakcija)	Ukinitev amisulprida	NE
15, 16, 17.	Prejemanje kvetiapina za nespečnost	Ukinitev kvetiapina in uvedba zolpidema	DA, DA, NE
18.	Prejemanje kvetiapina in risperidona (X interakcija)	Ukinitev risperidona	NE
19.	Prejemanje kvetiapina brez indikacije	Ukinitev kvetiapina	NE
20.	Prejemanje kvetiapina kljub nedavni možganski kapi	Ukinitev kvetiapina	DA
21.	Prejemanje klozapina ob epilepsiji in motnjah srčnega ritma	Ukinitev klozapina	NE

7.11 Priloga 11: Pravilnost napovedi modela zmanjšanja števila zdravil

		Predvideno		Pravilnost napovedi (v %)
		1	2	
Opazovano	1	66	2	97,1
	2	12	11	47,8
Skupni delež				84,6

7.12 Priloga 12: Pravilnost napovedi modela X interakcije

		Predvideno		Pravilnost napovedi (v %)
		1	2	
Opazovano	1	19	12	61,3
	2	4	56	93,3
Skupni delež				82,4

7.13 Priloga 13: Pravilnost napovedi modela antipsihotiki

		Predvideno		Pravilnost napovedi (v %)
		1	2	
Opazovano	1	21	7	75,0
	2	9	12	57,1
Skupni delež				67,3