

VLOGA ZDRAVNIKA DRUŽINSKE MEDICINE V OBVLADOVANJU NEŽELENIH UČINKOV ZDRAVIL

THE ROLE OF A FAMILY DOCTOR AT THE MANAGEMENT OF ADVERSE DRUG REACTIONS

AVTOR / AUTHOR:

Dr. Erika Zelko, dr. med., spec. splošne
medicine

Medicinska fakulteta Maribor, Taborska ulica 8,
2000 Maribor
ZP Beltinci, Cvetno naselje 1, Beltinci

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: zelko.e@siol.net

POVZETEK

Predpisovanje zdravil je stalnica dela zdravnika družinske medicine. Staranje populacije, uporaba prehranskih dopolnil, izdelkov rastlinskega izvora, polimorbidnost in polifarmakoterapija zahtevajo od zdravnika veliko znanja, časa ter poznavanje orodij za kakovostno predpisovanje zdravil. Nepoznavanje neželenih učinkov zdravil lahko poslabša zdravstveno stanje bolnika, vodi v dodatno medikacijo in nepopravljivo škodo za organizem ali celo povzroči smrt. Namen prispevka je opredelitev vloge zdravnika družinske medicine v obvladovanju neželenih učinkov zdravil.

KLJUČNE BESEDE:

zdravnik družinske medicine, neželeni učinki zdravil, predpisovanje zdravil, polifarmakoterapija

ABSTRACT

Prescribing medicine is a constant part of work in family medicine. Aging of the population, use of dietary supplements, phytotherapy, multimorbidity, and polypharmacy require from medical practitioners a lot of knowledge, time, and understanding the tools for safe drug prescribing. Ignorance of adverse drug reactions may worsen the health status of the patient, lead to additional medication, and cause irreparable damage to the organism or even death. The purpose of this paper is to define the role of a family doctor at the management of adverse drug reactions.

KEY WORDS:

Family Physician, adverse drug reactions, prescribing drugs, polypharmacy

1 OPREDELITEV IN KLASIFIKACIJA NEŽELENIH UČINKOV ZDRAVIL

Svetovna zdravstvena organizacija (WHO) je neželeni učinek zdravila (*adverse drug reaction*) že leta 1969 definirala kot »škodljiv in nenamern učinek zdravila, ki nastane ob odmerku, ki ga običajno uporabljamo pri ljudeh za profilakso, zdravljenje ali diagnostiko.« (1). Pozneje so definicijo



še dopolnili, in sicer z možnostjo vpliva zdravila na spremembe fizioloških funkcij organizma (2). Od neželenih učinkov (NUZ) je potrebno razmejiti neželene dogodke (*adverse events*), ki niso nujno povezani z zdravilom, se pa lahko pojavijo sočasno ob uporabi zdravila v terapevtske namene, kot je npr. padec ali nesreča. Novejši predlog definicije NUZ so objavili v reviji *Lancet* in upošteva vse neželene učinke zdravil, zaradi katerih je potrebno spremeniti odmerke zdravila, zdravilo ukiniti ali celo uvesti terapijo povzročenih škodljivih učinkov v organizmu (3). Ob tem je potrebno poudariti, da ne smemo zamenjevati pojma stranski učinek (*side effect*) z neželenim učinkom zdravila. O stranskem učinku zdravila namreč govorimo v primeru nenamerne učinka zdravila, ki je posledica farmakoloških značilnosti pravilno doziranega zdravila. Stranski učinki so lahko ugodni ali neugodni. Če govorimo o utrujenosti pri uporabi antihistaminikov, je to neugoden, pri uporabi uspalvala pa ugoden stranski učinek zdravila (4).

1.1 KLASIFIKACIJA NEŽELENIH UČINKOV ZDRAVIL

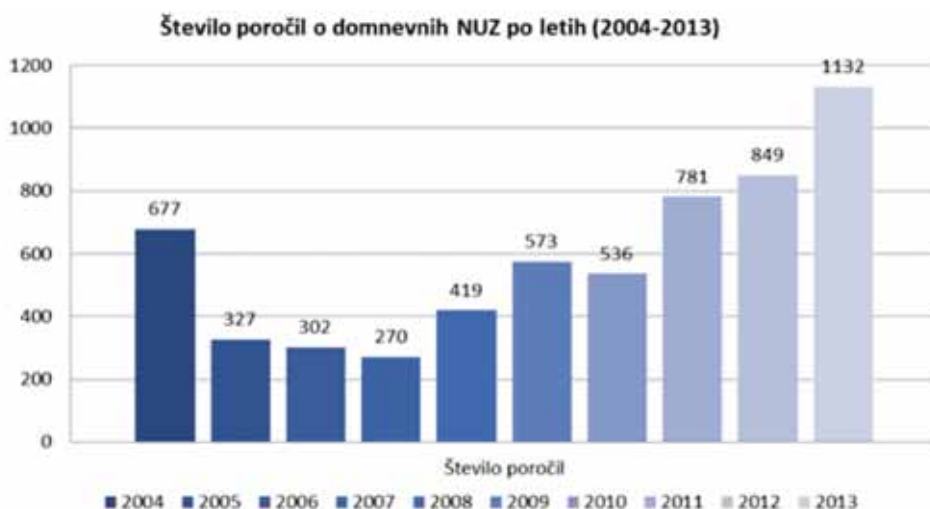
Neželene učinke zdravil delimo glede na odvisnost od odmerka na učinke tipa A (*augmented reaction*) in B (*bizarre reaction*). Reakcije tipa A so odvisne od farmakoloških lastnosti zdravila, so predvidljive in odvisne od odmerka zdravila. Primer takšne reakcije je nastanek hipotonije ali bradikardije pri uporabi blokatorjev beta. Reakcij tipa B žal ni mogoče predvideti na podlagi farmakoloških lastnosti zdravila, so nepričakovane in neodvisne od odmerka zdravila. Med učinke tipa B spadajo alergijske in idiosinkratične

reakcije, ki lahko povzročijo trajne posledice ali celo smrt bolnika (4). Pozneje so delitvi NUZ dodali še skupine C reakcij (*chronic reaction*), D (*delayed*), E (*end of use*) in F (*failure*), ki so podrobneje predstavljene v Preglednici 1, a se v praksi še niso uveljavile.

1.2 EPIDEMIOLOGIJA NEŽELENIH UČINKOV ZDRAVIL

Po podatkih nekaterih študij, opravljenih v tujini, se pri 5 % medikamentozno zdravljenih bolnikov pojavijo NUZ (5). Pri 3 do 6 % bolnikov, ki so sprejeti v bolnišnico, je vzrok sprejema NUZ (5–9). V eni izmed nemških študij so raziskovalci ugotavljali, da je kar 20 % hospitalizacijskih dni na leto posledica NUZ (10). V pogosto citiranih metaanaliznih raziskavah avtorji poudarjajo, da v ZDA kar 106.000 ljudi na leto umre zaradi neželenih učinkov zdravil (6, 11). V Angliji so ugotovili, da NUZ na letni ravni zahtevajo 4 % posteljnih zmogljivosti bolnišnic in povzročijo do 706 milijonov funtov stroškov (8). Tako v Angliji kot v ZDA umre več ljudi zaradi NUZ kot v prometnih nesrečah. Podobne rezultate navajajo raziskovalci iz Avstralije, Danske in Norveške (12–14). V Nemčiji porabijo za stroške bolnišnične obravnave, ki so posledica NUZ, 350 do 400 milijonov EUR (15, 16).

Raziskave, narejene v Sloveniji, potrjujejo od 3- do 6-odstotno stopnjo hospitalizacije zaradi NUZ. Med najpogosteje navajanimi zdravili, ki so vzrok neželenega učinka, so: blokatorji adrenergičnih receptorjev beta, digoksin, diuretiki, nesteroidni antirevmatiki, acetilsalicilna kislina, klopidogrel in tamoksifen (17). Raziskava, opravljena v Sloveniji,



Graf 1: Poročanje o neželenih učinkih zdravil v Sloveniji
Graph 1: Reporting of adverse drug reactions in Slovenia

Preglednica 1: Klasifikacija NUZ, prirejeno po (3)

Table 1: Classification of ADRs, adapted from (3)

Tip reakcije	Ang.oznaka	Značilnosti	Primeri	Ukrepanje
A: odvisna od odmerka	<i>augmented</i>	<ul style="list-style-type: none"> • pogoste • povečajo terapevtski učinek ob običajnih odmerkih • predvidljive • nizka smrtnost 	<ul style="list-style-type: none"> • hipotonija pri antihipertenzivih • hipoglikemija pri inzulinu 	<ul style="list-style-type: none"> • prilagoditev odmerka • upoštevati sočasno terapijo
B: od odmerka neodvisna	<i>bizarre</i>	<ul style="list-style-type: none"> • redke • neodvisne od farmakološke učinkovitosti zdravila • nepredvidljive • visoka smrtnost 	<ul style="list-style-type: none"> • imunske reakcije: preobčutljivost na penicilin • idiosinkratične reakcije 	<ul style="list-style-type: none"> • takoj prekiniti z zdravilom in ga nikoli več uvesti
C: odvisna od odmerka in časa trajanja terapije	<i>chronic</i>	<ul style="list-style-type: none"> • redke • v odvisnosti od kumulativnega odmerka zdravila 	<ul style="list-style-type: none"> • hipokaliemija pri odvajalnih 	<ul style="list-style-type: none"> • prekinitvev terapije ali počasno reduciranje zdravila
D: odvisna od časa trajanja zdravljenja	<i>delayed</i>	<ul style="list-style-type: none"> • redke • običajno odvisne od odmerka • nastopijo nekaj časa po začetku uporabe 	<ul style="list-style-type: none"> • teratogeneza • karcinogeneza • tardivna diskinezija 	<ul style="list-style-type: none"> • običajno majhne intervencijske možnosti
E: konec terapije	<i>end of use</i>	<ul style="list-style-type: none"> • redke • običajno nastopijo kmalu po prekinitvi terapije 	<ul style="list-style-type: none"> • ukinitvev opiatov 	<ul style="list-style-type: none"> • ponovna uvedba in počasno ukinitje
F: nepričakovana neučinkovitost terapije	<i>failure</i>	<ul style="list-style-type: none"> • pogoste • odvisne od odmerka • neredko posledica interakcij med zdravili 	<ul style="list-style-type: none"> • neučinkovitost kontraceptivov 	<ul style="list-style-type: none"> • zvišati odmere • upoštevaj sočasno uporabo zdravil

izpostavlja, da ima polovica bolnikov ob sprejemu v bolnišnico predpisana zdravila, ki imajo veliko možnost škodljive medsebojne interakcije, a ob odpustu iz bolnišnice je takih še vedno dve tretjini bolnikov (18).

1.3 SISTEM OBVEZNE PRIJAVE NEŽELENIH UČINKOV ZDRAVIL

Sistem obvezne prijave neželenih učinkov zdravil, ki so v klasifikaciji bolezni ICD-10, kot zunanji vzrok bolezni, označene s kodami Y40-59, je v Sloveniji vzpostavljen od leta 2004, a ga žal kljub prepoznanim neželenim učinkom in posledičnim sprejemi v bolnišnico redko uporabljamo (18). Podatki o prijavah NUZ v Sloveniji so predstavljeni na grafu 1. Za leto 2014 so podatki sicer še v obdelavi, a je bilo pre-

jetih 1181 poročil. V prvem polletju leta 2015 je bilo v sistem poslanih 714 poročil (19). Podobne izkušnje s prijavi v sistem imajo tudi v drugih državah, kjer zdravniki zelo redko prijavijo NUZ (20–24). Med pogostimi razlogi za neprijavljanje neželenih učinkov zdravil navajajo, da gre za že znane neželene učinke zdravila, da so neželeni učinki preveč banalni, da je nejasna vzročna povezava z jemanjem zdravila, ter nepoznavanje sistema prijave neželenega učinka in nepoznavanje kriterijev za prijavo (24).



2 VLOGA ZDRAVNIKA DRUŽINSKE MEDICINE

Predpisovanje zdravil na recept v Sloveniji spremlja Nacionalni inštitut za javno zdravje (NIJZ). Po podatkih iz leta 2011 so v tem letu v Sloveniji predpisali 16,7 milijonov receptov v skupni vrednosti 470 milijonov EUR. Vsak prebivalec Slovenije je v tem letu dobil 8,15 recepta s povprečno vrednostjo 229 EUR (25). Največ zdravil predpišemo zdravniki družinske medicine, kar seveda povečuje našo odgovornost za ustrezno izbiro, predpis in prepoznavanje morebitnih NUZ (26). Pa vendar to ni vedno enostavno, četudi so na razpolago navodila, smernice in v nekaterih primerih pomoč kliničnega farmacevta. NUZ se lahko pojavljajo v vseh starostnih skupinah, a so pogostejši pri starejših in polimorbidnih bolnikih, ki običajno uporabljajo več kot 5 zdravilnih učinkovin na dan. Ti bolniki imajo običajno dve ali več kroničnih bolezni, so pogosti obiskovalci ambulant in predstavljajo glavnino dela v ambulanti zdravnika družinske medicine (27).

2.1 POSTOPEK PREDPISOVANJA ZDRAVIL V AMBULANTI ZDRAVNIKA DRUŽINSKE MEDICINE

Skoraj 60 % konzultacij v ambulanti zdravnika družinske medicine se konča s predpisom zdravila. Na predpisovanje zdravil vpliva več dejavnikov, ki so odvisni tako od zdravnika kot tudi od pričakovanj bolnika (28). V idealnih razmerah naj bi predpis zdravila v ambulanti potekal po naslednjih korakih (29):

1. Anamneza in klinični pregled naj vključujeta trenutne in obstoječe težave bolnika (preveriti predhodno predpisana zdravila, alergije, antikoagulantno terapijo, laboratorijske parametre za določitev ledvične in jetrne funkcije), njegova pričakovanja in terapevtske cilje.
2. Obsežna anamneza glede uporabe zdravil, prehranskih dopolnil, zdravil rastlinskega izvora in alternativnih oblik terapije.
3. Določitev terapevtskih ciljev v soglasju z bolnikovimi pričakovanji.
4. Oblikovanje predloga predpisa terapije (brez predpisa, uvedba novega zdravila, sprememba obstoječe terapije, nadaljevanje obstoječe terapije, zaključitev terapije, postavljanje novih prioritet glede na zdravstveno stanje bolnika).
5. Pogovor z bolnikom glede že obstoječe terapije in oblikovanje preglednice, ki vsebuje vsa uporabljena zdravila in režim jemanja predpisane terapije.
6. Predpis recepta z natančnim navodilom za bolnika (odmerka zdravila, način jemanja zdravila, časovni interval).
7. Nadzor jemanja zdravil ter adherence bolnika do dogovorjene oblike terapije. Ob tem moramo biti pozorni tudi na morebiten pojav NUZ in ustrezno ukrepati.

Natančnost dobljenih podatkov je odvisna od časa, ki ga imamo na razpolago, komunikacijskih veščin in medsebojnega zaupanja med bolnikom in zdravnikom. Tako bolniki kot tudi zdravniki neredko pozabljamo na »nedolžne« izdelke rastlinskega izvora in izdelke kozmetične industrije (npr. izdelke proti staranju, t. i. anti-aging), ki lahko sodelujejo pri nastanku resnih NUZ zaradi interakcij s predpisanim zdravilom.

2.2 KAKO PREPOZNATI MOREBITNE NEVARNOSTI POLIFARMAKOTERAPIJE?

Staranje populacije, polimorbidnost in pogosto tudi potrošniška miselnost, ki si počasi utira pot tudi v medicino, predstavljajo veliko tveganje za nastanek polifarmakoterapije (3–7, 27). Ob tem mora zdravnik v ambulanti ob predpisu zdravila upoštevati še številne dodatne dejavnike, kot so: prilagajanje odmerka starosti in telesni masi bolnika; upoštevane morebitne okvare ledvične in jetrne funkcije; katera zdravila so tvegana v starosti; kaj je potrebno vedeti ob predpisovanju zdravil nosečnicam, otrokom in odvisnikom; kako preprečimo morebitne zaplete ob predpisu dodatnega zdravila zaradi akutnega problema pri polimorbidnem bolniku (npr. antibiotiki in kontraceptivi, antibiotiki in anti-koagulantni, analgetiki in antikoagulantni, analgetiki in antidepresivi) – to so pogosta vprašanja, ki nam pomagajo pri ustrezni izbiri zdravila. Ne nazadnje je pomembno poznati orodja, ki v ambulanti lahko pomagajo prepoznati interakcije med zdravili ter bolnike pravočasno naročiti na kontrolo, da morebitne NUZ dovolj zgodaj prepoznamo in učinkovito ukrepamo. Nekaj teh orodij je sicer dostopnih na internetu, žal pa v ambulantah pogosto manjka računalniški program, ki bi ob predpisu novega zdravila pri bolniku takoj opozoril na neustrezno izbiro v kombinaciji z obstoječo terapijo.

2.3 NA KAJ MORAMO BITI POZORNI, DA HITREJE PREPOZNAMO NEŽELENI UČINEK ZDRAVILA?

Potrebno je predvideti NUZ ob ukinitvi terapije (npr. abstinenčni sindrom ob ukinitvi opiatov) in prepoznati NUZ čim prej ob uvedbi nove terapije (npr. bolečine v mišicah pri statinih, okvare jeter pri imunomodulatornih zdravilih, kognitivne motnje pri opioidnih analgetikih) z opazovanjem bolnika in vrednotenjem vseh anamnestičnih podatkov, čeprav se zdijo nepomembni in neznačilni. Težave lahko predstavlja tudi ločevanje stranskih učinkov od znakov bolezni (npr. antiholinergiki, predpisani za zdravljenje inkontinence, lahko vplivajo na zmedenost pri dementnih). Poznali naj bi morebitna prehranska dopolnila in zdravila rastlinskega izvora, ki jih bolnik jemlje, saj lahko vodijo do pomembnih reakcij z novo uvedenim zdravilom. Zanimiv primer za škodljivo reakcijo z zdravilom je sok grenivke, ki lahko inhibira izoenzim CYP 3A4. Tako lahko ob sočasni terapiji z verapamilom, katerega metabolizem poteka s pomočjo tega izoenzima, pride do povečanja koncentracije verapamila v krvi (30).

2.4 PRISTOPI ZA ZMANJŠEVANJE POLIFARMAKOTERAPIJE IN NEŽELENIH UČINKOV ZDRAVIL

V dogovoru s pacientom ali njegovimi svojci lahko postavimo individualne prioritete zdravljenja. Vsaj enkrat letno je potrebno preveriti vso terapijo in jo prilagoditi obstoječemu zdravstvenemu stanju bolnika. Nadaljevanje zdravljenja po odpustu iz bolnišnice je potrebno prilagoditi potrebam in možnostim bolnika, ne le slepo slediti navodilom. Neredko se zgodi, da kljub številnim zdravilom bolnika nezadostno zdravimo, da je raba zdravil premajhna oziroma ne upoštevamo vseh težav bolnika. Tako so v eni izmed raziskav ugotovili, da je v skladu s smernicami pri 30 % geriatričnih bolnikov prisotna premajhna raba zdravil, kar je posebej izrazito pri tistih, ki potrebujejo več kot 5 zdravil na dan, kjer se odstotek premajhne rabe dvigne na 43 % (31). Tako bolniki kljub znanemu učinku opiatov, da povzročajo zaprtje, pogosto niso deležni sočasnega zdravljenja z odvajali. Neredko so kontrole elektrolitov in substitucija kalija ob uporabi diuretikov nezadostne. O težavah pri predpisovanju zdravil pri starostnikih, ki živijo v domovih za starejše, govorijo tudi raziskave, opravljene v Sloveniji, kjer so avtorji posebej izpostavili neustrezne kombinacije zdravil ter težave pri predpisovanju antibiotikov in psihotropnih zdravil (32–34).

Izzivi za delo v ambulantah v prihodnosti so zagotovo v ustrezni motivaciji bolnikov za dodatne nefarmakološke načine terapije, v individualnem prepoznavanju morebitnih NUZ in doseganju medsebojnega terapevtskega dogovora za ukinjanje nepotrebnih zdravil v želji za boljšo oskrbo bolnikov (35).

3 PRIMER BOLNIKA

72-letna bolnica z znanim benignim tumorjem možganov, ki se 20 let zdravi zaradi arterijske hipertenzije, je imela ob epizodi atrijske fibrilacije še znake tranzitornice ishemične atake (TIA). Ob terapiji z amlodipinom in varfarinom so vrednosti krvnega tlaka in INR v terapevtskem območju. Indeks telesne mase (TM) je 28, drugih dejavnikov tveganja za kronične nenalezljive bolezni nima. Občasno opaža lažje kognitivne motnje, predvsem pozabljanje. Test risanja ure in kratek preizkus spoznavnih sposobnosti (KPSS) sta v mejah normale.

V našo ambulanto pride zaradi občasnih glavobolov, ki jih opaža zadnjih nekaj mesecev. Kontrolna magnetna resonanca (MR) možganov ne pokaže sprememb velikosti in konzistence tumorja. Ob obstoječi terapiji se odločimo za predpis kombinacije tramadola in paracetamola. Bolnica dobi navodila glede jemanja zdravila, opozorimo jo na možnost vrtoglavice in slabosti, ki sta lahko pričakovana neželeni učinka zdravila, in da ob uporabi ne sme voziti avtomobila. Za kontrolo jo naročimo čez 14 dni oziroma po potrebi prej.

Gospa ob kontroli pove, da glavobolov nima več, ni opazila slabosti niti vrtoglavice. Omeni pa, da opaža večje težave s spominom, pripoveduje o morečih sanjah, strahu ter občutku, da je zadnje dni nekako drugačna in čudna. Zaradi objektivizacije stanja ponovimo test risanja ure, ki je tokrat evidentno patološki. Na KPSS doseže 24/30 točk. Po izčrpnih anamnezi ugotovimo, da se je poslabšanje kognitivnih funkcij pojavilo ob začetku jemanja kombiniranega analgetika, zato ga kljub učinkovitemu analgetičnemu učinku v dogovoru z bolnico ukinemo. Gospo naročimo na kontrolo čez 14 dni, kot analgetik predpišemo paracetamol v večjem odmerku.

Ob naslednjem pregledu je gospa vidno zadovoljna, saj so izginile moreče sanje, težave s spominom so se izboljšale in ne poroča več o strahu. Test risanja ure je spet v mejah normale, na KPSS pa doseže 26/30 točk.

4 ORODJE ZA POMOČ PRI PREDPISOVANJU ZDRAVIL

Predpisovanje zdravil je sestavni del zdravstvene oskrbe bolnikov in zajema odločanje o potrebnosti, ustreznosti in primernosti določene možnosti zdravljenja ter izvedbo postopkov, ki omogočijo učinek zdravljenja (35). Žal v večini naših ambulant nimamo računalniških programov, ki bi omogočali dobro podporo pri odločanju o izbiri ustreznega zdravila za našega bolnika. Veliko bolje so s takšnimi računalniškimi sistemi opremljene lekarne. Uporabno orodje za delo v ambulanti predstavlja model MAI (*Medication Appropriateness Index*), ki v korakih svetuje sprotno analizo lastnega dela in stalen nadzor nad predpisovanjem zdravil v ambulanti ter je predstavljen na grafu 2 (36).

Med dodatnimi ukrepi, ki pripomorejo k varnejšemu predpisovanju zdravil so: natančna anamneza; dosledno upoštevanje pravil predpisovanja zdravil; motivacija bolnika za odgovorno in kritično uporabo zdravil, prehranskih dopolnil, zdravil rastlinskega izvora in drugih alternativnih oblik zdravil; ocena potrebnosti in koristnosti predvidene terapije; prilagajanje terapije obstoječemu zdravstvenemu stanju bolnika in spremljanje morebitnih NUZ, ki se jim



Graf 2: Predstavitev modela MAI
Graph 2: Presentation of MAI

občasno ne moremo popolnoma izogniti (onkološka terapija in vpliv na srčno mišico).

5 ZAKLJUČEK

NUZ predstavljajo kompleksno področje, ki zahteva sprotno izobraževanje zdravstvenih delavcev in bolnikov v želji za zagotavljanje visoke ravni standardov varnosti bolnika ob predpisovanju različnih zdravil. Žal vseh učinkov zdravil zaradi relativno kratkega časa opazovanja zdravil pred pridobitvijo dovoljenja za promet z zdravilom ni možno predvideti. Težko je tudi objektivno vrednotiti izsledke raziskav, ki jih opravljajo farmacevtske družbe, saj so iz teh raziskav pogosto izključeni polimorbidni bolniki, starejši, nosečnice in otroci, tako da so le redko na razpolago podatki o farmakovigilanci zdravila v teh skupinah, ki zelo pogosto predstavljajo uporabnike zdravil, kjer zaznamo največ NUZ. Pozorni moramo biti tudi na individualne razlike med uporabniki zdravil ter medsebojne interakcije med zdravili. Dobro medsebojno sodelovanje vseh deležnikov, ki so vključeni v obravnavo bolnika, je s tega stališča nujno potrebno. Izmenjava informacij in nadzor bolnikove adherence pri izvajanju terapije pa je naloga vseh, ki se srečujemo ob skupnem bolniku.

6 LITERATURA

1. WHO: *International Drug Monitoring. The role of the hospital. Report of a WHO meeting. World Health Organ Tech Rep Ser* 1969; 425: 1–24.
2. WHO: *WHO technical report 498. 1972. Dostop 15. avgust 2015 na: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/40968/1/WHO_TRS_498.pdf*
3. Edwards IR, Aronson JK. *Adverse drug reactions: definitions, diagnosis and management. Lancet* 2000; 356: 1255–1259.
4. AVP – *Sonderheft der arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Pharmakovigilanz. <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/A-Z/PDF/Pharmakovigilanz.pdf>. Dostop: 15-08-2015.*
5. Thurmann PA, Schmitt K. *Erfassung und Bewertung unerwünschter Arzneimittelwirkungen. Med Klin* 1998; 279: 687–692.
6. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. *Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. JAMA* 1998; 279: 1200–1205.

7. Moore N, Lecointre D, Noblet C et al. Frequency and cost of serious adverse drug reactions in a department of general medicine. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 45: 301–308.
8. Pirmohamed M, James S, Meakin S et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18820 patients. *BMJ* 2004; 329: 15–19.
9. Brvar M, Fokter N, Bunc M et al. The frequency of adverse drug reactions related admissions according to method of detection, admission urgency and medical department specialty. *BMC Clin Pharmacol* 2009; 9: 8.
10. Dormann H, Neubert A, Criegee-Rieck M et al. Readmission and adverse drug reaction in internal medicine: the economic impact. *J Int Med* 2004; 255: 653–663.
11. Kvasz M, Allen IE, Gordon MJ et al. Adverse drug reaction in hospitalized patients: A critique of meta-analysis. *Med Gen Med* 2000; 2: E3.
12. Zinn C. 14.000 preventable deaths in Australian hospitals. *BMJ* 1995; 310: 1487.
13. Schioler T, Lipczak H, Pedersen BL et al. Incidence of adverse events in hospitals. A retrospective study of medical records. *Ugeskr Laeger* 2001; 163: 5370–5378.
14. Ebbesen J, Buajordet I, Erikssen J et al. Drug-related deaths in a department of internal medicine. *Arch Intern Med* 2001; 161: 2317–2323.
15. Schneeweiss S, Hasford J, Gottler M et al. Admissions caused by adverse drug events to internal medicine and emergency departments in hospitals: a longitudinal population-based study. *Eur J Clin Pharmacol* 2002; 58: 285–291.
16. Gottler M, Schneeweiss S, Hasford J. Adverse drug reactions monitoring – cost and benefit considerations part II: cost and preventability of adverse drug reactions leading to hospital admission. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1997; 6: 79–90.
17. Brvar M, Slana M, Mozina H et al. Adverse drug reactions as a cause of admission to a medical emergency department. *Zdrav V* 2010; 79(4): 330–338.
18. Fokter Dovnik N, Mozina M, Brvar M. Potential drug-drug interactions and admissions due to drug-drug interactions in patients treated in medical departments. *WKW* 2010; 122: 81–88.
19. JAZMP. Poročanje o neželenih učinkih zdravil. <http://www.jazmp.si>. Dostop: 13-07-2015.
20. Skjeldestad FE, Amundsen T, Hoibraaten E. Reporting of adverse drug reactions to the Norwegian drug control agency. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2000; 120: 336–338.
21. Martin RM, Kapoor KV, Wilton LV et al. Underreporting of suspected adverse drug reactions to newly marketed (“black triangle”) drugs in general practice: observational study. *BMJ* 1998; 317: 119–120.
22. Begaud B, Martin K, Haramburu F et al. Rates of spontaneous reporting of adverse drug reactions in France. *JAMA* 2002; 288: 1588.
23. Hasford J, Gottler M, Munter K-H et al. Physicians knowledge and attitudes regarding the spontaneous reporting system for adverse drug reactions. *J Clin Epidemiol* 2002; 55: 945–950.
24. Williams D, Feely J. Underreporting of adverse drug reactions: attitudes of Irish doctors. *Ir J Med Sci* 1999; 168: 257–261.
25. NIJZ. Poraba ambulantno predpisanih zdravil v Sloveniji 2013. <http://www.nijz.si>. Dostop: 11-07-2015.
26. Petek Šter M, Kersnik J. Predpisovanje zdravil v splošnih ambulantah v Sloveniji. *Recept* 2006; 4: 41–43.
27. Drenth-van-Maanen AC, van Marum RJ, Knol W et al. Prescribing optimization method for improving prescribing in elderly patients receiving polypharmacy. *Drug Aging* 2009; 26(8): 687–701.
28. Tušek-Bunc K, Klemenc-Ketiš Z, Petek Šter M et al. Predictors of high prescribing rates in family practice during actual consultation : a cross-sectional study from Slovenia. *Collegium antropologicum* 2014; 38: 841-845. <http://www.collantropol.hr/antropo/article/view/718>.
29. Brain KT, Holmes HM, Beers M et al. Discontinuing Medications: A Novel Approach for Revising the Prescribing Stage of the Medication-Use Process. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56: 1946–1952.
30. Hanley MJ, Cancalon P, Widmer WW et al. The effect of grapefruit juice on drug disposition. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2011; 7: 267–286.
31. Kuijpers MA, Van Marun RJ, Egberts ACG et al. Relationship between polypharmacy and under prescribing. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 65(1): 130–136.
32. Petek Šter M, Cedilnik-Gorup E, Klančič D. Polifarmacija in neprimerno predpisovanje zdravil pri starostnikih v domovih starejših občanov. *Zdrav Vest* 2009; 5: 231–240.
33. Kolšek M, Petek Šter M. Vloga zdravnika družinske medicine pri obravnavi okužb v domovih starejših občanov. V: Beović B, Strle F, Tomažič J. Okužbe pri starostnikih: novosti. Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, 2010: 125–135.
34. Petek Šter M, Cedilnik-Gorup E. Psychotropic medication use among elderly nursing home residents in Slovenia : cross-sectional study. *Croatian medical journal* 2011; 52: 16–24.
35. Kravos A, Petek Šter M, Petek D et al. Medikalizacija pri kroničnih bolnikih. V: Klemenc-Ketiš Z. Medikalizacija: učno gradivo za 26. učne delavnice za zdravnike družinske medicine. Zavod za razvoj družinske medicine, 2009; 7: 47–64.
36. Hanlon JT, Schmader K, Samsa GP et al. A method for assessing drug therapy appropriateness. *J Clin Epidemiol* 1992; 45: 1045–1051.