

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

Marina Hribernik

**RAZISKAVA NABORA PREDPISANIH
ZDRAVIL PRI STAROSTNIKI OB SPREJEMU
IN ODPUSTU Z ODDELKA ZA INTERNO
MEDICINO SPLOŠNE BOLNIŠNICE SLOVENJ
GRADEC**

Diplomsko delo

UNIVERZITETNI ŠTUDIJ FARMACIJE

Ljubljana, 2011

Univerza v Ljubljani
Fakulteta *za farmacijo*



**RAZISKAVA NABORA PREDPISANIH ZDRAVIL PRI STAROSTNIKI OB
SPREJEMU IN ODPUSTU Z ODDELKA ZA INTERNO MEDICINO SPLOŠNE
BOLNIŠNICE SLOVENJ GRADEC**

**RESEARCH OF SET OF PRESCRIBED MEDICINES IN THE ELDERLY AT
RECEPTION AND DISCHARGE FROM THE DEPARTMENT OF INTERNAL
MEDICINE, GENERAL HOSPITAL SLOVENJ GRADEC**

DIPLOMSKO DELO

Marina Hribernik

Ljubljana, 2011

Diplomsko nalogo sem opravljala na Fakulteti za farmacijo pod mentorstvom doc. *dr. Mitja Kos, mag. farm.* in v Splošni bolnišnici Slovenj Gradec.

Zahvala

V prvi vrsti naj se zahvalim mentorju in *prim.* Davorinu Benku, dr. med., specialist interne medicine, za ves čas, ki sta ga kljub dopustom in drugim obveznostim vložila za strokovno pomoč, poslušanje in svetovanje skozi nastajanje moje diplomske naloge.

Zahvala gre tudi Nataši Javornik in ostalim administrativnim delavkam na internem oddelku, ki so mi pomagale pridobiti potrebno dokumentacijo iz programa Birpis21.

Na tem mestu bi se zahvalila tudi kolektivu Splošne bolnišnice Slovenj Gradec, ki mi je omogočil pisanje diplomske naloge, prav tako pa naj se zahvalim za omogočeno študentsko delo na področju farmacije v bolnišnični lekarni Splošne bolnišnice Slovenj Gradec, saj sem s tem pridobila mnogo dragocenih izkušenj in znanj, ki niso zapisana v nobeni knjigi, so pa pomembna v svetu zaposlitve dobrega farmacevta.

Zahvala gre tudi celotnemu kolektivu bolnišnične lekarne, ki me je z odprtimi rokami sprejel med svoje, mi nudil toplino, znanje in moralno podporo pri pisanju diplomske naloge in grajenju moje nadaljnje kariere.

Na koncu zahvala še vsem tistim, ki so mi stali na strani od vsega začetka mojega šolanja. Hvala vama, draga starša, za vrednote, moralo in finančno podporo. Brez tega ne bi prišla do cilja. Hvala tudi vsem ostalim bližnjim sorodnikom, prijateljem in zancem za podporne in pohvalne besede, ki so mi vlivale potrebno energijo. Zahvala gre tudi mojemu dragemu fantu Damjanu, ki je bil pripravljen vsa ta leta študija bivati z mano v Ljubljani, me tolažiti, hvaliti, nuditi podporo, ljubezen in se prilagajati mojim študijskim obveznostim.

Vsak je prispeval košček, da sem danes to kar sem! HVALA VAM!

Izjava

Izjavljam, da sem diplomsko delo samostojno izdelala pod vodstvom mentorja *doc. dr. Mitje Kosa, mag. farm.*

Marina Hribernik

Ljubljana, oktober 2011

Predsednik diplomske komisije: prof. Samo Kreft Mag. farm.

Član diplomske komisije: doc. dr. Marko Anderluh, mag. farm.

VSEBINA

POVZETEK.....	VII
ABSTRACT	VIII
UPORABLJENE KRATICE.....	IX
PRILOGE.....	XII
SEZNAM SLIK.....	XII
SEZNAM PREGLEDNIC	XII
SEZNAM GRAFOV	XII
1 UVOD	1
1.1 SPLOŠNA BOLNIŠNICA SLOVENJ GRADEC – ODDELEK ZA INTERNO MEDICINO (OIM) 1	
1.2 STAROSTNIKI	2
1.3 STAROST IN BOLEZNI	2
1.4 ZDRAVILA IN STAROSTNIKI.....	4
1.5 FIZIOLOŠKE SPREMEMBE STAROSTNIKOV IN NJIHOV VPLIV NA TERAPIJO Z ZDRAVILI	12
1.6 INTERAKCIJE MED ZDRAVILI	15
1.7 VLOGA KLINIČNEGA FARMACEVTA.....	18
1.8 BOLNIŠNIČNA DOKUMENTACIJA – ODPUSTNO PISMO.....	19
1.9 PROFESIONALNA KARTICA ZDRAVSTVENEGA ZAVAROVANJA (KZZ).....	20
2 NAMEN DELA IN CILJI RAZISKAVE	23
3 METODE	25
3.1 NAČRTOVANJE ŠTUDIJE	25
3.2 ZBIRANJE IN OBDELAVA PODATKOV	25
3.2.1 Obdelava demografskih podatkov vključenih bolnikov	26

3.2.2	<i>Analiza zapisa odpustnih pisem.....</i>	<i>26</i>
3.2.3	<i>Obdelava vzorca zdravil.....</i>	<i>27</i>
3.2.4	<i>Obdelava interakcij.....</i>	<i>28</i>
4	REZULTATI.....	31
4.1	DEMOGRAFSKI PODATKI VKLJUČENIH BOLNIKOV	31
4.2	REZULTATI ANALIZE ZAPISA ODPUSTNIH PISEM	36
4.3	REZULTATI VZORCA ZDRAVIL.....	37
4.4	INTERAKCIJE MED ZDRAVILI:	46
5	RAZPRAVA.....	51
5.1	DEMOGRAFSKI PODATKI VKLJUČENIH BOLNIKOV	51
5.2	ZAPIS ODPUSTNIH PISEM	52
5.3	VZOREC PREDPISANIH ZDRAVIL.....	53
5.4	INTERAKCIJE MED ZDRAVILI	55
6	SKLEP	57
7	VIRI	59

POVZETEK

Število starostnikov v razvitem svetu zadnja leta drastično narašča. Za starostnike je značilen oslabljen organizem, visoka obolevnost in prizadetost funkcionalnih organov kar vodi v kronične bolezni, ki zahtevajo zdravljenje z več zdravili hkrati. Polifarmakoterapija je lahko koristna, po drugi strani pa lahko pripelje do resnih neželenih učinkov zaradi nastanka interakcij med različnimi zdravilnimi učinkovinami ali celo med učinkovino in boleznijo. Ta problem se še posebej izpostavi pri starostnikih, ki se zdravijo z več kot eno kronično boleznijo. Na Oddelku za interno medicino Splošne bolnišnice Slovenj Gradec se tega problema zavedajo.

Namen diplomske naloge je raziskati vzorec predpisovanja zdravil pri starostnikih na Oddelku za interno medicino Splošne bolnišnice Slovenj Gradec, ovrednotiti popolnost zapisa bolnišnične dokumentacije o zdravlilih, primerjati terapijo ob sprejemu in ob odpustu iz bolnišnice ter ovrednotiti terapijo ob odpustu na potencialne interakcije pri bolnikih s 6 ali več zdravili v terapiji.

V vzorec bomo vključili osebe stare 65 let ali več, ki so bile sprejete na oddelek junija 2011. Osnovni vir informacij bodo podatki o zdravlilih ob sprejemu in odpustu navedeni v odpustnem pismu ter v zbirki podatkov Lexi comp online za iskanje potencialnih interakcij v terapiji ob odpustu.

Od vseh sprejetih na oddelek je bilo skoraj 60% bolnikov starejših od 65 let. Več kot polovica hospitaliziranih je bilo ženskega spola (50,6 %). Moški bolniki so v povprečju hospitalizirani mlajši kot ženske. Povprečno so bili bolniki hospitalizirani 7,5 dni.

Odpustno pismo je v visokem deležu zapisano pomanjkljivo (nepravilno) (64,3 %). Največji delež pripada slabo popisani terapiji ob sprejemu.

Ob sprejemu ima 49,5 % bolnikov polifarmakoterapijo, ob odpustu pa se poveča na 60 %. Najpogosteje predpisana zdravila ob odpustu spadajo v C skupino ATC klasifikacije (zdravila za bolezni srca in ožilja). V odpustni terapiji je bilo pri bolnikih s polifarmakoterapijo ugotovljenih 82,8 % potencialnih interakcij, ki potrebujejo nadzor terapije.

ABSTRACT

The number of elderly has been drastically increasing in the developed world in the last years. The characteristics of the elderly are: weakened organism, high illness rate and functional organs impairment, which leads to treatment with several medications (polypragmasia). Polypragmasia can be beneficial; on the other hand it can bring to serious undesirable effects, because of the interactions between different active substances or even between the substance and disease. This problem is especially highlighted in the elderly who are treated with more than one chronic disease. At the Internal Medicine Section in Slovenj Gradec General Hospital be aware of this problem and intend to continue to rationalize the treatment of patients.

My research is to find the prescription medication pattern of the elderly in Internal Medicine Section in Slovenj Gradec General Hospital, to evaluate perfection of the hospital documentation record of medication, to compare the reception and discharge therapy and to evaluate the discharge therapy according to potential interactions of patients with 6 or more subscribed medication in therapy (polypharmacy).

In our pattern we will include persons that are 65 years old and over, who were hospitalized in June 2011. Our basic source of information will be medication data made in reception and discharge of patients that are mentioned in discharged papers and Lexi comp online programme for searching potential interactions in discharge therapy.

Of all hospitalized patients almost 60 % were older than 65 years old. More than a half were female (50, 6 %). Male patients were on average hospitalized younger than female ones. Patients were hospitalized on average for 7, 5 days.

Discharged papers were in high share written incorrectly (64, 3 %). The biggest share belongs to poorly filled reception therapy.

By reception 49, 5 % of patients have polypharmacy and by discharge it increases up to 60 %. The most common subscription medication belongs to C group of ATC classification (medication for cardiovascular diseases). In discharge therapy 82, 8 % interactions in patients with polypharmacy were found, that need control on therapy.

UPORABLJENE KRATICE

ACE	encim angiotenzinska konvertaza
ATC klasifikacija	anatomsko - terapevtsko - kemična klasifikacija zdravil
BU	biološka uporabnost
COX	encim ciklooksigenaza
CYP	citokrom
CŽS	centralni živčni sistem
DOPA	3,4-dihidroksifenilalanin
EU	Evropska unija
FD	farmakodinamične
FDA	ameriški urad za zdravila in prehrano
FK	farmakokinetične
GFR	glomerularna filtracija
GIT	gastrointestinalni trakt
HIV	virus humane imunske pomanjkljivosti
IPP	internistična prva pomoč
JAZMP	Javna agencija za zdravila in medicinske pripomočke
KOPB	kronična obstruktivna pljučna bolezen
KZZ	kartica zdravstvenega zavarovanja
MAO	encim monoaminska oksidaza
NSAR in NSAID	nesteroidni antirevmatiki
OIM	Oddelek za interno medicino
P-GP	glikoprotein P

PIN	osebna identifikacijska številka
PK	profesionalna kartica
RAAS	sistem renin-angiotenzin-aldosteron
SB SG	Splošna bolnišnica Slovenj Gradec
t _{1/2}	razpolovni čas
TCA	triciklični antidepresivi
UGT	uridindifosfat-glukuronil-transferaza
ZZZS	Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije

PRILOGE

Seznam slik

Slika 1: Pet najpogostejših vzrokov smrti po spolu umrlih, Slovenija, 2008. [40]	4
Slika 2: Profesionalna kartica zdravstvenega zavarovanja (PK)	21

Seznam preglednic

Tabela I: Lestvica zdravil po porabi v letu 2010. *Poraba v DDD na tisoč prebivalcev na dan. [37]	8
Tabela II: S starostjo povezane fiziološke spremembe in njihov vpliv na farmakokinetiko. [18]	12
Tabela III: Vpliv staranja na jetrni metabolizem učinkovin, katerih metabolizem je omejen z jetrnim pretokom krvi ali jetrno kapaciteto. [19]	14
Tabela IV: Statistična opredelitev demografskih podatkov našega vzorca.	31
Tabela V: Preglednica prikazuje delež posamezne ATC skupine na bolnika.	41

Seznam grafov

Grafikon 1: Število receptov, izdanih v Sloveniji v letu 2010 [37]	7
Grafikon 2: Trideset najpogostejše izdanih učinkovin na recept starostnikom v Republiki Sloveniji v letu 2008.	10
Grafikon 3: Poraba najpogostejše predpisanih skupin zdravil starostnikom v primerjavi s populacijo med 40. in 64. letom v Sloveniji. [7]	11
Grafikon 4: Število različnih zdravil, ki so jih starostniki jemali istočasno.	17

Grafikon 5: Število hospitaliziranih bolnikov glede na starostno skupino.....	32
Grafikon 6: Vzorec sprejetih bolnikov, ki smo jih vključili v raziskavo, oziroma izključili iz nadaljnje raziskave.	33
Grafikon 7: Vrste premestitev iz oddelka za interno medicino.....	34
Grafikon 8: Vsota bolnišničnih dni glede na določeno starostno skupino bolnikov hospitaliziranih v SB SG na OIM.....	35
Grafikon 9: Deset najpogostejših vzrokov hospitalizacije bolnikov na Oddelek za interno medicino SB SG.....	36
Grafikon 10: Korektnost zapisa terapije ob sprejemu na oddelek za interno medicino in ob odpustu iz Splošne bolnišnice Slovenj Gradec, ki je zapisana na odpustnem pismu.	37
Grafikon 11: Povprečno število različnih zdravil na terapijo bolnika ob sprejemu v bolnišnico in ob odpustu iz bolnišnice domov.	39
Grafikon 12: Koliko bolnikov prejema določeno število različnih zdravil v svoji terapiji.	40
Grafikon 13: Terapija ob sprejemu in ob odpustu razvrščena po ATC klasifikaciji zdravil podana na ves vzorec obravnavanih bolnikov.....	42
Grafikon 14: Podskupine C skupine ATC klasifikacije zdravil in njihova pogostost predpisovanja ob sprejemu in ob odpustu iz bolnišnice.....	45
Grafikon 15: Deset najpogostejše predpisanih zdravilnih učinkovin iz C skupine ATC klasifikacije zdravil ob odpustu iz oddelka za interno medicino SB SG.....	46
Grafikon 16: Pregled nad interakcijami med zdravili, ki nam jih je podal program Lexi-comp.	48

1 UVOD

1.1 Splošna bolnišnica Slovenj Gradec – Oddelek za interno medicino (OIM)

Oddelek za interno medicino je samostojna strokovna in organizacijska enota v okviru Splošne bolnišnice Slovenj Gradec, ki izvaja ambulantno in bolnišnično dejavnost na področju interne medicine. Na oddelku se izvajajo funkcionalno-diagnostične preiskave na področju ultrazvočne, endoskopske, srčno-žilne diagnostike ter nuklearno - medicinske slikovne diagnostike v okviru bolnišnice in za potrebe zdravstvenih domov. [17]

Oddelek sestavlja pet pododdelkov: kardiološki (oddelek B), diabetološki, endokrinološki, nevrološki (oddelek C), gastroenterološki (oddelek D), nefrološki (oddelek F) in intenzivna enota (ITI). Poleg tega spada pod oddelek za interno medicino še 16 ambulant (IPP, kardiološka, gastroenterološka, endokrinološka, hematološka, revmatološka, antikoagulantna, pulmološka, nefrološka, diabetološka, angiološka, ambulanta za bolnike s srčnim popuščanjem, ambulanta za bolnike s kroničnimi ledvičnimi boleznimi, enodnevna bolnišnica in ambulanta za bolnike s Fabryevo boleznijo). [17]

Ambulanta za bolnike s Fabryevo boleznijo je prva in edina ambulanta v Sloveniji, ki se poleg zdravljenja bolnikov s Fabryevo boleznijo ukvarja še z nadaljnjo raziskavo bolezni in uspešnega zdravljenja.

Na oddelku s 78 posteljami deluje 36 zdravnikov, 30 diplomiranih medicinskih sester in 70 zdravstvenih tehnikov.

V letu 2010 je bilo na internem oddelku v okviru akutne bolnišnične obravnave zdravljenih več kot 4000 zavarovanih oseb, opravljenih je bilo več kot 32000 ambulantnih pregledov. V enoto intenzivne interne medicine je bilo sprejetih 489 zavarovanih oseb, narejenih je bilo 3100 endoskopskih preiskav, okoli 9000 ultrazvočnih preiskav srca, abdomna, ožilja, ščitnice, plevre ter preiskav v enoti za srčno-žilno diagnostiko. Na oddelku je vsakodnevno zagotovljena povezanost z ostalimi oddelki v bolnišnici (kirurški, ginekološki,

anesteziološki, rentgenološki oddelek za transfuzijsko medicino, citohistološki laboratorij, laboratorij za mikrobiologijo, laboratorij za biokemijo).

1.2 Starostniki

Starost je neizogibno obdobje. Starejše osebe so po najpogostejše uporabljenih definicijah, osebe stare 65 let in več. Po predlogu Svetovne zdravstvene organizacije (WHO) jih delimo v tri skupine. [1]

- Starejši v starosti od 65 do 74 let.
- Stari v starosti od 75 do 84 let.
- Zelo stari v obdobju od 85-ega leta naprej.

Staranje je naraven proces nastajanja sprememb v celicah organizma, ki vodi v spremembe delovanja organov, kar prinaša biološke in fiziološke spremembe celotnega organizma.

Povečan delež prebivalcev starejših od 65 let je značilen za pretežni del svetovnih držav. Tudi v Sloveniji se delež oseb nad 65. letom povečuje. Danes je ta delež že več kot 15 % oziroma več kot 300.000 oseb. Po predvidevanjih pa naj bi se do leta 2025 ta delež v Sloveniji celo podvojil, kar pomeni, da bo 30 % slovenske populacije starejše od 65 let.[1] Zato je potrebno uveljaviti sodobne pristope za zdravljenje starostnikov, ki jih v primerjavi z »običajnim« pristopom odlikuje sistematičnost, racionalnost, večja učinkovitost ter manjši stroški. [14]

1.3 Starost in bolezni

Za starostnike je značilen upad fizioloških funkcij, pogostejša obolevnost in terapija z več zdravili hkrati. [2]

Najpogostejše se obravnavajo starejše osebe zaradi srčno-žilnih bolezni (Slika 1). Najpogostejši vzrok smrti v Evropi so bolezni srca in ožilja, in sicer povzročijo skoraj polovico vseh smrti (v Evropi in v EU); te bolezni so tudi glavni krivec za t. i. prezgodnjo

umrljivost in za opazno odsotnost z delovnega mesta. Za boleznimi srca in ožilja zboli letno več kot 17 milijonov ljudi. To je kar šestkrat več kot je okuženih z virusom HIV ali aidsom. V letu 2008 so bile smrti zaradi bolezni srca in ožilja v EU in v Sloveniji najpogostejši vzrok smrti (v Sloveniji so bile vzrok za 39,5 % vseh smrti, in sicer za 33,1 % smrti med moškimi in 46,0 % smrti med ženskami). [40]

Obolelost za rakom se v Sloveniji uvršča na drugo mesto vzroka smrti. V zadnjih letih zboli za rakom blizu 11.000 Slovencev, okrog 5.500 moških in 5.200 žensk, umre pa nekaj čez 5000 ljudi, okrog 2.800 moških in 2.300 žensk; med nami živi skoraj 64.000 ljudi, ki so bili kdaj koli zdravljeni zaradi ene od rakavih bolezni. [45]

Pri 65 letih ima približno 30 % starostnikov ugotovljeno vsaj eno bolezen, 45 % ima že dve kronični bolezni, pri starejših pa so te številke še višje. [4]

Poleg kroničnih bolezni so pri starejših pogosto prisotni gerontološki sindromi, med katere prištevamo zmanjšano sposobnost spomina, koncentracije, mišljenja, računanja, govora, orientacije in drugo. Vse to poleg neželenih učinkov zdravil še dodatno vodi v zmanjšano vodljivost (komplanca) do zdravil.

Tem boleznim se pridružujejo še akutne bolezni (vnetja), ki zahtevajo dodatno uvedbo zdravil v sicer kronično terapijo.

Pri starostnikih gre za prizadetost funkcij življenjskega pomena, zato je nujno zdravljenje več bolezni hkrati. Za starostnike je torej značilna polifarmacija, ki je definirana kot stanje z jemanjem več kot 4 do 6 zdravil hkrati. [22]

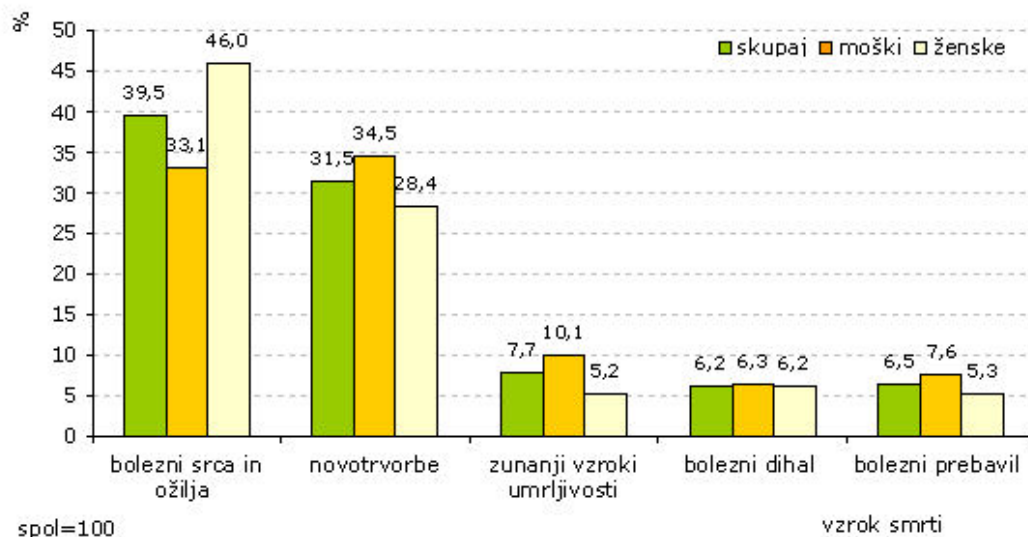
Vendar v strokovni literaturi za izraz polifarmacija naletimo na več različnih definicij.

1. Uporaba dveh ali več zdravil za 240 dni ali več (Veehof, Stewart, Haaijer – Ruskamp, in Meyboom – de Jong, 2000).
2. Sočasna uporaba dveh ali več zdravil (Bjerrum, 1998).
3. Uporaba štirih ali več zdravil (Bikowski, Ripsin, in Lorraine, 2001).
4. Uporaba pet ali več različnih zdravil na recept (Jorgensen, Johansson, Kennerfalk, Wallendar, in SVA rdsudd, 2001, Linjakumpu et al, 2002). [53]

Nekajkrat uporabljen izraz v literaturah je tudi polipragmazija, ki je opredeljena kot zaporedno jemanje enega zdravila za drugim. [5]

Novejši izraz, ki se uporablja v slovenskem izrazoslovju za pojmovanje jemanja več zdravil hkrati (na recept in brez recepta) je polifarmakoterapija.

Skozi pisanje diplomske naloge bomo uporabljali izraz polifarmakoterapija. Opredelili ga bomo kot sočasno jemanje 6 ali več zdravil na recept.



Slika 1: Pet najpogostejših vzrokov smrti po spolu umrlih, Slovenija, 2008. [40]

1.4 Zdravila in starostniki

S starostjo se pogostost obolevnosti ljudi bistveno povečuje, zato starostniki jemljejo nesorazmerno več zdravil kot ostala populacija.

Vsako zdravilo mora imeti dokazano učinkovitost, kakovost, varnost ter dovoljenje za promet z zdravilom, ki ga podeli državni organ – Javna agencija za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP). Pogovorno taka zdravila imenujemo registrirana zdravila. [1]

V našem zdravstvenem sistemu imamo »listo medsebojno zamenljivih zdravil«. Na tej listi so zdravila, ki imajo enako zdravilno učinkovino v enakem odmerku, vendar jih proizvajajo različni proizvajalci (originalna in generična zdravila).

Za generično zdravilo velja, da mora imeti enako kakovostno in količinsko sestavo učinkovine v enaki farmacevtski obliki kot originalno zdravilo. Kljub temu pa se lahko pojavijo nekatere razlike. Učinkovino lahko izdeluje več proizvajalcev, ki pri izdelavi uporabljajo različne postopke. Zato lahko vsebuje različen nabor nečistot, ki lahko povzročijo drugačne neželene učinke, ali pa se pojavijo razlike v stabilnosti zdravila. [6]

Medsebojno zamenljivost na podlagi rezultatov kliničnih študij potrdi Komisija za zdravila pri ZZSZ. Cene zdravil z enako učinkovino se lahko razlikujejo. Praviloma so tako imenovana originalna zdravila dražja in generična cenejša. Naše zdravstveno zavarovanje zagotavlja v vsaki skupini najmanj eno zdravilo, ki je brez doplačila.

Starejšim od 65 let, ki se po predlogu WHO uvrščajo med starostnike, se tako v svetu kot pri nas ambulantno predpiše in v javnih lekarnah izda največ zdravil med vsemi starostnimi skupinami. Večja pogostnost predpisovanja in izdajanja zdravil starejšim vse pogosteje vodi v sočasno uporabo več zdravil pri bolniku in povečanje stroškov zdravljenja z zdravili. [29],[30],[31]

Podatki iz razvitih držav kažejo, da več kot 90 % oseb starejših od 65 let, uporablja vsaj eno zdravilo na teden. [35] Podobna raziskava je bila pred leti izvedena tudi v Sloveniji in je pokazala še višje rezultate. V letu 2004 je 99 % oseb starih nad 65 let prejelo vsaj en recept. [36] Glede na to, da gre za starejšo referenco, lahko predpostavljamo, da so do danes številke še višje. **Napaka! Vira sklicevanja ni bilo mogoče najti.** prikazuje, koliko receptov je bilo leta 2010 izdanih v Sloveniji na določeno ATC skupino zdravil. Visok delež le-teh pa je pripadel prav starostnikom.

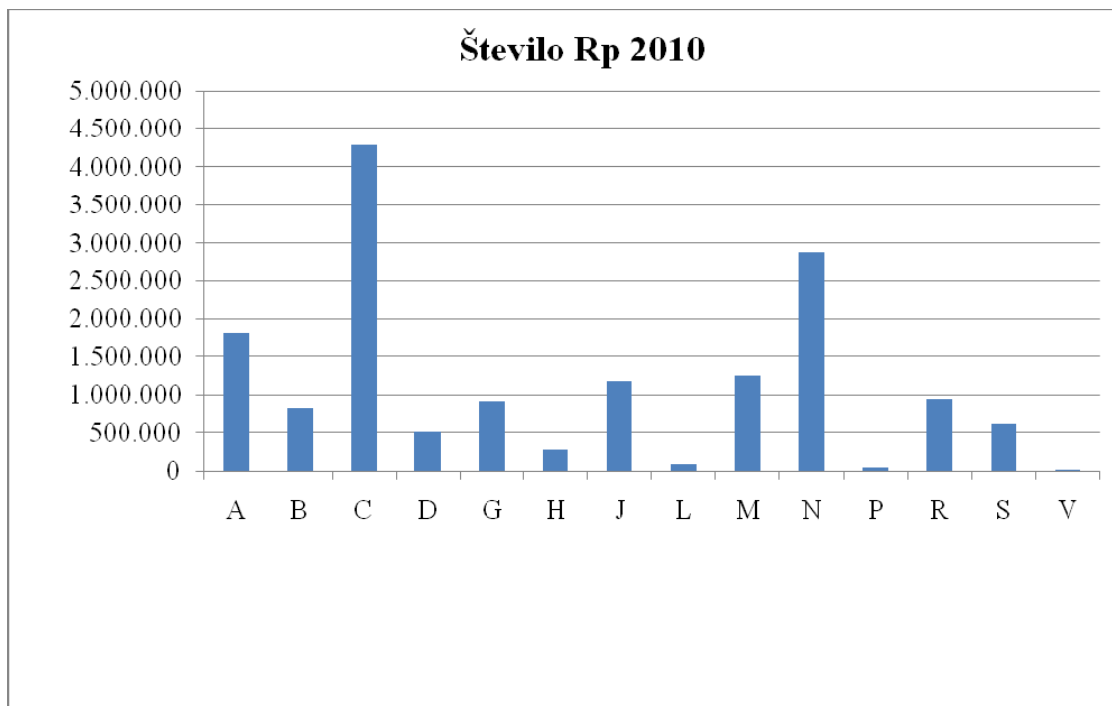
Varna, učinkovita in ustrezna farmakoterapija je zato eden od največjih izzivov v klinični geriatрії. Pomemben vpliv ima s starostjo spremenjeno sodelovanje v procesu zdravljenja z zdravili, kjer se kot največje ovire pokažejo: [32],[33]

- pomanjkljivo razumevanje starostnika ali njegova napačna razlaga navodil;
- starostno poslabšanje kognitivnih sposobnosti, pešanje vida, sluha, ročnih spretnosti;
- prezahteven način uporabe zdravila;
- jemanje zdravil moti dnevne aktivnosti;

- pomanjkljivo razumevanje pomena zdravljenja z zdravili in izidov zdravljenja, tako pri starostnikih kot pri njihovih svojcih oz. skrbnikih;
- nezaupanje, dvom v zdravilo in njegovo delovanje ter dvom v to, ali je zdravilo sploh potrebno;
- sočasna uporaba več zdravil, tudi zdravil brez recepta;
- nastop neželenih učinkov;
- dolgotrajno zdravljenje;
- nezadovoljstvo in nezaupanje v zdravnika ali farmacevta;
- neustrezno signiranje zdravila;
- neozaveščenost o možnih interakcijah s hrano in pijačo (alkohol) ...

Zdravljenje z zdravili prispeva k boljšemu zdravstvenemu stanju, izboljšanju kakovosti in podaljševanju življenja. Še vedno obstaja možnost tveganja neželenih učinkov ali nastanka neželenih interakcij med drugimi učinkovinami, zato je treba premisliti med koristnostjo in tveganjem za posameznega bolnika (predvsem v primeru polifarmakoterapije).

Uživanje več vrst zdravil hkrati ima lahko hude stranske učinke. Povzroči lahko tudi trajne poškodbe možganov. [9]



Grafikon 1: Število receptov, izdanih v Sloveniji v letu 2010 [37]

LEGENDA ZA GRAFIKON1:

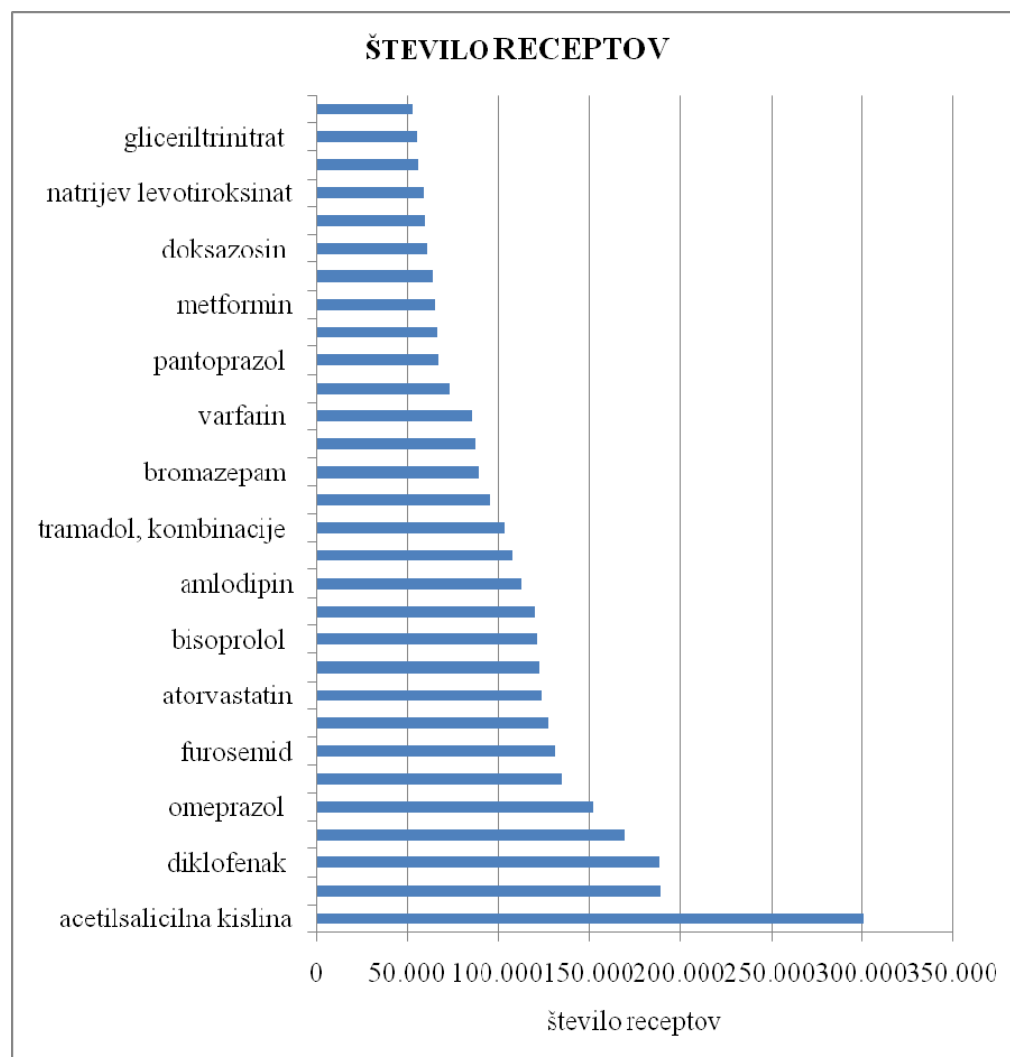
A:Zdravila za bolezni prebavil in presnove
B:Zdravila za bolezni krvi in krvotvornih organov
C:Zdravila za bolezni srca in ožilja
D:Zdravila za bolezni kože in podkožnega tkiva
G:Zdravila za bolezni sečil in spolovil ter spolni hormoni
H:Hormonska zdravila za sistemsko zdravljenje - razen spolnih hormonov
J:Zdravila za sistemsko zdravljenje infekcij
L:Zdravila z delovanjem na novotvorbe in imunomodulatorji
M:Zdravila za bolezni mišično-skeletnega sistema
N:Zdravila z delovanjem na živčevje
P:Antiparazitiki, insekticidi in repelenti
R:Zdravila za bolezni dihal
S:Zdravila za bolezni čutil
V:Razna zdravila

Tabela I: Lestvica zdravil po porabi v letu 2010. *Poraba v DDD na tisoč prebivalcev na dan. [37]

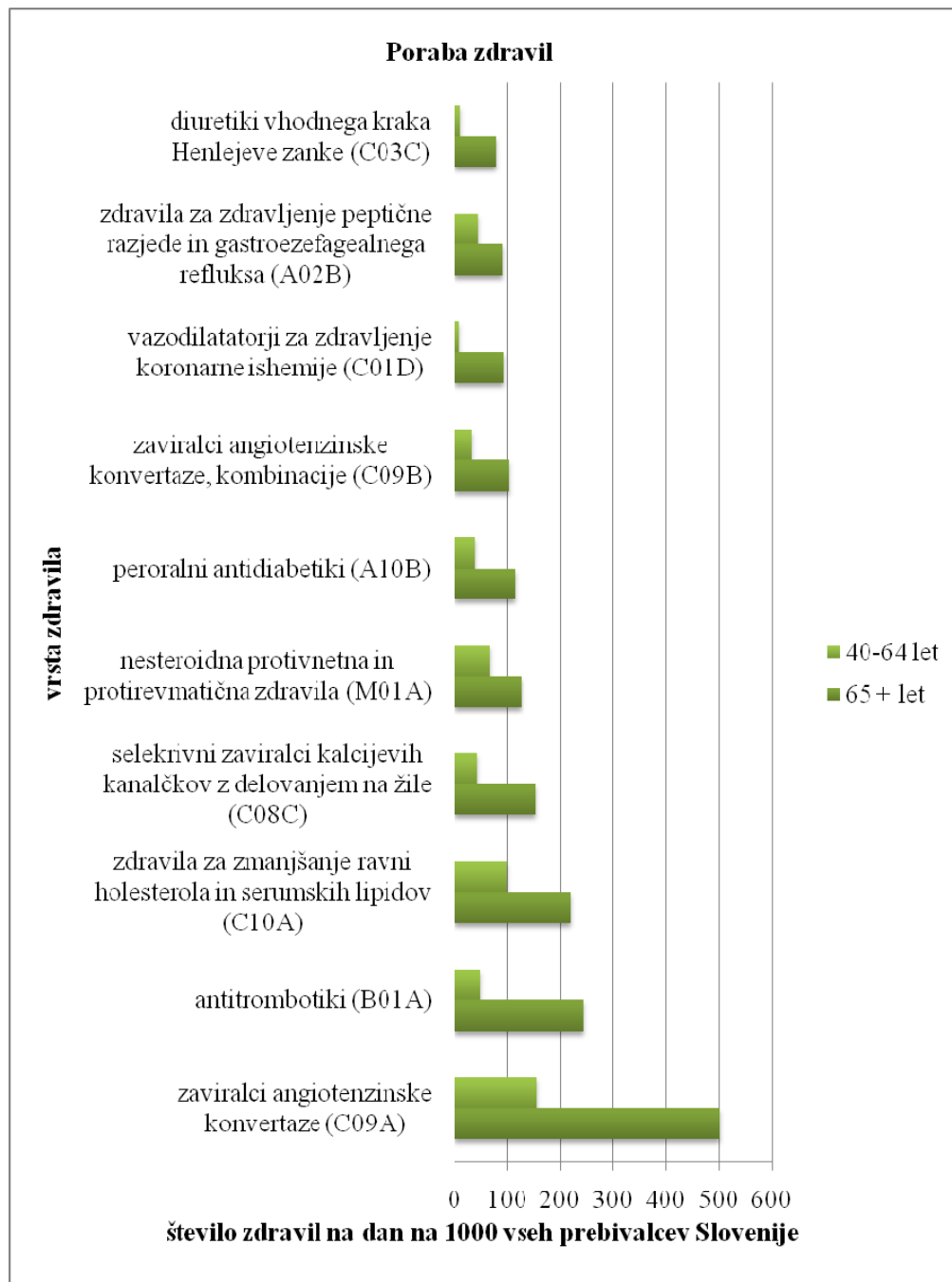
Mesto	ATC 5	Splošno ime	Poraba*
1	C09AA05	ramipril	59,92
2	B01AC06	acetilsalicilna kislina	56,56
3	C09AA02	enalapril	52,01
4	C09AA04	perindopril	39,49
5	C10AA05	atorvastatin	36,43
6	C08CA01	amlodipin	29,58
7	A02BC01	omeprazol	23,35
8	M01AB05	diklofenak	20,71
9	A10BA02	metformin	16,66
10	A11CC05	holekalciferol	16,40
11	C10AA01	simvastatin	15,80
12	G03AA10	gestoden in etinilestradiol	15,47
13	C10AA07	rosuvastatin	15,30
14	C03CA01	furosemid	15,05
15	C09BA04	perindopril in diuretiki	14,92
16	C03BA11	indapamid	14,47
17	C07AB07	bisoprolol	14,44
18	C09BA02	enalapril in diuretiki	14,30
19	A02BC02	pantoprazol	14,04
20	G02BA03	maternični vložek z levonorgestrelom	13,01

Grafikon 1 prikazuje število izdanih receptov za določeno skupino bolezni v preteklem letu v Sloveniji. Tabela I prikazuje še natančnejši prikaz porabe zdravil po učinkovinah v Sloveniji v letu 2010. Iz obeh virov vidimo, da prevladujejo zdravilne učinkovine za zdravljenje srčno žilnih bolezni, prav te so v visokem deležu predpisane starostnikom. Grafikon 2 prikazuje zdravilne učinkovine izdane starostnikom letu 2008. Iz zastarele reference lahko sklepamo samo še na višje številke izdanih receptov v letu 2010.

V Sloveniji je bilo leta 2003 izdanih povprečno 19,4 receptov na prebivalca starejšega od 65 let, na prebivalca pod 65 let pa 5,5. [38] Grafikon 3 prikazuje primerjavo predpisanih zdravil bolnikom starih nad 65 let in bolnikom od 40 do 64 let.



Grafikon 2: Najpogostejše izdane zdravilne učinkovine na recept starostnikom v Republiki Sloveniji v letu 2008. [37]



Grafikon 3: Poraba najpogostejše predpisanih skupin zdravil starostnikom v primerjavi s populacijo med 40. in 64. letom v Sloveniji. [7]

1.5 Fiziološke spremembe starostnikov in njihov vpliv na terapijo z zdravili

Mehanizmi, ki so vpleteni v proces staranja na nivoju celic in najverjetneje prispevajo k starostnim spremembam, so oksidativni stres, disfunkcija mitohondrijev, krajšanje telomer in ostali genetski mehanizmi, ki vodijo do nepopravljivih napak DNA. Le-ti najverjetneje prispevajo k s starostjo povezanim spremembam v adaptacijskem odzivu. [34]

Staranje povzroča spremembe, ki vplivajo na razvoj bolezni, na zdravljenje z zdravili in povečujejo tveganje za nastanek neželenih interakcij. Tabela II prikazuje nazornejši prikaz fizioloških sprememb, ki nastanejo pri starostnikih in njihov vpliv na farmakokinetiko zdravilnih učinkovin.

Značilno se zmanjšata zmogljivost srca in ožilja, moč dihalnih mišic ter krvni obtok v možganih. Spremenita se število in občutljivost aktivnih mest, prevajanja signalov in homeostatskih mehanizmov, spremeni se vid, zmanjša se sluh. Te lastnosti bistveno vplivajo na farmakoterapijo starostnikov.

Tabela II: S starostjo povezane fiziološke spremembe in njihov vpliv na farmakokinetiko zdravilnih učinkovin. [18]

Proces	Fiziološke spremembe pri starostnikih	Vpliv na FK
ABSORPCIJA	povečan želodčni pH	Zmanjšana hitrost absorpcije, redkeje zmanjšan tudi obseg absorpcije.
	upočasnjeno praznjenje želodca	
	zmanjšan pretok skozi črevo	
	zmanjšana absorpcijska površina	
	zmanjšana GIT površina	
PORAZDELITEV	povečanje telesnih maščob	Povečanje V in t _{1/2} lipofilnih učinkovin (diazepam, amiodaron, verapamil, tiopental ...).
	zmanjšanje telesnih tekočin	Povečanje plazemske koncentracije hidrofobnih

		učinkovin (gentamicin, digoksin, teofilin, cimetidin ...).
	znižanje koncentracije serumskih albuminov	Povečanje proste frakcije nekaterih kislih in močno vezanih učinkovin na plazemske proteine.
	zvišanje koncentracije alfa1 glikoproteinov	Znižanje proste oblike bazičnih učinkovin.
METABOLIZEM	znižan jetrni pretok krvi	Lahko je zmanjšan očistek, učinek prvega prehoda je zmanjšan (večji BU).
	zmanjšana masa jeter	Faza I metabolizma je zmanjšana.
IZLOČANJE	zmanjšan ledvični pretok krvi in hitrost glomerulne filtracije	Zmanjšan ledvični očistek učinkovin.

Posebna previdnost je potrebna pri bolnikih ob uporabi diuretikov, saj ti še dodatno zmanjšajo ekstracelularni volumen.

Za starostnike je najbolj pomemben jetrni encim citokrom CYP3A4, saj metabolizira 50 % učinkovin, njegova aktivnost pa pri starostnikih v desetletju pade za 8 %. [20] Tabela III prikazuje, na katere zdravilne učinkovine najbolj vplivajo spremembe v jetrnem metabolizmu in na kakšen način.

Zmanjšana ledvična funkcija pomeni zmanjšano hitrost eliminacije učinkovin. Že po 40. letu starosti se zmanjša število glomerulov, upočasni se renalni pretok krvi in glomerulna filtracija. Slednja se kompenzira s produkcijo prostaglandinov. Zato velja posebna pozornost pri uporabi nesteroidnih protivnetnih učinkovin, ki inhibirajo sintezo vazodilatornih prostaglandinov. Zelo pomemben del interakcij nastane zaradi kompetitivne vezave učinkovin na receptorje za aktivno tubolno sekrecijo (probenicid in acetilsalicilna kislin, metotreksat ali penicilin).

Farmakokinetične spremembe vodijo do spremenjenih koncentracij učinkovin v organizmu, vendar je za biološki učinek pomembno tudi število receptorjev, njihova afiniteta, učinkovitost mehanizma za prevajanje signalov ter homeostatski mehanizem. Vsi ti farmakodinamični dejavniki pa s starostjo spremenijo svojo kvaliteto delovanja.

Tabela III: Vpliv staranja na jetrni metabolizem učinkovin, katerih metabolizem je omejen z jetrnim pretokom krvi ali jetrno kapaciteto. [19]

Metabolizem starostnikov	Zmanjšan	Nespremenjen
Omejen z jetrnim pretokom	Aminotriptilin, imipramin, lidokain, morfin, petidin, propranolol, verapamil	
Kapacitativno omejen	Propifenazon, teofilin	Diazepam, digitoksin, fenitoin, salicilna kislina, valprojska kislina, varfarin

Pri starostnikih opazimo znižano funkcijo beta-adrenergičnih receptorjev v srcu zaradi znižane sposobnosti prevajanja impulzov (znižan kromotropni in inotropni učinek). Znižano število dopaminskih nevronov in število dopaminskih D2 receptorjev v centralnem živčnem sistemu lahko vodi do nastanka ekstrapiramidalnih simptomov. Zmanjšano je tudi število holinergičnih receptorjev, ki so vpleteni v kognitivne procese. Spremembe v številu in sestavi podenot gabanergičnih receptorjev, se kažejo v večji občutljivosti starostnikov na terapijo z benzodiazepini (povečana sedacija, zmedenost, ataksija, morbidnost).

Ena najbolj tipičnih sprememb pri starostnikih v homeostatskih mehanizmih je povečana občutljivost na posturalno hipotenzijo, ki je še dodatno potencirana ob jemanju nitroglicerina, fenotiazinov, diuretikov, dihidropiridinskih antagonistov kalcijevih kanalčkov ter perifernih zaviralcev alfa. S starostjo se zmanjšujejo tudi koncentracije renina in aldosterona v urinu in krvi, kar je posledica zmanjšane simpatične intervencije jukstaglomerularnih celic. Vse to ob politerapiji z NSAR, ACE zaviralci, zaviralci adrenergičnih receptorjev beta ter diuretiki, ki varčujejo s kalijem vodi v hiperkaliemijo.

Farmakodinamične interakcije, ki se pojavljajo med zdravili so pri starostnikih bolj pogoste in bolj pomembne kot farmakokinetične. Pojavijo se takrat, ko ena učinkovina spremeni klinično delovanje druge in sicer, ko imata dve ali več učinkovin aditivno ali sinergistično farmakološko delovanje, oz. imata antagonistično farmakološko delovanje. [3]

Poznamo:

1. direktne interakcije:
 - o souporaba verapamila in beta adrenergičnih antagonistov
 - o souporaba varfarina in klofibrata
 - o souporaba kortikosteroidov in tertraciklinov
 - o souporaba opioidnih analgetikov in naloksona)
2. indirektne interakcije:
 - o souporaba kardi toničnih glikozidov in učinkovin, ki vplivajo na koncentracijo kalija v plazmi
 - o souporaba ACE inhibitorjev in vazodilatatorjev
 - o souporaba antikoagulantov in učinkovin, ki povzročajo gastrointerstinalne razjede
 - o souporaba inhibitorjev prevzema serotonina in zdravil z izvlečki šentjanževke
 - o souporaba aminoglikozidov in diuretikov Henljeve zanke

1.6 Interakcije med zdravili

Interakcije med zdravili lahko nastopijo že med dvema različnima zdravilnima učinkovinama. Pri starostnikih, pri katerih gre za visok delež polifarmakoterapije, pa je to tveganje nastanka interakcij med učinkovinami še višje.

Na podlagi izvedene analize obstaja 50 % teoretična verjetnost, da se pojavi interakcija med zdravili pri jemanju pet zdravil hkrati in ta verjetnost naraste na 100 %, če se jemlje sedem zdravil hkrati. [3]

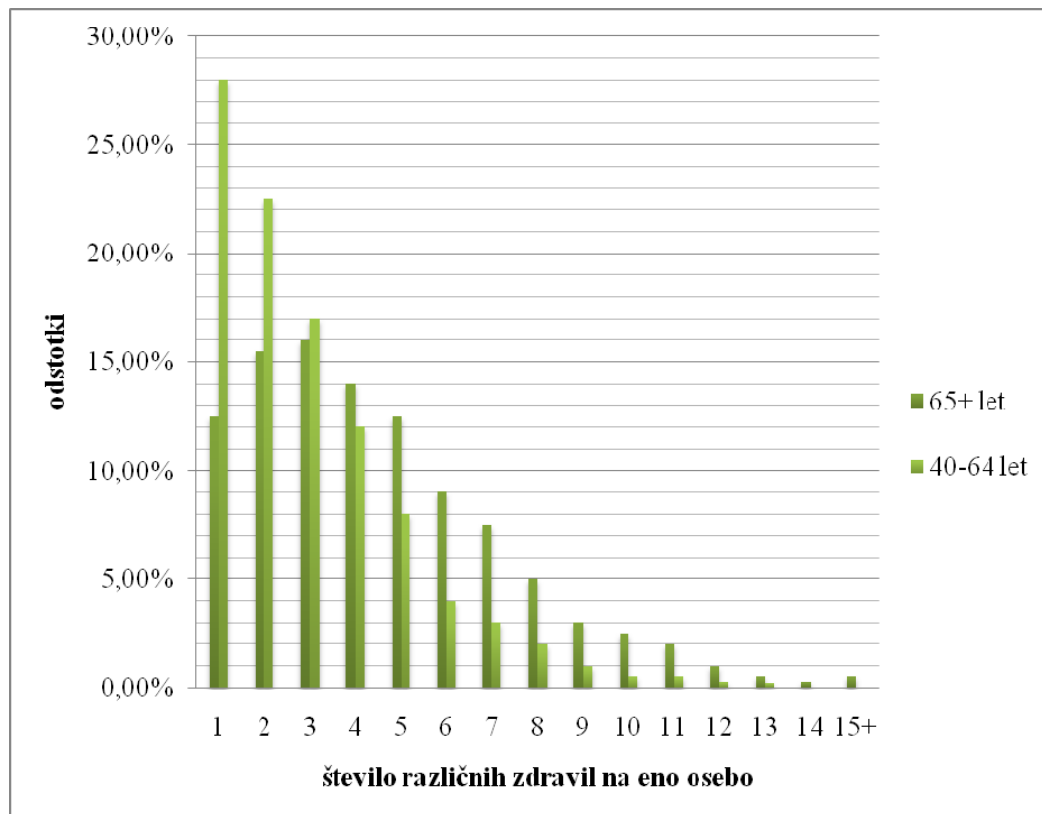
Zaradi jemanja več zdravil hkrati ter spremenjenega delovanja organizma, je izrazitejše neželeno medsebojno delovanje zdravil (interakcije).

Interakcije definiramo kot pojav, ko se farmakološki učinek spremeni zaradi predhodne ali sočasne uporabe druge učinkovine. Pri starejših osebah lahko nastanejo tudi če vzamejo pravilni odmerek, pojavljajo pa se po prvem do drugem tednu zdravljenja in so prehodni. Ob pojavu neželenih učinkov sledi ukrep pri spremembi odmerka ali terapije. Znano pa je tudi, da so neželeni učinki zdravil pri starejših najpogostejši vzrok za nesodelovanje s predpisanim načinom zdravljenja, za samovoljno spreminjanje odmerka ali prekinitev terapije.

Klinično lahko imajo interakcije negativne (antagonistično delovanje) ali pozitivne učinke (sinergistično delovanje – npr: acetilsalicilna kislina in klopidoogrel). Lahko pa pride tudi do nepričakovane preobčutljivostne reakcije (idiosinkrazija). Interakcije delimo še po načinu delovanja in sicer na farmakokinetične in farmakodinamične.

Pri farmakokinetičnih interakcijah učinkovina spremeni absorpcijo, distribucijo, metabolizem ali eliminacijo druge učinkovine. Pri farmakodinamičnih pa učinkovina vpliva na klinični odziv bolnika preko druge učinkovine. Do teh interakcij lahko pride pri sočasni uporabi dveh učinkovin z enakim ali nasprotujočim terapevtskim učinkom, kar lahko vodi v aditivno srčno depresijo, potenciranje nevromuskularne blokade, izničenja antiholinergičnega učinka. Zelo pogosto pa do farmakodinamskih interakcij pride zaradi spremenjenih fizioloških procesov pri starostnikih.

Posamezne učinkovine vstopajo v medsebojne interakcije, interakcije pa lahko nastopijo tudi med zdravili in zdravili rastlinskega izvora, med zdravili in boleznijo, med zdravilom in hrano, med zdravilom in alkoholom, med zdravilom in cigareto itd. Posledice interakcij se pokažejo kot neželeni učinki, nedelovanje zdravila, zmanjšana ali povečana jakost delovanje zdravila, povečana toksičnost.



Grafikon 4: Število različnih zdravil, ki so jih starostniki jemali istočasno.

Grafikon 4 prikazuje število različnih zdravil, ki so jih starostniki jemali istočasno. Podatki se nanašajo na zdravila, ki so jih prejeli na recept. Predpostavljamo, da so ta zdravila jemali sočasno. Za primerjavo smo navedli še enake podatke za populacijo med 40. in 64. letom. Vzorčna populacija starostnikov je 83 %, medtem ko je delež mlajše skupine 54 % celotne populacije. [7]

Tudi zdravnik ali farmacevt mora biti pozoren na predpisano terapijo, saj z nepravilno uporabo zdravil preprečimo optimalni terapevtski učinek. Težave povezane z zdravili lahko nastanejo zaradi nepravilnega predpisovanja zdravil, s prevelikim ali premajhnim terapevtskim odmerkom za bolnika, nezdravljene indikacije in/ali uporabe zdravila z neutemeljeno indikacijo, nepravilne izbire zdravila. Zdravnik je odgovoren tudi za interakcije med zdravili, interakcije med zdravilom in boleznijo, interakcije med zdravilom

in hrano ter drugimi izdelki za ohranjanje zdravja. Za pravilen terapevtski učinek je v veliki meri odgovore bolnik sam in sicer s pravilnim režimom in načinom odmerjanja zdravila. [32]

1.7 Vloga kliničnega farmacevta

Ena izmed možnih rešitev za preprečevanje neracionalne uporabe zdravil in predpisovanja zdravil v slabo združljivih kombinacijah, ki lahko še dodatno škodijo bolniku, je po vzgledu drugih naprednejših držav strokovno sodelovanje med zdravnikom in magistrom farmacije, oziroma specialistom klinične farmacije.

V Sloveniji gre za novost v zdravstvu, ki opisuje dejavnosti in storitve za razvoj in promocijo racionalne in ustrezne uporabe zdravil. Klinični farmacevt se vključuje v bolnišnice, lekarne, domove za ostarele, nege na domu ter v druga okolja, kjer se uporabljajo zdravila. Splošni cilj kliničnih farmacevtov je spodbujanje in uvedba pravilne in ustrezne uporabe zdravil ter medicinskih pripomočkov v zdravstvenem sistemu. Te dejavnosti so usmerjene na maksimiranje terapevtskega učinka zdravila z uvedbo najučinkovitejšega zdravljenja glede na posameznega bolnika. S spremljanjem in vodenjem terapije bolnika se trudijo zmanjšati tveganje za neželene učinke. [54]

Praksa delovanja kliničnih farmacevtov je pri nas za zdaj omejena na le nekaj zdravstvenih ustanov: Bolnišnica Golnik, splošne bolnišnice v Murski Soboti, na Jesenicah, v Novi Gorici in Izoli, psihiatrične bolnišnice v Ljubljani, Idriji, Ormožu, Vojniku, Ortopedska bolnišnica Valdoltra in Onkološki inštitut Ljubljana.

Viri informacij o novih zdravilih, iz katerih pridobivajo znanje zdravniki, so pogosto neuravnoteženi: prevelik delež predstavlja informiranje zdravstvenega osebja preko proizvajalcev, iz katerega je težko ali nemogoče izluščiti primerjalne prednosti novih zdravil na trgu. Zdravnikom bi klinični farmacevti bili v pomoč pri iskanju novih podatkov o zdravilih, pri kritični presoji uveljavljenih in novih zdravil, pri optimalnem odmerjanju, ocenjevanju ugodnih in neugodnih učinkov, pri smiselni izbiri terapije z upoštevanjem farmakoekonomike.

Podatki iz ZDA denimo, kažejo, da se je po uvedbi tovrstne prakse v bolnišnicah zmanjšala umrljivost (43 %), hospitalizacija se je skrajšala za skoraj polovico (47 %). Iz raziskave na

Švedskem pa so ugotovili, da je vloga kliničnega farmacevta za 68 % izboljšala terapevtske učinke, za 32 % pa odpravila neželene učinke. Obiskov pri osebnem zdravniku je bilo za 13 % manj, v 3 % pa je intervencija preprečila tok dogodkov, ki bi sicer zahtevali bolnikovo zdravljenje v bolnišnici. Ocena prihrankov na Švedskem se giblje okrog 358 milijonov evrov; ta znesek za 37-krat presega stroške za kliničnega farmacevta. [8]

Klinični farmacevti bi delovali v terapevtskih ekipah na kliničnih oddelkih, zaposleni bi bili v bolnišničnih lekarnah; potrebovali bi dva do štiri klinične farmacevte na sto bolniških postelj. Strošek dela lekarniških farmacevtov predstavlja le 1,1 % proračuna javne zdravstvene blagajne. Po oceni zavoda za zdravstveno zavarovanje (ZZZS) znašajo letni stroški hospitalizacij »samo« zaradi težav z zdravili kar 25 milijonov evrov. Torej bi z zaposlitvijo kliničnih farmacevtov v vseh bolnišnicah zmanjšali stroške plačniku, pri tem pa vsekakor izboljšali varnost in učinkovitost zdravljenja bolnikov. [8]

1.8 Bolnišnična dokumentacija – Odpustno pismo

Odpustnica je dokument, ki beleži diagnostična odkritja pri obravnavanem bolniku, potek bolezni in zdravljenja, ter ukrepe ob odpustu iz bolnišnice. S tem dokumentom bolnišnični zdravniki izbranim osebnim zdravnikom posredujejo informacije o poteku bolnišničnega zdravljenja in predlagajo nadaljnjo terapijo. [10]

Iz odpustnega pisma razberemo ime in priimek bolnika, letnico rojstva, datum in vzrok hospitalizacije, stanje in terapijo bolnika ob sprejemu, način zdravljenja med hospitalizacijo ter mnenje ob odpustu in predlagana terapija.

S sprejemom bolnika v bolnišnico zdravnik pridobi podatke o bolnikovem zdravljenju z zdravili doma večinoma iz prinesene zdravstvene dokumentacije in preko pogovora z bolnikom. [11] Prav tako poteka pridobivanje podatkov v SB SG. V pomoč jim je tudi program Birpis21, ki omogoča dostop do stare bolnišnične dokumentacije. Le-tega uporabijo, če gre za manjši časovni razmik med eno in drugo hospitalizacijo v nasprotnem primeru poizvedo o bolnikovi terapiji preko pogovora z bolnikom samim ali preko pogovora z bolnikovimi bližnjimi sorodniki. Tukaj se poraja vprašanje o popolnosti in korektnosti pridobljenih podatkov iz pogovora z bolnikom. Pomanjkljive informacije o

zdravilih, ki jih bolnik redno jemlje, lahko vodijo v napačno ali nepopolno zdravljenje v času bolnišnične obravnave in ob odpustu. [11] Nekaj bolnišnic v Sloveniji uporablja tudi profesionalno kartico, ki zdravnikom prikaže ime in jakost nazadnje dvignjenih zdravil na recept v lekarni.

Odpustni zdravnik ob odpustu predpiše na recept vsa na novo uvedena zdravila, ki jih zavarovana oseba potrebuje za nadaljnje zdravljenje v domači ali zdraviliški oskrbi, in sicer po eno najmanjše pakiranje, oziroma največ v količini, ki zadostuje za enomesečno zdravljenje. [12] Ker gre za pomembno komunikacijsko vez med bolnišničnim zdravnikom in osebnim zdravnikom bolnika, je pomemben dosleden zapis na odpustnem listu, predvsem zapis nadaljnje terapije, ki naj jo osebni zdravnik uvede bolniku. Zapis terapije naj bi bil zapisan z:

- lastnim imenom zdravila in imenom zdravilne učinkovine (*npr.: Acipan – pantoprazol*), ker obstaja verjetnost, da v bolnišnici zaradi javnega razpisa nimajo istega zdravila. SB SG ima v bolnišnični lekarni na voljo samo eno, najcenejše zdravilo z določeno zdravilno učinkovino in odmerkom;
- odmerek zdravila (*npr.: 20mg*);
- režimom jemanja zdravila s pripisom farmacevtske oblike zdravila zapisane v skrajšani obliki (*npr.: zjutraj pred jedjo 1tbl*);

Če obstaja samo en odmerek zdravila le-te ni potrebno posebej navajati.

1.9 Profesionalna kartica zdravstvenega zavarovanja (KZZ)

Profesionalna kartica – PK (Slika 2) je poleg kartice zdravstvenega zavarovanja ključ za dostop do podatkov o zavarovanih osebah preko on-line sistema. Imetniki PK so zdravniki, farmacevti, medicinske sestre ter drugi pooblaščen delavci izvajalcev zdravstvenih storitev. PK se uporablja skupaj s pripadajočim geslom/PIN, ki je znano le imetniku PK. Profesionalna kartica imetniku zagotavlja dostop do podatkov o pacientu, ki jih pri svojem delu potrebuje in za katere je pooblaščen. [13]



Slika 2: Profesionalna kartica zdravstvenega zavarovanja (PK)

Profesionalne kartice zdravnikov, zobozdravnikov in farmacevtov imajo poleg tega zapisano tudi kvalificirano digitalno potrdilo, ki omogoča imetniku varen elektronski podpis, npr. pri predpisovanju recepta ali izdaji zdravila. [25]

Branje in zapisovanje podatkov na KZZ je možno samo preko kartičnega čitalnika in sočasne uporabe PK, pred uporabo pa imetnik kartice vtipka tudi svoje osebno geslo (PIN). [15]

S PK lahko imetnik pride do podatkov:

- o zavarovanjih in osebnih podatkih pacienta;
- o izbranih osebnih zdravnikih;
- o medicinsko-tehničnih pripomočkih, ki jih pacient uporablja;
- o izdanih zdravilih;
- o alergijah in preobčutljivostih na zdravila. [16]

Specialistom bi v bolnišnici PK lahko bila v veliko pomoč, če bi bil na njej zapisan še režim odmerjanja, kajti zelo pomembno je, da bolnika ne predoziramo z zdravilom (predčasna aplikacija) ali mu opustimo kakšnega odmerka (prepozna aplikacija).

2 NAMEN DELA

Namen diplomske naloge je raziskati vzorec predpisovanja zdravil pri starostnikih starih 65 let in več, hospitaliziranih na Oddelku za interno medicino Splošne bolnišnice Slovenj Gradec v mesecu juniju 2011.

Pri tem bomo ovrednotili popolnost zapisa terapije ob sprejemu in terapije ob odpustu iz bolnišnice, zapisane v bolnišnični dokumentaciji – odpustnem pismu.

Primerjali bomo terapijo ob sprejemu in terapijo ob odpustu iz bolnišnice ter ovrednotili polifarmakoterapijo ob odpustu na potencialne interakcije med zdravili.

Predpostavljamo, da bo zapis terapij ob sprejemu slabo popisan zaradi slabih virov, ki jih uporablja SB SG za pridobitev informacij. Ob odpustni terapiji pričakujemo višji delež zdravil v terapiji glede na število zdravil v terapiji ob sprejemu. Predvidevamo tudi, da bodo ob pregledu odpustne terapije, najdene potencialne interakcije med različnimi učinkovinami.

3 METODE

3.1 Načrtovanje študije

Pred začetkom smo morali zaprositi etično komisijo Splošne bolnišnice Slovenj Gradec, ki nam je na svoji seji dodelila odobritev raziskave. Za raziskavo smo zbirali in uporabljali samo podatke o bolnikih (letnica rojstva in spol). ter podatke o njihovi terapiji, brez uporabe imen, priimkov, prav tako tudi brez uporabe kratic imen in priimkov. Dovoljuje pa se možnost kodiranja imen in priimkov v številke, pri čemer je potrebno varovanje osebnih in zdravstvenih podatkov bolnikov.

3.2 Zbiranje in obdelava podatkov

Podatke za raziskavo smo pridobili z retrogradno analizo odpustnih pisem, izpisanih iz programa Birpis21, ki ga uporablja SB SG. Uporabili smo vključitveni kriterij bolnikov starejših od 65 let, ki so bili sprejeti na oddelk za interno medicino SB SG od 1. 6. 2011 00:00 do 30. 6. 2011 23:59. Z izpisanimi odpustnimi pismi smo pridobili vse potrebne podatke o bolniku in njegovi terapiji, ki smo jih potrebovali za nadaljnjo raziskavo:

- spol;
- letnico rojstva;
- število bolnišničnih dni;
- internistična prva pomoč (anamneza) in podatki o predhodnem zdravljenju;
- zdravljenje v času hospitalizacije;
- mnenje in svetovano zdravljenje ob odpustu.

3.2.1 Obdelava demografskih podatkov vključenih bolnikov

Podatke smo zbrali v Excelovo preglednico, ki nam je omogočila lažji pregled nad celoto podatkov. Prav tako smo si s programom Excel pomagali pri statistični obdelavi podatkov (računanje povprečja, maksimuma in minimuma demografskih in ostalih podatkov). Za vsakega bolnika smo izpisali letnico rojstva, spol, datum sprejema, datum odpusta, iz česar smo s programom Excel izračunali starost bolnikov in število vseh bolnišničnih dni. Iz vseh izpisanih podatkov smo lahko izračunali:

- povprečno starost bolnikov zdravljenih na internem oddelku;
- povprečno število bolnišničnih dni na bolnika;
- povprečno starost umrlih bolnikov;
- maksimalna starost bolnikov;
- minimalna starost bolnikov;
- maksimalno število bolnišničnih dni;
- minimalno število bolnišničnih dni;
- minimalna starost umrle / -ga;
- maksimalna starost umrle / -ga.

Z dodatno uporabo Excelovih vrtljivih tabel pa smo lahko iz vseh teh podatkov še dodatno pridobili:

- število moških bolnikov;
- število ženskih bolnic;
- število bolnišničnih dni na določeno starostno skupino;
- deset najpogostejših vzrokov hospitalizacije;

3.2.2 Analiza zapisa odpustnih pisem

V tej analizi smo uporabili vsa izpisana odpustna pisma. Pri tem smo se osredotočili na pomanjkljivost (nepravilnost) zapisa terapije ob sprejemu in ob odpustu.

Po kakovosti zapisa odpustnih pisem smo odpustna pisma razdelili v štiri razrede:

- celostno popoln zapis odpustnega pisma (popoln zapis terapije ob sprejemu in popoln zapis terapije ob odpustu);
- celostno nepopoln zapis odpustnega pisma (nepopoln zapis terapije ob sprejemu in nepopoln zapis terapije ob odpustu);
- nepopoln zapis terapije ob sprejemu in popoln zapis ob odpustu;
- nepopoln zapis terapije ob odpustu in popoln zapis ob sprejemu.

3.2.3 Obdelava vzorca zdravil

Za obdelavo terapije bolnikov smo uporabili izključitveni vzorec. Osredotočili smo se samo na terapijo ob odpustu iz bolnišnice v domačo ali domsko oskrbo bolnikov. Tako smo iz vzorca izključili:

- terapije bolnikov, ki so bili premeščeni na druge oddelke v okviru naše bolnišnice ali zunaj nje;
- bolnike, ki so med hospitalizacijo preminili;
- bolnike s kemoterapijo;
- bolnike z nepopolno oz. neznano terapijo ob sprejetju oziroma ob odpustu.

Pod prvim poglavjem »IPP« (internistična prva pomoč) smo pridobili podatke o redni terapiji bolnika doma, pred sprejetjem v bolnišnico. Pod poglavjem »Mnenje ob odpustu« pa podatke o nadaljnji uporabi terapije doma, ob odpustu iz bolnišnice. Popisali smo terapijo ob sprejemu in terapijo ob odpustu, ki je zajemala lastniško ime zdravila ter ATC opredelitev terapije. Na podlagi vseh izpisanih podatkov smo s pomočjo Excelovega programa lahko izračunali:

- povprečno število zdravil na bolnika v terapiji pred sprejemom v bolnišnico;
- maksimalno število zdravil na bolnika v terapiji pred sprejemom;
- minimalno število zdravil na bolnika v terapiji pred sprejemom;
- povprečno število zdravil na bolnika pred sprejemom v bolnišnico na podlagi ATC klasifikacije poimenovanja zdravil;
- povprečno število zdravil na bolnika v terapiji ob odpustu iz bolnišnice;
- minimalno število zdravil na bolnika v terapiji ob odpustu;
- maksimalno število zdravil na bolnika v terapiji ob odpustu;

- povprečno število zdravil na bolnika ob odpustu iz bolnišnice na podlagi ATC klasifikacije poimenovanja zdravil;
- najpogosteje predpisane ATC skupine zdravil ob sprejemu v bolnišnico;
- najpogosteje predpisane ATC skupine zdravil ob odpustu iz bolnišnice;
- ATC skupine pri katerih prihaja do največjih sprememb ob odpustu glede na terapijo ob sprejemu;
- najpogosteje predpisane učinkovine zdravil ob odpustu.

Z uporabo vrtljivih tabel smo lahko pridobili še najpogosteje predpisane ATC skupine glede na določeno starostno skupino bolnikov.

V raziskavo smo vključili vsa zdravila zapisana na odpustnem listu pod rubriko »IPP« in »mnenje ob odpustu«. Pri tem predvidevamo, da so določeni zapisi pomanjkljivo zapisani in ne zajemajo zdravil, ki jih bolnik uporablja za protibolečinsko in ostalo samozdravljenje.

3.2.4 Obdelava interakcij

V tretji vključitveni vzorec za obdelavo interakcij med zdravili v terapiji smo vključili vsa zdravila, oziroma zdravilne učinkovine bolnikov, ki so odšli domov s polifarmakoterapijo (več kot šest zdravil v terapiji) in jih je prepoznal naš računalniški program Lexicomp. Lexi – interact online črpa podatke iz svetovne in znanstvene literature. Glede na to, da gre za ameriški program, predvidevamo, da določene zdravilne učinkovine registrirane v Republiki Sloveniji niso registrirane v Združenih državah amerike in so tako za Lexicomp neprepoznave. Prav tako pa program ne prepozna interakcij z intravensko apliciranimi zdravili, vendar smo se temu izognili z izbiro odpustne terapije.

Z ostalimi zdravilnimi učinkovinami nam je program podal jakost interakcij, ki so možne v kombinaciji dveh učinkovin ali več v isti terapiji. Program nam je poimenoval interakcije po svoji skali: [21]

- A – ni poznanih FD ali FK interakcij med zdraviloma;
- B – majhna verjetnost morebitnih interakcij med zdraviloma;
- C – klinično pomembne interakcije med zdravili, kjer so potrebne previdnosti, vendar gre v večini primerov za prevlado dobrega terapevtskega učinka nad neželenim učinkom;

D – klinično pomembne interakcije med zdraviloma; uporaba dovoljena le v primeru, ko dobri učinki prevladajo nad neželenimi; potreben nadzor terapije, ki v večini primerov zahteva prilagajanje doze in izbiro alternativnih terapij;

X – klinično zelo pomembne interakcije, kjer v večini primerov neželeni učinki prevladajo nad dobrimi terapevtskimi; v večini primerov gre za popolno makontraindicirano kombinacijo.

Določili smo delež, ki pripada določeni kategoriji interakcije. Najpomembnejše prikazane interakcije smo tudi podrobneje izpisali.

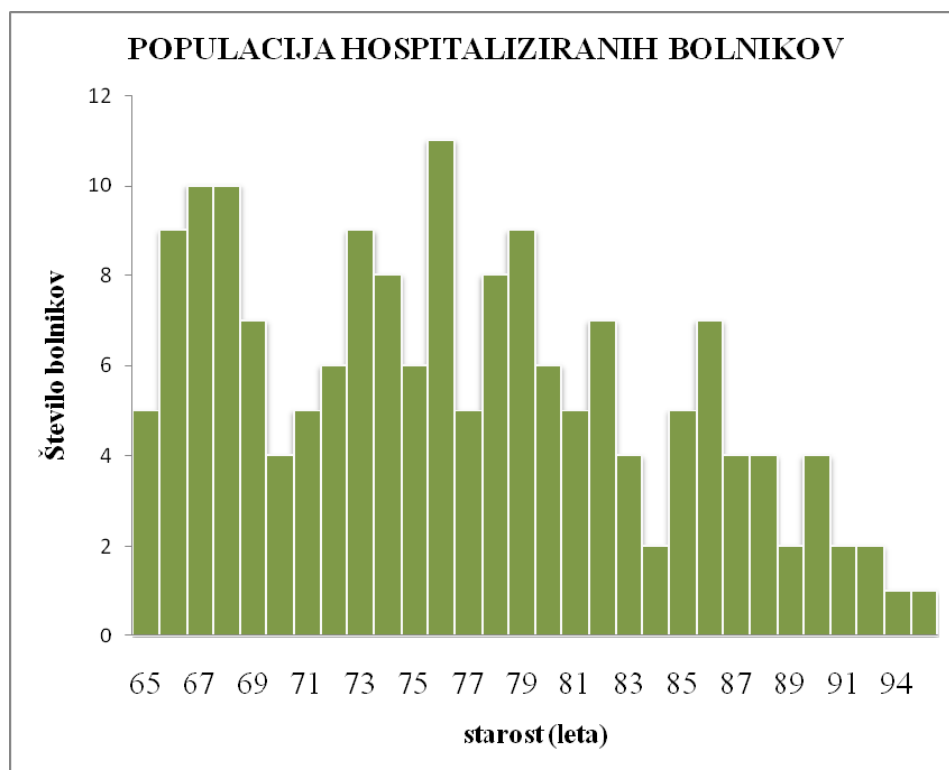
4 REZULTATI

4.1 Demografski podatki vključenih bolnikov

Tabela IV: Statistična opredelitev demografskih podatkov našega vzorca.

	število/starost:	delež:
SPOL SPREJETIH BOLNIKOV		
ženski	85 bolnic	50,6 %
moški	83 bolnikov	49,4 %
POVPREČNA STAROST SPREJETIH	76,2 let	
ženske	79 let	
moški	73 let	
POVPREČNA STAROST UMRLIH	79 let	
ženske	88 let	
moški	80 let	
SPOL - UMRLI		
ženske	3 bolnice	
moški	3 bolniki	

Najstarejša sprejeta je bila bolnica z letnico rojstva 1915 (96 let). Najmlajši še zajeti v naš vzorec so bili moški z letnico 1946. V tej skupini je bilo kar pet bolnikov moškega spola z isto starostjo. Povprečna starost sprejetih žensk je bila 79 let (razpon: 65–96). Povprečna starost hospitaliziranih moških je bila 73 let (razpon: 65–94).



Grafikon 5: Število hospitaliziranih bolnikov glede na starostno skupino.

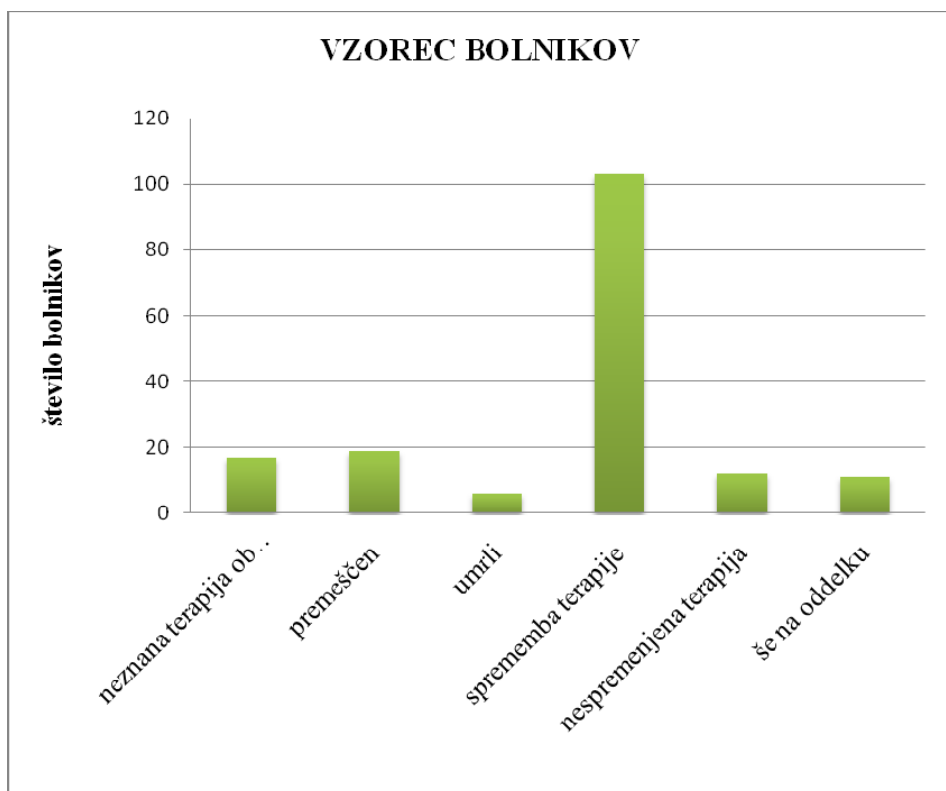
Od vseh sprejetih je bilo med terapijo v bolnišnici skupno 6 umrlih. Od tega so bili 3 umrli moškega spola in 3 ženskega spola. Najmlajša umrla ženska na oddelku je bila stara 66 let, najstarejša pa 92 let. Pri moški populaciji je bil najmlajši z 72. leti, najstarejši pa s 88. leti starosti. Tabela IV podrobneje prikazuje podatke sprejetih bolnikov. Podatke o starosti sprejetih bolnikov na oddelek grafično prikazuje Grafikon 5.

Populacijo bolnikov smo razdelili v 6 razredov:

1. bolniki, ki so bili med hospitalizacijo premeščeni na drug oddelek znotraj bolnišnice ali v drugo bolnišnico;
2. bolniki, ki so še na oddelku;
3. bolniki, ki so med hospitalizacijo preminili na oddelku;
4. bolniki, odpuščeni z oddelka, ki imajo v odpustnem listu zapisano neznano terapijo ob sprejemu ali ob odpustu;

5. bolniki, odpuščeni z oddelka s spremenjeno terapijo ob odpustu glede na terapijo ob sprejemu na oddelek;
6. bolniki, odpuščeni z oddelka z nespremenjeno terapijo ob odpustu glede na terapijo ob sprejemu na oddelek.

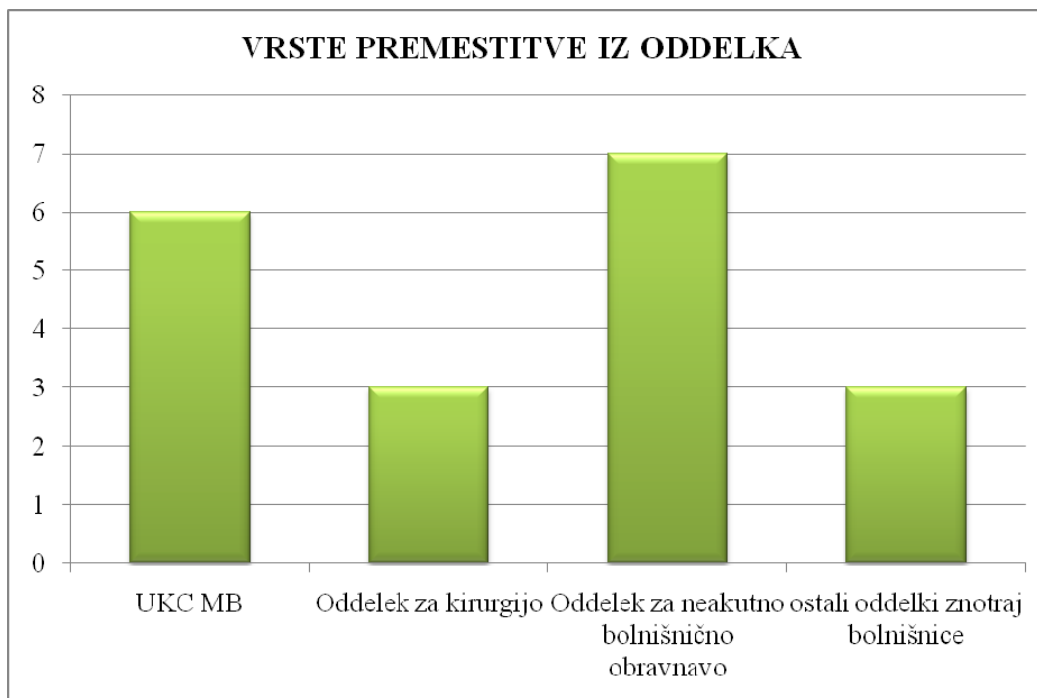
Nadzoren prikaz vzorca bolnikov, ki smo ga zajeli v raziskavo nam opisuje Grafikon 6.



Grafikon 6: Vzorec sprejetih bolnikov, ki smo jih vključili v raziskavo, oziroma izključili iz nadaljnje raziskave.

Vzrok visokega deleža neznane terapije ob sprejemu na oddelek za interno medicino in ob odpustu iz oddelka v domačo oskrbo, je natančneje obrazložen v poglavju 3.2.2.

Zanimal nas je vzrok premestitev z oddelka. Ugotovili smo, da gre za veliko premestitev v Univerzitetni klinični center Maribor zaradi invazivne kardialne diagnostike, ki je v SB SG ne izvajajo. Vrste premestitev vseh premestitev iz oddelka prikazuje Grafikon 7.

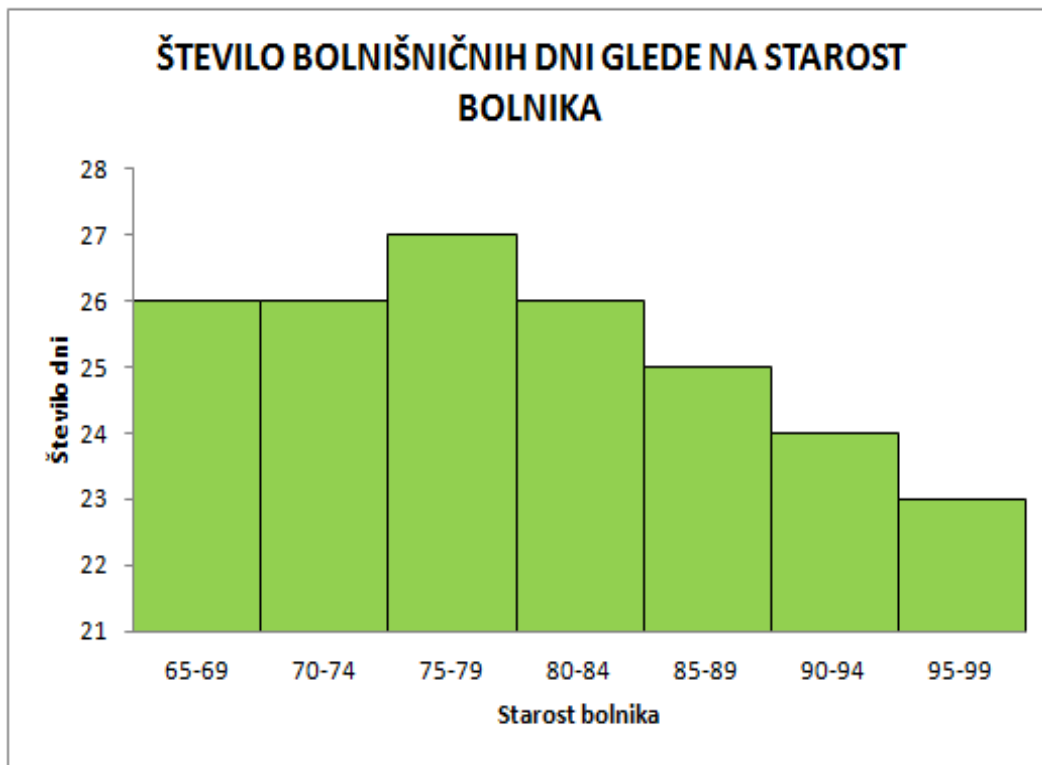


Grafikon 7: Vrste premestitev iz oddelka za interno medicino.

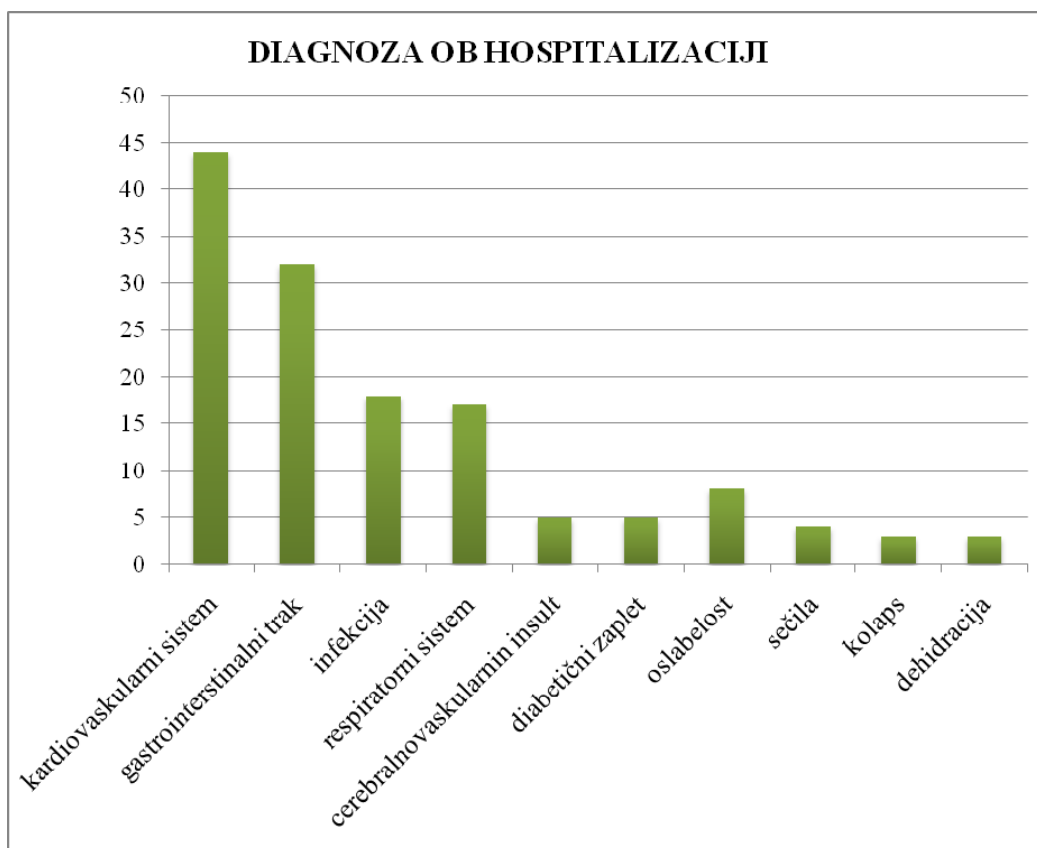
Iz odpustnih pisem smo lahko razbrali tudi število bolnišničnih dni na bolnika. Število bolnišničnih dni zajema vse dni v bolnišnici na katerem koli oddelku v bolnišnici in je zaključeno z odpustom domov ali s premeditvijo z oddelka interne medicine na drug oddenek. Povprečno so bili naši bolniki hospitalizirani 7,51 dni (razpon: 49–1).

Glede na opredelitev bolnišničnih dni po pripadnosti določenemu spolu, smo ugotovili, da so v povprečju moški hospitalizirani 7,7 dni, ženske pa 7,4 dni. Nazorneje pa je število bolnišničnih dni na starostno skupino bolnika prikazano v spodnjem histogramu (Grafikon 8).

Pod naslovom »IPP ali internistična prva pomoč« oz. anamneza smo pridobili podatke prve anamneze ob sprejemu na oddelk za interno medicino. Grafikon 9 je nazorneje prikazuje deset najpogostejših vzrokov sprejema na oddelk.



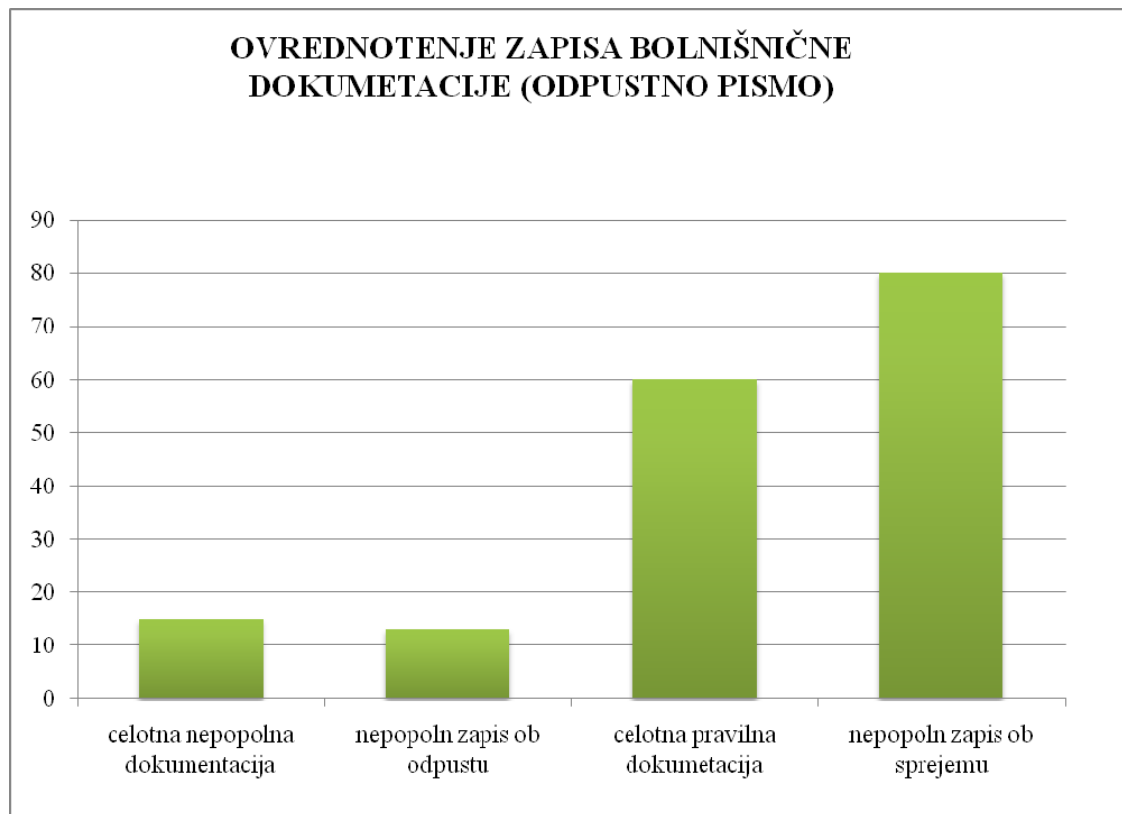
Grafikon 8: Vsota bolnišničnih dni glede na določeno starostno skupino bolnikov hospitaliziranih v SB SG na OIM.



Grafikon 9: Deset najpogostejših vzrokov hospitalizacije bolnikov na Oddelek za interno medicino SB SG.

4.2 Rezultati analize zapisa odpustnih pisem

Podatke analize prikazuje Grafikon 10. Vidimo, da je skoraj polovica nepopolnih zapisov terapije ob sprejemu na oddelek. Izjema so bolniki pripeljani iz domov starostnikov.



Grafikon 10: Korektnost zapisa terapije ob sprejemu na oddelk za interno medicino in ob odpustu iz Splošne bolnišnice Slovenj Gradec, ki je zapisana na odpustnem pismu.

4.3 Rezultati vzorca zdravil

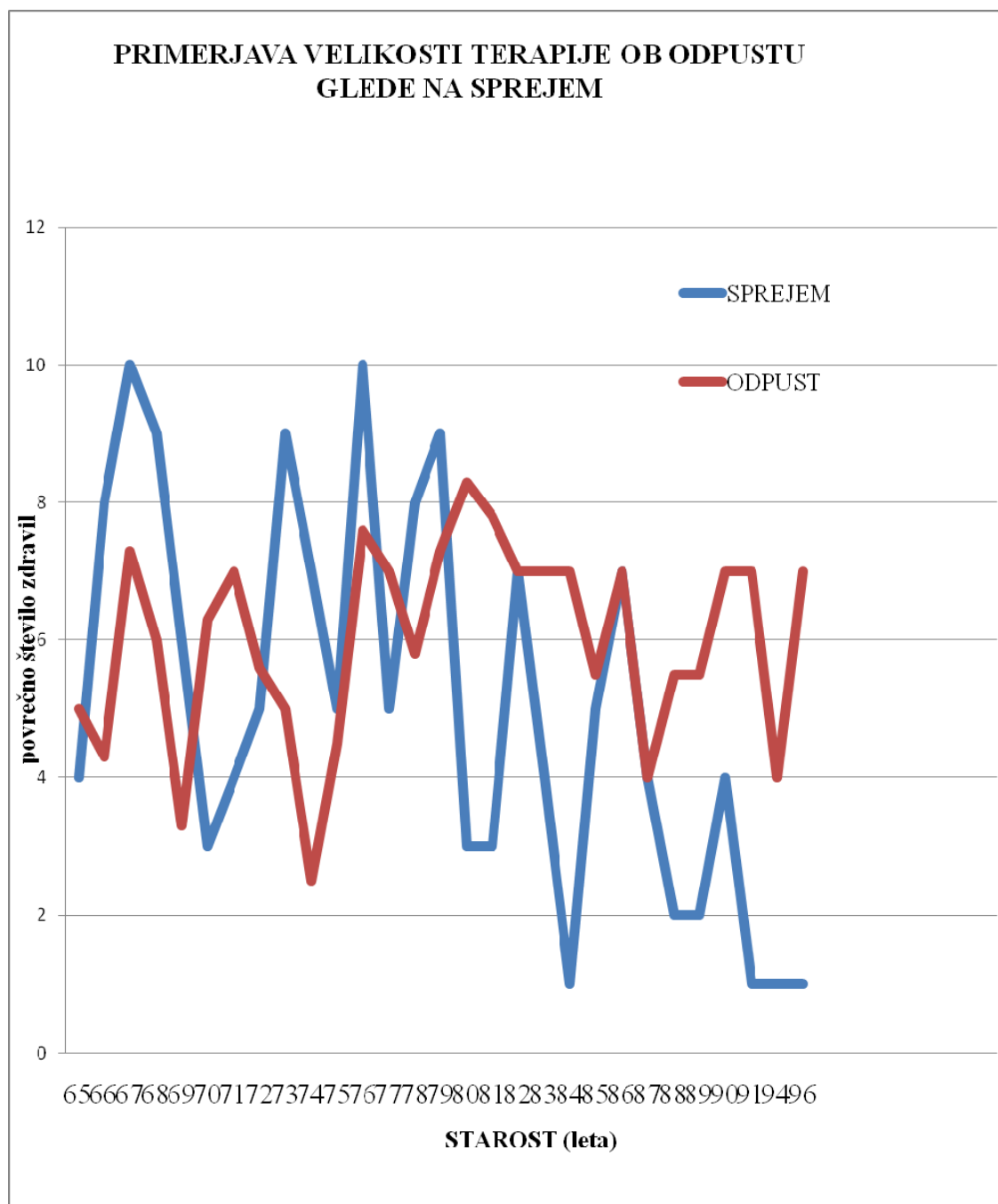
V terapiji ob sprejemu je imel povprečno vsak bolnik 7,2 različnih zdravil v svoji terapiji. Povprečje se je ob odpustu dvignilo le za 0,1 zdravila na osebo, torej je prišlo ob odpustu 7,3 zdravil na bolnika v terapiji. Gre za majhen dvig terapije, ki pa ga lahko pripišemo tudi uvedbi začasne terapije ob odpustu, kot je na primer uporaba antibiotikov in antihistaminika metilprednizolona, največkrat v kombinaciji z zaviralci protonske črpalke. Ob sprejemu je imela terapijo z največ različnimi zdravili (15 zdravil) bolnica z letnico rojstva 1935. Kar dva bolnika moškega spola pa sta na oddelk prišla brez farmakoterapije.

Ob odpustu je bila maksimalna terapija s 15 različnimi zdravili predpisana ženski bolnici, ki pa se ji je glede na terapijo ob sprejemu (14 zdravil) zvišala le za eno zdravilo, le-to pa je pripadalo nadaljevalnemu tedenskemu zdravljenju z antibiotično terapijo.

Najmanjša dana terapija ob odpustu pa je terapija s samo enim zdravilom. S takšno terapijo je domov odšlo kar sedem bolnikov.

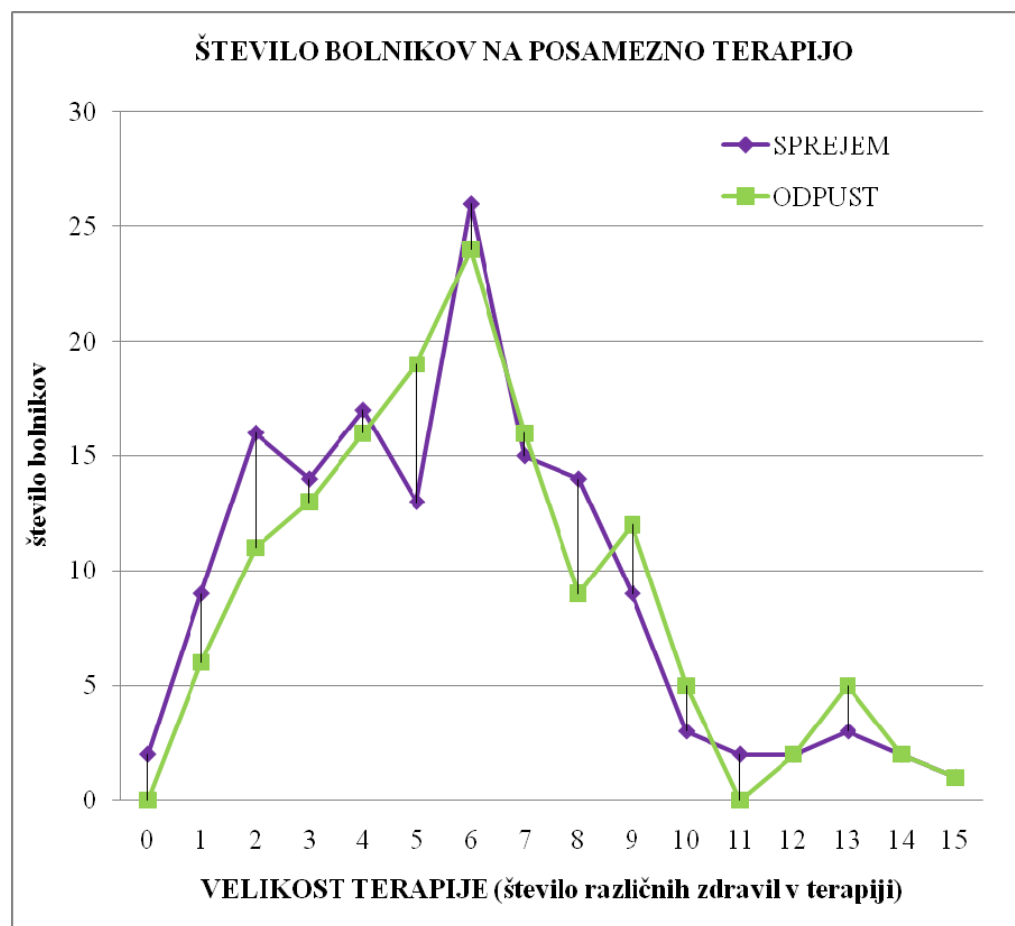
Natančnejši prikaz nihanja terapije glede na starostno skupino bolnikov prikazuje Grafikon 11. Grafikon 12 pa nakazuje velikost terapij opredeljeno kot število različnih zdravil v njej ter koliko bolnikov ji je pripadalo ob sprejemu v bolnišnico in koliko ob odpustu iz bolnišnice.

Izbrisano:



Grafikon 11: Povprečno število različnih zdravil na terapijo bolnika ob sprejemu v bolnišnico in ob odpustu iz bolnišnice domov.

Vidimo, da ob odpustu pade delež bolnikov s kvantitativno majhno terapijo ob sprejemu na oddlek. Poveča se število bolnikov s terapijo od tri do šest različnih zdravil, kar že pojmuemo kot polifarmakoterapija in zahteva previdnost ob hkratnem jemanju zdravil.



Grafikon 12: Koliko bolnikov prejema določeno število različnih zdravil v svoji terapiji.

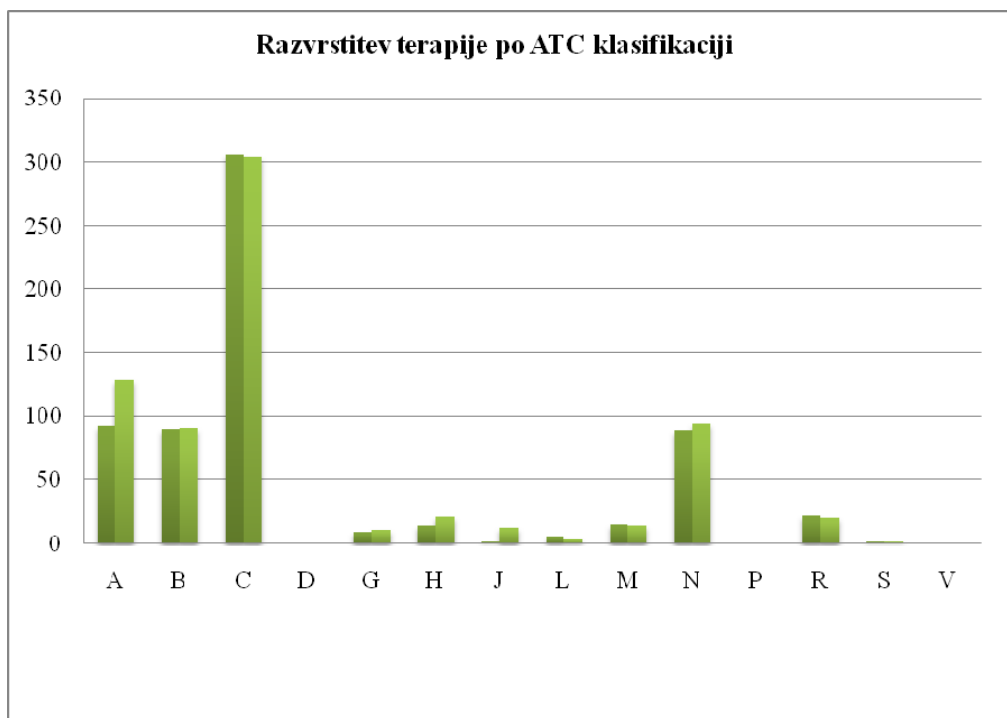
Zdravila v terapiji bolnikov smo razdelili glede na ATC klasifikacijo, kar prikazuje Tabela V. Določili smo povprečno število določene ATC skupine na posameznega bolnika v terapiji ob sprejemu na oddlek in ob terapiji ob odpustu z oddelka interne medicine v domačo ali domsko oskrbo bolnika.

Tabela V: Preglednica prikazuje delež posamezne ATC skupine na bolnika.

ATC klasifikacija	Povprečno št. zdravil: SPREJEM	Povprečno št. zdravil: ODPUST	Sprememba: ODPUST/SPREJEM
A – zdravila za bolezni prebavil in presnove	0,8	1,2	1,5
B – zdravila za bolezni krvi in krvotvornih organov	0,8	0,8	1,0
C – zdravila za bolezni srca in ožilja	2,8	2,7	0,96
D – zdravila za bolezni kože in podkožnega tkiva	0,0	0,0	0,0
G – zdravila za bolezni sečil in spolovil ter spolni hormoni	0,8	1,0	1,25
H – hormonska zdravila za sistemsko zdravljenje – razen spolnih hormonov	0,1	0,2	2,0
J – zdravila za sistemsko zdravljenje infekcij	0,009	0,06	6,7
L – zdravila z delovanjem na novotvorbe in imunomodulatorji	0,05	0,03	0,6
M – zdravila za bolezni mišično-skeletnega sistema	0,14	0,13	0,93
N – zdravila z delovanjem na živčevje	0,80	0,85	1,1
P – antiparazitiki, insekticidi in repelenti	0,0	0,0	0,0
R – zdravila za bolezni dihal	0,20	0,18	0,9

S – zdravila za bolezni čutil	0,009	0,009	1,0
V – razna zdravila	0,00	0,00	0,0

Ugotovili smo, da so največje spremembe v ATC kategoriji zdravil skupine J (zdravila za sistemsko zdravljenje infekcij).



Grafikon 13: Terapija ob sprejemu in ob odpustu razvrščena po ATC klasifikaciji zdravil
podana na ves vzorec obravnavanih bolnikov.

Največji delež starostnikov prejema zdravila iz skupine C (največji delež tega zdravila pripada na posameznega starostnika – skoraj tri zdravila na bolnika), kamor spadajo zdravila za bolezni srca in ožilja:

- digitalisovi glikozidi (C01AA);
- antiaritmiki skupine III (C01BD);
- adrenergiki in dopaminergiki (C01CA);

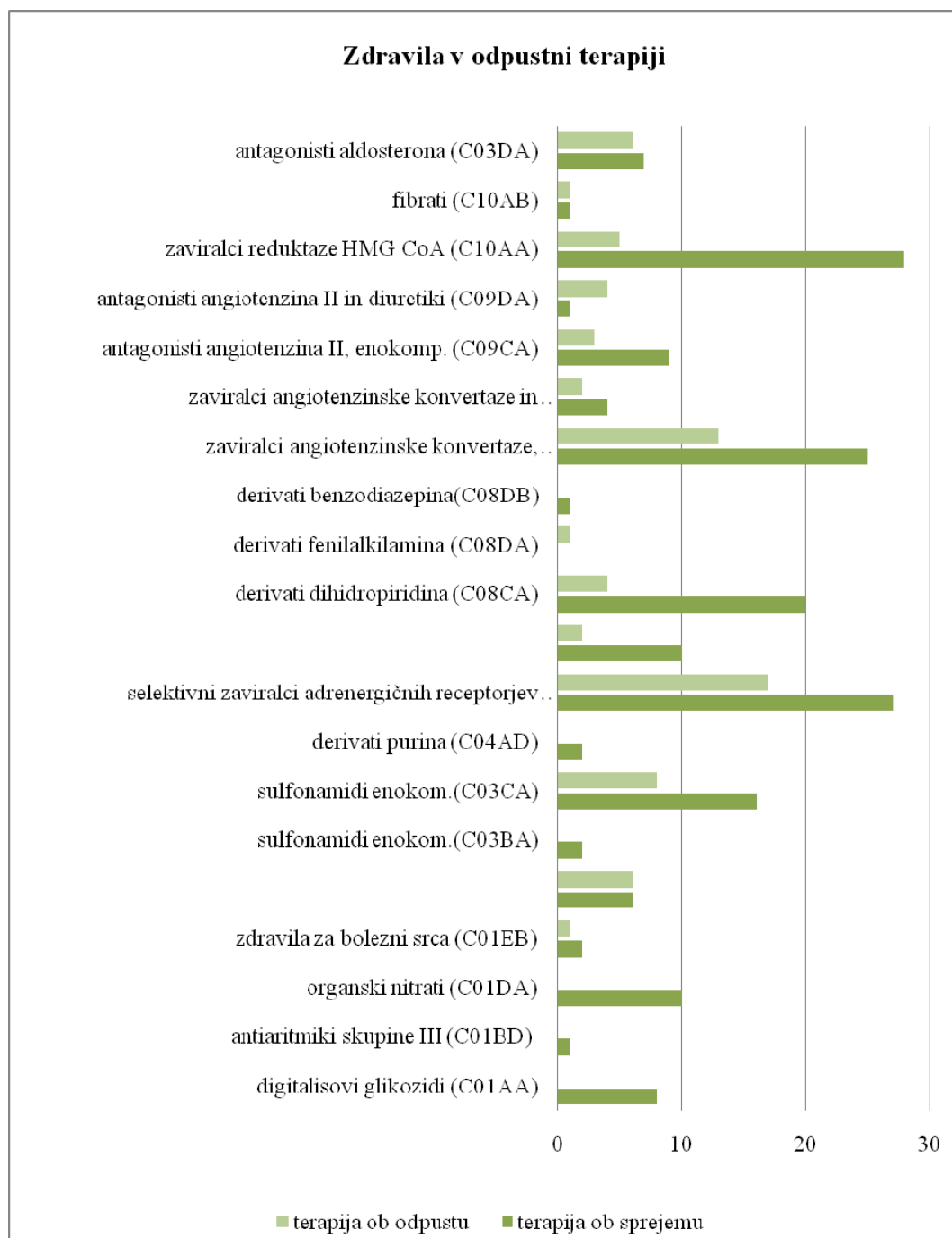
- organski nitrati (C01DA);
- drugi vazodilatatorji za zdravljenje koronarne ishemije (C01DX);
- prostaglandini (C01EA);
- agonisti imidazolski receptorjev (C02AC);
- zaviralci adrenergičnih receptorjev alfa (C02CA);
- alkaloidi rauwolfije v kombinaciji z diuretiki (C02LA);
- sulfonamidi, enokomponentna zdravila (C03BA);
- antagonisti aldosterona (C03DA);
- diuretiki dilucijskega segmenta in diuretiki, ki varčujejo s kalijem (C03EA);
- derivati purina (C04AD);
- alkaloidi ergot (C04AE);
- zdravila z vsebnostjo kortikosteroidov (C05AA);
- zdravila z vsebnostjo lokalnih anestetikov (C05AD);
- heparini in heparinoidi za lokalno zdravljenje (C05BA);
- druga sklerozirajoča sredstva (C05BX);
- bioflavonoidi (C05CA);
- neselektivni zaviralci adrenergičnih receptorjev beta (C07AA);
- selektivni zaviralci adrenergičnih receptorjev beta (C07AB);
- zaviralci adrenergičnih receptorjev alfa in beta (C07AG);
- selektivni zaviralci adrenergičnih receptorjev beta in tiazidi (C07BB);
- derivati dihidropiridina (C08CA);
- derivati fenilalkilamina (C08DA);
- derivati benzotiazepina (C08DB);
- zaviralci angiotenzinske konvertaze, ekomponentna zdravila (C09AA);
- zaviralci angiotenzinske konvertaze in diuretiki (C09BA);
- antagonisti angiotenzina II, enokomponentna zdravila (C09CA);
- antagonisti angiotenzina II in diuretiki (C09DA);
- zaviralci reduktaze HMG CoA (C10AA);
- fibrati (C10AB);
- druga zdravila za zmanjšanje ravni holesterola in serumskih lipidov (C10AX).

Grafikon 13 prikazuje predpisovanje zdravil na posamezno skupino zdravil razvrščeno po ATC klasifikaciji. Podrobnejši prikaz predpisovanja posamezne skupine prikazuje Grafikon 14. Prikazane so tudi spremembe med terapijo ob sprejemu na oddelek in terapijo ob odpustu. Grafikon 15 še natančneje prikazuje deset najpogostejše predpisanih zdravilni učinkovin ob odpustu iz oddelka, ki spadajo v C skupino ATC klasificiranih skupin zdravil.

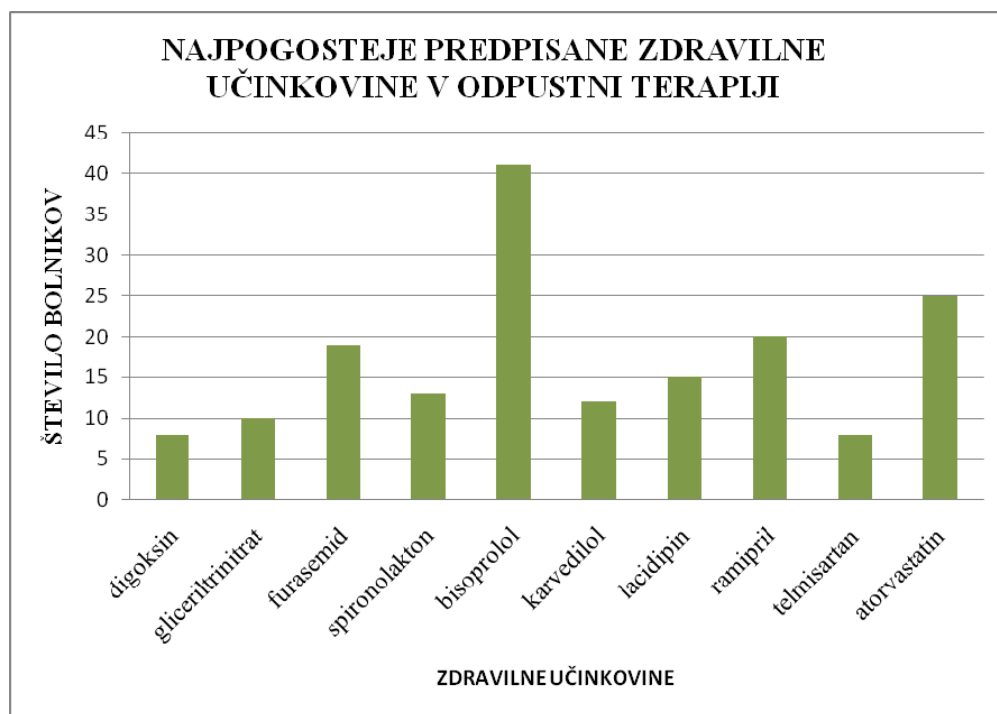
Iz skupine C ATC klasifikacije zdravil pripada največji delež predpisanih zdravil v odpustni terapiji podskupinam:

- C09AA: zaviralci angiotenzinske konvertaze, enokomponentna zdravila;
- C09AA: zaviralci angiotenzinske konvertaze, enokomponentna zdravila;
- C07AB: selektivni zaviralci adrenergičnih receptorjev beta;
- C09AA: zaviralci angiotenzinske konvertaze, enokomponentna zdravila.

Ob še podrobnejšem pregledu zdravil smo razvrstili še najpogostejše predpisane zdravilne učinkovine v odpustni terapiji iz C skupine ATC klasifikacije zdravil, ki je najpogostejše predpisana skupina zdravil v odpustni terapiji z oddelka za interno medicino.



Grafikon 14: Podskupine C skupine ATC klasifikacije zdravil in njihova pogostost predpisovanja ob sprejemu in ob odpustu iz bolnišnice.



Grafikon 15: Deset najpogosteje predpisanih zdravilnih učinkovin iz C skupine ATC
klasifikacije zdravil ob odpustu iz oddelka za interno medicino SB SG.

4.4 Interakcije med zdravili:

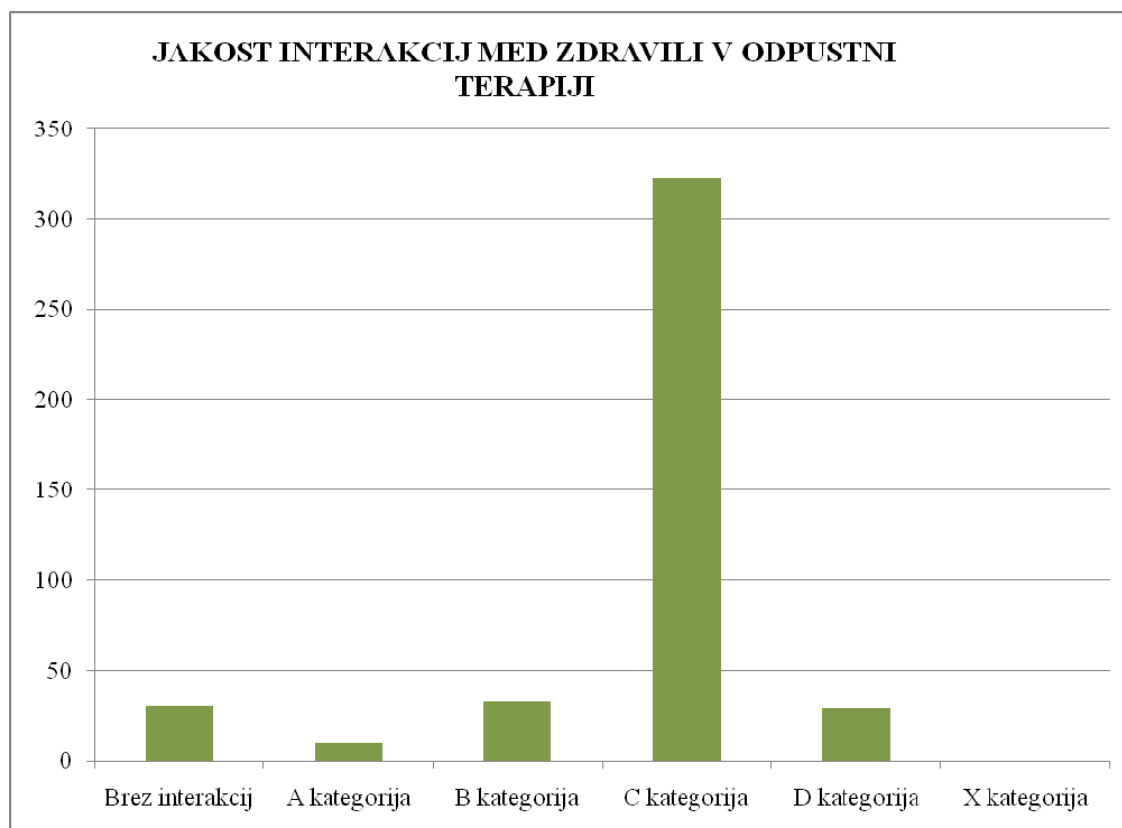
V vzorec odpustnih pisem, oziroma odpustnih terapij za pregled možnih interakcij, smo zajeli 76 bolnikov, ki so imeli v odpustni terapiji zajetih 6 ali več različnih zdravil.

Glede na to, da program Lexi - comp črpa svoje podatke iz svetovne literature, pride do neprepoznavnosti določenih spojin, ki so registrirane in aplicirane v Sloveniji. Učinkovine, ki jih program ni prepoznal so:

- metildigoksin: učinkovino smo upoštevali kot digoksin, saj je le-ta aktivni metabolit;

- tiotropijev bromid;
- ipratropijev bromid: program ga ni prepoznal;
- zolpidemijev tartrat: učinkovino smo upoštevali kot zolpidem, ki je aktivni metabolit;
- trimetazidin: program ga ni prepoznal;
- ivabradin: program ga ni prepoznal;
- tianeptin: program ga ni prepoznal;
- sulpirid: program ga ni prepoznal;
- glikvidon: program ga ni prepoznal;
- lerkandipin: program ga ni prepoznal;
- Insulin Lispro: program ga ni prepoznal;
- Lispro Protamine: program ga ni prepoznal;
- Insulin glargin: program ga ni prepoznal;
- Insulin aspart: program ga ni prepoznal;
- trietilperazin: program ga ni prepoznal;

Nazornejši prikaz je potencialnih interakcij, ki nam jih je pokazal program prikazuje Grafikon 16.



Grafikon 16: Pregled nad interakcijami med zdravili, ki nam jih je podal program Lexi-comp.

V povprečju je prišlo 0,4 A interakcij, 1,3 B interakcij, 12,4 C interakcij in 1,1 D različnih interakcij med zdravili na terapijo posameznega bolnika. V terapijah nismo zasledili nobene zelo pomembne X interakcije.

Vidimo, da pripada visok delež interakcijam tipa C. Program ob kombinaciji antihipertenzivov in diuretikov ali različnih vrst antihipertenzivov zaradi možnosti hipotenzije zazna kot interakcijo pomembnosti C.

Najpomembnejše so interakcije pojmovane z D, za katere je potreben že nadzor terapije. Nastale so med naslednjimi kombinacijami zdravilnih učinkovin:

- acetilsalicilna kislina in varfarin;

- klopido­grel in pantoprazol;
- atorvastatin in diltiazem;
- alopurinol in kalcijev karbonat;
- alopurinol in ramipril;
- alopurinol in perindopril;
- alopurinol in varfarin;
- bisoprolol in doksazosin;
- kalcijev karbonat in perindopril;
- kalcijev karbonat in perindopril z indapamidom;
- kalcijev karbonat in risedronat;
- kalcijev karbonat in metilprednizolon;
- kalcijev karbonat in gabapentin;
- perindopril z indapamidom in kvetiapin;
- karvedilol in doksazosin;
- klopido­grel in esomeprazol;
- amiodaron in atorvastatin;
- amiodaron in digoksin;
- amiodaron in varfarin;
- atorvastatin in digoksin;
- kalcijev karbonat in varfarin;
- alopurinol in enalapril;
- kalcijev karbonat in enalapril;
- kalcijev karbonat in enalapril/hidro­klorotiazid;
- kalcijev karbonat in železov sulfat;
- kalcijev karbonat in metilprednizolon;
- amlodipin in ezetimib/simvastatin;
- diazepam in tiklopidine.

5 RAZPRAVA

5.1 Demografski podatki vključenih bolnikov

Z izpisom odpustnih pisem iz programa Birpis 21 (verzija 6.07.06) smo zajeli vse bolnike, ki so bili v času od 1. 6. do 30. 6. sprejeti in hospitalizirani na oddelek za interno medicino Splošne bolnišnice Slovenj Gradec.

Za ženske je zaradi genetskih, socioloških, zdravstvenih in drugih razlogov značilna tudi manjša umrljivost; življenjska doba žensk je tako povprečno pet let daljša kot življenjska doba moških. [39]

Naša raziskava nam lahko zgornjo trditev tudi potrdi, saj je bila povprečna starost sprejetih žensk šest let višja (79 let) kot povprečna starost sprejetih moških (73 let). Ravno tako je bila precej višja povprečna starost umrlih žensk (88 let) od povprečne starosti umrlih moških (80 let). Vse to nam potrjuje dejstvo o dolgi življenjski dobi starostnikov.

Na oddelek je bilo v času raziskave sprejetih 50,6 % bolnic. Rezultat bi si lahko razlagali po še eni ugotovitvi Statističnega urada Republike Slovenije, da je ženski del prebivalstva v Sloveniji številnejši kakor moški del.

Največji delež hospitaliziranih bolnikov zavzamejo stari od 75 do 80 let. Ravno bolnikom iz tega starostnega intervala pripada tudi največje število preležanih bolnišničnih dni.

V raziskavi sicer nismo odkrivali vzroka smrti, ker je bila incidenca le tega na našem oddelku majhna (6 bolnikov). Raziskali pa smo vzrok hospitalizacije oziroma sprejema na oddelek ter prva postavljena diagnoza bolniku pri tem. Vsekakor lahko posplošimo ugotovitev z najpogostejšim vzrokom smrti v Sloveniji, saj prihaja do največ zapletov ravno na področju bolezni kardiovaskularnega sistema in na podlagi tega tudi do največ vzrokov sprejema na oddelek.

5.2 Zapis odpustnih pisem

V obdelavo odpustnih pisem smo zajeli vseh 168 izpisanih odpustnih pisem bolnikov, ki so bili v mesecu juniju sprejeti na oddelek za interno medicino Splošne bolnišnice Slovenj Gradec. Pri analizi nam je rezultat pokazal velik delež odpustnih pisem, ki so bila zapisana z nepopolno terapijo v anemnezi oziroma ob sprejemu na oddelek za interno medicino.

Vzrok za tako slab rezultat je v tem, da večina bolnikov ne uporablja kartice za zdravila, na kateri je jasno zapisano, katera zdravila bolnik jemlje in po kakšnem režimu. Prav tako pa bi lahko iskali rešitev v uporabi profesionalne KZZ kartice v Splošni bolnišnici Slovenj Gradec, ki bi zdravniku lahko prikazala jasno sliko zdravil, ki jih je bolnik nazadnje dvignil v lekarni in ki so mu bila predpisana v redno terapijo preko osebnega zdravnika. Pomanjkljivost kartice je, da ni zapisanega režima odmerjanja zdravila na posameznega bolnika. V času visoke tehnologije mislim, da nadgradnja sistema KZZ ne bi predstavljala posebnega problema. Specialistom v bolnišnici pa bi bila v pomoč pri iskanju terapije.

Sama sprememba bi se morala začeti že na ravni osebnega zdravnika in zapisa recepta v elektronski obliki, kamor bi zapisal zdravilo, jakost in režim odmerjanja. Vsi ti podatki bi morali biti dostopni tako lekarni za pomoč pri izdaji zdravil kot specialistom v bolnišnici za takojšnjo pravilno uvedbo terapije bolnika ob sprejemu na oddelek.

Vsekakor pa starostniki predstavljajo precejšen problem pri terapiji in jemanju zdravil. Starejši ljudje pogosto opuščajo predpisana zdravila oziroma jih sploh ne začnejo jemati, ker mislijo, da niso potrebna, ker nanje pozabijo, ali pa ker dvomijo v njihovo varnost in učinkovitost. Mnogo pacientov ne jemlje zdravil v skladu s predpisanimi navodili, ali pa jih sploh ne jemlje. [41]

Ocenjujejo, da se pri 20 do 50 odstotkih starostnikov zdravilo ne uporablja po navodilih zdravnika. [42] Visok delež teh bolnikov konča zaradi nastalih neželenih učinkov zdravil v bolnišnici.

Menim, da bi lahko bolnišnica kot zdravstvena ustanova uvedla pravilno terapijo, zmanjšala neželene učinke in ob odpustu na prijazen način bolniku obrazložila celotno terapijo in spremembe v njej ter kako pomembno je pravilno in dosledno jemanje zdravil.

Vloga posrednega delavca za iskanje terapije bolnika ob sprejemu in svetovanje ob terapiji v odpustu, bi bila dana kliničnemu farmacevtu, ki naj bi v prihodnje deloval na vsakem oddelku v bolnišnici.

Dobro bi bilo, če bi zapisana odpustna terapija vsebovala še naslednje:

- zapis na pregleden način – v alinejah;
- spremembe, oziroma na novo dodatna zdravila v terapiji, bi bile zapisane s krepkim tiskom;
- na koncu bi lahko bile pripisane še možne interakcije med sočasnim uživanjem zdravil, možne interakcije s hrano in pijačo ter kako ukrepati ob tem.

Starostniki poleg kronične terapije v visokem deležu jemljejo še ostala zdravila za lajšanje različnih simptomov (bolečine, vrtoglavice, opešan spomin, nespečnost ...). To terapijo bi lahko klinični farmacevt razbral iz pregleda KZZ. Na podlagi odpustne terapije bi predlagal najracionalnejšo uvedbo ostalih zdravil za lajšanje simptomov.

Ker je potrebno odpustno pismo izročiti osebnemu zdravniku, predlagam še dodatno kopijo odpustne terapije z vsemi zgoraj omenjenimi informacijami za bolnika osebno v pomoč pri vodenju terapije doma.

5.3 Vzorec predpisanih zdravil

V vzorec obdelave zdravil smo zajeli le 115 odpustnih pisem oziroma 115 bolnikov in bolnic, saj smo potrebovali vzorec odpustnih pisem s popolnim zapisom terapije ob sprejemu in terapije ob odpustu. Pri tem pa smo se omejili le na bolnike, ki so bili z oddelka interne medicine odpuščeni v domačo ali domsko oskrbo. Pri tem smo se izognili tistim, ki so šli v nadaljnjo oskrbo na drug odderek v bolnišnici ali v drugo bolnišnično obravnavo. Zanimala nas je terapija, ki jo prejme bolnik za uporabo doma.

Vsak prebivalec Slovenije, starejši od 65 let, je v 3-mesečnem obdobju leta 2004 v povprečju prejel 19,4 recepta. Enaka analiza, ponovljena leta 2009, je pokazala, da se je zelo povečalo število zdravil na bolnika. [43] Poraba zdravil se s starostjo povečuje in je največja pri prebivalcih nad osemdesetim letom starosti. [44]

Rezultati naše raziskave ne kažejo tako visokih števil kot povprečje za Slovenijo, vendar gre pri naših bolnikih še vedno za polifarmakoterapijo in visoko tveganje nastanka interakcij in neželenih učinkov med zdravili.

Iz pregleda odpustnih pisem smo ugotovili, da oddelk za interno medicino dela na zmanjševanju velikosti terapije na posameznega bolnika. Čeprav je iz dobljenih podatkov vidno, da se povprečna vrednost zdravil na bolnika iz 7,2 zdravila na osebo zviša na 7,3 zdravila na osebo v odpustni terapiji. Vendar moramo to predpisati visoki incidenci infekcij in tako uvedbi začasne antibiotične terapije, ki so v nekaj primerih vsebovale tudi preventivno zaščito za želodec z uvedbo inhibitorja protonske črpalke. Nekaj je bilo tudi okužb z *H. Pylori*, ki zahteva tritirno antibiotično terapijo. V veliko primerih je prišlo tudi do začasne uvedbe zdravila Medrol (metilprednizolon) in hkrati do uporabe inhibitorja protonske črpalke za zaščito želodčne sluznice (17 bolnikov).

Že vrsto let je zdravilo Lekadol, 500 mg tablete, ki se v obliki filmsko obloženih in orodisperzibilnih tablet izdaja tudi brez zdravniškega recepta, najpogosteje predpisano zdravilo na recept in je v letu 2009 zavzemal 2,98 % delež celotnega števila receptov oziroma nominalno gledano nekaj več kot 476,5 tisoč receptov. V številu receptov so zdravilu Lekadol sledile Aspirin protect tablete, ki so predstavljale 2,70 % delež in Naklofen duo kapsule z 1,83 % deležem. Glede na leto 2008 je ostal vrstni red desetih najpogosteje predpisanih zdravil nespremenjen, z izjemo zdravila Concor 2,5 mg filmsko obložene tablete, ki je zamenjal v letu 2008 na deseto mesto uvrščeno zdravilo Bloxan 100 mg tablete. Število receptov je bilo v letu 2009 največje z zdravili v skupini C (zdravila za bolezni srca in ožilja). [46]

V naši raziskavi smo prav tako prišli do zaključka, da pripada največji delež predpisanih zdravil, tako v sprejemni kot v odpustni terapiji, skupini C ATC kategorizacije zdravil. Najpogosteje predpisano zdravilo pa je Concor z zdravilno učinkovino bisoprolol.

Iz citata, da so najpogosteje izdana zdravila na recept Lekadol, Aspirin in Naklofen, lahko še enkrat sklepamo, da so v naših odpustnih listih slabo popisane analgetične terapije bolnikov. Vsekakor ni prav, da se jih spregleda, saj mnogi analgetiki povzročajo interakcije z ostalimi zdravilnimi učinkovinami.

5.4 Interakcije med zdravili

Predvideva se, da je pri starejši populaciji od 7 % do 17 % hospitalizacij posledica neželenih učinkov zdravil, večina kot posledic krvavitev iz gastrointestinalnega trakta, akutnih bradikardij/hipotenzij/aritmij, ter poškodb pri padcih zaradi jemanja psihotropnih zdravil. [47],[48],[49]

Podatkovna baza Lexi-comp nam je pri pregledu interakcije odpustnih terapij bolnikov s polifarmakoterapijo prikazal zelo visok delež C kategoriziranih interakcij med zdravilnimi učinkovinami. Pri C interakcijah je že potreben monitoring bolnika. V veliki večini so interakcije opredeljene v to skupino zaradi sinergističnega delovanja različnih antihipertenzivnih učinkovin, kar lahko vodi v hipotenzijo ali ortostatsko hipotenzijo, ki lahko privede do neželenih padcev starostnikov.

Visok delež je zavzela tudi D skupina, ki opisuje še močnejše in še pomembnejše interakcije med zdravilnimi učinkovinami.

Vsekakor je potrebno še veliko dela in znanja s področja kliničnega farmacevta za zmanjšanje pomembnih interakcij v odpustni terapiji bolnikov. Klinični farmacevt bi specialistom pomagal pri pridobitvi podatkov terapije ob sprejemu bolnika na oddelek, prisostvoval bi pri najracionalnejši uvedbi zdravila v terapijo bolnika v času hospitalizacije, ob odpustu bi se z bolnikom pogovoril o njegovi novi terapiji, ter mu pri tem ponudil koristne informacije, ob tem pa izročil pregleden list z vsemi zdravili v terapiji in možnimi neželenimi učinki, ki se lahko pojavijo v času sočasnega jemanja, ter kako v takšnih primerih ukrepati.

Ocenjuje se, da bi se dalo z ustrežnejšim predpisovanjem zdravil, ter z nadzorom bolnikov in s sodelovanjem zdravnika s kliničnim farmacevtom preprečiti kar eno tretjino do eno polovico neželenih učinkov pri starostnikih. [50],[51],[52]

6 SKLEP

- Na oddelok za interno medicino Splošne bolnišnice Slovenj Gradec je bilo v mesecu juniju, od vseh sprejetih bolnikov na oddelok, skoraj 60% bolnikov starejših od 65 let, številke pa se iz leta v leto večajo.
- Več kot polovica hospitaliziranih v juniju je bilo ženskega spola (50,6 %).
- Moški bolniki so v povprečju hospitalizirani mlajši (73 let) kot ženske (79 let).
- V našem vzorcu bolnikov je bilo 6 umrlih oseb. Trije so bili moškega spola in trije ženskega spola. Umrljivost moških v našem vzorcu je 8 let prej kot pri ženskah (88 let).
- Povprečno so bolniki na oddelku hospitalizirani 7,5 dni, kar predstavlja visoke stroške zavarovalnici.
- Odpustno pismo, bolnišnična dokumentacija, je v visokem deležu zapisano pomanjkljivo (nepravilno) (64,3 %).
- Največji delež nepopolnega zapisa je v zapisu terapije ob sprejemu (47,6 %).
- Ob sprejemu ima 49,5 % bolnikov polifarmakoterapijo (6 ali več zdravil v terapiji), ob odpustu pa se število poveča na 60 % bolnikov. Polifarmakoterapija vodi v pogost pojav neželenih interakcij med zdravilnimi učinkovinami.
- Najpogostejše predpisana zdravila ob odpustu spadajo v C skupino ATC klasifikacije (zdravila za bolezni srca in ožilja).
- V odpustni terapiji smo našli 82,8 % potencialnih interakcij, ki nastanejo pri bolnikih s polifarmakoterapijo in potrebujejo spremljanje terapije.

-

7 VIRI

- [1] P. Fiala (urednik) O pravilni in varni uporabi zdravil. Zdravila in starostniki. Svetovni splet. Matična stran: <http://www.sfd.si/modules/catalog/products/prodfile/knizicawww2010.pdf> (Dostopno: julij 2011).
- [2] T.Vovk. Fiziološke posebnosti starostnikov in njihov vpliv na terapijo z zdravili. Farmacevtski vestnik. Strokovno glasilo slovenske farmacije. Številka 4. September 2010. Svetovni splet. Matična stran: http://www.sfd.si/modules/catalog/products/prodfile/fv_4_2010.pdf (Dostopno: julij 2011).
- [3] M. Tršinar, T. Vovk. Interakcije med zdravili za starostnike. Farmacevtski vestnik. Strokovno glasilo slovenske farmacije. Posebna številka. Maj 2005. Svetovni splet. Matična stran: http://www.sfd.si/modules/catalog/products/prodfile/fvmaj_2005.pdf (Dostopno: julij 2011).
- [4] Varna starost.si. Zdravila in starostniki. Svetovni splet. Matična stran. http://www.varnastarost.si/funkcijske_strani/novica/zapisi/zdravila_in_starostniki/198/ (Dostopno: julij 2011).
- [5] Pomurske lekarne. Svetovni splet. Matična stran. <http://www.pomurske-lekarne.si/si/index.cfm?id=1755> (Dostopno: oktober 2011).
- [6] Zveza potrošnikov Slovenije. Svetovni splet. Matična stran: <http://www.zps.si/zdravje/zdravila-in-zdravje/genericna-zdravila.html> (Dostopno: julij 2011).
- [7] Recept. Bilten o zdravilih iz obveznega zdravstvenega zavarovanja. Svetovni splet. Matična stran. [http://www.zzzs.si/ZZZS/info/egradiva.nsf/0/a69d0c0f43eec27ec125701a0029efae/\\$FILE/Rp-1-05.pdf](http://www.zzzs.si/ZZZS/info/egradiva.nsf/0/a69d0c0f43eec27ec125701a0029efae/$FILE/Rp-1-05.pdf) (Dostopno: september 2011).

- [8] D. Zajec. Delo. Odpravljanje zapletov pri jemanju različnih zdravil. Svetovni splet. Matična stran. <http://www.delo.si/druzba/zdravje/delova-tema-odpravljanje-zapletov-pri-jemanju-razlicnih-zdravil.html> (Dostopno: september 2011).
- [9] P. Kapitanovič. Delo. Uživanje več predpisanih zdravil je lahko nevarno. Svetovni splet. Matična stran. <http://www.delo.si/druzba/zdravje/uzivanje-vec-predpisanih-zdravil-je-lahko-nevarno.html> (Dostopno: september 2011).
- [10] K. Mihovec. Univerza v Ljubljani. Fakulteta za farmacijo. Diplomsko delo: Vrednotenje brezšivne oskrbe z zdravili pri bolnikih, odpuščenih iz bolnišnice Golnik Ljubljana, 2011. Svetovni splet. Matična stran. http://www.ffa.uni-lj.si/fileadmin/datoteke/Knjiznica/diplome/2011/Mihovec_Katja_dipl_nal_2011.pdf (Dostopno: september 2011).
- [11] R. Režonja. Univerza v Ljubljani. Fakulteta za farmacijo. Diplomsko delo: Ocena kakovosti dokumentiranja zdravljenja z zdravili v bolnišnici Golnik. Ljubljana, 2009. Svetovni splet. Matična stran. http://www.ffa.uni-lj.si/fileadmin/datoteke/Knjiznica/diplome/2009/Rezonja_Renata_dipl_nal_2009.pdf (Dostopno: september 2011).
- [12] Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije. Navodila za uveljavljanje pravic do zdravstvenih storitev z napotnico v obveznem zdravstvenem zavarovanju. Svetovni splet. Matična stran. www.belimedved.com/images/teksti/navodilo_za_napotnico.doc (Dostopno: september 2011).
- [13] Wikipedija. Prosta enciklopedija. Svetovni splet. Matična stran. http://sl.wikipedia.org/wiki/Profesionalna_kartica_zdravstvenega_zavarovanja (Dostopno: september 2011).
- [14] C.S. Landefeld Improving health care for older persons. Ann Intern Med 2003; 139: 421–4.
- [15] C. Kos. Univerza v Ljubljani. Ekonomska fakulteta. Diplomsko delo: Nova ekonomija in razvoj kartice zdravstvenega zavarovanja. Svetovni splet. Matična stran. http://www.cek.ef.uni-lj.si/vps_diplome/kos12.pdf (Dostopno: september 2011).
- [16] R. Romšak. Univerza v Ljubljani. Ekonomska fakulteta. Magistrsko delo: Prenova informacijskega sistema kartice zdravstvenega zavarovanja. Ljubljana, september

2006. Svetovni splet. Matična stran. <http://www.cek.ef.uni-lj.si/magister/romsak3033.pdf> (Dostopno: september 2011).
- [17] Splošna bolnišnica Slovenj Gradec. Svetovni splet. Matična stran. <http://www.sb-sg.si/> (Dostopno: julij 2011).
- [18] U. Klotz. Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly. *Drug Metab Rev* 2009; 41 (2): 67–76.
- [19] K. Turnheim. When drug therapy gets old: pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly. *ExpGerontol* 2003; 38 (8): 843–53.
- [20] JC. Delafuente. Understanding and preventing drug interactions in elderly patients. *Crit Rev OncolHematol* 2003; 48: 133–143.
- [21] Lexicomp Online. Svetovni splet. Matična stran. <http://online.lexi.com/crlsql/servlet/crlonline> (Dostopno: september 2011).
- [22] J. Schuler, C. Dueckelmann, W. Beindl, E. Prinz, T. Michalski, M. Pichler. Polypharmacy and inappropriate prescribing in elderly internal-medicine patients in Austria. *Wiener klinische Wochenschrift* 2008; 120: 733-741.
- [23] S. P. – Čad: Register zdravil republike Slovenije. Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije. Ljubljana, 2005.
- [24] S. Holt, S. Schmiedl, P. A. Thürmann: Potentially inappropriate medications in the elderly: The priscuis list. Svetovni splet. Matični naslov. https://mail-attachment.googleusercontent.com/attachment/u/0?ui=2&ik=4076075ead&view=attachment&th=1304ec588a1e9f17&attid=0.1&disp=inline&realattid=6a7753a285be2c87_0.1&safe=1&zw&saduie=AG9B_P9YHyQz8aPXTGaFr7tKl-0T&sadet=1315593561574&sads=DZOBdf3v-3ct4txrd4BgpkTo4gE (Dostopno: september 2011).
- [25] A. Bolka. Bilten. Oktober 2008. Letnik 24. Številka 4. Profesionalna kartica v sistemu on-line zdravstvenega zavarovanja. Svetovni splet. Matična stran. <http://temena.famnit.upr.si/files/files/Bolka.pdf> (Dostopno: september 2011).
- [26] B. Žoher, I. Urlep. Bilten. Julij 2007. Letnik 23. Številka 3. Profesionalna kartica in infrastruktura javnih ključev. Svetovni splet. Matična stran. <http://temena.famnit.upr.si/files/files/Zoher.pdf> (Dostopno: september 2011).

- [27] Zdravniška zbornica Slovenije. Svetovni splet. Matična stran.
<http://www.zdravniskazbornica.si/isis/1081/2011/116/4/problematika-nadaljevanja-stalne-terapije-pri-sprejemu-pacientov-v-bolnisnico> (Dostopno: september 2011).
- [28] D.Zajec. Delo. »Rekorder« s 331 recepti? Svetovni splet. Matična stran.
<http://www.delo.si/druzba/zdravje/rekorder-s-331-recepti.html> (Dostopno: september 2011).
- [29] O. Ead S. Pečar, T. Hribovšek, P. Košir. Ambulantno predpisovanje zdravil v Sloveniji po ATC klasifikaciji v letu 2008, IVZ, 2009: 6, 14–15, 33–36.
- [30] PGEU policy statement: Targeting adherence, PGEU, May 2008: 1–36.
- [31] J. Furst. Zdravila na recepte v obveznem zdravstvenem zavarovanju(OZZ) v letu 2009. Recept 2010; 8 (1): 75–86.
- [32] A. Premuš Marušič. Polipragmazija in predpisovanje zdravil starostnikom. Recept 2010; 8 (1): 87–89.
- [33] Merck manual of geriatrics, Chapter 10, Pharmacy. Svetovni splet. Matična stran.
www.merck.com. (Dostopno: september2011).
- [34] A.J. Mc Lean, D.G Le Couteur. Aging biology and geriatric clinical pharmacology. Pharmacol Rev 2004; 56 (2): 163–84.
- [35] B.D. Potočnik, M.M. Urbanc. Vloga farmacevta v skrbi za starostnike. Farmvestn 2008; 59: 99–103
- [36] J. Furst, J. Peklar, V. Samaluk. Poraba anksiolitikov ter hipnotikov in sedativov v Sloveniji. Zdrav Var 2006; 45:150–157.
- [37] ZZZS. Podatki o porabi zdravil. Svetovni splet. Matična stran.
<http://www.zzzs.si/zzzs/internet/zzzs.nsf/o/CEECE65B19F25E4FC1257552002BEC54> (Dostopno: september 2011).
- [38] J. Drinovec. Družbeni medicinski vidiki farmakoterapije v starosti. Zdravstveni vestnik 2004; 73:757–761.
- [39] Statistični urad Republike Slovenije. Svetovni splet. Matična stran.
http://www.stat.si/novica_prikazi.aspx?id=1497 (Dostopno: september 2011).
- [40] Statistični urad Republike Slovenije. Svetovni splet. Matična stran.
http://www.stat.si/novica_prikazi.aspx?id=3040 (Dostopno: september 2011).

- [41] V.Ž. Zaveri. ABC zdravja. Starost in jemanje zdravil. Januar 2010. Svetovni splet. Matična stran. <http://www.abczdravja.si/pdf/10jan28.pdf> (Dostopno: september 2011).
- [42] Grobler P. (2006) Predpisovanje in uporaba zdravil pri starostnikih v Sloveniji s poudarkom na varnosti, z upoštevanjem modela farmacevtske skrbi, specialistična naloga; Ljubljana, Lekarniška zbornica Slovenije.
- [43] Recept, Letnik 7 / št. 2. / 19. november 2009.
- [44] Ambulantno predpisovanje zdravil v Sloveniji po ATC klasifikaciji v letu 2008, IVZ, december 2009.
- [45] H. Lešničar, M. P. Žakelj, Z. Rudolf. Ministrstvo za zdravje. Onkološki inštitut Ljubljana. Junij 2008. Državni program obvladovanja raka v Sloveniji. Delovno gradivo. Svetovni splet. Matična stran. http://www.mz.gov.si/fileadmin/mz.gov.si/pageuploads/aktualno/javna_razprava/drzavni_program_rak_070708/DPOR-260608.pdf (Dostopno: september 2011).
- [46] S. P. Čad, T. Hribovšek. Ambulantno predpisovanje zdravil v Sloveniji po ATC klasifikaciji v letu 2009. Ljubljana, december 2010. Svetovni splet. Matična stran. http://www.ivz.si/zdravila_druge_publicacije?pi=5&_5_Filename=2874.pdf&_5_MediaId=2874&_5_AutoResize=false&pl=137-5.3. (Dostopno: september 2011).
- [47] L.R. Tulner, S.V. Frankfort, G.J.P.T. Gijzen, J.P.C.M. van Capmpen, C.H.W. Koks, J.H. Beijnen. Drug-drug interactions in a geriatric outpatient cohort. *Drugs Aging* 2008; 25 (4): 343–355.
- [48] C.S. Van der Hooft, J.P. Dieleman, C. Siemes, A.J. Aarnoudse, K.M. Verhamme, B.H. Stricker, M.C. Sturkenboom. Adverse drug reaction-related hospitalisations: a population-based cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008; 17 (4): 365–371.
- [49] J. Stevenson, A.P. Abernethy, C et al. Miller C. Managing comorbidities in patients at the end of life. *BMJ* 2004; 329: 909–912.
- [50] P.J. McDonnell, M.R. Jacobs. Hospital admissions resulting from preventable adverse drug reactions. *Ann Pharmacother* 2002; 36 (9): 1331–1336.
- [51] A.G. Winterstein, R.C. Hatton, R et al. Gonzalez-Rothi R. Identifying Clinically Significant Preventable Adverse Drug Events Through a Hospital's Database of Adverse Drug Reaction Reports. *Am J Health-System Pharm* 2002; 59 (18).

- [52] J.H. Gurwitz, T.S. Field, J. Avorn, D et al. McCormick. Incidence and preventability of adverse drug events in nursing homes. *Am J Med* 2000; 109: 87–94.
- [53] M. M. Fulton, E. Riley Allen. PRACTICE. Polypharmacy in the Elderly: A Literature Review. Volume 17. Issue 4. april 2005. 123-132.
- [54] European Society of Clinical Pharmacy (ESCP). Svetovni splet. Matična stran. http://www.escpweb.org/cms/Clinical_pharmacy (Dostopno: oktober 2011).