

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

SAŠA VINDIŠ

MAGISTRSKA NALOGA

ENOVITI MAGISTRSKI ŠTUDIJ FARMACIJE

Ljubljana, 2018

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

SAŠA VINDIŠ

**EVALVACIJA INTERVENCIJ KLINIČNIH
FARMACEVTOV PRI OPTIMIZACIJI TERAPIJE
STAROSTNIKOV V SPLOŠNI BOLNIŠNICI MURSKA
SOBOTA V LETIH 2014 – 2016**

**EVALUATION OF CLINICAL PHARMACIST
INTERVENTIONS IN THE OPTIMIZATION OF ELDERLY
PATIENTS' THERAPY IN GENERAL HOSPITAL MURSKA
SOBOTA FROM 2014 TO 2016**

MAGISTRSKA NALOGA

Ljubljana, 2018

Magistrsko nalogo sem opravljala na Fakulteti za farmacijo pod mentorstvom izr. prof. dr. Tomaž Vovka, mag. farm. in v Splošni bolnišnici Murska Sobota pod somentorstvom asist. dr. Alenke Kovačič, mag. farm. spec. klin. farm.

Zahvala

Iskreno se zahvaljujem mentorju izr. prof. dr. Tomažu Vovku, mag. farm. in somentorici asist. dr. Alenki Kovačič, mag. farm. spec. klin. farm., za strokovno vodenje in vsestransko pomoč pri izdelavi magistrske naloge.

Posebna zahvala gre moji družini in Matevžu za spodbudo, razumevanje in potrpežljivost tekom celotnega študija.

Izjava

Izjavljam, da sem magistrsko nalogo samostojno izdelala pod vodstvom mentorja izr. prof. dr. Tomaža Vovka, mag. farm. in somentorice asist. dr. Alenke Kovačič, mag. farm. spec. klin. farm.

Saša Vindiš

Predsednik komisije: izr. prof. dr. Janez Ilaš, mag. farm.

Član komisije: asist. dr. Tilen Kranjc, mag. farm.

KAZALO VSEBINE

POVZETEK	vii
ABSTRACT	ix
1 UVOD	1
1.1 Starost in starostniki	1
1.1.1 Farmakokinetika in farmakodinamika	1
1.1.2 Polimorbidnost.....	3
1.1.3 Polifarmakoterapija.....	4
1.1.4 Neželeni učinki zdravil	5
1.2 Kriteriji in liste potencialno manj primernih zdravil za starostnike	6
1.2.1 Priscus lista	8
1.2.2 EU(7)-PIM lista	9
1.3 Vloga kliničnega farmacevta pri zdravljenju z zdravili	10
1.3.1 Klinična farmacija.....	10
1.3.2 Farmakoterapijski pregled	10
1.3.3 Pomen kliničnega farmacevta pri zdravljenju z zdravili pri starostnikih	12
2 NAMEN DELA	13
3 MATERIALI IN METODE	14
3.1 Opis vzorca	14
3.2 Zajem podatkov	14
3.3 Analiza podatkov	15
3.3.1 Splošni podatki.....	15
3.3.2 Klinični parametri	17
3.3.3 Farmakoterapija	17

3.3.4 Intervencije kliničnih farmacevtov	19
3.3.5 Potencialno manj primerna zdravila za starostnike.....	22
3.4 Materiali	23
3.4.1 EU(7)-PIM lista	23
3.4.2 Priscus lista.....	26
4 REZULTATI IN RAZPRAVA.....	28
4.1 Splošni podatki.....	28
4.1.1 Demografski podatki.....	28
4.1.2 Vzrok, oddelek in čas hospitalizacije.....	29
4.1.3 Število diagnoz in preobčutljivost na zdravila.....	32
4.1.4 Razlog za napotitev na FTP	32
4.1.5 Datum izdaje izvida FTP	33
4.1.6 Izdelan načrt zdravljenja z zdravili	33
4.1.7 Zdravnik.....	34
4.2 Klinični parametri	34
4.3 Farmakoterapija	37
4.3.1 Število učinkovin pred in po FTP	37
4.3.2 Število potencialnih interakcij tipa X in D pred in po FTP	40
4.3.3 Povezava med skupnim številom učinkovin in številom bolnikov s potencialnimi interakcijami tipa X in D.....	42
4.3.4 Uporaba učinkovin s vplivom na določene klinične parametre.....	44
4.4 Intervencije kliničnih farmacevtov	46
4.4.1 Intervencija	46
4.4.2 Vrsta intervencije	50
4.4.3 Upoštevanje intervencij s strani zdravnika	54

4.4.4 Sprememba v stanju bolnika po FTP	57
4.4.5 Napotitev k specialistu	58
4.5 Potencialno manj primerna zdravila za starostnike.....	58
4.5.1 Število PIM z EU(7)-PIM liste pred in po FTP	58
4.5.2 Število PIM s Priscus liste pred in po FTP	60
4.5.3 Primerjava Priscus liste in EU(7)-PIM liste.....	63
4.5.4 Povezava med skupnim številom učinkovin in številom bolnikov s PIM s Priscus liste in EU(7)-PIM liste.....	64
4.5.5 Vzročna povezava med PIM in vzrokom hospitalizacije.....	65
5 SKLEP	68
6 LITERATURA	70
7 PRILOGE.....	75

KAZALO SLIK

Slika 1: Starostna sestava vključenih bolnikov	29
Slika 2: Delež vključenih bolnikov glede na vzrok hospitalizacije.....	30
Slika 3: Delež vključenih bolnikov glede na oddelek	31
Slika 4: Delež razlogov za napotitev vključenih bolnikov na FTP	33
Slika 5: Število učinkovin pred in po FTP	38
Slika 6: Primerjava števila bolnikov v posameznem razredu glede na število skupnih učinkovin pred in po FTP	39
Slika 7: Število potencialnih interakcij tipa X in D pri vključenih bolnikih pred in po FTP	40
Slika 8: Razredi števila skupnih učinkovin in število vključenih bolnikov s potencialnimi interakcijami tipa X in D izraženo v deležu glede na število bolnikov v celotnem razredu	44
Slika 9: Delež vključenih bolnikov, ki so prejeli posamezno učinkovino iz skupine ACE zaviralcev ali skupine antagonistov angiotenzina II.....	46
Slika 10: Delež vključenih bolnikov glede na število predlaganih intervencij za optimizacijo terapije	47
Slika 11: Delež vključenih bolnikov, ki so prejeli določeno vrsto terapije	48
Slika 12: Število intervencij glede na vrsto terapije	49
Slika 13: Število posameznih vrst intervencij neodvisno od vrste terapije	53
Slika 14: Upoštevanje intervencij s strani zdravnika neodvisno od vrste terapije	56
Slika 15: Delež bolnikov glede na število PIM z EU(7)-PIM liste v terapiji pred in po FTP	59
Slika 16: Delež bolnikov glede na število PIM s Priscus liste v terapiji pred in po FTP	61
Slika 17: Število PIM s Priscus liste in EU(7)-PIM liste pred in po FTP	63
Slika 18: Razredi števila skupnih učinkovin in število vključenih bolnikov s PIM s Priscus liste in EU(7)-PIM liste izraženo v deležu glede na število bolnikov v celotnem razredu .	65
Slika 19: Delež bolnikov z vzročno povezavo med PIM in vzrokom hospitalizacije.....	66

KAZALO PREGLEDNIC

Preglednica I: Seznam učinkovin EU(7)-PIM liste, dostopnih v Sloveniji. Povzeto po (18).	23
Preglednica II: Seznam učinkovin Priscus liste, dostopnih v Sloveniji. Povzeto po (28)...	26
Preglednica III: Vrednosti izmerjenih kliničnih parametrov pri vključenih bolnikih pred FTP	35
Preglednica IV: Vrednosti oGFR pri vključenih bolnikih pred FTP	36
Preglednica V: Število vključenih bolnikov v posameznem razredu glede na število skupnih učinkovin in število vključenih bolnikov s potencialnimi interakcijami tipa X in D s pripadajočimi deleži	43
Preglednica VI: Število posameznih vrst intervencij glede na vrsto terapije	51
Preglednica VII: Upoštevanje intervencij s strani zdravnika glede na vrsto terapije	54
Preglednica VIII: Število vključenih bolnikov v posameznem razredu glede na število skupnih učinkovin in število vključenih bolnikov, ki imajo v terapiji PIM s Priscus liste in EU(7)-PIM liste s pripadajočimi deleži	64

POVZETEK

Polimorbidnost, polifarmakoterapija, spremenjena farmakokinetika in večja občutljivost na neželene učinke zdravil so značilnosti starostnikov, ki zahtevajo posebno farmakološko obravnavo te populacije. Za lažjo preprečitev tveganj in težav povezanih z določenimi zdravili so nastali kriteriji in liste potencialno manj primernih zdravil za starostnike, znotraj katerih je ključna strokovna presoja o klinični pomembnosti za posameznega pacienta. Farmakoterapijski pregled je strukturiran in k posamezniku usmerjen pregled terapije in kot tak primeren za racionalizacijo in optimizacijo zdravljenja z zdravili.

Z raziskavo smo želeli, skozi evalvacijo intervencij kliničnih farmacevtov zapisanih v izvidih farmakoterapijskih pregledov, ovrednotiti vlogo kliničnega farmacevta kot izvajalca optimizacije terapije za posameznega bolnika v populaciji starostnikov. Za vrednotenje neprimerne predpisovanja starostnikom smo uporabili dve listi potencialno manj primernih zdravil za starostnike, EU(7)-PIM listo in Priscus listo.

Klinični farmacevti so s predlaganimi spremembami v terapiji starostnikov zmanjšali povprečno število skupnih učinkovin iz 12,1 (11,0 učinkovine za redno uporabo in 1,1 učinkovine za uporabo po potrebi) na 10,9 (9,3 učinkovine za redno uporabo in 1,6 učinkovine za uporabo po potrebi). Povprečno število potencialnih interakcij tipa X so zmanjšali iz 0,3 na 0,03 in povprečno število potencialnih interakcij tipa D iz 1,8 na 0,6. Povprečno število potencialno manj primernih zdravil za starostnike glede na EU(7)-PIM listo so zmanjšali iz 2,7 na 1,9 in glede na Priscus listo iz 0,9 na 0,6. Ob pregledu farmakoterapije smo dokazali, da so bolniki z večjim številom zdravil izpostavljeni tako povečanemu tveganju za potencialne interakcije med zdravili kot povečanemu tveganju za uporabo potencialno manj primernih zdravil za starostnike. Za prilagoditev terapije so klinični farmacevti pri posameznem bolniku v povprečju predlagali 4,6 intervencij. Pri tem smo zabeležili 199 predlogov sprememb v odmerku/odmernem intervalu, 191 predlogov za ukinitvev zdravila, 190 predlogov za zamenjavo zdravila, 154 nasvetov kliničnih farmacevtov in 75 predlogov za uvedbo zdravila. Zdravniki so predlagane intervencije kliničnih farmacevtov upoštevali v 54,2 % primerov. Z raziskavo smo potrdili vlogo kliničnega farmacevta pri optimizaciji terapije starostnikov, saj so prispevali k zmanjšanju ključnih težav povezanih z zdravili pri starostnikih; to so polifarmakoterapija, medsebojno delovanje med zdravili in uporaba potencialno manj primernih zdravil za starostnike.

Ključne besede: starostniki, EU(7)-PIM lista, Priscus lista, farmakoterapijski pregled, intervencije

ABSTRACT

Due to characteristics such as multimorbidity, polypharmacotherapy, altered pharmacokinetics and greater vulnerability to adverse drug reactions, the elderly population requires a special pharmacological treatment. Different criteria and lists of potentially inappropriate medications for older people were developed in order to prevent risks and drug related problems more easily. Their implementation in clinical practices requires the evaluation of clinical relevance for every patient individually. Medication review is a structured and person-centered evaluation of patients' therapy and is therefore appropriate for the rationalization and optimization of drug treatment.

The aim of the present research was to evaluate the role of a clinical pharmacist in the process of elderly patients' therapy optimization. For this purpose, we evaluated the clinical pharmacist interventions written in medication review reports. We evaluated inappropriate prescribing for elderly based on two lists of potentially inappropriate medications for older people, EU(7)-PIM list and Priscus list.

The clinical pharmacist recommendations have resulted the reduction of the average number of overall drugs from 12.11 (11.0 regularly used drugs and 1.1 'as needed' drugs) to 10.9 (9.3 regularly used drugs and 1.6 'as needed' drugs). They reduced the average number of potential drug-drug interactions type X from 0.3 to 0.03 and the average number of potential drug-drug interactions type D from 1.8 to 0.6. They reduced the average number of potentially inappropriate medications for older people from 2.7 to 1.9 considering the EU(7)-PIM list and from 0.9 to 0.6 considering the Priscus list. By reviewing the pharmacotherapy, we established that patients receiving multiple drugs are at greater risk for both, the occurrence of potential drug-drug interactions and the use of potentially inappropriate medications for older people. On average 4.6 interventions were recommended for the adjustment of therapy of each patient by clinical pharmacists. In total, 199 recommendations for changes in dosage/dosing intervals, 191 recommendations for medication discontinuations, 190 recommendations for therapy replacements, 154 clinical pharmacist advices and 75 recommendations for newly introduced medications have been noted.

The doctors have taken 54.2 % of all interventions, recommended by clinical pharmacists, into account. In conclusion, we must acknowledge the significant role of clinical pharmacist in the optimization of elderly patients' therapy, due to their contribution to minimizing main drug related problems in elderly patients. These are polypharmacotherapy, potential drug-drug interactions and the use of potentially inappropriate medications for elderly patients.

Keywords: elderly, EU(7)-PIM list, Priscus list, medication review, interventions

SEZNAM OKRAJŠAV

ACE zaviralci	Zaviralci angiotenzinske konvertaze
ATC	Anatomsko-terapevtsko-kemična skupina
AV blok	Atrioventrikularni blok
CŽS	Centralni živčni sistem
FTP	Farmakoterapijski pregled
GIT	Gastrointestinalni trakt
HbA1c	Glikiran hemoglobin
ITM	Indeks telesne mase
KIT	Oddelek za intenzivno kirurško terapijo
KME	Komisija za medicinsko etiko Republike Slovenije
KOPB	Kronična obstruktivna pljučna bolezen
LDL	Lipoproteini z nizko gostoto (low-density lipoprotein)
MDRD enačba	»Modification of Diet in Renal Disease« enačba
NIJZ	Nacionalni inštitut za javno zdravje
NSAR	Nesteroidni antirevmatik
NUZ	Neželeni učinki zdravila
oGFR	Ocena glomerulne filtracije
PBZ	Oddelek za poboljšnično zdravljenje
PIM	Potencialno manj primerno zdravilo (potentially inappropriate medication)
SB	Sladkorna bolezen
SSRI	Selektivni zaviralci privzema serotonina
START	Seznam kriterijev, ko je potrebno uvesti določeno zdravilo (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment)

STOPP	Seznam kriterijev, ki opredeljujejo potencialno manj primerna zdravila za starostnike (Screening Tool of Older Peoples' Prescriptions)
ZPČ	Zaviralec protonske črpalke
ZU	Zdravilna učinkovina

1 UVOD

1.1 Starost in starostniki

V povezavi z definicijo starostnikov se danes srečamo z izrazi kronološka starost, biološka starost, sindrom krhkosti. Še vedno najpogosteje uporabljena definicija temelji na kronološki starosti osebe, saj starostnike opredeli kot ljudi stare 65 let ali več (1). Toda zdravstvena obravnava starejših zgolj na podlagi njihove kronološke starosti je generaliziran pristop, ki ne upošteva ogromne heterogenosti znotraj te populacije (2). Za opredelitev staranja in s starostjo povezanih sprememb, je zato bolj primerna biološka starost. Ta izrazi fiziološke razlike med posamezniki z enako kronološko starostjo; v primeru relativno slabega zdravstvenega stanja je izračunana biološka starost lahko večja kot kronološka in obratno. Biološko starost nekateri opredeljujejo kot hitrost staranja, nekateri pa kot indeks krhkosti. Izračunamo jo s pomočjo kliničnih oz. bioloških kazalnikov (1, 2). S staranjem pride do postopnega zmanjšanja fizioloških rezerv; kadar je ta proces pospešen in začnejo odpovedovati homeostatski mehanizmi, govorimo o sindromu krhkosti (3). Sindrom krhkosti je klinično stanje povečane občutljivosti na stresorje, kar vodi v funkcionalno oslABLjenost in slabše zdravstvene izide. Izraža se skozi nespecifične znake (ekstremna utrujenost, izguba telesne mase, pogoste infekcije), padce, zmedenost in omejeno mobilnost. Obstajata dva glavna modela krhkosti. Prvi je fenotipska krhkost, ki krhkost definira kot klinični sindrom, pri katerem ima posameznik najmanj tri od naštetih lastnosti: šibak stisk roke, upočasnjena hoja, majhna fizična aktivnost, izčrpanost in izguba telesne mase. Drugi model je indeks krhkosti, ki krhkost definira s številom primanjkljajev pridobljenih skozi obsežno geriatrično obravnavo osebe (1, 4).

V farmakološkem smislu so starostniki »posebna populacija«, saj je zanje značilna polimorbidnost, polifarmakoterapija, spremenjena farmakokinetika in večja občutljivost na neželene učinke zdravil (5).

1.1.1 Farmakokinetika in farmakodinamika

Človeško telo skozi proces staranja doživlja mnoge spremembe, pride do sprememb v fizioloških procesih, ki lahko vplivajo na farmakokinetiko zdravil. Novejše raziskave kažejo, da se procesi absorpcije, porazdelitve, metabolizma in izločanja s starostjo ne

spremenijo v tolikšnem obsegu, kot so mislili v preteklosti (6). Interindividualna variabilnost v farmakokinetiki naj bi bila večja od variabilnosti zaradi starosti. Tako generalizacija celotne populacije starostnikov ni primerna in je potrebna preučitev podatkov o farmakokinetičnih parametrih pri starejših. Vendar je problem, da je večina teh podatkov pridobljenih pri mlajših starostnikih in ne pri krhkih osebah, pri katerih ima spremenjena kinetika verjetno velik vpliv (7). Fiziološke spremembe pri starostnikih, ki vplivajo na proces absorpcije so povečan želodčni pH, upočasnjeno praznjenje želodca, zmanjšan pretok krvi skozi črevo, zmanjšana absorpcijska površina in zmanjšana gastrointestinalna motiliteta. Potencialno bi vse naštetu lahko vplivalo na zmanjšano hitrost absorpcije, redkeje tudi na njen obseg, toda klinično pomembne spremembe ponavadi niso opazne (6). Predvideva se, da pri zdravih starostnikih do teh sprememb niti ne pride (2). Starostniki imajo povečano količino telesnih maščob (za 20 do 40 %) in zmanjšano količino telesnih tekočin (za 10 do 15 %) (8). Posledica tega je, da imajo lahko lipidotopne učinkovine povečan volumen porazdelitve, vodotopne učinkovine pa zmanjšanega. Slednje za porazdelitev večine učinkovin ni klinično pomembno, saj deluje očistek kot homeostatski mehanizem in uravnava koncentracijo proste učinkovine. Starostniki, še posebej krhki, imajo znižane koncentracije serumskih albuminov. Učinkovine, ki se v glavnem vežejo na albumin, imajo tako na začetku višje koncentracije proste učinkovine v plazmi in so zato potrebni nižji začetni odmerki (npr. varfarin). Toda kot odziv na to koncentracijo proste učinkovine se pri večini učinkovin poveča očistek (9). Starostni spremembi pomembni za proces metabolizma učinkovin sta zmanjšana prekrvavljenost jeter (za 20 do 50 %) in zmanjšana velikost jeter (za 20 do 30 %) (6). V starosti pride do zmanjšanja jetrnega očistka, kar zmanjša učinek prvega prehoda (povečana biološka uporabnost teh učinkovin) in očistek učinkovin, ki se metabolizirajo v jetrih, to pa verjetno poveča tveganje za nastanek neželenih učinkov tipa A povezanih z odmerkom učinkovine. Pride tudi do zmanjšanja aktivacije nekaterih predzdravil, kar povzroči zmanjšan ali zakasnel nastop učinka pri starejših. Faza I metabolizma (pretvorba v bolj polarne metabolite) je pri nekaterih učinkovinah lahko zmanjšana (6, 7). Faza II metabolizma (reakcije konjugacije) je pri zdravih starostnikih ohranjena, pri krhkih starostnikih pa zmanjšana (7). Vendar ima hkratna uporaba zdravil, ki inhibirajo ali inducirajo jetrne encime, verjetno klinično pomembnejši vpliv na metabolizem učinkovin kot starostne spremembe jeter (8). V starosti se zmanjšajo masa ledvic (za 25 do 30 %), ledvični krvni pretok (po 40. letu za 1 % letno) in glomerulna filtracija (za 0,75 do 1,05 ml/min letno).

Kljub temu je zmanjšana ledvična funkcija opazna le pri dveh tretjinah starostnikov (6). Razlog za to je, da za ta pojav niso odgovorne le fiziološke spremembe ledvic, temveč imajo velik pomen tudi sočasna obolenja, kot so hipertenzija, sladkorna bolezen in kardiovaskularne bolezni ter uporaba nefrotoksičnih učinkovin, npr. nesteroidne protivnetne učinkovine (NSAR) (8). K zmanjšanju ledvične funkcije verjetno prispeva tudi sindrom krhkosti (1). Zmanjša se lahko ledvični očistek učinkovin. To je pomembno predvsem pri učinkovinah z ozkim terapevtskim oknom (digoksin, aminoglikozidi, litij), ki pri starejših pogosteje povzročijo toksičen odziv. Poleg starosti so razlogi za toksičnost še visoka prevalenca renalnih obolenj, polifarmakoterapija in potencialne interakcije med zdravili (6,7).

Farmakodinamične spremembe v starosti spremenijo odziv telesa na zdravila. Zmanjšana ekspresija receptorjev ali zmanjšano prevajanje signalov lahko vodita v zmanjšano učinkovitost učinkovin. Oslabitev homeostatskih mehanizmov, ki imajo zaščitno funkcijo, lahko poveča tveganje za nastanek neželenih učinkov (8). Najbolj je izpostavljena uporaba benzodiazepinov. Za starostnike je značilna povečana občutljivost CŽS na njihovo delovanje, kar se odraža s povečano sedacijo, zmedenostjo, ataksijo, motnjami kratkoročnega spomina in kognitivnih funkcij, pa tudi povečanim številom padcev in zlomov. Povečani so antiholinergični učinki tricikličnih antidepresivov, kakor tudi ekstrapiramidni simptomi klasičnih antipsihotikov. Pri spremembah v delovanju kardiovaskularnega sistema je najbolj opazno povečanje občutljivosti starostnikov za ortostatsko hipotenzijo (1).

1.1.2 Polimorbidnost

S staranjem prebivalstva močno narašča prevalenca kroničnih bolezni in značilnost večine starostnikov je polimorbidnost - sočasno pojavljanje več bolezni (10). Prevalenca polimorbidnosti pri starejših variira med 55 in 98 %, torej lahko z zanesljivostjo rečemo, da se več kot polovica starejše populacije sooča s polimorbidnostjo (11). Glavni dejavniki tveganja za razvoj polimorbidnosti so starost, ženski spol, nizki socialno ekonomski status in izobrazba. Posledice polimorbidnosti so večja verjetnost slabših zdravstvenih izidov, kot so smrtnost, hospitalizacije in zmanjšana funkcionalna in kognitivna funkcija, kar vodi v slabšo kvaliteto življenja in večje stroške nege. Pacienti s polimorbidnostjo se soočajo s

kompleksnim zdravstvenim stanjem, zato je njihova celostna obravnava, ki ni usmerjena zgolj v bolezen, še toliko bolj pomembna, sicer lahko pride do nepopolnih, nezadostnih, neučinkovitih in morda celo škodljivih intervencij (10).

Kronične bolezni, ki se pojavljajo pri starostnikih, se pojavljajo tudi pri mlajši populaciji. Vendar je zaradi fizioloških sprememb, pa tudi zaradi polimorbidnosti in polifarmakoterapije, klinična slika iste bolezni med populacijami različna. Klinični znaki se pri starostnikih izrazijo hitreje in na drugačen, lahko celo neznačilen način. Slednje otežuje diagnostiko. Potek bolezni je pogosto bolj dolgotrajen in zapleten, izražen z večjo intenziteto. Posledično je tudi zdravljenje zahtevnejše. Najpogostejše bolezni med starostniki so bolezni gibal (artritis pri 50 % starostnikov), arterijska hipertenzija pri 40 % starostnikov, bolezni srca in ožilja pri 30 % starostnikov in sladkorna bolezen pri 5-10 % starostnikov. Poleg tega se pojavljajo tudi različna zdravstvena stanja kot so inkontinenca urina ali/in blata, kronično zaprtje, demenca, okvare vida in sluha, težave z ravnotežjem in padci, osteoporoza, slabša prehranjenost, preležanine ter psihosocialne motnje. Pogoste so tudi motnje spanja in depresija. Kar se tiče akutnih obolenj, so najpogostejše okužbe. Te se neredko izražajo skozi neznačilne, splošne znake, kot so izguba apetita, zmedenost, nepomičnost, depresija in apatija. V primerjavi z mlajšo populacijo je prognoza infekcijskih bolezni pri starejših bistveno slabša in se pogosteje konča s smrtnim izidom. Motnje v metabolizmu vode in elektrolitov so prav tako pogost pojav pri starostnikih. Najpogostejša je dehidracija kot posledica izsušitve zaradi različnih vročinskih stanj ali nekontrolirane uporabe diuretikov. Motnje v metabolizmu elektrolitov se lahko pojavijo ob dehidraciji zaradi premajhnega vnosa tekočine ali uporabe diuretikov in odvajal, lahko pa se pojavijo tudi ob kopičenju vode v organizmu kot posledica srčnega popuščanja (12, 13).

1.1.3 Polifarmakoterapija

V najpreprostejšem smislu polifarmakoterapija pomeni uporabo več zdravil hkrati. Zaplete se pri vprašanju, kdaj postane več zdravil preveč. Obstajajo določena bolezenska stanja, kot sta kronično srčno popuščanje in sladkorna bolezen, kjer je zdravljenje z večimi zdravili priporočeno v smernicah. V takšnih primerih je polifarmakoterapija primerna. Na primer, bolnik s srčnim popuščanjem lahko prejema diuretik Henlejeve zanke, diuretik, ki je antagonist aldosterona, antagonist beta receptorjev, ACE zaviralec, digoksin in še druga zdravila za pridružene bolezni. Polifarmakoterapija postane neprimerna, kadar so

predpisana zdravila neučinkovita, ni indikacije za zdravilo ali pa gre za podvajanje terapije (14).

Za starostnike je značilno kopičenje kroničnih bolezni in s številom bolezni narašča tudi število zdravil. Čeprav je zdravljenje z več zdravili hkrati včasih potrebno, pa je le to povezano z večjim tveganjem za neželene zdravstvene izide. Problemi povezani s polifarmakoterapijo so neželeni učinki zdravil, interakcije med zdravili, interakcije zdravila s pridruženo boleznijo, večje tveganje za uporabo potencialno neprimernih zdravil, zmanjšana aderenza uporabe zdravil, povečano tveganje za napake pri predpisovanju in uporabi zdravil, povišani stroški, povečana bolehnost in povečana smrtnost (15). Študije kažejo, da je prevalenca potencialnih interakcij med zdravili pri starejši populaciji med 35 % in 60 % in da se tveganje povečuje s številom učinkovin. Interakcije med zdravili so pogost vzrok za neželene učinke zdravil in hospitalizacije povezane s toksičnostjo zdravil, ki jih je možno preprečiti. Nekoliko nižja je prevalenca interakcije zdravila s pridruženo boleznijo, in sicer se pri starostnikih s krhkostjo giblje med 15 % in 40 %. Tveganje za to vrsto interakcij se povečuje tako s številom učinkovin kot s številom bolezni. Ne glede na to, da se interakcije razlikujejo po svoji klinični pomembnosti in nekatere med njimi morda ne predstavljajo resnih posledic za zdravje starostnikov, pa so med njimi tudi take, ki lahko zmanjšajo učinkovitost zdravil ali povečajo tveganje za nastanek toksičnosti. Posledica polifarmakoterapije je tudi povečano tveganje za pojav gerontoloških sindromov kot so kognitivne motnje (zmedenost in demenca), padci, inkontinenca urina in slab prehranski status (14, 16). Izpostavljena je tudi povezava polifarmakoterapije s sindromom krhkosti; slednji se lahko razvije ravno zaradi uporabe več zdravil hkrati. Tveganje naj bi bilo manjše, kadar je število zdravil omejeno na manj kot šest (2).

1.1.4 Neželeni učinki zdravil

Neželene učinke zdravil je pri starostnikih včasih težje prepoznati, saj se ti pogosto kažejo na enak način kot simptomi ali težave, ki so značilni za starostnike, npr. omotica, padci in zmedenost. Tako se pogosto zgodi, da neželen učinek zdravila ni prepoznan kot tak, pač pa je obravnavan kot novo bolezensko stanje, za katerega se predpiše novo zdravilo. To vodi v kaskado predpisovanja, kjer je predpisano novo zdravilo za zdravljenje neželenega učinka že obstoječega zdravila (5). Tveganje za neželene učinke pri starostnikih je

povečano ne zgolj zaradi njihove starosti, pač pa vseh že omenjenih značilnosti, torej polimorbidnosti, spremenjene farmakokinetike in v največji meri polifarmakoterapije (7). Pri uporabi dveh učinkovin je tveganje za pojav neželenega učinka 13 % in se poveča na 58 % pri uporabi petih učinkovin ter na 82 % pri uporabi sedmih ali več učinkovin hkrati (5).

Večina neželenih učinkov pri starostnikih so reakcije tipa A, ki jih je moč pripisati predvidljivim in poznanim farmakološkim učinkom zdravil. Tem reakcijam se je v večini primerov mogoče izogniti in ponavadi vključujejo pogosto predpisana zdravila (5). Pri uporabi NSAR se s starostjo zveča incidenca krvavitev v zgornjem delu GIT in perforacij. Zaradi uporabe NSAR v starosti je posledično povečana verjetnost za uvedbo antihipertenzivne terapije in povečana prevalenca ledvične okvare. Antagonisti histaminskih receptorjev H₂ lahko povzročijo sicer redke in verjetno idiosinkratske neželene učinke, kot sta intersticijski nefritis in hepatitis, toda za starostnike poglavitni problem (7). Skupine učinkovin, ki povečajo tveganje za padce so hipnotiki in sedativi, nevroleptiki in antipsihotiki, antidepresivi, benzodiazepini in antihipertenzivi (5). Zlom kolka se povezuje z uporabo barbituratov, benzodiazepinov, tricikličnih antidepresivov, antipsihotikov in SSRI (7). Zmedenost kot neželeni učinek se lahko pojavi pri uporabi opioidov, benzodiazepinov, zaviralcev kalcijevih kanalčkov in antihistaminikov. Poleg predpisane terapije veliko starostnikov brez vednosti zdravstvenega osebja uporablja še zdravila brez recepta in zeliščne pripravke, ki prav tako lahko povzročijo ali prispevajo k razvoju neželenih učinkov (5).

1.2 Kriteriji in liste potencialno manj primernih zdravil za starostnike

Težave povezane z zdravili predstavljajo velik zdravstveni problem starejše populacije. Za lažjo identifikacijo in preprečitev tveganj, ki jih prinašajo določena zdravila, so se oblikovale liste oz. sezname potencialno neprimernih zdravil za starostnike (17). Za potencialno manj primerna zdravila (PIM) za starostnike veljajo tiste učinkovine, ki se ne bi smele predpisovati starejšim, ker je tveganje za neželene učinke večje od koristi, še posebej kadar obstajajo dokazi o varnejši in bolj učinkoviti terapevtski alternativni za isto stanje (18). Kriterije za vrednotenje potencialno neprimernega predpisovanja razdelimo na eksplicitne in implicitne. Eksplicitni kriteriji so razviti na podlagi pregledov literature in oblikovanih mnenj strokovnjakov s področja geriatrije. Osredotočenost je na zdravilu ali

bolezni, zato za njihovo uporabo ni potrebna klinična interpretacija (19). Iz tega razloga so eksplicitna merila enostavna za uporabo. Njihova slabost je, da ne upoštevajo individualnih razlik med starostniki in kompleksnosti celotne terapije. Ravno to pa je bistvo implicitnih kriterijev, ki so osredotočeni na pacienta. Implicitni kriteriji niso sezname konkretnih zdravil ali bolezni, pač pa navajajo splošne kriterije, ki zahtevajo strokovno presojo o primernosti oz. neprimernosti zdravila za posameznika. V tem smislu so bolj zahtevni za uporabo (20). Pri uporabi kriterijev je pomembno upoštevati, da so učinkovine tja razvrščene zgolj zaradi njihove potencialne neprimernosti za starostnike, kar pa ne pomeni absolutne prepovedi uporabe, temveč zahteva previdnost pri uporabi in razmislek o potencialnih terapevtskih alternativah (20). Prav tako je pomembno poudariti, da PIM liste ne smejo biti edini kriterij pri odločanju o terapiji starostnikov in da je premislek o tveganju in koristi zdravila še vedno potreben za vsakega pacienta individualno (21).

Kriteriji Beers so prvi predstavljen eksplicitni kriterij, ki ga je leta 1991 objavil ameriški geriater Mark H. Beers (22). Beersovi kriteriji so aktualni še danes, saj so tekom let doživeli že številne posodobitve; in sicer leta 1997, 2003, 2012 in nazadnje 2015 (23, 24). Predstavljajo mednarodno sprejet standard za neustrezno predpisovanje zdravil starostnikom in so največkrat uporabljeni kriteriji v raziskavah ter predstavljajo osnovo tudi za razvoj ostalih kriterijev in list (20, 22). Sprva so zaradi odsotnosti lastnih meril Beersove kriterije povzeli tudi v Evropi. Toda zaradi razlik v dostopnosti zdravil in načinu predpisovanja so se razvile, danes že številne, nacionalne PIM liste (22). Evropske države s svojimi PIM listami so Francija, Nemčija, Irska, Švedska, Norveška, Italija in Avstrija (25). Izmed naštetih velja posebej omeniti START (Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment) / STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) listo razvito na Irskem. Ta vsebuje dve vrsti kriterijev, STOPP kriterije s seznamom potencialno neprimernih zdravil skupaj z razlago in START kriterije s seznamom priporočil za predpis zdravila (26). Na osnovi uporabe obstoječih kriterijev in pregleda sedmih evropskih tržišč je bila leta 2015 objavljena prva skupna evropska lista potencialno neprimernih zdravil za starostnike imenovana EU(7)-PIM lista (27).

V Sloveniji se največkrat uporablja nemška PIM lista, tako imenovana Priscus lista. Osnovana je na zdravilih, ki so registrirana na nemškem tržišču in je zato lažje prenosljiva v slovenski prostor kot ameriški kriteriji Beers (28). O uporabi evropske EU(7)-PIM liste

pri obravnavi pacienta v slovenskem kliničnem okolju nismo našli podatkov, delno verjetno iz razloga, da gre za razmeroma novejšo listo. Glede na to, da naj bi bila prilagojena širšemu evropskemu prostoru, mislimo da bi bila njena uporaba smiselna tudi pri nas. Zato smo se odločili, da jo vključimo v našo magistrsko nalogo in ovrednotimo njen pomen. V magistrsko nalogo je bila vključena tudi Priscus lista.

1.2.1 Priscus lista

Priscus, nemška PIM lista, je nastala na pobudo Iniciative za varna zdravila pri nemškem ministrstvu za zdravje in je bila objavljena leta 2010. Ustvarjena je na podlagi ameriških kriterijev Beers, francoskih kriterijev LaRoche in kanadskih kriterijev McLeold (29). Omenjene PIM liste so najprej kvalitativno analizirali za oceno frekvence predpisovanja in dostopnosti zdravil v Nemčiji. Sledil je pregled literature (Medline in drugi viri) na temo priporočil o uporabi zdravil in težav povezanih z zdravili pri starostnikih. Posebno pozornost so namenili publikacijam, ki so znanstveno dokazovale povečano nevarnost pojava neželenih učinkov in interakcije med zdravili za specifična zdravila. Na podlagi pridobljenih informacij so izdelali preliminarno PIM listo specifično prilagojeno za nemški trg, ki je vsebovala 131 učinkovin iz 24-ih terapevtskih skupin zdravil. Končno verzijo Priscus liste so oblikovali s konzultacijo 38-ih strokovnjakov s področja medicine in farmacije v obliki Delphi procesa. Vsako potencialno neprimerno zdravilo je bilo ocenjeno s petstopenjsko Likertovo lestvico, kjer ocena 1 pomeni učinkovine, ki so zagotovo PIM za starostnike, ocena 5 učinkovine, pri katerih je tveganje za starejše paciente primerljivo s tveganjem za mlajše paciente in ocena 3 učinkovine, ki so nevtralne. Nadalje so za vsako posamezno učinkovino predlagali parametre za spremljanje terapije (npr. laboratorijski testi), prilagoditve odmerkov, terapevtske alternative in komorbidnosti, ki povečajo tveganje za neželene učinke. Končno oceno o potencialni neprimernosti učinkovin so določili skozi dva kroga izpraševanj; v drugi krog so se uvrstile le učinkovine, za katere po prvem krogu ni bilo mogoče doseči nedvoumne odločitve o potencialni neprimernosti (28, 29). Končna Priscus lista vsebuje 83 učinkovin iz 18-ih terapevtskih skupin zdravil, od tega sta dve učinkovini (nifedipin in tolterodin) potencialno neprimerni le v farmacevtski obliki s takojšnjim sproščanjem. Za vsako učinkovino je naveden tudi razlog za uvrstitev na listo, terapevtska alternativa, varnostni ukrepi ob uporabi zdravila in komorbidnosti, pri katerih se terapija z učinkovino še posebej odsvetuje (28).

1.2.2 EU(7)-PIM lista

Ideja o nastanku evropske liste PIM za starostnike je nastala pri zasnovi projekta o predpisovanju PIM starostnikom z demenco RightTimePlaceCare. Nato se je oblikovala študija za nastanek prve skupne evropske PIM liste za starostnike EU(7)-PIM, ki bi obsegala značilnosti praktično celotnega področja Evrope, saj so vanjo bile vključene države severnega (Finska in Švedska), južnega (Francija in Španija), osrednjega (Nemčija in Nizozemska) in vzhodnega (Estonija) dela. Namen takšne liste je bila pridobitev kriterija za PIM, ki bi bil uporaben za klinično prakso v večini evropskega prostora, prav tako pa bi se lahko uporabljal kot sredstvo za medsebojno primerjavo vzorcev predpisovanja (18, 20). V prvi fazi oblikovanja EU(7)-PIM liste je nastala preliminarna PIM lista. Ta je vsebovala 85 učinkovin iz nemške Priscus liste in 99 učinkovin iz francoskih kriterijev LaRoche, ameriških kriterijev Beers 1997 in 2003 ter kanadskih kriterijev McLeold. Vsak PIM na preliminarnem seznamu je bil ovrednoten na podlagi pregleda omenjenih kriterijev in druge literature. Nato so oblikovali skupino evropskih strokovnjakov s področja geriatričnega predpisovanja in farmakoterapije, ki so sodelovali v nadaljnjih procesih. Njihova prva naloga je bila razširitev preliminarne liste, s posebnim poudarkom dostopnosti PIM na nacionalnih tržiščih šestih evropskih držav. Prvotni listi je bilo na ta način dodanih še 75 učinkovin. Sledil je Delphi proces, v katerem so potencialno neprimerna zdravila ocenjevali z Likertovo lestvico in na ta način učinkovine razdelili v tri skupine: PIM, 'non-PIM' in vprašljivi PIM. Pri učinkovinah, ki so jih razvrstili kot PIM so podali še predloge o prilagoditvi odmerkov in terapevtske alternative. Vprašljivi PIM so se uvrstili v drugi krog Delphi procesa, kjer je sledil enak postopek kot v prvem krogu. Za učinkovine, pri katerih niso prišli do jasnih zaključkov, je bila za končno oceno o njihovi neprimernosti izvedena kratka anketa (18). Končna verzija EU(7)-PIM liste vsebuje 282 PIM. Med njimi je 275 učinkovin (7-mestna ATC oznaka), vključujoč dve kombinaciji učinkovin in 7 terapevtsko-farmakološko-kemičnih podskupin (5-mestna ATC oznaka). Razvrstijo se v 55 terapevtsko-farmakoloških podskupin in 34 glavnih farmakoloških skupin. Nekateri PIM so neprimerni zgolj v odvisnosti od odmerka (npr. oksazepam pri dnevnem odmerku večjem od 60 mg), trajanja uporabe (npr. uporaba risperidona daljša od šest tednov) ali posebnega načina odmerjanja (npr. inzulin 'sliding scale'); v takšnih primerih je to posebej navedeno. Pri vsakem PIM je naveden tudi razlog za uvrstitev na listo, prilagoditev odmerka ali morebitna posebna opozorila pri uporabi ter alternativno

zdravilo in/ali terapija (18). Predvidene so redne posodobitve EU(7)-PIM liste, v sklopu katerih bi bilo smiselno vključiti še druga evropska tržišča. Uporaba skupne evropske liste je pomemben korak v smeri harmonizacije kvalitete predpisovanja širom Evrope (18).

1.3 Vloga kliničnega farmacevta pri zdravljenju z zdravili

1.3.1 Klinična farmacija

Klinična farmacija obsega aktivnosti in storitve kliničnega farmacevta, ki vodijo k racionalni in optimalni uporabi zdravil in so komplementarne aktivnostim ostalih zdravstvenih delavcev. Usmerjena je v skrb za pacienta, saj je njen namen, da se vsakemu bolniku zagotovi najbolj učinkovita terapija, tako v smislu zdravstvenih izidov kakor tudi stroškovne učinkovitosti, s primernim nadzorom terapije in compliance. S tem so doseženi cilji maksimizacije kliničnih učinkov zdravil in minimizacije tveganja neželenih učinkov ter stroškov terapije (30). Pomen, pristojnosti in s tem povezan obseg dela kliničnih farmacevtov se v različnih evropskih državah in drugod po svetu močno razlikujejo. V nekaterih evropskih državah farmacevti niso usposobljeni zgolj za svetovanje o zdravilih, temveč je specialistom klinične farmacije s posebno licenco omogočeno tudi predpisovanje zdravil. V Sloveniji klinični farmacevti v glavnini delujejo v bolnišnicah, kjer že več kot 10 let izvajajo usklajevanje zdravljenja z zdravili, farmakoterapijske preglede in druge kognitivne storitve. Od leta 2012 pa v sklopu ambulant farmacevtov svetovalcev klinični farmacevti delujejo tudi v zdravstvenih domovih in domovih starejših občanov (31).

1.3.2 Farmakoterapijski pregled

Farmakoterapijski pregled je storitev optimizacije in racionalizacije zdravljenja z zdravili posameznega pacienta s ciljem izboljšati oz. vzdrževati pacientovo z zdravjem povezano kakovost življenja, ki jo na podlagi informacij o predpisanih oz. uporabljenih zdravilih ter vseh relevantnih kliničnih informacijah o pacientovem zdravstvenem stanju in informacijah, ki jih poda zdravnik in/ali pacient (oz. skrbnik pacienta), opravi magister farmacije specialist klinične ali lekarniške farmacije s pridobljenimi kompetencami (32). V magistrski nalogi bomo za izvajalca FTP uporabili izraz klinični farmacevt, ki se tekom celotne naloge nanaša na naziv magister farmacije specialist klinične farmacije.

Gre za obravnavo težav povezanih z zdravili, tako dejanskih, ki so že izražene v obliki klinične manifestacije ali neučinkovitosti terapije, kot potencialnih, ki se še lahko razvijejo in negativno vplivajo na zdravstveni izid pacienta (33). Pri pregledu terapije z zdravili klinični farmacevt preveri predpisana zdravila (indikacije, morebitna podvajanja), ustreznost predpisanega odmerka (prenizek/previsok) in načina odmerjanja (število dnevni odmerkov in čas aplikacije zdravila) ter jemanje zdravil v odvisnosti od hrane ali drugih zdravil. Oцени ali je aplikacija zdravila varna in pravilna. V računalniškem programu (npr. Lexicomp Online) poišče potencialne interakcije med zdravili in nato presodi o njihovi klinični pomembnosti oz. nepomembnosti za posameznega pacienta. Prav tako je pozoren na potencialne interakcije med zdravili in boleznimi ter potencialne kontraindikacije. Pri starostnikih je posebej pozoren na predpisana zdravila, ki bi utegnila biti potencialno manj primerna za starostnike, kar preveri na ustreznih listah potencialno manj primernih zdravil za starostnike. Iz terapije izloči zdravila, za katera ve, da ima bolnik razvito preobčutljivost ali alergije. Pri določenih učinkovinah, npr. učinkovinah z ozkim terapevtskim oknom, je pomembno, da redno spremlja koncentracijo učinkovine v telesu. Skozi celoten pregled terapije klinični farmacevt upošteva specifična stanja bolnika kot so okvara ledvic, okvara jeter, sladkorna bolezen ipd. Za dosego želenega terapevtskega učinka pozorno spremlja bolnikov odziv na terapijo in jo po potrebi korigira. Nenazadnje presodi tudi o stroškovni učinkovitosti zdravljenja (34, 35). Pri tem poglobljenem pregledu terapije so kliničnemu farmacevtu na voljo vse relevantne klinične informacije o trenutnem in preteklem zdravstvenem stanju pacienta, kot so diagnoze bolezni, laboratorijski izvidi, predpisana zdravila in dosedanji potek zdravljenja. Informacije o uporabi, izkušnjah, poznavanju in razumevanju zdravljenja z zdravili klinični farmacevt pridobi skozi pogovor s pacientom ali njegovim skrbnikom (35). Strukturiranemu, kritičnemu pregledu zdravljenja z zdravili sledi oblikovanje optimalne terapije za pacienta. Ta je v skladu s smernicami za zdravljenje in drugimi kliničnimi potmi podprtimi z dokazi. Farmakoterapijski pregled je specialistični izvid, ki je namenjen zdravniku (34). V njem klinični farmacevt poda svoje mnenje o terapiji, zdravniku svetuje glede ustrežnejših kombinacij zdravil in glede uvajanja ali ukinjanja zdravil; lahko napiše tudi nasvet za bolnika npr. glede pravilne uporabe zdravil. Končno odločitev o terapiji sprejme zdravnik, klinični farmacevt nima pristojnosti za samostojno spreminjanje terapije ali predpisovanje zdravil (36). Struktura samega izvida farmakoterapijskega pregleda je odvisna od okolja izvajanja storitve. Na primarnem nivoju je izvid sestavljen iz večih

poglavij in je dolg dve strani. V bolnišnicah pa je farmakoterapijski pregled ponavadi podan v obliki mnenja, ki ga je ponekod možno vpisati direktno v bolnišnični informacijski sistem, drugod pa ga v papirnati obliki priložijo v medicinsko dokumentacijo bolnika (34, 36). Razlika je tudi pri naročanju farmakoterapijskega pregleda. Na primarnem nivoju to lahko stori zdravnik z izdanim delovnim nalogom ali ga predlaga magister farmacije, ki opravlja storitev Pregled uporabe zdravil. V bolnišnici klinični farmacevt sam naredi FTP v primeru, da sodeluje v timu na oddelku ali pa je za farmakoterapijski pregled potrebna napotitev s strani zdravnika (konziliarno), če klinični farmacevt ni vsakodnevno prisoten v timu na oddelku (36). Farmakoterapijski pregled je priporočljivo opraviti pri osebah, ki imajo večje tveganje za težave povezane z zdravili (npr. starostniki, osebe z ledvično ali jetrno insuficienco, pri polifarmakoterapiji, simptomih in znakih, ki nakazujejo na neželene učinke zdravil ipd.), ob sprejemu in odpustu iz bolnišnice ter ob premestitvah med oddelki (35, 36). Ob odpustu iz bolnišnice se priporoča tudi izdelava osebne kartice zdravil za bolnika (36). To je seznam vseh zdravil, ki jih bolnik trenutno prejema z dodanimi napotki za njihovo pravilno uporabo (37).

1.3.3 Pomen kliničnega farmacevta pri zdravljenju z zdravili pri starostnikih

Intervencije kliničnih farmacevtov zmanjšajo pojavnost težav povezanih z zdravili pri starostnikih (33). V Belgiji so izvedli študijo evalvacije priporočil kliničnega farmacevta na geriatričnem oddelku bolnišnice in ugotovili, da je vloga kliničnega farmacevta pri zdravljenju starostnikov prepoznati uporabo preveč ali premalo zdravil in nadaljna diskusija z zdravnikom o terapevtskih ciljih in uporabi zdravil. Zaključili so z mnenjem, da bi klinični farmacevt moral imeti večjo vlogo pri zdravljenju starostnikov, saj se je pod njegovim nadzorom povečala primernost predpisanih zdravil (38).

Problem neprimerne farmakoterapije se bo v prihodnosti le še večal, saj je kot posledica daljše življenjske dobe in povečanega tveganja za kronična obolenja, na razpolago vedno več novih učinkovin in novih načinov uporabe že poznanih učinkovin. Posebej zahtevna je farmakoterapija pri starostnikih, kjer je večja verjetnost za pojav težav povezanih z zdravili zaradi polifarmakoterapije, fizioloških sprememb, večje stopnje krhkosti in več sočasnih obolenj (39). Vedno več je dokazov, da ima sodelovanje kliničnih farmacevtov v zdravstveni negi pozitiven vpliv na klinične izide zdravljenja (33).

2 NAMEN DELA

Namen retrospektivne študije bo ovrednotiti vlogo kliničnega farmacevta kot izvajalca optimizacije terapije za posameznega bolnika v populaciji starostnikov na osnovi pregleda farmakoterapijskih pregledov, ki so jih napisali in izdali klinični farmacevti v Splošni bolnišnici Murska Sobota. V raziskavi bomo pregledali farmakoterapijske preglede izdane od 1.1.2014 do 31.12.2016.

Poleg farmakoterapijskih pregledov nam bo na voljo bolnišnična dokumentacija bolnika tekom hospitalizacije. Preverili bomo klinične parametre in farmakoterapijo pred in po svetovanju kliničnega farmacevta. Pri vsaki vrsti terapije bomo pregledali, ali je bila predlagana intervencija kliničnega farmacevta, vrsto intervencije, ali je bila upoštevana s strani zdravnika in kakšen vpliv je predlagana intervencija imela na stanje bolnika. Za vrednotenje neprimernega predpisovanja starostnikom bomo uporabili dve listi potencialno manj primernih zdravil za starostnike, Priscus listo in EU(7)-PIM listo.

Pričakujemo, da bodo rezultati pokazali, da delo kliničnega farmacevta lahko pripomore k lažji optimizaciji zdravljenja z zdravili, o kateri kasneje odloča zdravnik in da je zdravljenje bolnika optimalnejše.

Pred začetkom raziskave smo si zastavili naslednje hipoteze:

H1: Po opravljenem FTP se je zmanjšalo povprečno število skupnih učinkovin in povprečno število potencialnih interakcij tipa X in D med zdravili.

H2: Z večanjem števila učinkovin se večja število bolnikov, ki imajo v terapiji potencialno manj primerna zdravila za starostnike glede na Priscus listo in EU(7)-PIM listo.

H3: Zdravniki so v 70 % primerov upoštevali predlagano intervencijo kliničnih farmacevtov.

3 MATERIALI IN METODE

Predlog raziskave smo pred začetkom izvajanja poslali v pregled Komisiji za medicinsko etiko (KME) Republike Slovenije za oceno etičnosti. KME je ocenila, da je raziskava etično sprejemljiva in izdala soglasje za njeno izvedbo št. 0120-325/2017/3 (v Prilogi).

3.1 Opis vzorca

V raziskavo smo vključili izvide farmakoterapijskih pregledov, ki so bili izdani med leti 2014 in 2016 in so obravnavali bolnike, stare 65 let ali več. Vsi izvidi FTP, ki so jih izdali klinični farmacevti, so bili napisani po predhodnem pogovoru kliničnega farmacevta z bolnikom. Iz raziskave smo izpustili 10 bolnikov, saj pri nadaljnjem iskanju bolnišnične dokumentacije v arhivu nismo našli njihovih popisov. Končno smo za namen raziskave pregledali FTP izvide in bolnišnično dokumentacijo 175-ih bolnikov.

3.2 Zajem podatkov

Bolnikov o vključenosti v raziskavo nismo obvestili, saj je bila raziskava narejena retrospektivno. Podatke o bolnikih in njihovem zdravljenju smo pridobili iz bolnišnične dokumentacije (sprejemni list, terapijski list, laboratorijski izvidi, odpustni list itd.) in izvida FTP. V določenih primerih smo nekatere podatke preverili tudi v bolnišničnem računalniško informacijskem sistemu Birpis.

Zajeli smo podatke o:

- spolu in starosti
- vzroku, oddelku in času hospitalizacije
- številu diagnoz in preobčutljivosti na zdravila
- razlogu napotitve na FTP, datumu izdaje izvida FTP in izdelanem načrtu zdravljenja z zdravili (ti. osebni kartici zdravil)
- zdravniku, ki je napisal odpustno pismo
- krvnem tlaku, utripu, kreatininu, oGFR, kaliju, natriju, glukozi v krvi, glikiranem hemoglobinu, LDL holesterolu in indeksu telesne mase
- skupnem številu učinkovin, številu učinkovin za redno uporabo in številu učinkovin za uporabo po potrebi pred in po FTP

- potencialnih interakcijah tipa X in D pred in po FTP
- uporabi NSAR, diuretikov in ACE zaviralcev ali antagonistov angiotenzina II
- napotitvi k drugemu specialistu
- izvedeni intervenciji, vrsti intervencije, upoštevanju intervencij s strani zdravnika in spremembi v stanju bolnika po FTP glede na vrsto terapije
- številu PIM, ki se nahajajo na EU(7)-PIM listi in Priscus listi pred in po FTP
- vzročni povezavi med PIM in vzrokom hospitalizacije.

V primeru, da kateri izmed naštetih podatkov ni bil naveden, smo ga označili kot manjkajočega.

3.3 Analiza podatkov

Vse podatke, ki smo jih pridobili tekom raziskave, smo zbrali in analizirali s pomočjo programskih paketov Microsoft Office Excel in IBM Statistical Package for Social Sciences (SPSS) za Windows. Zbrane podatke smo analizirali z metodami opisne statistike, pri čemer smo uporabili numerične in grafične pristope. Kot statistični kazalnik za ovrednotenje povezave med dvema zveznima spremenljivkama smo uporabili Spearman-ov koeficient korelacije. Za mejo statistične značilnosti smo pri vseh analizah upoštevali vrednost $p < 0,05$.

Varovanje osebnih podatkov smo zagotovili tako, da pri obdelavi podatkov nismo uporabljali imena in priimka bolnika ali katere izmed identifikacijskih šifer.

3.3.1 Splošni podatki

Demografski podatki

Vključitveni kriterij za raziskavo je bila starost 65 let ali več v letu, ko je bil za bolnika napisan izvid FTP. Starost in spol sta bila namenjena analizi demografskih značilnosti vzorca raziskave.

Vzrok, oddelek in čas hospitalizacije

Izvidi FTP so bili napisani za bolnike, ki so ležali na naslednjih oddelkih bolnišnice: kirurškem oddelku, ortopedskem oddelku, internem oddelku, infekcijskem oddelku,

pljučnem oddelku, oddelku intenzivne kirurške terapije (KIT) in oddelku poboljnišničnega zdravljenja (PBZ). Bolniki so bili hospitalizirani iz različnih vzrokov, in sicer padec, operacija, bolečine, gangrena in drugo. Iz podatkov o datumu sprejema v bolnišnico in datumu odpusta iz bolnišnice smo izračunali čas bolnikove hospitalizacije v dnevih.

Število diagnoz in preobčutljivost na zdravila

Podatek o številu diagnoz smo pridobili iz odpustnega pisma. Podatek o preobčutljivosti na zdravila je bil zaveden na sprejemnem listu, terapevtskem listu ali FTP izvidu. V primeru, da je bila preobčutljivost na zdravilo navedena, smo bili pozorni, ali je to upoštevano v bolnikovi terapiji z zdravili.

Razlog za napotitev na FTP

Pri naročanju FTP v bolnišnici zdravniku ni potrebno izpolniti delovnega naloga, kjer bi obkrožil razlog za napotitev na FTP. Kljub temu smo na nekaterih izvidih FTP ta podatek imeli zapisan in se odločili, da ga vključimo v nalogo. Kot možne razloge za napotitev na FTP smo izbrali enake kot so na voljo zdravniku na primarni ravni, torej polifarmakoterapija (uporaba 5 ali več zdravil hkrati), morebitna prisotnost NUZ (slabost, omotica, kašelj ipd.), pregled terapije z zdravili zaradi specifičnega stanja bolnika (okvara ledvic, okvara jeter ipd.), pregled terapije z zdravili glede na specifično diagnozo (napetost, nespečnost ipd.) in drugo (morebitno medsebojno delovanje zdravil, alternativa za določeno zdravilo).

Datum izdaje izvida FTP

Datum, ko je klinični farmacevt izdal izvid FTP, smo zabeležili kot zaporedno številko dneva hospitalizacije bolnika. Tako smo lahko ocenili, po koliko preleženih dneh v bolnišnici je zdravnik naročil FTP, hkrati pa smo na ta način lahko izvajali primerjave pred in po FTP. V primeru, ko je bil izvid FTP izdan zadnji dan hospitalizacije bolnika, je bilo to težje, saj nismo imeli podatkov, kaj se je dogajalo z bolnikom po FTP. V tem primeru smo upoštevali, kar je bilo zapisano v odpustnem pismu in naredili dodaten pregled v Birpisu, če bi našli kakšne podatke, ki se navezujejo na predlagane intervencije kliničnega farmacevta (morebitne ponovne hospitalizacije in poslabšanja stanja bolnika).

Izdelan načrt zdravljenja z zdravili

Preverili smo, kolikim bolnikom so klinični farmacevti ob odpustu iz bolnišnice izdelali načrt zdravljenja z zdravili. Načrt zdravljenja z zdravili se danes imenuje osebna kartica zdravil.

Zdravnik

Namen beleženja zdravnikov je bilo ugotoviti, koliko različnih zdravnikov je sodelovalo s kliničnimi farmacevti. Zapisali smo kratice zdravnika, ki je napisal odpustno pismo, saj je bil on tisti, ki je zadnji predal informacije o zdravljenju z zdravili družinskemu zdravniku.

3.3.2 Klinični parametri

Preverili smo že zgoraj naštetih klinične parametre in zabeležili tiste vrednosti, ki so bile izmerjene pred FTP. Tako smo kasneje lahko primerjali izmerjene vrednosti pred in po FTP ter na ta način opazovali nekatere spremembe v stanju bolnika. Vrednosti smo beležili kot normalne, znižane in povišane, razen pri oGFR, kjer smo vrednosti beležili v štirih različnih intervalih (oGFR<10 ml/min/1,73m²; oGFR=(10-30) ml/min/1,73m²; oGFR=(30-60) ml/min/1,73m² in oGFR>60 ml/min/1,73m²).

3.3.3 Farmakoterapija

Število učinkovin pred in po FTP

Beležili smo število učinkovin, ki jih bolnik prejema redno in število učinkovin, ki jih bolnik prejema po potrebi. Obe kategoriji učinkovin smo sešteli, tako da smo dobili tudi podatek o skupnem številu učinkovin, ki jih prejema posamezni bolnik. V primeru, da je bolnik prejemal isto učinkovino tako posamezno kot v kombinaciji, te učinkovine nismo šteli dvakrat (npr. paracetamol v Lekadolu in kombinacija paracetamol/tramadol v Zaldiarju smo zabeležili kot uporabo 2, ne 3 učinkovin). Da bi lahko ocenili, ali intervencije kliničnih farmacevtov prispevajo k zmanjšanju polifarmakoterapije pri starostnikih, smo primerjali število učinkovin pred in po opravljenem FTP.

Število potencialnih interakcij tipa X in D pred in po FTP

Potencialnih interakcij sami nismo posebej preverjali, ampak smo upoštevali tiste, ki so jih v računalniškem programu Lexicomp Online™ preverili klinični farmacevti in zapisali v izvidu FTP. Ta program beleži interakcije glede na klinično pomembnost in loči med petimi tipi: tip A (brez interakcije), tip B (ukrepi niso potrebni), tip C (potrebno je spremljanje terapije), tip D (priporočena je zamenjava oz. sprememba v terapiji) in tip X (izogibanje kombinaciji zdravil). V FTP izvidu se zapišejo le potencialne interakcije tipa D in X, za katere klinični farmacevt nadalje določi še klinično pomembnost teh interakcij za obravnavanega bolnika glede na to, ali je interakcija klinično izražena ali ne. Potencialno interakcijo smo smatrali kot odpravljeno in je nismo prišteli k številu potencialnih interakcij po FTP, če so klinični farmacevti svetovali zamenjavo, ukinitvev ali prilagoditev odmerka problematičnega zdravila, če so klinični farmacevti podali nasvet glede uporabe zdravila v smeri odprave interakcije (npr. NSAR 6 ur pred ali 2 uri po acetilsalicilni kislini), če so klinični farmacevti svetovali glede dodatnih kliničnih preiskav (npr. preveriti QTc interval in nato ustrezno ukrepati glede na rezultat), če so klinični farmacevti presodili, da potencialna interakcija za obravnavanega bolnika ni klinično pomembna (npr. možnost pojava hipersenzitivne reakcije, ki se lahko izrazi na začetku zdravljenja z alopurinolom in ACE zaviralcem pri bolniku, ki takšno kombinacijo jemlje že dlje časa).

Prešteli smo število interakcij, ki so jih klinični farmacevti zapisali v vseh FTP izvidih in število bolnikov, ki so v terapiji imeli vsaj 1 potencialno interakcijo tipa X in število bolnikov, ki so v terapiji imeli vsaj 1 potencialno interakcijo tipa D. Prešteli smo tudi število bolnikov, ki v terapiji niso imeli nobene klinično pomembne potencialne interakcije.

Povezava med skupnim številom učinkovin in številom bolnikov s potencialnimi interakcijami tipa X in D

Zanimalo nas je, ali obstaja povezava med skupnim številom učinkovin in številom bolnikov s potencialnimi interakcijami tipa X in D v smislu, da se z večanjem števila učinkovin v terapiji povečuje število bolnikov s potencialnimi interakcijami tipa X in D.

Uporaba učinkovin s vplivom na določene klinične parametre

Posebej smo beležili, ali bolnik prejema kakšno učinkovino iz skupine NSAR, diuretikov, ACE zaviralcev ali antagonistov angiotenzina II. Zdravljenje z NSAR sočasno s kombinacijo diuretika in ACE zaviralca lahko predstavlja nevarnost za akutno ledvično odpoved (40), zato smo preverili, koliko bolnikov uporablja takšno kombinacijo zdravil. Ker uporaba NSAR lahko dodatno poslabša delovanje ledvic, smo pregledali število bolnikov, ki uporabljajo NSAR in imajo oGFR < 60 ml/min. Diuretiki (poleg še nekaterih drugih skupin zdravil) lahko vplivajo na vrednosti kalija, zato smo pri bolnikih, ki prejemajo diuretike, preverili vrednosti kalija. Kombinacija antagonistov angiotenzina II in ACE zaviralca ni priporočljiva, posledično nas je zanimalo, koliko bolnikov prejema to kombinacijo.

3.3.4 Intervencije kliničnih farmacevtov

Najpomembnejši del naše raziskave je bilo vrednotenje intervencij kliničnih farmacevtov, česar smo se lotili ločeno glede na vrsto terapije. Izbrali smo sledeče skupine zdravil, ki so najbolj tipične za starostnike: analgetiki, antihipertenzivi, antidiabetiki, protitrombotiki, zdravila za zdravljenje osteoporoze, psihofarmaki, uspavala, zaviralci protonske črpalke, zdravila za zdravljenje KOPB/astme, antiaritmiki, antilipemiki, protimikrobna zdravila in druga. Pri vsaki vrsti terapije smo za posameznega bolnika zabeležili, ali je klinični farmacevt predlagal intervencijo, vrsto intervencije, upoštevanje intervencije s strani zdravnika in spremembo v stanju bolnika po FTP.

Intervencija

Označili smo, ali je klinični farmacevt v izvidu FTP predlagal intervencijo:

- da (klinični farmacevt je predlagal intervencijo)
- ne (klinični farmacevt intervencije ni predlagal)
- bolnik ne prejema te vrste terapije.

Na ta način smo dobili tudi podatek o številu bolnikov, ki prejemajo določeno vrsto terapije. Prešteli smo skupno število intervencij pri vseh vrstah terapije in izračunali povprečno število intervencij na bolnika. Pri skupni vsoti intervencij smo preverili, koliko

intervencij je bilo predlaganih v sklopu posamezne vrste terapije. Prešteli smo tudi število intervencij, ki jih je bil deležen posamezen bolnik.

Vrsta intervencije

V primeru, ko je bila intervencija predlagana, smo zabeležili vrsto intervencije:

- ukinitiv zdravila
- zamenjava zdravila
- uvedba zdravila
- sprememba odmerka/odmernega intervala
- nasvet.

Vsako ukinitiv zdravila, zamenjavo zdravila, uvedbo zdravila, spremembo odmerka/odmernega intervala ali nasvet kliničnega farmacevta smo šteli kot eno intervencijo. Če je klinični farmacevt predlagal zamenjavo zdravila, tega nismo dodatno označili kot ukinitiv enega in uvedbo drugega zdravila. Pri spremembi odmerka/odmernega intervala smo upoštevali zvišanje ali znižanje odmerka, spremembo v odmerjanju (npr. iz 2x1 v 1x2) in spremembo uporabe iz redne uporabe v uporabo po potrebi in obratno. Med nasvete smo šteli nasvete bolnikom ali zdravnikom glede pravilne uporabe zdravil (uporaba zdravil v odvisnosti od hrane, časovna razporeditev jemanja zdravil, npr. zjutraj, opoldan, zvečer), postopne ukinitve ali uvedbe zdravil, sočasne uporabe z ostalimi zdravili, preverbe ali spremljanja kliničnih parametrov ali koncentracij učinkovin z ozkim terapevtskim oknom, pripravkov za samozdravljenje, obiska specialista.

Najprej smo analizirali število različnih vrst intervencij glede na vrsto terapije, nato pa še število različnih vrst intervencij neodvisno od vrste terapije. Pregledali smo tudi, koliko različnih vrst intervencij glede na vrsto terapije je bilo zapisanih v FTP izvidu posameznega bolnika.

Upoštevanje intervencij s strani zdravnika

Upoštevanje intervencij s strani zdravnika smo razdelili v štiri kategorije:

- da (predlog kliničnega farmacevta je bil upoštevan v celoti)

- ne (predlog kliničnega farmacevta ni bil upoštevan)
- delno (upoštevan je le določen del predlogov kliničnega farmacevta)
- ni možno oceniti.

Ali so bile predlagane intervencije kliničnih farmacevtov upoštevane s strani zdravnika, smo preverili na terapevtskem listu in v odpustnem pismu. Kot upoštevanje ali delno upoštevanje kliničnih farmacevtov smo šteli primere, kjer je bila terapija prilagojena na terapevtskem listu in v odpustnem pismu; prilagojena na terapevtskem listu, v odpustnem pismu pa ni bilo nobenega podatka o terapiji; na terapevtskem listu ni bila prilagojena, je pa bila prilagojena v odpustnem pismu (terapijo je prilagodil zdravnik ob odpustu iz bolnišnice ali je eksplicitno zapisal, da odločitev o prilagoditvi terapije na podlagi priloženega izvida FTP predaja v presojo družinskemu zdravniku). Kot neupoštevanje kliničnih farmacevtov smo šteli primere, kjer terapija ni bila prilagojena ne na terapevtskem listu in ne v odpustnem pismu; je bila prilagojena na terapevtskem listu, ne pa v odpustnem pismu (zdravnik je eksplicitno zapisal, naj bolnik prejema enako terapijo kot pred hospitalizacijo). Upoštevanja intervencij nismo mogli oceniti v primeru, ko je bil izvid FTP izdan zadnji dan hospitalizacije in v odpustnem pismu ni bilo nobenega podatka o terapiji.

Preverili smo upoštevanje intervencij najprej pri vsaki vrsti terapije posebej, nato pa še neodvisno od vrste terapije.

Sprememba v stanju bolnika po FTP

Primerjali smo vrednosti kliničnih parametrov in drugih opisov stanja bolnika pred opravljenim FTP in po opravljenem FTP. Ocenili smo, ali je v stanju bolnika po FTP prišlo do njegovega izboljšanja, poslabšanja, ni bilo spremembe ali ga ni bilo možno oceniti.

Napotitev k specialistu

Zanimalo nas je, pri kolikih bolnikih so klinični farmacevti predlagali napotitev k specialistu za pregled določene terapije.

3.3.5 Potencialno manj primerna zdravila za starostnike

Število PIM z EU(7)-PIM liste pred in po FTP

Izračunali smo povprečno število PIM na bolnika, prešteli koliko PIM je bilo v terapiji posameznega bolnika (koliko bolnikov je prejelo en PIM, dva PIM itd.) in koliko PIM so prejeli vsi bolniki skupaj ter primerjali razliko v številu PIM pred in po FTP. Preverili smo, ali so klinični farmacevti opravili intervencijo glede PIM in to označili v treh kategorijah: da, ne ali v terapiji ni PIM. Kot intervencijo smo upoštevali ukinitve PIM, zamenjavo PIM z drugim zdravilom, spremembo odmerka PIM (v primeru, ko je učinkovina potencialno neprimerna za starostnike v odvisnosti od odmerka), spremembo farmacevtske oblike PIM (v primeru, ko je učinkovina potencialno neprimerna za starostnike samo v določeni farmacevtski obliki), nasvet glede trajanja uporabe ali načina odmerjanja PIM (v primeru, ko je učinkovina potencialno neprimerna za starostnike v odvisnosti od trajanja uporabe ali načina odmerjanja).

Število PIM s Priscus liste pred in po FTP

Opravili smo enako analizo podatkov in upoštevali enake kriterije kot pri PIM, ki se nanašajo na EU(7)-PIM listo.

Primerjava Priscus liste in EU(7)-PIM liste

Na podlagi števila prepoznanih PIM v terapiji bolnikov glede na EU(7)-PIM listo in Priscus listo, smo naredili primerjavo obeh list.

Povezava med skupnim številom učinkovin in številom bolnikov s PIM s Priscus liste in EU(7)-PIM liste

Zanimalo nas je, ali obstaja povezava med skupnim številom učinkovin in številom bolnikov s PIM s Priscus liste in EU(7)-PIM liste v smislu, da se z večanjem števila učinkovin v terapiji povečuje število bolnikov s PIM, ki se nahajajo na Priscus listi in EU(7)-PIM listi.

Vzročna povezava med PIM in vzrokom hospitalizacije

V obeh uporabljenih listah so pod razlogi za uvrstitev učinkovin na listo navedeni možni neželeni učinki zdravil ali druge nevarnosti uporabe teh učinkovin pri starostnikih. Preverili smo, pri kolikih bolnikih se vzrok hospitalizacije sklada s temi kriteriji, pri čemer nas je še posebej zanimalo število hospitalizacij zaradi padca, ki bi lahko bil posledica uporabe PIM.

3.4 Materiali

3.4.1 EU(7)-PIM lista

Za namen naše raziskave smo objavljeno EU(7)-PIM listo (18) priredili glede na slovensko tržišče. Za vsako učinkovino navedeno kot PIM smo v Centralni bazi zdravil preverili dostopnost v Sloveniji in tiste učinkovine, ki jih pri nas ni, izločili iz liste.

Preglednica I: Seznam učinkovin EU(7)-PIM liste, dostopnih v Sloveniji. Povzeto po (18).

A ZDRAVILA ZA BOLEZNI PREBAVIL IN PRESNOVE A02 Zdravila za kislinsko pogojene bolezni A02A ANTACIDI <i>A02AB, A02AD Aluminijevi antacidi</i> A02B ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE PEPTIČNE RAZJEDE IN GASTROEZOFAGEALNE REFLUKSNE BOLEZNI (GERB) <i>A02BA02 Ranitidin</i> <i>A02BA03 Famotidin</i> <i>A02BC Zaviralci protonske črpalke (ZPČ) (>8 tednov) npr. omeprazol, pantoprazol</i> A03 Zdravila za zdravljenje gastrointestinalnih funkcionalnih motenj	A03A ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE ČREVESNIH FUNKCIONALNIH MOTENJ <i>A03AA04 Mebeverin</i> A03F PROPULZIVI <i>A03FA01 Metoklopramid</i> <i>A03FA03 Domperidon (>30 mg/d)</i> A04 Antiemetiki in zdravila proti slabosti A04A ANTIEMETIKI IN ZDRAVILA PROTI SLABOSTI <i>A04AB02 Dimenhidrinat</i> <i>A04AD01 Skopolamin</i> A06 Odvajala A06A ODVAJALA <i>A06AB02 Bisakodil (>3 dni)</i> <i>A06AB06 Senini glikozidi</i>	A07 Antidiaroiiki, protivnetna in protimikrobna zdravila A07D ANTIPERISTALTIKI <i>A07DA01, A03BA01</i> <i>Difenoksalat-Atropin</i> <i>A07DA03 Loperamid (>2 dni)</i> A07X DRUGI ANTIDIAROIKI <i>A07XA04 Racekadotril</i> A10 Zdravila za zdravljenje diabetesa A10A INSULINI IN ANALOGI <i>- Insulin, sliding scale</i> A10B ANTIDIABETIKI BREZ INSULINOV <i>A10BB01 Glibenklamid</i> <i>A10BB07 Glipizid</i> <i>A10BB12 Glimepirid</i>
--	---	---

<p>A10BF01 Akarboza A10BG03 Pioglitazon A10BH01 Sitagliptin A10BH02 Vildagliptin B ZDRAVILA ZA BOLEZNI KRVNI IN KRVOTVORNIH ORGANOV B01 Antitrombotiki B01A ANTITROMBOTIKI B01AA07 Acenokumarol B01AC05 Tiklopidin B01AC07 Dipridamol B01AC22 Prasugrel B01AE07 Dabigatran B01AF01 Rivaroksaban B01AF02 Apiksaban B03 Zdravila za zdravljenje slabokrvnosti B03A ZDRAVILA Z ŽELEZOM B03AA Zdravila z dvovalentnim železom za peroralno uporabo/Železov sulfat (>325 mg/d) C ZDRAVILA ZA BOLEZNI SRCA IN OŽILJA C01 Zdravila za bolezn srca C01A KARDIOTONIČNI GLIKOZIDI C01AA08 Metildigoksin C01B ANTIARITMIKI, SKUPINI I IN III C01BA01 Kinidin C01BA03 Dizopiramid C01BC03 Propafenon C01BD01 Amiodaron C01BD07 Dronedaron C01E DRUGA ZDRAVILA ZA BOLEZNI SRCA C01EB15 Trimetazidin C01EB17 Ivabradin</p>	<p>C02 Antihipertenzivi C02A ANTIADRENERGIKI S CENTRALNIM DELOVANJEM C02AA02 Reserpin C02AB01 Metildopa C02AC05 Moksonidin C02C ANTIADRENERGIKI S PERIFERNIM DELOVANJEM C02CA04 Doksazosin C02CA06 Urapidil C03 Diuretiki C03D ANTIKALIURETIČNI DIURETIKI (VARČEVALNI S KALIJEM) C03DA01 Spironolakton (>25 mg/d) C04 Periferni vazodilatatorji C04A PERIFERNI VAZODILATATORJI C04AD03 Pentoksifilin C04AE02 Nicergolin C04AE04 Dihidroergokristin C07 Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta C07A ANTAGONISTI ADRENERGIČNIH RECEPTORJEV BETA C07AA03 Pindolol C07AA05 Propranolol C07AA07 Sotalol C07AG01 Labetalol C08 Zaviralci kalcijevih kanalčkov C08C SELEKTIVNI ZAVIRALCI KALCIJEVIH KANALČKOV Z DELOVANJEM NA ŽILE</p>	<p>C08CA05 Nikardipin C08CA05 Nifedipin (oblika s takojšnjim sproščanjem) C08CA05 Nifedipin (oblika s podaljšanim sproščanjem) C08D SELEKTIVNI ZAVIRALCI KALCIJEVIH KANALČKOV Z DIREKTNIM DELOVANJEM NA PREVODNI SISTEM SRCA C08DA01 Verapamil C08DB01 Diltiazem G ZDRAVILA ZA BOLEZNI SEČIL IN SPOLOVIL TER SPOLNI HORMONI G03 Spolni hormoni in zdravila za uravnavanje delovanja spolovil G03C ESTROGENI G03C Estrogeni (peroralni) G04 Zdravila za bolezn sečil G04B DRUGA ZDRAVILA ZA BOLEZNI SEČIL, KI VKLJUČUJEJO SPAZMOLITIKE G04BD04 Oksibutinin (nepodaljšano sproščanje) G04BD04 Oksibutinin (podaljšano sproščanje) G04BD07 Tolterodin (nepodaljšano sproščanje) G04BD07 Tolterodin (podaljšano sproščanje) G04BD08 Solifenacin G04BD09 Trosipium G04BD10 Darifenacin G04BD11 Fezoterodin</p>
--	---	--

<p>G04C ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE BENIGNE HIPERPLAZIJE PROSTATE G04CA03 <i>Terazosin</i></p> <p>J ZDRAVILA ZA SISTEMSKO ZDRAVLJENJE INFEKCIJ</p> <p>J01 Zdravila za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij</p> <p>J01X DRUGE PROTIMIKROBNE UČINKOVINE J01XE01 <i>Nitrofurantoin (>1 teden)</i></p> <p>M ZDRAVILA ZA BOLEZNI MIŠIČNO-SKELETNEGA SISTEMA</p> <p>M01 Zdravila s protivnetnim in protirevmatičnim učinkom</p> <p>M01A NESTEROIDNA PROTIVNETNA IN PROTIREVMATIČNA ZDRAVILA (NSAR) M01AB01 <i>Indometacin</i> M01AB05 <i>Diklofenak</i> M01AB15 <i>Ketorolak</i> M01AC05 <i>Lornoksikam</i> M01AC06 <i>Meloksikam</i> M01AE01 <i>Ibuprofen (>3 x 400 mg/d ali za obdobje daljše od enega tedna)</i> M01AE02 <i>Naproksen (>2 x 250 mg/d ali za obdobje daljše od enega tedna)</i> M01AE03 <i>Ketoprofen</i> M01AE09 <i>Flurbiprofen</i> M01AE17 <i>Deksketoprofen</i> M01AH01 <i>Celekoksib</i> M01AH05 <i>Etorikoksib</i></p>	<p>M03 Mišični relaksanti</p> <p>M03B MIŠIČNI RELAKSANTI S CENTRALNIM DELOVANJEM M03BC01 <i>Orfenadrinijev citrat</i> M03BX01 <i>Baklofen</i> M03BX02 <i>Tizanidin</i></p> <p>M04 Zdravila za zdravljenje protina</p> <p>M04A ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE PROTINA M04AC01 <i>Kolhicin</i></p> <p>M05 Zdravila za bolezni kosti</p> <p>M05B ZDRAVILA Z UČINKOM NA STRUKTURO IN MINERALIZACIJO KOSTI M05BX03 <i>Stroncijev ranelat</i></p> <p>N ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA ŽIVČEVJE</p> <p>N02 Analgetiki</p> <p>N02A OPIOIDI N02AB02 <i>Petidin (=Meperidin)</i> N02AX02 <i>Tramadol (prirejeno sproščanje)</i> N02AX02 <i>Tramadol (neprirejeno sproščanje)</i> N07BC02 <i>Metadol</i></p> <p>N02B DRUGI ANALGETIKI IN ANTIPIRETIKI N02BA01 <i>Acetilsalicilna kislina (>325 mg)</i> N02C ZDRAVILA PROTI MIGRENI N02CC <i>Triptani (npr. Sumatriptan, Eletriptan, Naratriptan, Zolmitriptan)</i></p>	<p>N03 Antiepileptiki</p> <p>N03A ANTIEPILEPTIKI N03AA02 <i>Fenobarbital</i> N03AB02 <i>Fenitoin</i> N03AE01 <i>Klonazepam</i> N03AF01 <i>Karbamazepin</i> N03AX11 <i>Topiramamat</i></p> <p>N04 Antiparkinsoniki</p> <p>N04A ANTIHOLINERGIKI N04AA02 <i>Biperiden</i> N04B DOPAMINERGIKI N04BB01 <i>Amantadin</i> N04BC04 <i>Ropinirol</i> N04BC05 <i>Pramipeksol</i> N04BC06 <i>Kabergolin</i> N04BC09 <i>Rotigotin</i> N04BD01 <i>Selegilin</i></p> <p>N05 Psiholeptiki</p> <p>N05A ANTIPSIHOTIKI N05AA01 <i>Klorpromazin</i> N05AA02 <i>Levomepromazin</i> N05AB02 <i>Flufenazin</i> N05AD01 <i>Haloperidol (>2 mg enojni odmerek; >5mg/d)</i> N05AD08 <i>Droperidol</i> N05AE04 <i>Ziprasidon</i> N05AF01 <i>Flupentiksol</i> N05AF05 <i>Zuklopenthiksol</i> N05AH02 <i>Klozapin</i> N05AH03 <i>Olanzapin (>10 mg/d)</i> N05AN01 <i>Litij</i> N05AX08 <i>Risperidon (>6 tednov)</i> N05AX12 <i>Aripiprazol</i> N05B ANKSIOLITIKI N05BA01 <i>Diazepam</i> N05BA03 <i>Medazepam</i> N05BA04 <i>Oksazepam (>60 mg/d)</i> N05BA05 <i>Dikalijev klorazepat</i></p>
--	--	--

<p><i>N05BA06 Lorazepam (>1 mg/d)</i> <i>N05BA08 Bromazepam</i> <i>N05BA09 Klobazam</i> <i>N05BA11 Prazepam</i> <i>N05BA12 Alprazolam</i> N05C HIPNOTIKI IN SEDATIVI <i>N05CD01 Flurazepam</i> <i>N05CD02 Nitrazepam</i> <i>N05CD08 Midazolam</i> <i>N05CF02 Zolpidem (>5 mg/d)</i> <i>N05CM02 Klometiazol</i> N06 Psihoanaleptiki N06A ANTIDEPRESIVI <i>N06AA09 Amitriptilin</i> <i>N06AA21 Maprotilin</i> <i>N06AB03 Fluoksetin</i> <i>N06AB05 Paroksetin</i> <i>N06AX12 Bupropion</i> <i>N06AX16 Venlafaksin</i> <i>N06AX18 Reboksetin</i> N06B PSIHOSTIMULANSI, UČINKOVINE ZA</p>	<p>ZDRAVLJENJE HIPERKINEZIJE IN UČINKOVINE ZA OBNAVLJANJE CELIC ČŽS <i>N06BA04 Metilfenidat</i> <i>N06BX03 Piracetam</i> N06D ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE DEMENCE <i>N06DX02 List Ginka</i> <i>C04AE01 Ergoloidijev mesilat (zmes hidrogeneriranih alkaloidov ergot)</i> R ZDRAVILA ZA BOLEZNI DIHAL R01 Zdravila za bolezni nosne sluznice R01B NAZALNI DEKONGESTIVI ZA SISTEMSKO ZDRAVLJENJE <i>R01BA02 Pseudoefedrin</i> R03 Zdravila za obstruktivne pljučne bolezn</p>	<p>R03D DRUGA SISTEMSKA ZDRAVILA ZA OBSTRUKTIVNE PLJUČNE BOLEZNI <i>R03DA04 Teofilin</i> R05 Zdravila za zdravljenje kašlja in prehlada R05D ANTITUSIKI, KOMBINACIJE BREZ EKSPEKTORANSOV <i>R05DA04 Kodein (>2 tedna)</i> <i>R05DA09 Dekstrometorfan</i> R06 Antihistaminiki za sistemsko zdravljenje R06A ANTIHISTAMINIKI ZA SISTEMSKO ZDRAVLJENJE <i>R06AA02 Difenhidramin</i> <i>R06AA04 Klemastin</i> <i>R06AA09 Doksilamin</i> <i>R06AB03 Dimetinden</i></p>
---	---	--

3.4.2 Priscus lista

Uporabili smo Priscus listo z učinkovinami navedenimi kot PIM dostopnimi v Sloveniji (28).

Preglednica II: Seznam učinkovin Priscus liste, dostopnih v Sloveniji. Povzeto po (28).

<p>ANALGETIKI, PROTIVNETNA ZDRAVILA NSAR: - <i>indometacin</i> - <i>ketoprofen</i> - <i>piroksikam</i> - <i>meloksikam</i></p>	<p>- <i>fenilbutazon</i> - <i>etorikoksib</i> OPIOIDNI ANALGETIKI: - <i>petidin</i> ANTIARITMIKI - <i>kinidin</i> - <i>sotalol</i> - <i>metildigoksin</i></p>	<p>- <i>digoksin (> 0,125 mg/dan)</i> ANTIBIOTIKI - <i>nitrofurantoin</i> ANTIHOLINERGIKI ANTIHISTAMINIKI: - <i>klemastin</i></p>
---	--	--

<p>SPAZMOLITIČNE UROLOŠKE UČINKOVINE: - oksibutinin (<i>prirejeno in neprirejeno sproščanje</i>) - tolterodin (<i>neprirejeno sproščanje</i>) - solifenacin</p> <p>ZAVIRALCI AGREGACIJE TROMBOCITOV - tiklopidin - prasugrel</p> <p>ANTIDEPRESIVI TCA (TRICIKLIČNI ANTIDEPRESIVI): - amitriptilin - doksepin - maprotilin</p> <p>SSRI: - fluoksetin</p> <p>ANTIEMETIKI - dimenhidrinat</p> <p>ANTIHIPERTENZIVI IN DRUGA KARDIOVASKULARNA ZDRAVILA</p> <p>ALFA BLOKATORJI:</p>	<p>- doksazosin - terazosin (<i>kot antihipertenziv</i>) - metildopa - reserpin</p> <p>ZAVIRALCI Ca KANALČKOV: - nifedipin (<i>oblika s takojšnim sproščanjem</i>)</p> <p>NEVROLEPTIKI KLASIČNI NEVROLEPTIKI: - flufenazin - levomepromazin - haloperidol (<i>več kot 2 mg</i>)</p> <p>ATIPIČNI NEVROLEPTIKI: - olanzapin (<i>nad 10 mg</i>) - klopazin</p> <p>ERGOTAMINI - dihidroergokristin - dihidroergotamin</p> <p>MIŠIČNI RELAKSANTI - baklofen - tetrazepam</p> <p>SEDATIVI, HIPNOTIKI DOLGO DELUJOČI BENZODIAZEPINI:</p>	<p>- klordiazepoksid - diazepam - flurazepam - dikalijev klorazepat - bromazepam - prazepam - klobazam - nitrazepam - flunitrazepam - medazepam</p> <p>KRATKO IN SREDNJEDOLGO DELUJOČI BENZODIAZEPINI: - alprazolam - lorazepam (<i>> 2 mg/dan</i>) - oksazepam (<i>> 60 mg/dan</i>) - zolpidem (<i>> 5 mg/dan</i>) - doksilamin</p> <p>ANTIDEMENTIVI, VAZODILATATORJI - pentoksifilin - nicergolin - piracetam</p> <p>ANTIEPILEPTIKI - fenobarbital</p>
---	---	--

4 REZULTATI IN RAZPRAVA

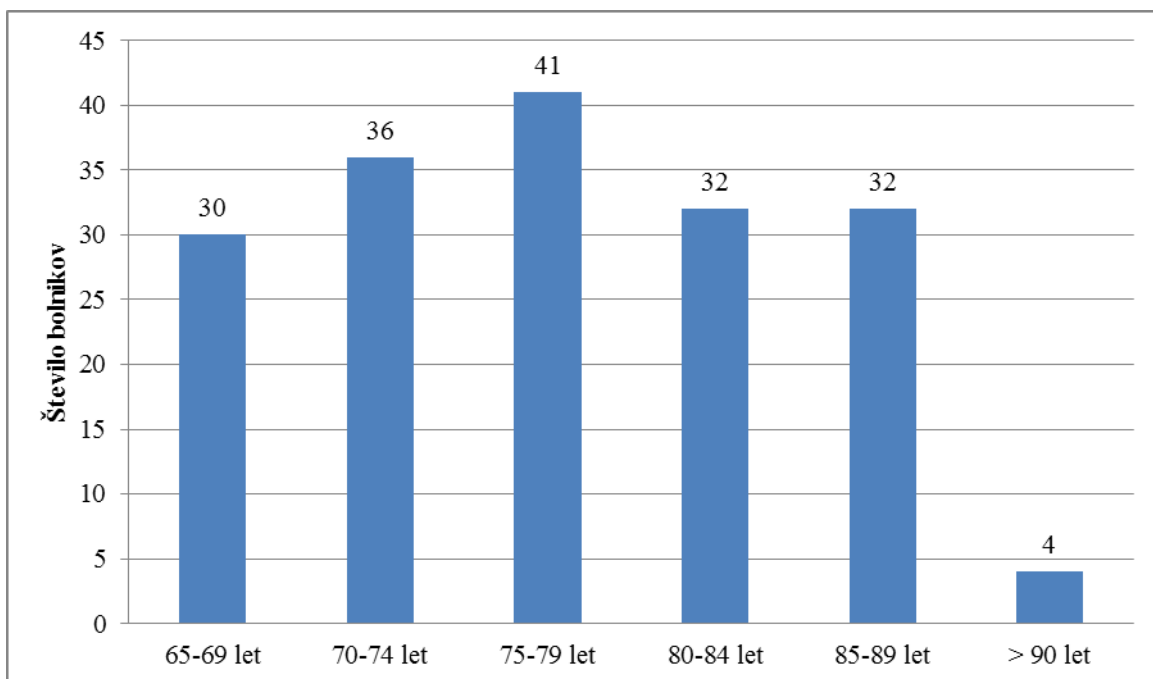
Med leti 2014 in 2016 so klinični farmacevti v Splošni bolnišnici Murska Sobota izdali 185 izvidov FTP za bolnike, ki spadajo v skupino starostnikov. Od tega je bilo v raziskavo vključenih 175 bolnikov obravnavanih v teh izvidih FTP (pri 10-ih bolnikih nismo imeli dostopa do ostale dokumentacije), in sicer 65 bolnikov hospitaliziranih v letu 2014, 63 v letu 2015 in 47 v letu 2016.

4.1 Splošni podatki

4.1.1 Demografski podatki

Med 175-imi bolniki obravnavanimi v izvidih FTP je bilo 77 (44,0 %) moških in 98 (56,0 %) žensk (Slika 1).

Vključitveni kriterij za raziskavo je bila starost, tako da so bili vsi bolniki stari 65 let ali več. Na podlagi tega smo jih razvrstili v starostne skupine; največ bolnikov je bilo starih med 75 in 79 let (23,4 %), najmanj pa je bilo bolnikov starejših od 90 let (2,3 %), pri čemer je bil najstarejši bolnik star 92 let (Slika 1). Povprečna starost vseh bolnikov je znašala 77,3 leta. Ženske so bile s povprečno starostjo 78,1 leta nekoliko starejše od moških, katerih povprečna starost je bila 76,3 leta.

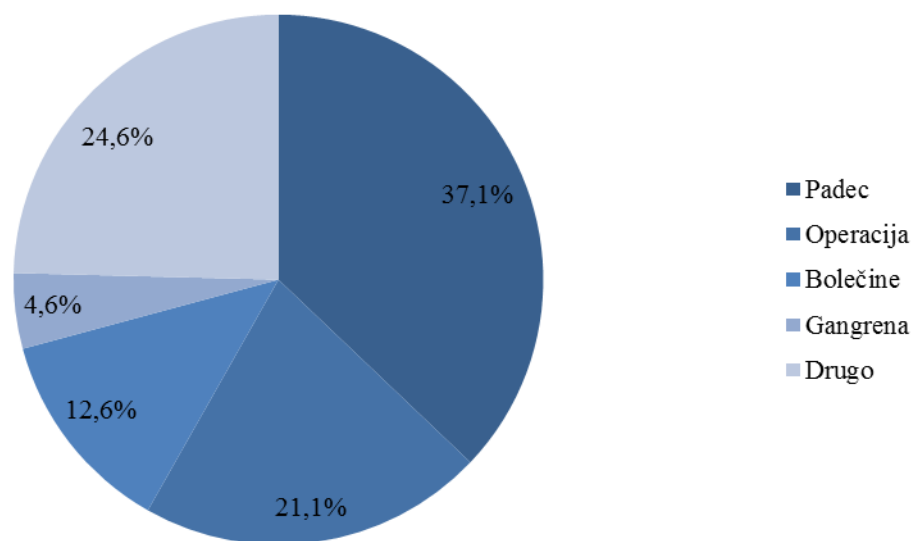


Slika 1: Starostna sestava vključenih bolnikov

Demografske značilnosti vključenih bolnikov se skladajo s podatki Statističnega urada Republike Slovenije o sestavi prebivalstva. Ženske so v številčni prevladi nad moškimi v vseh starostnih skupinah starejših in pri višji starosti je število žensk še povečano. To je mogoče povezati z daljšo pričakovano življenjsko dobo žensk (41), kar hkrati razloži tudi višjo povprečno starost vključenih bolnic. V letu 2015 je pričakovana življenjska doba za ženske znašala 84 let, za moške pa 78 let, torej 6 let manj (42).

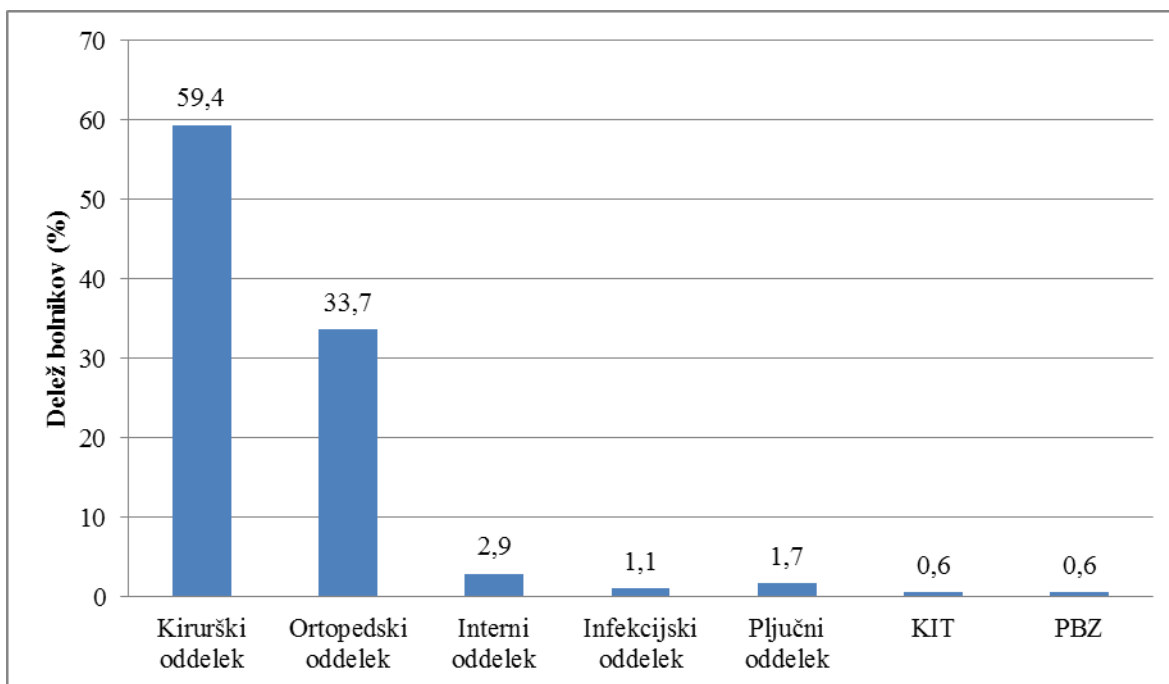
4.1.2 Vzrok, oddelek in čas hospitalizacije

Bolniki so bili hospitalizirani iz različnih vzrokov: 65 (37,1 %) bolnikov je bilo sprejetih v bolnišnico zaradi padca, 37 (21,1 %) zaradi operacije, 22 (12,6 %) zaradi bolečine, 8 (4,6 %) zaradi gangrene, preostalih 43 (24,6 %) pa zaradi različnih drugih vzrokov (Slika 2).



Slika 2: Delež vključenih bolnikov glede na vzrok hospitalizacije

Večina FTP izvidov, 163 (93,1 %), je bilo izdanih za bolnike, ki so ležali na kirurškem in ortopedskem oddelku bolnišnice. FTP so prejeli 104-je (59,4 %) bolniki na kirurškem oddelku, 59 (33,7 %) bolnikov na ortopedskem oddelku, 5 (2,9 %) bolnikov na internem oddelku, 2 (1,1 %) bolnika na infekcijskem oddelku, 3 (1,7 %) bolniki na pljučnem oddelku in po 1 (1,1 %) bolnik na oddelku za intenzivno kirurško terapijo (KIT) in oddelku za poboljnišnično zdravljenje (PBZ) (Slika 3).



Legenda: KIT-oddelek za intenzivno kirurško terapijo, PBZ-oddelek za poboljnišnično zdravljenje

Slika 3: Delež vključenih bolnikov glede na oddelek

Klinični farmacevti v Splošni bolnišnici Murska Sobota so v timu redno prisotni na kirurškem in ortopedskem oddelku, zato je bilo ravno na teh dveh oddelkih izdanih največ FTP izvidov. Prednost vključenosti kliničnega farmacevta v timu na oddelku je, da lahko klinični farmacevt sam oceni, pri katerem bolniku bi bilo potrebno opraviti FTP in na ta način je več bolnikov deležnih pregleda terapije s strani kliničnega farmacevta, kar potrjujejo tudi naši rezultati. FTP na ostalih oddelkih Splošne bolnišnice Murska Sobota se opravljajo po konziliarni napotitvi zdravnika; na ta način so klinični farmacevti opravili FTP le pri 12-ih (6,9 %) bolnikih.

Glede na datum sprejema v bolnišnico in datum odpusta iz bolnišnice, smo izračunali, da je bil povprečen čas hospitalizacije 16,5 dni na bolnika. V primerjavi s povprečnim trajanjem hospitalizacije (7,6 dni) v Sloveniji v letu 2015 (43), so bolniki v naši raziskavi v bolnišnici ležali več kot 2 krat dlje. Vendar se naveden podatek za Slovenijo nanaša na vse starostne skupine in ne zgolj na starostnike, pri katerih je značilno, da je zdravljenje bolj zahtevno in dolgotrajno ter z več možnimi zapleti, ki nadalje podaljšujejo čas hospitalizacije.

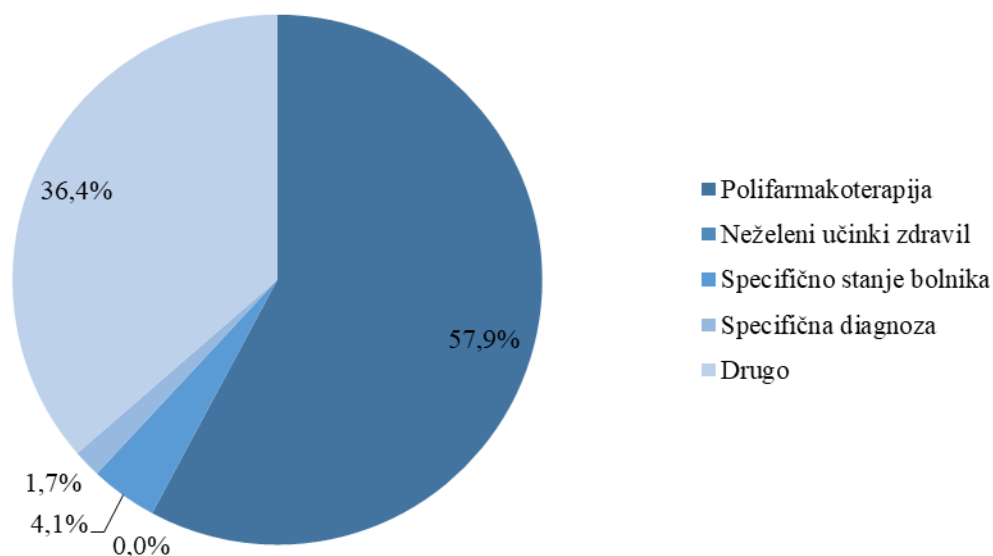
4.1.3 Število diagnoz in preobčutljivost na zdravila

Preverili smo zabeleženo število diagnoz pri posameznem bolniku; pri 4-ih bolnikih ta podatek ni bil zabeležen. Izračunali smo povprečno število diagnoz, ki znaša 5,2. Pravilen zapis diagnoz v zdravstveni dokumentaciji je s stališča zdravil zelo pomemben. Klinični farmacevti so pri pregledu terapije nemalokrat ugotovili, da bolniki prejemajo določena zdravila brez jasno zapisane diagnoze, kar lahko vodi v nepotrebno kopičenje zdravil. Po drugi strani pa lahko v primeru nepopolnega seznama diagnoz pride do izključitve potrebnih zdravil v terapiji.

Na sprejemnem listu, terapevtskem listu in izvidu FTP smo pregledali podatek o morebitni preobčutljivosti na zdravilo. Skupno je bilo zabeleženih 25 preobčutljivosti na zdravila pri 21-ih (12,0 %) bolnikih, pri čemer je 17 bolnikov imelo zabeleženo preobčutljivost na 1 zdravilo, 4-je bolniki pa na dve različni zdravili. 10 bolnikov je imelo zavedeno preobčutljivost na peniciline, ki so bili edini primer učinkovin zaveden več kot dvakrat. 120 (68,6 %) bolnikov ni imelo zabeleženih preobčutljivosti, pri 34-ih (19,4 %) bolnikih pa je ta podatek manjkal.

4.1.4 Razlog za napotitev na FTP

105 (60,0 %) bolnikov je bilo napotenih na FTP zaradi enega razloga, medtem ko je 8 (4,6 %) bolnikov prejelo FTP zaradi dveh navedenih razlogov. Izmed skupnih 121-ih razlogov za napotitev na FTP je bila v 70-ih primerih (57,9 %) najpogostejša polifarmakoterapija. Sledili so drugi vzroki, nato specifično stanje bolnika in specifična diagnoza. Noben bolnik ni bil napoten na FTP zaradi suma na NUZ (Slika 4). Pri 62-ih bolnikih, kar predstavlja 35,4 %, razlog za napotitev na FTP ni bil naveden.



Slika 4: Delež razlogov za napotitev vključenih bolnikov na FTP

Podatek, da je bila najpogostejši razlog za napotitev bolnikov na FTP polifarmakoterapija, hkrati nakazuje in potrjuje dejstvo, da je ravno veliko število zdravil v terapiji velik problem pri zdravljenju starostnikov.

4.1.5 Datum izdaje izvida FTP

Datum izdaje izvida FTP smo beležili kot zaporedni dan hospitalizacije bolnika in izračunali, da so klinični farmacevti v povprečju izdali izvid FTP na 8,2. dan hospitalizacije bolnika. Dva izvida FTP sta bila izdana po odpustu bolnika iz bolnišnice (poslani družinskemu zdravniku naknadno), kar smo zabeležili kot izdajo na zadnji dan hospitalizacije. Glede na to, da so bolniki v povprečju v bolnišnici ležali 16,5 dni, lahko rečemo, da so bili FTP izvidi v povprečju izdani ravno po polovici preležanega časa bolnikov v bolnišnici. V tem smislu so imeli zdravniki v povprečju dovolj časa, da preberejo izvid kliničnega farmacevta in vpeljejo potrebne spremembe v terapiji.

4.1.6 Izdelan načrt zdravljenja z zdravili

Preverili smo, kolikim bolnikom so klinični farmacevti ob odpustu iz bolnišnice izdelali načrt zdravljenja z zdravili oz. osebno kartico zdravil, kot se danes imenuje ta storitev. Ugotovili smo, da je osebno kartico zdravil prejelo 35 bolnikov, kar predstavlja 20,0 %

vseh vključenih bolnikov. Osebna kartica zdravil je seznam vseh zdravil, ki jih bolnik trenutno prejema. Ne gre zgolj za seznam imen zdravil, temveč je pri vsakem zdravilu zapisana jakost in odmerjanje, način jemanja, dodatna opozorila glede uporabe in sam namen uporabe posameznega zdravila. Takšen pregled farmakoterapije je še posebej primeren za starostnike, pri katerih je nepravilna uporaba zdravil, zaradi velikega števila zdravil in slabega poznavanja načina odmerjanja, pogostejša. Osebna kartica zdravil, ki jo lahko izdelajo tudi magistri farmacije v zunanjih lekarnah, omogoča bolj učinkovito in varno uporabo zdravil.

4.1.7 Zdravnik

Klinični farmacevti so pri zdravljenju vključenih bolnikov sodelovali z 29-imi zdravniki. Od tega jih je bilo 14 zaposlenih na kirurškem oddelku, 6 na ortopedskem oddelku, 3-je na internem oddelku, po 2 na infekcijskem in pljučnem oddelku in po 1 na oddelku za intenzivno kirurško terapijo in oddelku za poboljnišnično zdravljenje. Porazdelitev števila zdravnikov iz oddelkov se sklada s številom izdanih FTP izvidov na posameznih oddelkih. Ta podatek nam kaže na to, da klinični farmacevti v Splošni bolnišnici Murska Sobota sodelujejo z različnimi zdravniki po različnih oddelkih in najverjetneje izvajanje FTP in število zapisov ni toliko odvisno od posameznega zdravnika, kolikor od stalne prisotnosti kliničnega farmacevta na določenih oddelkih.

4.2 Klinični parametri

V preglednici III so zbrane vrednosti krvnega tlaka, utripa, kreatinina, glukoze, kalija, natrija in ITM, izmerjene pri bolnikih pred opravljenim FTP. Vrednosti krvnega tlaka in srčnega utripa smo prebrali na terapevtskem listu. Podatke o vrednostih kreatinina, kalija, natrija in glukoze smo preverili v laboratorijskih izvidih. ITM je bil pri nekaterih bolnikih že izračunan, pri drugih bolnikih, ki so imeli zavedene podatke o telesni masi in višini, pa smo ga izračunali sami.

Preglednica III: Vrednosti izmerjenih kliničnih parametrov pri vključenih bolnikih pred FTP

	Normalna vrednost (št.bolnikov, %)	Znižana vrednost (št.bolnikov, %)	Povišana vrednost (št.bolnikov, %)	Ni podatka (št.bolnikov, %)
Krvni tlak	95 (54,3 %)	2 (1,1 %)	77 (44,0 %)	1 (0,6 %)
Utrip	128 (73,1 %)	2 (1,1 %)	20 (11,4 %)	25 (14,3 %)
Kreatinin	75 (42,9 %)	7 (4,0 %)	72 (41,1 %)	21 (12,0 %)
Glukoza	48 (27,4 %)	0 (0 %)	97 (55,4 %)	30 (17,1 %)
Kalij	135 (77,1 %)	17 (9,7%)	2 (1,1 %)	21 (12,0 %)
Natrij	141 (80,6 %)	5 (2,9%)	3 (1,7 %)	26 (14,9 %)
ITM	29 (16,6 %)	0 (0 %)	73 (41,7 %)	73 (41,7 %)

Legenda: ITM-indeks telesne mase. **Referenčne vrednosti:** krvni tlak (60-90/90-140 mmHg), utrip (60-100 utripov/minuto), kreatinin pri moških (62-97 $\mu\text{mol/l}$) in kreatinin pri ženskah (44-80 $\mu\text{mol/l}$), glukoza v krvi (3,6-6,1 mmol/l), kalij (3,8-5,5 mmol/l), natrij (135-145 mmol/l), ITM (18,5-25 kg/m²).

Povišan krvni tlak je imelo 77 (44,0 %) bolnikov, pri čemer nismo posebej beležili, pri kolikih bolnikih je bila arterijska hipertenzija diagnosticirana in zapisana v zdravstveni dokumentaciji. Ostali bolniki so imeli normalne vrednosti krvnega tlaka, le pri 2 bolnikih smo zabeležili znižan krvni tlak, pri 1 bolniku pa tekom hospitalizacije ni bila opravljena niti ena meritev krvnega tlaka.

Pomemben dejavnik tveganja za povišan krvni tlak je med drugim tudi povečana telesna masa. Če primerjamo število bolnikov s povišanim krvnim tlakom in povišanim indeksom telesne mase v naši raziskavi, ugotovimo, da se števili skorajda skladata, saj smo ITM večji od 25 kg/m² zabeležili pri 73-ih bolnikih, kar predstavlja 41,7 %. Rezultati o številu prekomerno hranjenih bolnikov v naši raziskavi se skladajo s podatkom za Slovenijo, ki ga navaja Nacionalni inštitut za javno zdravje (NIJZ), da 45,1 % oseb starih 50 let ali več spada v skupino čezmerno hranjenih. Nadalje NIJZ navaja, da je pri starejših od 65 let delež čezmerno hranjenih in debelih višji v primerjavi s starostno skupino od 50 do 64 let

(44). Pri 73-ih (41,7 %) bolnikih nismo našli podatkov o telesni masi in višini, ki sta potrebna za izračun ITM, tako da pri njih nismo mogli izračunati ITM.

Več kot polovica 55,4 % (97) bolnikov je imelo vrednosti glukoze višje od 6,1 mmol/l in le 27,4 % (48) bolnikov je imelo vrednosti glukoze znotraj referenčnih vrednosti, ostalim bolnikom tekom hospitalizacije niso izmerili koncentracije glukoze v krvi. Zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni je v naši raziskavi prejemale 64 bolnikov. Pri teh bolnikih ne moremo govoriti o neurejenosti glikemije, saj za sladkorne bolnike veljajo drugačne ciljne vrednosti kot za zdrave osebe, potrebne pa bi bile meritve tudi drugih parametrov (npr. HbA1c – glikiran hemoglobin), česar v naši raziskavi nismo posebej upoštevali. Pri osebah z diagnosticirano sladkorno boleznijo je potrebno redno spremljanje glukoze v krvi, kar v bolnišnicah beležijo na posebnem listu, t.i. listu sladkornega bolnika. Na osnovi teh meritev lahko klinični farmacevti v bolnišnici ocenijo urejenost sladkorne bolezni, svetujejo o potrebnem prilagajanju odmerkov in o morebitnih drugih zdravilih v terapiji, ki lahko zvišajo ali znižajo koncentracijo glukoze v krvi ter podajo navodila o pravilni uporabi zdravil. Za spremljanje uspešnosti terapije je sicer najbolj primerna meritev glikiranega hemoglobina, vendar je bila ta meritev izmerjena redko, zato je nismo posebej spremljali. Pri bolnikih, ki ne prejemajo terapije za sladkorno bolezen, vendar imajo povišane vrednosti glukoze, bi bilo smiselno na to opozoriti zdravnika in podati mnenje. Klinični farmacevti lahko svetujejo dodatne meritve za diagnosticiranje sladkorne bolezni, bolnika napotijo k diabetologu, svetujejo uvedbo zdravil za zdravljenje sladkorne bolezni in nenazadnje svetujejo o zdravem življenjskem slogu.

Preglednica IV prikazuje vrednosti oGFR, ki smo jih pridobili iz laboratorijskih izvidov ali pa smo jih izračunali z uporabo MDRD enačbe («Modification of Diet and Renal Disease«).

Preglednica IV: Vrednosti oGFR pri vključenih bolnikih pred FTP

ml/min/1,73m ²	< 10	10-30	30-60	> 60	Ni podatka
oGFR	2 (1,1 %)	9 (5,1 %)	65 (37,1 %)	78 (44,6 %)	21 (12,0 %)

Legenda: oGFR-ocena glomerulne filtracije

Glomerulna filtracija, ki se določi na osnovi koncentracije kreatinina, je najboljši enostaven pokazatelj ledvične funkcije. Podatek o delovanju ledvic posameznega bolnika je za kliničnega farmacevta zelo pomemben, saj je pri nekaterih zdravilih, ki se izločajo

skozi ledvice lahko potrebna prilagoditev odmerka ali odmernega intervala glede na oGFR ali pa je zdravilo pri določenih vrednostih oGFR za bolnika lahko celo kontraindicirano. Glede na to, da ledvična funkcija s starostjo načeloma upada, bi bilo dejansko stanje ledvic potrebno preveriti pri vsakem hospitaliziranem starostniku. V naši raziskavi pri 21-ih (12,0 %) bolnikih nismo našli podatka o vrednosti kreatinina in oGFR. Pri 78-ih (44,6 %) bolnikih so bile vrednosti oGFR večje od $60 \text{ ml/min/1,73m}^2$, kar se smatra kot normalna ledvična funkcija. Pri vrednostih oGFR nižjih od $60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ se povečata prevalenca zapletov kronične ledvične bolezni in tveganje za srčnožilne bolezni (45). Takšnih bolnikov je bilo 76, pri čemer je 65 (37,1 %) bolnikov imelo zmerno znižano oGFR, 9 (5,1 %) bolnikov hudo znižano oGFR, pri 2 (1,1 %) bolnikih pa že lahko govorimo o odpovedi ledvic.

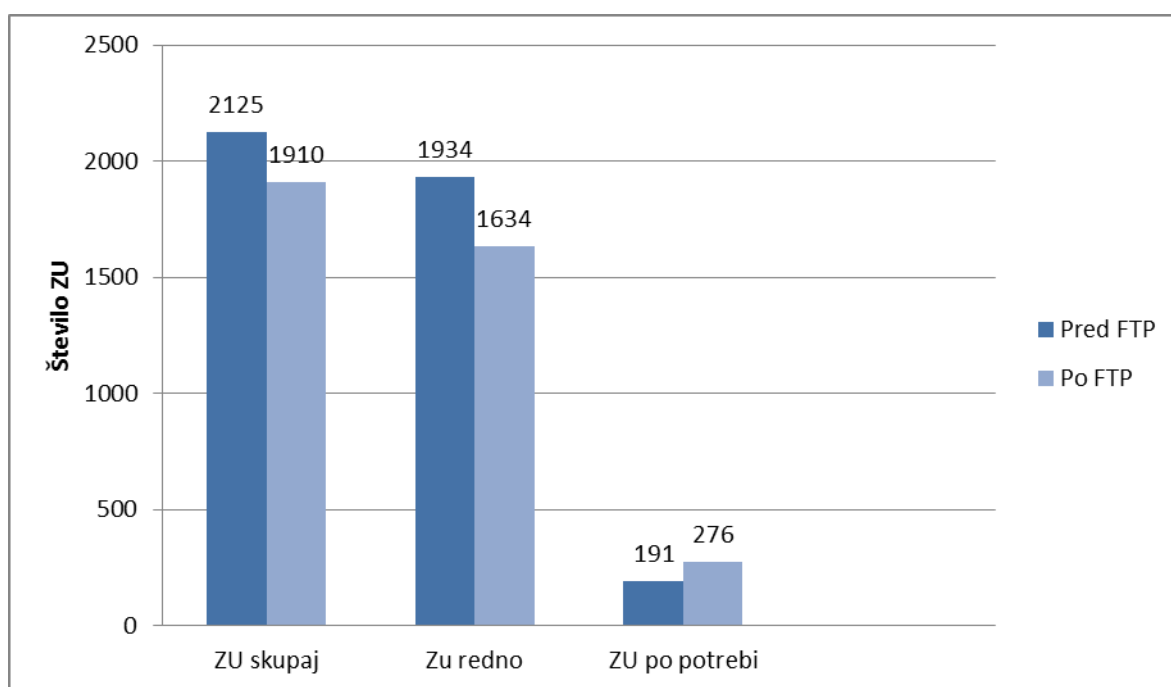
Laboratorijski izvidi hospitaliziranih bolnikov v Splošni bolnišnici Murska Sobota ne vsebujejo podatkov o vrednostih holesterola, zato pri nobenem od 175-ih vključenih bolnikov nismo imeli podatka o tem kliničnem parametru.

4.3 Farmakoterapija

4.3.1 Število učinkovin pred in po FTP

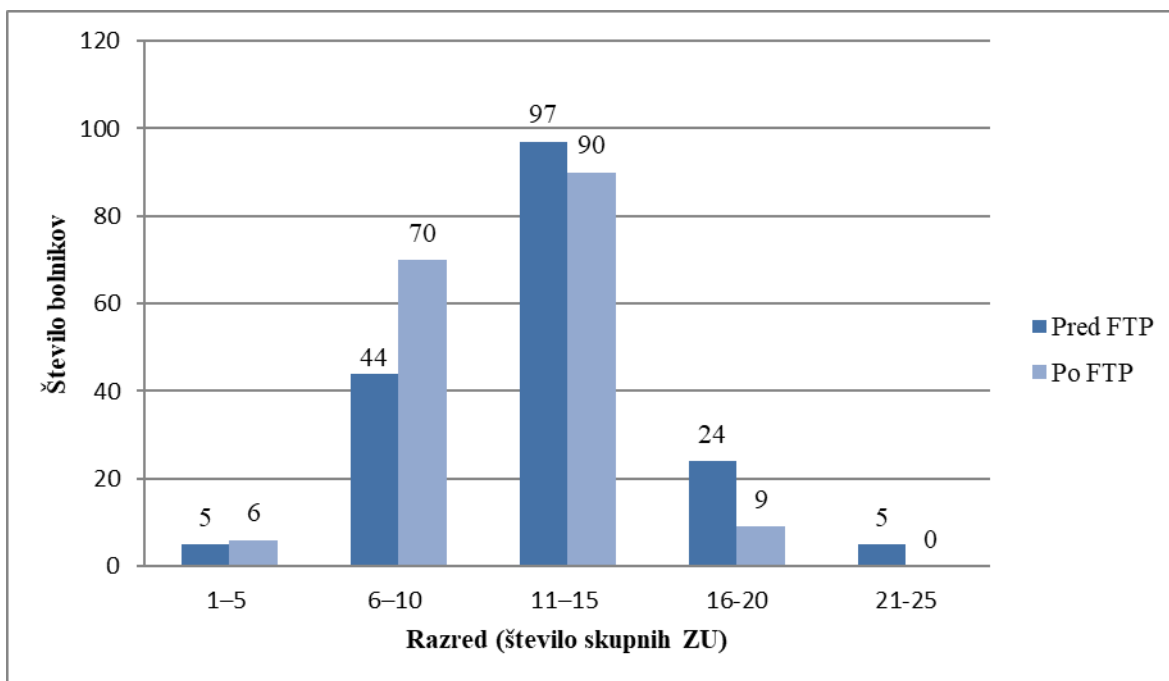
Vseh 175 vključenih bolnikov je pred opravljenim FTP skupaj prejelo 2125 učinkovin, od tega je bilo 1934 učinkovin namenjenih redni uporabi in 191 učinkovin namenjenih uporabi po potrebi (Slika 5). Ta podatek ne govori o številu različnih učinkovin vključenih v raziskavo, gre zgolj za vsoto učinkovin, ki so jih prejeli vsi bolniki skupaj. V povprečju je to pomenilo uporabo 12,1 skupnih učinkovin, 11,0 učinkovin za redno uporabo in 1,1 učinkovine za uporabo po potrebi na posameznega bolnika. Število učinkovin, ki jih je prejel posamezni bolnik se je gibalo med 4 in 25, oziroma med 3 in 22 za učinkovine za redno uporabo in med 0 in 8 za učinkovine, ki se jemljejo po potrebi. Glede na število skupnih učinkovin, ki so jih prejeli bolniki, smo jih razdelili v 5 razredov. Prvi razred je zajemal od 1 do 5 učinkovin, drugi od 6 do 10, tretji od 11 do 15, četrti od 16 do 20 in peti od 21 do 25. Pred opravljenim FTP je največ 55,4 % bolnikov spadalo v tretji razred; sledili so drugi razred s 25,1 % bolnikov, četrti razred s 13,7 % bolnikov in na koncu prvi ter peti razred, oba z 2,9 % bolnikov (Slika 6). Z opravljenimi FTP so klinični farmacevti prispevali k 10,1 % zmanjšanju števila skupnih učinkovin, saj

se je le to zmanjšalo za 215 učinkovin. Pri tem se je število učinkovin za redno uporabo zmanjšalo za 15,5 % (300 učinkovin), število učinkovin za uporabo po potrebi pa zvečalo za 44,5 % (85 učinkovin). Tako je v povprečju posamezen bolnik prejemal 10,9 skupnih učinkovin, 9,3 učinkovin za redno uporabo in 1,6 učinkovin za uporabo po potrebi. Prišlo je do zmanjšanja maksimalnega števila učinkovin pri posameznem bolniku; največje število skupnih učinkovin, ki jih je prejemal bolnik se je zmanjšalo na 20, največje število učinkovin za redno uporabo na 19, največje število učinkovin za uporabo po potrebi pa na 6. Iz slike 6 je razvidno, da se je povečalo število bolnikov v razredih z manjšim številom učinkovin. Največja razlika je opazna pri drugem razredu, kjer je število bolnikov naraslo na 40,0 %, medtem ko se je število bolnikov v prvem razredu zvečalo na 3,4 %. V razredih z večjim številom učinkovin je viden padec v številu bolnikov, toda kljub temu je največ 51,4 % bolnikov spadalo v tretji razred. V četrtem razredu se je število bolnikov zmanjšalo na 5,1 %, v petem razredu pa ni ostal noben bolnik (Slika 6).



Legenda: FTP-farmakoterapijski pregled, ZU-zdravilna učinkovina

Slika 5: Število učinkovin pred in po FTP



Legenda: FTP-farmakoterapijski pregled, ZU-zdravilna učinkovina

Slika 6: Primerjava števila bolnikov v posameznem razredu glede na število skupnih učinkovin pred in po FTP

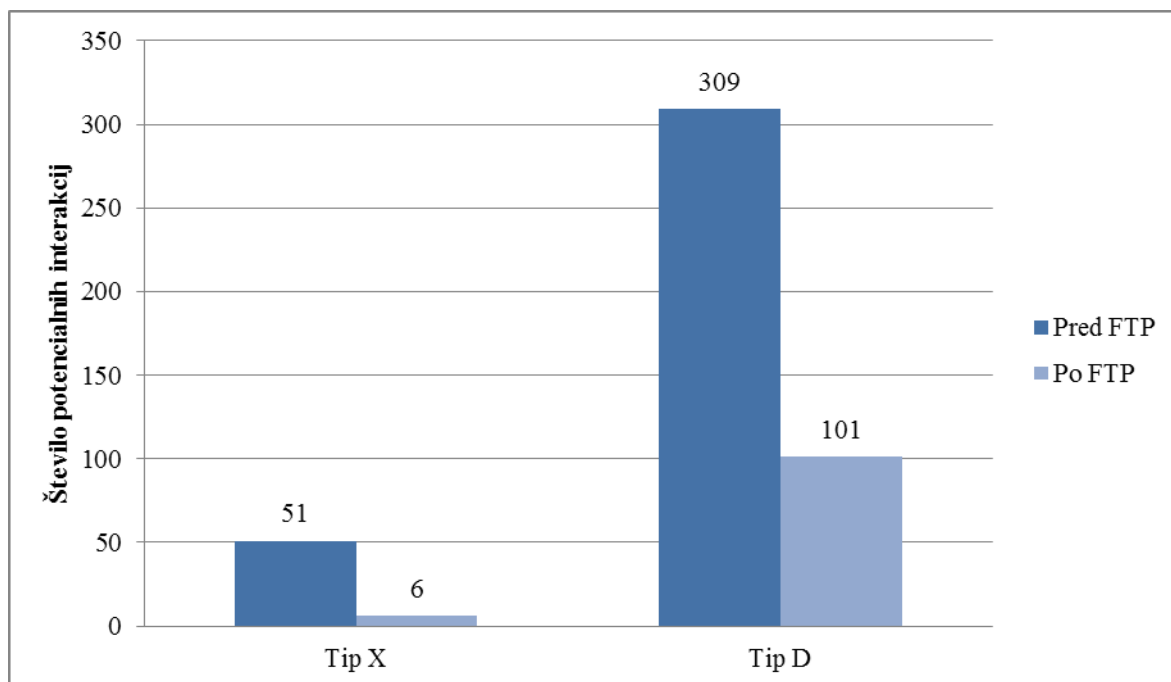
Povprečno število učinkovin na bolnika v naši raziskavi se sklada s tujimi raziskavami, v katerih so ugotovili, da se povprečno število učinkovin, ki jih uporabljajo starostniki giblje med 8 in 13 (46). Klinični farmacevti so s FTP uspeli zmanjšati polifarmakoterapijo, kar kaže na njihovo pomembno vlogo pri optimizaciji terapije starostnikov. Ravno na podlagi naraščujoče problematike polifarmakoterapije in prizadevanja kliničnih farmacevtov k njenemu obvladovanju, je bila v Sloveniji izvedena razvojna naloga z naslovom Kakovostno predpisovanje zdravil, izsledki katere so prav tako pokazali zmanjšanje števila zdravil v terapiji bolnikov po FTP, ki ga je opravil klinični farmacevt (47, 48). Pri reševanju (pre)velikega števila zdravil je najbolj pomembno poznavanje mehanizma delovanja zdravil, saj ne gre za preprosto ukinjanje terapije. Pri FTP klinični farmacevt preuči delovanje zdravila upoštevajoč bolnikove fiziološke značilnosti, sočasna obolenja in druga zdravila v terapiji, ki bi lahko imela vpliv na potek zdravljenja ter skrbno pretehta koristi in tveganja za uporabo zdravila pri posameznem bolniku. Končno je glavni cilj kliničnega farmacevta, da pripravi za bolnika čim bolj optimalno terapijo, kar pomeni tudi izločitev zdravil, ki so za bolnika neprimerna ali nepotrebna.

Povečanje števila učinkovin za uporabo po potrebi po opravljenem FTP je delno posledica sprememb v načinu odmerjanja zdravil iz redne uporabe v uporabo po potrebi, delno pa

nepravilnih zapisov na terapevtskem listu o odmerjanju pred FTP (manjka oznaka pp, ki označuje uporabo zdravila po potrebi). Slednje pomeni, da bolnik verjetno ni prejemal pravilnega odmerka zdravila. Klinični farmacevti so v FTP izvidu odmerjanje zdravila po potrebi vedno označili z besedami po potrebi ali oznako pp in dodali tudi časovno komponento in indikacijo (npr. pp na 8 ur ob bolečini).

4.3.2 Število potencialnih interakcij tipa X in D pred in po FTP

V FTP izvidih so klinični farmacevti zapisali 51 potencialnih interakcij tipa X in 309 potencialnih interakcij tipa D, ki so jih zaznali v terapiji bolnikov pred optimizacijo terapije in so se jim zdele dovolj pomembne, da so jih zapisali. Preračunano na posameznega bolnika je to v povprečju pomenilo 0,3 potencialnih interakcij tipa X in 1,8 potencialnih interakcij tipa D. Z ustreznimi intervencijami so klinični farmacevti zmanjšali število potencialnih interakcij tipa X za 45, kar pomeni zmanjšanje za 88,2 % in število potencialnih interakcij tipa D za 208, kar pomeni zmanjšanje za 67,3 %. V terapiji bolnikov po opravljenem FTP je tako bilo 0,03 potencialne interakcije tipa X in 0,6 potencialne interakcije tipa D na posameznega bolnika (Slika 7).



Legenda: FTP-farmakoterapijski pregled

Slika 7: Število potencialnih interakcij tipa X in D pri vključenih bolnikih pred in po FTP

V terapiji pred FTP je pri 40-ih (22,9 %) bolnikih bila prepoznana najmanj 1 potencialna interakcija tipa X in pri 124-ih (70,9 %) bolnikih najmanj 1 potencialna interakcija tipa D. Po pregledu in optimizaciji terapije s strani kliničnih farmacevtov se je število bolnikov s potencialno interakcijo tipa X zmanjšalo na 6 (3,4 %) in število bolnikov s potencialno interakcijo tipa D na 57 (32,6 %). Pred FTP je posamezen bolnik v terapiji imel med 0 in 4 potencialnih interakcij tipa X in med 0 in 11 potencialnih interakcij tipa D. Po FTP se je ta razpon zmanjšal na od 0 do 1 potencialno interakcijo tipa X in na od 0 do 7 potencialnih interakcij tipa D. 41 bolnikov v svoji terapiji pred FTP ni imelo nobene potencialne interakcije tipa X in D; po FTP je število bolnikov brez potencialnih interakcij tipa X in D naraslo na 115.

Velik del optimizacije terapije starostnikov predstavlja zmanjšanje števila potencialnih interakcij v terapiji, kar je kliničnim farmacevtom v naši raziskavi uspelo doseči. To se je izrazilo tudi v povečanju števila bolnikov brez potencialnih interakcij. Nekatere potencialne interakcije so v terapiji bolnikov ostale, a te so bile večinoma klinično nepomembne ali pa je šlo za zdravila, ki so kljub vstopu v potencialne interakcije z drugimi zdravili ključna pri zdravljenju bolnika. Potencialne interakcije so klinični farmacevti odpravili z različnimi ukrepi. Zamenjavo zdravila so klinični farmacevti predlagali npr. v primeru, ko je eno zdravilo povečalo neželene in toksične učinke drugega (potencialna interakcija tipa D med diklofenakom in metamizolom); v primeru, ko je eno zdravilo imelo vpliv na drugo zdravilo zaradi inhibiranja ali induciranja citokromskih izoenzimov (potencialna interakcija tipa D med karbamazepinom in pantoprazolom); v primeru, ko sta obe zdravili imeli enak mehanizem delovanja in je bila zato povečana možnost za nastanek neželenih učinkov (potencialna interakcija tipa D med escitalopramom in trazodonom); v primeru, ko je eno zdravilo zmanjšalo učinek drugega zdravila (potencialna interakcija tipa D med karbamazepinom in atorvastatinom); v primeru, ko je eno zdravilo vplivalo na znižanje koncentracije drugega zdravila (potencialna interakcija tipa D med levotiroksinom in železovim (III) oksidom); in podobno. Klinični farmacevti so predlagali ukinitvev zdravila, kadar je to vstopalo v potencialne interakcije in ni bilo nujne indikacije za zdravilo; so glede na stanje bolnika ocenili, da to zdravilo v njegovi terapiji ni potrebno; je obstajala povečana verjetnost za nastanek neželenih učinkov; je bolnik že prejemal drugo zdravilo z enakim mehanizmom delovanja ali drugo zdravilo namenjeno isti terapiji; je bolnik zdravilo prejemal v nizkih

odmerkih; in drugo. Zdravilo lahko preko induciranja ali inhibiranja citokromskih izoencimov vpliva na metabolizem drugega zdravila in s tem na njegovo učinkovitost. V nekaterih primerih so klinični farmacevti to vrsto potencialne interakcije odpravili s prilagoditvijo odmerka; kadar je metabolizem zdravila bil pospešen, so predlagali zvišanje odmerka tega zdravila (potencialna interakcija tipa D med karbamazepinom in sertralinom) in obratno. V primeru, ko je eno zdravilo imelo vpliv na povečanje koncentracije drugega zdravila, so klinični farmacevti predlagali znižanje odmerka drugega zdravila ali zamenjavo za terapevtsko alternativo, ki v interakcije ne vstopa ali vstopa manj pomembno (potencialna interakcija tipa D med amlodipinom in simvastatinom). Nekaterim potencialnim interakcijam se je bilo moč izogniti s podanim nasvetom o uporabi zdravil. Npr. pri uporabi kalcijevega karbonata je klinični farmacevt glede na druga zdravila priporočal jemanje kalcijevega karbonata opoldan ob kosilu. Klinični farmacevti so podali nasvete tudi glede hkratne uporabe acetilsalicilne kisline in NSAR, kjer se svetuje časovni razmik pri kroničnem jemanju, in sicer vsaj 6 ur pred ali 2 uri po acetilsalicilni kislini. Nekatero potencialne interakcije so se nanašale na določene klinične parametre in pri teh so klinični farmacevti predlagali dodatne klinične preiskave. Najpogostejši primer te vrste potencialnih interakcij je bila povečana verjetnost za podaljšanje QTc intervala. Velikokrat so klinični farmacevti presodili, da določena potencialna interakcija ni klinično pomembna za obravnavanega bolnika, saj se ni klinično izrazila. Tak primer je npr. potencialna interakcija med alopurinolom in ACE zaviralcem, kjer na začetku zdravljenja z alopurinolom obstaja možnost pojava hipersenzitivne reakcije. Kot klinično nepomembne so ocenili tudi potencialne interakcije, ki lahko vodijo v zmanjšanje učinka zdravila, vendar slednje ni bilo opazno v zdravstvenem stanju bolnika.

4.3.3 Povezava med skupnim številom učinkovin in številom bolnikov s potencialnimi interakcijami tipa X in D

Da bi lahko ugotovili, ali obstaja povezava med skupnim številom učinkovin in številom bolnikov s potencialnimi interakcijami tipa X in D, smo bolnike razdelili v 5 razredov glede na število skupnih učinkovin, ki so jih prejeli pred opravljenim FTP. Prvi razred je zajemal od 1 do 5 učinkovin, drugi od 6 do 10, tretji od 11 do 15, četrti od 16 do 20 in peti od 21 do 25. Število bolnikov v posameznem razredu je prikazano v preglednici V. Nadalje smo prešteli število bolnikov v posameznem razredu z zabeleženo vsaj eno

potencialno interakcijo tipa X in D ter izračunali pripadajoče deleže bolnikov glede na celotno število bolnikov v razredu (preglednica V).

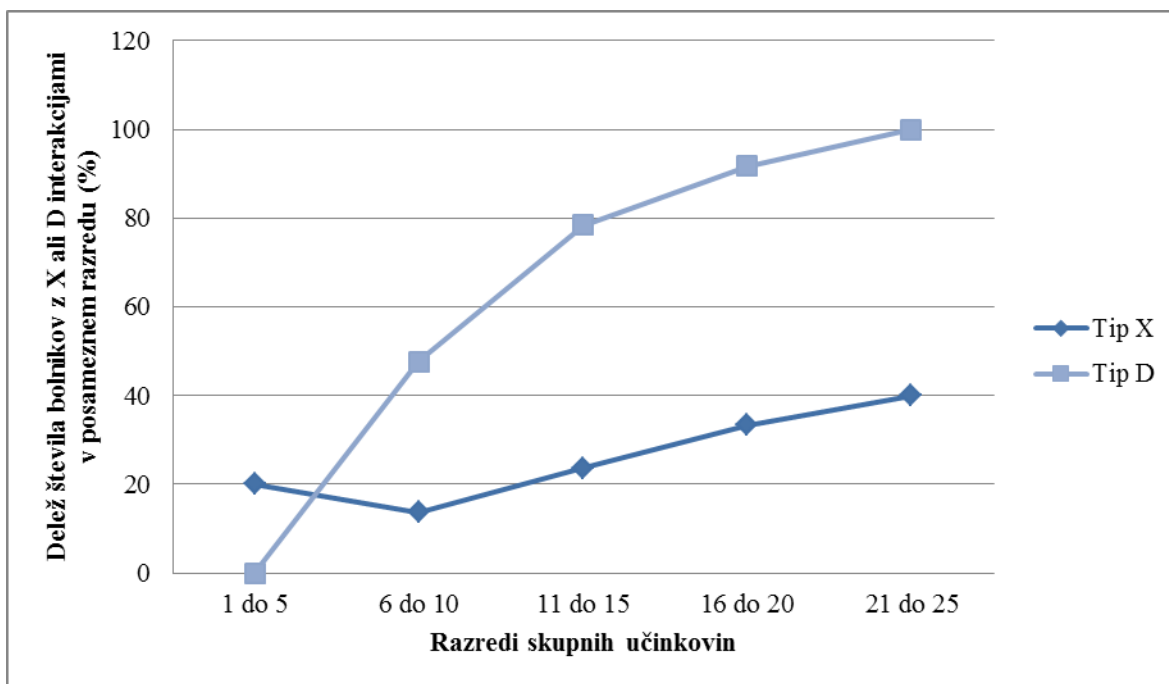
Preglednica V: Število vključenih bolnikov v posameznem razredu glede na število skupnih učinkovin in število vključenih bolnikov s potencialnimi interakcijami tipa X in D s pripadajočimi deleži

Razred (število skupnih ZU)	Število bolnikov v razredu	Število bolnikov z X interakcijo (št. bolnikov z X interakcijo · 100/ št. bolnikov v razredu (%))	Število bolnikov z D interakcijo (št. bolnikov z D interakcijo · 100/ št. bolnikov v razredu (%))
1-5	5	1 (20,0 %)	0 (0 %)
6-10	44	6 (13,6 %)	21 (47,7 %)
11-15	97	23 (23,7 %)	76 (78,4 %)
16-20	24	8 (33,3 %)	22 (91,7 %)
21-25	5	2 (40,0 %)	5 (100,0 %)

Legenda: ZU-zdravilna učinkovina

Ugotovili smo, da je pri večjem številu učinkovin v terapiji večje število bolnikov, ki imajo v terapiji potencialne interakcije tipa X in potencialne interakcije tipa D, kar je razvidno tudi iz grafa, ki smo ga narisali s pridobljenimi podatki (Slika 8). Za statistično potrditev smo izvedli Spearman-ov korelacijski test, s katerim smo dokazali, da je povezava med skupnim številom učinkovin in številom bolnikov s potencialnimi interakcijami tipa X statistično neznačilna ($r=0,130$; $p=0,085$), medtem ko je povezava med skupnim številom učinkovin in številom bolnikov s potencialnimi interakcijami tipa D statistično značilna ($r=0,380$; $p=0,001$).

Bolniki z večjim številom zdravil v terapiji so torej izpostavljeni večjemu tveganju za medsebojno delovanje zdravil, kar potrjujejo tudi druge študije. Tuji strokovnjaki so namreč ugotovili, da se tveganje za razvoj potencialnih interakcij med zdravili povečuje s številom zdravil in pri uporabi 8 ali več zdravil hkrati lahko skoraj s 100 % gotovostjo trdimo, da je med zdravili prisotna vsaj ena potencialna interakcija (14).



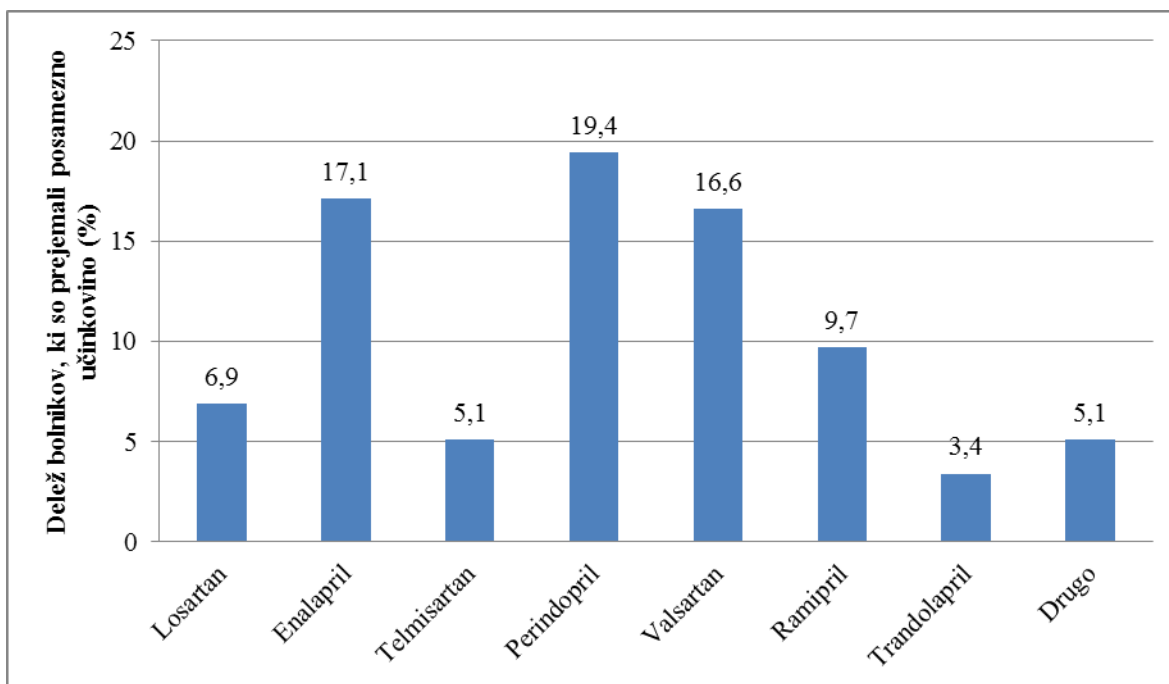
Slika 8: Razredi števila skupnih učinkovin in število vključenih bolnikov s potencialnimi interakcijami tipa X in D izraženo v deležu glede na število bolnikov v celotnem razredu

4.3.4 Uporaba učinkovin s vplivom na določene klinične parametre

109 (62,3 %) bolnikov je prejelo učinkovino iz skupine NSAR. Največ 95 bolnikov, kar predstavlja 54,3 % vseh bolnikov, je prejelo metamizol. Sledila je uporaba diklofenaka s 6,3 % (11 bolnikov), drugih NSAR s 4,6 % (8 bolnikov) in etorikoksiba s 3,4 % (6 bolnikov). 98 bolnikov je uporabljalo posamezno učinkovino, medtem ko je 11 bolnikov uporabljalo 2 različna NSAR. Od 109-ih bolnikov, ki so prejeli učinkovine NSAR, je bilo 45 takšnih, ki so imeli vrednosti oGFR manjše od 60 ml/min, kar je sicer primerljivo z rezultati za celotno populacijo. Kljub temu je dejstvo, da je kar 62,3 % bolnikov v naši raziskavi pred FTP prejelo NSAR in je pri 41,3 % teh bolnikov že bilo izraženo zmanjšano delovanje ledvic glede na oGFR, zaskrbljujoče, saj kaže na neprimerno predpisovanje NSAR starostnikom. Neželeni učinki uporabe NSAR se na ledvicah lahko izrazijo že na začetku zdravljenja ali pa po daljšem času terapije z NSAR. Kar se tiče akutnih ledvičnih odpovedi povzročenih z zdravili, naj bi bili, po podatkih iz literature, NSAR odgovorni za kar 40 % vseh primerov (50). Zato so klinični farmacevti pri FTP v večini primerov svetovali ukinitve učinkovin iz skupine NSAR.

Diuretike je uporabljalo 122 (69,7 %) bolnikov. Skupno so uporabljali 5 različnih učinkovin: furosemid 57 (32,6 %) bolnikov, hidroklorotiazid 33 (18,9 %) bolnikov, indapamid 24 (13,7 %) bolnikov, spironolakton 19 (10,9 %) bolnikov in indapamid 24 (13,7 %) bolnikov. Največ 97 bolnikov je prejelo en diuretik, 22 bolnikov je prejelo 2 različni učinkovini in 3 bolniki so prejeli 3 različne učinkovine. Diuretiki lahko vplivajo na znižanje vrednosti kalija; 11 (9,0 %) bolnikov na terapiji z diuretiki je imelo hkrati znižane vrednosti kalija. Spironolakton je diuretik, ki varčuje s kalijem in tako lahko prispeva k povišanim vrednostim kalija. Med bolniki, ki so prejeli spironolakton, je le 1 (5,3 %) bolnik imel hkrati tudi povišane vrednosti kalija.

Izmed posebej spremljanih skupin učinkovin je največ bolnikov prejelo zdravila za zniževanje krvnega tlaka, saj je 133 (76,0 %) bolnikov prejelo ACE zaviralec ali antagoniste angiotenzina II. 120 bolnikov je uporabljalo eno učinkovino. 13 bolnikov je prejelo dve različni učinkovini, od česar je kar 11 bolnikov prejelo kombinacijo ACE zaviralca in antagonista angiotenzina II, ki ni priporočljiva, saj lahko vodi v zmanjšano delovanje ledvic in/ali jeter. Iz slike 9 je razvidno, da je prevladovala predvsem uporaba 3 učinkovin: perindopril je uporabljalo 34 bolnikov, enalapril 30 bolnikov in valsartan 29 bolnikov; nato so sledile še ostale učinkovine.



Slika 9: Delež vključenih bolnikov, ki so prejeli posamezno učinkovino iz skupine ACE zaviralcev ali skupine antagonistov angiotenzina II

67 (38,3 %) bolnikov se je zdravilo z NSAR sočasno s kombinacijo diuretika in ACE zaviralca, kar lahko predstavlja nevarnost za akutno ledvično odpoved. Za takšno diagnozo so značilne povišane vrednosti kreatinina in kalija ter znižane vrednosti natrija (40), ki pa jih nismo našli pri nobenem bolniku s trojno kombinacijo omenjenih učinkovin. Poleg tega, pri hkratni uporabi NSAR in ACE zaviralca, diuretika ali blokatorja beta receptorjev, NSAR izniči terapevtski učinek teh zdravil, kar lahko vodi v poslabšanje bolezni, ki se zdravijo z omenjenimi zdravili.

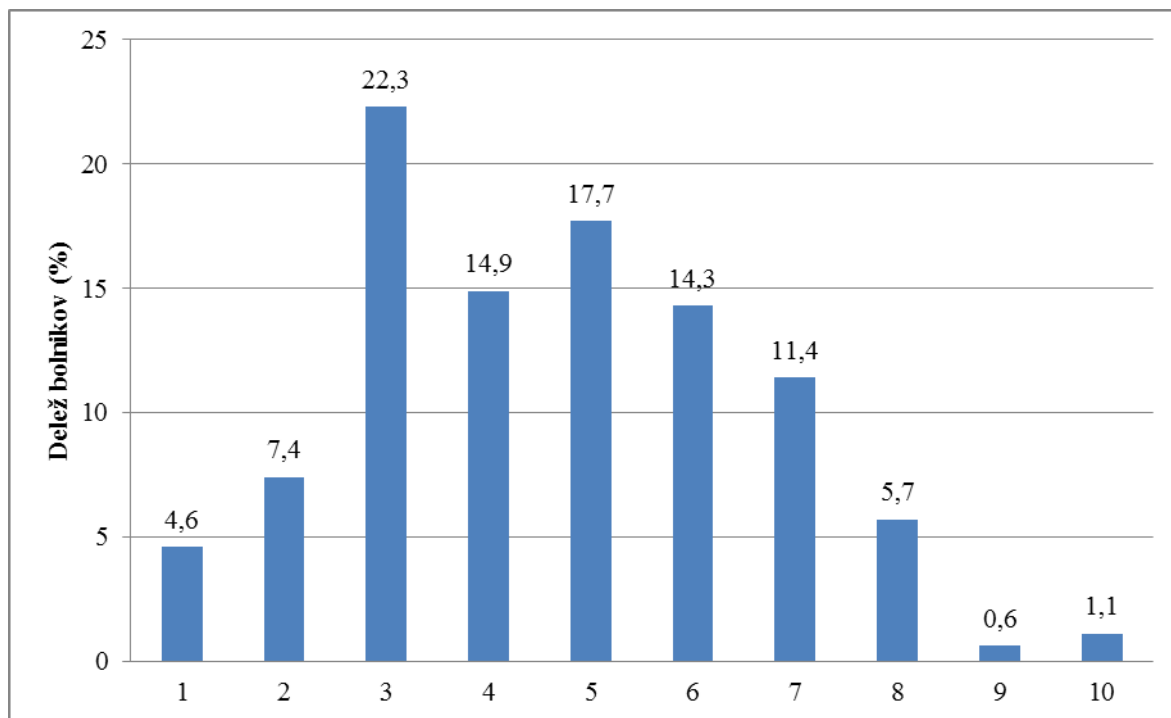
4.4 Intervencije kliničnih farmacevtov

V letih 2014 do 2016 so izvide FTP pisali trije klinični farmacevti. Največ 132 FTP izvidov je napisal klinični farmacevt I, sledil je klinični farmacevt II z napisanimi 40-imi FTP izvidi in nazadnje klinični farmacevt III, ki je izdal 3 FTP izvide.

4.4.1 Intervencija

V treh letih so klinični farmacevti v 175-ih FTP izvidih predlagali 809 intervencij, kar je v povprečju znašalo 4,6 intervencije na bolnika. Za optimizacijo terapije vsakega bolnika je bila predlagana najmanj 1 in največ 10 intervencij. Pri največ 39 (22,3 %) bolnikih so bile

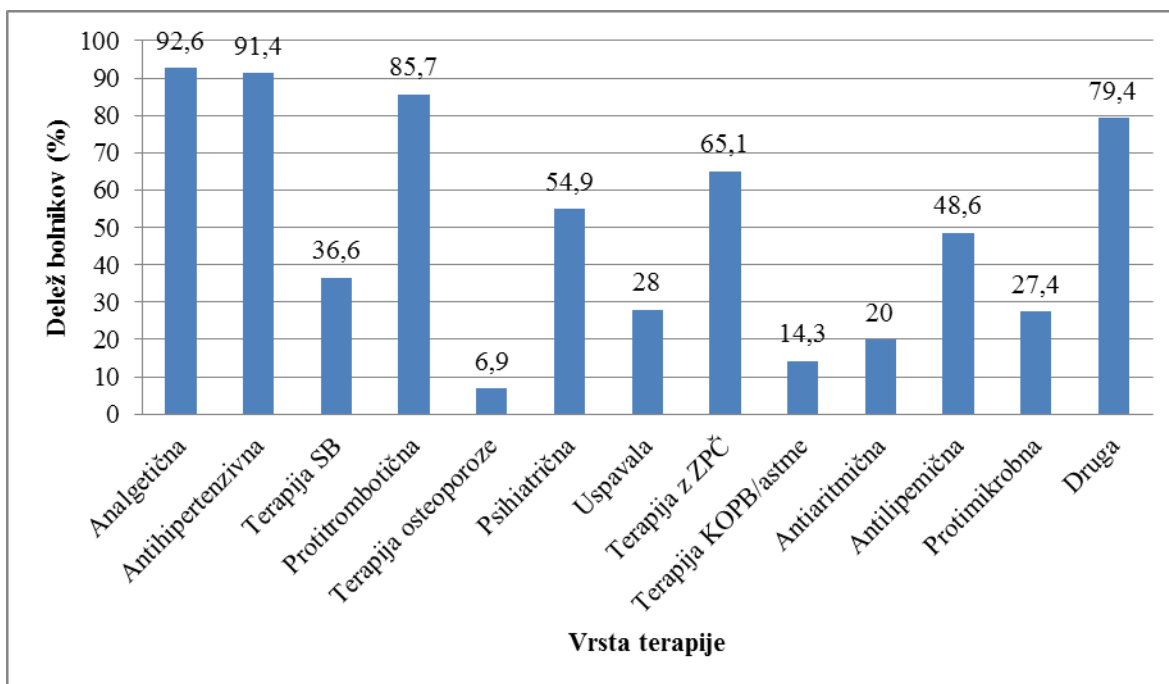
predlagane 3 intervencije. Porazdelitev števila intervencij na bolnika je prikazana na sliki 10.



Slika 10: Delež vključenih bolnikov glede na število predlaganih intervencij za optimizacijo terapije

Pri vsakem bolniku v naši raziskavi so klinični farmacevti svetovali najmanj 1 ukrep, v povprečju pa 4,6 ukrepov, glede optimizacije terapije z zdravili. Ne glede na to, ali gre za ukinitvev, zamenjavo ali uvedbo zdravila, spremembo odmerka ali odmernega intervala, ali nasvet glede pravilne uporabe zdravila, glede sočasne uporabe z drugimi zdravili, glede pomembnosti spremljanja določenih kliničnih parametrov ipd., lahko klinični farmacevti s svojim delom pripomorejo k bolj učinkoviti, varni in pravilni rabi zdravil.

V tem koraku smo lahko ugotovili delež bolnikov, ki so se zdravili z določeno vrsto terapije. Več kot 90 % bolnikov je prejelo zdravila za zdravljenje bolečine (162 oz. 92,6 % bolnikov) in zdravila za zdravljenje hipertenzije (160 oz. 91,4 % bolnikov). Sledili so protitrombotiki (150 oz. 85,7 % bolnikov), druga terapija (139 oz. 79,4 %), zaviralci protonske črpalke (114 oz. 65,1 % bolnikov) in psihiatrična zdravila (96 oz. 54,9 % bolnikov). Ostalo terapijo je prejela manj kot polovica bolnikov (Slika 11).

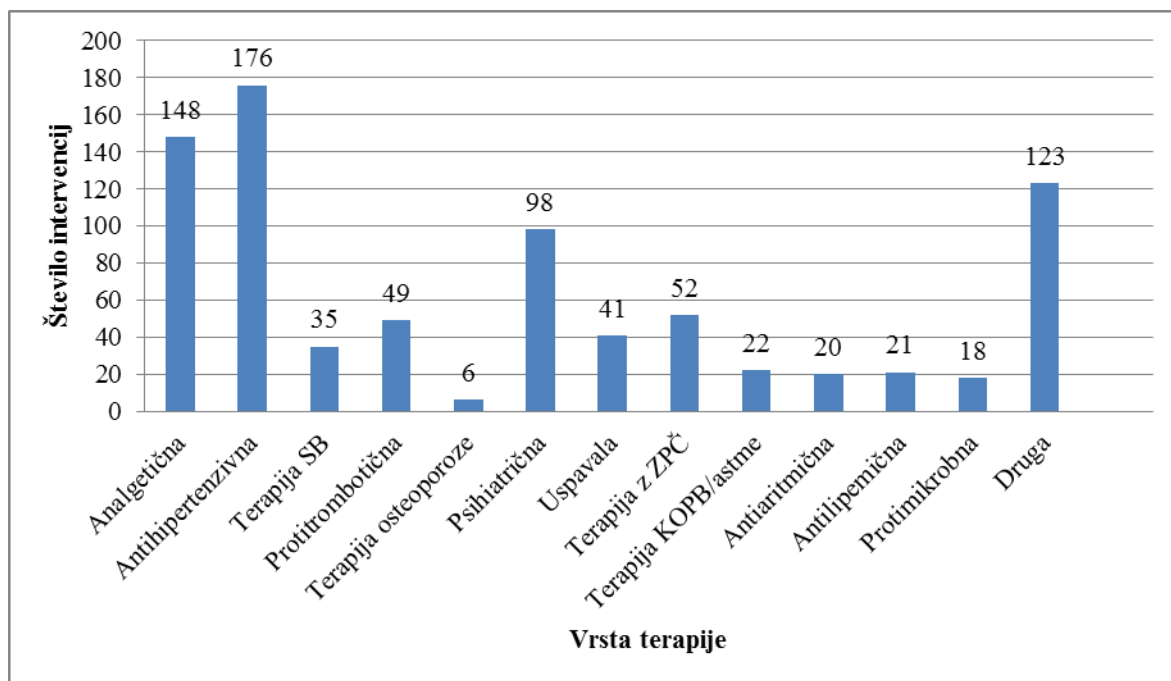


Legenda: KOPB-kronična obstruktivna pljučna bolezen, SB-sladkorna bolezen, ZPČ-zaviralec protonske črpalke

Slika 11: Delež vključenih bolnikov, ki so prejeli določeno vrsto terapije

Rezultate smo primerjali s podatki o porabi zdravil v Sloveniji (50). V Sloveniji so osebam starim 50 let in več najpogosteje predpisana zdravila za bolezni srca in ožilja (50), kamor spadajo zdravila, ki smo jih v naši raziskavi razvrstili med antihipertenzivno, antilipemično in antiaritmično terapijo. Glede na število bolnikov z omenjenimi terapiji lahko rečemo, da je tudi v naši raziskavi največ bolnikov prejelo zdravila za bolezni srca in ožilja. Nadalje so po podatkih NIJZ med pogostejše predpisanimi zdravili v starostni skupini starejših od 60 let, poleg zdravil za bolezni srca in ožilja (skupina C), še zdravila z delovanjem na živčevje (skupina N), zdravila za bolezni prebavil in presnove (skupina A) ter zdravila za bolezni krvi in krvotvornih organov (skupina B) (50). Tudi v naši raziskavi so se med najpogostejšo terapijo uvrščala zdravila iz naštetih skupin, saj je veliko bolnikov prejelo psihiatrična zdravila in uspavala iz skupine N, zaviralce protonske črpalke iz skupine A in protitrombotična zdravila iz skupine B. Kar 92,6 % bolnikov v naši raziskavi je prejelo tudi analgetično terapijo. Razlog za tako velik delež bolnikov z zdravili za zdravljenje bolečine je v tem, da je bila večina bolnikov v naši raziskavi hospitaliziranih na kirurškem in ortopedskem oddelku. Veliko teh bolnikov je bilo operiranih, kar zahteva analgetično terapijo, so bili hospitalizirani zaradi padca in so zato imeli bolečine ali pa je bila že sam vzrok hospitalizacije bolečina.

Številčno največ 176 intervencij je bilo predlaganih v terapiji z antihipertenzivi. Na drugem mestu je s 148-imi predlaganimi intervencijami analgetična terapija, sledita druga terapija s 123-imi intervencijami in psihiatrična terapija z 98-imi intervencijami. Pri drugih vrstah terapije je bilo predlaganih bistveno manj intervencij; najmanj 6 pri terapiji osteoporozе (Slika 12).



Legenda: KOPB-kronična obstruktivna pljučna bolezen, SB-sladkorna bolezen, ZPČ-zaviralec protonske črpalke

Slika 12: Število intervencij glede na vrsto terapije

Število predlaganih intervencij pri vsaki vrsti terapije je tako približno sorazmerno glede na število bolnikov, ki so se z določeno terapijo zdravili. Nekoliko večje odstopanje je moč opaziti pri protitrombotični in antilipemični terapiji, kjer je število predlaganih intervencij relativno majhno glede na delež bolnikov, ki so ta zdravila prejeli.

Za vsako vrsto terapije posebej smo preverili, pri kolikih bolnikih so klinični farmacevti v FTP izvidu predlagali intervencijo. Pri izračunu deleža bolnikov smo upoštevali le bolnike, ki so določeno vrsto terapije dejansko prejeli. Klinični farmacevti so največkrat predlagali intervencijo pri bolnikih z analgetično terapijo (79,6 % bolnikov), psihiatrično terapijo (79,2 % bolnikov) in terapijo z uspavali (77,6 % bolnikov). Sledile so intervencije pri bolnikih z antihipertenzivno terapijo (73,1 %), terapijo KOPB/astme (68,0 %), drugo terapijo (65,5 %), antiaritično terapijo (51,4 %), terapijo osteoporozе (50,0 %), terapijo

sladkorne bolezni (45,3 %), terapijo z ZPČ (44,7 %), protimikrobno terapijo (33,3 %) in protitrombotično terapijo (30,0 %). Najmanjkrat so posegli v antilipemično terapijo, saj so predlagali intervencijo le pri 23,5 % bolnikov, ki so prejeli to vrsto terapije. Klinični farmacevti so torej največkrat predlagali spremembe v terapiji bolnikov, ki so prejeli zdravila za zdravljenje bolečine, psihiatrična zdravila in uspavala, saj so predlagali intervencije za optimizacijo zdravljenja s temi zdravili pri več kot treh četrtinah bolnikov z omenjenimi terapijami. Na tem mestu velja še posebej izpostaviti psihiatrična zdravila in uspavala, katerih neprimerna raba ali neustrezno vodenje terapije lahko povzročita posebne probleme pri starostnikih, saj gre za zdravila, ki lahko povzročijo odvisnost, pogosteje vstopajo v potencialne interakcije z drugimi zdravili in so razlog številnih neželenih učinkov zdravil. Tudi naši rezultati opozarjajo na to, da je obravnavi starejših bolnikov s psihiatrično terapijo in uspavali potrebno posvetiti več pozornosti in da je potrebno izboljšati kakovost predpisovanja na tem področju.

4.4.2 Vrsta intervencije

V preglednici VI so zbrani podatki o tem, koliko ukinitov zdravil, zamenjav zdravil, uvedb zdravil, sprememb odmerka/odmernega intervala in nasvetov glede na vrsto terapije so podali klinični farmacevti. Največ 43,9 % ukinitov zdravil je bilo pri psihiatrični terapiji in najmanj 5,0 % pri antiaritmčni terapiji, največ 53,4 % zamenjav zdravil je bilo pri analgetični terapiji in najmanj 6,5 % pri drugi terapiji, največ 22,0 % uvedb zdravil je bilo pri terapiji z uspavali in najmanj 3,8 % pri terapiji z ZPČ, največ 42,9 % sprememb odmerka/odmernega intervala je bilo pri terapiji sladkorne bolezni in najmanj 9,1 % pri terapiji KOPB/astme ter največ 70,0 % nasvetov kliničnega farmacevta je bilo podanih pri antiaritmčni terapiji in najmanj 7,3 % pri terapiji z uspavali. Vse intervencije so bile predlagane pri vseh vrstah terapije, razen pri terapiji osteoporoze, kjer ni bilo nobene uvedbe zdravila in spremembe odmerka/odmernega intervala ter pri antiaritmčni terapiji, kjer ni bilo nobene zamenjave zdravila (preglednica VI). Pri izračunu deležev smo kot 100 % upoštevali število intervencij pri posamezni vrsti terapije, ki so prikazane na sliki 12.

Preglednica VI: Število posameznih vrst intervencij glede na vrsto terapije

Vrsta terapije	Vrsta intervencije				
	Ukinitev	Zamenjava	Uvedba	Sprememba odmerka/odmernega intervala	Nasvet
Analgetična	23 (15,5 %)	79 (53,4 %)	9 (6,1 %)	18 (12,2 %)	19 (12,8 %)
Antihipertenzivna	26 (14,8 %)	38 (21,6 %)	15 (8,5 %)	66 (37,5 %)	31 (17,6 %)
Terapija SB	7 (20,0 %)	4 (11,4 %)	2 (5,7 %)	15 (42,9 %)	7 (20,0 %)
Protitrombotična	5 (10,2 %)	11 (22,4 %)	6 (12,2 %)	9 (18,4 %)	18 (36,7 %)
Terapija osteoporoze	1 (16,7 %)	2 (33,3 %)	/	/	3 (50,0 %)
Psihiatrična	43 (43,9 %)	15 (15,3 %)	6 (6,1 %)	22 (22,4 %)	12 (12,2 %)
Uspavala	11 (26,8 %)	6 (14,6 %)	9 (22,0 %)	12 (29,3 %)	3 (7,3 %)
Terapija z ZPČ	21 (40,4 %)	8 (15,4 %)	2 (3,8 %)	16 (30,8 %)	5 (9,6 %)
Terapija KOPB/astme	7 (31,8 %)	6 (27,3 %)	3 (13,6 %)	2 (9,1 %)	4 (18,2 %)
Antiaritmična	1 (5,0 %)	/	1 (5,0 %)	4 (20,0 %)	14 (70,0 %)
Antilipemična	5 (23,8 %)	8 (38,1 %)	1 (4,8 %)	5 (23,8 %)	2 (9,5 %)
Protimikrobna	2 (11,1 %)	5 (27,8 %)	1 (5,6 %)	4 (22,2 %)	6 (33,3 %)
Druga	39 (31,7 %)	8 (6,5 %)	20 (16,3 %)	26 (21,1 %)	30 (24,4 %)

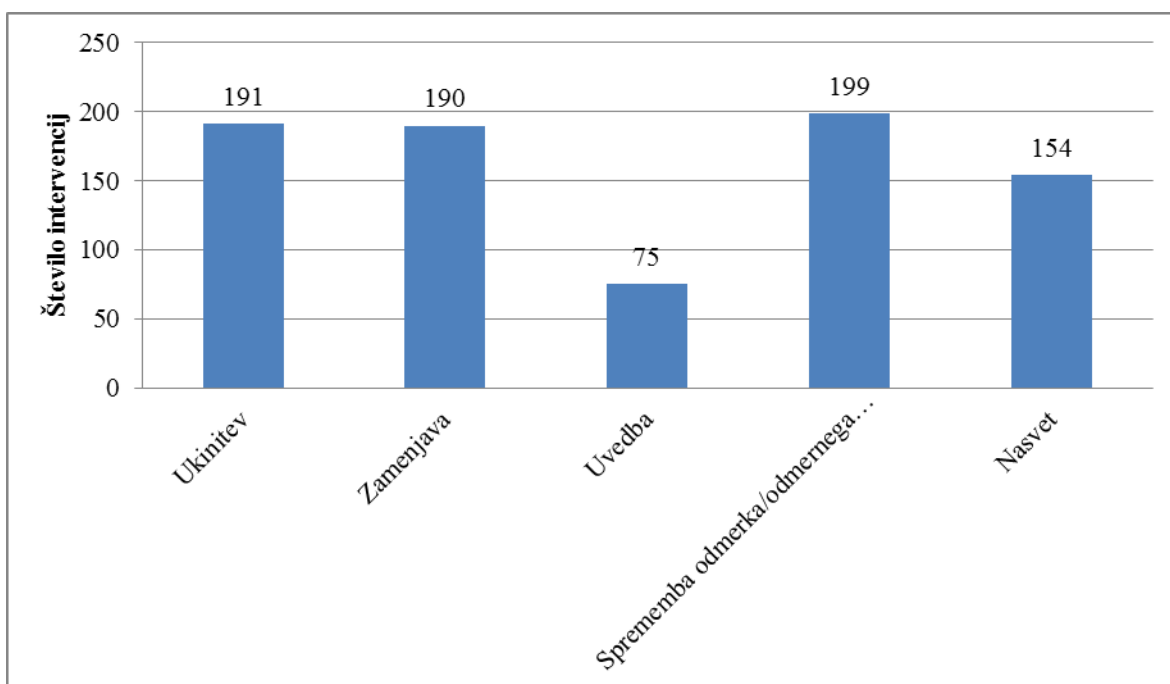
Legenda: KOPB-kronična obstruktivna pljučna bolezen, SB-sladkorna bolezen, ZPČ-zaviralec protonske črpalke

Ukinitev zdravila je bila največkrat predlagana pri psihiatrični terapiji. Razlogi za to so, da so bila nekaterim bolnikom psihiatrična zdravila predpisana brez jasne indikacije, da je veliko bolnikov prejelo več psihiatričnih zdravil hkrati in da je veliko teh zdravil neprimernih za uporabo pri starostnikih. Klinični farmacevti so se velikokrat odločili tudi za ukinitev terapije z ZPČ, saj ob odsotnosti kislinsko pogojenih boleznih in zdravil, zaradi katerih bi bila potrebna zaščita želodčne sluznice z ZPČ, ni bilo jasne indikacije za njihovo nadaljnjo uporabo. Ukinitev zdravila je poleg psihiatrične in terapije z ZPČ prevladovala še pri terapiji KOPB/astme in drugi terapiji. Največ zamenjav zdravil je bilo predlaganih pri analgetični terapiji. Ta podatek lahko povežemo z velikim številom bolnikov, ki so pred FTP prejeli NSAR, saj so klinični farmacevti najpogosteje svetovali ravno zamenjavo

teh učinkovin za analgetike, ki so za starostnike bolj primerni. V terapiji bolnikov so bile pogosto prisotne potencialne interakcije med tramadolom in drugimi zdravili; iz tega razloga so klinični farmacevti namesto zdravil, ki vsebujejo tramadol, svetovali zdravljenje z drugim analgetikom. Zaradi potencialnih interakcij so zamenjave zdravil prevladovale tudi pri antilipemični terapiji. Procentualno največkrat je bilo v terapijo na novo uvedeno uspavalno. Pri 9-ih bolnikih so klinični farmacevti zaradi težav s spanjem predlagali uvedbo zdravila. Uvedba enega zdravila je bila predlagana pri antiaritmični, antilipemični in protimikrobni terapiji. Pri zdravilih za zdravljenje sladkorne bolezni in antihipertenzivih lahko klinični farmacevti dokaj enostavno ocenijo ustreznost odmerka in odmernega intervala zdravila v smislu učinkovitosti terapije na podlagi vrednosti kliničnih parametrov. Tako so klinični farmacevti zaradi nezadostne učinkovitosti terapije (previsoke vrednosti glukoze, previsoke vrednosti krvnega tlaka ali nihanje krvnega tlaka) ali pa zaradi nepravilnega odmerjanja, pri obravnavi bolnikov z omenjenima vrstama terapije največkrat predlagali spremembo odmerka in/ali odmernega intervala. Upoštevajoč ostale vrste intervencije so bile tudi pri terapiji z uspavali v največji meri predlagane spremembe v odmerku/odmernem intervalu. Klinični farmacevti so pri uporabi uspaval za starostnike svetovali uporabo nizkih odmerkov in način odmerjanja po potrebi. Spremembo v načinu odmerjanja iz redne uporabe v uporabo po potrebi so velikokrat svetovali tudi pri analgetikih. Nasveti, ki so jih klinični farmacevti podali v FTP izvidih, niso nič manj pomembni od prej naštetih intervencij in imajo lahko prav tako velik vpliv na potek zdravljenja z zdravili. Gre za nasvete o zdravilih, za podajanje katerih je klinični farmacevt najbolj kompetentna oseba. Če naštejemo nekaj pomembnejših nasvetov: jemanje zdravil pred/med/po obroku, kar lahko vpliva na absorpcijo in učinkovitost nekaterih zdravil, jemanje zdravil v določenem delu dneva zaradi mehanizma delovanja ali v izogib pojava neželenih učinkov, nasvet glede postopnega ukinjanja ali uvajanja zdravil, sočasne uporabe z ostalimi zdravili, ipd. Vrste terapij, pri katerih so med predlaganimi intervencijami prevladovali nasveti kliničnih farmacevtov, so bile protitrombotična, antiaritmična, protimikrobna terapija in terapija osteoporoze.

Skupno je tako bilo predlaganih 191 ukinitvev zdravil (23,6 % vseh intervencij), 190 zamenjav zdravil (23,5 % vseh intervencij), 75 uvedb zdravil (9,3 % vseh intervencij), 199 sprememb odmerkov/odmernih intervalov (24,6 % vseh intervencij) in 154 nasvetov (19,0 % vseh intervencij) (Slika 13). V povprečju to pomeni 1,1 ukinitvev zdravila, 1,1 zamenjavo

zdravila, 0,4 uvedb zdravila, 1,1 spremembo odmerka/odmernega intervala in 0,9 nasvetov na posameznega bolnika.



Slika 13: Število posameznih vrst intervencij neodvisno od vrste terapije

Od vseh intervencij so klinični farmacevti predlagali največ sprememb v odmerku ali odmernem intervalu, ukinitev zdravil, zamenjav zdravil, sledi število podanih nasvetov; najmanj je bilo podanih predlogov za uvedbo novih zdravil. Podobne rezultate je dala raziskava izvedena na geriatričnem oddelku belgijske bolnišnice, v kateri so klinični farmacevti najpogosteje predlagali spremembo odmerka, ukinitev zdravila ali zamenjavo zdravila (38). Naši rezultati kažejo na pomen vključenosti kliničnega farmacevta pri zdravljenju starostnikov, saj je bila pri terapiji vsakega bolnika predlagana v povprečju 1,1 ukinitev zdravila, 1,1 zamenjava zdravila, 1,1 sprememba odmerka/odmernega intervala in 0,9 nasveta. S takšnimi intervencijami lahko klinični farmacevti pripomorejo k boljši optimizaciji terapije za posameznega bolnika, pa tudi k bolj racionalni porabi zdravil v Sloveniji.

Preverili smo število različnih vrst intervencij glede na vrsto terapije, ki so bile zapisane v FTP izvidu posameznega bolnika. Pri vseh vrstah terapije je najpogosteje bila predlagana 1 intervencija. Najpogostejši je bil razpon od 0 do 2 intervenciji. Največji razpon od 0 do 4

intervencije smo zabeležili pri antihipertenzivni in psihiatrični terapiji. Pri zdravljenju osteoporoze je pri vseh bolnikih s to terapijo bila predlagana 1 intervencija. Kot smo že omenili, so bolniki pogosto prejeli več psihiatričnih zdravil, zaradi česar je bila takšna terapija bolj kompleksna in je bilo za ureditev terapije potrebnih več različnih vrst intervencij. Enako velja za antihipertenzivno terapijo, kjer je število zdravil v terapiji posameznega bolnika večje, saj tako narekujejo smernice za zdravljenje hipertenzije.

4.4.3 Upoštevanje intervencij s strani zdravnika

Zanimalo nas je, v koliko primerih so zdravniki upoštevali intervencije, ki so jih v FTP izvidu predlagali klinični farmacevti. Pri primerjavi upoštevanja intervencij glede na vrsto terapije v preglednici VII vidimo, da je najvišja dosežena stopnja upoštevanja znašala 64,5 % pri psihiatrični terapiji; sledi protimikrobna terapija z 62,5 % upoštevanjem intervencij. Intervencije pri vseh ostalih vrstah terapije so bile upoštewane v manj kot 60,0 %. Najmanj predlaganih intervencij so zdravniki upoštevali pri terapiji osteoporoze, kjer so sprejeli 33,3 % predlaganih intervencij. Največje neupoštevanje intervencij je bilo pri terapiji KOPB/astme, saj je stopnja neupoštevanja znašala 41,2 %. V terapiji KOPB/astme je bilo hkrati tudi največje 5,9 % delno upoštevanje intervencij s strani zdravnikov (preglednica VII).

Preglednica VII: Upoštevanje intervencij s strani zdravnika glede na vrsto terapije

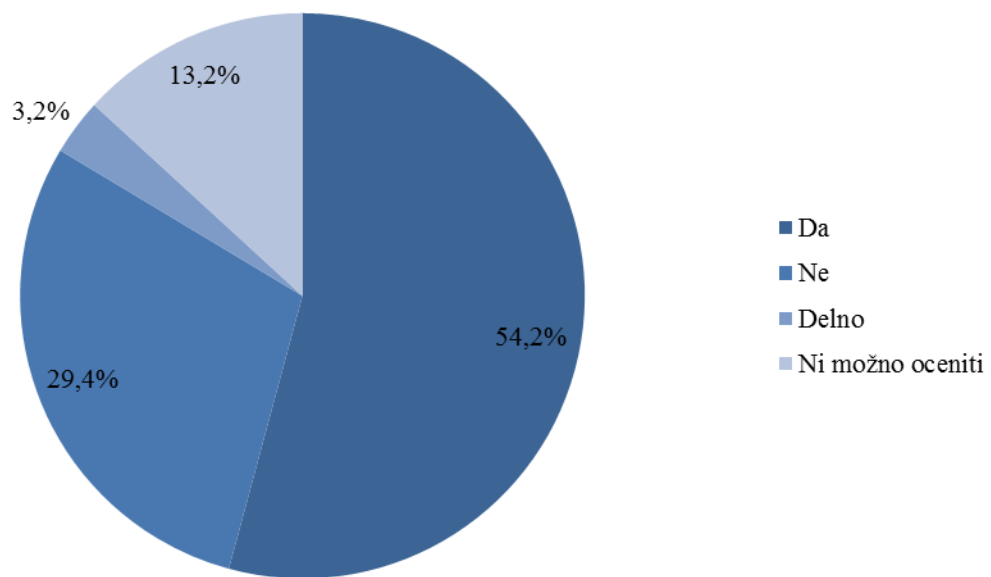
Vrsta terapije	Upoštevanje intervencij			
	Da	Ne	Delno	Ni možno oceniti
Analgetična	70 (54,3 %)	33 (25,6 %)	7 (5,4 %)	19 (14,7 %)
Antihipertenzivna	61 (52,1 %)	43 (36,8 %)	4 (3,4 %)	9 (7,7 %)
Terapija SB	12 (41,4 %)	10 (34,5 %)	1 (3,4 %)	6 (20,7 %)
Protitrombotična	23 (51,1 %)	9 (20,0 %)	2 (4,4 %)	11 (24,4 %)
Terapija osteoporoze	2 (33,3 %)	2 (33,3 %)	/	2 (33,3 %)
Psihiatrična	49 (64,5 %)	20 (26,3 %)	3 (3,9 %)	4 (5,3 %)
Uspavala	20 (52,6 %)	11 (28,9 %)	/	7 (18,4 %)
Terapija z ZPČ	27 (52,9 %)	17 (33,3 %)	1 (2,0 %)	6 (11,8 %)
Terapija KOPB/astme	7 (41,2 %)	7 (41,2 %)	1 (5,9 %)	2 (11,8 %)
Antiaritmična	10 (55,6 %)	5 (27,8 %)	/	3 (16,7 %)
Antilipemična	10 (50,0 %)	6 (30,0 %)	/	4 (20,0 %)

Protimikrobna	10 (62,5 %)	4 (25,0 %)	/	2 (12,5 %)
Druga	53 (58,2 %)	25 (27,5 %)	2 (2,2 %)	11 (12,1 %)

Legenda: KOPB-kronična obstruktivna pljučna bolezen, SB-sladkorna bolezen, ZPČ-zaviralec protonske črpalke

Glede na že omenjeno problematiko predpisovanja psihiatričnih zdravil pri starostnikih je zelo pomembno, da je bil največji delež predlaganih intervencij kliničnih farmacevtov sprejet ravno pri tej vrsti terapije. Velik odstotek upoštevanosti kliničnih farmacevtov pri protimikrobni terapiji je verjetno povezan s tem, da so zdravniki največkrat prosili kliničnega farmacevta za specifičen nasvet glede uporabe protimikrobnih zdravil, torej praviloma ni bil problem v neoptimalni terapiji, ki bi jo klinični farmacevt opazil tekom FTP. Kar se tiče terapije KOPB in astme, so klinični farmacevti velikokrat ugotovili uporabo zdravil brez jasne indikacije ali nepravilno uporabo zdravil v smislu razlikovanja med zdravili za preprečevanje bolezni in zdravili namenjenimi uporabi ob poslabšanju bolezni. Predlagali so ustrezne intervencije, saj neustrezna uporaba zdravil v tem primeru vodi v neurejenost bolezni; vendar je bil delež neupoštevanja intervencij najvišji ravno pri tej vrsti terapije. Velikokrat namreč zdravniki ne želijo posegati v kronično terapijo z zdravili pri bolniku, ki je sami niso predpisali in za katero ocenijo, da tudi neustrezno jemanje ne bo povzročilo večje škode tekom hospitalizacije. Tudi iz tega vidika velikokrat kljub opozorilu kliničnega farmacevta določene nasvete ne upoštevajo oz. pustijo terapijo enako kot je bila že pred hospitalizacijo.

Neodvisno od vrste terapije, so zdravniki v celoti upoštevali 54,2 % primerov intervencij in delno upoštevali 3,2 % primerov intervencij. 29,4 % primerov intervencij niso upoštevali. V 13,2 % primerov upoštevanja intervencij nismo mogli oceniti (Slika 14).



Slika 14: Upoštevanje intervencij s strani zdravnika neodvisno od vrste terapije

54,2 % upoštevanje intervencij se ujema z rezultati drugih evropskih raziskav, saj so v belgijski raziskavi ugotovili 53,6 % upoštevanost (38) in v irski raziskavi 54,8 % upoštevanost intervencij s strani zdravnikov (51). Strokovnjaki v irski raziskavi navajajo tudi podatek o deležu upoštevanosti intervencij kliničnih farmacevtov v drugih raziskavah, ki znaša od 40 % do 90 %. Pri preučitvi teh podatkov so ugotovili, da je bila upoštevanost večja, kadar je bil klinični farmacevt vključen v multidisciplinarni tim ali bil prisoten na obhodih na oddelku. Nižje odstotke upoštevanosti so opazili v raziskavah, pri katerih so klinični farmacevti svoje predloge o optimizaciji terapije podajali v pisni obliki (51). Te ugotovitve je mogoče povezati tudi z rezultati naše raziskave, ki so bili bližje spodnji meji, saj so klinični farmacevti predloge za spremembo terapije podajali pisno v obliki izvida FTP in le občasno tudi ustno predali nasvete zdravnikom osebno. Včasih se še vedno zgodi, da izvida zdravnik ne vidi oz. se mu ga ne preda s strani negovalnega osebja takoj ob naslednji viziti, kasneje pa se pozabi. Klinični farmacevti v Splošni bolnišnici pa imajo dnevne vizite po različnih odsekih, zato so le redko dva dni zapored prisotni na istem odseku, kjer potem težje opozorijo na zapisane izvide. Klinični farmacevti so se tega problema zavedali, zato so v Splošni bolnišnici Murska Sobota kot odgovor na to uvedli zapis izvida FTP v računalniški sistem. Ta možnost je bila pridobljena po koncu obdobja

zbiranja podatkov za našo raziskavo, sicer predvidevamo, da bi ta izboljšava pripomogla k boljšim rezultatom upoštevanosti kliničnih farmacevtov. Nekajkrat smo opazili nedoslednost pri prepisovanju terapije na drugi terapevtski list. Šlo je za primere, ko je zdravnik prebral izvid FTP, sprejel odločitev o prilagoditvi terapije in to zabeležil na terapevtskem listu, vendar so pri prepisu terapije na drug terapevtski list te spremembe bile spregledane in je bolnik dalje prejemal svojo staro terapijo. Nepotrebni se zdijo primeri, v katerih so zdravniki v celoti spregledali ali zanemarili predlagane intervencije in nasvete kliničnih farmacevtov in s tem bolnikom odklonili možnost za bolj optimalno zdravljenje z zdravili. Kot takšne lahko navedemo primere, kjer je bila terapija na terapevtskem listu prilagojena po priporočilih kliničnega farmacevta, v odpustnem pismu pa te spremembe niso bile navedene ali je bilo celo zapisano, da naj bolnik prejema enako terapijo kot pred hospitalizacijo. Kot neupoštevanje kliničnih farmacevtov smo sicer šteli tudi primere, kjer terapija ni bila spremenjena ne na terapevtskem listu in ne v odpustnem pismu, čeprav v takšnih primerih nismo mogli vedeti z gotovostjo, ali je zdravnik izvid FTP iz zgoraj omenjenih razlogov sploh prejel. Vsekakor moramo poudariti pomembnost sodelovanja med zdravniki in kliničnimi farmacevti v korist bolnikov, ki ga je na podlagi naših rezultatov moč še izboljšati. Vendar se nam zdi, da so nizki rezultati v večji meri posledica nezadostne komunikacije in nepotrebnih napak (zdravnik izvida FTP ne dobi v roke, napake pri prepisovanju terapevtskih listov in pisanju odpustnih pisem) kot same neupoštevanosti kliničnih farmacevtov.

4.4.4 Sprememba v stanju bolnika po FTP

Kot del evalvacije intervencij kliničnih farmacevtov nas je zanimalo, kakšen vpliv so imele predlagane spremembe v terapiji na dejansko stanje bolnikov, torej ali je po opravljenem FTP prišlo do izboljšanja stanja, poslabšanja stanja, ni bilo spremembe v stanju ali pa spremembe v stanju ni bilo možno oceniti. Tega smo se lotili tako, da smo primerjali vrednosti kliničnih parametrov in druge opise stanj primerne za posamezno vrsto terapije pred in po opravljenem FTP. Vendar smo pri analizi podatkov ugotovili, da ocene o vplivu FTP na stanje bolnikov pravzaprav ne moremo podati, saj v kar 77,7 % primerov spremembe v stanju zaradi pomanjkanja podatkov ni bilo možno oceniti. Razlog za to je, da klinični parametri niso bili vedno izmerjeni pred in po FTP ali ker nismo imeli na voljo podatkov o drugih parametrih ustreznih za ocenjevanje učinkovitosti terapije. Menimo, da

bi bilo v ta namen potrebno načrtovati prospektivno raziskavo, kjer bi bilo ob pomanjkanju podatkov možno ukrepati v smislu naročanja dodatnih testov in preiskav. Dodaten razlog za izvedbo prospektivne raziskave je, da učinka vseh zdravil na stanje bolnika ni možno ovrednotiti na podlagi kliničnih parametrov, ampak obstajajo druga merila, pri katerih je potrebno sodelovanje bolnika.

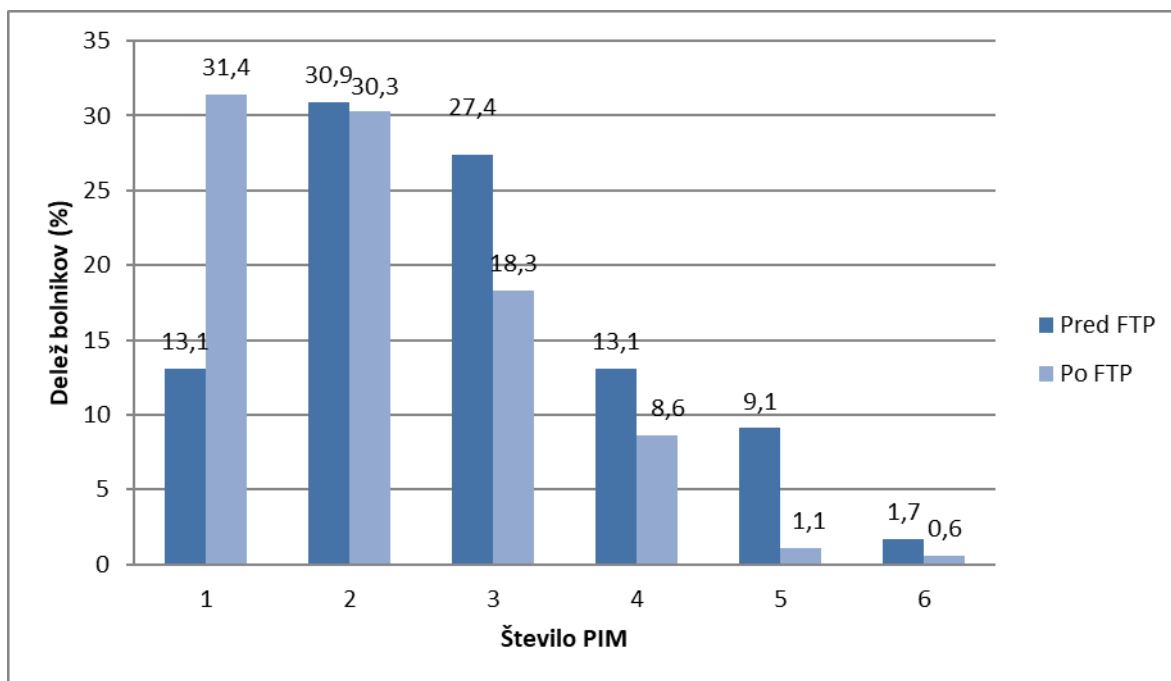
4.4.5 Napotitev k specialistu

Preverili smo, pri kolikih bolnikih so klinični farmacevti predlagali napotitev k specialistu določene stroke za pregled določene terapije in ugotovili, da so to storili pri 19-ih bolnikih, kar predstavlja 10,9 % vseh bolnikov. Napotitev k specialistu smo obravnavali kot intervencijo in sicer kot nasvet, ki so ga podali klinični farmacevti. V primeru takšnega nasveta so klinični farmacevti v FTP izvidu podali svoje predloge za spremembo terapije, toda ocenili, da je pred ukrepanjem potrebno še dodatno mnenje specialista.

4.5 Potencialno manj primerna zdravila za starostnike

4.5.1 Število PIM z EU(7)-PIM liste pred in po FTP

V terapiji pred opravljenim FTP smo pri vseh 175-ih bolnikih našeli 465 PIM, ki se nahajajo na EU(7)-PIM listi. V povprečju je to pomenilo 2,7 PIM na posameznega bolnika. Število PIM v terapiji posameznega bolnika se je gibalo med 0 in 6. Pri 108-ih (61,7 %) bolnikih so klinični farmacevti ukrepali v smislu odprave PIM. Intervencij za odpravo PIM niso predlagali pri 59-ih (33,7 %) bolnikih; pri 8-ih (4,6 %) bolnikih pa ukrepanje ni bilo potrebno, saj ti v terapiji niso imeli nobenega PIM. Tako so klinični farmacevti z opravljenimi FTP izločili 132 PIM, kar je pomenilo 28,4 % zmanjšanje števila PIM. To se je zmanjšalo na 333 oz. v povprečju 1,9 PIM na posameznega bolnika. Razpon števila PIM je sicer ostal enak od 0 do 6 PIM, vendar se je povečalo število bolnikov z manjšim številom PIM in zmanjšalo število bolnikov z večjim številom PIM. Delež bolnikov glede na število PIM v terapiji pred in po opravljenem FTP je prikazan na sliki 15.



Legenda: FTP-farmakoterapijski pregled, PIM-potencialno manj primerno zdravilo

Slika 15: Delež bolnikov glede na število PIM z EU(7)-PIM liste v terapiji pred in po FTP

Pri 95,4 % bolnikov smo v terapiji prepoznali najmanj 1 PIM upoštevajoč EU(7)-PIM listo. V raziskavah narejenih v drugih evropskih državah je delež bolnikov, ki imajo v terapiji PIM z EU(7)-PIM liste, v primerjavi z našimi rezultati bil nižji, saj je znašal od 41,0 % do 66,7 % (52-55). Pomembna razlika, ki bi lahko vplivala na takšno odstopanje je v vzorcu bolnikov, saj je bil ta v vseh omenjenih raziskavah večji in kar je še pomembneje, bolniki so v teh raziskavah v povprečju prejeli manj zdravil kot bolniki v naši raziskavi. Če smo ugotovili, da smo kar se tiče predpisovanja PIM nad evropskim povprečjem, smo glede na naše rezultate o zmanjšanju števila PIM po FTP prišli tudi do spoznanja, da je to stanje mogoče izboljšati z vključitvijo kliničnih farmacevtov v proces zdravljenja starostnikov. Ker gre pri teh listah zgolj za potencialno neprimerna zdravila, je pomembno, da klinični farmacevt ovrednoti, koliko je nek PIM dejansko neprimeren za posameznega bolnika in šele nato sprejme odločitev o spremembi terapije. Gre za še en pomemben vidik optimizacije terapije starostnikov, pri katerem ima po našem mnenju ključno vlogo klinični farmacevt.

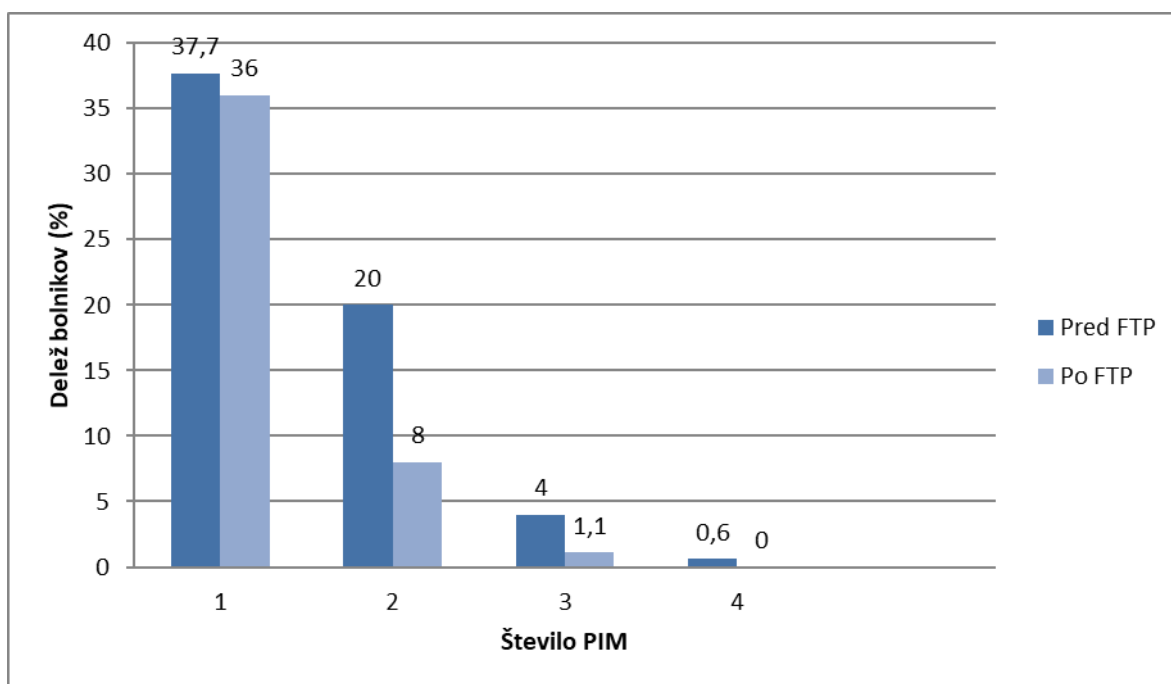
Med najpogosteje predpisanimi PIM v terapiji bolnikov so bili benzodiazepini, tramadol in ZPČ. Enako je bilo ugotovljeno v raziskavi izvedeni na Hrvaškem (55). EU(7)-PIM lista, prirejena glede na učinkovine dostopne na slovenskem trgu, vključuje 12 različnih

benzodiazepinov in zolpidem, ki je benzodiazepinom podoben hipnotik. Oksazepam, lorazepam in zolpidem so neprimerni v odvisnosti od odmerka. Benzodiazepini so opredeljeni kot PIM zaradi tveganja za padce z zlomom kolka, podaljšanega reakcijskega časa, psihiatričnih reakcij (lahko so tudi paradoksne, npr. agitacija, iritabilnost, halucinacije, psihoze), prizadetosti kognitivnih sposobnosti in depresije. V primeru uporabe je svetovana uporaba za čim krajši možni čas v nižjih odmerkih. Kot alternativna terapija je navedeno nefarmakološko zdravljenje, uporaba nizkih odmerkov kratkodelujočih benzodiazepinov ali antidepresivov z anksiolitičnim profilom (SSRI). V primeru uporabe benzodiazepina kot hipnotika/sedativa pa je kot alternativa priporočeno nefarmakološko zdravljenje, uporaba mirtazapina, pasijonke, nizkih odmerkov kratkodelujočih benzodiazepinov ali zolpidema, zopiklona, zaleplona ali trazodona v določenih odmerkih. Tramadol je na EU(7)-PIM listi naveden kot PIM tako v farmacevtski obliki s prirejenim sproščanjem, kot v farmacevtski obliki z neprirejenim sproščanjem. Na listo je uvrščen zaradi več neželenih učinkov pri starejših in neželenih učinkov na CZS, kot so zmedenost, vrtoglavica in navzea. Priporočeno je, da se zdravljenje s tramadolom začne z nizkimi odmerki, ki se lahko počasi višajo. Medtem ko je uporaba tramadola v farmacevtski obliki s prirejenim sproščanjem pri bolnikih s hudo ledvično okvaro odsvetovana, je uporaba tramadola v farmacevtski obliki z neprirejenim sproščanjem ob prilagoditvi odmerka in odmernega intervala še dopustna. Kot zamenjava za tramadol je priporočen paracetamol, ibuprofen in naproksen v določenih odmerkih ter opioidi z manjšim tveganjem za delirij. V primeru terapije z ZPČ več kot 8 tednov, se ta zdravila smatrajo kot PIM. Razlog za to je, da je dolgotrajna terapija z visokimi odmerki ZPČ povezana s povečanim tveganjem za infekcijo s *Clostridium difficile* in zlomom kolka. Uporaba maksimalnih odmerkov več kot 8 tednov brez jasne indikacije je opredeljena kot neprimerna. Kadar je pri starostnikih indikacija za zdravljenje z ZPČ izražena, je priporočeno, da le to traja manj kot 8 tednov in da se uporabljajo nizki odmerki.

4.5.2 Število PIM s Priscus liste pred in po FTP

Pri vseh 175-ih bolnikih smo v terapiji pred opravljenim FTP našli 161 PIM, ki se nahajajo na Priscus listi, kar je v povprečju pomenilo 0,9 PIM na posameznega bolnika. Število PIM v terapiji posameznega bolnika se je gibalo med 0 in 4 (Slika 16). Klinični farmacevti so v smislu odprave PIM ukrepali pri 72-ih bolnikih, kar predstavlja 41,1 %

vseh bolnikov. Pri 37-ih (21,1 %) bolnikih intervencij za odpravo PIM niso predlagali, 66 (37,7 %) bolnikov v svoji terapiji ni imelo nobenega PIM. Z opravljenimi FTP so klinični farmacevti prispevali k 39,8 % znižanju števila PIM. Iz terapije so izločili 64 PIM, tako da je število PIM po FTP znašalo 97. V povprečju je to pomenilo 0,6 PIM na posameznega bolnika. Prav tako se je zmanjšal razpon števila PIM in sicer na od 0 do 3. V primerjavi števila PIM v terapiji posameznega bolnika pred in po FTP, se je po FTP povečalo število bolnikov z 0 PIM in zmanjšalo število bolnikov z 1, 2 in 3 PIM. Delež bolnikov glede na število PIM v terapiji pred in po opravljenem FTP je prikazan na sliki 16.



Legenda: FTP-farmakoterapijski pregled, PIM-potencialno manj primerno zdravilo

Slika 16: Delež bolnikov glede na število PIM s Priscus liste v terapiji pred in po FTP

Pred opravljenim FTP je bilo 7 bolnikov, ki v svoji terapiji niso imeli nobene PIM s Priscus liste in nobene PIM z EU(7)-PIM liste. Po opravljenem FTP se je število takšnih bolnikov podvojilo.

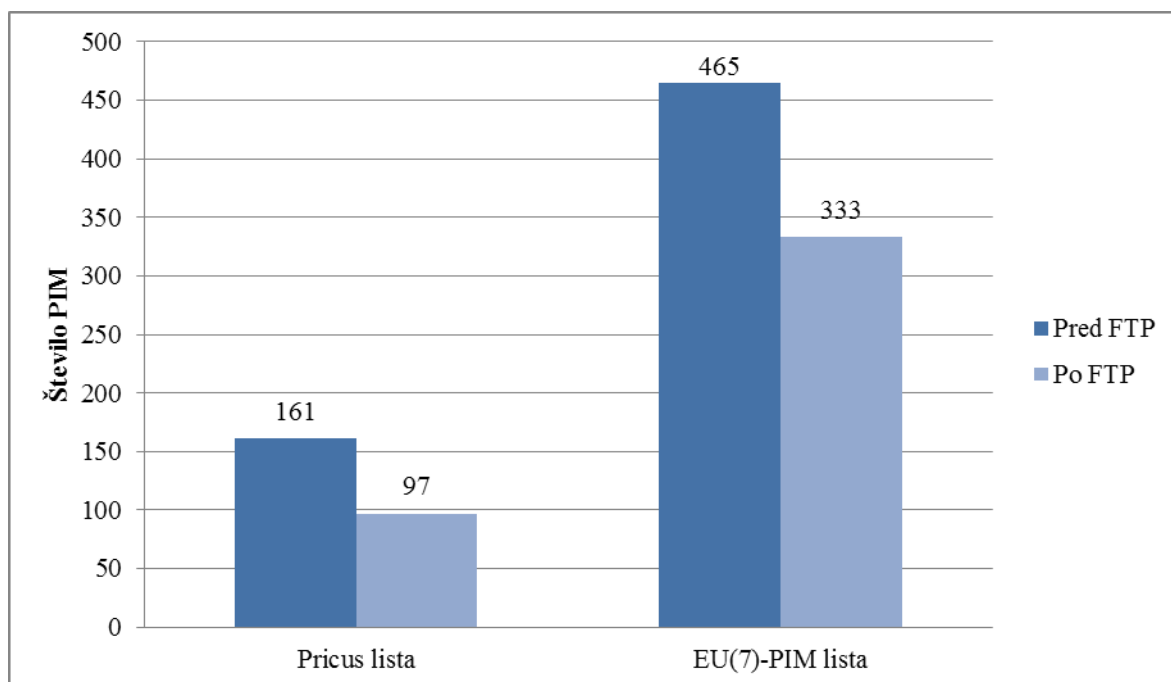
V raziskavi, ki so jo opravili nemški strokovnjaki v bolnišničnem okolju, so ugotovili, da je pri 200 vključenih bolnikih 56,5 % bolnikov prejelo PIM glede na Priscus listo, kar je v povprečju pomenilo uporabo 1,1 PIM na posameznega bolnika (56). Ti rezultati so dokaj skladni z našimi, saj smo pri 62,3 % bolnikov vključenih v našo raziskavo prepoznali vsaj en PIM glede na Priscus listo. Tako v našo kot v nemško raziskavo so bili vključeni bolniki, ki so prejeli veliko število zdravil, kar je lahko imelo vpliv na dobljene

rezultate, saj bi bili ti sicer morda nižji. Podobno kot pri PIM, ki se nahajajo na EU(7)-PIM listi, so klinični farmacevti z različnimi intervencijami v sklopu FTP uspeli zmanjšati tudi obseg potencialno neprimerne predpisovanja glede na Priscus listo.

Med najpogosteje predpisanimi PIM v terapiji bolnikov so bili zolpidem, benzodiazepini in metildigoksin. Priscus lista kot PIM navaja 13 različnih benzodiazepinov; 10 dolgodelujočih benzodiazepinov in 3 kratko in srednjedolgo delujoče benzodiazepine, pri čemer sta lorazepam in oksazepam opredeljena kot PIM v odvisnosti od odmerka. Razlogi za uvrstitev na listo so enaki kot pri EU(7)-PIM listi. Podane terapevtske alternative so načeloma podobne tistim na EU(7)-PIM listi, le da so navedene ločeno za dolgodelujoče benzodiazepine ali kratko/srednjedolgo delujoče benzodiazepine. V prvem primeru je predlagana zamenjava za kratkodelujoči benzodiazepin ali zolpidem v nizkih odmerkih ali sedativni antidepressiv (npr. mirtazapin), v drugem primeru pa je dodana še uporaba baldrijana in nefarmakoloških pristopov za zdravljenje motenj spanja. Kot varnostni ukrep v primeru uporabe benzodiazepinov je poleg prilagoditve odmerka, navedene že pri EU(7)-PIM listi, dodan še reden nadzor nad pojavljanjem neželenih učinkov, kot so kognitivne funkcije, zgodovina padcev, ataksija, testiranje hoje in psihopatologija. Priscus lista opozarja tudi na komorbidnosti, pri katerih se terapija z benzodiazepini posebej odsvetuje, to so povečano tveganje za padce, dihalna insuficienca, odvisnost ali zdravljenje odvisnosti, demenca ali druga obolenja z izvorom v CZŠ. Za zolpidem, ki je na Priscus listo uvrščen v primeru dnevnega odmerka večjega od 5 mg, velja vse enako kot za kratko in srednjedolgo delujoče benzodiazepine. Metildigoksin je na Priscus listo uvrščen zaradi nevarnosti zastrupitve in različne občutljivosti na glikozide, ki je večja pri ženskah. V primeru zdravljenja atrijske fibrilacije ali tahikardije je svetovana nadomestna terapija z beta blokatorji, v primeru zdravljenja srčnega popuščanja pa terapija z diuretiki, ACE zaviralci. Pri uporabi metildigoksina pri starostnikih je potrebno upoštevati določene varnostne ukrepe, kot sta prilagajanje odmerka glede na ledvično funkcijo in spremljanje kardiovaskularnih funkcij. Kadar gre za bolnika z enim od sledečih stanj, kronično ledvično popuščanje, hipokaliemija, hiperkalciemija, hipomagneziemija, pomanjkanje kalcija, bradikardija, sindrom sinusnega vozla, AV blok (II in III), obstruktivna kardiomiopatija ali hipotiroza, je terapija z metildigoksinom posebej odsvetovana.

4.5.3 Primerjava Priscus liste in EU(7)-PIM liste

Na Sliki 17 je vidna razlika v številu prešteti PIM, ki se nahajajo na Priscus listi in številu PIM, ki se nahajajo na EU(7)-PIM listi v terapiji vseh bolnikov tako pred FTP kot po FTP. Prav tako smo veliko razliko glede na obe preučevani listi ugotovili v številu bolnikov, ki so v terapiji pred FTP imeli vsaj 1 PIM, saj je za Priscus listo to znašalo 109 bolnikov, za EU(7)-PIM listo pa 167 bolnikov.



Legenda: FTP-farmakoterapijski pregled, PIM-potentially inappropriate medication (potencialno manj primerno zdravilo)

Slika 17: Število PIM s Priscus liste in EU(7)-PIM liste pred in po FTP

Takšni rezultati so posledica razlike v obsegu PIM, ki jih vključujeta ti listi. Res da je Priscus lista zaradi podobnosti nemškega in slovenskega tržišča najlažje prenosljiva v naš prostor, toda z uporabo EU(7)-PIM liste v naši raziskavi smo ugotovili, da so starostniki v Sloveniji dejansko izpostavljeni večjemu številu PIM kot jih obsega Priscus lista. Glede na to, da je bila EU(7)-PIM lista objavljena leta 2015, naša raziskava pa je obsegala leta 2014-2016, klinični farmacevti v Splošni Bolnišnici Murska Sobota v tistem času še niso bili seznanjeni s to PIM listo. Kljub temu so iz terapije bolnikov izločili veliko učinkovin, ki jih EU(7)-PIM lista opredeljuje kot PIM. Predpostavljamo lahko, da bi bil ob uporabi tega kriterija pri FTP, njihov vpliv na optimizacijo terapije starostnikov v smislu zmanjšanja uporabe PIM, še bolj opazen. Menimo, da bi bila smiselna implementacija EU(7)-PIM liste

v klinično prakso tudi pri nas, predvsem z namenom izboljšanja kakovosti zdravljenja z zdravili pri starostnikih in poenotenja kakovosti predpisovanja z drugimi deli Evrope.

4.5.4 Povezava med skupnim številom učinkovin in številom bolnikov s PIM s Priscus liste in EU(7)-PIM liste

Da bi lahko ugotovili, ali obstaja povezava med skupnim številom učinkovin in številom bolnikov, ki imajo v terapiji PIM, ki se nahajajo na Priscus listi in PIM, ki se nahajajo na EU(7)-PIM listi, smo bolnike najprej razdelili v 5 razredov glede na število skupnih učinkovin, ki so jih prejeli pred FTP. Prvi razred je zajemal od 1 do 5 učinkovin, drugi od 6 do 10, tretji od 11 do 15, četrti od 16 do 20 in peti od 21 do 25. Število bolnikov v posameznem razredu je prikazano v preglednici VIII. Nadalje smo prešteli število bolnikov v posameznem razredu, pri katerih smo v terapiji prepoznali en ali več PIM glede na Priscus listo in glede na EU(7)-PIM listo ter izračunali pripadajoče deleže bolnikov glede na celotno število bolnikov v razredu (preglednica VIII).

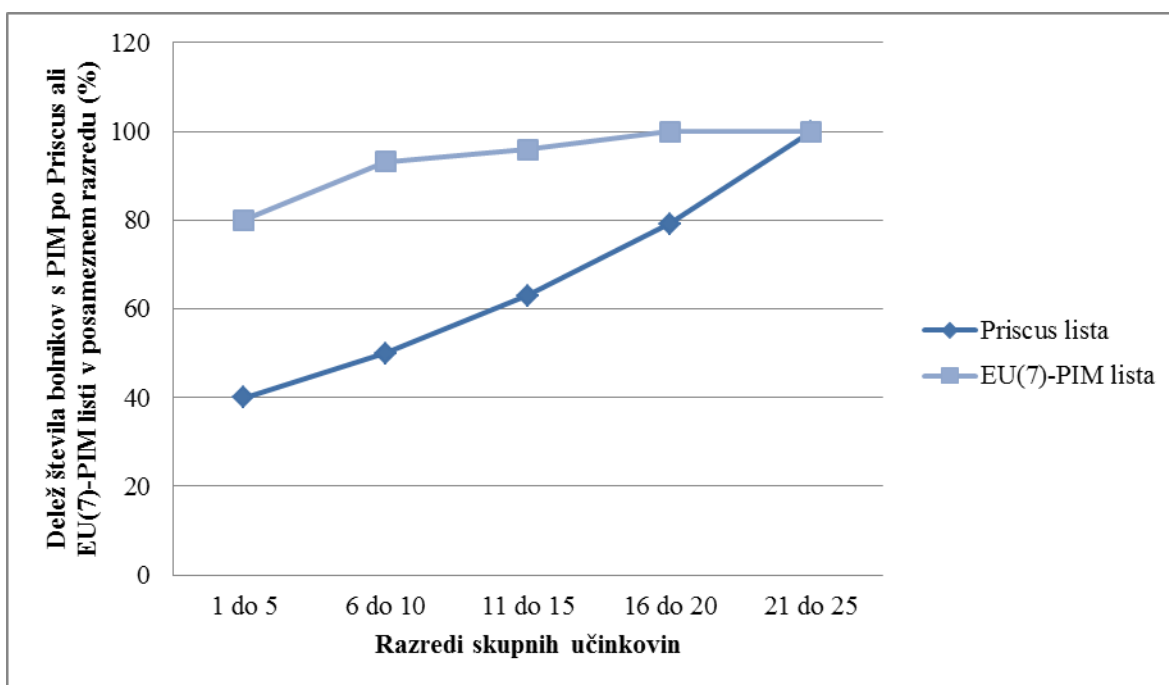
Preglednica VIII: Število vključenih bolnikov v posameznem razredu glede na število skupnih učinkovin in število vključenih bolnikov, ki imajo v terapiji PIM s Priscus liste in EU(7)-PIM liste s pripadajočimi deleži

Razred (število skupnih ZU)	Število bolnikov v razredu	Število bolnikov s PIM s Priscus liste (št. bolnikov s PIM s Priscus liste · 100/ št. bolnikov v razredu (%))	Število bolnikov s PIM z EU(7)-PIM liste (št. bolnikov s PIM z EU(7)-PIM liste · 100/ št. bolnikov v razredu (%))
1-5	5	2 (40,0 %)	4 (80,0 %)
6-10	44	22 (50,0 %)	41 (32,2 %)
11-15	97	61 (62,9 %)	93 (95,9 %)
16-20	24	19 (79,2 %)	24 (100,0 %)
21-25	5	5 (100,0 %)	5 (100,0 %)

Legenda: PIM-potentially inappropriate medication (potencialno manj primerno zdravilo), ZU-zdravilna učinkovina

S temi podatki smo narisali graf, iz katerega je razvidno, da se z večanjem števila učinkovin v terapiji povečuje število bolnikov, ki imajo v terapiji PIM s Priscus liste in PIM z EU(7)-PIM liste (Slika 18). Za statistično potrditev te ugotovitve smo izvedli

Spearman-ov korelacijski test, ki je dokazal statistično značilno povezavo tako med številom skupnih učinkovin in številom bolnikov, ki imajo v terapiji PIM z EU(7)-PIM liste ($r=0,350$; $p=0,001$) kot med številom skupnih učinkovin in številom bolnikov, ki imajo v terapiji PIM s Priscus liste ($r=0,233$; $p=0,002$). S tem smo nedvoumno dokazali, da je pri bolnikih, ki prejemajo več zdravil, povečano tveganje, da bo med predpisanimi zdravili vsaj 1 PIM upoštevajoč tako Priscus listo kot EU(7)-PIM listo. Tudi v tujih raziskavah so potrdili, da je polifarmakoterapija dejavnik tveganja za uporabo PIM (52, 53, 55, 56). To pomeni, da lahko klinični farmacevti že z ukrepi za zmanjšanje števila zdravil v terapiji posameznega bolnika posledično prispevajo tudi k zmanjšanemu številu predpisanih PIM.

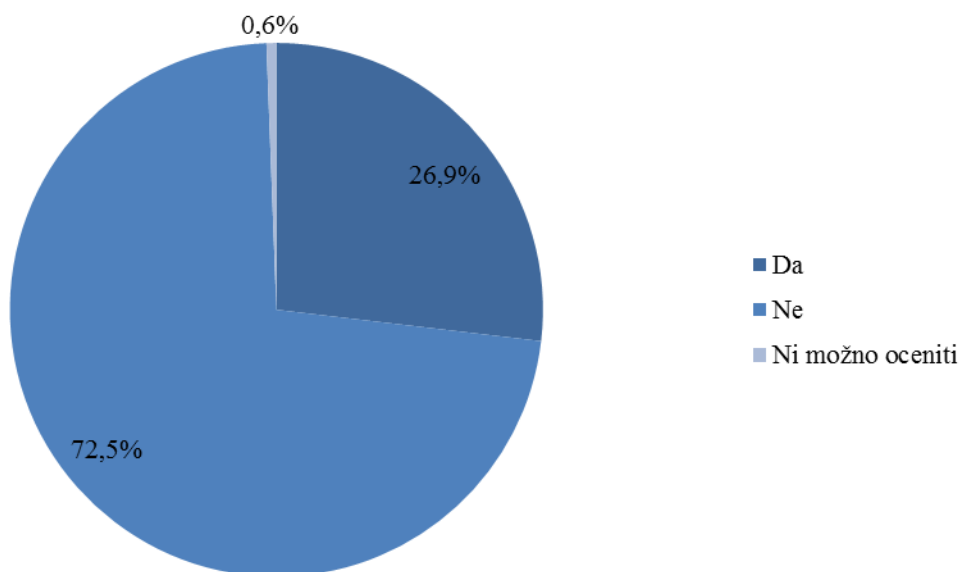


Slika 18: Razredi števila skupnih učinkovin in število vključenih bolnikov s PIM s Priscus liste in EU(7)-PIM liste izraženo v deležu glede na število bolnikov v celotnem razredu

4.5.5 Vzročna povezava med PIM in vzrokom hospitalizacije

Zanimalo nas je, ali je vzrok hospitalizacije bolnikov možno vzročno povezati z uporabo PIM. Rezultati so prikazani na Sliki 18. Da bi bil razlog za hospitalizacijo lahko posledica uporabe PIM, smo ocenili pri 47-ih (26,9 %) bolnikih. Od tega je bilo kar 45 bolnikov hospitaliziranih zaradi padca, le 2 bolnika sta bila v bolnišnico sprejeta iz drugega razloga.

Pri 127-ih bolnikih, kar znaša 72,6 %, smo ocenili, da vzrok hospitalizacije ni bil povezan z uporabo PIM, pri 1 bolniku pa ocene o vzročni povezavi nismo mogli podati (Slika 19).



Slika 19: Delež bolnikov z vzročno povezavo med PIM in vzrokom hospitalizacije

Tuji strokovnjaki so ugotovili, da so bolniki, ki prejemajo PIM, izpostavljeni večjemu tveganju za hospitalizacijo v primerjavi s starostniki, ki v svoji terapiji nimajo PIM (21, 57). V naši raziskavi smo pri 26,9 % bolnikov ocenili, da bi lahko bil razlog za njihovo hospitalizacijo posledica uporabe PIM zaradi povzročenih neželenih učinkov ali drugih težav povezanih z uporabo PIM. Ker je bil glavni razlog teh vzročnih povezav padec bolnika, smo nadalje analizirali povezavo med padci in predpisanimi PIM. Od skupno 65-ih bolnikov, ki so bili hospitalizirani zaradi padca, jih je 45 (69,2 %) prejelo PIM, ki so bile vključene na Priscus listo ali EU(7)-PIM listo zaradi povečanega tveganja za padce. 19 (29,2 %) bolnikov ni imelo predpisanega PIM, pri katerem bi bila povečana nevarnost padcev, pri 1 bolniku pa nismo mogli podati zanesljive ocene o vzročni povezavi med uporabo PIM in padcem. Pri velikem deležu bolnikov, ki so bili v bolnišnico sprejeti zaradi padca, smo torej ugotovili vzročno povezavo med uporabo PIM in vzrokom hospitalizacije. Tako Priscus lista kot EU(7)-PIM lista vključujeta velik delež učinkovin, ki so opredeljene kot PIM zaradi povečanega tveganja za padce. Med temi je največ bolnikov v naši raziskavi prejelo benzodiazepine, zolpidem ali amitriptilin. Poleg teh učinkovin

pa so na listi tudi učinkovine, pri katerih glavni razlog za uvrstitev na listo PIM sicer ni nevarnost padcev, ampak so uvrščene, ker povzročajo omotico, vrtoglavico ali ortostatsko hipotenzijo, zaradi katerih pa bolnik lahko tudi pade. Primera takšnih učinkovin, ki sta bila med pogosteje predpisanimi PIM pri bolnikih v naši raziskavi, sta tramadol in doksazosin.

5 SKLEP

Glede na rezultate raziskave lahko potrdimo hipotezi H1 in H2:

H1: Po opravljenem FTP se je zmanjšalo povprečno število skupnih učinkovin in povprečno število potencialnih interakcij tipa X in D.

H2: Z večanjem števila učinkovin se večja število bolnikov, ki imajo v terapiji potencialno manj primerna zdravila za starostnike glede na Priscus listo in EU(7)-PIM listo.

Hipotezo H3 pa moramo zavrniti:

H3: Zdravniki so v 70 % primerov upoštevali predlagano intervencijo kliničnih farmacevtov.

V raziskavi smo ugotovili, da je farmakoterapija starostnika pred FTP v povprečju obsegala 12,1 skupnih učinkovin (11,0 učinkovine za redno uporabo in 1,1 učinkovino za uporabo po potrebi), v kateri je bilo 0,3 potencialne interakcije tipa X in 1,8 potencialne interakcije tipa D ter 2,7 PIM glede na EU(7)-PIM listo in 0,9 PIM glede na Priscus listo. Dokazali smo, da so bolniki z večjim številom zdravil izpostavljeni tako povečanemu tveganju za potencialne interakcije med zdravili kot povečanemu tveganju za uporabo PIM. Za optimizacijo terapije so klinični farmacevti pri posameznem bolniku v povprečju predlagali 4,6 intervencij. Spremembo v terapiji so največkrat predlagali pri bolnikih, ki so prejeli analgetično, psihiatrično in terapijo z uspavali, saj je bila pri več kot 75 % bolnikov s to terapijo potrebna prilagoditev le te. V vseh 175-ih FTP izvidih je bilo zapisanih 199 predlogov sprememb v odmerku/odmernem intervalu, 191 predlogov za ukinitvev zdravila, 190 predlogov za zamenjavo zdravila, 154 nasvetov kliničnih farmacevtov in 75 predlogov za uvedbo zdravila. Glede na število intervencij pri posamezni vrsti terapije je ukinitvev zdravila prevladovala pri psihiatrični, terapiji z ZPČ, terapiji KOPB/astme in drugi terapiji; zamenjava zdravila pri analgetični in antilipemični terapiji; sprememba odmerka/odmernega intervala pri antihipertenzivni, terapiji sladkorne bolezni in terapiji z uspavali; nasvet pri protitrombotični, terapiji osteoporoze, antiaritmični in protimikrobni terapiji. Predlagane intervencije kliničnih farmacevtov so bile s strani zdravnikov upoštewane v 54,2 % primerov, pri čemer je bila najvišja stopnja upoštevanja 64,5 % dosežena pri psihiatrični terapiji. Klinični farmacevti so s predlaganimi ukrepi

prilagodili terapijo tako, da je farmakoterapija starostnika po FTP v povprečju obsegala 10,9 učinkovin (9,3 učinkovin za redno uporabo in 1,6 učinkovin za uporabo po potrebi), v kateri je bilo 0,03 potencialnih interakcij tipa X in 0,6 potencialnih interakcij tipa D ter 1,9 PIM glede na EU(7)-PIM listo in 0,6 PIM glede na Priscus listo.

Z opravljenimi FTP so klinični farmacevti pripomogli k optimizaciji zdravljenja z zdravili pri starostnikih v treh ključnih vidikih: zmanjšali so obseg polifarmakoterapije, medsebojnega delovanja zdravil in uporabe potencialno manj primernih zdravil za starostnike. Za namen vrednotenja vpliva intervencij na stanje bolnika bi sicer bilo potrebno izvesti prospektivno študijo, toda menimo, da celostna in individualna obravnava bolnika, kakršna je FTP, vsekakor prispeva k bolj optimalnemu in racionalnemu zdravljenju starostnika.

6 LITERATURA

1. Kerec Kos M, Vovk T. Zakaj je lahko učinek zdravil pri starostnikih drugačen?. *Farm Vest* 2017; 68: 107-114.
2. Singh S, Bajorek B. Pharmacotherapy in the ageing patient: The impact of age per se (A review). *Ageing Res Rev* 2015; 24: 99-110.
3. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *Lancet* 2013; 381 (9868): 752-762.
4. Chen X, Mao G, Leng SX. Frailty syndrome: an overview. *Clin Interv Aging* 2014; 9: 433-441.
5. Davies EA, O'Mahony MS. Adverse drug reaction in special populations - the elderly. *Br J Clin Pharmacol* 2015; 80 (4): 796-807.
6. Vovk T. Fiziološke posebnosti starostnikov in njihov vpliv na terapijo z zdravili. *Farm Vest* 2010; 61: 221-226.
7. Hilmer SN, McLachlan AJ, Le Couteur DG. Clinical pharmacology in the geriatric patient. *Fundam Clin Pharmacol* 2007; 21(3): 217-230.
8. Lonsdale DO, Baker EH. Understanding and managing medication in elderly people. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2013; 27(5): 767-788.
9. Wynne HA, Blagburn J. Drug treatment in an ageing population: practical implications. *Maturitas* 2010; 66(3): 246-250.
10. Marengoni A, Melis RJF, Prados Torres A, Onder G. Multimorbidity: Epidemiology and Models of Care. *Biomed Res Int* 2016; 2016.
11. Marengoni A, Angleman S, Melis R, Mangialasche F, Karp A, Garmen A, et al. Aging with multimorbidity: a systematic review of the literature. *Ageing Res Rev* 2011; 10(4): 430-439.
12. Poredoš P. Značilnosti zdravstvene obravnave starostnikov. *Zdrav Vest* 2004; 73: 536-539.
13. Petek-Šter M. 2005. Starostnik v ambulanti družinske medicine. Učne delavnice za zdravnike družinske medicine, Kersnik J, Iljaž R eds. Sočasne bolezni in stanja: monografija. Ljubljana: Združenje zdravnikov družinske medicine SZD, 2005: 217-224.

14. Shah BM, Hajjar ER. Polypharmacy, Adverse Drug Reactions, and Geriatric Syndroms. *Clin Geriatr Med* 2012; 28(2): 173-186.
15. Wallace J, Paauw DS. Appropriate prescribing and important drug interactions in older adults. *Med Clin North Am* 2015; 99(2): 295-310.
16. Maher RL, Hanlon JT, Hajjar ER. Clinical Consequences of Polypharmacy in Elderly. *Expert Opin Drug Saf* 2014; 13(1).
17. Dormann H, Sonst A, Müller F, Vogler R, Patapovas A, Pfistermeister B, et al. Adverse drug events in older patients admitted as an emergency: the role of potentially inappropriate medication in elderly people (PRISCUS). *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110(13): 213-219.
18. Renom-Guiteras A, Meyer G, Thürmann PA. The EU(7)-PIM list: a list of potentially inappropriate medications for older people consented by experts from seven European countries. *Eur J Clin Pharmacol* 2015; 71(7): 861-875.
19. Page RL 2nd, Linnebur SA, Bryant LL, Ruscin JM. Inappropriate prescribing in the hospitalized elderly patient: defining the problem, evaluation tools, and possible solutions. *Clin Interv Aging* 2010; 5: 75-87.
20. Jazbar J, Locatelli I, Kos M. Obseg in značilnosti neprimerne predpisovanja zdravil za starostnike v Sloveniji. *Farm Vest* 2017; 68: 145-152.
21. Henschel F, Redaelli M, Siegel M, Stock S. Correlation of Incident Potentially Inappropriate Medication Prescriptions and Hospitalization: An Analysis Based on the Priscus list. *Drugs Real World Outcomes* 2015; 2(3): 249-259.
22. Zorin T. Potencialno neustrezne terapije z zdravili pri starostnikih. *Farm Vest* 2010; 61: 232-236.
23. Kaufmann CP, Tremp R, Hersberger KE, Lampert ML. Inappropriate prescribing: a systematic overview of published assessment tools. *Eur J Clin Pharmacol* 2014; 70(1): 1-11.
24. By the American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc* 2015; 63(11): 2227-2246.
25. Morin L, Fastbom J, Laroche ML, Johnell K. Potentially inappropriate drug use in older people: a nationwide comparison of different explicit criteria for population-based estimates. *Br J Clin Pharmacol* 2015; 80(2): 315-324.

26. O'Mahony D, O'Sullivan D, Bryne S, O'Connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing* 2015; 44(2): 213-218.
27. Wauters M, Elseviers M, Azermai M, Vander Stichele R. Availability and actual use in the Belgian market of potentially inappropriate medications (PIMs) from the EU(7)-PIM list. *Eur J Clin Pharmacol* 2016; 72(2): 243-245.
28. Premuš Marušič A. Potencialno neprimerna zdravila za starostnike (»The Priscus list«). *FarmaPro*. <http://www.farmapro.si/>. Dostop: 1.6.2017.
29. Holt S, Schmiedl S, Thürmann PA. Potentially inappropriate medications in the elderly: the PRISCUS list. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107(31-32): 543-551.
30. Horvat N. Lekarniška dejavnost z osnovami klinične farmacije, bolnišnične farmacije in farmacevtske skrbi. http://www.ffa.uni-lj.si/fileadmin/homedirs/12/d-Prakticno_usposabljanje/Modul_3/PU-M3_Lekarni%C5%A1ka_dejavnost.pdf. Dostop: 21. januar 2018.
31. Naša lekarna. Premuš Marušič A. Klinični farmacevt in svetovanje zdravniku in bolniku pri zdravljenju z zdravili. <http://www.nasa-lekarna.si/clanki/clanek/klinicni-farmacevt-in-svetovanje-zdravniku-in-bolniku-pri-zdravljenju-z-zdravili/>. Dostop: 21. januar 2018.
32. Premuš Marušič A. Zdravila za lajšanje bolečin – predstavitev izkušenj iz farmakoterapijskih pregledov. Učna delavnica finančno medicinskih nadzorov Mrak J, Gaber M. *Ortopedija in zdravljenje bolečine zbornik prispevkov strokovnega srečanja*. Ljubljana: Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije: Sekcija za medicinsko izvedenstvo in zavarovalniško medicino Slovenskega zdravniškega društva, 2017: 42-49.
33. Viktil KK, Blix HS. The impact of clinical pharmacists on drug-related problems and clinical outcomes. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2008; 102(3): 275-280.
34. Premuš Marušič A. Farmakoterapijski pregledi v bolnišnicah in v ambulantah – izkušnje in evalvacija dela. *Farm Vest* 2014; 65:187-190.
35. Pišek S. Farmacevtske kognitivne storitve: Pregled uporabe zdravil in farmakoterapijski pregled. http://www.devz.si/wp-content/uploads/2017/10/SP_Farmacevtske-storitve-Farmakoterpijski-pregled-FTP-in-Pregled-uporabe-zdravil-PUZ.pdf. Dostop: 22. januar 2018.

36. Videomedic. <http://www.videomedic.si/farmakoterapijski-pregled-ftp-pri-kardioloskem-bolniku-s-predstavitvijo-primera/>. Dostop: 22. januar 2018.
37. Moj farmacevt. Osebna kartica zdravil. <http://www.mojfarmacevt.si/osebna-kartica-zdravil/>. Dostop: 24. januar 2018.
38. 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.
39. Christensen M, Lundh A. Medication review in hospitalised patients to reduce morbidity and mortality. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (2).
40. Dobravc Verbič M. Klinični primer bolnika z akutno ledvično odpovedjo po jemanju nesteroidnih protivnetnih zdravil v kombinaciji z diuretikom in zaviralcem angiotenzinske konvertaze. *Farm Vest* 2014; 65: 303-307.
41. Kek BV, Šter D, Žnidaršič T. Kako sva si različna: Ženske in moški od otroštva do starosti. 2016, Ljubljana Statistični urad Republike Slovenije.
42. Statistični urad Republike Slovenije. V 2015 umrlo povprečno 54 prebivalcev na dan. <http://www.stat.si/StatWeb/News/Index/6046>. Dostop: 16. februar 2018.
43. Nacionalni inštitut za javno zdravje. Zdravstveni statistični letopis 2015.
44. Fajdiga TV, Gregorič M, Blaznik U. Značilnosti starejšega prebivalstva v Sloveniji – prvi rezultati. http://www.share-slovenija.si/strani/prvi_rezultati_slovenija. Dostop: 20. februar 2018.
45. The National Kidney Foundation. https://www.kidney.org/kidneydisease/siemens_hcp_gfr. Dostop: 20. februar 2018.
46. Farrell B, Szeto W, Shamji S. Drug-related problems in the frail elderly. *Can Fam Physician* 2011; 57 (2): 168-169.
47. Premuš Marušič A. Farmacevtske kognitivne storitve pri zdravljenju z zdravili – Pogled farmacevta svetovalca v ambulanti. *Farm Vest* 2013; 64: 165-168.
48. Zdravstveni portal. Zajec D. Polifarmacija in farmacevtsko svetovanje za manj neželenih učinkov zdravil. <https://www.zdravstveniportal.si/zdravje/aktualno/75/polifarmacija-in-farmacevtsko-svetovanje-za-manj-nezelenih-ucinkov-zdravil>. Dostop: 13.6.2018.
49. Krčevski-Škvarč N, Rozman-Marčič J, Ivanuša M. Nekateri novejši pogledi na nesteroidne antirevmatike. *Zdrav Vestn* 2001; 70: 405-413.
50. Nacionalni inštitut za javno zdravje. Poraba zdravil v Sloveniji v letu 2015.

51. O'Sullivan D, O'Mahony D, O'Connor MN, Gallagher P, Cullinan S, O'Sullivan R, et al. The impact of a structured pharmacist intervention on the appropriateness of prescribing in older hospitalized patients. *Drugs aging* 2014; 31 (6): 471-481.
52. Sönnnerstam E, Sjölander M, Gustafsson M. An evaluation of the prevalence of potentially inappropriate medications in older people with cognitive impairment living in Northern Sweden using the EU(7)-PIM list. *Eur J Clin Pharmacol* 2017; 73 (6): 735-742.
53. Grina D, Briedis V. The use of potentially inappropriate medications among the Lithuanian elderly according to Beers and EU(7)-PIM list – a nationwide cross-sectional study on reimbursement claims data. *J Clin Pharm Ther* 2017; 42 (2): 195-200.
54. Novaes PH, da Cruz DT, Lucchetti ALG, Leite ICG, Lucchetti G. Comparison of four criteria for potentially inappropriate medications in Brazilian community-dwelling older adults. *Geriatr Gerontol Int* 2017; 17 (10): 1628-1635.
55. Mucalo I, Hadžiabdić MO, Brajković A, Lukić S, Marić P, Marinović I, et al. Potentially inappropriate medicines in elderly hospitalised patients according to the EU(7)-PIM list, STOPP version 2 criteria and comprehensive protocol. *Eur J Clin Pharmacol* 2017; 73 (8): 991-999.
56. Wickop B, Härterich S, Sommer C, Daubmann A, Baehr M, Langebrake C. Potentially inappropriate medication use in elderly inpatients: Differences between the FORTA, PRISCUS and STOPP Ratings. *Drugs Real World Outcomes* 2016; 3 (3): 317-325.
57. Endres HG, Kaufmann-Kolle P, Steeb V, Bauer E, Böttner C, Thürmann P. Association between potentially inappropriate medication (PIM) use and risk of hospitalization in older adults: an observational study based on comparing PIM use with use of PIM alternatives. *PLoS One* 2016; 11 (2).

7 PRILOGE

Priloga 1



REPUBLIKA SLOVENIJA
MINISTRSTVO ZA ZDRAVJE

Štefanova ulica 5 1000 Ljubljana

T: 01 478 80 01
F: 01 478 60 59
E: gp.mz@gov.si
www.mz.gov.si

Prof. dr. Tomaž Vovk, mag. farm.
Fakulteta za farmacijo
Aškerčeva 7
1000 Ljubljana

e-mail: Tomaz.Vovk@ffa.unl-lj.si

Številka: 0120-325/2017/3
Datum: 20. november 2017

Zadeva: Ocena etičnosti predložene raziskave

Spoštovani prof. dr. Tomaž Vovk, mag. farm.

Komisija za medicinsko etiko (KME) ste 2. 6. 2017 poslali prošnjo za openo etičnosti raziskave z naslovom »Evalvacija dela kliničnih farmacevtov pri popuaciji starostnikov v Splošni bolnišnici Murska Sobota v letih 2014 – 2018«.

Z retrospektivno študijo kakih 150 farmakoterapijskih pregledov pri osebah starih več kot 65 let, nameravate ovrednotiti delo farmacevta z izvršenimi zamenjavami zdravil njihovimi ukinitvami ali uvedbami, spremembami odmerjanja, klinično pomembnimi interakcijami, neželenimi učinki zdravil, vse s posebnim ozirom na zdravila, ki so naštetá na Priscus listi. Pričakujete, da bodo izsledki potrdili, da sodelovanje kliničnih farmacevtov izboljša zdravljenja z zdravili pri starejših hospitaliziranih bolnikih.

KME je na seji 13. junija 2017 ugotovila¹, da je vloga popolna in ocentna, da je raziskava etično sprejemljiva. S tem vam izdaja svoje soglasje za njeno izvedbo.

Lepo pozdravljam,

dr. Božidar Voljč, dr. med.,
predsednik KME

P.S.: Pri morebitnih nadaljnjih dopisih v zvezi z raziskavo se obvezno sklicujte na številki tega dopisa.

¹ Seznam članov KME, ki so odločili o vlogi, in izjava, da KME deluje v skladu z zahtevami zakoni in priporočili, sta na voljo na vsaki strani KME (zavhnek "Meni", rubrika "Seje").