

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, zdravilih 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 zdravilih in namenu zdravljenja ter o pomembnosti jemanja zdravil skladno z navodili, pogovor z bolniki o morebitnih težavah, pregled zdravil in reševanje težav povezanih z zdravili.	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, zdravilih 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 zdravili, 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 zdravilih, svetovanje o načinu življenja, obiski na domu, optimizacija terapije (priporočila zdravnikom).	Vpliv izobraževanja o zdravilih: 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; farmacevti v bolnišnicah: -7,76 mm Hg; farmacevti v lekarnah: -9,31 mm Hg.
Machado M 2008 (13)	Določiti vpliv farmacevtskih intervencij na izboljšanje kliničnih izidov pri zdravljenju hiperlipidemije.	Izobraževanje in spremljanje bolnikov, upravljanje z zdravili.	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, zdravlilih 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 oboetov.

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 sovpadla 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 ambulantni 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. ambulate na primarni ravni. Lekarna pomeni tudi tim osebja, katerih strokovnost so zdravila in s tem najboljše možno izhodišče za ustrezno svetovanje o zdravlilih. 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 multidisciplinarne zdravstvene time, ki skrbijo 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, ambulantni oz. bolnišnici. Takšen način dela seveda nudi najboljše iz posameznih institucij, 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 najpogostejše 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 sistematičen 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, Wahlén 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, Chiolerio 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 Khdour 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 hypertensionJ Gen Intern Med1998 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 trialPharmacotherapy2003 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 controlJ 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 controlArch Intern Med2009 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 interventionPharmacotherapy 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 drugsPharmacotherapy 2010 May; 30(5): 432-41.
- XXXVI Hunt JS, Siemenczuk 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 hypertensionJ Gen Intern Med2008 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 systemsAm J Manag Care2011 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 hypertensionPharmacotherapy 2000 Nov; 20(11): 1384-9.
- XXXIX Okamoto MP, Nakahiro RK: Pharmacoeconomic evaluation of a pharmacist-managed hypertension clinicPharmacotherapy2001 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 trialDiabetes Care2011 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 trialAm J Hypertens2010 Oct; 23(10): 1144-52.
- XLII Vivian EM: Improving blood pressure control in a pharmacist-managed hypertension clinicPharmacotherapy2002 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 pressuresArch Intern Med2010 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 programmeJ Clin Pharm Ther2005 Aug; 30(4): 355-62.
- XLV Garção JA, Cabrita J: Evaluation of a pharmaceutical care program for hypertensive patients in rural PortugalJ 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 Med2008; 168(21): 2355-61.
- XLVII Planas LG, Crosby KM, Mitchell KD, Farmer KC: Evaluation of a hypertension medication therapy management program in patients with diabetesJ Am Pharm Assoc 2009; 49(2): 164-70.
- XLVIII Sookanekun P, Richards RM, Sanguansernsri J, Teerasut C: Pharmacist involvement in primary care improves hypertensive patient clinical outcomesAnn Pharmacother2004 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 Med2005;20(12): 1091-6.
- L Brouker ME, Gallagher K, Larrat EP, Dufresne RL: Patient compliance and blood pressure control on a nuclear-powered aircraft carrierMil 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 interventionMed 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 HospitalJ Med Assoc Thai 2003 Jun; 86 Suppl 2: S496-500.
- LIIL Chisholm MA, Mulloy LL, Jagadeesan M, Martin BC, DiPiro JT: Effect of clinical pharmacy services on the blood pressure of African-American renal transplant patientsEthn 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 hypertensionReport of a double-blind clinical trial with ambulatory blood pressure monitoringAm J Hypertens 2006 May; 19(5): 528-33.
- LV Erhun WO, Agbani EO, Bolaji EE: Positive benefits of a pharmacist-managed hypertension clinic in NigeriaPublic 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 trialInt J Clin Pharm 2011 Feb; 33(1): 132-40.
- LVII Bailey TC, Noirot LA, Gage BF, Li X, Shannon WD, Waterman B, Sinha S, Bousellida, Reichley RM, Goldberg AC, Dunagan WC: Improving adherence to coronary heart disease secondary prevention medication guidelines at a community hospitalAMIA 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 diseaseFam 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 diseaseArch 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 lifePharm 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 studyJ 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 failurePharm World Sci 2010 Dec; 32(6): 759-66.
- LXIII Lewis KP, Cooper JW Jr, McKercher PL: Pharmacist's effect on digoxin usage and toxicityAm 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 failureFarm 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 optimizationAm 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 outcomesPharmacotherapy 1999 Jul; 19(7): 860-9.
- LXVII Bouvy ML, Heerdink ER, Urquhart J, Grobbee DE, Hoes 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 trialAnn Intern Med 2007 May 15; 146(10): 714-25.

- LXIX Turner CJ, Parfrey P, Ryan K, Miller R, Brown A: Community pharmacist outreach program directed at physicians treating congestive heart failure *Am J Health Syst Pharm* 2000 Apr 15; 57(8): 747-52.
- 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 *BMJ* 2007 May 26; 334(7603): 1098.
- LXXI Bucci C, Jackevicius C, McFarlane K, Liu P: Pharmacist's contribution in a heart function clinic: patient perception and medication appropriateness *Can J Cardiol* 2003 Mar 31; 19(4): 391-6.
- 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 *Arch Intern Med* 1999 Sep 13; 159(16): 1939-45.
- LXXIII Linné AB, Liedholm H, Israelsson B: Effects of systematic education on heart failure patients' knowledge after 6 months *A randomised, controlled trial Eur J Heart Fail* 1999 Aug; 1(3): 219-27.
- LXXIV Sadik A, Yousif M, McElnay JC: Pharmaceutical care of patients with heart failure *Br J Clin Pharmacol* 2005 Aug; 60(2): 183-93.
- 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 *Drug Saf* 2011 Jun 1; 34(6): 489-500.
- LXXVI Andreescu AC, Possidente C, Hsieh M, Cushman M: Evaluation of a pharmacy-based surveillance program for heparin-induced thrombocytopenia *Pharmacotherapy* 2000 Aug; 20(8): 974-80.
- LXXVII Donovan JL, Schroeder WS, Tran MT, Foster K, Forrest A, Lee TB, Gandhi PJ: Assessment of eptifibatide dosing in renal impairment before and after in-service education provided by pharmacists *J Manag Care Pharm* 2007 Sep; 13(7): 598-606.
- 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 *Br J Clin Pharmacol* 2006 Nov; 62(5): 601-9.
- 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 *Transplantation* 2009 Mar 27; 87(6): 839-47.
- LXXX Connelly JF: Adjusting dosage intervals of intermittent intravenous ranitidine according to creatinine clearance: a cost-minimization analysis *Hosp Pharm* 1994 Nov; 29(11): 992, 996-8, 1001.
- 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 *Am J Health Syst Pharm* 2003 Jul 1; 60(13): 1336-41.
- 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 *West J Med* 2002 Mar; 176(2): 92-6.
- LXXXIII Al-Eidan FA, McElnay JC, Scott MG, McConnell JB: Management of Helicobacter pylori eradication—the influence of structured counselling and follow-up *Br J Clin Pharmacol* 2002 Feb; 53(2): 163-71.
- 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 *Farm Hosp* 2009 May-Jun; 33(3): 147-54.
- LXXXV Bhardwaja B, Carroll NM, Raebel MA, Chester EA, Korner 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 *Pharmacotherapy* 2011 Apr; 31(4): 346-56.
- LXXXVI Chisholm MA, Mulloy LL, Jagadeesan M, DiPiro JT: Impact of clinical pharmacy services on renal transplant patients' compliance with immunosuppressive medications *Clin Transplant* 2001 Oct; 15(5): 330-6.
- 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 *Hemodial Int* 2009 Jan; 13(1): 72-9.
- 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 *Pharmacotherapy* 2009 Dec; 29(12): 1433-40.
- 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 *Eur J Clin Pharmacol* 2002 Feb; 57(12): 903-10.
- XC Hoffmann W, Herzog B, Mühlig 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 *Ann Pharmacother* 2008 Dec; 42(12): 1804-13.
- 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 *Scand J Prim Health Care* 2006 Mar; 24(1): 16-21.
- 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 *Gen Hosp Psychiatry* 2004 May-Jun; 26(3): 199-209.
- 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 *Pharmacotherapy* 2003 Sep; 23(9): 1175-85.
- XCIV Hoffman L, Enders J, Luo J, Segal R, Pippins J, Kimberlin C: Impact of an antidepressant management program on medication adherence *Am J Manag Care* 2003 Jan; 9(1): 70-80.
- 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 *Arch Gen Psychiatry* 2010 Aug; 67(8): 812-21.
- XCVI Bosmans JE, Brook OH, van Hout HP, de Bruijne MC, Nieuwenhuysen H, Bouter LM, Stalman WA, van Tulder MW: Cost effectiveness of a pharmacy-based coaching programme to improve adherence to antidepressants *Pharmacoeconomics* 2007; 25(1): 25-37.
- XCVII Brook O, van Hout H, Nieuwenhuysen 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 *Eur Neuropsychopharmacol* 2003 Jan; 13(1): 1-9.
- XCVIII Brook OH, van Hout H, Stalman W, Nieuwenhuysen H, Bakker B, Heerdink E, de Haan M: A pharmacy-based coaching program to improve adherence to antidepressant treatment among primary care patients *Psychiatr Serv* 2005 Apr; 56(4): 487-9.
- XCIX Crockett J, Taylor S, Grabham A, Stanford P: Patient outcomes following an intervention involving community pharmacists in the management of depression *Aust J Rural Health* 2006 Dec; 14(6): 263-9.
- 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 *J Am Pharm Assoc* (2003) 2011 Jan-Feb; 51(1): 40-9.
- 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 *Arch Intern Med* 2011 Jan 10; 171(1): 23-31.
- CII Hartlaub PP, Barrett PH, Marine WM, Murphy JR: Evaluation of an intervention to change benzodiazepine-prescribing behavior in a prepaid group practice setting *Am J Prev Med* 1993 Nov-Dec; 9(6): 346-52.
- CIII Sorensen L, Nielsen B, Stage KB, Brøsen K, Damkier P: Implementation of a rational pharmacotherapy intervention for inpatients at a psychiatric department *Nord J Psychiatry* 2008; 62(3): 242-9.
- 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) *J Am Geriatr Soc* 2010 Jan; 58(1): 44-53.
- 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

- (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, Tummalaipalli 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 Suppakitporn 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 Kleer E, Lesaffre E: Effect of intervention through a pharmaceutical care program on patient adherence with prescribed once-daily atorvastatin *Pharmacoeconomol 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, Brockis 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 randomized 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, Tahainei H, 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 glycated 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, Giernan T, Farrell B, McDonough B, Thabane L, Tu K, Zagorski B, Goeree R, Levitt CA, Hogg W, Laryea S, Carter MA, Cross D, Sabatelli 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, McElroy 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 Kraska 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(1): 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, Whynes 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, Goldmann 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, Alsaad 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, SuárezBerea 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, Nachega JB, Willemotte 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 lekarnškemu farmacevtu. Pri analizi 122 primerov bolnikov, ki so imeli sočasno predpisanih 5 ali več zdravil, od katerih je morala biti vsaj ena učinkovina betablokator, klopidogetrel 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, klopidogetrel, 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 napotitve v urgentne internistične ambulate (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), klopidoogrel 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 klopidoogrelom 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 zelenega 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 utemeljitve 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	demografske karakteristike					
	število bolnikov	spol				starost (leta)
		ženski		moški		povprečna vrednost ± standardna deviacija min/max
		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 klopidogetrel ali metildigoksin, je bil prednostno uvrščen med bolnike zdravljene s klopidogetrelom 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 $\pm$ 2,000); pri bolnikih z betablokatorjem 7,04 zdravil (max = 12, SD $\pm$ 1,984), pri bolnikih s klopidogetrelom 7,26 zdravil (max = 13, SD $\pm$ 2,020) in pri bolnikih z metildigoksinom 7,63 zdravil (max = 13, SD $\pm$ 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

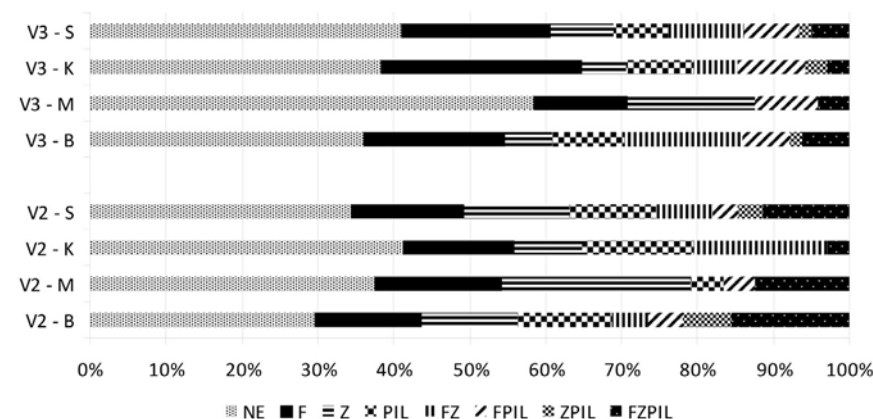
Rezultati v nadaljevanju prikazujejo odgovore na zastavljena vprašanja:

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.



Grafikon 1: Delež 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 – klopidogetrel, 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.

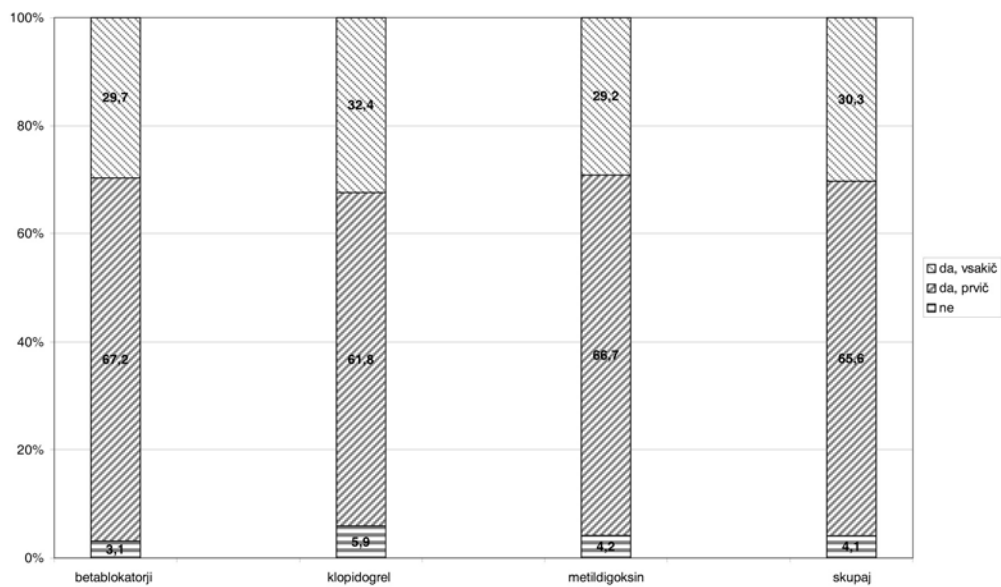
Če je bil bolnik na možnost pojava težav povezanih z zdravili/drugimi izdelki oziroma na možnost medsebojnega delovanja opozorjen, je farmacevt označil še, kdo ga je opozoril: zdravnik, farmacevt oziroma, če je informacijo prebral v navodilu za uporabo. Mogoče je bilo označiti več možnosti.

Preglednica 3: Delež 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 problems.

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

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
klopidoogrel	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 klopidoogrelu 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 bilo 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, klopidoogrel 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, odmerek zdravila, način uporabe ter čas zdravljenja, manj pa poznajo neželene 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 seznaniti 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 + antidiabetik) 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 klopidogetra in nekaterih zaviralcev protonske 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 lekarnškemu 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 Klopidogetrel

Pri bolnikih, zdravljenih s klopidogetrelom, 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 (klopidogetrel + (es)omeprazol), ki zmanjša učinkovitost klopidogetra 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	Ib1	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	Ib1	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	Ib1	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	Ib1	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	Ib2	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	Ib2	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	Ib2	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	Ic1	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	Ic2	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 klopidogetrela 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 klopidogetrela. 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 protonske črpalke.

Večina predvidenih intervencij lekarniškega farmacevta pri bolnikih zdravljenih s klopidogetrelom 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:

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

Zanimivo je tudi neupoštevanje interakcije klopidogetrela 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 klopidogetrela. 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 klopidogetrelom 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 klopidogetrelom. Manj izrazita zmanjšana izpostavljenost presnovkov je bila opažena pri pantoprazolu ali lansoprazolu, ki se lahko uporabljata sočasno s klopidogetrelom.

Sočasno uporabo klopidogetrela z ZPČ smo zaznali v 8 od 34 primerov. Od tega je 5 bolnikov uporabljalo pantoprazol, ko lekarniškem farmacevtu 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, zamegljen vid in nespečnost;
- metildigoksin + nebivolol - 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 etoriksib 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 alprozolama znotraj skupine benzodiazepinov.
(nedihidro-piridinski) 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 zdravnikom. Pomembno je tudi zavedanje, da se je pri pregledu terapij na interakcije potrebno v prvi vrsti osredotočati na podatke v povzetku glavnih značilnostih 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 Peterneelj, 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 Sujoldžić, 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. Farmacevtski 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.psnc.org.uk/pages/mur.html>. Dostopano: avgust 2012.