

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

SABINA GRAŠIČ

MAGISTRSKA NALOGA

ENOVITI MAGISTRSKI ŠTUDIJ FARMACIJE

Ljubljana, 2015

Univerza v Ljubljani
Fakulteta za farmacijo



SABINA GRAŠIČ

**OVREDNOTENJE DELA KLINIČNEGA FARMACEVTA NA
INTERNISTIČNIH ODDELKIH KLINIKE GOLNIK V LETU 2014**

**EVALUATION THE WORK OF CLINICAL PHARMACISTS IN
INTERNISTIC SECTION AT THE CLINIC GOLNIK IN 2014**

Ljubljana, 2015

Magistrsko delo sem opravljala na Univerzitetni Kliniki za pljučne bolezni in alergijo Golnik pod mentorstvom izr. prof. dr. Mitja Kos, mag. farm. (Fakulteta za farmacijo) in somentorstvom asist. dr. Lea Knez, mag. farm., spec. klin. farm. (Klinika Golnik).

Zahvaljujem se mentorju izr. prof. dr. Mitji Kosu, mag. farm., za vso strokovno pomoč in somentorici asist. dr. Lei Knez, mag. farm., spec. klin. farm. za ves čas in predvsem znanje, ki mi ga je z veseljem podala.

Še posebno bi se rada zahvalila družini, fantu ter prijateljem za razumevanje in podporo, ki so mi jo izkazali tekom celotnega študija.

Izjava: Izjavljam, da sem magistrsko nalogo izdelala samostojno pod mentorstvom izr. prof. dr. Mitja Kosa, mag. farm. in somentorstvom asist. dr. Lea Knez mag. farm., spec. klin. farm.

Sabina Grašič

Predsednik komisije: prof. dr. Samo Kreft, mag. farm.

Član komisije: asist. dr. Stane Pajk, mag. farm.

KAZALO

POVZETEK	III
ABSTRACT	V
SEZNAM OKRAJŠAV	VII
SEZNAM PREGLEDNIC	VIII
SEZNAM SLIK	X
SEZNAM PRILOG	X
1. UVOD	1
1.1. Klinična farmacija.....	1
1.2. Težave povezane z zdravili.....	1
1.3. Dejavniki, ki zvečajo tveganje za nastanek potencialnih težav povezanih z zdravili	2
1.3.1. Polifarmakoterapija	3
1.3.2. Slaba ledvična funkcija.....	3
1.3.3. Zmerni in močni inhibitorji oz. induktorji presnove zdravil	4
1.3.4. Merjenje plazemskih koncentracij zdravil z ozkim terapevtskim oknom	5
1.3.5. Močni opiodi	6
1.3.6. Nazogastrična sonda.....	8
1.4. Farmakoterapijski pregled	8
2. NAMEN in CILJI.....	10
3. METODOLOGIJA.....	11
3.1. Predstavitev kliničnega okolja	11
3.2. Bolniki	11
3.3. Metode	12
3.4. Pridobivanje podatkov	12
3.4.1. Dejavniki, ki zvečajo tveganje za nastanek pTPZ.....	13
3.4.2. Farmakoterapijski pregledi - potencialne težave povezane z zdravili, farmacevtska ukrepanja ter upoštevanje farmacevtskih predlogov.....	14
3.5. Statistična obdelava	17
4. REZULTATI.....	18
4.1. Značilnosti obravnavanih bolnikov	18
4.2. Bolniki z večjim tveganjem za nastanek pTPZ	19
4.2.1. Slaba ledvična funkcija.....	20

4.2.2.	Zmerni in močni inhibitorji oz. induktorji presnove zdravil	21
4.2.3.	Merjenje plazemskih koncentracij zdravil.....	22
4.2.4.	Močni opioidi	23
4.2.5.	Nazogastrična sonda	24
4.3.	Farmakoterapijski pregled	24
4.3.1.	Potencialne težave povezane z zdravili	25
4.3.2.	Slaba ledvična funkcija.....	28
4.3.3.	Zmerni in močni inhibitorji oz. induktorji presnove zdravil	30
4.3.4.	Merjenje plazemskih koncentracij zdravil.....	32
4.3.5.	Močni opioidi	34
4.3.6.	Nazogastrična sonda	35
4.4.	Testna statistika.....	36
4.4.1.	Demografski podatki obravnavanih bolnikov	36
4.4.2.	Dejavniki, ki zvečajo tveganje za nastanek pTPZ.....	37
4.4.3.	Farmakoterapijski pregled	42
5.	RAZPRAVA	44
5.1.	Demografski podatki obravnavanih bolnikov.....	44
5.2.	Dejavniki, ki zvečajo tveganje za nastanek pTPZ	44
5.3.	Farmakoterapijski pregledi	44
5.3.1.	Nazogastrična sonda	45
5.3.2.	Merjenje plazemskih koncentracij zdravil.....	46
5.3.3.	Slaba ledvična funkcija.....	46
5.3.4.	Močni opioidi	47
5.3.5.	Zmerni in močni inhibitorji oz. induktorji presnove zdravil	47
5.4.	Potencialne težave povezane z zdravili in stopnja upoštevanja farmacevtovih predlogov	49
5.4.1.	Primerjava z drugimi študijami	50
6.	SKLEPI	53
7.	VIRI IN LITERATURA	55
8.	PRILOGE	60

POVZETEK

Pri kakovostni obravnavi bolnika sodelujejo različni zdravstveni delavci. Med njih spada tudi klinični farmacevt, ki na podlagi pregleda zgodovine zdravljenja z zdravili, naredi farmakoterapijski pregled, katerega namen je optimizacija farmakoterapije bolnika. Klinični farmacevti z izvajanjem farmacevtskih ukrepov, prepoznavajo in odpravljajo težave povezane z zdravili ter tako predvsem preprečujejo poslabšanje bolnikovega zdravja ter pozitivno vplivajo na zdravstvene izide zdravljenja.

Namen diplomske naloge je bil ovrednotiti delo kliničnih farmacevtov na Kliniki Golnik, pri prepoznavi bolnikov z večjim tveganjem za nastanek potencialnih težav povezanih z zdravili (pTPZ) ter njihovo ukrepanje. Farmacevti na Kliniki Golnik uvrstijo bolnika na seznam bolnikov, pri katerih je potreben farmakoterapijski pregled, če ima vsaj en dejavnik, ki zveča tveganje za nastanek pTPZ: slaba ledvična funkcija, nazogastrična sonda, zdravljenje z zmernimi ali močnimi inhibitorji oz. induktorji presnove zdravil, zdravljenje z močnimi opiodi ter merjenje plazemskih koncentracij zdravil z ozkim terapevtskim oknom (teofilin, digoksin, vankomicin).

V študijo smo vključili 500 naključno izbranih bolnikov, ki so bili sprejeti na bolnišničnih oddelkih Klinike Golnik med 1. 1. 2014 in 15. 5. 2014. Pri obravnavi bolnikov smo dostopali do njihove celotne zdravstvene dokumentacije, vključno s terapevtsko listo, laboratorijskimi ter farmakoterapijskimi izvidi.

Med vsemi obravnavanimi bolniki, smo ocenjevali delež bolnikov, ki imajo večje tveganje za nastanek potencialnih težav povezanih z zdravili, in pregledovali, koliko izmed njih je imelo v bolnišnični e-sistem vnešen farmakoterapijski izvid. Pri bolnikih, ki so bili pregledani s strani farmacevta, smo ugotavljali vrsto ter vzroke za težave povezane z zdravili, predlagane farmacevtove ukrepe ter njihovo uresničitev.

Izmed 500 pregledanih bolnikov smo jih 198 (39,6 %), uvrstili na seznam bolnikov, pri katerih je potreben farmakoterapijski pregled (FTP), in pri njih ugotovili 254 dejavnikov, ki zvečajo tveganje za nastanek pTPZ. Največ bolnikov (48,0 %, n = 122), je bilo uvrščeno v to skupino zaradi zdravljenja z zmernimi ali močnimi inhibitorji oz. induktorji presnove zdravil ter zaradi slabe ledvične funkcije (26,0 %, n = 66). Sledili so jim bolniki, katerim se je vsaj enkrat merila plazemska koncentracija zdravil (15,4 %, n = 39) ter bolniki, ki so

prejemali močne opioide (6,3 %, n = 16). Najmanjši delež so zavzemali bolniki, ki so bili na nazogastrični sondi (4,3 %, n = 11).

Farmacevti so v bolnišnični e-sistem vnesli 86 (33,9 %) farmakoterapijskih izvidov, izmed 254 možnih. Farmakoterapijski izvid je bil največkrat vnešen pri bolnikih z nazogastrično sondo (90,9 %), sledili so jim bolniki, pri katerih se je spremljala plazemska koncentracija zdravil (68,4 %) ter bolniki s slabo ledvično funkcijo (57,6 %). Bolniki, ki so se zdravili z močnimi opioidi (18,8 %) ter zmernimi do močnimi inhibitorji oz. induktorji zdravil (16,4 %), so imeli najmanjkrat vnešen farmakoterapijski izvid.

Farmacevti so pri enem dejavniku, ki zveča tveganje za nastanek pTPZ, lahko ugotovili več pTPZ. Tako so v 86 farmakoterapijskih pregledih opozorili na 69 pTPZ. Največji delež pTPZ glede na število FTP, so farmacevti zaznali pri bolnikih, ki so se zdravili z močnimi opioidi (125,0 %, 4/3) ter z zmernimi in močnimi inhibitorji oz. induktorji (75,0 %, 15/20). Najpogostejša dejavnika tveganja za nastanek pTPZ sta bila previsok odmerek (43,5 %, n = 30) ter neprimerno zdravilo (30,4 %, n = 21). Farmacevti so največkrat predlagali znižanje odmerka (42,0 %, n = 29) ter zamenjavo zdravila (21,7 %, n = 15). Vse skupaj se je farmacevtov predlog o optimizaciji farmakoterapije upošteval v 39 primerih (56,5 %).

Iz pridobljenih rezultatov lahko sklepamo, da farmacevti na Kliniki Golnik posvečajo premalo pozornosti bolnikom, ki se zdravijo z močnimi opioidi ter zmernimi ali močnimi inhibitorji oz. induktorji presnove zdravil. Rešitev težave je v avtomatizaciji sistema za prepoznavo bolnikov z večjim tveganjem za nastanek pTPZ ter v zaposlovanju večjega števila kliničnih farmacevtov in predvsem aktivno sodelovanje med farmacevti in zdravniki.

Ključne besede: Klinična farmacija, potencialne težave povezane z zdravili, farmakoterapijski pregled, farmacevtsko ukrepanje, Klinika Golnik.

ABSTRACT

A quality treatment of a patient is provided by various health-care professions, including clinical pharmacists. The role of a clinical pharmacist is to review the history of drug treatment and to perform a medical chart review (MCR), with an intention to optimize pharmacotherapy of the patient. Clinical pharmacists recognize and eliminate potential or already existing drug related problems by implementing pharmaceutical intervention and so they positively contribute to patient's health-related quality of life.

The purpose of the thesis was to evaluate the work of clinical pharmacists at the Clinic Golnik, observing their capability of recognizing patients at higher risk for potential drug related problems (pDRP) and their intervention. At the Clinic Golnik patients are considered at higher risk for pDRP when at least one of these factors is present: poor renal function (GFR < 30 ml/min), nasogastric tube, treatment with potent and strong inductors or inhibitors, strong opioides or TDM (therapeutic drug monitoring).

In the study we included 500 randomly selected patients who had been admitted in Clinic Golnik between 1. 1. 2014 and 5. 15. 2014. When dealing with patients, we had access to their entire medical records including the drug chart, laboratory reports and MCR.

Among all included patients, we evaluated the proportion of those who were at increased risk of developing pDRP and those who had a MCR entered in the hospital e-system. In patients who were examined by a pharmacist we studied the cause and type of pDRP, pharmacist's interventions and their realization.

Among the 500 reviewed patients, 198 (39.6 %) of them were placed on the list of patients in need of medical chart review. Among them 254 factors which increase the risk of developing pDRP were found. Most patients (48.0 %, n = 122) were placed in this category due totreatment with moderate and strong inhibitors or inducersand due to poor renal function (26.0 %, n = 66). The following group included patients whose therapeutical drug monitoring (15.4 %, n = 39) was performed at least once and patients who were treated with strong opioids (6.3 %, n = 16). The smallest group included patients who had a nasogastric tube (4.3 %, n = 11). The number of medical chart reviews entered in the hospital e-system was 86 (33.9 %) out of 254.

MCR was most commonly entered in patients with nasogastric tube (90.9 %), patients with therapeutical drug monitoring (68.4 %) and patients suffering from poor renal function (57.6 %). The least MCR were entered in patients on treatment with strong opioids (18.8 %) and patients on treatment with moderate and strong inhibitors or inducers (16.4 %). With one factor that increases the risk of developing pDRP, pharmacists were able to find multiple pDRP. In 86 MCR pharmacists found 69 pDRP. The largest share of pDRP depending on the number of MCR, was observed by pharmacists in patients on treatment with strong opioids (125.0 %, 4/3) and patients on treatment with moderate and strong inhibitors or inducers (75.0 %, 15/20).

The most common pDRP found was related to overdose (43.5 %, n = 30) and inappropriate medication (30.4 %, n = 21). Pharmacists, therefore mostly suggested dose reduction (42.0 %, n = 29) and the replacement of drugs (21.7 %, n = 15). The acceptability of the interventions was accepted in 39. cases (56.5 %).

According to the results, pharmacists at the Clinic Golnik pay too little attention in patients on treatment with strong opioids and patients on treatment with strong or moderate inhibitors or inductors. Solution of the problem is to automatize the recognition system in patients with an increased risk of developing pDRP and to increase the number of employed pharmacists.

Keywords: Clinical pharmacy, potential drug related problems, medical chart review, pharmaceutical interventions, Clinic Golnik.

SEZNAM OKRAJŠAV

Okrajšava	Razlaga
FO	Farmaceutska oblika
FTP	Farmakoterapijski pregled
GIT	Gastrointestinalni trakt
KOPB	Kronična obstruktivna pljučna bolezen
NDZ	Neželeni dogodki zdravljenja z zdravili
NSAR	Nesteroidni antirevmatiki
NUZ	Neželeni učinek zdravila
NGS	Nazogastrična sonda
oGF	Ocena glomerulne filtracije
pTPZ	Potencialne težave povezane z zdravili
PUZ	Pregled uporabe zdravil
TDM	Terapeutil drug monitoring
TPZ	Težave povezane z zdravili

SEZNAM PREGLEDNIC

<i>Preglednica I: Kriteriji, ki so bolnika uvrstili v skupino bolnikov z večjim tveganjem za nastanek pTPZ.....</i>	<i>12</i>
<i>Preglednica II: Enačbe in njihove različice za izračun glomerulne filtracije</i>	<i>13</i>
<i>Preglednica III: Vrsta potencialne težave v zdravljenju z zdravili ter nekaj primerov.....</i>	<i>15</i>
<i>Preglednica IV: Dejavniki tveganja - vzroki za potencialne težave.....</i>	<i>16</i>
<i>Preglednica V: Klasifikacija farmacevtovih predlogov o optimizaciji farmakoterapije.....</i>	<i>16</i>
<i>Preglednica VI: Klasifikacija uresničitev farmacevtovih predlogov</i>	<i>17</i>
<i>Preglednica VII: Primerjava med bolniki z večjim tveganjem za pojav pTPZ in med bolniki brez večjega tveganja za pojav pTPZ (značilnosti bolnikov)</i>	<i>18</i>
<i>Preglednica VIII: Število bolnikov, glede na število dejavnikov, ki zvečajo tveganje za nastanek pTPZ.....</i>	<i>19</i>
<i>Preglednica IX: Število bolnikov glede na posamezni dejavnik, ki zveča tveganje za nastanek pTPZ.....</i>	<i>19</i>
<i>Preglednica X: Ocena GF (ml/min), trajanje ter stanje ledvične funkcije pri bolnikih, ki so imeli oGF < 30 ml/min.....</i>	<i>20</i>
<i>Preglednica XI: Zmerni in močni inhibitorji oz. induktorji presnove zdravil (učinkovine ter kdaj so bili uvedeni).....</i>	<i>21</i>
<i>Preglednica XII: Število bolnikov, ki so bili na terapiji z digoksinom ali teofilinom ter število izvedenih merjenj TDM.....</i>	<i>22</i>
<i>Preglednica XIII: Močni opiodi (kdaj so bili uvedeni, učinkovine ter farmacevtske oblike)</i>	<i>23</i>
<i>Preglednica XIV: Kdaj je bila uvedena NGS</i>	<i>24</i>
<i>Preglednica XV: Število narejenih FTP glede na število bolnikov, pri posameznem dejavniku, ki zveča tveganje za nastanek pTPZ.....</i>	<i>25</i>
<i>Preglednica XVI: Število pTPZ pri posameznem dejavniku, ki zveča tveganje za nastanek pTPZ.....</i>	<i>26</i>
<i>Preglednica XVII: Delež FTP, kjer se je zaznala pTPZ.....</i>	<i>26</i>
<i>Preglednica XVIII: Vrsta in vzroki za pTPZ ter farmacevtovi predlogi.....</i>	<i>26</i>
<i>Preglednica XIX: Število upoštevanih farmacevtovih predlogov glede na vrsto dejavnika, ki zveča tveganje za nastanek pTPZ.....</i>	<i>27</i>
<i>Preglednica XX: ATC klasifikacija zdravil, na katera se je nanašala pTPZ</i>	<i>28</i>

<i>Preglednica XXI: FTP pri slabi ledvični funkciji (število narejenih FTP, vrsta pTPZ, dejavniki tveganja, farmacevtovi predlogi, upoštevanje farmacevtovega predloga ter zdravilo, na katero se nanaša pTPZ).....</i>	<i>29</i>
<i>Preglednica XXII: FTP pri zmernih in močnih inhibitorjih oz. induktorjih (število narejenih FTP, vrsta pTPZ, dejavniki tveganja, farmacevtovi predlogi, upoštevanje farmacevtovega predloga ter zdravilo, na katero se nanaša pTPZ).....</i>	<i>31</i>
<i>Preglednica XXIII: FTP pri merjenju TDM (število narejenih FTP, vrsta pTPZ, dejavniki tveganja, farmacevtovi predlogi, upoštevanje farmacevtovega predloga ter zdravilo, na katero se nanaša pTPZ).....</i>	<i>33</i>
<i>Preglednica XXIV: Število tolmačenih vrednosti glede na število merjenj plazemskih koncentracij zdravila.....</i>	<i>34</i>
<i>Preglednica XXV: FTP pri močnih opioidih (število narejenih FTP, vrsta pTPZ, dejavniki tveganja, farmacevtovi predlogi, upoštevanje farmacevtovega predloga ter zdravilo, na katero se nanaša pTPZ).....</i>	<i>34</i>
<i>Preglednica XXVI: FTP pri nazogastrični sondi (število narejenih FTP, vrsta pTPZ, dejavniki tveganja, farmacevtovi predlogi, upoštevanje farmacevtovega predloga ter zdravilo, na katero se nanaša pTPZ).....</i>	<i>35</i>
<i>Preglednica XXVII: Primerjava med bolniki (testna statistika) z večjim tveganjem za nastanek pTPZ in med bolniki brez večjega tveganja za nastanek pTPZ (značilnosti bolnikov).....</i>	<i>36</i>
<i>Preglednica XXVIII: Primerjava med bolniki z oGF < 30 ml/min in oGF > 30 ml/min (značilnosti bolnikov).....</i>	<i>37</i>
<i>Preglednica XXIX: Primerjava med bolniki, ki so se zdravili z zmernimi ali močnimi inhibitorji oz. induktorji in med vsemi ostalimi sprejetimi bolniki (značilnosti bolnikov).....</i>	<i>38</i>
<i>Preglednica XXX: Primerjava med bolniki, pri katerih se je meril TDM in med vsemi ostalimi sprejetimi bolniki (značilnosti bolnikov).....</i>	<i>39</i>
<i>Preglednica XXXI: Primerjava med bolniki, ki so se zdravili z močnimi opioidi in med vsemi ostalimi sprejetimi bolniki (značilnosti bolnikov).....</i>	<i>40</i>
<i>Preglednica XXXII: Primerjava med bolniki, ki so bili na NGS in med vsemi ostalimi sprejetimi bolniki (značilnosti bolnikov).....</i>	<i>41</i>
<i>Preglednica XXXIII: Primerjava med spolom in vrsto dejavnika, ki zveča tveganje za nastanek pTPZ.....</i>	<i>42</i>

<i>Preglednica XXXIV: Primerjava med številom zdravil ter številom dejavnikov, ki zvečajo tveganje za nastanek pTPZ.....</i>	<i>42</i>
<i>Preglednica XXXV: FTP v povezavi s trajanjem hospitalizacije, povprečnim številom dejavnikov, ki zvečajo tveganje za nastanek pTPZ ter sprejemom v bolnico.....</i>	<i>43</i>
<i>Preglednica XXXVI: Primerjava med številom narejenih FTP glede na vrsto dejavnika, ki zveča tveganje za nastanek pTPZ.....</i>	<i>43</i>

SEZNAM SLIK

Slika 1: Delež vnešenih FTP v bolnišnični e-sistem, glede na vrsto dejavnika, ki zveča tveganje za nastanek pTPZ.....	24
---	----

SEZNAM PRILOG

Priloga 1: Seznam močnih opioidov.....	60
Priloga 2: Seznam zmernih in močnih induktorjev oz. inhibitorjev presnove zdravil	61
Priloga 3: Odobritev raziskave s strani komisije RS za medicinsko etiko	64
Priloga 4: Pisno soglasje bolnika za izvanje zdravstvene oskrbe.....	66
Priloga 5: Odgovor Komisije RS za medicinsko etiko.....	67

1. UVOD

1.1. Klinična farmacija

Klinična farmacija je veja farmacije, ki vključuje aktivnosti in storitve farmacevta, ki vodijo k optimalni in razumni uporabi zdravil (1). Glavni cilji klinične farmacije so promocija pravilne in primerne uporabe zdravil, maksimizacija kliničnih učinkov zdravil (z uporabo najbolj učinkovitega zdravljenja za vsakega posameznika), minimiziranje neželenih učinkov (s spremljanjem in optimiziranjem terapije) ter zagotavljanje najboljšega možnega zdravljenja za največje število bolnikov (2). Z izvajanjem farmacevtskih ukrepov, klinični farmacevti prepoznavajo in odpravljajo potencialne oz. že izražene težave povezane z zdravili (v nadaljevanju - TPZ) (3).

1.2. Težave povezane z zdravili

Težave povezane z zdravili (ang. Drug related problems; DRP) nastanejo, ko zdravljenje z zdravili neugodno vpliva na zdravstvene izide (4). Več ljudi umre zaradi nepravilnega zdravljenja z zdravili, kot pa zaradi raka dojke, AIDS-a in prometnih nesreč skupaj (5). TPZ se lahko pojavijo zaradi napak v terapiji (ang. Medication errors), ki lahko nastanejo pri predpisovanju, izdajanju ali uporabi zdravil ali pa zaradi neželenih učinkov zdravil (ang. Adverse drug reactions; ADR) (6). Neželeni učinki zdravil so običajno znani, a se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Lahko se izrazijo že pri običajnih odmerkih, ki se uporabljajo pri ljudeh za preprečevanje, diagnosticiranje ali zdravljenje bolezni (7). Ocenili so, da so neželeni učinki zdravil 4. - 6. najpogostejši vzrok smrti v Združenih državah Amerike (v nadaljevanju - ZDA) (8).

TPZ podaljšujejo ležalno dobo in vplivajo na večjo obolevnost in smrtnost bolnikov (9) ter povečujejo stroške zdravljenja z zdravili, (10) saj se dvakrat več denarja porabi za odpravljanje TPZ kot pa za sama zdravila (6). Leta 1995 sta Johnson in Bootman izvedla raziskavo v ZDA ter ugotovila, da so se stroški hospitalizacij, ki so bili povezani s TPZ, gibali med 30,1 - 136,8 milijard dolarjev (11). Presenetljiv je podatek, da kar 50 - 80 % vseh TPZ lahko preprečimo, (13) zato je ključnega pomena, da farmacevti prepoznajo ter preprečijo TPZ, še preden ti vplivajo na kvaliteto življenja bolnikov (10).

V eni izmed raziskav, ki so jo izvedli v ZDA, so ugotavljali kolikšen je delež hospitalizacij povezanih z zdravili, ki bi jih lahko preprečili. Pregledali so 452 bolnišničnih popisov od bolnikov, ki so bili sprejeti na internističnem oddelku. 73 (16,2 %) bolnikov je bilo sprejetih zaradi TPZ. Več kot polovica bolnikov (54,8 %) je bilo sprejetih zaradi neučinkovitosti zdravljenja z zdravili, 24 bolnikov (32,9 %) je doživelo neželeni učinek zdravil in 9 (12,3 %) bolnikov je imelo previsoke odmerke zdravil. Ugotovili so, da bi kar 36 (49,3 %) hospitalizacij lahko preprečili (14).

1.3. Dejavniki, ki zvečajo tveganje za nastanek potencialnih težav povezanih z zdravili

Bolniki, ki imajo večje tveganje za pojav TPZ, so starejši, otroci, bolniki s slabo ledvično ali jetrno funkcijo ter kronični bolniki, ki prejemajo veliko število zdravil (12). Problem pri starejših bolnikih pa je tudi ta, da imajo zmanjšan delež mišičja, albuminov, znotrajcelične tekočine ter organov (npr. zmanjšano delovanje ledvic), delež maščevja pa imajo podvojen. Vse to lahko vpliva na spremenjeno porazdelitev in izločanje zdravil iz telesa (22). Nekateri bolniki so bolj izpostavljeni TPZ, drugi spet manj. Zato je pomembno, da znamo izmed vseh bolnikov prepoznati tiste, ki imajo večje tveganje za pojav potencialnih težav povezanih z zdravili (v nadaljevanju - pTPZ) in da usmerimo aktivnosti v njihovo preprečevanje.

Farmacevti na Kliniki Golnik ročno pregledajo celotno dokumentacijo zdravstveno bolnika, tako v pisni kot tudi v elektronski obliki in v kolikor se pri bolniku pojavi eden izmed dejavnikov, ki zveča tveganje za nastanek pTPZ: slaba ledvična funkcija (ocena glomerulne filtracije - oGF pod 30 ml/min), zdravljenje z zmernimi ali močnimi inhibitorji oz. induktorji presnove zdravil, merjenje plazemske koncentracije zdravil z ozkim terapevtskim oknom (teofilin, digoksin, vankomicin), zdravljenje z močnimi opioidi, nazogastrična sonda, ga uvrstijo na seznam bolnikov, pri katerih je potreben farmakoterapijski pregled (v nadaljevanju - FTP). V eni izmed bolnišnic v ZDA, pa so si delo olajšali z računalniškim programom, ki pregleda celotno bolnikovo dokumentacijo v elektronski obliki in na osnovi določenih kriterijev (jemanje > 5 zdravil, nekompilanca, > 3 kronične bolezni, merjenje plazemske koncentracije zdravil, > 4-kratna sprememba režima zdravljenja) uvrstijo bolnika na seznam bolnikov z visokim tveganjem za nastanek TPZ. V

študiji, ki je nato validirala ta program so ugotovili, da je ta metoda dela učinkovita pri pregledovanju elektronske dokumentacije za večje število bolnikov (16).

V raziskavi, ki je potekala na Norveškem, so poleg vpliva polifarmakoterapije na pojav TPZ, ugotavljali tudi ostale dejavnike, ki zvečajo tveganje za pojav TPZ. Poimenovali so jih klinični/farmakološki dejavniki tveganja in ti so bili: slaba ledvična funkcija (oGF < 50 ml/min), slaba jetrna funkcija (3-krat zvišane vrednosti aspartat aminotransferaze ali alanin aminotransferaze), uporaba zdravil z ozkim terapevtskim oknom, sladkorna bolezen, srčno popuščanje ter zgodovina neželenih učinkov zdravil. Ugotovili so, da sta bila najpogostejša dejavnika, ki zvečata tveganje za nastanek TPZ: slaba ledvična funkcija (26,3 %, n = 103) in zdravila z ozkim terapevtskim oknom (39,6 %, n = 155) (17).

1.3.1. Polifarmakoterapija

Polifarmakoterapija pomeni sočasna uporaba več zdravil. Ugotovili so, da je število TPZ pri bolnikih, linearno povezano s številom predpisanih zdravil (17). Starejši bolniki, ki v svoji terapiji prejemajo več kot 5 zdravil, imajo 88 % večje tveganje za doživetje TPZ (12) in kar 4-krat večje tveganje, da bodo hospitalizirani zaradi neželenih učinkov zdravil (18), v primerjavi s tistimi, ki prejemajo manj zdravil. Več zdravil kot bolniki jemljejo, večja je verjetnost za pojav klinično pomembnih interakcij (12). Pri bolnikih, ki jemljejo 6 - 10 zdravil, se klinično pomembne interakcije pojavijo v 7 % primerov. Pri številu zdravil med 16 do 20, pa se ta številka poveča na 40 % (19). Zdravila, ki jih v veliki meri povezujemo z TPZ so: antivirusna zdravila (efivarens, ritonavir), peroralni kemoterapevtiki (ciklofosfamid, merkaptopurin), zdravila za zniževanje glukoze v krvi (peroralni hipoglikemiki in inzulini) ter opioidi (20).

1.3.2. Slaba ledvična funkcija

Ledvice so eden izmed homeostatkih organov, ki zagotavljajo vodno, elektrolitsko ter acidobazno ravnovesje v telesu. Njihova primarna naloga je, da vzdržujejo ničelno bilanco vode, elektrolitov ter drugih endogenih snovi (sečnina, kreatinin). Ocena glomerulne filtracije (oGF) je najširše sprejeta metoda ocenjevanja ledvičnega delovanja. Normalne vrednosti pri moških so 120 ± 25 ml/min/1,73m², pri ženskah pa 95 ± 20 ml/min/1,73 m². Za določitev oGF, se v praksi najpogosteje uporablja enačba na osnovi serumskega kreatinina. Najpogosteje uporabljeni enačbi za izračun oGF sta "Modification of Diet in Renal Disease" (MDRD) ter "Chronic Kidney Disease Epidemy Collaboration" (CKDEPI).

Z večkratnim merjenjem kreatinina lahko določimo stopnjo ledvične okvare ter hitrost napredovanja ledvične bolezni (23).

Bolniki s slabšo ledvično funkcijo imajo visoko tveganje za nastanek TPZ (21), saj zmanjšana ledvična funkcija lahko vpliva na spremenjeno izločanje zdravil in s tem tudi na spremenjeno plazemsko koncentracijo učinkovine (24). Na poslabšanje ledvične funkcije pa lahko vplivajo tudi nefrotoksična zdravila, ki lahko povzročijo okvaro ledvic. Zdravila lahko poškodujejo ledvica z več kot enim mehanizmom. Kot primer so NSAR, ki lahko vplivajo na zmanjšano prekrvavitev ledvic ali pa povzročijo glomerulonefritis (vnetje glomerulov). Zdravila, ki jih prav tako uvrščamo med nefrotoksična so: zaviralci angiotenzin konvertaze, diuretiki, dipiridamol, metformin ter aminoglikozidi (25). Dokazali so, da farmacevti z optimizacijo farmakoterapije pri bolnikih s slabšo ledvično funkcijo zmanjšajo število TPZ in izboljšajo njihovo adherenco (23).

V eni izmed študij, ki so jo izvajali v ZDA so ugotovili, da so bolniki s slabšo ledvično funkcijo zelo dovzetni za nastanek TPZ in da veliko TPZ lahko preprečimo z optimizacijo odmerkov. Študijo so izvajali v šestih bolnišnicah v obdobju dvajsetih mesecev. V študijo so vključili vse bolnike, ki so imeli serumsko koncentracijo kreatinina več kot 1,5 mg/dl in so se zdravili z nefrotoksičnimi zdravili ali pa z zdravili, katerih izločanje poteka preko ledvic. Med 109.641 bolniki, jih je 17.614 imelo zmanjšano ledvično funkcijo. Nato so med temi bolniki, naključno izbrali 900 bolnikov in pri njih ugotovili 498 potencialnih TPZ in 90 dejanskih TPZ. Med dejanskimi TPZ jih je bilo kar 91 % takšnih, ki bi se jih lahko preprečilo z optimizacijo odmerkov zdravil (15).

1.3.3. Zmerni in močni inhibitorji oz. induktorji presnove zdravil

Presnova zdravil pomeni odstranjevanje telesu tujih stvari, z namenom vzdrževanja stacionarnega stanja. Poznamo dve fazi presnove zdravil. V prvi fazi potekajo reakcije funkcionalizacije (oksidacija, hidroliza itd.), v drugi fazi pa reakcije konjugacije (glukuronska kislina, aminokislina itd.). Na spremenjeno presnovo vplivajo tako interindividualni dejavniki (spol, genetski faktorji itd.) kot tudi intraindividualni dejavniki (starost, prehranske navade, inhibicija ter indukcija encimov z drugimi ksenobiotiki) (26). Interakcije lahko delimo na farmakokinetične in farmakodinamične, oboje pa lahko vodijo do TPZ. Inhibicija ter indukcija encimov sta pogost vzrok za nastanek interakcij med zdravili in posledice se lahko kažejo v povečanem ali zmanjšanem učinku zdravil.

Največkrat indukcija oz. inhibicija potekata na CYP encimih ter na membranskem P-glikoproteinu.

Močni in zmerni induktorji so zdravila, ki zmanjšajo AUC (ang. Area Under Curve - površina pod krivuljo) drugega zdravila za 50 - 80 %. Močni in zmerni inhibitorji pa so zdravila, ki 2-5-krat povečajo AUC ali pa za 50 - 80 % zmanjšajo očistek drugega zdravila (28).

1.3.4. Merjenje plazemskih koncentracij zdravil z ozkim terapevtskim oknom

Optimiziranje odmerka, ki temelji na farmakokinetiki, imenujemo TDM (ang. Therapeutic drug monitoring; TDM). S spremljanjem plazemskih koncentracij zdravil povečamo učinkovitost in varnost zdravljenja z zdravili (29). Namen TDM je ugotoviti individualni odmerek zdravila, ki omogoča vzdrževanje serumskih, plazemskih ali krvnih koncentracij določene učinkovine znotraj želenega terapevtskega območja (30). Pri večini zdravil, so razlike v plazemski koncentraciji zdravil lahko tudi zelo velike, a niso klinično pomembne. Pri zdravilih z ozkim terapevtskim oknom, pa te razlike postanejo pomembne. To pomeni, da je razlika med terapevtskim in toksičnim odmerkom majhna (31). Tako je TDM potrebno izvajati pri učinkovinah z ozkim terapevtskim oknom in pri tistih, kjer odmerki slabo korelirajo s plazemskimi koncentracijami (30). Ključnega pomena je, da pravilno tolmačimo izmerjene vrednosti, saj napačno tolmačenje lahko vodi do napačnih kliničnih odločitev. Ne glede na vse, pa se moramo pri zdravilih, ki imajo majhno učinkovitost in veliko toksičnost, vedno najprej vprašati ali je sploh nujno zdravljenje (31).

Nekatera zdravila pri katerih merimo TDM

Na Kliniki Golnik najbolj pogosto spremljajo plazemske koncentracije teofilina in digoksina, manj pogosto pa za vankomicin ter ciklosporin.

Digoksin je pogosto predpisan kardiotioničen glikozid, ki se uporablja za zdravljenje atrijske fibrilacije (AF) in srčnega popuščanja (32). Zaradi kompleksnega farmakokinetičnega profila in ozkega terapevtskega okna, uporaba digoksina zahteva redno spremljanje krvne koncentracije (33). V kar 20 % primerov kardiotionični glikozidi pri starostnikih povzročijo neželene učinke (32). Zadnji izsledki študij kažejo, da so nižje koncentracije digoksina (0,4 - 1,0 ng/mL) priporočljive pri bolnikih s srčnim popuščanjem

in višje koncentracije (0,8 - 2,0 ng/mL) pri bolnikih z AF (34). Pri prevelikem odmerku se lahko pojavijo srčni simptomi (poslabšanje dekompenzacije in vse znane motnje srčnega ritma), gastrointestinalni simptomi (slabost, bruhanje, bolečine v trebuhu, driska ali zaprtje) ter simptomi osrednjega živčevja (glavobol, nespečnost, zmedenost, vrtoglavica in motnje vida). Kako huda je zastrupitev, je odvisno od količine uporabljenih glikozidov ter tkivne in znotrajcelične koncentracije kalija (35).

Teofilin je derivat ksantina, ki se uporablja za zdravljenje astme ter KOPB (kronična obstruktivna pljučna bolezen). Njegovo terapevtsko območje je 55 - 110 $\mu\text{mol/L}$. Zaradi neželenih učinkov teofilina pri terapevtski koncentraciji, se je njegova uporaba v zadnjih letih močno zmanjšala (36). Pri prevelikem odmerjanju se ponavadi pojavi tresenje rok (tremor), slabost, bruhanje, driska, v zelo hudih primerih pa tudi motnje srčnega ritma (tahiaritmija) ter krči. Večinoma zadostuje, če zmanjšamo odmerek ali začasno prekinemo jemanje teofilina (37). V eni izmed študij so ugotovili, da klinični farmacevti z izvajanjem farmakokinetične analize na osnovi merjenja plazemskih koncentracij teofilina, zelo zmanjšajo število nepravilnih odmerjanj ter število zahtevkov za merjenje TDM (38).

Vankomicin je glikopeptidni antibiotik, ki se uporablja za zdravljenje okužb z grampozitivnimi bakterijami. Za vankomicin se predpostavlja od trajanja odvisno delovanje; protimikrobna učinkovitost je odvisna od časa, ko raven učinkovine presega minimalno inhibitorno koncentracijo (MIK) (39). Terapevtska koncentracija vankomicina v krvi mora biti v razponu med 30 in 40 mg/l, eno uro po končani infuziji, povprečna koncentracija pa med 5 in 10 mg/ml. Pri prevelikem odmerjanju je pomembna dobra hidracija bolnika za vzdrževanje zadostne glomerulne filtracije, ki je glavna pot izločanja vankomicina. Vankomicin lahko vpliva na poslabšanje ledvične funkcije (nefrotoksičnost) ali pa povzroči prehodno oz. trajno izgubo sluha (ototoksičnost). Zato moramo skrbno spremljati bolnike, ki se zdravijo še z drugimi ototoksičnimi oz. nefrotoksičnimi zdravili (neomicin, streptomycin B, gentamicin itd.). Nefrotoksičnost vankomicina se ponavadi pojavi pri serumskih koncentracijah nad 10 mg/l, ototoksičnost pa pri koncentracijah, ki so večje od 40 mg/l (40).

1.3.5. Močni opioidi

Že leta 2002, je Wheeler s sodelavci ugotovil, da je 29 % TPZ, ki jih lahko preprečimo, povezano z analgetiki; predvsem opioidi (41, 42). Večina bolnikov, ki je prestala kakršno

koli operacijo, potrebuje terapijo za obvladovanje post-operacijske bolečine, (42) saj je bolečina neprijetno čutno in čustveno doživetje, ki neugodno vpliva na kvaliteto življenja bolnika (43). Opioidi učinkovito odpravljajo bolečino, a žal je njihova uporaba pogosto povezana z visokimi tveganji za TPZ. Kar 20 % bolnikov, ki se zdravi z opioidi, doživi vsaj en neželeni dogodek povezan z opioidi (ang. Opioid-related adverse drug events; ORADE). Tem dogodkom so najbolj izpostavljeni starejši komorbidni bolniki, ki prejemajo višje odmerke opioidov (44).

Glavni problem pri opioidih je, da ob prehitri titraciji ali uporabi prevelikih odmerkov pri bolniku lahko pride do depresije dihanja, ob prehitri ukinitvi ali neustrezni zamenjavi odmerka pa do odtegnitvenega sindroma. Napake se pogosto dogajajo, ko se prehaja med različnimi farmacevtskimi oblikami (FO) ali učinkovinami in tako bolnik ne prejema optimalnega odmerka (45). V eni izmed raziskav v ZDA so ugotovili, da najpogosteje pride do napačnega odmerjanja pri morfinu in hidromorfonu. Pri oksikodonu pa je velikokrat predpisana napačna FO zdravila, saj je oksikodon lahko v obliki tablet s takojšnjim ali podaljšanim sproščanjem (46). Največji izziv pri uvajanju opioidov je ugotavljanje odmerka zdravila, pri katerem bomo bolniku čim bolj optimalno lajšali bolečine (45). Posledice neustreznih odmerkov so neurejena bolečina ali previsoki odmerki, ki lahko vodijo do resnih neželenih učinkov (46). Zaprtje, omotica, glavobol in zaspanost, so le nekateri izmed njih, ki jih moramo bolniku z ustreznimi zdravili čim bolj omiliti. Bolniki, ki doživijo vsaj en neželeni učinek povezan z zdravljenjem z opioidi, so dlje časa hospitalizirani in njihovi stroški zdravljenja so neprimerno višji, kot pri bolnikih brez NUZ (42, 47).

V eni izmed raziskav so primerjali dve skupini onkoloških bolnikov, ki so se zdravili z opioidi. Bolniki, ki so bili spremljani s strani kliničnega farmacevta, so imeli večkrat ocenjeno stopnjo bolečine, večkrat stitirane odmerke in manjkrat so potrebovali opioid za prebijajočo bolečino. Tako stopnja bolečine kot tudi kvaliteta življenja se je pri teh bolnikih izboljšala. Poleg tega pa so ti bolniki imeli manj neželenih učinkov na GIT (zaprtje, slabost, bruhanje). Analiza je pokazala, da farmacevti s spremljanjem bolnikov, ki imajo predpisane opioide, zelo vplivajo na izboljšanje učinkovitosti zdravljenja, in sicer se to kaže v krajši hospitalizaciji ter v zmanjšanju stroškov hospitalizacij (48). Kljub temu, da se z optimizacijo opioidnega zdravljenja iz leta v leto zmanjšuje pogostost neželenih

dogodkov povezanih z opioidi (44), pa še vedno velik delež onkoloških bolnikov nima urejene bolečine (49).

1.3.6. Nazogastrična sonda

TPZ se lahko pojavijo tudi pri bolnikih z nazogastrično sondo (v nadaljevanju - NGS). Sonde v osnovi niso namenjene dajanju zdravil, a je takšna uporaba velikokrat neizogibna (50). Naloga kliničnega farmacevta pri bolnikih z NGS je, da preveri ustreznost farmacevtske oblike (v nadaljevanju – FO) zdravila in načina dajanja. Nepravilna administracija zdravil preko NGS lahko povzroči zmanjšano učinkovitost zdravila in poveča tveganje za neželene učinke zdravil (51). Priporočljiva je izbira tekočih ali trdnih FO, ki jih lahko raztopimo (50). Če imamo na voljo samo trdne FO (tablete, kapsule), se moramo pred administracijo teh pripravkov prepričati, ali so dane učinkovine oz. zdravila primerne za aplikacijo po NGS (51). Največji problem so FO s podaljšanim oz. prirejenim sproščanjem. Pri tabletah s podaljšanim sproščanjem lahko s stretjem tablete povzročimo sprostitvev celotnega odmerka naenkrat in s tem neželene ali celo toksične učinke, pri gastrorezistentnih tabletah pa uničimo gastrorezistentno oblogo in s tem lahko med drugim tudi zmanjšamo učinkovitost zdravila (50). Previdni moramo biti tudi pri interakcijah med hrano in zdravili. Zdravila pri katerih moramo biti na tovrstne interakcije še posebno pozorni so: fenitoin, karbamazepin, varfarin, fluorokinoloni in inhibitorji protonske črpalke (51).

1.4. Farmakoterapijski pregled

Namen farmakoterapijskih pregledov (v nadaljevanju - FTP) je optimizirati farmakoterapije bolnikov ter s tem izboljšati z zdravjem povezano kakovost življenja (52). Izvedba FTP temelji na pregledu zgodovine zdravljenja z zdravili (ZZZ) (53). Naloga farmacevta je predvsem ta, da pri bolniku zazna klinično pomembne interakcije med zdravili, morebitno podvojevanje zdravilnih učinkovin, preveri če imajo vsa zdravila svojo indikacijo, izračuna ledvično funkcijo ter pregleda izvide jetrnih testov in skladno s tem preveri odmerke zdravil. Prav tako je pomembno, da klinični farmacevt, po pogovoru z bolnikom ugotovi, če le-ta pravilno in redno jemlje zdravila, povpraša o možnih neželenih učinkih in morebitnem jemanju prehranskih dopolnil, ki bi lahko vplivala na spremenjeno učinkovitost zdravljenja z zdravili.

Farmacevtsko ukrepanje predstavlja pomemben doprinos k izboljšanju zdravljenja z zdravili, saj ima pozitiven učinek na zdravstvene izide bolnikov (54). V samo 4,8 % študij, je farmacevtsko ukrepanje brez učinka (55). Z izvajanjem farmacevtske skrbi se skrajšuje ležalna doba, poveča se bolnikovo sodelovanje, zmanjšuje se obolenost in smrtnost bolnikov ter vidni so vplivi na zmanjšanje obiskov bolnišnice (54).

Klinični farmacevti s svojim delom v bolnišnici izboljšajo predpisovanje zdravil in vplivajo na zmanjšanje stroškov zdravljenja (56). V eni izmed študij so želeli ugotoviti vpliv farmacevtske skrbi, glede na stroške zdravljenja z zdravili. Farmaceuti so podali 117 predlogov za optimizacijo farmakoterapije in 94 % izmed njih je bilo sprejetih s strani zdravnikov. Ugotovili so, da so z intervencijami skupno privarčevali 1.796 dolarjev, kar pomeni 22,45 dolarjev na bolnika (56). Do podobnih zaključkov so prišli tudi v eni izmed slovenskih študij, kjer so ugotavljali predvsem administrativne napake na receptih. V danem obdobju so zabeležili 886 TPZ (4,4 TPZ na 1.000 receptov). Izmed njih so zabeležili samo dve dejanski težavi, vse ostale težave so bile potencialne. V 355. zabeleženih primerih, je zdravnik predpisal preveliko količino zdravila, 441-krat so preprečili ponovni obisk zdravnika in 35-krat preprečili nastanek zapletov ali neželenih učinkov pri terapiji. Izračunan prihranek pri 886. zabeleženih TPZ je znašal 7.031 EUR (57).

Za rešitev potencialnih oz. že izraženih TPZ, je ključnega pomena sodelovanje med zdravnikom in farmaceutom. Raziskave so si po izidu farmacevtskih intervencij zelo različne. Stopnja upoštevanja farmaceutovih predlogov sega od 41 % pa vse do 95 % (13, 56, 58, 59). Glede na zadnje raziskave, ki so potekale v Evropi, je najvišji odstotek upoštevanja na Norveškem, Švedskem, Danskem in Belgiji. Največja sprejemljivost farmaceutovih predlogov je takrat, ko klinični farmacevti skupaj z zdravniki sodelujejo na vizitah. Najmanjši odstotek upoštevanja pa je v primerih, ko farmacevti samo pisno predlagajo zdravnikom svoje predloge za optimizacijo farmakoterapije pri bolnikih (13).

2. NAMEN in CILJI

Namen diplomske naloge je ovrednotenje dela kliničnih farmacevtov na Kliniki Golnik pri prepoznavi bolnikov, ki imajo večje tveganje za nastanek potencialnih težav povezanih z zdravili, in ukrepanjem za njihovo preprečevanje.

Cilj diplomske naloge je med vsemi sprejetimi bolniki:

- Oceniti delež bolnikov, ki spadajo v skupino bolnikov, ki imajo večje tveganje za nastanek potencialnih težav povezanih z zdravili.
- Oceniti delež bolnikov z večjim tveganjem za potencialne težave povezane z zdravili, pri katerih je terapijo pregledal klinični farmacevt in vnesel izvid v bolnišnični e-sistem.
- Opisati vrsto in vzrok težav v zdravljenju z zdravili, prepoznane s strani farmacevta, predlagane ukrepe in njihovo uresničitev.

3. METODOLOGIJA

3.1. Predstavitev kliničnega okolja

Retrospektivno smo pregledali bolnišnično dokumentacijo 500 naključno izbranim bolnikom, ki so bili hospitalizirani med 1. 1. 2014 in 15. 5. 2014 na Kliniki Golnik. Klinika Golnik obravnava bolnike iz celotne Slovenije in je specializirana predvsem za pljučne in alergijske bolezni. Uvrščamo jo med terciarne ustanove, saj je učna baza za izobraževanje farmacevtov, zdravnikov ter drugih zdravstvenih delavcev. Pri kakovostni obravnavi bolnika sodelujejo različni zdravstveni delavci, med katere spada tudi klinični farmacevt, ki s svojim strokovnim znanjem optimizira farmakoterapije bolnikom. Klinična dejavnost se izvaja na sedmih oddelkih z več kot 200 posteljami. Zaposlenih je 447 ljudi, od tega 45 zdravnikov in 5 kliničnih farmacevtov. Poleg diagnostike in zdravljenja bolnikov s pljučnimi in alergijskimi boleznimi, izvajajo tudi zdravljenje in diagnostiko bolnikov z drugimi boleznimi (večinoma bolezni srca ter zgornjih prebavil). Na bolniških oddelkih se zdravijo tudi bolniki z najtežjimi diagnostičnimi in terapevtskimi problemi. Na kliniki vodijo in oblikujejo Centralni register za tuberkulozo in Register za trajno zdravljenje s kisikom na domu za vso Slovenijo (60).

Klinični farmacevti na Kliniki Golnik so si zadali, da se pregleda terapije vseh bolnikov, ki imajo slabo ledvično funkcijo (oGF pod 30 ml/min), nazogastrično sondo, se zdravijo z močnimi opioidi, zmernimi ali močnimi inhibitorji oz. induktorji presnove zdravil ali pa se jim spremlja plazemska koncentracija zdravil (merjenje TDM). Poleg tega pa pregledujejo še vse bolnike, ki so na internističnem oddelku onkologije ter na oddelku za zdravljenje tuberkuloze. Pri teh bolnikih, na podlagi vseh pridobljenih podatkov, farmacevti napišejo farmakoterapijski izvid, ki ga vnesejo v bolnišnični e-sistem ("BIRPIS") in tako ta postane del bolnikove zdravstvene dokumentacije. Predlagane ukrepe predajo zdravniku ustno.

3.2. Bolniki

V študijo smo vključili 500 naključno izbranih bolnikov, ki so bili hospitalizirani med 1. 1. 2014 in 15. 5. 2014. Med vsemi hospitaliziranimi bolniki, smo v študijo vključili tiste bolnike, ki so bili sprejeti na internističnih oddelkih, negovalnem ter intenzivnem oddelku. Popise bolnikov smo pridobili iz arhiva Klinike Golnik. Če so bili med študijo nekateri izbrani bolniki ponovno sprejeti, smo njihovo dokumentacijo pridobili na ustreznih

bolnišničnih oddelkih. Vsi bolniki so imeli podpisano soglasje, ki dovoljuje vpogled v njihovo bolnišnično dokumentacijo za namen izboljšanja zdravljenja v prihodnosti.

3.3. Metode

Med vsemi obravnavanimi bolniki, smo ugotovili, kateri imajo večje tveganje za nastanek pTPZ - ciljna skupina bolnikov (*preglednica I*). Če je bolnik ustrezal vsaj enemu izmed spodaj navedenih kriterijev, smo ga uvrstili v skupino bolnikov, katerih terapija bi morala biti pregledana s strani farmacevta.

Preglednica I: Kriteriji, ki so bolnika uvrstili v skupino bolnikov z večjim tveganjem za nastanek pTPZ

1	Slaba ledvična funkcija (ocena GF manjša od 30 ml/min).
2	Zdravljenje z zmernimi ali močnimi induktorji oz. inhibitorji presnove zdravil.
3	Merjenje plazemskih koncentracij zdravil z ozkim terapevtskim oknom (digoksin, teofilin, vankomicin).
4	Zdravljenje z močnimi opioidi.
5	Nazogastrična sonda.

3.4. Pridobivanje podatkov

Pri vseh izbranih bolnikih, smo v bolnišničnem e-sistemu in v bolnikovi dokumentaciji pregledali laboratorijske izvide ter terapevtsko listo in prepoznali tiste, ki imajo vsaj en dejavnik, ki zveča tveganje za pTPZ (*preglednica I*).

Klinični farmacevti pregledajo vso bolnikovo zdravstveno dokumentacijo, tako v elektronski kot tudi v pisni obliki. Podatke o slabi ledvični funkciji ter merjenju plazemskih koncentracij digoksina ter teofilina pridobijo v bolnišničnem e-sistemu, torej v elektronski obliki. Na Kliniki Golnik, v svojih laboratorijih ne merijo plazemsko koncentracijo vankomicina, temveč vzorce pošiljajo v zunanje laboratorije, ki jim nato sporočijo izmerjene vrednosti. Podatke o zdravilih (opioidi, inhibitorji, induktorji presnove zdravil) pa farmacevti pridobijo na bolnikovi terapevtski listi. Vsakodnevno se telefonsko, po bolnišničnih oddelkih preverja, ali je kateri izmed bolnikov na NGS.

3.4.1. Dejavniki, ki zvečajo tveganje za nastanek pTPZ

Slaba ledvična funkcija (oGF manjša od 30 ml/min)

V bolnišničnem e-sistemu smo pogledali vrednosti serumskega kreatinina. Upoštevali smo najvišjo izmerjeno vrednost v času hospitalizacije. Če je bil pri bolniku večkrat merjen kreatinin, smo ugotavljali, ali se je ledvična funkcija slabšala, izboljševala oz. je ostajala nespremenjena ter koliko časa je bila oGF pod 30 ml/min (celoten čas hospitalizacije, 1 dan itd.). S pomočjo laboratorijskih izvidov, bolnikove starosti, višine in teže smo na spletni strani: *Multiple Creatinine Clearance Methods and CKD Staging* izračunali glomerulno filtracijo (*preglednica II*) (61).

Preglednica II: Enačbe in njihove različice za izračun glomerulne filtracije

- Cockcroft & Gault

 Z uporabo idealne telesne mase

 Z uporabo prilagojene telesne mase

 Z uporabo dejanske telesne mase

 Brez upoštevanja telesne mase

- MDRD ("Modification of Diet in Renal Disease")

- Pri bolnikih s prekomerno telesno maso (> 30 % nad idealno telesno maso)

 Salazar-Corcoran Equation

 Cockcroft & Gault (pusta telesna masa)

* povzeto po spletni strani *Multiple Creatinine Clearance Methods and CKD Staging* (61).

Zdravljenje z zmernimi in močnimi inhibitorji oz. induktorji presnove zdravil

Na terapevtski listi smo pogledali, ali so se bolniki zdravili z zmernimi ali močnimi inhibitorji oz. induktorji presnove zdravil. Zanimalo nas je tudi, kdaj je bilo zdravilo uvedeno ter trajanje terapije. Že samo en predpisan zmeren oz. močan inhibitor ali induktor presnove zdravil, je bolnika uvrstil na seznam bolnikov z večjim tveganjem za pTPZ. Pri pregledovanju bolnišnične dokumentacije, smo si pomagali s preglednico zmernih in močnih induktorjev oz. inhibitorjev (*priloga 2*). Informacije o zmernih in močnih inhibitorjih oz. induktorjih smo pridobili iz knjige *Stockley's drug interactions* (27) in s pomočjo spletne strani *U.S. Food and Drug Administration* (28). Če so se podatki med seboj razlikovali, smo upoštevali podatke, ki smo jih pridobili iz povzetkov glavnih značilnosti učinkovin (smpc).

Spremljanje plazemskih koncentracij zdravil z ozkim terapevtskim oknom

V bolnikovi dokumentaciji smo pregledali, ali se je bolnik zdravil z digoksinom, vankomicinom ali teofilinom. Če se je bolnik zdravil z enim izmed teh zdravil, smo v bolnišničnem e-sistemu pogledali, ali se je pri bolniku spremljala plazemska koncentracija zdravila. Vsako posamezno merjenje, bi moralo biti tolmačeno s strani kliničnega farmacevta. Če se je pri bolniku vsaj enkrat izmerila plazemska koncentracija teofilina, digoksina ali vankomicina, smo ga uvrstili na seznam bolnikov z večjim tveganjem za nastanek pTPZ.

Zdravljenje z močnimi opioidi

Podatke o zdravljenju z opioidi, smo pridobili s pregledom bolnikove terapevtske liste. Pregledali smo, ali so se bolniki zdravili z eno izmed naslednjih učinkovin: fentanil, hidromorfon, oksikodon, morfin, buprenorfin, pentazocin, metadon ter tapentadol, upoštevali smo vse farmacevtske oblike (*priloga 1*). Zanimalo nas je tudi, kdaj je bil opioid uveden (stalna terapija, uveden v bolnici itd). Če je bolnik imel v svoji terapiji predpisan vsaj en močan opioid, smo ga uvrstili na seznam bolnikov z večjim tveganjem za pTPZ.

Nazogastrična sonda

Na terapevtski listi smo pregledali, ali je bil bolnik na nazogastrični sondi (NGS). Zanimalo nas je tudi, kdaj in za koliko časa je bila sonda uvedena.

3.4.2. Farmakoterapijski pregledi - potencialne težave povezane z zdravili, farmacevtska ukrepanja ter upoštevanje farmacevtskih predlogov

Pri ciljni skupini bolnikov, smo pogledali, ali so imeli za dani dejavnik, ki zveča tveganje za nastanek pTPZ, v bolnišnični e-sistem vnešen farmakoterapijski pregled (FTP). Pri vnešenih farmakoterapijskih pregledih nas je zanimala vrsta potencialne težave (*preglednica III*) in dejavniki tveganja za nastanek pTPZ (*preglednica IV*). Poleg pTPZ pa nas je zanimalo tudi, kakšen je bil farmacevtov predlog za optimizacijo farmakoterapije pri bolniku (*preglednica V*). Če je farmacevt predlagal spremembo farmakoterapije (npr. zvišanje odmerka, zamenjava zdravila), smo v bolnikovi dokumentaciji pogledali ali se je njegov predlog upošteval (*preglednica VI*). Pri bolnikih z večjim tveganjem za nastanek pTPZ, ki so bili sprejeti med vikendom (petek 14.00 - ponedeljek 7.00), nas je zanimalo ali

so bili v enaki meri obravnavani s strani farmacevta kot bolniki z večjim tveganjem za nastanek pTPZ, ki so bili sprejeti med tednom.

Ker so vse aktivnosti usmerjene v preprečevanje TPZ, bi po slovenski DRP klasifikaciji vse TPZ uvrstili med potencialne težave (klasifikacija P0). Ker s tem izgubimo vsebino identificiranih težav, smo pri tej klasifikaciji sledili angleški PCNE. Tako smo klasifikacije povzeli po PCNE in DRP-SLO-V1 klasifikaciji ter na podlagi pilotne študije dodali parametre na podlagi lastnih opazovanj.

Preglednica III: Vrsta potencialne težave v zdravljenju z zdravili ter nekaj primerov

Težava	Primer
P 0 Ni potencialne težave	- <i>Farmacevti pri bolniku niso zaznali težave.</i>
P 1 Potencialna ali dejanska neučinkovitost zdravila	
Zdravilo ni učinkovito	- <i>Bolnik s slabo ledvično funkcijo ima predpisan tiazidni diuretik, ki je slabo učinkovit pri oGF < 30 ml/min.</i>
Učinek zdravila ni optimalen	- <i>Bolnik ima predpisan preizek odmerok varfarina (v bolnici uveden rifampicin - močan induktor), kar lahko vodi v preizek INR (< 2) in do trombotičnih zapletov.</i>
Nezdravljena indikacija, simptomi, znaki	- <i>Bolnik je zaradi zdravljenja z opioidi zaprt in nima predpisanega stimulatívnega odvajala.</i>
P 2 Neželeni dogodek	
Preobčutljivost	- <i>Ni primerov</i>
Drug neželen dogodek	- <i>Bolnik prejema spironolakton, ki je kontraindiciran pri oGF < 30 ml/min, ker je povečano tveganje za hiperkaliemijo.</i>

Preglednica IV: Dejavniki tveganja - vzroki za potencialne težave

Dejavniki tveganja
E 1 Predpisovanje - administrativna napaka
E 2 Predpisovanje - izbira zdravila
Ni indikacije za zdravilo
Nepriumno zdravilo - kontraindicirano, nepriporočljivo
Nepriurna farmacevtska oblika zdravila
Zdravilo ni predpisano
Obstaja stroškovno učinkovitejše zdravilo
E 3 Predpisovanje - režim zdravljenja
Prenizek odmerek zdravila
Previsok odmerek zdravila
Odmerjanje zdravila ni dovolj pogosto
Odmerjanje zdravila je prepogosto
E 4 Predpisovanje - kombinacija zdravil
Interakcija zdravil (FK ali FD)
Sinergistično ali preventivno zdravilo je potrebno a ni predpisano

Preglednica V: Klasifikacija farmacevtovih predlogov o optimizaciji farmakoterapije

Farmacevtov predlog
I 0 Brez intervencije, prilagoditev ni potrebna
I 1 Intervencija na nivoju predpisovalca
I 2 Intervencija na stopnji bolnika
Bolnik napoten k zdravniku
I 3 Intervencija na stopnji zdravila
Zamenjava zdravila
*Ukinitev zdravila
*Znižanje odmerka
*Zvišanje odmerka
Zamenjava farmacevtske oblike

Vpeljava novega zdravila
*Skrajšanje odmernega intervala
*Podaljšanje odmernega intervala
*Spremljanje zdravljenja z zdravilom
I 4 Drugo
Ostale intervencije

*dodani parametri na osnovi lastnih opazovanj

Preglednica VI: Klasifikacija uresničitvev farmacevtovih predlogov

Izid	
O 0	Izid predloga ni znan
O 1	Predlog je upoštevan
O 2	Predlog je deloma upoštevan
O 3	Predlog ni upoštevan

3.5. Statistična obdelava

Vse podatke smo vpisovali v vnaprej pripravljeno tabelo v statističnem programu SPSS 20.0.

Rezultate smo predstavili s pomočjo opisne in analizne statistike. Numerične spremenljivke (število dni hospitalizacije, število zdravil ob sprejemu, starost bolnikov, število dejavnikov, ki zvečajo tveganje za nastanek pTPZ itd.) smo predstavili s povprečnimi vrednostmi, standardno deviacijo (STD), mediano ter razponom. Atributivne spremenljivke (spol, dejavniki tveganja za nastanek pTPZ itd.) pa z deleži. Testi, ki smo jih uporabili: neodvisni t-test, Pearsonova korelacija ter χ^2 -test. Pri testih smo podali p vrednost ter interpretirali dobljene rezultate. P vrednosti manjše kot 0,05 ($p < 0,05$) smo upoštevali kot statistično pomembne. Podatke smo predstavili tabelarično in grafično.

4. REZULTATI

4.1. Značilnosti obravnavanih bolnikov

Pregledali smo 500 popisov naključno izbranih hospitalizacij. 25 bolnikov je bilo v danem obdobju (1. 1. 2014 - 15. 5. 2014) sprejetih dvakrat ali več. 36 bolnikov je bilo sprejetih ob vikendih (petek od 14.00 - ponedeljek do 7.00). Obravnavani bolniki so bili stari med 22 in 96 let. Povprečna starost je bila 68 let, mediana pa 72 let. Med njimi je bilo 244 žensk (48,8 %) (*preglednica VII*). 198 od 500 (39,6 %) obravnavanih bolnikov, smo uvrstili v skupino bolnikov z večjim tveganjem za nastanek pTPZ (ciljna skupina bolnikov).

Preglednica VII: Primerjava med bolniki z večjim tveganjem za pojav pTPZ in med bolniki brez večjega tveganja za pojav pTPZ (značilnosti bolnikov)

	Vsi obravnavani bolniki (n = 500)	Bolniki z večjim tveganjem za pojav pTPZ (n = 198)	Bolniki brez večjega tveganja za pojav pTPZ (n = 302)
Spol			
Ženske	244 (48,8 %)	107 (54,0 %)	139 (46,0 %)
Moški	256 (51,2 %)	91 (46,0 %)	163 (54,0 %)
Starost			
Povprečje	68,1	74,6	64,3
STD	14,9	11,4	14,7
Mediana	72,0	76,0	65,0
Območje	22 - 96	37 - 96	22 - 94
Število zdravil			
Povprečje	7,2	9,0	5,8
STD	3,6	3,2	2,8
Mediana	7,0	9,0	6,0
Območje	0 - 18	2 - 18	0 - 16
Čas hospitalizacije (dnevi)			
Povprečje	8,7	11,5	7,1
STD	7,6	9,3	6,2
Mediana	7,0	9,0	6,0
Območje	0 - 74	0 - 74	0 - 35
Ali je bil bolnik sprejet med vikendom?			
da	36 (7,2 %)	15 (7,6 %)	21 (6,9 %)

4.2. Bolniki z večjim tveganjem za nastanek pTPZ - ciljna skupina bolnikov

198 bolnikov je imelo skupaj 254 dejavnikov, ki zvečajo tveganje za nastanek pTPZ. Večina bolnikov iz ciljne skupine bolnikov (70,2 %, n = 139), je imela en dejavnik, ki zveča tveganje za nastanek pTPZ (*preglednica VIII*). *Preglednica IX* nam prikazuje, da je bilo največ bolnikov uvrščenih v to skupino, zaradi zdravljenja z zmernimi in močnimi inhibitorji oz. induktorji presnove zdravil (48,0 %, n = 122 bolnikov) in zaradi slabe ledvične funkcije (26,0 %, n = 66 bolnikov).

Preglednica VIII: Število bolnikov, glede na število dejavnikov, ki zvečajo tveganje za nastanek pTPZ

Število dejavnikov, ki zvečajo tveganje na nastanek pTPZ	Število bolnikov (n = 198)	Delež bolnikov (%)
1	139	70,2 %
2	50	25,3 %
3	7	3,5 %
4	2	1,0 %
Povprečje	1,4	
STD	0,7	
Mediana	1,0	

Preglednica IX: Število bolnikov glede na posamezni dejavnik, ki zveča tveganje za nastanek pTPZ

Dejavnik, ki zveča tveganje za nastanek pTPZ	Število bolnikov (n = 254)	Delež bolnikov (%)
Zdravljenje z zmernimi ali močnimi inhibitorji oz. induktorji presnove zdravil	122	48,0 %
Brez upoštevanja atorvastatina in ciprofloksacina	67	26,4 %
Slaba ledvična funkcija (oGF < 30 ml/min)	66	26,0 %
Merjenje plazemske koncentracije zdravil (TDM)	39	15,4 %
Zdravljenje z močnimi opioidi	16	6,3 %
Nazogastrična sonda	11	4,3 %

* posamezni bolnik je lahko imel več dejavnikov, ki zvečajo tveganje za nastanek pTPZ. Tako je 198 bolnikov imelo skupaj 254 dejavnikov, ki zvečajo tveganje za nastanek pTPZ.

4.2.1. Slaba ledvična funkcija

66 bolnikov z večjim tveganjem za nastanek pTPZ, je imelo oGF pod 30 ml/min. Preglednica X nam prikazuje, da je bila povprečna oGF pri teh bolnikih 22,1 ml/min, najnižja vrednost oGF pa je bila 1,1 ml/min. Kar pri polovici bolnikov je slaba ledvična funkcija vztrajala celoten čas hospitalizacije. Pri 18. bolnikih (27,3 %) je bila koncentracija kreatinina izmerjena samo enkrat, tako da na osnovi samo enega merjenja, nismo mogli oceniti stanja in trajanja ledvične funkcije.

Preglednica X: Ocena GF (ml/min), trajanje ter stanje ledvične funkcije pri bolnikih, ki so imeli oGF < 30 ml/min

	Število bolnikov (n = 66)	Delež bolnikov (%)
oGF		
0 - 10 ml /min	5	7,6 %
10 - 20 ml /min	13	19,7 %
20 - 30 ml /min	48	72,7 %
Povprečje oGF	22,1 ml /min	
STD	7,0	
Mediana	23,7 ml /min	
Območje	1,1 - 29,9 ml /min	
Trajanje slabe ledvične funkcije (oGF pod 30 ml/min)		
Celoten čas hospitalizacije	33	50,0 %
1 dan	7	10,6 %
2 dneva	4	6,1 %
3 dni	2	3,0 %
6 dni	2	3,0 %
Ni znano *	18	27,3 %
Stanje ledvične funkcije		
Se izboljšuje	27	40,9 %
Nespremenjena	15	22,7 %
Se slabša	6	9,1 %
Ni znano *	18	27,3 %

*Stanja oz. trajanje ledvične funkcije, iz bolnikove dokumentacije ni bilo možno določiti.

4.2.2. Zmerni in močni inhibitorji oz. induktorji presnove zdravil

Pri pregledovanju terapevtskih list, je 122 bolnikov imelo skupno predpisanih 133 zmernih in močnih inhibitorjev oz. induktorjev. Od tega je bilo 121 inhibitorjev (90,9 %) in 12 induktorjev (9,1 %).

Preglednica XI nam prikazuje, da sta bila pri inhibitorjih največkrat predpisana atorvastatin (35,4 %, n = 47) ter ciprofloksacin (15,0 %, n = 20). Pri induktorjih pa je bil največkrat predpisan karbamazepin (4,5 %, n = 6). Večino inhibitorjev (70,2 %) kot tudi induktorjev (75,0 %) so bolniki prejeli v svoji stalni terapiji. Pri treh bolnikih iz dane dokumentacije nismo mogli ugotoviti, kdaj so bila uvedena določena zdravila.

Preglednica XI: Zmerni in močni inhibitorji oz. induktorji presnove zdravil (učinkovine ter kdaj so bili uvedeni)

	Število zdravil	Delež zdravil (%)
Inhibitorji presnove zdravil	121	90,9 %
Atorvastatin	47	38,8 %
Ciprofloksacin	20	16,4 %
Verapamil	11	9,1 %
Duloksetin	7	5,7 %
Paroksetin	6	4,9 %
Dipiridamol	8	6,6 %
Omeprazol	5	4,1 %
Klaritomicin	4	3,3 %
Amiodaron	3	2,5 %
Propafenon	3	2,5 %
Fluvastatin	2	1,7 %
Drugo *	5	4,1 %
Induktorji presnove zdravil	12	9,1%
Karbamazepin	6	50,0 %
Rifampicin	3	25,0 %
Bosentan	2	16,7 %
Primidon	1	8,3 %
Število močnih inhibitorjev oz. induktorjev	21	15,8 %
Število zmernih inhibitorjev oz. induktorjev	112	84,2 %
Kdaj so bili uvedeni inhibitorji oz. induktorji presnove zdravil (n = 133)		
Stalna terapija	94	70,7 %

Uveden v bolnici - kratkotrajna terapija	24	18,0 %
Uveden v bolnici - kronična terapija	11	8,3 %
Ukinjen v bolnici	1	0,8 %
Ni znano	3	2,2 %

* *Drugo:* Tiklopidin (n = 1), diltiazem (n = 1), flukonazol (n = 1), ranolazin (n = 1), sertralin (n = 1).

Atorvastatin

Atorvastatin je bil med zmernimi inhibitorji presnove zdravil najbolj zastopan, saj ga je imelo v svoji terapiji predpisanega kar 47 (39,2 %) bolnikov. Najpogosteje predpisan odmerek je bil 20 mg (53,2 %, n = 25) in povprečno število zdravil, ki so jih prejeli ti bolniki je bilo 10,3 (mediana je bila 9). Pri petih bolnikih v dokumentaciji nismo zasledili predpisanih odmerkov. Samo na podlagi zdravljenja z atorvastatinom, je bilo kar 33 (70,2 %) bolnikov uvrščenih v skupino bolnikov z večjim tveganjem za pTPZ.

Ciprofloksacin

Ciprofloksacin je bil drugi najbolj zastopan zmerni inhibitor. V svoji terapiji, ga je imelo predpisanega 20 (16,7 %) bolnikov. V vseh primerih je bil uveden v bolnici za največ 14 dni. Nekateri bolniki so ga imeli v terapiji zelo kratek čas, saj so se zdravniki po nekaj dnevih zdravljenja odločili za drug antibiotik.

4.2.3. Merjenje plazemskih koncentracij zdravil

63 je bilo bolnikov, ki so bili na terapiji s teofilinom ali digoksinom. Nihče izmed obravnavanih bolnikov ni prejemal vankomicina. Trije bolniki so imeli sočasno predpisan teofilin in digoksin. 39. bolnikom (61,9 %), se je vsaj enkrat merila plazemska koncentracija zdravila. V *preglednici XII* lahko razberemo, da je bilo pri 39. bolnikih vse skupaj 63 merjenj. Približno enako število merjenj je bilo narejeno za digoksin in teofilin.

Preglednica XII: Število bolnikov, ki so bili na terapiji z digoksinom ali teofilinom ter število izvedenih merjenj TDM

	Število	Delež (%)
Število bolnikov, ki v svoji terapiji prejemali: (n = 39)		
Digoksin	20	51,3 %
Teofilin	19	48,7 %
Vankomicin	0	0,0 %

Število merjenj TDM (n = 63)		
Digoksin	35	55,5 %
Teofilin	28	44,5 %
Vankomicin	0	0,0 %
Število merjenj TDM glede na bolnika		
Digoksin (n = 20)		
1 meritev	12	60,0 %
2 meritvi	4	20,0 %
3 meritve	3	15,0 %
4 meritve	1	5,0 %
Teofilin (n = 19)		
1 meritev	11	57,9 %
2 meritvi	5	26,3 %
3 meritve	3	15,8 %

4.2.4. Močni opioidi

16 bolnikov z večjim tveganjem za nastanek pTPZ, je skupno prejelo 22 močnih opioidov. Najpogosteje so bili predpisani morfin (40,9 %, n = 9), fentanil (22,7 %, n = 5) ter oksikodon (22,7 %, n = 5). V polovici primerov so bila to zdravila, ki so jih bolniki prejeli v svoji stalni terapiji (*preglednica XIII*).

Preglednica XIII: Močni opioidi (kdaj so bili uvedeni, učinkovine ter farmacevtske oblike)

	Število močnih opioidov (n = 22)	Delež (%)
Kdaj je bil močni opioid uveden?		
Stalna terapija	11	50,0 %
Uveden v bolnici - kronična terapija	8	36,4 %
Uveden v bolnici - kratkotrajna terapija	2	9,1 %
Ukinjen v bolnici	1	4,5 %
Močni opioidi		
Buprenorfin - <i>transdermalni obliž</i>	1	4,5 %
Fentanil- <i>tablete</i>	1	4,5 %
- <i>transdermalni obliž</i>	4	18,2 %
Metadon- <i>tablete</i>	2	9,1 %
Morfin- <i>tablete</i>	5	22,7 %
- <i>kapljice</i>	4	18,2 %
Oksikodon - <i>tablete</i>	5	22,7 %

4.2.5. Nazogastrična sonda

Na podlagi nazogastrične sonde, smo 11 bolnikov uvrstili v skupino bolnikov z večjim tveganjem za nastanek pTPZ. Desetim (90,9 %) bolnikom je bila NGS uvedena v bolnici (*preglednica XIV*). Vsem, ki jim je bila sonda uvedena v bolnici, je bila nato tudi ukinjena v bolnici. Samo en bolnik je imel stalno NGS.

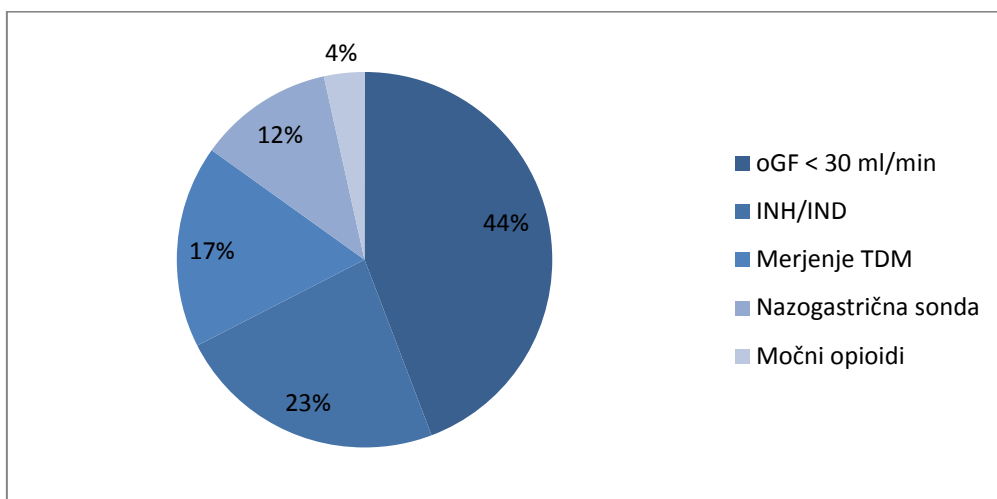
Preglednica XIV: Kdaj je bila uvedena NGS

	Število bolnikov (n =11)	Delež bolnikov (%)
Stalna	1	9,1 %
Uvedena v bolnici	10	90,9 %

4.3. Farmakoterapijski pregled

Če upoštevamo, da mora biti za vsak posamezen dejavnik, ki zveča tveganje za nastanek pTPZ, vnešen FTP, je bilo narejenih 86 FTP od 254 pričakovanih (33,8 %). *Slika 1* nam prikazuje, delež posameznih FTP, ki so bili vneseni v bolnišnični e-sistem.

Slika 1: Delež vnešenih FTP v bolnišnični e-sistem, glede na vrsto dejavnika, ki zveča tveganje za nastanek pTPZ. V bolnišnični e-sistem je bil največkrat vnešen FTP za slabo ledvično funkcijo (44,2 %, n = 38/254), najmanjkrat pa FTP za močne opioide (3,5 %, n = 3/254)



Preglednica XV nam prikazuje število narejenih FTP, glede na pričakovano število FTP pri posameznem bolniku z večjim tveganjem za nastanek pTPZ. Kar 90,9 % bolnikov, ki so bili na NGS, je bilo pregledano s strani farmacevta. Sledijo jim bolniki s slabo ledvično funkcijo s 57,6 % pregledanih. Skupno je bilo izvedenih 63 merjenj TDM in 34 (54,0 %) izmed njih je bilo tolmačeno s strani farmacevta. Bolniki, ki so imeli v svoji terapiji predpisane močne opioide oz. zmerne ali močne inhibitorje oz. induktorje presnove zdravil, so bili najmanjkrat pregledani s strani farmacevta (18,8 % in 16,4 %).

Preglednica XV: Število narejenih FTP glede na število bolnikov, pri posameznem dejavniku, ki zveča tveganje za nastanek pTPZ

Dejavnik, ki zveča tveganje za nastanek pTPZ	Število bolnikov	Število narejenih FTP	Delež narejenih FTP (%)
Nazogastrična sonda	11	10	90,9 %
Slaba ledvična funkcija	66	38	57,6 %
Merjenje plazemskih koncentracij zdravil	39	15	38,5 %
Število meritev TDM	63	34	54,0 %
Močni opiodi	16	3	18,8 %
Zmerni in močni inhibitorji oz. induktorji presnove zdravil	122	20	16,4 %

4.3.1. Potencialne težave povezane z zdravili

V enem FTP so farmacevti lahko obravnavali več zdravil (npr. bolniki s slabo ledvično funkcijo so imeli v svoji terapiji predpisanih več zdravil, pri katerih je potrebna optimizacija terapije pri oGF < 30 ml/min.). Tako so v 86. FTP farmacevti opozorili na 69 pTPZ. Povprečno število pTPZ na FTP je bilo 1,2 (mediana: 1,0 , razpon: 0 – 5).

V *preglednici XVI* je prikazano število pTPZ, glede na posamezni dejavnik, ki zveča tveganje za nastanek pTPZ. V vseh FTP, ki so bili izvedeni pri bolnikih, ki so se zdravili z močnimi opiodi, so farmacevti zaznali pTPZ. Tako so v treh FTP farmacevti zaznali 4 pTPZ. Pri bolnikih s slabo ledvično funkcijo, so farmacevti opozorili na 42 pTPZ, pri bolnikih, ki so se zdravili z zmernimi ali močnimi inhibitorji oz. induktorji pa 15 pTPZ.

Preglednica XVII nam prikazuje delež FTP, pri posameznem dejavniku, ki zveča tveganje za pTPZ, kjer so farmacevti zaznali pTPZ. V *preglednici XVIII* so zbrane vse pTPZ (tako vrsta težave kot tudi dejavniki tveganja za pTPZ) ter farmacevtovi predlogi za optimizacijo

farmakoterapije. Največ težav je bilo povezano s tem, da učinek zdravila ni bil optimalen (52,2 %, n = 36). Najpogostejša dejavnika tveganja za pTPZ pa sta bila previsok odmerek (43,5 %, n = 30) ter neprimerno zdravilo (30,4 %, n = 21). Farmacevti so največkrat predlagali znižanje odmerka (42,0 %, n = 29) ter zamenjavo zdravila (21,7 %, n = 15).

Preglednica XVI: Število pTPZ pri posameznem dejavniku, ki zveča tveganje za nastanek pTPZ

Dejavnik, ki zveča tveganje za nastanek pTPZ	Število vseh možnih pTPZ* (n = 126)	Število zaznanih pTPZ (n = 69)	Delež pTPZ (%)
Slaba ledvična funkcija	55	42	76,4 %
Zmerni in močni inhibitorji oz. induktorji presnove zdravil	23	15	65,2 %
Merjenje TDM	34	7	20,6 %
Močni opioidi	4	4	100,0 %
Nazogastrična sonda	10	1	10,0 %

* zaznani pTPZ + brez zaznanih pZPT (ni potencialne težave)

Preglednica XVII: Delež FTP, kjer se je zaznala pTPZ

Dejavnik, ki zveča tveganje za nastanek pTPZ	Število FTP	Število FTP, kjer se je zaznala pTPZ	Delež FTP, kjer se je zaznala pTPZ (%)
Slaba ledvična funkcija	38	25	65,8 %
Zmerni in močni inhibitorji oz. induktorji presnove zdravil	20	15	75,0 %
Merjenje TDM	34	7	20,6 %
Močni opioidi	3	3	100,0 %
Nazogastrična sonda	10	1	10,0 %

Preglednica XVIII: Vrsta in vzroki za pTPZ ter farmacevtovi predlogi

	N = 69	Delež (%)
Vrsta potencialne težave		
P 1 Potencialna ali dejanska neučinkovitost zdravila		
Učinek zdravila ni optimalen	36	52,2 %
Zdravilo ni učinkovito	8	11,6%
Nezdravljena indikacija	1	1,5 %
P 2 Neželeni dogodek		
Drug neželeni dogodek	24	34,8%
Dejavniki tveganja - vzroki za potencialne težave		

E 2 Izbira zdravila		
Neprimerno zdravilo - kontraindicirano	21	30,4 %
Zdravilo ni predpisano	1	1,5 %
E 3 Režim zdravljenja		
Prenizek odmerek zdravila	2	2,9 %
Previsok odmerek zdravila	30	43,5 %
Odmerjanje zdravila je prepogosto	2	2,9 %
E 4 Predpisovanje - kombinacija zdravil		
Interakcija zdravil (FK ali FD)	12	17,4 %
E 5 Ostali vzroki		
	1	1,5 %
Farmacevtovi predlogi		
I 2 Intervencija na stopnji bolnika		
Bolnik napoten k zdravniku	2	2,9 %
I 3 Intervencija na stopnji zdravila		
Znižanje odmerka	29	42,0 %
Zamenjava zdravila	15	21,7 %
Ukinitev zdravila	13	18,8 %
Spremljanje zdravljenja z zdravilom	4	5,8 %
Zvišanje odmerka	3	4,3 %
Podaljšanje odmernega intervala	2	2,9 %
Vpeljava novega zdravila	1	1,5 %

Število upoštevanih farmacevtovih predlogov glede na vrsto dejavnika, ki zveča tveganje za nastanek pTPZ, nam prikazuje *preglednica XIX*. Vse skupaj so se farmacevtovi predlogi upoštevali v 39. primerih (58,2 %). Najpogosteje se je pTPZ nanašala na zdravila za zdravljenje bolezni srca in ožilja ter na zdravila za sistemsko zdravljenje infekcij (*preglednica XX*).

Preglednica XIX: Število upoštevanih farmacevtovih predlogov glede na vrsto dejavnika, ki zveča tveganje za nastanek pTPZ

Dejavnik, ki zveča tveganje za nastanek pTPZ	Število farmaceutovih predlogov	Število upoštevanih predlogov	Delež upoštevanih farmaceutovih predlogov (%)
Slaba ledvična funkcija	42	26	61,9 %
Inhibitorji oz. induktorji	15	5	33,3 %
Merjenje TDM	7	5	71,4 %
Močni opioidi	4	2	50,0 %
Nazogastrična sonda	1	1	100,0 %

Preglednica XX: ATC klasifikacija zdravil, na katera se je nanašala pTPZ

ATC klasifikacija	Število zdravil (n = 69)	Delež (%)
A Pripravki za zdravljenje boleznih prebavil in presnove	3	3,9 %
B Pripravki za zdravljenje boleznih krvi in krvotvornih organov	10	14,5 %
C Pripravki za zdravljenje boleznih srca in ožilja	27	39,1 %
D Pripravki za zdravljenje boleznih kože in podkožnega tkiva	1	1,4 %
J Pripravki za sistemske zdravljenje infekcij	15	21,7 %
N Pripravki z delovanjem na živčevje	11	15,9 %
R Pripravki za zdravljenje boleznih dihal	2	2,9 %

4.3.2. Slaba ledvična funkcija

66 bolnikov je imelo oGF pod 30 ml/min in 38 (57,6 %) izmed njih je imelo pregledano farmakoterapijo. Ker je bilo v posameznem FTP obravnavanih več zdravil, katerih presnova poteka preko ledvic, je bilo v 38 FTP zabeleženo 42 pTPZ. Farmacevti pri 13. bolnikih s slabo ledvično funkcijo, niso zaznali pTPZ. Najpogostejša potencialna težava je bila, da učinek zdravila ni bil optimalen (27,3 %, n = 15). Previsok odmerek (43,6 %, n = 24) ter neprimerno zdravilo - kontraindicirano (29,1 %, n = 16), pa sta bila najpogostejša dejavnika tveganja za nastanek pTPZ. Farmacevti so največkrat predlagali znižanje odmerka (36,4 %, n = 24) ter ukinitvev zdravila (14,5 %, n = 10). Rezultate nam podrobneje prikazuje *preglednica XXI*. Pri bolnikih, ki so imeli samo prehodno poslabšanje ledvične funkcije, je farmacevt predlagal začasno prekinitev zdravljenja z diuretiki, dokler se ledvična funkcija ni izboljšala. Pri zdravilih, kot sta npr. trimetazidin, metformin, je farmacevt predlagal ukinitvev zdravila ter pregled pri diabetologu z namenom, da se ponovno uredi sladkorna bolezen. Največkrat se je farmacevtova intervencija nanašala na zdravila: enoksiparin (23,9 %, n = 10), amoksisilin/klavulansko kislino (16,7 %, n = 7) ter diuretike (16,7 %, n = 7). V 26 . primerih (61,9 %) so se farmacevtovi predlogi upoštevali.

Preglednica XXI: FTP pri slabi ledvični funkciji (število narejenih FTP, vrsta pTPZ, dejavniki tveganja, farmacevtovi predlogi, upoštevanje farmacevtovega predloga ter zdravilo, na katero se nanaša pTPZ)

	N	Delež (%)
FTP (66 bolnikov z oGF < 30 ml/min)		
Da	38	57,6 %
Ne	28	42,4 %
Vrsta pTPZ (n = 55)		
P 0 Ni potencialne težave	13	23,6 %
P 1 Potencialna ali dejanska neučinkovitost zdravila		
Zdravilo ni učinkovito	8	14,5 %
Učinek zdravila ni optimalen	15	27,3 %
P 2 Neželeni dogodek		
Drug neželeni dogodek	19	34,5 %
Dejavniki tveganja - vzroki potencialnih težav (n = 55)		
E 2 Predpisovanje - izbira zdravila		
Neprimerno zdravilo - kontraindicirano	16	29,1 %
E 3 Predpisovanje- režim zdravljenja		
Previsok odmerek zdravila	24	43,6 %
Odmerjanje zdravila je prepogosto	2	3,6 %
E 5 Drugo		
Ni očitnih vzrokov	13	23,6 %
Farmacevtov predlog (n = 55)		
I 0 Brez intervencije	13	23,6 %
I 2 Intervencija na stopnji bolnika		
Bolnik napoten k zdravniku	2	3,6 %
I 3 Intervencija na stopnji zdravila		
Zamenjava zdravila	4	7,3 %
Ukinitiv zdravila	10	18,2 %
Znižanje odmerka	24	43,6 %
Podaljšanje odmernega intervala	2	3,6 %
Upoštevanje farmacevtovega predloga (n = 42)		
Predlog je upoštevan	26	61,9 %
Predlog ni upoštevan	15	35,7 %
Ni znano	1	2,4 %
Zdravilo, na katerega se nanaša pTPZ (n = 42)		
Enoksiparin	10	23,9 %
Amoksicilin / klavulanska kislina	7	16,7 %
Hidroklorotiazid / losartan	4	9,5 %
Indapamid	2	2,4 %
Lerkanidipin	2	2,4 %

Metformin	2	2,4 %
Trimetazidin	2	2,4 %
Fluvastatin	2	2,4 %
Ostalo*	11	26,2 %

* Ostalo: klaritomicin (n = 1), midazolam (n = 1), moksonidin (n = 1), nebivolol (n = 1), paracetamol (n = 1), perindopril / indapamid, piracetam (n = 1), pirazinamid / rifampicin / izoniazid (n = 1), sitagliptin (n = 1), tenzopril (n = 1), paracetamol/tramadol (n = 1).

4.3.3. Zmerni in močni inhibitorji oz. induktorji presnove zdravil

Pri zmernih in močnih inhibitorjih oz. induktorjih presnove zdravil je bilo v bolnišničnem e-sistemu zavedenih najmanj FTP (16,3 %) in v večini FTP (75,0 %) so farmacevti zaznali pTPZ. V enem FTP je bilo lahko obravnavanih več zdravil in s tem je farmacevt v enem FTP lahko zabeležil več pTPZ. Izmed 122. bolnikov, ki so se zdravili z zmernimi ali močnimi inhibitorji oz. induktorji presnove zdravil, jih je 20 imelo vnešen FTP in pri teh so farmacevti ugotovili 15 pTPZ. Najpogosteje so farmacevti predlagali zamenjavo zdravila (34,8 %, n = 8), V samo petih primerih (33,3 %) se je farmacevtov predlog upošteval (*preglednica XXII*).

Inhibitorji presnove zdravil

Največkrat sta bila v FTP omenjena paroksetin in ciprofloksacin. Acetilsalicilna/dipiridamol, duloksetin, propafenon, omeprazol, dipiridamol, fluvastatin, amiodaron, tiklopidin niso bili niti enkrat omenjeni v FTP.

Atorvastatin

47 bolnikov je imelo predpisan atorvastatin, a samo dvema bolnikoma je farmacevt pregledal farmakoterapijo. Pri vseh vnešenih FTP za atorvastatin, so se farmacevti odločili za zamenjavo zdravila za rosuvastatin (nima zaviralnega vpliva na encime).

Ciprofloksacin

20 bolnikov je imelo predpisan ciprofloksacin in samo štirim (20,0 %) izmed njih je farmacevt pregledal terapijo. Štirje bolniki so hkrati prejeli teofilin in ciprofloksacin (interakcija), a samo dvema izmed njih se je spremljala plazemska koncentracija teofilina. Obe meritvi je pregledal farmacevt; v prvem primeru ni zaznal težave, v drugem pa je svetoval znižanje teofilina.

Induktorji presnove zdravil

Farmacevti so več pozornosti namenjali zmernim in močnim induktorjem presnove zdravil. Vsi bolniki, ki jim je bil induktor uveden v bolnici, so imeli pregledano farmakoterapijo.

Rifampicin

Bolniki, ki so bili na terapiji z rifampicinom, so imeli vedno vnešen FTP. Če je bila bolnikova farmakoterapija zelo kompleksna, so farmacevti bolnika spremljali skozi celoten čas hospitalizacije in mu prilagajali odmerke.

Preglednica XXII: FTP pri zmernih in močnih inhibitorjih oz. induktorjih (število narejenih FTP, vrsta pTPZ, dejavniki tveganja, farmaceutovi predlogi, upoštevanje farmacevtovega predloga ter zdravilo, na katero se nanaša pTPZ)

	N	Delež (%)
FTP (pri 122. bolnikih, ki so se zdravili z zmernimi ali močnimi inhibitorji oz. induktorji presnove zdravil)		
Da	20	16,4 %
Ne	102	83,6 %
Močni inhibitorji oz. induktorji (n = 21)		
FTP da	9	42,9 %
Karbamazepin	2/6	33,3 %
Rifampicin	3/3	100,0 %
Paroksetin	2/6	33,3 %
Flukonazol	1/1	100,0 %
Klaritomicin	1/4	25,0 %
Primidon	0/1	0,0%
Zmerni inhibitorji oz. induktorji (n = 112)		
FTP da	14	12,5 %
Vrsta pTPZ (n = 23)		
P 0 Ni potencialne težave	8	34,8 %
P 1 Potencialna ali dejanska neučinkovitost zdravila		
Učinek zdravila ni optimalen	14	60,9%
P 2 Neželeni dogodek		
Drug neželen dogodek	1	4,3 %
Dejavniki tveganja - vzroki potencialnih težav (n = 23)		
E 3 Predpisovanje- režim zdravljenja		

Previsok odmerek zdravila	3	13,0 %
E 4 Predpisovanje - kombinacija zdravil		
Neprimerno zdravilo - interakcije	12	52,2 %
E 5 Drugo		
Ni očitnih vzrokov	8	34,8 %
Farmacevtov predlog (n = 23)		
I 0 Brez intervencije, prilagoditev ni potrebna	8	34,8 %
I 3 Intervencija na stopnji zdravila		
Zamenjava zdravila	8	34,8 %
Ukinitev zdravila	1	4,3 %
Znižanje odmerka	3	13,0 %
Zvišanje odmerka	1	4,3 %
Spremljanje zdravljenja z zdravilom *	2	8,7 %
Upoštevanje farmacevtovega predloga (n = 15)		
Predlog je upoštevan	5	33,3 %
Predlog ni upoštevan	8	53,3 %
Ni znano	2	13,3 %
Zdravilo, na katerega se nanaša pTPZ (n = 15)		
Ciprofloksacin	4	26,7 %
Rifampicin	2	13,3 %
Atorvastatin	2	13,3 %
Drugo **	7	46,7 %

*spremljanje zdravljenja z zdravilom: spremljanje EKG, spremljanje zdravljenja z zolpidemom in tramadolom, zaradi interakcije s flukonazolom.

** Paroksetin (n = 1), verapamil (n = 1), diltiazem (n = 1), flukonazol (n = 1), klaritomicin (n = 1), lerkanidipin (n = 1), ranolazin (n = 1).

4.3.4. Merjenje plazemske koncentracije zdravil

Pri 39. bolnikih se je merila plazemska koncentracija zdravil (TDM). V bolnišnični e-sistem je bilo vnešenih 15 FTP, v katerih se je tolmačilo 34 merjenj.

Tako se je pri 39. bolnikih, 63-krat merila plazemska koncentracija zdravil in 34 merjenj (54,0 %) je tolmačil farmacevt (*preglednica XXIII*). FTP so bili vnešeni v bolnišnični e-sistem isti ali takoj naslednji dan po merjenju. Farmaceuti so pri sedmih (20,6 %) merjenjih ugotovili pTPZ. V štirih primerih je farmacevt predlagal ponovno merjenje. Razlog za to je bil neprimeren čas odvzema vzorca ali pa na novo uvedeno zdravilo.

Preglednica XXIII: FTP pri merjenju TDM (število narejenih FTP, vrsta pTPZ, dejavniki tveganja, farmacevtovi predlogi, upoštevanje farmacevtovega predloga ter zdravilo, na katero se nanaša pTPZ)

	N	Delež (%)
FTP glede na bolnika pri katerem se izvaja TDM (n = 39)		
Da	15	68,4 %
Ne	24	31,6 %
FTP glede na število merjenj TDM (n = 63)		
Da	34	54,0 %
Ne	29	46,0 %
Vrsta težave (n = 34)		
P 0 Ni potencialne težave	27	79,4 %
P 1 Potencialna ali dejanska neučinkovitost zdravila		
Učinek zdravila ni optimalen	5	14,7 %
P 2 Neželen dogodek		
Drug neželeni dogodek	2	5,9 %
Dejavniki tveganja - vzroki potencialnih težav (n = 34)		
E 2 Predpisovanje- izbira zdravila		
Neprierno zdravilo - nepriporočljivo	2	5,9 %
E 3 Predpisovanje- režim zdravljenja		
Prenizek odmerek zdravila	2	5,9 %
Previsok odmerek zdravila	3	8,8 %
E 5 Drugo		
Ni očitnih vzrokov	27	79,4 %
Farmaceutov predlog (n = 34)		
I 0 Brez intervencije, prilagoditev ni potrebna	27	79,4 %
I 3 Intervencija na stopnji zdravila		
Ukinitev zdravila	2	5,9 %
Znižanje odmerka	2	5,9 %
Zvišanje odmerka	2	5,9 %
Spremljanje zdravljenja z zdravilom *	1	2,9 %
Upoštevanje farmacevtovega predloga (n = 7)		
Predlog je upoštevan	5	71,4 %
Predlog ni upoštevan	2	28,6 %
Zdravilo, na katerega se nanaša pTPZ (n = 7)		
Digoksin	4	57,1 %
Teofilin	3	42,9 %

* hipotireoza, farmacevt je svetoval merjenje ščitničnih hormonov T3,T4

Preglednica XXIV nam prikazuje število tolmačenih vrednosti glede na število merjenj TDM pri bolniku. Tako se pri 13. bolnikih sploh ni tolmačilo meritev, čeprav se jim je merila plazemska koncentracija zdravila. Enemu bolniku se je trikrat meril TDM, a niti ena meritev ni bila pregledana s strani farmacevta. 15 (38,5 %) bolnikov je imelo enako število meritev, kot tudi tolmačenih vrednosti.

Preglednica XXIV: Število tolmačenih vrednosti glede na število merjenj plazemskih koncentracij zdravila

		<i>Število tolmačenih vrednosti</i>				<i>Skupaj število bolnikov</i>
		0	1	2	3	
<i>Število merjenj TDM</i>	1	11 bolnikov	12 bolnikov			23
	2	1 bolnik	6 bolnikov	2 bolnika		9
	3	1 bolnik	2 bolnika	2 bolnika	1 bolnik	6
	4				1 bolnik	1
<i>Skupaj število bolnikov</i>		13	20	4	2	39

4.3.5. Močni opioidi

16 bolnikov je skupno prejelo 22 opioidnih zdravil. Farmacevti so trem (18,8 %) izmed njih pregledali farmakoterapijo in pri tem so opozorili na 4 pTPZ. Rezultati so podrobneje predstavljeni v *preglednici XXV*.

Preglednica XXV: FTP pri močnih opioidih (število narejenih FTP, vrsta pTPZ, dejavniki tveganja, farmacevtovi predlogi, upoštevanje farmacevtovega predloga ter zdravilo, na katero se nanaša pTPZ)

	N	Delež (%)
FTP (pri 16. bolnikih, ki so se zdravili z močnimi opioidi)		
Da	3	18,8 %
Ne	13	81,2%
Vrsta pTPZ (n = 4)		
P 1 Potencialna ali dejanska neučinkovitost zdravila		
Učinek zdravila ni optimalen	2	50,0 %
Nezdravljena indikacija, simptomi, znaki	1	25,0 %
P 2 Neželen dogodek		

Drug neželen dogodek	1	25,0 %
Dejavniki tveganja - vzroki potencialnih težav (n = 4)		
E 2 Predpisovanje- izbira zdravila		
Neprimerno zdravilo - nepriporočljivo	2	50,0 %
Zdravilo ni predpisano	1	25,0 %
E 5 Drugo		
Ostali vzroki	1	25,0 %
Farmacevtov predlog (n = 4)		
I 3 Intervencija na stopnji zdravila		
Zamenjava zdravila	2	50,0 %
Vpeljava novega zdravila	1	25,0 %
Spremljanje zdravljenja z zdravilom *	1	25,0 %
Upoštevanje farmacevtovega predloga (n =4)		
Predlog je upoštevan	2	50,0 %
Predlog ni upoštevan	1	25,0 %
Ni znano	1	25,0 %
Zdravilo, na katerega se nanaša pTPZ		
Oksikodon	2	50,0 %
Fentanil	1	25,0 %
Morfin	1	25,0 %

* Spremljanje morebitnih neželenih učinkov z zdravilom, saj je bilo zdravilo na novo uvedeno.

4.3.6. Nazogastrična sonda

Enajst bolnikov je imelo NGS in desetim zmed njih je farmacevt pregledal farmakoterapijo. V samo enem primeru je predlagal optimizacijo farmakoterapije. Njegov predlog je bila zamenjava lansoprazol za esomeprazol. Rezultati so podrobno predstavljeni v *preglednici XXVI*. V enem primeru pa je farmacevt samo svetoval, da se lerkandipin čimprej aplicira, saj je le-ta občutljiv na svetlobo. Vsi bolniki, ki so prejeli NGS v bolnici, so imeli vnešen FTP. Samo en bolnik je imel NGS v stalni terapiji in pri njem ni bilo zavedenega FTP.

Preglednica XXVI: FTP pri nazogastrični sondi (število narejenih FTP, vrsta pTPZ, dejavniki tveganja, farmacevtovi predlogi, upoštevanje farmacevtovega predloga ter zdravilo, na katero se nanaša pTPZ)

	N	Delež (%)
FTP (pri 11. bolnikih, ki so bili na NGS)		
Da	10	90,9 %
Ne	1	9,1 %

Vrsta pTPZ (n = 10)		
P 0 Ni potencialne težave	9	90,0 %
P 2: Neželeni dogodek		
Drug neželeni dogodek	1	10,0 %
Dejavniki tveganja - vzroki potencialnih težav (n = 10)		
E 2 Predpisovanje- izbira zdravila		
Neprimerno zdravilo - kontraindicirano	1	10,0 %
E 5 Drugo		
Ni očitnih vzrokov	9	90,0 %
Farmacevtov predlog (n = 10)		
I 0 Brez intervencije	9	90,0%
I 3 Intervencija na stopnji zdravila		
Zamenjava zdravila	1	10,0 %
Upoštevanje farmacevtovega predloga (n = 1)		
Predlog je upoštevan	1	100,0 %
Zdravilo, na katerega se nanaša pTPZ (n = 1)		
Lansoprazol	1	100,0 %

4.4. Testna statistika

4.4.1. Demografski podatki obravnavanih bolnikov

Preglednica XXVII nam prikazuje primerjavo med bolniki z in bolniki brez večjega tveganja za pojav pTPZ. Bolniki z večjim tveganjem za nastanek pTPZ so bili starejši (t-test, $p < 0,001$), dlje hospitalizirani (t-test, $p < 0,001$) ter prejeli so več zdravil (t-test, $p < 0,001$) kot bolniki brez večjega tveganja za pojav pTPZ. Med spolom in starostjo pri vseh obravnavanih bolnikih je bila statistično pomembna razlika (t-test, $p = 0,024$, $p < 0,05$), saj so bile ženske povprečno 8 let starejše od moških. Med ostalimi testiranimi spremenljivkami ni bilo značilnih povezav.

Preglednica XXVII: Primerjava med bolniki (testna statistika) z večjim tveganjem za nastanek pTPZ in med bolniki brez večjega tveganja za nastanek pTPZ (značilnosti bolnikov)

	Bolniki z večjim tveganjem za nastanek pTPZ (n = 198)	Bolniki brez večjega tveganja za nastanek pTPZ (n = 302)	test
Spol			Hi kvadrat test
Ženske	107 (54,0 %)	139 (46,0 %)	$p = 0,772$
Moški	91 (46,0 %)	163 (54,0 %)	$p > 0,05$

Starost			
Povprečje	74,6	64,3	t-test p < 0,001
Mediana	76,0	65,0	
STD	12,7	14,5	
Območje	37 - 96	22 - 94	
Število zdravil			
Povprečje	9,0	5,8	t-test, p < 0,001
Mediana	9,0	6,0	
STD	3,7	5,0	
Območje	2 - 18	0 - 16	
Čas hospitalizacije			
Povprečje	11,5	7,1	t-test p < 0,001
Mediana	9,0	6,0	
STD	9,3	8,2	
Območje	0 - 74	0 - 35	
Sprejem - vikend			Hi-kvadrat test
Da	15 (7,6 %)	21 (6,9 %)	p > 0,05
Ne	183 (92,4 %)	281 (93,1 %)	p = 0,242

4.4.2. Dejavniki, ki zvečajo tveganje za nastanek pTPZ

V preglednici XXVIII lahko razberemo, da je več žensk kot moških imelo oGF < 30 ml/min (Hi-kvadrat test, p = 0,000, p < 0,05). Prav tako so bili bolniki s slabšo ledvično funkcijo starejši, v primerjavi z bolniki, ki so imeli oGF > 30 ml/min (t-test, p = 0,000, p < 0,05). Med ostalimi testiranimi spremenljivkami ni bilo značilnih povezav.

Preglednica XXVIII: Primerjava med bolniki z oGF < 30 ml/min in oGF > 30 ml/min (značilnosti bolnikov)

	Bolniki z oGF < 30 ml/min) (n = 66)	Bolniki z oGF > 30 ml/min) (n = 434)	test
Spol			
Ženske	49 (74,2 %)	196 (45,1 %)	Hi kvadrat test p = 0,000
Moški	17 (25,8 %)	238 (54,9 %)	
Starost			
Povprečje	80,0	66,0	t-test p = 0,000
Mediana	81,0	68,0	
STD	10,6	14,4	
Območje	37 - 96	22 - 96	

Število zdravil			
Povprečje	9,2	6,7	t-test
Mediana	9,0	6,0	p > 0,05
STD	3,3	3,5	p = 0,248
Območje	3 - 18	0 - 18	
Čas hospitalizacije			
Povprečje	11,4	8,4	t-test
Mediana	9,5	7,0	p > 0,05
STD	8,3	7,5	p = 0,102
Območje	0 - 46	0 - 74	
Sprejem - Vikend			Hi-kvadrat test
Da	5 (7,6 %)	31 (7,2 %)	p > 0,05
Ne	61 (92,4 %)	403 (92,8 %)	p = 0,875

V preglednici XXIX lahko razberemo, da so bili bolniki, ki so se zdravili z zmernimi ali močnimi inhibitorji oz. induktorji presnove zdravil starejši (t-test, $p = 0,000$, $p < 0,05$), dlje časa hospitalizirani (t-test, $p = 0,000$, $p < 0,05$) ter v svoji terapiji so prejeli več zdravil (t-test, $p = 0,000$, $p < 0,05$) kot bolniki, ki se niso zdravili z zmernimi in močnimi inhibitorji oz. induktorji presnove zdravil. Med ostalimi testiranimi spremenljivkami ni bilo značilnih povezav.

Preglednica XXIX: Primerjava med bolniki, ki so se zdravili z zmernimi ali močnimi inhibitorji oz. induktorji in med vsemi ostalimi sprejetimi bolniki (značilnosti bolnikov)

	Bolniki, ki so se zdravili z zmernimi ali močnimi inh. oz. ind. (n = 122)	Bolniki, ki se niso zdravili z zmernimi ali močnimi inh. oz. ind. (n = 378)	test
Spol			Hi kvadrat test
Ženske	58 (47,5 %)	186 (49,2 %)	p > 0,05
Moški	64 (52,5 %)	192 (50,8 %)	p = 0,658
Starost			
Povprečje	72,7	66,6	
Mediana	75,0	68,0	t-test
STD	10,9	15,4	p = 0,000
Območje	37 - 93	22 - 96	
Število zdravil			
Povprečje	9,1	6,4	t-test

Mediana	9,0	6,0	p = 0,000
STD	3,1	3,5	
Območje	3 - 18	0 - 18	
Čas hospitalizacije			
Povprečje	11,7	7,7	t-test
Mediana	9,0	7,0	p = 0,000
STD	10,4	6,0	
Območje	1 - 74	0 - 74	
Sprejem - Vikend			Hi-kvadrat test
Da	3 (2,4 %)	33 (8,7 %)	p > 0,05
Ne	119 (97,6 %)	357 (91,3 %)	p = 0,750

Bolniki, ki so imeli v svoji terapiji predpisan digoksin ali teofilin in pri katerih se je spremljala plazemska koncentracija zdravil, so bili dlje časa hospitalizirani (t-test, $p = 0,004$, $p < 0,05$) ter v svoji terapiji so prejeli več zdravil (t-test, $p = 0,000$, $p < 0,05$), kot bolniki, katerim se ni spremljala plazemska koncentracija zdravil. Med ostalimi testiranimi spremenljivkami ni bilo značilnih povezav (*preglednica XXX*).

Preglednica XXX: Primerjava med bolniki, pri katerih se je meril TDM in med vsemi ostalimi sprejetimi bolniki (značilnosti bolnikov)

	Bolniki, pri katerih se je meril TDM (n = 39)	Bolniki, pri katerih se ni meril TDM (n = 461)	test
Spol			
Ženske	25 (64,1 %)	219 (47,5 %)	Hi kvadrat test p > 0,05 p = 0,075
Moški	14 (35,9 %)	242 (52,5 %)	
Starost			
Povprečje	76,0	67,3	t-test
Mediana	78,0	70,0	p > 0,05
STD	11,6	14,8	p = 0,139
Območje	53 - 94	22 - 96	
Število zdravil			
Povprečje	10,5	6,7	t- test p = 0,000
Mediana	11,0	6,0	
STD	2,5	3,5	
Območje	2 - 17	0 - 18	
Čas hospitalizacije			
Povprečje	12,7	8,6	t-test
Mediana	9,0	7,0	p < 0,004

STD	8,3	7,3	
Območje	2 - 33	0 - 74	
Sprejem - Vikend			Hi-kvadrat
Da	5 (12,8 %)	31 (6,7 %)	p > 0,05
Ne	34 (87,2 %)	430 (93,3 %)	p = 0,120

Med testiranimi spremenljivkami pri bolnikih, ki so se zdravili z močnimi opioidi ni bilo značilnih povezav (*preglednica XXXI*).

Preglednica XXXI: Primerjava med bolniki, ki so se zdravili z močnimi opioidi in med vsemi ostalimi sprejetimi bolniki (značilnosti bolnikov)

	Bolniki, ki so se zdravili z močnimi opioidi (n = 16)	Bolniki, ki se niso zdravili z močnimi opioidi (n = 484)	test
Spol			Hi kvadrat test
Ženske	7 (43,8 %)	237 (49,0 %)	p > 0,05
Moški	9 (56,2 %)	247 (51,0 %)	p = 0,689
Starost			t-test
Povprečje	70,1	68,1	p > 0,05
Mediana	70,0	71,0	p = 0,151
STD	11,7	14,6	
Območje	48 - 88	22 - 96	
Število zdravil			t-test
Povprečje	10,0	7,0	p > 0,05
Mediana	10,0	7,0	p = 0,309
STD	3,7	3,6	
Območje	3 - 15	0 - 18	
Čas hospitalizacije			t-test
Povprečje	11,3	8,7	p > 0,05
Mediana	10,5	7,0	p = 0,791
STD	5,8	7,6	
Območje	4 - 20	0 - 74	
Sprejem - Vikend			Hi-kvadrat test
Da	1 (6,3 %)	35 (7,4 %)	p > 0,05
Ne	15 (93,8 %)	447 (92,6 %)	p = 0,291

Med testiranimi spremenljivkami pri bolnikih, ki so imeli NGS ni bilo značilnih povezav (preglednica XXXII).

Preglednica XXXII: Primerjava med bolniki, ki so bili na NGS in med vsemi ostalimi sprejetimi bolniki (značilnosti bolnikov)

	Bolniki, ki so bili na NGS (n = 11)	Bolniki, ki niso bili na NGS (n = 489)	test
Spol			Hi kvadrat test
Ženske	7 (63,6 %)	237 (48,5 %)	p > 0,05
Moški	4 (36,4 %)	252 (51,5 %)	p = 0,332
Starost			t-test
Povprečje	75,9	68,1	p > 0,05
Mediana	77,0	71,0	p = 0,207
STD	11,5	14,7	
Območje	53 - 90	22 - 96	
Število zdravil			t-test
Povprečje	6,9	7,0	p > 0,05
Mediana	7,0	7,0	p = 0,346
STD	2,9	3,6	
Območje	3 - 12	0 - 18	
Čas hospitalizacije			t-test
Povprečje	15,4	8,7	p > 0,05
Mediana	15,0	7,0	p = 0,955
STD	6,3	7,6	
Območje	6 - 25	0 - 74	
Sprejem - Vikend			Hi-kvadrat test
Da	1 (9,1 %)	35 (7,2 %)	p > 0,05
Ne	10 (90,1 %)	433 (92,8 %)	p = 0,735

Povezava med starostjo ter številom dejavnikov, ki zvečajo tveganje za nastanek pTPZ ni bila statistično pomembna (P. korelacija, p > 0,05, p = 0,079). Preglednica XXXIII nam prikazuje, da je bila statistično pomembna povezava med spolom in vrsto dejavnika, ki zveča tveganje za nastanek pTPZ. Ženske so imele v primerjavi z moškimi slabšo ledvično funkcijo ter večkrat se jim se merila plazemska koncentracija zdravil (Hi-kvadrat test, p = 0,009, p < 0,05). Med številom zdravil in številom dejavnikov, ki zvečajo tveganje za nastanek pTPZ je premosorazmerna povezava in razlike so bile statistično pomembne (P. korelacija, p < 0,001) (preglednica XXXIV). Bolniki, ki so imeli predpisanih več zdravil so imeli tudi več dejavnikov, ki zvečajo tveganje za nastanek pTPZ.

Preglednica XXXIII: Primerjava med spolom in vrsto dejavnika, ki zveča tveganje za nastanek pTPZ.

Dejavnik, ki zveča tveganje za nastanek pTPZ	Število bolnikov	Število žensk	Delež žensk (%)	test
Slaba ledvična funkcija	66	49	74,2 %	Hi-kvadrat test p = 0,009
Zmerni in močni inhibitorji oz. induktorji presnove zdravil	122	58	47,5 %	
Merjenje TDM	39	25	64,1 %	
Močni opioidi	16	7	43,8 %	
Nazogastrična sonda	11	7	63,6 %	

Preglednica XXXIV: Primerjava med številom zdravil ter številom dejavnikov, ki zvečajo tveganje za nastanek pTPZ

Število dejavnikov, ki zvečajo tveganje za nastanek pTPZ	Število bolnikov (n = 198)	Delež bolnikov (%)	Število zdravil (mediana)	test
1	139	70,2 %	9,0	Pearsonova korelacija, p < 0,001
2	50	25,3 %	10,0	
3	7	3,5 %	11,0	
4	2	1,0 %	5,0	

4.4.3. Farmakoterapijski pregled

Med vsemi bolniki, ki so imeli vsaj en dejavnik, ki zveča tveganje za nastanek pTPZ, smo v bolnišničnem e-sistemu pogledali, ali imajo za dani dejavnik vnešen FTP. Če upoštevamo, da mora biti za vsak posamezen dejavnik vnešen en FTP, je bilo narejenih 86 FTP od 254 pričakovanih (33,8 %).

Več kot je imel bolnik dejavnikov, ki zvečajo tveganje za nastanek pTPZ, več je imel v bolnišnični e-sistem vnešenih FTP (P. korelacija, +0,487, $p < 0,001$). Med trajanjem hospitalizacije in narejenimi FTP je bila statistično pomembna razlika (t-test, $p < 0,001$). Dlje časa je bil bolnik hospitaliziran, večja je verjetnost, da je njegovo farmakoterapijo pregledal farmacevt. Bolnik je bil v enaki meri obravnavan s strani farmacevta, ne glede na to ali je bil sprejet med vikendom ali med tednom (Hi-kvadrat test, $p > 0,05$) (preglednica XXXV).

Preglednica XXXV: FTP v povezavi s trajanjem hospitalizacije, povprečnim številom dejavnikov, ki zvečajo tveganje za nastanek pTPZ ter sprejemom v bolnico

	FTP da	FTP ne	test
Trajanje hospitalizacije	14,8 dni	9,8 dni	t-test, p < 0,001
Povprečno število dejavnikov, ki zvečajo tveganje za nastanek pTPZ	1,8	1,5	t-test, p = 0,005
Bolniki z večjim tveganjem za nastanek pTPZ sprejeti med:			
Vikendom (n = 15)	7 (46,7 %)	8 (53,3 %)	Hi-kvadrat p = 0,896
Tednom (n = 183)	49 (43,2 %)	104 (56,8 %)	

Med vrsto dejavnika, ki zveča tveganje za nastanek pTPZ in vnešenim FTP je statistično pomembna povezava (Hi-kvadrat test, $p < 0,001$). Največ FTP je bilo narejenih za NGS (90,9 % pregledanih bolnikov) ter slabo ledvično funkcijo (57,6 % pregledanih bolnikov), najmanj pa za opioide (18,8 % pregledanih bolnikov) ter zmerne in močne inhibitorje oz. induktorje presnove zdravil (16,4 % pregledanih bolnikov) (*preglednica XXXVI*).

Preglednica XXXVI: Primerjava med številom narejenih FTP glede na vrsto dejavnika, ki zveča tveganje za nastanek pTPZ

Dejavnik, ki zveča tveganje za nastanek pTPZ	Število bolnikov	Število narejenih FTP	Delež narejenih FTP (%)	test
Slaba ledvična funkcija	66	38	57,6 %	Hi-kvadrat test p < 0,001
Inhibitorji/induktorji	122	20	16,4 %	
Merjenje TDM	39	15	38,5 %	
Opioidi	16	3	18,8 %	
Nazogastrična sonda	11	10	90,9 %	

5. RAZPRAVA

5.1. Demografski podatki obravnavanih bolnikov

Izmed 500 obravnavanih bolnikov, ki so bili hospitalizirani na Kliniki Golnik, v obdobju med 1. 1. 2014 in 15. 5. 2014, jih je bilo 198 (39,6 %) uvrščenih v skupino bolnikov z večjim tveganjem za pojav pTPZ. Statistična analiza je pričakovano pokazala, da so bili bolniki z večjim tveganjem za nastanek pTPZ, dalj časa hospitalizirani ter so imeli v svoji terapiji predpisanih več zdravil, kot pa bolniki brez večjega tveganja za pojav pTPZ. Starejši ljudje jemljejo več zdravil, ker pa se življenjska doba iz leta v leto podaljšuje se posledično povečuje tudi uporaba zdravil (2).

5.2. Dejavniki, ki zvečajo tveganje za nastanek pTPZ

198 bolnikov, je imelo skupaj 254 dejavnikov, ki zvečajo tveganje za nastanek pTPZ. Izmed njih, so največji delež zavzemali zmerni in močni inhibitorji oz. induktorji (48,8 %, n = 122 bolnikov) in slaba ledvična funkcija (26,8 %, n = 66 bolnikov). Takšne rezultate smo pričakovali, saj imajo večje tveganje za pTPZ, predvsem starejši bolniki, ki imajo pogosto slabšo oGF ter bolniki, ki prejemajo veliko število zdravil in tako je večja verjetnost, da imajo predpisane zmerne ali močne inhibitorje oz. induktorje (8).

Največ obravnavanih bolnikov je imelo en dejavnik, ki zveča tveganje za nastanek pTPZ (70,2 %, 139 bolnikov). Dva bolnika pa sta imela kar štiri dejavnike, ki zvečajo tveganje za nastanek pTPZ. Eden izmed njiju je imel slabo ledvično funkcijo, NGS, merila se mu je plazemska koncentracija zdravila (digoksin) ter zdravil se je z zmernim inhibitorjem presnove zdravil (verapamil), drugi pa je imel poleg slabe ledvične funkcije ter merjenja plazemske koncentracije zdravil, predpisane še močne opioide ter zmerni inhibitor presnove zdravil (ciprofloksacin). Na te bolnike moramo biti še posebno pozorni, saj se pri njih tveganja za pTPZ seštevajo.

5.3. Farmakoterapijski pregledi

V bolnišnični e-sistem je bilo vnešenih 86 (33,9 %) farmakoterapijskih pregledov (FTP), izmed 254 pričakovanih. Naša študija je bila zastavljena tako, da je za vsak posamezen dejavnik, ki zveča tveganje za nastanek pTPZ, moral biti vnešen FTP. Statistična analiza je pokazala, da dalj časa je bil bolnik hospitaliziran, večja je bila verjetnost, da ga je

pregledal farmacevt. Vzrok za to je, da se farmakoterapijski pregledi opravljajo z nekajdnevnim zamikom. Do tega zamika pride, ker se vse laboratorijske izvide ter meritve TDM pregleduje za prejšnji dan. Ko farmacevti prepoznajo bolnika z večjim tveganjem za pTPZ, ga uvrstijo na svoj seznam ter ga ponavadi še isti dan (odvisno od zasedenosti) farmakoterapijsko pregledajo. Problem pri krajših hospitalizacijah pa je ta, da je bolnik že odpuščen v domačo oskrbo, še preden pride na vrsto za FTP. Ta problem bi lahko rešili tudi tako, da bi farmacevti takoj, ko bi prepoznali bolnika z večjim tveganjem za nastanek pTPZ, že na bolnišničnem oddelku vnesli FTP.

Številka narejenih FTP bi bila zagotovo večja, če bi farmacevti vse predloge vpisovali v bolnišnični e-sistem. Velikokrat se zgodi, da farmacevt osebno pristopi k zdravniku ter predlaga spremembo farmakoterapije, česar pa ne zavede v e-sistem. Vzrok za takšen odstotek izvedenih FTP pa je lahko tudi ta, da pride do napak že pri prepoznavi bolnikov. To pomeni, da se spregleda bolnika z večjim tveganjem za pTPZ ter se ga s tem ne zapiše na seznam bolnikov, pri katerih je potreben FTP. Na Kliniki Golnik pridobijo informacije o bolniku tako v pisni (podatki o zdravlilih) kot tudi v elektronski obliki (koncentracija kreatinina, meritve TDM). Podatke o NGS pa pridobijo s klicanjem na posamezne oddelke. V eni izmed bolnišnic v ZDA so si farmacevti olajšali delo z računalniškim programom, ki pregleda vso elektronsko dokumentacijo bolnika in samodejno izbere bolnike z visokim tveganjem za TPZ, katere mora pregledati farmacevt (16).

Na začetku raziskave smo si zastavili vprašanje ali farmacevti hitreje spregledajo bolnika z večjim tveganjem za nastanek pTPZ, če je le-ta sprejet med vikendom (petek od 14.00 - ponedeljek do 7.00). Glede na dobljene rezultate smo ugotovili, da so bolniki, ki so sprejeti med vikendom, v enaki meri strokovno pregledani s strani farmacevta, kot bolniki, ki so sprejeti med tednom. To pomeni, da farmacevti ob ponedeljkih pregledajo farmakoterapije in izvide še za vse bolnike, ki so bili sprejeti ob koncu tedna.

5.3.1. Nazogastrična sonda

Največ farmakoterapijskih pregledov glede na število bolnikov z večjim tveganjem za nastanek pTPZ, je bilo narejenih pri nazogastrični sondi (NGS). Terapijo pri teh bolniki mora pregledati farmacevt, saj niso vsa zdravila primerna za aplikacijo po sondi. Tako visok delež narejenih FTP lahko pripišemo temu, da se vsakodnevno po bolnišničnih

oddelkih telefonsko preverja, kateri bolniki imajo na novo uvedeno sondo. To pomeni, da je zelo majhna verjetnost, da se spregleda bolnika z NGS. Če farmacevti ne bi klicali po oddelkih, ne bi izvedeli, kateri bolniki so na NGS in tako ti bolniki sploh ne bi bili farmakoterapijsko pregledani. Farmacevti so kar 90 % bolnikom, ki so bili na NGS pregledali terapevtsko listo in samo pri 10,0 % je bila potrebna optimizacija farmakoterapije. S tem smo ugotovili, da imajo bolniki z NGS na Kliniki Golnik, večinoma ustrezna zdravila za aplikacijo po sondi.

5.3.2. Merjenje plazemskih koncentracij zdravil

Na primeru teofilina so dokazali, da pravilna farmakokinetična interpretacija meritev TDM, zelo zmanjša število nepravilnih odmerjanj zdravil z ozkim terapevtskim oknom (38). Tudi pri zdravljenju s teofilinom se lahko pojavijo interakcije med zdravili. Eno izmed zdravil, ki vpliva na njegovo presnovo je ciprofloksacin, ki s svojim zaviralnim delovanjem na določene encime, poveča serumsko koncentracijo teofilina tudi do 30 % (32, 37). Štirje bolniki so prejeli teofilin sočasno s ciprofloksacinom in samo dvema izmed njih se je izmerila plazemska koncentracija teofilina. To pomeni, da sta imela samo ta dva bolnika pregledano terapijo.

Statistična analiza je pokazala, da je imelo 38,5 % bolnikov, ki so se zdravili s teofilinom oz. digoksinom pregledano farmakoterapijo. Farmacevti so farmakokinetično interpretirali 34 (54,0 %) merenj in samo v 7 primerih (20,6 %) so ugotovili pTPZ. V ostalih primerih je farmacevt samo tolmačil izmerjene vrednosti. To pomeni, da imajo bolniki na Kliniki Golnik, ki se zdravijo s teofilinom oz. digoksinom v veliki meri optimalne farmakoterapije.

5.3.3. Slaba ledvična funkcija

Bolniki s slabo ledvično funkcijo pa večinoma niso imeli optimalne farmakoterapije. Zmanjšana ledvična funkcija lahko vpliva na spremenjeno izločanje zdravil in s tem tudi na spremenjeno plazemsko koncentracijo učinkovine (23). Ker je bilo število zaznanih pTPZ pri bolnikih s slabo ledvično funkcijo kar precej, je pomembno, da se te bolnike pravočasno prepozna in se jim ustrezno optimizira farmakoterapijo. To je pomembno zlasti iz razloga predoziranja zdravil in zaradi zdravil, ki so nefrotoksična (npr. ACE inhibitorji, diuretiki, NSAR). V naši študiji je imelo 66 bolnikov oGF pod 30 ml/min in 38 (57,6 %) izmed njih je imelo pregledano farmakoterapijo s strani farmacevta. Pri 13. bolnikih farmacevti niso zaznali pTPZ, pri preostalih 25. bolnikih pa so ugotovili 42 pTPZ.

Zdravila, ki imajo visok delež intervencij pri zmanjšani ledvični funkciji so: enoksiparin, amoksicilin-klavulanska kislina ter digoksin (15). Razlog za to je, da se ta zdravila izločajo skozi ledvice in zvišane koncentracije teh zdravil lahko privedejo do resnih neželenih učinkov zdravil (npr. povečana koncentracija enoksiparina lahko povzroči hude krvavitve (66), povišana koncentracija amoksicilina/klavulanske kisline pa lahko povzroči konvulzije) (67). Tako so tudi farmacevti na Kliniki Golnik največkrat predlagali znižanje odmerkov enoksiparina (23,9 %, n = 11) ter amoksicilin-klavulanske kisline (16,7 %, n = 7). Poleg teh zdravil pa je bilo nekaj predlogov tudi za optimizacijo terapije pri diuretikih, ki so neučinkoviti pri oGF pod 30 ml/min. Farmacevti so večinoma predlagali, da se ta zdravila ukinejo, dokler se stanje ne izboljša. Tudi nekatera zdravila, ki znižujejo glukozo v krvi (npr. metformin) so kontraindicirana pri oGF manjši od 30 ml/min. Razlog za to je, da se metformin izloča preko ledvic in njegovo kopičenje v telesu lahko privede do laktacidoze (68). Farmacevti so v teh primerih predlagali ukinitvev teh zdravil in napotili bolnika k diabetologu z namenom, da se ponovno uredi sladkorna bolezen.

5.3.4. Močni opiodi

Glede na dobljene rezultate, farmacevti na Kliniki Golnik posvečajo premalo pozornosti bolnikom, ki se zdravijo z močnimi opiodi. Samo trije bolniki od šestnajstih (18,8 %), ki so se zdravili z močnimi opiodi so imeli narejen FTP in farmacevti so v vseh FTP zaznali pTPZ. Bolniki so imeli predpisane premočne opioide (npr. predpisan morfin namesto tramadola) ali pa niso imeli predpisanih zdravil za lajšanje neželenih učinkov, povzročenih zaradi uporabe opiodov (npr. zaprtje).

5.3.5. Zmerni in močni inhibitorji oz. induktorji presnove zdravil

Pri zmernih in močnih inhibitorjih oz. induktorjih presnove zdravil je bila številka narejenih FTP še nekoliko nižja, saj je bila samo 20. bolnikom (16,4 %) pregledana farmakoterapija. Brez upoštevanja atorvastatina in ciprofloksacina pa je bilo pregledanih 13 bolnikov izmed 55. (23,6 %). V dvajsetih FTP za zmerne in močne inhibitorje oz. induktorje presnove zdravil, so farmacevti ugotovili 15 pTPZ. Analiza je pričakovano pokazala, da je bilo več FTP narejenih za močne inhibitorje oz. induktorje v primerjavi z zmernimi inhibitorji oz. induktorji (42,9 % v primerjavi z 12,5 %). Močni inhibitorji in induktorji v večji meri vplivajo na presnovo ostalih zdravil. To ne pomeni, da moramo manj pozornosti posvečati zmernim inhibitorjem oz. induktorjem, a vendar je pomembno,

da na podlagi strokovnega znanja, kritično ocenimo dejansko tveganje za pTPZ. S tem mislimo predvsem na to, da znamo prepoznati in ustrezno ukrepati pri bolnikih z dejansko večjim tveganjem za pTPZ. To lahko razložimo na primeru atorvastatina in rifampicina. Kar 47 (38,5 %) bolnikov je imelo v svoji terapiji predpisan atorvastatin, a samo dvema se je pregledala farmakoterapija. Eden izmed glavnih razlogov za tako malo narejenih FTP je tudi ta, da farmacevti že na oddelkih s pregledom terapevtske liste, takoj kritično ocenijo kakšno tveganje za bolnika predstavlja zdravljenje z atorvastatinom. Ne glede na vse, pa tako majhen del izvedenih FTP pri atorvastatinu opozarja, da morajo klinični farmacevti v prihodnje več pozornosti nameniti tem zdravilom. Povsem drugače je bilo pri rifampicinu, ki ga uvrščamo med močne induktorje presnove zdravil. Zdravljenje z rifampicinom lahko privede do resnih TPZ, zato so imeli vsi bolniki, ki so se zdravili z rifampicinom, pregledano farmakoterapijo.

Če bolj podrobno pogledamo zmerne in močne inhibitorje oz. induktorje presnove zdravil ugotovimo, da največji delež zavzema atorvastatin (38,8 %), ki je zmeren inhibitor. Takšen odstotek nas ne preseneča, saj farmakoepidemiološki podatki kažejo, da so statini najpogosteje predpisano zdravilo (63). V letu 2011 je bil atorvastatin peta najpogostejša predpisana učinkovina v Sloveniji (297.071 receptov, kar znaša 1,8 % vseh) (64). Tveganje pri atorvastatinu predstavljajo predvsem interakcije z ostalimi zdravili, predvsem z digoksinom (ob jemanju atorvastatina se za 20 % poveča plazemska koncentracija digoksina) (65). S spremljanjem bolnika ter z merjenjem plazemske koncentracije zdravila, lahko pTPZ ustrezno preprečimo. Ker je atorvastatin zmeren inhibitor in ker se ga predpisuje številnim bolnikom, morajo farmacevti s svojim strokovnim znanjem kritično ovrednotiti dejansko tveganje za pTPZ. S tem mislimo na to, da če ima bolnik predpisan samo atorvastatin, je vsekakor manj izpostavljen tveganju kot nekdo, ki ima poleg tega še slabo ledvično funkcijo ali pa se zdravi še z drugimi močnimi inhibitorji. Seveda pa moramo vedno stremeti k temu, da farmacevti s pregledom terapije ocenijo tveganje pri teh bolnikih, a glede na časovno stisko in zaradi pomanjkanja kadra, farmacevti prej izpustijo te bolnike.

Razlog za tako malo izvedenih FTP opioidnih in inhibitorjih oz. induktorjih je tudi ta, da morajo farmacevti za vsak vpogled v terapevtsko listo posameznega bolnika, iti na bolnišnične oddelke, medtem ko pa podatke o slabi ledvični funkciji ter meritvah TDM,

pridobijo iz bolnišničnega e-sistema. Klinika Golnik ima več kot 200 postelj, farmacevtov pa je samo pet. Poleg tega moramo upoštevati tudi to, da niso vsak dan prisotni vsi farmacevti. V času študije je bilo večje število bolniških in porodniških odsotnosti, zato je bilo veliko nadomeščanj, s tem pa se je obremenitev farmacevtov še dodatno povečala. Kadra je premalo, bolnikov in drugega dela pa preveč. Pregledovanje terapevtskih listov pri vseh bolnikih vzame veliko časa, kar v kombinaciji z dejstvom, da je zaposlenih premalo farmacevtov, pomeni, da vsi bolniki ne morejo biti pregledani. Po koncu študije so si farmacevti med seboj razdelili bolnišnične oddelke, tako da sedaj vsak pokriva en oddelek. S takšnim načinom dela farmacevti zagotovo pokrijejo več bolnikov in prihranijo veliko časa.

5.4. Potencialne težave povezane z zdravlili in stopnja upoštevanja farmacevtovih predlogov

V 86 FTP so farmacevti zaznali 69 pTPZ. Največ zaznanih pTPZ glede na število FTP, so farmacevti prepoznali pri bolnikih, ki so se zdravili z močnimi opioidi (125,0 %, n = 4) in z zmernimi in močnimi inhibitorji oz. induktorji presnove zdravil (75,0 %, n = 15), najmanj pa pri bolnikih z NGS (10,0 %, n = 1) (*preglednica XX*). Če pa pogledamo število ugotovljenih pTPZ glede na vse možne pTPZ, pa je bilo največ pTPZ zaznано pri močnih opioidih (100,0 %, 4/4) ter pri slabi ledvični funkciji (76,4 %, 42/55) (*preglednica XIX*). Med pregledovanjem vseh FTP smo ugotovili, da sta bila najpogostejša dejavnika tveganja za pTPZ previsok odmerek (43,5 %, n = 30) ter neprimerno zdravlilo (30,4 %, n = 21).

Primarna naloga kliničnega farmacevta je prepoznati oz. preprečiti pTPZ. Delovanje klinične farmacije ima pozitivne učinke, zato je pomembno, da farmacevti pregledujejo farmakoterapije ter predlagajo ustrezne ukrepe. Tako so farmacevti največkrat predlagali znižanje odmerka (42,0 %, n = 29), zamenjavo zdravila (21,7 %, n = 15) ter ukinitvev zdravila (18,8 %, n = 13). Če primerjamo podobne študije, ki so jih izvedli v tujini z našo, ugotovimo, da so si rezultati podobni. Večinoma je najpogostejša farmacevtska intervencija sprememba odmerka (19,1 % - 50,4 %) in ukinitvev zdravila (18,1 % - 31,9 %) (8, 56, 58).

Če farmacevti že predlagajo optimizacijo farmakoterapije, je ključnega pomena ali se bo njihov predlog sploh upošteval. Najmanj predlogov je bilo upoštevanih pri inhibitorjih ter induktorjih (samo 5, kar predstavlja 33,3 %). Pri merjenju TDM ter NGS so se skoraj vsi

farmacevtovi predlogi upoštevali, pri slabi ledvični funkciji pa se je upoštevala nekaj več kot polovica predlogov (v 26 primerih, kar pomeni 61,9 %). Vse skupaj se je farmacevtova intervencija upoštevala v 39 primerih (58,2 %). Glede na to, da je klinična farmacija na Kliniki Golnik še v razvoju, je odstotek upoštevanja visok. V primerjavi z ostalimi študijami smo v zlati sredini, saj upoštevanje farmacevtov, glede na dosedanje študije sega od 41 % pa vse do 95 % (56, 58, 59, 69).

5.4.1. Primerjava z drugimi študijami

Do podobnih rezultatov so prišli tudi v 6 - mesečni študiji, ki so jo izvedli v eni izmed bolnišnic v Barceloni (Španija). Med vsemi sprejetimi bolniki so izbrali tiste, ki so ustrezali vsaj enemu izmed naslednjih kriterijev: starost nad 70 let, jemanje več kot 6 zdravil, slaba ledvična funkcija (serumski kreatinin nad 1,5 mg/dl), slaba jetrna funkcija, NGS ter jemanje zdravil z ozkim terapevtskim oknom. Med 2606. hospitaliziranimi bolniki, so pri 281. ugotovili 425 TPZ. Največ TPZ so ugotovili pri bolnikih na geriatričnem oddelku. Najpogostejši dejavnik tveganja za TPZ je bilo neprimerno zdravilo (26,0 %, n = 108) ter previsoki odmerki (22,0 %, n = 94). Farmacevti so enako kot na Kliniki Golnik, svoje predloge o optimizaciji farmakoterapije podajali pisno ali ustno. Tako so v 18,1 % primerov (n = 70) predlagali ukinitvev zdravila in v 24,7 % primerov (n = 95) predlagali zamenjavo odmerka zdravila. Največ ukrepov se je nanašalo na antibiotična zdravila s sistemskim delovanjem (21,6 %, n = 101) ter na antiulkusna zdravila (20,8 %, n = 97). Stopnja upoštevanja farmacevtovih predlogov je bila kar 91,0 % (58).

V eni izmed bolnišnic v Braziliji pa so ugotavljali TPZ pri bolnikih, ki so bili sprejeti na intenzivnem in kardiološkem oddelku. Pri več kot 1000 bolnikov, so pregledali 6438 receptov in skupno izvedli 933 intervencij. Največ intervencij se je nanašalo na antibiotična zdravila (20,6 %, n = 192) ter na zdravila za zdravljenje bolezni prebavil in presnove (27,1 %, n = 252). Največ TPZ je bilo zaradi nepravilnih odmerkov (46,7 %, n = 436) ter neprimerne zdravila (19,1 %, n = 178). Farmacevti so največkrat predlagali spremembo odmerka (50,4 % n = 470) ter ukinitvev zdravila (19,0%, n = 177). 74,7 % intervencij je bilo upoštevanih (59).

V študiji, ki so jo izvedli v Indiji, pa so pregledovali predpisovanje zdravil 895. bolnikom na intenzivni negi v obdobju sedmih mesecev. Farmacevti so zaznali 117 TPZ pri 99. bolnikih. Ugotovili so, da več kot je imel bolnik predpisanih zdravil, več je imel TPZ.

Najbolj pogost dejavnik tveganja za TPZ so bili previsoki odmerki zdravil (25 %, n = 28), na drugem mestu pa so bile interakcije med zdravili (17 %, n = 19). Največ TPZ se je nanašalo na antibiotike (21,4 %) ter na zdravila za zniževanje krvnega pritiska (12,0 %). Farmacevti so največkrat predlagali ukinitvev zdravila (31,9 %, n = 30), spremembo intervala odmerjanja (21,3 %, n = 20) ter spremembo odmerka (19,1 %, n = 18). 94,0 % predlogov o optimizaciji terapije je bilo upoštevanih (56).

Ena izmed študij pa je potekala v Omanu na kardiološkem in infekcijskem oddelku, v obdobju treh mesecev (marec do maj 2008). Namen študije je bil opisati vlogo farmacevta pri zagotavljanju farmacevtske skrbi za bolnike. Tamkajšnji farmacevti spremljajo bolnika na vizitah, pri predpisovanju zdravil (elektronska dokumentacija) ter bolnikom svetujejo ob odpustu. V študijo je bilo vključenih 167 bolnikov, ki so imeli načrt farmacevtske skrbi. Farmacevti so zaznali 291 TPZ, od tega jih je bilo 195 (67,0 %) potencialnih. Kar 90,0 % bolnikov (n = 151) so farmacevti obiskali na vizitah, 69,0 % bolnikom so pregledali elektronsko dokumentacijo ter 49,0 % bolnikom so pregledali terapijo ob odpustu. Tako enega bolnika, farmacevti spremljajo v treh procesih. Največ dejavnikov tveganja za nastanek TPZ se je nanašalo na nezdravljeno indikacijo (51,5 %, n = 150), sledili so jim neželeni učinki zdravil (12,7 %, n = 37) ter neprimerna zdravila (11,0 %, n = 32). Več kot polovico (58,0 %) TPZ so farmacevti zaznali pri zdravilih za zdravljenje bolezni srca in ožilja (49 dejanskih TPZ, in 118 potencialnih). Od tega so 117 TPZ (70,0 %) uspešno odpravili. Največkrat so farmacevti predlagali spremembo odmerka (18,0 %, n = 53) (69).

Če vse skupaj povzamemo, morajo farmacevti na Kliniki Golnik, v prihodnje več pozornosti namenjati bolnikom, ki se zdravijo z opioidi ter zmernimi ali močnimi inhibitorji oz. induktorji presnove zdravil. V naši raziskavi smo namreč ugotovili, da so vsi pregledani bolniki, ki so se zdravili z močnimi opioidi imeli vsaj eno pTPZ. Pri pregledanih bolnikih, ki so se zdravili z zmernimi in močnimi inhibitorji oz. induktorji, pa so farmacevti zaznali pTPZ pri 75,0 % bolnikov. Bolniki, ki so imeli NGS in bolniki pri katerih se je meril TDM, so imeli v veliki večini optimalne farmakoterapije. Problematični so tudi bolniki, ki imajo slabo ledvično funkcijo. Farmacevtom uspe pregledati več kot polovico teh bolnikov in pri skoraj vsakem je potrebna optimizacija farmakoterapije.

Študijo smo izvajali v obdobju, ko se je na Kliniki Golnik šele začelo izvajati tovrstne farmakoterapijske preglede. Če bi sedaj ponovno izvedli enako študijo, bi bila številka narejenih FTP zagotovo večja. Za še večjo učinkovitost, pa bi farmacevti morali sodelovati

pri vizitah in oddelčnih raportih, kar se že izvaja v letu 2015 in, kakor je to že v navadi v nekaterih drugih državah. S tem bi farmacevt vsakodnevno spremljal bolnika in bi lahko ob morebitnih spremembah farmakoterapije, ki bi vplivale na možen nastanek TPZ, takoj ustrezno ukrepal. Problem je tudi v tem, da v Sloveniji ne sledimo dovolj razvoju klinične farmacije in strokovno znanje kliničnih farmacevtov ni dovolj izkoriščeno. Izjema so nekatere bolnišnice med katere sodi Klinika Golnik. V zadnjem času se je v Sloveniji povečalo število kliničnih farmacevtov (70), a vseeno je še vedno zaposleno premalo farmacevtov glede na število bolniških postelj. Dokazali so, da če bi število farmacevtov povečali iz 0,34 na 3,23/100 postelj, bi zmanjšali število smrti v bolnicah za 43 % in skrajšali čas hospitalizacije za 47 % (71). Že dolgo je znano, da klinični farmacevti z izvajanjem farmacevtske skrbi vplivajo na pozitivne zdravstvene izide ter s tem zmanjšujejo število TPZ. TPZ so eden izmed najpogostejših vzrokov smrti, zato je pomembno, da farmacevti s svojim obsežnim znanjem na področju zdravljenja, aktivno sodelujejo v zdravstvenem timu. Ne smemo pa pozabiti, da s tem tudi olajšajo delo zdravnikom. Rešitev za vse te težave je predvsem v zaposlovanju več kliničnih farmacevtov in aktivno sodelovanje med zdravnikom in farmaceutom.

6. SKLEPI

V retrospektivni študiji na Kliniki Golnik smo ugotovili:

1. Izmed 500 obravnavanih bolnikov, jih je bilo 198 (39,6 %) uvrščenih v skupino bolnikov, pri katerih bi moral biti narejen FTP, in ti bolniki so skupaj imeli 254 dejavnikov, ki zvečajo tveganje za nastanek pTPZ.
 - Največ bolnikov je bilo v to skupino uvrščenih zaradi zdravljenja z zmernimi in močnimi inhibitorji oz. induktorji (48,0 %) ter slabe ledvične funkcije (26,0 %). 15,5 % bolnikom se je meril TDM, 4,3 % je imelo NGS in 6,3 % bolnikov je imelo v svoji terapiji prepisane močne opioide.
2. Izmed 254 možnih, je bilo v bolnišnični e-sistem vnešenih 86 FTP (33,9 %).
 - Največji delež vnešenih FTP so imeli bolniki na NGS (90,9 %), bolniki s slabo ledvično funkcijo (57,6 %) ter bolniki, pri katerih se je meril TDM (54,0 %). Najmanjši delež vnešenih FTP, pa so imeli bolniki, ki so se zdravili z močnimi opiodi (18,8 %) ter zmernimi in močnimi inhibitorji oz. induktorji (16,4 %).
 - Takšno razmerje lahko pripišemo temu, da se podatki o slabi ledvični funkciji ter merjenju TDM pridobijo delno avtomatizirano, preko bolnišničnega e-sistema, za pridobitev ostalih informacij pa morajo farmacevti fizično pregledati terapevtske liste bolnikov.
3. Farmacevti so pri pregledanih bolnikih zaznali 69 pTPZ.
 - Najpogostejši dejavniki tveganja za pTPZ so bili previsoki odmerki (43,5 %) ter nepravilna izbira zdravila (30,4 %).
 - Farmacevti so največkrat predlagali znižanje odmerka (42,0 %) ter zamenjavo zdravila (21,7 %).
 - pTPZ so se največkrat nanašala na zdravila za zdravljenje bolezni srca in ožilja (39,1 %) ter zdravila za sistemsko zdravljenje infekcij (21,7 %).
 - Farmacevti so pri vseh pregledanih bolnikih, ki so se zdravili z močnimi opiodi ugotovili pTPZ. Sledili so jim bolniki, ki so se zdravili z zmernimi in močnimi inhibitorji oz. induktorji (75,0 %) ter bolniki s slabo ledvično funkcijo (65,8 %). Najmanjši delež pTPZ je bil ugotovljen pri bolnikih, ki se jim je meril TDM (20,6 %) ter pri bolnikih, ki so bili na NGS (10,0 %).

- V 39. primerih (58,2 %) je bila upoštevana farmacevtova intervencija. Zdravniki so vedno upoštevali farmacevtov predlog pri NGS (100,0 %). Malo manj si bili upoštevani pri merjenju TDM (71,4 %), slabi ledvični funkciji (61,9 %) ter pri močnih opioidih (50,0 %). Najmanj pa so bili farmacevti upoštevani pri inhibitorjih ter induktorjih (33,3 %).
4. Analiza, ki smo jo izvedli bo pomagala pri izboljšanju in načrtovanju nadaljnjega dela kliničnih farmacevtov.

7. VIRI IN LITERATURA

1. The Definition of Clinical Pharmacy, *Pharmacotherapy* 2008; 28(6):816–817.
2. European Society of Clinical Pharmacy, http://www.escpweb.org/cms/Clinical_pharmacy, dostopano: 14. .2 2014.
3. Drug Related Problems, Eriksson T., <http://www.farmaactueel.nl/webcasts/extern/EAHP2013/PDF/WS3Eriksson.pdf>, dostopano: 25. 10. 2014.
4. PCNE Classification for Drug related problems V5.01, <http://www.pcne.org>, dostopano: 20. 10. 2014
5. Incidence of drug related problems, Søndergaard B., University of Copenhagen, http://www.farma.ku.dk/uploads/media/Incidence_of_DRP_Birthe_Soendergaard.pdf dostopano: 6. 11. 2014.
6. Van den Bemt PM., Egberts TC., de Jong-van den Berg LT, Brouwers JR., Drug-related problems in hospitalised patients, *Drug Saf.* 2000 Apr;22(4):321-33.
7. Meyboom R., Lindquist M. and Egberts A., An ABC of Drug-Related Problems; *Drug Safety* 2000 Jun; 22 (6): 415 - 423.
8. Tršinar M., Vloga kliničnega farmacevta pri obvladovanju problemov povezanih z zdravili na geriatričnih oddelkih psihiatrične klinike Ljubljana, Fakulteta za farmacijo, specialističnodelo, 2011.
9. Viktil K. K., Blix S. H., Moger A. T., Reikvam A.: Polypharmacy as commonly defined is an indicator of limited value in the assessment of drug-related problems. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2006; 63, 2: 187-195.
10. Van den Bemt P. M., Egberts T. C., de Jong-van den Berg L. T., Brouwers J. R., Drug-related problems in hospitalised patients., *Drug Safety* 2000, 22 (4), 321-33.
11. Johnson J. A., Bootman J. L., Drug-related morbidity and mortality; iness a cost of model, *Arch. Int. Med.* 1995; 155: 1949-56.
12. Delafuente J., Understanding and preventing drug interactions in elderly patients, *Oncology/Hematology* 48 (2003): 133–143.
13. Viktil K. K., Salvesen Bli H., The Impact of Clinical Pharmacists on Drug-Related Problems and Clinical Outcomes, *Nordic Pharmacological Society Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 102, 275–280.

14. Nelson K. M., Talbert R. L., Drug- related hospital admissions, *Pharmacotherapy* 1996;16:701-7.
15. Devesa García C., Matoses Chirivella C., Peral Ballester L., Sanz Tamargo G., Murcia López A. C., Navarro Ruiz A., Pharmaceutical care in renal insufficiency inpatients., *Farm Hosp.* 2012, 36(6):483-91.
16. Isaksen S. F., Jonassen J., Malone D. C., Billups S. J., Carter B. L., Sintek C. D., Estimating risk factors for patients with potential drug-related problems using electronic pharmacy data, *Ann Pharmacother.* 1999 Apr; 33(4), 406-12.
17. Viktil K. K., Blix H. S., Moger T. A., Reikvam A., Polypharmacy as commonly defined is an indicator of limited value in the assessment of drug-related problem, *British Journal of Clinical Pharmacology*, 63:2, 187-195.
18. Maher R. L., Hanlon J. T., and Hajjar E. J., Clinical Consequences of Polypharmacy in Elderly, *Expert Opinion on Drug Safety*, January 2014, 13, 57 - 65.
19. Smith J., Seidl L., Cluff L. Studies on the epidemiology of adverse drug reactions. *An. Intern. Med.* (1969) 65, 629.
20. Institute for safety medication practice - ISMP, <http://www.ismp.org/>, dostopano: 26. 12. 2014.
21. St Peter W., Wazny L. D., Patel U. D., New Models of CKD Care Including Pharmacists: Improving Medication Reconciliation and Medication Management, *Curr Opin Nephrol Hypertens.* Nov 2013; 22(6): 656–662.
22. Premuš Marešič A., Polipragmazija in predpisovanje zdravi starostnikom, september 2011.
23. Ilešič A., Vloga magistra farmacije v zunanji lekarni pri ledvični bolezni, *Farmaceutski vestnik*, 2014 (65), 267-272.
24. Smith J., Seidl L., Cluff L. Studies on the epidemiology of adverse drug reactions. *Ann Intern Med* (1969) 65, 629.
25. Koren G., The nephrotoxic potential of drugs and chemicals. *Pharmacological basis and clinical relevance*, *Med Toxicol Adverse Drug Exp.* 1989 Jan-Feb;4(1): 59-72.
26. Pearson P. G., Wienkers L. C., *Handbook of Drug Metabolism*, 2nd ed., 2009 Informa health care USA, 100-153.
27. *Stockley's drug interactions*, 8th edition, Royal Pharmaceutical society of GB, str: 1-12.

28. U.S. Food and Drug Administration, Drug Development and Drug Interactions: Table of Substrates, Inhibitors and Inducers, <http://www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/developmentresources/druginteractionslabeling/ucm093664.htm>, dostopano: 26. 1. 2014.
29. Ueda W., TDM (therapeutic drug monitoring) for dosing theophylline, *Masui*. 1991 Oct;40(10):1536-41.
30. Rugelj N., Vrednotenje terapevtskega spremljanja plazemskih koncentracij teofilina pri hospitaliziranih bolnikih, diplomska naloga, september 2012 .
31. Knez L., spremljanje plazemskih koncentracij zdravil v krvi, *Pljučnik*, junij 2014, 14/2.
32. Tršinar M., Vovk T., interakcije med zdravili za starostnike - teoretični in praktični vidik, *farmaceutski vestnik* 2005, 56, 89-96.
33. Dasgupta A., Therapeutic drug monitoring of digoxin: impact of endogenous and exogenous digoxin-like immunoreactive substances., *Toxicol Rev.* 2006;25(4):273-81.
34. Zhao L., Yang P., Zhang X., Efficiency of individual dosage of digoxin with calculated concentration, *Clin. Interv. Aging.* 2014; 9: 1205–1210.
35. Povzetek glavnih značilnosti Lanitopa (digoksin), zadnja revizija: 22. 12. 2014
36. Peternej P., Analiza predpisovanje peroralnega teofilina pri hospitaliziranih bolnikih, diplomska naloga, oktober 2005.
37. Povzetek glavnih značilnosti Teotarda (teofilin), zadnja revizija: 21. 10. 2009
38. Dager W. E., Albertson T. E., Impact of therapeutic drug monitoring of intravenous theophylline regimens on serum theophylline concentrations in the medical intensive care unit., *Ann Pharmacother.* 1992 Oct;26(10):1287-91.
39. Koder B., Analiza učinkovitosti in varnosti zdravljenja z vankomicinom, diplomska naloga, 2007.
40. Povzetek glavnih značilnosti Edicina (vankomicin), zadnja revizija 21. 12. 2012
41. Minkowitz H. S., Scranton R., Gruschkus S. K., Nipper-Johnson K., Menditto L., Dandappanavar A., Development and Validation of a Risk Score to Identify Patients at High Risk for Opioid-Related Adverse Drug Events, *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy JMCP*, September 2014 Vol. 20 No. 9.
42. Oderda G., Challenges in the management of acute postsurgical pain., *Pharmacotherapy.* 2012 Sep;32 (9 Suppl): 6S-11S.
43. Toni J., Jančar P., Locatelli I., Mrhar A., Opioidni analgetiki. gradivo s predavanj: <http://www.ffa.uni->

lj.si/fileadmin/homedirs/11/Predmeti/Biofarmacija_s_farmakokinetiko/Predavanja/Opioidni_analgetiki.pdf

44. Oderda G. M., Said Q., Evans R. S., Stoddard G. J., Lloyd J., Jackson K., Rublee D., Samore M. H., Opioid-related adverse drug events in surgical hospitalizations: impact on costs and length of stay., *Ann Pharmacother.* 2007 Mar;41(3):400-6.
45. Cleary J. F., The pharmacological management of cancer pain, *Journal palliative medicine*, 2007 Dec;10(6):1369-94.
46. Shore A. D., Hicks R. W., Morlock L. L., Medication errors with opioids: results from a national reporting system *J. Opioid Manag.* 2007 Jul-Aug;3(4):189-94.
47. Ivanova J. I., Birnbaum H. G., Yushkina Y., Sorg R. A., Reed J., Merchant S., The prevalence and economic impact of prescription opioid-related side effects among patients with chronic noncancer pain., *J. Opioid Manag.* 2013 Jul-Aug;9(4):239-54.
48. Chen J., Lu X. Y., Wang W. J., Shen B., Ye Y., Jiang H., Wang Q. S., Cheng B., Impact of a clinical pharmacist-led guidance team on cancer pain therapy in China: a prospective multicenter cohort study, *J. Pain Symptom Manage.* 2014 Oct;48(4):500-9.
49. Toni J., Knez L., Morfin in fentanil: uporaba pri akutni bolečini? *Farmacetski vestnik* 2009;60; 110-114.
50. Čebren Lipovec N., Vpliv farmacevtskih intervencij na pogostnost napak pri predpisovanju, izdaji in dajanju zdravil bolnikom z nazogastričnimi sondami, diplomska naloga, december 2010.
51. Williams N. T., Medication administration through enteral feeding tubes., *Am J Health Syst Pharm.* 2008 Dec 15;65(24):2347-57.
52. Petre M., Pogled farmacevta na kliničnem oddelku bolnišnice, *Farmaceutski Vestnik* 2013 (64), 161 -164.
53. Jančar P., Knez L., Mrhar A., Usklajevanje zdravljenja z zdravili pri prehodih bolnikov med različnimi ravnmi zdravstvene oskrbe, *Farmaceutski vestnik* 2012; 63, 133-135.
54. Gillespie U., Garmo H., Kettis-Lindblad Å., A Comprehensive Pharmacist Intervention to Reduce Morbidity in Patients 80 Years or Older: A Randomized Controlled Trial. *Archives of internal medicine* 2009; 169, 9: 894-900.
55. Chisholm-Burns M. A., Graff Zivin J. S., Economic effects of pharmacists on health outcomes in the United States: A systematic review, *Am. J. Health Syst. Pharm.* 67: 1624-1634.

56. Lucca J. M., Ramesh M., Narahari G. M., Minaz N., Impact of clinical pharmacist interventions on the cost of drug therapy in intensive care units of a tertiary care teaching hospital, *J. Pharmacol Pharmacother.* 2012 Jul;3(3):242-7
57. Pavčar H., Kognitivne storitve v lekarniški službi: Farmacevtske intervencije in pregled terapije, *Farmacevtski vestnik*, 2009, 60, 127-134.
58. Gorgas Torner M. Q., Odena Estradé E., Pastor Solernou F., Atención farmacéutica en los problemas relacionados con los medicamentos en enfermos hospitalizados, *Farm Hosp.* 2003 Sep-Oct;27(5):280-9.
59. Reis W. C., Scopel C. T., Correr C. J., Andrzejewski V. M., Analysis of clinical pharmacist interventions in a tertiary teaching hospital in Brazil, *Einstein (Sao Paulo)*, 2013 Apr-Jun;11(2):190-6.
60. Spletna stran Klinike Golnik – dejavnost klinike
<http://www.klinika-golnik.si/dejavnost-bolnišnice/>, dostopano: 24. 3. 2014.
61. Multiple Creatinine Clearance Methods and CKD: Staging http://www.globalrph.com/multiple_crcl_2012.html, dostopano 15. 5. 2014
62. Seznam zdravil, ki vsebujejo močne opioide, spletna stran: <http://www.cbz.si>, dostopano: 22. 2. 2014
63. Most prescribed medications: http://pharma.about.com/od/Sales_and_Marketing/a/The-Most-Prescribed-Medications-By-Drug-Class.html, dostopano: 15. 11. 2014.
64. Ambulantno predpisovanje zdravil v Sloveniji po ATC klasifikaciji v letu 2011, Inštitut za varovanje zdravja Slovenije.
65. Povzetek glavnih značilnosti Atorisa (atorvastatin), zadnja revizija 17. 12. 2012
66. Povzetek glavnih značilnosti Clexana (enoksiparin), zadnja revizija 3. 6. 2014
67. Povzetek glavnih značilnosti Amoksiklava (amoksicilin/klavulanska kislina), zadnja revizija 20. 12. 2013
68. Povzetek glavnih značilnosti Agluraba (metformin), zadnja revizija 14. 3. 2011
69. Al Salmi Z., Clinical Audit of Pharmaceutical Care provided by a Clinical Pharmacist in Cardiology and Infectious Disease in-patients at the Royal Hospital, Muscat/Oman, *Oman Med J.* Apr 2009; 24(2): 89–94.
70. Mrhar A., Razsežnost in priporočila za obvladovanje polifarmacije v Sloveniji – pogled farmacevtske stroke, odgovorno predpisovanje zdravil.
71. Bond C. A., Raehl C. L., Clinical Pharmacy Services and Patient Safety in US Hospitals. *Pharmacotherapy* 2001; 21,2.

8. PRILOGE

Priloga 1: Seznam močnih opioidov (63)

Učinkovina	Lastniško ime							
BUPRENORFIN	Buprenorfin Alkaloid	Suboxone	Transtec					
FENTANIL	Abstral	Effentora						
	Algogesic	Durogesic	Epufen	Fentanil Lek	Matrifen	Lefen	Opiodur	Victanyl
HIDROMORFON	Jurnista	Palladone						
MORFIN	Morfin alkaloid	MST Continus	Sevredol	Substitol				
OKSIKODON	Oxycontin	Carexil	Codilek	Oksidol	Targinact	Oksikodon lek		
PENTAZOCIN	Fortral							
TAPENTADOL	Palexia SR							

Priloga 2: Seznam zmernih in močnih induktorjev oz. inhibitorjev presnove zdravil [legenda: **močan**, zmeren, *šibek*] (28,29)

ZU	Lastniško ime	CYP2B6	CYP2C8	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP2E1	CYP3A4	CYP1A2	P-glp
Amiodaron	Amiokordin, Cordarone			<u>Inhibitor</u>		<i>inhibitor</i>		<i>inhibitor</i>		<i>inhibitor</i>
Aprepitant	Emend			<u>Induktor</u>				<u>Inhibitor/induktor</u>		
Atorvastatin	Atoris, Bisatum, Caduet, Sortis, Torvalipin, Tulip							<i>inhibitor</i>		<u>inhibitor</u>
Bosentan	Tracleer			<i>induktor</i>				<u>Induktor</u>		
Bupropion	Wellbutrin, Zyban					inhibitor				
Ciprofloksacin	Ciloxan, Ciprinol, Ciprobay, Ciprum							<u>inhibitor</u>	inhibitor	
Diltiazem	Aldizem					<i>inhibitor</i>		<u>Inhibitor</u>		
Dipramidol	Asasantin									<i>inhibitor</i>
Duloksetin	Cymbalta					<u>Inhibitor</u>				
Efavirenz	Efavirenz Teva,	<u>induktor</u>						<u>Induktor</u>		
Enoksacin									inhibitor	
Eritromicin	Eritromicin							<u>Inhibitor</u>		<i>inhibitor</i>
Esomeprazol	Emozul, Esomeprazol Actavis, Nexium, Nillar				<u>Inhibitor</u>					
Fenitoin	Eilan-d-gerot	<u>Induktor</u>						Induktor	<u>Induktor</u>	<i>induktor</i>

ZU	Lastniško ime	CYP2B6	CYP2C8	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP2E1	CYP3A4	CYP1A2	P-glp
Fenobarbital	Fenobarbiton	<u>Induktor</u>						<i>Induktor</i>	<i>Induktor</i>	
Flukonazol	Diflazon, Flukonazol Flukonazol Lek			<u>Inhibitor</u>	inhibitor			<u>inhibitor</u>		
Fluoksetin	Fluokstein Vitabalans, Fodiss, Portal, Prozac			Inhibitor	<u>inhibitor</u>	inhibitor		<i>inhibitor</i>		
Fluvastatin	Fluvastatin Actavis, Lescol			<u>Inhibitor</u>						
Fluvoksamin	Avoxin		<i>inhibitor</i>	<i>Inhibitor</i>	inhibitor				inhibitor	
Gemfibrozil	Elmogan		Inhibitor							
Grepafloksacin									inhibitor	
Imatinib	Glivec, Imatinibteva, Meaxin Krka							<u>inhibitor</u>		
Itrakonazol	Sporanox							inhibitor		inhibitor
Izoniazid	Refater, Rifinah				<i>inhibitor</i>		<i>Induktor</i>	<i>inhibitor</i>		
Karbamazepin	Tegretol			<u>induktor</u>				Induktor		<i>induktor</i>
Kinidin						Inhibitor				<i>inhibitor</i>
Klaritomicin	Fromilid, Lekoklar							Inhibitor		<i>inhibitor</i>
Nevirapin	Viramune	<i>induktor</i>						<u>Induktor</u>		
Omeprazol	Gasec, Ortanol, Ultop, Ulzol				<u>Inhibitor</u>					
Paroksetin	Paluxon, Parogen, Paroxat, Seoxat					inhibitor				

ZU	Lastniško ime	CYP2B6	CYP2C8	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP2E1	CYP3A4	CYP1A2	P-glp
Propafenon	Rytmonorm					<i>Inhibitor</i>			<i>inhibitor</i>	<u>Inhibitor</u>
Ranolazin	Ranexa							<i>inhibitor</i>		<u>Inhibitor</u>
Rifampicin	Rifater, Rifinah		<u>Inhibitor</u>	Induktor		<i>Induktor</i>		Induktor	-	<u>Induktor</u>
Ritonavir	Kaletra, Norvin					<i>inhibitor</i>		inhibitor		
Tiklopidin	Tagren	<i>inhibitor</i>	-	<u>Inhibitor</u>	inhibitor				<i>inhibitor</i>	
Tiotepa	Tepadina	inhibitor								
Verapamil	Lekoptin, Tarka							<u>inhibitor</u>	-	<u>inhibitor</u>
Vorikonazol	Vfend			<i>Inhibitor</i>	<u>inhibitor</u>			inhibitor		
Zileuton									<u>inhibitor</u>	

Priloga 3: Odobritev raziskave s strani komisije RS za medicinsko etiko



KOMISIJA REPUBLIKE SLOVENIJE ZA MEDICINSKO ETIKO

Asist. dr. Lea Knez, mag. farm.
 Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik
 Golnik 36
 4204 Golnik

Štev.: 59/07/14
 Datum: 25. 10. 2014

Spoštovana gospa dr. Knez,

z datumom 14. 6. 2014 ste Komisiji za medicinsko etiko (KME) poslali v oceno predlog raziskave z naslovom:

“Ocenjevanje dela kliničnega farmacevta na internističnih oddelkih v Univerzitetni kliniki Golnik – presečna študija.”

KME je vlogo obravnavala na seji 15. julija 2014. Raziskava je zanimiva in bo nedvomno dala dragocene podatke za boljše terapevtske odločitve pri prihodnjih bolnikih. KME pa vas opozarja, da je zaradi varovanja osebnih podatkov vpogled v zdravstveno dokumentacijo pacienta dovoljen le tistemu zdravniku in/ali kliničnemu farmacevtu, ki sta sodelovala pri njegovem zdravljenju. Zato vam predlagamo, da za zunanjega raziskovalca eden od njiju izpiše iz dokumentacije le za raziskavo pomembne podatke (anonimizirane). Tudi za retrogradni vpogled “nelečečega” strokovnjaka v popolne podatke bi namreč potrebovali od vsakega pacienta njegovo pisno privolitvev.

Lep pozdrav,

dr. Božidar Voljč, dr. med.,
 predsednik Komisije RS za medicinsko etiko

Dr. Božidar Voljč, dr. med, predsednik
Komisija RS za medicinsko etiko
Inštitut za klinično nevrofiziologijo
Univerzitetni klinični center Ljubljana
Zaloška cesta 7
1525 Ljubljana

Datum: 4. december 2014

Naslov: Pojasnilo na mnenje KME st. 59/07/14, 25.10.2014

Spoštovani predsednik Komisije RS za medicinsko etiko!

Veseli nas podano mnenje, da je raziskava z naslovom: **»OCENJEVANJE DELA KLINIČNEGA FARMACEVTA NA INTERNISTIČNIH ODDELKIH V UNIVERZITETNI KLINIKI GOLNIK – presečna študija, KME st. KME 59/07/14, 25.10.2014«** zanimiva in bo prispevala k boljši terapevtski obravnavi bolnikov v prihodnosti.

V dopisu je bila izpostavljena problematika vpogleda »zunanjega raziskovalca« v pacientovo zdravstveno dokumentacijo v odsotnosti pacientove pisne privolitve. V UKPA Golnik vsak pacient pred hospitalizacijo podpiše »Pisno soglasje bolnika za izvajanje zdravstvene oskrbe« (v prilogi), kjer se v 2. točki prostovoljno opredeli tudi, ali dovoljuje, da se podatki, ki so pridobljeni ob njegovem zdravljenju, uporabijo v analizah, ki bi lahko izboljšale zdravljenje v prihodnosti. Pred začetkom zajemanja podatkov v okviru raziskave zdravnik ali klinični farmacevt za vsakega pacienta preveril njegovo opredelitev v točki 2 zgoraj omenjenega soglasja. V študijo bomo tako zajeli samo zdravstvene podatke tistih pacientov, ki so se opredelili pozitivno. Dodatno bodo, skladno z našo ustaljeno prakso, vsi »zunanji raziskovalci«, ki bodo sodelovali pri zajemanju podatkov, podpisali izjavo o spoštovanju zaupnosti podatkov (v prilogi).

Verjamemo, da boste ocenili zajemanje podatkov s strani »zunanjega raziskovalca« ob izpolnjenju zgornjih pogojev kot nesporno s stališča varovanja pacientovih podatkov.

S spoštovanjem,

asist. dr. Lea Knez, mag. farm., spec.

Vodja raziskovalnega predloga

Priloga 4: Pismo soglasje bolnika za izvajanje zdravstvene oskrbe

2	SPREJEMNA PISARNA	
PISNO SOGLASJE BOLNIKA ZA IZVAJANJE ZDRAVSTVENE OSKRBE		

Spoštovani!

V naši kliniki ste poiskali pomoč zaradi vaših zdravstvenih težav. O postopkih diagnostike in zdravljenja vas bomo sproti seznanjali. Pri vsakem predlaganem postopku boste imeli pravico do dodatnih informacij, sami pa se boste odločili, ali se s postopkom strinjate ali ne. Pri večjih diagnostičnih posegih in pred napornejšimi načini zdravljenja vas bomo prosili za izrecno strinjanje. Zato prosimo, da načelno privolite v osnovne postopke, ki so potrebni pri diagnostiki in zdravljenju.

(prostor za bolnikovo nalepko)

1. STRINJAM SE Z OSNOVNIMI DIAGNOSTIČNIMI IN TERAPEVTSKIMI POSTOPKI, KI SO NAMENJENI MOJEMU ZDRAVLJENJU (t.j. pogovor o zdravstvenih težavah, telesni pregled, jemanje krvi, rentgenske in ultrazvočne preiskave).

DA

NE

Poleg tega vas prosimo tudi za strinjanje, da podatke in vzorce, ki jih pridobimo pri vašem zdravljenju (npr. odvzeto kri, punktate, bioptate), smemo uporabiti v analizah, ki bi lahko izboljšale zdravljenje v prihodnosti. Pri teh analizah vaša identiteta ne bo razkrita. Vsaka morebitna kasnejša uporaba vzorcev bo tehtno preverjena s strani Komisije Republike Slovenije za medicinsko etiko. Na njeno zahtevo vas bomo prosili za dodatno soglasje.

2. DOVOLJUJEM, DA SE PODATKI IN VZORCI, KI SO PRIDOBLENI OB MOJEM ZDRAVLJENJU, UPORABIJO V ANALIZAH, KI BI LAHKO IZBOLJŠALE ZDRAVLJENJE V PRIHODNOSTI.

DA

NE

Klinika Golnik je univerzitetna učna ustanova. Prosimo vas za dovoljenje, da pri vašem zdravljenju sodelujejo tudi študentje medicine, zdravstvene nege in drugih zdravstvenih dejavnosti ter zdravniki in drugi strokovnjaki zaradi usposabljanja ali izpopolnjevanja.

3. STRINJAM SE S TEM, DA SODELUJEM V UČNEM PROCESU ZDRAVSTVENIH DELAVCEV.

DA

NE

4. SEZNANJEN SEM, DA JE KAJENJE V BOLNIŠNICI Z ZAKONOM (ZAKON O OMEJEVANJU PORABE TOBAČNIH IZDELKOV, UR. L. RS, 26/2003) PREPOVEDANO.

DA

NE

5. SEZNANJEN SEM, DA SAM ODGOVARJAM ZA VSO LASTNINO, KI JO PRINAŠAM S SEBOJ.

DA

NE

6. KLINIKA GOLNIK JE POVEZANA V INFORMACIJSKI SISTEM, KI OMOGOČA ELEKTRONSKO IZMENJAVO ZDRAVSTVENE DOKUMENTACIJE Z DRUGIMI ZDRAVSTVENIMI USTANOVAMI. VEČ INFORMACIJ O SISTEMU LAHKO PREBERETE NA PLAKATU PRED SPREJEMNO PISARNO ALI NA WWW.KLINIKA-GOLNIK.SI. ČE NE ŽELITE BITI VKLJUČENI V TA SISTEM, SE OBRNITE NA SPREJEMNO PISARNO.

Izjavo lahko kadarkoli popravite (dopolnite, prekličete) tako, da pri sobnem zdravniku ali medicinski sestri zahtevate nov obrazec. Do trenutka spremembe velja vaša prvotna odločitev.

Datum _____ Podpis bolnika (starša, skrbnika) _____ Podpis zdravnika _____

IZPOLNI ZDRAVNIK (obkroži)

- Zaradi bolnikovega zdravstvenega stanja izjave ni mogoče pridobiti (velja domneva, da se bolnik strinja s točko 1).
- Bolnik izjave ne želi izpolniti (velja privolitev oz. zavrnitev, ki je zapisana v obliki uradnega zaznamka ob dveh pričah: OBR 111-041 oz. tisk. 65).
- Bolnik nima svojcev, zato podatkov ni mogoče pridobiti (velja domneva, da se bolnik strinja s točko 1).

Priloga 5: Odgovor Komisije RS za medicinsko etiko



KOMISIJA REPUBLIKE SLOVENIJE ZA MEDICINSKO ETIKO

Asist. dr. Lea Knez, mag. farm.
Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik
Golnik 36
4204 Golnik

Štev.: 74/12/14
Datum: 31. 12. 2014

Spoštovana gospa dr. Knez,

z datumom 4. 12. 2014 ste Komisiji za medicinsko etiko (KME) poslali dopolnjeno dokumentacijo v zvezi z raziskavo z naslovom:

"Ocenjevanje dela kliničnega farmacevta na internističnih oddelkih v Univerzitetni kliniki Golnik – presečna študija." KME 59/07/14.

KME je na seji 16. decembra 2014 ugotovila, da ste na njena vprašanja sicer odgovorili, vendar vam vseeno predlaga, da upoštevate navodilo (KME 59/07/14), kako pridobiti podatke pacientov. Raba osebnih podatkov je zadnje čase tako zaščitena, da ta zaščita povzroča hude težave raziskovalcem pa tudi KME, ki raziskovalcem skuša pomagati do raziskav, ki pa morajo ustrezati etičnim in pravnim normam.

Za vse take raziskave, kot jo predlagate, KME daje enaka navodila (kot jih daje Odbor za bioetiko pri Svetu Evrope): zaprositi pacienta za pavšalno privolitev v rabo osebnih podatkov ("one-time general consent") za trenutno še neznan raziskovalne namene kdaj v prihodnosti ni dovoljeno; za vsako raziskavo bi moral raziskovalec načeloma zaprositi pacienta za novo dovoljenje za rabo njegovih podatkov.

Če je pridobivanje te privolitve povezano z nesorazmernimi naporami (stroški, časom, vznemirjanjem sorodnikov pacienta, ko je morda ta že umrl ...), lahko raziskovalca od te naloge odveže KME. In tako KME tudi ravna. S tem KME odobri dostop do osebnih podatkov, vendar ne tistemu, ki ni bil vključen v zdravljenje bolnika do te mere, da je bolnik spoznal njegovo ime. Nekdo tretji ne sme kar sam iz dokumentacije pridobiti imen in naslovov pacientov, ki so zanj "zanimivi", in jim poslati povabila v raziskavo. V njegovem imenu to lahko stori (načeloma) le pacientov neposredni zdravnik. Z vabilom mu pošlje pojasnila, morebitna vprašanja (anketo ali podobno) in mu priloži frankirano ovojnico, naslovljeno na raziskovalca. Če pacient pošto raziskovalcu vrne, je s tem privolil v sodelovanje v njegovi raziskavi.

Druga možnost je, da oseba, ki ima dovoljenje dostopiti do pacientovih podatkov, raziskovalcu izpiše podatke, ki ga zanimajo (in to vam je KME predlagala), vendar tako, da iz njih ni možno prepoznati posameznega pacienta; raziskovalcu torej preda anonimizirane podatke. Če je pričakovati, da bo raziskava dala rezultate, ki bodo lahko koristili komu od sodelujočih pacientov, je dopustno

Naslov:

Komisija RS za medicinsko etiko, Inštitut za klinično nevrofiziologijo, Zaloška 7, 1525 Ljubljana
Telefon: 01/522-1509, telefaks: 01/522-1533, naslov za elektronsko pošto: Tone.Zakelj@kclj.si
<http://www.kme-nmec.si/>



 KOMISIJA REPUBLIKE SLOVENIJE ZA MEDICINSKO ETIKO

anonimizirane podatke opremiti s kodom (šifro), ki lečečemu zdravniku (ne pa "tretjemu", v tem primeru konkretnemu raziskovalcu) omogoči identificirati pacienta, da mu po končani raziskavi zagotovi boljše ali novo zdravljenje.

Slovenski Zakon o varovanju osebnih podatkov določa, da je osebne podatke dopustno obdelovati za potrebe ugotavljanja, kakšno je zdravstveno varstvo oz. za raziskave v smeri izboljšanja zdravljenja. Vendar po nekaterih mnenjih to velja le za podatke, katerih zbiranje je urejeno z Zakonom o zbirkah podatkov. Se pravi, register ali zbirka podatkov morata biti imensko navedena v zakonu ...

Točno razlago pričakujemo od Urada informacijskega pooblaščenca.

Kot rečeno: stroga zaščita osebnih podatkov hudo otežuje delo tako raziskovalcev kot KME. Nova evropska zakonodaja, ki je v pripravi, ne predvideva niti sedanje možnosti ("odveze" KME), ampak striktno predvideva obvezno iskanje privolitve za vsako rabo podatkov posebej. Raziskovalci, zlasti uveljavljeni registri (npr. raka, sladkorne bolezni, kužnih bolezni ...), so na Evropski svet zato naslovili pobudo, naj dopusti "one-time general consent". Odločitve še ni.

KME vam zato priporoča, da ravnate, kot vam je svetovala.

Lep pozdrav,

dr. Božidar Voljč, dr. med.,
predsednik Komisije RS za medicinsko etiko

 Naslov:

Komisija RS za medicinsko etiko, Inštitut za klinično nevrofiziologijo, Zaloška 7, 1525 Ljubljana
Telefon: 01/522-1509, telefaks: 01/522-1533, naslov za elektronsko pošto: Tone.Zakelj@kcli.si
<http://www.kme-nmec.si/>