



farmaceutski vestnik 4



Š T 4 . S E P T E M B E R 2 0 1 2 . L E T N I K 6 3

STROKOVNO GLASILO SLOVENSKE FARMACIJE · PHARMACEUTICAL JOURNAL OF SLOVENIA



Salus populi est suprema lex.

Dobro ljudi je najvišji zakon,

je naše poslanstvo in odgovornost. Odgovornost slovenski družbi, sočloveku, njegovemu zdravju in dobremu počutju.

Skrbimo, da so kakovostna in varna zdravila, medicinski pripomočki in drugi farmacevtski izdelki dostopni vsem, ki jih potrebujejo. **S kakovostno, učinkovito in nemoteno oskrbo lekarn, bolnišnic in drugih zdravstvenih in veterinarskih organizacij, ...**

Smo ljudje, ki delujejo v dobro ljudi. Že polna štiri desetletja.



Farmaceutski vestnik

STROKOVNO GLASILO SLOVENSKE FARMACIJE • PHARMACEUTICAL JOURNAL OF SLOVENIA

Š T . 4 • S E P T E M B E R 2 0 1 2 • L E T N I K 6 3

Odgovorni urednik

Borut Štrukelj

Gostujoča urednika

Nina Pisk

Tomaž Vovk

Častni glavni urednik

Aleš Krbavčič

Glavna urednica

Petra Slanc Može

Uredniški odbor

Tomaž Bratkovič

Mitja Kos

Janja Marc

Andrijana Tivadar

Matjaž Tuš

Tomaž Vovk

Izdajateljski svet

Mira Abazovič

Mitja Kos

Polonca Fiala

Katja Razinger

Sonja Rupret

Tanja Šegula

Anamarija Zega

Naslov uredništva / Adress of the Editorial Office:

Slovensko farmacevtsko društvo,

Dunajska 184a, 1000 Ljubljana, Telefon (01) 569 26 01

Transakcijski račun pri Novi LB d.d. Ljubljana:

02010-0016686585.

Izhaja petkrat letno.

Letna naročnina je 70 EUR.

Za tuje naročnike 100 US\$.

Tiska: COLLEGIUM GRAPHICUM

Naklada: 3.400 izvodov

Farmaceutski vestnik (Pharmaceutical Journal of Slovenia) is published 5 times a year by the Slovenian Pharmaceutical Society, Subscription rate in inland 70 EUR other countries US\$ 100.

Farmaceutski vestnik is regularly abstracted in:

BIOLOGICAL ABSTRACTS, CHEMICAL ABSTRACTS, PHARMACEUTICAL ABSTRACTS, MEDICAL & AROMATIC PLANTS ABSTRACTS AND INBASE / Excerpta Medica

Letnik 2012 sofinancira Javna agencija za knjigo Republike Slovenije.

UVODNIK

Za izpolnitev potreb in pričakovanj v zdravstvenih sistemih, kjer kronične bolezni predstavljajo enega izmed najpomembnejših izzivov, bo potrebno farmacevtske aktivnosti usmeriti zlasti v njegovo vključevanje v terapevtski tim zdravnik-farmacevt ter standardizirane pristope pri zdravljenju bolnika z zdravili. V pomoč pri vzdržnosti zdravstvenega sistema in obvladovanja stroškov za zdravila sta se tudi v Sloveniji uveljavila koncepta medsebojno zamenljivih zdravil ter obnovljivi recept pri zdravljenju stabilnih kroničnih bolezni. V prihodnosti se obeta še sistem medsebojno zamenljivih zdravil znotraj terapevtskih skupin. Glavna farmacevtska vloga je prepoznavanje dejanskih in potencialnih problemov, reševanje dejanskih problemov in preprečevanje potencialnih problemov v zvezi z zdravili. Prav zato je Sekcija farmacevtov javnih lekarn letos večji del aktivnosti v okviru 8. Dneva slovenskih lekarn in 10. simpozija namenila povečanju prepoznavnosti lekarniške dejavnosti pri zdravljenju kroničnih bolezni tako med bolniki kot pri strokovni javnosti in širše znotraj zdravstvenega sistema. Pisni prispevki v sklopu simpozija so posebej predstavljeni tudi v tej številki Farmaceutskega vestnika. Uvodna prispevka obravnavata pregled področij epidemiologije in smernic zdravljenja kroničnih bolezni ter kontroliranih kliničnih raziskav, ki vodijo do na dokazih temelječega zdravljenja z zdravili. Sledi sklop raziskovalnih prispevkov o vrednotenju koristi klinične farmacije in farmacevtske skrbi, potencialnih in klinično pomembnih interakcijah pri bolnikih s srčno-žilnimi obolenji ter o vplivu imen zdravil na vsakdanjo lekarniško prakso. V zadnjem delu sledi sklop strokovnih prispevkov, ki obravnavajo strokovno vlogo farmacevta pri obnovljivem receptu, psihološki vidiki pri farmacevtovi obravnavi kroničnega bolnika in predstavitev projekta Gorenjskih lekarn farmacevt zdravniku.

Izdelki, ki ohranjajo in krepijo zdravje, postajajo vse pomembnejše tržno blago, ki polnijo medijski oglaševalski prostor. Mednje sodijo zlasti prehranska dopolnila, ki vzbujajo med potrošniki pogosto prevelika pričakovanja, kar se odraža v povpraševanju po teh izdelkih v lekarnah. Za lažje vrednotenje teh izdelkov si preberite pregledni članek o priporočilih za zagotavljanje kakovosti prehranskih dopolnil. Prav na tem področju bo potrebno v bodoče ločiti zrnje od plev, saj so prehranska dopolnila pomemben del lekarniške dejavnosti. In ta, glede na izjemno velik interes po vpisu na Fakulteto za farmacijo, ki je letos preseagal vsa pričakovanja, še vedno ostaja zaželjena in cenjena stroka.

*mag. Nina Pisk, mag. farm.
doc. dr. Tomaž Vovk, mag. farm.
gostujoča urednika*

*prof. dr. Borut Štrukelj, mag. farm.
odgovorni urednik*

Pregledni znanstveni članki – Review scientific articles

Marija Petek Šter

Epidemiologija in smernice zdravljenja kroničnih bolezni

Epidemiology and guidelines for the management of chronicle diseases

205

Iztok Grabnar

Od kontroliranih kliničnih raziskav do na dokazih temelječega zdravljenja z zdravili

From controlled clinical trials to evidence-based pharmacotherapy

211

Igor Pravst, Urška Blaznik, Aleš Krbavčič, Samo Kreft, Anita Kušar, Elizabeta Mičovič,

Barbara Razinger, Marjeta Recek, Jona Repe, Irena Rogelj, Vekoslava Stibilj

Priporočila za zagotavljanje kakovosti prehranskih dopolnil

Recommendations for the quality assurance of food supplements

216

Izvirni znanstveni članki – Original scientific articles

Mitja Kos, Darja Bečan

Sistematični pregled raziskav vrednotenja koristi klinične farmacije in farmacevtske skrbi

Systematic review of studies evaluating benefits of clinical pharmacy and pharmaceutical care services

225

Bojan Madjar, Nina Pisk

Ocena potencialnih in klinično pomembnih interakcij pri bolnikih s srčno žilnimi obolenji ter priporočila za ukrepanje lekarniškega farmacevta

The evaluation of the potential and clinically important interactions in patients

with cardiovascular diseases and guidelines for the community pharmacist intervention

232

Mateja Antončič

Poimenovanje zdravil ter njihov vpliv na vsakdanjo lekarniško prakso

Naming of drugs and impact thereof on day-to-day pharmaceutical practice

242

Strokovni prispevki k simpoziju »Zdravila in kronični bolniki«

Mateja Pislak, Darja Potočnik Benčič, Smiljana Markež

Strokovna vloga farmacevtov pri izdaji zdravil na obnovljive recepte

The professional role of pharmacists in repeat dispensing system

249

Nikolaj Mejaš

Psihološki vidik pri obravnavi kroničnega pacienta

The psychological aspect in the treatment of chronic patient

253

Barbara Koder, Nina Pisk, Romana Rakovec

Farmacevt zdravniku – predstavitev projekta Gorenjskih lekarn

Pharmacist to a doctor - presentation of the Gorenjske lekarn project

255

Zanimivosti iz stroke

Poročilo z generalne skupščine Evropskega združenja bolnišničnih farmacevtov – EAHP

259

Navodila avtorjem

262

Epidemiologija in smernice zdravljenja kroničnih bolezni

Epidemiology and guidelines for the management of chronic diseases

Marija Petek Šter

Povzetek: V prispevku je prikazana opredelitev in epidemiologija najpogostejših kroničnih bolezni, s katerimi se srečuje zdravnik družinske medicine ter pristopi k obravnavi, ki jih podpirajo na dokazih temelječe medicinske smernice. V prispevku predstavljene kronične bolezni in stanja so: arterijska hipertenzija, sladkorna bolezen, dislipidemije, astma, kronična obstruktivna pljučna bolezen ter osteoporoza.

Ključne besede: kronične bolezni, epidemiologija, smernice, timski pristop

Abstract: The following article presents the definition and epidemiology of the most common chronic diseases in general practice and the management of these diseases in accordance with the evidence based guidelines. The main focus in the article was set on: arterial hypertension, diabetes mellitus, dyslipidaemia, asthma, chronic obstructive pulmonary disease, and osteoporosis.

Key words: Chronic diseases, epidemiology, guidelines, team work

1 Uvod

Kronične nenalezljive bolezni predstavljajo v razvitem svetu največje breme obolevnosti, funkcionalne okvirnosti in slabše kakovosti življenja, finančnih stroškov ter umrljivosti (1). Njihovo zdravljenje se začne na primarnem nivoju zdravstvenega varstva, zahtevna diagnostika in zdravljenje zapletov pa potekata na sekundarnem in terciarnem nivoju, kar zahteva sodelovanje med različnimi strokovnjaki z medicinskega področja, v zadnjem času pa se v obravnavo kroničnih bolnikov, ki pogosto prejemajo veliko število različnih zdravil, vse bolj vključujejo tudi farmacevti, predvsem lekarniški farmacevti v neposreden kontakt z bolnikom in zdravnikom. Zdravljenje kroničnih bolezni je praviloma doživljenjsko in zahteva sodelovanje bolnika, ki ga je mogoče zagotoviti le z dobrim odnosom med zdravnikom ter drugimi strokovnjaki, vključenimi v zdravljenje in ozaveščenim in za zdravljenje motiviranim bolnikom (2).

2 Kronične bolezni

2.1 Arterijska hipertenzija

2.1.1 Opredelitev in epidemiologija

O arterijski hipertenziji govorimo, če je krvni tlak kronično zvišan, oz. če je ob več zaporednih meritvah 140/90 mm Hg ali več. Pri več kot 90% bolnikov z arterijsko hipertenzijo vzroka bolezni ne poznamo, zato govorimo o esencialni arterijski hipertenziji. Pri njenem nastanku ima poleg dejavnikov življenjskega sloga (dosoljevanje hrane, telesna nedejavnost, tvegano pitje alkoholnih pijač in debelost) pomembno vlogo

tudi dednost, čeprav načina dedovanja ne poznamo natančno. Pri manj kot 10 % bolnikov zvišan krvni tlak lahko opredelimo kot posledico bolezni ledvic, endokrinih bolezni (npr. bolezni ščitnice, nadledvičnice), bolezni, ki vodijo v povečano viskoznost krvi, bolezni srca ali kot posledico jemanja nekaterih zdravil npr. kortikosteroidov, nesteroidna protivnetna zdravila (NSAR). V teh primerih govorimo o sekundarni arterijski hipertenziji, ki jo zdravimo vzročno - zdravimo osnovno bolezen (3). Posebna entiteta je hipertenzija v nosečnosti, ki po porodu običajno izzveni, vendar pa imajo te bolnice večjo možnost, da hipertenzijo razvijejo kasneje v življenju.

V Evropi je prevalenca arterijske hipertenzije v starostni skupini med 45 do 64 let dosega 44 %, v Nemčiji celo 55 %. S starostjo prevalenca arterijske hipertenzije narašča, podatki kažejo, da je imelo v starosti nad 65 let arterijsko hipertenzijo kar 78 % ljudi (4).

Napovedujejo, da se bo prevalenca arterijske hipertenzije v svetu do leta 2025 povečala za 60 %, kar pomeni, da naj bi imelo arterijsko hipertenzijo leta 2025 1,56 milijarde ljudi (5).

Po podatkih epidemiološke raziskave o prevalenci arterijske hipertenzije v Sloveniji v letih 2007-2009 je bila ugotovljena prevalenca arterijske hipertenzije 64,3%, s tem, da so prisotne velike razlike v prevalenci med regijami (6).

2.1.2 Obravnava bolnikov z arterijsko hipertenzijo Postavitev diagnoze

Diagnozo arterijske hipertenzije lahko postavimo, če je praviloma ob treh obiskih v ambulantni, krvni tlak enak ali višji od 140/90 mm Hg. Pri

postavitvi diagnoze si pomagamo tudi s samomeritvami krvnega tlaka, včasih pa tudi (predvsem ob sumu na hipertenzijo bele halje) s 24-urnim neinvazivnim merjenjem krvnega tlaka (3).

Osnovne preiskave

Pregled bolnika z arterijsko hipertenzijo vsebuje: anamnezo, klinični pregled s poudarkom na pregledu srčno-žilnega sistema ter laboratorijske preiskave in elektrokardiogram (EKG). Med laboratorijskimi preiskavami so osnovne naslednje (3):

- hemogram
- krvni sladkor
- skupni holesterol, holesterol nizke gostote (LD), holesterol visoke gostote (HDL), trigliceridi
- sečna kislina
- kreatinin
- izračun klirensa kreatinina po formuli
- kalij
- urin (testni lističi in sediment, mikroalbuminurija)

Ocena celokupnega srčno-žilnega tveganja

Pri vsakem bolniku je potrebno pred odločitvijo za nadaljnje postopke zdravljenja določiti celokupno srčno-žilno tveganje, ki je odvisno od višine krvnega tlaka, dodatnih dejavnikov tveganja (sladkorna bolezen ali motnja v metabolizmu krvnega sladkorja, povišan holesterol, kajenje, družinska obremenjenost z boleznimi srca in ožilja) ali že prisotnimi okvarami organov zaradi hipertenzije oziroma že prisotno srčno-žilno boleznijo (ishemična bolezen srca, možgansko-žilna ali periferno-žilna bolezen) (3).

Cilji zdravljenja zvišanega krvnega tlaka

Cilj zdravljenja zvišanega krvnega tlaka je čim večje zmanjšanje srčno-žilnega tveganja, kar dosežemo z nadzorom krvnega tlaka ter drugih dejavnikov tveganja za nastanek bolezni srca in žilja.

Prag za začetek zdravljenja in ciljni krvni tlak sta prikazana v tabeli 1.

Tabela 1: Prag in ciljni krvni tlak (6)

Table 1: Blood pressure threshold and target blood pressure (6)

| | Populacija bolnikov z AH z majhnim ali zmernim tveganjem | Bolniki z velikim tveganjem (SB, srčnožilna bolezen, ledvična bolezen) |
|-----------|--|--|
| Prag | ≥ 140/90 mmHg | ≥ 140/90 mmHg *SB + MIKROALBUMINURIJA 130-139/85-89 |
| Ciljni KT | 130-139/80 - 85 mmHg | 130-139/80 - 85 mmHg *SB + MIKROALBUMINURIJA <130/80 |

AH: arterijska hipertenzija

SB: sladkorna bolezen

*SB: v prisotnosti mikroalbuminurije pri bolnikih s sladkorno boleznijo je prag za začetek zdravljenja in ciljni krvni tlak nižji, kot pri ostalih bolnikih z velikim tveganjem

Pri starejših bolnikih zaradi napredovale ateroskleroze sistolični krvni tlak narašča, diastolični pa upada, zanje je priporočen krvni tlak pod 150 mm Hg (3).

Zdravljenje arterijske hipertenzije

Nefarmakološko zdravljenje je osnovni ukrep pri vseh bolnikih z arterijsko hipertenzijo in poleg splošnih ukrepov za izboljšanje življenjskega sloga obsega:

- normalizacija ali vsaj 10 % zmanjšanje telesne teže pri predebelih oziroma ohranjanje telesne teže pri normalno prehranjenih
- manj tvegano pitje alkohola (do 1 merice = 10 g čistega alkohola dnevno)
- redna telesna dejavnost vsak dan po vsaj 30 minut
- zmanjšanje vnosa soli do 6 g (čajna žlička) na dan
- hrana z dovolj sadja in zelenjave in manj (nasičenimi) maščobami-DASH dieta (dietary approaches to stop hypertension)

Zdravljenje z zdravili je potrebno uvesti čim prej, če je celokupno srčno-žilno tveganje pri bolniku veliko (20-40 %) ali zelo veliko (nad 40 %). Pri bolnikih z majhnim ali zmernim tveganjem imamo več časa in lahko čakamo na učinke spremenjenega življenjskega sloga do nekaj mesecev; šele nato uvedemo zdravila, če ne dosežemo ciljnih krvnih tlakov (3, 6).

Izbiramo med petimi skupinami zdravil (diuretiki, zaviralci receptorjev beta, zaviralci angiotenzinske konvertaze, zaviralci kalcijevih kanalčkov, zaviralci angiotenzinskih receptorjev). Zdravljenje začnemo z zdravilom iz ene od petih skupin ali s kombinacijo dveh zdravilnih učinkovin, lahko v fiksni kombinaciji. Pri izbiri zdravila upoštevamo bolnikove sočasne bolezni in dodatne dejavnike tveganja (3).

2.2 Sladkorna bolezen

2.2.1 Opredelitev in epidemiologija

Sladkorna bolezen je skupina bolezni s skupno značilnostjo hiperglikemije zaradi motnje v izločanju insulina. Poznamo več vrst te bolezni:

- sladkorna bolezen tipa 2 (prej imenovano »od insulina neodvisna sladkorna bolezen«)
- sladkorna bolezen tipa 1 (prej imenovano »od insulina odvisna sladkorna bolezen«)
- sladkorna bolezen v nosečnosti
- druge vrste sladkorne bolezni

Sladkorna bolezen tipa 2 (v nadaljevanju SB) je daleč najpogostejša od vseh tipov s posledicami na številnih organih zaradi kronične hiperglikemije in je dejavnik tveganja za bolezni srca in ožilja in zaplete s področja mikrocirkulacije. Zaradi razširjenosti in pomena za delo se v nadaljevanju besedilo nanaša na ta tip sladkorne bolezni. Pojavnost sladkorne bolezni je povezana s povečano telesno težo in nezdravim življenjskim slogom, predvsem nezdravo prehrano in premajhno telesno aktivnostjo, pomemben doprinos k razvoju sladkorne bolezni pa ima tudi genetski dejavnik (7).

Ocenjujejo, da ima samo v Evropski Uniji (EU) že več kot 30 milijonov odraslih ljudi sladkorno bolezen. Prevalenca te bolezni strmo narašča, saj se je od leta 2003 do leta 2006 povečala od 7,6 % na 8,6 %. Do leta 2025 naj bi po napovedih imelo to bolezen že več kot 10 % prebivalcev EU. Slovenija po razširjenosti sladkorne bolezni ne odstopa od držav EU. Podatki iz mednarodne ankete pa kažejo, da je bilo v Sloveniji leta 2007 okrog 125.000 sladkornih bolnikov (6,25 %) (7).

Zaradi svoje pogostosti in kroničnih zapletov, povezanih s sladkorno boleznijo, predstavlja le ta velik javno-zdravstveni problem in finančno ter organizacijsko obremenjuje zdravstvene sisteme. Zdravstvena oskrba

sladkornega bolnika s tipom 2 je 5x dražja od povprečne zdravstvene oskrbe v populaciji, predvsem na račun pogostejših hospitalizacij, večinoma zaradi bolezni srca in ožilja. Bolezen je pomembna tudi na nivoju posameznika, saj za bolnika in njegovo družino predstavlja socialno in ekonomsko breme, povzroča začasno ali trajno nezmožnost za delo, invalidnost ter prezgodnjo umrljivost (7).

2.2.2 Obravnava bolnikov s sladkorno boleznijo

Postavitev diagnoze sladkorne bolezni

Diagnostični postopek je opredeljen glede na prisotnost/odsotnost simptomov bolezni in glede na vrednost glukoze v krvi na tešče oziroma v standardiziranem postopku obremenitve z glukozo s uporabo glukoza tolerančnega testa (OGTT s 75 g glukoze). Merila za diagnozo sladkorne bolezni so (7):

- Simptomi sladkorne bolezni (poliurija, polidipsija, izguba telesne teže) in glukoza v plazmi $\geq 11,1$ mmol/l, kadarkoli tekom dneva ne glede na čas zaužitega obroka
- Glukoza v plazmi na tešče (brez kaloričnega vnosa vsaj 8 ur) $\geq 7,0$ mmol/l, ali
- Glukoza v plazmi 2 uri po začetku OGTT $\geq 11,1$ mmol/l

Cilji zdravljenja sladkorne bolezni

Urejenost glikemije

- HbA1c ≤ 7.0 (mlajši, zdravi, novoodkriti bolniki ≤ 6.5 %),
- KS pred obroki 4 - 7 mmol/l
- KS 2 h po obroku 5 - 10 mmol/l (ev. < 8.0 mmol/l, če je HbA1c $> 7,0$ mmol/l)
- Višja ciljna vrednost HbA1c je smiselna pri starejših in pri bolnikih s hipoglikemičnimi epizodami

Urejenost krvnega tlaka

- Ciljne vrednosti krvnega tlaka so pod 130/80 mm Hg,
- Zdravljenje z zdravili uvedemo pri vrednosti $\geq 140/90$ mm Hg, pri bolnikih z že prizadetimi organi pa že pri vrednostih krvnega tlaka $\geq 130/139/80-89$ mm Hg
- Zaviralci renin-angiotenzinskega sistema RAS (ev. antagonist angiotenzinskih receptorjev) so zdravilo izbora (monoterapija ali v kombinaciji z diuretikom oz. kalcijevim antagonistom)

Urejenost lipidov pri SB tipa 2

Primarni cilj je znižanje LDL holesterola, ciljna vrednost je $< 2,0$ mmol/l. Ukrepi se razlikujejo glede na oceno tveganja in višino lipidov, predvsem LDL holesterola.

Zdravljenje sladkorne bolezni

Zdravljenje je sestavljeno iz nefarmakološkega zdravljenja, ki ga potrebujejo vsi bolniki s SB in farmakološkega zdravljenja. Nefarmakološko zdravljenje vključuje ukrepe za izboljšanje življenjskega sloga (prehrana, telesna aktivnost, nekajenje), velik pomen pa ima tudi zdravstvena vzgoja bolnikov s sladkorno boleznijo, ki jo izvaja posebej usposobljeno osebje.

Zdravljenje s peroralnimi hipoglikemiki praviloma uvedemo, če po treh mesecih nefarmakoloških ukrepov niso dosežene ciljne vrednosti glikemije. Ko uvajamo zdravila, je potreben nadzor na en do tri mesece. Prvo uvedeno zdravilo je običajno metformin, ki ga uvajamo postopoma do zadostnega terapevtskega odmerka. Pri bolnikih, ki imajo kontraindikacije za metformin, ga ne prenašajo ali pri nekaterih normalno prehranjenih bolnikih začnemo zdravljenje z zdravilom iz skupine sulfonilsečnine. Pri bolj aktivnih ima prednost kratkodelujoči repaglinid. Ob 2 do 3 mesece

trajajoči neurejeni glikemiji lahko peroralna zdravila med seboj kombiniramo. Akarboza se uporablja večinoma v kombinaciji z drugimi peroralnimi zdravili, kadar je potrebno zmanjševati postprandialno hiperglikemijo. Trotirna peroralna terapija z antihiperglikemiki se uporablja le izjemoma, če obstajajo objektivne ovire za insulinsko zdravljenje. Novejša zdravila so zaviralci encima dipeptidil-peptidaza (zaviralci DPP4) in agonisti receptorjev za GLP-1 (ti se aplicirajo parenteralno). Kadar z nefarmakološkimi ukrepi in maksimalnimi odmerki kombinacije peroralnih antihiperglikemikov ne dosežemo ciljne urejenosti glikemije, je potrebno zdravljenje z inzulinom. Inzulin lahko kombiniramo s peroralno terapijo (7).

Ob zdravljenju glikemije, je potreben tudi nadzor nad ostalimi dejavniki tveganja (krvni tlak, lipidi) z nefarmakološkimi ukrepi in pogosto tudi zdravili po načelih, ki veljajo za obravnavo omenjenih dejavnikov tveganja.

Pri vseh bolnikih s sladkorno boleznijo in že prisotno aterosklerotično boleznijo je potrebno predpisati acetylsalicilno kislino v odmerku 100 mg/dan ob pogoju, da je krvni tlak pod 150/90 mm Hg. Moškim po 50. letu in ženskam po 60. letu, ki imajo enega ali več dejavnikov tveganja za aterosklerozno žilno bolezen, acetylsalicilno kislino 100 mg/dan uvedemo, četudi aterosklerotične žilne bolezni še nimajo (7,8).

Spremljanje bolnikov s sladkorno boleznijo

Pogostnost kontrol v ambulanti je odvisna od metabolične urejenosti (8).

- Pri presnovni urejenosti kontroliramo bolnika vsaj 1x letno
- Vmes se lahko kontrolira pri diplomirani medicinski sestri
- Pri presnovni neurejenosti so potrebne pogostejše kontrole: 2-6x na leto. Število kontrol prilagodimo tudi spremembam zdravljenja
- Urediti moramo vrednosti lipidov in krvnega tlaka glede na priporočila
- Če so urejeni, kontroliramo te parametre 1x letno (lipidi, ledvična funkcija...)

2.3 Dislipidemije

2.3.1 Opredelitev in epidemiologija

Povišani lipidi v krvi, ki predstavljajo dodaten dejavnik tveganja za bolezni srca in ožilja so zelo pogosto prisotni v populaciji, saj ima povišane lipide skoraj tri četrtine populacije. Najbolj nevarna je aterogena dislipidemija, katere značilnost je zvišana vrednost trigliceridov in znižana vrednost holesterola visoke gostote, ki jo spremlja zvišan apoprotein B (ki odraža prisotnost zvišanega LDL holesterola) ob lahko še normalni ali rahlo zvišani vrednosti celokupnega holesterola (9).

Diagnozo dislipidemije postavimo z laboratorijsko določitvijo lipidov v krvi na tešče, brez kaloričnega vnosa vsaj 12 ur, praviloma v vsaj dveh vzorcih. Po merilih Evropskih smernic za srčno-žilno preventivo o normalnih vrednostih lipidov govorimo, če so vrednosti lipidov v okviru navedenih vrednosti (10):

- skupni holesterol: manj kot 5 mmol/l
- holesterol LDL: manj kot 3 mmol/l
- holesterol HDL: več kot 1 mmol/l
- trigliceridi: manj kot 2 mmol/l

Vrednosti, ki so višje od navedenih, opredeljujejo dislipidemijo.

2.3.2 Obravnava dislipidemij

Cilji zdravljenja

Osnovni cilj zdravljenja zvišanih lipidov je zmanjšanje tveganja za srčno-žilne dogodke. V zmanjševanju srčno-žilnega tveganja je najpomembnejše znižanje LDL holesterola. Ciljne vrednosti LDL holesterola so odvisne od celokupnega srčno-žilnega tveganja bolnika. Glede na ogroženost za srčno-žilne dogodke razdelimo bolnike v tri skupine, za katere veljajo naslednje ciljne vrednosti LDL holesterola (10):

- Bolniki z zelo velikim tveganjem za srčno-žilni dogodek (pri bolnikih z že prisotno srčno-žilno boleznijo: LDL pod 1,8 mmol/l oz. razpolovitev izhodiščne vrednosti LDL holesterola, če ta cilj ni dosegljiv)
- Bolniki z velikim srčno-žilnim tveganjem: znižanje LDL pod 2,5 mmol/l
- Bolniki z majhnim do zmernim srčno-žilnim tveganjem: LDL pod 3 mmol/l

Zdravljenje dislipidemij

Pristop k bolniku s povišanimi lipidi, predvsem pa s povišanim holesterolom, je odvisen od bolnikovega celokupnega srčno-žilnega tveganja (9, 10). Pri vseh bolnikih s povišanimi lipidi je potrebna sprememba življenjskega sloga, predvsem sprememba prehrane v smislu zmanjšanja vnosa maščob, predvsem maščob, ki vsebujejo nasičene maščobne kisline ter živalskih maščob. Pomembna je tudi redna telesna aktivnost, ki ima ugoden vpliv na vrednost zaščitnega HDL holesterola.

Bolniki z zelo velikim tveganjem za srčno-žilni dogodek

Predstavljajo skupino bolnikov, ki največ pridobijo z zdravljenjem s statini. Vsi bolniki s srčno-žilno boleznijo potrebujejo uvedbo hipolipemičnega zdravila (običajno statina), če je vrednost LDL 1,8 mmol/l ali več.

Bolniki z velikim srčno-žilnim tveganjem

Pri bolnikih z velikim srčno-žilnim tveganjem (npr. bolniki s sladkorno boleznijo) je potrebno začeti zdravljenje z zdravili, če z nefarmakološkimi ukrepi LDL holesterola ni mogoče zmanjšati pod 2,5 mmol/l. V skupino bolnikov z velikim tveganjem sodijo tudi bolniki z družinsko dislipidemijo, pri katerih je vrednost celokupnega holesterola več kot 8 mmol/l ter vrednost LDL več kot 6 mmol/l.

Bolniki z zmernim ali malim tveganjem za srčno-žilne bolezni

Bolniki brez srčno-žilne bolezni, pri katerih je ocenjena srčno-žilna ogroženost majhna ali zmerna, praviloma ne potrebujejo zdravil za zniževanje holesterola.

Spremljanje bolnikov z dislipidemijo

Pri bolnikih z zvišanimi lipidi, pri katerih je srčno-žilno tveganje majhno ali zmerno, preverimo vrednosti po treh do šestih mesecih nefarmakoloških ukrepov in jim nato sledimo glede na prisotnost ostalih dejavnikov tveganja oz. stopnjo ogroženosti.

Pri bolnikih, pri katerih uvedemo zdravila, naredimo prvo kontrolo lipidov po šestih do dvanajstih tednih, nato ob urejenih vrednostih lipidov sledijo letne kontrole. Ob kontroli lipidov preverimo tudi vrednost jetrnih transaminaz, predvsem vrednost alanin-aminotransferaze (ALT) (11).

2.4 Astma

2.4.1 Opredelitev in epidemiologija

Astma je kronična vnetna bolezen dihal, ki vodi v bronhialno preodzivnost in se kaže z epizodami piskanja, težke sape, prsne bolečine in kašlja, posebno ponoči in zgodaj zjutraj. Astma ima v svetu

približno 300 milijonov ljudi, prevalenca astme pa se giblje v različnih deželah med 1% in 18% (12).

2.4.2 Obravnava astme

Diagnostični postopek

Diagnozo astme postavimo s pomočjo anamnez (podatek o težki sapi, kašlju, piskanju), kliničnega pregleda in spirometrije, kjer je prisotna reverzibilna obstrukcija dihalnih poti, kar pomeni da je bil bronhodilatatorni poizkus pozitiven. Bronhodilatatorni test je test, pri katerem apliciramo 4 vpihe salbutamola in po 15 minutah ponovimo spirometrijo. Test je pozitiven, kadar se vrednost FEV1 (forsiran ekspiratorni volumen v prvi sekundi) poveča za 12 % referenčne vrednosti in za vsaj 200 ml.

Dobrodošla pomoč pri oceni stanja astme je tudi merjenje maksimalnega pretoka izdihanega zraka (PEF) (12).

Zdravljenje astme

Zdravljenje astme sestoji iz nefarmakološkega pristopa (ureditev okolja in izločitev alergenov in snovi, ki delujejo dražeče) ter zdravil, ki zmanjšujejo vnetje (glukokortikoidi – pretežno inhalacijski, antilevkotrieni, dolgodelujoči beta agonisti v kombinaciji z inhalacijskimi glukokortikoidi, teofilin, Natrijev kromoglikat, specifična imunoterapija), ki jih je potrebno jemati redno ter olajševalcev, ki trenutno zmanjšajo obstrukcijo in jih bolnik jemlje ob težavah (kratkodelujoči beta agonisti, antiholinergiki, teofilin). Pristop k zdravljenju bolnika z astmo je individualen in odvisen od stopnje bolezni, bolnikovih težav in odziva na zdravljenje (13).

Spremljanje bolnika z astmo

Pogostnost spremljanja astme je odvisna od stopnje urejenosti astme, kar pomeni praviloma 1-4 krat letno. Ob kontrolnem pregledu je ob anamnezi in kliničnem pregledu potrebno oceniti stopnjo urejenosti astme s pomočjo spirometrije (ali vsaj maksimalnega pretoka zraka v ekspiriju (PEF)) in s pregledom dnevnika meritev PEF, ki ga je bolnik vodil zadnjih 14 dni pred pregledom. Ob pregledu je potrebno tudi preveriti znanje o uporabi pršilnikov in samonadzoru astme ter oceniti zavzetost za zdravljenje.

Astma je urejena če so izpolnjeni sledeči kriteriji (13):

- dnevni simptomi <3/teden
- noči simptomi < 1/teden
- brez poslabšanja astme
- uporaba olajševalca <3/teden
- normalna (glede na starost in druge okoliščine pričakovana) telesna zmogljivost
- normalen PEF/FEV1 (bodisi po normah ali pri bolniku, ki ga poznamo, po njegovem največjem poznanem PEF ali FEV1)
- amplituda cirkadianega nihanja PEF <20 % (izračun amplitude: $((PEF_{max} - PEF_{min}) / ((PEF_{max} + PEF_{min}) / 2))$).

Astma je neurejena, če odstopa seštevek točk <20 po Asthma Control Testu (ACT testu), kjer je maksimalen seštevek točk in s tem popolna urejenost astme ovrednotena s 25 točkami oziroma odstopa v enem ali več od zgoraj navedenih kriterijev urejenosti astme (13).

Ob neurejeni astmi je potrebno preveriti vzroke za neurejenost in ukrepati v skladu s priporočili za obravnavo poslabšanj, kar je odvisno od stopnje poslabšanja, bolnikov obstoječe terapije ter predhodnega odziva na zdravljenje (13).

2.5 Kronična obstruktivna pljučna bolezen (KOPB)

2.5.1 Opredelitev in epidemiologija

KOPB je le deloma ozdravljiva in napredujoča obstruktivna motnja ventilacije, ki jo lahko spremljajo kronični kašelj ter izkašljevanje, vselej pa napredujoča dispneja ob naporu. Za nastanek bolezni je potrebna dolgotrajna izpostavljenost cigaretnemu dimu ali drugim neugodnim mikroklimatskim razmeram (prah, kemikalije). Bolezen ima kroničen potek s spremljajočimi akutnimi poslabšanji. Vodi v postopen upad pljučne funkcije in prezgodnjo smrt. Po podatkih svetovne zdravstvene organizacije (SZO) je KOPB na 4. mestu med vzroki smrti. S spirometrijo izmerimo obstruktivno motnjo ventilacije, pri kateri se po dajanju bronhodilatatorjev doseže normalizacija pljučne funkcije. V Sloveniji zaradi posledic KOPB vsako leto umre 600 ljudi (15).

2.5.2 Obravnava KOPB

Postavitev diagnoze

Diagnozo KOPB postavimo z izvedbo spirometrije. Spirometrija je indicirana pri dolgoletnih kadilcih, še posebej, če imajo znake kroničnega bronhitisa in/ali dispneje pri naporu. Razmerje med FEV1 in SVC (počasnim delom vitalne kapacitete – slow vital capacity) ali FVC (forsirano vitalno kapaciteto) (izberemo večjo vrednost) je kazalec obstrukcije, kadar je znižan pod 70 % (15). Če s spirometrijo zaznamo obstrukcijo, je potrebno opraviti bronhodilatacijski test. Pri bolniku s KOPB je bronhodilatacijski test praviloma negativen. Z bronhodilatatorjem in drugimi zdravili pri KOPB ne moremo normalizirati pljučne funkcije (14).

Poleg anamneze, kliničnega pregleda ter spirometrije, je potrebno pri bolniku s KOPB ob postavitvi diagnoze ter nato enkrat letno opraviti 6 minutni test hoje, radiogram toraksa, EKG, ultrazvok srca ter preveriti praktična znanja in zavzetost za zdravljenje (14).

Zdravljenje in spremljanje bolnika s KOPB

Zdravljenje stabilne faze kronične bolezni KOPB

Pri vseh bolnikih s KOPB, ki še kadijo je potrebno vztrajati pri opustitvi kajenja. Zdravljenje je potrebno izbrati individualno v odvisnosti od stopnje bolezni in simptomov, ki jih bolnik ima. Med osnovna zdravila za zdravljenje KOPB sodijo beta agonisti (kratko in dolgo delujoči beta agonisti, kombinacija beta agonista in antiholinergika), antiholinergiki, metilksantini (teofilin, aminofilin) in inhalacijski glukokortikoidi, inhalacijski glukokortikoidi v kombinaciji z bronhodilatatorji ter sistemskimi glukokortikoidi (15).

Zdravljenje poslabšanja KOPB

V primeru poslabšanja KOPB bolnik potrebuje bronhodilatatorno zdravljenje (npr. salbutamol, fenoterol, fenoterol/ipratropij) 2-4 vpihe na 4 ure. Ob hudem poslabšanju (bolnik ima FEV1 pod 50% in ga sapa ovira pri vsakodnevnih aktivnostih) predpišemo še metilprednizolon v odmerkih 16-32 mg za 7 do 10 dni. Antibiotik je potrebno predpisati pri bolniku, pri katerem je povečana dispneja ter količina in gnojnost izmečka. V primeru, nenadni zelo hudi dispneji (posebej ob dispneji v mirovanju), novo nastali respiracijski insuficienci ali poslabšanju le-te, znakov popuščanja desnega srca, pomembni soobolevnosti, novih motnjah srčnega ritma ali ob neuspehu začetnega, ambulantnega zdravljenja KOPB bolnik potrebuje nujno napotitev na sekundarni nivo (14,16).

Spremljanje bolnika s KOPB

Bolnik s KOPB praviloma enkrat letno potrebuje kontrolo pri zdravniku. Urejenost KOPB ocenjujemo z anamnezo ter testom CAT (COPD Assessment test), ki ocenjuje stanje urejenosti KOPB v zadnjih štirih tednih. Ob poslabšanju KOPB je ob anamnezi in kliničnem pregledu potrebno opraviti še pulzno oksimetrijo (plinsko analizo arterijske krvi na sekundarnem nivoju), spirometrije pa v tej fazi bolezni ne delamo (15).

2.6 Osteoporozo

2.6.1 Opredelitev in epidemiologija

Osteoporozo je opredeljena kot sistemska bolezen kosti, za katero je značilna zmanjšana kostna gostota in spremenjena mikroarhitektura kosti ter povečana lomljivost kosti. Ocenjena prevalenca osteoporozo pri ženskah v starostnem obdobju 50-84 let je 21%, pri moških pa 6%. Najpomembnejši osteoporozni zlom je zlom kolka, ki praktično vedno zahteva hospitalizacijo in pogosto zahteva dolgotrajno rehabilitacijo, kljub temu pa pogosto vodi v odvisnost in potrebo po namestitvi v institucionalno oskrbo (17, 18).

Med dejavniki tveganja za osteoporozo ločimo med genetsko pogojenimi dejavniki ter dejavniki življenjskega sloga in nekatere bolezni ter zdravila.

- Genetsko pogojeni dejavniki: ženski spol, starost: peri- in postmenopavzalno obdobje pri ženskah, etnični izvor – belci, azijski, družinska obremenjenost – diagnosticirana osteoporozo in/ali osteoporozni zlomi pri sorodnikih v prvem kolenu, (zlasti zlom kolka pri starših), drobna telesna konstitucija (ITM pod 18.5) in nizka telesna teža (manj kot 60 kg)
- Dejavniki življenjskega sloga: uživanje večjih količin kofeina, kajenje, pretirano uživanje alkohola, pomanjkanje vitamina D, pomanjkanje kalcija in telesna neaktivnost
- Bolezni (npr. revmatoidni artritis)
- Zdravila (kortikosteroidi, nekateri antiepileptiki: npr. karbamazepin, zdravila za zdravljenje raka dojke (inhibitorji aromataze) in raka prostate (antiandrogeni)

Dejavnike tveganja za osteoporozo združuje kalkulator FRAX, s pomočjo katerega lahko ocenimo tveganje za katerikoli osteoporozni zlom in zlom kolka v naslednjih desetih letih (19).

Etiološko poleg primarne osteoporozo (pomenopavzalne, senilne) poznamo tudi sekundarne oblike osteoporozo, ki so posledica drugih bolezni in stanj, ki vodijo v zmanjšanje mineralne kostne gostote (bolezni jeter in ledvic, plazmocitom, sekundarni hiperparatiroidizem...)

2.6.2 Obravnava bolnikov z osteoporozo

Postavitev diagnoze

Diagnoza osteoporozo temelji na izmerjeni mineralni kostni gostoti s pomočjo dvoenergijske absorpcijske denzitometrije (DEXA), ki je metoda primerna za diagnosticiranje osteoporozo pri pomenopavzalnih ženskah po 50. letu. Na DEXA izmerjena vrednost, ki je enaka ali manjša od -2,5 SD glede na odraslo osebo v času maksimalne kostne gostote pomeni osteoporozo. Prisotnost osteoporoznega zloma (zlom kolka ali vretenca, ki nastopi pri minimalni sili, npr. padec s stojne višine) sam po sebi pomeni hudo osteoporozo (17,18).

Zaradi izključitve morebitnih sekundarnih vzrokov osteoporozo, je potrebno pred začetkom zdravljenja opraviti preiskave za izključitev morebitne sekundarne osteoporozo. Te preiskave so: krvna slika, kalcij,

fosfat, alkalna fosfataza, kreatinin, proteinogram, alanin-amino transferaza (ALT), aspartat amino-transferaza (AST), TSH (tirotropin), pri moških še celokupni testosteron (17,18).

Zdravljenje osteoporoze

Cilj zdravljenja osteoporoze je preprečiti osteoporozne zlome (18).

Zdravljenje se sestoji iz nefarmakoloških ukrepov za zagotovitev zdravega življenjskega sloga ter zagotovitve zadostnega vnosa kalcija (vsaj 1000 mg/dan do 50. leta za ženske in moške do 70. leta ter vsaj 1200 mg/dan za ženske po 50. letu in moške po 70. letu) in vitamina D v količini 800-1000 IU dnevno.

Ob nefarmakološkem pristopu bolniki potrebujejo tudi zdravljenje z zdravili. Osnovno zdravilo za zdravljenje osteoporoze predstavljajo zdravila iz skupin bisfosfonatov, stroncijev renelat, denosumab (specifično monoklonsko zdravilo), raloksifen, hormonsko nadomestno zdravljenje ter parathormon. Odločitev za določeno zdravilo je individualna in je odvisna predvsem od starosti bolnice ter tveganja za osteoporotični zlom (17,19). V Sloveniji so v pripravi nove smernice za obravnavo bolnic z osteoporozo, ki se bodo razlikovale od prejšnjih v kriterijih za odločitev za začetek zdravljenja osteoporoze. V obstoječih smernicah je osnova za začetek zdravljenja vrednost izmerjene mineralne kostne gostote na DEXA, ki je v področju osteoporoze, nove smernice pa bodo pri odločitvi za začetek in trajanje zdravljenja upoštevale celokupno ogroženost bolnice za kakršenkoli zlom ocenjene s pomočjo FRAX oz. zlom kolka in ne le vrednost mineralne kostne gostote.

Uspeh zdravljenja osteoporoze

Uspeh zdravljenja osteoporoze merimo z ponovitvijo DEXA, tako da je med začetkom zdravljenja osteoporoze s specifičnimi zdravili minilo vsaj leto dni. Uspeh zdravljenja predstavlja povečanje mineralne kostne gostote kosti, ki je porast mineralne kostne gostote (MKG) $\geq 3\%$ (hrbtenica) in/ali $\geq 4.5\%$ (kolk). Trajanje zdravljenja osteoporoze je odvisno od bolnikove ogroženosti za zlom in vrste zdravila, ki ga bolnik prejema (17).

Zdravljenje osteoporoze v praksi pogosto ni uspešno do te mere, kot bi po raziskavah pričakovali, saj ob odsotnosti simptomov bolezni, bolniki z osteoporozo zdravil pogosto ne jemljejo tako, kot je predpisano (20).

3 Sklep

Smernice za obravnavo kroničnih bolezni so pomembno orodje, ki pomagajo k kakovostnemu in med izvajalci oskrbe poenotenem delu. Za uspeh zdravljenja pa zgolj vodenje v skladu s smernicami ni dovolj. Za uspeh zdravljenja kroničnih bolnikov je pomembno dobro sodelovanje med bolnikom in njegovo družino in zdravstvenim timom, ki za bolnika skrbi. Ozaveščen bolnik, ki pozna cilje zdravljenja in je za zdravljenje motiviran ter je skrbno voden s strani tima, bo lahko dosegel nadzor nad svojo boleznijo, se izognil zapletom zdravljenja in živel kakovostno in primerljivo dolgo življenje, kot bi ga, če ne bi imel kronične bolezni.

4 Literatura

1. Grimaldi-Bendsouda L, Begaud B, Lert F, Rouillon F, Massol J, Guillemot D et al. Benchmarking the burden of 100 diseases: results of nationwide representative survey within general practice. *BMJ* 2011; 1: e: 000215. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3221295/?tool=pubmed> Dostop: 30.6.2012.
2. Bertakis KD, Azari R. Patient-Centered care is associated with decreases health care utilisation. *J Am Board Fam Med* 2011; 24: 229-39.
3. Accetto R, Brguljan-Hitij J, Dobovišek J, Dolenc P, Salobir B. Slovenskih smernic za zdravljenje arterijske hipertenzije 2007. *Zdrav Vestn* 2008; 77: 349-63.
4. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada and the United States. *JAMA* 2003; 289: 2363-9.
5. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365: 217-23.
6. Petek Šter M, Bulc M, Accetto R, Petek D, Salobir B, Žontar T et al. Arterijska hipertenzija. Vodenja arterijske hipertenzije in ukrepanje ob njenih poslabšanjih/zapletih. <http://www.referencna-ambulanta.si/?p=985> Dostop: 30.6.2012.
7. Medvešček M, Mrevlje F, eds. Slovenske smernice za klinično obravnavo sladkorne bolezni tipa 2 pri odraslih osebah. 2.izd. Ljubljana: Diabetološko združenje Slovenije; 2011.
8. Anon. Sladkorna bolezen. Protokol vodenja kroničnega bolnika v referenčni ambulanti splošne/družinske medicine. <http://www.referencna-ambulanta.si/?p=131> Dostop: 30.6.2012.
9. Cevc M. Obvladovanje aterogene dislipidemije - kaj je novega. *Med Razgl* 2012; 51 (Suppl 1): 27-32.
10. The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *Europ Heart J* 2012; 33:635-1701.
11. Onusko E. Statins and elevated liver tests: What's the fuss? *J Fam Med* 2008; 57 (7):449-52.
12. *From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention*, Global Initiative for Asthma (GINA) 2011. Available from: <http://www.ginasthma.org/> Dostop: 30.6.2012.
13. Poplas Susič T, Vodopivec Jamšek V, Košnik M, Šuškovič S, Živčec Kalan G, Šuškovič S. Astma. Protokol vodenja kroničnega bolnika in ukrepanje ob zapletih/poslabšanjih. <http://www.referencna-ambulanta.si/?p=81>. Dostop: 30.6.2012.
14. Škrkat Kristan S, Šifrer F, Kopčavar Guček N, Osolnik K, Eržen R, Fležar M et al. Stališča do obravnave akutnega poslabšanja kronične obstruktivne pljučne bolezni (aeKOPB). *Zdrav Vestn* 2009; 78: 19-32.
15. Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. (Revised 2011). <http://www.goldcopd.org/>. Dostop: 30.6.2012.
16. Poplas Susič T, Vodopivec Jamšek V, Košnik M, Šuškovič S, Živčec Kalan G. Kronična obstruktivna pljučna bolezen (KOPB) Protokol vodenja kroničnega bolnika na primarnem nivoju in ukrepanje ob zapletih/poslabšanjih. <http://www.referencna-ambulanta.si/?p=85> Dostop: 30.6.2012.
17. Kanis N, Burlet C, Cooper P, Delmas JY, Reginster F, Borgstrom R, Rizzoli R. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2008; 19: 399-428.
18. Kocijančič A. Smernice za odkrivanje in zdravljenje osteoporoze. *Zdrav Vestn* 2002; 71: 571-3.
19. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey EV. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int*. 2008; 19: 385-397..
20. Petek Šter M. Adherenca pri zdravljenju kroničnih bolnikov. *Med Razgl* 2010; 49: S157-S161.

Od kontroliranih kliničnih raziskav do na dokazih temelječega zdravljenja z zdravili

From controlled clinical trials to evidence-based pharmacotherapy

Iztok Grabnar

Povzetek: Članek predstavlja uvod v z dokazi podprto medicino. Predstavljena so načela za oceno veljavnosti klinične študije in presojo njenega praktičnega pomena. Opisan je pomen randomizacije in slepenja in postopek izračuna relativnega zmanjšanja tveganja, absolutnega zmanjšanja tveganja in potrebnega števila zdravljenih. Sposobnost kritične presoje klinične študije predstavlja osnovo za vseživljenjsko izobraževanje in boljše oskrbo bolnikov.

Ključne besede: z dokazi podprta medicina, kritična presoja, relativno zmanjšanje tveganja, potrebno število zdravljenih

Abstract: This article provides an introductory to evidence-based medicine. The process of assessing the validity of a clinical study and determining its importance is reviewed. To determine a study validity the concepts of randomization and blinding are discussed. Instruction on calculating relative risk reduction, absolute risk reduction, and number needed to treat is provided. The skills learned from appraising a clinical trial provides a basis for life-long learning and improved patient care.

Key words: evidence-based medicine, critical appraisal, relative risk reduction, number needed to treat

1 Uvod

Za današnje dobo je značilna velika količina informacij, ki je poplavila vsa področja človekovega delovanja, še posebej pa to velja za področje zdravstva. Informacijski tsunami na področju biomedicinskih znanosti lahko prikažemo s primerom poizvedbe po člankih, ki so izšli med 1. in 30. junijem 2012, v podatkovni zbirki Medline. Število biomedicinskih raziskav, ki so bile objavljene v znanstvenih revijah in potem v večini primerov dostopne tudi preko svetovnega spleta, 106.824, je res osupljivo. Pri taki produkciji biomedicinske literature je postalo temeljno vprašanje ali so naši nasveti bolniku in zdravljenje, ki mu ga nudimo, danes res optimalni.

To temeljno vprašanje rešuje z dokazi podprta medicina (ang. evidence-based medicine, EBM), ki jo lahko opredelimo kot vestno, nedvoumno in razumno uporabo trenutno najboljših izsledkov v odločanju o medicinski oskrbi posameznega bolnika, upoštevajoč njegove osebne vrednote in vse okoliščine (1). Zanimanje za EBM narašča vse od leta 1992, ko je delovna skupina za EBM tako poimenovala takšen način kliničnega dela (2). Dvajset let za tem nam da poizvedba v Medline z iskalnim profilom »evidence-based medicine« OR »EBM« kar 80.462 zadetkov. Ta porast literature s področja EBM je posledica večih vzokov. Prvi je nedvomno ta, da danes potrebujemo vsakodnevno množico informacij tako za diagnozo, prognozo in zdravljenje, kot tudi za preventivo bolezni. Z učbeniki si pri tem

lahko pomagamo zelo redko, predvsem pri iskanju odgovorov na osnovna vprašanja iz anatomije, fiziologije in patologije. Ti tradicionalni viri informacij so običajno neustrezni, bodisi zato ker so pomanjkljivi, zastareli in neučinkoviti, ali preobsežni, da bi bili uporabni. Nadalje, s pridobivanjem kliničnih izkušenj postajajo zdravstveni delavci vsemanj odvisni od formalnega znanja, ki so ga pridobili na fakultetah. S krepitvijo izkušenj pa se na drugi strani pogosto zmanjšuje aktualno znanje o boleznih in o možnostih njihovega zdravljenja. Nenazadnje je pomemben dejavnik tudi čas, ki ga ima na voljo zdravnik za obravnavo posameznega pacienta, ali farmacevt v lekarni za obravnavo posameznega recepta.

V tem prispevku bom opisal nekaj elementov kritične presoje medicinske literature, ki so bistveni za EBM pri zdravljenju z zdravili. Podrobnejši pregled splošnih načel EBM, njene klinične uporabe in kritike si bralci lahko ogledajo drugje (3, 4).

2 Na dokazih temelječe zdravljenje z zdravili v praksi

Pri zdravljenju z zdravili lahko uporabimo splošna načela za učinkovito uporabo EBM v praksi, ki zahtevajo:

1. Oblikovanje kliničnega vprašanja.

2. Iskanje dokazov.
3. Kritična presoja.
4. Integracija kritične presoje z osebnimi izkušnjami in značilnostmi bolnika.
5. Ovrednotenje in izboljšanje učinkovitosti pri izvedbi zgornjih štirih korakov (1).

EBM se začne, ko se srečamo z bolnikom. Pri tem se pojavijo vprašanja povezana z diagnozo, prognozo, zdravljenjem, škodljivostjo in preventivo, na katera moramo poiskati odgovore, da mu lahko nudimo najboljšo oskrbo. Pomembno je, da so ta klinična vprašanja oblikovana tako, da omogočajo jasne odgovore. Ločimo lahko dve vrsti kliničnih vprašanj. Splošna klinična vprašanja iščejo splošno znanje o bolezni ali stanju in imajo dva dela:

1. Koren vprašanja (kdo, kaj, kdaj, kje, zakaj, kako).
2. Bolezen, diagnostični test, ali zdravljenje.

Primer splošnega kliničnega vprašanja je: »Zakaj hiperholesterolemija poveča tveganje za miokardni infarkt?«

Specifična klinična vprašanja pa iščejo odgovore, ki so potrebni za takojšnje klinične odločitve. Ta vprašanja imajo štiri dele:

1. Pacient ali problem (ang. **P**atient, **P**roblem) – Opredelimo, kdo je bolnik, ali kaj je problem.
2. Intervencija ali poseg (ang. **I**ntervention), lahko tudi izpostavitve (ang. **E**xposure), če nas zanima škodljivost diagnostičnega testa, zdravljenja ali drugega zdravstvenega postopka.
3. Primerjava (ang. **C**omparison) – Z drugim in tretjim delom opredelimo, katere načine zdravljenja bomo primerjali med seboj.
4. Klinični izid (ang. **O**utcome) – Opredelimo posledice posega za bolnika.

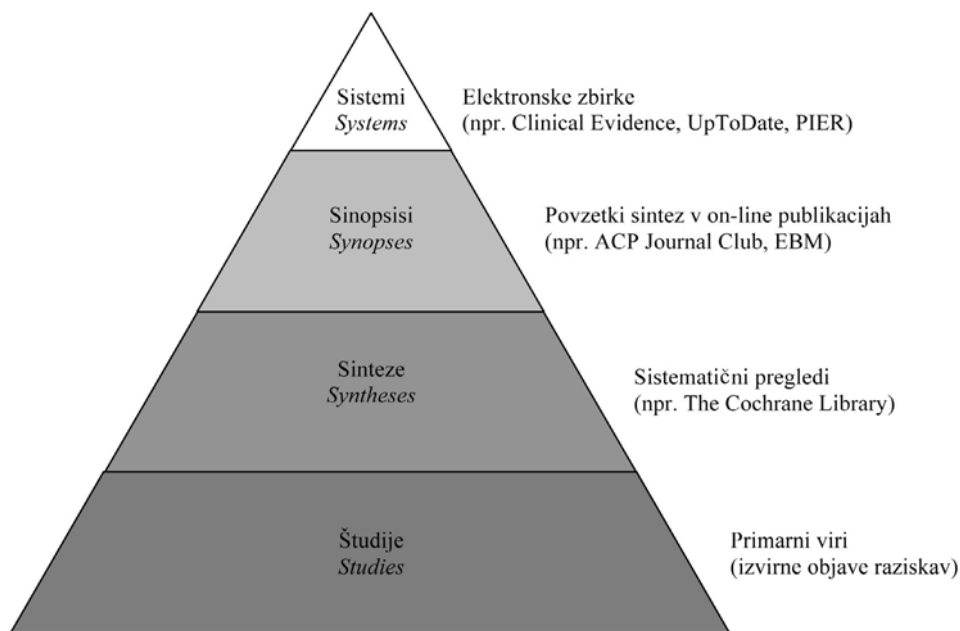
Specifično klinično vprašanje mora biti oblikovano tako, da je mogoče najti nanj odgovor v medicinski literaturi. Zelo pomembno je, da ima vprašanje »piko«, to je, da so v njem jasno opredeljeni vsi štirje deli (P, I, C in O), saj

to olajša iskanje dokazov in izbiro tistih, ki so najpomembnejši za oblikovanje odgovora. Primer specifičnega kliničnega vprašanja je: »Ali pri odraslem s hiperholesterolemijo zdravljenje s statini zniža tveganje za miokardni infarkt v primerjavi z dieto z nizko vsebnostjo maščob in holesterola?«. Število specifičnih kliničnih vprašanj je pogosto zelo veliko in čas, ki ga imamo na voljo ne omogoča iskanje vseh odgovorov. Pri odločitvi kateremu vprašanju bomo dali prednost si lahko pomagamo s kriteriji Strausa in sodelavcev (1): katero vprašanje je za bolnika trenutno najpomembnejše, ali je na vprašanje mogoče odgovoriti v času, ki ga imamo na voljo, katero vprašanje je najbolj zanimivo, s katerim vprašanjem se bomo najverjetneje še večkrat srečali. Oblikovanje jasnih kliničnih vprašanj omogoča, da se osredotočimo na najpomembnejše probleme, hkrati pa je tudi koristna vaja s katero lahko izboljšamo komunikacijo s kolegi in bolniki in razvijemo veščine, ki so pomembne za vseživljenjsko učenje.

3 Iskanje dokazov

Ko smo oblikovali jasno klinično vprašanje, moramo v literaturi poiskati odgovore. Učinkovit način iskanja dokazov je uporaba 4S hierarhične strukture (Slika 1) (1).

4S hierarhično strukturo sestavljajo sistemi, sinopsisi, sinteze in študije. Najvišji nivo imajo izsledki z vrha piramide, zato začnemo z iskanjem v sistemih in z iskanjem nadaljujemo na nižjih nivojih le, če je potrebno. Idealni sistem na zgoščen način povzema izsledke, ki so potrebni za oblikovanje odgovora na katerokoli klinično vprašanje. Izsledki so dostopni on-line, v obliki, ki je primerna za reševanje konkretnih problemov ob bolniku. Nekateri najpogosteje uporabljeni sistemi so BMJ Clinical Evidence (<http://www.clinicalevidence.com>), UpToDate (<http://www.uptodate.com>) in PIER: The Physician's Information and Education Resource (<http://pier.acponline.org>).



Slika 1: Prikaz 4S hierarhije (sistemi, sinopsisi, sinteze in študije) iskanja dokazov za odgovor na klinično vprašanje.

Figure 1: A presentation of the 4S hierarchy (systems, synopses, syntheses, and studies) of searching the evidence for an answer to a clinical question.

Sinopsisi so kratki, na izsledkih temelječi povzetki sintez izvernih kliničnih raziskav, npr. ACP (American College of Physicians) Journal Club (<http://acpjonline.org/>) in EBM (<http://ebm.bmj.com>). Dober sinopsis vsebuje le informacije, ki so potrebne za klinično odločitev.

Na naslednjem nivoju so izsledki iz sintez ali sistematičnih pregledov literature, npr. The Cochrane Library (<http://www.cochrane.org/>), ki je najbolj razširjena. Kljub temu, da je sistematični pregled na voljo, pa se moramo pri oblikovanju odgovora na klinično vprašanje zavedati časovnega zamika med samo izvedbo neke klinične raziskave in potem izvirno objavo njenih rezultatov ter objavo sistematičnega pregleda literature.

Zgornji trije nivoji 4S hierarhije iskanja izsledkov predstavljajo skupno delo informatikov, knjižničarjev, zdravnikov in epidemiologov, ki medicinsko literaturo skrbno pregledajo in izberejo samo metodološko najmočnejše in klinično najpomembnejše študije, ki opravijo strogi postopek validacije (3). Baze teh virov so pripravljene tako, da se lahko redno obnavljajo in je iskanje po njih čim lažje.

Rezultate kliničnih raziskav iz izvernih objav pogosto ne moremo ekstrapolirati na konkretnega bolnika, saj je načrt raziskave običajno zelo različen od našega kliničnega vprašanja. Po primarnih virih zato običajno iščemo le v primerih, ko ne najdemo odgovora v drugih virih. Najbolj razširjena je bibliografska zbirka Medline, za katero skrbi Nacionalna medicinska knjižnica ZDA in je prosto dostopna preko spleta (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>).

4 Kritična presoja dokazov

Kritično presojo dokazov lahko definiramo kot strategijo vrednotenja dokazov s katero določimo njihove dobre in slabe strani ter implikacije za klinično prakso in raziskave (3). Težo sklepov iz študije pri tem razvrstimo glede na vrsto študije iz katere izhajajo. Največjo težo imajo randomizirane klinične raziskave (RCT), ki jih bomo nekoliko podrobneje razčlenili v nadaljevanju. Kljub temu, da so sistemi, sinopsisi in sinteze pri praksi EBM pomembnejši, se moramo zavedati, da je njihova zanesljivost omejena z zanesljivostjo posameznih študij. Poznavanje osnov kritične presoje dokazov je zato nujno tudi za oceno zanesljivosti sistematičnih pregledov literature.

Kritične presoje dokazov se lahko lotimo v treh korakih:

1. Ali so rezultati študije veljavni?
2. Kakšni so rezultati?
3. Kako rezultate študije uporabiti pri obravnavi konkretnega bolnika?

5 Ocena veljavnosti rezultatov študije

Veljavnost rezultatov študije preverimo tako, da ocenimo ali so nanje lahko vplivali poznani ali nepoznani vzroki pristranskosti. Pristranskost lahko ugotovimo z iskanjem odgovorov na naslednja vprašanja.

1. Ali je bil izbor bolnikov v testno in kontrolno skupino slučajen?

Za veljavnost rezultatov je randomizacija bistvenega pomena (5). Randomizacija nam zagotavlja, da je pri vsakem bolniku, ki je vključen v raziskavo, verjetnost, da bo izbran v testno skupino enaka verjetnosti izbire v kontrolno skupino. Omogoča tudi generalizacijo rezultatov raziskave na

večjo populacijo bolnikov. Randomizacija je lahko zelo enostavna, kot je na primer metanje kovanca ali uporaba generatorja naključnih števil.

Če ne najdemo ustrezne RCT, seveda pregledamo tudi rezultate nerandomiziranih raziskav. Zavedati pa se moramo, da z opazovalnimi raziskavami (npr. študije primera s kontrolo in kohortne študije) ne moremo ugotoviti vzročnosti temveč v večini primerov le povezanost med posegom in izidom (6).

2. Kakšen delež bolnikov ni zaključil raziskave?

Pomembno je, da klinični raziskovalci ob rezultatih raziskave podajo tudi jasno bilanco med bolniki, ki so bili vključeni v raziskavo in bolniki, ki so raziskavo zaključili. Velik izpad bolnikov (ang. dropout) je lahko vzrok za pristranskost, saj večji izpad hudo bolnih oseb iz kontrolne skupine kot iz testne skupine lahko pomembno vpliva na rezultat raziskave.

Pri analizi rezultatov moramo upoštevati vse osebe, tako kot so bile randomizirane. Tovrstno analizo imenujemo tudi analiza glede na namen zdravljenja (ang. intention-to-treat, ITT). S tako analizo, za razliko od analize po protokolu (ang. per-protocol), ohranimo randomizacijo, vpliv poznanih in nepoznanih dejavnikov na izid zdravljenja pa je v testni in kontrolni skupini enak.

3. Ali je raziskava slepa?

Pomembno je, da tako bolniki, kot tudi izvajalci raziskave na kliniki in raziskovalci ne vedo v katero skupino (testno ali kontrolno) je vključen posamezen bolnik. Bolniki se lahko odzivajo drugače, če vedo, da so vključeni v testno ali kontrolno skupino, hkrati pa tudi zdravniki lahko hote ali nehote bolnike v testni skupini obravnavajo drugače od tistih v kontrolni skupini. Oboje je lahko vzrok za pristranskost. Najbolj zaželeno so zato dvojno slepe raziskave. Te pa včasih zaradi narave posega (npr. kirurški poseg) niso izvedljive. V takih primerih je smiselno, da razvrstitev bolnika v testno ali kontrolno skupino ostane prikrita primarnim raziskovalcem pri oceni izida posega.

4. Ali sta testna in kontrolna skupina primerljivi ob začetku raziskave?

Opis demografskih značilnosti bolnikov je običajno predstavljen v prvi preglednici objavljene klinične študije. Ker skoraj vedno obstajajo neki dejavniki, ki lahko vplivajo na izid zdravljenja, je pomembno, da so ti enakomerno porazdeljeni med testno in kontrolno skupino. Velika razlika v starosti ali pogostnosti neke sočasne bolezni med testno in kontrolno skupino je zopet lahko vzrok za pristranskost. Primerljivost testne in kontrolne skupine ni vedno zagotovljena z randomizacijo, zlasti pri manjših raziskavah.

5. Ali sta bili v raziskavi testna in kontrolna skupina obravnavani enako?

Pomembno je, da so bolniki v testni in kontrolni skupini obravnavani enako v vseh pogledih. Če so pregledi bolnikov v kontrolni skupini pogostejši kot v testni skupini, lahko to razkrije razvrstitev posameznega bolnika (raziskava ni slepa), hkrati pa imajo v tem primeru bolniki v kontrolni skupini tudi več priložnosti za poročanje o neželenih učinkih, kar je ponovno lahko vzrok za pristranskost.

6 Ocena učinka zdravljenja

V večini primerov so izidi kliničnih raziskav dihonomni (npr. smrt da/ne, srčno žilni dogodki da/ne,...). V tem primeru lahko primerjamo pogostnost izida v testni (ang. experimental event rate, EER) in kontrolni skupini (ang. control event rate, CER). CER torej predstavlja osnovno verjetnost izida, to

Tabela 1: Matematične formule za izračun učinka v kontroliranih kliničnih študijah in kohortnih študijah.

Table 1: Simple calculations used to analyse the results of controlled clinical trials and cohort studies.

| Zdravljenje <i>Treatment</i> | Izid Outcome (Število bolnikov <i>Number of patients</i>) | | |
|---|--|-------------------|-------------------|
| | Da Yes | Ne No | Skupaj Sum |
| Da (Testna skupina) <i>Yes (Test group)</i> | n_{11} | n_{12} | $n_{11} + n_{12}$ |
| Ne (Kontrolna skupina) <i>No (Control group)</i> | n_{21} | n_{22} | $n_{21} + n_{22}$ |
| Skupaj Sum | $n_{11} + n_{21}$ | $n_{12} + n_{22}$ | n |
| Izračun učinka zdravljenja | | | |
| Tveganje v kontrolni skupini <i>Control event rate</i> | $CER = n_{21} / (n_{21} + n_{22})$ | | |
| Tveganje v testni skupini <i>Experimental event rate</i> | $EER = n_{11} / (n_{11} + n_{12})$ | | |
| Absolutno zmanjšanje tveganja <i>Absolute risk reduction</i> | $ARR = CER - EER = n_{21} / (n_{21} + n_{22}) - n_{11} / (n_{11} + n_{12})$ | | |
| Relativno tveganje <i>Relative risk</i> | $RR = EER / CER = [n_{11} / (n_{11} + n_{12})] / [n_{21} / (n_{21} + n_{22})]$ | | |
| Relativno zmanjšanje tveganja <i>Relative risk reduction</i> | $RRR = (CER - EER) / CER = \frac{n_{21} / (n_{21} + n_{22}) - n_{11} / (n_{11} + n_{12})}{n_{21} / (n_{21} + n_{22})}$ | | |
| Potrebno število zdravljenih <i>Number needed to treat</i> | $NNT = 1 / ARR = \frac{1}{n_{21} / (n_{21} + n_{22}) - n_{11} / (n_{11} + n_{12})}$ | | |

je tveganje, pri določenih pogojih vključitve in ne vključitve v raziskavo (Tabela 1). V naslednjem koraku primerjamo med seboj tveganje v testni in kontrolni skupini. Prva možnost je razlika med tveganjem v kontrolni in testni skupini, ki predstavlja absolutno zmanjšanje tveganja (ang. absolute risk reduction, ARR). Težava z razliko pa je v tem, da pri redkih pojavih ne pove veliko. Ker je v kliničnih raziskavah verjetnost izida običajno nizka, se za primerjavo tveganj zato pogosteje uporablja relativno tveganje (ang. relative risk, RR). RR seveda ni nič drugega kot razmerje dveh tveganj ($RR = EER / CER$). Če je tveganje v obeh skupinah enako, je RR enak 1, sicer pa tem bolj daleč stran od 1, čim večja je razlika med skupinama. Včasih pa so rezultati predstavljeni z relativnim zmanjšanjem tveganja (ang. relative risk reduction, RRR) (Tabela 1).

Sedaj si zamislimo, da smo ravnokar odkrili, da imamo nek dejavnik tveganja za srčnožilne bolezni (npr. povišano vrednost LDL holesterola). Obstaja zdravilo, ki zniža tveganje tega dejavnika, pogostnost neželenih učinkov pa je razmeroma majhna. Ali bi jemali to zdravilo, če je njegov učinek značilen v primerjavi s placebom v RCT in če:

1. Bolniki, ki so dobivali to zdravilo 5 let so imeli 34% manj srčnih infarktov, kot bolniki, ki so dobivali placebo. Ali:
2. 2,7% bolnikov, ki so dobivali to zdravilo je imelo srčni infarkt, v primerjavi s 4,1% bolnikov, ki so dobivali placebo. Razlika v pogostnosti srčnega infarkta je torej 1,4%. Ali:
3. Če s tem zdravilom zdravimo 71 bolnikov, pri enem v petih letih preprečimo srčni infarkt. Seveda pri tem ne vemo vnaprej, kateri bolnik je to.

Kako ste se odločili sedaj ni pomembno, pomembno pa je, da ste se pri vseh treh scenarijih odločili enako. Sicer so vas prevarali s številkami. Vsi trije scenariji namreč opisujejo rezultate iste klinične raziskave na tri različne načine (7, 8).

Sedaj si pogledjmo rezultate te klinične raziskave (9) nekoliko podrobneje. Raziskava je trajala 5 let. Verjetnost srčnožilnega dogodka (tveganje) v skupini, ki je dobivala placebo, je bila 4,1%, v skupini, ki je dobivala gemfibrozil pa 2,7%. CER je torej 4,1%, EER pa 2,7%. Z enačbami iz Tabele 1 lahko izračunamo RR (66%) in RRR (34%). Kljub temu, da sta ti številki kar impresivni, saj nakazujeta na razmeroma velik učinek zdravljenja, bralcu ne posredujeta popolne informacije, če ta ne pozna osnovnega tveganja, to je CER. Samo z RR in RRR ne moremo ločiti velikega učinka zdravljenja od majhnega. Pri 100-krat manjših vrednostih CER (0,027%) in EER (0,041%) namreč dobimo enak RR in RRR. Ker je osnovno tveganje (CER) v tem primeru majhno ima dodatno znižanje tveganja v tem primeru zelo majhen klinični pomen. RR in RRR sta zato le malo uporabna v klinični praksi. Nasprotno, pa je v absolutnem zmanjšanju tveganja (ARR) zajeto tudi osnovno tveganje. V našem primeru je ARR 1,4%, kar lahko zdravnika prepriča v bistveno drugačno odločitev kot podatek, da je RR 66% ali RRR 34%. Večina med nami pa si vrednost ARR težko predstavlja. Pomembno je tudi, da razloge za naše odločitve znamo razložiti bolniku. V tem primeru si lahko pomagamo s potrebnim številom zdravljenih (ang. number needed to treat, NNT). NNT je enostavno inverzna vrednost ARR, v našem primeru je 71. Z gemfibrozilom moramo torej zdraviti 71 bolnikov s povišanim LDL- holesterolom, da v petih letih pri enem preprečimo srčnožilni dogodek.

Sedaj se moramo le še odločiti ali je NNT 71 dovolj majhen. To lahko naredimo v primerjavi z NNT drugih intervencij s podobnim trajanjem. V obzir pa moramo seveda vzeti tudi bolezen in resnost izida. Če smo na primer pripravljeni začeti enoletno zdravljenje pljučnega raka pri NNT 100, bomo pri isti vrednosti NNT antibiotičnega zdravljenja blage okužbe zgornjih dihal verjetno mnogo bolj zadržani, če zdravljenje skrajša simptomatično fazo bolezni za 1 do 2 dneva.

Na podoben način lahko ovrednotimo tudi neželene učinke zdravljenja. Izid je v tem primeru neželeni učinek. Ker je EER sedaj večji kot CER, ARR zamenjamo z ARI (absolutno povečanje tveganja, ang. absolute risk increase), RRR z RRI (ang. relative risk increase) NNT pa z NNH (ang. number needed to harm). NNH torej predstavlja število bolnikov, ki jih je potrebno zdraviti, da pride do enega neželenega učinka. Pomembna pa je še ena razlika. Neželene učinke zdravil pogosto raziskujemo s študijami primera s kontrolo. Ker verjetnosti pojava neželenega učinka v tem primeru ne moremo oceniti, rezultate običajno podamo kot razmerje obetov (ang. odds ratio). Relacija med razmerjem obetov in relativnim tveganjem je predstavljena drugje (10).

7 Natančnost ocene učinka zdravljenja

Ko izračunamo učinek zdravljenja (CER, EER, RRR, RR, ARR, ali NNT) ta predstavlja neko oceno teoretične prave vrednosti. Želimo si seveda, da bi bile naše ocene pravim vrednostim čim bližje. Natančnost ocene lahko podamo z intervalom zaupanja, običajno 95% (95% interval zaupanja, ang. 95% confidence interval, CI). Tega lahko interpretiramo kot območje znotraj katerega je prava vrednost s 95% verjetnostjo. Ožji kot je interval zaupanja, bolj natančna je naša ocena. Kljub temu, da v statistiki s P vrednostjo opredelimo značilnost (npr. $P < 0,05$), pa z njo ne moremo opisati niti ocene velikosti učinka, niti njene natančnosti.

8 Namesto razpravljanja

Ocena praktične uporabnosti rezultatov klinične študije je pomemben korak k EBM, ki ga avtorji raziskav pogosto zanemarjajo, premajhno

pozornost pa ji namenjajo tudi uredniki revij v postopkih recenzije. Kot smo že omenili, prva preglednica v večini objavljenih kliničnih študij predstavlja demografske značilnosti bolnikov. Iz nje torej lahko bralec hitro oceni ali so rezultati prenosljivi na »realne« bolnike v klinični praksi. Pri generalizaciji rezultatov za klinično prakso pa ne smemo zgolj enostavno slediti kriterijem vključitve in nevključitve. Bolje se je vprašati ali se naš bolnik v čem tako razlikuje, da to ne omogoča uporabe izsledkov iz študije. Poleg ocene koristi in tveganja pa je pomembno vzeti v obzir tudi bolnikove osebne občutke, želje in nazore. Za nekatere namreč predstavlja vsakodnevno jemanje tablet preostanek življenja večje tveganje kot, če se sploh ne zdravi. Pri končni odločitvi o zdravljenju ima zato pomembno vlogo zdrav razum.

9 Literatura

1. Straus SE, Richardson WS, Glasziou P, Haynes RB. Evidence-Based Medicine: How to Practice and Teach EBM. 3rd ed. London: BMJ Books; 2005.
2. Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence-based medicine: a new approach to teaching the practice of medicine. JAMA 1992; 268: 2420-2425.
3. Čuk A. Na izsledkih temelječa medicina – I. Splošna načela. Zdrav Vestn 2003; 72: 695-699.
4. Čuk A. Na izsledkih temelječa medicina – II. Klinična uporaba in kritike. Zdrav Vestn 2004; 73: 19-23.
5. Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ; Evidence-Based Medicine Working Group. Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. A. Are the results of the study valid? JAMA 1993; 270: 2598-2602.
6. Rothman KJ, Greenland S. Causation and causal inference. In: Rothman KJ, Greenland S, eds. Modern Epidemiology. 2nd ed. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven; 1998: 7-28.
7. Bucher HC, Weinbacher M, Gyr K. Influence of method of reporting study results on decision of physician to prescribe drugs to lower cholesterol concentration. BMJ 1994; 309: 761-4.
8. Hux JE, Naylor CD. Communicating the benefits of chronic preventive therapy: does the format of efficacy data determine patients' acceptance of treatment? Med Decis Making 1995; 15: 152-157.
9. Heikki Frick M, Elo O, Haapa K, et al. Helsinki Heart Study: Primary prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. N Engl J Med 1987; 317: 1237-45.
10. Stare J. Relativno tveganje in razmerje obetov. Zdrav Vestn 1998; 67: 297-299.

Priporočila za zagotavljanje kakovosti prehranskih dopolnil

Recommendations for the quality assurance of food supplements

Igor Pravst, Urška Blaznik, Aleš Krbavčič, Samo Kreft, Anita Kušar, Elizabeta Mičović, Barbara Razinger, Marjeta Recek, Jona Repe, Irena Rogelj, Vekoslava Stibilj

Povzetek: Prehranska dopolnila so živila, namenjena dopolnjevanju običajne prehrane. So koncentrirani viri posameznih ali kombiniranih hranil ali drugih snovi s hranilnim ali drugim fiziološkim učinkom in so običajno na tržišču v obliki kapsul, pastil, tablet in drugih podobnih oblikah, kot prašek v vrečkah, tekočina v ampulah, v kapalnih stekleničkah in v drugih podobnih oblikah, ki so pripravljene tako, da se prehranska dopolnila lahko uživa v odmerjenih, majhnih količinskih enotah. Prehransko dopolnilo mora biti varno za uporabo, označeno in predstavljeno mora biti tako, da ne zavaja potrošnika, njegova sestava pa mora ustrezati označbi do konca roka uporabnosti proizvoda, hranjenega po navodilih proizvajalca. Ta priporočila predstavljajo pomoč nosilcem dejavnosti pri zagotavljanju kakovosti prehranskih dopolnil in izhodišče za ocenjevanje kakovosti prehranskih dopolnil na tržišču.

Ključne besede: prehranska dopolnila, kakovost, varnost, preverjeno prehransko dopolnilo

Abstract: Food supplements are foods, intended to supplement the normal diet. They are concentrated sources of individual or combined nutrients or other substances with nutritional or other physiological effects and are usually on the market in the form of capsules, tablets, pills and other similar forms such as powder in sachets, liquid in ampoules, drop dispensing bottles and other similar forms designed to be used in measured small unit quantities. Dietary supplements should be safe to use, marketed and presented in a way not to mislead the consumer, their composition must correspond to the label until the end of product shelf life when stored according to the manufacturer's instructions. These recommendations provide assistance to operators in providing quality of food supplements, and a basis for assessing the quality of dietary supplements on the market.

Key words: food supplements, dietary supplements, quality, safety, verified food supplement

Uporabljene okrajšave:

| | |
|---------|---|
| AOAC | Association of Analytical Communities - Association of official analytical chemists |
| AOCS | American Oil Chemists' Society |
| EFSA | Evropska agencija za varno hrano |
| ES | Evropska skupnost |
| GC | Plinska kromatografija |
| HPLC | Visokozmogljiva tekočinska kromatografija |
| IVZ | Inštitut za varovanje zdravja RS |
| JAZMP | Javna agencija RS za zdravila in pripomočke |
| LC | Tekočinska kromatografija |
| PDV/RDA | priporočen dnevni vnos |
| USP | United States Pharmacopeial Convention |
| USP DSC | USP Dietary Supplements Compendium 2012 |
| SKPD | Strokovna skupina za kakovost prehranskih dopolnil, Inštitut za nutricionistiko |
| 10-HDA | 10-hidroksi-2-dekonojska kislina |

1 Varnost

Prehransko dopolnilo mora biti varno za uporabo z vidika sestave in primerno označeno ter predstavljeno potrošniku. Varno uporabo prehranskih dopolnil med drugim omogoča tudi ustrezno označevanje, ki je podrobneje predstavljeno v naslednjem poglavju. Neustrezna označba izdelka lahko predstavlja tveganje za uporabnika, še posebej v primerih, ko niso navedene vse sestavine proizvoda (vključno z navedbo vseh možno prisotnih alergenih snovi), rok uporabnosti, kot to določajo predpisi, in predpisana opozorila. Poleg z zakonom predpisanih opozoril in navedb mora označba prehranskega dopolnila navajati morebitna druga opozorila za potrošnika (npr. če obstajajo posebne skupine, ki naj se proizvodu izogibajo ipd.). Izdelek mora ustrezati mikrobiološkim merilom za živila, ne sme presegati mejnih vrednosti onesnaževal, ne sme vsebovati nedovoljenih novih živil, nedovoljenih aditivov oz. aditivov v koncentracijah, višjih od dovoljenih.

doc. dr. Igor Pravst, univ. dipl. kem., Inštitut za nutricionistiko
Urška Blaznik, univ. dipl. kem., Inštitut za varovanje zdravja RS
prof. dr. Aleš Krbavčič, mag. farm., Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo
prof. dr. Samo Kreft, mag. farm., Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo
dr. Anita Kušar, univ. dipl. inž. agr., Inštitut za nutricionistiko
dr. Elizabeta Mičović, univ. dipl. inž. živ. tehnol., Ministrstvo za kmetijstvo in okolje
mag. Barbara Razinger, mag. farm., Javna agencija RS za zdravila in medicinske pripomočke
dr. Marjeta Recek, univ. dipl. inž. živ. tehnol., Ministrstvo za zdravje
Jona Repe, univ. dipl. kem., Inštitut za nutricionistiko, Inštitut za varovanje zdravja RS
prof. dr. Irena Rogelj, univ. dipl. inž. živ. tehnol., Univerza v Ljubljani, Biotehniška fakulteta
prof. dr. Vekoslava Stibilj, univ. dipl. kem., Institut Jožef Stefan

Nekatere neskladnosti na označbah sicer ne povzročajo neposrednega tveganja za zdravje potrošnika, mu pa lahko kratijo pravico do obveščenosti ali pa predstavljajo tveganje, da bi bil potrošnik lahko zaveden oz. da bi proizvod nepravilno uporabljal.

1.1 Mikrobiološka ustreznost

Pri preverjanju mikrobiološke ustreznosti se upošteva Uredba Komisije (ES) št. 2073/2005 o mikrobioloških merilih za živila (s spremembami in dopolnitvami) (1). Mikrobiološko ustreznost je smotno preverjati predvsem pri nepasteriziranih rastlinskih pripravkih (npr. sirupih) namenjenih neposrednemu uživanju ter pri drugih proizvodih, ki so mikrobiološko nestabilni.

1.2 Onesnaževala in ostanki pesticidov

Onesnaževalo je snov, ki ni namerno dodana hrani in je v njej kot posledica proizvodnje (vključno s postopki v poljedelstvu, živiloreji in veterinarski medicini), izdelave, predelave, priprave, obdelave, predstavljanja, pakiranja, prevoza ali shranjevanja take hrane ali kot posledica onesnaženosti okolja. Tujki v tej definiciji sicer niso zajeti.

Pri preverjanju ustreznosti prehranskih dopolnil glede prisotnih onesnaževal se uporablja Uredbo Sveta (EC) št. 315/93 o postopkih skupnosti glede onesnaževal v živilih (2) in kasneje sprejeto Uredbo Komisije (ES) št. 1881/2006 o določitvi mejnih vrednosti nekaterih onesnaževal v živilih (s spremembami in dopolnitvami) (3). Predpisane mejne vrednosti izbranih onesnaževal so navedene v Preglednici I.

Preglednica I: *Mejne vrednosti izbranih onesnaževal v prehranskih dopolnilih (3)*

Table I: *Upper levels of selected contaminants in food supplements (3)*

| Onesnaževalo | Mejne vrednosti (mg/kg mokre mase) ^a |
|-----------------|---|
| <i>Kovine:</i> | |
| • Svinec | 3,0 |
| • Kadmij | 1,0 (3,0) ^b |
| • Živo srebro | 0,10 |
| <i>Drugo:</i> | |
| • Benzo(a)piren | 2,0 ^c |

Opombe: ^aMejne vrednosti se uporablja za prehranska dopolnila, kot se prodajajo. ^bPrehranska dopolnila, ki so sestavljena izključno ali pretežno iz posušenih alg ali proizvodov, pridobljenih iz alg. ^cPrehranska dopolnila iz olj in maščob.

Če se v prehranskem dopolnilu ugotovi prisotnost drugega onesnaževala, zanj pa ni predpisane mejne vrednosti, mora imeti nosilec dejavnosti za tako prehransko dopolnilo izdelano strokovno oceno tveganja za zdravje ljudi.

V primerih, ko gre za prehranska dopolnila s sestavinami rastlinskega ali živalskega izvora, se uporablja tudi Uredba Evropskega parlamenta in Sveta (ES) št. 396/2005 o mejnih vrednostih ostankov pesticidov v ali na hrani in krmi rastlinskega in živalskega izvora (s spremembami in dopolnitvami) (4). Pesticide se uporablja na rastlinah z namenom zaščite pred škodljivci in boleznimi. Možna posledica te uporabe je prisotnost ostankov pesticidov v končnih proizvodih. Potrebno je zagotoviti, da se ti ostanki ne nahajajo v prehranskih dopolnilih v količinah, ki bi lahko predstavljale tveganje za zdravje potrošnikov.

1.3 Aditivi in nosilci

Aditiv je snov, ki se običajno ne uporablja oziroma ne uživa kot živilo in ne predstavlja običajne, tipične sestavine živila, ne glede na to, ali ima hranilno vrednost, se pa namensko dodaja živilu iz tehnoloških razlogov v proizvodnji, predelavi, obdelavi, pakiranju, transportu, hrambi in se zato nahaja v živilu ali v stranskem proizvodu živila in s tem posredno ali neposredno postane sestavina živila. Nasprotno so nosilci snovi, ki se dodajajo z namenom lajšanja ravnanja s proizvodnimi surovinami ali lajšanjem uporabe proizvoda, vendar pa ne spreminjajo funkcij sestavin in nimajo tehnoloških učinkov. Običajno se uporabljajo za raztapljanje ali drugo fizikalno spremembo sestavin živil. Med nosilce sodijo tudi topila.

Pri preverjanju ustreznosti prehranskih dopolnil glede vsebovanih aditivov se upošteva Uredba (ES) št. 1333/2008 Evropskega parlamenta in Sveta o aditivih za živila (s spremembami in dopolnitvami) (5), vključno s Seznamom Skupnosti aditivov za živila, odobrenih za uporabo v aditivih za živila, encimih za živila in aromah za živila, ter pogoji uporabe.

Seznam Skupnosti aditivov za živila in nosilcev je razdeljen na

- Del 1: Nosilci v aditivih za živila
- Del 2: Aditivi za živila, razen nosilcev v aditivih za živila
- Del 3: Aditivi za živila, vključno z nosilci v encimih za živila
- Del 4: Aditivi za živila, vključno z nosilci v aromah za živila
- Del 5: Nosilci v hranilih ter druge snovi, dodane v hranilne in/ali druge fiziološke namene

Uporablja se tudi nacionalna zakonodaja na področju aditivov, predvsem Pravilnik o aditivih za živila (s spremembami in dopolnitvami) (6). Nacionalna zakonodaja je sicer usklajena s področnimi direktivami Evropske unije:

- Direktiva Evropskega parlamenta in Sveta 94/35/ES o sladilih za uporabo v živilih (s spremembami in dopolnitvami) (7),
- Direktiva Evropskega Parlamenta in Sveta 94/36/ES o barvilih za uporabo v živilih (s spremembami in dopolnitvami) (8),
- Direktiva Evropskega parlamenta in Sveta št. 95/2/ES o aditivih za živila razen barvil in sladil (s spremembami in dopolnitvami) (9).

Preglednica II: *Mejne vrednosti ostankov ekstrakcijskih topil v živilih (10)*

Table II: *Upper levels of solvent residues (10)*

| Naziv | Mejna vrednost |
|-----------------------------|----------------------|
| Dietileter | 2 mg/kg |
| Heksan ^a | 1 mg/kg ^a |
| Cikloheksan | 1 mg/kg |
| Metilacetat | 1 mg/kg |
| Butan-1-ol | 1 mg/kg |
| Butan-2-ol | 1 mg/kg |
| Etilmetilketon ^a | mg/kg ^a |
| Diklormetan | 0,02 mg/kg |
| Propran-1-ol | 1 mg/kg |
| 1,1,1,2-tetrafluoretan | 0,02 mg/kg |
| Metanol | 1,5 mg/kg |
| Propran-2-ol | 1 mg/kg |

Opomba: ^aPrepovedana je sočasna uporaba heksana in etilmetilketona

Če se pri proizvodnji prehranskih dopolnil uporabljajo ekstrakti ali ekstrakcijska topila, tudi ostanki topil v končnem proizvodu ne smejo predstavljati tveganja za zdravje. V Preglednici II so navedene mejne

vrednosti ostankov ekstrakcijskih topil v živilih, kot jih določa Pravilnik o ekstrakcijskih topilih (10).

1.4 Varnost sestavin s hranilnim in/ali fiziološkim učinkom

Prehransko dopnilo mora ustrezati splošni živilski zakonodaji (11). Živil, ki niso varna, ni dovoljeno dajati v promet. Šteje se, da živilo ni varno, če je izkazana škodljivost za zdravje ali neustreznost za prehrano ljudi. V povezavi s tem se upošteva navodila za izvajanje Uredbe (ES) št. 178/2002 (12), v katerih je natančneje obrazložen tudi 14. člen uredbe, ki govori o varnosti živil.

Pri odločanju, ali je neko živilo varno ali ni, se upoštevajo običajni pogoji uporabe živila s strani potrošnika in pri vsaki fazi pridelave, predelave in distribucije, ter informacije, ki jih je potrošnik prejel, vključno z navedbami na označbi, ali druge informacije, ki so običajno na voljo potrošniku, o preprečevanju posebnih neželenih vplivov nekega živila ali skupine živil na zdravje.

Pri odločanju, ali je živilska sestavina škodljiva za zdravje, se upoštevajo verjetni kratkoročni in/ali dolgoročni učinki živila na zdravje osebe, ki živilo uživa pa tudi učinki na poznejše generacije, verjetni kumulativni toksični učinki in zdravstvena preobčutljivost posebnih skupin potrošnikov, kadar je živilo namenjeno tej skupini.

1.41 Vitamini in minerali

Prehranska dopnila smejo vsebovati vitamine in minerale v dovoljenih kemijskih oblikah in dnevnih odmerkih, primernih za živila. Visoki odmerki vitaminov in mineralov lahko pomenijo tveganje za zdravje, zato se takšne izdelke praviloma razvršča med zdravila. V povezavi z dodajanjem ustreznih kemijskih oblik vitaminov, mineralov in nekaterih drugih snovi v prehranska dopnila se uporabljajo Pravilnik o prehranskih dopnilih (s spremembami in dopolnitvami) (13), Pravilnik o razvrstitvi vitaminskih in mineralnih izdelkov za peroralno uporabo, ki so v farmacevtskih oblikah, med zdravila (14) in Uredba (ES) št. 1170/2009 (15). V Preglednici III so navedeni priporočeni dnevni vnosi (PDV) za vitamine in minerale in priporočeni zgornji mejni odmerki le-teh v prehranskih dopnilih v Sloveniji (13). Priporočeni zgornji mejni odmerki v prehranskih dopnilih so določeni na podlagi kinetike in metabolizma vitaminov in mineralov in predstavljajo 2 do 3-kratni priporočen dnevni vnos. Zgornji mejni odmerki v prehranskih dopnilih niso določeni v vseh državah članicah Evropske Skupnosti in se med tistimi državami, ki ga določajo, lahko tudi razlikujejo. Priporočenih dnevnih vnosov (PDV) in priporočenih zgornjih mejnih odmerkov v prehranskih dopnilih ne smemo enačiti s t.i. dopustnimi zgornjimi mejami vnosa (ang. tolerable upper intake levels; UL), ki opisujejo najvišjo količino celotnega dolgotrajnega (kroničnega) dnevnega vnosa hranila iz vseh virov, za katero je malo verjetno, da bi predstavljala tveganje za zdravje ljudi. Te meje, ki bi jim lahko rekli tudi meje varnosti, zaradi pomanjkanja primernih podatkov še niso postavljene za vse minerale in vitamine. Za vitamine B12, tiamin, riboflavin, biotin in pantotensko kislino je bilo ugotovljeno, da tudi pri relativno visokih dnevnih vnosih ni pričakovati tveganj za zdravje ljudi. V Preglednici IV so navedene dopustne zgornje meje vnosa za nekatere vitamine in minerale za odrasle (16).

Preglednica III: Priporočeni dnevni vnosi (PDV) za vitamine in minerale ter priporočeni zgornji mejni odmerki le-teh v prehranskih dopnilih (odrasli) (13)

Table III: Recommended daily intakes (RDA) for vitamins and minerals, and recommended upper levels for their use in food supplements (adults) (13)

| Hranilo | Priporočen zgornji mejni odmerek | Priporočen dnevni vnos (PDV/RDA) |
|--------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| Vitamin A (µg) | 1500 | 800 |
| Vitamin D (µg) | 10 | 5 |
| Vitamin E (mg) | 30 | 12 |
| Vitamin K (fitomenadion) (µg) | 80 | 75 |
| Tiamin (Vitamin B1) (mg) | 3 | 1,1 |
| Riboflavin (Vitamin B2) (mg) | 3,6 | 1,4 |
| Vitamin B6 (piridoksin) (mg) | 4,2 | 1,4 |
| Vitamin B12 (cianokobalmin) (µg) | 9 | 2,5 |
| Niacin (mg) | 30 | 16 |
| Pantotenska kislina (mg) | 15 | 6 |
| Folna kislina (µg) | 400 | 200 |
| Biotin (µg) | 300 | 50 |
| Vitamin C (askorbinska kislina) (mg) | 180 | 80 |
| Kalcij (Ca) (mg) | 1500 | 800 |
| Magnezij (Mg) (mg) | 600 | 375 |
| Železo (Fe) (mg) | 18 | 14 |
| Baker (Cu) (mg) | 3 | 1 |
| Jod (J) (µg) | 225 | 150 |
| Cink (Zn) (mg) | 15 | 10 |
| Mangan (Mn) (mg) | 5 | 2 |
| Natrij (Na) (mg) | – | 2500 |
| Kalij (K) (mg) | – | 2000 |
| Selen (Se) (µg) | 100 | 55 |
| Krom (Cr) (µg) | 125 | 40 |
| Molibden (Mo) (µg) | 150 | 50 |
| Fluorid (F) (mg) | – | 3,5 |
| Klorid (Cl) (mg) | – | 800 |
| Fosfor (P) (mg) | 1500 | 700 |

Preglednica IV: Dopustne zgornje meje vnosa (UL) za vitamine in minerale, za odrasle (16)

Table IV: Tolerable upper intake levels for vitamins and minerals (adults) (16)

| Hranilo | Dopustna zgornja meja vnosa |
|------------------------------|-----------------------------|
| Vitamin A (µg) | 3000 |
| Vitamin D (µg) | 100 (spr. I. 2012) |
| Vitamin E (mg) | 300 |
| Vitamin B6 (piridoksin) (mg) | 25 |
| Niacin (mg) | 900 |
| Folat (µg) | 1000 |
| Kalcij (Ca) (mg) | 1500 |
| Baker (Cu) (µg) | 5000 |
| Jod (J) (µg) | 600 |
| Cink (Zn) (mg) | 25 |
| Selen (Se) (µg) | 300 |
| Molibden (Mo) (µg) | 600 |
| Fluorid (F) (mg) | 7 |

1.4.2 Zdravilne rastline

V povezavi s to skupino sestavin prehranskih dopolnil se uporablja Pravilnik o razvrstitvi zdravilnih rastlin (17). V kolikor zdravilna rastlina še ni razvrščena v seznam, se vloga za razvrstitev vložiti na Javno agencijo za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP).

1.4.3 Druge snovi s hranilnimi ali fiziološkimi učinki

Druge snovi s hranilnimi ali fiziološkimi učinki v priporočenih dnevni odmerkih, ki temeljijo na relevantnih znanstvenih podatkih, morajo slediti splošnim zahtevam živilske zakonodaje in ne smejo predstavljati tveganja za zdravje ljudi.

1.4.4 Druge snovi s farmakološkimi učinki

Prehranska dopolnila ne smejo vsebovati snovi s pomembnim farmakološkim, imunološkim ali presnovnim delovanjem, ki se smejo uporabljati le v zdravilih. Mejne primere obravnava JAZMP, ki odloči o tem ali se proizvod razvršča med zdravila ali ne. V primerih, ko JAZMP takšnega proizvoda ne razvrsti med zdravila, se sme tržiti kot živilo oz. prehransko dopolnilo, če so izpolnjene vse splošne zahteve glede varnosti živil.

V primerih, da so JAZMP ali drugi strokovni nacionalni ali mednarodni organi (IVZ, EFSA) že objavili priporočila glede dovoljenega odmerjanja teh snovi, se kot relevantne znanstvene informacije lahko uporablja takšna priporočila. Takšna priporočila upošteva pri interpretaciji glede mejnih odmerkov drugih snovi s farmakološkimi učinki tudi Ministrstvo za zdravje RS. V Preglednici V so navedene nekatere snovi s farmakološkimi učinki, za katere so bili predlagani mejni dnevni odmerki.

Preglednica V: Priporočeni zgornji mejni odmerki za nekatere druge

Table V: Recommended upper levels for some other constituents of food supplements

| Snov | Mejni dnevni odmerek | Opomba |
|-------------|----------------------|--------|
| Koencim Q10 | 50 mg | a |
| L-karnitin | 500 mg | a |
| Izoflavoni | 50 mg | a |
| Kreatin | 3 g | b |
| Lutein | 1 mg/kg telesne mase | c |
| Glukozamin | 600 mg | d |
| Monakolin K | 4 mg | e |

*Opombe:

^a Odločitev komisije za zdravila pri JAZMP

^b Mnenje znanstvenega odbora za varno hrano o varnostnih vidikih dodajanja kreatina (18)

^c Mnenje EFSA o pripravkih z luteinom iz *Tagetes erecta* (19)

^d Mnenje EFSA o varnosti glukozamin hidroklorida iz *Aspergillus niger* (20)

^e Razsodba Evropskega sodišča C-140/07

Običajno lahko štejemo, da imajo potencialni farmakološki učinek izdelki, ki vsebujejo več kot 40 % terapevtskega odmerka snovi, torej odmerka, ki je v kliničnih raziskavah pokazal terapevtski učinek oz. odmerek, ki ga najdemo v zdravilu z dovoljenjem za promet. V nekaterih primerih lahko prehranska dopolnila vsebujejo tudi več kot 40 % terapevtskega odmerka, vendar je to potrebno za vsak izdelek posebej utemeljiti (npr. česen).

1.4.5 Encimi

Encimi v priporočenih dnevni odmerkih, ki temeljijo na relevantnih znanstvenih informacijah, morajo slediti splošnim zahtevam živilske zakonodaje in ne smejo predstavljati tveganja za zdravje ljudi.

1.4.6 Mikroorganizmi

Mikroorganizmi kot sestavine prehranskih dopolnil morajo biti natančno identificirani in primerno okarakterizirani, priporočeni dnevni odmerek mora temeljiti na relevantnih znanstvenih informacijah in ne sme predstavljati tveganja za zdravje ljudi.

1.5 Nova živila

Prehranska dopolnila ne smejo vsebovati nedovoljenih novih živil in novih živilskih sestavin. Nova živila in nove živilske sestavine so živila, ki se niso uporabljala za prehrano ljudi na območju EU pred letom 1997; povezano s tem se uporablja Uredba (ES) št. 258/97 Evropskega parlamenta in Sveta v zvezi z novimi živilni in novimi živilskimi sestavinami (s spremembami in dopolnitvami) (21). Register dovoljenih novih živil v Skupnosti je objavljen na spletnih straneh Evropske komisije (22).

Na spletnih straneh Evropske komisije je objavljen tudi Katalog novih živil (23), ki predstavlja seznam živil in njihovo uporabo pred letom 1997 in je nastal na podlagi izmenjave informacij med državami članicami in Evropsko komisijo ter služi kot orientacija, ali je za določen izdelek potrebno dovoljenje za novo živilo v skladu z Uredbo (ES) št. 258/97. Katalog vsebuje tudi informacije o zgodovini uporabe prehranskih dopolnil in njihovih sestavin pred letom 1997.

2 Označevanje

2.1 Splošno označevanje živil in prehranskih dopolnil

Prehransko dopolnilo mora biti označeno skladno z veljavno zakonodajo za živila (Pravilnik o splošnem označevanju predpakiranih živil (24), Pravilnik o aditivih za živila (6) in EU direktive 95/2/EC, 94/35/ES, 94/36/ES z vsemi spremembami in dopolnitvami (7-9), Pravilnikom o količinah predpakiranih izdelkov (25)) in skladno s Pravilnikom o prehranskih dopolnilih (s spremembami in dopolnitvami) (13).

Obvezni podatki na označbi prehranskega dopolnila so: v istem vidnem polju ime prehranskega dopolnila, neto količina, rok uporabnosti. Pri izdelkih, ki vsebujejo več kot 1,2 vol % alkohola (etanol) mora biti v istem vidnem polju tudi vsebnost alkohola, dodatno pa mora biti skladno z Zakonom o omejevanju porabe alkohola (26) na takšnih izdelkih tudi opozorilo, da izdelek ni primeren za otroke.

Na označbi prehranskega dopolnila mora biti med drugim naveden tudi seznam sestavin, serija/lot, ime in naslov proizvajalca, poreklo, navodila za shranjevanje in uporabo. Določene izjeme veljajo predvsem za mala pakiranja. Pri navedbi sestavin je potrebno upoštevati padajoči vrstni red. Aditivi morajo biti označeni s kategorijo in imenom oz. številom "E". Pri poudarjenih sestavinah mora biti navedena količina sestavine v prehranskem dopolnilu.

Prehransko dopolnilo mora biti vidno označeno kot "prehransko dopolnilo". Skladno z zakonodajo mora označba prehranskega dopolnila vsebovati še naslednje podatke:

- imena vrste hranil ali snovi s hranilnim ali fiziološkim učinkom oz. podatek o naravi hranil ali snovi;
- količino posameznega hranila ali snovi s hranilnim ali fiziološkim učinkom, izraženo na priporočeno dnevno količino oziroma odmerka izdelka. Označena količina hranila ali snovi s hranilnim ali fiziološkim učinkom mora predstavljati povprečno vrednost, ki temelji na analizah prehranskega dopolnila, ki jih je opravil proizvajalec. Pri označevanju vitaminov in mineralov je potrebno količino vitaminov in mineralov izraziti tudi kot odstotek priporočenega dnevnega vnosa (PDV);
- priporočeno dnevno količino oziroma odmerka prehranskega dopolnila;
- opozorilo: "Priporočene dnevne količine oziroma odmerka se ne sme prekoračiti.";
- navedbo: "Prehransko dopolnilo ni nadomestilo za uravnoteženo in raznovrstno prehrano";
- opozorilo: "Shranjevati nedosegljivo otrokom!".

Za prehranska dopolnila s probiotičnimi mikroorganizmi priporočamo, da označba vsebuje poimenovanje vrst skladno z *International Code of Nomenclature* in oznake sevov, za dopolnila sestavljena iz rastlinskih delov pa navedbo polnega latinskega in slovenskega imena rastline, uporabljenega dela rastline in načina priprave (npr.: zmlata rastlina, suhi etanolni izvleček) (27).

Pri prehranskih dopolnilih, ki vsebujejo nekatere aditive, so potrebne na označbi dodatne informacije. Prehranska dopolnila, ki jih lahko uživajo otroci in vsebujejo nekatera barvila (Preglednica VI) morajo biti označena z dodatno informacijo, da vsebovano barvilo lahko škodljivo vpliva na aktivnost in pozornost otrok (5). Prehranska dopolnila, slajena s sladili, morajo to navesti ob imenu proizvoda. Če izdelki vsebujejo aspartam ali poliole, so na označbi obvezna tudi dodatna opozorila (Preglednica VI). Odsotnost takšnih informacij predstavlja tveganje za zdravje potrošnika.

Preglednica VI: Nekateri aditivi, za katera je na označbi prehranskega dopolnila potrebno navesti dodatna opozorila

Table VI: Some additives, for which additional warnings should be included on the labeling of food supplements

| Aditiv | Dodatna informacija |
|---|--|
| <i>Barvila:</i> ^a oranžno FCF (E110) kinolinsko rumeno (E104) karmozin (E122) rdeče AC (E129) tartrazin (E102) rdeče R4 (E124) | „ime ali številno E barvil(a)“: lahko škodljivo vpliva na aktivnost in pozornost otrok |
| <i>Sladila:</i> Aspartam Polioli (več kot 10%) | “vsebuje vir fenilalanina” “prekomerno uživanje ima lahko odvajalni učinek” |

Opomba:^a Izjema so živila, pri katerih je bilo barvilo uporabljeno za označevanje zdravstvene ustreznosti ter žigovanje.

2.2 Uporaba prehranskih in zdravstvenih trditev

Za uporabo prehranskih in zdravstvenih trditev pri označevanju predstavljaju prehranskih dopolnil se smiselno uporablja Uredba (ES) št. 1924/2006 Evropskega parlamenta in Sveta o prehranskih in zdravstvenih

trditvah na živilih (s spremembami in dopolnitvami) (28) in Uredba o izvajanju Uredbe (ES) o prehranskih in zdravstvenih trditvah na živilih (s spremembami in dopolnitvami) (29).

„Trditev“ pomeni vsako sporočilo ali predstavitev, ki zakonodajno ni obvezna (vključno s slikovno predstavitevjo ali simboli), s katero se navaja, domneva ali namiguje, da ima prehransko dopolnilo posebne lastnosti. Trditev ne sme:

- biti napačna, dvoumna ali zavajajoča;
- povzročati dvom glede varnosti ali prehranske primernosti drugih živil;
- spodbujati ali opravičevati pretirano uživanje živil oz. prehranskih dopolnil;
- navajati, domnevati ali namigovati, da uravnotežena in raznolika prehrana ne more zagotoviti ustreznih količin hranil, ki jih telo potrebuje;
- namigovati na spremembe telesnih funkcij, ki bi lahko prestrašile ali vzbujale strah potrošnika, bodisi z besedilom, s simboli, s slikovnimi in/ali, grafičnimi predstavitevami.

Dovoljena je le uporaba odobrenih zdravstvenih trditev iz *Seznam dovoljenih zdravstvenih trditev na živilih* (30,31). Prepovedane so vse medicinske (terapevtske) trditve in tiste zdravstvene trditve, ki niso v skladu s splošnimi zahtevami uredbe. Za uporabo prehranskih in zdravstvenih trditev morajo biti dodatno izpolnjeni naslednji pogoji:

- dokazan ugoden hranilni ali fiziološki učinek na primerni populaciji;
- hranilo ali druga snov, za katero je podana trditev, mora biti v končnem izdelku vsebovana v znatni količini, ki bo dosegla zatrjevani hranilni ali fiziološki učinek;
- kjer je primerno, mora biti hranilo ali druga snov, za katero je podana trditev, v takšni obliki, da jo telo lahko izkoristi;
- pričakovana količina zaužitega izdelka mora vsebovati znatno količino hranila ali druge snovi (na katero se trditev nanaša), da bo dosegla zatrjevani hranilni ali fiziološki učinek;
- povprečni potrošnik mora razumeti ugodne učinke, izražene v trditvi.

Zdravstvene trditve se dovolijo le, če je na označbi navedeno:

- količina prehranskega dopolnila in zahtevan vzorec uživanja, ki sta potrebna za zatrjevani ugodni učinek (oz. naveden priporočen dnevni vnos (PDV), kjer ta obstaja);
- kjer je to potrebno, priporočilo, naslovljeno na osebe, ki se morajo izogibati uporabi prehranskega dopolnila in ustrezno opozorilo na izdelkih, ki lahko ob pretiranem uživanju predstavljajo nevarnost za zdravje.

Splošne, ne posebej opredeljene prednosti, ki jih ima prehransko dopolnilo (ali v njem vsebovana sestavina) za splošno dobro zdravje ali z zdravjem povezano dobro počutje, se lahko uporabi le, če se doda tudi ustrezna zdravstvena trditev, skladna z Uredbo (ES) 1924/2006. Predstavitev izdelka mora biti takšna, da povprečnega potrošnika ne bo navajala k domnevi, da je izdelek namenjen zdravljenju ali preprečevanju bolezni. Tudi trditve o posebnih lastnostih izdelka ali njegovih sestavinah, ki niso prehranske ali zdravstvene trditve, ne smejo zavajati potrošnika in morajo biti osnovane na sprejetih znanstvenih dokazih, predvsem ob upoštevanju kontroliranih raziskav na zdravih ljudeh.

Ugodna ocena zdravstvene trditve s strani EFSA, oz. vključitev takšne trditve med dovoljene na seznamu skupnosti, ne pomeni dovoljenja za uporabo s trditvijo povezanih sestavin v prehranskih dopolnilih na območju vseh držav članic EU, še posebej ko gre za zdravilne učinkovine, nove živilske sestavine ali na drug način zakonodajno kontrolirane sestavine.

Razpredelnica VII: Primeri analitskih metod za določanje aktivnih komponent v živilih in prehranskih dopolnilih

Table VII: Examples of analytical methods for determination of constituents of foods and food supplements

| Snov | Oznaka metode ^a / vir | Kratek opis / metodologija | Običajna uporaba za |
|---|--|---|--|
| Retinol | AOAC 2001.13 | HPLC | Živila |
| Retinol acetat | USP 31 NF 26 | HPLC | Prehranska dopolnila |
| all-trans retinol, 13-cis-retinol | EN 12823-1 | LC/fluorometrija | Živila |
| beta-karoten | AOAC 2005.07 | LC | Prehranska dopolnila, surovina |
| beta-karoten | EN 12823-2 | LC | Živila |
| Vitamin D2, D3 | AOAC 936.14 | Mikrobiološka metoda | Živila |
| Vitamin D2, D3 | EN 12821 | HPLC | Živila |
| Vitamin D2, D3 | AOAC 979.24 | HPLC | Prehranska dopolnila |
| Vitamin D3 | USP 28 NF 23 | HPLC | Prehranska dopolnila |
| Vitamin E: tokoferoli | EN 12822 | LC/fluorometrija | Živila |
| α-tokoferol | USP 31 NF 26 | HPLC | Živila, prehranska dopolnila |
| α-tokoferil acetat | AOAC 989.09 | GC | Prehranska dopolnila |
| Vitamin K: filokinon | EN 14158 | HPLC | Živila |
| Vitamin C | EN 14130 | HPLC | Živila |
| Vitamin C | AOAC 967.21 | Volumetrija | Prehranska dopolnila in sokovi |
| Vitamin C | AOAC 967.22 | Fluorometrija | Prehranska dopolnila |
| Tiamin | AOAC 942.23 | Fluorometrija | Živila |
| Tiamin | EN 14122:2003, USP 31 NF 26 | HPLC | Živila, prehranska dopolnila |
| Riboflavin | AOAC 940.33 | Mikrobiološka metoda | Živila |
| Riboflavin | EN 14152:2003, USP 31 NF 26 | HPLC, fluorometrija | Živila, prehranska dopolnila |
| Riboflavin | AOAC 970.65 | Fluorometrija | Živila in prehranska dopolnila |
| Niacin | AOAC 944.13 | Mikrobiološka metoda | Prehranska dopolnila |
| Niacin | EN 15562, USP 31 NF 26 | HPLC | Živila in prehranska dopolnila |
| Niacin amid | AOAC 968.32 | Mikrobiološka metoda | Prehranska dopolnila |
| Vitamin B6 | EN 14166:2001 | Mikrobiološka metoda | Živila |
| Vitamin B6 | AOAC 961.15 | Mikrobiološka metoda | Živila |
| Vitamin B6 | EN 14164:2002, USP 31 NF 26 | HPLC | Živila in prehranska dopolnila |
| Vitamin B6 | EN 14663:2005 | HPLC. Detektira tudi glikozilirano obliko. | Živila |
| Folna kislina | USP 31 NF 26 | HPLC | Prehranska dopolnila |
| Folna kislina (prosta) | AOAC 992.05 | Mikrobiološka metoda | Otroške formule |
| Skupni folati | EN 14131:2003 | Mikrobiološka metoda | Živila |
| Vitamin B12 | AOAC 952.20 | Mikrobiološka metoda | Živila |
| Vitamin B12 | USP 28 NF 23 | HPLC | Prehranska dopolnila |
| Biotin | USP29 NF24 | HPLC ali mikrobiološka metoda | Prehranska dopolnila |
| Biotin | Infant Formula Council, method C-1, 1982 | Mikrobiološka metoda | Otroške formule |
| Pantotenat | AOAC 992.07 | Mikrobiološka metoda | Otroške formule |
| Pantotenat | USP 28 NF 23 | HPLC | Prehranska dopolnila |
| Kalcijev pantotenat | AOAC 944.13 | Mikrobiološka metoda | Živila in prehranska dopolnila |
| Elementi (Ca, Fe, Mg, Zn, K, Cu, Mn) | AOAC 985.35 | Atomska absorpcijska spektroskopija | Hrana za otroke |
| Elementi (K, Ca, Cr, Fe, Se, Co, Mo, Zn) | SDN-O2-K0 | k ₀ -Nevtronska aktivacijska analiza | Vzorci iz okolja, tudi živila in drugi biološki vzorci |
| Maščobne kisline | AOCs CE 1b-89 | GC | Olja morskih organizmov |
| Selen | MA 2005 (32) | atomska fluorescenčna spektrometrija s hidridno tehniko (HG-AFS) | Živila |
| Jod | FC 2006 (33) | Radiokemična nevtronska aktivacijska analiza (RNAA) | Živila |
| Maščobne kisline | AOAC 969.33, tudi JFS 1994 (34) | GC | Živila |
| Maščobne kisline | ISO 5508/9:1990/2000 | GC | Masti in olja |
| β-(1,3)-(1,4)-D-glukan | AOAC 995.16 | Encimska metoda +spektroskopija/gravimetrija | Živila / žita |
| β-(1,3)-(1,6)-D-glukan | EFRT 2005 (35,36) | Encimska metoda +spektroskopija/gravimetrija | Živila |
| Koencim Q10 | AOAC 2008.07, tudi JVL 2011 (37) | HPLC | Prehranska dopolnila |
| 10-hidroksi-2-dekonojska kislina (10-HDA) | J AOAC (38) | HPLC | Izdelki z matičnim mlečkom |
| Bifidobakterije | ISO 29981:2010 ^b | Selektivno štetje domnevnih bifidobakterij – metoda štetja kolonijskih enot na gojišču po inkubaciji pri 37 °C v anaerobnih pogojih | Mlečni izdelki (fermentirani, nefermentirani, mlečni prah, otroške formule, starterske kulture) in probiotični izdelki |
| <i>Lactobacillus acidophilus</i> | ISO 2018:2006 ^b | Štetje domnevnih bakterij vrste <i>Lb. acidophilus</i> – metoda štetja kolonijskih enot na gojišču po inkubaciji pri 37 °C v anaerobnih pogojih | Fermentirani in nefermentirani mlečni izdelki, mlečni prah in otroške formule ter probiotični izdelki |

| Snov | Oznaka metode ^a / vir | Kratek opis / metodologija | Običajna uporaba za |
|-------------|--|--|-----------------------------|
| Laktobacili | Ni uradne metode; najpogosteje uporabljeni gojišči: Rogosa in MRS (39,40) ^b | Štetje domnevnih laktobacilov - metoda štetja kolonijskih enot na gojišču po inkubaciji pri 37 °C v anaerobnih pogojih | Živila, probiotični izdelki |
| Enterokoki | Ni uradne metode; najpogosteje uporabljeni gojišči: CATC, KAA (41) ^b | Štetje domnevnih enterokokov - metoda štetja kolonijskih enot na gojišču po inkubaciji pri 37 °C v aerobnih pogojih | Živila, probiotični izdelki |

Opombe:

^a Primerne so tudi druge metode, navedene v farmakopejah (npr. USP DSC) in standardih ter druge ustrezno preverjene metode.

^b Pri izvedbi analize je potrebno upoštevati še: ISO 7218:2007 (Microbiology of food and animal feeding stuffs – General requirements and guidance for microbiological examination); ISO/TS 11133-1:2009 (Microbiology of food and animal feeding stuffs – Guidelines on preparation and production of culture media – Part 1: General guidelines on quality assurance for preparation of culture media in the laboratory); ISO 6887-1:1999 (Microbiology of food and animal feeding stuffs – Preparation of test samples, initial suspensions and decimal dilutions for microbiological examination – Part 1: General rules for the preparation of the initial suspensions and decimal dilutions); SIST EN ISO 6887-5: 2010 (Microbiology of food and animal feeding stuffs - Preparation of test samples, initial suspension and decimal dilutions for microbiological examination — Part 5: Specific rules for the preparation of milk and milk products).

3 Ustreznost sestave

Prehransko dopnilo mora biti v prvi vrsti sestavljeno tako, da je varno za uporabo (glej *Poglavje 1*). Sestava izdelka mora ustrezati navedbam na označbi do konca roka trajanja izdelka, hranjenega po priporočilih proizvajalca.

Ustreznost sestave se lahko preverja z različnimi uveljavljenimi laboratorijskimi tehnikami, pri interpretaciji rezultatov pa se upošteva merilno negotovost metode in/ali priporočila glede toleranc pri navajanju sestavin prehranskega dopnila.

V okviru teh priporočil je bil oblikovan tudi seznam nekaterih primernih metod za ugotavljanje sestave prehranskih dopnil. Seznam je bil sestavljen tako, da bi omogočal laboratorijsko preverjanje sestave sledečih kategorij prehranskih dopnil:

- vitaminsko-mineralni pripravki
- prehranska dopnila z omega-3/omega-6 maščobnimi kisljinami
- pripravki s koencimom Q10
- pripravki za podporo zdravju kosti
- pripravki za podporo imunskemu sistemu
- pripravki za podporo vidu
- pripravki s probiotičnimi mikroorganizmi
- pripravki z matičnim mlečkom

3.1 Uveljavljene laboratorijske tehnike za določanje sestavin prehranskih dopnil

Pri meritvah vsebnosti sestavin prehranskih dopnil se uporablja metode preskušanja, ki so primerne za vrsto analita in matriks določanja in so praviloma ali:

- akreditirane metode preskušanja;
- metode preskušanja, ki so zbrane v relevantnih zbirkah metod (npr. AOAC, AOCS, farmakopeje ipd.) ali strokovni literaturi in ustrezajo standardom kakovosti za laboratorijske preskusne metode (GLP).

Za preverjanje kakovosti prehranskih dopnil, ki vsebujejo rastlinske dele ali pripravke iz rastlinskih delov se načeloma uporablja metode, ki so opisane v Evropski farmakopeji. Uporabo drugih metod je potrebno utemeljiti.

Dostopnost akreditiranih metod za določene sestavine v prehranskih dopnilih je omejena. Za potrebe preverjanja kakovosti prehranskih dopnil se zato lahko uporablja druge metode, primerljive standardnim, ki pa jih mora izvajati za to usposobljen neodvisen laboratorij. Za usposobljen laboratorij se šteje laboratorij, urejen po uveljavljenih standardih (npr. ISO 17025) oziroma, ki izkazuje usposobljenost izbrane metode s sodelovanjem v mednarodnih laboratorijskih primerjavah.

3.2 Tolerance pri navajanju aktivnih snovi v prehranskih dopnilih

Pri interpretaciji rezultatov, pridobljenih skladno s poglavjem 4.1, se zaradi upoštevanja vidika stabilnosti in naravnega nihanja vsebnosti snovi v bioloških materialih, upoštevajo tolerance, vezane na vrsto aktivne snovi. Pri interpretaciji rezultatov se praviloma upošteva priporočila farmakopej, lahko pa tudi priporočila različnih strokovnih organizacij.

Primeri toleranc pri označevanju sestave prehranskih dopnil:

- Vitamini

| | |
|---------------------------|-------------------|
| A, D, E (trde oblike) | 90-165% (USP DSC) |
| A, D, E (vodne raztopine) | 90-200% (USP DSC) |
| Vodotopni | 90-150% (USP DSC) |
 - Makro in mikroelement

| | |
|------------------------------|-------------------|
| Ca, Mg, Fe, Cu, Zn, Mn, K, P | 90-125% (USP DSC) |
| Se, Cr, Mo, F, I | 90-160% (USP DSC) |
 - Omega-3 maščobne kisline
 - L-karnitin
 - Koencim Q10
 - Beta-karoten
 - Lutein
 - Likopen
 - Glukozamin
 - Sojini izoflavoni
 - Kreatin
 - Holin:
 - Prehranske vlaknine
- | |
|--------------------------------|
| min. 95% (USP DSC, ribje olje) |
| min. 90% (USP DSC) |
| min. 90% (USP DSC) |
| min. 90% (USP DSC) |
| min. 85% (USP DSC) |
| min. 95% (USP DSC) |
| min. 90% (USP DSC) |
| min. 90% (USP DSC) |
| min. 75% |
| min. 75% |
| min. 80% |

Pri mikroorganizmih je smotno določiti spodnjo tolerančno mejo vsebovanih živih mikroorganizmov. Proizvajalec mora jamčiti navedeno

količino živih mikroorganizmov za vsak sev do konca roka uporabnosti. Na prehranskem dopolnilu mora biti vsak sev poimenovan skladno z zahtevami International Code of Nomenclature. Če se žive mikroorganizme navaja kot probiotične, mora dnevno priporočen odmerek prehranskega dopolnila vsebovati vsaj 10^9 kolonijских enot, razen če so tudi pri nižjih odmerkih dokazani ugodni fiziološki učinki. Pri tem se upošteva verodostojne znanstvene dokaze, predvsem kontrolirane raziskave na zdravih ljudeh. Pri prehranskih dopolnilih z omega-3 maščobnimi kislinami je potrebno določiti maščobnokislinsko sestavo oz. vsebnost alfa-linolenke (ALA), eikozapentaenojske (EPA) in/ali dokozahexaenojske (DHA) kisline.

Za preverjanje kakovosti izdelkov z matičnim mlečkom se za parameter kakovosti lahko upošteva vsebnost ene izmed pomembnejših sestavin matičnega mlečka, 10-hidroksi-2-dekenojske kisline (10-HDA). Na osnovi podatkov o sestavi matičnega mlečka, pridobljenih na številnih vzorcih, je predlagana mejna vsebnost 10-HDA v čistem matičnem mlečku vsaj 1,4%, v liofiliziranem pa vsaj 3,5% (42).

V primeru, ko analizirana snov ni opredeljena v zgornjem seznamu in o njej ni literarnih podatkov glede tolerančnih mej, stabilnosti ali naravnega nihanja, se orientacijsko uporablja toleranco 70-200 %, če to ne predstavlja tveganja za prekomerni vnos snovi.

4 Dajanje prehranskega dopolnila v promet

Kadar se prehransko dopolnilo prvič daje v promet v Republiki Sloveniji, mora proizvajalec ali uvoznik o tem obvestiti ministrstvo, pristojno za zdravje in posredovati izvirno embalažo z označbo, pod katero bo prehransko dopolnilo dano v promet (13). Ministrstvo lahko zahteva od proizvajalca ali uvoznika dodatno strokovno dokumentacijo, da gre za prehransko dopolnilo. V primeru, da nosilec dejavnosti v povezavi s prehranskim dopolnilom uporablja tudi zdravstvene trditve, je potrebno za namen spremljanja izdelkov z zdravstvenimi trditvami o dajanju prehranskega dopolnila z zdravstvenimi trditvami v promet obvestiti Ministrstvo za kmetijstvo in okolje in mu prav tako poslati vzorec označbe (29).

5 Zahvala in pojasnila

Priporočila je na pobudo *Inštituta za nutricionistiko* pripravila v ta namen ustanovljena *Strokovna skupina za kakovost prehranskih dopolnil* (SKPD), katere člani so avtorji tega prispevka. Priporočila predstavljajo pomoč nosilcem dejavnosti pri zagotavljanju kakovosti prehranskih dopolnil in izhodišče za ocenjevanje kakovosti prehranskih dopolnil na tržišču. Pri pripravi priporočil so bila poleg zakonodaje upoštevana tudi strokovna merila, še posebej na področjih, ki jih zakonodaja natančneje ne obravnava. Priporočila ne predstavljajo uradnih stališč organizacij, kjer so le-ti zaposleni.

6 Literatura

1. EC. Uredba komisije (ES) št. 2073/2005 z dne 15. novembra 2005 o mikrobioloških merilih za živila (s spremembami in dopolnitvami). <http://eur-lex.europa.eu/Notice.do?val=419564>. Dostop: 23-11-2011.
2. EGS. Uredba Sveta (EGS) št. 315/93 z dne 8. februarja 1993 o določitvi postopkov Skupnosti za kontaminante v hrani. <http://eur-lex.europa.eu/Notice.do?val=294719>. Dostop: 23-11-2011.

3. EC. Uredba komisije (ES) št. 1881/2006 z dne 19. decembra 2006 o določitvi mejnih vrednosti nekaterih onesnaževal v živilih. <http://eur-lex.europa.eu/Notice.do?val=437851>. Dostop: 23-11-2011.
4. EP, EGS. Uredba Evropskega parlamenta in Sveta (ES) št. 396/2005 z dne 23. februarja 2005 o mejnih vrednostih ostankov pesticidov v ali na hrani in krmni rastlinskega in živalskega izvora ter o spremembi Direktive Sveta 91/414/EGS. <http://eur-lex.europa.eu/Notice.do?val=400559>. Dostop: 23-11-2011.
5. EP, EGS. Uredba (ES) št. 1333/2008 Evropskega parlamenta in Sveta z dne 16. decembra 2008 o aditivih za živila. <http://eur-lex.europa.eu/Notice.do?val=485784>. Dostop: 23-11-2011.
6. MKGP. Pravilnik o aditivih za živila. http://zakonodaja.gov.si/rpsi/r05/predpis_PRAV4475.html. Dostop: 23-11-2011.
7. EP, EGS. Direktiva Evropskega Parlamenta in Sveta 94/35/ES z dne 30. junija 1994 o sladilih za uporabo v živilih. <http://eur-lex.europa.eu/Notice.do?val=302011>. Dostop: 23-11-2011.
8. EP, EGS. Direktiva Evropskega Parlamenta in Sveta 94/36/ES z dne 30. junija 1994 o barvilih za uporabo v živilih. <http://eur-lex.europa.eu/Notice.do?val=302012>. Dostop: 23-11-2011.
9. EP, EGS. Direktiva Evropskega parlamenta in Sveta št. 95/2/ES z dne 20. februarja 1995 o aditivih za živila razen barvil in sladil. <http://eur-lex.europa.eu/Notice.do?val=307179>. Dostop: 23-11-2011.
10. MKGP. Pravilnik o ekstrakcijskih topilih. http://zakonodaja.gov.si/rpsi/r07/predpis_PRAV10607.html. Dostop: 23-11-2011.
11. EP, EGS. Uredba (ES) št. 178/2002 Evropskega parlamenta in Sveta z dne 28. januarja 2002 o določitvi splošnih načel in zahtevah živilske zakonodaje, ustanovitvi Evropske agencije za varnost hrane in postopkih, ki zadevajo varnost hrane. <http://eur-lex.europa.eu/Notice.do?val=272505>. Dostop: 23-11-2011.
12. SCFCAH. Navodila za izvajanje členov 11, 12, 14, 17, 18, 19 in 20 Uredbe (ES) št. 178/2002 o splošni živilski zakonodaji. http://ec.europa.eu/food/food/foodlaw/guidance/docs/guidance_rev_8_sl.pdf. Dostop: 23-11-2011.
13. MZ. Pravilnik o prehranskih dopolnilih. http://zakonodaja.gov.si/rpsi/r01/predpis_PRAV4401.html. Dostop: 23-11-011.
14. MZ. Pravilnik o razvrstitvi vitaminskih in mineralnih izdelkov za peroralno uporabo, ki so v farmacevtskih oblikah, med zdravila. http://zakonodaja.gov.si/rpsi/r06/predpis_PRAV5056.html. Dostop: 23-11-2011.
15. EC. Uredba Komisije (ES) št. 1170/2009 z dne 30. novembra 2009 o spremembi Direktive 2002/46/ES Evropskega parlamenta in Sveta in Uredbe (ES) št. 1925/2006 Evropskega parlamenta in Sveta glede seznamov vitaminov in mineralov ter njihovih oblik, ki se lahko dodajo živilom, vključno s prehranskimi dopolnili. <http://eur-lex.europa.eu/Notice.do?val=504935>. Dostop: 23-11-2011.
16. EFSA. Tolerable Upper Intake Levels for Vitamins and Minerals. <http://www.efsa.europa.eu/en/ndatopics/docs/ndatolerableuil.pdf>. Dostop: 23-11-2011.
17. MZ. Pravilnik o razvrstitvi zdravilnih rastlin. http://zakonodaja.gov.si/rpsi/r07/predpis_PRAV5057.html. Dostop: 23-11-2011.
18. SCF. Opinion of the Scientific Committee on Food on safety aspects of creatine supplementation. http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out70_en.pdf. Dostop: 23-11-2011.
19. EFSA. Scientific Opinion on the re-evaluation of lutein preparations other than lutein with high concentrations of total saponified carotenoids at levels of at least 80%. *EFSA Journal* 2011; 9: 2144.
20. EFSA. Scientific opinion of the safety of glucosamine hydrochloride from *Aspergillus niger* as food ingredient. *The EFSA Journal* 2009; 1099: 1-19.
21. EP, EGS. Uredba (ES) št. 258/97 Evropskega parlamenta in Sveta z dne 27. januarja 1997 v zvezi z novimi živilni in novimi živilskimi sestavinami. <http://eur-lex.europa.eu/Notice.do?val=218920>. Dostop: 23-11-2011.
22. EC. Authorisations of Novel foods and novel food ingredients. http://ec.europa.eu/food/food/biotechnology/novelfood/authorisations_en.htm. Dostop: 23-11-2011.
23. EC. Novel Food catalogue. http://ec.europa.eu/food/food/biotechnology/novelfood/nfnweb/mod_search/index.cfm. Dostop: 23-11-2011.

24. MKGP. Pravilnik o splošnem označevanju predpakiranih živil. http://zakonodaja.gov.si/rpsi/r01/predpis_PRAV5391.html. Dostop: 23-11-2011.
25. MZVT, Pravilnik o količinah predpakiranih izdelkov, http://zakonodaja.gov.si/rpsi/r03/predpis_PRAV4533.html. Dostop: 31-11-2011.
26. MZ. Zakon o omejevanju porabe alkohola. http://zakonodaja.gov.si/rpsi/r00/predpis_ZAKO3130.html. Dostop: 23-11-2011.
27. EFSA. Technical report: Frequently Asked Questions related to the EFSA assessment of health claims applications. *EFSA Journal* 2009; 7: 1339.
28. EP, EGS. Uredba (ES) št. 1924/2006 Evropskega Parlamenta in Sveta z dne 20. decembra 2006 o prehranskih in zdravstvenih trditvah na živilih. <http://eur-lex.europa.eu/Notice.do?val=438338>. Dostop: 23-11-2011.
29. MZ. Uredba o izvajanju Uredbe (ES) Evropskega parlamenta in Sveta o prehranskih in zdravstvenih trditvah na živilih. http://zakonodaja.gov.si/rpsi/r07/predpis_URED4407.html. Dostop: 23-11-2011.
30. EC. European Union Register of nutrition and health claims made on food. <http://ec.europa.eu/food/food/labellingnutrition/>. Dostop: 23-11-2011.
31. EC. Uredba Komisije (EU) št. 432/2012 z dne 16. maja 2012 o seznamu dovoljenih zdravstvenih trditev na živilih, razen trditev, ki se nanašajo na zmanjšanje tveganja za nastanek bolezni ter na razvoj in zdravje otrok. Besedilo velja za EGP. <http://eur-lex.europa.eu/Notice.do?val=679204>. Dostop: 5-9-2012.
32. Stibilj V, Smrkolj P, Krbavcic A. Investigation of the declared value of selenium in food supplements by HG-AFS. *Microchimica Acta* 2005; 150: 323-327.
33. Osterc A, Stos K, Stibilj V. Investigation of iodine in infant starting, special and follow-on formulae. *Food Control* 2006; 17: 522-526.
34. Park PW, Goins RE. In situ preparation of fatty acid methyl esters for analysis of fatty acid composition in foods. *Journal of Food Science* 1994; 59: 1262-1266.
35. Megazyme. Mushroom and yeast beta-glucan assay procedure K-YBGL 04/08. <http://www.megazyme.com/downloads/en/data/K-YBGL.pdf>. Dostop: 23-11-2011.
36. Freimund S, Janett S, Arrigoni E, Amado R. Optimised quantification method for yeast-derived 1,3-β-d-glucan and a-d-mannan. *European Food Research and Technology* 2005; 220: 101-105.
37. Pravst I, Zmitek K. The coenzyme Q10 content of food supplements. *Journal für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit-Journal of Consumer Protection and Food Safety* 2011; 6: 457-463.
38. Bloodworth BC, Harn CS, Hock CT, Boon YO. Liquid chromatographic determination of trans-10-hydroxy-2-decenoic acid content of commercial products containing royal jelly. *Journal of Aoac International* 1995; 78: 1019-1023.
39. deMan JC, Rogosa M, Sharpe ME. A medium for the cultivation of lactobacilli. *Journal of Bacteriology* 1960; 23: 130-135.
40. Rogosa M, Mitchell JA, Wiseman RT. A selective medium for the isolation and enumeration of oral and fecal lactobacilli. *Journal of Bacteriology* 1951; 62: 132-133.
41. Domig KJ, Mayer HK, Kneifel W. Methods used for isolation, enumeration, characterisation and identification of *Enterococcus* spp.: Media for isolation and enumeration. *International Journal of Food Microbiology* 2003; 88: 147-164.
42. Sabatini AG, Marcazzan GL, Caboni MF, Bogdanov S, de Almeida-Muradian LB. Quality and standardisation of Royal Jelly. *Journal of ApiProduct and ApiMedical Science* 2009; 1: 16-21.

Sistematični pregled raziskav vrednotenja koristi klinične farmacije in farmacevtske skrbi

Systematic review of studies evaluating benefits of clinical pharmacy and pharmaceutical care services

Mitja Kos, Darja Bečan

Povzetek: Namen članka je sistematični pregled raziskav, ki so vrednotile koristi klinične farmacije in farmacevtske skrbi. V bibliografski zbirki Medline je bilo zajetih 266 raziskav, ki so bile objavljene do 25.11.2011, in sicer 253 kliničnih raziskav ter 13 metaanaliz. Število raziskav sovпада z uveljavljanjem koncepta farmacevtske skrbi v 90. letih in znaša dobrih 20 raziskav na letni ravni po letu 2009. Največ raziskav so izvedli v ZDA, Kanadi in Avstraliji. V Evropi so se prve raziskave pojavile v zadnjih letih 20. stoletja in sicer v Združenem kraljestvu in na Švedskem. Največ raziskav je obravnavalo storitve, ki so jih farmacevti izvajali v ambulantah na primarni ravni in v lekarni. Raziskave so najpogosteje vrednotile storitve farmacevtov za bolnike s hipertenzijo, astmo, diabetesom, hiperlipidemijo, srčnim popuščanjem, bakterijsko infekcijo in depresijo. Poseben pomen imajo raziskave na področju polifarmakoterapije. Rezultati večine raziskav, ne pa vseh, kažejo na pozitivne izide storitev klinične farmacije in farmacevtske skrbi.

Ključne besede: sistematični pregled, koristi, klinična farmacija, farmacevtska skrb

Abstract: Aim of the manuscript is a systematic review of studies that evaluated benefits of clinical pharmacy and pharmaceutical care. In Medline 266 studies were captured published before 25.11.2011, 253 clinical studies and 13 metaanalyses. The number of studies corresponds to the uptake of pharmaceutical care concept in nineties and amounts 20 studies published on a yearly basis after 2009. The highest number of studies evaluated services in USA, Canada and Australia. In Europe the first studies were published in UK and Sweden in the last years of the 20th century. The highest number of studies evaluated services performed in general physicians' clinics and in community pharmacies. Most often studies evaluated pharmaceutical services for the patients with hypertension, asthma, diabetes, heart failure, bacterial infection and depression. Of particular importance are studies evaluating polypharmacy. Results of the majority of studies, but not all, show positive outcomes of clinical pharmacy and pharmaceutical care.

Key words: systematic review, benefits, clinical pharmacy, pharmaceutical care

1 Uvod

V procesu zdravljenja z zdravili lahko nastanejo težave povezane z zdravili (ang. Drug Related Problems), ki so posledica neprimerne izbire, izdaje ali uporabe zdravila.

V Franciji so poročali o 3 % hospitalizacij zaradi neželenih učinkov zdravil (1), na Švedskem pa je bilo kar 14 % bolnikov na oddelku interne medicine hospitaliziranih zaradi simptomov in znakov, ki so bili povezani z neželenimi učinki zdravil (2). Še več raziskav na to tematiko lahko zasledimo v ZDA, kjer so na primer ugotavljali, da je 11 – 28 % vseh hospitalizacij posledica težav povezanih z zdravili. Stroški, ki so s tem nastali, pa so znašali 30,1 – 136,8 milijard \$, kar je bilo več kot stroški samih zdravil (3). Ne prav številčne in obširne raziskave na tem področju v Sloveniji pritrjujejo, da je pomembno ustrezno upravljanja tega področja tudi pri nas. Tako je bila v zadnjem času posebej izpostavljena razmeroma številčna skupina, ki ima še posebej veliko tveganje za težave povezane z zdravili glede na to, da

gre za starejše od 65 let, ki imajo sočasno predpisanih po osem ali več različnih zdravil (4).

Z namenom reševanja problema težav povezanih z zdravili so se tudi med farmacevti razvile številne iniciative, ki se večinoma predstavljajo pod terminoma klinična farmacija in farmacevtska skrb. Klinična farmacija obsega aktivnosti in storitve farmacevta, ki vodijo k racionalni in optimalni uporabi zdravil in so komplementarne aktivnostim ostalih zdravstvenih delavcev (5). Farmacevtska skrb je po drugi strani definirana kot praksa v okviru katere farmacevt za posameznega bolnika na odgovoren način zagotavlja zdravljenje z zdravili, ki vodi k naprej definiranim zdravstvenim izidom in tako izboljša kakovost življenja bolnikov (6). Po svoji vsebini oba koncepta opisujeta enako oz. vsaj zelo podobno področje delovanja. Po mnenju nekaterih teoretikov naj bi bila razlika med farmacevtsko skrbjo in klinično farmacijo v prevzemanju odgovornosti za svoja dejanja, medtem ko drugi med obema koncepta ne vidijo bistvenih razlik. Tako so se npr. do

tega vprašanja posebej opredelili tudi v Evropskem združenje kliničnih farmacevtov ESCP in v definicijo klinične farmacije zapisali, da klinični farmacevti svoje storitve lahko izvajajo tako v bolnišnicah kot tudi v lekarnah, domovih starejših občanov ter drugih ustanovah, kjer se predpisujejo in uporabljajo zdravila.

Kljub številnim aktivnostim na tem področju, pa tako v slovenskem kot tudi mednarodnem prostoru, še vedno zasledimo pomisleke o smiselnosti in ustreznosti farmacevtovega delovanja, ki je vezano na aktivnejšo obravnavo težav povezanih z zdravili ter spremljanje bolnikov pri njihovem zdravljenju z zdravili. Nekateri izmed pomislekov so neosnovani in običajno rezultat nerazumevanja farmacevtovega strokovnega potenciala ter dojetanja njegove dejavnosti kot kompetitivne drugi stroki. Prav tako po drugi strani ni smiselno neracionalno in z dokazi nepodprto umeščanje novih storitev v zdravstveno prakso. Tisti, ki koncept klinične farmacije in farmacevtske skrbi sprejemajo, se predvsem sprašujejo o vsebini in terapevtskem področju storitve, ki bo dejansko pomenila korist za bolnike.

2 Namen

Namen raziskave je sistematični pregled raziskav, ki so vrednotile koristi klinične farmacije in farmacevtske skrbi.

3 Metode

V podatkovni bazi Medline (bibliografska zbirka podatkov, dostop: www.pubmed.com) smo zajeli klinične raziskave in metaanalize, ki so obravnavale storitve, aktivnosti in programe s področja klinične farmacije in farmacevtske skrbi. Iskalni profil, ki smo ga v ta namen oblikovali, je bil sledeč: "clinical pharmacy" or "clinical pharmacist" or "pharmaceutical care"

or ((pharmacy or pharmacist) and intervention) Limits: Clinical Trial, Meta-Analysis.

Vključili smo klinične raziskave ter metaanalize v angleškem jeziku, ki so obravnavale aktivnosti in storitve, ki so jih opravljali farmacevti. Vključili smo tudi raziskave, v katerih je intervencijo izvajal celoten zdravstveni tim (poleg farmacevta še splošni zdravnik, zdravnik specialist in/ali medicinska sestra), pri čemer je bila vloga farmacevta jasno določena oz. razvidna. Izključili smo raziskave, kjer storitev niso opravljali farmacevti, in raziskave, ki so programe klinične farmacije in farmacevtske skrbi le opisovale, niso pa podajale kliničnih, humanističnih ali ekonomskih izidov storitev.

4 Rezultati

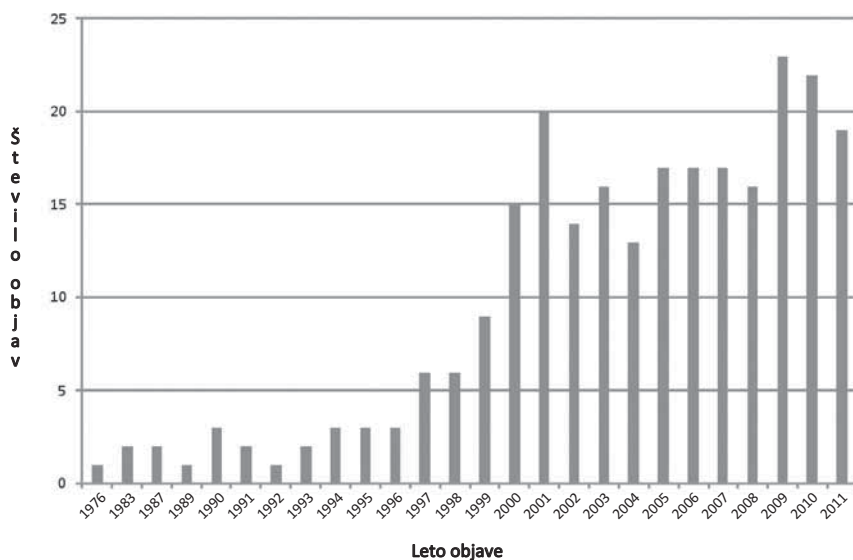
V bibliografski zbirki podatkov Medline je bilo do 25.11.2011 objavljenih 266 raziskav, ki so ustrezale vključitvenim kriterijem in sicer 253 kliničnih raziskav ter 13 meta analiz. Preglednica, ki prikazuje raziskave glede na terapevtsko področje in mesto izvajanja storitve, je zaradi svoje dolžine v celoti predstavljena na spletni strani te številke Farmacevtskega vestnika (http://www.sfd.si/modules/catalog/products/prodfile/fb_4_2012.pdf).

4.1 Pregled kliničnih raziskav

Na slikah od 1 do 4 je prikazan pregled kliničnih raziskav in sicer glede na leto, državo izvajanja storitve, mesto izvajanja storitve in terapevtsko področje.

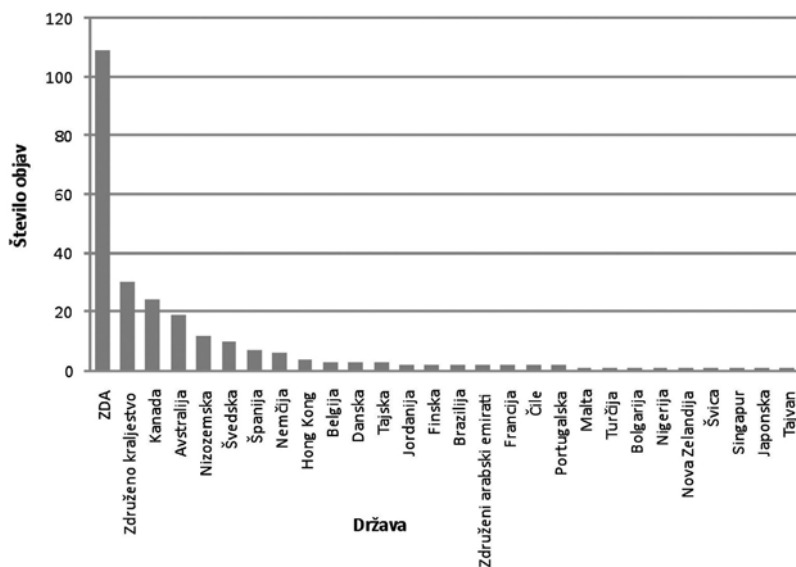
4.2 Pregled metaanaliz

V preglednici 1 (str. 214) je prikazan pregled metaanaliz raziskav, ki so vrednotile koristi klinične farmacije oz. farmacevtske skrbi.



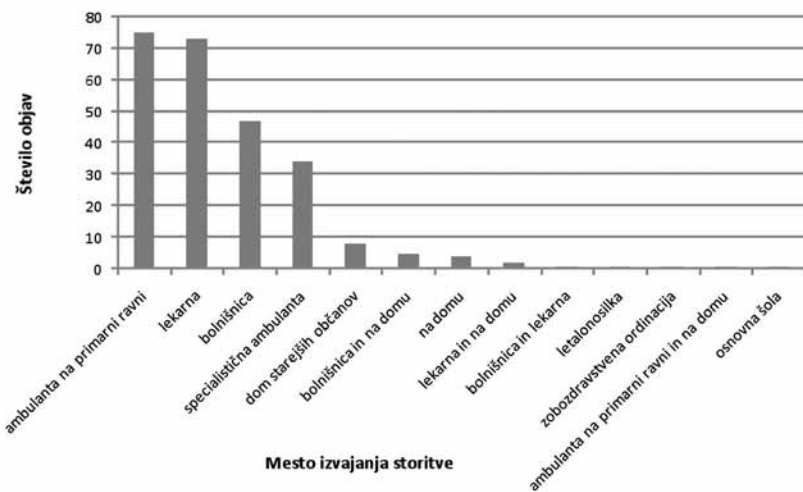
Slika 1: Števílo objav raziskav, ki so vrednotile koristi klinične farmacije in farmacevtske skrbi glede na leto objave (N=253 kliničnih raziskav).

Figure 1: Number of publications reporting benefits of clinical pharmacy and pharmaceutical care according to year of publication (N= 253 clinical studies).



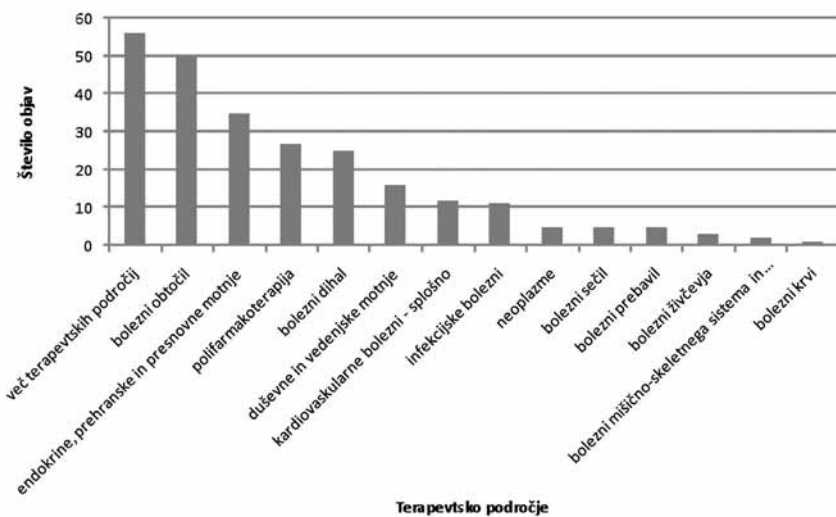
Slika 2: Število objav glede na državo izvedbe raziskave koristi klinične farmacije oz. farmacevtske skrbi (N=253 kliničnih raziskav).

Figure 2: Number of publications according to country in which benefits of clinical pharmacy or pharmaceutical care were evaluated (N= 253 clinical studies).



Slika 3: Število objav glede na mesto izvajanja storitve klinične farmacije oz. farmacevtske skrbi (N=253 kliničnih raziskav).

Figure 3: Number of publications according to location of clinical pharmacy or pharmaceutical care service (N= 253 clinical studies).



Slika 4: Število objav raziskav, ki so vrednotile koristi klinične farmacije in farmacevtske skrbi, glede na terapevtsko področje (N=253 kliničnih raziskav).

Figure 4: Number of publications according to therapeutic area of clinical pharmacy or pharmaceutical care service (N= 253 clinical studies).

Preglednica I: Število raziskav glede na terapevtsko področje in mesto izvajanja storitve.

Table I: Number of publications according to therapeutica area and location of clinical pharmacy or pharmaceutical care service (N= 253 clinical studies).

| Terapevtsko področje | Mesto izvajanja storitve | Št. raziskav | Vir |
|--|-----------------------------|--------------|--|
| bolezni dihal | | 25 | |
| alregijski rinitis | lekarna | 1 | I |
| astma | ambulanta na primarni ravni | 1 | II |
| | lekarna | 16 | III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV, XV, XVI, XVII, XVIII |
| | osnovna šola | 1 | XIX |
| | specialistična ambulanta | 2 | XX, XXI |
| bolezni dihal - splošno | lekarna | 3 | XXII, XXIII, XXIV |
| KOPB | specialistična ambulanta | 1 | XXV |
| bolezni krvi | | 1 | |
| anemija | specialistična ambulanta | 1 | XXVI |
| bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva | | 2 | |
| bolečina | ambulanta na primarni ravni | 2 | XXVII, XXVIII |
| bolezni obtočil | | 50 | |
| hipertenzija | ambulanta na primarni ravni | 15 | XXIX, XXX, XXXI, XXXII, XXXIII, XXXIV, XXXV, XXXVI, XXXVII, XXXVIII, XXXIX, XL, XLI, XLII, XLIII |
| | lekarna | 6 | XLIV, XLV, XLVI, XLVII, XLVIII, XLIX |
| | letalnosilka | 1 | L |
| | na domu | 1 | LI |
| | specialistična ambulanta | 5 | LII, LIII, LIV, LV, LVI |
| koronarna bolezen | bolnišnica | 1 | LVII |
| | lekarna | 1 | LVIII |
| miokardni infarkt | bolnišnica | 1 | LIX |
| možganska kap | bolnišnica in lekarna | 1 | LX |
| | specialistična ambulanta | 1 | LXI |
| srčno popuščanje | bolnišnica | 5 | LXII, LXIII, LXIV, LXV, LXVI |
| | lekarna | 3 | LXVII, LXVIII, LXIX |
| | lekarna in na domu | 1 | LXX |
| | specialistična ambulanta | 4 | LXXI, LXXII, LXXIII, LXXIV |
| tromboza | ambulanta na primarni ravni | 1 | LXXV |
| | bolnišnica | 2 | LXXVI, LXXVII |
| | specialistična ambulanta | 1 | LXXVIII |
| bolezni prebavil | | 5 | |
| bolezni jeter | bolnišnica | 1 | LXXIX |
| bolezni prebavil - splošno | bolnišnica | 1 | LXXX |
| dispepsija | lekarna | 1 | LXXXI |
| gastritis | lekarna | 1 | LXXXII |
| | specialistična ambulanta | 1 | LXXXIII |
| bolezni sečil | | 5 | |
| ledvična odpoved | bolnišnica | 1 | LXXXIV |
| | lekarna | 1 | LXXXV |
| | specialistična ambulanta | 3 | LXXXVI, LXXXVII, LXXXVIII |
| bolezni živčevja | | 3 | |
| epilepsija, Parkinsonova bolezen | DSO | 1 | LXXXIX |
| glavoboli | lekarna | 2 | XC, XCI |
| duševne in vedenjske motnje | | 16 | |
| depresija | ambulanta na primarni ravni | 4 | XCII, XCIII, XCIV, XCV |
| | lekarna | 4 | XCVI, XCVII, XCVIII, XCIX |
| | specialistična ambulanta | 2 | C, CI |
| duševne in vedenjske motnje - splošno | ambulanta na primarni ravni | 1 | CII |
| | bolnišnica | 1 | CIII |
| | DSO | 3 | CIV, CV, CVI |
| | specialistična ambulanta | 1 | CVII |

Preglednica 1: Pregled metaanaliz raziskav, ki so vrednotile koristi klinične farmacije oz. farmacevtske skrbi.

Table 1: Review of metaanalyses that evaluated benefits of clinical pharmacy and pharmaceutical care.

| Prvi avtor in leto publikacije | Namen | Storitev | Ključni izidi |
|--------------------------------|--|--|--|
| Santschi 2011 (7) | Določiti vpliv farmacevtske skrbi na dejavnike tveganja za razvoj kardiovaskularnih bolezni. | Izobraževanje bolnikov o boleznih, zdravih in namenu zdravljenja, priprava opomnikov za bolnike, ovrednotenje kardiovaskularnih dejavnikov tveganja, priprava priporočil za zdravnike glede optimizacije terapije. | KT (19 raziskav): -8,1/-3,8 mm Hg, S. Celokupni holesterol (9 raziskav): -17,4 mg/L, S. LDL-H (7 raziskav): -13,4 mg/L, S. Kajenje (2 raziskavi): zmanjšanje, S. |
| Ryan R 2011 (8) | Združiti podatke sistematičnih preglednih člankov o učinkovitosti intervencij, katerih namen je bil izboljšati uporabo zdravil. | Izobraževanje bolnikov o njihovih zdravih in namenu zdravljenja ter o pomembnosti jemanja zdravil skladno z navodili, pogovor z bolniki o morebitnih težavah, pregled zdravil in reševanje težav povezanih z zdravih. | Intervencije so v večji ali manjši meri pozitivno vplivale na zdravstvene izide (npr. poenostavljeno odmerjanje in intervencije, ki so neposredno vključevale farmacevta), nekatere so bile večinoma neučinkovite (npr. samo izobraževanje). Nobena od intervencij ni imela pozitivnega vpliv na vseh področjih. |
| Morgado MP 2011 (9) | Vpliv farmacevtske intervencije na kontrolo krvnega tlaka in vodljivost bolnikov, ki so na antihipertenzivni terapiji. | Predlogi glede optimizacije terapije posredovani zdravniku, izobraževanje bolnikov o boleznih, zdravih in namenu zdravljenja, redno spremljanje KT, priprava opomnikov za bolnike, izobraževanje in opozarjanje zdravstvenih delavcev na morebitne napake. | Izidi zdravljenja: signifikantno izboljšanje 87,5 % rezultatov. Vodljivost bolnikov: signifikantno izboljšanje (43,8 % rezultatov). SKT: -4,9 mm Hg, p<0,001. DKT: -2,6 mm Hg, p<0,001. |
| Rubio-Valera M 2011 (10) | Ovrednotiti učinkovitost farmacevtske skrbi na izboljšanje vodljivosti bolnikov, ki so na terapiji z antidepresivi. | Izobraževanje in spremljanje bolnikov, identifikacija neželenih učinkov, svetovanje o pomembnosti jemanja zdravil skladno z navodili, optimizacija terapije. | Vodljivost bolnikov: OR=1,639, p<0,001. |
| Nkansah N 2010 (11) | Oceniti vpliv farmacevtskih storitev na izide pri bolnikih in zdravstvenih delavcih. | Izobraževanje bolnikov, reševanje težav povezanih z zdravih, priprava priporočil zdravnikom, izobraževanje zdravnikov. | Farmacevtske intervencije namenjene: a) bolnikom: 36 raziskav; b) zdravnikom: 7 raziskav. 1) 1 raziskava: izboljšanje KT. 2) 5 raziskav: storitve farmacevtov so zmanjšale pogostost podvajanja zdravil in celotno število predpisanih zdravil; 29 raziskav: poročanje o kliničnih in humanističnih izidih; rezultat farmacevtske intervencije je bilo izboljšanje kliničnih izidov, te izboljšave pa niso bile vedno signifikantne; 8 raziskav: poročanje o kvaliteti življenja, 3 raziskave so poročale o izboljšanju na vsaj treh področjih. 3) raziskav ni. 4) 2 od 7 raziskav kažeta signifikantno izboljšanje pri predpisovanju zdravil. |
| Carter BL 2009 (12) | Določiti učinek intervencij pri kontroli hipertenzije, če pri tem sodeluje zdravstveni tim, ki vključuje tudi farmacevte in medicinske sestre. | Izobraževanje bolnikov o zdravih, svetovanje o načinu življenja, obiski na domu, optimizacija terapije (priporočila zdravnikom). | Vpliv izobraževanja o zdravih: KT: -8,5/-3,60 mm Hg. Vpliv priporočil farmacevtov glede terapije: SKT: -9,30 mm Hg. Intervencije so izvajale medicinske sestre: SKT: -5,84 mm Hg; farmacevta v bolnišnicah: -7,76 mm Hg; farmacevta v lekarnah: -9,31 mm Hg. |
| Machado M 2008 (13) | Določiti vpliv farmacevtskih intervencij na izboljšanje kliničnih izidov pri zdravljenju hipertipidemije. | Izobraževanje in spremljanje bolnikov, upravljanje z zdravih. | Celokupni holesterol se je signifikantno zmanjšal: v primerjavi z začetno vrednostjo: -34,3 mg/dL, p<0,001; v primerjavi s KS: -22,0 mg/dL, p=0,034. LDL-H se je signifikantno zmanjšal: v primerjavi z začetno vrednostjo: -32,6 mg/dL, p=0,004; v primerjavi s KS: -17,5 mg/dL, NS. TG: NS zmanjšanje. HDL-H: NS spremembe. Možen je vpliv na vodljivost bolnikov ter na kvaliteto življenja. |

| Prvi avtor in leto publikacije | Namen | Storitev | Ključni izidi |
|--------------------------------|--|---|--|
| Williams A 2008 (14) | Pregled raziskav, ki vključujejo intervencije, ki naj bi izboljšale vodljivost bolnikov pri sočasni terapiji več kroničnih bolezni. | Izobraževanje bolnikov o bolezni, zdravih in namenu zdravljenja. Identifikacija in reševanje težav povezanih z zdravlili. | Dokazi za učinkovitost intervencij, s katerimi bi izboljšali vodljivost bolnikov z več kroničnimi boleznimi, so slabi. |
| Tonna AP 2008 (15) | Določiti, kakšna je vloga farmacevtov v zdravstvenem timu pri optimizaciji antibiotične terapije ter opisati klinične izide takšnih intervencij. | Identifikacija neprimerno predpisanih zdravil, priprava priporočil glede zamenjave zdravil ali sprememb načina aplikacije, razvoj smernic, prisotnost na vizitah, racionalizacija protimikrobnih zdravil. | Uporaba zdravil: izboljšano upoštevanje smernic; klinični izidi: krajši čas bivanja v bolnišnicah, zmanjšana potreba po parenteralni FO, nižja umrljivost; finančni izidi: manjša poraba antibiotikov, uporaba cenejših bioekvivalentnih zdravil in posledično manjši stroški. Spremembe niso vse signifikantne. |
| Machado M 2007 (16) | Opredeliti in kvantificirati klinične izide, občutljive na farmacevtsko intervencijo. | Najbolj pogosto uporabljeni intervenciji sta bili upravljanje z zdravili (82%) in izobraževanje bolnikov na področju hipertenzije (68%). | 39 rezultatov (57 % vseh ovrednotenih rezultatov) je potrdilo vpliv farmacevtske intervencije. V 13 raziskavah: SKT: -10,7 mm Hg (IS), -3,2 mm Hg (KS), p=0,047. DKT: razlika med IS in KS: 3,6 mm Hg, NS. Kvaliteta življenja: signifikantna razlika v 1/8 raziskavi. Vodljivost bolnikov: signifikantna razlika v 5/13 raziskav. |
| Machado M 2007 (17) | Opredeliti in kvantificirati klinične izide, občutljive na farmacevtsko intervencijo. | Najbolj pogosto uporabljeni intervenciji sta bili izobraževanje bolnikov na področju diabetesa (69%) in upravljanje z zdravili (61%). | 51 rezultatov (69 % vseh ovrednotenih rezultatov) je potrdilo vpliv farmacevtske intervencije. V 16 raziskavah: HbA1c: -1,00 % (IS), -0,28 % (KS), p=0,03. |
| Royal S 2006 (18) | Identificirati in oceniti raziskave intervencij, ki bi zmanjšale neželene učinke zdravil, ki se izražajo v obolevnosti, hospitalizacijah in umrljivosti. | Farmacevtske intervencije (pregled zdravil) in intervencije drugih zdravstvenih delavcev (uporaba protokolov s strani medicinskih sester in izobraževalni programi za zdravnike). | 17 raziskav je obravnavalo farmacevtske intervencije. Intervencije, ki jih je vodi farmacevt, zmanjšajo število hospitalizacij (OR=0,64), vendar analize randomiziranih kliničnih raziskav niso pokazale signifikantnih izboljšav. Rezultati na ostalih področjih niso pokazali signifikantnega učinka. |
| Morrison A 2001 (19) | Ovrednotenje raziskav, ki obravnavajo učinkovitost storitev klinične farmacije. | Izobraževanje in oskrba bolnikov, svetovanje zdravnikom. | Farmacevti so delovali kot klinični farmacevti v 24 raziskavah in kot lekarniški farmacevti v 2 raziskavah. Svetovanje bolnikom: statistično signifikantno boljša vodljivost bolnikov (5/6 raziskav). Svetovanje bolnikom in njihovim zdravnikom: rezultati signifikantno boljši v IS (6/7 raziskav). Svetovanje zdravnikom: v IS višji delež receptov, predpisanih v skladu s smernicami (1/2 raziskava). 4 raziskave niso dale dokončnih rezultatov. |

IS- intervencijske skupina, KS: kontrolna skupina, KT – krvni tlak, SKT – sistolični krvni tlak, DKT – diastolični krvni tlak, LDL-H – LDL-holesterol, HDL-H – HDL-holesterol, TG – trigliceridi, HbA1c – glikiran hemoglobin, FO – farmacevtska oblika, NS – razlika ni signifikantna, S – razlika je signifikantna, OR – razmerje obovetov.

5 Razprava

Začetki klinične farmacije segajo v sredino šestdesetih let 20. stoletja, ko so farmacevti začeli svojo strokovnost izpopolnjevati in usmerjati v nove ter k pacientu usmerjene storitve (6). Pojav raziskav v večji meri sovpada z uveljavljanjem koncepta farmacevtske skrbi in sicer v 90. letih. V našem primeru najstarejša raziskava sega v leto 1976. Njihovo število je zelo naraslo predvsem po letu 1999 in znaša dobrih 20 raziskav na letni ravni po letu 2009. Največ raziskav so izvedli v ZDA, kjer lahko zasledimo tudi prve raziskave, tej sledita Kanada in Avstralija. V evropskih državah so se prve raziskave pojavile v zadnjih letih 20. stoletja in sicer v Združenem kraljestvu in na Švedskem.

5.1 Mesto izvajanja intervencije

Največ raziskav je obravnavalo intervencije, ki so jih farmacevti izvajali v ambulantah na primarni ravni. Ena od prednosti dela na tem mestu je

gotovo ta, da omogoča večjo stopnjo interakcije in sodelovanja farmacevta z zdravnikom in s tem t.i. brezšivno oskrbo. Namenska zaposlitev farmacevta na tem mestu obenem omogoča, da se v večji meri posveti optimizaciji in racionalizaciji zdravljenja z zdravili s tem, ko je razbremenjen aktivnosti vezanih na preskrbo z zdravili.

Raziskavam storitev farmacevta v ambulanti na primarni ravni sledijo raziskave storitev v lekarni. Ta predstavlja mesto, ki je neposredno vpeto v verigo preskrbe z zdravili. Zelo pogosto se nahaja blizu zdravstvenega doma oz. ambulante na primarni ravni. Lekarna pomeni tudi tim osebja, katerih strokovnost so zdravila in s tem najboljše možno izhodišče za ustrezno svetovanje o zdravih. Zaradi svoje dostopnosti (običajno brez posebne najave in čakalnih list) so farmacevti v lekarni zelo pogosto tudi prvi zdravstveni delavci, kamor bolniki pridejo po nasvet v primeru novih zdravstvenih težav.

Velik del raziskav je obravnavalo tudi intervencije, ki so jih farmacevti izvajali v bolnišnicah in specialističnih ambulantah. Največja prednost dela na tem področju je vključevanje farmacevta v multidisciplinarno zdravstveno timo, ki skrbi za celovito zdravstveno oskrbo bolnikov. Nekaj raziskav je obravnavalo tudi storitve, ki so jih farmacevti izvajali v domovih starejših občanov. Ker gre v tem primeru za posebej ranljivo populacijo starejših bolnikov, ki se običajno zdravijo za več kroničnimi boleznimi, lahko farmacevti s svojim strokovnim znanjem s področja zdravil pripomorejo k odkrivanju in reševanju težav povezanih z zdravili. Posebej velja omeniti raziskave, ki so vrednotile storitve v kombinaciji lokacij npr. domače oskrbe z oskrbo v lekarni, ambulanti oz. bolnišnici. Takšen način dela seveda nudi najboljše iz posameznih inštitucij, obenem pa se v največji možni meri približa bolnikovemu običajnemu življenju s tem, ko se izvaja oskrba na njegovem domu.

5.2 Terapevtska področja in vpliv na zdravstvene izide

Raziskave so vrednotile storitve farmacevtov, ki so obravnavale zelo različna terapevtska področja. Pri tem velja izpostaviti raziskave koristi storitev za bolnike s hipertenzijo, astmo, diabetesom, hiperlipidemijo, srčnim popuščanjem, bakterijsko infekcijo in depresijo. Poseben pomen imajo raziskave na področju polifarmakoterapije. Te so vrednotile storitve, katerih namen je reševanje težav povezanih z zdravili, ki so posledica sočasne uporabe več zdravil hkrati.

Storitve so najpogosteje vključevale izobraževanje bolnikov o bolezni, zdravilih in pomenu zdravljenja ter sodelovanje z zdravnikom pri predpisovanju zdravil in optimizaciji terapije.

Izobraževanje bolnikov je izboljšalo njihovo vodljivost in posledično klinične izide zdravljenja. Farmacevti so s svojimi aktivnostmi bistveno zmanjšali dejavnike tveganja za razvoj kardiovaskularnih bolezni: izboljšala se je kontrola hipertenzije ter zmanjšala raven glikiranega hemoglobina in lipidov v krvi. Izobraževanje bolnikov je izboljšalo tudi tehniko inhaliranja pri bolnikih z astmo in s tem izboljšalo kontrolo astme.

Farmacevt je kot strokovnjak s področja zdravil imel pomembno vlogo pri odkrivanju, reševanju in preprečevanju težav povezanih z zdravili, storitve klinične farmacije in farmacevtske skrbi pa so njihovo število zmanjšale. Posledično so se izboljšali klinični izidi ter zmanjšala uporaba zdravstvenih storitev (npr. zmanjšanje števila hospitalizacij in obiskov urgentnega oddelka). Rezultati raziskav nakazujejo pozitiven vpliv farmacevtskih storitev na kakovost življenja bolnikov ter zadovoljstvo bolnikov z zdravstvenimi storitvami.

Izobraževanje zdravnikov o predpisovanju zdravil v skladu s smernicami, svetovanje pri izbiri zdravila ter priporočila glede optimizacije terapije so vodila do ustrežnejšega predpisovanja zdravil, možen pa je bil tudi vpliv na zmanjšanje števila predpisanih zdravil. Pri tem je bil zelo pomemben osebni stik oz. komunikacija med farmacevtom in zdravnikom.

Storitve opisane v raziskavah so imele pozitiven vpliv na ekonomske izide v bolnišnicah, medtem, ko je raven dokazov o finančnih koristih na drugih mestih izvajanja storitev skromna.

5.3 Metaanalize

Rezultati metaanaliz, ki smo jih vključili v sistematičen pregled, nam kažejo, da storitve klinične farmacije in farmacevtske skrbi izboljšajo klinične izide na področju hipertenzije, hiperlipidemije in diabetesa ter na ta način

zmanjšajo tveganje za razvoj kardiovaskularnih bolezni. Storitve farmacevtov, ki so vplivale na takšne izide, so bile usmerjene tako na bolnike kot tudi na zdravnike. Farmacevti so bolnike izobraževali o boleznih, zdravilih in pomenu zdravljenja, zdravnikom pa so predvsem posredovali priporočila glede optimizacije terapije.

S področja vodljivosti bolnikov metaanalize ne dajejo povsem konsistentnih rezultatov. Pozitiven vpliv na vodljivost bolnikov je metaanaliza potrdila na področju zdravljenja depresije, medtem ko ostale metaanalize kažejo na možnost pozitivnega vpliva, ne morejo pa ga z gotovostjo potrditi.

Izboljšanje kvalitete življenja in stroškovne učinkovitosti, zmanjšanje števila hospitalizacij ter ustrežnejše predpisovanje zdravil je glede na ugotovitve metaanaliz možno, niso pa ti rezultati tako jasni kot v primeru vpliva farmacevtskih storitev na kontrolo krvnega tlaka ter glukoze in lipidov v krvi.

5.4 Pomanjkljivosti pregleda

Čeprav smo sistematično pregled skrbno načrtovali, postavljeni iskalni profil ni zajel vseh raziskav, ki so vrednotile storitve klinične farmacije in farmacevtske skrbi. Nekatere raziskave namreč ne omenjajo neposredno klinične farmacije oz. farmacevtske skrbi in so opisovale oz. pojmovalle storitve na drugačen način.

Z namenom celovite predstavitve vsebine storitev ter vpliva na zdravstvene izide bi bila smiselna usmerjena predstavitev rezultatov po posameznih terapevtskih področjih.

6 Zaključek

V znanstveno strokovni literaturi so bile objavljene številne raziskave, ki so vrednotile koristi klinične farmacije in farmacevtske skrbi. Rezultati večine raziskav, ne pa vseh, kažejo na pozitivne izide storitev klinične farmacije in farmacevtske skrbi. Pri implementiranju storitev v prakso je smiselno poglobljeni študij raziskav za specifično terapevtsko področje. Za uspešnost storitev je posebej pomembno ustrezno sodelovanje med zdravstvenimi delavci.

7 Literatura

1. Pouyanne P, Haramburu F, Imbs JL, Bégaud B. Admissions to hospital caused by adverse drug reactions: cross sectional incidence study. *Br Med J* 2000; 320: 1036.
2. Mjörndal T, Boman MD, Hägg S, Bäckström M, Wiholm BE, Wahlin A, Dahlqvist R. Adverse drug reactions as a cause for admissions to a department of internal medicine. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2002; 11: 65-72.
3. Johnson JA, Bootman JL. Drug related morbidity and mortality: a cost-of-illness model. *Arch Int Med* 1995; 155: 1949-56.
4. Fürst J. Predpisovanje zdravil na recept starejšim od 65 let. *Recept* 2009; 2: 75.
5. ESCP. What is a clinical pharmacy? URL: http://www.escpweb.org/cms/Clinical_pharmacy (Dostop: 5.8.2012).
6. Hepler CD, Strand LM. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *Am J Hosp Pharm* 1990; 47: 533-534.
7. Santschi V, Chioloro A, Burnand B, Colosimo AL, Paradis G. Impact of pharmacist care in the management of cardiovascular disease risk factors: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Arch Intern Med* 2011; 171: 1441-53.
8. Ryan R, Santesso N, Hill S, Lowe D, Kaufman C, Grimshaw J. Consumer-oriented interventions for evidence-based prescribing and medicines use: an

overview of systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 5: CD007768.

9. Morgado MP, Morgado SR, Mendes LC, Pereira LJ, Castelo-Branco M. Pharmacist interventions to enhance blood pressure control and adherence to antihypertensive therapy: Review and meta-analysis. *Am J Health Syst Pharm* 2011; 68 (3): 241-53.

10. Rubio-Valera M, Serrano-Blanco A, Magdalena-Belío J, Fernández A, García-Campayo J, Pujol MM, del Hoyo YL. Effectiveness of pharmacist care in the improvement of adherence to antidepressants: a systematic review and meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2011; 45 (1): 39-48.

11. Nkansah N, Mostovetsky O, Yu C, Chheng T, Beney J, Bond CM, Bero L. Effect of outpatient pharmacists' non-dispensing roles on patient outcomes and prescribing patterns. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 7: CD000336.

12. Carter BL, Rogers M, Daly J, Zheng S, James PA. The potency of team-based care interventions for hypertension: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2009; 169 (19): 1748-55.

13. Machado M, Nassor N, Bajcar JM, Guzzo GC, Einarson TR. Sensitivity of patient outcomes to pharmacist interventions. Part III: systematic review and meta-analysis in hyperlipidemia management. *Ann Pharmacother* 2008; 42 (9): 1195-207.

14. Williams A, Manias E, Walker R. Interventions to improve medication adherence in people with multiple chronic conditions: a systematic review. *J Adv Nurs* 2008; 63 (2): 132-43.

15. Tonna AP, Stewart D, West B, Gould I, McCaig D. Antimicrobial optimisation in secondary care: the pharmacist as part of a multidisciplinary antimicrobial programme—a literature review. *Int J Antimicrob Agents* 2008; 31 (6): 511-7.

16. Machado M, Bajcar J, Guzzo GC, Einarson TR. Sensitivity of patient outcomes to pharmacist interventions. Part II: Systematic review and meta-analysis in hypertension management. *Ann Pharmacother* 2007; 41 (11): 1770-81.

17. Machado M, Bajcar J, Guzzo GC, Einarson TR. Sensitivity of patient outcomes to pharmacist interventions. Part I: systematic review and meta-analysis in diabetes management. *Ann Pharmacother* 2007; 41 (10): 1569-82.

18. Royal S, Smeaton L, Avery AJ, Hurwitz B, Sheikh A. Interventions in primary care to reduce medication related adverse events and hospital admissions: systematic review and meta-analysis. *Qual Saf Health Care* 2006; 15 (1): 23-31.

19. Morrison A, Wertheimer AI. Evaluation of studies investigating the effectiveness of pharmacists' clinical services. *Am J Health Syst Pharm* 2001; 58 (7): 569-77.

I O'Connor J, Seeto C, Saini B, Bosnic-Anticevich S, Krass I, Armour C, Smith L. Healthcare professional versus patient goal setting in intermittent allergic rhinitis *Patient Educ Couns* 2008 Jan; 70(1): 111-7.

II Petrie JL, Segal AR: Clinical pharmacy services provided to asthma patients in a school-based clinic *Am J Health Syst Pharm* 2010 Feb 1; 67(3): 185, 188-9.

III Armour C, Bosnic-Anticevich S, Brilliant M, Burton D, Emmerton L, Krass I, Saini B, Smith L, Stewart K: Pharmacy Asthma Care Program (PACP) improves outcomes for patients in the community *Thorax* 2007 Jun; 62(6): 496-502.

IV Barbanel D, Eldridge S, Griffiths C: Can a self-management programme delivered by a community pharmacist improve asthma control? A randomised trial *Thorax* 2003 Oct; 58(10): 851-4.

V Basheti IA, Reddel HK, Armour CL, Bosnic-Anticevich SZ: Improved asthma outcomes with a simple inhaler technique intervention by community pharmacists *J Allergy Clin Immunol* 2007 Jun; 119(6): 1537-8.

VI Bereznicki BJ, Peterson GM, Jackson SL, Walters EH, Fitzmaurice KD, Gee PR: Data-mining of medication records to improve asthma management *Med J Aust* 2008 Jul 7; 189(1): 21-5.

VII Bereznicki BJ, Peterson GM, Jackson SL, Walters H, Fitzmaurice K, Gee P: Pharmacist-initiated general practitioner referral of patients with suboptimal asthma management *Pharm World Sci* 2008 Dec; 30(6): 869-75.

VIII Cordina M, McElnay JC, Hughes CM: Assessment of a community pharmacy-based program for patients with asthma *Pharmacotherapy* 2001 Oct; 21(10): 1196-203.

IX de Vries TW, van den Berg PB, Duiverman EJ, de Jong-van den Berg LT: Effect of a minimal pharmacy intervention on improvement of adherence to asthma guidelines *Arch Dis Child* 2010 Apr; 95(4): 302-4.

X Kradjan WA, Schulz R, Christensen DB, Stergachis A, Sullivan S, Fullerton DS, Sturm L, Schneider G: Patients' perceived benefit from and satisfaction with asthma-related pharmacy services *J Am Pharm Assoc (Wash)* 1999 Sep-Oct; 39(5): 658-66.

XI Kritikos V, Armour CL, Bosnic-Anticevich SZ: Interactive small-group asthma education in the community pharmacy setting: a pilot study *J Asthma* 2007 Jan-Feb; 44(1): 57-64.

XII McLean W, Gillis J, Waller R: The BC Community Pharmacy Asthma Study: A study of clinical, economic and holistic outcomes influenced by an asthma care protocol provided by specially trained community pharmacists in British Columbia *Can Respir J* 2003 May-Jun; 10(4): 195-202.

XIII Mehuys E, Van Bortel L, De Bolle L, Van Tongelen I, Annemans L, Remon JP, Brusselle G: Effectiveness of pharmacist intervention for asthma control improvement *Eur Respir J* 2008 Apr; 31(4): 790-9.

XIV Närhi U, Airaksinen M, Tanskanen P, Erlund H: Therapeutic outcomes monitoring by community pharmacists for improving clinical outcomes in asthma *J Clin Pharm Ther* 2000 Jun; 25(3): 177-83.

XV Närhi U, Airaksinen M, Tanskanen P, Enlund H: The effects of a pharmacy-based intervention on the knowledge and attitudes of asthma patients *Patient Educ Couns* 2001 May; 43(2): 171-7.

XVI Petkova VB: Pharmaceutical care for asthma patients: a community pharmacy-based pilot project *Allergy Asthma Proc* 2008 Jan-Feb; 29(1): 55-61.

XVII Schulz M, Verheyen F, Mühlig S, Müller JM, Mühlbauer K, Knop-Schneickert E, Petermann F, Bergmann KC: Pharmaceutical care services for asthma patients: a controlled intervention study *J Clin Pharmacol* 2001 Jun; 41(6): 668-76.

XVIII Stergachis A, Gardner JS, Anderson MT, Sullivan SD: Improving pediatric asthma outcomes in the community setting: does pharmaceutical care make a difference? *J Am Pharm Assoc (Wash)* 2002 Sep-Oct; 42(5): 743-52.

XIX Bell HM, McElnay JC, Hughes CM, Gleadhill I: Primary schoolteachers' knowledge of asthma: the impact of pharmacist intervention *J Asthma* 2000; 37(7): 545-55.

XX González-Martin G, Joo I, Sánchez I: Evaluation of the impact of a pharmaceutical care program in children with asthma *Patient Educ Couns* 2003 Jan; 49(1): 13-8.

XXI Santos Dde O, Martins MC, Cipriano SL, Pinto RM, Cukier A, Stelmach R: Pharmaceutical care for patients with persistent asthma: assessment of treatment compliance and use of inhaled medications *J Bras Pneumol* 2010 Feb; 36(1): 14-22.

XXII Hämmerlein A, Müller U, Schulz M: Pharmacist-led intervention study to improve inhalation technique in asthma and COPD patients *J Eval Clin Pract* 2011 Feb; 17(1): 61-70.

XXIII Stuurman-Bieze AG, Kokenberg ME, Tobi H, de Boer WO, van Doormaal JE, Jong-vanden de Berg LT, Tromp TF: Complex pharmaceutical care intervention in pulmonary care: part B Patient opinion and process survey *Pharm World Sci* 2005 Oct; 27(5): 385-92.

XXIV Weinberger M, Murray MD, Marrero DG, Brewer N, Lykens M, Harris LE, Seshadri R, Caffrey H, Roesner JF, Smith F, Newell AJ, Collins JC, McDonald CJ, Tierney WM: Effectiveness of pharmacist care for patients with reactive airways disease: a randomized controlled trial *JAMA* 2002 Oct 2; 288(13): 1594-602.

XXV Khmour MR, Kidney JC, Smyth BM, McElnay JC: Clinical pharmacy-led disease and medicine management programme for patients with COPD *Br J Clin Pharmacol* 2009 Oct; 68(4): 588-98.

XXVI Allenet B, Chen C, Romanet T, Vialtel P, Calop J: Assessing a pharmacist-run anaemia educational programme for patients with chronic renal insufficiency *Pharm World Sci* 2007 Feb; 29(1): 7-11.

XXVII Peterson GM, Bergin JK, Nelson BJ, Stanton LA: Improving drug use in rheumatic disorders *J Clin Pharm Ther* 1996 Aug; 21(4): 215-20.

XXVIII Stergachis A, Fors M, Wagner EH, Sims DD, Penna P: Effect of clinical pharmacists on drug prescribing in a primary-care clinic *Am J Hosp Pharm* 1987 Mar; 44(3): 525-9.

XXIX Albsoul-Younes AM, Hammad EA, Yasein NA, Tahaineh LM: Pharmacist-physician collaboration improves blood pressure control *Saudi Med J* 2011 Mar; 32(3): 288-92.

XXX Bogden PE, Abbott RD, Williamson P, Onopa JK, Koontz LM, Department of Medicine, John A: Comparing standard care with a physician and

- pharmacist team approach for uncontrolled hypertension *J Gen Intern Med* 1998 Nov; 13(11): 740-5.
- XXXI Borenstein JE, Graber G, Sattiel E, Wallace J, Ryu S, Archi J, Deutsch S, Weingarten SR: Physician-pharmacist comanagement of hypertension: a randomized, comparative trial *Pharmacotherapy* 2003 Feb; 23(2): 209-16.
- XXXII Carter BL, Bergus GR, Dawson JD, Farris KB, Doucette WR, Chrischilles EA, Hartz AJ: A cluster randomized trial to evaluate physician/pharmacist collaboration to improve blood pressure control *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008 Apr; 10(4): 260-71.
- XXXIII Carter BL, Ardery G, Dawson JD, James PA, Bergus GR, Doucette WR, Chrischilles EA, Franciscus CL, Xu Y: Physician and pharmacist collaboration to improve blood pressure control *Arch Intern Med* 2009 Nov 23; 169(21): 1996-2002.
- XXXIV Carter BL, Doucette WR, Franciscus CL, Ardery G, Kluesner KM, Chrischilles EA: Deterioration of blood pressure control after discontinuation of a physician-pharmacist collaborative intervention *Pharmacotherapy* 2010 Mar; 30(3): 228-35.
- XXXV Criswell TJ, Weber CA, Xu Y, Carter BL: Effect of self-efficacy and social support on adherence to antihypertensive drugs *Pharmacotherapy* 2010 May; 30(5): 432-41.
- XXXVI Hunt JS, Siemieniuc J, Pape G, Rozenfeld Y, MacKay J, LeBlanc BH, Touchette D: A randomized controlled trial of team-based care: impact of physician-pharmacist collaboration on uncontrolled hypertension *J Gen Intern Med* 2008 Dec; 23(12): 1966-72.
- XXXVII Magid DJ, Ho PM, Olson KL, Brand DW, Welch LK, Snow KE, Lambert-Kerzner AC, Plomondon ME, Havranek EP: A multimodal blood pressure control intervention in 3 healthcare systems *Am J Manag Care* 2011 Apr; 17(4): e96-103.
- XXXVIII Mehos BM, Saseen JJ, MacLaughlin EJ: Effect of pharmacist intervention and initiation of home blood pressure monitoring in patients with uncontrolled hypertension *Pharmacotherapy* 2000 Nov; 20(11): 1384-9.
- XXXIX Okamoto MP, Nakahiro RK: Pharmacoeconomic evaluation of a pharmacist-managed hypertension clinic *Pharmacotherapy* 2001 Nov; 21(11): 1337-44.
- XL Simpson SH, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Lewanczuk RZ, Spooner R, Johnson JA: Effect of adding pharmacists to primary care teams on blood pressure control in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial *Diabetes Care* 2011 Jan; 34(1): 20-6.
- XLI Tobari H, Arimoto T, Shimojo N, Yuhara K, Noda H, Yamagishi K, Iso H: Physician-pharmacist cooperation program for blood pressure control in patients with hypertension: a randomized-controlled trial *Am J Hypertens* 2010 Oct; 23(10): 1144-52.
- XLII Vivian EM: Improving blood pressure control in a pharmacist-managed hypertension clinic *Pharmacotherapy* 2002 Dec; 22(12): 1533-40.
- XLIII Weber CA, Ernst ME, Sezate GS, Zheng S, Carter BL: Pharmacist-physician comanagement of hypertension and reduction in 24-hour ambulatory blood pressures *Arch Intern Med* 2010 Oct 11; 170(18): 1634-9.
- XLIV Côté I, Moisan J, Chabot I, Grégoire JP: Health-related quality of life in hypertension: impact of a pharmacy intervention programme *J Clin Pharm Ther* 2005 Aug; 30(4): 355-62.
- XLV Garção JA, Cabrita J: Evaluation of a pharmaceutical care program for hypertensive patients in rural Portugal *J Am Pharm Assoc (Wash)* 2002 Nov-Dec; 42(6): 858-64.
- XLVI McLean DL, McAlister FA, Johnson JA, King KM, Makowsky MJ, Jones CA, Tsuyuki RT: A randomized trial of the effect of community pharmacist and nurse care on improving blood pressure management in patients with diabetes mellitus: study of cardiovascular risk intervention by pharmacists-hypertension (SCRIP-HTN) *Arch Intern Med* 2008; 168(21): 2355-61.
- XLVII Planas LG, Crosby KM, Mitchell KD, Farmer KC: Evaluation of a hypertension medication therapy management program in patients with diabetes *J Am Pharm Assoc* 2009; 49(2): 164-70.
- XLVIII Sookaneknun P, Richards RM, Sanguansermsri J, Teerasut C: Pharmacist involvement in primary care improves hypertensive patient clinical outcomes *Ann Pharmacother* 2004 Dec; 38(12): 2023-8.
- XLIX Zillich AJ, Sutherland JM, Kumbera PA, Carter BL: Hypertension outcomes through blood pressure monitoring and evaluation by pharmacists (HOME study) *J Gen Intern Med* 2005; 20(12): 1091-6.
- L Brouker ME, Gallagher K, Larrat EP, Dufresne RL: Patient compliance and blood pressure control on a nuclear-powered aircraft carrier *Mil Med* 2000 Feb; 165(2): 106-10.
- LI Strogatz DS, Earp JA: The determinants of dropping out of care among hypertensive patients receiving a behavioral intervention *Med Care* 1983 Oct; 21(10): 970-80.
- LII Aramwit P, Assawawitoontip S: Evaluation of patient counseling on blood pressure control of out-patients with hypertension at Chulalongkorn Hospital *J Med Assoc Thai* 2003 Jun; 86 Suppl 2: S496-500.
- LIII Chisholm MA, Mulloy LL, Jagadeesan M, Martin BC, DiPiro JT: Effect of clinical pharmacy services on the blood pressure of African-American renal transplant patients *Ethn Dis* 2002 Summer; 12(3): 392-7.
- LIV de Castro MS, Fuchs FD, Santos MC, Maximiliano P, Gus M, Moreira LB, Ferreira MB: Pharmaceutical care program for patients with uncontrolled hypertension Report of a double-blind clinical trial with ambulatory blood pressure monitoring *Am J Hypertens* 2006 May; 19(5): 528-33.
- LV Erhun WO, Agbani EO, Bolaji EE: Positive benefits of a pharmacist-managed hypertension clinic in Nigeria *Public Health* 2005 Sep; 119(9): 792-8.
- LVI Morgado M, Rolo S, Castelo-Branco M: Pharmacist intervention program to enhance hypertension control: a randomized controlled trial *Int J Clin Pharm* 2011 Feb; 33(1): 132-40.
- LVII Bailey TC, Noirot LA, Gage BF, Li X, Shannon WD, Waterman B, Sinha S, Bouselli DA, Reichley RM, Goldberg AC, Dunagan WC: Improving adherence to coronary heart disease secondary prevention medication guidelines at a community hospital *AMIA Annu Symp Proc* 2006: 850.
- LVIII Community Pharmacy Medicines Management Project Evaluation Team: The MEDMAN study: a randomized controlled trial of community pharmacy-led medicines management for patients with coronary heart disease *Fam Pract* 2007 Apr; 24(2): 189-200.
- LIX Bailey TC, Noirot LA, Blickensderfer A, Rachmiel E, Schaiff R, Kessels A, Braverman A, Goldberg A, Waterman B, Dunagan WC: An intervention to improve secondary prevention of coronary heart disease *Arch Intern Med* 2007 Mar 26; 167(6): 586-90.
- LX Hohmann C, Klotz JM, Radziwill R, Jacobs AH, Kissel T: Pharmaceutical care for patients with ischemic stroke: improving the patients quality of life *Pharm World Sci* 2009 Oct; 31(5): 550-8.
- LXI Chiu CC, Wu SS, Lee PY, Huang YC, Tan TY, Chang KC: Control of modifiable risk factors in ischemic stroke outpatients by pharmacist intervention: an equal allocation stratified randomized study *J Clin Pharm Ther* 2008 Oct; 33(5): 529-35.
- LXII Eggink RN, Lenderink AW, Widdershoven JW, van den Bernt PM: The effect of a clinical pharmacist discharge service on medication discrepancies in patients with heart failure *Pharm World Sci* 2010 Dec; 32(6): 759-66.
- LXIII Lewis KP, Cooper JW Jr, McKehercher PL: Pharmacist's effect on digoxin usage and toxicity *Am J Hosp Pharm* 1976 Dec; 33(12): 1272-6.
- LXIV López Cabezas C, Falces Salvador C, Cubi Quadrada D, Arnau Bartés A, Ylla Boré M, Muro Perea N, Homs Peipoch E: Randomized clinical trial of a post discharge pharmaceutical care program vs regular follow-up in patients with heart failure *Farm Hosp* 2006 Nov-Dec; 30(6): 328-42.
- LXV Luzier AB, Forrest A, Feuerstein SG, Schentag JJ, Izzo JL Jr: Containment of heart failure hospitalizations and cost by angiotensin-converting enzyme inhibitor dosage optimization *Am J Cardiol* 2000 Sep 1; 86(5): 519-23.
- LXVI Varma S, McElnay JC, Hughes CM, Passmore AP, Varma M: Pharmaceutical care of patients with congestive heart failure: interventions and outcomes *Pharmacotherapy* 1999 Jul; 19(7): 860-9.
- LXVII Bouvy ML, Heerdink ER, Urquhart J, Grobbee DE, Hoeks AW, Leufkens HG: Effect of a pharmacist-led intervention on diuretic compliance in heart failure patients: a randomized controlled study *J Card Fail* 2003 Oct; 9(5): 404-11.
- LXVIII Murray MD, Young J, Hoke S, Tu W, Weiner M, Morrow D, Stroupe KT, Wu J, Clark D, Smith F, Gradus-Pizlo I, Weinberger M, Brater DC: Pharmacist intervention to improve medication adherence in heart failure: a randomized trial *Ann Intern Med* 2007 May 15; 146(10): 714-25.

| | |
|---|---|
| <p>LXIX Turner CJ, Parfrey P, Ryan K, Miller R, Brown A: Community pharmacist outreach program directed at physicians treating congestive heart failure <i>Am J Health Syst Pharm</i> 2000 Apr 15; 57(8): 747-52.</p> <p>LXX Holland R, Brooksby I, Lenaghan E, Ashton K, Hay L, Smith R, Shepstone L, Lipp A, Daly C, Howe A, Hall R, Harvey I: Effectiveness of visits from community pharmacists for patients with heart failure: HeartMed randomised controlled trial <i>BMJ</i> 2007 May 26; 334(7603): 1098.</p> <p>LXXI Bucci C, Jackevicius C, McFarlane K, Liu P: Pharmacist's contribution in a heart function clinic: patient perception and medication appropriateness <i>Can J Cardiol</i> 2003 Mar 31; 19(4): 391-6.</p> <p>LXXII Gattis WA, Hasselblad V, Whellan DJ, O'Connor CM: Reduction in heart failure events by the addition of a clinical pharmacist to the heart failure management team: RESULTS of the Pharmacist in Heart Failure Assessment Recommendation and Monitoring (PHARM) Study <i>Arch Intern Med</i> 1999 Sep 13; 159(16): 1939-45.</p> <p>LXXIII Linné AB, Liedholm H, Israelsson B: Effects of systematic education on heart failure patients' knowledge after 6 months <i>A randomised, controlled trial Eur J Heart Fail</i> 1999 Aug; 1(3): 219-27.</p> <p>LXXIV Sadik A, Yousif M, McElnay JC: Pharmaceutical care of patients with heart failure <i>Br J Clin Pharmacol</i> 2005 Aug; 60(2): 183-93.</p> <p>LXXV Duran-Parrondo C, Vazquez-Lago JM, Campos-Lopez AM, Figueiras A: Impact of a pharmacotherapeutic programme on control and safety of long-term anticoagulation treatment: a controlled follow-up study in Spain <i>Drug Saf</i> 2011 Jun 1; 34(6): 489-500.</p> <p>LXXVI Andreescu AC, Possidente C, Hsieh M, Cushman M: Effectiveness of a pharmacy-based surveillance program for heparin-induced thrombocytopenia <i>Pharmacotherapy</i> 2000 Aug; 20(8): 974-80.</p> <p>LXXVII Donovan JL, Schroeder WS, Tran MT, Foster K, Forrest A, Lee TB, Gandhi PJ: Assessment of eptifibatid dosing in renal impairment before and after in-service education provided by pharmacists <i>J Manag Care Pharm</i> 2007 Sep; 13(7): 598-606.</p> <p>LXXVIII Chan FW, Wong RS, Lau WH, Chan TY, Cheng G, You JH: Management of Chinese patients on warfarin therapy in two models of anticoagulation service - a prospective randomized trial <i>Br J Clin Pharmacol</i> 2006 Nov; 62(5): 601-9.</p> <p>LXXIX Klein A, Otto G, Krämer I: Impact of a pharmaceutical care program on liver transplant patients' compliance with immunosuppressive medication: a prospective, randomized, controlled trial using electronic monitoring <i>Transplantation</i> 2009 Mar 27; 87(6): 839-47.</p> <p>LXXX Connelly JF: Adjusting dosage intervals of intermittent intravenous ranitidine according to creatinine clearance: a cost-minimization analysis <i>Hosp Pharm</i> 1994 Nov; 29(11): 992, 996-8, 1001.</p> <p>LXXXI Westerlund T, Allebeck P, Marklund B, Andersson IL, Brånstad JO, Sjöblom M: Evaluation of a model for counseling patients with dyspepsia in Swedish community pharmacies <i>Am J Health Syst Pharm</i> 2003 Jul 1; 60(13): 1336-41.</p> <p>LXXXII Stevens VJ, Shneidman RJ, Johnson RE, Boles M, Steele PE, Lee NL: Helicobacter pylori eradication in dyspeptic primary care patients: a randomized controlled trial of a pharmacy intervention <i>West J Med</i> 2002 Mar; 176(2): 92-6.</p> <p>LXXXIII Al-Eidan FA, McElnay JC, Scott MG, McConnell JB: Management of Helicobacter pylori eradication—the influence of structured counselling and follow-up <i>Br J Clin Pharmacol</i> 2002 Feb; 53(2): 163-71.</p> <p>LXXXIV Alvarez Arroyo L, Climent Grana E, Bosacoma Ros N, Roca Meroño S, Perdiguero Gil M, Ordovás Baines JP, Sánchez Payá J: Assessment of a pharmaceutical interventional programme in patients on medications with renal risk <i>Farm Hosp</i> 2009 May-Jun; 33(3): 147-54.</p> <p>LXXXV Bhardwaja B, Carroll NM, Raebel MA, Chester EA, Komer EJ, Rocho BE, Brand DW, Magid DJ: Improving prescribing safety in patients with renal insufficiency in the ambulatory setting: the Drug Renal Alert Pharmacy (DRAP) program <i>Pharmacotherapy</i> 2011 Apr; 31(4): 346-56.</p> <p>LXXXVI Chisholm MA, Mulloy LL, Jagadeesan M, DiPiro JT: Impact of clinical pharmacy services on renal transplant patients' compliance with immunosuppressive medications <i>Clin Transplant</i> 2001 Oct; 15(5): 330-6.</p> <p>LXXXVII Pai AB, Boyd A, Chavez A, Manley HJ: Health-related quality of life is maintained in hemodialysis patients receiving pharmaceutical care: a 2-year randomized, controlled study <i>Hemodial Int</i> 2009 Jan; 13(1): 72-9.</p> | <p>LXXXVIII Pai AB, Boyd A, Depczynski J, Chavez IM, Khan N, Manley H: Reduced drug use and hospitalization rates in patients undergoing hemodialysis who received pharmaceutical care: a 2-year, randomized, controlled study <i>Pharmacotherapy</i> 2009 Dec; 29(12): 1433-40.</p> <p>LXXXIX Midlöv P, Bondesson A, Eriksson T, Petersson J, Minthon L, Höglund P: Descriptive study and pharmacotherapeutic intervention in patients with epilepsy or Parkinson's disease at nursing homes in southern Sweden <i>Eur J Clin Pharmacol</i> 2002 Feb; 57(12): 903-10.</p> <p>XC Hoffmann W, Herzog B, Mühlhig S, Kayser H, Fabian R, Thomsen M, Cramer M, Fiss T, Gresselmeyer D, Janhsen K: Pharmaceutical care for migraine and headache patients: a community-based, randomized intervention <i>Ann Pharmacother</i> 2008 Dec; 42(12): 1804-13.</p> <p>XCI Sondergaard J, Foged A, Kragstrup J, Gaist D, Gram LF, Sindrup SH, Muckadell HU, Larsen BO, Herborg H, Andersen M: Intensive community pharmacy intervention had little impact on triptan consumption: a randomized controlled trial <i>Scand J Prim Health Care</i> 2006 Mar; 24(1): 16-21.</p> <p>XCII Adler DA, Bungay KM, Wilson IB, Pei Y, Supran S, Peckham E, Cynn DJ, Rogers WH: The impact of a pharmacist intervention on 6-month outcomes in depressed primary care patients <i>Gen Hosp Psychiatry</i> 2004 May-Jun; 26(3): 199-209.</p> <p>XCIII Finley PR, Rens HR, Pont JT, Gess SL, Louie C, Bull SA, Lee JY, Bero LA: Impact of a collaborative care model on depression in a primary care setting: a randomized controlled trial <i>Pharmacotherapy</i> 2003 Sep; 23(9): 1175-85.</p> <p>XCIV Hoffman L, Enders J, Luo J, Segal R, Pippins J, Kimberlin C: Impact of an antidepressant management program on medication adherence <i>Am J Manag Care</i> 2003 Jan; 9(1): 70-80.</p> <p>XCV Pyne JM, Fortney JC, Tripathi SP, Maciejewski ML, Edlund MJ, Williams DK: Cost-effectiveness analysis of a rural telemedicine collaborative care intervention for depression <i>Arch Gen Psychiatry</i> 2010 Aug; 67(8): 812-21.</p> <p>XCVI Bosmans JE, Brook OH, van Hout HP, de Bruijne MC, Nieuwenhuysse H, Bouter LM, Stalman WA, van Tulder MW: Cost effectiveness of a pharmacy-based coaching programme to improve adherence to antidepressants <i>Pharmacoeconomics</i> 2007; 25(1): 25-37.</p> <p>XCVII Brook O, van Hout H, Nieuwenhuysse H, Heerdink E: Impact of coaching by community pharmacists on drug attitude of depressive primary care patients and acceptability to patients; a randomized controlled trial <i>Eur Neuropsychopharmacol</i> 2003 Jan; 13(1): 1-9.</p> <p>XCVIII Brook OH, van Hout H, Stalman W, Nieuwenhuysse H, Bakker B, Heerdink E, de Haan M: A pharmacy-based coaching program to improve adherence to antidepressant treatment among primary care patients <i>Psychiatr Serv</i> 2005 Apr; 56(4): 487-9.</p> <p>XCIX Crockett J, Taylor S, Grabham A, Stanford P: Patient outcomes following an intervention involving community pharmacists in the management of depression <i>Aust J Rural Health</i> 2006 Dec; 14(6): 263-9.</p> <p>C Finley PR, Bluml BM, Bunting BA, Kiser SN: Clinical and economic outcomes of a pilot project examining pharmacist-focused collaborative care treatment for depression <i>J Am Pharm Assoc</i> (2003) 2011 Jan-Feb; 51(1): 40-9.</p> <p>CI Pyne JM, Fortney JC, Curran GM, Tripathi S, Atkinson JH, Kilbourne AM, Hagedorn HJ, Rimland D, Rodriguez-Barradas MC, Monson T, Bottonari KA, Asch SM, Gifford AL: Effectiveness of collaborative care for depression in human immunodeficiency virus clinics <i>Arch Intern Med</i> 2011 Jan 10; 171(1): 23-31.</p> <p>CII Hartlaub PP, Barrett PH, Marine WM, Murphy JR: Evaluation of an intervention to change benzodiazepine-prescribing behavior in a prepaid group practice setting <i>Am J Prev Med</i> 1993 Nov-Dec; 9(6): 346-52.</p> <p>CIII Sorensen L, Nielsen B, Stage KB, Brøsen K, Damkier P: Implementation of a rational pharmacotherapy intervention for inpatients at a psychiatric department <i>Nord J Psychiatry</i> 2008; 62(3): 242-9.</p> <p>CIV Patterson SM, Hughes CM, Crealey G, Cardwell C, Lapane KL: An evaluation of an adapted U.S. model of pharmaceutical care to improve psychoactive prescribing for nursing home residents in northern Ireland (fleetwood northern ireland study) <i>J Am Geriatr Soc</i> 2010 Jan; 58(1): 44-53.</p> <p>CV Patterson SM, Hughes CM, Cardwell C, Lapane KL, Murray AM, Crealey GE: A cluster randomized controlled trial of an adapted U.S. model of pharmaceutical care for nursing home residents in Northern Ireland</p> |
|---|---|

- (Fleetwood Northern Ireland study): a cost-effectiveness analysis *J Am Geriatr Soc* 2011 Apr; 59(4): 586-93.
- CVI Schmidt I, Claesson CB, Westerholm B, Nilsson LG, Svarstad BL: The impact of regular multidisciplinary team interventions on psychotropic prescribing in Swedish nursing homes *J Am Geriatr Soc* 1998 Jan; 46(1): 77-82.
- CVII Valenstein M, Kavanagh J, Lee T, Reilly P, Dalack GW, Grabowski J, Smelson D, Ronis DL, Ganoczy D, Woltmann E, Metreger T, Wolschon P, Jensen A, Poddig B, Blow FC: Using a pharmacy-based intervention to improve antipsychotic adherence among patients with serious mental illness *Schizophr Bull* 2011 Jul; 37(4): 727-36.
- CVIII Choe HM, Mitrovich S, Dubay D, Hayward RA, Krein SL, Vijan S: Proactive case management of high-risk patients with type 2 diabetes mellitus by a clinical pharmacist: a randomized controlled trial *Am J Manag Care* 2005 Apr; 11(4): 253-60.
- CIX Jaber LA, Halapy H, Fernet M, Tummalapalli S, Diwakaran H: Evaluation of a pharmaceutical care model on diabetes management *Ann Pharmacother* 1996 Mar; 30(3): 238-43.
- CX Jameson JP, Baty PJ: Pharmacist collaborative management of poorly controlled diabetes mellitus: a randomized controlled trial *Am J Manag Care* 2010 Apr; 16(4): 250-5.
- CXI Kirwin JL, Cunningham RJ, Sequist TD: Pharmacist recommendations to improve the quality of diabetes care: a randomized controlled trial *J Manag Care Pharm* 2010 Mar; 16(2): 104-13.
- CXII Odegard PS, Goo A, Hummel J, Williams KL, Gray SL: Caring for poorly controlled diabetes mellitus: a randomized pharmacist intervention *Ann Pharmacother* 2005 Mar; 39(3): 433-40.
- CXIII Ragucci KR, Fermo JD, Wessell AM, Chumney EC: Effectiveness of pharmacist-administered diabetes mellitus education and management services *Pharmacotherapy* 2005 Dec; 25(12): 1809-16.
- CXIV Sarkadi A, Rosenqvist U: Experience-based group education in Type 2 diabetes: a randomised controlled trial *Patient Educ Couns* 2004 Jun; 53(3): 291-8.
- CXV Scott DM, Boyd ST, Stephan M, Augustine SC, Reardon TP: Outcomes of pharmacist-managed diabetes care services in a community health center *Am J Health Syst Pharm* 2006 Nov 1; 63(21): 2116-22.
- CXVI Wagner EH, Grothaus LC, Sandhu N, Galvin MS, McGregor M, Artz K, Coleman EA: Chronic care clinics for diabetes in primary care: a system-wide randomized trial *Diabetes Care* 2001 Apr; 24(4): 695-700.
- CXVII Elnour AA, El Mugammar IT, Jaber T, Revel T, McElnay JC: Pharmaceutical care of patients with gestational diabetes mellitus *J Eval Clin Pract* 2008 Feb; 14(1): 131-40.
- CXVIII Berringer R, Shibley MC, Cary CC, Pugh CB, Powers PA, Rafi JA: Outcomes of a community pharmacy-based diabetes monitoring program *J Am Pharm Assoc (Wash)* 1999 Nov-Dec; 39(6): 791-7.
- CXIX Fornos JA, Andrés NF, Andrés JC, Guerra MM, Egea B: A pharmacotherapy follow-up program in patients with type-2 diabetes in community pharmacies in Spain *Pharm World Sci* 2006 Apr; 28(2): 65-72.
- CXX Krass I, Armour CL, Mitchell B, Brilliant M, Dienaar R, Hughes J, Lau P, Peterson G, Stewart K, Taylor S, Wilkinson J: The Pharmacy Diabetes Care Program: assessment of a community pharmacy diabetes service model in Australia *Diabet Med* 2007 Jun; 24(6): 677-83.
- CXXI Al Mazroui NR, Kamal MM, Ghabash NM, Yacout TA, Kole PL, McElnay JC: Influence of pharmaceutical care on health outcomes in patients with Type 2 diabetes mellitus *Br J Clin Pharmacol* 2009 May; 67(5): 547-57.
- CXXII Gay CL, Chapuis F, Bendelac N, Tixier F, Treppoz S, Nicolino M: Reinforced follow-up for children and adolescents with type 1 diabetes and inadequate glycaemic control: a randomized controlled trial intervention via the local pharmacist and telecare *Diabetes Metab* 2006 Apr; 32(2): 159-65.
- CXXIII Suppaitiporn S, Chindavijak B, Onsanit S: Effect of diabetes drug counseling by pharmacist, diabetic disease booklet and special medication containers on glycemic control of type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial *J Med Assoc Thai* 2005 Sep; 88 Suppl 4: S134-41.
- CXXIV Van Veldhuizen-Scott MK, Widmer LB, Stacey SA, Popovich NG: Developing and implementing a pharmaceutical care model in an ambulatory care setting for patients with diabetes *Diabetes Educ* 1995 Mar-Apr; 21(2): 117-23.
- CXXV Bogden PE, Koontz LM, Williamson P, Abbott RD: The physician and pharmacist team An effective approach to cholesterol reduction *J Gen Intern Med* 1997 Mar; 12(3): 158-64.
- CXXVI Ellis SL, Carter BL, Malone DC, Billups SJ, Okano GJ, Valuck RJ, Barnette DJ, Sintek CD, Covey D, Mason B, Jue S, Carmichael J, Guthrie K, Dombrowski R, Geraets DR, Amato M: Clinical and economic impact of ambulatory care clinical pharmacists in management of dyslipidemia in older adults: the IMPROVE study *Pharmacotherapy* 2000 Dec; 20(12): 1508-16.
- CXXVII Konzem SL, Gray DR, Kashyap ML: Effect of pharmaceutical care on optimum colestipol treatment in elderly hypercholesterolemic veterans *Pharmacotherapy* 1997 May-Jun; 17(3): 576-83.
- CXXVIII Miller AE, Hansen LB, Saseen JJ: Switching statin therapy using a pharmacist-managed therapeutic conversion program versus usual care conversion among indigent patients *Pharmacotherapy* 2008 May; 28(5): 553-61.
- CXXIX Pape GA, Hunt JS, Butler KL, Siemenczuk J, LeBlanc BH, Gillanders W, Rozenfeld Y, Bonin K: Team-based care approach to cholesterol management in diabetes mellitus: two-year cluster randomized controlled trial *Arch Intern Med* 2011 Sep 12; 171(16): 1480-6.
- CXXX Straka RJ, Taheri R, Cooper SL, Smith JC: Achieving cholesterol target in a managed care organization (ACTION) trial *Pharmacotherapy* 2005 Mar; 25(3): 360-71.
- CXXXI Peterson GM, Fitzmaurice KD, Naunton M, Vial JH, Stewart K, Krum H: Impact of pharmacist-conducted home visits on the outcomes of lipid-lowering drug therapy *J Clin Pharm Ther* 2004 Feb; 29(1): 23-30.
- CXXXII Eussen SR, van der Elst ME, Klungel OH, Rompelberg CJ, Garssen J, Oosterveld MH, de Boer A, de Gier JJ, Bouvy ML: A pharmaceutical care program to improve adherence to statin therapy: a randomized controlled trial *Ann Pharmacother* 2010 Dec; 44(12): 1905-13.
- CXXXIII Paulós CP, Nygren CE, Celedón C, Cárcamo CA: Impact of a pharmaceutical care program in a community pharmacy on patients with dyslipidemia *Ann Pharmacother* 2005 May; 39(5): 939-43.
- CXXXIV Simpson SH, Johnson JA, Tsuyuki RT: Economic impact of community pharmacist intervention in cholesterol risk management: an evaluation of the study of cardiovascular risk intervention by pharmacists *Pharmacotherapy* 2001 May; 21(5): 627-35.
- CXXXV Simpson SH, Johnson JA, Biggs RS, Tsuyuki RT; SCRIP Investigators: Greater effect of enhanced pharmacist care on cholesterol management in patients with diabetes mellitus: a planned subgroup analysis of the Study of Cardiovascular Risk Intervention by Pharmacists (SCRIP) *Pharmacotherapy* 2004 Mar; 24(3): 389-94.
- CXXXVI Tsuyuki RT, Johnson JA, Teo KK, Simpson SH, Ackman ML, Biggs RS, Cave A, Chang WC, Dzavik V, Farris KB, Galvin D, Semchuk W, Taylor JG: A randomized trial of the effect of community pharmacist intervention on cholesterol risk management: the Study of Cardiovascular Risk Intervention by Pharmacists (SCRIP) *Arch Intern Med* 2002 May 27; 162(10): 1149-55.
- CXXXVII Vrijens B, Belmans A, Matthys K, de Klerk E, Lesaffre E: Effect of intervention through a pharmaceutical care program on patient adherence with prescribed once-daily atorvastatin *Pharmacoeconomic Drug Saf* 2006 Feb; 15(2): 115-21.
- CXXXVIII Yamada C, Johnson JA, Robertson P, Pearson G, Tsuyuki RT: Long-term impact of a community pharmacist intervention on cholesterol levels in patients at high risk for cardiovascular events: extended follow-up of the second study of cardiovascular risk intervention by pharmacists (SCRIP-plus) *Pharmacotherapy* 2005 Jan; 25(1): 110-5.
- CXXXIX Chung JS, Lee KK, Tomlinson B, Lee VW: Clinical and economic impact of clinical pharmacy service on hyperlipidemic management in Hong Kong *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2011 Mar; 16(1): 43-52.
- CXL Faulkner MA, Wadibia EC, Lucas BD, Hilleman DE: Impact of pharmacy counseling on compliance and effectiveness of combination lipid-lowering therapy in patients undergoing coronary artery revascularization: a randomized, controlled trial *Pharmacotherapy* 2000 Apr; 20(4): 410-6.
- CXLI Lee VW, Fan CS, Li AW, Chau AC: Clinical impact of a pharmacist-physician co-managed programme on hyperlipidaemia management in Hong Kong *J Clin Pharm Ther* 2009 Aug; 34(4): 407-14.

- CXLII Vande Griend JP, Linnebur SA, Ruscini JM, Vondracek SF, Wolfe P, McDermott MT: Vitamin D intervention by pharmacists in geriatric outpatients *J Am Pharm Assoc* 2008 Jul-Aug; 48(4): 501-7.
- CXLIII De Santis G, Harvey KJ, Howard D, Mashford ML, Moulds RF: Improving the quality of antibiotic prescription patterns in general practice *Med J Aust* 1994 Apr 18; 160(8): 502-5.
- CXLIV Ilett KF, Johnson S, Greenhill G, Mullen L, Brockles J, Gollidge CL, Reid DB: Modification of general practitioner prescribing of antibiotics by use of a therapeutics adviser (academic detailer) *Br J Clin Pharmacol* 2000 Feb; 49(2): 168-73.
- CXLV Clark PM, Karagoz T, Apikoglu-Rabus S, Izzettin FV: Effect of pharmacist-led patient education on adherence to tuberculosis treatment *Am J Health Syst Pharm* 2007 Mar 1; 64(5): 497-505.
- CXLVI Dranitsaris G, Spizzirri D, Pitre M, McGeer A: A randomized trial to measure the optimal role of the pharmacist in promoting evidence-based antibiotic use in acute care hospitals *Int J Technol Assess Health Care* 2001 Spring; 17(2): 171-80.
- CXLVII Fraser GL, Stogsdill P, Dickens JD Jr, Wennberg DE, Smith RP Jr, Prato BS: Antibiotic optimization: An evaluation of patient safety and economic outcomes *Arch Intern Med* 1997 Aug 11-25; 157(15): 1689-94.
- CXLVIII Gums JG, Yancey RW Jr, Hamilton CA, Kubilis PS: A randomized, prospective study measuring outcomes after antibiotic therapy intervention by a multidisciplinary consult team *Pharmacotherapy* 1999 Dec; 19(12): 1369-77.
- CXLIX Ho BP, Lau TT, Balen RM, Naumann TL, Jewesson PJ: The impact of a pharmacist-managed dosage form conversion service on ciprofloxacin usage at a major Canadian teaching hospital: a pre- and post-intervention study *BMC Health Serv Res* 2005 Jun 29; 5:48.
- CL Beaucage K, Lachance-Demers H, Ngo TT, Vachon C, Lamarre D, Guévin JF, Martineau A, Desroches D, Brassard J, Lalonde L: Telephone follow-up of patients receiving antibiotic prescriptions from community pharmacies *Am J Health Syst Pharm* 2006 Mar 15; 63(6): 557-63.
- CLI Ramström H, Erwander I, Mared L, Kornfält R, Seiving B: Pharmaceutical intervention in the care of cystic fibrosis patients *J Clin Pharm Ther* 2000 Dec; 25(6): 427-34.
- CLII Seager JM, Howell-Jones RS, Dunstan FD, Lewis MA, Richmond S, Thomas DW: A randomised controlled trial of clinical outreach education to rationalize antibiotic prescribing for acute dental pain in the primary care setting *Br Dent J* 2006 Aug 26; 201(4): 217-22; discussion 216.
- CLIII Marino EL, Alvarez-Rubio L, Miro S, Modamio P, Banos F, Lastra CF, Alberdi-Leniz A: Pharmacist intervention in treatment of patients with genotype 1 chronic hepatitis C *J Manag Care Pharm* 2009 Mar; 15(2): 147-50.
- CLIV Cioffi ST, Caron MF, Kalus JS, Hill P, Buckley TE: Glycosylated hemoglobin, cardiovascular, and renal outcomes in a pharmacist-managed clinic *Ann Pharmacother* 2004 May; 38(5): 771-5.
- CLV Clifford RM, Davis WA, Batty KT, Davis TM: Effect of a pharmaceutical care program on vascular risk factors in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study *Diabetes Care* 2005 Apr; 28(4): 771-6.
- CLVI Edelman D, Fredrickson SK, Melnyk SD, Coffman CJ, Jeffreys AS, Datta S, Jackson GL, Harris AC, Hamilton NS, Stewart H, Stein J, Weinberger M: Medical clinics versus usual care for patients with both diabetes and hypertension: a randomized trial *Ann Intern Med* 2010 Jun 1; 152(11): 689-96.
- CLVII Evans CD, Eurich DT, Taylor JG, Blackburn DF: The Collaborative Cardiovascular Risk Reduction in Primary Care (CCARP) study *Pharmacotherapy* 2010 Aug; 30(8): 766-75.
- CLVIII Hammad EA, Yasein N, Tahaineh L, Albsoul-Younes AM: A randomized controlled trial to assess pharmacist-physician collaborative practice in the management of metabolic syndrome in a university medical clinic in Jordan *J Manag Care Pharm* 2011 May; 17(4): 295-303.
- CLIX Lee JK, Grace KA, Taylor AJ: Effect of a pharmacy care program on medication adherence and persistence, blood pressure, and low-density lipoprotein cholesterol: a randomized controlled trial *JAMA* 2006 Dec 6; 296(21): 2563-71.
- CLX Majumdar SR, Guirguis LM, Toth EL, Lewanczuk RZ, Lee TK, Johnson JA: Controlled trial of a multifaceted intervention for improving quality of care for rural patients with type 2 diabetes *Diabetes Care* 2003 Nov; 26(11): 3061-6.
- CLXI Murray MD, Ritchey ME, Wu J, Tu W: Effect of a pharmacist on adverse drug events and medication errors in outpatients with cardiovascular disease *Arch Intern Med* 2009 Apr 27; 169(8): 757-63.
- CLXII Rothman RL, Malone R, Bryant B, Shintani AK, Crigler B, Dewalt DA, Dittus RS, Weinberger M, Pignone MP: A randomized trial of a primary care-based disease management program to improve cardiovascular risk factors and glycosylated hemoglobin levels in patients with diabetes *Am J Med* 2005 Mar; 118(3): 276-84.
- CLXIII Taveira TH, Friedmann PD, Cohen LB, Dooley AG, Khatana SA, Pirraglia PA, Wu WC: Pharmacist-led group medical appointment model in type 2 diabetes *Diabetes Educ* 2010 Jan-Feb; 36(1): 109-17.
- CLXIV Doucette WR, Witry MJ, Farris KB, McDonough RP: Community pharmacist-provided extended diabetes care *Ann Pharmacother* 2009 May; 43(5): 882-9.
- CLXV Kaczorowski J, Chambers LW, Dolovich L, Paterson JM, Karwalajtys T, Gierman T, Farrell B, McDonough B, Thabane L, Tu K, Zagorski B, Goeree R, Levitt CA, Hogg W, Laryea S, Carter MA, Cross D, Sabalot RJ: Improving cardiovascular health at population level: 39 community cluster randomised trial of Cardiovascular Health Awareness Program (CHAP) *BMJ* 2011 Feb; 342: d442doi: 10.1136/bmj.d442.
- CLXVI Costello MJ, Sproule B, Victor JC, Leatherdale ST, Zawertailo L, Selby P: Effectiveness of pharmacist counseling combined with nicotine replacement therapy: a pragmatic randomized trial with 6,987 smokers *Cancer Causes Control* 2011 Feb; 22(2): 167-80.
- CLXVII Giles JT, Kennedy DT, Dunn EC, Wallace WL, Meadows SL, Cafiero AC: RESULTS of a community pharmacy-based breast cancer risk-assessment and education program *Pharmacotherapy* 2001 Feb; 21(2): 243-53.
- CLXVIII Maguire TA, McElnay JC, Drummond A: A randomized controlled trial of a smoking cessation intervention based in community pharmacies *Addiction* 2001 Feb; 96(2): 325-31.
- CLXIX Dranitsaris G, Warr D, Puodziunas A: A randomized trial of the effects of pharmacist intervention on the cost of antiemetic therapy with ondansetron *Support Care Cancer* 1995 May; 3(3): 183-9.
- CLXX Simons S, Ringsdorf S, Braun M, Mey UJ, Schwindt PF, Ko YD, Schmidt-Wolf I, Kuhn W, Jaehde U: Enhancing adherence to capecitabine chemotherapy by means of multidisciplinary pharmaceutical care *Support Care Cancer* 2011 Jul; 19(7): 1009-18.
- CLXXI Allard J, Hébert R, Rioux M, Asselin J, Voyer L: Efficacy of a clinical medication review on the number of potentially inappropriate prescriptions prescribed for community-dwelling elderly people *CMAJ* 2001 May 1; 164(9): 1291-6.
- CLXXII Bregnhøj L, Thirstrup S, Kristensen MB, Bjerrum L, Sonne J: Combined intervention programme reduces inappropriate prescribing in elderly patients exposed to polypharmacy in primary care *Eur J Clin Pharmacol* 2009 Feb; 65(2): 199-207.
- CLXXIII Britton ML, Lurvey PL: Impact of medication profile review on prescribing in a general medicine clinic *Am J Hosp Pharm* 1991 Feb; 48(2): 265-70.
- CLXXIV Hanlon JT, Weinberger M, Samsa GP, Schmader KE, Uttech KM, Lewis IK, Cowper PA, Landsman PB, Cohen HJ, Feussner JR: A randomized, controlled trial of a clinical pharmacist intervention to improve inappropriate prescribing in elderly outpatients with polypharmacy *Am J Med* 1996 Apr; 100(4): 428-37.
- CLXXV Jameson JP, VanNoord GR: Pharmacotherapy consultation on polypharmacy patients in ambulatory care *Ann Pharmacother* 2001 Jul-Aug; 35(7-8): 835-40.
- CLXXVI Krska J, Cromarty JA, Arris F, Jamieson D, Hansford D, Duffus PR, Downie G, Seymour DG: Pharmacist-led medication review in patients over 65: a randomized, controlled trial in primary care *Age Ageing* 2001 May; 30(3): 205-11.
- CLXXVII Meyer TJ, Van Kooten D, Marsh S, Prochazka AV: Reduction of polypharmacy by feedback to clinicians *J Gen Intern Med* 1991 Mar-Apr; 6(2): 133-6.
- CLXXVIII Lowe CJ, Raynor DK, Purvis J, Farrin A, Hudson J: Effects of a medicine review and education programme for older people in general practice *Br J Clin Pharmacol* 2000 Aug; 50(2): 172-5.
- CLXXIX Al-Rashed SA, Wright DJ, Roebuck N, Sunter W, Chrystyn H: The value of inpatient pharmaceutical counselling to elderly patients prior to discharge *Br J Clin Pharmacol* 2002 Dec; 54(6): 657-64.

- CLXXX Bolas H, Brookes K, Scott M, McElnay J: Evaluation of a hospital-based community liaison pharmacy service in Northern Ireland *Pharm World Sci* 2004 Apr; 26(2): 114-20.
- CLXXXI Lipton HL, Bero LA, Bird JA, McPhee SJ: The impact of clinical pharmacists' consultations on physicians' geriatric drug prescribing *Med Care* 1992 Jul; 30(7): 646-58.
- CLXXXII Lipton HL, Bird JA: The impact of clinical pharmacists' consultations on geriatric patients' compliance and medical care use: a randomized controlled trial *Gerontologist* 1994 Jun; 34(3): 307-15.
- CLXXXIII Owens NJ, Sherburne NJ, Silliman RA, Fretwell MD: The optimal use of medications in acutely ill older patients *J Am Geriatr Soc* 1990 Oct; 38(10): 1082-7.
- CLXXXIV Furniss L, Burns A, Craig SK, Scobie S, Cooke J, Faragher B: Effects of a pharmacist's medication review in nursing homes *Randomised controlled trial Br J Psychiatry* 2000 Jun; 176: 563-7.
- CLXXXV Roberts MS, Stokes JA, King MA, Lynne TA, Purdie DM, Glasziou PP, Wilson DA, McCarthy ST, Brooks GE, de Looze FJ, Del Mar CB: Outcomes of a randomized controlled trial of a clinical pharmacy intervention in 52 nursing homes *Br J Clin Pharmacol* 2001 Mar; 51(3): 257-65.
- CLXXXVI Bernsten C, Björkman I, Caramona M, Crealey G, Frøkjær B, Grundberger E, Gustafsson T, Henman M, Herborg H, Hughes C, McElnay J, Magner M, van Mil F, Schaeffer M, Silva S, Søndergaard B, Sturgess I, Tromp D, Vivero L, Winterstein A: Improving the well-being of elderly patients via community pharmacy-based provision of pharmaceutical care: a multicentre study in seven European countries *Drugs Aging* 2001; 18(1): 63-77.
- CLXXXVII Bojke C, Philips Z, Sculpher M, Campion P, Chrystyn H, Coulton S, Cross B, Morton V, Richmond S, Farrin A, Hill G, Hilton A, Russell I, Wong IC: Cost-effectiveness of shared pharmaceutical care for older patients: RESPECT trial findings *Br J Gen Pract* 2010 Jan; 60(570): e20-7.
- CLXXXVIII Bryant LJ, Coster G, Gamble GD, McCormick RN: The General Practitioner-Pharmacist Collaboration (GPPC) study: a randomized controlled trial of clinical medication reviews in community pharmacy *Int J Pharm Pract* 2011 Apr; 19(2): 94-105.
- CLXXXIX Denneboom W, Dautzenberg MG, Grol R, De Smet PA: Treatment reviews of older people on polypharmacy in primary care: cluster controlled trial comparing two approaches *Br J Gen Pract* 2007 Sep; 57(542): 723-31.
- CXC Kwint HF, Faber A, Gussekloo J, Bouvy ML: Effects of medication review on drug-related problems in patients using automated drug-dispensing systems: a pragmatic randomized controlled study *Drugs Aging* 2011 Apr 1; 28(4): 305-14.
- CXCI Richmond S, Morton V, Cross B, Wong IC, Russell I, Philips Z, Miles J, Hilton A, Hill G, Farrin A, Coulton S, Chrystyn H, Campion P: Effectiveness of shared pharmaceutical care for older patients: RESPECT trial findings *Br J Gen Pract* 2010 Jan; 60(570): e10-9.
- CXCII Sellors J, Kaczorowski J, Sellors C, Dolovich L, Woodward C, Willan A, Goeree R, Cosby R, Trim K, Sebaldt R, Howard M, Hardcastle L, Poston J: A randomized controlled trial of a pharmacist consultation program for family physicians and their elderly patients *MAJ* 2003 Jul 8; 169(11): 17-22.
- CXCIII Sturgess IK, McElnay JC, Hughes CM, Crealey G: Community pharmacy based provision of pharmaceutical care to older patients *Pharm World Sci* 2003 Oct; 25(5): 218-26.
- CXCIV Vinks TH, Egberts TC, de Lange TM, de Koning FH: Pharmacist-based medication review reduces potential drug-related problems in the elderly: the SMOG controlled trial *Drugs Aging* 2009; 26(2): 123-33.
- CXCV Volume CI, Farris KB, Kassam R, Cox CE, Cave A: Pharmaceutical care research and education project: patient outcomes *J Am Pharm Assoc (Wash)* 2001 May-Jun; 41(3): 411-20.
- CXCVI Lenaghan E, Holland R, Brooks A: Home-based medication review in a high risk elderly population in primary care—the POLYMED randomised controlled trial *Age Ageing* 2007 May; 36(3): 292-7.
- CXCVII Wu JY, Leung WY, Chang S, Lee B, Zee B, Tong PC, Chan JC: Effectiveness of telephone counselling by a pharmacist in reducing mortality in patients receiving polypharmacy: randomised controlled trial *BMJ* 2006 Sep 9; 333(7567): 522.
- CXCVIII Avorn J, Soumerai SB: Improving drug-therapy decisions through educational outreach: a randomized controlled trial of academically based "detailing" *N Engl J Med* 1983 Jun 16; 308(24): 1457-63.
- CXCIX Coleman EA, Eilertsen TB, Kramer AM, Magid DJ, Beck A, Conner D: Reducing emergency visits in older adults with chronic illness: a randomized, controlled trial of group visits *Eff Clin Pract* 2001 Mar-Apr; 4(2): 49-57.
- CC Gourley GA, Portner TS, Gourley DR, Rigolosi EL, Holt JM, Solomon DK, Bass GE, Wicke WR, Braden RL: Humanistic outcomes in the hypertension and COPD arms of a multicenter outcomes study *J Am Pharm Assoc (Wash)* 1998 Sep-Oct; 38(5): 586-97.
- CCI Hogg W, Lemelin J, Dahrouge S, Liddy C, Armstrong CD, Legault F, Dalziel B, Zhang W: Randomized controlled trial of anticipatory and preventive multidisciplinary team care: for complex patients in a community-based primary care setting *Can Fam Physician* 2009 Dec; 55(12): e76-85.
- CCII Jameson J, VanNoord G, Vanderwoud K: The impact of a pharmacotherapy consultation on the cost and outcome of medical therapy *J Fam Pract* 1995 Nov; 41(5): 469-72.
- CCIII Malone DC, Carter BL, Billups SJ, Valuck RJ, Barnette DJ, Sintek CD, Okano GJ, Ellis S, Covey D, Mason B, Jue S, Carmichael J, Guthrie K, Sloboda L, Dombrowski R, Geraets DR, Amato MG: An economic analysis of a randomized, controlled, multicenter study of clinical pharmacist interventions for high-risk veterans: the IMPROVE study *Pharmacotherapy* 2000 Oct; 20(10): 1149-58.
- CCIV Malone DC, Carter BL, Billups SJ, Valuck RJ, Barnette DJ, Sintek CD, Okano GJ, Ellis S, Covey D, Mason B, Jue S, Carmichael J, Guthrie K, Sloboda L, Dombrowski R, Geraets DR, Amato MG: Can clinical pharmacists affect SF-36 scores in veterans at high risk for medication-related problems? *Med Care* 2001 Feb; 39(2): 113-22.
- CCV Mason JD, Colley CA: Effectiveness of an ambulatory care clinical pharmacist: a controlled trial *Ann Pharmacother* 1993 May; 27(5): 555-9.
- CCVI McKinnon A, Jorgenson D: Pharmacist and physician collaborative prescribing: for medication renewals within a primary health centre *Can Fam Physician* 2009 Dec; 55(12): e86-91.
- CCVII Rodgers S, Avery AJ, Meechan D, Briant S, Geraghty M, Doran K, Whyne DK: Controlled trial of pharmacist intervention in general practice: the effect on prescribing costs *Br J Gen Pract* 1999 Sep; 49(446): 717-20.
- CCVIII Scott JC, Conner DA, Venohr I, Gade G, McKenzie M, Kramer AM, Bryant L, Beck A: Effectiveness of a group outpatient visit model for chronically ill older health maintenance organization members: a 2-year randomized trial of the cooperative health care clinic *J Am Geriatr Soc* 2004 Sep; 52(9): 1463-70.
- CCIX Solomon DK, Portner TS, Bass GE, Gourley DR, Gourley GA, Holt JM, Wicke WR, Braden RL, Eberle TN, Self TH, Lawrence BL: Clinical and economic outcomes in the hypertension and COPD arms of a multicenter outcomes study *J Am Pharm Assoc (Wash)* 1998 Sep-Oct; 38(5): 574-85.
- CCX Sorensen L, Stokes JA, Purdie DM, Woodward M, Elliott R, Roberts MS: Medication reviews in the community: Results of a randomized, controlled effectiveness trial *Br J Clin Pharmacol* 2004 Dec; 58(6): 648-64.
- CCXI Steele MA, Bess DT, Franse VL, Graber SE: Cost effectiveness of two interventions for reducing outpatient prescribing costs *DICP* 1989 Jun; 23(6): 497-500.
- CCXII Taylor CT, Byrd DC, Krueger K: Improving primary care in rural Alabama with a pharmacy initiative *Am J Health Syst Pharm* 2003 Jun 1; 60(11): 1123-9.
- CCXIII Zermansky AG, Petty DR, Raynor DK, Freemantle N, Vail A, Lowe CJ: Randomised controlled trial of clinical medication review by a pharmacist of elderly patients receiving repeat prescriptions in general practice *BMJ* 2001 Dec 8; 323(7325): 1340-3.
- CCXIV Bergkvist A, Midlöv P, Höglund P, Larsson L, Bondesson A, Eriksson T: Improved quality in the hospital discharge summary reduces medication errors - LIMM: Landskrona Integrated Medicines Management *Eur J Clin Pharmacol* 2009 Oct; 65(10): 1037-46.
- CCXV Crotty M, Rowett D, Spurling L, Giles LC, Phillips PA: Does the addition of a pharmacist transition coordinator improve evidence-based medication management and health outcomes in older adults moving from the hospital to a long-term care facility? *Am J Geriatr Pharmacother* 2004 Dec; 2(4): 257-64.
- CCXVI Dooley MJ, Allen KM, Doecke CJ, Galbraith KJ, Taylor GR, Bright J, Carey DL: A prospective multicentre study of pharmacist initiated

- changes to drug therapy and patient management in acute care government funded hospitals. *Br J Clin Pharmacol* 2004 Apr; 57 (4): 513-21.
- CCXVII Dudas V, Bookwalter T, Kerr KM, Pantilat SZ: The impact of follow-up telephone calls to patients after hospitalization *Dis Mon* 2002 Apr; 48(4): 239-48.
- CCXVIII Fortescue EB, Kaushal R, Landrigan CP, McKenna KJ, Clapp MD, Federico F, Goldman DA, Bates DW: Prioritizing strategies for preventing medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients *Pediatrics* 2003 Apr; 111(4 Pt 1): 722-9.
- CCXIX Gauthier I, Malone M, Lesar TS, Aronovitch S: Comparison of programs for preventing drug-nutrient interactions in hospitalized patients *Am J Health Syst Pharm* 1997 Feb 15; 54(4): 405-11.
- CCXX Gillespie U, Alassaad A, Henrohn D, Garmo H, Hammarlund-Udenaes M, Toss H, Kettis-Lindblad A, Melhus H, Mörlin C: A comprehensive pharmacist intervention to reduce morbidity in patients 80 years or older: a randomized controlled trial *Arch Intern Med* 2009 May 11; 169(9): 894-900.
- CCXXI Gorgas Torner MQ, Gamundi Planas MC, Aguirre Zubia I, García Martín MA, Suárez Berea M, Marques Miñana R: The participation of the pharmacist in the design and follow-up of the drug treatment plan for patients with a cardiovascular condition *Farm Hosp* 2008 May-Jun; 32(3): 148-56.
- CCXXII Hawe P, Higgins G: Can medication education improve the drug compliance of the elderly? Evaluation of an in hospital program *Patient Educ Couns* 1990 Oct; 16(2): 151-60.
- CCXXIII Jack BW, Chetty VK, Anthony D, Greenwald JL, Sanchez GM, Johnson AE, Forsythe SR, O'Donnell JK, Paasche-Orlow MK, Manasseh C, Martin S, Culpepper L: A reengineered hospital discharge program to decrease rehospitalization: a randomized trial *Ann Intern Med* 2009 Feb 3; 150(3): 178-87.
- CCXXIV Klopotowska JE, Kuiper R, van Kan HJ, de Pont AC, Dijkgraaf MG, Lie-A-Huen L, Vroom MB, Smorenburg SM: On-ward participation of a hospital pharmacist in a Dutch intensive care unit reduces prescribing errors and related patient harm: an intervention study *Crit Care* 2010; 14(5): R174.
- CCXXV Koehler BE, Richter KM, Youngblood L, Cohen BA, Prengler ID, Cheng D, Masica AL: Reduction of 30-day postdischarge hospital readmission or emergency department (ED) visit rates in high-risk elderly medical patients through delivery of a targeted care bundle *J Hosp Med* 2009 Apr; 4(4): 211-8.
- CCXXVI Kwan Y, Fernandes OA, Nagge JJ, Wong GG, Huh JH, Hurn DA, Pond GR, Bajcar JM: Pharmacist medication assessments in a surgical preadmission clinic *Arch Intern Med* 2007 May 28; 167(10): 1034-40.
- CCXXVII Leape LL, Cullen DJ, Clapp MD, Burdick E, Demonaco HJ, Erickson JI, Bates DW: Pharmacist participation on physician rounds and adverse drug events in the intensive care unit *JAMA* 1999 Jul 21; 282(3): 267-70.
- CCXXVIII López MP, Saliente MT, Company ES, Monsalve AG, Cueva MA, Domingo EA, Hernández MM, Carrión CC, Martí MC, Querejeta NB, Blasco JB, Milá AR: Drug-related problems at discharge: results on the Spanish pharmacy discharge programme CONSULTENOS *Int J Pharm Pract* 2010 Oct; 18(5): 297-304.
- CCXXIX Makowsky MJ, Koshman SL, Midodzi WK, Tsuyuki RT: Capturing outcomes of clinical activities performed by a rounding pharmacist practicing in a team environment: the COLLABORATE study *Med Care* 2009 Jun; 47(6): 642-50.
- CCXXX McMullin ST, Hennenfent JA, Ritchie DJ, Huey WY, Lonergan TP, Schaiff RA, Tonn ME, Bailey TC: A prospective, randomized trial to assess the cost impact of pharmacist - initiated interventions *Arch Intern Med* 1999 Oct 25; 159(19): 2306-9.
- CCXXXI Nazareth I, Burton A, Shulman S, Smith P, Haines A, Timberal H: A pharmacy discharge plan for hospitalized elderly patients-a randomized controlled trial *Age Ageing* 2001 Jan; 30(1): 33-40.
- CCXXXII Schnipper JL, Kirwin JL, Cotugno MC, Wahlstrom SA, Brown BA, Tarvin E, Kachalia A, Horng M, Roy CL, McKean SC, Bates DW: Role of pharmacist counseling in preventing adverse drug events after hospitalization *Arch Intern Med* 2006 Mar 13; 166(5): 565-71.
- CCXXXIII Spinewine A, Swine C, Dhillon S, Lambert P, Nacheva JB, Wilmotte L, Tulkens PM: Effect of a collaborative approach on the quality of prescribing for geriatric patients: a randomized, controlled trial *J Am Geriatr Soc* 2007 May; 55(5): 658-65.
- CCXXXIV Voirol P, Kayser SR, Chang CY, Chang QL, Youmans SL: Impact of pharmacists' interventions on the pediatric discharge medication process *Ann Pharmacother* 2004 Oct; 38(10): 1597-602.
- CCXXXV Holland R, Lenaghan E, Harvey I, Smith R, Shepstone L, Lipp A, Christou M, Evans D, Hand C: Does home based medication review keep older people out of hospital? The HOMER randomised controlled trial *BMJ* 2005 Feb 5; 330(7486):293.
- CCXXXVI Smith L, McGowan L, Moss-Barclay C, Wheeler J, Knass D, Chrystyn H: An investigation of hospital generated pharmaceutical care when patients are discharged home from hospital *Br J Clin Pharmacol* 1997 Aug; 44(2): 163-5.
- CCXXXVII Stewart S, Pearson S, Luke CG, Horowitz JD: Effects of home-based intervention on unplanned readmissions and out-of-hospital deaths *J Am Geriatr Soc* 1998 Feb; 46(2): 174-80.
- CCXXXVIII Triller DM, Hamilton RA: Effect of pharmaceutical care services on outcomes for home care patients with heart failure *Am J Health Syst Pharm* 2007 Nov 1; 64(21): 2244-9.
- CCXXXIX Schmidt IK, Claesson CB, Westerholm B, Nilsson LG: Physician and staff assessments of drug interventions and outcomes in Swedish nursing homes *Ann Pharmacother* 1998 Jan; 32(1): 27-32.
- CCXL Zermansky AG, Alldred DP, Petty DR, Raynor DK, Freemantle N, Eastaugh J, Bowie P: Clinical medication review by a pharmacist of elderly people living in care homes - randomised controlled trial *Age Ageing* 2006 Nov; 35(6): 586-91.
- CCXLI Blalock SJ, Casteel C, Roth MT, Ferreri S, Demby KB, Shankar V: Impact of enhanced pharmacologic care on the prevention of falls: a randomized controlled trial *Am J Geriatr Pharmacother* 2010 Oct; 8(5): 428-40.
- CCXLII Clifford S, Barber N, Elliott R, Hartley E, Horne R: Patient-centred advice is effective in improving adherence to medicines *Pharm World Sci* 2006 Jun; 28(3): 165-70.
- CCXLIII Elliott RA, Barber N, Clifford S, Horne R, Hartley E: The cost effectiveness of a telephone-based pharmacy advisory service to improve adherence to newly prescribed medicines *Pharm World Sci* 2008 Jan; 30(1): 17-23.
- CCXLIV Fischer LR, Defor TA, Cooper S, Scott LM, Boonstra DM, Eelkema MA, Goodman MJ: Pharmaceutical care and health care utilization in an HMO *Eff Clin Pract* 2002 Mar-Apr; 5(2): 49-57.
- CCXLV Munroe WP, Kunz K, Dalmady-Israel C, Potter L, Schonfeld WH: Economic evaluation of pharmacist involvement in disease management in a community pharmacy setting *Clin Ther* 1997 Jan-Feb; 19(1): 113-23.
- CCXLVI Needham DS, Wong IC, Campion PD: Evaluation of the effectiveness of UK community pharmacists' interventions in community palliative care *Palliat Med* 2002 May; 16(3): 219-25.
- CCXLVII Nietert PJ, Tilley BC, Zhao W, Edwards PF, Wessell AM, Mauldin PD, Polk PP: Two pharmacy interventions to improve refill persistence for chronic disease medications: a randomized, controlled trial *Med Care* 2009 Jan; 47(1): 32-40.
- CCXLVIII Meredith S, Feldman P, Frey D, Giammarco L, Hall K, Arnold K, Brown NJ, Ray WA: Improving medication use in newly admitted home healthcare patients: a randomized controlled trial *J Am Geriatr Soc* 2002 Sep; 50(9): 1484-91.
- CCXLIX Sidel VW, Beizer JL, Lisi-Fazio D, Kleinmann K, Wenston J, Thomas C, Kelman HR: Controlled study of the impact of educational home visits by pharmacists to high-risk older patients *J Community Health* 1990 Jun; 15(3): 163-74.
- CCL Wennberg DE, Marr A, Lang L, O'Malley S, Bennett G: A randomized trial of a telephone care-management strategy *N Engl J Med* 2010 Sep 23; 363(13): 1245-55.
- CCLI Gammaitoni AR, Gallagher RM, Welz M, Gracely EJ, Knowlton CH, Voltis-Thomas O: Palliative pharmaceutical care: a randomized, prospective study of telephone-based prescription and medication counseling services for treating chronic pain *Pain Med* 2000 Dec; 1(4): 317-31.
- CCLII Lim WS, Low HN, Chan SP, Chen HN, Ding YY, Tan TL: Impact of a pharmacist consult clinic on a hospital-based geriatric outpatient clinic in Singapore *Ann Acad Med Singapore* 2004 Mar; 33(2): 220-7.
- CCLIII Tamai IY, Rubenstein LZ, Josephson KR, Yamauchi JA: Impact of computerized drug profiles and a consulting pharmacist on outpatient prescribing patterns: a clinical trial *Drug Intell Clin Pharm* 1987 Nov; 21(11): 890-5.

Ocena potencialnih in klinično pomembnih interakcij pri bolnikih s srčno žilnimi obolenji ter priporočila za ukrepanje lekarniškega farmacevta

The evaluation of the potential and clinically important interactions in patients with cardiovascular diseases and guidelines for the community pharmacist intervention

Bojan Madjar, Nina Pisk

Povzetek: Lekarniški farmacevt lahko kritično oceni stanje bolnika v smislu nastopa neželenih učinkov zdravila in neželenih interakcij med sočasno uporabljenimi zdravili. V raziskavi, ki smo jo izvedli v zunanjih lekarnah, smo želeli ugotoviti, kako pogosto je potrebno ukrepanje in hkrati podati ustrezna priporočila lekarniškemu farmacevtu. Pri analizi 122 primerov bolnikov, ki so imeli sočasno predpisanih 5 ali več zdravil, od katerih je morala biti vsaj ena učinkovina betablokator, klopidogrel ali metildigoksin, smo pri 76 (62,3 %) bolnikih ocenili potrebo po intervenciji lekarniškega farmacevta. Večinoma (75,5 % vseh intervencij) bi moral lekarniški farmacevt na možnost medsebojnega delovanja zdravil opozoriti le bolnika (v 49 primerih le ob prvi izdaji, v 22 primerih pa tudi ali predvsem ob naslednjih izdajah), v 23 primerih (24,5% vseh intervencij) pa tudi zdravnika pred izdajo zdravila (v kar 19 primerih ob prvi izdaji). Raziskava je tudi pokazala, da si bolniki praviloma želijo, da jih lekarniški farmacevti opozorijo na možnost nastopa teh težav, še posebej ob prvem jemanju oziroma izdaji zdravil. Smiselno bi bilo izvesti podobne raziskave še za druga zdravila.

Ključne besede: betablokatorji, metildigoksin, klopidogrel, interakcije, lekarniški farmacevt

Abstract: The community pharmacist can critically evaluate the patient's condition in regard to the occurrence of unwanted drug effects and unwanted interactions between drugs used simultaneously. Propose of a survey, which was conducted in community pharmacies was to determinate how often there is a need for intervention as well as to make appropriate recommendations to community pharmacist. The analysis of 122 cases of patients with 5 or more simultaneously prescribed drugs, among which at least one active ingredient had to be one of the beta blockers, clopidogrel and metildigoxin, a need for the pharmacist's intervention was detected in 76 (62.3 %) out of 122 patients. In most of the cases (75.5 % of all the interventions), only the patient should be warned about possible drug interactions by the pharmacist (in 49 cases only on the first dispensing of the drug, in 22 cases also or primarily on other occasions), in 23 cases (24.5 % of all the interventions) the doctor should be warned prior to the dispensing of the drug (in as many as 19 cases on the first dispensing). The survey also shows that as a rule, patients want to be warned by community pharmacists about the possible occurrence of such problems, especially on the first administration or the first dispensing of the drug. It seems sensible to carry out similar surveys also in regard to other drugs.

Key words: beta blockers, clopidogrel, metildigoxin, interactions, community pharmacist

1 Uvod

Klinično pomembne interakcije veljajo za napovedljive medicinske napake in lahko vplivajo tako na neučinkovitost zdravljenja na eni kot na neželene in toksične učinke zdravil na drugi strani. Večina klinično pomembnih interakcij je posledica farmakokinetičnega in farmakodinamičnega delovanja zdravil. Pomemben vpliv imajo bolnikova starost, bolezni in

genetika. V skupino z visokim tveganjem sodijo zlasti bolniki s številnimi boleznimi in številnimi predpisanimi zdravili, starejši, bolniki z okvarjenim delovanjem jeter ali /in ledvic. Pri bolnikih, pri katerih prihaja do prevelikega in neracionalnega predpisovanja zdravil (polipragmazija), je verjetnost za nastanek interakcij med zdravili večja (1).

Povečano število neželenih medsebojnih delovanj zdravil in posledično s tem tudi število neželenih učinkov zdravil predstavlja v dobi polifarmacije velik problem vseh razvitih držav. Neželeni učinek zdravila je škodljiva in nenamerna reakcija, do katere lahko pride pri odmerkih, ki se pri ljudeh ali živalih običajno uporabljajo za preprečevanje, diagnosticiranje ali zdravljenje bolezni ali za ponovno vzpostavitev, izboljšanje ali spremembo fiziološke funkcije. V to skupino ne spadajo škodljivi učinki, ki so posledica napake. Med neželene učinke zdravil tudi ne uvrščamo namernih in nenamernih zastrupitev. Resni neželeni učinek zdravila je vsak neželeni učinek zdravila, ki ima za posledico smrt, neposredno življenjsko ogroženost, dolgotrajno ali izrazito nezmožnost, nesposobnost, prirojeno anomalijo ali okvaro ob rojstvu, zahteva bolnišnično obravnavo ali njeno podaljšanje (2).

Klinično pomembne interakcije med zdravili in posledično neželeni učinki spremljajo slabšo complianco pri bolnikih, zmanjšajo pričakovan terapevtski izid, vplivajo na število sprejemov v bolnišnico, podaljšujejo hospitalizacijo, povečujejo stroške za zdravljenje z zdravili in so pomemben vzrok smrti.

1.1 Pregled terapije s strani lekarniškega farmacevta

Lekarniški farmacevt lahko kritično oceni stanje bolnika v smislu nastopa neželenih učinkov zdravila in neželenih interakcij med sočasno uporabljenimi zdravili ter s tem učinkovitosti in varnosti terapije. S pomočjo podatkov v Povzetku glavnih značilnosti zdravila (SmPC) ter podatkovnih baz o interakcijah med zdravili in ustrezne druge strokovne literature lekarniški farmacevt pregleda možnost interakcij in v primeru ugotovitve potencialne interakcije in/ali kliničnih znakov interakcije ustrezno ukrepa (3, 4, 5).

V okviru Sekcije farmacevtov javnih lekarn smo se zato odločili za raziskavo o vlogi lekarniškega farmacevta pri ugotavljanju, opozarjanju in preprečevanju nastopa neželenih učinkov zdravil, ki so posledica pomembnih interakcij med izbranimi zdravili za zdravljenje srčno-žilnih obolenj ter med drugimi zdravili in izdelki, ki jih ti bolniki uporabljajo. Raziskave kažejo, da ta zdravila tako v Sloveniji kot v Evropi najpogosteje povzročajo neželene učinke in napatitve v urgentne internistične ambulante (6, 7, 8).

2 Namen

Namen naše raziskave je bil pridobiti oceno potencialnih in klinično pomembnih interakcij pri izbranih zdravilih za zdravljenje srčno-žilnih obolenj, ki smo jih v okviru raziskave izdali v zunanjih lekarnah, ter na osnovi ugotovitev pripraviti priporočila za ukrepanje lekarniškega farmacevta pri izdaji teh zdravil. Želeli smo pridobiti tudi mnenja bolnikov o opozarjanju glede možnosti pojava težav povezanih z zdravili.

3 Materiali in metode

3.1 Razvoj anketnega vprašalnika

Raziskavo smo izvedli s pomočjo anketnega vprašalnika, ki smo ga v ta namen razvili sami.

V prvem delu vprašalnika je bilo poleg socialno-demografskih podatkov bolnika (spol, starost) potrebno navesti podatke (lastniško ime in jakost

zdravila ter odmerjanje) o zdravilih na recept (Rp) in brez recepta (BRp) ter drugih izdelkih, ki jih bolnik uporablja.

V drugem delu smo zastavili 4 vprašanja, osredotočena na težave, povezane s predpisanimi zdravili/izdelki:

- 1) So se pri vas izrazile težave v povezavi s predpisanimi zdravili/drugimi izdelki? Če da, navedite katere.
- 2) Vas je na možnost pojava težav povezanih z zdravili/drugimi izdelki kdo opozoril (označite eno ali več možnosti: ne, zdravnik, farmacevt, prebral v navodilu)?
- 3) Vas je kdo opozoril na možnost medsebojnega delovanja zdravil/drugih izdelkov (označite eno ali več možnosti: ne, zdravnik, farmacevt, prebral v navodilu)?
- 4) Bi želeli, da vas lekarniški farmacevt opozori na morebitne težave, povezane s sočasno uporabo predpisanih zdravil/drugih izdelkov? (Če da, označite dodatno možnost: Ob prvem jemanju/predpisu zdravila/izdelka. Pri vsaki izdaji ob redni/kronični uporabi.)

Za izvajanje raziskave smo pripravili tudi navodila za izpolnjevanje anketnega lista za magistra farmacije.

3.2 Testiranje razumljivosti vprašalnika in navodil

Razumljivost vprašalnika in Navodil za izpolnjevanje anketnega lista za magistra farmacije smo s pomočjo lekarniških farmacevtov predhodno testirali na manjšem številu bolnikov ter na podlagi povratnih informacij pripravili končno verzijo anketnega vprašalnika. Tako smo definirali, katere betablokatorje vključimo – peroralne, selektivne in neselektivne (našteli smo tudi učinkovine). V raziskavo nismo vključili le zdravil, pač pa tudi druge izdelke, ki jih bolnik uporablja. Na podlagi povratnih informacij smo se tudi odločili, da k anketi privabimo le bolnike, ki dvignejo zdravila zase.

3.3 Izvedba raziskave

Raziskava je potekala v dveh fazah.

3.3.1 Faza 1

Lekarniški farmacevt je s pomočjo Navodil za izpolnjevanje anketnega lista izvedel anketo pri zaporednih izdajah zdravil bolnikom, ki so imeli predpisanih 5 ali več zdravil. Med izdanimi zdravili je morala biti vsaj ena učinkovina betablokator (atenolol, bisoprolol, karvedilol, metoprolol, nebivolol, propranolol, sotalol), klopidogrel ali metildigoksin. V času anketiranja, ki je potekalo od 19. do 31. marca 2012, je moral lekarniški farmacevt zbrati 6 primerov bolnikov in sicer 2 bolnika z betablokatorji, 2 bolnika s klopidogrelom in 2 bolnika z metildigoksinom. Na predlog farmacevtov, ki so sodelovali pri testiranju anket, smo tudi podaljšali čas izvajanja na dva tedna, če ne bi uspeli v enem tednu pridobiti želenega števila anketirancev. Primeri izdaje zdravil, ko je zdravilo dvignila druga oseba in ne bolnik sam, niso bili vključeni v anketiranje. Raziskava je bila anonimna.

3.3.2 Faza 2

Lekarniški farmacevti, vključeni v 2. fazo, smo na podlagi podatkov za posameznega bolnika preverili interakcije med zdravili. Osredotočili smo se na potencialne interakcije med izbranim zdravilom ter preostalimi zdravili/izdelki, ki jih bolnik prejema, ter na opis zdravstvenih težav, ki jih je v zvezi z zdravili sam navajal bolnik in na osnovi katerih smo lahko sklepali na morebitno klinično izraženost interakcij. Za vsak primer bolnika je

lekarniški farmacevt glede na oceno medsebojnega delovanja zdravil po navodilih avtorjev raziskave pripravil priporočilo in utemeljitev za ukrepanje lekarniškega farmacevta ter svoje ugotovitve poslal le avtorjema raziskave.

Po ureditvi zbranih priporočil ukrepanja s strani posameznega lekarniškega farmacevta smo organizirali panelno razpravo. Na njej smo sodelovali lekarniški farmacevti, ki so v fazi 2 obravnavali primere, zdravnica ter avtorja raziskave. Pri tem smo šele na panelu dobili skupno tabelo z vnesenimi ocenami interakcij in priporočili za ukrepanje s strani posameznih farmacevtov. Udeleženci panelne razprave smo pregledali primere bolnikov in utemeljitev ter na podlagi diskusije podali dokončno oceno kliničnega pomena posamezne interakcije kakor tudi priporočila za ustrezno ukrepanje lekarniškega farmacevta.

3.4 Metode analize podatkov

Podatke o bolnikih in priporočenih ukrepanjih smo vnesli v MS Excell ter statistični program SPSS 17.0 (SPSS Inc, Chicago, IL; USA) in jih analizirali z deskriptivno statistiko.

V fazi 2 smo si pri oceni interakcije in pri diskusiji pomagali s Povzetkom glavnih značilnosti zdravil, bazami podatkov o interakcijah med zdravili (Lexi-interact, Martindale, Stockley Drug interaction) ter nekaterimi članki, ki jih navajamo. Podatki o interakcijah med zdravili se med različnimi bazami lahko razlikujejo, zato so se za dokončno priporočilo ukrepanja prednostno upoštevali podatki v Povzetku glavnih značilnosti zdravil.

Glede na oceno medsebojnega delovanja zdravil in opis zdravstvenih težav, ki jih je navajal bolnik, je bilo po navodilih avtorjev raziskave potrebno pripraviti priporočila za ukrepanje lekarniškega farmacevta na naslednji način:

- la – Kombinacija zdravil brez interakcij ali s klinično nepomembno interakcijo, kjer ni potrebne intervencije lekarniškega farmacevta.
- lb1 – Kombinacija zdravil s potencialno klinično pomembno interakcijo, kjer bolnika ob prvi izdaji kombinacije zdravil opozorimo na morebitna tveganja.
- lb2 – Kombinacija zdravil s potencialno klinično pomembno interakcijo, kjer bolnika predvsem ob nadaljnjih izdajah kombinacije zdravil (dolgotrajnejša uporaba) opozorimo na morebitna tveganja.
- lc1 – Kombinacija zdravil s klinično pomembno interakcijo, kjer je pred prvo izdajo potrebno ukrepanje lekarniškega farmacevta (opozorilo in posvet z zdravnikom).
- lc2 – Kombinacija zdravil s klinično pomembno interakcijo, kjer je tudi ob nadaljnjih izdajah potrebno ukrepanje lekarniškega farmacevta (opozorilo in posvet z zdravnikom).
- li – Iz podanih podatkov o težavah povezanih z zdravili lahko sklepamo, da so posledica sočasne uporabe omenjenih zdravil.

4 Rezultati

V raziskavo je bilo vključenih 125 primerov bolnikov. 3 ankete, ki niso izpolnjevale vključitvenih pogojev glede števila sočasno uporabljenih zdravil, smo izključili iz nadaljnje obravnave. V analizo smo tako vključili

Preglednica 1: Socialno-demografske značilnosti anketirancev.

Table 1: Social-demographic characteristics of respondents.

| Zdravilo | število bolnikov | demografske karakteristike | | | | starost (leta) povprečna vrednost ± standardna deviacija min/max |
|----------------|------------------|----------------------------|--------------|--------|--------------|--|
| | | ženski | | moški | | |
| | | frekv. | odstotek (%) | frekv. | odstotek (%) | |
| betablokatorji | 64 | 26 | 40,6 | 38 | 59,4 | 70,53 ± 8,92 min 52/max 87 |
| metildigoksin | 24 | 15 | 62,5 | 9 | 37,5 | 74,25 ± 8,15 min 53/max 92 |
| klopidogrel | 34 | 12 | 35,3 | 22 | 64,7 | 67,35 ± 8,86 min 51/max 86 |
| skupaj | 122 | 53 | 43,4 | 69 | 56,6 | 70,8 ± 8,64 min 51/max 92 |

Preglednica 2: Deleži bolnikov s številom sočasno predpisanih zdravil.

Table 2: The percentages of patients and the number of simultaneously prescribed drugs

| Zdravilo | odstotki (%) bolnikov s številom sočasno predpisanih zdravil | | | | | | | | |
|----------------|--|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|------------|------------|------------|
| | 5 zdravil | 6 zdravil | 7 zdravil | 8 zdravil | 9 zdravil | 10 zdravil | 11 zdravil | 12 zdravil | 13 zdravil |
| betablokatorji | 26,6 | 25,0 | 17,2 | 4,7 | 14,1 | 4,7 | 4,7 | 3,1 | 0,0 |
| metildigoksin | 20,8 | 4,2 | 25,0 | 20,8 | 12,5 | 12,5 | 0,0 | 0,0 | 4,2 |
| klopidogrel | 20,6 | 23,5 | 17,6 | 14,7 | 5,9 | 11,8 | 2,9 | 0,0 | 2,9 |
| skupaj | 23,8 | 20,5 | 18,9 | 10,7 | 11,5 | 8,2 | 3,3 | 1,6 | 1,6 |

122 primerov bolnikov: 64 bolnikov z betablokatorji, 24 bolnikov z metildigoksinom in 34 bolnikov s klopidogetrom. V primeru, da je imel bolnik poleg betablokatorja še klopidogetrol ali metildigoksin, je bil prednostno uvrščen med bolnike zdravljeni s klopidogetrom ali z metildigoksinom.

4.1 Socio-demografski podatki anketirancev

Socio-demografski podatki anketirancev so prikazani v preglednici 1.

V povprečju so imeli bolniki 7,31 zdravil (max= 13, SD ± 2,000); pri bolnikih z betablokatorjem 7,04 zdravil (max = 12, SD ± 1,984), pri bolnikih s klopidogetrom 7,26 zdravil (max = 13, SD ± 2,020) in pri bolnikih z metildigoksinom 7,63 zdravil (max = 13, SD ± 1,996). Preglednica 2 prikazuje deleže bolnikov s številom sočasno predpisanih zdravil.

4.2 Mnenja bolnikov o opozarjanju glede možnosti pojava težav povezanih z zdravili

Rezultati v nadaljevanju prikazujejo odgovore na zastavljena vprašanja:

Vprašanje 1: So se pri vas izrazile težave v povezavi s predpisanimi zdravili/drugimi izdelki?

V primeru, da je bolnik navajal težave, je lekarniški farmacevt označil odgovor da in navedel katere.

Vprašanje 2: Vas je na možnost pojava težav povezanih z zdravili kdo opozoril? Anketirani so lahko navedli eno ali več možnosti: ne, zdravnik, farmacevt, prebral v navodilu.

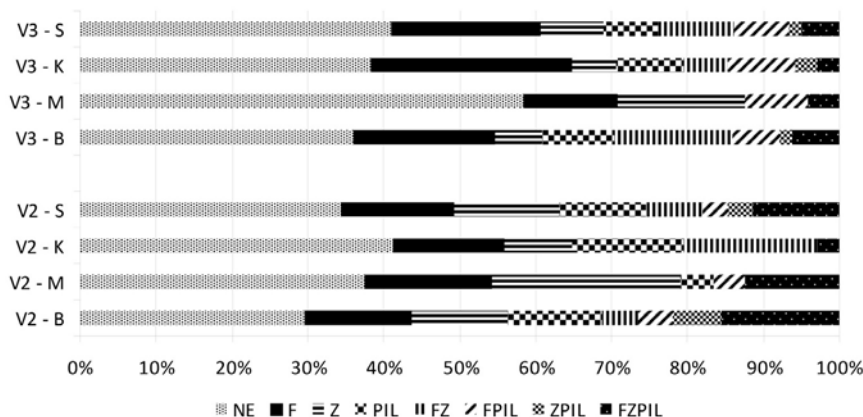
Vprašanje 3: Vas je kdo opozoril na možnost medsebojnega delovanja zdravila? Anketirani so lahko navedli eno ali več možnosti: ne, zdravnik, farmacevt, prebral v navodilu.

Če je bil bolnik na možnost pojava težav povezanih z zdravili/izdelki oziroma na možnost medsebojnega delovanja opozorjen, je farmacevt označil še, kdo ga je opozoril: zdravnik, farmacevt oziroma, če je informacijo prebral v navodilu za uporabo. Mogoče je bilo označiti več možnosti.

Preglednica 3: Deleži bolnikov, ki so pri vprašanju 1 navajali težave povezane s predpisanimi zdravili/drugimi izdelki. Opisi najpogostejših in najpomembnejših težav so predstavljeni v razpravi.

Table 3: The percentages of patients who were reported about medical problems resulting from the prescription drugs/other products and the description of the problems.

| Zdravilo | frekvenca (odstotek (%)) |
|----------------|--------------------------|
| betablokatorji | 22 / 64 (34,4 %) |
| metildigoksin | 9 / 24 (37,5 %) |
| klopidogetrol | 12 / 34 (35,3 %) |
| skupaj | 43 / 122 (35,2 %) |



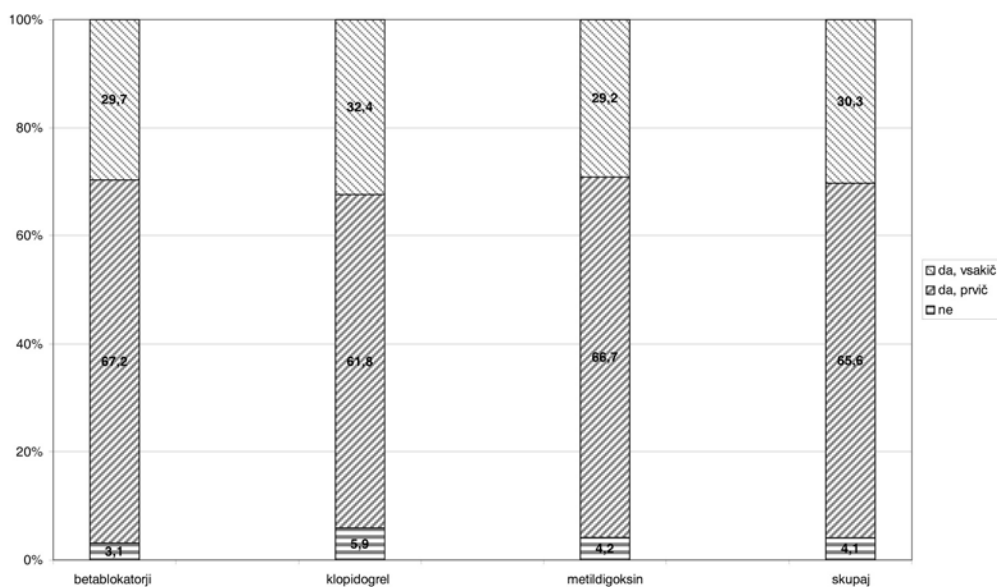
Grafikon 1: Deleži bolnikov, ki so bili opozorjeni na možnost pojava težav povezanih z zdravili/drugimi izdelki (V2) oziroma na možnost medsebojnega delovanja zdravil/drugih izdelkov (V3) in kdo jih je opozoril.

Legenda: S – skupaj vsa zdravila, K – klopidogetrol, M – metildigoksin, B – betablokatorji, NE – niso bili opozorjeni, F – farmacevt, Z – zdravnik, PIL – prebral v navodilu, kombinacije: FZ – farmacevt in zdravnik, FPIL – farmacevt in prebral v navodilu, ZPIL – zdravnik in prebral v navodilu, FZPIL – farmacevt, zdravnik in prebral v navodilu.

Graph 1: The percentages of patients warned about the possibility of medical problems resulting from the drugs / other products (V2) or the possibility of drug-drug and drug-other product interactions (V3) and who they were warned by.

Legend: S – together all medicine, K – clopidogrel, M – metildigoxin, B – beta blockers, NE – no warning, F – pharmacist, Z – doctor, PIL – read in the patient information leaflet, combination: FZ – pharmacist in doctor, FPIL – pharmacist and read in the patient information leaflet, ZPIL – doctor and read in the patient information leaflet, FZPIL – pharmacist, doctor and read in the patient information leaflet.

Vprašanje 4: Bi želeli, da vas lekarniški farmacevt opozori na morebitne težave, povezane s sočasno uporabo predpisanih zdravil? Če je bolnik odgovoril z da, je bilo potrebno označiti kdaj: Ob prvem jemanju/predpisu zdravila ali Pri vsaki izdaji ob redni/kronični uporabi.



Grafikon 2: Deleži bolnikov, ki bi želeli, da jih lekarniški farmacevt opozori na morebitne težave, povezane s sočasno uporabo predpisanih zdravil/drugih izdelkov ter kdaj: Ob prvem jemanju/predpisu zdravila/izdelka (prvič) ali Pri vsaki izdaji ob redni/kronični uporabi (vsakič).

Graph 2: The percentages of patients who would want to be warned by the community pharmacist about possible medical problems resulting from the simultaneous use of prescription drugs/other products and when: On the first dispensing/prescription of the drug (the first time) or on every dispensing of the drug for the regular/chronic use (every time).

4.3 Ocene interakcij in priporočil za ukrepanje

Rezultati ocene interakcij in priporočil za ukrepanje lekarniškega farmacevta iz faze 2 so predstavljeni v preglednici 4, obširnejše razlage pa v poglavju Razprava.

Preglednica 4: Število primerov posameznih ocen interakcij in ukrepanja lekarniškega farmacevta.

Table 4: Number of cases individual evaluations of the community pharmacist's response to drug interactions.

| Zdravilo | Stopnja interakcije&ukrepanje (število primerov) | | | | |
|----------------|--|-----|-----|-----|-----|
| | la | lb1 | lb2 | lc1 | lc2 |
| betablokatorji | 34 | 10 | 22 | 3 | 1 |
| klopidogrel | 10 | 21 | 0 | 3 | 3 |
| metildigoksin | 2 | 18 | 0 | 13 | 0 |

5 Razprava

V analizo naše raziskave smo vključili 122 primerov bolnikov, zaradi izbranih zdravil večinoma starejših, s povprečno starostjo okrog 70 let, in nekaj več moških (56,6%). Vključitev večjega števila bolnikov je ovirala starost bolnikov in s tem nekoliko manjša zainteresiranost za sodelovanje pri anketiranju in tudi dejstvo, da pogosto ti bolniki zdravil v lekarni ne dvignejo sami. Poleg tega je metildigoksin manj pogosto predpisano

zdravilo. Pri klopidogrelu pa je znano, da se ta zdravila predpisuje za krajši čas, pogosto ločeno od ostalih zdravil ob uvedbi zdravila pri odpustu iz bolnišnice; na trgu pa so tudi novejši antitrombotiki. Ti razlogi so verjetno tudi najbolj vplivali na različno število vključenih bolnikov pri posameznem zdravlilu, kljub navodilom, naj lekarniški farmacevt vključi po dva primera bolnika za vsako zdravilo.

V slovenski raziskavi (6) je leta 2009 ugotovljeno, da je 3,7 % bolnikov napotenih na pregled v urgentne internistične ambulante zaradi neželenih učinkov zdravil. Sinusna bradikardija zaradi verapamila, digoksina in betablokatorjev je bila najpogostejši neželeni učinek zdravil, ki je predstavljal 20 % vseh neželenih učinkov, ugotovljenih ob pregledu v urgentnih internističnih ambulantah. 0,7 % vseh bolnikov, napotenih v urgentne internistične ambulante, je bilo sprejetih v bolnišnico zaradi neželenih učinkov zdravil, ki so jih povzročili betablokatorji, digoksin, diuretiki, nesteroidni antirevmatiki, acetilsalicilna kislina, klopidogrel in tamoksifen. Zdravila za zdravljenje srčno-žilnih obolenj predstavljajo tudi velik delež pri izdatkih za zdravila. Največje število receptov v Sloveniji pripada prav zdravilom iz skupine ATC-C in predstavlja 27,1 % delež vseh receptov in hkrati z največjim odstotnim deležem v vrednosti Rp (26,2 %) tudi velik delež pri izdatkih za zdravila (9). Navedeni podatki so tudi temelj izbora zdravil.

5.1 Mnenja bolnikov o opozarjanju glede možnosti pojava težav povezanih z zdravili

Zanimivo je, da so bolniki pri vseh izbranih zdravilih v približno 1/3 primerov (Preglednica 3) navajali, da so se pri njih pojavile težave, povezane s predpisanimi zdravili/drugimi izdelki. Po drugi strani pa smo ugotovili, da v približno enakem deležu niso bili opozorjeni na možnost pojava težav (skupaj 42 bolnikov) oziroma še nekoliko manj na možnost medsebojnega delovanja zdravil (skupaj 50 bolnikov), kar bi lahko povzročilo te težave. Primerjava znotraj izbranih zdravil pokaže, da so nekoliko več informacij o morebitnih težavah imeli bolniki, ki uporabljajo betablokatorje, z možnostjo medsebojnega delovanja zdravil pa so bili najslabše seznanjeni bolniki z metildigoksinom. Zanimivo je, da so bili o možnosti pojava težav povezanih z zdravili/drugimi izdelki bolniki v enaki meri informirani s strani zdravnika (skupaj 44 bolnikov) kot s strani farmacevta (skupaj 45 bolnikov). Precej pogosto so to informacijo tudi sami prebrali v priloženem navodilu (skupaj 36 bolnikov). Opozorilo o možnosti medsebojnega delovanja zdravil pa so vsi bolniki v večji meri kot pri zdravniku (skupaj 30 bolnikov) ali v priloženem navodilu (skupaj 26 bolnikov) dobili pri farmacevtu (skupaj 51 bolnikov) (Grafikon 1).

Glede na rezultate lahko ugotovimo, da si bolniki praviloma želijo, da jih lekarniški farmacevt opozori na morebitne težave, povezane s sočasno uporabo zdravil in drugih izdelkov, še posebej ob prvem jemanju oziroma izdaji zdravila (Grafikon 2). Rezultati se ujemajo z ugotovitvami raziskave o navadah slovenskih starostnikov pri uporabi zdravil, kjer smo ugotovili, da starostniki pri svojih zdravilih relativno dobro poznajo namen uporabe, odmere zdravila, način uporabe ter čas zdravljenja, manj pa poznajo neželeno učinke in medsebojna delovanja, o čemer pa si želijo več svetovanja v lekarni (10).

5.2 Ocene interakcij in priporočila za ukrepanje

Pri uporabljeni metodologiji ocene interakcij in pripravi priporočil za ukrepanje lekarniškega farmacevta smo namenoma razdelili intervencije na prvo in naslednjo/ponovno izdajo zdravil pri dolgotrajnejši uporabi. Ob prvih predpisih neustreznih kombinacij zdravil lahko lekarniški farmacevt seznanjen zdravnika z ugotovljenimi resnejšimi potencialnimi interakcijami in s tem prepreči neustrezno sočasno uporabo zdravil. Če gre za sočasno uporabo zdravil, kjer so zahtevani le previdnostni ukrepi, pa lahko ob prvi izdaji le bolnika opozori o morebitnih tveganjih oziroma se o njih pogovori ob nastopu zdravstvenih težav o katerih bolnik poroča v lekarni ob naslednjih izdajah zdravil pri dolgotrajnejši uporabi. Pri vseh intervencijah v zvezi z uporabo zdravil je pomembno, da ima lekarniški farmacevt pripravljen tudi predlog rešitve. Vse intervencije pa bi bilo potrebno tudi zabeležiti.

Pri 76 (62,3 % vseh bolnikov) od 122 vključenih bolnikov smo zaznali 94 kombinacij zdravil, ko bi po našem mnenju bila potrebna intervencija lekarniškega farmacevta, v večini primerov (71, kar predstavlja 75,5 % vseh intervencij) v obliki opozorila bolniku, in sicer v 49 primerih le ob prvi izdaji kombinacije zdravil ter v 22 primerih tudi (primer: betablokator + antiidiabetik) ali predvsem (primer: betablokator + nesteroidno protivnetno zdravilo (NSAID)) ob naslednjih izdajah.

V 23 primerih kombinacije zdravil smo ocenili, da bi se moral lekarniški farmacevt pred izdajo zdravil posvetovati z zdravnikom, od tega večinoma

(19 primerov) le ob prvi izdaji kombinacije zdravil ter v štirih primerih tudi pozneje, seveda če zdravnika prej še nikoli nismo opozorili na nevarnosti, ki izhajajo iz kombinacije zdravil. V nekaterih primerih, kot je kombinacija klopidogrela in nekaterih zaviralcev protonске črpalke (ZPČ), ima zdravnik druge možnosti (tudi znotraj skupine ZP2) in ni nikakršne potrebe bolnika izpostavljati dodatnemu tveganju (11, 12).

Po opisu zdravstvenih težav, ki so jih z uporabo zdravil povezovali in navajali bolniki, smo v 9 primerih z določeno verjetnostjo sklepali, da so le te lahko posledica sočasne uporabe zdravil. Domnevo bi lahko podkrepili z podrobnejšim pogovorom z bolnikom, ko bi uspeli povezati spreminjanje terapije s pojavom določenih težav. Dobrodošel bi bil vpogled v zdravstveni karton ter morebitne laboratorijske izvide, kar pa lekarniškem farmacevtu ni dostopno. Prav tako ne more poseči v terapijo (ukinitve ali zmanjšanje odmerka) in na podlagi spremljanja odziva dokazati klinično izraženost interakcij.

5.2.1 Betablokatorji

Pri betablokatorjih smo pri 30 bolnikih (46,9 % vseh bolnikov) ugotovili 36 primerov kombinacij zdravil, kjer priporočamo intervencijo lekarniškega farmacevta. Iz opisov v tabeli je razvidno, da je potrebno v 32 primerih opozoriti bolnika ter se v štirih primerih posvetovati z zdravnikom.

Pri betablokatorjih smo bili v precejšnji dilemi glede ocene stopnje interakcije in ukrepanja lekarniškega farmacevta, saj se pri astmatikih predvsem neselektivni betablokatorji naj ne bi uporabljali, pri kronični obstruktivni pljučni bolezni pa zelo previdno. V večini primerov smo se odločili, da predlagamo opozorilo bolniku, razen ko je imel bolnik hkrati predpisana 2 dolgodelujoča beta agonista smo stopnjo interakcije označili s Ic2, ki priporoča intervencijo pri zdravniku.

Pri bolnikih zdravljenih z betablokatorji smo pri petih bolnikih iz opisa zdravstvenih težav s strani bolnika sklepali, da bi bile lahko posledica medsebojnega delovanja zdravil in jih opredelili s stopnjo li:

- bisoprolol + doksazosin - bolnica je navajala omotico;
- metoprolol + propafenon - bolnik je navajal, da so mu zaradi napadov slabosti, težkega dihanja in bolečine v prsih naredili EKG, ki je pokazal na podaljšanje QT intervala;
- nebivolol + doksazosin - bolnik je navajal ortostatsko hipotenzijo;
- metoprolol + fenoterol + doksazosin + metformin - bolnica je opisovala naslednje težave: utrujenost, glavobol, težko dihanje, bolečine in slabo počutje;
- bisoprolol + verapamil - bolnik se je izredno slabo počutil, imel je zelo nizek pulz, bil je zelo zaspan in utrujen.

5.2.2 Klopidogrel

Pri bolnikih, zdravljenih s klopidogrelom, smo pri 24 bolnikih (70,6 % vseh bolnikov) ugotovili 27 primerov interakcij, pri katerih priporočamo intervencijo lekarniškega farmacevta. V veliki večini teh intervencij (pri 21 bolnikih) priporočamo opozorilo bolniku ob prvi izdaji kombinacije zdravil, ki lahko povečajo možnost nastanka krvavitev. Na to možnost bi bilo pri treh bolnikih priporočljivo opozoriti tudi zdravnika, saj so imeli sočasno predpisana tri ali več zdravil z delovanjem na strjevanje krvi. Pri treh bolnikih bi bilo potrebno pred izdajo zdravil obvestiti zdravnika, da je sočasno predpisana kombinacija zdravil (klopidogrel + (es)omeprazol), ki zmanjša učinkovitost klopidogrela in se zato ne priporoča (11, 12).

Preglednica 5: Pomembnejše interakcije betablokatorjev z drugimi zdravili (1, 3, 4, 5).

Table 5: More important interactions between beta-blockers and other drugs (1, 3, 4, 5).

| Zdravilo, ki vstopa v interakcijo | Število primerov | Ocena interakcije in ukrepanje lekarniškega farmacevta | Opis in posledica interakcije ter morebitne izjeme znotraj skupine | Opis intervencije lekarniškega farmacevta |
|--|------------------|--|--|--|
| SSRI | 3 | lb1 | Povečanje serumske koncentracije betablokatorjev. Interakcija je verjetnejša pri učinkovinah, katerih presnovne poti potekajo preko CYP 2D6 (paroksetin, fluoksetin, sertralin; karvedilol, propranolol, metoprolol in nebivolol). | Bolnika opozori na večjo možnost pojava neželenih učinkov betablokatorja (bradikardija, motnje srčnega ritma). |
| Antiaritmična zdravila razreda III (amiodaron) | 1 | lb1 | Večja možnost pojava neželenih učinkov betablokatorja. Amiodaron in sotalol lahko podaljšata QT-interval. Amiodaron lahko zavre metabolizem betablokatorjev, ki se presnavljajo preko CYP 2D6 (karvedilol, propranolol, metoprolol in nebivolol). | Bolnika opozori na večjo možnost pojava neželenih učinkov betablokatorja (bradikardija, motnje srčnega ritma) |
| Zaviralci adrenergičnih receptorjev alfa | 4 | lb1 | Farmakodinamična interakcija na znižanje povišanega krvnega tlaka. Pri tamsulozinu je verjetnost interakcije manjša in tako klinično nepomembna. | Bolnika opozori na možnost nastanka ortostatske hipotenzije in znižanja krvnega tlaka prvih nekaj dni. |
| Antiadrenergiki z osrednjim delovanjem (moksonidin) | 2 | lb1 | Kombinacija zaradi zmanjšanja centralnega simpatičnega tonusa (zmanjšanje srčne frekvence in minutnega srčnega volumna, vazodilatacija) poslabša srčno popuščanje. Interakcijo so opazili ob uporabi klonidina, pričakujemo pa jo lahko tudi ob uporabi moksonidina. | Bolnika opozori, da ne sme samovoljno prekiniti zdravljenja z moksonidinom, saj tvega pojav "povratne hipertenzije". |
| NSAID | 14 | lb2 | Zvišanje krvnega tlaka. Interakcija je verjetnejša pri starejših bolnikih z visokim krvnim tlakom ob dalj časa trajajoči terapiji z višjimi odmerki NSAID. | Bolnika, ki ob betablokatorju dalj časa uporablja višje odmerke NSAID opozori na možnost povišanja krvnega tlaka, kar naj redno preverja. |
| Antidiabetiki | 8 | lb2 | Betablokatorji okrepijo učinek zdravil za zdravljenje diabetesa (sulfonilsečnina, insulin) na zniževanje glukoze v krvi. Hipoglikemija je ob uporabi bigvanidov manj verjetna. | Bolnika opozori na odsotnost tahikardije in tremorja ob hipoglikemiji, ki je verjetnejša. |
| Selektivni agonist adrenergičnih receptorjev beta-2 | 4 | lb2 | Betablokatorji zmanjšajo bronhodilacijski učinek selektivnih agonistov adrenergičnih receptorjev beta-2. Interakcija je verjetnejša pri neselektivnih betablokatorjih in selektivnih beta1 blokatorjih ob višjih odmerkih. | Bolnika opozori na pojav astmatskih napadov in težko dihanje. |
| Selektivni zaviralci kalcijevih kanalčkov z direktnim delovanjem na prevodni sistem srca (verapamil) | 1 | lc1 | Zaradi aditivnih učinkov na srce kombinacijo uvajamo previdno pri dobro nadzorovanih bolnikih. | Zdravnika opozori, da se lahko zaradi aditivnih učinkov na srce (negativen vpliv na kontraktilnost in atrioventrikularno prevajanje) včasih pojavijo težave kot bradikardija, asistola ali sinusni zastoj. |
| Antiaritmiki I. skupine (propafenon) | 1 | lc2 | V nekaterih primerih je povečanje plazemskih koncentracij betablokatorja pripeljalo do toksičnih učinkov. Povečanje plazemskih koncentracij so zaznali predvsem pri metoprololu in propranololu (tudi do 2-krat). | Zdravnika opozori na farmakokinetično in farmakodinamično interakcijo, saj imajo propafenon ter betablokatorji negativni inotropni učinek, ki je lahko aditiven in pripelje do neželene srčne depresije. |

SSRI = selective serotonin reuptake inhibitors (selektivni zaviralci privzema serotonina); NSAID = non-steroidal anti-inflammatory drugs (nesteroidna protivnetna zdravila).

Preglednica 6: Pomembnejše interakcije klopidozola z drugimi zdravili (1, 3, 4, 5)

Table 6: More important interactions between clopidogrel and other drugs (1, 3, 4, 5)

| Zdravilo, ki vstopa v interakcijo | Število primerov | Ocena interakcije in ukrepanje lekarniškega farmacevta | Opis in posledica interakcije ter morebitne izjeme znotraj skupine | Opis intervencije lekarniškega farmacevta |
|-----------------------------------|------------------|--|---|--|
| ASK | 20 | Ib1 | Možna je farmakodinamična interakcija, ki vodi do povečanega tveganja za krvavitve. | Bolnika opozori na možne krvavitve iz prebavil (kri v blatu) ali hitrejši nastanek podplutb. |
| SSRI | 1 | Ib1 | | |
| ASK + (NSAID in/ali SSRI) | 3 | Ic1 | Več učinkovin z vplivom na strjevanje krvi. | Zdravnika opozori na večjo verjetnost klinične izraženosti interakcije. |
| ZPČ | 3 | Ic2 | Nekateri ZPČ lahko zmanjšajo izpostavljenost aktivnemu presnovku klopidozola. Interakcija potrjena pri (es)omeprazolu. Pantoprazol in lansoprazol se lahko sočasno kombinirata. | Zdravnika opozori na interakcijo in predlaga spremembo terapije – uporabo drugega ZPČ (pantoprazol, lansoprazol) ali antagonista histaminskih receptorjev H ₂ (famotidin, ranitidin). |

ASK = acetilsalicilna kislina; SSRI = selective serotonin reuptake inhibitors (selektivni zaviralci privzema serotonina); NSAID = non-steroidal anti-inflammatory drugs (nesteroidna protivnetna zdravila); ZPČ = zaviralci protonске črpalke.

Večina predvidenih intervencij lekarniškega farmacevta pri bolnikih zdravljenih s klopidozola vključuje interakcije zaradi sočasne uporabe zdravil, ki tudi vplivajo na strjevanje krvi. Pri bolnikih, ki sta navajala modrice in podkožne krvavitve, smo iz opisa zdravstvenih težav sklepali, da bi bile lahko posledica medsebojnega delovanja zdravil. Opredelili smo jih kot:

- klopidozola + ASK;
- klopidozola + ASK + SSRI (paroksetin) + NSAID (naproksen).

Zanimivo je tudi neupoštevanje interakcije klopidozola z ZPČ, o čem nas je Evropska agencija za zdravila (EMA) opozorila že leta 2009. Ob sočasnem jemanju se namreč lahko zmanjša izpostavljenost aktivnemu presnovku klopidozola. Takrat niso razlikovali med učinkovinami znotraj skupine ZPČ (11). Približno leto dni kasneje je EMA podala novo izjavo, kjer je na podlagi novih podatkov iz raziskav sočasno uporabo s klopidozola odsvetovala le pri omeprazolu in esomeprazolu (12). Priporočilo so upoštevali in vključili v povzetek glavnih značilnostih zdravila proizvajalci zdravil, ki se jih omenjena interakcija tiče. Na podlagi tega se je zaradi previdnosti treba izogniti sočasni uporabi omeprazola ali esomeprazola s klopidozola. Manj izrazita zmanjšana izpostavljenost presnovkov je bila opažena pri pantoprazolu ali lansoprazolu, ki se lahko uporabljata sočasno s klopidozola.

Sočasno uporabo klopidozola z ZPČ smo zaznali v 8 od 34 primerov. Od tega je 5 bolnikov uporabljalo pantoprazol, ko lekarniškega farmacevta ni potrebno intervenirati. V 3 primerih je bil uporabljen esomeprazol oziroma omeprazol, ko je priporočljiva intervencija lekarniškega farmacevta. Razmerje omeprazol/pantoprazol lahko nakazuje, da so nekateri zdravniki možnost interakcije upoštevali, ne pa vsi. Iz podatkov o predpisovanju zdravil je namreč razvidno, da je omeprazol najpogostejša učinkovina v skupini ZPČ (301.600 izdanih Rp; esomeprazol 111.000 izdanih Rp), ki jo zdravniki predpisujejo. Pantoprazol je bil predpisan redkeje (211.700 izdanih Rp) (9).

5.2.3 Metildigoksin

Pri bolnikih, zdravljenih z metildigoksinom, smo pri 22 bolnikih (91,7 % vseh bolnikov) zaznali 31 primerov interakcij, pri katerih priporočamo intervencijo lekarniškega farmacevta. Pri polovici teh bolnikov (18 primerov interakcij) priporočamo le opozorilo bolniku ob prvi izdaji kombinacije zdravil, pri drugi polovici bolnikov (13 primerov interakcij) pa je pred prvo izdajo priporočljivo o možnosti medsebojnega delovanja zdravil opozoriti tudi zdravnika.

Pri bolnikih, zdravljenih z metildigoksinom, smo zaznali predvsem kombinacije zdravil zaradi katere pride lahko do povečane toksičnosti metildigoksina. Pri dveh bolnikih, zdravljenih z metildigoksinom, smo iz opisa težav sklepali, da bi lahko bile posledica sočasne uporabe zdravil:

- metildigoksin + etorikoksib - bolnik je navajal povečano frekvenco srca, zamagljen vid in nespečnost;
- metildigoksin + nebitolol - bolnik je navajal slabost in oslabelost.

5.2.4 Drugi izdelki

V naši raziskavi smo želeli pridobiti tudi informacije o deležu in vrstah pomembnih interakcij med izbranimi zdravili za srčno-žilno obolenje ter med drugimi izdelki, ki jih ti bolniki uporabljajo. Zaradi izbora zdravil smo v raziskavo vključili zlasti starejše, za katere pa smo v eni od prejšnjih raziskav ugotovili, da poleg zdravil, izdanih na recept, pogosto (67,8 %) uporabljajo še druge izdelke za ohranjanje in varovanja zdravja (10). Glede na zbrane podatke tega dela raziskave nismo mogli izvesti, kar lahko ocenimo kot napako pri izvedbi raziskave, ki pa se v času razvoja anketnega vprašalnika ni pokazala. Lekarniški farmacevti so v anketni obrazec namreč v večji meri navedli le zdravila Rp, ki jih bolnik uporablja.

Preglednica 7: Pomembnejše interakcije metildigoksina z drugimi zdravili (1, 3, 4, 5).

Table 7: More important interactions between metildigoxin and other drugs (1, 3, 4, 5).

| Zdravilo, ki vstopa v interakcijo | Število primerov | Ocena interakcije in ukrepanje lekarniškega farmacevta | Opis in posledica interakcije ter morebitne izjeme znotraj skupine | Opis intervencije lekarniškega farmacevta |
|--|------------------|--|---|--|
| Betablokatorji | 18 | Ib1 | Farmakodinamična interakcija (pojav bradikardije). | Bolnika opozori na možnost pojava bradikardije. |
| Spironolakton | 5 | Ic1 | Spironolakton ima unikatno lastnost znotraj skupine antikaliuretičnih diuretikov, saj povzroči povečanje plazemskih koncentracij metildigoksina. | Zdravnika opozori na posebnost spironolaktona. |
| NSAID | 5 | Ic1 | Večja verjetnost toksičnosti metildigoksina. Dokazano pri indometacinu, diklofenaku in ibuprofenu. Navajajo tudi proizvajalci za etorikoksib in ketoprofen. | Zdravnika opozori na možnost interakcije in manjšo verjetnost pri uporabi ketoprofena, meloksikama, naproksena, nimesulida in rofekoksiba. |
| Alprazolam | 2 | Ic1 | Povečanje plazemskih koncentracij metildigoksina. Pri ostalih benzodiazepinih interakcije ne pričakujemo. | Zdravnika opozori na posebnost alprazolama znotraj skupine benzodiazepinov. |
| (nedihidropiridinski) zaviralci kalcijevih kanalčkov | 1 | Ic1 | Povečanje plazemskih koncentracij metildigoksina. Dobro dokumentirana in potrjena interakcija pri verapamilu, možna tudi pri diltiazemu, lacidipinu in nikardipinu. | Predvsem pri verapamilu zdravnika opozori na posledice interakcije, kot je bradikardija in motnje prevodnosti. |

NSAID = non-steroidal anti-inflammatory drugs (nesteroidna protivnetna zdravila).

5.3 Pomen ugotovitev za delo lekarniškega farmacevta

Lekarniški farmacevt ima vpogled v vsa zdravila izdana na recept, kakor tudi zdravila brez recepta in prehranska dopolnila, ki jih bolnik kupi sam, hkrati pa poseduje znanje, ki mu omogoča oceniti potencialno nevarnost sočasne uporabe zdravil. Za ustrezno svetovanje lekarniškega farmacevta so pomembni podatki o jemanju vseh zdravil, kar v zunanji lekarni trenutno omogoča vpogled na izdana zdravila Rp preko on-line dostopa do kartice zdravstvenega zavarovanja (KZZ). Še večja varnost in kakovost zdravljenja z zdravili bi bila dosežena, če bi lekarniški računalniški programi že ob vnosu KZZ takoj pokazali zgodovino uporabe zdravil, na primer za obdobje 4 mesecev nazaj, lekarniški farmacevt pa bi ob tem zaznal potencialne možne interakcije, morebitno podvajanje učinkovin ali zdravljenja iz istih terapevtskih skupin. Ob uvedbi obnovljivih receptov in zaenkrat dokaj pomanjkljivi brezšivni oskrbi bolnika pri prehodih med zdravstvenimi sistemi ter pogosti uporabi drugih izdelkov za ohranjanje in varovanja zdravja bi bilo tak način dela v lekarni nujno uvesti. Z elementi zahtev o varovanju osebnih podatkov bi morali v zunanji lekarni oblikovati »kartico/karton bolnika«, kamor bi poleg zdravil Rp in BRp vnašali tudi podatke o drugih izdelkih, ki jih bolnik uporablja za varovanje in ohranjanje zdravja ter intervencije, ki jih naredi lekarniški farmacevt. S tem bi se lahko tudi spremljalo, ali sta bila bolnik in zdravnik že opozorjena na potencialne težave z zdravili in kako je potekala nadaljnja obravnava bolnika. Tak način dela je potrebno vključiti v nastajajoči sistem e-zdravja, saj predstavlja koncept t.i. izbrane lekarnice in je izvedljiv tudi zato, ker imajo po ugotovitvah

slovenski starostniki navado, da vedno obiskujejo isto lekarno (86,7 %) (10). Podatki o zdravljenih so pri pojasnjevanju bolnikovega stanja zelo pomembni tudi pri sprejemu v bolnišnico, saj je pogosto težko izboljšati zdravljenje brez podatkov o tem, kako se je bolnik zdravil pred sprejemom (6).

Ima pa lekarniški farmacevt omejen dostop do nekaterih podatkov (laboratorijski izvidi, klinična diagnostika), zato je nujna dobra komunikacija tako z bolnikom, kakor tudi z zdravnikom. Pomembno je tudi zavedanje, da se je pri pregledu terapij na interakcije potrebno v prvi vrsti osredotočiti na podatke v povzetku glavnih značilnosti zdravila. Neustrezna uporaba zdravil, zlasti pri starostnikih, predstavlja pomemben dejavnik tveganja za nastanek težav povezanih z zdravili, zato so bili izdelani številni kriteriji (najbolj razširjeni so kriteriji, ki so jih razvili Beers s sodelavci) in tudi računalniški programi za iskanje neustrezne terapije in še posebej za odkrivanje interakcij med zdravili ter s tem določitev ustreznosti farmakoterapije (13). Računalniški programi in podatkovne baze lahko predstavljajo dodaten vir, saj običajno omogočajo hiter dostop do sistematično urejenih podatkov, so redno posodobljene, pri pripravi in vzdrževanju podatkov sodeluje interdisciplinarni tim, navedeni so viri informacij (SmPC-ji posameznih zdravil, članki ...), pogosto je možna tudi e-povezava na te vire. Koristni so tudi podani predlogi za morebitno zamenjavo, običajno znotraj farmakoterapevtske skupine. Veliko lekarn jih ima tudi že vključenih v računalniški program za izdajo zdravil. Pomanjkljivosti uporabe podatkovnih baz pa so zlasti v tem, da podatki včasih niso skladni s SmPC-ji zdravil v Sloveniji (na primer glede stopnje

interakcije in opisa interakcije), baze ne predstavljajo uradnega vira informacij o zdravilih, ki bi bil potrjen s strani JAZMP, obstajajo razlike med posameznimi bazami, zavajajoč je lahko tudi prikaz ugotovitve posamezne baze, da interakcij ni. Pri pregledu terapije se je potrebno zavedati, da vsakega bolnika obravnavamo individualno, pomislimo tudi na druge vzroke in ne povezujemo vseh težav z zdravili le z interakcijami med zdravili, saj so težave lahko tudi posledica nepravilne uporabe zdravila (napačna uporaba farmacevtske oblike, neustrezno razporejeni odmerki tekom dneva ...) ali so neželeni učinki posameznega zdravila. Tovrstne težave bi lahko uspešno zmanjšala uvedba storitve Pregled uporabe zdravil, ki sloni na angleškem Medicine Use Reviews service (14).

Rezultati raziskave predstavljajo pomembna izhodišča za pripravo in uveljavitev interventnih programov za spremljanje in oceno klinično pomembnih interakcij pri posameznem bolniku pri vsakdanjem delu lekarniškega farmacevta. Omogočajo opredelitev postopanja lekarniškega farmacevta, ko ugotovi možnost medsebojnega delovanja zdravil in način svetovanja oziroma sodelovanja z bolnikom in zdravnikom. Uvajanje novih storitev v lekarništvu lahko bistveno prispeva tudi k dvigu zavzetosti bolnika za zdravljenje z zdravili, saj prispevajo k pričakovanem terapevtskem izidu in zmanjšanju pojavnosti neželenih učinkov.

6 Zaključki

Rezultati naše raziskave podpirajo vlogo lekarniškega farmacevta pri zdravljenju z zdravili. Ta mora biti predvsem ob prvi izdaji zdravil previden in v nabor priporočil ter opozoril bolniku vključiti tudi tiste, ki izhajajo iz medsebojnega delovanja zdravil. Raziskava dokazuje, da včasih zdravniki spregledajo tudi resnejše interakcije ali nove primere interakcij, o katerih so bili nedavno obveščeni. Lekarniški farmacevt mora včasih zaradi interakcij izdajo zdravil zavrniti in o tveganjih opozoriti zdravnika, ki je kombinacijo zdravil predpisal. Posledice spregledanja take nevarnosti niso le teoretične, pač pa se kažejo tudi v klinični praksi, saj smo v našo raziskavo vključili zdravila, zaradi katerih so pogosti sprejemi v bolnišnico, ki se izrazijo tudi zaradi interakcij med zdravili. Smiselno bi bilo izvesti podobne raziskave še za druga zdravila, pri katerih lahko lekarniški farmacevt prispeva k prepoznavi in preprečevanju pomembnih interakcij med zdravili.

7 Zahvala

Za sodelovanje v 1. fazi raziskavi se najlepše zahvaljujemo lekarniškim farmacevtom: Meta Milovanovič, Monika Svoljšak, Sonja Rajkovič, Helena Pavšar, Jerneja Gril, Smiljana Markež, Mateja Pislak, Marjetka Pal, Martina Ajd Bežan, Mojca Ferlan, Andreja Lenart, Tanja Zorec Pukl, Nataša Ignatov, Metka Šmid, Pišek Stane, Pušnik Irena, Galeša Mojca, Joži Begelj, Barbara Koder, Davorin Ambrožič, Polona Peternej, Sonja Deronja, Urška Vuk, Katja Dežman, Polona Kolar, Maja Čuk Felc, Zorica Panovska, Urška Brezovnik, Metka Rihtaršič, Anja Vidmar, Vesna Bezak,

Saša Zajc, Ivana Mihačević, Tanja Keše, Teja Germovnik, Rosita Aubrecht, Katja Ložar, Ivanka Brus, Marinka Močnik, Sara Rihter, Barbara Šenk, Damjana Hrastel Veler, Natalija Naglič, Jelka Rihter Glinšek, Svitana Bernard, Nataša Zaletel, Barbara Markun, Urša Kraškovič, Andreja Bačnik, Simona Ruprecht, Natalija Hudournik, Sandra Pehan, Alja Dolinar.

Poleg avtorjev raziskave so pri pregledu primerov bolnikov v fazi 2 in v panelni razpravi sodelovali Sandra Pehan, Stane Pišek, Sabina Sujoldžič, Irena Štrukelj Lavrič in zdravnica Jana Brguljan Hitij. Tudi njim iskrena hvala za prispevek v raziskavi.

Projekt Ocena klinično pomembnih interakcij pri bolnikih s srčno-žilnimi obolenji s pomočjo farmakoterapijskih pregledov v lekarni je na podlagi javnega razpisa za sofinanciranje projektov za promocijo zdravja v letih 2011 in 2012 finančno podprl Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije.

7 Literatura

1. Stockley I. Drug interactions. Ninth Edition. Pharmaceutical Press, London, 2010.
2. Obreza A. et al. Farmaceutski terminološki slovar, 2011: 165, 215.
3. Baza podatkov o zdravilih. <http://www.zdravila.net>. Dostopano v obdobju april – junij 2012.
4. Podatkovna baza Martindale. <http://www.medicinescomplete.com/mc/martindale>. Dostopano v obdobju april – junij 2012.
5. Podatkovna baza Lexi-Comp Online. <http://online.lexi.com/crlsql/servlet/crlonline>. Dostopano v obdobju april – junij 2012.
6. Brvar M et al. Pregledi bolnikov v urgentnih internističnih ambulantah zaradi neželenih učinkov zdravil, Zdrav Vestn 2010; 79: 330–338.
7. Smithburger P L et al. Drug-drug interaction in the medical intensive care unit: an assessment of frequency, severity and the medications involved. Int J Pharm Pract. Published online June 7, 2012.
8. Warlé-van Herwaarden MF, Kramers C, Sturkenboom MC, van den Bemt PM, De Smet PA. Dutch HARM-Wrestling Task Force. Targeting outpatient drug safety: recommendations of the Dutch HARM-Wrestling Task Force. Drug Saf. 2012; 35(3): 245–59.
9. Pečar-Čad S, Hribovšek T. Ambulantno predpisovanje zdravil v Sloveniji po ATC klasifikaciji v letu 2010: 18.
10. Pisk N. Navade slovenskih starostnikov pri uporabi zdravil. Farm vestn 2010; 61: 213–220.
11. EMEA/328956/2009 - Public statement on possible interaction between clopidogrel and proton pump inhibitors. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Plavix/32895609en.pdf>. Dostopano: avgust 2012.
12. EMA/174948/2010 - Interaction between clopidogrel and proton-pump Inhibitors. http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2010/03/WC500076346.pdf. Dostopano: avgust 2012.
13. Tršinar M, Vovk T. Interakcije med zdravili za starostnike – teoretičen in praktičen vidik. Farm vestn 2005; 56: 89–96.
14. MUR- the Medicines Use Review. <http://www.psn.org.uk/pages/mur.html>. Dostopano: avgust 2012.

Poimenovanje zdravil ter njihov vpliv na vsakdanjo lekarniško prakso

Naming of drugs and impact thereof on day-to-day pharmaceutical practice

Mateja Antončič

Povzetek: Regulatorni organi poostrujejo zahteve za odobritev imen zdravil, zato se farmacevtska podjetja soočajo z daljšimi časi podeljevanja dovoljenj za promet z zdravili, pogostejšimi zavrnitvami predlaganih imen in večjo verjetnostjo, da bo treba pripraviti več različnih imen zdravil, da bi tako zadovoljili zahteve različnih regulatornih organov. Ti v procesu odobritve ugotavljajo možnost zamenjave z imeni drugih zdravil pri predpisovanju, tiskanju ali izgovarjavi, zlasti ko gre za presojo poimenovanj, ki so videti ali slišati podobno. V Sloveniji morajo predlagatelji oz. imetniki dovoljenja za promet z zdravili pri izbiri imen upoštevati natančne zahteve v *Navodilu za poimenovanje zdravil za uporabo v humani medicini*, ki ga je z namenom preprečevanja medicinskih napak pri predpisovanju, izdajanju in uporabi zdravil, ki bi lahko nastale zaradi zmede ali zavajajočih poimenovanj zdravil, pripravila Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke.

Ključne besede: Ime zdravila, blagovna znamka, regulatorni organi, medicinske napake

Abstract: Regulatory bodies have intensified the requirements for the approval of the names of medicines. Accordingly, pharmaceutical companies encounter longer waiting periods in the granting of wholesale marketing authorisation, more frequent rejections of proposed names, and a greater possibility that alternative names will have to be prepared. During the approval process, regulatory bodies allow for the possibility to change drug names as related to prescription, printing or pronunciation, above all in cases where the evaluation concludes that the particular name sounds or looks similar to another. In Slovenia, when choosing a name the applicant or holder of authorised wholesale distribution must respect the precise demands specified in the Guidelines for the Naming of Drugs for Usage in Human Medicine as prepared by the Agency for Medicinal Products and Medical Devices, which intend to prevent medication errors in the prescription, dispensation and use of drugs that may arise from ambiguity caused by similar sounding names.

Key words: pharmaceutical name, trademark, regulatory bodies, medication errors

1 Uvod

Različna poimenovanja zdravil

Zdravilo ima običajno več različnih vrst imen, in sicer:

- kemijsko ime
- kodno ime
- mednarodno nelastniško (INN) ali generično ime
- lastniško ime (blagovna znamka)

Podrobnosti molekulske strukture nekega zdravila je mogoče razbrati iz njegovega **kemijskega imena**. Večinoma se uporablja v znanosti. Znotraj kliničnega oziroma trženjskega okolja je zdravilo redkokdaj poznano po svojem kemijskem imenu (1, 2).

Zlasti v začetnih stopnjah razvoja zdravil običajno dodelijo **kodno ime**. Le-to je sestavljeno iz črk in števil, ki so kombinacija kratic, izpeljanih iz imena lastnika in lastnikovega lastnega sistema notranjega številčenja. V začetni

dobi, še pred dodelitvijo INN imena, lahko zaradi lastnikove strategije objavljanja kodno ime postane znano v znanstveni skupnosti. Kodna imena so primerna za uporabo samo, dokler se za to zdravilo naposled ne začne uporabljati njegovo INN ime ali blagovna znamka (1, 2).

Izraza "generično ime" in "INN ime" pogosto uporabljajo zdravstveni delavci. Zdravilo običajno dobi generično ime pred začetkom trženja novega zdravila. Generično ime zdravilu dodelijo, ko ga odobri Svetovna zdravstvena organizacija (WHO). Proizvajalec zdravila nikoli ne postane lastnik generičnega imena, ampak je generično ime javna last. In to kljub temu, da zahtevo za generično ime v večini primerov vložijo proizvajalec. Zato generična imena niso opremljena s posebnimi oznakami, kot so TM, ® ali ©. Po izteku patentnih pravic lahko drugi proizvajalci zdravilo tržijo z njegovim generičnim imenom (1).

V nasprotju z generičnim oz. INN imenom je blagovna znamka zdravila izključna last proizvajalca tega zdravila. Zahtevo za registracijo blagovne

znamke je mogoče vložiti po odobritvi generičnega imena. Farmaceutska družba kot lastnica imena ima izključne pravice za njegovo uporabo, seveda v skladu s pravom o blagovnih znamkah (1, 2).

Blagovna znamka predstavlja ime, izraz, simbol ali kombinacijo le-teh, namenjena pa je prepoznavanju izdelka ali storitve enega ali skupine prodajalcev ter razlikovanju izdelkov ali storitev od konkurenčnih. Potem ko ponudnik pridobi dovoljenje za promet z zdravilom, mu lahko dobro premišljena izbira blagovne znamke pomaga pri učinkovitem trženju zdravila na trgu (3).

Poimenovanje zdravil pri različnih registracijskih postopkih

V skladu z evropsko zakonodajo morajo zdravila pred prihodom na trg pridobiti dovoljenje za promet z zdravilom. Pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom lahko poteka na več načinov:

- nacionalni postopek, v katerega je vključena samo ena država članica;
- centralizirani postopek, v katerega so vključene vse države članice;
- postopek z medsebojnim priznavanjem (MRP) in decentralizirani postopek (DCP), v katerega je vključeno izbrano število držav članic (najmanj dve), ki jih izbere vlagatelj.

Centralizirani postopek je postopek pridobitve dovoljenja za promet z zdravilom v EU, kakor ga določa Uredba 726/2004/ES z vsemi spremembami. Dovoljenje za promet z zdravilom izda Evropska komisija in velja v vseh državah članicah EU. Imena zdravil, ki bodo pridobila dovoljenje za promet po centraliziranem postopku, obravnava posebna skupina, t. i. Name Review Group (NRG) pri Evropski agenciji za zdravila (EMA), v kateri sodeluje tudi predstavnik slovenske Javne agencije za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP). Izmišljeno ime zdravila je pri takem postopku ključno pri presoji za izdajo dovoljenja (4).

V 6. členu Uredbe 726/2004/ES je zato določeno: "Vsaka vloga za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom (...), razen v izjemnih primerih, kjer se uporablja pravo o blagovnih znamkah, vključuje uporabo enega samega imena za zdravilo (4)."

Medtem ko je treba pri centraliziranem postopku uporabiti eno samo blagovno znamko, pa se v skladu s smernicami lahko pri MRP in DCP ter nacionalnem postopku uporabljajo različne blagovne znamke, ki so v uporabi v različnih državah članicah, vključenih v postopek. Pri predložitvi imena zdravila v Sloveniji mora predlagatelj oz. imetnik dovoljenja za promet z zdravilom upoštevati navodila JAZMP glede poimenovanja zdravil za uporabo v humani medicini, ki smiselno dopolnjujejo določbe 20. točke 6. člena Zakona o zdravilih (Uradni list RS, št. 31/06 in 45/08) ter določbe veljavnih predpisov s področja označevanja zdravil. Navodila JAZMP veljajo za zdravila, ki bodo dovoljenje za promet pridobila po nacionalnem postopku, postopku MRP ali DCP (5, 6, 7).

Ime zdravila je v skladu z navodili JAZMP lahko (5):

- **izmišljeno ime**, ki ne sme povzročati zamenjave s splošnim imenom, ali
- **splošno ime skupaj z imenom imetnika dovoljenja za promet z zdravilom ali blagovno znamko**.

Regulatorna odobritev imena zdravila ter registracija le-tega kot blagovne znamke

Proizvajalci zdravil, ki za svoje izdelke želijo razviti blagovne znamke, ki bi jih lahko zaščitili, morajo premagati pomembni oviri. Prva je registracija imena zdravila kot blagovne znamke. Druga pa je regulatorna odobritev

lastniškega imena zdravila, ki jo v EU opravijo ali EMA ali lokalne regulatorne oblasti (odvisno od registracijskega postopka) kot del podelitve dovoljenja za promet za novo zdravilo (8).

Namen postopka odobritve pri uradu za registracijo blagovne znamke je torej le preprečevanje zavajanja glede izvora izdelka. Osrednji namen regulatornih organov pa je preprečiti napake pri predpisovanju, izdajanju in uporabi zdravil, ki bi lahko nastale zaradi zmede ali zavajajočih poimenovanj zdravil in njihovih oznak. To bi namreč lahko vodilo k napakam pri zamenjavi z imeni drugih zdravil ter posledičnim medicinskim napakam pri predpisovanju, tiskanju ali izgovarjavi imen zdravil (8).

Skratka, v Sloveniji mora predlagatelj pred predložitvijo izmišljenega imena v presoji preveriti ustreznost le-tega glede na navodila JAZMP (npr. morebitno podobnost z imeni zdravil, ki so že pridobila dovoljenje za promet v Sloveniji). Utemeljitev predloga imena s tem, da je že registrirano kot blagovna znamka, ni zadostna. JAZMP predlagano ime lahko zavrne zaradi varovanja javnega zdravja ali iz drugih tehničnih razlogov (5).

Zmede in pomote pri predpisovanju, tiskanju ali izgovarjavi podobnih imen zdravil

Eden pogostejših vzrokov medicinskih napak pri zdravljenju v svetovnem merilu so dvoumna izmišljena imena zdravil oz. zamenjave imen zdravil, ki so videti ali zvenijo podobno. Ker je na trgu veliko različnih zdravil, so možnosti za napake, ki so posledica takih dvoumnih blagovnih znamk ali generičnih imen zdravil in podobnega videza embalaže zdravil, statistično značilne (8).

K temu je treba dodati, da še vedno registrirajo nova izmišljena imena zdravil, ki so podobna že obstoječim, tako da so napake pri zdravljenju še vedno pogoste, in to kljub čedalje strožjemu nadzoru in pomenu, ki ga regulatorni organi pripisujejo problemu zamenjave in dvoumnosti imen v okviru postopka poimenovanja zdravil (9).

Večino napak je mogoče pripisati človeškemu ravnanju. Naj navedemo klasičen primer farmacevta, ki je nepravilno prebral zapis na zdravniškem receptu zaradi zdravnikove (stereotipsko) slabe pisave. In obratno, tudi zdravnik lahko stori napako in zamenja imeni dveh različnih zdravil, tako da farmacevt izda zdravilo v skladu z receptom, pri tem pa se ne zave, da je bilo bolniku predpisano napačno zdravilo. Ravno tako lahko podobna napaka nastane, če nekdo iz ambulante po telefonu narekuje recept lekarniškem delavcu - v tem primeru se lahko zmotita oba (9).

Ker so imena zdravil lahko dejavnik tveganja za nenamerno napako pri izdaji zdravil, smo se odločili za raziskavo o vplivu imen zdravil na vsakdanjo lekarniško prakso. Opravili smo jo med lekarniški farmaceuti v zunanjih lekarnah v različnih slovenskih regijah.

2 Namen raziskave

Namen raziskave je bil preučiti izkušnje slovenskih farmacevtov z imeni zdravil v vsakdanji lekarniški praksi. Zanimalo nas je, kako pogosto se pri svojem delu srečajo z imenom zdravila, ki je na receptu nečitljivo napisano, ter ali je zaradi nečitljivosti imena mogoča nenamerna izdaja napačnega zdravila. Predpostavili smo, da je pri računalniško izpisanem receptu manj nenamerno izdanih napačnih zdravil zaradi nečitljivosti imen zdravil na receptu.

3 Materiali in metode

Razvoj in predstavitev anketnega vprašalnika

Za raziskavo je bil sestavljen vprašalnik z vprašanji zaprtega in odprtega tipa, ki je bil predhodno preverjen. Razposlan je bil lekarniškimi farmacevtom v zunanjih lekarnah, ki so bili vnaprej seznanjeni z namenom raziskave. Anketirancem smo zagotovili anonimnost in uporabo dobljenih podatkov zgolj v raziskovalne namene. Za oceno strinjanja smo uporabili Likertovo lestvico od 1 do 5, pri kateri se anketiranec stopnjevano strinja s posameznimi trditvami (1 – se sploh ne strinjam, 2 – ne strinjam se, 3 – niti se ne strinjam niti se strinjam, 4 – strinjam se, 5 – se popolnoma strinjam).

Postavitev in analiza hipotez

V raziskavi smo želeli preveriti pet hipotez:

- Pri svojem delu se pogosto srečam s situacijo, ko je ime zdravila, ki je napisano na receptu, nečitljivo (H1).
- V primeru, ko je ime zdravila na receptu nečitljivo napisano, se posvetujem z zdravnikom (H2).
- Včasih se zaradi nečitljivosti imena zdravila na receptu nenamerno izda napačno zdravilo (H3).
- Pri računalniško izpisanih receptih je manj nenamernih zamenjav pri izdaji zdravil zaradi nečitljivosti na receptu (H4).
- Pri ročno napisanih receptih je več zamenjav kot pri računalniško izpisanih receptih (H5).

Za analizo hipotez smo uporabili naslednji metodi: Hi kvadrat test (s podprogramom »Crosstabs« (križne tabele) v SPSS-ju dobimo tabele frekvenčnih porazdelitev, kontingenčne tabele in statistike, s katerimi ugotavljamo povezanost med spremenljivkami) in T-test za odvisna vzorca (z njim preverjamo, ali je povprečna vrednost razlike dveh spremenljivk pri istih enotah manjša ali večja).

4 Rezultati in razprava

V raziskavi je sodelovalo 98 lekarniških farmacevtov. Med njimi je bilo 72 % žensk in 28 % moških. Največ anketiranih je bilo starih od 31 do 40 let (55 %), sledijo jim stari od 21 do 30 let (31 %), v starostnem razredu od 41 do 51 let pa je bilo 14 % sodelujočih v raziskavi. Med anketiranimi jih je največ (54 %) delalo v lekarni od 5 do 15 let, 22 % anketiranih pa 2 leti ali manj, le 1 % je bilo takih, ki so v lekarni delali 15 let ali več.

Preglednica 1: Statistična predstavitev rezultatov.

Table 1: Presentation of statistical results.

| | povprečje | statistična značilnost |
|--|---|------------------------|
| H1 – Pri svojem delu se pogosto srečam s situacijo, ko je ime zdravila, ki je napisano na receptu, nečitljivo. | 3,71 | p < 0,000 |
| H2 – V primeru, ko je ime zdravila na receptu nečitljivo napisano, se posvetujem z zdravnikom. | 3,77 | p < 0,000 |
| H3 – Včasih se zaradi nečitljivosti imena zdravila na receptu nenamerno izda napačno zdravilo. | 3,34 | p < 0,000 |
| H4 – Pri računalniško izpisanih receptih je manj nenamernih zamenjav pri izdaji zdravil zaradi nečitljivosti na receptu. | 4,45 | p < 0,000 |
| H5 – Pri ročno napisanih receptih je več zamenjav kot pri računalniško izpisanih receptih. | št. napak pri ročno napisanih receptih | 1,23 |
| | št. napak pri računalniško napisanih receptih | 0,8 |
| | | p < 0,000 |

Postavili smo teoretično povprečje 3,0 – če je torej dobljeno povprečje večje oz. enako 3, se anketiranci nadpovprečno strinjajo s trditvijo oz. hipotezo.

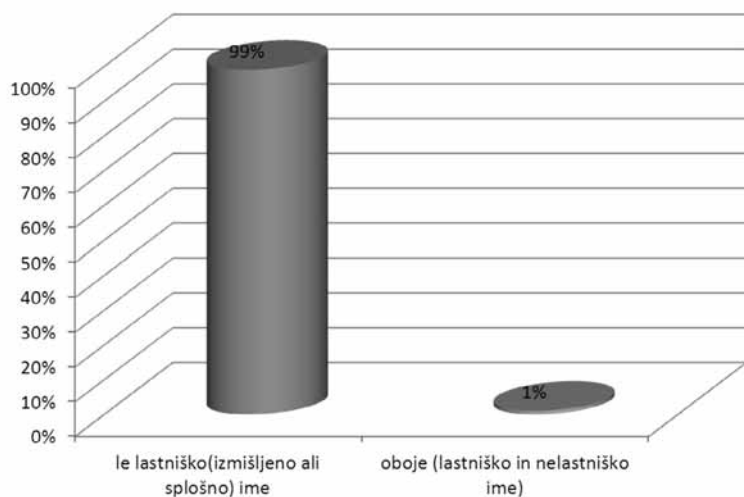
Povprečje prve hipoteze (H1) je 3,71 (p < 0,000). Pri drugi hipotezi (H2) je povprečje 3,77 (p < 0,000). Pri tretji hipotezi (H3) je povprečje 3,34 (p < 0,000). Pri četrti hipotezi (H4) je povprečje 4,45 (p < 0,000). Vse štiri hipoteze smo torej sprejeli.

Hipotezo H5 smo preverjali na drugačen način: Pri vprašanju »Kaj je najpogostejši razlog nenamerne zamenjave pri izdaji zdravil v primeru ročno napisanega recepta ali računalniškega recepta?« smo sešteli število zamenjav, ki jih anketiranci opazijo (največ je bilo 5 zamenjav in najmanj 0). Dobljeno vsoto zamenjav pri ročno napisanih receptih in pri računalniško izpisanih receptih smo preverili z metodo T-test za odvisna vzorca. Pri ročno napisanih receptih se v povprečju zgodi 1,23 zamenjav, pri računalniško izpisanih receptih pa 0,80 (Tabela 1). Razlika je statistično značilna (p < 0,000). Hipotezo, da je pri ročno napisanih receptih več zamenjav kot pri računalniško izpisanih, torej lahko sprejmemo.

Z našo raziskavo smo potrdili, da je v Sloveniji zdravilo skoraj na vseh receptih izpisano z lastniškim imenom (Grafikon 1), čeprav je v Pravilniku o razvrščanju, predpisovanju in izdajanju zdravil za uporabo v humani medicini (Ur. l. RS, št. 45/2010, 38/2012) v 27. členu opredeljeno, da je lahko na receptu navedeno lastniško ali nelastniško (generično) ime zdravila.

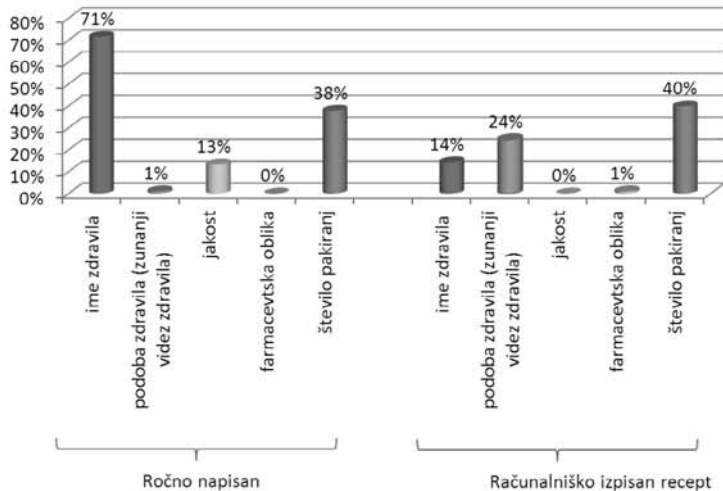
Podatki o zdravilu na nečitljivo napisanem receptu so lahko razlog za nenamerno zamenjavo zdravila pri izdaji v lekarni. Ugotovili smo, da so razlogi za tovrstne nenamerne napake različni, če je recept napisan ročno ali računalniško izpisan. Pri ročno napisanem receptu je bilo najpogostejši razlog za nenamerno napako pri izdaji **ime zdravila**, in to po mnenju anketirancev kar petkrat pogosteje kot pri računalniško izpisanim receptu. Med najpomembnejšimi razlogi za nenamerno zamenjavo zdravila je bilo pri obeh načinih izpisa recepta **velikost pakiranja**, pri čemer je bil delež v obeh skupinah enak (okrog 40 %). Zunanja podoba zdravila (videz sekundarne ovojnine) je bila pogostejši razlog za napako v primeru računalniško izpisane recepta, jakost zdravila pa pri ročno izpisanim receptu. Glede na rezultate lahko rečemo, da farmacevtska oblika zdravila ne predstavlja velikega tveganja za nenamerno zamenjavo zdravila pri izdaji (Grafikon 2).

Zanimivo je, da so lekarniški farmacevti pri svojem delu opazili, da zunanja podoba zdravila predstavlja precej večje tveganje za zamenjavo zdravil v primeru računalniškega izpisa.



Grafikon 1: V 99 % je bilo izbrano le lastniško (izmišljeno ali splošno) ime in le v 1 % je bilo izbrano oboje: lastniško in nelastniško ime.

Graph 1: 99 % responded with only the proprietary (invented or general) name and 1 % responded with "both: proprietary and non-proprietary name".



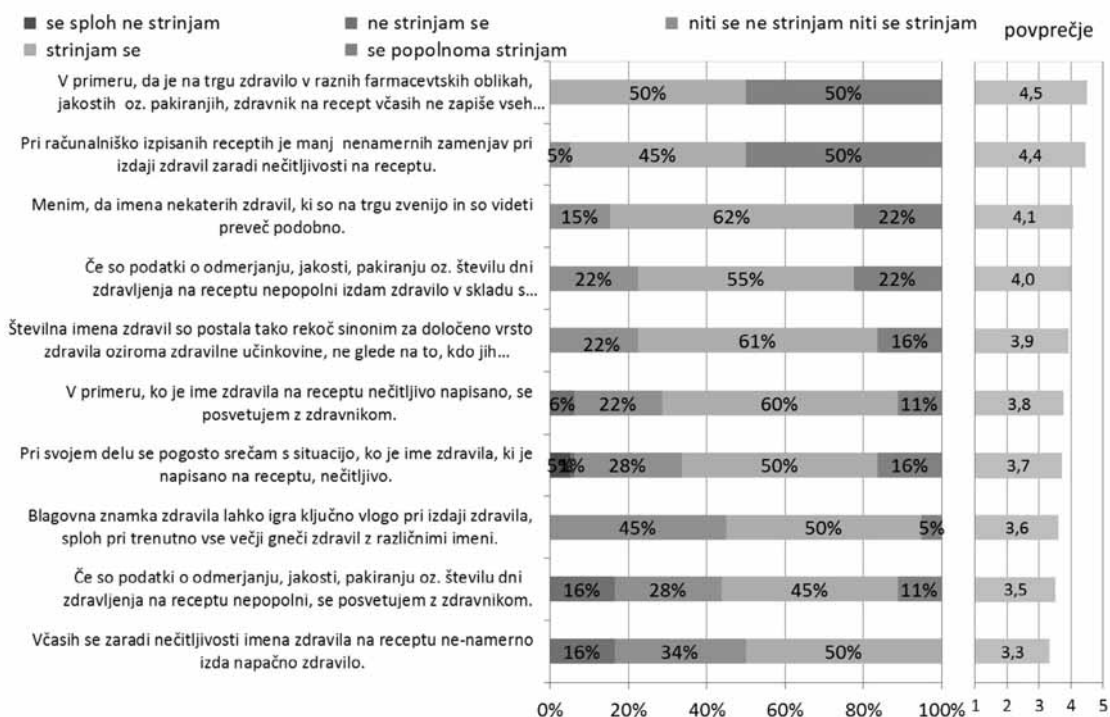
Grafikon 2. Najpogostejši razlogi za nenamerno zamenjavo zdravil pri računalniško izpisanem in ročno napisanem receptu.

Graph 2: Prominent causes of accidental drug confusion in prescriptions made out by computer or hand.

Računalniško izpisani recept je torej precej zmanjšal tveganje za nenamerno izdajo napačnega zdravila zaradi imena zdravila, manjša je tudi verjetnost za izdajo napačne jakosti zdravila, ne zmanjša pa števila nenamernih napak pri izdaji zdravil, povezanih s velikostjo pakiranj. Za zmanjšanje teh neželenih dogodkov bi bilo dobro še bolj izpopolniti računalniški izpis recepta, še zlasti pri izpisu števila pakiranj, saj je ta podatek včasih precej slabo viden. Ugotovitve so pomembne za izboljšavo trenutnega dela v lekarni in tudi za razmislek o morebitnih tveganjih pri prehodu na e-recept.

S pomočjo petstopenjske Likertove lestvice (Grafikon 3) smo pridobili mnenje lekarniških farmacevtov še glede nekaterih drugih povezav med imenom zdravila in drugimi podatki o zdravilu ter vsakdanjim delom v lekarni. Večinoma so se anketiranci strinjali, da zdravnik včasih na recept ne napiše vseh potrebnih podatkov o zdravilu, kljub temu, da je zdravilo na trgu na voljo v raznih farmacevtskih oblikah, jakostih oziroma pakiranjih. Strinjali so se tudi, da je pri računalniško izpisanih receptih manj

nenamernih zamenjav pri izdaji zdravil zaradi nečitljivosti na receptu. Če so podatki o odmerjanju, jakosti, pakiranju oziroma številu dni zdravljenja na receptu nepopolni, lekarniški farmacevti pogosteje izdajo zdravilo v skladu s pravilnikom v najmanjši učinkoviti jakosti in v najmanjšem pakiranju, redkeje se posvetujejo z zdravnikom. Deloma so se strinjali, da se pri svojem delu pogosto srečajo s situacijo, ko je ime zdravila, ki je napisano na receptu, nečitljivo. Najmanj so se med navedenimi trditvami strinjali s tisto, da se včasih zaradi nečitljivosti imena zdravila na receptu nenamerno izda napačno zdravilo. Kot je razvidno iz odgovorov, se farmacevti v primeru nečitljivo napisanega imena posvetujejo z zdravnikom, kar pripomore k manjši možnosti nenamerne napačne izdaje zdravila. Zanimivo je, da so se večinoma strinjali, da ima blagovna znamka zdravila lahko ključno vlogo pri izdaji zdravil, sploh pri trenutno vse večji gneči zdravil z različnimi imeni. Po drugi strani pa so se nekoliko manj strinjali s trditvijo, da so številna imena zdravil postala tako rekoč sinonim za določeno vrsto zdravila oziroma zdravilno učinkovino, ne glede na to, kdo jih proizvaja.



Grafikon 3: Petstopenjska Likertova lestvica o izkušnjah lekarniških farmacevtov z imeni zdravil v vsakdanji praksi.

Graph 3: A five-level Likert scale of pharmacists' experiences with drug names in day-to-day practice.

Preglednica 2: Pari imen zdravil iz različnih ATC-razredov, ki so videti ali zvenijo podobno.

Table 2: Drug name pairs from different ATC classes which look or sound alike.

| Zdravilo 1 (ATC skupina, INN) | Zdravilo 2 (ATC skupina, INN) |
|---|---|
| ANALGIN N02BB02 Natrijev metamizolat | AMLOPIN C08CA01 Amlodipin |
| ZALDIAR N02AX52 Tramadol, kombinacije | SELDIAR A07DA03 Loperamid |
| FOSTER R03AK07 Formoterol in druge učinkovine za obstruktivne pljučne bolezni | FORTZAAR C09DA01 Losartan in diuretiki |
| MAXIDEX S01BA01 Deksametazon | MAXITROL CA01 Deksametazon in antimikrobne učinkovine |
| CIPRAMIL N06AB04 Citalopram | CIPRINOL J01MA02 Ciprofloksacin |
| CASODEX L02BB03 Bikalutamid | CAVERJECT G04BE01 Alprostadil |
| PORTALAK A06AD11 Laktuloza | PORTAL N06AB03 Fluoksetin |
| BLOXAN C07AB02 Metoprolol | MELOXAN M01AC06 Meloksikam |
| VIGAMOX S01AX22 Moksifloksacin | OSPAMOX J01CA04 Amoksicilin |
| PRIMOTREN J01EE01 Sulfametoksazol in trimetoprim | PRIMIDON N03AA03 Primidon |
| SPORANOX 2AC02 Itrakonazol | SPASMEX G04BD09 Trosipium |

Za računalniški izpis recepta oziroma prihajajoči e-recept je torej potrebna zelo dobra, zlasti natančna in ažurna podatkovna baza o zdravilih. S tem lahko povežemo tudi našo ugotovitev, da velikost pakiranja tudi ob računalniškem izpisu ostaja pogost vzrok nenamerne napake pri izdaji zdravil. Vzrok morda lahko pripišemo dejstvu, da na trgu niso dosegljiva vsa pakiranja zdravil, ki imajo dovoljenje za promet in so zabeležena v podatkovnih bazah, ki jih zdravniki uporabljajo kot pomoč pri predpisovanju zdravil. Če bi bili v podatkovni bazi zdravil dostopni le podatki o zdravilih, ki so dejansko na trgu, bi se stanje bistveno izboljšalo. S tem bi še dodatno prispevali k pričakovanjem lekarniških farmacevtov, saj se večinoma strinjajo, da bo pri e-receptu manj nenamernih zamenjav zdravil zaradi nepopolno izpolnjenih receptov.

Izmišljeno ime mora ustrezati zahtevam veljavnih predpisov, in sicer ne sme povzročiti zamenjave s splošnim imenom; ne sme imeti zavajajočih terapevtskih ali farmacevtskih pomenov; ne sme biti zavajajoče glede na sestavo zdravila; ne sme povzročati zmede in pomot pri predpisovanju, tiskanju ali izgovarjavi z imeni drugih zdravil; ne sme povzročati zamenjave z drugimi vrstami izdelkov; ne sme vsebovati prvih oglaševanja; naj bo

praviloma sestavljeno le iz ene besede, brez okrajšav in uporabe številke ter kratic, razen če je drugače ustrezno utemeljeno. Prav tako se morajo izmišljena imena med seboj razlikovati v najmanj 3 črkah tako pisno kot v izgovarjavi. Izmišljeno ime ne sme imeti žaljivega ali slabšalnega pomena v slovenskem jeziku. Pri poimenovanju zdravil z izmišljenimi imeni je treba upoštevati tudi točko 2.2 smernice *Guideline on the acceptability of names for human medicinal products processed through the centralised procedure (CPMP/328/98, Revision 5)* (5, 11).

Kljub natančno opisanim zahtevam za poimenovanje zdravil so anketiranci izpostavili spodnje pare imen zdravil, ki po njihovem mnenju zvenijo ali so videti preveč podobno (Preglednica 2 in Preglednica 3).

Po mnenju anketirancev zdravila, ki so si najbolj podobna po izgovarjavi pripadajo isti anatomsko-terapevtski-kemični (ATC) klasifikaciji (Preglednica 3). Kljub temu, da sta zdravila s podobnima imenoma znotraj istega ATC-razreda, pa ima lahko njuna zamenjava različne učinke ali neželene učinke pri bolniku ali pa je to zdravilo zaradi različne farmakokinetike in farmakodinamike celo kontraindicirano pri posameznemu bolniku. Prav tako

Preglednica 3: *Pari imen zdravil znotraj istega ATC-razreda, ki so videti ali zvenijo podobno.*

Table 3: *Drug name pairs which look or sound alike within the same ATC class.*

| Zdravilo 1 (ATC skupina, INN) | Zdravilo 2 (ATC skupina, INN) |
|--|--|
| AMPRIL C09AA05 Ramipril | AMLOPIN C08CA01 Amlodipin |
| PRAZINE N05AA03 Promazin | PROSTIDE G04CB01 Finasterid |
| CIPRALEX N06AB10 Escitalopram | CIPRAMIL N06AB04 Citalopram |
| CONCOR C07AB07 Bisoprolol | CONCOR COR C07AB07 Bisoprolol |
| ZOLRIX N05AH03 Olanzapin | ZOLOFT N06AB06 Sertralin |
| IMIGRAN N02CC01 Sumatriptan | IMURAN L04AX01 Azatioprin |
| ANSILAN N05BA03 Medazepam | LORSILAN N05BA06 Lorazepam |
| CIPRINOL J01MA02 Ciprofloksacin | CIPROBAY J01MA02 Ciprofloksacin |
| CIALIS G04BE03 Tadalafil | CILEST G03AA11 Norgestimat in estrogen |
| DICLO DUO M01AB05 Diklofenak | DICLOJET M01AB05 Diklofenak |
| TOBREX S01AA12 Tobramicin | TOBRADEX S01CA01 Deksametazon in antimikrobne učinkovine |
| ZOLOFT N06AB06 Sertralin | ZOLRIX N05AH03 Olanzapin |
| SORVASTA C10AA07 Rosuvastatin | SORTIS C10AA05 Atorvastatin |
| PRENESSA C09AA04 Perindopril | PRESTANCE C09BB04 Perindopril in amlodipin |
| CILEST G03AA11 Norgestimat in estrogen | LOGEST G03AA10 Gestoden in estrogen |
| VAGIFEM G03CA03 Estradiol | VAGISAN G01AD01 Mlečna kislina |

so poročali o podobnih imenih zdravil, ki pripadajo različnim ATC-razredom (Preglednica 2). V tem primeru ima nenamerna zamenjava zdravila zaradi podobnosti imena lahko za bolnika hujše ali celo usodne posledice.

5 Sklep

V razvoju je vedno več farmacevtskih izdelkov, ki nato vstopijo na trg, zato postaja naloga poimenovanja novega zdravila za farmacevtska podjetja vedno težja in pomembnejša.

Pri izbiri imena zdravila morajo proizvajalci pripraviti več različnih predlogov izmišljenih imen, upoštevajoč možnost kasnejše zavrnitve bodisi urada za registracijo blagovne znamke bodisi regulatornih organov. Natančno morajo upoštevati tako zahteve za registracijo izmišljenega imena kot blagovne znamke kot za njegovo regulatorno odobritev. Skrbno izbrano ime novega zdravila je bistveno za zagotavljanje dobrega sprejema pri uporabnikih in za zvestobo blagovni znamki. Zaradi velikega števila zdravil in blagovnih znamk, ki so na trgu, se lahko na katerikoli stopnji distribucijske verige pojavijo zamenjave med podobnimi imeni zdravil: pri zdravniku, ki izda recept; pri lekarniškem farmacevtu, ki ga vnese v sistem; pri bolnišničnem osebju, ki ga da bolniku, ali pri bolniku, ki ga vzame. Nečitljiva pisava in slaba komunikacija lahko porazita še tako stroge previdnostne postopke izdajanja zdravil. Zato je ime treba izbrati na tak način, da preprečimo napake, ki so posledica podobnosti v videzu in zvoku, ter izločimo tveganje za zamenjavo podobnih imen zdravil. Zaradi nečitljivosti imena zdravila na receptu je mogoča nenamerna napačna izdaja zdravila. Velika zavzetost tako farmacevtskih podjetij kot regulatornih organov pri izbiri ustreznega imena ter računalniško izpisani recepti bodo

v prihodnje zmanjšali pojavnost napak zaradi zamenjave podobnih imen zdravil.

6 Literatura

1. Gangwal A., Gangwal A. Naming of drug molecules and pharmaceutical brands. *JCPDR* 2011;7 (1): 01-05.
2. Gantner F., Schweiger C., Schlander, M. Naming, Classification, and Trademark Selection: Implications for Market Success of Pharmaceutical Products. *Drug Information Journal* 2002 36: 807-824.
3. Kotler O.: *Marketing Management – trženjsko upravljanje: analiza, načrtovanje, izvajanje in nadzor*. Slovenska knjiga, 1998.
4. Regulation (EC) No 726/2004 of the European parliament and of the Council of 31 March 2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency.
5. Navodila Javne Agencije Republike Slovenije za Zdravila in Medicinske Pripomočke (JAZMP). Poimenovanje zdravil za uporabo v humani medicini 2011. JAZMP/SRZH/01/2009_02 .
6. Zakona o zdravilih (Uradni list RS, št. 31/06 in 45/08) .
7. Pursuant to Article 72 of the Medicinal Products Act (Official Gazette of the Republic of Slovenia, No. 31/06) the Minister of Health hereby issues the RULES on the labelling of medicinal products and on the packaging leaflet.
8. Lallemand J. Pharmaceutical branding: engineering the perfect name. *Intellectual Aasset Management*. September/October 2011 .
9. Look-alike, Sound-alike Medication names. *Patient safety solution*, 2007.
10. Pravilnik o razvrščanju, predpisovanju in izdajanju zdravil za uporabo v humani medicini. Ur.l. RS, št 86/2008, Ur.l. RS, št. 45/2010, 38/2012
11. Guidelines on the acceptability of names for Human medicinal products processed through the centralised procedure. Committee for Human Medicinal Product (CHMP). European Medicines Agency Human Medicines Evaluation Unit 2007, CPMP/328/98, Revision 5.

Strokovna vloga farmacevtov pri izdaji zdravil na obnovljive recepte

The professional role of pharmacists in repeat dispensing system

Mateja Pislak, Darja Potočnik Benčič, Smiljana Markež

Povzetek: Začetki predpisovanja zelenih obnovljivih receptov v Sloveniji segajo v leto 2009. Uvedba obnovljivih receptov sledi več ciljem, in sicer razbremeniti zdravnike, povečati sodelovanje med zdravniki, bolniki in farmacevti ter aktivneje vključiti bolnika v proces zdravljenja. Ob tem dobiva lekarniški farmacevt vse pomembnejšo vlogo pri svetovanju in vodenju bolnika v procesu zdravljenja.

Ključne besede: obnovljivi recept, izdajanje zdravil na obnovljivi recept, izbrana lekarna

Abstract: The beginnings of prescribing green repeat prescriptions in Slovenia date back into the year 2009. The introduction of repeat prescriptions follows various goals. One of them is to relieve the doctors, another to increase co-operation between doctors, patients and pharmacists and what is more, to include the patient actively into the healing process. Through that, the role of the pharmacist counselling and leading the patient in the healing process, gains in importance.

Key words: repeat prescription, repeat dispensing, nominated pharmacy

1 Uvod

V prispevku govorimo o obnovljivih receptih v breme obveznega zdravstvenega zavarovanja (t.i. zeleni recepti), čeprav je strokovna vloga magistra farmacije enako pomembna tudi pri izdajanju zdravil na obnovljivi samoplačniški recept (t.i. beli recept).

Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije (ZZZS) je s 1. januarjem 2009 uvedel obnovljivi recept v breme obveznega zdravstvenega zavarovanja (OZZ) za področje hormonske kontracepcije (1). S 1. junijem 2011 je ZZZS uvedel obnovljiv recept v breme OZZ za vsa zdravila namenjena zdravljenju kroničnih ali ponavljajočih se motenj ali bolezní, razen za zdravila, ki vsebujejo narkotične in psihotropne snovi (2). V praksi so se širitve storitev obnovljivega recepta na druge terapevtske skupine uvajale postopno. Junija 2011 smo v lekarnah izdajali na obnovljivi recept zdravila za zdravljenje diabetesa, 1. septembra 2011 se je razširila storitev izdajanja zdravil na obnovljivi recept na terapevtsko (anatomska terapevtska kemična klasifikacija) skupino C (bolezni srca in ožilja). 1. januarja 2012 je sledila vključitev vseh ostalih terapevtskih skupin za zdravljenje kroničnih bolezní.

2 Obnovljivi recepti

Obnovljivi recept (ORp) je zdravniški recept, na katerega se sme zdravilo izdati večkrat. Na obnovljivi recept se smejo predpisati samo zdravila za zdravljenje kroničnih ali ponavljajočih motenj ali bolezní, ki nimajo

posebnega režima predpisovanja in izdajanja (H, ZZ) ter zdravila, ki ne vsebujejo narkotičnih in psihotropnih snovi iz skupine II, IIIa, IIIb, IIIc:

skupina II: rastline in substance, ki so zelo nevarne zaradi hudih posledic, ki jih lahko povzročí njihova zloraba in se lahko uporabljajo v medicini (mamila z oznako **S** in zdravila z oznako **▲**).

skupina III: rastline in substance, ki so srednje nevarne zaradi posledic, ki jih lahko povzročí njihova zloraba in se lahko uporabljajo v medicini (antiepileptiki, hipnotiki in anksiolitiki) (2, 3, 4).

Zdravila na obnovljivi recept zavarovanim osebam predpisujejo izbrani osebni zdravniki, ginekologi in pediatri. Izjemoma lahko predpiše obnovljivi recept tudi zdravnik druge stroke, kadar je zavarovana oseba v njegovi redni oskrbi in, če ima vpogled v vsa izdana zdravila (npr. diabetolog).

Za predpis obnovljivega recepta se uporablja enak receptni obrazec kot za običajni, neobnovljivi recept, vendar je na njem posebno navdilo farmacevtu o izdaji zdravila za daljše obdobje. Recept mora biti označen z *repetatur* oziroma *ponoviti* ter s številom ponovitev, ki mora biti napisano s številko in besedo. Obnovljivi recept velja za število predpisanih ponovitev, oziroma največ leto dni od predpisa zdravila, enkratna izdana količina pa ne sme presegati količine za tri mesece.

Po navodilih Zavoda za zdravstveno zavarovanje mora obnovljivi recept zadržati lekarna, v kateri je bolnik prvič dvignil zdravilo. Hkrati to pomeni, da mora bolnik po zdravilu, predpisana na obnovljivi recept, vedno v isto lekarno (2).

Kadar zdravnik v obdobju veljavnosti recepta zamenja terapijo, bi moral obvesti lekarniškega farmacevta, da se prvotni obnovljivi recept predčasno zaključi. S tem bi se izognili vzporednemu dvigovanju zdravil (možne zlorabe) oziroma podvajanju terapije, kar lahko resno ogrozi bolnikovo zdravstveno stanje (2). V praksi to pomeni, da zdravnik napoti bolnika z receptom za novo zdravilo v tisto lekarno, kjer ima bolnik »deponiran« obnovljivi recept.

Obnovljivi recepti naj bi se, po priporočilih slovenskih in tujih navodil za predpisovanje obnovljivih receptov, predpisovali le bolnikom, pri katerih so izpolnjeni naslednji pogoji:

- imajo urejeno kronično terapijo,
- razumejo pojem obnovljivi recept,
- v nekem določenem časovnem obdobju se ne pričakuje večjih odstopanj od terapije,
- so srednjih let in
- spremljajo svoje zdravstveno stanje (2, 5, 6).

2.1 Razdelitev vlog v sistemu obnovljivih receptov

V sistemu predpisovanja obnovljivega recepta ima zdravnik najpomembnejšo vlogo. On presodi, za katerega bolnika bo obnovljivi recept imel več prednosti kot dosednji sistem. Predpisovalec prvi seznanj bolnika s sistemom obnovljivega recepta, ga opozori na aktivnejše sodelovanje v procesu zdravljenja, vodi evidenco o predpisanih obnovljivih in neobnovljivih zdravilih ter v enakomernih časovnih presledkih preverja bolnikovo zdravstveno stanje.

Bolnik se mora strinjati s predpisom obnovljivega recepta, saj prevzame večjo odgovornost in bolj aktivno vlogo v procesu zdravljenja. Preverjati mora pomembne parametre, ki kažejo urejenost zdravstvenega stanja, kot je npr. krvni tlak, telesna teža, splošno počutje, zatekanje nog, ipd. ter obveščati ostale zdravnike in farmacevte o predpisanih obnovljivih receptih. Bolnik mora pozorneje spremljati svoje zdravstveno stanje, opozarjati na morebitne spremembe bolezenskega stanja in natančneje spremljati porabo zdravil (natančno upoštevati navodila zdravnika in farmacevta o odmerjanju zdravil, spremljati zalogo...). Sistem je zasnovan tako, da si bolnik izbere lekarno v kateri bo imel deponirane obnovljive recepte, dvigoval zdravila na neobnovljive recepte, se posvetoval o uporabi prehranskih dopolnil in o uporabi medicinskih pripomočkov.

Lekarniški farmacevt usmerja bolnika v obdobju veljavnosti obnovljivega recepta, mu še enkrat razloži pojem obnovljivega recepta, preveri njegovo razumevanje, vodi evidenco o porabljenih zdravilih, preveri interakcije, pomaga bolniku pri spremljanju zdravstvenega stanja tako, da ga opozarja na pomembne parametre in pokazatelje, ter ob ugotovljenih večjih odstopanjih ustrezno ukrepa. Skozi vse naštetu lekarniški farmacevt spodbuja bolnika k aktivnemu sodelovanju v procesu zdravljenja. Zato je pomembno, da se v tem sistemu vzpostavi tesno sodelovanje med zdravnikom, bolnikom in farmacevtom (2, 6).

3 Prednosti izdajanja zdravil na obnovljive recepte

Z obnovljivim receptom želi Zavod za zdravstveno zavarovanje razbremeniti zdravnike, zlati v tistih primerih, ko je potreben le predpis recepta brez pregleda. Bolniku je prihranjena pot k zdravniku in čakanje v

ambulantah, zmanjša se tudi tveganje za okužbe kroničnih bolnikov. Hkrati se z izdajanjem zdravil na ORp krepi svetovalna vloga lekarniških farmacevtov o pravilni in varni uporabi zdravil ter sodelovanje med lekarniškim farmacevtom, bolnikom in zdravnikom (2). Prednosti so prikazane tudi v preglednici 1.

Preglednica 1: Prednosti izdajanja zdravil na obnovljive recepte (4, 6, 7)

Table 1: The benefits of repeat dispensing (4, 6, 7)

| Za bolnika | Za zdravnika | Za farmacevta |
|--|---|---|
| Aktivnejše sodelovanje v procesu zdravljenja | Tišja čakalnica | Boljše sodelovanje z zdravniki |
| Prihranek časa | Več časa za bolnike, ki to potrebujejo | Poglobljeno svetovanje (vpogled v celotno terapijo, pregled terapije in pregled interakcij) |
| Večja fleksibilnost za dvig zdravil | Manj administrativnega dela | Spremljanje bolnikovega stanja |
| Boljše sodelovanje s farmacevtom | Boljše sodelovanje z ostalimi zdravstvenimi delavci | Zmanjšanje količine odpadnih zdravil |
| Varnost | Večja varnost bolnikov | Večja varnost bolnikov |

4 Izdajanje zdravil na zeleni obnovljivi recept v praksi v Lekarnah Ptuj

V Lekarnah Ptuj smo, da bi olajšali delo magistrim farmacije in predvsem, da bi sistem lažje pojasnili bolnikom, sprejeli novi »Protokol izdajanja zdravila na obnovljive recepte«. Sestavni del protokola je tudi kartonček za bolnika.

Protokol izdajanja zdravil na obnovljivi recept:

a) Prva izdaja

- Tehnični del:
 - preverimo predpisani recept (ime, priimek bolnika, predpisovalca, terapijo, datum, način odmerjanja),
 - preberemo KZZ, v računalniškem programu označimo obnovljivi recept,
 - evidentiramo številko recepta, vpišemo število ponovitev, frekvenco dvigovanja, datum predpisa recepta, vnesemo zdravilo, število škatlic, vpišemo shemo odmerjanja,
 - na receptu označimo, da gre za obnovljivi recept in ga parafiramo, ter odložimo med dnevne recepte,
 - pri dnevnem pregledu receptov preverimo pravilnost vnosa vseh podatkov in recept izločimo ter
 - obnovljive recepte arhiviramo ločeno od ostalih receptov pod ustreznim datumom.
- Komunikacijski del:
 - bolniku razložimo pojem obnovljivi recept,
 - bolniku razložimo, kako poteka protokol dvigovanja zdravil na obnovljive recepte,
 - preverimo razumevanja pojma in protokola,
 - zapišemo kartonček na katerega smo zapisali lastniška imena vseh zdravil predpisanih na obnovljive recepte, število predpisanih škatlic,

shemo odmerjanja, datumom prvega dviga in število preostalih dvigov, ime in priimek bolnika, ime lekarne v kateri ima veljavne obnovljive recepte,

- bolnika opozorimo o predložitvi tega kartončka in zdravstvene kartice ob naslednjem dvigu in
- bolnika spodbudimo k aktivnemu sodelovanju spremljanja bolezenskega stanja ter ga opozorimo, da naj se v primeru novih težav in resnih sprememb zdravstvenega stanja nemudoma posvetuje z zdravnikom ali farmacevtom.

Na hrbtni strani kartončka je zapisano, kaj je ORp, kako poteka protokol izdajanja in kako ravnati v primeru zamenjave zdravila.

b) Naslednje izdaje

- Tehnični del:
 - preberemo KZZ, priključimo obnovljive recepte,
 - preverimo datum zadnjega dviga,
 - zapišemo datum izdaje v kartonček in
 - ob zamenjavi ali prekinitvi terapije zaključimo recept, ob tem ustrezno zabeležimo vzrok zaključitve recepta.
- Komunikacijski del:
 - preverimo shemo odmerjanja,
 - preverimo zdravstveno stanje bolnika (krvni tlak, počutje, morebitne spremembe) in
 - opozorimo na število preostalih dvigov.

Ob zadnji izdaji ali po preteku enega leta, bolnika opozorimo, da je veljavnost obnovljivega recepta potekla in da bo potreben obisk pri zdravniku. Prečrtamo evidence v kartončku.

5 Težave s katerimi se srečujemo pri izdajanju zdravil na obnovljive recepte

V Lekarnah Ptuj se najpogosteje srečujemo s težavami poveznimi z obnovljivimi recepti, ki so nastale zaradi:

- predpisovanja ORp brez predhodnega posvetovanja z bolnikom - bolnik ni seznanjen, da ima zdravila predpisana na ORp,
- nerazumevanja koncepta obnovljivih receptov,
- predpisovanja starejšim, dementnim bolnikom,
- predpisovanja dela terapije na obnovljiv, dela terapija na neobnovljiv recept,
- ne-sinhrona predpisovanja (celotna terapija ni predpisana hkrati ...),
- slabe evidence predpisanih obnovljivih receptov pri osebnem zdravniku,
- več izbranih lekarn – težja sledljivost, možnost podvajanja terapije,
- predpisovanja obnovljivih receptov s strani več zdravnikov za enega bolnika,
- predpisovanje obnovljivih receptov bolnikom, ki nimajo urejenega zdravstvenega zavarovanja.

Predvsem je veliko podvajanja terapije, kar zelo dobro ponazori naslednji primer: Starejša bolnica je dobila od istega zdravnika predpisana naslednja zdravila na ORp:

- Diuver 10mg, 4sc (17.1.2012)
- Aldactone 25, 4sc (17.1.2012)
- Voxin 8mg, 3sc (17.1.2012)
- Plivit D3, 2sc (29.2.2012)

- Protelos, 3sc (29.2.2012)
- Bloxan 100, 3sc (29.2.2012)
- Voxin 8mg, 3sc (22.3.2012)
- Cardiopirin, 3sc (22.3.2012)
- Nolpaza 40mg, 3sc (22.3.2012)
- Bloxan 100, 3sc (7.6.2012)
- Nolpaza 40, 3sc (7.6.2012)

Bolnica je vedno, kadar ji je zmanjkalo zdravil ubrala enako postopek nadaljevanja terapije kot doslej, kljub kartončku in obrazložitvi pomena le tega in pomena obnovljivega recepta. Vzrokov je zagotovo več. Od nerazumeva postopka predpisovanja in dvigovanja zdravil na obnovljive recepte, pri čemer niti zdravnik niti farmacevt nista uspela sistema ustrezno obrazložiti, vse do možnega nestrinjanja z dejstvom, da ima bolnica zdravila predpisana na ORp. Zaradi slabega vodenja evidenc o predpisanih in izdanih obnovljivih receptih pri zdravniku je imela bolnica podvojene predpisane recepte. Ker bolnica dviguje zdravila vedno v isti lekarni smo lahko pravočasno posredovali in preprečili podvajanje izdajanja zdravil. Ta bolnica najverjetneje ni primeren bolnik, ki bi lahko imel predpisane obnovljive recepte. Morda smo v lekarni tudi preslabo preverili, ali bolnica razume, da ima zdravila predpisana na ORp in tudi pojasnilo, kako ji je lahko v pomoč kartonček za zdravila, verjetno zanjo ni bilo dovolj razumljivo.

V kolikor bi se bolnik, ki uporablja toliko zdravil, strinjal s predpisom na obnovljive recepte, bi morali biti le ti predpisani sočasno in za isto časovno obdobje (morda prvič manj kot za eno leto)! S tem bi olajšali razumevanje s strani bolnika, izbrani zdravnik bi imel bolj pregledno vodene evidence o predpisanih zdravilih na ORp. Potrebno bi bilo vpeljati vodenje evidence o obnovljivih receptih v ambulantah in v lekarnah. V lekarnah si velikokrat pomagamo z »on-line« sistemom, vendar vsi potrebni podatki niso na voljo. Podvajanju enake terapije, bi se najlažje in z največjo gotovostjo izognili z elektronskim receptom (9). To je bilo tudi mnenje lekarniških farmacevtov še pred uvedbo ORp. Menili smo, da bi morali najprej uvesti elektronski recept in v drugi fazi obnovljivi recept. Tako bi imeli lekarniški farmacevti na voljo vse potrebne podatke za svetovanje in za spremljanje terapije, manjša bi bila možnost podvojenega predpisovanja ORp. V kolikor bi sledili konceptu elektronskega recepta, kot so nam ga na simpoziju leta 2011 predstavili kolegi iz Hrvaške, bi bila tako omogočena tudi komunikacija od farmacevta nazaj k zdravniku.

6 Zaključek

Predpisovanje zdravil na obnovljivi recept lahko, zaradi daljših intervalov med pregledi, zviša tveganje za zdravje prejemnika zdravila. Zato se je zanj smiselno odločati le v primerih, ko gre za urejeno terapijo in je tveganje za pojav neželenih dogodkov majhno in le ob visoki stopnji sodelovanja in zaupanja med zdravnikom, farmacevtom in bolnikom (2, 8). Lekarniški farmacevt bi lahko bistveno bolje sodeloval v procesu zdravljenja, če bi se bolnik vračal vedno v isto lekarno. Lekarniški farmacevti trenutno veliko časa porabimo pri prvi obdelavi za administrativne postopke povezane z obnovljivimi recepti. Veliko nevšečnostim ob tem bi se lahko izognili z dobro informacijsko podporo in z uvedbo elektronskega recepta (9, 10).

Vsaka nova storitev v zdravstvenem sistemu je smiselna le, če prinese prednosti in nikakor ne sme poslabšati obstoječega stanja in vpeljanih storitev. Uvedba obnovljivega recepta prinaša številne prednosti, vendar je bil projekt izpeljan prehitro, brez sodelovanja vseh ustreznih strok in komunikacije med njimi in tudi uporabniki storitev –bolniki- niso bili

ustrezno in pravočasno seznanjeni z možnostjo predpisovanja in izdajanja zdravila na obnovljivi recept.

7 Literatura

1. ZZS portal, Elektronska gradiva, Okrožnice za obračun, Okrožnica ZAE 21/08. <http://www.zzs.si/ZZS/info/egradiva.nsf/o/AEF767F60F3D249AC1257524049DE5F?OpenDocument>. Dostop 21.8.2012.
2. ZZS portal, Elektronska gradiva, Okrožnice za obračun, Okrožnica ZAE 8/11. <http://www.zzs.si/ZZS/info/egradiva.nsf/o/C5DAB5FE46F7FB44C125789200383D01?OpenDocument>. Dostop 21.8.2012.
3. Uradni list Republike Slovenije št. 38/2012. Pravilnik o spremembah in dopolnitvah Pravilnika o razvrščanju, predpisovanju in izdajanju zdravil za uporabo v humani medicini. <http://www.uradni-list.si/1/content?id=108679>. Dostop 3.9.2012.
4. Uradni list Republike Slovenije št. 59/2003. Pravilnik o razvrščanju, predpisovanju in izdajanju zdravil za uporabo v humani medicini <http://www.uradni-list.si/1/objava.jsp?urlid=200359&stevilka=2955>. Dostop 21.8.2012.
5. NHS Employers. Guidance for the implementation of repeat dispensing. 2009. http://www.nhsemployers.org/SiteCollectionDocuments/Repeat_dispensing_guidance_CD_090209.pdf. Dostop 22.8.2012.
6. Clark P, Jackson M, and Project team. NHS Repeat Dispensing. CPPE.2009. www.bpsa.co.uk/downloads/CPPE/Repeat_Disp_New_Book1.final.pdf. Dostop 22.8.2012.
7. Dispensing with repeats, A practical guide to repeat dispensing, 2nd edition, september 2008, National Prescribing Center. http://www.npc.nhs.uk/repeat_medication/repeat_dispensing/resources/dwr_for_web.pdf. Dostop 22.8.2012.
8. Department of Health. Pharmacy in England. Building on strengths-delivering the future. 2008. <http://www.official-documents.gov.uk/document/cm73/7341/7341.pdf>. Dostop 22.8.2012.
9. Department of Health <http://www.official-documents.gov.uk/document/cm73/7341/7341>. Dostop 21.8.2012.
10. Villalba Van Dijk L, De Vries H, Bell D S. Electronic Prescribing in the United Kingdom and in the Netherlands. AHRQ Publication No. 11-0044-EF, 2011.

Psihološki vidik pri obravnavi kroničnega pacienta

The psychological aspect in the treatment of chronic patient

Nikolaj Mejaš

Povzetek: Racionalizacije in optimizacije v zdravstvu so sedaj deležni tudi kronični pacienti z obnovljivim receptom in posledično manj obiski pri zdravniku. Skrb za stabilnost kroničnega pacienta je sedaj v rokah farmacevtov v lekarnah. To je zanje dodatna zadolžitev in priložnost za visoko zahtevano strokovno delo z več odgovornosti. Da bodo kronični pacienti kvalitetno oskrbljeni, potrebujemo strokovno komunikacijo v obliki diagnostičnega intervjuja in farmacevtsko ukrepanje, ko je to potrebno. Globlje poznavanje psihologije kroničnih pacientov prispeva k dvigu kvalitete farmacevta v lekarni.

Ključne besede: kronični pacient, obnovljivi recept, stabilnost kronične bolezni, komunikacija s kroničnim pacientom, osebno farmacevt

Abstract: Chronic patients with repeat prescriptions are now also involved in rationalization and optimization in health care because consequently they go fewer to visit the doctor. Concern for the stability of the chronic patient is now in hands of pharmacists in pharmacies. This is for them additional responsibility and opportunity for high-requisite job with more responsibility. That quality care is supplied to the chronic patient; we need professional communication in form of a diagnostic interview and pharmaceutical action, when necessary. Deeper knowledge of psychology of chronic patients contributes to a better quality of pharmacist in the pharmacy.

Key words: chronic patient, repeat prescription, stability of chronic disease, communication with chronic patients, personal pharmacist

1 Lekarništvo v širšem družbenem kontekstu

V času, ko je v zadnjih 100 letih tehnološki napredel v znani zgodovini človeštva največji, prihaja do sprememb tudi v lekarništvo. Tudi globalne spremembe vključno z recesijo so doprinesle svoj delež. V informacijski družbi se povečuje ozaveščenost in fokus se v farmaciji širi iz bolezni na zdravje in ohranjanje zdravja. Uvedba obnovljivega recepta je ena od zadnjih sprememb v slovenskem lekarništvo. Prve reakcije farmacevtov so različne in gredo v različne smeri - od priložnosti za dvig nivoja strokovnega dela v lekarnah do doživetja nalaganja dodatnega dela brez ustreznega plačila.

2 Farmacevt in kronični bolnik po novem

Kronični pacienti so posebna kategorija pacientov, pri katerih je največkrat glavni cilj doseči stabilnost in jo vzdrževati. Z obnovljivim receptom se del te naloge seli od zdravnikov k farmacevtom. Stabilen kronični pacient bo čedalje redkeje videl zdravnika in pogosteje farmacevta. Farmaceutova naloga in strokovna odgovornost je preceniti stabilnost pacientovega stanja pri kronični bolezni in odreagirati takoj, ko se pojavijo znaki nestabilnosti, zapleti in možni dodatni dejavniki v procesu zdravljenja. Da bi dosegli ta cilj, je potrebno uporabiti strokovno komunikacijo. Začetek z vprašanjem »Ali poznate?« po mojem mnenju ni več ustrezen, saj pacient ve, da farmacevt vem da on svoja zdravila in terapije že pozna. To

vprašanje je zaprtega tipa in vodi v že znan odgovor »Da.«. vprašamo se lahko, kako se počuti pacient, ko ga sprašujemo nekaj samoumevnega – verjetno tega ne bo doživel kot povabilo v nadaljnjo komunikacijo, ampak bolj zaključevanje komunikacije. Predlagam, da se komunikacija s kroničnim pacientom začne z vprašanjem odprtega tipa: »se je od zadnjic, ko sva se pogovarjala, kaj spremenilo?«, »Ali je kaj novega?« ali »Kako je z vašo boleznijo?«. To je povabilo v nadaljnjo komunikacijo in če je izrečeno z ustrežno negujočim tonom, je velika verjetnost, da se bo pacient odzval. Če bo ta odziv šel v želeno smer in bo pacient točno in natančno predstavil zaznavanje sprememb ali ne-sprememb, potem imamo dovolj informacij za odločitev, ali so pogoji za izdajo na obnovljivi recept izpolnjeni. Če pacient s svojo izjavo sproži dvom v stabilnost vzdrževanja kronične bolezni, nadaljujemo s fokusiranimi vprašanji v smer možnih zapletov, poslabšanj in stranskih učinkov. Ko ugotovimo, kako velike so spremembe, se odločamo ali so pogoji za takšno nadaljevanje terapije ali za ponoven obisk pri zdravniku z opcijo spremembe v terapiji.

3 Komunikacija s kroničnim bolnikom

Za pacienta s kronično boleznijo, ki je bil navajen na določeno količino pozornosti in komunikacije s svojim zdravnikom, lahko to zanj pomeni neprijetno in neželjeno spremembo, na katero bo odreagirал z odporom. Da se bo navadil, da del skrbi in pozornosti lahko dobi tudi od farmacevta bo zanj novost, na katero se bo navadil v določenem času, če bo pristop

in kvaliteta storitve ustrežna. Najlažje za pacienta bo, če bo imel »osebne farmacevta«, ki ga bo poznal, mu zaupal in ga poiskal tudi ob naslednjem obisku. To je za farmacevte priložnost, da nagradijo farmacevtsko skrb za paciente.

Rad bi opozoril na past v tej komunikaciji, ki izhaja iz značilnosti, ki ji pravimo adaptacija oziroma dvig praga zaznavanja majhnih sprememb. Če so spremembe pri kronični boleznici počasne ali majhne, obstaja verjetnost, da se pacient nanje adaptira pod pragom zaznavanja. Praktično to pomeni. Da sprememb sam ne bo zaznal. Zato je nujno postaviti nekaj diagnostičnih vprašanj, usmerjenih na konkretne možne spremembe pri njegovi kronični boleznici in se tako izogniti tej pasti. Pomembno je tudi preveriti njegovo skalo in vedenja pri vzdrževanju stabilnosti njegove bolezni. Pacienti včasih iz različnih razlogov postopoma zmanjšajo skalo za lastno zdravje in se tega čedalje manj zavedajo. Prag adaptacije deluje tudi v drugo smer. Nekateri pacienti pa iz zaskrbljenosti za lastno zdravje s svojo boleznijo povezujejo spremembe, ki z njo niso povezane, npr.: spremembe, ki so povezane s staranjem, povezujejo s svojo kronično boleznijo in so zaradi tega nepotrebno kronično zaskrbljeni in se jim zdi, da bi morali narediti še nekaj več. Pri njih je potrebna korekcija iz nerealne zaskrbljenosti z realno. Načeloma bodo ti bolj skrbeli za svoje zdravje, vendar bodo posledice dolgoročne neustrezne zaskrbljenosti negativno vplivale na proces vzdrževanja stabilnosti kronične bolezni.

Da se odločimo, da so izpolnjeni pogoji za izdajo na obnovljivi recept, moramo imeti odgovore na naslednja vprašanja:

1. Ali je pacientov pristop k terapiji ustrezen?
2. Ali ima o svoji bolezni in terapiji ustrezne informacije?
3. Ali ima veščine, ki so potrebne za izvajanje terapije?
4. Ali so se pojavile kakršne koli spremembe, ki bi lahko vplivale na potek bolezni?

4 Pasti dviga praga adaptacije

Izdaja zdravil na obnovljivi recept odpira povečano sodelovanje z zdravniki. Najhitrejši in najučinkovitejši poseg v proces zdravljenja bo, če bodo svoje moči, informacije in znanje združili specialisti, splošni zdravniki, fizioterapevti, psihologi in drugi strokovnjaki s področja zdravstva. Ker je ob izdaji na obnovljivi recept tudi precej administrativnega dela, je

pomembno, da zaradi tega ne trpi strokovno delo. Huda napaka je, če farmacevt večino časa in energije usmeri na administrativne postopke in zaradi pomanjkanja časa zanemari strokovno delo. To pomeni, da je včasih ali celo vedno potrebno organizirati delo tako, da ves postopek opravimo umirjeno in kvalitetno. Brez organizacijskih sprememb, ki omogočajo izolirano individualno obravnavo, to večkrat ne bo možno.

5 Motivacija bolnika in farmacevta

Vprašanje motivacije farmacevta za kvalitetno izvajanje tega postopka je poglavje zase in ima več vidikov in dimenzij. Definitivno je to priložnost za strokovno delo na višji ravni in tisti, ki si to želijo bodo verjetno to tudi izvajali. Ena od dimenzij je tudi plačljivost te storitve. Razmišljanje »Za to nismo plačani ali nismo ustrezno plačani in nam daje dovoljenje, da to izvajamo po logiki minimalnega vložka.« bo imelo dolgoročne posledice na ugled lekarništva in farmacije. Da bo plačljivost storitve ustrežna, je potrebno istočasno peljati proces analize te storitve in argumentirati dejavnike dodane vrednosti.

6 Sklep

Uvedba obnovljivega recepta za kronične paciente pomeni dodatno zadolžitev za lekarniške farmacevte. Je tudi priložnost za dvig kvalitete dela in ugleda stroke. Zahteva dolgoročni pristop z diferencialno diagnostiko in novimi komunikacijskimi in psihološkimi veščinami.

7 Literatura

1. Miliwojević Z. (2008). Emocije. Psihopolis institut: Novi Sad.
2. McGraw P. C. (1999). Life strategies.: Doing What Works, Doing What Matters. New York.
3. Stojnov D. (2003). Psihologija ličnih konstrukata. Psihopolis institut: Novi Sad.
4. Stewart I. & Joines V. (1987). TA Today – A New Introduction to 5. Trastactional Analysis. Lifespace Publishing: Notingham, U.K..
6. Tarvis C. & Aronson E. (2008). Mistakes Were Made (but not by me): Why We Justify Foolish Beliefs, Bad Decisions, and Hurtful Acts. A Harvest Booku: Harcourt.
7. Miljković D. & Rijavec M. (2008). Tri puta do otoka sreće – Psihologija sreće in dobrog života. IEP-D2: Zagreb.

Farmacevt zdravniku - predstavitev projekta Gorenjskih lekarn

Pharmacist to a doctor - presentation of the Gorenjske lekarne project

Barbara Koder, Nina Pisk, Romana Rakovec

Povzetek: V Gorenjskih lekarnah smo septembra 2011 pričeli izvajati projekt »Farmacevt zdravniku«, s katerim poskušamo okrepiti sodelovanje med zdravstvenimi delavci na primarni ravni zdravstvene oskrbe. Poglavitna naloga projekta je povečati pretok neodvisnih strokovnih informacij med lekarniškimi farmacevti in zdravniki, trenutno zlasti zdravniki specialisti splošne in družinske medicine, ter na ta način še bolj izkoristiti strokovno vlogo magistra farmacije, ki informacije o zdravilih in zdravljenju ne posreduje le laični javnosti, temveč tudi ostalim zdravstvenim delavcem. Prispevek opisuje razvojno fazo projekta, trenutno izvajanje projekta ter cilje za razvoj projekta v prihodnosti.

Ključne besede: lekarniški farmacevt, zdravnik specialist splošne medicine, zdravnik specialist družinske medicine, neodvisne strokovne informacije

Abstract: In September 2011, a project called »Pharmacist to a doctor« was implemented by the Gorenjske lekarne. With this project, we wish to strengthen cooperation between health care workers on the primary level of the health care system. The main task of the project is to expand the flow of independent, expert information among community pharmacists and doctors (currently mostly general and family practitioners) and in this way make use of the expert knowledge of Masters of Pharmacy, who provide information regarding medicine and medical treatment to not only the general public, but also to other health care workers. This article describes the developmental stage of the project, the present implementation and the goals for future development.

Key words: community pharmacist, general practitioner, family practitioner, independent expert information

1 Uvod

V Gorenjskih lekarnah je že dlje časa prisotna ideja o okrepitvi sodelovanja med lekarniškimi farmacevti in zdravniki, zlasti zdravniki specialisti splošne medicine ter zdravniki specialisti družinske medicine. Sodelovanje med lekarniškimi farmacevti in zdravniki je tradicionalno zlasti v lokalnih okoljih dokaj dobro, vendar se strokovnega svetovanja lekarniških farmacevtov drugim zdravstvenim delavcem običajno ne evidentira in vrednoti.

Boljšega sodelovanja in večje povezanosti med lekarniškimi farmacevti in zdravniki na primarnem nivoju si želijo tudi bolniki, kar dokazuje študija »Raziskava javnega mnenja prebivalcev Slovenije o izdelkih za samozdravljenje ter načinu informiranja glede njihove uporabe« (1). Več kot polovica sodelujočih v raziskavi se je namreč deloma ali popolnoma strinjala, da je med lekarniškimi farmacevti in zdravniki premalo sodelovanja (1).

Lekarniško svetovanje drugim zdravstvenim delavcem na primarni ravni zdravstvene oskrbe je vključeno tudi v »Nacionalno strategijo vključevanja lekarniške dejavnosti in lekarniških farmacevtov v nadaljnji razvoj

slovenskega zdravstvenega sistema«, ki jo je pripravilo Slovensko farmacevtsko društvo maja 2011 (2).

Namen in cilj projekta »Farmacevt zdravniku« je torej nadgraditi že obstoječe sodelovanje med lekarniškimi farmacevti in zdravniki v lokalnih okoljih, zlasti kar se tiče intenzivnejšega in bolj sistematičnega prenosa strokovnih informacij vezanih na zdravljenje z zdravili. Na ta način se krepi vloga in izkoristi strokovni potencial lekarniškega farmacevta znotraj zdravstvenega tima.

2 Razvojna faza projekta

Razvojna faza projekta je potekala v septembru in oktobru 2011. Glavna naloga v razvojni fazi je bila predstavitev projekta zdravnikom ter vzpostavljanje načina komunikacije ter povezav z zdravniki. Projekt »Farmacevt zdravniku« smo v obliki dopisa najprej predstavili direktorjem zdravstvenih domov, od katerih smo želeli pridobiti dovoljenje za sodelovanje z zdravniki znotraj posameznih zavodov. Na pobudo nekaterih direktorjev smo projekt natančneje predstavili skupinam zdravnikov

specialistov splošne in družinske medicine v okviru njihovih rednih tedenskih sestankov. Tovrstni skupni sestanki so se običajno prelevili v razpravo o aktualnih temah v zdravstvu. Dopis smo poslali tudi zasebnim zdravnikom, ki imajo ambulante na Gorenjskem.

Povezave z zdravniki smo pridobivali tudi preko lekarniških farmacevtov, ki delujejo v svojih lokalnih okoljih in nekoliko bolje poznajo tamkajšnje zdravnike. Nekatere zdravnike smo obiskali tudi osebno po predhodni telefonski najavi.

V razvojni fazi projekta smo oblikovali anketo, s pomočjo katere smo pridobili mnenje zdravnikov glede smiselnosti izpeljave projekta, ovrednotili konkretne vsebinske predloge ter opredelili način sodelovanja med lekarniški farmacevti in zdravniki.

2.1 Anketa o sodelovanju med zdravniki in lekarniški farmacevti

2.1.1 Namen in način izvedbe ankete

V septembru in oktobru 2011 smo na vzorcu zdravnikov (glavnina so bili specialisti splošne in družinske medicine) opravili anketo, v kateri smo zdravnike prosili naj se opredelijo glede okrepitev sodelovanja z lekarniški farmacevti v smislu bolj sistematičnega pretoka strokovnih informacij vezanih na zdravljenje z zdravili. Ankete smo razdelili 53 zdravnikom s področja Gorenjske. Anketa nam je služila kot osnova pri razvoju projekta, tako vsebinsko kot izvedbeno, hkrati pa nam je v določenih primerih predstavljala tudi orodje za navezovanje stikov z zdravniki.

2.1.2 Vsebina ankete

V prvem delu ankete smo z zaprtim tipom vprašanja najprej želeli pridobiti podatek ali so zdravniki zainteresirani za predlagano sodelovanje v smislu večjega pretoka strokovnih informacij. Nato smo predlagali konkretne vsebine, katere bi lekarniški farmacevti lahko posredovali ter jih prosili, naj ocenijo v kakšni meri bi jim koristile pri njihovem delu. Pri tem smo uporabili 5 stopenjsko Likertovo lestvico (1 – *nepomembno*, 2 – *delno pomembno*, 3 – *pomembno*, 4 – *zelo pomembno*, 5 – *izjemno pomembno*). Hkrati smo z odprtim tipom vprašanj zdravnike spodbudili k posredovanju njihovih vsebinskih predlogov. Vzorcju anketiranih zdravnikov smo predstavili tudi možnost priprave farmakoterapijskih pregledov, ki bi potekala v okviru projekta, ter jih prosili za njihovo mnenje glede uporabnosti tovrstne storitve. Anketam smo za lažjo predstavo priložili praktične primere pregledov terapije.

Konkretna vprašanja in predlogi vsebin so natančneje navedeni v podpoglavju Rezultati ankete.

V drugem delu ankete smo zdravnike prosili za njihovo mnenje glede načinov sodelovanja ter kako pogosto bi želeli prejemati strokovne informacije lekarniških farmacevtov.

Kot smo že omenili, nam je v določenih primerih anketa služila tudi kot orodje za navezovanje stikov z zdravniki, zato smo jih v zadnjem delu ankete prosili za njihove naslove (npr. e-mail naslov), v kolikor so se s sodelovanjem strinjali. Hkrati smo jim ponudili tudi naše kontakte (e-mail naslov, telefon), na katere se lahko obrnejo ob morebitnih vprašanjih in dodatnih predlogih glede izpeljave projekta.

2.1.3 Rezultati ankete

Vzorcju zdravnikov s področja Gorenjske (večinoma so to bili zdravniki specialista splošne in družinske medicine) smo razdelili 53 anket. Vrnjenih je bilo 39 izpolnjenih anket, ki smo jih vnesli v MS Excel in analizirali z opisno statistiko.

Na vprašanje »Ali bi bili zainteresirani za okrepitev sodelovanja med splošni zdravniki in lekarniški farmacevti v smislu povečanega pretoka informacij? (DA, NE)« je 92 % zdravnikov odgovorilo z DA, 8 % je bilo neopredeljenih, nobeden od zdravnikov ni bil proti. Zdravnikom smo predlagali vsebine z različnih področij zdravljenja z zdravili, katere bi jim lekarniški farmacevti lahko posredovali. Pri posameznih predlaganih vsebinah smo izračunali povprečje ocen, ki so jih navedli anketirani zdravniki in so prikazane v preglednici 1.

Na vprašanje »Ali bi želeli pridobiti mnenje lekarniškega farmacevta o potencialnih možnostih medsebojnega delovanja med sočasno predpisanimi zdravili? (DA, NE)« je 95 % zdravnikov odgovorilo z DA, 5 zdravnikov je bilo neopredeljenih, nihče ni bil proti.

Na vprašanje »Na kakšen način bi želeli, da vam posredujemo informacije? (možni odgovori: osebni obisk po dogovoru, elektronska pošta, navadna pošta, telefon, redni mesečni sestanki, redni sestanki nekajkrat letno) je glavnina zdravnikov (37 zdravnikov) izrazila željo, da jim strokovne informacije posredujemo po elektronski pošti. Na drugem mestu po pogostosti so bili redni sestanki nekajkrat letno (16 zdravnikov). 14 zdravnikov je hkrati izbralo posredovanje informacij po elektronski pošti ter redne sestanke nekajkrat letno.

Na vprašanje »Kako pogosto bi želeli prejemati informacije lekarniškega farmacevta? (možni odgovori: 1-krat tedensko, 1-krat na dva tedna, 1-krat mesečno, vaš predlog)« smo prejeli sledeče odgovore: 10 zdravnikov je izbralo periodiko enkrat tedensko, 14 zdravnikov enkrat na dva tedna in 15 zdravnikov enkrat mesečno.

2.1.4 Razprava o rezultatih ankete

Rezultati ankete o okrepositvi sodelovanja med lekarniški farmacevti in zdravniki v smislu večjega pretoka strokovnih informacij kažejo, da je večina anketiranih zdravnikov (92 %) zainteresirana za tovrstno sodelovanje, kar potrjuje smiselnost izvedbe projekta.

Anketiranim zdravnikom se zdijo najbolj uporabne sledeče predlagane vsebine (*ocena > 4*): informacije o novih zdravilih na recept, informacije o motnjah preskrbe z zdravili, vse predlagane informacije s področja predpisovanja magistralnih zdravil (način predpisovanja in izdajanja magistralnih zdravil, sestave magistralnih pripravkov, predstavitev mazilnih podlag, kompatibilnosti, inkompatibilnosti sestavin), informacije o določilih Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije, ki se nanašajo na listo medsebojno zamenljivih zdravil ter novosti na področju zakonodaje o predpisovanju in izdajanju zdravil.

Pomemben je tudi pridobljen podatek, da bi večina anketiranih zdravnikov (95 %) želela pridobiti mnenje lekarniškega farmacevta o potencialnih možnostih medsebojnega delovanja med sočasno predpisanimi zdravili za posameznega bolnika, zato tej storitvi v okviru projekta pripisujemo velik pomen.

Pri izvedbi in razvoju projekta v veliki meri upoštevamo želje zdravnikov izraženih v anketi, zlasti kar se tiče vsebinskih predlogov ter načina

Preglednica 1: Izračunane povprečne ocene predlaganih vsebin, glede na koristnost pri delu zdravnikov.

Table 1: Calculated average ratings of the suggested contents regarding the usefulness in medical work.

| Predstavitev dogajanja na trgu z zdravili | |
|---|-----------------|
| | povprečna ocena |
| Informacije o novih zdravilih na recept | 4.4 |
| Informacije o novih zdravilih brez recepta | 3.4 |
| Povzetki novosti na področju dovoljenj za promet | 3.8 |
| Informacije o motnjah preskrbe z zdravili | 4.5 |
| Informacije s področja predpisovanja magistralnih zdravil | |
| | povprečna ocena |
| Način predpisovanja in izdajanja magistralnih zdravil | 4.2 |
| Sestave magistralnih pripravkov | 4.3 |
| Predstavitev mazilnih podlag | 4.2 |
| Kompatibilnosti, inkompatibilnosti sestavin | 4.6 |
| Določila s strani ZZS - ja | |
| | povprečna ocena |
| Spremembe na listi medsebojno zamenljivih zdravil | 4.1 |
| Katera zdravila imajo doplačilo | 4.0 |
| Podatki o najcenejšem zdravilu med zamenljivimi | 4.1 |
| Ostala navodila, ki jih posreduje ZZS | 3.7 |
| Novosti na področju zakonodaje o predpisovanju in izdajanju zdravil | |
| | povprečna ocena |
| Aktualne spremembe v pravilnikih, zakonodaji | 4.3 |
| Informacije o izdelkih galenskega laboratorija Gorenjskih lekarn | |
| | povprečna ocena |
| Podatki o galenskih izdelkih na recept | 4.0 |
| Podatki o galenskih izdelkih brez recepta | 3.4 |

posredovanja informacij. Anketa tako predstavlja osnovo pri izpeljavi projekta »Farmacevt zdravniku«.

3 Izvajanje projekta farmacevt – zdravniku

V projekt »Farmacevt zdravniku« je trenutno vključenih približno 100 zdravnikov s področja Gorenjske. Večinoma gre za zdravnike specialiste splošne in družinske medicine; vključenih je tudi 10 pediatrov, ki prav tako delujejo na primarnem nivoju in 4 dermatologi.

Zdravnikom periodično, enkrat na štirinajst dni, v obliki elektronske pošte posredujemo aktualne strokovne informacije z različnih področij, ki se navezujejo na zdravljenje z zdravili. Naslov obvestil je Gorenjske lekarne - FARMACEVT ZDRAVNIKU; vsa obvestila so oštevilčena z zaporedno številko. Prvo tovrstno obvestilo smo poslali 13.10.2011. V primeru nujnih informacij le te zdravnikom sproti posredujemo po elektronski pošti ali telefonu.

Informacije skušamo oblikovati tako, da so za zdravnike čim bolj uporabne in aktualne. Zelo pomembno je, da jih pripravimo v jedrnatih obliki.

Do sedaj najpogosteje predstavljene vsebine obsegajo sledeča področja:

- nova zdravila (neodvisne informacije o zdravilih),
- motnje oskrbe z zdravili (redno spremljamo in beležimo aktualne motnje oskrbe z zdravili ter jih posredujemo zdravnikom),
- praktični primeri bolnikov iz vsakdanje prakse (tu gre za zanimivejše preglede farmakoterapije sočasno predpisanih zdravil, katere nam

posredujejo lekarniški farmacevti ali pa preglede farmakoretapije želijo zdravniki; primere nato anonimno posredujemo vsem zdravnikom in lekarniškim farmacevtom),

- novosti v zakonodaji ter navodila Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije,
- informacije s področja predpisovanja magistralnih zdravil.

Vsebinsko zelo pomemben delež projekta predstavljajo informacije s področja magistralnih zdravil, katere zdravnike na primarni ravni zdravstvene oskrbe zelo zanimajo. Nekatere obsežnejše vsebine s področja magistralnih zdravil, katere smo že natančneje predstavili zdravnikom, so: magistralna zdravila, ki vsebujejo narkotične in psihotropne snovi, poltrdne dermalne farmacevtske oblike, peroralne suspenzije za otroke. Na temo magistralnih zdravil smo skupaj z zdravniki organizirali nekaj sestankov, na katerih smo razpravljali o vnaprej dogovorjenih temah (predstavili smo jim npr. primere receptur, navodila s strani Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije za področje predpisovanja in izdajanja magistralnih zdravil). Zaradi obsežne obravnave problematike s področja magistralnih zdravil smo v projekt vključili tudi nekaj dermatologov, ki sicer delujejo v specialističnih ambulantah.

V okviru projekta »Farmacevt zdravniku« smo posodobili tudi spletne strani Gorenjskih lekarn (<http://www.gorenjske-lekarne.si/>), ki so namenjene strokovni javnosti, ter so bile zasnovane že nekaj let nazaj. Pomembnejše vsebine so tako zdravnikom stalno na voljo, do njih pa dostopajo s pomočjo uporabniškega imena in gesla, katerega lahko pridobijo. Na spletni strani so arhivirana tudi vsa obvestila »Gorenjske lekarne –

FARMACEVT ZDRAVNIKU« s pripadajočo zaporedno številko in datumom.

Zdravnikom smo na voljo za kakršnakoli vprašanje povezana z zdravili, katera nam lahko posredujejo po elektronski pošti ali telefonu. Vprašanja sproti evidentiramo, zanimivejša pa tudi anonimno objavimo v okviru poslanih obvestil.

Projekt »Farmacevt zdravniku« poteka v okviru farmakoinformativne službe, ki kot samostojna enota Gorenjskih lekarn sicer skrbi za pretok strokovnih in regulatornih informacij na različnih ravneh, njena pomembna naloga je tudi izobraževanje laične in strokovne javnosti. V projektu sodelujeta dva lekarniška farmacevta, ki delo farmacevta receptarja v lekarni dopolnjujeta z delom v farmakoinformativni službi. Zelo pomembno je, da v projektu »Farmacevt zdravniku« sodelujejo lekarniški farmacevti, ki opravljajo del svojega dela tudi v lekarni, saj na ta način ostanejo v stiku s problematiko bolnikov (npr. praktični primeri bolnikov, katere nato natančneje obdelajo in posredujejo zdravnikom).

Lekarniški farmacevti, ki delujejo v projektu »Farmacevt zdravniku« morajo poglobljeno in sproti spremljati strokovno literaturo, članke, aktualno dogajanje na trgu z zdravili, spremembe v zakonodaji, navodila različnih institucij, ki se dotikajo področja zdravil. Te tako lahko zdravnikom posredujejo kakovostne in uporabne informacije. Kombiniranje dela v lekarni ter sodelovanja v takšnem projektu je lahko velika motivacija za delo ter strokovni razvoj lekarniškega farmacevta.

Po nam znanih podatkih je to edini tovrsten projekt v slovenskem okolju. Poleg številnih opisanih primerov dobre prakse sodelovanja med farmacevti in zdravniki na področju klinične farmacije v Sloveniji sta nam poznana dva primera okrepljenega sodelovanja lekarniških farmacevtov z zdravniki na primarni ravni (3,4).

Prvi primer opisuje vlogo lekarniškega farmacevta pri prepoznavanju in razreševanju težav povezanih z zdravili (DRP) s pomočjo aktivnega izvajanja in beleženja farmacevtskih intervencij ob izdaji zdravil na recepte v lekarni. V okviru farmacevtskih intervencij je opisana tudi okrepljena komunikacija med lekarniški farmacevti in zdravniki v primerih, ko gre za napake pri predpisovanju zdravil bodisi administrativne ali strokovne narave (3).

Drugi primer nakazuje nove možnosti implementacije znanj lekarniškega farmacevta v okolje oskrbovancev doma starejših občanov ter krepitev vloge lekarniškega farmacevta v zdravstvenem timu doma starejših občanov (zdravnik, medicinska sestra, farmacevt) z namenom doseganja boljših kliničnih in predvsem ekonomskih izidov zdravljenja z zdravili (4).

V tuji literaturi so opisani posamezni modeli sodelovanja med lekarniški farmacevti in zdravniki na primarni ravni zdravstvene oskrbe, ki v prvi vrsti raziskujejo obstoječe odnose med lekarniški farmacevti in zdravniki ter poskušajo opredeliti vloge obeh akterjev pri okrepljenem sodelovanju znotraj javnega zdravstvenega sistema (5, 6). Pri tem naj izpostavimo, da se pri razvoju našega projekta nismo opirali na objavljene vire in modele sodelovanja temveč izključno na potrebe in težave, ki se najpogosteje izkažejo pri vsakdanjem delu v dialogu bolnik - lekarniški farmacevt - zdravnik. Kot že navedeno, pa so nam bili v končni fazi v veliko pomoč rezultati ankete.

4 Načrti za razvoj projekta v prihodnosti

V bližnji prihodnosti nameravamo ponovno izvesti anketo na skupini sodelujočih zdravnikov ter tako preveriti ali so primarni cilji projekta uresničeni ter kako lahko doseženo sodelovanje še izboljšamo.

Projekt bi v prihodnje želeli razširiti še na večje število zdravnikov s področja Gorenjske; vključili bi tudi zdravnike, ki delujejo v specialističnih ambulantah: specialiste ginekologe, dermatologe, diabetologe. Želimo vključiti še večje število lekarniških farmacevtov, ki bi delovali v svojem lokalnem okolju, farmakoinformativna služba pa bi pripravljala gradivo in informacije.

Načrtujemo pripravo več skupnih srečanj med lekarniški farmacevti in zdravniki, kajti izkazalo se je, da so tovrstna srečanja lahko zelo produktivna kar se tiče komunikacije ter reševanja skupne problematike, s katero se srečujemo pri vsakdanjem delu. Po drugi strani pa dobra komunikacija med lekarniški farmacevti in zdravniki lahko bistveno pripomore h kakovosti zdravljenja, kar pa v največji meri občuti ravno bolnik, ki naleti na manj težav bodisi administrativne ali strokovne narave.

Cilj za prihodnost je tudi finančno ovrednotenje projekta, oziroma ovrednotenje dela farmacevta svetovalca na primarnem nivoju zdravstvenega sistema.

5 Sklep

V zadnjem času se izraža vedno večja potreba po tesnejšem sodelovanju med lekarniški farmacevti in zdravniki tudi na primarni ravni zdravstvene oskrbe. Aktualni primer iz prakse je nedavna uvedba obnovljivih receptov (7), kjer okrepljeno sodelovanje med lekarniški farmacevti in zdravniki lahko bistveno pripomore h kakovosti in varnosti zdravljenja z zdravili.

Sodelovanje v tovrstnih projektih za lekarniške farmacevte pomeni velik izziv ter dodatno motivacijo pri vsakdanjem delu, hkrati pa v zdravstveni sistem vnesemo dodatno znanje in širok strokovni potencial lekarniškega farmacevta, specialista za področje zdravil na primarni ravni zdravstvene oskrbe.

6 Literatura

1. Pisk N, Pal M, Pavšar H. Raziskava javnega mnenja prebivalcev Slovenije o izdelkih za samozdravljenje ter načinu informiranja glede njihove uporabe. FarmVestn 2011; 62:184 – 190.
2. Nacionalna strategija vključevanja lekarniške dejavnosti in lekarniških farmacevtov v nadaljnji razvoj slovenskega zdravstvenega sistema, maj 2011. Slovensko Farmaceutsko Društvo. <http://www.sfd.si/>. Dostop: 6.8.2012.
3. Pavšar H. Usklajevanje zdravljenja z zdravili v Lekarnah Maribor. FarmVestn 2012; 63: 137 – 139.
4. Bončina K. Vloga farmacevta konzultanta pri oskrbi stanovalcev doma za starejše občane z zdravili. Bilten Recept št. 2/2012; 9: 18 – 20.
5. Howard M, Trim K, Woodward C, Dolovich L, Sellors C, Kaczorowski J, Sellors J. Collaboration Between Community Pharmacists and Family Physicians: Lessons Learned from the Seniors Medication Assessment Research Trial. J Am Pharm Assoc. 2003; 43:566 – 72.
6. Bradley F., Econ M.A., Ascroft M. Darren, Noyce R. Peter. Integration and differentiation: A conceptual model of general practitioner and community pharmacist collaboration. Research in social and Administrative Pharmacy 8 (2012): 36-46. <http://www.sciencedirect.com/>. Dostop: 17.8.2012
7. Galeša M, Rakovec R. Uvedba obnovljivih receptov podaljšala vrste v lekarnah. Bilten Recept št. 1/2012; 10: 35 – 36.

Poročilo z generalne skupščine evropskega združenja bolnišničnih farmacevtov - EAHP

Budimpešta, 15. - 16. junij 2012

Simona Mitrovič, Nataša Faganeli

Letošnja generalna skupščina (GA) Evropskega združenja bolnišničnih farmacevtov (EAHP) je bila 15. in 16. junija 2012 v Budimpešti na Madžarskem. Udeležilo se je 55 delegatov iz 28 držav članic. Slovenijo sva zastopali Simona Mitrovič in Nataša Faganeli. Kot država opazovalka in kandidatka za novo članico EAHP je sodelovala Islandija z dvema predstavnicama. Ker letos ni bilo predstavnikov iz Makedonije, so nas le ti pooblastili za glasovanje v njihovem imenu.

Skupščino je vodil predsednik EAHP Dr. Roberto Frontini.

Prvi del skupščine je bil namenjen zaključku likvidacijskega postopka prejšnjega združenja EAHP, ki je imel sedež na Nizozemskem in smo ga lani na skupščini v Dublinu likvidirali ter na novo registrirali v Bruslju, kjer imamo tudi svoj urad. Soglasno smo sprejeli poslovno poročilo za prejšnje združenje za prejšnje leto in razrešili člane odbora ter zaključili likvidacijski postopek.

Drugi del skupščine novega združenja je imel ustaljen dnevni red. Poročilo dela odbora je podal predsednik. Poudaril je nekaj ključnih projektov, s katerimi so se ukvarjali člani odbora:

1. Poročilo o delu na področju črtnih kod ter o sodelovanju z GS1 in industrijo pri usklajevanju izhodišč za uvedbo črtne kode na posameznih enotah pakiranja (single dose coding).



Delegatki iz Slovenije: Simona Mitrovič, Lekarna UKC Ljubljana in Nataša Faganeli, Lekarna Ortopedska bolnišnica Valdoltra

2. V preteklem in letošnjem letu se je izvršni odbor EAHP intenzivno ukvarjal s promocijo bolnišnične farmacije in specializacije iz bolnišnične farmacije.

V uradu EAHP v Bruslju so z januarjem 2012 zaposlili lobista, ki aktivno sledi dogajanju na ravni Evropske skupnosti na področju zdravstva in izobraževanja, pomembnem za bolnišnične farmacevte in EAHP. Posvetil se je predvsem problematiki specializacije iz bolnišnične farmacije. Skupaj s predsednikom EAHP Robertom Frontinijem sta bila v tem času uspešna pri pridobivanju podpore nekaterih sorodnih združenj. Pridobila sta pisne izjave podpore združenj kot so EuroPharm Forum, PGEU in Evropsko združenje zdravnikov specialistov UEMS za vzpostavitev specializacije iz bolnišnične farmacije. Uspešno sta opravila tudi nekaj obiskov pri ministrstvih nekaterih držav (Češka, Madžarska, Italija, Francija, Španija) z namenom pridobitve podpore področnih ministrov pri glasovanju za specializacijo iz bolnišnične farmacije, ko bo vprašanje priznavanja poklicnih kvalifikacij (Professional Qualifications Directive 2012) na dnevnem redu v Evropski komisiji. Češki minister za zdravje je podpisal deklaracijo podpore EAHP pri teh prizadevanjih.

Predsednik je poudaril vlogo EAHP pri vseh vrstah izobraževanja bolnišničnih farmacevtov, tudi vse življenjskega izobraževanja. EAHP bo za svoje člane organiziral izobraževanja v okviru različnih programov in projektov kot so: Akademija, Synergy program, program izmenjave študentov in podobni programi, ki bi omogočali bolnišničnim farmacevtom pridobiti znanja in veščine, ki bi podpirale priznavanje profesionalnih kvalifikacij v evropskem prostoru.

Skladno z novo direktivo, je za priznanje specializacije iz bolnišnične farmacije (common training requirement) potrebnih 9 glasov držav članic EU. Specializacija bo omogočila bolnišničnim farmacevtom medsebojno priznavanje kvalifikacije oziroma prost pretok delovne sile v Evropskem prostoru skladno z direktivo. Specializacija iz bolnišnične farmacije bo zajemala vsa področja delovanja bolnišničnih farmacevtov kot so: klinična farmacija, izdelovanje zdravil, razvoj in klinične študije, spremljanje koncentracij zdravil z ozkim terapevtskim območjem (TDM), klinična toksikologija, menedžment, usklajevanje zdravljenja z zdravili, logistika (distribucija zdravila od nabave do pacienta)....

EAHP meni, da je za dosego specialnega znanja za delo v bolnišnični farmaciji potrebno najmanj 3-4 leta podiplomskega izobraževanja v bolnišničnem okolju. Po končanem izobraževanju je potrebno oceniti

pridobljene kompetence bolnišničnega farmacevta, tako da bi lahko bolniku omogočili največjo dobrobit na najvišji strokovni ravni.

Delegati smo razpravljali o projektu Pharmine, ki je potekal od leta 2010 do 2012. Pri projektu Pharmine so za področje bolnišnične farmacije sodelovali: Evropsko združenje farmaceutskih fakultet (EAFP), Evropsko združenje bolnišničnih farmacevtov (EAHP) in Evropsko združenje študentov farmacije (EPSA). Projekt se je zaključil in nastal je nabor kompetenc, pridobljenih na dodiplomskem študiju za opravljanje dejavnosti bolnišničnega farmacevta. Seznam kompetenc bo služil za promocijo programa specializacije iz bolnišnične farmacije.

Skupina bolnišničnih farmacevtov, ki je delovala v okviru projekta Pharmine, je tudi naredila primerjavo seznama kompetenc z zaključki Globalne konference o bolnišnični farmaciji, ki je bila leta 2008 v Baslu v Švici (Basel statements). Oblikovali so več stopenj znanja in veščin bolnišničnega farmacevta: osnovna, vmesna in napredna, ki jih bodo revidirali v letu 2014 in 2015. Za potrebe programa specializacije iz bolnišnične farmacije se bo projekt nadaljeval pod imenom PharmHosp2.

V nekaterih državah članicah (16 članic) že obstaja specializacija iz bolnišnične farmacije in je obvezna za zaposlitev farmacevta v bolnišnični lekarni. Nekatere države imajo specializacije iz drugih področjih podobno kot v Sloveniji. Delegati smo se strinjali, da je bolnišnični farmacevt prvenstveno del tima v bolnišnični lekarni, svoja specialna znanja pa uporablja tako v okviru bolnišnične lekarne kot na oddelkih bolnišnice, torej povsod, kjer so zdravila oziroma se izvaja proces zdravljenja z zdravili.

Farmacevti bodo specializacijo iz bolnišnične farmacije lahko pridobili tako, da bodo programe specializacij, ki jih že izvajajo v svojih državah, dopolnili z vsebinami s seznama kompetenc projekta Pharmine. Za države, ki ne bodo izvajale programa za to specializacijo v lastni državi, bo EAHP v okviru Akademije za svoje članice organiziral takšne programe izobraževanja, ki bodo omogočili dvig znanja na podoben ali enak nivo kot v državah s specializacijo in ki bo priznan v Evropi ter tako omogočali prost prehod bolnišničnim farmacevtom v druge države - pristopnice. Po mnenju predsednika Frontinija bo program EAHP verjetno dobrodošel v manjših državah.

Tudi letos je EAHP uspešno organiziral kongres, tokrat v Milanu od 21. do 23. marca. Na kongresu je bilo več kot 3700 udeležencev (264 več kot lani) in 73 razstavljalcev. Od 670 prejetih izvlečkov je bilo sprejetih kar 470 posterjev. Tudi Slovenija je sodelovala s posterjem z naslovom: The development of hospital manufactured ready to use heparin solution to flush catheters. Poster so pripravili farmacevti iz Lekarne UKC Ljubljana (M. Tršan, S. Mitrovič, A. Punčuh).

Naslednji kongres EAHP bo v Parizu od 13.-15. marca 2013. Ker je na kongresih praviloma veliko satelitskih simpozijev, organiziranih s strani farmacevtske industrije, ki ne prinašajo kreditnih točk, smo se letos odločili za novo obliko sodelovanja z industrijo v obliki Synergy programa. To pomeni, da bo EAHP izbral temo predavanja in predavatelj, industrija pa bo lahko v okviru predavanja izpostavila svoje izdelke v povezavi z izbrano temo. Tako bodo lahko tudi seminarji, ki jih sicer sponzorira industrija, ovrednoteni s kreditnimi točkami, ki jih v nekaterih državah bolnišnični farmacevti potrebujejo za potrjevanje licence.

EAHP vsako leto poleg kongresa organizira še 2 izobraževalni aktivnosti: Academy seminar in Academy Summit.

Letošnji seminar je bil od 20. do 22. aprila v Solunu v Grčiji. Tema seminarja je bila: Obnova ali gradnja bolnišnične lekarne. Praviloma je seminar namenjen izobraževanju bolnišničnih farmacevtov iz držav članic, ki so se pridružile EAHP v zadnjih letih, to so države vzhodne Evrope. Seminarja se je udeležilo 40 članov iz 14 držav, med njimi so bili tudi trije slovenski predstavniki.

Tema letošnjega Academy Summit-a, ki je bil v Dusseldorfu v maju v Nemčiji je bila: Vodenje bolnišnične lekarne. To je bila zadnja tema projekta BEAM, ki je potekal od leta 2007 in je obsegal štiri teme: Biološka zdravila (B - Biological drugs), Z dokazi podprta medicina (E - Evidence based medicine, 2009), Izdelava zdravil (A - Aspects of Compounding, 2010) in Vodenje bolnišnične lekarne (M - Management, 2012). Summita sta se udeležila dva predstavnika iz Slovenije. Akademija EAHP se bo z zaključitvijo projekta BEAM preoblikovala v novo akademijo, ki bo skrbela za izobraževanje svojih članov v obliki seminarjev in drugih oblik izobraževanja, ki bodo v prihodnje del programa specializacije iz bolnišnične farmacije. Do končne podobe nove Akademije pa so prisotni delegati na GA podprli predlog, da se seminarji za nove članice EAHP nadaljujejo v enaki obliki tudi v letu 2013.

Vsi člani delegati na GA smo tako kot vsako leto pripravili letna poročila o delovanju združenj bolnišničnih farmacevtov v posameznih državah. Poročila so bila predstavljena na GA.

Z januarjem 2012 je EAHP združenje izbralo novega založnika za časopis European Journal of Hospital Pharmacy: Science and Practice (EJHP), to je British Medical Journal Group (BMJ Group). Z letošnjim letom sta izdaji Science in Practice združeni. EJHP časopis ima tudi novega glavnega urednika, to je Dr. Phil Wiffen. S 1. julijem je tako svoje delo zaključil Prof. Arnold Vulto, ki je urejal časopis več kot 8 let. V Mednarodnem odboru EJHP Science je do sedaj sodelovala tudi slovenska predstavnica prof. Mirjana Gašperlin. Časopis je dosegljiv tudi na spletu: <http://ejhp.bmj.com/>.

Na dnevnem redu je bilo tudi poročilo o raziskavi EAHP Survey 2010. To je že četrta raziskava o bolnišnični dejavnosti v evropskem prostoru in že drugič ja projekt vodila članica odbora EAHP iz Slovenije. V raziskavi je sodelovalo 30 držav članic EAHP. Odziv članic je bil dober in zanimanje za rezultate zelo veliko. Delegati smo ugotovili, da je pri interpretaciji rezultatov zelo pomembno poznavanje stanja v določeni državi, sicer lahko pride do napačnih zaključkov. Rezultati raziskave so bili predstavljeni že na kongresu v Milanu. Na GA pa je delegacija iz vsake države dobila analizo raziskave za svojo državo na CD, ki jo bodo lahko nacionalna združenja uporabljala za nadaljnje analize. Koordinatorji v posameznih državah bodo analizo pregledali in do avgusta sporočili morebitne napake, ki jih bo potrebno popraviti preden se izvede primerjalna analiza med posameznimi državami, ki so sodelovale v projektu Survey EAHP 2010.

Tako kot vsako leto sta dva delegata pregledala finančno poročilo za leto 2011/12. Delegati smo sprejeli finančno poročilo za preteklo leto in potrdili plan za leto 2012/2013. Poslovanje EAHP-ja je bilo za prejšnje obdobje pozitivno.

Letos smo delegati v obliki delavnic razpravljali o treh temah: EDQM Resolucija, Komunikacija med člani - časopis EJHP in nova Akademija.

Projekt BEAM je končan, nova Akademija bo izobraževalno delo nadaljevala tako, da bo nudila usklajene programe za pridobivanje kvalifikacij za bolnišnične farmacevte. Predstavljeni so bili nekateri predlogi nove oblike Akademije.

Člani delovne skupine so obravnavali vse možnosti izboljšave komunikacije med članicami EAHP ter poudarili pomembno vlogo spletne strani in časopisa EJHP. Časopis bo še naprej dostopen vsem članom, ki ga bodo prejeli po pošti brez dodatnih stroškov, elektronsko obliko pa bomo razvili v prihodnjih letih.

Največ razprave je bilo glede Resolucije EDQM, saj se mnogim delegatom zdi dokaj nejasna v določenih izrazih oz. poglavjih. Ker Resolucija iz januarja 2011 ni dokončna verzija, lahko delegati s pripombami vplivamo na dodatne spremembe. Delegati smo se strinjali, da je potrebno natančneje obdelati točkovanje pri oceni tveganja, saj skoraj ni primera, pri katerem ne bi presegli 100 točk in s tem prešli v področje z visokim tveganjem izdelave zdravil, kar po resoluciji pomeni zahtevo po upoštevanju GMP standarda. Pri oceni tveganja bi bilo potrebno upoštevati tudi tveganje za pacienta, ki ga v resoluciji ni. Glede poglavja 9: Rekonstitucija, smo bili enotnega menja, da bi se morali povezati z medicinskimi sestrami in jih seznaniti z vsebino Resolucije. Farmacevti bi morali poskrbeti za izobraževanje medicinskih sester o pripravi (rekonstituciji) zdravil na oddelkih.

V letošnjem letu sta delo v odboru EAHP zaključila podpredsednica EAHP Elfriede Dolinar iz Avstrije in Vagn Handlos iz Danske, ki je bil odgovoren za področje izobraževanja, razvoja in znanosti. Na mesto podpredsednika EAHP združenja je bila izvoljena dosedanja članica odbora EAHP Tajda Miharija-Gala, na mesto Vagna Handlosa pa je bil izvoljen član odbora EAHP Cees Neef z Nizozemske, ki bo odslej vodil kongres EAHP. Izvolili smo tudi dva nova člana odbora.

Novo vodstvo EAHP:

- Predsednik: Roberto Frontini (Nemčija)
- Podpredsednica: Tajda Miharija-Gala (Slovenija)
- Direktor za finance: Tony West (UK)
- Člani odbora: Kees Neef (Nizozemska), Juraj Sykora (Slovaška), Aida Batista (Portugalska), Francesca Venturini (Italija), Joan Peppard (Irska), Petr Horak (Češka republika)

GA smo zaključili z izvolitvijo Islandije kot nove članice EAHP združenja in predstavitevijo Aten, kjer bo naslednja generalna skupščina EAHP junija 2013.

Navodila avtorjem

Spodnja poglavja podajajo pomembne informacije za avtorje. Priporočamo, da si avtorji vzamejo čas in preberejo navodila preden prispevek pošljejo v uredništvo Farmacevtskega vestnika.

Strokovne članke in druge prispevke objavljamo v slovenskem, po dogovoru z uredništvom pa tudi v angleškem jeziku. Vsi poslani rokopisi morajo biti jezikovno in slogovno neoporečni. Uporabljena terminologija mora biti ustrezna, s poslušom za uveljavljanje ustreznih strokovnih izrazov v slovenskem jeziku. **Navajanje zaščitene imen zdravil in drugih izdelkov ali imen proizvajalcev je nedopustno.** Dovoljeno je le v poglavju *Materiali in metode*, izjemoma pa še v primeru, če se objavi popoln seznam vseh na tržišču dostopnih izdelkov.

Strokovni članki so recenzirani. Uredništvo pošlje vsak strokovni članek najmanj dvema recenzentoma v strokovno oceno. Med postopkom ugotavljanja primernosti prispevka za objavo v Farmacevtskem vestniku je zagotovljena tajnost.

Sprejem prispevka v uredništvo

Prispevek je sprejet v uredništvo, kadar v uredništvo poleg rokopisa, v elektronski obliki vloga vsebuje tudi:

1 Spremni dopis:

- naslov prispevka,
- imena in priimki avtorjev z vsemi nazivi,
- imena in naslovi ustanov, v katerih so zaposleni,
- telefonska števila in elektronski naslov kontaktne osebe.

2 Izjava:

Lastnoročno podpisana izjava, da prispevek še ni bil objavljen ali poslan v objavo v drugo revijo, ter da se z vsebino strinjajo vsi soavtorji. V primeru ponatisa slik ali drugih elementov v prispevku mora avtor priložiti dovoljenje založbe, ki ima avtorske pravice.

Prva verzija rokopisa

Prav verzija rokopisa je poslana v uredništvo v elektronski obliki v kateri:

- avtorji niso imenovani,
- slike in preglednice so vključene v besedilo,
- obsega največ **20.000** znakov, vključno s presledki.

1 Oblika rokopisa

Naslovi rokopisa

Times New Roman 12 pt, krepko, razmik vrstice 1,5; levo poravnano; enokolonsko.

Vsak naslov je potrebno oštevilčiti z zaporedno številko ter naslovom, le-ta pa ne sme vsebovati števil, akronimov, okrajšav in ločil, prav tako naj ne preseže 90 znakov.

Podnaslovi rokopisa

Times New Roman 12 pt, krepko, razmik vrstice 1,5; levo poravnano; enokolonsko.

Vsak podnaslov je potrebno oštevilčiti z zaporedno številko ter naslovom, le-ta pa ne sme vsebovati števil, akronimov, okrajšav in ločil, prav tako naj ne preseže 90 znakov.

Besedilo rokopisa

Times New Roman 12 pt, navadno, razmik vrstice 1,5; levo poravnano; enokolonsko.

2 Vsebina rokopisa

Rokopis naj bo sistematično strukturno urejen in razdeljena na poglavja.

Izvirni znanstveni članki naj imajo najmanj naslednja poglavja:

- Povzetek v slovenskem in angleškem jeziku (vsak po največ 150 besed),
- Ključne besede v slovenskem in angleškem jeziku (največ 5),
- Uvod,
- Materiali in metode,
- Rezultati in razprava,
- Sklep,
- Literatura.

Pregledni članki pa

- Povzetek v slovenskem in angleškem jeziku (vsak po največ 150 besed),
- Ključne besede v slovenskem in angleškem jeziku (največ 5),
- Poglavja in podpoglavja, ki si smiselno sledijo,
- Sklep,
- Literatura.

Vsako trditev

je potrebno potrditi z literaturnim virom, zaporedno številko literaturnega vira pa navesti na koncu trditve, v oklepaju pred piko. Če je referenc več, so številke ločene z vejicami in presledki, npr. (1, 3, 8). Na koncu prispevka naj bo navedenih največ 30 literaturnih virov, po vrstnem redu, kot se pojavljajo v besedilu.

3 Slike, preglednice in grafikoni

Slike preglednice in grafikoni morajo biti opremljene s pripadajočim besedilom v slovenskem in angleškem jeziku.

3.1 Slike

Slike naj merijo v širino in višino največ 18 cm. Dimenzijsko naj se slika čimbolj približa dejanski velikosti v tiskani verziji. Velikost besedila na sliki pa je lahko med 8 in 12 pt. (*opomba*: največkrat v tisku naletimo na velikost črk 10 pt).

Slike morajo biti shranjene in poslane tudi neodvisno od rokopisa v ustreznem slikovnem zapisu:

- bitni zapis – jpg, png, tiff z ločljivostjo 300 dpi ali več
- vektorski zapis – eps, emf, wmf

Označene pa naj bodo glede na vrstni red v rokopisu (slika_1, slika_2, itd).

Velikost se mora ujemati z prej omenjeno velikostjo zaradi ohranjanja kvalitete in razmerji ob pripravi na tisk!

Vsaka slika mora biti ustrezno označena z zaporedno številko slike in naslovom ter ustrezno referenco, po kateri je bila povzeta, razen v primeru kadar je avtor lastnik slike. Pripadajoče besedilo se mora navajati pod sliko.

Primer:



Slika 1. Logo Slovenskega Farmacevtskega društva (1).

Figure 1. Logo of Slovenian Pharmaceutical Society (1).

Objava slik je v črno-beli tehniki, kar naj avtorji upoštevajo pri pripravi slik. Objava barvnih slik je možna samo v primeru, da avtor zagotovi pokritje dodatnih stroškov barvnega tiska.

3.2 Preglednice

Vsaka preglednica mora biti ustrezno označena z zaporedno številko preglednice in naslovom ter ustrezno referenco, po kateri je bila povzeta, razen v primeru kadar je avtor preglednico pripravil sam. Pripadajoče besedilo se mora navajati nad preglednico.

Primer:

Preglednica 1. Število objav v Farmacevtskem vestniku v letu 2009 (1).

Table 1. Number of publication in Journal of Pharmaceutical Society in 2009 (1).

| Tip objave | Število objav |
|---------------------------|---------------|
| Pregledni članek | X |
| Izvirni znanstveni članek | X |

3.3 Grafikoni

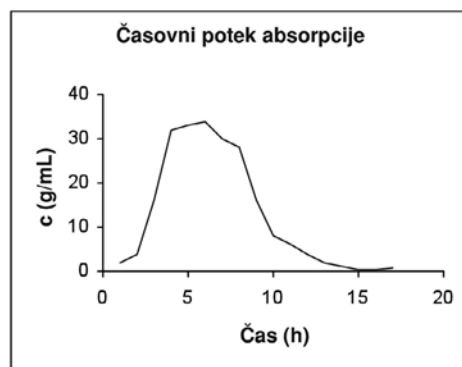
Vsaka grafikon mora biti ustrezno označen z zaporedno številko grafikona in naslovom ter ustrezno referenco, po kateri je bil povzet, razen v primeru kadar je avtor grafikon pripravil sam. Pripadajoče besedilo se mora navajati nad grafikonom.

Grafikoni iz Excela naj bodo uvoženi v besedilo kot »enhance metafile« z velikostjo teksta med 8 in 12 pt. Velikost pa naj ne presega v širino in višino 18 cm.

Primer:

Grafikon 1. Časovni potek absorpcije (1).

Graph 1. The time-course of absorption (1).

**4 Poimenovanja in okrajšave**

Poimenovanja in okrajšave je potrebno navajati skladno IUPAC, IUBMB in HUGO. Terminologijo izrazov pa tudi skladno s uveljavljenimi slovenskimi terminološkimi izrazi ter skladno s Formularium Slovenicum in SBD terminološkim slovarjem.

5 Primer navajanja literature

1. Obreza A. Vanadij v živem organizmu in farmaciji. Farm Vestn 2003; 54: 713–718.
2. Danesh A, Chen X, Davies MC et al. The discrimination of drug polymorphic forms from single crystals using atomic force microscopy. Pharm Res 2000; 17 (7): 887–890.
3. Doekler E. Cellulose derivatives. In: Peppas NA, Langer RS. Advances in polymer science 107; Biopolymers I. Springer-Verlag, 1993: 200–262.

4. Slovensko Farmacevtsko Društvo. <http://www.sfd.si/>. Dostop: 10-12-2008. (avtor spletne strani. Naslov prispevka. Spletni naslov. Dostopano: datum dostopa.)

Končna verzija prispevka

Avtor strokovnega članka prejme po opravljenem recenzijskem postopku obvestilo o sprejemu članka oz. navodila glede potrebnih popravkih. Uredništvo pričakuje, da bo avtor pripombe recenzentov in uredništva upošteval in **najkasneje dva tedna po prejetju recenzij** poslal popravljen prispevek v elektronski obliki na naslov glavne urednice.

Končna verzija rokopisa

1 Naslovna stran prispevka (prva stran rokopisa) mora vsebovati:

- Naslov prispevka (v slovenskem in angleškem jeziku)
- Imena in priimke vseh avtorjev z nazivi, skupaj z imeni in naslovi ustanov, v katerih so zaposleni
- Korespondenčnega avtorja z njegovimi kontakti

2 Rokopis (druga stran rokopisa) naj v nadaljevanju vsebuje:

- Naslov prispevka (v slovenskem in angleškem jeziku)
- Imena in priimke vseh avtorjev *brez z nazivov, imen in naslovi ustanov, v katerih so zaposleni*, v pravilnem vrstnem redu
- Poglavlja rokopisa v vrstnem redu in obliki kot je navedeno zgoraj v katerih so razporejene slike, preglednice in grafikoni.

3 Spremljajoče slike

Slike morajo biti shranjene in poslane tudi neodvisno od rokopisa v ustreznem slikovnem zapisu:

- bitni zapis – jpg, png, tiff z ločljivostjo 300 dpi ali več
- vektorski zapis – eps, emf, wmf

Označene pa naj bodo glede na vrstni red v rokopisu (slika_1, slika_2, itd). Velikost se mora ujemati z prej

omenjeno velikostjo zaradi ohranjanja kvalitete in razmerji ob pripravi na tisk.

Ostali prispevki

Prispevki za rubriko zanimivosti iz stroke in iz društvenega življenja imajo praviloma lahko največ **6.000 znakov** (vključno s presledki). Prispevki za rubriko osebne vesti ne smejo presežati **3.000 znakov** (vključno s presledki). Prispevke o osebnih vesteh objavlja uredništvo ob jubilejih, smrti ali za posebne dosežke v aktualnem obdobju. Uredništvo si pridržuje pravico, da po strokovni presoji objavi tudi daljše prispevke.

Pošiljanje strokovnih prispevkov

Prispevke v elektronski obliki korespondenčni avtorji pošljejo na naslov:

Uredništvo Farmacevtskega vestnika

Slovensko farmacevtsko društvo

Dunajska 184 A, 1000 Ljubljana

T.: 01 569 26 01, Fax: 01 569 26 02

e-pošta:

glavna urednica: urednica-fv@sfd.si

Korekture

Krtačne odtise prispevka je avtor dolžan natančno pregledati in označiti nujne popravke (tiskarske škrate), s katerimi ne sme posegati v vsebino prispevka. Korekture pošlje avtor v treh delovnih dneh izključno elektronski obliki na zgoraj navedeni naslov.

Prvi avtor prejme tri izvode Farmacevtskega vestnika brezplačno. Članki so objavljeni tudi na spletnem mestu v pdf obliki.

Ne le za zdravje. Skrbimo za



Prizadevamo si za dobrobit človeka. Zato ljudem po vsem svetu zagotavljamo inovativna zdravila, cepiva in veterinarske izdelke.

Znamo prisluhniti bolnikom, zdravnikom in ostalim partnerjem. Njihove potrebe nas vodijo pri iskanju in zagotavljanju rešitev, ki na področje varovanja zdravja prinašajo napredek.

Ponosni smo, da smo nedavno postali zlati donator ambulante s posvetovalnico za osebe brez urejenega zdravstvenega zavarovanja ProBono.*

Več o našem delu na www.msd.si.





Pot do zdravja

Naš cilj so zdravi in srečni ljudje. Smo veletrgovnica za prodajo zdravil z najširšo ponudbo izdelkov za humano in veterinarsko medicino v Sloveniji. Odlikujejo nas hitrost, varnost in zanesljivost. Svoje delo opravljamo srčno in predano. Prav zaradi tega nam zaupajo številne lekarnice in bolnišnice ter druge zdravstvene in veterinarske ustanove.

Zavedamo se, da nam prihodnost ponuja nešteto izzivov. Premagamo jih lahko z nenehnim izpopolnjevanjem. S kakovostnimi storitvami in s široko izbiro zdravil ter drugih izdelkov bomo zaupanje svojih kupcev opravičevali tudi v prihodnjem!

01 470 98 00 | www.kemofarmacija.si

