



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

*Ефекти фармацеутске здравствене заштите код хроничних пацијената
у Специјалној болници за психијатријске болести у Доброти*

Докторска дисертација

Ивана Иличковић

Крагујевац, 2015. године

„Разум и лудило. То је, сумње нема, неугодна област. Да би се њоме прошло, ваља се одрећи удобности коначних истина и никада се не препустити вођству онога што можда знамо о лудилу.“¹

Mišel Fuko

Захвалница

.....

ИНДЕТИФИКАЦИОНА СТРАНИЦА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

<i>I. Аутор</i>
Име и презиме: Ивана Иличковић
Датум и мјесто рођења: 2. 9. 1974, Подгорица
Садашње запослење: Руководилац службе за регистрацију љекова, квалитет и фармаковигиланцу, Фармегра д.о.о.
<i>II. Докторска дисертација</i>
Наслов: „Ефекти фармацеутске здравствене заштите код хроничних пацијената у Специјалној болници за психијатријске болести у Доброти“
Број страница:
Број слика:
Број библиографских података:
Установа и место где је рад израђен: Специјална болница за психијатрију Доброта, Котор
Научна област (УДК): клиничка фармација, фармацеутска здравствена заштита
Ментор: проф. др Слободан Јанковић, проф. др Весела Радоњић
<i>III. Оцена и одбрана</i>
Датум пријаве теме: 30. 12. 2009/22. 1. 2010.
Број одлуке и датум прихватања докторске дисертације: 23. 6. 2010.
Комисија за оцену подобности теме и кандидата:

<p>1. Проф. др Драган Миловановић, председник, ванредни професор Медицинског факултета у Крагујевцу за уже научне области фармакологија и токсикологија</p> <p>2. Проф. др Слободан Јанковић, члан, редовни професор Медицинског факултета у Крагујевцу за уже научне области фармакологија са токсикологијом и клиничка фармација, потенцијални ментор</p> <p>3. Проф. др Момир Миков, члан, редовни професор Медицинског факултета и Новом Саду за уже научне области фармакологија и токсикологија.</p>
Комисија за оцену подобности теме и кандидата:
Комисија за оцену докторске дисертације:
Комисија за одбрану докторске дисертације:
Датум одбране дисертације:

Садржај	
УВОД.....	12
Концептуализација лијечења ментално обољелих – историјски развој	12
Лијечење ментално обољелих – фармаколошки развој.....	16
Лијечење ментално обољелих – развој психофармакологије.....	17
Лијечење ментално обољелих – медицина заснована на доказима (ЕБМ).....	18
Менталне болести – Међународна класификација болести.....	18
Скале процјене	18
ЕБМ – дефиниција.....	19
ЛИЈЕЧЕЊЕ МЕНТАЛНО ОБОЉЕЛИХ – СМЈЕРНИЦЕ ЗАСНОВАНЕ НА ДОКАЗИМА (Evidence based guidelines – ЕБГ)	19
ЕБГ – дефиниција.....	19
Слика 1	21
КЛИНИЧКА ФАРМАЦИЈА, ФАРМАЦЕУТСКА ЗДРАВСТВЕНА ЗАШТИТА	22
Промјена професионалне парадигме – контекстуални и интризички фактори у двадесетом вијеку.....	22
Клиничка фармација	24
Фармацеутска здравствена заштита.....	26
Промјена парадигме фармацеутске професије на примјеру Сједињених Америчких Држава.....	27
Улога фармацеута у здравственој заштити	27
Клиничка фармација – дефиниције.....	28
Фармацеутска здравствена заштита (ФЗЗ) – дефиниције.....	29
Мјесто фармацеута у избору лијека и прописивању	31
Користи Фармацеутске здравствене заштите.....	34
Баријере за имплементацију фармацеутске здравствене заштите	36
Улога фармацеутске здравствене заштите у систему здравствене заштите.....	36
Улога фармацеута у психијатријским болницама	37
Потреба за истраживањем	38
Потреба за квалитативним истраживањем – Фокус група	38
Потреба за студијом интервенције (ЕБГ) у здравственом систему.....	39
Потреба за истраживањима интервенције фармацеутске здравствене заштите	39
Научни циљеви докторске дисертације.....	40
Фокус група	40
Студија интервенције (ЕБГ) у здравственом систему.....	40

Студија интервенције клиничког фармацеута и имплементације фармацеутске здравствене заштите.....	41
Основне хипотезе истраживачког рада:	41
МЕТОД.....	42
☐ Фокус група.....	42
Узорак.....	42
Упитник	43
Анализа	43
Етички комитет	44
☐ Студија интервенције (ЕБГ) у здравственом систему.....	44
Дизајн студије.....	44
Критеријуми за укључење/искључење	45
Клинички материјал.....	45
Интервенција	45
Студијске варијабле и инструменти процјене.....	47
Статистичка обрада података.....	48
☐ ФАРМАЦЕУТСКА ЗДРАВСТВЕНА ЗАШТИТА У СПЕЦИЈАЛНОЈ ПСИХИЈАТРИЈСКОЈ БОЛНИЦИ....	49
Дизајн	49
Критеријуми за укључење	49
Студијски материјал и варијабле.....	51
Статистичка обрада података.....	56
РЕЗУЛТАТИ	57
I Идентификоване баријере за имплементацију националних смјерница за лијечење шизофреније – фокус група	57
Баријере на нивоу пацијента.....	57
Баријере везане за прописиваче	57
Баријере везане за здравствени систем	58
Социо-културолошке сметње.....	59
II Ефекат имплементације локалних смјерница на клиничке и хуманистичке исходе лијечења ..	60
Фаза 1: прије интервенције	60
Студијска интервенција	61
Фаза 2: после интервенције	62
III Увођење фармацеутске здравствене заштите.....	64
ДИСКУСИЈА.....	76

ЗАКЉУЧАК.....	112
Табеле:	
Табела 1: Упоредни безбједносни профил антипсихотика.....	47
Табела 2: Демографске карактеристике.....	60
Табела 3: WHOQOL-BREF: Резултати упитника о квалитету живота у првој фази студије.....	61
Табела 4: Терапијски избори прије и после имплементације болничких смјерница.....	62
Табела 5: Резултати добијени проценом помоћу стандардизованих скала (психијатријске скале и упитници о квалитету живота).....	62
Табела 6: Демографске карактеристике пацијената укључених и студију.....	64
Табела 7: ДРП: Проблеми везани за лекове – типови проблема.....	65
Табела 8: ДРП: Узроци проблема везаних за лекове.....	66
Табела 9: Интервенције клиничког фармацеута.....	66
Слике:	
Слика 1: Имплементација смјерница – теоријски оквир.....	21
Слика 2: ПЦНЕ Концетуализација домена фармацеутске здравствене заштите.....	31
Слика 3: Процес пружања фармацеутске здравствене заштите.....	33
Слика 4: Упитник за фокус групу.....	43
Слика 5: Образац за регистрацију ДРП (DRP PCNE registration form (PCNE Classification V6.2).....	50
Слика 6: Примјер ПЦНЕ обрасца за регистровање ДРП и начина попуњавања (ДРП 1, дио 1).....	52
Слика 7 Примјер ПЦНЕ обрасца за регистровање ДРП и начина попуњавања (ДРП 1, дио 2).....	53
Слика 8 Примјер ПЦНЕ обрасца за регистровање ДРП и начина попуњавања (ДРП 2, дио 1).....	54
Слика 9 Примјер ПЦНЕ обрасца за регистровање ДРП и начина попуњавања (ДРП 2, дио 2).....	56
Слика 10: Прихватање интервенција од стране љекара предложених од стране фармацеута.....	67
Слика 11: Исходи плана фармацеутске здравствене заштите по ДРП.....	68
Слика 12: Пацијент 14/ДРП 1: клозапин.....	73
Слика 13 Пацијент 14/ДРП 2: диазепам.....	76
Слика 14: Пацијент 20: ДРП халоперидол.....	85
Слика 15 Пацијент 34/ДРП 1 клозапин.....	91
Слика 16: Пацијент 34/ ДРП 2 аминоксилан.....	94
Слика 17 Пацијент 38/ДРП 1 хлорпромазин.....	100
Слика 18 Пацијент бр. 38/ДРП 2 аминоксилан.....	103
Анекси:	
Анекс 1.....	130
1.1 Допунске локалне смјернице за лећење шизофреније у Специјалној болници за психијатрију у Доброту, Котор.....	130
1.2 Локалне смјернице за примјену лекова у лећењу великог депресивног поремећаја у Специјалној болници за психијатрију у Доброту, Котор.....	136
1.3 Локалне смјернице за примјену лекова у лећењу биполарног поремећаја у Специјалној болници за психијатрију у Доброту, Котор.....	138
Анекс 2: Одлука о усвајању смјерница.....	142

АПСТРАКТ

УВОД: У оквиру мултидисциплинарног приступа лијечењу психијатријских пацијената у свијету, терапија љековима и клинички фармацеут заузимају значајно место. Објављен је мали број студија које испитују ефекат пружања фармацеутске здравствене заштите хроничним, болничким психијатријским пацијентима. Мада је прописивање антипсихотика пацијентима са шизофренијом регулисано националним и/или међународним смјерницама добре клиничке праксе, заснованим на доказима, примјена тих смјерница далеко је од жељене. Оптимизација процеса пружања фармацеутске здравствене заштите психијатријским болесницима важна је с аспекта унапређења исхода лијечења.

МЕТОД: Спроведене су три студије. **Квалитативна методологија** фокус групе примијењена је да би се процијенило колико се психијатри у Црној Гори придржавају смјерница приликом прописивања антипсихотика, односно да би се идентификовале евентуалне препреке за њихову примјену. Кориштен је оквирни приступ (*framework approach*) који подразумијева примјену итеративних квалитативних техника и методу сталног упоређивања.

Да би се **квантитативно** евалуирао утицај увођења локално адаптираних болничких смјерница на прописивање антипсихотика и исходе лијечења хроничних пацијената са шизофренијом у СПБ „Доброта“, спроведена је **проспективна, прије и после студија интервенције у здравственом систему**. Ефекат интервенције на клиничке исходе и квалитет живота мјерени су објективним, стандардизованим психијатријским скалама, путем упитника о квалитету живота, као и праћењем прописивања.

Да би се евалуирао ефекат пружања фармацеутске здравствене заштите дуготрајно хоспитализованим пацијентима са шизофренијом, спроведена је **рандомизована, прије и после интервенцијска студија**. Клинички фармацеут је систематски евалуирао медицинску документацију пацијента, идентификовао проблеме везане за лекове (*Drug Related Problems* -ДРП) и предложио интервенцију, користећи класификацију *PCNE classification V6.2* и стандардизовани образац за регистрацију ДРП (*DRP Registration Form (PCNE classification V6.2)*). Процењивани су утицај на прописивање, прихватање препорука и исходи интервенције.

РЕЗУЛТАТИ: Идентификоване препреке за пуну примјену смјерница за лијечење шизофреније уопште у Црној Гори везане су за: проблеме с адхеренцијом, конкорданцијом и процедурама за прописивање атипичних антипсихотика, за недоступност новијих антипсихотика и одговарајућих дозних облика, преплитање примарних, секундарних и терцијарних психијатријских услуга и одговорност на вишим нивоима здравствене заштите.

Болничке смјернице спроведене у СПБ „Доброта“ нису имале утицаја на укупно прописивање антипсихотика. Међутим, код пацијената је забиљежено побољшање когнитивних способности и квалитета живота у домену социјалног функционисања, а напредак је остварен и на скали општег клиничког утиска – у домену нежељених дејстава лекова.

Клинички фармацеут је идентификовао 71 ДРП код 49 рандомизованих пацијената у интервенцијској групи – у опсегу од једног до четири по пацијенту (1,43 ($\pm 0,68$)). ДРП су доминантно били везани за безбједност и ефикасност лијечења. У већини случајева, узроци ($N=184$) ДРП били су неодговарајући избор лијека (64%), или дозе (23,4%).

Предложене су 182 интервенције (70% на нивоу лијека), од којих је 91 прихваћена, а 36 одбијено. Ријешено је 38 ДРП, 25 проблема није било потребно или могуће ријешити, а непознат је исход за осам ДРП.

ЗАКЉУЧАК: Фармацеутска здравствена заштита има потенцијал да побољша прописивачку праксу. Евалуација и усклађивање прописане терапије од стране клиничког фармацеута може допринијети откривању и смањењу ризика од проблема везаних за љекове. Потребно је уложити додатне напоре како би се фармацеутска здравствена заштита интегрисала у здравствени систем и примијенила позитивна искуства документована у развијенијим земљама.

КЉУЧНЕ РЕЧИ: клиничка фармација, фармацеутска здравствена заштита, смјернице засноване на доказима, шизофренија, исходи, психијатријски пацијенти, психијатријске болнице.

УВОД

Концептуализација лијечења ментално обољелих – историјски развој

Један од начина на који можемо сагледавати развој људске цивилизације јесте кроз однос према психијатријским болесницима^{2,3}. Увидом у различите, географски и културолошки условљене, односе заједница према обољелима⁴ и разумијевањем концептуализације болести у одређеном друштву, стичемо јаснију слику о самом друштву него о онима на које су ти концепти односе^{1,2,3}.

Још у **Првој књизи Самуиловој**⁵, у описима Сауловог психичког стања, скицира се однос окружења према ономе кога је „напао зли дух Божји“, а који карактеришу бенеvolentност, комуникација, одсуство страха и дистанце. На истом мјесту наилазимо и на опис „интервенције“ музиком, односно њеног исхода: „И кад би дух Божји напао Саула, Давид узевши харфу ударао би руком својом, те би Саул одахнуо и било би му боље, јер би зли дух отишао од њега.“⁵

Ослобађање људске моћи запажања, промишљања, логике и схватања од догматског карактерише **класично раздобље античке Грчке**, отварајући простор за **Хипократа** (460–375. п.н.е.) и медицину која пружа увид у узроке болести. Одбацивање натприродног од посебног је значаја за душевне болести^{2,3}. У сфере које су до тада биле запосједнуте злим духовима Хипократ уводи „мождане хемисфере“ и, примјењујући емпиријски приступ, трага за објашњењима узрока болести и начина лијечења^{2,6}. **Платон** у *Тимају*^{6,7} (4. вијек п.н.е.) описује различита испољавања „болести душе“, одређујући их као „зависне од тијела“. Међутим, поред физичких, он наводи и социолошке узроке аберантног понашања: „Осим тога, кад су људи овако рђаво саздани, када су лоша и њихова државна уређења па и све оно што се говори било јавно или приватно, (...) треба кривити прије родитеље него потомство, прије васпитаче него васпитанике⁶.“ Поред

„љекова за тијело“, истиче Платон, за лијечење душе неопходни су и „ријечи и разговор“ (*charm/epod*)^{2,3,7,8}. Соматски, физиолошки приступ душевним обољењима даље је развио **Гален**; описујући такав приступ у својим дјелима, он концептуализује менталне болести^{2,9}.

Иако је грчка медицинска мисао превазишла временске и географске баријере, у даљем току историје приступ ментално обољелима, њихову судбину, као и разумијевање саме болести и начина лијечења, значајно су одређивала различита религијска увјерења^{2,3}.

У периоду раног **хришћанства**, и поред великог угледа који су хеленистички аутори уживали, схватање душевних болести било је доминантно обликовано вјеровањем у натприродно^{2,10,11}. Оно што хришћанство доноси јесте помјерање фокуса са секуларног лијечења на религиозну бригу и његу болесних и сиромашних^{2,11}.

Ислам има дугу традицију емпатије и веома комплексан поглед на спиритуалистичке импликације лудила¹². У културама ислама ментално одвајање од реалности не повезује се искључиво са злим силама, већ се објашњава и приближавањем Алаху^{13,14}. С друге стране, усвајајући и даље промовишући хеленистичка учења, арапски свијет омогућава аутономан развој медицине^{2,14}. **Авицена** у својим медицинским текстовима објашњава узрочност, симптоматологију и начине лијечења психијатријских болесника. Много пажње посвећује се емпиријском кориговању соматских узрока (хуморалном дисбалансу), али се такође уочава психичка узрочност болести и у том смислу наглашава значај ријечи, дијалога¹⁴.

Јевреји су традиционално веома цијенили љекаре. У вријеме крсташких ратова, посебан углед уживао је рабин Моше бен Маимон из Кордобе, познатији као **Мајмонид**, који је био љекар султана Саладина Великог¹⁵. У складу с учењем својих грчких учитеља и Авицене, Мајмонид је равноправно третирао физичка и ментална обољења. Описујући психосоматски карактер менталних болести, он је инсистирао на потреби за специфичним

знањима љекара који се баве лијечењем душевних болесника¹⁵. Ипак, док је код Арапа добијање професионалног статуса љекара подразумијевало придржавање и примјену принципа Галенове медицине^{2,16}, Мајмонид вјерује да је љекар само инструмент у Божјим рукама¹⁵.

У исламском свијету **болнице** су, за разлику од византијских, биле отворене за душевне болеснике^{2,14}. У маристан болницама, специјализованим за ментално обољеле, примјењује се терапија музиком и радом, води се рачуна о вјежбама, сну и пријатности амбијента. Ријетко се прибјегава везивању пацијената и то искључиво као нужној мјери за превенцију повређивања, а за лијечење се користе различити биљни препарати, пургативи, лаксативи, седативи и опијум¹⁴.

У **средњовјековној Европи**, љекарима је лиценцу за рад додјеливала црква, а лијечењем обичног народа углавном су се бавили само попови или монаси². Ментална болест посматрала се као доказ запосједнутости од стране ђавола, што је онда давало оправдање за спиритуалистичке сеансе „истјеривања нечастивог“².

Инквизиција, која је као установа Римокатоличке цркве основана 1233. године, није дозвољавала никакав отклон од догматског у третману ментално обољелих^{1,2,17}. С обзиром на то какав је однос према овом типу болести карактерисао средњовјековну Европу, отварање болнице у Валенсији (1410. године)¹³ – коју поједини западни аутори сматрају „првом психијатријском болницом“^{10,13} – више нам говори о муслиманском наслеђу тадашње Шпаније него о промјени у хиљадугодишњој парадигми односа Старог континента према ментално обољелима.

Иако је крај средњег вијека обиљежила појава **Томе Аквинског** и развој схоластичке медицине, то није било довољно да се принципи лијечења постављени још у античкој Грчкој почну примјењивати и на психијатријске болеснике². Избачени на улице, умоболни су у периоду **ренесансе** доживљавани као пријетња, па је излазак из мрака

средњег вијека био обасјан пламеном ломача којима су инквизитори „лијечили“ психозе^{1,2}. И док на једној страни разум тријумфује и, ослобођен средњовјековних стега, понова осваја забрањене просторе, напредује и доказује се у свој својој блиставости на пољу науке, филозофије, умјетности и медицине, ментално обољели су склоњени из видокруга и масовно утамничени, затворени у азиле^{1,2}. Изнуривање радом, строго кажњавање, ланци, ускраћивање хране... уобичајени су „терапијски“ избори тога доба^{2,17}.

Једна специфична околност **с краја 18. вијека** допринијела је поновном суочавању „разума и неразума“¹. Методи које је у својој установи примјењивао доктор Вилис вјероватно би остали незапажени да њима није био подвргнут и **краљ Џорџ III**, оболио од маније^{2,17,18}. Велика Британија, заинтересована за третман круне више него човјека, почела је да преиспитује услове и мјере које су се примјењивале у психијатријским установама Краљевства^{2,18,19}. Рутински третман састојао се од пуштања крви, потприштивања, еметика, пургатива, хладних тушева, ланаца, рада до изнуривања и сл. ...

Исти период обиљежила су још два, међусобно невезана, догађаја, која су имала кључне импликације на статус ментално обољелих у времену које ће услједити. Први се односи на секуларно прегнуће **Филипа Пинела**^{2,20,21,22}, које је резултирало револуционарним кидањем ланаца у Француској, а други на религиозну посвећеност квекера **Вилијема Тјука** њези умоболних. Тјук је тај приступ почео с успјехом да примјењује у сопственом азилу након што је млада квекерска удовица Хана Милс умрла од посљедица злостављања у азилу у Јорку^{2,23}.

Очигледно је било потребно прво реформисати хуманост, да би се схватило да се лијек за људски ум налази у њему самом, тј. у науци². Ипак, процват до којег је дошло на пољу психијатрије, када су теорије и концептуализације у питању, није много утицао на начине лијечења. Хладни тушеви, масаже, електрична струја, хипноза и пургативи и даље

су једина средства која су љекарима била на располагању за лијечење психијатријских болесника^{2,17}.

Лијечење ментално обољелих - фармаколошки развој

Не умањујући историјски значај Филипа Пинела, остаје чињеница да су љекари тек примјеном фармаколошких интервенција, у другој половини **19. вијека**, могли да контролишу понашање пацијената не везујући их²⁴.

У почетку су примјењивали:

1. **морфин** – за брзо смиривање агитације, агресије,
2. **калијум-бромид** – за смањење учесталости епилептичних напада, анксиозности и узнемирености, и
3. **хлорал-хидрат** – као хипнотик²⁵.

Почетком XX вијека у терапију се уводе **барбитурати**, који се током наредних 50 година неприкосновено користе као **хипнотици, седативи, антиконвулзиви**. Употреба инсулина у психијатрији везује се за период између два свјетска рата – **четрдесетих година прошлог вијека** **инсулинска кома** представља први избор у „лијечењу“ шизофреније. Алтернативне опције биле су примјена **камфора** или **пентретразола**, као и **конвулзија индукованих електричном струјом**^{2,25}.

На значај сагледавања узрока, као и диференцијације и антиципирања специфичности дијагноза психијатријских пацијената, директно је указало откриће и примјена **никотинске киселине** и **пеницилина**²⁶. Наиме, на одјељењима на којима су до тада хоспитализовани болесници са психозама изазваним **пелагром**, односно **сифилисом**, ослободио се значајан број мјеста²⁶. Тако су створени услови да се перспектива сагледавања пацијента промијени, „помјерајући се“ с болести на лијек, што је даље довело до боље спознаје саме болести^{25,26}.

Лијечење ментално обољелих – развој психофармакологије

До промјене у перспективама лијечења пацијената са шизофренијом дошло је 1952. године, с увођењем **хлорпромазина** у праксу²⁷. Готово двије хиљаде година након појаве Хипократа, овај лијек је доказао његову тврдњу да су душевна обољења, дакле и шизофренија, болести мозга, и поставио темељ за развој психофармакологије^{25,29,28}. Психијатри су коначно могли да почну да лијече ову болест, а не само да је „збрињавају“^{25,28,29}.

Период развоја психофармака пратила је тензија између **психодинамичке** и **биолошке перспективе** у погледу етиологије и начина лијечења психијатријских обољења³⁰. Значајни напори уложени су у **проучавање дјеловања психотропних љекова**^{28,30}. Увођене су све софистицираније методе и методологије, што је допринијело убрзаном развоју **компаративних клиничких испитивања**^{28,30}.

До 1964. Године било је већ око 50 милиона људи који су лијечени хлорпромазином³¹, лијеком чија је дјелотворност промијенила дневну рутину на одјељењима²⁹. Комерцијални успјех хлорпромазина подстакao је улагања у **развој нових љекова**, па је до 1975. године око **40 антипсихотика** регистровано и стављено у промет широм свијета³¹.

Почетни ентузијазам проблематизовала је учесталост **екстрапирамидалних нежељених дејстава**^{31,32}, нарочито акатизије и тардивне дискинезије^{32,33}.

С развојем **клозапина**^{34,35} и његовом примјеном у пракси, након екстензивне евалуације односа ризика и користи³³ (посебно имајући у виду ризик од **хипотензије**^{36,37} и **агранулоцитозе**³⁸, односно дејство на негативне симптоме), почиње нова „ера“ у развоју антипсихотика.

Појава **атипичних** антипсихотика, чији **безбједносни профил** има многе предности, прије свега када су у питању **екстрапирамедални симптоми** и утицај на ниво **пролактина** након хроничне употребе, дала је психијатрима већи избор терапијских могућности^{39,40,41}.

Лијечење ментално обољелих – медицина заснована на доказима (*Evidence based medicine* – ЕБМ)

Менталне болести – Међународна класификација болести

Менталне болести **први пут** добијају своје мјесто у Међународној класификацији болести Свјетске здравствене организације (СЗО) **1949. године**. Три године касније (**1952**) Америчко удружење психијатара објавило је први Дијагностичко-статистички приручник за менталне болести (ДСМ)⁴². Међутим, тек су **1980. године**, с трећим издањем овога приручника (ДСМ III), **дијагностички критеријуми** постали довољно специфични за поуздану и валидну диференцијацију психијатријских дијагноза, што је имало велики значај како за клиничку праксу, тако и за испитивање и развој љекова⁴³.

Скале процјене

Да би се процијенили и међусобно **упоредили ефекти лијечења**, било је неопходно имати **валидне и поуздане инструменте процјене**^{28,44}. Развојем, валидацијом и објављивањем ових скала у Приручнику за фармаколошку процјену од стране америчког Националног института за ментално здравље⁴⁴, отворен је пут **компаративним студијама**, као критеријуму за упоређивање љекова и доношење терапијских одлука^{28,45,46}. Другим ријечима, тиме је постављен темељ за **психијатрију засновану на доказима**^{28,35,36}.

ЕБМ – дефиниција

Медицина заснована на доказима је „савјесна, експлицитна и разумна употреба најбољих савремених доказа у доношењу одлука о здравственој заштити појединачног пацијента“ (прев: И.И.)⁴⁷.

Без савремених, најбољих научних доказа, пракса брзо застаријева, на штету пацијената⁴⁷. Према је филозофска потпора ЕБМ покрета старија више од вијека⁴⁷, сам термин је новијег датума, а експлицитно је интегрисан у медицинску наставу и клиничку праксу прије нешто мање од 50 година⁴⁸.

Лијечење ментално обољелих – смјернице засноване на доказима (*Evidence based guidelines* – ЕБГ)

Мјерљив ефекат лијечења на унапријед дефинисане, релевантне исходе болести временом је постао стандард²⁸. Све већи број контролисаних студија које су демонстрирале ефикасност и позитиван *ризик–корист* однос код тестираних љекова, али и све већи избор и комплексност доступних љекова, довели су до потребе за систематизованом процјеном података добијених истраживањима⁴⁹, односно за клиничким смјерницама (*Clinical guidelines*).

ЕБГ – дефиниција

Смјернице засноване на доказима представљају „систематски формулисане тврдње, које помажу клиничарима и корисницима услуга приликом одлучивања о одговарајућем лијечењу за специфично стање“ (прев: И.И.)⁵⁰.

У настојању да премосте јаз између науке и праксе, различита национална удружења публиковала су *Смјернице за лијечење шизофреније*^{51,52,53,54}, како би се научна сазнања добијена истраживањем примијенила на пацијенте и постигли **оптимални исходи** лијечења (клинички, економски, хуманистички)²⁸.

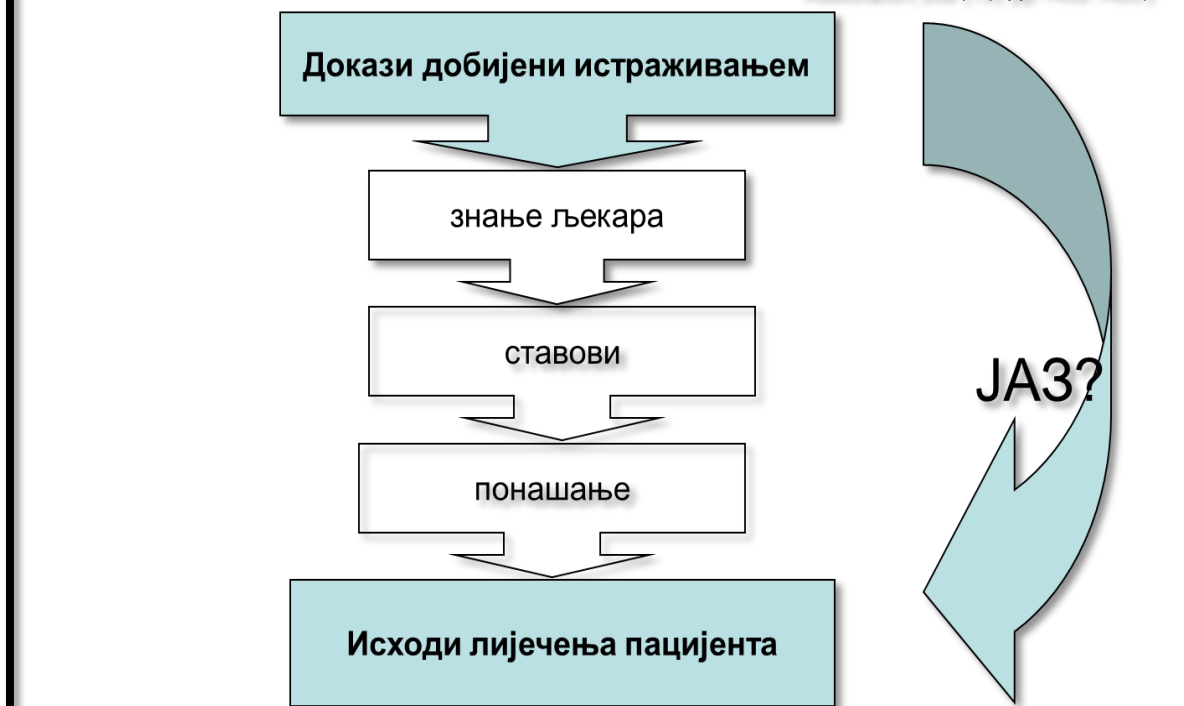
Кључне препоруке, када су у питању фармаколошке интервенције, чине⁵¹⁻⁵⁴:

- монотерапија,
- антипсихотици друге генерације (СГА),
- одговарајућа доза/трајање лијечења,
- избегавање полифармације, и
- клозапин:
 - позитивна симптоматологија и послије најмање два циклуса терапије различитим антипсихотцима (бар један СГА),
 - агресивним пацијентима, непријатељски настројеним према околина, насилним, као и онима који имају изражене суицидалне идеје или понашање,
 - најмање осам недјеља (конц. >350 ng/ml),
 - мониторинг леукоцита (>3.0x10⁹/l) и неутрофила (5x10⁹/l),
 - као и аугментације СГА код терапијски резистентних.

Иако је препознато да правилно прописивање лијека доприноси побољшању исхода лијечења и смањењу трошкова^{49,55,56,57,58}, постоји евидентан јаз између препорука заснованих на доказима и њихове имплементације у свакодневной пракси. То се нарочито односи на ситуацију у земљама у развоју^{49,56,59}.

• ЕБГ имплементација – теоријски оквир*:

*Cabana, MD., et al., 2004. Why Don't Physicians Follow Clinical Practice Guidelines? *Journal of American Medical Association*, 282 (15), pp.1458-1465.)



Слика 1: Имплементација смјерница – теоријски оквир

Кабана⁶⁰ је описао двије стотине деведесет три потенцијалне **баријере** за имплементацију смјерница у пракси и класификовао их у сљедеће категорије: свијест о смјерницама, познавање смјерница, слагање са смјерницама, само-ефикасност, очекивање исхода, способност превазилажења инерције претходне праксе, као и спољашње баријере за спровођење препорука⁶⁰.

Министарство здравља Црне Горе је 2012. године објавило Националне смјернице за лијечење шизофреније⁵⁴; у складу с другим смјерницама⁵¹⁻⁵³ и резултатима истраживања^{56,61 62}, полифармација антипсихотцима (*antipsychotic polypharmacy* (АПП)) није препоручена, елабориране су предности ефикасност–безбједност односа антипсихотика друге генерације (*second generation antipsychotics* (СГА)), као и ефикасност аугментације клозапина код пацијента резистентних на лијечење.

КЛИНИЧКА ФАРМАЦИЈА, ФАРМАЦЕУТСКА ЗДРАВСТВЕНА ЗАШТИТА

„Es ist nicht genug zu wissen, man muss auch anwenden;
es ist nicht genug zu wollen, man muss auch tun.“⁶³
*Johann Wolfgang von Goethe*¹

Промјена професионалне парадигме – контекстуални и интризички фактори у двадесетом вијеку

Фармација се посљедњих деценија развија у правцу клиничке фармације, или фармацеутске здравствене заштите⁶⁴. Ова (р)еволуција била је потпомогнута преиспитивањем и борбом за опстанак професије, као и реалном потребом пацијената и друштва за професијом фармацеута.

Шездесетих година прошлог вијека дошло је до значајне промјене професионалне парадигме. Ова промјена била је условљена контекстуалним и интризичким факторима. Фармацеутска индустрија, односно серијска производња љекова, одузела је апотеци и фармацуету примат у приправљању лијека. Перцепција улоге фармацеута ограничила се на издавање љекова и давање савјета пацијенту. Издавање љекова укључује „надгледање, снабдијевање, издавање, продају и коришћење љекова како би били сигурни да је прави лијек издан правом пацијенту, у правој дози, у право вријеме, на прави начин и због правог разлога“ (прев: И.И.)^{65,66}.

Промјена парадигме рефлектовала се и у изгледу и естетици апотеке. Раније су апотеком доминирала митска бића, симболички чувајући тајну изљечења пацијента – лијек, познат само „апотекару“⁶⁵. Пацијент је у апотеку одлазио вођен надом у „тајне

¹ Није довољно знати, мора се примјенити; није довољно хтјети, мора се урадити. (прев: И.И.)

састојке“, повјерењем у знање и вјештине фармацеута, као и услугом коју му пружа приликом припреме и издавања лијека.

С развојем фармацеутске индустрије, љекови постају све софистициранији, а знања фармацеута комплекснија. Губи се, међутим, „симболички капитал“ фармацеутске професије. У ери тржишног капитализма, лијек се све више своди на робу, а улога фармацеута на продају⁶⁶. У свом критичком осврту на „депрофесионализацију и репрофесионализацију“ фармације, Јурачић и Лукачина⁶⁶, цитирајући Меслера⁶⁷, наводе да су фармацеути превише „квалификовани и преукоковани за улогу на коју су данас неоправдано реукоковани – пуког дистрибутера љекова“.

Савременим апотекама више не доминира Хигијина змија, већ рекламне поруке и бројни, најразноврснији производи чији значај за здравље често није доказан, позиционирани по комерцијално-маркетиншким правилима како би се подстакла куповина.

Претварањем лијека у робу фармацеут зарађује захваљујући продаји, а не услузи коју пружа⁶⁶, па су и показатељи његове вриједности квантитативни, а не квалитативни. Корпоративна логика тржишта апотекама намеће исте принципе рада као и другим трговинама и трговинским ланцима. У тим условима, експертска знања и софистициране вјештине фармацеута тешко се могу примијенити, а уједно се и обесмишљавају.

Губитак професионалног ауторитета фармацеута одражава се и у рекламним порукама, тј. у околности да се за пласирање информације о лијеку најчешће бира неко из широке галерије лаичких „ауторитета“⁶⁶.

Када је ријеч о интризичким факторима, они се могу тражити у инертности струке и струковних организација, као и у неадекватности курикулума, непрактичности садржаја и знања којима фармацеути овладавају током свог дуготрајног, сложеног и захтјевног

процеса школовања^{67,68}. Препознато је да је неолиберални, дерегулисани капитализам у негативној корелацији с професионализмом, тј. да начелно негативно утиче на виталне карактеристике професија⁶⁶. Међутим, како примјећују Моргал и Алмарседотир, депрофесионализација је овдје карактеристична по томе што фармацеути „не само да се не одупиру тим процесима, већ на разне начине сами потпомажу докрајчивање свог статуса“^{66,68}.

Једним од највећих проблема едукације сматра се „изолованост курикулума од реалног живота“ (прев: И.И.)⁶⁹. Студије фармације, традиционално фокусиране на лијек, стављају акценат на базичне научне дисциплине. Етика, клиничка фармација, социјална фармација, промоција здравља, комуникациони или организациони курсеви, или нису предмет курикулима, или су од маргиналног значаја. Корпус знања која стиче на студијама фармацеута чине несумњиво најбољим познаваоцем љекова, њихових сложених хемијских структура, особина, аналитичких реакција, начина производње, као и начина дјеловања у организму. Оно што у току едукације остаје недовољно објашњено јесте како та стечена знања могу да помогну – имајући у виду потребе пацијената, љекара и друштва у цјелини. Ријечју, како научено свакодневно практично примјењивати⁷⁰?

У недостатку адекватног одговора на то питање, фармацеут остаје недовољно искоришћен ресурс здравствене заштите, а његова улога постаје све непрепознатљивија⁶⁶.

Клиничка фармација

Еволуцијом савјетодавне улоге фармацеута у току претходних неколико деценија, клиничка фармација постаје окосница фармацеутског доприноса заштити здравља – како индивидуалног пацијента, тако и друштва у цјелини. Од некога ко се стара о лијеку, фармацеут постаје специјалиста оријентисан ка услузи, дакле онај који одговара за здравље пацијента. У Великој Британији улога фармацеута обухвата све аспекте од издавања до примјене лијека. Она такође укључује савјете и информације које се односе

на комплетан процес лијечења – од унапређења безбједности пацијента па до потпуне одговорности за избор лијека, засноване на стеченом праву на суплементарно или независно прописивање љекова који се издају на рецепт⁷¹.

Свјетска здравствена организација, у сарадњи с Међународном федерацијом фармацеута, 2006. године објавила је документ којим се елаборира развој фармацеутске дјелатности⁷². Документ почиње цитатом из ревијалног чланка Фопеа ван Мила:

„Фармацеути не смију бити више иза рецептуре, већ морају изаћи и служити друштву бринући о његовом здравственим проблемима, а не само о таблетама.

Пуко издавање љекова нема будућности.

Ову активност може, и ускоро ће, преузети интернет, машине, и/или добро обучени техничари.

Чињеница да су фармацеути академски образовани и да се воде као здравствени радници обавезује их да боље служе друштву него што то чине тренутно⁶⁹.(прев: И.И.)

Захваљујући фармацеутској индустрији, љекови су све потентнији, комплекснији и скупљи, а лијечење се највећим дијелом ослања на њихово дејство. Успјех терапије зависи од избора, дјелотворности, подношљивости и доступности прописаних љекова. Данас су на располагању љекови који омогућавају ефикасну контролу болести, смањење морбидитета, морталитета, побољшање квалитета живота и смањење укупних трошкова за здравствене услуге – наравно, под претпоставком да су правилно прописани. Неостваривање циљева лијечења (нпр. ниво глукозе изнад циљних/референтних вриједности код пацијената с дијабетесом) доводи до високог ризика од негативних клиничких и економских посљедица⁷¹.

Међутим, није лако дати експлицитан одговор на питање ко је одговоран за исходе и праћење лијечења пацијента његовима. Кад одговорност није јасно подијељена, поставља се питање ко је (и да ли је) преузима, односно ко и како треба да интервенише да би се задовољила потреба пацијента за ефикасним и безбједним лијечењем. Док се фармацеути често, било из објективних или субјективних разлога, налазе у субординираном положају у односу на љекара – што, кад је фармакотерапија у питању, свакако није оправдано – љекари се опирају потенцијалном ограничавању стечених монопола и професионалних доминација⁶⁶. Да би се ситуација поправила, неопходно је уважити реалност: иако су и други здравствени радници способни да препознају проблеме везане за љекове, експертско знање имају само фармацеути, што их издваја као једине који могу разумно и ефективно ријешити проблеме пацијента везане за фармакотерапију⁷³. Тек преузимањем директне одговорности, у свом домену, фармацеут може дати пун допринос успјеху лијечења и квалитету живота пацијента.⁷¹

Ово преузимање одговорности у пракси је стандардизовано, концептуализовано и терминолошки дефинисано од средине седамдесетих година прошлог вијека⁷¹.

Фармацеутска здравствена заштита

Фармацеутска здравствена заштита (*Pharmaceutical Care*) је концепт који фармацеутима даје могућност да, по први пут, у потпуности задовоље дефиницију професије⁷³.

Постоје бројни подаци који конзистентно показују исплативост фармацеутске здравствене заштите; за сваки уложени долар враћа се од 1,3 до 12 долара⁷³, а уштеде се примарно остварују кроз смањену стопу коришћења здравствених услуга, што укључује посјете љекарској ординацији, служби хитне помоћи и ургентном центру, као и хоспитализацију⁷⁴.

Промјена парадигме фармацеутске професије на примјеру Сједињених Америчких Држава

У Сједињеним Америчким Државама, од 2003. године, **законом** је регулисана **надокнада** услуга фармацеутске здравствене заштите (*medication therapy management services*). **Фондови** здравственог осигурања (*Medicare* и *Medicaid*) нуде својим корисницима ову врсту услуга да би се „оптимизовали исходи лијечења кроз бољу употребу љекова“ (прев: И.И.)⁷³. Како је успјех започетих програма који су укључивали фармацеутску здравствену заштиту постајао видљивији, све је више било **послодаваца** који су захтијевали да се *medication therapy management services* укључе у обавезан пакет осигурања запослених⁷³.

Здравственом реформом из 2010. године – *Patient Protection and Affordable Care Act* (*PPACA*), или скраћено *Affordable Care Act* (*ACA*), познатијом као **Obama Care** – пожељан облик организовања примарних здравствених услуга постају интегрисани „домови здравља“, фокусирани на пацијента, а фармацеутска здравствена заштита сматра се неопходном како би се задовољиле потребе пацијента које су везане за љекове.

Готово истовремено, уводи се још један вид организованог пружања здравствене заштите – *Accountable Care Organizations* (*ACO*). Овај вид организације здравствених радника подразумијева одговорност за здравствену заштиту одређене популације пацијената, при чему висина надокнаде за услугу зависи од достизања циљева и исхода лијечења⁷⁵.

Улога фармацеута у здравственој заштити

Знање фармацеута је несумњиво од пресудне важности за здравље свих нас^{71,72}. Међутим, да би се постигли најбољи ефекти лијечења, а ризици свели на најмању могућу мјеру, неопходна је мултидисциплинарна сарадња на разним нивоима, која ће омогућити да се искористи професионална експертиза свих учесника здравственог система⁷¹.

Претраживање базе података доступних на Пубмеду (*PubMed*) коришћењем кључних ријечи *Pharmaceutical Care* – у наслову, наслову/апстракт у или транслитерованом наслову – показује да је до 1990. године публиковано укупно 10 чланака који задовољавају дате критеријуме. До децембра 2015. године број таквих навода износи 1.565. Постоје, међутим, бројне разлике у томе шта се под синтагмом *Pharmaceutical Care* подразумева у пракси, као и у њеној концептуализацији у литератури и академским курикулумима. Уз то, у неким језицима нема адекватног превода ријечи *care*⁷⁶.

За активности фармацеутске здравствене заштите користе се и други термини, као што су (*Comprehensive*) *Medicines Management*, *Disease Management*, *Medication Therapy Management*. Све то додатно доприноси конфузији у погледу обима и врсте активности које спадају под фармацеутску здравствену заштиту (*Pharmaceutical Care*), односно критеријума по којем се оне разликују од активности означених другим терминима⁷⁴.

Клиничка фармација – дефиниције

Према Британској асоцијацији клиничких фармацеута (*United Kingdom Clinical Pharmacy Association-УКЦПА*), под клиничком фармацијом подразумевају се сва знања, вјештине и ставови које фармацеут мора имати како би успјешно обезбјеђивао фармацеутску здравствену заштиту^{77,71}. Европско удружење клиничких фармацеута (*European Society of Clinical Pharmacy-ЕСЦП*) ову област дефинише као здравствену специјализацију која обухвата дјелатности клиничког фармацеута у правцу унапређења и промоције рационалне и адекватне употребе медицинских производа и средстава⁷⁷.

УКЦПА наглашава да је „јасна комуникација од пресудног значаја за практиковање фармацеутске здравствене заштите, нарочито због интеракције различитих тимова и

превазилажења организационих и професионалних ограничења, као и обезбјеђивања могућности информисаног избора за пацијента“ (прев: И.И.)⁷¹.

Фармацеутска здравствена заштита (ФЗЗ) – дефиниције

Међу дефиницијама фармацеутске здравствене заштите (*Pharmaceutical Care*) најчешће је коришћена Хеплерова, која гласи: „Фармацеутска здравствена заштита је одговорно пружање медикаментне терапије с циљем постизања тачно одређених циљева, којима се унапређује квалитет живота пацијента.“(прев: И.И.)^{77,79}

Док Хеплер даје кључни допринос теоријском оквиру овога концепта, дефиниција Линде Странд и сар., из 1997. године, у центар ставља пацијента, наглашавајући акцију, тј. практичну димензију фармацеутске здравствене заштите⁷⁸.

Ипак, концептуално је најпрецизнија дефиниција Европске мреже за фармацеутску здравствену заштиту (*Pharmaceutical Care Network Europe* (ПЦНЕ)).

Претраживањем литературе приликом генерисања дефиниције од стране ПЦНЕ идентификовано је 19 различитих дефиниција у периоду од 1964. до 2013. године.⁷⁵ У настојању да се дође до једнозначне, стандардизоване верзије, група аутора издвојила је пет концептуалних домена и дала преглед појмова коришћених у постојећим дефиницијама (слика 2)⁷⁶:

1. Ко? (пружа фармацеутску здравствену заштиту):

- 1.1. фармацеут
- 1.2. фармацеут са својим тимом
- 1.3. апотека
- 1.4. здравствени радник
- 1.5. било ко (није дефинисано)...

Допринос фармацеута

- не зависи од мјеста
- одговорност фармацеута
- не искључује друге здравствене раднике или кориснике
- о љековима могу да брину и други здравствени радници, али то онда није фармацеутска здравствена заштита

2. Кома? (је намијењена – ко је корисник/прималац услуга ФЗЗ?)

- 2.1. њиховом пацијенту
- 2.2. својим пацијентима
- 2.3. пацијентима
- 2.4. друштву...

Појединци/особе

- не ограничава се само на пацијенте
- ФЗЗ се може истовремено пружати групи људи
- услуга мора увијек бити индивидуализована, прилагођена сваком понаособ

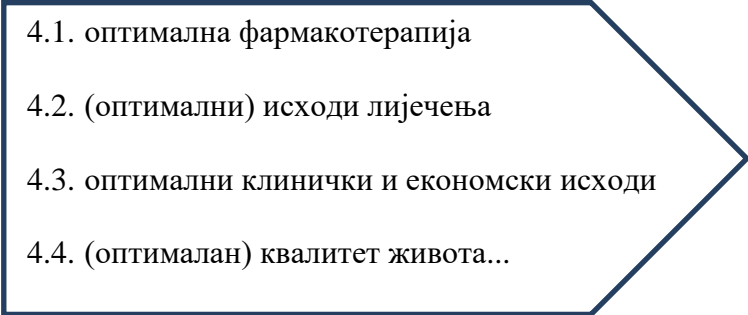
3. Предмет услуге

- 3.1. љекови
- 3.2. фармакотерапија
- 3.3. љекови и медицинска средства
- 3.4. потребе везане за љекове
- 3.5. здравствена заштита
- 3.6. превенција болести...

Оптимизација употребе љекова

- пацијент је у центру
- укључује и интервенције које се не односе директно на љекове

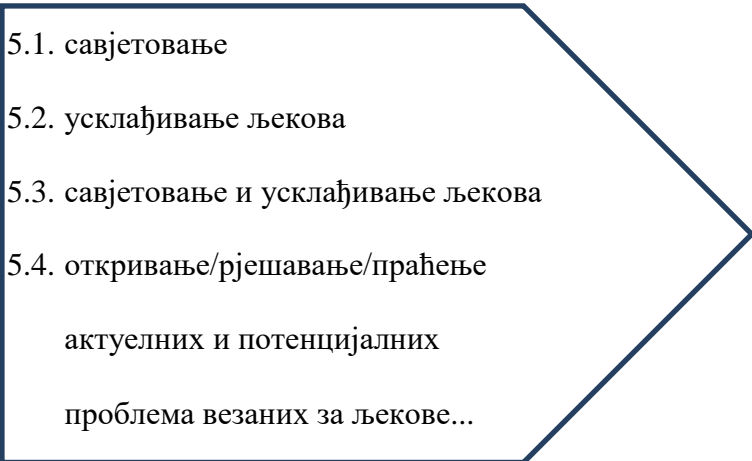
4. Исход/циљ

- 
- 4.1. оптимална фармакотерапија
 - 4.2. (оптимални) исходи лијечења
 - 4.3. оптимални клинички и економски исходи
 - 4.4. (оптималан) квалитет живота...

Побољшање исхода лијечења

- значајно за истраживаче
- подразумијева протоколе засноване на доказима и мјерљиве исходе лијечења

5. Активност

- 
- 5.1. савјетовање
 - 5.2. усклађивање љекова
 - 5.3. савјетовање и усклађивање љекова
 - 5.4. откривање/рјешавање/праћење
актуелних и потенцијалних
проблема везаних за љекове...

Не дефинишу се

- активности и услуге се разликују међу државама
- ФЗЗ није пружање само одређених услуга
- то је интегративни процес везан за индивидуалну процјену

Слика 2: ПЦНЕ Концептуализација домена фармацеутске здравствене заштите

(Адаптирано према: Allemann S. et al. (2013). Pharmaceutical Care – the PCNE definition 2013. ПСР⁷⁷)

Коначна дефиниција гласи: „**Фармацеутска здравствена заштита је допринос фармацеута здравственој заштити особа с циљем оптимизације употребе љекова и побољшања исхода лијечења**⁷⁷.“ (прев: И.И.)

Мјесто фармацеута у избору лијека и прописивању

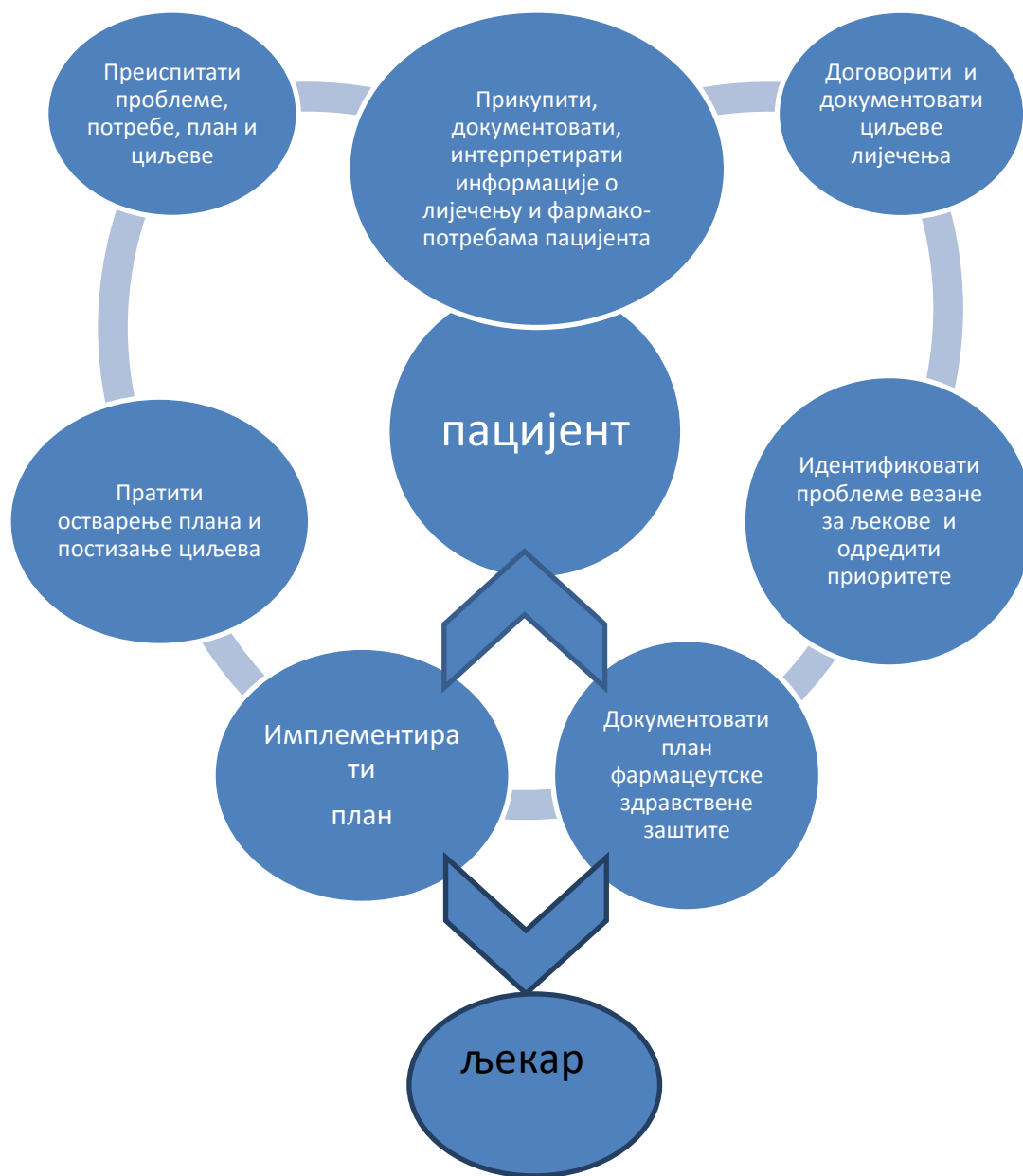
Будући да су компетенције фармацеута основ за пружање фармацеутске здравствене заштите, у раду се користи термин *клинички фармацеут*. На тај начин наглашава се скуп знања и вјештина које фармацеут треба да има да би могао да практикује фармацеутску здравствену заштиту.

Клинички фармацеут може да утиче на правилну употребу његова прије, током и након прописивања терапије⁷⁹.

У периоду прије прописивања терапије, клинички фармацеут учествује у изради клиничких студија, листа његова, смјерница, протокола, у области фармако-информатике и сл.

Током прописивања терапије, његова улога је у домену савјетовања, консултација и сл. У овој фази, активности клиничког фармацеута подразумевају континуирано пружање повратне информације његову о пракси прописивања у односу на друге (енгл. *continous comparative feedback*), едукацију и директно учествовање у избору терапије. Кроз евалуацију терапије клинички фармацеут прати, открива и спречава штетне интеракције његова, нежељена дејства и грешке у медијацији. Када се ради о његовима којима треба терапијски мониторинг, посебна пажња посвећује се дозирању. У апотеци фармацеут има додатну могућност да самостално препоручује његове који се издају под режимом „без рецепта“, а у неким земљама (нпр. у Великој Британији) и право прописивања свих регистрованих његова.

Након прописивања терапије, улога клиничког фармацеута везана је за савјетовање, припрему индивидуализованих формулација, евалуацију употребе његова, истраживање исхода лијечења (енгл. *outcome research*), као и фармако-економске студије⁸⁰.



Слика 3: Процес пружања фармацеутске здравствене заштите

(Адаптирано према:

1. WHO&FIP handbook 2006 : **Developing pharmacy practice - A focus on patient care**⁷²
2. Хеплеров циклус фармацеутске здравствене заштите(slika 1 у: van Mil JW, Schulz M, Tromp TF. Pharmaceutical care, European developments in concepts, implementation, teaching, and research: a review. Pharm World Sci. 2004 Dec;26(6):303-11.⁷⁰)

Допринос фармацеутске здравствене заштите

Клиничке и економске користи од фармацеутске здравствене заштите континуирано се прате и поткрепљују емпиријским подацима^{81, 82, 83}. Када је ријеч о фармацеутској заштити у болничким условима, добро је документовано смањење броја нежељених догађаја (НД), нежељених реакција (НР), грешака у медијацији, неправилног прописивања, дужине хоспитализације, као и стопе смртности^{81-83, 84, 85, 86, 87, 88, 89}.

Нежељена дејства љекова. Испитивана су на узорку од 1.960.059 пацијената, хоспитализованих у 584 болнице⁹⁰. Од 14 дјелатности које су клинички фармацеути спроводили, 12 је било повезано с мањим бројем нежељених дејстава. Утврђено је да су највећи значај имале сљедеће активности: утврђивање историје медикаментне терапије при пријему, управљање терапијским протоколима и управљање нежељеним дејствима љекова.

Економски ефекти. Америчко удружење клиничких фармацеута⁶⁴ објавило је, 2003. године, систематски преглед литературе о економским ефектима клиничке фармације. Анализа 59 студија, објављених између 1996. и 2000. године, показала је да активности клиничког фармацеута значајно смањују трошкове здравства. Аутори су закључили да сваки долар уложен у ову врсту услуга обезбјеђује више од четири долара уштеде.

Морталитет. Утицај појединих активности клиничког фармацеута на mortalитет испитиван је у оквиру мултицентричне опсервационе студије, која је обухватила 1.029 болница у САД. Студија је показала да су болнице које су пружале услуге клиничке фармације, годишње имале 40.478 смртних случајева мање него оне које те услуге нису практиковале⁹⁰. Утврђено је да су смањењу mortalитета највише доприносила клиничка

истраживања, информације о њековима, утврђивање историје медикаментне терапије при пријему, као и учешће клиничког фармацеута у тиму за кардиопулмонарну реанимацију.

Када је ријеч о предностима фармацеутске заштите у ванболничким условима, оне нису у довољној мјери поткријепљене доказима. Разлози се могу тражити у различитим методолошким и контекстуалним факторима, непотпуним подацима о пруженим услугама (из домена фармацеутске здравствене заштите или традиционалног начина лијечења), различитим прелазним и далеким крајњим исходима лијечења^{82,89,90}. Од услуга које пружа клинички фармацеут, најконзисентније су документоване користи од утврђивања историје медикације (свих њекова које пацијент узима) (*medication reconciliation*), што је уједно од кључног значаја за оптимизацију фармакотерапије (*medicines optimisation*)⁸². Када је ризик од грешака висок, односно када су присутни предиспонирајући фактори ризика – код хроничних пацијената (у ову групу спадају и пацијенти с тешким менталним болестима), у случају полифармације, њекова који захтијевају посебно праћење (нпр.: литијум, варфарин...) – потребно је размотрити усклађивање прописане терапије (*medication review*)⁸². Посљедња економска анализа⁸¹ утврдила је да су услуге из области фармацеутске здравствене заштите исплативе, с добрим *корист– трошак* односом (с омјером у распону 1,05:1–25,95:1). Ова позитивна оцјена донијета је узимајући у обзир и изузетке – три студије примарне (ванболничке) фармацеутске здравствене заштите у Великој Британији, које у погледу клиничких исхода нису потврдиле корист од Ф33, или је она била минимална, а када су у питању економски исходи, документовале су додатни трошак. Анализа је показала да је изостанак фармацеутске здравствене заштите у болницама био повезан с повећаним бројем нежељених реакција – од 4% на 100 примљених пацијената, у болницама у којима фармацеут није пружао фармакокинетичке консултације, до око 86% у болницама гдје фармацеут приликом пријема није евидентирао историју медикације. У болницама у којима фармацеут не управља

нежељеним реакцијама, на 100 заузетих кревета забиљежен је за 34,9% већи број нежељених реакција, стопа смртности била је за 53,64% виша, укупни трошкови лијечења повећани су за 13,64%, а трошкови за лекове за 8,16% ⁹⁰.

Баријере за имплементацију фармацеутске здравствене заштите

Идентификоване су и баријере за имплементацију фармацеутске здравствене заштите: ниска мотивација, неадекватна комуникација, слаб приступ медицинским информацијама, недостатак времена и самопоуздања када су у питању вјештине потребне за усклађивање терапије (*medication review skills*)⁹¹, недостатак одговарајуће регулативе, неподстицајна околина и лоша култура сарадње⁹². Наведене баријере израженије су у мање развијеним земљама. Уз то, у многим земљама у развоју парадигма здравствене заштите засноване на доказима недовољно је развијена, па се перцепција улоге фармацеута још увијек своди на обезбјеђење залиха, издавање лекова и припремање лековитих припремака^{76,92}.

Улога фармацеутске здравствене заштите у систему здравствене заштите

С обзиром на податак да се 30–50% лекова не узима на одговарајући начин – што коинцидира са укупним старењем популације, растућим мултиморбидитетом и полифармацијом^{72,82} – као и на то да је 5–8% непланираних хоспитализација узроковано проблемима с лековима, јасно је зашто фармацеутска здравствена заштита постаје незамјенљива, а од Савјета Европе препоручена као **кључна стратегија доносиоцима политика у области здравствене заштите**⁸².

У Канади, Великој Британији, Сједињеним Америчком Државама и на Новом Зеланду фармацеути су преузели одговорност за терапијске одлуке и за услуге које су везане за сарадњу и пружање фармацеутске здравствене заштите, а не односе се на традиционално издавање лекова, и за то примају одговарајућу надокнаду⁷². У неким од

ових земаља постоје и посебни, специјалистички програми из области психијатријске фармације⁷².

Улога фармацеута у психијатријским болницама

Напредак на пољу психофармакологије био је од суштинског значаја за психијатријске болеснике, истовремено доприноси да се сагледа важност и синергетска вриједност мултидисциплинарног приступа обољелима^{28,84}. Како у оквиру таквог приступа терапија њековима заузима значајно место, знања фармацеута све више добијају на цијени^{86,93,94}.

Улога фармацеута у психијатријским болницама мијењала се кроз вријеме, да би од 1970. године у литератури било све више примјера који документују ефективност њиховог доприноса у том домену^{84,85, 86, 87}. Студије, систематски евалуиране од стране Финлија и сар.⁸⁴ забиљежиле су побољшања у сљедећим областима: исходи лијечења, прописивање, трошкови и задовољство пацијената. Новији прегледни чланци^{86,87} препознали су компетенције фармацеута када су у питању: детекција, превенција и рјешавање проблема везаних за њекове (*drug-related problems (DRPs)*), унапређење правилног прописивања, пружање свеобухватних информација о њековима⁸⁶ и побољшање клиничких, економских и хуманистичких исхода лијечења болничких психијатријских пацијената⁸⁷.

Потреба за истраживањем

Узимајући у обзир Донебедијанове опсервацију да се без одговарајућих структура и процеса заснованих на најбољим доступним доказима не могу очекивати оптимални исходи интервенције⁹⁵, жељели смо да испитамо ефекат интервенција клиничког фармацеута у средини гдје ЕБМ и Фармацеутска здравствена заштита нису интегрисане у здравствени систем.

Када је ријеч о примјени медицине засноване на доказима у земљама у развоју, идентификоване су различите баријере⁹⁶: непостојање система здравствене заштите заснованог на доказима, изостанак политичке подршке⁹⁷, недовољно знање и неодговарајућа обука љекара⁹⁸ итд. Ипак, још увијек смо далеко од разумијевања проблема, што је дијелом условљено социолошким и културолошким разликама међу појединим земљама. Неспорно је да је идентификација свих релевантних баријера за имплементацију смјерница незаобилазан корак у процесу формулисања мјера за унапређење прописивања антипсихотика. Међутим, будући да су те баријере специфичне за сваку културу и сваки здравствени систем⁹⁹, једино се посебним истраживањима унутар система могу валидно осветлити кључни проблеми у примјени доказа¹⁰⁰.

За правилно прописивање љекова неопходна је доступност клинички релевантних, савремених, независних, објективних информација о љековима. Приступ информацијама не гарантује правилно прописивање, али је свакако предуслов рационалних терапијских избора.

Потреба за квалитативним истраживањем – фокус група

Квалитативна методологија помаже да се евалуирају како декларативни, тако и стварни избори; неопходно је „заћи“ иза јавно изречених ставова и препознати личне

перцепције концепта медицине засноване на доказима, као и препреке приликом свакодневног одлучивања о терапији¹⁰¹.

Потреба за студијом интервенције (ЕБГ) у здравственом систему

У Црној Гори нису забиљежене и озакоњене мјере за имплементацију Националних смјерница за лијечење шизофреније⁵⁴, па је њихова практична примјена препуштена прописивачима. **Нема података колико су и на који начин Националне смјернице за лијечење шизофреније утицале на прописивачку праксу и исходе лијечења психијатријских пацијената**¹⁰².

Истраживања која су се бавила искључиво евалуацијом ефеката услуга клиничког фармацијата у психијатрији примарно су се фокусирала на процјену трошкова и користи, као и прекомјерне употребе психотропних љекова. То су већином биле ретроспективне анализе, које нису користиле објективне скале за процјену ефекта интервенције. Утицај интервенција клиничког фармацијата на исходе, мјерен објективним стандардизованим скалама, до сада је испитиван у малом броју студија, и то углавном у оквиру примарне здравствене заштите, или у болничким условима, код акутних пацијената. Притом нису навођени хуманистички исходи, као што су задовољство пацијента или квалитет живота⁸⁴.

Потреба за истраживањима интервенције фармацијатске здравствене заштите

Фармацијатска здравствена заштита у Црној Гори, у тренутку истраживања, није препозната нити регулисана као здравствена дјелатност¹⁰³. С друге стране, **потреба за истраживањима у области услуга психијатријске фармацијатске здравствене заштите у болничким условима** препозната је на глобалном нивоу⁹³, а у литератури је посебно истакнут проблем **недостатка истраживања, навода и података из земаља у развоју**^{93,104}.

Научни циљеви докторске дисертације

Примарни циљ истраживања јесте да се процијени ефекат интервенција клиничког фармацеута на прописивање медикамената и исходе лијечења (*clinical outcomes*) код хроничних пацијената који се лијече у Специјалној болници за психијатријске болести Доброта.

С обзиром на то да ФЗЗ у Црној Гори није препозната ни регулисана, било је потребно извести рандомизовану интервенцијску студију да би се истражило спровођење фармацеутске здравствене заштите. Циљ је био да се примијени и документује усклађивање фармакотерапије (*medication review*), идентификују проблеми везани за љекове (ДРП), осмисли план интервенција фармацеутске заштите и успостави комуникација с прописивачима, као и да се оцијени прихватање и исход интервенције. Да би се добили валидни подаци и свеобухватан увид, рађене су три студије:

1. Фокус група

Иницијална квалитативна студија рађена је како би се процијенило колико се психијатри начелно придржавају смјерница приликом прописивања антипсихотика, односно да би се идентификовале евентуалне препреке за њихову примјену.

2. Студија интервенције (ЕБГ) у здравственом систему

Студија је испитивала утицај Националних⁵⁴, односно локално прилагођених смјерница за лијечење шизофреније на прописивачку праксу, као и на претходно дефинисане клиничке и хуманистичке исходе лијечења хроничних пацијената у Специјалној болници за психијатријске болести Доброта.

3. Студија интервенције клиничког фармацеута и имплементације фармацеутске здравствене заштите

Истраживан је утицај интервенције фармацеута на прописивање за индивидуалног пацијента и његов допринос детектовању и рјешавању проблема везаних за љекове.

Основне хипотезе истраживачког рада:

1. Непознавање смјерница заснованих на доказима представља баријеру за побољшање исхода лијечења пацијената са шизофренијом.
2. Недоступност љекова представља баријеру за побољшање исхода лијечења пацијената са шизофренијом.
3. Имплементација смјерница заснованих на доказима имаће значајан ефекат на претходно дефинисане клиничке исходе лијечења хроничних пацијената у Специјалној болници за психијатријске болести Доброта, у односу на стандардну здравствену заштиту.
4. Имплементација смјерница заснованих на доказима имаће значајан ефекат на хуманистичке исходе лијечења хроничних пацијената у Специјалној болници за психијатријске болести Доброта, у односу на стандардну здравствену заштиту.
5. Интервенције клиничког фармацеута биће прихваћене од стране љекара.
6. Фармацеутска здравствена заштита имаће значајан утицај на рјешавање проблема везаних за љекове ових пацијената.

МЕТОД

- Фокус група

Да би се дизајнирала одговарајућа интервенција, како објашњава Ларме¹⁰⁰, морају се размотрити и адресирати контекстуалне баријере, специфичне за сваку средину, односно установу. Постављен је циљ да се идентификују карактеристике здравствених радника које могу бити од значаја за различите аспекте прописивања антипсихотика и лијечења пацијената са шизофренијом у Црној Гори. Кабанин⁶⁰ теоријски оквир (Слика 1) коришћен је за претрагу литературе, како би се идентификовале карактеристике учесника које могу допринијети формирању ширег спектра релевантних мишљења и перспектива, односно формулацији тематског оквира за упитник фокус групе. Прикупљање квалитативних података временски је захтјевно, а статистичка репрезентативност није примарни циљ квалитативног истраживања. Стога су учесници у групи одабрани на основу теоријског оквира релевантног за циљ истраживања.

Иницијална студија користила је квалитативни методолошки приступ фокус групе. Експлоративна, отворена питања, без наметања концептуалних оквира модератора, корисна су јер омогућавају идентификовање различитих, а контекстуално специфичних фактора, везаних за примјенљивост релевантних доказа¹⁰¹.

Узорак

Учесници фокус групе су: два психијатра и један психолог из секундарне, односно терцијарне здравствене установе и из Клиничког центра Црне Горе (Подгорица), један фармацеут из градске апотеке, један фармацеут из Фонда за здравство Црне Горе и један из веледрогерије, као и клинички фармаколог, као вођа фокус групе. Група се састала једном (17. јуна 2013. године), у унапријед договореном термину, у љекарској соби на психијатријској клиници у Подгорици.

Упитник

Припремљени упитник коришћен је као водич и средство за покретање и усмјеравање дискусије. Састанак је имао неформални, *brainstorming* формат, без икаквих ограничења у изношењу мишљења/ставова. Комплетан ток разговора, у трајању од два сата, уз пристанак учесника, сниман је диктафоном.

CILJ FOKUS GRUPE: ANALIZA UPOTREBE ANTIPSIHOTIKA U CRNOJ GORI

Pitanja:

1. Које лјекове прво прописујете пацијентима са шизофренијом?
2. Да ли су сви регистровани антисиботици доступни пацијентима?
3. Да ли се сви антисиботици добијају на рецепт без партиципације, или се плаћају?
4. Како се контролишу adherence антисиботика?
5. Како се антисиботици увode код пацијената – дозни режим?
6. Да ли се користе комбинације антисиботика и када?
7. Да ли се врши лабораторијски monitoring код примјене антисиботика (крвна слика и гликемија)?
8. Колико често пацијенти посјеђују психијатра?
9. Како се дозирају лекови приликом промјене антисиботика?
10. Како се liječe motorna neželjena dejstva (akutna distonija, tardivna diskinezija, akatizija)?
11. Колико дуго траје терапија антисиботицима код пацијената са шизофренијом?
12. Који се антисиботици користе у parenteralnoj форми и како се дозирају?
13. Како се поступа с пацијентима који развију hiperprolaktinemiju?
14. Како се поступа с пацијентима који развију metabolički sindrom (obim trbuha veći od 102cm kod muškaraca i 89 cm kod žena, povišena AT, glikemija $\geq 5,6$ mM, HDL manji od 1,04 mM, povišen holesterol > 5 mM, trigliceridi $> 1,7$ mM)?

Etička pitanja

1. Да ли пацијента информишете о свим аспектима liječenja и да ли uvažavate odluku pacijenta?
Како procjenjuјете koliko je pacijent sposoban da donosi odluke?
2. Да ли се sprovodi edukacija rodbine и на који начин?

Слика 4: Упитник за фокус групу

Анализа

Истраживачи су током наредних недјељу дана независно анализирали аудио запис и издвојили теме. Након тога одржан је нови састанак на коме је постигнут консензус око садржаја и закључака. Примењен је оквирни приступ (*framework approach*). Подаци су анализирани примјеном итеративне квалитативне технике и методом константног упоређивања. Тематски оквир у којем су подаци испитивани и реферирани произишао је из априорних питања која су формулисана на основу циљева истраживања, из тема дефинисаних за упитник за фокус групу, као и из логичких категорија антиципираних током процеса прикупљања и обраде података.

Налази су валидирани путем повратне информације – учесници фокус групе информисани су о налазима и закључцима и били су у могућности да изнесу своје (не)слагање. Након представљања резултата, констатована је сагласност свих учесника с наводима истраживача.

Етички комитет

Прије почетка студије добијено је одобрење од Етичког комитета Клиничког центра Црне Горе, Подгорица, као и од Етичког комитета Специјалне болнице за психијатрију Доброта, Котор.

- **Студија интервенције (ЕБГ) у здравственом систему**

Дизајн студије

Студија је дизајнирана као проспективна, *прије и после* студија интервенције у здравственом систему. Због сложености интервенције и мултидисциплинарног приступа, није било могуће дизајнирати је само као рандомизовану контролисану студију – интервенција која се односи на усвајање и увођење локално адаптираних клиничких смјерница могла би да утиче и на резултате добијене у контролној постинтервенцијској

групи пацијената. Да би се осигурала валидност резултата, они су упоређивани прије и после интервенције.

Студија је спроведена у Специјалној болници за психијатрију Доброта, Котор, јединој установи тог типа у Црној Гори. Болница располаже с укупно 241 постељом, од чега је 141 намијењена хроничним пацијентима који су хоспитализовани на дужи временски рок. Студија је спровођена у периоду од 15. јуна 2012, до 15. јуна 2013. године.

Критеријуми за укључење/искључење

Критеријуме за укључење испуњавали су хронични пацијенти с дијагнозама шизофреније (F20.0–F20.9), биполарног душевног поремећаја (F31.0–31.9) и депресије (F32.0–F33.9).

У студију нису укључени пацијенти који су прије рандомизације у болници провели мање од 28 дана, као ни пацијенти који не испуњавају дијагностичке критеријуме.

Клинички материјал

Клинички материјал чинили су подаци из цјелокупне медицинске документације болесника (здравствени картон пацијента, резултати лабораторијских анализа, температурне листе и др.), анамнестички подаци и подаци добијени прегледом, као и резултати добијени на основу стандардизованих упитника и психијатријских скала процјене стања и нежељених дејстава терапије.

Интервенција се састојала од локалне адаптације Националних смјерница за лијечење шизофреније⁵⁴, биполарног поремећаја и депресије у СПБ „Доброта“. Националне смјернице прилагођене су локалним условима (регистрациони статус, позитивна листа, доступност) у сарадњи с директором болнице и психијатром с највишим научним звањем (од психијатара запослених у тој установи). У циљу упознавања са смјерницама и

њиховим увођењем у праксу, организовани су едукативни састанци са свим психијатрима запосленим у болници.

Студија је имала двије шестомјесечне фазе, одвојене имплементацијом смјерница. Прва студијска фаза односила се на праћење/мониторинг праксе у болници прије интервенције. У другој фази, након имплементације смјерница, праћен је њихов ефекат на прописивачку праксу и исходе лијечења.

Иако медицина заснована на доказима имплицира примјену знања и вјештина потребне за претрагу и критичку процјену примарних истраживања, студије су показале да је то мање пожељан приступ^{105,106} и да је ефективнија употреба смјерница заснованих на доказима или протокола направљених од стране колега⁹⁸. За потребе студије, Националне смјернице за лијечење шизофреније⁵⁴ биле су основ за локалну адаптацију, тј. припрему болничких смјерница. Болничке смјернице представљају допуну Националних смјерница у дијелу који се односи на одређивање дозе антипсихотика за лијечење акутне и стабилне фазе болести. Оне су највећим дијелом засноване на препорукама Тима за анализу резултата истраживања исхода лијечења пацијената са шизофренијом (*Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT)*¹¹⁷, као и на одобреним сажецима карактеристика љекова који се користе за лијечење шизофреније. (Анекс 1: 1.1. Допунске локалне смернице за лечење схизофреније у Специјалној болници за психијатрију у Доброти, Котор; 1.2. Локалне смернице за примену лекова у лечењу великог депресивног поремећаја у Специјалној болници за психијатрију у Доброти, Котор; 1.3. Локалне смернице за примену лекова у лечењу биполарног поремећаја у Специјалној болници за психијатрију у Доброти, Котор.)

Такође, дат је и упоредни безбједносни профил антипсихотика како би се лекари лакше одлучили када нежељена дејства лимитирају избор лијека (Табела 1).

Табела 1: Упоредни безбједносни профил антипсихотика

Нежељено Дејство	Најчешће	Нешто рјеђе	Још рјеђе	Ријетко	Врло ријетко	Најрјеђе
ЕПС* (укључујући тардивну дискинезију)	Хало- перидол	Хлор- промазин	Риспери- дон	Олан- запин	Кветиапин	Клозапин
Гојазност и метаболички поремећаји	Олан- запин	Клозапин	Хлор- промазин	Риспери- дон	Кветиапин	Хало- перидол
Хиперпролак- тинемија и придружени поремећаји	Риспери- дон	Хлор- промазин	Хало- перидол	Олан- запин	Кветиапин	Клозапин
Продужење QT интервала**	Тиори- Дазин	Кветиапин	Риспери- дон	Олан- запин	Хало- перидол	Клозапин

* ЕПС – Екстрапирамидални симптоми

**Хлорпромазин не продужава QT интервал

Студијске варијабле и инструменти процјене

На крају обје фазе забиљежени су резултати евалуације студијских варијабли. Демографски подаци укључивали су старост, пол, дужину трајања болести, дужину трајања хоспитализације, тип хоспитализације (континуирана или прекинута током викенда), психијатријске и друге дијагнозе. Прикупљени су и подаци о љековима, лабораторијским налазима и нежељеним дејствима.

Клинички и хуманистички исходи интервенције (имплементације болничких смјерница) процјењивани су кориштењем стандардизованих скала процјене (Анекс 3):

- (1) Мала скала процјене менталног стања (ММСЕ) (*Mini-Mental State Examination-MMSE*), за процјену когнитивних функција код свих болесника¹⁰⁷;
- (2) Кратка психијатријска скала процјене (БПРС) (*18-item Brief Psychiatric Rating Scale-BPRS*)¹⁰⁸ и Глобални клинички утисак (ЦГИ) (*Clinical Global Impressions scale-CGI*)¹⁰⁹, за процјену општег клиничког стања код свих испитаника;

- (3) Скала абнормалних невољних покрета (АИМС) (*The Abnormal Involuntary Movement Scale-AIMS*)¹¹⁰, за одређивање присуства и тежине невољних покрета;
- (4) Стандардизовани упитници: EuroQOL (*Serbia (Serbian) EQ-5D-5L*)^{111,112} и WHOQOL (*WHOQOL BREF_Serb_Croat_Bosnian*)¹¹³, за процјену квалитета живота.

Статистичка обрада података

За статистичку обраду података користиће се СПСС програм. У анализи непрекидних нумеричких обиљежја (скорови: ММСЕ, БПРС, ЦГИ, АИМС, Квалитет живота), која се односе на унапријед дефинисане исходе у прије и постинтервенцијској групи пацијената, спровешће се анализа вриједности прије и послје интервенције, уз коришћење Студентовог т-теста парова (*paired t-test*), или одговарајућег непараметарског теста, уколико дистрибуција промјенљивих није нормална. Резултати су примарно приказани помоћу средњих вриједности и стандардних девијација (за континуиране промјенљиве), односно као проценти (за категоријске варијабле).

Разлике у вриједностима континуираних студијских варијабли прије и послје интервенције тестиране су помоћу Студентовог т-теста парова за велике, зависне групе, када је дистрибуција вриједности нормална (тестирано Колмогоров-Смирнов (*Kolmogorov-Smirnoff*) тестом), односно Вилкоксоновим тестом (*Wilcoxon's test*), када дистрибуција вриједности није нормална. Разлике у вриједностима категоријских варијабли прије и послје интервенције тестиране су хи-квадрат (χ^2) тестом. Да би резултати били статистички значајни, вјероватноћа нулте хипотезе мора бити мања од 0,05. Добијени резултати истраживања приказани су табеларно и/или графички.

- **ФАРМАЦЕУТСКА ЗДРАВСТВЕНА ЗАШТИТА У СПЕЦИЈАЛНОЈ ПСИХИЈАТРИЈСКОЈ БОЛНИЦИ**

Дизајн

Студија је дизајнирана као проспективна, *прије и после* интервенцијска студија здравственог система. Истивање је спроведено од августа до децембра 2014. године, у Специјалној болници за психијатрију Доброта. То је институција неистраживачког и ненаставног типа, намијењена пацијентима с тешким менталним обољењима. СПБ „Доброта“ нема запосленог фармацеута.

Сви пацијенти са одјељења за хроничне болести прошли су скрининг, а 99 од 111 пацијента испунило је инклузионе критеријуме. Од овог узорка, одабрали смо случајним узорком 49 пацијената за интервенцију – очекивали смо да ће се код најмање 50% пацијената идентификовати проблем везан за лекове, што значи да је за ниво поузданости од 95% и интервал поузданости од $\pm 15\%$ минимални потребни узорак: $n = (1.96)^2 \times 4 p(1-p)/d^2$, или 43 пацијента.

Критеријуми за укључење

У студију су укључени пацијенти с дијагнозом шизофреније (дефинисано под шифрама F20.0– F20.9 према десетом издању Међународне класификације болести (МКБ-10) Свјетске здравствене организације (СЗО), Дијагностичких критеријума за истраживања)¹¹⁴, који су хоспитализовани дуже од шест мјесеци; од 99 пацијената који су испуњавали инклузионе критеријуме, сваки други је укључен у студију – укупно 49 пацијената.

Независни клинички фармацеут (са звањем МСц клиничке фармације (трогодишње постдипломске студије), стеченим на Роберт Гордон универзитету, Шкотска, Велика Британија), који није имао претходног практичног искуства у директном пружању

фармацеутске здравствене заштите, ангажован је за потребе студије. Пружена фармацеутска здравствена заштита корелира с нивоом 2 усклађивања прописане терапије (*level-2 medication review*) – усклађивање је извршено коришћењем комплетне медицинске документације пацијента¹¹⁵.

Као валидирани инструмент за документовање фармацеутске заштите и комуникацију коришћена је проширена верзија Обраца за регистрацију ДРП (*DRP Registration Form (PCNE Classification V6.2)*)¹¹⁶ (Слика 5).

DRP-Registration Form V6.2 (PCNE Classification)

Age of patient: Male Female
 Name of medication: Rx OTC
 Main active substance (ATC-Code): New Refill
 N° of drugs taken: According to patient According to medication record
 Problem discovered: by patient by pharmacist by physician Date:

Description & comments: Time spent on evaluation and intervention: min
 Date evaluation of outcome: Problem solved Problem partially solved Problem not solved

TYPE OF DRP (max. 3 boxes to be ticked)

C1. Drug selection
 Inappropriate drug
 No indication for drug
 Inappropriate combination
 Inappropriate duplication
 Unnoticed indication
 Too many drugs for indication
 more cost-effective drug available
 Synergistic or preventive drug required
 New indication presented

C2. Drug form
 Inappropriate drug form

C3. Dose selection
 Drug dose too low
 Drug dose too high
 Dosage regimen not frequent enough
 Dosage regimen too frequent
 No therapeutic drug
 Pharmacokinetic
 Deterioration? **10. No intervention**

C4. Treatment
 Duration of
 Treatment duration

11. Prescriber level
 Prescriber informed only
 Prescriber asked for information
 Intervention proposed, approved by prescriber
 Intervention proposed, **not** approved by prescriber
 Intervention proposed, outcome unknown

12. Patient/carer level
 Patient (medication) counseling
 Written information provided only
 Patient referred to prescriber
 Spoken to family member caregiver

C5. Drug use process
 Patient gets takes drug on wrong times
 Drug under used administered
 Drug overused administered
 Drug not taken administered at all
 Wrong drug taken administered
 Drug abused (unregulated overuse)
 Patient unable to use drug or form as directed

C6. Logistics
 Prescribed drug not available
 Prescribing error (information wrong or missing)
 Dispensing error (wrong drug or dose)

C7. Patient
 Patient forgets to take drug
 Patient uses unnecessary drug
 Patient takes food that interacts

TYPE OF INTERVENTION (Max. 3 boxes to be ticked)

10. No intervention
 Drug changed to
 Dosage changed to
 Formulation changed to
 Instructions for use changed to
 Drug Stopped

New drug started

14. Other
 Other intervention
 Side effect reported to authorities

OUTCOME OF INTERVENTION (Tick one box only)

00. Unknown
 Outcome intervention unknown

01. Solved
 Problem totally solved

02. Partially solved
 Problem partially solved

03. Problem NOT solved
 Lack of cooperation of patient
 Lack of cooperation of physician
 Intervention not effective
 No need or possibility to solve problem

Слика 5: Образац за регистрацију ДРП (*DRP PCNE registration form (PCNE Classification V6.2)*)

Попуњени образац валидиран је од стране клиничког фармаколога (није било примједби) и прослијеђен љекарима. Фармацеут је посјетио ординаријусе како би се прије

одлучивања о прихватању препорука из плана фармацеутске заштите разјасниле потенцијалне нејасноће.

Етичко одобрење за студију добијено је од Етичког комитета Клиничког центра Црне Горе, као и Етичког комитета болнице у Доброти.

Студијски материјал и варијабле

У дијелу обрасца који се односи на опис проблема и коментаре (*Description & Comments*), представљен је свеобухватни наратив.

Забилежени су сви прописани љекови, с нагласком на:

1. антипсихотицима: којој генерацији/генерацијама припадају, да ли је у питању АП комбинација, колика је укупна дневна доза (изражена у хлорпромазинским еквивалентима);
2. прописаним анксиолитицима – бензодиазепинима, укупној дневној дози у диазепамским еквивалентима), дужини примјене;
3. антипаркисоницима;
4. антиепилептицима; и/или
5. антидепресивима.

Проблеми везани за љекове и интервенција клиничког фармацеута детаљно су елаборирани, уз реферисање на релевантне доказе (Клиничке смјернице за лијечење шизофреније^{50-52,60,117}, Локално адаптиране Националне смјернице за лијечење шизофреније⁵², Британски национални регистар љекова (*British National Formulary 68 (BNF 68)*), Сажетак карактеристика лијека...)

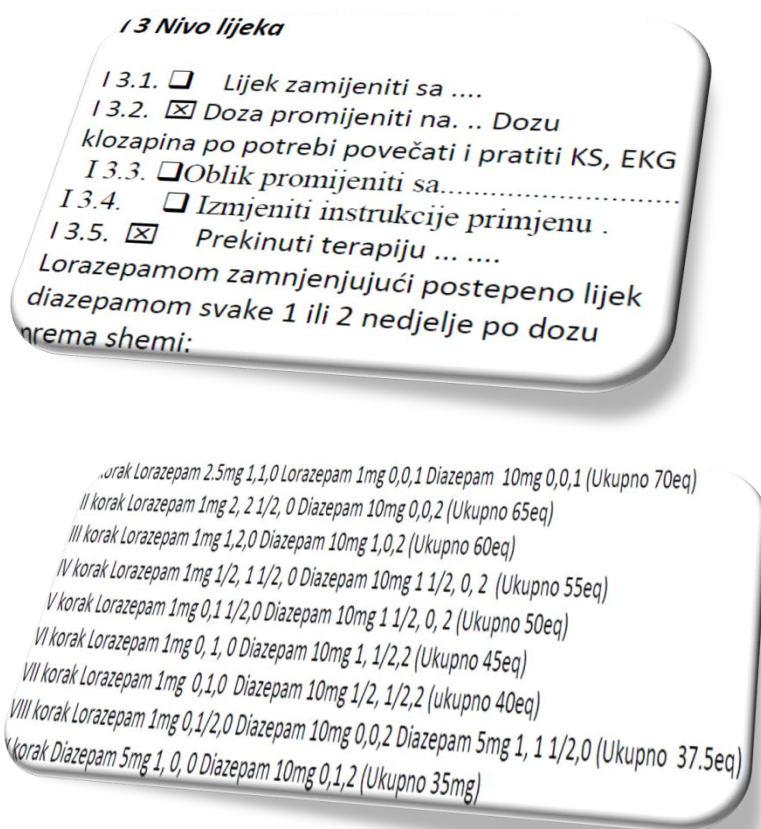
У складу с инструкцијама за попуњавање обрасца за регистрацију проблема везаних за љекове (*DRP registration form*)¹¹³, за сваки детектовани ДРП навели смо највише три

Озбиљни нежељени догађаји забиљежени су приликом истовремене употребе бензодиазепина и клозапина (узрочно-последична веза није установљена).

Избјежавати истовремену употребу клозапина са љековима који имају значајан потенцијал да изазивају агранулоцитозу.

Анксиолитици са антипсихотичима повећавају ризик од токсичних мијелосупресивних дејстава љекова.

Лоразепам (као и други бензодиазепини) не примјењују се код хроничне психозе.“



Slika 7 Примјер ПЦНЕ обрасца за регистравање ДРП и начина попуњавања (ДРП 1, дио 2)

Постепено смањивати дозу диазепама до искључења: 1–2mg сваке 2 или 4 недеље.

Уколико се симптоми апстиненције појаве, одржавати дозу док се не повуку. Касније смањивати у краћим интервалима, а при крају за по 0,5 mg, уколико је потребно, до

потпуног престанка. Код дуготрајне терапије, вријеме потребно за потпуно искључење диазепама може варирати од неколико мјесеци до годину дана или дуже.

Пацијент НН ДРП 2 од 2

Godine pacijenta: 48 Muško Ženski

Naziv lijeka: Solumedrol Rx OTC

Aktivna supstanca: methylprednisolone N P

ATC kod: H02AB04

Ukupan br. lijekova: 3 Izjava pacijenta

Medicinska dokumentacija

Problem otkrio: pacijent

farmaceut Date: _____

ljekar

Opis i komentari:

ATIP, DDCPZequi 600, BenzoDZeQ 75

Klozapin 100mg 1,1,1 300mg

Lorazepam 2.5mg 1,1,1 7.5mg

Solumedrol

P2. Neželjene reakcije na lijek

P.2.1. Neželjeni događaj (nealergijski)

C1. Izbor lijeka

C1.1. neodgovarajući lijek

C 3.7. Pogoršanje/poboljšanje bolesti

Slika 8 Примјер ПЦНЕ обрасца за регистравање ДРП и начина попуњавања (ДРП 2, дио 1)

Наратив:

Треба бити посебно опрезан, и потребно је и појачано праћење, када се разматра примјена кортикостероида код пацијената са следећим стањима:

...Постојећи или претходно забиљежени тешки афективни поремећаји (нарочито претходна стероидна психоза)...

Уколико пацијент има, или је раније имао, афективни поремећај, односно уколико је то случај с неким од његових најближих рођака, треба бити посебно опрезан када се разматра примјена системских кортикостероида. Ово укључује депресивно или манично-депресивно обољење, као и претходну стероидну психозу.

Широк је спектар психијатријских нежељених дејстава, укључујући афективне поремећаје (као што су иритантно, еуфорично и лабилно расположење, психолошка

зависност или суицидалне идеје), психотичне реакције (укључујући манију, делузије, халуцинације и погоршање шизофреније), поремећаје понашања, иритабилност, анксиозност, поремећај сна, конвулзије и когнитивну дисфункцију (укључујући конфузију и амнезију који су забиљежени код свих кортикостероида). Реакције су честе и јављају се како код одраслих тако и код дјете. Процјењује се да је код одраслих учесталост тешких нежељених дејстава 5–6%.

Пацијенти или старатељи морају се упозорити на потенцијално тешка психијатријска нежељена дејства, која се могу јавити приликом примјене системских кортикостероида (солумедрол). Симптоми се обично јављају током првих неколико дана или недјеља од започињања терапије. Ризик је повећан при примјени високих доза или при системској примјени, премда се на основу дозе не може предвидјети појављивање, тип, озбиљност и трајање реакције. Смањењем дозе или обустављањем лијечења кортикостероидима, долази до опоравка, мада ће можда бити потребан специфични третман.

Симптоми повлачења:

Пребрзо смањење дозе кортикостероида након продуженог лијечења може довести до акутне инсуфицијенције надбубрежне жлијезде, хипотензије и смрти. Синдром повлачења укључује грозницу, мијалгију, артралгију, ринитис, коњуктивитис, болне израслине на кожи које сврбе и губитак тежине.

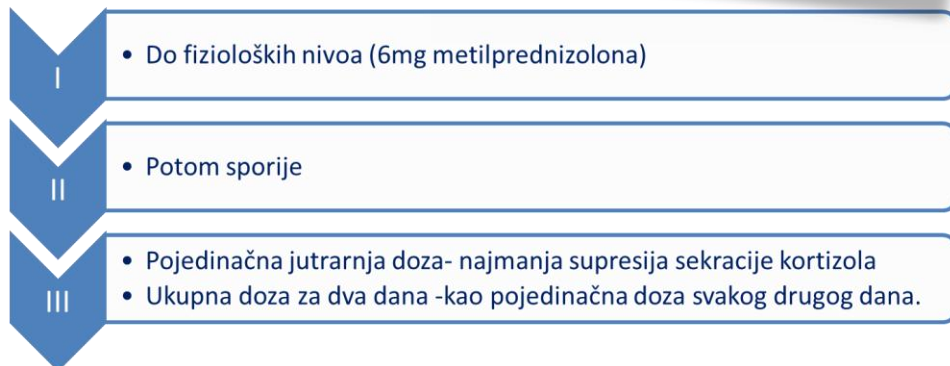
13 Nivo lijeka

OPORAVAK:

Smanjenje doze ili obustavljanje liječenja KS

SINDROM POVLAČENJA!

13.5. Prekinuti terapiju



Preporuka je usvojena. Isključeni su sistemski kortikosteroidi i benzodiazepnski anksiolitici iz terapijskog protokola.

ISHODI INTERVENCIJE (max 1)

<i>00 Nepoznato</i> 0.0.1. <input type="checkbox"/> Ishod intervencije nepoznat	<i>03 farmakoterapijski problem nije riješen</i> 0.3.1. <input type="checkbox"/> Izostanak saradnje sa pacijentom
<i>01 Riješeno</i> 01.1. <input checked="" type="checkbox"/> Problem potpuno riješen	0.3.2. <input type="checkbox"/> Izostanak saradnje sa propisivačem
<i>02 Djelimično riješeno</i> 02.1. <input type="checkbox"/> Problem djelimično riješen	0.3.3. <input type="checkbox"/> Intervencija nije efektivna
	03.4. <input type="checkbox"/> Nije potrebno ili moguće riješiti problem

Slika 9 Примјер ПЦНЕ обрасца за регистравање ДРП и начина попуњавања (ДРП 2, дио 2)

Статистичка обрада података

Подаци су анализирани коришћењем дескриптивне статистике. Средње вриједности и стандарне девијације коришћене су за описивање континуираних промјенљивих, а учесталост категоријских варијабли изражена је у процентима.

РЕЗУЛТАТИ

I Идентификоване баријере за имплементацију националних смјерница за лијечење шизофреније – фокус група

Идентификоване баријере за имплементацију националних смјерница за лијечење шизофреније могу се класификовати у четири теоретски информисане категорије:

ниво пацијента, ниво прописивача, ниво здравственог система и социо-културолошки ниво.

Баријере на нивоу пацијента

Учесници фокус групе сложили су се да је најважнија баријера **лоша адхеренца**, односно то што се пацијенти не придржавају прописане терапије антипсихотицима. Премда је речено да „нико не провјерава да ли се пацијенти придржавају датог упутства“, вјерују да „најмање 70% пацијента“ не узима антипсихотике како је прописано.

Други препознати феномен везан за пацијенте је **недовољна паритипација у процесу одлучивања** о терапији током прописивања. Присутни психијатри изјавили су да „пацијента потпуно информишу, посвећујући доста времена, током отпуста, објашњавајући му све о љековима, а пацијенти на крају потписују документ да су добро информисани...“ Међутим, психијатри су такође признали да се пацијенти са шизофренијом „ријетко укључују у одлучивању о прописаној терапији“.

Баријере везане за прописиваче

Из групне дискусије постало је јасно да психијатри углавном избјегавају прописивање оралних дозних облика атипичних антипсихотика, јер „... ефикасност рисперидона и оланзапина је ниска у пракси, премда уважени професори упорно тврде да су атипични врло ефикасни...“ Према мишљењу учесника, атипични антипсихотици „...

помажу само код 20–30% пацијената и одговарају само код благе или умјерене форме шизофреније...“ Сумња у изостанак одговарајућег ефекта рисперидона и оланзапина највјероватније је одлучујући разлог због кога психијатри избјегавају атипичне антипсихотике, јер су, с друге стране, добро упознати с њиховим безбједносним профилем и мјерама које се предузимају. Према њиховим ријечима „... веома често констатујемо хиперприлактинемију с рисперидоном, али она се лако рјешава од стране ендокринолога...“, као и „...клозапин је ефикасан лијек, његова хематолошка нежељена дејства су ријетка... контролишемо крвну слику редовно...“ Дискусија је открила да се само два атипична антипсихотика редовно прописују (рисперидон и клозапин).

Психијатри имају дуготрајно искуство с антипсихотикима прве генерације (типични), као и с њиховом ефикасношћу и поузданошћу код умјерених до тешких форми шизофреније: „... када је пацијент тежак, ми му укључимо халоперидол и безбједно га умиримо ... ако му дамо рисперидон, он наставља да вилени около...“ Иако су се сложили да се комбинације антипсихотика сада не дају често („... неки доктори, који су сада у пензији, у прошлости су давали комбинације свима...“), ипак, код „тешких пацијената се морају дати ... када је један антипсихотик недовољан...“ Фармацеуткиња из апотеке изјавила је да је примијетила да су „... пацијенти преседирани ... вјероватно због више седатива прописаних заједно ... али могу постојати и други разлози, не знам ... ми морамо питати психијатре...“

Баријере везане за здравствени систем

Доступност атипичних антипсихотика такође је важан фактор, који може да утиче на прописивање ове групе љекова. Током дискусије, установљено је да је доступан само један фармацеутски облик за лијечење акутне психозе односно да је регистрован само један антипсихотик за парентералну примјену с тренутним ослобађењем: халоперидол,

антипсихотик прве генерације – типични. Надаље, иако психијатри у Црној Гори аутономно одлучују о избору терапије, прописивање атипичних антипсихотика је ограничено процедуром која захтијева конзилијарну сагласност три прописивача. Коначно, иако су атипични антипсихотици 100% покривени обавезним здравственим осигурањем, често се дешава да нису доступни у државним апотекама, па пацијенти морају да их плаћају.

Када је у питању прописивање антипсихотика пацијентима са шизофренијом, посебан проблем представља организација посла. Психијатри у секундарној и терцијарној заштити обавезни су, сходно локалним прописима, да приме, прегледају и лијече све пацијенте, без обзира на то да ли их је претходно прегледао и упутио љекар из примарне заштите, уколико се пацијент или пратилац позову на стање хитности. Ово намеће велику оптерећеност болничким психијатрима и угрожава њихову способност да разматрају различите терапијске могућности укључујући новије атипичне антипсихотике.

Социо-културолошке сметње

Једна тема социо-културолошког карактера издвојила се током разговора: перцепција психијатара, породице и других здравствених радника – пацијенти са шизофренијом нису способни да у потпуности разумију ситуацију у којој се налазе, као и спорна питања везана за лијечење. Фармацеут из апотеке примјетио је: „... већином за љекове у апотеку долазе чланови породице ... стога је тешко нешто објаснити пацијенту...“ Психијатри су изјавили да потроше „више времена објашњавајући родбини него самом пацијенту.“

II Ефекат имплементације локалних смјерница на клиничке и хуманистичке исходе лијечења

Укупно 111 пацијената учествовало је у студији. Демографске карактеристике и дијагнозе представљене су у **Табели 2**. Иницијална процјена когнитивног статуса потврдила је присуство когнитивне инсуфицијенције – средња вриједност, добијена помоћу ММСЕ скале, била је $21,6 (\pm 7,77)$. Клиничко стање пацијената процијењено је као умјерено тешко на основу вриједности скорa БПРС скале од $25,7 (\pm 12,13)$, односно ЦГИ скале $4,3 (\pm 0,79)$.

Табела 2: Демографске карактеристике

ПОЛ	женски	27
	мушки	84
СТАРОСТ / године \pm СД (опсег)	54,8 \pm 10,7 (30–89)	
ХОСПИТАЛИЗАЦИЈА	прекид током викенда	29
	континуирана	82
ТРАЈАЊЕ / године \pm СД (опсег)	болест	20,3 \pm 11,0 (1–53)
	хоспитализација	11,5 \pm 9,1 (1–45)
ОСНОВНА ДИЈАГНОЗА	шизофренија	107
	биполарни поремећај	2
	депресија	2

Фаза 1: прије интервенције

Током прве фазе студије није било пријава нежељених дејстава. Нежељене реакције, како је најчешће процијењено ЦГИ скалом, немају значајан утицај на пацијента или нису присутне ($1,76 \pm 0,69$). Процијењено присуство дискинезија, на основу скорa АИМС скале, било је $13,34 \pm 4,89$.

Квалитет живота на основу перцепције пацијента, користећи *EUROQOL 5D 5L* визуелно аналогну скалу, био је $53,6\% (\pm 26,2)$. Резултати *WHOQOL BREF* упитника у првој фази

студије, приказани у **Табели 3**, односе се на четири процјењивана домена: физичко здравље, психолошки домен, социјални односи и околина.

Табела 3: WHOQOL-BREF: Резултати упитника о квалитету живота у првој фази студије

WHOQOL-BREF				
Резултат	ДОМЕН			
	Физичко здравље	Психолошки статус	Социјални односи	Околина
Средња вриједност %	61,26	50,89	39,99	53,98
СД	16,21	18,59	12,70	0,79

Антипсихотици су прописани код 108 од 111 пацијената, а дневна доза, изражена као медијана у хлорпромазинским еквивалентима износила је 546 mg хлорпромазина, док је опсег доза био од 20 до 2600 mg. Антипсихотици прве генерације (ФГА) прописани су код 85, а антипсихотици друге генерације (СГА) код 74 пацијента. Већина пацијената (69,4%) примала је комбинацију антипсихотика. Истовремено су антидепресиви прописани код шест, а соли литијума код девет пацијената. Процент пацијената који су лијечени антиепилептицима био је 38,7%, антипаркинсонцима 45%, док су бензодиазепини прописани код 58,6% учесника у студији.

Студијска интервенција

Болничке смјернице за лијечене шизофреније припремљене су од стране независног експерта из области клиничке фармакологије (Медицински факултет, Универзитет у Крагујевцу, Србија), да би потом биле презентирани ординаријусима у СПБ Доброта, како би се постигли разумијевање и консензус око појединачних препорука и уважиле потенцијалне примједбе прије усвајања од стране Стручног колегијума болнице, на сједници одржаној 21. децембра 2012. (Анекс 2) Болничке смјернице за лијечење шизофреније базирале су се на Националним смјерницама за лијечење шизофреније⁵², а додатно су обрађене области које се односе на: лијечење хроничне шизофреније код

пацијената резистентних на клозапин, лијечење нежељених дејстава и оптимални режими дозирања антипсихотика.

Фаза 2: послје интервенције

Post hoc фармакотерапијски избори нису демонстрирали подударност са смјерницама (адхеренцу) (Табела 4). Иако не значајно, број пацијената лијечених комбинацијама антипсихотика био је већи у другој него у првој студијској фази (79 пацијената послје, у односу на 75 пацијената прије интервенције). Дневна доза антипсихотика, изражена као медијана у хлорпромазинским еквивалентима, сигнификантно је већа у другој студијској фази – прије интервенције износила је 546 mg, а након усвајања смјерница 572 mg (опсег 50 to 2600 mg) ($p = 0.016$, $Z = - 2.398$).

Табела 4: Терапијски избори прије и послје имплементације болничких смјерница

	ФАЗА 1	ФАЗА 2	П вриједност
ФГА	85	88	0,837
СГА	74	75	0,986
Бензодиазепини (БЗД)	65	68	0,916
Антиепилептици	43	44	0,986
Антидепресиви	6	8	0,859
Антипаркинсоници	50	50	0,988
Литијум	9	9	1,000
Комбинације антипсихотика	75	79	0,783

Средње вриједности скорова стандардизованих психијатријских скала процјене, прије и послје интервенције презентирани су у Табели 5.

Табела 5: Резултати добијени процјеном помоћу стандардизованих скала (психијатријске скале и упитници о квалитету живота)

Скала	АИМС		ММСЕ		ЦГИ						
	ФАЗА 1	ФАЗА 2	ФАЗА 1	ФАЗА 2							
Фаза											
Средња вриједност	13,34	16,14	21,64	22,51							
СД	4,89	7,83	7,77	8,2							
п вриједност*	0,000		0,021								
Скала	БПРС		ЦГИ								
Фаза	ФАЗА 1	ФАЗА 2	ФАЗА 1	ФАЗА 2	ФАЗА 1	ФАЗА 2	ФАЗА 1	ФАЗА 2	ФАЗА 1	ФАЗА 2	

Домен			I	I	II	II	III	III	IV	IV
Средња вриједност	25,70	27,56	4,36	4,39	3,90	3,74	2,28	2,26	1,76	1,66
СД	12,13	13,13	0,852	0,90	0,81	0,75	0,74	0,65	0,69	0,75
п вриједност*	0,200		0,892		0,129		0,663		0,007	
Скала	<i>EURQOL VAS</i>				<i>WHOQOL BREF</i>					
Фаза Домен	ФАЗА 1	ФАЗА 2	ФАЗА 1	ФАЗА 2	ФАЗА 1	ФАЗА 2	ФАЗА 1	ФАЗА 2	ФАЗА 1	ФАЗА 2
			I	I	II	II	III	III	IV	IV
Средња вриједност	53,65	55,95	61,26	59,60	50,89	48,84	39,99	48,53	53,98	58,48
СД	26,20	26,38	16,21	16,52	18,59	15,75	12,71	15,35	0,79	14,13
п вриједност*	0,371		0,375		0,158		0,000		0,000	

* *Wilcoxon signed rank* тест

Лабораторијски налази указали су на погоршање контроле гликемије и холестерола, односно дошло је до повећања просјечне вриједности глукозе у крви са $4,94 \pm 0,93$ mmol/l (2,71–8,52) у првој фази студије, на $5,86 \pm 2,25$ mmol/l (4,04–16,71) у другој фази ($p = 0,005$), док су измјерене вриједности за холестерол у првој фази биле $5,046 \pm 1,06$ mmol/l (1,99–7,7), а $5,59 \pm 1,31$ mmol/l (3,15–8,61) ($p = 0,023$) у другој фази студије, након усвајања болничких смјерница. Када су триглицериди у питању, није било сигнификантних разлика у вриједностима измјереним прије и после интервенције ($2,01 \pm 1,28$ mmol/l (0,54–7,7) у првој фази, и $2,41 \pm 1,31$ (3,15–8,61) у другој фази, $p = 0,805$).

Когнитивни статус пацијената значајно се побољшао након усвајања смјерница, код 53 пацијента је у другој фази студије забиљежен бољи ММСЕ скор, а код 30 пацијената није забиљежена промјена скорa (Табела 5). Није било сигнификантних разлика у БПРС скору, као ни у општем утиску о тежини болести, укупном побољшању или дјелотворности примјениених љекова, како су показали резултати добијени помоћу ЦГИ скале (Табела 5).

Перцепција пацијената о квалитету живота није се значајно промијенила интервенцијом, како је оцијењено визуелно аналагном скалом *EUROQOL 5D 5L*, односно *WHOQOL BREF* упитником, када је у питању домен физичког здравља, као и

психолошког. Ипак, када је у питању квалитет живота у домену социјалног функционисања или околине, дошло је до сигнификантног побољшања након интервенције (Табела 5).

III Увођење фармацеутске здравствене заштите

Демографске карактеристике пацијената укључених у трећу студију приказане су у

Табели 6.

Табела 6: Демографске карактеристике пацијената укључених и студију

Карактеристике		Пацијенти у интервенцијској групи (n= 49)	Контролна група (n=50)	Разлика између интервенцијске и контролне групе
ПОЛ	женски	12	12	$X^2=0,003, p=0,955$
	мушки	37	38	
СТАРОСНА ДОБ/године \pm СД (опсег)		54,9 \pm 9,5 (33-88)	54,8 \pm 11,9 (32-88)	T=0,010, p = 0,992
Старосне категорије/године	30–40	3	5	$X^2=7,708, p=0,103$
	41–50	8	16	
	51–60	24	12	
	61–70	13	13	
	71–90	1	4	
Дијагноза	Ф20	46	45	$X^2=6,002, p=0,423$
	Ф22	1	1	
	Ф29	1	1	
	Ф23, Ф25 Ф33	1	3	
Средње трајање болести/године \pm СД (опсег)		21,5 \pm 10,9 (1,0-44,0)	18,4 \pm 10,2 (1,0-45,0)	T=-1,466, p = 0,146
Средње трајање хоспитализације/године \pm СД (опсег)		12,1 \pm 9,0 (1,0–42,0)	10,9 \pm 9,7 (1,0–45,0)	T=-0,617, p = 0,539
Тип хоспитализације/број пацијената	викенд/отпуст	11	13	$X^2=0,170, p=0,680$
	континуирана	38	37	
Број прописаних љекова по пацијенту \pm СД (опсег)	Прије интервенције	4,2 \pm 1,5 (2–8)	4,0 \pm 0,9 (2–8)	T=-0,828, p = 0,410
	Послије интервенције	3,4 \pm 1,6 (0–7)	3,9 \pm 0,9 (2–8)	T=-1,017, p = 0,312
	Разлика прије/послије	T _{paired} =-3,263, p = 0,002*	T _{paired} =-1,003, p = 0,320	

*значајна разлика

Код 49 пацијената идентификован је 71 проблем везан за љекове односно за сваког пацијента идентификовано је од једног до четири проблема (ср. вриједност±СД 1,43 ±0,68). Код 27 учесника проблеми везани за љекове означени су као потенцијални, код 13 као манифестни, а девет пацијената имало је и потенцијалне и манифестне проблеме. Безбједност (П2) и ефективност (П1) најчешће су идентификовани типови проблема.

(Табела 2)

Табела 7: ДРП: Проблеми везани за љекове – типови проблема

П Типови проблема	Н
П 1 Дејство лијека	30
П 1.2 Дејство љекова није оптимално	25
П 1.3 Погрешан ефекат лијека	4
П 1.4 Нелијечена индикација	1
П 2 Нежељена дејства	40
П 2.1 Нежељени догађај (неалергијски)	36
П 2.3 Токсични нежељени догађај	4
П 3 Трошкови лијечења	1
П 3.1 Непотребан лијек	1
УКУПНО П 1+П2+П3:	71

Највећи број, од 184 установљена узрока проблема, односио са на неодговарајући избор или лијека (Ц1) или дозе (Ц3): АПП (Ц1.6); комбинације (нпр: два антипсихотика прве генерације, дигоксин са фуросемидом, или дугодјелујуће ињекције халоперидола са клозапином) (Ц 1.3); прописивање тиоридазина, бензодиазепина или халоперидола код пацијената са срчаним обољењима од значаја (Ц 1.1); изостанак праћења клозапина или литијума у плазми

(Ц 3.5); дневна доза клозапина од 75 mg (Ц 3.1); дуготрајна примјена бензодиазепина

(Ц 4.2); или прекорачена дневна доза (Ц 3.2) (Табела 3).

Табела 8: ДРП: Узроци проблема везаних за љекове

Ц 1. Избор лијека (укупно)	118
Ц1.6 Превише љекова за одређену индикацију	33
Ц 1.7 Постоји кост-ефективнији избор	29
Ц 1.3 Неодговарајућа комбинација	27
Ц 1.1 Неодговарајући лијек	23
Ц 1.2 Нема индикације за лијек	5
Ц 1.4 Дуплирање љекова	1
Ц 2 Дозни облик (укупно)	2
Ц 2.1 Неодговарајући дозни облик	2
Ц 3 Избор дозе (укупно)	43
Ц 3.5 Изостанак терапијског мониторинга лијека (<i>therapeutic drug monitoring</i>)	14
Ц 3.1 Субдозирање лијека	13
Ц 3.2 Супрадозирање лијека	11
Ц 3.6 Фармакокинетички проблем	4
Ц 3.7 Погоршање/побољшање болести	1
Ц 4. Трајање лијечења	14
Ц 4.2 Лијечење траје предуго	14
Ц 5 Процес употребе лијека	7
Ц 5.1 Пацијент добија/узима лијек у погрешно вријеме	5
Ц 5.2 Лијек се узима/прима рјеђе него што је потребно	1
Ц 5.6 Злоупотреба лијека (нерегулисана прекомјерна употреба)	1

Клинички фармацеут предложио је 182 интервенције, а 70% (127) од њих било је на нивоу лијека. Искључивање лијека из терапије (И 3,5) начешће је (58) предложана интервенција.

Овакав предлог пратило је, уколико је примјенљиво, одговарајуће свеобухватно објашњење и шема за постепено искључивање лијека.

Промјена дозирања (И 3,2) предложена је 35 пута, лијека (И 3,1) 18 пута, упутстава за примјену (И 3,4) девет, а увођење новог лијека (И 3,6) предложено је седам пута.

Мониторинг (И 4,1) (екстрапираамидалних симптома, диференцијалне крвне слике – леукоформула, пробаве) или пружање (И 1,1) односно тражење (И 1,2) информације од љекара забиљежени су 35, два и 18 пута, редом.

Табела 9: Интервенције клиничког фармацеута

Интервенција (И)	182
И 3 Ниво лијека	127
И 3.5 Прекинути терапију	58

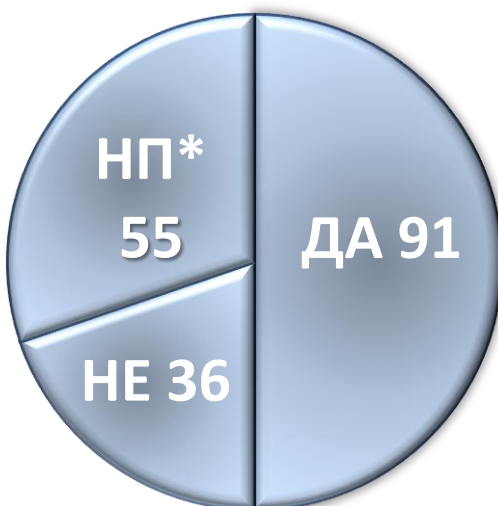
I 3.2 Измијенити дозу	35
I 3.1 Замијенити лијек	18
I 3.4 Измијенити инструкције за примјену	9
I 3.6 Укључити нови лијек	7
I 4 Остале интервенције	35
I 4.1 Мониторинг: ЕПС, ККС* (леукоформула), опстипација..	35
I 1 Ниво прописивача	2
I 1.1 Прописивач је само информисан	2
I 1.2 Тражена је информација од прописивача	18

ЕПС – екстрапирамидални симптоми, ККС – комплетна крвна слика

Љекари су прихватили и имплементирали 91 интервенцију, док 36 предложених интервенција није имплементирано на препоруку љекара (нпр. „доза клозапина се не може повећати због нежељених дејстава“, или „диазепам се не може искључити, јер није могуће контролисати анксиозност другим терапијским методама“ или „СГА (антипсихотици друге генерације) не могу се укључити због појаве дијабетеса мелитуса“).

Прихватање интервенција

*НП – није познато



Слика 10: Прихватање интервенција од стране љекара предложених од стране фармацеута



Слика 11: Исходи плана фармацеутске здравствене заштите по ДРП

Исходи интервенције нису били познати код седам регистрованих проблема везаних за љекове, 25 проблема је потпуно ријешено, 13 дјелимично, а за 25 проблема није било потребе или могућности за рјешење. Укупан број прописаних љекова по пацијенту је значајно смањен (**Табела 1**), док се укупна дневна доза антипсихотика није сигнификантно промијенила (дневна доза у хлорпромазинским еквивалентима прије интервенције износила је $603,9 \pm 460,1$, а после интервенције $618,0 \pm 395,7$; (Tpaired = -0,407, p = 0,686).

Одабрани случајеви

I. Пацијент бр 14:

Пацијенткињи под бројем 14, старости 60 година, прописани су сљедећи љекови:

1. клозапин 25 mg, два пута дневно (1,0,1), у укупној дневној дози од 50 mg
2. нитразепам 5 mg, један увече
3. натријум валпроат + валпроинска киселина 500 mg, три пута по пола таблете (1/2, 1/2, 1/2), у укупној дневној дози: 750 mg
4. диазепам 5mg, три пута дневно, укупна дневна доза: 15 mg

Пацијенткиња се лијечи монотерапијом атипичним антипсихотиком – клозапином, у дневној дози, изражено у хлорпромазинским еквивалентима 100 mg. У хроничној терапији присутни су и бензодиазепини: диазепам и нитразепам у укупној дневној дози од 20 mg, изражено у диазепамским еквивалентима, као и антиепилептик.

Идентификована су два проблема везана за љекове.

Проблем 14/1 односи се на прописани антипсихотик – клозапин, а други (14/2) на диазепам.

Проблем 14/1 (клозапин):

Уобичајена дневна доза клозапина је 200–450 mg на дан. (Лијек је прописан у укупној дневној дози (50 mg) нижој од минималне ефективне дозе.)

Потребно је повећати дозу до минималне ефективне. Уколико је дневна доза до 200 mg, дати је једном увече. Уколико нема адекватног одговора на оптимизовани дозу, треба провјерити концентрацију клозапина у плазми (уколико је нижа од 350 ng/ml, повећати дозу) прије додавања другог антипсихотика, који би појачао дејство клозапина. Да би се процијенио одговор, потребно је да лијечење раје 8–10 недјеља.

Пратити број леукоцита, као и диференцијалну бијелу крвну лозу, у складу с препорукама.

Пацијент се истовремено лијечи и антиепилептиком. Два Кокренова систематска прегледа нису нашла довољно доказа за антиагресивно дејство валпроата код особа са шизофренијом. Такође, нема довољно доказа ефикасности валпроата код резидуалних симптома.

Повећењем дозе клозапина, односно примјеном лијека у препорученој, ефикасној, дози, потенцијално престаје потреба за додатном терапијом антиепилептицима, односно бензодиазепинима.

Проблем 14/2 (диазепам):

Бензодиазепини су индиковани за краткотрајно олакшање симптома (двије до четири недјеље) анксиозности која је тешка, онеспособљавајућа или изазива неприхватљив ниво стреса за пацијента, а јавља се изоловано или везано са губитком сна, или пратећи краткотрајно психосоматско, органско или психотично обољење.

Хронична психоза је контраиндикација за примјену бензодиазепина.

Пацијента треба постепено превести на еквивалентну дозу од 20 mg диазепамима. Постепено смањивати дозу до искључења: 1–2 mg сваке 2/4 недјеље. Уколико се јаве симптоми обуставе, одржавати дозу док се не повуку. Касније, смањивати дозу у краћим интервалима, и при крају за по 0,5 mg до потпуног престанка:

I корак: диазепам 5 mg 1, 1, 2 (20 mg)

II корак: диазепам 2 mg 2, 2, 0 диазепам 10 mg 0, 0, 1 (18 mg)

III корак: диазепам 2 mg 1, 1, 1 диазепам 10 mg 0, 0, 1 (16 mg)

IV корак: диазепам 2 mg 0, 1, 1 диазепам 10 mg 0, 0, 1 (14 mg)

V корак: диазепам 2 mg 0, 0, 1 диазепам 10 mg 0, 0, 1 (12 mg)....

Код дуготрајне терапије вријеме потребно за потпуно искључење диазепама може варирати од неколико мјесеци до годину дана или дуже.³

Одговор љекара:

Препорука је дјелимично усвојена: Укупна доза клозапина није повећана изнад 100 mg дневно због ниског ефекта (изражена седација). Тразем искључен. Диазепам се и даље администрира због немогућности контроле анксиозности другим терапијским методама.

³ Ref:

1. British Medical Association & the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain (2008) British National Formulary (BNF) 68 London: Pharmaceutical Press. Available at: <https://www.medicinescomplete.com/mc/bnf/>
2. Stevović–Injac L, Đedović J, Tomčuk A. Radna grupa za izradu i implementaciju kliničkih protokola i smjernica i razvoj sistema osiguranja kvaliteta. Shizofrenija - Nacionalne smjernice dobre kliničke prakse. Ministarstvo zdravlja Crne Gore, 2012. (S Jankovic Dopunske lokalne smernice za lečenje shizofrenije u specijalnoj bolnici za psihijatriju u Dobroti, Kotor, usvojene Januara 2013.) 3. Buchanan RW, Kreyenbuhl J, Kelly DL, Noel JM, Boggs DL, Fischer BA, Himelhoch S, Fang B, Peterson E, Aquino PR, Keller W; Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT). The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. Schizophr Bull 2010; 36(1): 71-93.
4. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of schizophrenia. Edinburgh: SIGN; 2013. (SIGN publication no. 131). [March 2013]. Available from URL: <http://www.sign.ac.uk>
5. Poslednji odobreni sažeci karakteristika lijeka dostupni na: (<http://www.calims.me>, <http://www.medicines.org.uk/emc/>, <http://www.alims.gov.rs>)

Br pac: 14/1

Godine pacijenta: 60

 Muško Žensko

Naziv lijeka : Clozapine 25mg

 Rx OTC

Aktivna supstanca: Clozapine

 Novi Hronična

ATC kod: N05A H02

Ukupan br. lijekova: 4 Izjava pacijenta Medicinska dokumentacija

Problem otkrio:

 pacijent farmaceut Date: 2014 ljekar**OPIS I KOMENTARI:**

Atip DDCPZequi 100; Benzdz eq 20; antiep 1;

Clozapin 25mg 1,0,1 50mg;

Trazem 5mg 0,0,1 5mg

Eftil 500mg 1/2, 1/2, 1/2 750mg

Diazepam 5mg 1,1,1 15mg

Uobičajena dnevna doza *klozapina* je 200 do 450mg/dan.

Postepeno povećati dozu klozapina do minimalne efektivne doze.

Ukoliko nema adekvatnog odgovora na optimizovanu dozu klozapina, treba provjeriti koncentraciju klozapina u plazmi (izmjeriti koncentraciju u krvi i povećavati dozu ukoliko je manja od 350 ng/ml) prije dodavanja drugog AP, koji bi pojačao dejstvo klozapina.

Liječenje u trajanju 8–10 nedjelja je potrebno da bi se procijenio odgovor.

Pratiti: broj leukocita i diferencijalnu krvnu sliku (bijela krvna loza) u skladu sa preporukama

Dva Cochrane sistematska pregleda nisu našla dovoljne dokaze za antiagresivno dejstvo *valproata* kod osoba sa shizofenijom.Nema dovoljno dokaza efikasnosti *valproata* kod rezidualnih pozitivnih simptoma shizofrenije.**Preporuke kliničkog farmaceuta koje ordinirajući ljekari treba da razmotre:**

Postepeno povećati dozu Klozapina do minimalne efektivne doze.

Ako je dnevna doza klozapina manja od 200 mg, može se uzimati jednokratno, uveče prije spavanja, a ako je veća, uzima se u dvije pojedinačne doze u toku dana.

Ako poslje 8 nedelja terapije nije došlo do poboljšanja, treba izmjeriti nivo klozapina u serumu.

Ako je nivo klozapina niži od 350 ng/ml, dozu treba povećati dok se ne dostigne ili nešto pređe taj nivo.

Ref:

1. British Medical Association & the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain (2008) British National Formulary (BNF) 68 London: Pharmaceutical Press. Available at: <https://www.medicinescomplete.com/mc/bnf/>
2. Stevović–Injac L, Đedović J, Tomčuk A. Radna grupa za izradu i implementaciju kliničkih protokola i smjernica i razvoj sistema osiguranja kvaliteta. Shizofrenija - Nacionalne smjernice dobre kliničke prakse. Ministarstvo zdravlja Crne Gore, 2012. (S Jankovic Dopunske lokalne smernice za lečenje shizofrenije u specijalnoj bolnici za psihijatriju u Dobroti, Kotor, usvojene Januara 2013.)
3. Buchanan RW, Kreyenbuhl J, Kelly DL, Noel JM, Boggs DL, Fischer BA, Himelhoch S, Fang B, Peterson E, Aquino PR, Keller W; Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT). The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. *Schizophr Bull* 2010; 36(1): 71-93.
4. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of schizophrenia. Edinburgh: SIGN; 2013. (SIGN publication no. 131). [March 2013]. Available from URL: <http://www.sign.ac.uk>
5. Poslednji odobreni sažeci karakteristika lijeka dostupni na: (<http://www.calims.me>, <http://www.medicines.org.uk/emc/>, <http://www.alims.gov.rs>)

*Atip – атипични антипсихотик; DDCPZequi – дневна доза у хлорпромазинским еквивалентима; Benzdz eq – бензодиазепамски еквиваленти; Antiep – антиепилептици

VRSTA PROBLEMA*(označi samo jedan problem i navedi da li je problem potencijalan ili manifestan)* Potencijalan Manifestan**P1. Efikasnost terapije**P 1.1. Izostanak terapijskog efekta lijekaP 1.2. Efekat terapije nije optimalanP.1.3. Pogrešan efekat terapijeP.1.4. Neliječena indikacija**P2. Neželjene reakcije na lijek**P.2.1. Neželjeni događaj (nealergijski)P.2.2. Neželjeni događaj (alergijski)P.2.3. Toksični neželjeni događaj**P 3. Cijena terapije**P.3.1. Neopravdano visok trošakP.3.2. Nepotreban lijek (nema indikacije)**P 4. Ostalo**P.4.1. Pacijent nezadovoljan terapijomP.4.2. Neuspjeh terapije (nepoznat razlog)**UZROK PROBLEMA (označiti max. 3 kvadratića)****C1. Izbor lijeka**C1.1. neodgovarajući lijekC 1.2. nepostojanje indikacijeC 1.3. neodgovarajuća kombinacijaC 1.4 dupliranje terapijeC 1.5. neprepoznata indikacijaC 1.6. previše lijekova za istu indikacijuC 1.7. postoje kost-efektivniji lijekC 1.8. potreba za

sinergistikom/preventivnom terapijom

C 1.9. Nova indikacija**C 2 Farmaceutski oblik**C.2.1. izbor farmaceutskog oblika**C3 Izbor doze**C 3.1. Niska doza lijekaC .3.2. Suviše visoka doza lijekaC 3.3. Dug interval doziranjaC 3.4. Kratak interval doziranjaC 3.5. Izostanak terapijskog monitoringaC 3.6. Farmakokinetički problemC 3.7. Pogoršanje/poboljšanje bolesti**C4 Dužina trajanja terapije**C4.1. Dužina trajanja terapije kraća nego što je potrebnoC 4.2. Dužina trajanja terapije duža nego što je potrebno**C5 Način primjene lijeka**C 5.1. Pacijent dobija lijek u pogrešno vrijemeC 5.2. Nedovoljna primjena lijekaC5.3. Prekomjerna primjena lijekaC 5.4. Lijek uopšte nije primljenC 5.5. Primljen pogrešan lijekC 5.6. Zloupotreba lijekaC 5.7. Pacijent nije u stanju da primjene lijek kako je propisano**C 6. Snabdijevanje**C 6.1. Lijek nije dostupanC 6.2. Greška u propisivanju (nedostatak informacija)C 6.3. Greška u izdavanju (pogrešan lijek ili doza)

C 7 Pacijent

- C 7.1. Pacijent zaboravlja da uzme lijek
 C 7.2. Pacijent uzima nepotrebno lijek
 C 7.3. Pacijent unosi hranu koja stupa u interakcije
 C 7.4. Neodgovarajući način čuvanja lijeka

C 8 Ostalo

- C 8.1. Ostali uzroci (navesti)
 C 8.2. nepostojanje očiglednog uzroka

**Vrsta intervencije - Preporuke kliničkog farmaceuta koje ordinirajući
 ljekari treba da razmotre (označiti max 3 polja)**

I 0 Bez intervencije**II Intervencija na nivou propisivača**

- I 1.1. Propisivač je samo informisan
 I 1.2. Tražena je informacija od propisivača
 I 1.3. Predložena intervencija, prihvaćena od strane propisivača
 I 1.4. Predložena intervencija, nije prihvaćena od strane propisivača
 I 1.5. Intervencija predložena, nepoznat ishod

I 2. Nivo pacijenta/staratelja

- I 2.1. Savjetovanje pacijenta
 I 2.2. Pisana informacija
 I 2.3. Pacijent upućen propisivaču
 I 2.4. Razgovarano sa članom porodice/starateljem

I 3 Nivo lijeka

- I 3.1. Lijek zamijeniti sa
 I 3.2. Doza promijeniti na. Klozapina Postepeno (u koracima po 25 do 50mg) povećati dozu Klozapina do min efektivne doze Ako je dnevna doza klozapina manja od 200 mg,

može se uzimati jednokratno, uveče prije spavanja, a ako je veća, uzima se u dvije pojedinačne doze u toku dana. Ako poslije 8 nedelja terapije nije došlo do poboljšanja, treba izmjeriti nivo klozapina u serumu. Ako je nivo klozapina niži od 350 ng/ml, dozu treba povećati dok se ne dostigne ili nešto pređe taj nivo.

- I 3.3. Oblik promijeniti sa.....
 I 3.4. Izmijeniti instrukcije primjenu Ako je dnevna doza klozapina manja od 200 mg, može se uzimati jednokratno, uveče prije spavanja, a ako je veća, uzima se u dvije pojedinačne doze u toku dana.
 I 3.5. Prekinuti terapiju
 I 3.6. Uvesti novi lijek

I 4 Ostale intervencije

- I 4.1. Ostale intervencije (navesti koje) Monitoring u skladu sa smjernicama (leukociti, leukoformula)
 I 4.2. Neželjeni efekti prijavljeni Agenciji

ISHODI INTERVENCIJE (max 1)**O0 Nepoznato**

- O 0.1. Ishod intervencije nepoznat

O1 Riješeno

- O 1.1. Problem potpuno riješen

O2 Djelimično riješeno

- O 2.1. Problem djelimično riješen

O3 farmakoterapijski problem nije riješen

- O 3.1. Izostanak saradnje sa pacijentom
 O 3.2. Izostanak saradnje sa propisivačem
 O 3.3. Intervencija nije efektivna
 O 3.4. Nije potrebno ili moguće riješiti problem

Слика 12: Пацијент 14/ДРП 1: клозапин

Br pac: 14/2

Godine pacijenta: 60

 Muško ŽenskoNaziv lijeka : **diazepam** 5mg Rx OTC

Aktivna supstanca: diazepam

 Novi HroničnaATC kod: **N05B A01**Ukupan br. lijekova: 4 Izjava pacijenta
 Medicinska dokumentacijaProblem otkrio: pacijent
 farmaceut Date: 2014
 ljekar**Opis i komentari:**

Atip DDCPZequi 100; Benzdz eq 20; antiep;

Clozapin 25mg 1,0,1 50mg; Trazem 5mg 0,0,1 5mg

Eftil 500mg 1/2, 1/2, 1/2 750mg

Diazepam 5mg 1,1,1 15mg

Benzodiazepini su indikovani za kratkotrajno olakšanje simptoma (2 do 4 nedjelje) anksioznosti koja teška, onespoboljavajuća ili izazva neprohodljivo nivo stresa za pacijenta, a javlja se izolovano ili vezano sa gubitkom sna, ili prateći kratkotrajno psihosomatsko, organsko ili psihotično oboljenje.

U kontraindikacijama navedena hronična psihoza.

Uobičajena dnevna doza *klozapina* je 200 do 450mg/dan.Dva Cochrane sistematska pregleda nisu našla dovoljne dokaze za antiagresivno dejstvo *valproata* kod osoba sa shizofenijom.Nema dovoljno dokaza efikasnosti *valproata* kod rezidualnih pozitivnih simptoma shizofrenije.**Preporuke kliničkog farmaceuta koje ordinirajući ljekari treba da razmotre:**

Prevesti postepeno pacijenta na ekvivalentnu dnevnu dozu-20 mg diazepama . Postepeno smanjivati dozu diazepama do isključenja: 1-2mg svake 2/4 nedjelje. Ukoliko se pojave simptomi obustave, održavati dozu dok se ne povuku. Kasnije smanjivati u kraćim intervalima i pri kraju za po 0,5 mg ukoliko je potrebno do potpunog prestanka.

I korak Diazepam 5mg 1,1,2 (20mg)

II korak Diazepam 2mg 2, 0 Diazepam 10mg 0,0,1 (18mg)

III korak Diazepam 2mg 1,1,1 Diazepam 10mg 0,0,1 (16mg)

IV korak Diazepam 2 mg 0,1,1 Diazepam 10mg 0,0,1 (14mg)

V korak Diazepam 2mg 0,0,1 Diazepam 10mg 0,0,1 (12mg)....

Kod dugotrajne terapije vrijeme potrebno za potpuno isključenje diazepama može varirati od nekoliko mjeseci do godinu dana ili duže.

Razmotriti postepeno isključenje Eftila.

Ref:

1. British Medical Association & the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain (2008) British National Formulary (BNF) 68 London: Pharmaceutical Press. Available at: <https://www.medicinescomplete.com/mc/bnf/>
2. Stevović-Injac L, Đedović J, Tomčuk A. Radna grupa za izradu i implementaciju kliničkih protokola i smjernica i razvoj sistema osiguranja kvaliteta. Shizofrenija - Nacionalne smjernice dobre kliničke prakse. Ministarstvo zdravlja Crne Gore, 2012. (S Janković Dopunske lokalne smernice za lečenje shizofrenije u specijalnoj bolnici za psihijatriju u Dobroti, Kotor, usvojene Januara 2013.)
3. Buchanan RW, Kreyenbuhl J, Kelly DL, Noel JM, Boggs DL, Fischer BA, Himelhoch S, Fang B, Peterson E, Aquino PR, Keller W; Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT). The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. *Schizophr Bull* 2010; 36(1): 71-93.
4. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of schizophrenia. Edinburgh: SIGN; 2013. (SIGN publication no. 131). [March 2013]. Available from URL: <http://www.sign.ac.uk>
5. Poslednji odobreni sažeci karakteristika lijeka dostupni na: (<http://www.calims.me>, <http://www.medicines.org.uk/emc/>, <http://www.alims.gov.rs>)

VRSTA PROBLEMA*(označi samo jedan problem i navedi da li je problem potencijalan ili manifestan)* *Potencijalan* *Manifestan***P1. Efikasnost terapije**P 1.1. Izostanak terapijskog efekta lijekaP 1.2. Efekat terapije nije optimalanP.1.3. Pogrešan efekat terapijeP.1.4. Neliječena indikacija**P2. Neželjene reakcije na lijek**P.2.1. Neželjeni događaj (nealergijski)P.2.2. Neželjeni događaj (alergijski)P.2.3. Toksični neželjeni događaj**P 3. Cijena terapije**P.3.1. Neopravdano visok trošakP.3.2. Nepotreban lijek (nema indikacije)**P 4. Ostalo**P.4.1. Pacijent nezadovoljan terapijomP.4.2. Neuspjeh terapije (nepoznat razlog)**UZROK PROBLEMA (označiti max. 3 kvadratića)****C1. Izbor lijeka**C1.1. neodgovarajući lijekC 1.2. nepostojanje indikacijeC 1.3. neodgovarajuća kombinacijaC 1.4 dupliranje terapijeC 1.5. neprepoznata indikacijaC 1.6. previše lijekova za istu indikacijuC 1.7. postoje kost-efektivniji lijekC 1.8. potreba za

sinergistikom/preventivnom terapijom

C 1.9. Nova indikacija**C 2 Farmaceutski oblik**C.2.1. izbor farmaceutskog oblika**C3 Izbor doze**C 3.1. Niska doza lijekaC .3.2. Suviše visoka doza lijekaC 3.3. Dug interval doziranjaC 3.4. Kratak interval doziranjaC 3.5. Izostanak terapijskog monitoringaC 3.6. Farmakokinetički problemC 3.7. Pogoršanje/poboljšanje bolesti**C4 Dužina trajanja terapije**C4.1. Dužina trajanja terapije kraća nego što je potrebnoC 4.2. Dužina trajanja terapije duža nego što je potrebno**C5 Način primjene lijeka**C 5.1. Pacijent dobija lijek u pogrešno vrijemeC 5.2. Nedovoljna primjena lijekaC5.3. Prekomjerna primjena lijekaC 5.4. Lijek uopšte nije primljenC 5.5. Primljen pogrešan lijekC 5.6. Zloupotreba lijekaC 5.7. Pacijent nije u stanju da primjene lijek kako je propisano**C 6. Snabdijevanje**C 6.1. Lijek nije dostupanC 6.2. Greška u propisivanju (nedostatak informacija)C 6.3. Greška u izdavanju (pogrešan lijek ili doza)

C 7 Pacijent

- C 7.1. Pacijent zaboravlja da uzme lijek
 C 7.2. Pacijent uzima nepotrebne lijekove
 C 7.3. Pacijent unosi hranu koja stupa u interakciju
 C 7.4. Neodgovarajući način čuvanja lijeka

C 8 Ostalo

- C 8.1. Ostali uzroci (navesti)
 C 8.2. nepostojanje očiglednog uzroka

Vrsta intervencije - Preporuke kliničkog farmaceuta koje ordiniraju ljekari treba da razmotre (označiti max 3 polja)

I 0 Bez intervencije**I 1 Intervencija na nivou propisivača**

- I 1.1. Propisivač je samo informisan
 I 1.2. Tražena je informacija od propisivača
 I 1.3. Predložena intervencija, prihvaćena od strane propisivača
 I 1.4. Predložena intervencija, nije prihvaćena od strane propisivača
 I 1.5. Intervencija predložena, nepoznat ishod

I 2 Nivo pacijenta/staratelja

- I 2.1. Savjetovanje pacijenta
 I 2.2. Pisana informacija
 I 2.3. Pacijent upućen propisivaču
 I 2.4. Razgovarano sa članom porodice/starateljem

I 3 Nivo lijeka

- I 3.1. Lijek zamijeniti sa
 I 3.2. Doza promijeniti na
 I 3.3. Oblik promijeniti sa
 I 3.4. Izmijeniti instrukcije primjenu
 I 3.5. Prekinuti terapiju.. Postepeno isključiti benzodiazepine:

- I korak Diazepam 5mg 1,1,2 (20mg)
 II korak Diazepam 2mg 2, 2, 0 Diazepam 10mg 0,0,1 (18mg)
 III korak Diazepam 2mg 1,1,1 Diazepam 10mg 0,0,1 (16mg)
 IV korak Diazepam 2 mg 0,1,1 Diazepam 10mg 0,0,1 (14mg)
 V korak Diazepam 2mg 0,0,1 Diazepam 10mg 0,0,1 (12mg).... isključenja: 1-2mg svake 2/4 nedjelje. Ukoliko se pojave neprijatni simptomi obustave, održavati dozu dok se ne povuku. Kasnije smanjivati u kraćim intervalima i pri kraju za po 0,5 mg ukoliko je potrebno do potpunog prestanka. Kod dugotrajne terapije vrijeme potrebno za potpuno isključenje diazepam može varirati od nekoliko mjeseci do godinu dana ili duže.
 I 3.6. Uvesti novi lijek

I 4 Ostale intervencije

- I 4.1. Ostale intervencije (navesti koje)
 Razmotriti postepeno isključenje efitila
 I 4.2. Neželjeni efekti prijavljeni Agenciji

ISHODI INTERVENCIJE (max 1)**O 0 Nepoznato**

- O 0.1. Ishod intervencije nepoznat

O 1 Riješeno

- O 1.1. Problem potpuno riješen

O 2 Djelimično riješeno

- O 2.1. Problem djelimično riješen

O 3 farmakoterapijski problem nije riješen

- O 3.1. Izostanak saradnje sa pacijentom
 O 3.2. Izostanak saradnje sa propisivačem
 O 3.3. Intervencija nije efektivna
 O 3.4. Nije potrebno ili moguće riješiti problem

Слика 13 Пацијент 14/ДРП 2: диазепам

II. Пацијент бр 20:

Пацијенткињи од 55 година прописана је сљедећа терапија:

трихаксифенидил 2 mg 1, 0, 0 2 mg

нитразепам 5 mg 0, 0, 1 5 mg

клозапин 25 mg 1, 1, 2 100 mg

лоразепам 2,5 mg 0, 0, 1 2.5 mg

халоперидол 2 mg 1, 1, 1 6 mg

Пацијенткиња се лијечи комбинацијом атипичног (клозапин) и типичног антипсихотика (халоперидол), прописаних у укупној дневној дози од 500 mg, изражено у хлорпромазинским еквивалентима. У терапији је присутан и антрипаскинсоник (трихаксифенидил), а анксиолитици (нитразепам и лоразепам), који су прописани у дози еквивалентној 30 mg диазепама.

Идентификовани проблеми везани за љекове означени су као један проблем повезан са халоперидолом.

У наративу је објашњено сљедеће:

Прописивање више од једног антипсихотика истовремено треба избјегавати, сем у изузетним случајевима (нпр. аугментација клозапина или током титрације антипсихотика приликом замјене), зато што је повећан ризик од нежељених дејстава, као што су: екстрапираמידални симптоми (ЕПС), продужење QT интервала и тренутна срчана смрт.

Антипсихотици су повезани с кардиоваскуларним нежељеним дејствима, као што су тахикардија, аритмије и хипотензија.

Продужење QT интервала од посебног значаја је код халоперидола.

Халоперидол има значајан потенцијал изазивања ЕПС.

Халоперидол повећава ризик од ЕПС и потребу за антипаркинсоником, који потенцира антимукаринске нежељене реакције клозапина.

Дозу клозапина потребно је постепено повећати до ефективне дозе (минимална ефективна доза је 200 mg). Уколико нема адекватног одговора на оптимизовани дозу, треба провјерити концентрацију клозапина у плазми (уколико је нижа од 350 ng/ml, повећати дозу) прије додавања другог антипсихотика (препоручује се СГА – антипсихотик друге генерације) који би појачао дејство клозапина. Да би се процијенио одговор, потребно је да лијечење траје 8–10 недјеља.

Препоручена дневна доза клозапина је 200 до 450 mg/dan.

Озбиљни нежељени догађаји забиљежени су током примјене бензодиазепина истовремено са клозапином (није установљена узрочна веза).

Избјегавати истовремену употребу клозапина са њеким који имају доказан потенцијал да изазивају агранулоцитозу.

Анксиолитици с антипсихотикима повећавају ризик од токсичних нежељених дејстава мијелсупресивних њекова.

Бензодиазепини индиковани су за краткотрајно олакшање симптома (двје до четири недјеље) анксиозности која је тешка, онеспособљавајућа или изазива неприхватљив ниво стреса за пацијента, а јавља се изоловано или везано с губитком сна, или пратећи краткотрајно психосоматско, органско или психотично обољење.

Хронична психоза је контраиндикација за примјену бензодиазепина.

Клинички фармацеут препоручио је сљедеће:

Размотрити искључивање халоперидола. Пратити ЕПС и потребу за антипаркинсоником.

Постепено (за по 25–50 mg дневно) повећати дозу клозапина, како би се постигла ефективна доза (200–450 mg дневно, максимум 900 mg).

Уколико је дневна доза до 200 mg, дати је једном увече.

Да би се процијенио одговор, потребно је да лијечење траје 8–10 недјеља.

Уколико нема адекватног одговора на оптимизовани дозу, треба провјерити концентрацију клозапина у плазми (уколико је нижа од 350 ng/ml, повећати дозу) прије додавања другог антипсихотика (СГА), који би појачао дејство клозапина.

Постепено обуставити анксиолитике. Превести пацијента на еквивалентну дозу диазепама (једна доза одједном током периода од око нејдјељу дана). Постепено смањивати дозу диазепама до искључења: 1–2 mg сваке двије до четири недјеље. Код пацијената који узимају високе дозе бензодиазепина, у почетку може бити одговарајуће смањивање дозе за по једну десетину укупне дозе сваке 1–2 недјеље. Уколико се појаве симптоми обуставе, одржавати дозу док се не повуку. Касније је смањивати у краћим интервалима и при крају, уколико је потребно, за по 0,5 mg до потпуног престанка. Код дуготрајне терапије вријеме потребно за потпуно искључење диазепама може варирати од неколико мјесеци до годину дана или дуже.

лоразепам 2,5 mg 0, 0, 1+ нитразепам 5 mg 0, 0, 1 (30 equi)

диазепам 10 mg 0, 0, 3 (30 mg)

диазепам 2 mg 0, 0, 1 диазепам 10 mg 0, 0, 2 1/2 (27 mg)

диазепам 5 mg 0, 0, 1 диазепам 10 mg 0, 0, 2 (25 mg)....⁴

Одговор љекара:

⁴ Ref:

1. British Medical Association & the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain (2008) British National Formulary (BNF) 68 London: Pharmaceutical Press. Available at: <https://www.medicinescomplete.com/mc/bnf/>
2. Stevović–Injac L, Đedović J, Tomčuk A. Radna grupa za izradu i implementaciju kliničkih protokola i smjernica i razvoj sistema osiguranja kvaliteta. Shizofrenija - Nacionalne smjernice dobre kliničke prakse. Ministarstvo zdravlja Crne Gore, 2012. (S Jankovic Dopunske lokalne smernice za lečenje shizofrenije u specijalnoj bolnici za psihijatriju u Dobroti, Kotor, usvojene Januara 2013.)
3. Buchanan RW, Kreyenbuhl J, Kelly DL, Noel JM, Boggs DL, Fischer BA, Himelhoch S, Fang B, Peterson E, Aquino PR, Keller W; Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT). The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. Schizophr Bull 2010; 36(1): 71-93.
4. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of schizophrenia. Edinburgh: SIGN; 2013. (SIGN publication no. 131). [March 2013]. Available from URL: <http://www.sign.ac.uk>
5. Poslednji odobreni sažeci karakteristika lijeka dostupni na: (<http://www.calims.me>, <http://www.medicines.org.uk/emc/>, <http://www.alims.gov.rs>)

Препорука је усвојена. Искључени су антипсихотик прве генерације – халоперидол, антипаркинсоник и нитразепам, а доза анксиолитика постепено се смањује. Доза клозапина повећана је на 200 mg.

Br pac.: 20

Godine pacijenta: 55

 Muško ŽenskoNaziv lijeka: **Haldol 2mg** Rx OTC

Aktivna supstanca: Haloperidol

 Novi Hronična

ATC kod: NO5A DO1

Ukupan br. lijekova: 5 Izjava pacijenta Medicinska dokumentacija

Problem otkrio:

 pacijent farmaceut Date: 2014 ljekar**Opis i komentari:**

Komb AP Atip+Tip DDCPZequi 500 Benzodzequi 30 Antipar

Benzhexol 2mg	1,0,0	2mg
Trazem 5mg	0,0,1	5mg
Clozapin25mg	1,1,2	100mg
Lorazepam 2.5mg	0,0,1	2.5
Haldol 2mg	1,1,1	6mg

Propisivanje više od jednog antipsihotika istovremeno treba izbjegavati sem u izuzetnim slučajevima (npr. augmentacija klozapina ili tokom titracije antipsihotika prilikom zamjene) zato što je povećan rizik od neželjenih dejstava kao što su: ekstrapiramidalni simptomi, produženje QT intervala i trenutna srčana smrt.

Antipsihotici su povezani sa kardiovaskularnim neželjenim dejstvima kao što su tahikardija, aritmije i hipotenzija.

Produžnje QT intervala je od posebnog značaja kod **HALOPERIDOLA**.

Haloperidol ima značajan potencijal izazivanja EPS.

Haloperidol povećava rizik od EPS i potrebu za Benzhexolom, koji potencira antimuskarinske neželjenije reakcije Klozapina.

Ukoliko nema adekvatnog odgovora na optimizovanu dozu klozapina, treba provjeriti koncentraciju klozapina u plazmi (cilj 350 ng/ml) prije dodavanja drugog AP (SGA), koji bi pojačao dejstvo klozapina. Liječenje u trajanju 8–10 nedjelja je potrebno da bi se procijenio dogovor.

Uobičajena DD klozapina je 200 do 450mg/dan.

Ozbiljni neželjeni događaji su zablježeni prilikom istovremene upotrebe **benzodiazepina i klozapina** (uzročno posljedična veza nije ustaovljena)

Izbjegavati istovremenu upotrebu klozapina sa lijekovima koji imaju dokazan značajan potencijal da izazivaju agranulocitozu.

Anksiolitici sa antipsihoticima povećavaju rizik od toksičnih dejstava mijelosupresivnih lijekova.

Benzodiazepini su indikovani za kratkotrajno olakšanje simptoma (2 do 4 nedjelje) anksioznosti koja teška, onespoblavajuća ili ozazva neprihvatljiv nivo stresa za pacijenta, a javlja se izolovano ili vezano sa gubitkom sna, ili prateći kratkotrajno psihosomatsko, organsko ili psihotično oboljenje.

U kontraindikacijama se navodi hronična psihoza

Preporuke kliničkog farmaceuta koje ordinirajući ljekari treba da razmotre:

Razmotriti isključivanje haloperidola. Pratiti EPS i potrebu za antiparkinsonikom.

Postepeno (za po 25–50 mg dnevno) povećati dozu Klozapina, kako bi se postigla efektivna dnevna doza (uobičajena dnevna doza: 200-450mg dnevno, max 900mg/dan).

Ukoliko je dnevna doza do 200mg dati je jednom dnevno, uveče. Ukoliko se ne postigne adekvatan odgovor 8 nedelja nakon povećanja doze Klozapina, treba izmjeriti nivo klozapina u serumu. Ako je nivo klozapina niži od 350 ng/ml, dozu treba povećati dok se ne dostigne ili nešto pređe taj nivo.

Postepeno obustaviti lorazepam i trazem> Prevesti postepeno pacijenta na ekvivalentnu dozu diazepam (u koracima od 1 doza odjednom tokom perioda od oko nedelju dana). Postepeno smanjivati dozu diazepam do isključenja: **1-2mg svake 2/4 nedjelje**. Kod pacijenata koji uzimaju **visoke doze** benzodiazepina, u početku može biti odgovarajuće smanjeivanje doze za po **jednu desetinu ukupne doze** svake d 1-2 nedjelje. Ukoliko se pojave neprijatni simptomi obustave, održavati dozu dok se ne povuku. Kasnije smanjivati u kraćim intervalima i **pri kraju za po 0,5 mg** ukoliko je potrebno do potpunog prestanka. Kod dugotrajne terapije vrijeme potrbeno za potpuno isključenje diazepam može varirati od nekoliko mjeseci do godinu dana ili duže.

Lorazepam 2.5 mg 0,0,1+ Diazepam 5mg 0,0,1(30equi)
Diazepam 10mg 0,0,3 (30mg)
Diazepam 2mg 0,0,1 Diazepam 10mg 0,0,2 1/2 (27mg)
Diazepam 5mg 0,0,1 Diazepam 10mg 0,0,2 (25mg)....

Ref:

1. British Medical Association & the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain (2008) British National Formulary (BNF) 68 London: Pharmaceutical Press. Available at: <https://www.medicinescomplete.com/mc/bnf/>
2. Stevović–Injac L, Đedović J, Tomčuk A. Radna grupa za izradu i implementaciju kliničkih protokola i smjernica i razvoj sistema osiguranja kvaliteta. Shizofrenija - Nacionalne smjernice dobre kliničke prakse. Ministarstvo zdravlja Crne Gore, 2012. (S Jankovic Dopunske lokalne smernice za lečenje shizofrenije u specijalnoj bolnici za psihijatriju u Dobroti, Kotor, usvojene Januara 2013.)
3. Buchanan RW, Kreyenbuhl J, Kelly DL, Noel JM, Boggs DL, Fischer BA, Himelhoch S, Fang B, Peterson E, Aquino PR, Keller W; Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT). The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. Schizophr Bull 2010; 36(1): 71-93.
4. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of schizophrenia. Edinburgh: SIGN; 2013. (SIGN publication no. 131). [March 2013]. Available from URL: <http://www.sign.ac.uk>
5. Poslednji odobreni sažeci karakteristika lijeka dostupni na: (<http://www.calims.me>, <http://www.medicines.org.uk/emc/>, <http://www.alims.gov.rs>)

VRSTA PROBLEMA*(označi samo jedan problem i navedi da li je problem potencijalan ili manifestan)*PotencijalanManifestan**P1. Efikasnost terapije**

- P 1.1. Izostanak terapijskog efekta lijeka
 P 1.2. Efekat terapije nije optimalan
 P.1.3. Pogrešan efekat terapije
 P.1.4. Neliječena indikacija

P2. Neželjene reakcije na lijek

- P.2.1. Neželjeni događaj (nealergijski)
 P.2.2. Neželjeni događaj (alergijski)
 P.2.3. Toksični neželjeni događaj

P 3. Cijena terapije

- P.3.1. Neopravdano visok trošak
 P.3.2. Nepotreban lijek (nema indikacije)

P 4. Ostalo

- P.4.1. Pacijent nezadovoljan terapijom
 P.4.2. Neuspjeh terapije (nepoznat razlog)

UZROK PROBLEMA *(označiti max. 3 kvadratića)***C1. Izbor lijeka**

- C1.1. neodgovarajući lijek
 C 1.2. nepostojanje indikacije
 C 1.3. neodgovarajuća kombinacija
 C 1.4 dupliranje terapije
 C 1.5. neprepoznata indikacija
 C 1.6. previše lijekova za istu indikaciju
 C 1.7. postoje kost-efektivniji lijek
 C 1.8. potreba za sinergistikom/preventivnom terapijom
 C 1.9. Nova indikacija

C 2 Farmaceutski oblik

- C.2.1. izbor farmaceutskog oblika

C3 Izbor doze

- C 3.1. Niska doza lijeka
 C.3.2. Suviše visoka doza lijeka
 C 3.3. Dug interval doziranja
 C 3.4. Kratak interval doziranja
 C 3.5. Izostanak terapijskog monitoringa
 C 3.6. Farmakokinetički problem
 C 3.7. Pogoršanje/poboljšanje bolesti

C4 Dužina trajanja terapije

- C4.1. Dužina trajanja terapije kraća nego što je potrebno
 C 4.2. Dužina trajanja terapije duža nego što je potrebno

C5 Način primjene lijeka

- C 5.1. Pacijent dobija lijek u pogrešno vrijeme
 C 5.2. Nedovoljna primjena lijeka
 C5.3. Prekomjerna primjena lijeka
 C 5.4. Lijek uopšte nije primljen
 C 5.5. Primljen pogrešan lijek
 C 5.6. Zloupotreba lijeka
 C 5.7. Pacijent nije u stanju da primjene lijek kako je propisano

C 6. Snabdijevanje

- C 6.1. Lijek nije dostupan
 C 6.2. Greška u propisivanju (nedostatak informacija)
 C 6.3. Greška u izdavanju (pogrešan lijek ili doza)

C 7 Pacijent

- C 7.1. Pacijent zaboravlja da uzme lijek
 C 7.2. Pacijent uzima nepotrebne lijekove
 C 7.3. Pacijent unosi hranu koja stupa u interakciju
 C 7.4. Neodgovarajući način čuvanja lijeka

C 8 Ostalo

- C 8.1. Ostali uzroci (navesti)
 C 8.2. nepostojanje očiglednog uzroka

Vrsta intervencije - Preporuke kliničkog farmaceuta koje ordinirajući ljekari treba da razmotre (označiti max 3 polja)

I 0 Bez intervencije**II Intervencija na nivou propisivača**

- II.1. Propisivač je samo informisan
 II.2. Tražena je informacija od propisivača
 I 1.3. Predložena intervencija, prihvaćena od strane propisivača
 I 1.4. Predložena intervencija, nije prihvaćena od strane propisivača
 I 1.5. Intervencija predložena, nepoznat ishod

I 2. Nivo pacijenta/staratelja

- I 2.1. Savjetovanje pacijenta
 I 2.2. Pisana informacija
 I 2.3. Pacijent upućen propisivaču
 I 2.4. Razgovarano sa članom porodice/starateljem

I 3 Nivo lijeka

- I 3.1. Lijek zamijeniti sa
 I 3.2. Doza promijeniti na. Klozapin Postepeno (za po 25–50 mg dnevno) povećati dozu Klozapina, kako bi se postigla efektivna dnevna doza (uobičajena dnevna doza: 200-450mg dnevno, max 900mg/dan). Ukoliko je dnevna doza do 200mg dati je jednom dnevno, uveče. Ukoliko se ne postigne adekvatan odgovor 8 nedelja nakon povećanja doze Klozapina, treba izmjeriti nivo klozapina u serumu. Ako je nivo klozapina niži od 350ng/ml,

dozu treba povećati dok se ne dostigne ili nešto pređe taj nivo.

- I 3.3. Oblik promijeniti sa.....
 I 3.4. Izmijeniti instrukcije primjenu
 I 3.5. Prekinuti terapiju ... haldolom i benzodiazepinima: Postepeno obustaviti lorazepam i trazem> Prevesti postepeno pacijenta na ekvivalentnu dozu diazepam (u koracima od 1 doza odjednom tokom perioda od oko nedelju dana). Postepeno smanjivati dozu diazepam do isključenja: **1-2mg svake 2/4 nedjelje**. Kod pacijenata koji uzimaju **visoke doze** benzodiazepina, u početku može biti odgovarajuće smanjevanje doze za po **jednu desetinu ukupne doze** svake d 1-2 nedjelje. Ukoliko se pojave neprijatni simptomi obustave, održavati dozu dok se ne povuku. Kasnije smanjivati u kraćim intervalima i **pri kraju za po 0,5 mg** ukoliko je potrebno do potpunog prestanka. Kod dugotrajne terapije vrijeme potrebno za potpuno isključenje diazepam može varirati od nekoliko mjeseci do godinu dana ili duže.

Lorazepam 2.5 mg 0,0,1+ Diazepam 5mg 0,0,1(30equi)
 Diazepam 10mg 0,0,3 (30mg)
 Diazepam 2mg 0,0,1 Diazepam 10mg 0,0,2 1/2 (27mg)
 Diazepam 5mg 0,0,1 Diazepam 10mg 0,0,2 (25mg)....

I 3.6. Uvesti novi lijek**I 4 Ostale intervencije**I 4.1. Ostale intervencije (navesti koje)

Pratiti leukocite i diferencijalnu KS u skladu sa smjernicama, pratiti rad crijeva i dati

laxativ pp, pratiti EPS i potrebu za benzhexolom

I 4.2. Neželjeni efekti prijavljeni Agenciji**ISHODI INTERVENCIJE (max 1)****O0 Nepoznato**O 0.1. Ishod intervencije nepoznat**O1 Riješeno**O 1.1. Problem potpuno riješen**O2 Djelimično riješeno**O 2.1. Problem djelimično riješen**O3 farmakoterapijski problem nije riješen**O 3.1. Izostanak saradnje sa pacijentomO 3.2. Izostanak saradnje sa propisivačemO 3.3. Intervencija nije efektivnaO 3.4. Nije potrebno ili moguće riješiti problem*Слика 14: Пацијент 20: ДРП халоперидол***III. Пацијент бр 34:**

Пацијенту под студијским бројем 34, старом 52 године, прописана је сљедећа терапија за лијечење шизофреније:

клозапин 100 mg 1, 1, 1 300 mg

халоперидол 10 mg 1/2, 1/2, 0 10 mg.

Поред тога, прима (није забиљежена индикација):

аминофилин 350 mg 1/3, 0, 1/3 233 mg

серетиде: салметерол и флуцитазон – дугодјелујући β_2 агонист + кортикостероид

беродуал: ипратропијум + фенотерол – краткодјелујући мускарински антагонист +

краткодјелујући β_2 агонист, по потреби.

Када је у питању терапија за лијечење шизофреније (Слика 11), пацијенту су прописана два антипсихотика, комбинација клозапина с ангипсихотиком прве генерације, халоперидолом, у укупној дневној дози у хлорпромазинским еквивалентима од 1100 mg. Код пацијента су идентификована два проблема везана за њекове. Један је повезан с прописаним антипсихотичима. Као проблем смо навели клозапин из разлога што висока доза халоперидила говори о недовољном одговору на клозапин.

У наративу је наведено сљедеће:

Прописивање више од једног антипсихотика истовремено треба избјегавати, сем у изузетним случајевима (нпр. аугментација клозапина или током титрације антипсихотика приликом замјене), зато што је повећан ризик од нежељених дејстава, као што су: екстрапирамедални симптоми (ЕПС), продужење QT интервала и тренутна срчана смрт. Укупна дневна доза од 1100 CPZ equi виша је од препоручене дозе одржавања (300–600 mg хлорпромазина). Високе дозе могу се размотрити само након што монотерапија у одговарајућој дози и трајању, с аугментацијом, и покушај лијечења клозапином нису дали резултате.

Уколико нема адекватног одговора на оптимизовану дозу клозапина, треба провјерити концентрацију прије укључивања у терапију другог антипсихотика (СГА), који би појачао дејство клозапина. Да би се процијенио одговор, потребно је да лијечење траје 8–10 недјеља.

Препоручена дневна доза клозапина је 200 до 450 mg/dan.

За препоруке за лијечење астме односно хроничне опструктивне болести плућа, као референтни документ коришћен је БНФ и смјернице засноване на доказима: <http://www.sign.ac.uk/pdf/SIGN141.pdf>, односно (<http://www.nice.org.uk/guidance/CG101>).

Наведено је сљедеће:

Уколико је индикација астма:

Краткодјелујући инхалациони β_2 агонисти дјелују брже и/или с мање нежељених дејстава него алтернативе (инхалациони ипратропијум бромид, β_2 агонисти у облику таблета или сирупа, теофилин/амонофилин). Треба их прописати за краткотрајно олакшање симптома свим пацијентима са симптоматском астмом.

Инхалациони кортикостероиди најдјелотворнији су љекови за превенцију којима се постиже циљ лијечења (дозирањем два пута дневно иницијално се постиже боља контрола него једном дневно). Инхалациони кортикостероиди су лијек првог избора када је у питању превенција.

Дугодјелујући β_2 агонисти су љекови првог избора за допунску терапију, побољшавају плућну функцију и симптоме, смањују број напада, не смију се користити без инхалационих кортикостероида.

Теофилини/аминофилини су мање ефикасни у превенцији напада, мада имају нека корисна дејства, могу повећати плућну функцију и симптоме, али чешће испољавају нежељена дејства.

Уколико је индикација хронична опструктивна болест плућа:

Код оних пацијената који остају без даха или егзарцербације перзистирају и поред употребе инхалационог дугодјелујућег β_2 агониста са кортикостероидом, треба прописати трипл терапију: дугодјелујући β_2 агонист са кортикостероидом у комбинованој пумпици уз додатак дугодјелујућег антимукаринског бронходилататора.

Уколико је пацијент и даље симптоматичан, може се прописати аминофилин орално.

Клинички фармацеут препоручио је сљедеће:

Постепено искључити халоперидол. Оптимизовати дозу клозапина. Уколико нема адекватног одговора на оптимизовани дозу, треба провјерити концентрацију клозапина у крви. Циљна доза је нешто виша од 350 ng/ml. Постепено повећати дозу клозапина (по 50 mg недјелно) до минималне ефективне дозе.

Дозу већу од 200 mg на дан подијелити у двије дозе.

Пратити у складу са смјерницама (КС, ЕКГ).

Уколико нема адекватног одговора на оптимизовану дозу клозапина, размотрити аугментацију атипичним антипсихотиком.⁵

За проблем бр 2 – аминофилин:

Утврдити индикацију. Ревидирати инхалациону терапију пумпицама. Утврдити учесталост употребе беродуала по потреби, као и дозу серетиде пумпица. Ако је у питању астма, искључити беродуал, а увести салбутамол по потреби (повећати дозу инхалационих кортикостероида – флуцитазон, уколико је потребно).

Ако је у питању хронична опструктивна болест плућа, утврдити форсирани експираторни проток ФЕВ1с и прилагодити терапију. Размотрити употребу дугодјелујућег антимукаринског бронходилататора умјесто беродуала (тиотропијум нпр.)

Одговор љекара:

Препорука је усвојена, искључен је халоперидол. Проблем 2 упућен интернисти.

⁵ Ref:

1. British Medical Association & the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain (2008) British National Formulary (BNF) 68 London: Pharmaceutical Press. Available at: <https://www.medicinescomplete.com/mc/bnf/>
2. Stevović–Injac L, Đedović J, Tomčuk A. Radna grupa za izradu i implementaciju kliničkih protokola i smjernica i razvoj sistema osiguranja kvaliteta. Shizofrenija - Nacionalne smjernice dobre kliničke prakse. Ministarstvo zdravlja Crne Gore, 2012. (S Jankovic Dopunske lokalne smernice za lečenje shizofrenije u specijalnoj bolnici za psihijatriju u Dobroti, Kotor, usvojene Januara 2013.)
3. Buchanan RW, Kreyenbuhl J, Kelly DL, Noel JM, Boggs DL, Fischer BA, Himelhoch S, Fang B, Peterson E, Aquino PR, Keller W; Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT). The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. Schizophr Bull 2010; 36(1): 71-93.
4. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of schizophrenia. Edinburgh: SIGN; 2013. (SIGN publication no. 131). [March 2013]. Available from URL: <http://www.sign.ac.uk>
5. Poslednji odobreni sažeci karakteristika lijekova dostupni na: (<http://www.calims.me>, <http://www.medicines.org.uk/emc/>, <http://www.alims.gov.rs>)

Br. pac: 34

Godine pacijenta: 52

 Muško Žensko

Naziv lijeka: Clozapin

 Rx OTC

Aktivna supstanca: clozapin

 Novi Hronična

ATC kod: N05AH02

Ukupan br. lijekova: 5 Izjava pacijenta Medicinska dokumentacijaProblem otkrio: pacijent farmaceut Date: 2014 ljekar**Opis i komentari:**

KombAP At i T, DDCPZ 1100, Aminophylin + pumpice seretide+berodual pp

Clozapine 100mg 1,1,1 300mg

Haloperidol 10mg 1/2, 1/2, 0 10mg

Propisivanje više od jednog antipsihotika istovremeno treba izbjegavati sem u izuzetnim slučajevima (npr. augmentacija klozapina (preporučuje se SGA) ili tokom titracije antipsihotika prilikom zamjene) zato što je povećan rizik od neželjenih dejstava kao što su: ekstrapiramidalni simptomi, produženje QT intervala i trenutna srčana smrt.

Ukupna doza održavanja od 1100 CPZ equi je viša od preporučene doze održavanja (300-600mg hlorpromazina). Visoke doze se mogu razmatrati samo nakon što monoterapija u odgovarajućoj dozi i trajanju, sa augmentacijom i pokušaj liječenja klozapinom nisu dali rezultate,

Ukoliko nema adekvatnog odgovora na optimizovanu dozu klozapina, treba provjeriti koncentraciju klozapina u plazmi prije dodavanja drugog AP (SGA), koji bi pojačao dejstvo klozapina. Liječenje u trajanju 8–10 nedjelja je potrebno da bi se procijenio dogovor.

Uobičajena DD klozapina je 200 do 450mg/dan.

Preporuke kliničkog farmaceuta koje ordinirajući ljekari treba da razmotre:

Postepeno isključiti haloperidol.

Optimizirati dozu Klozapina. Ukoliko nema efekta (nakon 8 nedelja) izmjeriti koncentraciju Klozapina u krvi (ciljna doza je 350 ng/ml). Postepeno povećati dozu Klozapina (po 50mg/nedjeljno) do min efektivne doze. Dozu veću od 200mg /dan podijeliti u dvije dnevne doze. Sprovoditi monitoring (KS, EKG, u skladu sa smjericama).

Ukoliko nema adekvatnog odgovora na optimizovanu dozu klozapina, razmotriti augmentaciju atipičnim antipsihotikom.

Ref:

1. British Medical Association & the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain (2008) British National Formulary (BNF) 68 London: Pharmaceutical Press. Available at: <https://www.medicinescomplete.com/mc/bnf/>
2. Stevović-Injac L, Đedović J, Tomčuk A. Radna grupa za izradu i implementaciju kliničkih protokola i smjernica i razvoj sistema osiguranja kvaliteta. Shizofrenija - Nacionalne smjernice dobre kliničke prakse. Ministarstvo zdravlja Crne Gore, 2012. (S Janković Dopunske lokalne smernice za lečenje shizofrenije u specijalnoj bolnici za psihijatriju u Dobroti, Kotor, usvojene Januara 2013.)
3. Buchanan RW, Kreyenbuhl J, Kelly DL, Noel JM, Boggs DL, Fischer BA, Himelhoch S, Fang B, Peterson E, Aquino PR, Keller W; Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT). The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. Schizophr Bull 2010; 36(1): 71-93.
4. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of schizophrenia. Edinburgh: SIGN; 2013. (SIGN publication no. 131). [March 2013]. Available from URL: <http://www.sign.ac.uk>
5. Poslednji odobreni sažeci karakteristika lijeka dostupni na: (<http://www.calims.me>, <http://www.medicines.org.uk/emc/>, <http://www.alims.gov.rs>)

VRSTA PROBLEMA*(označi samo jedan problem i navedi da li je problem potencijalan ili manifestan)*

- Potencijalan
 Manifestan

P1. Efikasnost terapije

- P 1.1. Izostanak terapijskog efekta lijeka
P 1.2. Efekat terapije nije optimalan
P.1.3. Pogrešan efekat terapije
P.1.4. Neliječena indikacija

P2. Neželjene reakcije na lijek

- P.2.1. Neželjeni događaj (nealergijski)
P.2.2. Neželjeni događaj (alergijski)
P.2.3. Toksični neželjeni događaj

P 3. Cijena terapije

- P.3.1. Neopravdano visok trošak
P.3.2. Nepotreban lijek (nema indikacije)

P 4. Ostalo

- P.4.1. Pacijent nezadovoljan terapijom
P.4.2. Neuspjeh terapije (nepoznat razlog)

UZROK PROBLEMA (označiti max. 3 kvadratića)**C1. Izbor lijeka**

- C1.1. neodgovarajući lijek
C 1.2. nepostojanje indikacije
C 1.3. neodgovarajuća kombinacija
C 1.4 dupliranje terapije
C 1.5. neprepoznata indikacija
C 1.6. previše lijekova za istu indikaciju
C 1.7. postoje kost-efektivniji lijek
C 1.8. potreba za sinergistikom/preventivnom terapijom
C 1.9. Nova indikacija

C 2 Farmaceutski oblik

- C.2.1. izbor farmaceutskog oblika

C3 Izbor doze

- C 3.1. Niska doza lijeka
C .3.2. Suviše visoka doza lijeka
C 3.3. Dug interval doziranja
C 3.4. Kratak interval doziranja
C 3.5. Izostanak terapijskog monitoringa
C 3.6. Farmakokinetički problem
C 3.7. Pogoršanje/poboljšanje bolesti

C4 Dužina trajanja terapije

- C4.1. Dužina trajanja terapije kraća nego što je potrebno
C 4.2. Dužina trajanja terapije duža nego što je potrebno

C5 Način primjene lijeka

- C 5.1. Pacijent dobija lijek u pogrešno vrijeme
C 5.2. Nedovoljna primjena lijeka
C5.3. Prekomjerna primjena lijeka
C 5.4. Lijek uopšte nije primljen
C 5.5. Primljen pogrešan lijek
C 5.6. Zloupotreba lijeka
C 5.7. Pacijent nije u stanju da primjene lijek kako je propisano

C 6. Snabdijevanje

- C 6.1. Lijek nije dostupan
C 6.2. Greška u propisivanju (nedostatak informacija)
C 6.3. Greška u izdavanju (pogrešan lijek ili doza)

C 7 Pacijent

- C 7.1. Pacijent zaboravlja da uzme lijek
 C 7.2. Pacijent uzima nepotrebne lijekove
 C 7.3. Pacijent unosi hranu koja stupa u interakcije
 C 7.4. Neodgovarajući način čuvanja lijeka

C 8 Ostalo

- C 8.1. Ostali uzroci (navesti)
 C 8.2. nepostojanje očiglednog uzroka

Vrsta intervencije - Preporuke kliničkog farmaceuta koje ordinirajući ljekari treba da razmotre (označiti max 3 polja)

I 0 Bez intervencije**I 1 Intervencija na nivou propisivača**

- I 1.1. Propisivač je samo informisan
 I 1.2. Tražena je informacija od propisivača:
 I 1.3. Predložena intervencija, prihvaćena od strane propisivača
 I 1.4. Predložena intervencija, nije prihvaćena od strane propisivača
 I 1.5. Intervencija predložena, nepoznat ishod

I 2 Nivo pacijenta/staratelja

- I 2.1. Savjetovanje pacijenta
 I 2.2. Pisana informacija
 I 2.3. Pacijent upućen propisivaču
 I 2.4. Razgovarano sa članom porodice/starateljem:

I 3 Nivo lijeka

- I 3.1. Lijek zamijeniti sa

I 3.2. Doza promijeniti na ... Optimizirati dozu klopazina uz monitoring (leukociti, KS,EKG) u skladu sa smjernicama i Sažetkom karakteristika lijeka. Ukoliko je potrebno, postepeno povećati dozu Klopazina (po 50mg/nedeljno) do min efektivne doze. Ako nema adekvatnog odgovora nakon 8 nedelja, (izmjeriti koncentraciju u krvi i povećavati dozu ukoliko je manja od 350 ng/ml)

I 3.3. Oblik promijeniti sa.....
 I 3.4. Izmijeniti instrukcije primjenu . Dozu veću od 200mg /dan podijeliti u dvije dnevne doze.

I 3.5. Prekinuti terapiju ... Postepeno isključiti haloperidol.

I 3.6. Uvesti novi lijek ...

I 4 Ostale intervencije

- I 4.1. Ostale intervencije (navesti koje)
 I 4.2. Neželjeni efekti prijavljeni Agenciji

ISHODI INTERVENCIJE (max 1)**O 0 Nepoznato**

- O 0.1. Ishod intervencije nepoznat

O 1 Riješeno

- O 1.1. Problem potpuno riješen

O 2 Djelimično riješeno

- O 2.1. Problem djelimično riješen

O 3 farmakoterapijski problem nije riješen

- O 3.1. Izostanak saradnje sa pacijentom
 O 3.2. Izostanak saradnje sa propisivačem
 O 3.3. Intervencija nije efektivna
 O 3.4. Nije potrebno ili moguće riješiti problem

Слика 15 Пацијент 34/ДРП 1 клозапин

Br. pac.: 34/2

Godine pacijenta: 52 Muško Žensko
 Naziv lijeka: **Aminofilin** Rx OTC
 Aktivna supstanca: Aminofilin Novi Hronična
 ATC kod: RO3DA05

Ukupan br. lijekova: 5 Izjava pacijenta
 Medicinska dokumentacija

Problem otkrio: pacijent
 farmaceut Date: mar /2014
 ljekar

Opis i komentari:

KombAP At i T, DDCPZ 1100, Aminophyllin + pumpice seretide+berodual pp

Clozapine 100mg 1,1,1 300mg

Haloperidol 10mg 1/2, 1/2, 0 10mg

(seretide: salmeterol + flucitasone)-dugodjelujući β 2 agonist+kortokosteroid

(berodual: ipratropijum+fenoterol) -kratkodjelujući muskarinski antagonist+kratkodjelujući β 2 agonist

Astma (<http://www.sign.ac.uk/pdf/SIGN141.pdf>, BNF)

1. Kratkodjelujući inhalacioni β 2 agonisti djeluju brže i/ili sa manje neželjenih dejstava nego alternativne (inhalacioni ipratropium bromid, β 2 agonist tablete ili syrup, teofilin/aminofilin)

Treba ih propisati za kratkotrajno olakšanje svim pacijentima sa simptomatskom astmom.

2. Inhalacioni kortikosteroidi su najdjelotvorniji lijekovi za prevenciju kojima se postiže ukupni cilj liječenja (doziranje dva puta na dan se inicijalno postiže bolja kontrola nego jednom dnevno)

Inhalacioni kortokosteroidi su lijek prvog izbora kada je u pitanju prevencija.

Dugodjelujući inhalacioni β 2 agonisti su lijekovi prvog izbora za dopunsku terapiju, poboljšavaju plućnu funkciju, i simptome, smanjuju broj napada, ne smiju sekoristiti bez inhalacionih kortikosteroida.

Teofilini/aminofilini su manje efikasni u prveniciji mada imaju neka korisna dejstva, mogu poboljšati plućnu funkciju i simptome, ali češće ispoljavaju neželjena dejstva.

COPD: (<http://www.nice.org.uk/guidance/CG101>, BNF)

Kod onih pacijenta koji ostaju bez dana ili imaju i dalje egzacerbacije, i pored upotrebe inhalacionog dugodjelujućeg β 2 agonista sa kortikosteroidom treba propisati *triple* terapiju: dugodjelujući β 2 agonista sa kortikosteroidom u kombinovanoj pumpici uz dodatak dugodjelujućeg antimuskarinskog bronhodilatatora.

Ukoliko je pacijent i dalje simptomatičan može se propisati aminofilin oralno.

Preporuke kliničkog farmaceuta koje ordinirajući ljekari treba da razmotre:

Revidirati inhalacionu terapiju pumpicama. Utvrditi indikaciju. Utvrditi učestalost primjene beroduala pp, kao i dozu seretide pumpica. Ako je u pitanju Astma, isključiti berodual, a uvesti salbutamol pp. (povećati dozu inh kortikosteroida-flucitazone ukoliko je potrebno)

Ako je u pitanju COPD, utvrditi FEV1s i prilagoditi terapiju. Razmotriti upotrebu dugodjelujućeg antimuskarinskog bronhodilatatora umjesto beroduala (tiotropijum npr)

VRSTA PROBLEMA*(označi samo jedan problem i navedi da li je problem potencijalan ili manifestan)*

- Potencijalan*
 Manifestan

P1. Efikasnost terapije

- P 1.1. Izostanak terapijskog efekta lijeka
P 1.2. Efekat terapije nije optimalan
P.1.3. Pogrešan efekat terapije
P.1.4. Neliječena indikacija

P2. Neželjene reakcije na lijek

- P.2.1. Neželjeni događaj (nealergijski)
P.2.2. Neželjeni događaj (alergijski)
P.2.3. Toksični neželjeni događaj

P 3. Cijena terapije

- P.3.1. Neopravdano visok trošak
P.3.2. Nepotreban lijek (nema indikacije)

P 4. Ostalo

- P.4.1. Pacijent nezadovoljan terapijom
P.4.2. Neuspjeh terapije (nepoznat razlog)

UZROK PROBLEMA (označiti max. 3 kvadratića)**C1. Izbor lijeka**

- C1.1. neodgovarajući lijek
C 1.2. nepostojanje indikacije
C 1.3. neodgovarajuća kombinacija
C 1.4 dupliranje terapije
C 1.5. neprepoznata indikacija
C 1.6. previše lijekova za istu indikaciju
C 1.7. postoje kost-efektivniji lijek
C 1.8. potreba za sinergistikom/preventivnom terapijom
C 1.9. Nova indikacija

C 2 Farmaceutski oblik

- C.2.1. izbor farmaceutskog oblika

C3 Izbor doze

- C 3.1. Niska doza lijeka
C .3.2. Suviše visoka doza lijeka
C 3.3. Dug interval doziranja
C 3.4. Kratak interval doziranja
C 3.5. Izostanak terapijskog monitoringa
C 3.6. Farmakokinetički problem
C 3.7. Pogoršanje/poboljšanje bolesti

C4 Dužina trajanja terapije

- C4.1. Dužina trajanja terapije kraća nego što je potrebno
C 4.2. Dužina trajanja terapije duža nego što je potrebno

C5 Način primjene lijeka

- C 5.1. Pacijent dobija lijek u pogrešno vrijeme
C 5.2. Nedovoljna primjena lijeka
C5.3. Prekomjerna primjena lijeka
C 5.4. Lijek uopšte nije primljen
C 5.5. Primljen pogrešan lijek
C 5.6. Zloupotreba lijeka
C 5.7. Pacijent nije u stanju da primjene lijek kako je propisano

C 6. Snabdijevanje

- C 6.1. Lijek nije dostupan
C 6.2. Greška u propisivanju (nedostatak informacija)
C 6.3. Greška u izdavanju (pogrešan lijek ili doza)

C 7 Pacijent

- C 7.1. Pacijent zaboravlja da uzme lijek
 C 7.2. Pacijent uzima nepotrbeban lijek
 C 7.3. Pacijent unosi hranu koja stupa u interakcije
 C 7.4. Neodgovarajući način čuvanja lijeka

C 8 Ostalo

- C 8.1. Ostali uzroci (navesti)
 C 8.2. nepostojanje očiglednog uzroka

Vrsta intervencije - Preporuke kliničkog farmaceututa koje ordinirajući ljekari treba da razmotre (označiti max 3 polja)

I 0 Bez intervencije**II Intervencija na nivou propisivača**

- II.1. Propisivač je samo informisan
 Data pisana informacija (BNF)
 II.2. Tražena je informacija od propisivača:
 Indikacija, FEV1s, doza seretide, broj inhalacija berodula
 I 1.3. Predložena intervencija, prihvaćena od strane propisivača
 I 1.4. Predložena intervencija, nije prihvaćena od strane propisivača
 I 1.5. Intervencija predložena, nepoznat ishod

I 2. Nivo pacijenta/staratelja

- I 2.1. Savjetovanje pacijenta
 I 2.2. Pisana informacija
 I 2.3. Pacijent upućen propisivaču
 I 2.4. Razgovarano sa članom porodice/starateljem:

I 3 Nivo lijeka

- I 3.1. Lijek zamijeniti sa
 I 3.2. Doza promijeniti na.
 I 3.3. Oblik promijeniti sa.....
 I 3.4. Izmjeniti instrukcije primjenu .
 I 3.5. Prekinuti terapiju....
 I 3.6. Uvesti novi lijek ...

I 4 Ostale intervencije

- I 4.1. Ostale intervencije (navesti koje)
 I 4.2. Neželjeni efekti prijavljeni Agenciji

ISHODI INTERVENCIJE (max 1)**O0 Nepoznato**

- O.0.1. Ishod intervencije nepoznat

O1 Riješeno

- O1.1. Problem potpuno riješen

O2 Djelimično riješeno

- O2.1. Problem djelimično riješen

O3 farmakoterapijski problem nije riješen

- O 3.1. Izostanak saradnje sa pacijentom
 O 3.2. Izostanak saradnje sa propisivačem
 O 3.3. Intervencija nije efektivna
 O3.4. Nije potrebno ili moguće riješiti problem

Слика 16: Пацијент 34/ ДРП 2 аминофиллин

IV. Пацијент бр. 38:

Код пацијента старог 66 година прописани су сљедећи лекови:

рисперидон	2 mg	1, 0, 1	4 mg
хлорпромазин	5 mg	1, 1, 1	75 mg
аминофилин	350 mg	1, 0, 1	700 mg

Пацијенту је прописана комбинација два антипсихотика, прве (хлорпромазин) и друге (рисперидон) генерације. За прописани амонофилин није наведена индикација. Код овог пацијента идентификована су два проблема везана за лекове. Први се односи на комбинацију антипсихотика, а други на лијечење монотерапијом аминофилином.

У наративу је наведено:

Проблем 1 – хлорпромазин

Прописивање више од једног антипсихотика истовремено треба избјегавати, сем у изузетним случајевима (нпр. аугментација клозапина или током титрације антипсихотика приликом замјене), зато што је повећан ризик од нежељених дејстава, као што су: екстрапирамедални симптоми (ЕПС), продужење QT интервала и тренутна срчана смрт.

Проблем 2 – аминофилин

Документовати индикацију и утврдити да ли је пацијент способан да користи пумпице.

За препоруке за лијечење астме, односно хроничне опструктивне болести плућа, као референтни документ коришћен је БНФ и смјернице засноване на доказима:

<http://www.sign.ac.uk/pdf/SIGN141.pdf>, односно (<http://www.nice.org.uk/guidance/CG101>).

Наведено је сљедеће:

Уколико је индикација астма:

Теофилини/аминофилини мање су ефикасни у превенцији напада, мада имају нека корисна дејства, могу повећати плућну функцију и симптоме, али чешће испољавају нежељена дејства.

Краткодјелујући инхалациони $\beta 2$ агонисти дјелују брже и/или с мање нежељених дејстава него алтернативе (инхалациони ипратропијум бромид, $\beta 2$ агонисти у облику таблета или сирупа, теофилин/амонофилин). Треба их прописати за краткотрајно олакшање симптома свим пацијентима са симптоматском астмом.

Инхалациони кортикостероиди најдјелотворнији су љекови за превенцију којима се постиже циљ лијечења (дозирањем два пута дневно иницијално се постиже боља контрола него једном дневно). Инхалациони кортикостероиди су лијек првог избора када је у питању превенција.

Дугодјелујући $\beta 2$ агонисти су љекови првог избора за допунску терапију, побољшавају плућну функцију и симптоме, смањују број напада, не смију се користити без инхалационих кортикостероида.

Уколико је индикација хронична опструктивна болест плућа:

Код оних пацијената који остају без даха или егзарцербације перзистирају и поред употребе инхалационог дугодјелујућег $\beta 2$ агониста са кортикостероидом, треба прописати трипл терапију: дугодјелујући $\beta 2$ агонист са кортикостероидом у комбинованој пумпици уз додатак дугодјелујућег антимукаринског бронходилататора.

Уколико је пацијент и даље симптоматичан, или не може да користи пумпице, може се прописати аминофилин орално.

Клинички фармацеут препоручио је ординирајућим љекарима на разматрање:

Комбинација антипсихотика

Размотрити потребу за комбинацијом антипсихотика.

Размотрити постепено искључивање хлорпромазина, како би се смањио ризик од нежељених дејстава.

Размотрити могућност замјене аминофилина инхалационим бронходилататорима у складу с индикацијом.

.Аминофилин:

Утврдити индикацију.

Провјерити да ли пацијент може да користи пумпице.

Размотрити могућност замјене аминофилина инхалационим бронходилататорима у складу с индикацијом, према приложеној табели (БНФ).⁶

Одговор љекара:

Препорука је усвојена. Хлорпромазин је искључен из терапије, а аминофилин замијењен инхалационом терапијом пумпицама.

⁶ Ref:

1. British Medical Association & the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain (2008) British National Formulary (BNF) 68 London: Pharmaceutical Press. Available at: <https://www.medicinescomplete.com/mc/bnf/>
2. Stevović–Injac L, Đedović J, Tomčuk A. Radna grupa za izradu i implementaciju kliničkih protokola i smjernica i razvoj sistema osiguranja kvaliteta. Shizofrenija - Nacionalne smjernice dobre kliničke prakse. Ministarstvo zdravlja Crne Gore, 2012. (S Jankovic Dopunske lokalne smernice za lečenje shizofrenije u specijalnoj bolnici za psihijatriju u Dobroti, Kotor, usvojene Januara 2013.)
3. Buchanan RW, Kreyenbuhl J, Kelly DL, Noel JM, Boggs DL, Fischer BA, Himelhoch S, Fang B, Peterson E, Aquino PR, Keller W; Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT). The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. Schizophr Bull 2010; 36(1): 71-93.
4. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of schizophrenia. Edinburgh: SIGN; 2013. (SIGN publication no. 131). [March 2013]. Available from URL: <http://www.sign.ac.uk>

Pac. br.: 38

Godine pacijenta: 66 Muško Žensko
 Naziv lijeka: Hlorpromazin Rx OTC
 Aktivna supstanca: Hlorpromazin Novi Hronična

ATC kod: N05AA01

Ukupan br. lijekova: 3 Izjava pacijenta
 Medicinska dokumentacija

Problem otkrio: pacijent
 farmaceut Date: 2014
 ljekar

Opis i komentari:

KombAP, Tipicni, Atipicni, DDCPZe_q 475, Aminofilin
 Risperidon 2mg 1,0,1 4mg
 Chlorpromazin 25mg 1,1,1 75mg
 Aminofilin 350mg 1,0,1 700mg

Propisivanje više od jednog antipsihotika istovremeno treba izbjegavati sem u izuzetnim slučajevima (npr. augmentacija klopazina (preporučuje se SGA) ili tokom titracije antipsihotika prilikom zamjene) zato što je povećan rizik od neželjenih dejstava kao što su: ekstrapiramidalni simptomi, produženje QT intervala i trenutna srčana smrt.

Preporuke kliničkog farmaceuta koje ordinirajući ljekari treba da razmotre:

Razmotriti potrebu za kombinacijom AP.
 Razmotriti postepeno isključivanje hlorpromazina kako bi se smanjio rizik od ND.
 Razmotriti mogućnost zamjene aminofilina inhalacionim bronhodilatatorima u skladu sa indikacijom.

Ref:

1. British Medical Association & the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain (2008) British National Formulary (BNF) 68 London: Pharmaceutical Press. Available at: <https://www.medicinescomplete.com/mc/bnf/>
2. Stevović–Injac L, Đedović J, Tomčuk A. Radna grupa za izradu i implementaciju kliničkih protokola i smjernica i razvoj sistema osiguranja kvaliteta. Shizofrenija - Nacionalne smjernice dobre kliničke prakse. Ministarstvo zdravlja Crne Gore, 2012. (S Jankovic Dopunske lokalne smernice za lečenje shizofrenije u specijalnoj bolnici za psihijatriju u Dobroti, Kotor, usvojene Januara 2013.)
3. Buchanan RW, Kreyenbuhl J, Kelly DL, Noel JM, Boggs DL, Fischer BA, Himelhoch S, Fang B, Peterson E, Aquino PR, Keller W; Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT). The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. Schizophr Bull 2010; 36(1): 71-93.
4. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of schizophrenia. Edinburgh: SIGN; 2013. (SIGN publication no. 131). [March 2013]. Available from URL: <http://www.sign.ac.uk>

Vrijeme potrebno za evaluaciju i intervenciju : N/A.

L

- Problem riješen
 Problem djelimično riješen
 Problem nije riješen

VRSTA PROBLEMA*(označi samo jedan problem i navedi da li je problem potencijalan ili manifestan)* *Potencijalan* *Manifestan***P1. Efikasnost terapije**

- P 1.1. Izostanak terapijskog efekta lijeka
 P 1.2. Efekat terapije nije optimalan
 P.1.3. Pogrešan efekat terapije
 P.1.4. Neliječena indikacija

P2. Neželjene reakcije na lijek

- P.2.1. Neželjeni događaj (nealergijski)
 P.2.2. Neželjeni događaj (alergijski)
 P.2.3. Toksični neželjeni događaj

P 3. Cijena terapije

- P.3.1. Neopravdano visok trošak
 P.3.2. Nepotreban lijek (nema indikacije)

P 4. Ostalo

- P.4.1. Pacijent nezadovoljan terapijom
 P.4.2. Neuspjeh terapije (nepoznat razlog)

UZROK PROBLEMA *(označiti max. 3 kvadratića)***C1. Izbor lijeka**

- C1.1. neodgovarajući lijek
 C 1.2. nepostojanje indikacije
 C 1.3. neodgovarajuća kombinacija
 C 1.4 dupliranje terapije
 C 1.5. neprepoznata indikacija
 C 1.6. previše lijekova za istu indikaciju
 C 1.7. postoje kost-efektivniji lijek
 C 1.8. potreba za sinergistikom/preventivnom terapijom
 C 1.9. Nova indikacija

C 2 Farmaceutski oblik

- C.2.1. izbor farmaceutskog oblika

C3 Izbor doze

- C 3.1. Niska doza lijeka
 C .3.2. Suviše visoka doza lijeka
 C 3.3. Dug interval doziranja
 C 3.4. Kratak interval doziranja
 C 3.5. Izostanak terapijskog monitoringa
 C 3.6. Farmakokinetički problem
 C 3.7. Pogoršanje/poboljšanje bolesti

C4 Dužina trajanja terapije

- C4.1. Dužina trajanja terapije kraća nego što je potrebno
 C 4.2. Dužina trajanja terapije duža nego što je potrebno

C5 Način primjene lijeka

- C 5.1. Pacijent dobija lijek u pogrešno vrijeme
 C 5.2. Nedovoljna primjena lijeka
 C5.3. Prekomjerna primjena lijeka
 C 5.4. Lijek uopšte nije primljen
 C 5.5. Primljen pogrešan lijek
 C 5.6. Zloupotreba lijeka
 C 5.7. Pacijent nije u stanju da primjene lijek kako je propisano

C 6. Snabdijevanje

- C 6.1. Lijek nije dostupan
 C 6.2. Greška u propisivanju (nedostatak informacija)
 C 6.3. Greška u izdavanju (pogrešan lijek ili doza)

C 7 Pacijent

- C 7.1. Pacijent zaboravlja da uzme lijek
 C 7.2. Pacijent uzima nepotrebne lijek
 C 7.3. Pacijent unosi hranu koja stupa u interakcije
 C 7.4. Neodgovarajući način čuvanja lijeka

C 8.2. nepostojanje očiglednog uzroka

C 8 Ostalo

C 8.1. Ostali uzroci (navesti)

Vrsta intervencije - Preporuke kliničkog farmaceuta koje ordinirajući ljekari treba da razmotre (označiti max 3 polja)

I 0 Bez intervencije

II Intervencija na nivou propisivača

- II.1. Propisivač je samo informisan
 II.2. Tražena je informacija od propisivača:
 I 1.3. Predložena intervencija, prihvaćena od strane propisivača
 I 1.4. Predložena intervencija, nije prihvaćena od strane propisivača
 I 1.5. Intervencija predložena, nepoznat ishod

I 2. Nivo pacijenta/staratelja

- I 2.1. Savjetovanje pacijenta
 I 2.2. Pisana informacija
 I 2.3. Pacijent upućen propisivaču
 I 2.4. Razgovarano sa članom porodice/starateljem:

I 3 Nivo lijeka

- I 3.1. Lijek zamijeniti sa
 I 3.2. Doza promijeniti na ..
 I 3.3. Oblik promijeniti sa.....
 I 3.4. Izmijeniti instrukcije primjenu .
 I 3.5. Prekinuti terapiju ...
 Hlorpromazinom (postepeno)
 I 3.6. Uvesti novi lijek ...

I 4 Ostale intervencije

- I 4.1. Ostale intervencije (navesti koje)
 I 4.2. Neželjeni efekti prijavljeni Agenciji

ISHODI INTERVENCIJE (max 1)

O0 Nepoznato

- O 0.1. Ishod intervencije nepoznat

O1 Riješeno

- O 1.1. Problem potpuno riješen

O2 Djelimično riješeno

- O 2.1. Problem djelimično riješen

O3 farmakoterapijski problem nije riješen

- O 3.1. Izostanak saradnje sa pacijentom
 O 3.2. Izostanak saradnje sa propisivačem
 O 3.3. Intervencija nije efektivna
 O 3.4. Nije potrebno ili moguće riješiti problem

Слика 17 Пацијент 38/ДРП 1 хлорпромазин

Br pac: 38

Godine pacijenta: 66 Muško Žensko
 Naziv lijeka: Aminofilin Rx OTC
 Aktivna supstanca: Amonifilin Novi Hronična
 ATC kod: R03DA05
 Ukupan br. lijekova: 3 Izjava pacijenta
 Medicinska dokumentacija
 Problem otkrio: pacijent bnf
 farmaceut Date: 2014
 ljekar

Opis i komentari:

KombAP, Tipicnij, Atipicni, DDCPZeq 475, Aminofilin
 Risperidon 2mg 1,0,1 4mg
 Chlorpromazin 25mg 1,1,1 75mg
 Aminofilin 350mg 1,0,1 700mg

Nije navedena indikacija za Aminofilin. Utvrditi da li pacijent može da koristi pumpice.

Astma (<http://www.sign.ac.uk/pdf/SIGN141.pdf>, BNF)

Teofilini/aminofilini su manje efikasni u prevenciji mada imaju neka korisna dejstva, mogu poboljšati plućnu funkciju i simptome, ali češće ispoljavaju neželjena dejstva

1. Kratkodjelujući inhalacioni β 2 agonisti djeluju brže i/ili sa manje neželjenih dejstava nego alternativne (inhalacioni ipratropium bromid, β 2 agonist tablete ili sirup, teofilin/aminofilin)

Treba ih propisati za kratkotrajno olakšanje svim pacijentima sa simptomatskom astmom.

2. Inhalacioni kortikosteroidi su najdjelotvorniji lijekovi za prevenciju kojima se postiže ukupni cilj liječenja (doziranje dva puta na dan se inicijalno postiže bolja kontrola nego jednom dnevno)

Inhalacioni kortikosteroidi su lijek prvog izbora kada je u pitanju prevencija.

Dugodjelujući inhalacioni β 2 agonisti su lijekovi prvog izbora za dopunsku terapiju, poboljšavaju plućnu funkciju, i simptome, smanjuju broj napada, ne smiju se koristiti bez inhalacionih kortikosteroida.

COPD: (<http://www.nice.org.uk/guidance/CG101>, BNF)

Kod onih pacijenta koji ostaju bez dana ili imaju i dalje egzacerbacije, i pored upotrebe inhalacionog dugodjelujućeg β 2 agonista sa kortikosteroidom treba propisati *triple* terapiju: dugodjelujući β 2 agonista sa kortikosteroidom u kombinovanoj pumpici uz dodatak dugodjelujućeg antimuskarinskog bronhodilatatora.

Ukoliko je pacijent ne može da koristi pumpice ili je i dalje simptomatičan može se propisati aminofilin.

Preporuke kliničkog farmaceuta koje ordinirajući ljekari treba da razmotre:

Razmotriti potrebu za kombinacijom AP. Razmotriti postepeno isključivanje hlorpromazina kako bi se smanjio rizik od ND.

Utvrditi indikaciju. Utvrditi da li pacijent može da koristi pumpice.

Razmotriti mogućnost zamjene aminofilina inhalacionim bronhodilatatorima u skladu sa indikacijom, prema priloženoj tabeli (BNF).

Ref:

1. British Medical Association & the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain (2008) British National Formulary (BNF) 68 London: Pharmaceutical Press. Available at: <https://www.medicinescomplete.com/mc/bnf/>

VRSTA PROBLEMA*(označi samo jedan problem i navedi da li je problem potencijalan ili manifestan)* *Potencijalan* *Manifestan***P1. Efikasnost terapije**P 1.1. Izostanak terapijskog efekta lijekaP 1.2. Efekat terapije nije optimalanP.1.3. Pogrešan efekat terapijeP.1.4. Neliječena indikacija**P2. Neželjene reakcije na lijek**P.2.1. Neželjeni događaj (nealergijski)P.2.2. Neželjeni događaj (alergijski)P.2.3. Toksični neželjeni događaj**P 3. Cijena terapije**P.3.1. Neopravdano visok trošakP.3.2. Nepotreban lijek (nema indikacije)**P 4. Ostalo**P.4.1. Pacijent nezadovoljan terapijomP.4.2. Neuspjeh terapije (nepoznat razlog)**UZROK PROBLEMA (označiti max. 3 kvadratića)****C1. Izbor lijeka**C1.1. neodgovarajući lijekC1.2. nepostojanje indikacijeC1.3. neodgovarajuća kombinacijaC1.4 dupliranje terapijeC1.5. neprepoznata indikacijaC1.6. previše lijekova za istu indikacijuC1.7. postoje kost-efektivniji lijekC1.8. potreba za

sinergistikom/preventivnom terapijom

C1.9. Nova indikacija**C 2 Farmaceutski oblik**C.2.1. izbor farmaceutskog oblika**C3 Izbor doze**C 3.1. Niska doza lijekaC .3.2. Suviše visoka doza lijekaC 3.3. Dug interval doziranjaC 3.4. Kratak interval doziranjaC 3.5. Izostanak terapijskog

monitoringa

C 3.6. Farmakokinetički problemC 3.7. Pogoršanje/poboljšanje bolesti**C4 Dužina trajanja terapije**C4.1. Dužina trajanja terapije kraća nego što je potrebnoC 4.2. Dužina trajanja terapije duža nego što je potrebno**C5 Način primjene lijeka**C 5.1. Pacijent dobija lijek u pogrešno vrijemeC 5.2. Nedovoljna primjena lijekaC5.3. Prekomjerna primjena lijekaC 5.4. Lijek uopšte nije primljenC 5.5. Primljen pogrešan lijekC 5.6. Zloupotreba lijekaC 5.7. Pacijent nije u stanju da primjene lijek kako je propisano**C 6. Snabdijevanje**C 6.1. Lijek nije dostupanC 6.2. Greška u propisivanju (nedostatak informacija)C 6.3. Greška u izdavanju (pogrešan lijek ili doza)**C 7 Pacijent**

- C 7.1. Pacijent zaboravlja da uzme lijek
 C 7.2. Pacijent uzima nepotrebno lijek
 C 7.3. Pacijent unosi hranu koja stupa u interakcije
 C 7.4. Neodgovarajući način čuvanja lijeka

C 8.2. nepostojanje očiglednog uzroka

C 8 Ostalo

C 8.1. Ostali uzroci (navesti)

Vrsta intervencije - Preporuke kliničkog farmaceuta koje ordinirajući ljekari treba da razmotre (označiti max 3 polja)

I 0 Bez intervencije

II Intervencija na nivou propisivača

- I 1.1. Propisivač je samo informisan
 I 1.2. Tražena je informacija od propisivača: Indikacija za aminofilin, sposobnost pacijenta da koristi pumpice
 I 1.3. Predložena intervencija, prihvaćena od strane propisivača
 I 1.4. Predložena intervencija, nije prihvaćena od strane propisivača
 I 1.5. Intervencija predložena, nepoznat ishod

I 2. Nivo pacijenta/staratelja

- I 2.1. Savjetovanje pacijenta
 I 2.2. Pisana informacija
 I 2.3. Pacijent upućen propisivaču
 I 2.4. Razgovarano sa članom porodice/starateljem:

I 3 Nivo lijeka

- I 3.1. Lijek zamijeniti sa pumpicama
 I 3.2. Doza promijeniti na ...
 I 3.3. Oblik promijeniti sa.....
 I 3.4. Izmijeniti instrukcije primjenu .
 I 3.5 x Prekinuti terapiju ...
 I 3.6. Uvesti novi lijek ...

I 4 Ostale intervencije

- I 4.1. Ostale intervencije (navesti koje)
 I 4.2. Neželjeni efekti prijavljeni Agenciji

ISHODI INTERVENCIJE (max 1)

O0 Nepoznato

- O 0.1. Ishod intervencije nepoznat

O1 Riješeno

- O 1.1. Problem potpuno riješen

O2 Djelimično riješeno

- O 2.1. Problem djelimično riješen

O3 farmakoterapijski problem nije riješen

- O 3.1. Izostanak saradnje sa pacijentom
 O 3.2. Izostanak saradnje sa propisivačem
 O 3.3. Intervencija nije efektivna
 O 3.4. Nije potrebno ili moguće riješiti problem

Слика 18 Пацијент бр. 38/ДРП 2 аминофилин

ДИСКУСИЈА

Фокус група показала је да је, када је лијечење антипсихотицима у питању, проблем адхеренције препознат од стране свих учесника групе. Ова врста баријера сврстана је у категорију баријера везаних за пацијента, међутим, препозната је и потреба да се промијени перспектива освјетљавања овог проблема. Постоји негативна повезаност и с другим категоријама, односно здравственим радницима, као и с проблемима у здравственом систему. Идентификација и навођење адхеренције, као проблема од стране прописивача, може утицати на избор лијека, као и на ставове када је у питању ефикасност нових терапијских могућности. Према мишљењима израженим од стране учесника фокус групе, тешко је у клиничкој пракси одредити да ли је код пацијента изостао одговор на прописани антипсихотик (*non-responder*) или се пацијент није придржавао прописане терапије (*non-adherent*). Прописивачи стога могу промијенити антипсихотик на основу погрешне процјене изостанка дјелотворности прописаног нпр. атипичног антипсихотика.

Лоша адхеренца код пацијената са шизофренијом препозната је широм свијета^{59,118}.

Кључна (*landmark*) студија „Клиничка студија ефикасности интервенције антипсихотицима (*Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE)*)“⁶¹ показала је да је 74% пацијената прекинуло прописану терапију. Свјетска здравствена организација (СЗО) препознала је изостанак адхеренце као „најизазовнији аспект“ мултидисциплинарног лијечења шизофреније⁹³. Према евалуација узрока не-адхеренце превазилази оквир ове студије, неке карактеристике, истакнуте од стране учесника, забиљежене су у литератури као предиктори лоше адхеренце⁹³. Како се може закључити на основу инпута добијених од стране фармацеута и психијатара, мишљења и вјеровања самих пацијената не узимају се у обзир приликом одлучивања о терапији. У литератури новијег датума, конкорданција (*concordance*), односно активно, информисано учешће

пацијента у одлучивању о лијечењу, показало се као супериоран концепт у рјешавању ових проблема у односу на традиционални патерналистички однос доктор – пацијент, гдје избор лијека и режим примјене није договорен са самим пацијентом¹¹⁹.

С друге стране, постоје одређене баријере које нису повезане са љекарем, а које негативно утичу на примјену смјерница и, посљедично, исходе лијечења¹²⁰. Ограничена доступност љекова већ је препозната као баријера за примјену смјерница⁹⁷. Наша фокус група такође је навела да комплетност спектра фармаколошких интервенција није доступна како у болницама (само један парентерални антипсихотик за брзу транкилизацију) тако ни у апотекама (компликованија процедура за прописивање атипичних антипсихотика, несташице атипичних антипсихотика у државним апотекама). Одлика средина гдје је препозната усклађеност лијечења са смјерницама јесте „одсуство баријера када је у питању доступност љекова“, што је доведено у везу с „бољом примјеном препорука“⁹⁷.

Иако су баријере – као што су: приступ лијечењу у чијем је средишту пацијент (*patient-centered care*); позитиван однос према особљу на клиници приликом контрола; и јасна упутства за употребу љекова, а које су есенцијалне за побољшање адхеренције⁹³ познате и препознате, исте нису адекватно ријешене од стране здравствених власти. Љекари наглашавају да недостатак времена негативно утиче на њихов капацитет да пруже одговарајућу здравствену заштиту пацијентима. Коријен овог проблема треба тражити у недовољној искоришћености услуга и ресурса на нивоу примарне психијатријске здравствене заштите, односно директном приступу психијатру на терцијарном нивоу за све оне који сматрају да им је потребан хитни психијатријски третман.

Студија интервенције у здравственом систему показала је да **усвајање локалних смјерница** није сигнификантно промијенило прописивачку праксу.

Полифармација, када је прописивање антипсихотика у питању, остала је рутинска пракса,

при чему су антипсихотици прве генерације доминантан избор, а дневна доза у хлорпромазинским еквивалентима значајно је повећана. Овакви резултати нису изненађујући, с обзиром на то да је различит степен неусклађености праксе с психијатријским смјерницама документован широм свијета^{56,57}. Брукема⁵⁶ у Европској фармако-епидемиолошкој студији, изеденој у 45 болница у шест западноевропских земаља, имплицира да се „више од пола (52,9%) пацијената не лијечи на начин како је препоручено психијатријским приручницима или смјерницама“. У канадској студији¹²⁰, која је испитивала усклађеност праксе с препорукама из смјерница које се односе на фармаколошке интервенције, подударност је варијала између 58% и 90%.

Налази наше студије могли су се антиципирати, јер је препознато да је за успјешну имплементацију смјерница неопходна добро дизајнирана вишеслојна интервенција^{117, 120, 121}.

У Црној Гори, прве Националне смјернице за лијечење шизофреније⁵⁴ објављене су непосредно прије почетка студије (јун 2012), а према доступним подацима, објављивање није пратила интервенција заснована на доказима, која би унаприједила имплементацију препорука у пракси. Опсервирана не-адхеренца, када су у питању смјернице, даље се може елаборирати у оквиру Кабанине⁶⁰ концептуалне парадигме, која објашњава да прије него што екстерни научно-истраживачки докази, односно смјернице засноване на њима, могу имати ефекат на исходе лијечења пацијената, прво морају имати утицај на знање љекара, затим на ставове и на крају на понашање.

Иницијално превалентна полифармација антипсихотцима (АПП) није се смањила ни након усвајања болничких смјерница. Студије су показале, уколико је АПП била прописана пацијенту прије интервенције, већа је вјероватноћа да ће је пацијенти примати и на крају студије^{122, 123, 124}. Овај феномен није карактеристика само мање развијених

земаља, већ се тренд несмањивања АПП редовно биљежи и у дугорочним студијама у Сјеверној Америци и Европи, како на националном, тако и на локалном нивоу¹²⁵.

Преваленца АПП у Сјеверној Америци порасла је са 12,7% забиљежених 1980-их на 17,0% у 2000-им. У Европи, раст је забиљежен током периода од 1980-их (17,6%) до 1990. (26,3%), да би достигао плато и у 2000-им је забиљежена стопа АПП од 25,0%.¹⁰¹

Учесталост АПП нађена у нашој студији (69,4% до 73,1%) није чест примјер у скоријој научној литератури. Премда треба узети у обзир географску разноликост (Азија: медијана = 32%, Европа: медијана = 23%, Сјеверна Америка: медијана = 16%, и Океанија: медијана = 16,4%), у систематском прегледном чланку Гаљего¹²³ је презентирао да је, глобално, медијана, када су пацијенти који примају АПП у питању, 19,5%. Такође је изнијето да је лијечење комбинацијама антипсихотика забиљежено у проценту од 3% до 71%, с најчешће забиљеженом учесталашћу између 10% и 30%.¹²³ У литератури је документована корелација између одређених контекстуалних дистинкција, које су специфичне за нашу студију и високе стопе АПП прописивања. За карактеристике, као што су: неуниверзитетска/наставна установа, мање истраживачки оријентисана¹²⁶, прописивање ФГА, трајање болести, болничко лијечење^{127, 128, 129}, дуготрајно болничко лијечење^{127, 129} установљена је повезаност с повећаном учесталашћу АПП. Премда однос дјелотворности и безбједности није заснован на доказима, АПП се у литератури често аргументује тежином, комплексношћу, хрониситетом и рефракторношћу болести¹⁰², што је све својствено пацијентима укљученим у нашу студију.

Дневна доза антипсихотика значајно је порасла током студије: од 546 mg до 572 mg, изражено као медијана, у еквивалентима хлорпромазина. Премда је близу максималне, медијана је и даље у препорученом дозном опсегу (300–600 mg хлорпромазина), али значајна је висина амплитуде прописаних дневних доза и креће се од 50 до 2600 mg

(еквивалентна доза хлорпромазина). Раније публиковане студије већ су препознале везу између АПП и веће укупне дозе антипсихотика¹²³⁻¹³⁰. Додатно, забиљежено је да се пацијентима који се лијече у специјаним психијатријским установама често прописују дозе преко максимално препоручених смјерницама¹³¹. Повећање дозе не мора нужно указивати на слабији квалитет здравствене заштите и може бити оправдано када су у питању *не-респондери*. Аргументација се може базирати на разликама између пацијената који испуњавају ригорозне критеријуме за укључење у регистрацијске, рандомизоване контролисане студије (РЦТ), на основу којих се обично заснивају препоруке за дозирање, и пацијената којима је потребан лијек у реалним, животним условима^{121, 132}.

Препознат је недостатак публикованих података, када су у питању резултати добијени стандардизованим скалама процјене психопатологије или нежељених реакција у студијама које су се бавиле АПП. Ова студија даје допринос овом недовољно истраженом подручју¹¹⁷. Резултати добијени коришћењем ЦГИ или БПРС скале конзистентно указују на изостанак ефекта када су у питању клинички исходи лијечења. Имајући у виду да није било значајних промјена у прописивачкој пракси након усвајања смјерница, овај налаз је очекиван. Забиљежено повећање дневне дозе није имало позитиван утицај на клиничке исходе, а може се довести у везу са значајно већим вриједностима АИМС скорa. Већа укупна дневна доза антипсихотика, удружена с екстензивним прописивањем ФГА и АПП, може бити предиспонирајући фактор за погоршање када су у питању невољни покрети. Ипак, забиљежено је и побољшање, и то: когнитивних функција, како је оцијењено ММСЕ скалом, односно хуманистичких исхода лијечења, у доменима социјалног функционисања и околине, како је показано *WHOQOL* упитником.

Интересантни резултати студије, који би могли захтијевати даље истраживање и елаборацију, контрадикторни су налази двије скале процјене нежељених дејства љекова

(ЦГИ и АИМС). Процјена, односно општи утисак љекара, како је евалуирано ЦГИ скалом, може указивати на проблем с поузданошћу процјене, од стране психијатара, утицаја нежељених дејстава љекова на функционисање пацијента. Насупрот оцјенама забиљеженим АИМС скалом, за опис утицаја нежељених дејстава на функционисање пацијента најчешће је изабрана опција да нежељена дејства „немају значајног утицаја на активности пацијента“ или да „нису присутна“. Додатно, након имплементације смјерница, скор се значајно побољшао. Ово може имплицирати закључак да је неодговарајућа перцепција озбиљности екстра пирамидалног синдрома, односно да се исти не третира адекватно. Разлози за ово „потцјењивање“ могу се тражити у контекстуалном оквиру тежине/трајања болести удруженом с дугом хоспитализацијом.

Иако је током студије констатовано значајно повећање средње вриједности холестерола и глукозе у серуму, није било пријава нежељених дејстава, односно резултати ЦГИ скале указују на одсуство перцепције о абнормалним лабораторијским налазима као нежељеним догађајима који се могу довести у везу с примјеном љекова, т.ј. који се пријављују. Ипак, побољшање које је забиљежено, у домену који се односи на нежељене реакције ЦГИ скале, може бити индикативно и довести се у везу с побољшањима у другим аспектима функционисања пацијента, као што су когниција или хуманистички исходи.

Недостатак ове студије је то што је укључен само један центар, јер је болница у Доброти једина установа тог типа у Црној Гори, која је специјализована за дуготрајно болничко лијечење тешких психијатријских пацијената.

Надаље, студија је започета непосредно након објављивања првих смјерница заснованих на доказима у Црној Гори, тако да, начелно, култура коришћења смјерница није могла бити довољно усвојена међу љекарима. Натуралистички оквир и карактеристике студијског узорка, који је постигнут широко дефинисаним инклузионим и минималним

критеријумима за искључење, као и процјена исхода лијечења коришћењем валидних скала процјене, допринос је ове студије постојећем знању када је лијечење шизофреније у питању. Разлике у старосној доби пацијената, дуг период перманентне хоспитализације и дужина трајања болести, коморбидитети и комедикација, чине контекст који није често представљан у литератури, због строгих критеријума узорковања у рандомизованим контролираним студијама.

Значај ове дисертације на локалном нивоу је у пионирској **имплементацији фармацеутске здравствене заштите у Црној Гори**. Додатно, скорашње Кокренове (*Cochrane*) публикације⁹², систематски прегледи, које су се бавиле услугама фармацеута, поред издавања љекова (*non-dispensing services*), у земљама које нису високо развијене (*non-high-income countries*) идентификовале су само једну студију, у којој је интервенција била усмјерена на здравствене раднике.

Генерално, резултати афирмишу значај доприноса фармацеута одлукама које се тичу прописивања љекова за дуготрајно хоспитализоване пацијенте са шизофренијом. Такође, дају нову перспективу, у земљи која није високо развијена, и којој је фармацеутска здравствена заштита идејно нов концепт. Прихватање и имплементација већине интервенција клиничког фармацеута показали су да је вриједност ФЗЗ препозната од стране љекара, иако није званично дио система здравствене заштите.

Контекстуална специфичност мора се узети у обзир када се интерпретира проценат од 50% , кад је у питању прихватање препорука. Такође, проценат од 19% неусвојених препорука, уз образложење љекара, додатно потенцира карактеристике услова у којима је студија рађена, а који су контекстуално динстиктивни с аспекта типа здравствене установе/пацијената: дуга перманентна хоспитализација, тежина болести, присуство коморбидитета. Они показују да резултати добијени рандомизованим контролираним студијама нису били практично примјенљиви за конкретне пацијенте^{133, 134}.

Висока стопа прихватања интервенција фармацеута документована је у литератури¹³⁵. Гребек и Кјелдсен¹³⁵ систематски су истраживали литературу о утицају усклађивања фармакотерапије (*medication review*) од стране фармацеута, у болницама. Висока стопа прихватања (>69%) забиљежена је у 16 од 31 анализираних публикације, а опсег се кретао од 39% до 100%. Ипак, нижи проценти су забиљежени када се проецијивала имплементација интервенција. Психијатријске установе с дуготрајном, напредном улогом клиничког фармацеута биљежиле су виши степен прихватања препорука фармацеута¹³⁵. Према контекстуално различити, стопа прихватања интервенција забиљежена у нашој студији упоредива је с резултатима добијеним у студији интервенција фармацеута које су укључивале психотропне љекове у болницама у Француској¹³⁶ (57% прихваћено, 19% одбијено, 24% нема података).

У публикованој научној литератури¹³⁵, интервенције фармацеута у психијатријским установама укључивале су промјене дозе или лијека, као и праћење лабораторијских налаза и нивоа лијека у крви. У нашој студији, најчешће предложена интервенција била је искључење лијека из терапије, углавном као посљедица превалентне праксе АПП прописивања, као и неоправданог прописивања бензодиазепина. Иако је познат недостатак доказа, АПП је глобално присутна и образложења прописивача су већ документована: тежина болести, комплексност, хроничитет и рефракторност^{62, 130, 131}. Такође, бензодиазепини имају своје мјесто у прописивању и лијечењу шизофреније¹¹⁷, али је оно лимитирано на жељену ултра-краткотрајну седацију код акутне агитације.¹¹⁷ Пружање јасних инструкција и шема за постепено искључивање лијека поздрављено је од стране љекара у студији. Ипак, у неким случајевима, специфичности које су везане за самог пацијента, односно клиничку слику, историју болести и фармаколошке терапије, навођени су као разлози за оправдање ибора који нису у складу с доступним доказима и препорукама заснованим на њима.

Главни недостатак студије је ограниченост потенцијала за генерализацију резултата, и то из разлога што је студија рађена у једној установи, фармацеутску здравствену заштиту је пружао један клинички фармацеут, у здравственом систему у коме клиничка фармација и ФЗЗ није инхерентан концепт.

С обзиром на то да је комуникација фармацеута с љекарима у студији била у писаној форми, треба имати у виду да се овај начин комуникације повезује с нижом стопом прихватања препорука. Додатно, недостатак колаборативне културе, препознат у земљама у развоју, чини потребу за вишеслојном комуникацијом још евидентнијом.

Изостанак очекивања, када је у питању заједничко доношење одлука љекара и фармацеута, које је опсервирано у овој студији, такође је идентификовано као баријера за имплементацију фармацеутске здравствене заштите⁹¹. Важност, система квалитета, односно, стандардизације и документовања фармацеутске здравствене заштите раније је елаборирана у развијеним земљама¹³⁷. Образац за регистровање проблема везаних за љекове, проширена верзија (*PCNE DRP extended form*), олакшао је конзистентну и свеобухватну комуникацију и објашњења предлога интервенција заснованих на доказима.

ЗАКЉУЧАК

Најважнија препрека за примјену смјерница за лијечење шизофреније у Црној Гори су не-адхеренција, неузимање прописаних љекова, низак ниво сарадње (конкорданције) психијатар – пацијент, рестриктивне процедуре за прописивање атипичних антипсихотика, недоступност новијих антипсихотика и појединих дозних облика, као и преплитање услуга и одговорности на нивоу примарне, секундарне и терцијарне заштите унутар институције здравствене заштите терцијарног типа.

Разматрање препрека идентификованих од стране наше фокус групе и избјегавање посљедица лоше адхеренције били би први кораци у бољем планирању здравствене заштите када је ментално здравље заједнице у питању. Ово је важно, нарочито у земљама с кратком историјом и културом здравственог система заснованог на доказима.

Додатно, на основу резултата можемо закључити да само писање и усвајање смјерница није довољно да промијени постојећу прописивачку праксу, као ни клиничке и хуманистичке исходе лијечења пацијената са шизофренијом. Много више се мора урадити на имплементацији смјерница, укључујући истраживање ефективности различитих интервенција у здравственом систему.

Ова дисертација идентификовала је фармацеутску здравствену заштиту, односно интервенцију клиничког фармацеута, као ефикасан начин за оптимизацију терапије. Студија је доказала да љекари препознају када фармацеут може компетентно да идентификује и ријешити проблеме везане за љекове, односно да потенцијално побољша исходе лијечења пацијената. Прихватање и примјена већине интервенција фармацеута показује нам да је фармацеутска здравствена заштита прихваћена од стране прописивача, иако није дио званичног система здравствене заштите.

Пацијенти чекају да фармацеути почну да брину о њима.

Њихове болести, не чекају.

Свима је потребна фармацеутска здравствена заштита, а фармацеути морају бити спремни да је свакодневно пружају. Уколико не буду способни да преузму одговорност и ставе се, компетентно, у службу пацијената и друштва у цјелини, фармацеути ће тешко моћи објаснити и оправдати своје мјесто у здравственом систему, а и у самој апотеци.

РЕФЕРЕНЦЕ:

- ¹ Fuko, Mišel. Istorija ludila u doba klasicizma. Nolit, Beograd 1980 str 9
- ² Koenig, G H. Handbook of Religion and Mental Health. Academic Press, SanDiego, California USA, 1998. ISBN> 0-12-417645-3
- ³ Wallace, E; Gach, John. History of psychiatry and Medical Psychology. Springer 2008 New York, USA 2008. ISBN: 978-0-387-34707-3
- ⁴ Festinger, L. A Theory of Cognitive Dissonance. Stanford, CA: Stanford University Press. 1958
- ⁵ Biblija ili Sveto pismo Staroga i Novoga zaveta; Prevod: Đura Daničić (Stari zavet) i Vuk Stefanović Karadžić (Novi Zavet) Izdavač: Britansko i inostrano biblijsko društvo Beograd Godina izdanja: 1985, Prva Knjiga Samuilovaa, gl 16: 23.
- ⁶ Kleisiaris CF, Sfakianakis C, Papathanasiou IV. Health care practices in ancient Greece: The Hippocratic ideal. J Med Ethics Hist Med. 2014 Mar 15;7:6. eCollection 2014. PubMed PMID: 25512827; PubMed Central PMCID: PMC4263393.
- ⁷ Plato. Timaj. Niro, Mladost Beograd 1981. 866)
- ⁸ Entralgo, P Lain. The Therapy of the Word in Classical Antiquity. (Edited and translated by L. J. Rather and John M. Sharp), New Haven: Yale University Press, 1970. Pp. xxii + 253 ISBN-13: 978-0300012040

-
- ⁹ Roxo MR, Franceschini PR, Zubaran C, Kleber FD, Sander JW. The limbic system conception and its historical evolution. *ScientificWorldJournal*. 2011;11:2428-41. doi: 10.1100/2011/157150. Epub 2011 Dec 8. Review. PubMed PMID: 22194673; PubMed Central PMCID: PMC3236374.
- ¹⁰ Nenadović MM. Development of hospital treatment of persons with mental disorders. *Srp Arh Celok Lek*. 2011 Dec;139 Suppl 1:6-9. PubMed PMID: 22352195.
- ¹¹ Kyziridis, T C, Notes on the History of Schizophrenia, *German Journal of Psychiatry*, 2005 pp 42-48 <http://www.gjpsy.uni-goettingen.de> · ISSN 1433-1055
- ¹² Dols, MW. *Majnun: The Madman In Medieval Islamic Society*; Oxford: Clarendon, 1992 - xv+ 543 pp.
- ¹³ López-Ibor JJ. The founding of the first psychiatric hospital in the World in Valencia. *Actas Esp Psiquiatr*. 2008 Jan-Feb;36(1):1-9. PubMed PMID: 18286394.
- ¹⁴ Dols MW. Insanity and its treatment in Islamic society. *Med Hist*. 1987 Jan;31(1):1-14. PubMed PMID: 3543559; PubMed Central PMCID: PMC1139681
- ¹⁵ GORMAN, JM. Maimonides, 1135–1204 *Am J Psychiatry* 158:3, March 2001
- ¹⁶ Kottek SS. Toward Becoming an Accomplished Physician: Maimonides versus Galen. *Rambam Maimonides Med J*. 2011 Oct 31;2(4):e0060. doi: 10.5041/RMMJ.10060. Print 2011 Oct. PubMed PMID: 23908818; PubMed Central PMCID: PMC3678808.
- ¹⁷ Stanojević, V: *ISTORIJA MEDICINE*, Medicinska knjiga Beograd-Zagreb 1953
- ¹⁸ Rovang D. When reason reigns: madness, passion and sovereignty in late 18th-century England. *Hist Psychiatry*. 2006 Mar;17(65 Pt 1):23-44. PubMed PMID:17153472.
- ¹⁹ Freeman H. [250 years of English psychiatry]. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 1996 Aug;64(8):320-6. German. PubMed PMID: 8804983.

-
- ²⁰ Tan SY, Yeow ME. Philippe Pinel (1745-1826): liberator of the insane. *Singapore Med J*. 2004 Sep;45(9):410-2. PubMed PMID: 15334282
- ²¹ Levine JM. Historical notes on restraint reduction: the legacy of Dr. Philippe
- ²² Pinel. *J Am Geriatr Soc*. 1996 Sep;44(9):1130-3. PubMed PMID: 8790249.
- ²³ Kibria AA, Metcalfe NH. A biography of William Tuke (1732-1822): Founder of the modern mental asylum. *J Med Biogr*. 2014 Jun 18. pii: 0967772014533059. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 24944052.
- ²⁴ Baldessarini RJ. The impact of psychopharmacology on contemporary psychiatry. *Can J Psychiatry*. 2014 Aug;59(8):401-5. PubMed PMID: 25161063; PubMed Central PMCID: PMC4143295
- ²⁵ Lehmann HE, Ban TA. The history of the psychopharmacology of schizophrenia. *Can J Psychiatry*. 1997 Mar;42(2):152-62. PubMed PMID: 9067064.
- ²⁶ Ban TA. Pharmacotherapy of mental illness--a historical analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2001 May;25(4):709-27. Review. PubMed PMID:11383974.
- ²⁷ Ban TA. Fifty years chlorpromazine: a historical perspective. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2007 Aug;3(4):495-500. PubMed PMID: 19300578; PubMed Central PMCID:PMC2655089.
- ²⁸ Ban TA. Towards a clinical methodology for neuropsychopharmacological research. *Neuropsychopharmacol Hung*. 2007 Jun;9(2):81-90. Review. PubMed PMID:17970531.
- ²⁹ Moncrieff J. Magic bullets for mental disorders: the emergence of the concept of an "antipsychotic" drug. *J Hist Neurosci*. 2013;22(1):30-46. doi: 10.1080/0964704X.2012.664847. PubMed PMID: 23323530; PubMed Central PMCID:PMC4118918.
- ³⁰ Klein, DF.; Davis, JM. *Diagnosis and Drug Treatment of Psychiatric Disorders*. The Williams &Wilkins Company; Baltimore, Md: 1969

-
- ³¹ Shen WW. A history of antipsychotic drug development. *Compr Psychiatry*. 1999 Nov-Dec;40(6):407-14. Review. PubMed PMID: 10579370.
- ³² Van Putten T. Why do schizophrenic patients refuse to take their drugs? *Arch Gen Psychiatry*. 1974 Jul;31(1):67-72. PubMed PMID: 4151750
- ³³ Harding TW, Chrusciel TL. The use of psychotropic drugs in developing countries. *Bull World Health Organ*. 1975;52(3):359-67. PubMed PMID: 1084806; PubMed Central PMCID: PMC2366376
- ³⁴ Gross H, Langner E. Das wirkungsprofil eines chemisch neuartigen breitbandneuroleptikums der dibenzodiazepingruppe. *Wien Med Wochenschr* 1966;116:814–6.
- ³⁵ Bente D, Engelmeier MP, Heinrich K, Hippus H, Schmitt W. Klinische untersuchungen uber eine neue Gruppe tricyclischer neuroleptika (substanzen mit 7-gliedrigen heterocyclischen Zentralringen. In: *Neuropsychopharmacology, Proceedings, 5th International Congress Collegium Internationale neuropsychopharmacologicum, International Congress Series No. 129*. Excerpta Medica. Amsterdam. 1967; p 977–83.
- ³⁶ Leppig M, Bosch B, Naber D, Hippus H. Clozapine in the treatment of 121 outpatients. *Psychopharmacology* 1989;99:577–9.
- ³⁷ Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:780–96
- ³⁸ Idänpään-Heikkilä J, Alhava E, Olkinuora M, Palva IP. Agranulocytosis during treatment with chlozapine. *Eur J Clin Pharmacol*. 1977 Mar 11;11(3):193-8. PubMed PMID: 856603.
- ³⁹ Opler LA, Albert D, Ramirez PM. Psychopharmacologic treatment of negative schizophrenic symptoms. *Compr Psychiatry* 1994;35:16–28. 90.
- ⁴⁰ Kirkpatrick B, Buchanan RW, McKenney PD, Alphas LD, Carpenter WT. The schedule for the deficit syndrome: an instrument for research in schizophrenia. *Psychiatr Res* 1989;30:119–21. 91

⁴¹ Gallhofer B. Cognitive dysfunction in schizophrenia: comparison of treatment with typical antipsychotic agents and conventional neuroleptic drugs. *Eur Neuropsychopharmacol* 1996;6 (2 Suppl):13S–25S

⁴² Wilson M. DSM-III and the transformation of American psychiatry: a history. *Am J Psychiatry*. 1993 Mar;150(3):399-410. Review. PubMed PMID: 8434655.

⁴³ Kane JM, Correll CU. Past and present progress in the pharmacologic treatment of schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2010 Sep;71(9):1115-24. doi:10.4088/JCP.10r06264yel. Review. PubMed PMID: 20923620; PubMed Central PMCID:PMC3065240

⁴⁴ Guy, W. ECDEU Assessment Manual for psychopharmacology. Rockville, Maryland USA: National Institute of Mental Health; 1976. Vol DHEW publication No. (ADM)76-388

⁴⁵ Klein, DF.; Davis, JM. *Diagnosis and Drug Treatment of Psychiatric Disorders*. The Williams & Wilkins Company; Baltimore, Md: 1969

⁴⁶ Cole JO, Clyde D. Phenothiazine treatment in acute schizophrenia *Arch. Gen Psych*. 1964; 10:246–261.; National Institute of Mental Health-Psychopharmacology Service Center Collaborative Study Group. Clinical effects of three phenothiazines in “acute” schizophrenia. U.S. Public Health Service; Bethesda, Md: April. 1966 Publication Rep. No 6

⁴⁷ Sackett, D., et al., 1996. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *British Medical Journal*, 312, pp.71-72

⁴⁸ Mc Alister,F., Graham, I., Karr, G., Laupacis, A.. Evidence-Based medicine and the practicing clinicians. *Journal of General and Internal Medicine*. 1999: 14, pp.236-242

⁴⁹ Lehman AF, Steinwachs DM. Translating research into practice: the Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT) treatment recommendations. *Schizophr Bull*. 1998;24:1–10.

⁵⁰ Mann T. *Clinical Guidelines: Using Clinical Guidelines to Improve Patient Care Within the NHS*. London: NHS Executive; 1996.

-
- ⁵¹ Lehman AF, Kreyenbuhl J, Buchanan RW, Dickerson FB, Dixon LB, Goldberg R, et al. Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT): updated treatment recommendations 2003. *Schizophr Bull.* 2004;30(2):193-217.
- ⁵² NICE: National Institute for Health and Care Excellence. CG178. Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management NICE guidelines [CG178]; February 2014. <http://www.nice.org.uk/guidance/cg178/evidence/full-guideline-490503565> (accessed 20 March 2013).
- ⁵³ Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of schizophrenia. Edinburgh: SIGN; 2013. (SIGN publication no. 131). [March 2013]. Available from URL: <http://www.sign.ac.uk>
- ⁵⁴ Stevović–Injac L, Đedović J, Tomčuk A. Radna grupa za izradu i implementacijuliničkih protokola i smjernica i razvoj sistema osiguranja kvaliteta. Shizofrenija - Nacionalne smjernice dobre kliničke prakse. Ministry of Health of Montenegro, 2012. <http://www.mzdravlja.gov.me/rubrike/nacionalne-smjernice> (accessed 01 July 2013)
- ⁵⁵ Cullen BA, McGinty EE, Zhang Y, Dosreis SC, Steinwachs DM, Guallar E, et al. Guideline-concordant antipsychotic use and mortality in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2013 Sep;39(5):1159-68.
- ⁵⁶ Broekema WJ, de Groot EW, van Harten PN. Simultaneous prescribing of atypical antipsychotics, conventional antipsychotics and anticholinergics—a European study *Pharm World Sci* (2007) 29:126–130
- ⁵⁷ Killackey E, Jorm A, Alvarez-Jimenez M, McCann TV, Hides L, Couineau AL. Do we do what we know works, and if not why not? *Aust N Z J Psychiatry.* 2008 Jun;42(6):439-44.

-
- ⁵⁸ Sweileh WM, Odeh JB, Zyoud SH, Sawalha AF, Ihbeasheh MS. Conformance to schizophrenia treatment guidelines in North West-Bank, Palestine: focus on antipsychotic dosing and polytherapy. *BMC Psychiatry*. 2013 Jul 1;13:179.
- ⁵⁹ Institute of Medicine. *Improving the Quality of Health Care for Mental and Substance-Use Conditions*. 2006; Washington, DC: National Academies Press.
- ⁶⁰ Cabana MD, Rand CS, Powe NR, Wu AW, Wilson MH, Abboud PA, Rubin HR. Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement. *JAMA* 1999; 282(15): 1458-65.
- ⁶¹ Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, Keefe RS, Davis SM, Davis CE, Lebowitz BD, Severe J, Hsiao JK; Clinical Antipsychotic Trials of Intervention effectiveness (CATIE) Investigators. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med*. 2005 Sep 22;353(12):1209-23. (Erratum in: *N Engl J Med*. 2010 Sep 9;363(11):1092-3.)
- ⁶² Gaebel W, Weinmann S, Sartorius N, Rutz W, McIntyre JS. Schizophrenia practice guidelines: international survey and comparison. *Br J Psychiatry*. 2005 Sep;187:248-55
- ⁶³ Goethe JW. *Wilhelm Meisters Wanderjahre, oder Die Entsagenden*. Reclam, Ditzingen. 1982 ISBN: 315007827X
- ⁶⁴ Schumock GT i sar. Evidence of the Economic Benefit of Clinical Pharmacy Services: 1996–2000. 2002 Task Force on Economic Evaluation of Clinical Pharmacy Services of the American College of Clinical Pharmacy, *Pharmacotherapy* 2003;23(1):113–132
- ⁶⁵ Manasse, H. Health in a hand basket? Pursuing your profession through a challenging changing landscape. *American Journal of Health-System Pharmacists* 2003; 60:2484-2490.

⁶⁶ Ž. Juričić i Ž. Lukačin: O procesu de-/re-profesionalizacije ljekarnika: kritička analiza temeljnih oblika funkiranja ljekarnika u suvremenom društvu Soc. ekol. Zagreb, Vol. 23 (2014.), No. 2

⁶⁷ Mesler, M. A. Boundary encroachment and task delegation: clinical pharmacists on the medical team. *Sociology of Health and Illness*, 1991;13(3):310-331. y Juričić Ž, Lukačin Ž. O procesu de-/re-profesionalizacije ljekarnika: kritička analizatemeljnih oblika funkiranja ljekarnika u suvremenom društvu. Soc. ekol. Zagreb, Vol. 23 (2014.), No. 2

⁶⁸ Morgall, J. M. i Almarsdóttir, A. B. No struggle, no strength: how pharmacists lost their monopoly. *Social Science and Medicine* 1999; 48:1247-1258.

⁶⁹ Dewey, J. *Experience and Education*. New York, Touchstone(1938). in Losinski V. *Educating for Action: Understanding the Development of Pharmaceutical Care Practitioners*, PhD dissertation Proquest, Umi Dissertation Publishing, USA, Oct 2012

⁷⁰ van Mil JW, Schulz M, Tromp TF. Pharmaceutical care, European developments in concepts, implementation, teaching, and research: a review. *Pharm World Sci*. 2004 Dec;26(6):303-11. Review. PubMed PMID: 15683098.

⁷¹ <http://www.ukcpa.net/wp-content/uploads/2014/02/Statement-on-Pharmaceutical-Care-Nov2013.pdf>

⁷² Wiedenmayer K, Summers R, Everard M, et al, *Developing pharmacy practice - A focus on patient care*, World Health Organization and International Pharmaceutical Federation 2006 available at: http://www.who.int/medicines/publications/WHO_PSM_PAR_2006.5.pdf?ua=1

⁷³ Losinski V. *Educating for Action: Understanding the Development of Pharmaceutical Care Practitioners*, PhD dissertation Proquest, Umi Dissertation Publishing, USA, Oct 2012

74 Ramalho de Oliveira, D., A. Brummel, et al. Medication Therapy Management: 10 Years of Experience in a Large Integrated Health Care System. *Journal of Managed Care Pharmacy* 2010;16(3): 185-195.

⁷⁵ United States Department of Health and Human Services. (2011). "HealthCare.gov." Retrieved March 17, 2011, from www.healthcare.gov.

⁷⁶ Allemann SS, van Mil JW, Botermann L, Berger K, Griese N, Hersberger KE. Pharmaceutical care: the PCNE definition 2013. *Int J Clin Pharm*. 2014 Jun;36(3):544-55. doi: 10.1007/s11096-014-9933-x. Epub 2014 Apr 20. PubMed PMID: 24748506.

⁷⁷ van Mil JW, Dean Franklin B. Defining Clinical Pharmacy and Pharmaceutical Care. *Pharm World Sci* 2005 Jun;27(3):137

⁷⁸ Strand LM. 1997 Remington Lecture. Re-visioning the profession. *J Am Pharm Assoc (Wash)*. 1997;NS37(4):474-8. Epub 1997/07/01.

⁷⁹ Иличковић И. Улога клиничког фармацеута у рационалној терапији. *Рационална терапија* 2010, Vol. II, No. 1, стр. 35-36 / UDK 615.15

⁸⁰ Scroccaro G, Alminana MA, Floor-Schreuder A, Hekster YA, Huon Y. The need for clinical pharmacy. *Pharm World Sci* 2000; 22: 27-9.

⁸¹ Touchette DR, Doloresco F, Suda KJ, Perez A, Turner S, Jalundhwala Y, Tangonan MC, Hoffman JM. Economic evaluations of clinical pharmacy services: 2006-2010. *Pharmacotherapy*. 2014 Aug;34(8):771-93. doi: 10.1002/phar.1414. Epub 2014 Mar 19. Review. PubMed PMID: 24644086

⁸² Cousins D, Kijlstra N, Walser S. Pharmaceutical Care – Policies and Practices for a Safer, More Responsible and Cost-effective Health System. Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare of the Council of Europe (EDQM), Council of Europe, 2012 available at: www.edqm.eu [accessed 25 jul 2015]

-
- ⁸³ Kaboli PJ, Climon BJ. Clinical pharmacy and Inpatient Medical Care. *Arc Intern Med.*2006;166:955-964
- ⁸⁴ Finley PR, Crismon ML, Rush AJ. Evaluating the Impact of Pharmacists in Mental Health:A Systematic Review. *Pharmacotherapy* 2003;23(12):1634–1644
- ⁸⁵ Canales PI, Dorson PG, Crismon ML Outcomes assessment of clinical pharmacy services in a psychiatric inpatient setting *Pharmacotherapy* 2003;23(12):1634–1644
- ⁸⁶ Rubio-Valera M, Chen TF, O'Reilly CL. New roles for pharmacists in community mental health care: a narrative Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2014 Oct 21;11(10):10967-90. doi: 10.3390/ijerph111010967. PubMed PMID: 25337943; PubMed Central PMCID: PMC4211017.
- ⁸⁷ Richardson TE, O'Reilly CL, Chen TF. A comprehensive review of the impact of clinical pharmacy services on patient outcomes in mental health. *Int J Clin Pharm.* 2014 Apr;36(2):222-32. doi: 10.1007/s11096-013-9900-y. Epub 2013 Dec 4. Review. PubMed PMID: 24306436.
- ⁸⁸ Tannenbaum C, Tsuyuki RT. The expanding scope of pharmacists' practice: implications for physicians. *CMAJ.* 2013 Oct 1;185(14):1228-32. doi: 10.1503/cmaj.121990. Epub 2013 Aug 19. PubMed PMID: 23959280; PubMed Central PMCID: PMC3787169
- ⁸⁹ NICE guideline 5 Medicines optimisation: the safe and effective use of medicines to enable the best possible outcomes <http://www.nice.org.uk/guidance/NG5> [accessed on 25.07.2015.]
- ⁹⁰ Bond CA, Raehl CL. Clinical Pharmacy Services, Pharmacy Staffing, and Adverse Drug Reactions in United States Hospitals. *Pharmacotherapy* 2006; 26 (6):735-747
- ⁹¹ Niquille A, Lattmann C, Bugnon O. Medication reviews led by community pharmacists in Switzerland: a qualitative survey to evaluate barriers and facilitators. *Pharm Pract (Granada).* 2010 Jan;8(1):35-42. Epub 2010 Mar 15. PubMed PMID: 25152791; PubMed Central PMCID: PMC4140575.

-
- ⁹² Pande S, Hiller JE, Nkansah N, Bero L. The effect of pharmacist-provided non-dispensing services on patient outcomes, health service utilisation and costs in low- and middle-income countries. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Feb 28;2:CD010398. doi: 10.1002/14651858.CD010398. Review. PubMed PMID: 23450614.
- ⁹³ World Health Organization. *Improving Access and Use of Psychotropic Medicines* (2005) Geneva: World Health Organization, Mental Health Policy and Service Guidance Package
- ⁹⁵ Smith, F. Evaluation of pharmaceutical services: (1) Objectives, design and frameworks. *International Journal of Pharmaceutical Practice*, 1999. 7, pp.113-127
- ⁹⁶ Ilickovic I, Jankovic SM. Submissiveness to health authorities as an obstacle to practicing Evidence Based Medicine. *Ser J Exp Clin Res* 2013; 14 (4): 189-190; DOI: 10.5937/SJECR4764
- ⁹⁷ Baradaran-Seyed Z, Nedjat S, Yazdizadeh B, Nedjat S, Majdzadeh R. Barriers of clinical practice guidelines development and implementation in developing countries: a case study in iran. *Int J Prev Med* 2013; 4(3): 340-8.
- ⁹⁸ Saillour-Glenisson F, Michel P. [Individual and collective facilitators of and barriers to the use of clinical practice guidelines by physicians: a literature review]. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2003; 51(1 Pt 1): 65-80.
- ⁹⁹ Godlee F, Pakenham-Walsh N, Ncayiyana D, Cohen B, Packer A. Can we achieve health information for all by 2015? *Lancet* 2004; 364(9430): 295-300.
- ¹⁰⁰ Larme AC, Pugh JA. Evidence-based guidelines meet the real world: the case of diabetes care. *Diabetes Care* 2001; 24(10): 1728-33.
- ¹⁰¹ Pope, C., Mays, N., 1995. *Qualitative Research: Reaching the parts other methods cannot reach: an introduction to qualitative methods in health and health services research*. *British Medical Journal*, 311, pp. 42-45

-
- ¹⁰² Ilickovic I, Jankovic SM, Prescribing antipsychotics in Montenegro: a focus group analysis. *Ser J Exp Clin Res* 2014; 15 (1): 39-42
- ¹⁰³ Master plan razvoja zdravstva crne gore 2015-2020, Ministarstvo zdravlja Vlade Crna Gore, Podgorica avgust 2015. godine <http://www.mzdravlja.gov.me/biblioteka/strategije>
- ¹⁰⁴ Lavis JN, Guindon GE, Cameron D, et al; Research to Policy and Practice Study Team. Bridging the gaps between research, policy and practice in low- and middle-income countries: a survey of researchers. *CMAJ*. 2010 Jun 15;182(9):E350-61. doi: 10.1503/cmaj.081164. Epub 2010 May 3. PubMed PMID: 20439449; PubMed Central PMCID: PMC2882466.
- ¹⁰⁵ McColl, A., Smith, H., White, P., Field, J. General practitioners' perceptions of the route to evidence based medicine: a questionnaire survey. *British Medical Journal*. 1998. 316, pp.361-365
- ¹⁰⁶ Majumdar, SR., McAlister, FA., Furberg, CD., 2004. From knowledge to practice in chronic cardiovascular disease: a long and winding road. *Journal of the American College of Cardiology*, 43, pp. 1738-1742
- ¹⁰⁷ Folstein M., Folstein S., McHugh P. (1975). Mini-Mental State: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J. Psychiatr. Res.* 12, 189–198. [PubMed]
- ¹⁰⁸ Overall JE, Hollister LE, Pichot P. Major psychiatric disorders: a four-dimensional model. *Archives of General Psychiatry*. 1967;16:146–151. [PubMed]
- ¹⁰⁹ Guy W. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. Rockville, MD: U.S. Department of Health, Education, and Welfare; 1976.
- ¹¹⁰ Guy W. Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS). ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. US Department of Health, Education and Welfare publication (ADM) 76–338. Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration. Rockville, MD: National Institute

of Mental Health Psychopharmacology Research Branch, Division of Extramural Research Programs; 1976:534–537.

¹¹¹ Sonntag M, König HH, Konnopka A. The responsiveness of the EQ-5D and time trade-off scores in schizophrenia, affective disorders, and alcohol addiction. *Health Qual Life Outcomes*. 2015 Jul 31;13(1):114. doi: 10.1186/s12955-015-0315-4. PubMed PMID: 26530986; PubMed Central PMCID: PMC4632463.

¹¹² Group EQ. EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. *The EuroQol Group Health Policy*. 1990;16:199–208. doi: 10.1016/0168-8510(90)90421-9.

[PubMed] [Cross Ref]

¹¹³ Development of the World Health Organization WHOQOL-BREF quality of life assessment. The WHOQOL Group. *Psychol Med*. 1998;28(3):551–8. doi: 10.1017/S0033291798006667.

[PubMed] [Cross Ref]

¹¹⁴ World Health Organization International classification of diseases and related health problems. 10th revision. Geneva: World Health Organization; 1992

¹¹⁵ Taskforce on Medicines Partnership and The National Collaborative Medicines Management Services Programme. Room for review: A guide to medication review: the agenda for patients, practitioners and managers. 2002 Available at

[http://www.webarchive.org.uk/wayback/archive/20140627113046/http://www.npc.nhs.uk/review](http://www.webarchive.org.uk/wayback/archive/20140627113046/http://www.npc.nhs.uk/review/_medicines/intro/resources/room_for_review.pdf)
[_medicines/intro/resources/room_for_review.pdf](http://www.npc.nhs.uk/review/_medicines/intro/resources/room_for_review.pdf) (last accessed 30. Jul 2015.)

¹¹⁶ http://www.pcne.org/upload/files/17_DRP_form_ext_V6-2.pdf

¹¹⁷ Buchanan RW, Kreyenbuhl J, Kelly DL, et al. Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT). The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. *Schizophr Bull*. 2010 Jan;36(1):71–93..

-
- ¹¹⁸ Higashi K, Medic G, Littlewood KJ, Diez T, Granström O, De Hert M. Medication adherence in schizophrenia: factors influencing adherence and consequences of nonadherence, a systematic literature review. *Ther Adv Psychopharmacol* 2013; 3(4): 200-18
- ¹¹⁹ De las Cuevas C, Rivero-Santana A, Perestelo-Pérez L, Pérez-Ramos J, Serrano-Aguilar P. Attitudes toward concordance in psychiatry: a comparative, cross-sectional study of psychiatric patients and mental health professionals. *BMC Psychiatry* 2012; 12: 53
- ¹²⁰ Addington D, McKenzie E, Smith H, Chuang H, Boucher S, Adams B, Ismail Z. Conformance to evidence-based treatment recommendations in schizophrenia treatment services. *Can J Psychiatry* 2012; 57(5): 317-23.
- ¹²¹ Owen RR, Hudson T, Thrush C, Thapa P, Armitage T, Landes RD. The effectiveness of guideline implementation strategies on improving antipsychotic medication management for schizophrenia. *Med Care*. 2008 Jul;46(7):686-91.
- ¹²² Barbui C, Nosè M, Mazzi MA, Thornicroft G, Schene A, Becker T, et al. Persistence with polypharmacy and excessive dosing in patients with schizophrenia treated in four European countries. *Int Clin Psychopharmacol*. 2006 Nov;21(6):355-62.
- ¹²³ Gallego JA, Bonetti J, Zhang J, Kane JM, Correll CU. Prevalence and correlates of antipsychotic polypharmacy: a systematic review and meta-regression of global and regional trends from the 1970s to 2009. *Schizophr Res*. 2012 Jun;138(1):18-28.
- ¹²⁴ Correll CU, Gallego JA. Antipsychotic polypharmacy: a comprehensive evaluation of relevant correlates of a long-standing clinical practice. *Psychiatr Clin North Am*. 2012 Sep;35(3):661-81.
- ¹²⁵ Maayan N, Soares-Weiser K, Xia J, Adams CE. Antipsychotic combinations for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 2. Art. No.: CD009005. DOI: 10.1002/14651858.CD009005.

-
- ¹²⁶ Baandrup L, Allerup P, Nordentoft M, Lublin H, Glenthoj BY. Exploring regional variation in antipsychotic coprescribing practice: a Danish questionnaire survey. *J Clin Psychiatry*. 2010 Nov;71(11):1457-64.
- ¹²⁷ Brunot A, Lachaux B, Sontag H, Casadebaig F, Philippe A, Rouillon F, et al. [Pharmaco-epidemiological study on antipsychotic drug prescription in French Psychiatry: Patient characteristics, antipsychotic treatment, and care management for schizophrenia]. *Encephale*. 2002 Mar-Apr;28(2):129-38.
- ¹²⁸ Kreyenbuhl JA, Valenstein M, McCarthy JF, Ganoczy D, Blow FC. Long-term antipsychotic polypharmacy in the VA health system: patient characteristics and treatment patterns. *Psychiatr Serv*. 2007 Apr;58(4):489-95.
- ¹²⁹ Tibaldi G, Munizza C, Bollini P, Pirfo E, Punzo F, Gramaglia F. Utilization of neuroleptic drugs in Italian mental health services: a survey in Piedmont. *Psychiatr Serv*. 1997 Feb;48(2):213-7.
- ¹³⁰ Kogut SJ, Yam F, Dufresne R. Prescribing of antipsychotic medication in a medicaid population: use of polytherapy and off-label dosages. *J Manag Care Pharm*. 2005 Jan-Feb;11(1):17-24.
- ¹³¹ Leslie DL, Rosenheck RA. Adherence of Schizophrenia Pharmacotherapy To Published Treatment Recommendations: Patient, Facility, and Provider Predictors. *Schizophrenia Bul*, 2004, 30(3) 649-658.
- ¹³² Thornley B, Adams C. Content and quality of 2000 controlled trials in schizophrenia over 50 years. *BMJ* 1998; 317:1181-4.
- ¹³³ Bauer MS. A review of quantitative studies of adherence to mental health clinical practice guidelines. *Harv Rev Psychiatry*. 2002 May-Jun;10(3):138-53. Review. PubMed PMID: 12023929.

-
- ¹³⁴ Leucht S, Heres S, Hamann J, et al. Methodological issues in current antipsychotic drug trials. *Schizophr Bull.* 2008 Mar;34(2):275-85. doi:10.1093/schbul/sbm159. Epub 2008 Jan 29. Review. PubMed PMID: 18234700; PubMed Central PMCID: PMC2632403.
- ¹³⁵ Graabaek T, Kjeldsen LJ. Medication reviews by clinical pharmacists at hospitals lead to improved patient outcomes: a systematic review. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2013 Jun;112(6):359-73. doi: 10.1111/bcpt.12062. Epub 2013 Apr 6. Review. PubMed PMID: 23506448.
- ¹³⁶ Parent G, Rose F, Bedouch P et al. B. [Pharmacists' interventions conducted by hospital pharmacists on psychotropic drugs pharmacotherapy.]. *Encephale.* 2014 Dec 15. pii: S0013-7006(14)00224-3. doi: 10.1016/j.encep.2014.10.001. [Epub ahead of print] French. PubMed PMID: 25523124
- ¹³⁷ Granas AG, Berg C, Hjellvik V, et al. Evaluating categorisation and clinical relevance of drug-related problems in medication reviews. *Pharm World Sci.* 2010 Jun;32(3):394-403. doi: 10.1007/s11096-010-9385-x. Epub 2010 Apr 21. PubMed PMID: 20407926.

AHEKC 1:

1.1. DOPUNSKE LOKALNE SMERNICE ZA LEČENJE SHIZOFRENIJE U SPECIJALNOJ BOLNICI ZA PSIHIJATRIJU U DOBROTI, KOTOR

Uvodna napomena

Ove lokalne smernice je doneo stručni kolegijum Specijalne bolnice za psihijatriju u Dobroti, na predlog prof. dr Slobodana Jankovića, rukovodioca projekta pri Ministarstvu nauke Crne Gore „Klinički, ekonomski i humanistički efekti pružanja farmaceutske zdravstvene zaštite hroničnim pacijentima u Specijalnoj bolnici za psihijatrijske bolesti u Dobroti.“. Smernice predstavljaju dopunu Nacionalnih smernica dobre kliničke prakse za lečenje shizofrenije, koje je izdalo Ministarstvo zdravlja Crne Gore 2012. godine, u delu koji se odnosi na određivanje doze antipsihotika za lečenje akutne i stabilne faze bolesti. Lokalne smernice su najvećim delom zasnovane na preporukama Tima za analizu rezultata istraživanja ishoda lečenja pacijenata sa shizofrenijom (Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT)) iz 2009. godine, publikovanih u međunarodnom časopisu Schizophrenia Bulletin, kao I na zvaničnim Sažecima karakteristika lekova kojse koriste za lečenje shizofrenije.

Lečenje akutne faze bolesti

Doze antipsihotika prve generacije (tzv. tipičnih antipsihotika) registrovanih u Crnoj Gori za lečenje akutne faze bolesti:

- hlorpromazin 300–000 mg dnevno, oralnim putem; dnevnu dozu treba podeliti na tri pojedinačne doze.
- haloperidol 6–20 mg dnevno, oralnim putem; dnevnu dozu treba podeliti na dve do tri pojedinačne doze.

Doze antipsihotika druge generacije (tzv. atipičnih antipsihotika) registrovanih u Crnoj Gori za lečenje akutne faze bolesti:

- olanzapin: 10–20 mg dnevno, oralnim putem, u jednoj dnevnoj dozi.
- risperidon: 2–8 mg dnevno, oralnim putem. Dnevna doza se može uzimati u jednoj ili dve pojedinačne doze.

Kvetiapin: prvog dana doza je 50 mg, drugog dana 100 mg, trećeg dana 200 mg, četvrtog dana 300 mg, a zatim se titrira prema odgovoru i treba da bude u rasponu od 300–750 mg dnevno, oralnim putem. Dnevnu dozu treba podeliti na dve pojedinačne doze.

Za navedene maksimalne doze antipsihotika druge generacije nema dovoljno dokaza iz publikovanih kliničkih studija, već su one preuzete iz preporuka Američke agencije za hranu i lekove.

Da bi se video efekat antipsihotika koji je propisan pacijentu u akutnoj fazi bolesti, potrebno je da prođe najmanje 2, a najviše 6 nedelja. Ukoliko je posle tog vremena odgovor optimalan, nastavlja se sa istim lekom, a ako je odgovor nezadovoljavajući, primenjuje se drugi antipsihotik.

Pri doziranju treba uvek poći od najmanje preporučene doze, radi minimizacije neželjenih dejstava i zbog činjenice da je odgovor pacijenata na antipsihotike veoma individualan. To posebno važi za lečenje prve epizode shizofrenije, sa izuzetkom kvetiapina, koji i u prvoj epizodi zahteva titriranje doze do 500–600 mg na dan.

Ako se akutna faza bolesti javlja prvi put, treba primeniti antipsihotik druge generacije, ali ne klozapin i olanzapin.

Terapija održavanja

Ako je pacijent povoljno odgovorio na terapiju akutne faze, terapiju treba nastaviti nadalje, bez prekida. Doza održavanja antipsihotika prve generacije treba da bude između 300 i 600 mg hlorpromazina dnevno, ili 6 do 12 mg haloperidola dnevno, oralnim putem. Kod antipsihotika druge generacije, doza održavanja treba da bude jednaka dozi kojom je postignuta adekvatna kontrola akutne faze bolesti.

Kod pacijenata koji odbijaju ili neredovno uzimaju oralnu terapiju, alternativa u terapiji održavanja je primena parenteralnih depo-preparata antipsihotika. Od antipsihotika prve generacije može se koristiti haloperidol dekanat, 50–200 mg, u vidu duboke intramuskularne injekcije koja se daje jednom na svake 4 nedelje. Od antipsihotika druge generacije na raspolaganju je depo-preparat risperidona, koji se primenjuje u vidu intramuskularne injekcije od 25–50 mg, jednom na svake dve nedelje.

Primena klozapina

Klozapin treba dati pacijentima sa shizofrenijom koji imaju perzistentne pozitivne simptome i posle najmanje dva ciklusa terapije sa različitim antipsihoticima (od kojih je bar jedan iz druge generacije). Ne treba odustati od dalje terapije klozapinom sve dok nije prošlo bar 8 nedelja.

Klozapin takođe treba dati pacijentima koji su agresivni, neprijateljski nastrojeni prema okolini ili se ponašaju nasilno, kao i pacijentima koji imaju izražene suicidalne ideje ili ponašanje.

Ne primenjivati klozapin kod osoba koje imaju broj leukocita manji od $3,5 \times 10^9/l$ i broj neutrofila manji od $2,0 \times 10^9/l$. U prvih 18 nedelja terapije treba kontrolisati broj leukocita svake nedelje, a zatim jednom mesečno, sve dok pacijent prima terapiju i mesec dana posle prestanka terapije. Dalja primena klozapina se mora prekinuti odmah, ako broj leukocita padne ispod $3,0 \times 10^9/l$ i broj neutrofila padne ispod $1,5 \times 10^9/l$.

Klozapin se daje u dnevnoj dozi od 300 do 800 mg, oralnim putem. Prvog dana terapije treba dati 12,5 mg jednom ili dva puta dnevno, drugog dana 25 mg jednom ili dva puta dnevno. Zatim se doza postepeno povećava u naredne 2–3 nedelje u koracima od 25 do 50 mg. Ako je dnevna doza klozapina manja od 200 mg, može se uzimati jednokratno, uveče pre spavanja, a ako je veća, uzima se u dve pojedinačne doze u toku dana.

Ako posle 8 nedelja terapije nije došlo do poboljšanja, treba izmeriti nivo klozapina u serumu. Ako je nivo klozapina niži od 350 ng/ml, dozu treba povećati dok se ne dostigne ili nešto pređe taj nivo.

Lečenje akutne agitacije pacijenata sa šizofrenijom

Može se primeniti bilo koji od antipsihotika sem klozapina, oralno (npr. olanzapin 20 mg dnevno) ili parenteralno.

Učestalost izazivanja neželjenih dejstava antipsihotika

Kada biramo antipsihotik, između ostalog se rukovodimo i učestalošću poznatih neželjenih dejstava. U sledećoj tabeli su navedena najvažnija neželjena dejstva antipsihotika, i redosled lekova koji ih prouzrokuju prema učestalosti.

Neželjeno dejstvo	Lek koji najčešće izaziva navedeno neželjeno dejstvo	Lek koji nešto ređe izaziva navedeno neželjeno dejstvo	Lek koji još ređe izaziva navedeno neželjeno dejstvo	Lek koji retko izaziva navedeno neželjeno dejstvo	Lek koji vrlo retko izaziva navedeno neželjeno dejstvo	Lek koji najređe izaziva navedeno neželjeno dejstvo
Ekstrapiramidni simptomi (uključujući tardivnu diskineziju)	haloperidol	hlorpromazin	risperidon	olanzapin	kvetiapin	klozapin

Gojaznost i propratni metabolički poremećaji	olanzapin	klozapin	hlorpromazin	risperidon	kvetiapin	haloperidol
Hiperprolaktinemija i pridruženi poremećaji u seksualnoj sferi	risperidon	hlorpromazin	haloperidol	olanzapin	kvetiapin	klozapin
Produženje QT-intervalu	tioridazin	kvetiapin	risperidon	olanzapin	haloperidol	klozapin

- Hlorpromazin ne produžava QT interval.

Literatura

1. Stevović–Injac L, Đedović J, Tomčuk A. Radna grupa za izradu i implementaciju kliničkih protokola i smjernica i razvoj sistema osiguranja kvaliteta. Shizofrenija - Nacionalne smjernice dobre kliničke prakse. Ministarstvo zdravlja Crne Gore, 2012.
2. Buchanan RW, Kreyenbuhl J, Kelly DL, Noel JM, Boggs DL, Fischer BA, Himelhoch S, Fang B, Peterson E, Aquino PR, Keller W; Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT). The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. Schizophr Bull 2010; 36(1): 71-93.
3. NICE (2009) Schizophrenia – Core interventions in the treatment and management of Schizophrenia in adults in primary and secondary care. NICE clinical guideline 82 – available at: www.nice.org.uk/CG82
4. Clozaril 25mg and 100mg Tablets, Summary of product characteristics. Electronic medicines compendium. Poslednja revizija teksta 17/03/2012, dostupno na: <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/1277>, poslednji put pristupljeno 6.8.2012.
5. Chlorpromazine 25 mg/5 ml Solution, Summary of product characteristics. Electronic medicines compendium. Poslednja revizija teksta 14.4.2011., dostupno na: <http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/24471/SPC/Chlorpromazine+25+mg+5+ml+Solution/>, poslednji put pristupljeno 7.8.2012.
6. Risperidone 0.5/1/2/3/4/6 mg film coated tablets, Summary of product characteristics. Electronic medicines compendium. Poslednja revizija teksta 30.1.2012., dostupno na: <http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/25690/SPC/Risperidone+0.5+1+2+3+4+6+mg+film+coated+tablets/>, poslednji put pristupljeno 7.8.2012.
7. Quetiapine 100 mg Film-coated Tablets, Summary of product characteristics. Electronic medicines compendium. Poslednja revizija teksta 19.6.2012., dostupno na:

<http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/26582/SPC/Quetiapine+100+mg+Film-coated+Tablets/> , poslednji put pristupljeno 7.8.2012.

8. Olanzapine 10 mg Film-coated Tablets, Summary of product characteristics. Electronic medicines compendium. Poslednja revizija teksta 19.7.2012., dostupno na: <http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/25894/SPC/Olanzapine+10+mg+Film-coated+Tablets/> , poslednji put pristupljeno 7.8.2012.
9. Haldol 10mg Tablets, Summary of product characteristics. Electronic medicines compendium. Poslednja revizija teksta 22.11.2011., dostupno na: <http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/17426/SPC/Haldol+10mg+Tablets/> , poslednji put pristupljeno 7.8.2012.

1.2. LOKALNE SMERNICE ZA PRIMENU LEKOVA U LEČENJU VELIKOG DEPRESIVNOG POREMEĆAJA U SPECIJALNOJ BOLNICI ZA PSIHIJATRIJU U DOBROTI, KOTOR

Uvodna napomena

Ove lokalne smernice je doneo stručni kolegijum Specijalne bolnice za psihijatriju u Dobroti, na predlog prof. dr Slobodana Jankovića, rukovodioca projekta pri Ministarstvu nauke Crne Gore „Klinički, ekonomski i humanistički efekti pružanja farmaceutske zdravstvene zaštite hroničnim pacijentima u Specijalnoj bolnici za psihijatrijske bolesti u Dobroti“. Lokalne smernice su najvećim delom zasnovane na preporukama vodiča za lečenje depresije Američkog udruženja psihijatara iz 2010. godine, na preporukama vodiča za lečenje depresije Nacionalnog instituta za kliničku izvrsnost (NICE) iz 2009. godine, kao i na preporukama za lečenje depresije Nacionalnog vodiča dobre prakse Republike Srbije iz 2011. godine.

Lečenje akutne faze velikog depresivnog poremećaja

Antidepresivi se primenjuju kao početna terapija akutne faze blagog i umerenog velikog depresivnog poremećaja, a daju se i pacijentima s teškom velikim depresivnim poremećajem ako se ne planira elektrokonvulzivna terapija.

Pošto je efikasnost antidepresiva gotovo identična, izbor antidepresiva treba učiniti na osnovu mogućih neželjenih dejstava, potencijala lekova za stupanje u interakcije, cene leka i želje pacijenta. Za većinu bolesnika optimalan izbor je neki od selektivnih inhibitora preuzimanja serotonina, neki od blokatora preuzimanja serotonina i noradrenalina, mirtazapin ili bupropion. Inhibitore monoamino-oksidaze treba koristiti samo kod pacijenata koji ne reaguju na druge antidepresive.

Kada se započne lečenje antidepresivom, kreće se od nižih doza, koje se postepeno povećavaju. Pacijent treba da dolazi na kontrole najmanje jednom u dve nedelje ako je rizik od suicida nizak, a najmanje nedeljno, ako je rizik od suicida visok ili je pacijent mlađi od 30 godina. Na kontrolama lekar treba da oceni terapijski odgovor i eventualnu pojavu neželjenih

reakcija. Ako je došlo do pojave neželjenih dejstava antidepresiva, dozu treba smanjiti, ili promeniti antidepresiv sa nekim drugim, koji ne izaziva takvo neželjeno dejstvo.

Procena terapijskog odgovora

Potrebno je da prođe najmanje 4 do 8 nedelja primene jednog antidepresiva, da bi se moglo zaključiti da li on ne deluje ili deluje samo parcijalno.

Ako pacijent nije u potpunosti reagovao na antidepresiv, prvo treba povećati dozu antidepresiva do maksimalne preporučene doze. Druga mogućnost je da se korišćeni antidepresiv zameni drugim antidepresivom iz iste ili druge grupe (ali ne inhibitorom MAO), a treća da se doda još jedan antidepresiv iz druge farmakološke grupe, litijum, tiroidni hormone ili antipsihotik iz druge generacije.

Ako pacijent ima izraženu anksioznost ili nesanicu, treba primeniti anksiolitike i sedative, uključujući buspiron, benzodiazepine, zolpidem ili eszopiklon.

Kod pacijenata koji ne reaguju adekvatno ni na jednu navedenu kombinaciju lekova, primenjuje se elektrokonvulzivna terapija ili neselektivni inhibitori monoamino-oksidade, ili selegilin transdermalno (selektivni MAO-B inhibitor).

Nastavak terapije

Pacijent koji je dobro reagovao na antidepresive, treba da nastavi da prima isti lek još 4–9 meseci, da bi se smanjio rizik od relapsa bolesti. Doza leka korišćena u akutnoj fazi treba da se nastavi i dalje.

Pacijenti koji su dobro reagovali na elektrokonvulzivnu terapiju, treba da nadalje primaju antidepresive. Prema do sada sprovedenim kliničkim studijama, najbolje je primeniti kombinaciju litijuma i nortriptilina. Druga mogućnost je da se umesto lekova nastavi s primenom elektrokonvulzivne terapije.

Terapija održavanja

Pacijenti koji su imali tri velike depresivne episode ili koji imaju hronični veliki depresivni poremećaj treba da primaju terapiju održavanja. Terapiju održavanja takođe mogu da primaju pacijenti sa rezidualnim simptomima, pacijenti koji su i dalje izloženi psihosocijalnom stresu, mladi pacijenti i pacijenti sa poremećajima raspoloženja u porodičnoj anamnezi. Mnogi od navedenih pacijenata će morati da primaju terapiju održavanja trajno.

U terapiji održavanja treba nastaviti primenu antidepresiva koji je doveo do remisije i uspešno je održavao u narednih 4–9 meseci, i to u punoj terapijskoj dozi.

Prekid terapije

Kada se prekida s primenom antidepresiva, to treba činiti postepenim smanjivanjem doze kroz nekoliko nedelja. U narednih nekoliko meseci pacijente treba redovno kontrolisati na pojavu relapsa bolesti; ako do relapse dođe, treba odmah ponovo primeniti antidepresive.

Literatura

1. National Institute for Clinical Excellence. (2009) Treatment and management of depression in adults, including adults with a chronic physical health problem. update of NICE clinical guideline 23 available at www.nice.org.uk/CG90 and www.nice.org.uk/CG91
2. American Psychiatric Association (APA). Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder. 3rd ed. Arlington (VA): American Psychiatric Association (APA); 2010 Oct. 152 p. [1170 references]
3. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje depresije. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. 2011.

1.3.LOKALNE SMERNICE ZA PRIMENU LEKOVA U LEČENJU BIPOLARNOG POREMEĆAJA U SPECIJALNOJ BOLNICI ZA PSIHIJATRIJU U DOBROTI, KOTOR

Uvodna napomena

Ove lokalne smernice je doneo stručni kolegijum Specijalne bolnice za psihijatriju u Dobroti, na predlog prof. dr Slobodana Jankovića, rukovodioca projekta pri Ministarstvu nauke Crne Gore „Klinički, ekonomski i humanistički efekti pružanja farmaceutske zdravstvene zaštite hroničnim pacijentima u Specijalnoj bolnici za psihijatrijske bolesti u Dobroti.“. Lokalne smernice su najvećim delom zasnovane na preporukama vodiča Britanskog udruženja za psihofarmakologiju iz 2009. godine, na preporukama vodiča za lečenje bipolarnog poremećaja Ministarstva odbrane i Ministarstva za pitanja ratnih veterana SAD iz 2010. godine, kao i na zvaničnim Sažecima karakteristika lekova koji se koriste za lečenje bipolarnog poremećaja.

Lečenje akutne manične ili mešovite epizode

Ako pacijent nije već na medikamentoznoj terapiji za bipolarni poremećaj i ako je epizoda bolesti teška, treba primeniti kombinaciju antipsihotika druge generacije i valproata oralno, zbog relativno brzog dejstva. Da bi se pacijentu pomoglo da bolje spava u ovoj fazi bolesti, navedenoj terapiji se može dodati lorazepam ili klonazepam.

Ako je akutna epizoda lakša, mogu se primeniti i karbamazepin ili litijum umesto valproata.

Ako je pacijent na terapiji s antidepressivima, treba kroz nekoliko dana postepeno smanjiti dozu, a zatim potpuno ukinuti.

Ako je pacijent već na medikamentoznoj terapiji za bipolarni poremećaj, prvo treba utvrditi da li već prima maksimalne preporučene doze leka. To možemo učiniti i tako što ćemo izmeriti serumsku koncentraciju leka na kraju doznog intervala (za litijum treba da bude između 0,8 i 1,2 mM/l, za valproat između 50 i 125 mikrograma po mililitru, i za karbamazepin između 4 i 12 mikrograma po mililitru). Ako pacijent prima manje doze, treba povećati dozu do maksimalno podnošljive doze. Takođe treba uvesti antipsihotik, ako ga pacijent nije do tada primao.

Ako pacijent već prima maksimalne doze leka za bipolarni poremećaj, treba obavezno dodati lek iz druge farmakološke grupe, tako da pacijent dobija kombinaciju antipsihotika i stabilizatora raspoloženja. Kod težih oblika bolesti, koji se teško povlače, treba primeniti klopazapin kao antipsihotik.

Antipsihotike možemo postepeno isključiti kada se pacijent stabilizuje, što se obično dešava posle 3 meseca. Stabilizator raspoloženja koji je doveo do povlačenja akutne epizode manije treba nastaviti radi prevencije relapsa.

Lečenje akutne depresivne epizode

Ako pacijent nije već na medikamentoznoj terapiji za bipolarni poremećaj, lekovi prvog izbora za akutnu depresivnu epizodu su kvetiapin, litijum ili lamotrigin, kao monoterapija. Ako pacijent ne reaguje dobro na monoterapiju, može se dati kombinacija litijuma i lamotrigina.

U slučaju da pacijent ne reaguje povoljno ni na kombinaciju litijuma i lamotrigina, može se dodati neki od antidepresiva (osim triciklika). Međutim, ukoliko se doda antidepresiv, pacijent se mora striktno pratiti i paziti da ne dođe do izazivanja manične epizode. U svakom slučaju, kontraindikovano je primenjivati antidepresiv kao monoterapiju kod akutne depresivne epizode bipolarnog poremećaja.

Teži oblici akutne depresivne epizode i oni koji ne reaguju na medikamentoznu terapiju predstavljaju indikaciju za elektrokonvulzivnu terapiju.

Ako je pacijent već na medikamentoznoj terapiji za bipolarni poremećaj, prvo treba utvrditi da li već prima maksimalne preporučene doze leka. To možemo učiniti i tako što ćemo izmeriti serumsku koncentraciju leka na kraju doznog intervala (za litijum treba da bude između 0,8 i 1,2 mM/l, za valproat između 50 i 125 mikrograma po mililitru, i za karbamazepin između 4 i 12 mikrograma po mililitru). Ako pacijent prima manje doze, treba povećati dozu do maksimalno podnošljive doze.

Ako posle 2-4 nedelje adekvatnog doziranja lekova kod pacijenta nije došlo do poboljšanja, onda treba dodati lek koji će pojačati dejstvo postojeće terapije. Na primer, litijumu se može dodati lamotrigin, i obrnuto. Kao dodatni lek može se upotrebiti i **klozapin** (uz monitoring eventualnih neželjenih dejstava). Ne primenjivati klozapin kod osoba koje imaju broj leukocita manji od $3,5 \times 10^9/l$ i broj neutrofila manji od $2,0 \times 10^9/l$. U prvih 18 nedelja terapije treba kontrolisati broj leukocita svake nedelje, a zatim jednom mesečno, sve dok pacijent prima terapiju i mesec dana posle prestanka terapije. Dalja primena klozapina se mora prekinuti odmah, ako broj leukocita padne ispod $3,0 \times 10^9/l$ i broj neutrofila padne ispod $1,5 \times 10^9/l$.

Takođe, može se dodati i neki od antidepresiva (osim triciklika). Međutim, ukoliko se doda antidepresiv, pacijent se mora striktno pratiti i paziti da ne dođe do izazivanja manične epizode.

Najzad, ako augmentacija nije dala efekta, može se izvršiti i zamena leka koji nije pokazao efekat sa drugim lekom koji se može koristiti za lečenje bipolarnе depresije. Ukidanje bilo kog leka za bipolarni poremećaj mora biti postepeno, tako što će se kroz par nedelja doza malo po malo smanjivati, da bi se izbegao apstinencijalni sindrom.

Praćenje pacijenta

Pošto je za ispoljavanje punog efekta lekova na depresivnu epizodu bipolarnog poremećaja potrebno čak 8 do 12 nedelja, pacijenti se moraju kontrolisati na svake dve nedelje. Kontrola treba da obuhvati proveru sledećih elemenata:

- promena depresivnih simptoma
- neurovegetativni simptomi
- pojava simptoma manije ili hipomanije
- psihotični simptomi
- pojava ideja o samoubistvu ili ubistvu
- upotreba nedozvoljenih supstanci
- neželjena dejstva lekova
- pridržavanje pacijenta propisanoj terapiji
- vitalni znaci i arterijski krvni pritisak
- promene u psihosocijalnom okruženju
- kompletna krvna slika, glikemija, transaminaze, holesterol, trigliceridi
- telesna težina

Kada se postigne remisija, pacijenta treba nadalje kontrolisati na 4 do 8 nedelja.

Terapija održavanja i profilaksa

Pacijenti koji su imali akutnu maničnu epizodu treba da nastave sa terapijom najmanje 6 meseci po postizanju remisije.

Pacijenti koji su imali više od jedne akutne manične epizode, ili jednu maničnu i jednu depresivnu epizodu, ili tri ili više depresivnih epizoda treba da primaju profilaktičku terapiju doživotno.

Ako se primena lekova ukida, to se mora činiti kroz postepeno smanjivanje doze tokom 2 do 4 nedelje, kako bi se izbegla pojava nove epizode bolesti i smanjio rizik od samoubistva.

U profilaksi novih epizoda bipolarnog poremećaja najbolje je nastaviti sa lekovima koji su se kod pacijenta već pokazali efikasnim u prethodnim epizodama, s tim što treba, ako je moguće, preći na monoterapiju, tj. na najefikasniji lek.

- Litijum je efikasan kao monoterapija u profilaksi i maničnih i depresivnih epizoda.
- Lamotrigin je efikasan kao monoterapija u profilaksi depresivnih epizoda.
- Olanzapin je efikasan kao monoterapija u profilaksi maničnih epizoda.

-
- Depo intramuskularna injekcija risperidona je efikasna u profilaksi čestih relapsa bipolarnog poremećaja.
 - Kombinacija kvetiapina sa litijumom ili valproatom može da uspešno spreči nastanak svih oblika relapsa bipolarnog poremećaja.

Pojavu neželjenih dejstava lekova za bipolarni poremećaj treba kontrolisati dve nedelje posle bilo kakve promene terapije.

Literatura

1. The Management of Bipolar Disorder Working Group. VA/DOD. Clinical practice guideline for Management of bipolar disorder in adults. Department of Veterans Affairs, Department of Defense, Version 2.0 – 2009.
2. Goodwin GM and Consensus Group of the British Association for Psychopharmacology. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised second edition – recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *Journal of Psychopharmacology* 2009; 23(4): 346–388.
3. National Institute for Health and Clinical Excellence (NHS). Bipolar disorder; The management of bipolar disorder in adults, children and adolescents, in primary and secondary care; London (UK), NICE Clinical Guideline 38; National Collaborating Centre for Mental Health; July 2006.
4. Yatham LN, Kennedy SH, O'Donovan C, et al., Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2009, *Bipolar Disorders* 2009; 11: 225-55.

Анекс 2: Одлука о усвајању смјерница

**ZU SPECIJALNA BOLNICA ZA PSIHIJATRIJU
DOBROTA – KOTOR**

Telefoni: Centrala: (032) 330-920
Direktor : (032) 330-922
Računovodstvo: (032) 330-923
F a x : (032) 330-922
(032) 330-923

U Kotoru, 21.12.2012.

Naš znak: 4428

Vaš znak: _____

Žiro račun Bolnice : CKB 510-11409-54

**N/R GOSPOĐE IVANE ILIČKOVIĆ
PODGORICA**

PREDMET : Obavještenje o usvojenim smjernicama od strane stručnog kolegijuma ZU Specijalne bolnice za psihijatriju Kotor

Poštovana gospođo Iličković,

Ovim putem Vas obavještavam da je stručni kolegijum ZU Specijalne bolnice za psihijatriju u okviru planiranih projektnih aktivnosti dana 21.12.2012. usvojio smjernice:

1. Lokalne smjernice za primjenu lijekova u liječenju bipolarnog poremećaja u ZU Specijalnoj bolnici za psihijatriju Dobrota-Kotor
2. Lokalne smjernice za primjenu lijekova u liječenju velikog depresivnog poremećaja u ZU Specijalnoj bolnici za psihijatriju Dobrota-Kotor
3. Dopunske lokalne smjernice za liječenje shizofrenije u ZU Specijalnoj bolnici za psihijatriju Dobrota-Kotor

koje se tiču tretmana pacijenata na višegodišnjem liječenju, kreiranih za potrebe naučnoistraživačkog projekta: "**KLINIČKI, EKONOMSKI I HUMANISTIČKI EFEKTI PRUŽANJA FARMACEUTSKE ZAŠTITE HRONIČNIM PACIJENTIMA U SPECIJALNOJ BOLNICI ZA PSIHIJATRIJSKE BOLESTI U DOBROTI**".

Srdačan pozdrav,

**Direktor bolnice
Tomčuk dr Aleksandar**