

# KATEDRA ZA SOCIALNO FARMACIJO



*Člani Katedre za socialno farmacijo (od leve proti desni): asist. dr. Nanča Čebren Lipovec, doc. dr. Lea Knez, asist. Urška Nabergoj Makovec, doc. dr. Nejc Horvat, prof. dr. Mitja Kos (predstojnik), izr. prof. dr. Igor Locatelli, asist. Ana Kodrič, asist. Janja Jazbar, Marija Babnik Gatej, asist. Špela Žerovnik. Manjka: asist. dr. Andreja Čufar.*

Na Katedri za socialno farmacijo proučujemo vpliv zdravil na sodobnega človeka in družbo v mednarodnem in domačem okolju. Ukvarjamo se z nadzorom zdravil po prihodu na trg oz. v roke bolnika. Pri svojem delu prepletamo naravoslovne in družboslovne metode raziskovanja.

V okviru farmakoepidemiologije spremljamo varnost in učinkovitost zdravil na ravni populacije, s farmakoekonomiko pa osvetlimo stroškovne vidike uporabe zdravil v relaciji do njihovih koristi. Zanima nas vrednotenje storitev farmacevta v lekarni, pri čemer posvečamo posebno pozornost raziskovanju vidika pacienta. S pomočjo rezultatov raziskav pripomoremo h gradnji farmacevtskih storitev. Raziskujemo tudi delovanje zdravstvenega sistema in vlogo pacienta v njem. V tem okviru gradimo in proučujemo storitve, ki jih prinaša sodoben način pristopa k pacientu v obliki eZdravja in mZdravja. Raziskujemo tudi značilnosti domače in mednarodne regulative, ki ureja področje zdravil in farmacevtske stroke. Pri tem tvorno prispevamo k nastajanju nove zakonodaje in uvajanju najvišjih standardov v vsakodnevno prakso.

# IZZIVI NA POTI ZDRAVILA OD PRIHODA NA TRG DO VARNEGA IN UČINKOVITEGA ZDRAVLJENJA PACIENTA

## CHALLENGES ON THE MEDICATION PATHWAY FROM MARKET LAUNCH TO THE SAFE AND EFFECTIVE PATIENT TREATMENT

AVTORJI / AUTHORS:

Asist. dr. Nanča Čebren Lipovec, mag. farm.

Doc. dr. Lea Knez, mag. farm.

Asist. Špela Žerovnik, mag. farm.

Asist. Ana Kodrič, mag. farm.

Asist. Janja Jazbar, mag. farm.

Asist. Urška Nabergoj Makovec, mag. farm.

Doc. dr. Nejc Horvat, mag. farm.

Izr. prof. dr. Igor Locatelli, mag. farm.

Prof. dr. Mitja Kos, mag. farm.

*Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo,  
Katedra za socialno farmacijo,  
Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: mitja.kos@ffa.uni-lj.si

### POVZETEK

Vsako zdravilo pridobi dovoljenje za promet na podlagi pozitivnega razmerja med koristmi in tveganji, ki izhaja iz kliničnih preskušanj. Vendar pa se s tem pot do učinkovitega in varnega zdravljenja pacienta šele prične. Po pridobitvi dovoljenja za promet se začne postopek umeščanja zdravila v zdravstveni sistem. Zdravilo določimo ceno, višino financiranja iz javnih sredstev in morebitne omejitve predpisovanja. Ko je zdravilo umeščeno in prisotno na slovenskem trgu, postane dostopno pacientom. Pogosto pa pacientom niso razumljiva navodila zdravljenja. Poleg tega pacienti še posebno pri kroničnih boleznih izkazujejo slabo sodelovanja pri zdravljenju z zdravili. Pojavljajo se lahko tudi druge težave, povezane z zdravili, kot npr. neželeni učinki ali predpisovanje zdravila ranljivim populacijam, npr. starostnikom. Težave na ravni pacienta naslavlja in razrešuje farmacevtske storitve, kot so pregled uporabe zdravil in farmakoterapijski pregled. Pot zdravila do učinkovitega in varnega zdravljenja je tako polna izzivov, tako na ravni sistema kot pacienta. Na te izzive je osredotočeno raziskovanje Katedre za socialno farmacijo.

### KLJUČNE BESEDE:

dostop do zdravil, pismenost, pregled zdravil, socialna farmacija, sodelovanje, težave, povezane z zdravili, vrednotenje zdravstvenih tehnologij

### ABSTRACT

Each medication receives marketing authorisation based on its proven safety and effectiveness in clinical trials. However, this is just the start of the path to the effective and safe patient treatment. After obtaining a marketing authorisation, the medication goes through the process of market uptake. The medication price is set, the reimbursement from public funds is determined and potential prescribing restrictions are specified. Once the medication is reimbursed and present on the Slovenian market, it becomes available to patients. However, the treatment instructions are often not understandable to patients. Particularly in chronic diseases, patients



show poor adherence in medication therapy. Other medication related problems can also occur, such as side-effects or medication prescribing to different vulnerable populations, e.g. the elderly. Patient-related challenges are addressed and resolved by various pharmacy services, such as medication review and pharmacotherapy review. The path to effective and safe treatment is fraught with challenges, both at the system and patient level. These challenges are the central focus of research in the Chair of Social Pharmacy at the Faculty of Pharmacy, University of Ljubljana.

#### KEY WORDS:

social pharmacy, access to medicines, health technology assesement, drug related problems, literacy, adherence, medication review

## 1 UVOD

Pot zdravila od prihoda na trg do učinkovitega in varnega zdravljenja pacienta je polna izzivov, tako na ravni sistema kot na ravni pacienta. V članku predstavljamo izbrane vsebine na tej poti, ki so tudi del strokovnega in raziskovalnega dela Katedre za socialno farmacijo Fakultete za farmacijo (UL FFA). Za bolj slikovit prikaz vas bomo skoznje popeljali s prikazom primera pacientke.

Gospa Novak, 49 let, ima novo odkritega raka. Za tovrstno obliko raka se je v primerjavi s sedaj razpoložljivimi zdravljenji izkazalo kot bistveno bolj učinkovito zdravilo Novost, vendar še nima dovoljenja za promet. Za zdravilo Novost v Sloveniji ni aktivnih kliničnih raziskav, ki bi gospe omogočile zdravljenje z zdravilom, prav tako ni programov sočutne uporabe (*compassionate use*), s katerimi farmacevtsko podjetje omogoči zdravljenje z zdravilom že med postopkom pridobivanja dovoljenja za promet. Da bo gospa Novak prejela zdravilo, mora počakati, da pridobi dovoljenje za promet preko Evropske agencije za zdravila (EMA) oz. Javne agencije za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP), da Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije (ZZZS) z razvrstitvijo odobri kritje v okviru obveznega zdravstvenega zavarovanja in imetnik dovoljenja za promet zagotovi prisotnost na slovenskem trgu.

## 2 IZZIVI NA RAVNI SISTEMA

### 2.1 DOSTOP PACIENTOV DO ZDRAVIL

Dostop pacientov do zdravil (*patient access*) je opredeljen kot možnost, da pacienti v zdravstvenem sistemu določene države zdravilo lahko prejmejo (1). Po pridobitvi dovoljenja za promet je dostop do zdravila pogojen s postopki umeščanja zdravila v zdravstveni sistem, ki so pogojeni z mehanizmi upravljanja stroškov zdravil, npr. omejitvami predpisovanja, ki so ključni za ohranjanje vzdržnosti zdravstvenega sistema ob vse večjem številu vse dražjih zdravil.

V Sloveniji omogočamo dostop do večine sodobne farmakoterapije in s tem zagotavljamo razpoložljivost zdravila vsem pacientom, ki ga potrebujejo ob hkratni skrbi za vzdržnost sistema. Izzivi pa se pojavljajo v postopkih umeščanja zdravil, ki lahko dostop do teh zdravil zakasnijo oz. omejijo. Na Katedri smo vrednotili dostop pacientov do zdravil za zdravljenje redkih bolezni, zdravil za zdravljenje rakavih bolezni in novih zdravil za zdravljenje sladkorne bolezni (1–3).

Delež zdravil za zdravljenje rakavih bolezni in novejših zdravil za zdravljenje sladkorne bolezni (tj. zaviralci DPP-4, analogi GLP-1, zaviralci SGLT 2, inzulin degludek), ki so dostopna slovenskim pacientom, je primerljiv deležu zdravil, dostopnih pacientom v Nemčiji in Veliki Britaniji. Slednji v evropskem prostoru zagotavljata najhitrejši in najširši dostop do teh zdravil vsem relevantnim pacientom (1, 3). Kljub temu pa je povprečen čas do dostopa do teh zdravil v Sloveniji daljši kot v Nemčiji, na kar močno vpliva drugačen postopek umeščanja zdravil. Nemčija zagotavlja dostop do teh zdravil takoj po registraciji, medtem ko slovenski pacienti dostopajo do zdravil za zdravljenje rakavih bolezni v povprečju 15 mesecev po registraciji (1, 4), do novih zdravil za zdravljenje sladkorne bolezni pa v povprečju slabi 2 leti po registraciji (3). Na področju dostopa do zdravil za zdravljenje redkih bolezni Slovenija prav tako zaostaja za Nemčijo, tako z vidika deleža dostopnih zdravil kot tudi z vidika povprečnega časa do dostopa. Ta znaša 3 mesece za Nemčijo in 15 mesecev za Slovenijo (1, 2). V Sloveniji skoraj vsa zdravila za zdravljenje redkih bolezni in rakavih bolezni financiramo iz obveznega zdravstvenega zavarovanja (5). Kljub temu bi bil čas do dostopa do teh zdravil lahko tudi krajši. Za pacienta je namreč lahko ta čas izjemnega pomena za njegovo zdravje ali celo preživetje.

## 2.2 UMEŠČANJE ZDRAVIL

Po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom mora imetnik dovoljenja za promet ZZZS predložiti vlogo za razvrstitev zdravila na listo. Vlogo pregleda Komisija za razvrščanje zdravil na listo, strokovno neodvisno posvetovalno telo ZZZS, in poda mnenje o razvrstitvi zdravila na listo ter predlaga morebitne omejitve predpisovanja. Temu sledijo pogajanja o ceni zdravila med ZZZS in imetnikom dovoljenja za promet. Pri razvrščanju zdravil na listo uporabljamo nabor meril, ki med drugim vključuje tudi relativno terapevtsko vrednost zdravila in stroškovno učinkovitost. Sistematični pregled z metaanalizo je najpogostejša metoda za vrednotenje relativne terapevtske vrednosti zdravil. Nekaj metaanaliz smo izvedli tudi na Katedri (6, 7). Prav tako smo z različnimi raziskavami vrednotili stroškovno učinkovitost novih zdravstvenih strategij, ki so v zadnjem desetletju korenito spremenile potek zdravljenja z zdravili (npr. novi peroralni antikoagulantni (8)). Pri razvrščanju zdravil na listo pa poleg teh meril uporabljamo še druge vidike, npr. etični vidik, pomembnost zdravila z vidika javnega zdravja, prioritete programov zdravstvenega varstva itd., kar je opredeljeno v Pravilniku o razvrščanju zdravil na listo (9). Trenutna uporaba meril ne omogoča nujno transparentnih in ponovljivih odločitev, kar lahko v prihodnje predstavlja izziv z vidika dostopa pacientov do zdravil (10). V raziskavi, v okviru katere smo vrednotili trenutni nabor meril za razvrščanje, so predstavniki ključnih deležnikov v zdravstvenem sistemu izpostavili, da bi bilo pri vrednotenju smiselno upoštevati širši nabor meril. Merila za vsa zdravila bi morala biti enaka, vendar bi jih bilo potrebno pri vrednotenju določenih zdravil, npr. zdravil za zdravljenje redkih bolezni, kvantitativno utežiti drugače kot v primeru drugih zdravil (10).

## 2.3 CENE ZDRAVIL IN DOPLAČILA

Upravljanje s cenami zdravil ima izjemen pomen pri ohranjanju vzdržnosti zdravstvenega sistema in omogoča umeščanje novih (inovativnih) zdravil v sistem, kar je še posebej pomembno zaradi vedno večjega števila dragih zdravil. Cene zdravil v Sloveniji in večini drugih evropskih držav določajo na podlagi sistema zunanje primerjave cen zdravil z upoštevanjem cen v referenčnih državah. Referenčne države za Slovenijo so Avstrija, Francija in Nemčija (11). Iz tega izhaja najvišja dovoljena cena, ki pa v večini primerov ne predstavlja dejanske cene, temveč le izhodišče za nadaljnje oblikovanje cene zdravila (11). Dogovorjeno ceno zdravila oblikujejo na podlagi dogovora med ZZZS in imet-

nikom dovoljenja za promet o neposrednem znižanju najvišje dovoljene cene. V sklopu pogajanj lahko določijo dodatne popuste na ceno zdravila, rabate in druge vrste dogovorov o znižanju cene zdravila (11, 12). Posledično dejanska cena zdravila ni javno objavljena, kar sicer vodi v netransparentnost cen zdravil, vendar pa pacientom omogoča dostop do zdravil, ki bi jih proizvajalci v nasprotnem primeru zaradi sistema zunanje primerjave cen najverjetneje umaknili s trga (11, 12). Netransparentnost cen zdravil ni težava le v Sloveniji, temveč tudi v drugih evropskih državah. Raziskav, ki poročajo o dejanskih cenah, je zelo malo, še manj pa je takih, ki vrednotijo razliko med javno objavljenimi in dejanskimi cenami zdravil. Večina evropskih držav sicer ima javno objavljene podatke o cenah zdravil, vendar so le-te nerealne zaradi velikega števila različnih zaupnih dogovorov o cenah, dejanske cene pa pogosto niso dostopne (13).

Slovenija je poleg ukrepov za neposredno zniževanje cen uvedla tudi druge sisteme za upravljanje stroškov za zdravila. V letu 2003 je uvedla sistem najvišjih priznanih vrednosti za medsebojno zamenljiva zdravila. Sistem najvišjih priznanih vrednosti so v letu 2013 razširili tudi na terapevtske skupine zdravil (12, 14). Oba sistema sta povezana z zmanjšanjem izdatkov za zdravila v slovenskem zdravstvenem sistemu (15, 16). Sistem medsebojno zamenljivih zdravil je v obdobju med januarjem 2012 in decembrom 2013 v povprečju prispeval k 45-odstotnem znižanju najvišjih priznanih vrednosti in 20-odstotnem znižanju izdatkov za zdravila, vključena v sistem medsebojno zamenljivih zdravil (5). Uvedba sistema terapevtskih skupin zdravil je bila povezana s takojšnjim prihrankom, in sicer s 45-odstotnim znižanjem izdatkov za zdravila za zniževanje holesterola, 25-odstotnim znižanjem izdatkov za zaviralce angiotenzin konvertaze (ACE) in 10-odstotnim znižanjem izdatkov za zaviralce protonske črpalke. Uvedba sistemov medsebojno zamenljivih zdravil in terapevtskih skupin zdravil torej prinaša finančne koristi, vendar lahko hkrati predstavlja breme za paciente. Večina pacientov je pripravljena doplačati zdravljenje z obstoječim zdravilom; za to so pripravljeni prispevati povprečno okrog 10 EUR za trimesečno zdravljenje (17). Trenutno je v Sloveniji implementiranih 15 terapevtskih skupin zdravil (18), ob čemer se lahko vprašamo, kaj bi tak izdatek pomenil za paciente, ki hkrati jemljejo več zdravil iz različnih terapevtskih skupin zdravil, in kako bi to vplivalo npr. na njihovo sodelovanje. Vendar pa podatki pri pacientih s hipertenzijo kažejo, da uvedba terapevtskih skupin zdravil ne vodi v slabši nadzor bolezni, temveč je celo povezana z boljšim sodelovanjem pri zdravljenju z zdravili (19).



# 3 IZZIVI NA RAVNI PACIENTA

Gospa Novak po več kot letu dni od začetka postopka za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom in po dodatnem letu od pridobitve dovoljenja za promet in njegove razvrstitve v Sloveniji prejme zdravilo Novost in prične z zdravljenjem. Njeno stanje se kmalu izboljša in je ponovno delovno aktivna. Gospa potoži zaradi vsakodnevnega odvajanja tekočega blata, ki jo ovira v službenem času. Zato včasih izpusti odmerke zdravila. Gospe so ob uvedbi zdravljenja sicer svetovali, kako naj ukrepa ob pojavu teh neželenih učinkov, vendar si gospa v množici novih informacij tega ni zapomnila oz. ukrepov ni razumela.

## 3.1 ZDRAVSTVENA PISMENOST

Zdravilo je lahko prestalo vse izzive na ravni sistema, je umeščeno in s tem pacientu dostopno, vendar se bo polni učinek zdravljenja izrazil le, če bo pacient ustrezno jemal zdravilo. Zdravstvene informacije, povezane z zdravjem in zdravili, so danes sicer enostavno dostopne širši množici ljudi, a so pogosto zastavljene preveč zahtevno, zaradi česar so splošni populaciji mnogokrat nerazumljive, hkrati pa ljudje pogosto nimajo ustrezne podlage za njihovo kritično presojo (20). Zdravstveni delavci se tako vsakodnevno srečujejo s situacijami, ko ljudje ne razumejo navodil, posredovanih s strani zdravnika ali drugega zdravstvenega delavca, kar lahko vodi v neustrezno sodelovanje pri zdravljenju in druge možne zaplete (21). V takih okoliščinah postaja vse pomembnejši koncept zdravstvene pismenosti. Obstaja več definicij zdravstvene pismenosti, vendar nobena ni splošno sprejeta. Vsem definicijam je skupno to, da zdravstveno pismenost obravnavajo kot več med seboj povezanih sposobnosti, ki jih posameznik potrebuje in uporablja v zdravstvenem sistemu z namenom, da sprejema pravilne in koristne odločitve, povezane s svojim zdravjem. Zdravstveno manj pismeni pacienti pogosto izkazujejo manjše znanje o boleznih in terapiji, bolj tvegan življenjski slog, slabše sodelovanje v preventivnih aktivnostih (npr. presejalni programi, cepljenja), kasnejši vstop v proces zdravstvene oskrbe ter slabše sodelovanje pri zdravljenju (22). To se odraža v slabšem zdravstvenem stanju, številčnejših in daljših hospitalizacijah ter povečani umrljivosti kot tudi višjih stroških zdravljenja (22).

Merjenje zdravstvene pismenosti pomaga pri razvoju in zagotavljanju storitev, ki so dostopne in prilagojene pred-

vsem osebam z nizko zdravstveno pismenostjo. Zato so se raziskovalci usmerili tudi v iskanje primernega instrumenta za njeno merjenje. Na Katedri smo razvili vprašalnik, ki preverja funkcionalno zdravstveno pismenost, povezano z zdravili, v Sloveniji in ga uporabili pri slovenski odrasli populaciji. Slednja je izkazovala visok nivo funkcionalne zdravstvene pismenosti, pri čemer so imeli pacienti največ težav z razumevanjem informacij v daljših besedilih, ki so zahtevala računske spretnosti. Posebej ranljiva skupina s tega vidika so bili starejši z nižjim dohodkom in slabšim zdravstvenim stanjem (23), kar moramo nujno upoštevati pri načrtovanju in izvajanju farmacevtskih storitev.

## 3.2 SODELOVANJE PRI ZDRAVLJENJU Z ZDRAVILI

Zdravstvena pismenost je zgolj eden od razlogov za slabše sodelovanje pacientov pri zdravljenju z zdravili. Posebno pri kroničnih boleznih, ki običajno zahtevajo dolgotrajno jemanje zdravil, se polni učinek zdravljenja pogosto ne izrazi, saj približno polovica pacientov svojih zdravil ne jemlje skladno s predhodnim dogovorom z zdravstvenimi delavci (24, 25). Raziskave, opravljene na Katedri, kažejo, da pri terapiji dobro sodeluje le polovica pacientov, ki imajo bodisi hipertenzijo (19), astmo in kronično obstruktivno pljučno bolezen (26, 27), ter pacientov, ki so jim uvedli zdravljenje z antilipemiki (28). Sodelovanje se pričakovano še poslabša pri bolnikih s polifarmakoterapijo; pri slednjem dobro sodeluje zgolj tretjina pacientov (29).

Ugotavljanje sodelovanja pri pacientih predstavlja precejšnji izziv. Neposredne metode, kot je merjenje plazemskih koncentracij, so objektivne in praviloma dajejo točnejše rezultate, vendar pa so povezane z visokimi stroški, zahtevne za izvedbo ter obremenjujoče za paciente. Zato pogosteje uporabljamo posredne metode, kot je ocenjevanje kliničnega odziva, štetje tablet ali uporaba vprašalnikov (24). Slednji predstavljajo dober način za vrednotenje sodelovanja tako v raziskavah kot tudi v praksi, vendar pa so zanesljivi in veljavni le, če so ustrezno validirani. V raziskavi Katedre smo pri pacientih z astmo potrdili kriterijsko veljavnost enega najpogosteje uporabljenih vprašalnikov za vrednotenje sodelovanja, *Morisky Medication Adherence Scale* z 8 postavkami, in ga s tem potrdili kot ustreznega za uporabo v klinični praksi (26).

Pacienti z dobrim sodelovanjem imajo skoraj dvakrat večje obete za urejeno astmo v primerjavi s pacienti s srednjo stopnjo sodelovanja, ti pa skoraj dvakrat večje obete za urejeno astmo kot pacienti s slabo stopnjo sodelovanja (26). Zagotavljanje ustreznega sodelovanja pri zdravljenju

pri pacientih je zato ključni vidik za doseganje optimalnih zdravstvenih izidov. V ta namen sta pomembna načrtovanje in izvajanje učinkovitih intervencij za izboljšanje sodelovanja pri zdravljenju, npr. tehnične intervencije z namenom poenostavitve režima odmerjanja zdravil ali opominjanja pacientov. Kot najučinkovitejše veljajo kompleksne intervencije, ki združujejo več različnih strategij. Za doseganje čim večje uspešnosti intervencij je ključnega pomena ustrezna prepoznavna nesodelovanja in njegovih vzrokov ter prilaganje intervencij individualnim pacientom (30), k čemur lahko pomembno prispevamo tudi farmacevti s storitvami lekarniške dejavnosti.

### 3.3 TVEGANJE ZA NEŽELENE DOGODKE

Tveganje za neželene dogodke je potrebno oceniti pri posameznem pacientu. Randomizirane kontrolirane klinične raziskave ostajajo standard pri dokazovanju učinkovitosti in varnosti zdravil, vendar ne odražajo nujno učinkovitosti in varnosti v širši populaciji. Omejene so npr. na skrbno izbrane populacije pacientov, poleg tega klinične raziskave tudi ne vključujejo številnih ranljivih populacij, npr. otrok in starostnikov. Posebej starostniki so trenutno zelo izpostavljena populacija, ki se sooča s številnimi farmakoterapijskimi izzivi, od potencialno neprimerne predpisovanja (31), antiholinergičnega in sedativnega bremena (32) do potencialnih interakcij med zdravili (33). Te izzive smo zaznali tudi na populaciji slovenskih starostnikov (31, 33). Vsak deseti Slovenec in vsak četrti starostnik je izpostavljen klinično pomembnim potencialnim interakcijam med zdravili. Če privzamemo konzervativno oceno iz literature, da se približno 1 % potencialnih interakcij klinično izrazi, potem približno 1800 Slovencev letno doživi neželeni dogodek zaradi interakcije med zdravili (33). Informacije o ranljivih populacijah torej lahko pridobimo s pomočjo opazovalnih farmakoepidemioloških raziskav na velikih populacijah oseb in s tem pomembno prispevamo k celoviti sliki o uporabi ter želenih in neželenih učinkih zdravil v realnem okolju (34). T. i. *real world data* predstavljajo bogato zbirko podatkov, ki lahko v prihodnosti pomembno doprinese k optimizaciji farmakoterapije v korist pacientov in zdravstvenega sistema. Z razvojem tehnologije in velikih baz podatkov nam farmakoepidemiologija danes omogoča raziskave zelo velikih populacij, tudi več milijonov oseb, in s tem na primer boljše razumevanje neželenih učinkov in proučevanje zelo redkih neželenih učinkov. Raziskujemo lahko tudi dolga časovna obdobja, na primer učinke zdravil po več letih ali celo desetletjih uporabe. Na Katedri med drugim raziskujemo dolgoročne srčno-žilne in mikrova-

skularne učinke novejših zdravil za zdravljenje sladkorne bolezni.

## 4 STORITVE, KI IZBRANE IZZIVE NASLAVLJAJO

Farmacevt gospe Novak ponovno obrazloži ukrepe ob pojavu driske, po čemer neželeni učinki izzvenijo in je ne ovirajo več. Gospa prične zdravilo Novost tudi redno jemati. Gospa čez nekaj tednov zboli za pljučnico, zaradi katere je hospitalizirana. Za zdravljenje ji uvedejo nova zdravila, v laboratorijskih izvidih opazijo tudi slabšanje ledvične funkcije. Klinični farmacevt zato opravi farmakoterapijski pregled. Ob odpustu iz bolnišnice ima predpisanih več novih zdravil, pretekla pa v spremenjenih odmerkih, zato ji klinični farmacevt uskladi terapijo in obrazloži spremembe.

### 4.1 PREGLED ZDRAVIL

Storitve, osnovane na pregledu zdravil (*medication review*), v zadnjih desetletjih predstavljajo osrednjo vlogo farmacevta pri zdravljenju z zdravili in skrbi za pacienta (35, 36). Uspešna implementacija in zagotavljanje učinkovitosti ter kakovosti vpeljanih storitev sta neločljivo povezana z ustrezno raziskovalno podporo, ki ovrednoti zdravstvene izide in mnenja vseh deležnikov (37, 38). V mednarodnem prostoru zasledimo različno oblikovane storitve na vseh ravneh zdravstvene dejavnosti. Kažejo se pozitivni vplivi na sodelovanje pacientov pri zdravljenju z zdravili, na identifikacijo in reševanje težav, povezanih z zdravili, ter na ekonomske izide. Obenem pa še ni jasnih dokazov o vplivu na število zapletov, hospitalizacij in smrtnosti (39, 40). Standarde in dobre prakse storitev oblikujejo tudi v okviru mednarodnih raziskovalnih in strokovnih združenj (PCNE, ESCP), v katerih Katedra aktivno sodeluje ter skuša uspešne zgleds prenašati v domači prostor. V Sloveniji izvajamo številne dejavnosti z elementi pregleda zdravil, v zakonodaji pa imamo definirani dve storitvi – pregled uporabe zdravil in farmakoterapijski pregled, ki ga financira ZZS. V prepletu s prakso sta bili storitvi predmet različnih raziskav. Raziskava koristi pregleda uporabe zdravil je pokazala izboljšanje sodelovanja pri slabo sodelujočih pacientih, manjšo zaskrbljenost in visoko število rešenih dejanskih težav, povezanih z zdravili. V nadaljevanju je potreben bolj ciljan pristop na specifične skupine s prepoznanimi izzivi v sodelovanju, saj je trenutno delež vključenih pacientov s slabim sodelovanjem nizek (17 %) (29).



Koristi farmakoterapijskega pregleda se odražajo predvsem v zmanjšanju števila predpisanih zdravil, manjšem tveganju za interakcije med zdravili in finančnih prihrankih. Tako sodelovanje kot priporočila farmacevta svetovalca pri zdravljenju so med družinskimi zdravniki dobro sprejeta (41, 42). Na podlagi zbranih dokazov ugotavljamo, da storitvi predstavljata pomembno orodje pri zagotavljanju učinkovite in varne uporabe zdravil, obenem pa se srečujeta tudi z različnimi izzivi, ki kličejo po nadaljnji, z dokazi podprti nadgradnji.

## 4.2 BREZŠIVNA SKRIB

Prehodi med ravnmi zdravstvenega sistema predstavljajo še posebno občutljivo točko pri zagotavljanju učinkovitega in varnega zdravljenja. Kontinuirano zagotavljanje varne in kakovostne oskrbe pacienta na teh prehodih oz. brezšivna skrb (*seamless care*) je proces, ki pridobiva pomen tudi na področju farmacevtske obravnave. Brezšivna skrb pri zdravljenju z zdravili ima pozitiven vpliv na zmanjševanje neželenih dogodkov, povezanih z zdravili, ter zmanjšuje napake pri zdravljenju z zdravili, dolgoročnejši učinki pa so, verjetno zaradi številnih drugih dejavnikov v tem procesu, težje sledljivi (43). Prav tako iz trenutno razpoložljivih podatkov še ni jasno, katere intervencije v sklopu brezšivne skrbi pri zdravljenju z zdravili so najbolj učinkovite. Najverjetneje je tudi pri brezšivni skrbi, podobno kot pri izboljšanju sodelovanja pri zdravljenju, najučinkovitejša celostna oskrba, sodelovanje različnih zdravstvenih delavcev in naslavljanje individualnih potreb pacienta (43). V slovenski zdravstveni sistem smo brezšivno skrb pri zdravljenju z zdravili sistemsko

uvedli z Zakonom o lekarniški dejavnosti v letu 2016, opredeljeni pa so bili tudi vsebinski vidiki izvajanja brezšivne skrbi v bolnišnici, ki bodo stopili v veljavo leta 2023 (44).

## 4.3 SPREMLJANJE IN VREDNOTENJE TEŽAV, POVEZANIH Z ZDRAVILI

V zadnjih dveh desetletjih so procesi identifikacije, preprečevanja, reševanja in dokumentacije težav, povezanih z zdravili, postali središče farmacevtskih intervencij. Dokumentacija in klasifikacija težav, povezanih z zdravili, izkazuje številne prednosti. Povečata znanje o naravi in pogostosti težav, povezanih z zdravili. S primerno povratno informacijo farmacevtom, zdravnikom in pacientom podpirata razvoj svetovalnih spretnosti in izboljšata racionalno uporabo zdravil (45). Dokumentacija in klasifikacija prav tako spodbujata razvoj lekarniške dejavnosti in sta pomembni pri raziskavah farmacevtske skrbi (46). Dokumentacija je tudi predpogoj dokazovanja koristi storitev farmacevtske skrbi (45).

Razvili so več klasifikacij težav, povezanih z zdravili, npr. PI-DOC, sistem Westerlund, Granada, DOCUMENT in klasifikacija PCNE. V Sloveniji ni bilo standardiziranega klasifikacijskega sistema, ki bi ga uporabljali v lekarniški praksi. Zato smo na Katedri s pomočjo kolegov iz prakse razvili in validirali klasifikacijo težav, povezanih z zdravili, ki je bila osnovana na klasifikaciji PCNE (47). Z nadgradnjami klasifikacije PCNE se je povečala tudi sprejemljivost klasifikacije med slovenskimi lekarniški farmacevti. Razvita klasifikacija se sedaj standardno uporablja za dokumentacijo intervencij, ki jih izvedejo slovenski lekarniški farmacevti.



Slika 1: Pot zdravila.

Figure 1: Medication pathway.

# 5 POGLED V PRIHODNOST

Na poti do učinkovitega in varnega zdravljenja se srečujemo z mnogimi izzivi, ki se bodo v prihodnosti še krepili. Na vrata zdravstvenih sistemov že trkajo nove tehnologije zdravljenja, od npr. imunoonkoloških zdravil, ki predstavljajo izziv z vidika njihovega financiranja, do novih tehnologij, ki vključujejo gensko zdravljenje. Ker zdravstveni sistemi ne bodo sposobni umeščanja vseh novosti, bo še toliko bolj pomemben pristop ustreznega vrednotenja zdravstvenih tehnologij. Pri tem bodo postali še bolj pomembni tudi izsledki raziskav na podlagi podatkov iz realne prakse (*real world data*). S prihodom novih tehnologij se bodo pojavljali tudi novi, drugačni izzivi na ravni pacienta. Farmacevti jih bomo morali naslavljati z razvojem racionalnih, učinkovitih in ciljno oblikovanih storitev.

# 6 ZAHVALA

Najlepša hvala magistram farmacije, s katerimi sodelujemo in oblikujemo z dokazi podprto lekarniško dejavnost, še posebno pa mentorici praktičnega usposabljanja študentov farmacije. Hvala tudi partnerjem na LZS, JAZMP, ZZZS in NIJZ ter predstavnikom farmacevtske industrije, s katerimi smo oblikovali številna projektna sodelovanja na temo farmakoekonomike, farmakoepidemiologije, regulative, dostopa pacientov do zdravil in vrednotenja njihovih zdravstvenih izidov v klinični praksi.

# 7 LITERATURA

1. Deticek A. Umeščanje in dostop pacientov do inovativnih zdravil za zdravljenje redkih bolezni v Sloveniji: doktorska disertacija. Ljubljana: Univerza v Ljubljani; 2019.
2. Deticek A, Locatelli I, Kos M. Patient Access to Medicines for Rare Diseases in European Countries. *Value Health*. 2018 May;21(5):553-60.
3. Mardetko N, Locatelli I, Janez A, Kos M. Patient access to novel antidiabetic agents in European countries. *Int J Clin Pharm*. 2019. [cited 2020 January 28]. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11096-019-00945-w>
4. Janzic U, Knez L, Janzic A, Cufer T. Time to access to novel anticancer drugs and the correlation with ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale in Slovenia. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2019 Dec;19(6):717-23.
5. Deticek A, Cacilo T, Janzic A, Locatelli I, Kos M. Razpoložljivost zdravil za zdravljenje redkih bolezni v Sloveniji. *Farm Vestn*. 2016;67:200-12.
6. Petrovic M, Locatelli I. Comparative effectiveness of pulmonary arterial hypertension drugs in treatment-naive patients: a network meta-analysis. *J Comp Eff Res*. 2020 Jan;9(1):7-22.
7. Stuhec M, Munda B, Svab V, Locatelli I. Comparative efficacy and acceptability of atomoxetine, lisdexamfetamine, bupropion and methylphenidate in treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: a meta-analysis with focus on bupropion. *J Affect Disord*. 2015 Jun 1;178:149-59.
8. Janzic A, Kos M. Cost effectiveness of novel oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation depending on the quality of warfarin anticoagulation control. *Pharmacoeconomics*. 2015 Apr;33(4):395-408.
9. Pravilnik o razvrščanju zdravil na listo. Uradni list Republike Slovenije, št. 35/13 [cited 2020 January 28]. Available from: <http://www.pisrs.si/Pis.web/pregledPredpisa?id=PRAV11493>
10. Deticek A, Janzic A, Locatelli I, Kos M. Decision-making criteria for medicine reimbursement in Slovenia: an expert panel discussion. *BMC Health Serv Res*. 2018 Jun 27;18(1):496.
11. Mardetko N, Kos M. Sistem zunanje primerjave cen zdravil z vidika Slovenije. *Farm Vestn*. 2015;66:231-8.
12. Kos M. Elementi upravljanja s stroški zdravil v Sloveniji. *Farm Vestn*. 2015;66:239-44.
13. Mardetko N, Kos M, Vogler S. Review of studies reporting actual prices for medicines. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2019 Apr;19(2):159-79.
14. Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije. Najvišje priznane vrednosti za medsebojno zamenljiva zdravila in terapevtske skupine zdravil [cited 2020 January 28]. Available from: [https://partner.zzvs.si/wps/portal/portal/aziv/zdravila\\_in\\_zivila\\_z\\_a\\_osebne\\_zdravstvene\\_namene/predpisovanje\\_in\\_izdajanje/na\\_jvisje\\_priznane\\_vredn\\_zam\\_meds\\_zam\\_zdr\\_in\\_terap\\_skup\\_zdravil/\\_/lut/p/z1/04\\_Sj9CPyKssy0xPLMnMz0vMAfj08ziTQxdPd2N\\_Q08\\_f1MTAwcHcOAtGWAsYGXmX5BtqMiAP9KfEUI/](https://partner.zzvs.si/wps/portal/portal/aziv/zdravila_in_zivila_z_a_osebne_zdravstvene_namene/predpisovanje_in_izdajanje/na_jvisje_priznane_vredn_zam_meds_zam_zdr_in_terap_skup_zdravil/_/lut/p/z1/04_Sj9CPyKssy0xPLMnMz0vMAfj08ziTQxdPd2N_Q08_f1MTAwcHcOAtGWAsYGXmX5BtqMiAP9KfEUI/)
15. Mardetko N, Kos M. Influence of generic reference pricing on medicine cost in Slovenia: a retrospective study. *Croat Med J*. 2018 Apr 30;59(2):79-89.
16. Mardetko N, Kos M. Introduction of therapeutic reference pricing in Slovenia and its economic consequences. *Eur J Health Econ*. 2018 May;19(4):571-84.
17. Mardetko N, Kos M. Patients' knowledge and attitude towards therapeutic reference pricing system in Slovenia. *Int J Clin Pharm*. 2016 Oct;38(5):1301-10.
18. Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije. Najvišje priznane vrednosti za terapevtske skupine zdravil [cited 2020 January 28]. Available from: [https://zavarovanec.zzvs.si/wps/portal/portal/azos/zdravila\\_zivila/terapevstke\\_skupine/\\_/lut/p/z1/04\\_Sj9CPyKssy0xPLMnMz0vMAfj08ziTQxdPd2N\\_Q08LSzdDAwcDcl8QtwCLi0M3l30C7ldfQF8tBh\\_/](https://zavarovanec.zzvs.si/wps/portal/portal/azos/zdravila_zivila/terapevstke_skupine/_/lut/p/z1/04_Sj9CPyKssy0xPLMnMz0vMAfj08ziTQxdPd2N_Q08LSzdDAwcDcl8QtwCLi0M3l30C7ldfQF8tBh_/)
19. Kodrič A, Locatelli I, Kos M. Raziskava vpliva sprememb terapije na urejenost krvnega tlaka pri pacientih s hipertenzijo [Unpublished]. 2019.
20. Ngho LN. Health literacy: a barrier to pharmacist-patient communication and medication adherence. *Journal of the American Pharmacists Association* : JAPhA. [Review]. 2009 Sep-Oct;49(5):e132-46; quiz e47-9.





21. Babnik K, Kolnik TŠ, Bratuž A. Zdravstvena pismenost: stanje koncepta in nadaljnji razvoj z vključevanjem zdravstvene nege. *Obzornik zdravstvene nege*. 2013;47(1):62-73.
22. The U.S. Department of Health & Human Services – Office of Disease Prevention and Health Promotion. Quick Guide to Health Literacy [cited 2020 January 28]. Available from: [www.health.gov/communication/literacy/quickguide/Quickguide.pdf](http://www.health.gov/communication/literacy/quickguide/Quickguide.pdf)
23. Horvat N, Vidic L, Vidmar Š, Kos M. Zdravstvena pismenost in zdravstvena pismenost, povezana z zdravili. *Farm Vestn*. 2018;69(3):195-210.
24. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med*. 2005 Aug 4;353(5):487-97.
25. Sabaté E. *Adherence to long-term therapies: evidence for action*. Geneva: World Health Organization; 2003.
26. Janezic A, Locatelli I, Kos M. Criterion validity of 8-item Morisky Medication Adherence Scale in patients with asthma. *PLoS One*. 2017;12(11):e0187835.
27. Horvat N, Locatelli I, Kos M, Janezic A. Medication adherence and health-related quality of life among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Acta Pharm*. 2018 Mar 1;68(1):117-25.
28. Detiček A. Medication persistence with lipid-lowering treatment in Slovenia. Abstracts PCNE working conference. *Int J Clin Pharm*. 2017;39:601-26.
29. Nabergoj Makovec U, Kos M. Z dokazi podprta storitev pregled uporabe zdravil v Sloveniji. *Farm Vestn*. 2019;70(4):311-7.
30. Janežič A, Kos M. Z dokazi podprte intervencije za izboljšanje sodelovanja pri zdravljenju z zdravili. *Farm Vestn*. 2015;66:378-86.
31. Jazbar J, Locatelli I, Kos M. Obseg in značilnosti neprimerne predpisovanja zdravil za starostnike v Sloveniji. *Farm Vestn*. 2017;68(2):145-52.
32. Peklar J, O'Halloran AM, Maidment ID, Henman MC, Kenny RA, Kos M. Sedative load and frailty among community-dwelling population aged  $\geq 65$  years. *J Am Med Dir Assoc*. 2015 Apr;16(4):282-9.
33. Jazbar J, Locatelli I, Horvat N, Kos M. Clinically relevant potential drug-drug interactions among outpatients: A nationwide database study. *Res Social Adm Pharm*. 2018 Jun;14(6):572-80.
34. Strom BL, Kimmel SE, Hennessy S. *Pharmacoepidemiology, 6th Edition*. Wiley-Blackwell. 2019.
35. Kos M. Farmacevtske kognitivne storitve, osnovane na pregledu zdravil. *Farm Vestn*. 2013;64:151-5.
36. Imfeld-Isenegger TL, Soares IB, Makovec UN, Horvat N, Kos M, van Mil F, et al. Community pharmacist-led medication review procedures across Europe: Characterization, implementation and remuneration. *Res Social Adm Pharm*. 2019 Nov 7.
37. Nabergoj Makovec U, Kos, M. Vloga implementacijskih raziskav pri uvajanju kognitivnih storitev v lekarniško dejavnost. *Farm Vestn*. 2015;66(5):387-91.
38. Pisk NM, B.; Nabergoj Makovec, U.; Kos, M. Uvajanje storitve pregled uporabe zdravil v Sloveniji. *Farm Vestn*. 2018;69:44-8.
39. Christensen M, Lundh A. Medication review in hospitalised patients to reduce morbidity and mortality. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2:CD008986.
40. Hatah E, Braund R, Tordoff J, Duffull SB. A systematic review and meta-analysis of pharmacist-led fee-for-services medication review. *Br J Clin Pharmacol*. 2014 Jan;77(1):102-15.
41. Nabergoj Makovec U, Tomšič T, Kos M, Stegne Ignjatovič T, Poplas Susič A. General practitioners' views on implementation of Pharmacotherapy Review in Community Health Centre Ljubljana, Slovenia [Conference Poster]. 35. ESCP Simpozij klinične farmacije, Ljubljana 2019.
42. Kovačič A. Farmakoterapijski pregled in ambulantne farmacevtske svetovalce v Sloveniji. *Farm Vestn*. 2018;69:39-43.
43. Cebron Lipovec N, Zerovnik S, Kos M. Pharmacy-supported interventions at transitions of care: an umbrella review. *Int J Clin Pharm*. 2019;41(4):831-52.
44. Zerovnik S, CLN, Locatelli I, Kos M. Brezšivna skrb pri zdravljenju z zdravili v Sloveniji. *Farm Vestn*. 2018;69(3):211-8.
45. Westerlund T, Almarsdottir AB, Melander A. Drug-related problems and pharmacy interventions in community practice. *Int J Pharm Pract*. 1999(7):40-50.
46. van Mil JW, Westerlund LO, Hersberger KE, Schaefer MA. Drug-related problem classification systems. *Ann Pharmacother*. [Review]. 2004 May;38(5):859-67.
47. Horvat N, Kos M. Development and validation of the Slovenian drug-related problem classification system based on the PCNE classification V 6.2. *Int J Clin Pharm*. [Validation Study]. 2016 Aug;38(4):950-9.