



## ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ - ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
ΔΗΜΟΣΙΑ ΥΓΕΙΑ & ΔΙΟΙΚΗΣΗ ΥΠΗΡΕΣΙΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

### ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Η αποτελεσματικότητα παρεμβάσεων που αφορούν  
συνταγογραφικές πρακτικές και τη χρήση των μη  
συνταγραφούμενων φαρμακευτικών σκευασμάτων/  
φάρμακων (Over-the-counter drugs): Συστηματική  
ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας**

**Αγγελάκη Αγάπη**  
Κοινωνική Λειτουργός

**Επιβλέπων:** 1. **Χρήστος Λιονής**, Καθηγητής Γενικής  
Ιατρικής & Πρωτοβάθμιας Φροντίδας  
Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο  
Κρήτης

**Συνεπιβλέπουσες:** 2. **Αθηνά Τατσιώνη**, Λέκτορας Γενικής &  
Οικογενειακής Ιατρικής, Τμήμα Ιατρικής,  
Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

3. **Έλενα Πιτέλου**, BSc (Honours), PhD,  
Επιστημονική συνεργάτης Κλινικής  
Κοινωνικής & Οικογενειακής Ιατρικής  
του Πανεπιστημίου Κρήτης MBBS (I),  
MPH, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο  
Κρήτης



## ***Ευχαριστίες***

Θα ήθελα από καρδιάς να εκφράσω ένα πολύ μεγάλο και θερμό ευχαριστώ στους επιβλέποντες καθηγητές. Πρωτίστως, στον Καθηγητή Γενικής Ιατρικής & Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας και Διευθυντή της Κοινωνικής και Οικογενειακής Κλινικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Κρήτης, κο Χρήστο Λιονή, ο οποίος φέρει και το ρόλο του ο επιβλέποντος Καθηγητή στην παρούσα μελέτη. Η πολύτιμη βοήθεια και καθοδήγησή του, μέσω της τεκμηριωμένης επιστημονικής γνώσης του όπως και πολυετούς εμπειρίας του, με οδήγησε στην επίτευξη της εκπόνησης της μεταπτυχιακής μου διατριβής, προσφέροντας μου γνώσεις σε επιστημονικό, ηθικό και προσωπικό επίπεδο.

Τη λέκτορα Γενικής Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, κα Τατσιώνη Αθηνά, η οποία φέρει το ρόλο της συνεπιβλέπουσας, για τη συνδρομή της με πολύτιμες συμβολές και τα εύστοχα σχόλια στη διαδικασία εκπόνησης της εργασίας. Ακόμη, την ευχαριστώ πολύ, καθώς υπήρξε ιδιαίτερα υποστηρικτική, όσον αφορά τη συγγραφή της συγκεκριμένης εργασίας.

Τη επιστημονική συνεργάτιδα του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Κρήτης, κα Έλενα Πιτέλου, η οποία φέρει το ρόλο της συνεπιβλέπουσας, για την αμέριστη συμπαράσταση, τις αξιόλογες συμβουλές και την σημαντική συνεργασία κατά την οποία υπήρξε ενθαρρυντική για την επιτυχία της ολοκλήρωσή της.

Θα ήθελα επίσης, να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στα μέλη εθελοντική ομάδα και συμφοιτητές-τριες μου στο Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών «Δημόσια Υγεία & Διοίκηση Υπηρεσιών Υγείας» τη Γεωργία Θεοδωσάκη, το Βαγγέλη Λεντάρη, τη Βικτώρια Μαρή, τη Γεωργία Μπαγιαρτάκη και την Αριστέα Ξυλούρη για την ψυχολογική τους υποστήριξη και ενθάρρυνση, η οποία υπήρξε καταλυτική για την ολοκλήρωση της εργασίας.

Επιπλέον, είναι σημαντικό για μένα να ευχαριστήσω τους συνεργάτες και τις συνεργάτιδες μου για τα ατελείωτα αποθέματα υπομονής, δύναμης και αισιοδοξίας τους που μου πρόσφεραν απλόχερα.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα και να αφιερώσω παρούσα μελέτη, στην οικογένεια μου και τα αγαπημένα πρόσωπα της ζωής μου, για την απλόχερη ηθική, υλική και ψυχολογική στήριξη, τη βοήθεια και κυρίως την αγάπη τους.

## Πρόλογος

Η παρούσα μεταπτυχιακή εργασία εκπονήθηκε στα πλαίσια της εκπλήρωσης των υποχρεώσεων για την ολοκλήρωση των σπουδών στο Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Κρήτης με τίτλο Δημόσια Υγεία – Διοίκηση Υπηρεσιών Υγείας, για τη λήψη του σχετικού πτυχίου της συντάκτριας ως ειδικευμένης σε τέτοια θέματα.

Η συστηματική ανασκόπηση επιλέχθηκε στα πλαίσια υλοποίησης ενός Ευρωπαϊκού Προγράμματος με τίτλο: «OTC SOCIOMED Project» το οποίο υλοποιείται από την Κλινική Κοινωνικής και Κοινωνικής Ιατρικής του Πανεπιστημίου Κρήτης, υπό την διεύθυνση του Καθηγητή κ. Χρήστου Λιονή. Το Ευρωπαϊκό αυτό πρόγραμμα χρηματοδοτείται από το 7ο Κοινοτικό Πλαίσιο Στήριξης με κωδικό: FP7-HEALTH-2007-B) με αριθμό πρωτοκόλλου: no 223654.

Η συγγραφή της μεταπτυχιακής εργασίας πραγματοποιήθηκε υπό το πλαίσιο των δεδομένων που συλλέχτηκαν βάσης της βιβλιογραφίας, αναφορικά με την παροχή φροντίδας και τη συνολική ποιότητα υγειονομικής περίθαλψης, καθώς επίσης και το κόστος της παροχής φροντίδας στις χώρες της Νότιας Ευρώπης.

Η επιλογή του συγκεκριμένου αντικειμένου αποτέλεσε πρόκληση για τη γράφουσα λόγω των δυσκολιών που ανέκυψαν στην πορεία της πραγματοποίησης της συστηματικής ανασκόπησης, στην ανεύρεση σχετικής βιβλιογραφίας και στην ολοκλήρωση της. Η ολοκλήρωση της μελέτης επιτεύχθηκε με τη συμβολή γνώσεων και τεκμηριωμένης εμπειρίας αξιόλογων και ειδικευμένων επαγγελματιών, χωρίς τη συνεργασία των οποίων η σύνταξη αυτής της εργασίας θα ήταν αδύνατη.

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

<b>Ευχαριστίες</b> .....	σελ. I
<b>Πρόλογος</b> .....	σελ. II
<b>Περιεχόμενα</b> .....	σελ. III
<b>Κατάλογος συντομογραφιών</b> .....	σελ. V
<b>Περίληψη Μεταπτυχιακής Εργασίας</b> .....	σελ. 1
<b>Abstract</b> .....	σελ. 4
<b>1. Εισαγωγή</b> .....	σελ. 6
1.1. Η φαρμακευτική κατανάλωση και σημασία της συνταγογράφησης ως πρακτική στις σύγχρονες χώρες .....	σελ.6
1.2. Η συνταγογραφική πρακτική στην Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας ...	σελ. 8
1.3. Η ορθολογική συνταγογραφική πρακτική και η χρήση των μη συνταγογραφούμενων φαρμακευτικών σκευασμάτων/ φάρμακων στην γενική ιατρική.....	σελ.10
1.4. Γνώση από την Ελληνική βιβλιογραφία .....	σελ. 12
1.4.1. Ερευνητικά ερωτήματα που απορρέουν από τη ανάγνωση της βιβλιογραφίας .....	σελ.14
1.5. Το Ευρωπαϊκό Πρόγραμμα «OTC SOCIOMED» του Έβδομου Προγράμματος Πλαισίου (FP7) .....	σελ.14
1.6. Ο Σκοπός και οι αντικειμενικοί στόχοι της μελέτης .....	σελ.16
<b>2. Ερευνητική Μεθοδολογία</b> .....	σελ. 17
2.1. Ορισμοί .....	σελ.17
2.2. Τύπος της μελέτης.....	σελ.18
2.3. Πηγές αναζήτησης πληροφορίας και στρατηγική αναζήτησης των δεδομένων .....	σελ.19
2.4. Κριτήρια συμπερίληψης και αποκλεισμού μελετών .....	σελ.19
2.5. Εξαγωγή και σύνθεση των δεδομένων.....	σελ.20
2.6. Αξιολόγηση της ποιότητας .....	σελ.21
<b>3. Αποτελέσματα</b> .....	σελ. 22
3.1. Επιλογή των μελετών .....	σελ.22

3.2. Περιγραφικά χαρακτηριστικά των επιλεγμένων μελετών .....	σελ.22
3.3. Περιγραφή των συμπεριλαμβανόμενων παρεμβάσεων .....	σελ.24
3.4. Η αποτελεσματικότητα των παρεμβάσεων σύμφωνα με τους συγγραφείς των μελετών.....	σελ.25
<b>4. Συζήτηση .....</b>	<b>σελ.29</b>
4.1. Κύρια ευρήματα της μελέτης .....	σελ.29
4.2. Συζήτηση των εντοπισθέντων μελετών και ευρήματα άλλων σχετικών μελετών .....	σελ.31
4.3. Συνάφεια και επιπτώσεις της Συστηματική Ανασκόπηση στο συνεργατικό Ευρωπαϊκό Πρόγραμμα «OTC SOCIOMED» .....	σελ.33
4.4 Πλεονεκτήματα και περιορισμοί της μελέτης .....	σελ.34
4.5 Συμπεράσματα .....	σελ.36
<b>5. Βιβλιογραφία .....</b>	<b>σελ.37</b>
Ξενόγλωσση βιβλιογραφία .....	σελ.37
Ελληνική βιβλιογραφία .....	σελ.45
<b>6. Παραρτήματα .....</b>	<b>σελ.48</b>
Παράρτημα 1.....	σελ.48
Πίνακας 1. Η παρουσίαση της αναζήτησης των αλγορίθμων και των όρων και στις δύο βάσεις δεδομένων της Συστηματικής Ανασκόπησης. ....	σελ.48
Πίνακας 2. Τα πεδία της φόρμας για την εξαγωγή δεδομένων.....	σελ.49
Πίνακας 3. Περιγραφικά χαρακτηριστικά των συμπεριλαμβανόμενων μελετών.....	σελ.50
Πίνακας 4. Επιλεγμένες παρεμβάσεις που χρησιμοποιήθηκαν στις συμπεριλαμβανόμενες μελέτες. ....	σελ.51
Σχεδιάγραμμα 1. Το σχεδιάγραμμα ροής (Flow chart) της Συστηματικής Ανασκόπησης .....	σελ.52
Παράρτημα 2. ....	σελ.53
Πίνακας 5. Η βάση δεδομένων των συμπεριλαμβανόμενων μελετών.....	σελ.53
Παράρτημα 3.....	σελ.64
Πίνακας 6. Οι αποκλεισθείσες μελέτες.....	σελ.64
Παράρτημα 4 .....	σελ.71
Βιβλιογραφία των συμπεριλαμβανόμενων μελετών.....	σελ.71

### **Κατάλογος συντομογραφιών**

WHO	World Health Organization
OTCs	Over-the-counter-drugs
EBHC	Evidence-based Health care
OECD	Organization for Economic Cooperation and Development
RCT	Randomized Control Trial
US\$	United States Dollar
GDP	Gross Domestic Product
PPP	GDP per capita - adjusted for Purchasing Power Parity (PPP)
N	Number
IQR	InterQuartile Range
ΠΟΥ	Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας
ΕΣΥ	Εθνικό Σύστημα Υγείας
ΠΦΥ	Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας
ΟΟΣΑ	Οργανισμός Οικονομικής Συνεργασίας & Ανάπτυξης
ΑΕΠ	Ακαθάριστο Εγχώριο Προϊόν
ΤΦΥ	Τεκμηριωμένη Φροντίδα Υγείας

## Περίληψη Μεταπτυχιακής Εργασίας

Τίτλος εργασίας: Η αποτελεσματικότητα παρεμβάσεων που αφορούν συνταγογραφικές πρακτικές και τη χρήση των μη συνταγραφούμενων φαρμακευτικών σκευασμάτων/ φάρμακων (Over-the-counter drugs\*):

Συστηματική ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας

Της: Αγάπης Αγγελάκη, Κοινωνική Λειτουργός

Υπό τη επίβλεψη των: 1. Χρήστος Λιονής Καθηγητή Γενικής Ιατρικής και Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας και Διευθυντή Κλινικής Κοινωνικής & Οικογενειακής Ιατρικής, Τομέας Κοινωνικής Ιατρικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Κρήτης

2. Αθηνά Τατσιώνη, Λέκτορας Γενικής & Οικογενειακής Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

3. Έλενα Πιτέλου, BSc (Honours), PhD, Επιστημονική συνεργάτης Κλινικής Κοινωνικής & Οικογενειακής Ιατρικής του Πανεπιστημίου Κρήτης MBBS (I), MPH, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Κρήτης

Ημερομηνία: 20 - 03 - 2013

Υπόβαθρο: Η συνταγογράφηση φαρμάκων είναι ένα θεμελιώδες συστατικό της φροντίδας των ανθρώπων, όπως και η βελτιστοποίηση της συνταγογράφησης των ασθενών καθίστανται ένα θέμα που αποκτά όλο και περισσότερο ζωτική σημασία για τη δημόσια υγεία σε παγκόσμιο επίπεδο.

Σκοπός: Η μελέτη αυτή εξυπηρετεί δύο ξεχωριστούς στόχους: διερεύνηση και κριτική αξιολόγηση της τρέχουσα βιβλιογραφία σχετικά με τις παρεμβάσεις με στόχο την ορθολογική συνταγογράφηση που παρέχεται από Γενικούς Ιατρούς / Οικογενειακούς Ιατρούς ή φαρμακοποιούς και στη βελτίωση της κατάχρηση ή ακατάλληλης χρήσης των μη συνταγραφούμενων φαρμακευτικών σκευασμάτων/ φαρμάκων (Over-the-counter drugs) από τους ασθενείς.



Σχεδιασμός μελέτης: Συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας με βάση την PRISMA και CONSORT Statements.

Μέθοδος: Η ηλεκτρονική αναζήτηση διεξήχθη κατά τον Νοεμβρίου και Δεκεμβρίου 2010 σε δύο διαφορετικές βάσεις δεδομένων: PubMed (<http://www.pubmed.com/>) και η Βιβλιοθήκη Cochrane (<http://www.cochrane.org/>) από το 1978 έως το Δεκέμβριο του 2010. Τα κριτήρια επιλογής ήταν: Αγγλική γλώσσα, οι αμιγώς ποσοτικές ερευνητικές μελέτες, τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες ή μη-τυχαιοποιημένες παρεμβάσεις, οι οποίες υλοποιήθηκαν εντός του πλαισίου της πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας και απευθύνονται σε επαγγελματίες της πρωτοβάθμιας φροντίδας ή φαρμακοποιούς ή ασθενείς. Η εξαγωγή των δεδομένων πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του προκαθορισμένου εργαλείου του CONSORT Statements για την αναφορά τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών. Ο τρόπος αναφοράς και καταγραφή της συστηματικής ανασκόπησης βασίστηκε στη PRISMA.

Αποτελέσματα: Η στρατηγική της αναζήτησης απέδωσε 768 παραπομπές, 115 εκ των οποίων ανακτήθηκαν με πλήρες κείμενο, βάση τον τίτλο και την περίληψη τους. Από την ολοκληρωμένη αξιολόγηση των 115 έγγραφων, τα 92 εξαιρέθηκαν με βάση τα προκαθορισμένα κριτήρια εισαγωγής και αποκλεισμού. Από τις 23 τελικές συμπεριλαμβανόμενες μελέτες, οι δεκατέσσερις από αυτές ανακτήθηκαν με το πλήρες κείμενο τους από τη βάση δεδομένων της PubMed και οι εννέα μελέτες ανακτήθηκαν με το πλήρες κείμενο από τη βάση δεδομένων της Cochrane Library. Δεκατέσσερις από τις συμπεριλαμβανόμενες μελέτες ανέφεραν να έχουν σημαντικά αποτελέσματα ως προς τη βελτίωση των προτύπων της συνταγογράφησης που εφαρμόστηκαν στις ομάδες παρέμβασης στο πλαίσιο της γενικής ιατρικής και της ΠΦΥ. Εννέα μελέτες ανέφεραν δεν υπήρχε καμιά μεταβολή ή κάποια σημαντική διαφοροποίησης προς τη βελτίωση των προτύπων της συνταγογράφησης. Επίσης, μόνο δύο από τις συμπεριλαμβανόμενες μελέτες, εξέτασαν τη χρήση και την κατανάλωση των OTC φαρμάκων, από τις οποίες μόνο η μία ανέφερε να είναι αποτελεσματική ως προς τον αρχικό στόχο της παρέμβασης.

Συμπεράσματα: Οι περισσότερες από τις μελέτες αξιολογούσαν την αποτελεσματικότητα της παρέμβασης με σκοπό τη βελτίωση των προτύπων της συνταγογράφησης στη γενική ιατρική και στην Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας (ΠΦΥ).

Από την οπτική της κλινική έρευνας, απαιτούνται ακόμη τεκμηριωμένα στοιχεία σχετικά με τους κινδύνους από τη συνταγογράφηση / την παροχή φαρμάκων και την χρήση μη συνταγραφούμενων φαρμακευτικών σκευασμάτων/ φαρμάκων (Over-the-counter drugs). Μελλοντικές μελέτες, οι οποίες θα βασίζονται σε αποτελεσματικά σχεδιασμένες μελέτες (Feasibility studies), χρησιμοποιώντας τεκμηριωμένη μεθοδολογία, θα έδιναν τη δυνατότητα να ερευνηθεί αυτό το σοβαρό θέμα για τη δημόσια υγεία. Από την οπτική της έρευνας και των παρεμβάσεων της φροντίδας υγείας, παρόλο που τα δεδομένα της μελέτης παρέχουν χρήσιμες πληροφορίες σχετικά με την αποτελεσματικότητα των παρεμβάσεων στην ορθολογική συνταγογράφηση και τη χρήση των μη συνταγραφούμενων φαρμακευτικών σκευασμάτων/ φαρμάκων (Over-the-counter drugs) στην ΠΦΥ, πολλά ερωτήματα παραμένουν αναπάντητα και αξίζουν την προσοχή των επαγγελματιών, των ερευνητών και των φορέων για τη χάραξη της σχετικής πολιτικής.

Λέξεις κλειδιά: βελτίωση, συνταγογράφηση, over-the-counter-drugs, γενική ιατρική, Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας

## **Abstract**

**Title:** The effectiveness of interventions on prescribing practices and the use of Over-The-Counter \*(OTC) drugs: Systematic review of the literature

**By:** Agapi Angelaki, Social Worker

**Supervisors:** 1. Christos Lionis, Professor of General Practice and Primary Health Care, School of Medicine, University of Crete, Head of the Clinic of Social and Family Medicine, University of Crete  
2. Athina Tatsiwani, Lecturer of General & Family Medicine, University of Ioannina  
3. Elena Petelos, BSc (Honours), MBBS (I), MPH, PhD, Scientific Associate of the Clinic of Social and Family Medicine, University of Crete

**Date:** 20 - 03 - 2013

**Background:** The prescription of medicines is a fundamental component of the care of people, and optimization of drug prescribing for patients has increasingly become a crucial public-health issue worldwide.

**Aim:** This study serves two separate objectives: explore and critically appraise the current literature on interventions aiming at rational prescribing / provision by General Practitioners / Family Practitioners (GPs / FPs) or pharmacists and at improving misuse or inappropriate use of Over-The-Counter drugs (OTCs) by patients.

**Study Design:** Systematic Review of literature based on the PRISMA and CONSORT statements.

**Methods:** The electronic search was conducted during November and December 2010 in two different databases: PubMed (<http://www.pubmed.com/>) and the Cochrane Library (<http://www.cochrane.org/>) from 1978 to December 2010. The selection criteria were: English language; purely quantitative research studies, randomized controlled trials or non-randomized interventions implemented within primary care settings and addressing primary care practitioners or pharmacists or patients. The extraction of the data was based

on the predefined tool of the CONSORT statements and the reporting of the systematic review was based on the PRISMA.

Results: The search strategy yielded 768 citations, 115 of which were retrieved in full text on the basis of title and abstract. Of the 115 papers reviewed fully, 92 were excluded on the basis of the preset criteria. Of the final 23 included publications, 14 full-text papers were retrieved from the PubMed database and 9 full-text papers were retrieved from the Cochrane Library database. Fourteen of the included studies reported significant results in improving on prescribing practices within the intervention groups within the framework of general medicine and Primary Health Care. Nine of the studies reported no change or no significant differentiation in improving on prescribing practices. Also, only two of the included studies examined the use and consumption of Over-The-Counter (OTC) drugs, of which only one is reported to be effective.

Conclusions: Most of the studies evaluated the effectiveness of the intervention towards the improvement of prescription patterns in general practice and in Primary Health Care (PHC). From a clinical research perspective, further robust evidence is currently needed regarding the risks of prescribing / provision and of the use of OTCs. Future trials complemented from well-designed feasibility studies, by employing evidence-based methodology, could address this serious public-health issue. From an interventional and healthcare research perspective, even though our data provides useful insights into the effectiveness of interventions in rational prescribing and the OTCs use in PHC, several questions remain unanswered and merit the attention of practitioners, researchers and policy-makers alike.

Key words: improving, drug prescribing, over the counter drugs, general medicine, primary health care

## 1. Εισαγωγή

Η υγεία θεωρείται ως ένα από τα σημαντικότερα αγαθά σε παγκόσμιο και διαπολιτισμικό επίπεδο. Η ολιστική έννοια της υγείας ορίζεται ως η «αρμονία μέσα στο άτομο και μεταξύ του ατόμου και του περιβάλλοντος που ζει» (Σουρτζή, 1998). Σ' αυτό το πλαίσιο βασικοί προσδιοριστές της υγείας των ανθρώπων θεωρούνται οι κοινωνικοί ή περιβαλλοντικοί παράγοντες. Η Φροντίδα Υγείας είναι «το σύνολο των αγαθών και υπηρεσιών που καταναλώνονται προκειμένου να επιτευχθεί ένα δεδομένο επίπεδο υγείας». Η υγεία είναι κατοχυρωμένη στο ελληνικό Σύνταγμα ως κοινωνικό δικαίωμα. Σύμφωνα με αυτό «όλα τα άτομα έχουν δικαίωμα σε προστασία της υγείας και της γενετικής τους ταυτότητας» (Ελ. Συντ. Άρθρο 5.5).

### 1.1 Η φαρμακευτική κατανάλωση και σημασία της συνταγογράφησης ως πρακτική στις σύγχρονες χώρες

Η συνταγογράφηση των φαρμάκων αποτελεί μία θεμελιώδης συνιστώσα της φροντίδας της υγείας των ανθρώπων, καθώς η βελτιστοποίηση της των συνταγογραφούμενων φαρμάκων σε ασθενείς κατέστη προοδευτικά ένα σημαντικό θέμα για τη δημόσια υγεία σε παγκόσμιο επίπεδο (Κούτης, 1991; Ζηλίδης, 1989). Ωστόσο, η αναποτελεσματική, αλόγιστη και γενικά η μη ορθολογική χρήση των φαρμάκων είναι ένα πολύ διαδεδομένο πρόβλημα σε όλα τα επίπεδα της υγειονομικής περίθαλψης σε παγκόσμιο επίπεδο (Hogerzeil, 1995).

Η συνταγογράφηση επηρεάζεται από παράγοντες που μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σε διάφορα επίπεδα (Bradley, 1991). Τα βασικά επίπεδα είναι: το επίπεδο του φαρμάκου (βιοιατρικό και οικονομικό), το προσωπικό επίπεδο του κάθε ασθενή, το επίπεδο ανά ιατρείο, καθώς και το επίπεδο του γενικού πληθυσμού (Kangis, 1996; Denig, 1994). Ουσιαστική είναι η επιρροή που ασκείται από τη δημόσια πολιτική και εκάστοτε κυβέρνηση, καθώς έχει πρόσβαση στα δραστικά μέσα, όπως η νομοθεσία, τα οικονομικά μέσα και τα μέτρα μεταρρυθμίσεων που ωθούν και προκαλούν αυτό που εκάστοτε θεωρείται ως επιθυμητή αλλαγή στη συνταγογράφηση (Hogerzeil, 1995; Denig et al., 1990). Στην συνέχεια, ακολουθεί σε δυναμικότητα η επιρροή που ασκείται από τις πλευρές του εμπορίου έχοντας αναπτύξει την παροχή πληροφοριών, της διαφήμισης και διαδικασιών επιμόρφωσης και εκπαίδευση για να αναπτύξουν την ασκούμενη επίδραση προς όφελος τους. (Denig, 1992).

Η δημόσια φαρμακευτική δαπάνη στην Ελλάδα κυμαινόταν το 2003, στο 15% περίπου των συνολικών δαπανών στον τομέα της υγείας (OECD, 2003). Αντίθετα, η Ελλάδα φαίνεται ότι έχει ένα από τα μεγαλύτερα ποσοστά ιδιωτικών δαπανών για την υγεία ανάμεσα στις χώρες του Οργανισμού Οικονομικής Συνεργασίας & Ανάπτυξης (ΟΟΣΑ), δεδομένου ότι το 2007 αποτελούσε το 39,7% των συνολικών δαπανών υγείας. Το ποσοστό αυτό κατατάσσει την Ελλάδα στην πέμπτη θέση της υψηλότερης κατανάλωσης των ιδιωτικών υπηρεσιών για την υγεία, μετά το Μεξικό (54,8%), τις Ηνωμένες Πολιτείες (54,6%). (Οικονόμου, 2012)

Η κατά κεφαλήν δαπάνη από την μη ορθολογική και αλόγιστη χρήση των φαρμάκων τείνει να είναι μεγαλύτερη στα νοσοκομεία (OECD, 2003). Αυτό το φαινόμενο είναι ιδιαίτερα ανησυχητικό, δεδομένου ότι οι πόροι χρηματοδότησης είναι περιορισμένοι, λόγω της δεδομένης χρηματοοικονομικής κρίσης που βιώνουν οι περισσότερες χώρες. Επιπλέον, έχει παρατηρηθεί την τάση να υιοθετείται από τους ιατρούς στις τοπικές κοινότητες (WHO, 2003). Οι πόροι της οικονομικής σπατάλης μπορεί να ελεγχθούν και να μειωθούν σημαντικά εάν ακολουθηθούν οι διεθνείς και οι εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες και αρχές για τη διαχείριση, τη χρήση και τη κατανάλωση των φαρμάκων (Hogerzeil 1995; World Health Organization, 2003).

Οι δυσκολίες υφίστανται κυρίως στην εφαρμογή των οδηγιών και των αρχών αυτών, καθώς εμπλέκονται διαφορετικά επαγγέλματα από διάφορους επιστημονικούς κλάδους στην διαχείριση, στην χρήση και στην παροχή των φαρμακευτικώνσκευασμάτων (World Health Organization, 2003).

Σε διεθνές επίπεδο, η υψηλότερη κατά κεφαλήν φαρμακευτική δαπάνη διαπιστώνεται στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής (876 US\$PPP), μετά βρίσκεται η Ελλάδα (668 US\$PPP), βάση των στοιχείων του ΟΟΣΑ (2007). Ακολουθούν χώρες, όπως ο Καναδάς (665 US\$PPP), η Γαλλία (595 US\$PPP), η Ισπανία (558 US\$PPP), η Γερμανία (545 US\$PPP), η Ιταλία (520 US\$PPP) κ.α., με τελευταία την Εσθονία (234 US\$PPP) (OECD, 2010a; OECD, 2010b).

Στην Ελλάδα σχετικά με την φαρμακευτική κατανάλωση, διαπιστώθηκε αύξηση των πωλήσεων κατά τη χρονική περίοδο 2000 - 2009 τόσο προς τα δημόσια νοσοκομεία, όσο και προς της φαρμακευτικές αποθήκες και τα νοσοκομεία με μέσο ετήσιο ρυθμό αύξησης στο 16,5%. Το 60% του συνόλου των πωλήσεων αναλογεί κυρίως σε φάρμακα για τις λοιμώξεις, τα καρδιαγγειακά νοσήματα, το νευρολογικά νοσήματα, τα νοσήματα του πεπτικού συστήματος και τα νοσήματα σχετικά με το μεταβολισμό (ΙΦΕΤ 2007).

Η μη ορθολογική συνταγογράφηση φαίνεται να έχει επιπτώσεις στην φροντίδα των ασθενών, την ποιότητα της παροχής υπηρεσιών υγείας, καθώς και στο κόστος της

υγειονομικής περίθαλψης (Spinewine et al., 2007; Donabedian, 1988). Η ακατάλληλη προμήθεια και κατανάλωση των μη συνταγογραφούμενων φαρμάκων αποτελεί ένα ουσιαστικό πρόβλημα δημόσιας υγείας υψίστης σημασίας για τις αναπτυσσόμενες όσο και για τις αναπτυσσόμενες χώρες (Spinewine et al., 2007; Donabedian, 1988). Με στόχο τον έλεγχο της υψηλής ζήτησης των υπηρεσιών της υγειονομικής περίθαλψης και φροντίδας υγείας, έχουν καταβληθεί προσπάθειες για την προώθηση της αυτό-θεραπείας, υπό τη μορφή των μη-συνταγογραφούμενων φαρμάκων, με τον ευρέως διαδεδομένο όρο των over-the-counter drugs (OTCs). Παράλληλα, αρκετές χώρες υιοθετούν πολιτικές όπως την προώθηση της αγοράς φαρμάκων χωρίς την απαιτούμενη συνταγή (Zilidis, 1989). Παρόλο, το γεγονός ότι η πολιτική αυτή φαίνεται να έχει ως αποτέλεσμα την απόκτηση ενός υψηλού επίπεδου ευαισθητοποίησης σχετικά με την πιθανή κατάχρηση των OTCs στη Βόρεια και Δυτική Ευρώπη, δεν συμβαίνει το ίδιο σε ορισμένες χώρες της Νότιας Ευρώπης, όπως η Ελλάδα (World Health Organization, 2007; WHO, 1994c). Στην Ελλάδα, καθώς όπως προαναφέρθηκε η συνταγογράφηση των φαρμάκων είναι η πιο κοινή αιτία επισκεψιμότητας των ασθενών στην πρωτοβάθμια περίθαλψη, πρόσφατα δημιουργήθηκαν ορισμένες προσπάθειες για τον εξορθολογισμό των υπηρεσιών της συνταγογράφησης και μείωση του κόστους (Lionis et al., 2009; Koutis et al., 1991).

### *1.2. Η συνταγογραφική πρακτική στην Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας*

Καταρχάς, είναι σημαντικό να αναφερθεί ο ορισμός της Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας, όπως διατυπώθηκε μέσα στη διακήρυξη της Alma - Ata, «είναι βασική φροντίδα βασισμένη σε πρακτικές, επιστημονικά τεκμηριωμένες και κοινωνικά αποδεκτές μεθόδους και τεχνολογία. Η φροντίδα αυτή είναι στη διάθεση όλων των πολιτών της κοινότητας και των οικογενειών τους και παρέχεται με την πλήρη συμμετοχή τους και σε κόστος που η κοινότητα και η χώρα μπορούν να επωμισθούν σε κάθε στάδιο της ανάπτυξής της, μέσα στο πνεύμα αυτοδυναμίας και της αυτοδιάθεσης. Η ΠΦΥ αποτελεί ένα βασικό συστατικό στοιχείο, όχι μόνο του συστήματος υγείας μιας χώρας, του οποίου είναι το κεντρικό σύστημα αναφοράς, αλλά και του γενικότερου κοινωνικοοικονομικού οικοδομήματος. Η ΠΦΥ φέρνει τη φροντίδα υγείας όσο δυνατόν πλησιέστερα στους χώρους όπου οι άνθρωποι ζουν και εργάζονται και αποτελεί το πρώτο στοιχείο σε μια συνεχή διαδικασία παροχής υπηρεσιών υγείας» (WHO, 1978). Κύριος σκοπός στην Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας είναι η ισότητα στην παροχή της κοινωνικής και υγειονομικής πολιτικής, η οποία χρησιμοποιεί και τη συντομογραφία "ΠΦΥ" (Starfield, 2009; Public Health Agency of Canada, 2011). Ακόμα, θα πρέπει να επισημανθεί πως η ΠΦΥ διαφοροποιείται από τη έννοια της πρωτοβάθμιας

περίθαλψης. Η διαφορά των εννοιών, έγκειται στο ότι η πρωτοβάθμια περίθαλψη αναφέρεται σε υπηρεσίες που προσφέρονται σε άτομα που έχουν εκδηλώσει τα συμπτώματα της νόσου, ενώ η ΠΦΥ αφορά υπηρεσίες που προσφέρονται και σε υγιή άτομα ώστε να αποτραπεί η νόσος (Λιαρόπουλος, 1989).

Η Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας (ΠΦΥ) στην Ελλάδα έχει αναπτυχθεί στο πλαίσιο τεσσάρων βασικών δομών και παρέχεται από δημόσιους και ιδιωτικούς φορείς (Θεοδώρου, 1994; Τούντας, 2008; Οικονόμου 2012):

1) Το ΕΣΥ:

- i. Κέντρα Υγείας
- ii. Περιφερειακά ιατρεία
- iii. Πολυδύναμα περιφερειακά ιατρεία
- iv. Ειδικών περιφερειακά ιατρεία
- v. Εξωτερικά ιατρεία νοσοκομείων
- vi. ΕΚΑΒ

2) Τα ταμεία κοινωνικής ασφάλισης:

- i. Πολυϊατρεία
- ii. Συμβεβλημένα ιδιωτικά ιατρεία
- iii. Συμβεβλημένα εργαστήρια
- iv. Συμβεβλημένα διαγνωστικά κέντρα

3) Η τοπική αυτοδιοίκηση:

- i. Δημοτικά ιατρεία
- ii. Προνοιακές υπηρεσίες

4) Ο ιδιωτικός τομέας:

- i. Συμβεβλημένοι ιδιώτες ιατροί
- ii. Μη συμβεβλημένα με ασφαλιστικά ταμεία εργαστήρια
- iii. Μη συμβεβλημένα με ασφαλιστικά ταμεία διαγνωστικά κέντρα
- iv. Μη συμβεβλημένα με ασφαλιστικά ταμεία εξωτερικά ιατρεία ιδιωτικών κλινικών

Η ΠΦΥ μέσω του ΕΣΥ παρέχεται στις αγροτικές και ημιαστικές περιοχές μέσω ενός δίκτυου 201 κέντρων υγείας, με ιατρούς των παρακάτω ειδικοτήτων: γενικούς ιατρούς παθολόγους, μικροβιολόγους, οδοντιάτρους, ακτινολόγους και παιδίατρους, καθώς επίσης και με τα παρακάτω είδη προσωπικού: διοικητικό, νοσηλευτικό, μαιευτικό, τραυματιοφορείς, επισκέπτες υγείας, και βοηθητικό προσωπικό (Γενική Γραμματεία Υπουργείου Υγείας και Κοινωνικής Αλληλεγγύης, 2011). Επίσης, έχουν συνταθεί και 8 κέντρα υγείας αστικού τύπου, 89 πολυδύναμα περιφερειακά ιατρεία, 1.460 περιφερειακά



ιατρεία και 43 ειδικά περιφερειακά ιατρεία (Γενική Γραμματεία Υπουργείου Υγείας και Κοινωνικής Αλληλεγγύης, 2011).

Οι υπηρεσίες της ΠΦΥ σε αστικό επίπεδο παρέχονται μέσω των ασφαλιστικών φορέων και περιλαμβάνουν ένα ευρύ φάσμα προληπτικών, διαγνωστικών και θεραπευτικών υπηρεσιών. Επιπλέον, περιλαμβάνουν υπηρεσίες αποκατάστασης, όπως γενική ιατρική φροντίδα, παιδική φροντίδα, οδοντιατρικές υπηρεσίες, γυναικολογικές εξετάσεις, προγεννητική φροντίδα και οικογενειακό προγραμματισμό, προαγωγή υγείας, πρώτες βοήθειες, εμβολιασμούς, κοινωνική φροντίδα, επιδημιολογική έρευνα και τη συνταγογράφηση φαρμάκων (Οικονόμου, 2012).

Στην Ελλάδα, η συνταγογραφία υπό τη μορφή της χορήγησης συνταγής για λήψη και συνέχιση χρόνιας φαρμακευτικής θεραπείας είναι η συχνότερη αιτία επίσκεψης ασθενών σε μονάδες Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας (ΠΦΥ) (Κούτης, 1991; Zilidis, 1989). Το ποσοστό των παρεχόμενων πρωτοβάθμιων υπηρεσιών υγείας που περιορίστηκε στη συνταγογράφηση έφτασε έως και στο 45% των περιστατικών (Οικονόμου, 2012).

Επίσης, σημαντικό μέρος των υπηρεσιών που παρέχονται στην ΠΦΥ φαίνεται να σχετίζεται με τη συνταγογράφηση φαρμάκων για την αντιμετώπιση χρόνιων νοσημάτων (Κούτης, 1991, Σουλιώτης, 2003). Σήμερα, η συνταγογραφία, ως μοναδικός λόγος προσέλευσης του ασθενούς στην ΠΦΥ, τείνει να θεωρείται δείκτης ανεπαρκούς ανάπτυξης των υπολοίπων υπηρεσιών υγείας της Πρόληψη, η Κοινωνική φροντίδα και η Προαγωγή υγείας, (Κούτης, 1992; Λιονής, 1992) όπως αυτές θα έπρεπε να έχουν αναπτυχθεί στην ΠΦΥ στη χώρα μας (Λιονής, 1992).

Παρόλο που τα θέματα της επαναλαμβανόμενης συνταγογραφίας, της ορθολογικής, μη ορθολογικής και της κατάχρησης των φαρμακευτικών σκευασμάτων, της ακριβής συνταγογράφησης, της συνταγογράφησης των ψυχοφαρμάκων στην ΠΦΥ, της χρήσης των συνταγών διαρκείας, της συνταγογράφησης φαρμάκων για ηλικιωμένους ή μικρούς ασθενείς, του ρόλου του νοσηλευτικού προσωπικού στη συνταγογραφία, της κατανάλωσης των πόρων της ΠΦΥ για επανάληψη συνταγογραφίας χρόνιων παθήσεων και ένα πλήθος άλλων προβλημάτων έχουν απασχολήσει αρκετά τη διεθνή βιβλιογραφία, στη χώρα μας η συνταγογραφία έχει μελετηθεί ελάχιστα (Λιονής, 1998; Martin et al., 1998; WHO, 2007; Leeuwelhorst, 1974). Αντίθετα με άλλες χώρες, όπως χώρες της Βόρειας Ευρώπη, το φαινόμενο αυτό μελετάται και παρακολουθείται συνεχώς (WONCA, 2002; Nolan, 1998; Britten et al., 1995; Bridge-Webb, 1984).

*1.3. Η ορθολογική συνταγογραφική πρακτική και η χρήση των μη συνταγογραφούμενων φαρμακευτικών σκευασμάτων/ φάρμακων στην γενική ιατρική*

Η συνταγογράφηση των φαρμάκων οφείλει να βασίζεται στην τεκμηριωμένη ιατρική γνώση, η οποία εξασφαλίζει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της θεραπείας καθώς και τη νομιμότητα για τους συνταγογραφούντες και ελεγκτές ιατρούς και τους εκτελούντες τη συνταγή φαρμακοποιούς. Το γεγονός αυτό έχει ουσιαστική σημασία καθώς κάθε ιατρός υποχρεούται να συνταγογραφεί φάρμακα αποκλειστικά και μόνο για τις εγκεκριμένες από τον ΕΟΦ ενδείξεις τους. Η χορήγηση φαρμάκων εκτός των εγκεκριμένων ενδείξεων συνιστά «κλινική δοκιμή», απαιτεί άδεια από τον ΕΟΦ και υπάγεται στις διατάξεις της Υπουργικής Απόφασης Α6/10983/12.12.84. (Υπουργείο Εργασίας και Κοινωνικής Ασφάλισης, 2011).

Κατά τη συνταγογράφηση, οι γενικοί ιατροί πρέπει:

- I. Να προτιμούν τη συνταγογράφηση φαρμάκων αποδεδειγμένης αποτελεσματικότητας από τον Κατάλογο Συνταγογραφούμενων Ιδιοσκευασμάτων «Λίστα», της επέκτασης της χρήσης γενόσημων φαρμάκων και να αποφεύγουν φάρμακα τα οποία έχουν χαρακτηριστεί «πιθανώς αποτελεσματικά». Η συνταγογράφηση ιδιοσκευασμάτων εκτός της Λίστας «αναντικατάστατα» θα πρέπει να συνοδεύεται από πλήρως αιτιολογημένη γνωμάτευση (Hogerzeil, 1995; Υπουργείο Εργασίας και Κοινωνικής Ασφάλισης, 2011; Οικονόμου, 2012).
- II. Να συνεκτιμούν τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων, οι οποίες, σε συγκεκριμένες κατηγορίες ασθενών (π.χ. ηλικιωμένοι ή παιδιά), είναι συχνότερες και σοβαρότερες (η χορήγηση λ.χ. μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών ή αμινογλυκοσιδών σε ηλικιωμένους και παιδιά πρέπει να γίνεται με φειδώ και προσοχή) (Bryne, 1976; Hogerzeil, 1995).
- III. Να αποφεύγουν την άσκοπη πολυφαρμακία (όπως π.χ. η χορήγηση πολυβιταμινούχων σκευασμάτων, αγγειοδιασταλτικών ή άλλων φαρμάκων με αμφισβητούμενη αποτελεσματικότητα) (Hogerzeil, 1995).

Ο κατάλογος των συνταγογραφούμενων ιδιοσκευασμάτων (Λίστα φαρμάκων), το Εθνικό Συνταγολόγιο και οι οδηγίες συνταγογράφησης είναι τα τρία βασικά μέτρα του Υπουργείου Υγείας με στόχο την ορθολογική συνταγογράφηση, την ορθολογική θεραπεία των ασθενών και την αντιμετώπιση της πολυφαρμακίας. Βέβαια, το μέτρο αυτό του καταλόγου των συνταγογραφούμενων ιδιοσκευασμάτων έχει θεωρηθεί αρκετά αμφιλεγόμενο βάση των αποτελεσμάτων του ως προς την ορθολογική συνταγογράφηση

και στο παρελθόν έχει προταθεί η κατάργηση του μέτρου αυτού (Κουσουλάκου, 2006). Ακόμα δίδεται η δυνατότητα στο Γενικό Ιατρό να επιλέξει από την ίδια κατηγορία φαρμάκων, όμοια σκευάσματα, γεγονός που δεν επιτρέπεται σε αρκετές Ευρωπαϊκές χώρες, λόγω κανονισμού χρήσης του φθηνότερου σκευάσματος (Απολογισμός Υπουργείου Υγείας - Πρόνοιας, 2004). Τέλος, ένα ακόμα μέτρο προς την ορθολογική συνταγογράφηση αλλά παράλληλα και την μείωση της φαρμακευτική δαπάνης είναι η εισαγωγή της ηλεκτρονικής συνταγογράφησης, η οποία εφαρμόστηκε σταδιακά στα τα επίπεδα της υγειονομικής περίθαλψης με την εφαρμογή του νόμου Ν.3892/2010 (Υπουργείο Προστασίας του Πολίτη, 2010). Όμως, η ηλεκτρονική συνταγογράφηση πέρα από τη συλλογή και ανάλυση των φαρμακευτικών συνταγών είναι απαραίτητο να υιοθετήσει κατευθυντήριες οδηγίες και πρωτοκόλλα συνταγογράφησης, που θα έχουν συγκροτηθεί σύμφωνα με τα εθνικά και τα διεθνή πρότυπα ασφάλειας και κωδικοποίησης (Οικονόμου, 2012).

#### *1.4. Γνώση από την Ελληνική βιβλιογραφία*

Σύμφωνα με μία μελέτη που περιγράφει την κατακερματισμένη μορφή της παροχής υπηρεσιών από την ΠΦΥ (Σουλιώτης και Λιονής, 2003), οι συγγραφείς προτείνουν την ανασυγκρότηση της ΠΦΥ, με την υιοθέτηση ενός πλουραλιστικού μοντέλου στις υπηρεσίες υγείας που παρέχονται από την ΠΦΥ, που θα μπορούσε να οδηγήσει στην ενοποίηση σε οργανωτικό και οικονομικό επίπεδο το σύστημα ΠΦΥ προς όφελος της υγείας όλου του πληθυσμού της Ελλάδος (Σουλιώτης και Λιονής, 2003). Μία ακόμα, πρόσφατη μελέτη σε Κέντρα Υγείας και σε Περιφερειακά Ιατρεία της Κρήτης, αναφορικά με την πρακτική της υλοποίηση σε θεσμοθετικό αλλά και σε οργανωτικό επίπεδο, παρατήρησε ουσιαστικές δυσλειτουργίες στην οργάνωση και την παροχή υπηρεσιών υγείας στην ΠΦΥ (Μαρκάκη και συν., 2008). Επίσης, και η συγκεκριμένη μελέτη αναγνώρισε την αξία της αξιολόγηση των υπηρεσιών που παρέχονται στην ΠΦΥ, την προγραμματισμένη διοικητική άσκηση και τη χάραξη πολιτικής με τον καθορισμό αντικειμενικών στόχων, οι οποίοι θα μπορούσαν να βασίζονται στην Τεκμηριωμένης Φροντίδας Υγείας (ΤΦΥ) (Greenhalgh, 2010) και σε διεθνής κατευθυντήριες οδηγίες (WHO, 1993) στην παροχή των υπηρεσιών στην ΠΦΥ (Μαρκάκη και συν., 2008).

Αναφορικά με τη διερεύνηση των συνταγογραφικών προτύπων σε σχέση με την ηλικία και το φύλο, σε μία μελέτη που πραγματοποιήθηκε στο Κέντρο Υγείας Ανωγείων στην Κρήτη, βρέθηκε ότι η συνταγογραφία ήταν συχνότερη στους άντρες από ότι στις γυναίκες και αφορούσε κυρίως ηλικιωμένα άτομα με πολυνοσορρότητα. Ακόμα, οι

περισσότερες συνταγογράφησης αφορούσαν την επανάληψη παλαιότερης φαρμακευτικής συνταγής (Αντωνάκης και συν., 2001). Η μελέτη αυτή θα μπορούσε να αντιπροσωπευτική για τις περισσότερες αγροτικές περιοχές της Ελλάδας (Αντωνάκης και συν., 1997). Επιπλέον, η συγκεκριμένη μελέτη πρότεινε ήδη ουσιαστική συνεισφορά προς τη βελτίωση του έργου και των υπηρεσιών που προσφέρονται από τους Γενικούς Ιατρούς, θα μπορούσαν να λάβουν οι εκπαιδευτικές παρεμβάσεις και η έκδοση και υιοθέτηση κατευθυντήριων οδηγιών από τους Γενικούς Ιατρούς (Αντωνάκης και συν., 2001).

Στο Κέντρο Υγείας Ανωγείων, πραγματοποιήθηκαν ακόμα δύο μελέτες για τη συνταγογράφηση σχετικά με τα φάρμακα του καρδιαγγειακού, μυοσκελετικού και κεντρικού νευρικού συστήματος αλλά και για τη συνταγογράφηση των αντιμικροβιακών φαρμάκων (Αντωνάκης και συν., 2001; Αντωνάκης και συν., 2000). Στην πρώτη μελέτη παρατηρήθηκε ότι υπήρξαν πολλές περιπτώσεις λάθους συνταγογραφικών πρακτικών, πιθανώς εξαιτίας της έλλειψης κατευθυντήριων οδηγιών (Αντωνάκης και συν., 2001). Στην δεύτερη μελέτη παρατηρήθηκε ότι τα φάρμακα του κυκλοφορικού, των αρθροπαθειών, του κεντρικού νευρικού συστήματος και τα φάρμακα κατά των λοιμώξεων αποτελούσαν το μεγαλύτερο μέρος του όγκου της συνταγογραφίας στο ΚΥ και ότι η κατάχρηση των αντιμικροβιακών φαρμάκων φαίνεται να περιορίζεται (Αντωνάκης και συν., 2000).

Σύμφωνα με μία μελέτη που πραγματοποιήθηκε στην Ελλάδα το 1996, από στελέχη εταιριών και ξένους ερευνητές προέκυψαν κάποια ευρήματα σχετικά για το ποιες φαρμακολογικές, φαρμακοτεχνικές και άλλες παράμετροι επηρεάζουν τη συνταγογραφική συμπεριφορά (Kangis, 1996). Γενικότερα, αναγνωρίζονται βιοιατρικοί παράμετροι όπως: η αποτελεσματικότητα, οι παρενέργειες, η φαρμακοκινητική, προφίλ ασφαλείας και αλληλεπιδράσεις, η δοσολογία και ο τρόπος χορήγησης. Επιπλέον, άλλες παράμετροι είναι: η τιμή και κόστος θεραπείας, η επίδραση διακεκριμένων επιστημόνων καθώς και η πληροφόρηση που παρέχεται από την φαρμακευτική εταιρία είτε μέσω του διαδικτύου είτε μέσω υλικού διαφημιστικού. Η μελέτη αυτή υποδείκνυε ότι ο Έλληνας ιατρός επηρεάζεται στη συνταγογραφική του συμπεριφορά από τις βιοιατρικές παραμέτρους του σκευάσματος και σε λιγότερο βαθμό από τις υπόλοιπες παραμέτρους (Kangis, 1996).

Τέλος, θα ήταν σημαντικό να αναφέρουμε τα σχετικά ευρήματα των ερευνών, που σχετίζονται με την συνταγογράφηση στη Ελλάδα στα πλαίσια την υλοποίησης από το Ευρωπαϊκό Πρόγραμμα με τίτλο «OTC SOCIOMED - "Assessing The Over-The-Counter Medications In Primary Care And Translating The Theory Of Planned Behavior Into Interventions"» που υλοποιήθηκε από την Κλινική Κοινωνικής και Οικογενειακής Ιατρικής, του Πανεπιστημίου Κρήτης, κατά τα έτη 2009 έως 2012 (<http://www.otcsociomed.uoc.gr/joomla/>). Τα ευρήματα έδειξαν ότι στις Μεσογειακές

χώρες, όπως η Ελλάδα, στο επίπεδο της ΠΦΥ, η κοινωνική πίεση επηρεάζει την πρόθεση των γενικών ιατρών ως προς τη συνταγογράφηση των φάρμακων. Ακόμα, βρέθηκε ότι στην Ελλάδα, στο επίπεδο της ΠΦΥ, ότι το φύλο των ιατρών φάνηκε να επηρεάζει την πρόθεση για τη φαρμακευτική συνταγογράφηση, με τις γυναίκες ιατρούς να εμφανίζουν μεγαλύτερη πρόθεση να συνταγογραφήσουν χωρίς υψηλή τεκμηρίωση, σε σχέση με τους άντρες ιατρούς. Επιπλέον, στις Μεσογειακές χώρες βρέθηκε ότι η κατανάλωση των μη συνταγογραφούμενων φαρμακευτικών σκευασμάτων ήταν μεγαλύτερη σε σχέση με τις χώρες της Κεντρικής και της Βόρειας Ευρώπης (<http://www.otcsociomed.uoc.gr/joomla/>).

#### *1.4.1. Ερευνητικά ερωτήματα που απορρέουν από τη ανάγνωση της βιβλιογραφίας*

Τα ερευνητικά ερωτήματα που διατυπώθηκαν ήταν τα εξής:

- Υπάρχουν στη διεθνή βιβλιογραφία τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές που να αξιολογούν τις παρεμβάσεις που απευθύνονται στους Γενικούς Ιατρούς / Οικογενειακούς Ιατρούς ή φαρμακοποιούς στο πλαίσιο της ΠΦΥ, οι οποίες να είναι αποτελεσματικές ως προς την ορθολογική συνταγογράφηση; Ποιες είναι αυτές οι παρεμβάσεις;
- Υπάρχουν στη διεθνή βιβλιογραφία τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές που να αξιολογούν τις παρεμβάσεις που απευθύνονται στους ασθενείς στο πλαίσιο της ΠΦΥ, οι οποίες να στοχεύουν στη βελτίωση της χρήσης, κατάχρησης ή ακατάλληλης χρήσης των μη συνταγογραφούμενων φαρμακευτικών σκευασμάτων/ φαρμάκων (Over-the-counter drugs); Ποιες είναι αυτές οι παρεμβάσεις;
- Ποιες από τις παρεμβάσεις αυτές ήταν αποτελεσματικές και κατά πόσο οι παρεμβάσεις βοήθησαν στη μεταβολή/μεταστροφή της συνταγογραφικής πρακτικής από τους εκάστοτε συμμετέχοντες; Υπήρχαν παρεμβάσεις που να ήταν αποτελεσματικές στις χώρες της Νότιας Ευρώπης;
- Υπήρξαν μελέτες που ακολούθησαν παρόμοιες μεθοδολογικές παρεμβάσεις και οι οποίες να είχαν αντίστοιχα αποτελεσματική έκβαση, που θα μπορούσαν να αναπαραχθούν σε επόμενες μελέτες;

#### *1.5. Το Ευρωπαϊκό Πρόγραμμα «OTC SOCIOMED» του Έβδομου Προγράμματος Πλαισίου (FP7)*

Στο πλαίσιο αυτό, το Ευρωπαϊκό Πρόγραμμα με τίτλο «OTC SOCIOMED - “Assessing The Over-The-Counter Medications In Primary Care And Translating The Theory Of Planned Behavior Into Interventions”», το οποίο χρηματοδοτείται από το Έβδομο Πρόγραμμα Πλαίσιο (FP7) (Αριθμός έργου: 223654) αναπτύχθηκε με κύριο στόχο την εκτίμηση της έκτασης της λανθασμένης ή ακατάλληλης χρήσης των OTCs φαρμάκων σε χώρες της Νότιας Ευρώπης, όπως η Ελλάδα, η Τουρκία, η Μάλτα και η Κύπρος, προκειμένου να προσδιοριστούν οι κύριοι παράγοντες που επηρεάζουν τα πρότυπα συνταγογράφησης των ιατρών της Γενικής Ιατρικής / Οικογενειακών Ιατρών, και να εκτιμηθούν οι αντιλήψεις των ασθενών για την μη ορθολογική συνταγογράφηση και η κατάχρηση των φαρμάκων. Επιμέρους στόχοι του Ευρωπαϊκού αυτού προγράμματος είναι ο σχεδιασμός και η εφαρμογή ορισμένων πιλοτικών παρεμβάσεων. Οι πιλοτικές αυτές παρεμβάσεις θα έχουν ως στόχο να αξιολογήσουν αποτελεσματικότητα, με απώτερο στόχο την κατάδειξη δράσεων βάση επιστημονικής τεκμηρίωσης που αφορούν στην πρακτική και στη μελλοντική έρευνα στην ΠΦΥ, για τη μείωση της συχνότητας εμφάνισης των δυσάρεστων εξελίξεων που σχετίζονται με τα φάρμακα και τη μεγιστοποίηση της αποτελεσματικότητας των φαρμακευτικών ουσιών που παρέχονται στα πλαίσια της υγειονομικής περίθαλψης (<http://www.otcsociomed.uoc.gr>).

Υπό αυτή την οπτική, κατά τη διάρκεια της υλοποίησης του Ευρωπαϊκού Πρωτογράμματος και μελετώντας τα πρότυπα και τις κατευθυντήριες διεθνείς οδηγίες της συνταγογράφησης στα πλαίσια της υγειονομικής περίθαλψης, την ορθολογική και παράλληλα την μη ορθολογική χρήση των φαρμάκων καθώς και κατανάλωση των μη συνταγογραφούμενων φαρμακευτικών σκευασμάτων, η ομάδα έργου βρέθηκε αντιμέτωπη με το γεγονός, όπως προαναφέρθηκε, ότι η πρακτική της συνταγογραφίας και των παρεμβάσεων ως μέτρο βελτίωσης της συνταγογραφικής πρακτικής έχει ελάχιστα μελετηθεί στην Ελλάδα (Λιονής, 1992, Λιονής, 1998; World Health Organization, 2007).

Αυτή η έλλειψη, ανέδειξε μια νέα ανάγκη που δεν είχε περιληφθεί στο αρχικό πλαίσιο εφαρμογής του Ευρωπαϊκού Προγράμματος, εκείνη της συστηματικής ανασκόπησης της βιβλιογραφίας. Σε αυτό το πλαίσιο, δημιουργίας και σύνταξης της συστηματικής βιβλιογραφικής ανασκόπησης, εντάχθηκε αυτή η διπλωματική εργασία.

Η συστηματική αυτή ανασκόπηση εξετάζει και πραγματοποιεί κριτική αξιολόγηση της τρέχουσας βιβλιογραφίας σχετικά με μη ορθολογική συνταγογράφηση από Γενικούς Ιατρούς / Οικογενειακούς Ιατρούς ή φαρμακοποιούς για κατάδειξη δράσεων που αφορούν στην πρακτική και στη μελλοντική έρευνα στην ΠΦΥ. Επίσης, εξετάζει και πραγματοποιεί κριτική αξιολόγηση της τρέχουσας βιβλιογραφίας σχετικά με τη κατάχρηση ή την

ακατάλληλη χρήση των OTCs από τους ασθενείς. Συγκεκριμένα, στοχεύει να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα των παρεμβάσεων που στοχεύουν είτε στην ορθολογική συνταγογράφηση ή στην κατάλληλη χρήση των OTCs στη γενική ιατρική και την πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας (ΠΦΥ), προκειμένου να διαμορφωθούν νέες προτεραιότητες στις μελλοντικές ιατρικές και ερευνητικές πρακτικές.

### *1.6. Ο Σκοπός και οι αντικειμενικοί στόχοι της μελέτης*

Ο σκοπός αυτής της μελέτης ήταν να εξετάσει συστηματικά την τρέχουσα βιβλιογραφία σχετικά με τις παρεμβάσεις με στόχο την ορθολογική συνταγογράφηση που παρέχεται από Γενικούς Ιατρούς / Οικογενειακούς Ιατρούς ή φαρμακοποιούς καθώς και αυτές που στόχευαν στη βελτίωση της κατάχρησης ή ακατάλληλης χρήσης των μη συνταγραφούμενων φαρμακευτικών σκευασμάτων /φάρμακων (Over-the-counter drugs - OTCs) από τους ασθενείς.

Οι επιμέρους αντικειμενικοί στόχοι αυτής της συστηματικής ανασκόπησης ήταν:

1. Να εξετάσει σε ποιο βαθμό οι παρεμβάσεις οδηγούνταν από συγκεκριμένο θεωρητικό υπόβαθρο και ποιο ήταν αυτό;
2. Να συζητήσει το περιεχόμενο και τις μεθόδους που οι παρεμβάσεις χρησιμοποίησαν.
3. Να διερευνηθεί και να εξετάσει τα εμπόδια που αναφέρθηκαν στη διάρκεια εφαρμογής των παρεμβάσεων.

Οι επιμέρους στόχοι 2 και 3 αναμένεται να συμβάλλουν καθοριστικά στη διαμόρφωση του σχεδιασμού μιας πιλοτικής μελέτης σκοπιμότητας (Feasibility Study), η οποία αποτελεί εγγενές τμήμα του Ευρωπαϊκού Προγράμματος OTC SOCIOMED.

## 2. Ερευνητική Μεθοδολογία

### 2.1. Ορισμοί

Οι ορισμοί που χρησιμοποιήθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση, βασίστηκαν στους ήδη υιοθετημένους ορισμούς του Ευρωπαϊκού Προγράμματος «OTC SOCIOMED», οι οποίοι παρατίθενται στη συνέχεια.

- *Over-the-counter-drugs (OTCs)*

Over the Counter Drugs (OTCs) είναι «τα φάρμακα εκείνα, τα οποία μπορούν να αγοραστούν χωρίς τη συνταγή γιατρού και από ένα ευρύτερο φάσμα προμηθευτών πέρα από τους φαρμακοποιούς» (Martin et al., 1998; Culyer A, 2005).

- *Rational Prescribers*

Σχετικά με τον όρο “*rational prescribing*”, στη βιβλιογραφία υπάρχουν παραδείγματα του τι θεωρούμε *irrational prescribing* αλλά σαφής ορισμός δεν υπάρχει. Οι ερευνητές και συγγραφείς χρησιμοποιούν διαφορετικούς όρους για να αποδώσουν την έννοια του *rational prescribing*. Ορθολογική Συνταγογράφηση: «είναι η συνταγογράφηση η οποία λαμβάνει υπόψη την αποδοτικότητα, την ασφάλεια, την καταλληλότητα, και την οικονομία- όχι την φθηνή συνταγογράφηση» (McGavock, 1988).

- *Η μη ορθολογική συνταγογράφηση*

Στη συνέχεια περιγράφεται το φαινόμενο του “*irrational prescribing*” όπως ορίζεται από τον Hogerzeil H. (1995): «Η μη ορθολογική συνταγογράφηση είναι ένα παγκόσμιο πρόβλημα. Πολυάριθμες μελέτες, από τις ανεπτυγμένες και τις αναπτυσσόμενες χώρες, περιγράφει ένα μοντέλο που περιλαμβάνει την χρήση πολλαπλών φαρμάκων, τη χρήση φαρμάκων που δεν έχουν σχέση με τη διάγνωση ή τα αδικαιολόγητα ακριβά, τη ακατάλληλη χρήση των αντιβιοτικών και την παράλογη αυτοθεραπεία με τα φάρμακα που λαμβάνονται συχνά σε υποδοσολογία» (Hogerzeil, 1995).

- *Οι δείκτες ορθολογικής συνταγογράφησης σύμφωνα με τον ΠΟΥ (1993)*

Ο ΠΟΥ το 1993, στην προσπάθεια του να προωθήσει την ορθολογική χρήση φαρμάκων (*rational use of medicines*) καταλήγει στο συμπέρασμα ότι εξαρτάται από τη χρήση των φαρμάκων, τη διαθεσιμότητα τους και τη συνταγογράφηση τους. Καθορίζει λοιπόν μια σειρά από δείκτες για κάθε μια συμπεριφορά, η οποία θα βοηθήσει στον καθορισμό του *ορθολογικού (rational)*. Για την περίπτωση της συνταγογράφησης ο ΠΟΥ θέτει τους συγκεκριμένους δείκτες (World Health Organization, 1993).



Δείκτες Ορθολογικής συνταγογράφησης σύμφωνα με τον ΠΟΥ (1993):

- Μέσος όρος φαρμάκων ανά συνάντηση.
- Ποσοστό συνταγογραφημένων φαρμάκων σύμφωνα με το όνομα του γένους.
- Ποσοστό συναντήσεων με συνταγογραφημένο αντιβιοτικό.
- Ποσοστό συναντήσεων με συνταγογραφημένη ένεση.
- Ποσοστό συνταγογραφημένων φαρμάκων από απαραίτητη λίστα ή συνταγολόγιο φαρμάκων.

## 2.2. Τύπος της μελέτης

Η συστηματική ανασκόπηση είναι μία «κριτική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, η οποία σχετίζεται με ένα συγκεκριμένο θέμα και η οποία χρησιμοποιεί ένα σύνολο προκαθορισμένων κριτηρίων με σκοπό να ελαχιστοποιήσει το σφάλμα» (<http://www.dhe.med.u.org>). Ακολουθεί ένα πρωτόκολλο που καθορίζει τους βασικούς στόχους, έννοιες και τις μεθόδους εκ των προτέρων. Τα βήματα και οι αποφάσεις τεκμηριώνονται προσεκτικά, έτσι ώστε οι αναγνώστες να μπορούν να παρακολουθούν και να αξιολογούν τις μεθόδους των αναθεωρητών (Moher et al.,1999).

Οι συστηματικές ανασκοπήσεις μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να συνοψίσουν το μεγάλο όγκο των επιστημονικών μελετών της έρευνας και να δημιουργήσουν νέες ιδέες για την κοινωνική εργασία και κυρίως για την κοινωνική πολιτική και τη δημόσια υγεία (Littell et al., 2008). Επίσης, ενσωματώνει τη βασική έννοια της «Τεκμηριωμένης Φροντίδας Υγείας - ΤΦΥ» (Evidence based Health Care – EBHC), η οποία ορίζεται μέσα από «τη χρήση των μαθηματικών για εκτιμήσεις του κινδύνου οφέλους και βλάβης, που προέρχονται από υψηλής ποιότητας έρευνες σε δείγματα πληθυσμού, να ενημερώσει για τη κλινική διαδικασία λήψης αποφάσεων για τη διάγνωση, την έρευνα και τη διαχείριση του κάθε ασθενή» (Greenhalgh, 2010). Η ΤΦΥ αποσκοπεί στην αξιολόγηση της ισχύος των τεκμηριωμένων στοιχείων σχετικά με τους κινδύνους και τα οφέλη των θεραπειών, συμπεριλαμβανομένης της έλλειψής τους, καθώς και των διαγνωστικών κλινικών δοκιμών (Elstein, 2004). Επίσης, μέσω της ερευνητικής βιβλιογραφίας, χρησιμοποιεί τις αναφορές από την εμπειρία του πληθυσμού των ασθενών, για να καθοδηγήσει τη λήψη αποφάσεων στην πράξη. Η πρακτική αυτή της ΤΦΥ, έχει ως βασικό στόχο τη φροντίδα για κάθε ασθενή ξεχωριστά βάσει της εφαρμογής των τεκμηριωμένων αυτών στοιχείων (<http://www.cochrane.org>).

Η συστηματική ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας είναι η κατάλληλη ερευνητική μέθοδος για να αναδειχθούν οι παρεμβάσεις που αναζητεί η παρούσα μελέτη και να διαπιστωθεί κατά πόσο ήταν αποτελεσματικές.

### 2.3. Πηγές αναζήτησης πληροφορίας και στρατηγική αναζήτησης των δεδομένων

Η ηλεκτρονική αναζήτηση πραγματοποιήθηκε κατά τον Νοέμβριο και τον Δεκέμβριο του 2010. Η αναζήτηση και επιλογή άρθρων έγινε από ομάδα ερευνητών σε δύο διαφορετικές βάσεις δεδομένων: την PUBMED (<http://www.pubmed.com/>) και τη Cochrane Library (<http://www.cochrane.org/>) μεταξύ των ετών του 1978 μέχρι και το Δεκέμβριο του 2010, ενώ οι τίτλοι και οι περιλήψεις που ανακτήθηκαν, επιλέχθηκαν από δύο ομάδες ερευνητών, ανεξάρτητα. Τα άρθρα προς συμπερίληψη επανελέγχθηκαν από τρίτη ομάδα δύο ερευνητών (AA, BM και ΓΜ/ AX και ΓΤ/ΒΛ). Η εξαγωγή δεδομένων έγινε από δύο ομάδες ερευνητών (AA/BM και ΕΠ/ΔΒ), ανεξάρτητα, από τις επιλεγμένες μελέτες και χρησιμοποιώντας προσχεδιασμένο και σταθμισμένο πίνακα τεκμηρίων. Η αναζήτηση της συστηματικής ανασκόπησης πραγματοποιήθηκε κάνοντας παράλληλη χρήση με όρους MeSH (ή λέξεις-κλειδιά) και οι λέξεις κειμένου, οι οποίες ήταν: “improving, rational prescribing, prescription, drug prescription, over the counter medicines, non prescription medicines, primary health care, general practice, general medicine, pharmaceutical services, and family practice”. Οι αλγόριθμοι αναζήτησης και όροι από την αρχική αναζήτηση της συστηματικής ανασκόπησης παρουσιάζονται αναλυτικά στον **Πίνακα 1**. Η ηλεκτρονική αναζήτηση με χρήση των αλγορίθμων επαναλήφθηκε από δύο ανεξάρτητους ερευνητές κατά τον Μάρτιο του 2011 και ακόμα για μία φορά το Νοέμβριο του 2011 για διασταύρωση των δεδομένων. Ο τρόπος αναφοράς των επιλεγμένων δεδομένων της συστηματικής ανασκόπησης βασίστηκε στις κατευθυντήριες οδηγίες της PRISMA statement (<http://www.prisma-statement.org/>) (Moher et al., 2009).

### 2.4. Κριτήρια συμπερίληψης και αποκλεισμού μελετών

Τα κριτήρια εισαγωγής, τα οποία θα έπρεπε να πληρούσε μία μελέτη για μπορέσει να συμπεριληφθεί σε αυτή τη συστηματική ανασκόπηση θα έπρεπε να είναι:

- i. Τα άρθρα έπρεπε να είναι γραμμένα στην αγγλική γλώσσα.
- ii. Οι σχετικές ερευνητικές μελέτες θα έπρεπε να απευθύνονται σε τρεις ομάδες-στόχους:
  - 1) Γενικούς Ιατρούς / Οικογενειακούς Ιατρούς,
  - 2) Φαρμακοποιούς.
  - 3) Ασθενείς.
- iii. Οι ερευνητικές μελέτες έπρεπε να ήταν τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές, ή μη τυχαιοποιημένες παρεμβάσεις που υλοποιήθηκαν στα πλαίσια της πρωτοβάθμιας περίθαλψης (ανεξάρτητα από το αν απευθύνονταν σε

γενικούς ιατρούς (πτυχιούχους ή ασκούμενους) ή ιατρούς ΠΦΥ, ή φαρμακοποιούς ή ασθενείς).

- iv. Οι κλινικές δοκιμές να είχαν πρωτογενή και δευτερογενή αποτελέσματα όπου κρίθηκαν ότι αφορούν την ορθολογική ή μη ορθολογική χρήση των φαρμάκων και τη χρήση ή κατάχρηση των OTCs.

Δεν υπήρχαν περιορισμοί σχετικά με το φύλο και την ηλικία. Αποκλείστηκαν όλα τα άρθρα που έχουν γραφτεί σε άλλες γλώσσες εκτός από την αγγλική. Επίσης, εξαιρέθηκαν οι ποιοτικές ερευνητικές μελέτες, οι ποσοτικές ερευνητικές μελέτες με παρεμβάσεις που δεν έχουν ομάδα σύγκρισης και οι μη τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές.

### *2.5. Εξαγωγή και σύνθεση των δεδομένων*

Δύο ομάδες ερευνητών (ΑΑ/ΒΜ και ΕΠ/ΔΒ) επέλεξαν ανεξάρτητα τις μελέτες με βάση τον τίτλο και την περίληψη και απέκλεισαν εκείνες που ήταν μη επιλέξιμες. Η τρίτη ομάδα των ερευνητών (ΜΠ/ΑΣ) έλεγξαν τους τίτλους και τις περιλήψεις των επιλεγμένων μελετών. Στη συνέχεια, χρησιμοποιήθηκε μία προκαθορισμένη σταθμισμένη φόρμα εξαγωγής για την καταγραφή των επιλεγμένων δεδομένων. Οι πληροφορίες που προήλθαν από τις μελέτες που επιλέχθηκαν, καταγράφηκαν σε μια προκαθορισμένη σταθμισμένη βάση δεδομένων υπό τη μορφή λογιστικών φύλλων (Excel matrix).

Τα δεδομένα που επιλέχθηκαν σχετικά με την εξαγωγή και την αναφορά τους, περιελάμβαναν το πλαίσιο της μελέτης, τον πρώτο συγγραφέα, το έτος δημοσίευσης, τη χώρα, το περιοδικό, τον σχεδιασμό, το είδος μελέτης, τον πληθυσμό, το συνολικό μέγεθος δείγματος (όπως περιγράφονται στο κείμενο), την παρέμβαση (όπως περιγράφεται στο κείμενο), την ομάδα ελέγχου (όπως περιγράφεται στο κείμενο), και το ερευνητικό ερώτημα ή τα ερευνητικά ερωτήματα που πραγματεύονται οι μελέτες. Αναφορικά με την καταγραφή της μεθοδολογίας των συμπεριλαμβανόμενων μελετών, τα δεδομένα που επιλέχθηκαν για εξαγωγή αφορούσαν την κύρια έκβαση ή τις κύριες εκβάσεις, τις δευτερεύουσες εκβάσεις, την αναφορά τρόπου τυχαιοποίησης, την απόκρυψη ή μη του ενεργητικά τυχαίου καταμερισμού, την τυφλή ή μη τυφλή αποτίμηση της έκβασης και τον στατιστικό υπολογισμό δείγματος (δύναμη). Σχετικά με την καταγραφή των αποτελεσμάτων των συμπεριλαμβανόμενων μελετών, επιλέχθηκαν για εξαγωγή τα δεδομένα σχετικά με την περίοδο μετέπειτα παρακολούθησης (follow up - σε μήνες), το ποσοστό (%) απώλειας συμμετεχόντων από την ομάδα παρέμβαση και το ποσοστό (%) απώλειας συμμετεχόντων από την ομάδα ελέγχου. Τέλος για την καταγραφή της αξιοπιστίας και της εγκυρότητας των συμπεριλαμβανόμενων μελετών επιλέχθηκαν δεδομένα σχετικά με το αποτέλεσμα στην ομάδα παρέμβασης, το μέγεθος δείγματος του

σκέλους παρέμβασης και ελέγχου, το αποτέλεσμα στην ομάδα ελέγχου, την τιμή p και τυχόν περαιτέρω σχόλια. Οι πληροφορίες που επιλέχθηκαν για να καταγραφθούν στη βάση δεδομένων παρουσιάζονται και αναλυτικά στον **Πίνακα 2**.

Οι διαφωνίες μεταξύ των αξιολογητών επιλύθηκαν μέσω της συζήτησης και την επίτευξη της συναίνεσης. Η ομαδοποίηση και περιγραφή των δεδομένων έγινε με βάση τα χαρακτηριστικά που θεωρήθηκαν περισσότερο σχετικά για τα ερευνητικά ερωτήματα της παρούσας μελέτης.

#### *2.6. Αξιολόγηση της μεθοδολογικής ποιότητας*

Έχοντας ως στόχο να αναφερθεί η ποιότητα των ελεγχόμενων τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών, συμπεριλήφθησαν στην καταγραφή των δεδομένων, αναθεωρημένα στοιχεία από την “CONSORT Statement for reporting randomized trials”. Χρησιμοποιήθηκε μια σταθμισμένη φόρμα εξαγωγής δεδομένων σύμφωνα με την “CONSORT Statement for reporting randomized trials” (<http://www.consort-statement.org>) (Altman et al., 2001). Για την αναφορά της ποιότητας των ομαδοποιημένων ελεγχόμενων τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών χρησιμοποιήθηκε η “CONSORT Statement: extension to cluster randomised trials” που εφαρμόστηκε στη φόρμα εξαγωγής δεδομένων (Campbell et al., 2004).

Για την αναφορά της ποιότητας των ελεγχόμενων τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών προσδιορίστηκε και πραγματοποιήθηκε μελέτες έχοντας αξιολογήσει το πλήρες κείμενο των μελετών αυτών. Κατά την διαδικασία της σύνθεσης της συστηματικής ανασκόπησης δημιουργήθηκαν αρκετά κριτήρια αξιολόγησης ποιότητας, όπως για παράδειγμα, όσον αφορά στη δυνατότητα γενίκευσης και εξωτερικής εγκυρότητας, καθώς και για την ποιότητα της παρέμβασης και την ποιότητα μεθοδολογίας (<http://www.cochrane.org/about-us/evidence-based-health-care>).

### 3. Αποτελέσματα

#### 3.1. Επιλογή των μελετών

Η στρατηγική αναζήτησης απέδωσε 759 βιβλιογραφικές παραπομπές, εκ των οποίων 115 ανακτηθήκαν σε πλήρες κείμενο βάσει του τίτλου και της περίληψης. Από τις 115 μελέτες αποκλειστήκαν οι 92. Οι λόγοι για τους οποίους αποκλείστηκαν ήταν: η μελέτη δεν είχε ομάδα ελέγχου (n=9), η μελέτη δήλωνε ξεκάθαρα στον σχεδιασμό της μεθοδολογίας της, ότι ήταν ποιοτική μελέτη (n=43), η κλινική δοκιμή δεν εφαρμοζόταν στο πλαίσιο της Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας (n=3), η μελέτη δεν μπορούσε να συσχετιστεί με τους δεδομένους ορισμούς (n=27), 10 από τα ανακτηθέντα άρθρα εμφανίστηκαν δύο φορές (μεταξύ των βάσεων δεδομένων της PubMed και της Cochrane Library). Ως εκ τούτου, ο τελικός αριθμός των επιλεγμένων μελετών ήταν είκοσι τρεις (Goldstein et al., 2005; Shrestha et al., 2006; Fretheim et al., 2006; Watson et al., 2001; Taylor et al., 2003; Søndergaard et al., 2003; Bennett et al., 2003; Esmaily et al., 2010; Lawton et al., 2009; Little et al., 2006; Akici et al., 2004; Lundborg et al., 1999; Anderson et al., 1996; Angunawela et al., 1991; Puga et al., 2009; De Santis et al., 1994; Watson et al., 2002; Gehlbach et al., 1984; Hagström et al., 2004; O'Connell et al., 1999; Braybrook et al., 2000; Senn et al., 2004; Elley et al., 2003), εκ των οποίων οι δεκατέσσερις ήταν σε πλήρες κείμενο και ανακτήθηκαν από την βάση δεδομένων PubMed και οι εννέα σε πλήρες κείμενο, οι οποίες ανακτήθηκαν από τη βάση δεδομένων Cochrane Library (**Σχεδιάγραμμα 1**).

#### 3.2. Περιγραφικά χαρακτηριστικά των επιλεγμένων μελετών

Η διάμεσος της χρονολογίας έκδοσης ήταν το έτος 2003 (min = 1984, max 2010) και το ενδοτεταρτημοριακό εύρος ήταν 7 έτη (IQR: 2006-1999=7). Έντεκα (47,8%) από τις είκοσι τρεις μελέτες διεξήχθησαν σε ευρωπαϊκές χώρες εκ των οποίων πέντε (21,7%) στο Ηνωμένο Βασίλειο, τέσσερις (17,4%) σε Σκανδιναβικές χώρες, μία (4,3%) στην Ελβετία και μία (4,3%) στην Τουρκία. Πέντε από τις μελέτες διεξήχθησαν στην Ωκεανία (21,7%), τρεις στις ΗΠΑ (13,0%) και μία στον Καναδά (4,3%), δύο στην Ασία (8,7%) και μία δοκιμαστική στην Σρι Λάνκα (4,3%), όπως απεικονίζεται στον **Πίνακα 2**.

Όλες οι υπό εξέταση μελέτες ήταν τυχαιοποιημένες (100%). Δεκαοκτώ από τις είκοσι τρεις μελέτες (78,3%) χρησιμοποίησαν το άτομο (Γενικό Ιατρό / Οικογενειακό Ιατρό ή άλλον πάροχο συνταγογράφησης ή ασθενή) ως μονάδα τυχαιοποίησης τους. Πέντε μελέτες (21,7%) ήταν ομαδοποιημένες τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές (Cluster Randomized control trials / RCT's). Συγκεκριμένα, μια μελέτη χρησιμοποίησε ως μονάδα της τυχαιοποίησης τις κλινικές Πρωτοβάθμιας Φροντίδας, το μέγεθος των ομάδων ήταν 36

κλινικές ΠΦΥ, με συνολικό μέγεθος δείγματος τους 42 επαγγελματίες υγείας (Goldstein et al., 2005). Μια μελέτη χρησιμοποίησε ως μονάδα της τυχαιοποίησης τις θέσεις εργασίας στον τομέα της υγείας, το μέγεθος των ομάδων ήταν 7 θέσεις στον τομέα της υγείας και 33 θέσεις στον τομέα των παραϊατρικών επαγγελμάτων και το συνολικό μέγεθος του δείγματος ήταν 40 ιατρεία (Shrestha et al., 2006). Μια μελέτη χρησιμοποίησε ως μονάδα της τυχαιοποίησης τα γενικά ιατρεία, το μέγεθος των ομάδων 21 γενικά ιατρεία και το συνολικό μέγεθος του δείγματος ήταν 20 ιατροί (Watson et al., 2001). Μια ακόμη, μελέτη χρησιμοποίησε ως μονάδα της τυχαιοποίησης τις πόλεις και το μέγεθος των ομάδων ήταν 6 πόλεις (3 στο Βόρειο Ιράν και 3 στο Νότιο Ιράν), με συνολικό μέγεθος δείγματος 159 γενικούς ιατρούς (Esmaily et al., 2010) και τέλος, μία ακόμη μελέτη χρησιμοποίησε ως μονάδα της τυχαιοποίησης τα ιατρεία, το μέγεθος των ομάδων ήταν 42 αστικά και αγροτικά ιατρεία και το συνολικό μέγεθος του δείγματος ήταν 901 ασθενείς (Elley et al., 2006). Η μέση διάρκεια παρακολούθησης για τα είκοσι τρεις μελέτες ήταν 6 μήνες και το ενδοτεταρτημοριακό εύρος ήταν 8,5 μήνες (IQR:  $|12|-|3,5| = 8,5$ ).

Δεκαέξι μελέτες (69.6%) δεν ανέφεραν την τυφλοποίηση στην μεθοδολογία τους. Ωστόσο, επτά από τις μελέτες (30.4%) παρείχαν πληροφορίες που περιλάμβαναν στην μεθοδολογία τους, την μέθοδο της τυφλοποίησης. Πιο συγκεκριμένα, στη μελέτη των Puga et al., (2009) τυφλοποιήθηκαν τα ιατρεία (Puga et al., 2009). Στη μελέτη των Lawton et al., (2008) τυφλοποιήθηκαν οι νοσοκόμες που αξιολογούσαν τους συμμετέχοντες κατά τον πρώτο και τον δεύτερο χρόνο της μετέπειτα περιόδου παρακολούθησης (Lawton et al., 2008). Στη μελέτη των Fretheim et al., (2006) οι ερευνητές που αξιολόγησαν την έκβαση των αποτελεσμάτων και πραγματοποίησαν την ανάλυση, τυφλοποιήθηκαν ως προς τα γενικά ιατρεία που συμμετείχαν στη μελέτη (Fretheim et al., 2006). Στη μελέτη των Goldstein et al., (2005) τυφλοποιήθηκαν οι ομάδες παρέμβασης, οι οποίες αποτελούνταν από γενικούς ιατρούς και νοσοκόμες (Goldstein et al., 2005). Στις μελέτη των Hagström et al., (2004) και των Elley et al., (2006) τυφλοποιήθηκε ο πληθυσμός των ασθενείς (Hagström et al., 2004; Elley et al., 2006). Η μελέτη των Akici et al., (2003) χρησιμοποίησε μεθόδους τυφλοποίησης και τους συμμετέχοντες γενικούς ιατρούς αλλά και τους ασθενείς (Akici et al., 2003).

Αναφορικά με τις μεταβολές των συμπεριλαμβανόμενων κοορτών, όπως η καταγραφή της περιόδου της μετέπειτα παρακολούθησης (follow up), του ποσοστού (%) απώλειας συμμετεχόντων από την ομάδα παρέμβασης και την ομάδα ελέγχου, εξαιρέσεις και τις παραιτήσεις συμμετεχόντων και το ποσοστό "lost-to-follow-up" μετά την έναρξη της παρέμβασης, μονό οι δέκα μελέτες (43.5%) ανέφεραν μεταβολές αυτές (Fretheim et al., 2006; Taylor et al., 2003; Bennett et al., 2003; Esmaily et al., 2010; Lawton et al., 2009; De

Santis et al., 1994; Gehlbach et al., 1984; Braybrook et al., 2000; Senn et al., 2004; Elley et al., 2003). Επιπλέον, υπήρξαν πέντε μελέτες (21,7%) που ανέφεραν απώλειας των συμμετεχόντων από το αρχικό δείγμα, μεγαλύτερο από 20% κατά την περίοδο της μετέπειτα παρακολούθησης. Πιο συγκεκριμένα, η μελέτη των Esmaily et al., (2010) ανέφερε ποσοστό απώλειας 24% στην ομάδα ελέγχου κατά την περίοδο της μετέπειτα παρακολούθησης (Esmaily et al., 2010). Η μελέτη των Bennett et al., (2003) ανέφερε συνολικό ποσοστό απώλειας στο 29,6% τόσο στην ομάδα παρέμβασης, όσο και στην ομάδα ελέγχου κατά τη μετέπειτα περίοδο παρακολούθησης (Bennett et al., 2003). Στη μελέτη των De Santis et al., (1994) οι συγγραφείς ανέφεραν ότι στην ομάδα ελέγχου το ποσοστό απώλειας ήταν 23% (De Santis et al., 1994). Η μελέτη των Braybrook et al., (2000) ανέφερε ποσοστό απώλειας 40% στην ομάδα παρέμβασης και 47% στην ομάδα ελέγχου κατά τη μετέπειτα περίοδο παρακολούθησης (Braybrook et al., 2000). Στη μελέτη των Gehlbach et al., (1984) οι συγγραφείς ανέφεραν ότι το συνολικό ποσοστό απώλειας της παρακολούθησης στις ομάδες παρέμβασης αλλά και ελέγχου ήταν 29,54% (Gehlbach et al., 1984).

Σε όλες τις περιπτώσεις κατά την διεξαγωγή της μελέτης, οι αρχικές διαφωνίες επιλύθηκαν μέσα από συζήτηση και επιτεύχθηκε η συμφωνία μεταξύ της ομάδας των ερευνητών.

### *3.3. Περιγραφή των συμπεριλαμβανόμενων παρεμβάσεων*

Είκοσι μία από τις μελέτες περιλάμβαναν ως μέρος της παρέμβασης:

- εκπαιδευτική προσέγγιση στην ορθολογική συνταγογράφηση με χρήση κατευθυντήριων οδηγιών μέσω διαφόρων υλικών (Goldstein et al., 2005; Shrestha et al., 2006; Fretheim et al., 2006; Watson et al., 2001; Taylor et al., 2003; Søndergaard et al., 2003)
- πληροφορίες μέσω ηλεκτρονικών υπολογιστών και χρονοδιαγράμματα (Bennett et al., 2003)
- συνέδρια, σεμινάρια, διαλέξεις ή εργαστήρια (Esmaily et al., 2010; Lawton et al., 2008; Little et al., 2006; Akici et al., 2003; Lundborg et al., 1999; Anderson et al., 1996; Angunawela et al., 1991)
- προσέγγισης μέσω εκπαιδευτικών επισκέψεων (Enriquez-Puga et al., 2009; De Santis et al., 1996; Watson et al., 2002)
- ηλεκτρονική ανατροφοδότηση πληροφορίας από τους ασθενείς (Gehlbach et al., 1984)

- υπενθυμίσεις (Hagström et al., 2004)
- γραφικές απεικονίσεις displays (O' Connell et al., 1999)
- χρήση της γνώμης ασθενών και της γνώμης ενός συμβούλου-εκπαιδευτικού (Braybrook, et al, 2000)
- ερωτηματολόγιο μέσω αλληλογραφίας (Senn et al., 2004)
- προφορικές και γραπτές συμβουλές από τους γιατρούς (Elley et al., 2003)
- καθυστερημένη χρήση των φαρμακευτικών συνταγών από τους ασθενείς με βάση την προσωπική τους εκτίμηση (Little et al., 2006)

Όλες τις επεμβάσεις που επελέγησαν στις μελέτες που περιλαμβάνονται απεικονίζονται στον **Πίνακα 4**.

#### *3.4. Η αποτελεσματικότητα των παρεμβάσεων σύμφωνα με τους συγγραφείς των μελετών*

Δέκα από τις μελέτες (43.5%) που συμπεριλήφθησαν στην ανασκόπηση, φάνηκε να έχουν σημαντικά αποτελέσματα ως προς τη βελτίωση των προτύπων της συνταγογράφησης που εφαρμόστηκαν στις ομάδες παρέμβασης στα πλαίσια της γενικής ιατρικής και στην ΠΦΥ (Goldstein et al., 2005; Shrestha et al., 2006; Fretheim et al., 2006; Esmaily et al., 2010; Lawton et al., 2009; De Santis et al., 1994; Gehlbach et al., 1984; Braybrook et al., 2000; Senn et al., 2004; Hagström et al., 2004)

Πιο συγκεκριμένα, στη μελέτη των Goldstein et al., (2005), εφαρμόστηκε τυφλοποίησης, ομαδοποίηση και έγινε αναφορά του τρόπου τυχαιοποίησης, όπως προαναφέρθηκε παραπάνω, χωρίς να δηλώνεται από τους συγγραφείς ο τρόπος του ενεργητικά τυχαίου καταμερισμού, το ποσοστό απόσυρσης στις ομάδες τις παρέμβασης και ελέγχου, του στατιστικού υπολογισμού δείγματος, και παρόλο που αναφέρουν τιμές  $p$  στις μετρήσεις των εκβάσεων (10.9% vs 3.8%,  $t = 2.796$ ,  $P = .008$ ), δε δηλώνεται ξεκάθαρα η τιμή  $p$  ως προς την κύρια έκβαση, που αφορούσε την αύξηση του έλεγχου της πίεσης του αίματος σε κάθε ομάδα μελέτης (Goldstein et al., 2005). Στη μελέτη των Shrestha et al., (2006) αναφέρουν μόνο τη βελτίωση στην ομάδα παρέμβασης ως προς την αύξηση της συνταγογράφησης των γενόσημων, και της αύξησης συνταγογράφησης των βασικών φαρμάκων με τις τιμές  $p$ -values  $p < 0.05$  και  $p < 0.01$  αντίστοιχα, χωρίς να γίνεται ξεκάθαρη αναφορά στα περισσότερα κριτήρια ποιότητας, όπως την τις δευτερεύουσες εκβάσεις, την αναφορά τρόπου τυχαιοποίησης, την απόκρυψη ή μη του ενεργητικά τυχαίου καταμερισμού, την τυφλοποίησης και τον στατιστικό υπολογισμό δείγματος (δύναμη) (Shrestha et al., 2006). Αναφορικά με την μελέτη των Fretheim et al., (2006), οι συγγραφείς



ανάφεραν τα περισσότερα από τα κριτήρια ποιότητας, δηλαδή την κύρια και τις δευτερεύουσες εκβάσεις, τον τρόπο τυχαιοποίησης, τυφλοποίησης, ομαδοποίησης και του ενεργητικά τυχαίου καταμερισμού, τον στατιστικό υπολογισμό της ισχύς του δείγματος, το ποσοστό απόσυρσης στις ομάδες της παρέμβασης και ελέγχου, καθώς και τη μεταβολή στην ομάδα παρέμβασης που ήταν στατιστικά σημαντική με το RR (relative risk) 1.94 και με διάστημα εμπιστοσύνης 95% [(CI)= 1.49-2.49] ως προς τη συνταγογράφηση των θειαζίδων (Fretheim et al., 2006). Στη μελέτη των Hagström et al., (2004) οι συγγραφείς δήλωσαν την κύρια και τις δευτερεύουσες εκβάσεις, την παρέμβαση, τον τρόπο τυφλοποίησης και τη μεταβολή στην ομάδα παρέμβασης που ήταν στατιστικά σημαντική με  $p=0.0003$  ως προς το ότι οι γυναίκες χρησιμοποίησαν συνταγές των φαρμάκων σε μεγαλύτερο βαθμό από τους άνδρες της ομάδας παρέμβασης και στατιστικά σημαντική μεταβολή ως προς τη δευτερεύουσα έκβαση με  $p=0.001$ , δηλαδή οι γυναίκες φάνηκαν να επηρεάζονται περισσότερο από τους άνδρες στην τηλεφωνική επικοινωνία που είχαν ως μέσω εφαρμογής της παρέμβασης (Hagström et al., 2004). Στη μελέτη των Esmaily et al., (2010) οι συγγραφείς δήλωσαν την κύρια και τις δευτερεύουσες εκβάσεις, τον τρόπο τυχαιοποίησης ομαδοποίησης και του ενεργητικά τυχαίου καταμερισμού, τον στατιστικό υπολογισμό της ισχύς του δείγματος, το χρόνο της μετέπειτα παρακολούθησης, το ποσοστό απώλειας κατά την περίοδο της μετέπειτα παρακολούθησης και το επίπεδο σημαντικότητας με  $P<0.001$  95% [(CI)= -0.42, 0.07] (Esmaily et al., 2010). Στη μελέτη των Lawton et al., (2009) ανέφεραν όλα τα κριτήρια ποιότητας που είχαν καθοριστεί στη σταθμισμένη φόρμα εξαγωγής δεδομένων με στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα ως προς την κύρια έκβαση στην ομάδα παρέμβασης με  $P=0.01$ , στατιστικά σημαντικά μεταβολή στο ερωτηματολόγιο «SF-36» και «Mental Health» με  $P=0.03$  και  $P<0.05$  αντιστοίχως και την ισχύς (Power) καθορισμένη στο 80% (Lawton et al., 2009). Επίσης, στη μελέτη των De Santis et al., (1994) αναφέρθηκαν η κύρια έκβαση, τον στατιστικό υπολογισμό της ισχύς του δείγματος, το χρόνο της μετέπειτα παρακολούθησης, το ποσοστό απώλειας κατά την περίοδο της μετέπειτα παρακολούθησης και το επίπεδο σημαντικότητας καθώς και μεταβολή στην ομάδα παρέμβασης από το ποσοστό 60.5% στο 87.7% μετά την εφαρμογή της παρέμβασης, σχετικά με την υιοθέτηση των κατευθυντήριων οδηγιών για τη συνταγογράφηση (De Santis et al., 1994). Οι συγγραφείς Gehlbach et al., (1984) δήλωσαν στη μελέτη που πραγματοποίησαν, την κύρια έκβαση, τον τρόπο τυχαιοποίησης, το χρόνο της μετέπειτα παρακολούθησης, το ποσοστό απώλειας κατά την περίοδο της μετέπειτα παρακολούθησης και το ποσοστό της μεταβολής στην ομάδα παρέμβασης μετά της εφαρμογής της αναφορικά με τη αύξηση της συνταγογράφησης των γεννοσήμων από 21% στο 58% (Gehlbach et al., 1984). Στη μελέτη

των Braybrook et al., (2000) οι συγγραφείς δήλωσαν την κύρια έκβαση, τον τρόπο τυχαιοποίησης, το χρόνο της μετέπειτα παρακολούθησης, το ποσοστό απώλειας κατά την περίοδο της μετέπειτα παρακολούθησης και το επίπεδο σημαντικότητας στο  $P < 0.05$ . Η ομάδα παρέμβασης μετά της εφαρμογής της σημείωσαν μεταβολή στη αύξηση της συνταγογράφηση των γεννοσήμων, σε ποσοστό 7%. Η μελέτη των Senn et al., (2004) αναφέρει την κύρια και τις δευτερεύουσες εκβάσεις, τον τρόπο τυχαιοποίησης, του ενεργητικά τυχαίου καταμερισμού και τον στατιστικό υπολογισμό της ισχύς του δείγματος, το ποσοστό απόσυρσης στην ομάδα παρέμβασης, τον χρόνο της μετέπειτα παρακολούθησης καθώς και τη μεταβολή στην τροποποίηση της θεραπείας των αντιβιοτικών στην ομάδα παρέμβασης που ήταν στατιστικά σημαντική με  $P = 0.06$  και 95% (CI=0.99-1.67) (Senn et al., 2004).

Ωστόσο, σε δώδεκα μελέτες (52.4%) φάνηκε ότι δεν υπήρχε καμιά μεταβολή ή κάποια στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση προς τη βελτίωση των προτύπων της συνταγογράφησης μεταξύ της ομάδας παρέμβασης και της ομάδας έλεγχου και δεν σημείωσαν καμιά αλλαγή στον αξιολογούμενο πληθυσμό (Elley et al., 2003; Watson et al., 2001; Søndergaard et al., 2003; Little et al., 2006; Akici et al., 2004; Lundborg et al., 1999; Bennett et al., 2003; Anderson et al., 1996; Angunawela et al., 1991; Puga et al., 2009; Watson et al., 2002; O'Connell et al., 1999).

Όλες σχεδόν οι μελέτες (95,7%), χρησιμοποίησαν είτε τη συνήθη φροντίδα είτε κανενός είδος παρέμβαση στην ομάδα έλεγχου / ομάδα αναφοράς. Τέλος, ως προς τον τύπο της παρέμβασης, μονό μία μελέτη, έκανε χρήση δύο παράλληλων παρεμβάσεις που λειτούργησαν και ως παράλληλες ομάδες ελέγχου αντιστοίχως (Lundborg et al., 1999).

Στις περισσότερες μελέτες (91.6%) έγινε εξέταση της αποτελεσματικότητας της παρέμβασης ως προς την κατεύθυνση της βελτίωσης των πρότυπων της συνταγογράφησης στο πλαίσιο της γενικής ιατρικής και της ΠΦΥ (Goldstein et al., 2005; Shrestha et al., 2006; Fretheim et al., 2006; Bennett et al., 2003; Esmaily et al., 2010; Lawton et al., 2009; De Santis et al., 1994; Gehlbach et al., 1984; Braybrook et al., 2000; Senn et al., 2004; Watson et al., 2001; Søndergaard et al., 2003; Little et al., 2006; Akici et al., 2004; Lundborg et al., 1999; Anderson et al., 1996; Angunawela et al., 1991; Puga et al., 2009; Watson et al., 2002; Hagström et al., 2004; O'Connell et al., 1999).

Πέρα από τα παραπάνω, δύο μελέτες (8,4%) εξέτασαν τη χρήση και την κατανάλωση των OTC φαρμάκων μέσω εκπαιδευτικών παρεμβάσεων με κατευθυντήριες οδηγίες και με ανατροφοδότηση πληροφοριών (Taylor et al., 2003; Elley et al., 2003). Η πρώτη από αυτές, είχε ως στόχο να βελτιώσει την καταλληλότητα της παροχής και της κατανάλωσης των OTC φαρμάκων, με εκπαιδευτικές δραστηριότητες και τακτική

επαγγελματική εκπαίδευση βάση κατευθυντήριων οδηγιών. Η δεύτερη μελέτη αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα της παροχής πληροφοριών ανατροφοδότησης από ασθενείς (Elley et al., 2003). Από τις δύο αυτές μελέτες, μόνο η πρώτη φάνηκε να είναι αποτελεσματική ως προς τον αρχικό στόχο της παρέμβασης με την αύξηση του ποσοστού ανταπόκρισης των ασθενών στο 15% ( $P < 0.0001$ ), έπειτα από την εκπαίδευση των κατευθυντήριων οδηγιών σχετικά με την κατανάλωση OTC φαρμάκων για την υπέρταση, το διαβήτη, τη δυσλιπιδαιμία και αντιπηκτική θεραπεία (Taylor et al., 2003).

## 4. Συζήτηση

### 4.1. Κύρια ευρήματα της συστηματικής ανασκόπησης

Βασική διαπίστωση αυτής της ανασκόπησης από τις είκοσι τρεις συμπεριληφθείσες μελέτες, ήταν η ετερογένεια του περιεχόμενου και της μεθοδολογίας των παρεμβάσεων που χρησιμοποιήθηκαν στις μελέτες αυτές. Μόνο δύο από τις μελέτες διερεύνησαν την χρήση, την κατάχρηση ή μη ορθολογική χρήση των OTCs φαρμάκων από τους ασθενείς (Taylor et al., 2003; Elley et al., 2003) ενώ υπογράμμισαν το γεγονός ότι η υλοποίηση παρεμβάσεων που σχετίζονται με τον τομέα των OTCs φαρμάκων εξακολουθεί να παραμένει ένα παραμελημένο αντικείμενο έρευνας στη γενική ιατρική / οικογενειακή ιατρική. Επιπλέον, οι περισσότερες από τις συμπεριληφθείσες μελέτες, αξιολόγησαν την αποτελεσματικότητα των παρεμβάσεων ως προς την βελτίωση των συνταγογραφικών πρότυπων στη γενική ιατρική και στην ΠΦΥ (Goldstein et al., 2005; Shrestha et al., 2006; Fretheim et al., 2006; Bennett et al., 2003; Esmaily et al., 2010; Lawton et al., 2009; De Santis et al., 1994; Gehlbach et al., 1984; Braybrook et al., 2000; Senn et al., 2004; Watson et al., 2001; Søndergaard et al., 2003; Little et al., 2006; Akici et al., 2004; Lundborg et al., 1999; Anderson et al., 1996; Angunawela et al., 1991; Puga et al., 2009; Watson et al., 2002; Hagström et al., 2004; O'Connell et al., 1999).

Οι παρεμβάσεις που συνδύαζαν δραστηριότητες σχετικές με την κατάρτιση και πληροφόρηση των Γενικών Ιατρών ή άλλων επαγγελματιών υγείας, οι οποίοι παρείχαν συνταγογράφηση σε ασθενείς, διαπιστώθηκε ότι ήταν σημαντικά αποτελεσματικές ως προς στη βελτίωση της μη ορθολογικής στάση και τάσης στη συνταγογράφηση της γενική ιατρική και της ΠΦΥ (Goldstein et al., 2005; Shrestha et al., 2006; Fretheim et al., 2006; Esmaily et al., 2010; Lawton et al., 2009; De Santis et al., 1994; Gehlbach et al., 1984; Braybrook et al., 2000; Senn et al., 2004).

Μόνο τρεις μελέτες (Puga et al., 2009; Shrestha et al., 2006; Watson et al., 2002) ανέφεραν τη χρήση συγκεκριμένου θεωρητικού υπόβαθρου στην υλοποίηση των παρεμβάσεων, οι οποίες βασίστηκαν στην εφαρμογή εκπαιδευτικών προγραμμάτων. Πιο συγκεκριμένα, η μελέτη των Puga et al., (2009) χρησιμοποίησε την εκπαίδευση στις «*ακαδημαϊκές αρχές περιγραφής*» στην ομάδα παρέμβασης, που εφαρμόστηκε σε γενικά ιατρεία (Puga et al., 2009). Η μελέτη των Shrestha et al., (2006), χρησιμοποίησε το θεωρητικό υπόβαθρο της εκπαιδευτικής παρέμβασης μέσω κατευθυντήριων οδηγιών, οι οποίες βασίστηκαν στην «*Πρακτική Προσέγγιση για την υγεία των πνευμόνων - PAL Guidelines*» σε επαγγελματίες υγείας με δικαίωμα για συνταγογραφία (Shrestha et al., 2006). Η μελέτη των Watson et al., (2002) εφάρμοσε στο θεωρητικό υπόβαθρο της

εκπαιδευτικής παρέμβασης προς τους φαρμακοποιούς βάσει την προσέγγιση «*IDEALS*» (Watson et al., 2002). Από την παραπάνω τρεις μελέτες, μόνο η μελέτη των Shrestha et al., (2006), φάνηκε να είναι αποτελεσματική ως προς την κύρια έκβαση της έπειτα από την εφαρμογή της παρέμβασης (Shrestha et al., 2006).

Αντίθετα, οι παρεμβάσεις των μελετών, οι οποίες εφάρμοσαν κατευθυντήριες οδηγίες βασιζόμενες στη θεραπεία και στην ανατροφοδότηση πληροφοριών από τους γιατρούς / άλλους επαγγελματίες υγείας που παρείχαν συνταγογράφηση, καθώς και σε πληροφορίες που συγκεντρώθηκαν από τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία, δεν αποκάλυψε καμία σημαντική αλλαγή ως προς τη ορθολογική συμπεριφορά και τις τάσεις στη συνταγογράφηση (Søndergaard et al., 2003; Little et al., 2006; Lundborg et al., 1999; Angunawela et al., 1991; Puga et al., 2009; Watson et al., 2001; Watson et al., 2002; O'Connell et al., 1999). Μία πιθανή αιτιολογία, η οποία θα μπορούσε εν μέρει να εξηγήσει την αποτυχία των εν λόγω παρεμβάσεων είναι οι διαφορετικές νομοθετικές ρυθμίσεις κάθε χώρας, η υιοθέτηση διαφορετικών κατευθυντήριων οδηγιών από τις χώρες, καθώς και το μάρκετινγκ και η διανομή των φαρμάκων μεταξύ των διαφόρων χωρών (Lawton et al., 2009; Balogun et al., 2005; World Health Organization, 1994a).

Επιπλέον, τα τοπικά νομοθετικά και κοινωνικά πλαίσια κάθε χώρας, όπως και τα έθιμα και κοινωνικές νόρμες, ενδέχεται να επιφέρουν περαιτέρω αλλαγές και διαφοροποιήσεις στη συνταγογράφηση / τροφοδότης ή και στην κατανάλωση των φαρμάκων. Η χρήση μόνο των ερωτηματολογίων, οι ηλεκτρονικές υπενθυμίσεις μέσω υπολογιστή, οι τηλεφωνικές συνομιλίες, οι γραφικές απεικονίσεις και τα διαγράμματα σε εν ενεργεία παρεμβάσεις φάνηκε να ήταν αποτελεσματικές μόνο σε μερικές μελέτες (Gehlbach et al., 1984; Hagström et al., 2004; Senn et al., 2004).

Σε ορισμένες περιπτώσεις, αν και οι παρεμβάσεις φάνηκαν να είναι αποτελεσματικές, η ποιοτική αξιολόγηση των μελετών εκτιμήθηκε με ποσοτικά προσδιορισμένα αποτελέσματα και / ή δεν υπήρχαν επιλεγμένα κριτήρια ποιότητας για την αξιολόγηση, όπως παραδείγματος χάριν, η ολοκληρωμένη αναφορά πληροφοριών των ποιοτικών κριτηρίων που τέθηκαν στη μεθοδολογία της ανασκόπησης, η μακροχρόνια αποτελεσματικότητα και βιωσιμότητα της παρέμβασης. Επίσης είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι η πλειοψηφία σχετικά με το περιεχόμενο των στόχων που υιοθετηθήκαν από τις παρεμβάσεις των συγκεκριμένων μελετών ήταν απλά να μειώσει είτε τον αριθμό των συνταγογραφούμενων φαρμάκων (Majumdar et al., 2003) και να εκτιμηθεί η υλοποίηση της παρέμβασης εντός ενός συγκεκριμένου βραχυπρόθεσμου χρονικού πλαισίου.

Είναι επίσης, σημαντικό να αναφερθεί ότι πραγματοποιήθηκαν προσπάθειες για την αξιολόγηση του κατά πόσον μια συνταγογράφηση είναι ακατάλληλη και, επιπλέον για τη χρήση ή την κατάχρηση OTCs, αλλά ήταν αρκετά περιορισμένες οι προσπάθειες αυτές, λόγω της έλλειψης πληροφοριών που σχετίζονται με τις αποφάσεις του ατόμου ως προς τη χρήση και την κατανάλωση τους και της έλλειψης συνταγογράφησης/ καταγραφής των συγκεκριμένων σκευασμάτων, ως μέσο καταγραφής/μέτρησης. Ως εκ τούτου, είναι δύσκολο να διακρίνει τη διαφορά μεταξύ του «εν δυνάμει» ακατάλληλη και «ουσιαστικά» ακατάλληλη καθώς επίσης, διαπιστώθηκε η απουσία προσδιορισμού έγκυρων εργαλείων ποσοτικών αποτελεσμάτων (Balogun et al., 2005).

Τέλος, θα πρέπει να αναφερθεί ότι μόνο λίγες μελέτες αντιμετώπισαν μεθοδολογικά τον εκμηδενισμό και την εξάλειψη των λαθών (bias) και ακόμη λιγότερες μελέτες ανέφεραν μεταβολές στις μελέτες κούρτης, όπως για παράδειγμα τη απώλειας συμμετεχόντων της περιόδου της μετέπειτα παρακολούθησης (follow up).

Ο μεθοδολογικός σχεδιασμός τέτοιων των μελετών, θα προσέφερε τη δυνατότητα να επωφεληθούν σημαντικά από την υιοθέτηση και την εφαρμογή τεκμηριωμένων κατευθυντήριων οδηγιών. Επιπλέον, δε βρέθηκαν μελέτες που να ήταν επικεντρωμένες στη σύγκριση της αποτελεσματικότητας παρέμβαση και ακόμα δε βρέθηκαν μελέτες, οι οποίες να δανείζονταν απόψεις και θεωρίες της συμπεριφοράς από τις κοινωνικές επιστήμες, στην προσπάθεια του σχεδιασμού της μια παρέμβαση με ένα διεπιστημονικό τρόπο. Οι ποιοτικές μελέτες και η ανάλυση των εμπειρικών δεδομένων φαίνεται να είναι ιδιαίτερα σημαντικές στην ανάδειξη ερευνητικών πεδίων, τα οποία θα πρέπει να ληφθούν υπόψη κατά τον σχεδιασμό των δοκιμών αυτών (Francis et al., 2004; Andreassen, 1995; <http://www.otcsociomed.uoc.gr>).

#### *4.2. Συζήτηση των εντοπισθέντων μελετών και ευρήματα άλλων σχετικών μελετών*

Η ανασκόπηση αυτή κατέδειξε αρκετά περιορισμένες ενδείξεις σχετικά με την αποτελεσματικότητα των παρεμβάσεων για τα συνταγογραφούμενα φάρμακα στην γενική ιατρική και καμία ένδειξη σχετικά με την ορθολογική συνταγογράφηση, την παροχή και την κατανάλωση των OTCs. Ο Garjani et al, (2009) συμπέρανε ότι κάνοντας χρήση μιας πολιτικής με δείκτες ορθολογικής συνταγογράφησης προς τους Γενικούς Ιατρούς, παρατηρήθηκε βελτίωση στην μεταστροφή σε συμπεριφορές συντομογραφικής πρακτικής πλησιέστερες με τη συνιστώμενη φόρμα (Garjani et al., 2009). Μια πολυκεντρική ομαδοποιημένη τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη κλινική δοκιμή που απευθυνόταν σε Γενικούς Ιατρούς, συνέστησε, ότι τα εκπαιδευτικά προγράμματα που πραγματοποιούνται πριν και

μετά τις παρεμβάσεις σχετικά με τη συντομογραφική συμπεριφορά των Γενικών Ιατρών εμφανίστηκε περισσότερο υποσχόμενη όσον αφορά τη βελτίωση της ορθολογικής συνταγογράφησης (Esmaily et al., 2010). Τα παραπάνω ευρήματα παρατηρήθηκαν και σε αυτή τη συστηματική ανασκόπηση στις περισσότερες μελέτες που αναλύθηκαν.

Ωστόσο, τα ενημερωτικά προγράμματα και παρεχόμενες πληροφορίες για τα φάρμακα, θα πρέπει επιπλέον να εκτιμηθούν και επιστημονικά από τις αντίστοιχες αναλυτικές αρχές (Laing et al., 2001; World Health Organization, 1988a). Οι παρεμβάσεις που έχουν αποδειχθεί να είναι αποτελεσματικές όσον αφορά την προώθηση της ορθολογικής συνταγογράφησης στις ανεπτυγμένες χώρες είναι εκείνες που έχουν υιοθετήσει θεραπευτικά πρωτόκολλα με βάσει τις διαβουλεύσεις και συναίνεση σε επιστημονικό επίπεδο, και παρέχοντας το ενδεχόμενο της κατάλληλης ανατροφοδότηση.

Επίσης, αποτελεσματικές φαίνονται να είναι όσες παρεμβάσεις που πραγματοποιούν εκ του σύνεγγυς εκπαίδευση, που είναι επικεντρωμένες συγκεκριμένα στο ζήτημα της συνταγογράφησης σε επιλεγμένα άτομα, με δομημένες και εστιασμένες στρατηγικές και σε εκπαιδευτικά προγράμματα και εκστρατείες (Hogerzeil, 1995). Σε με ακόμα συστηματική ανασκόπηση δημοσιευμένων μελετών, στην οποία αναλύθηκαν ότι οι παρεμβάσεις για τη βελτιστοποίηση της συνταγογράφησης σε νοσηλεία κατ' οίκων, είχε ανάμεικτα αποτελέσματα ενώ συνέστησαν ότι δεν υπήρχε κάποια συγκεκριμένη παρεμβατική στρατηγική που να έχει αποδειχθεί ότι είναι αποτελεσματική (Loganathan et al., 2011).

Παρόλα αυτά, εκπαίδευση και τα εκπαιδευτικά προγράμματα, τα οποία να εμπεριέχουν και να υιοθετούν ακαδημαϊκά στοιχεία φάνηκαν να είναι πλέον υποσχόμενη στρατηγική (World Health Organization, et al., 1994a; Ilet et al., 2000). Η μεμονωμένη χρήση των έντυπων υλικών, οι ηλεκτρονικές υπενθυμίσεις μέσω υπολογιστή, οι τηλεφωνικές κλήσεις, οι γραφικές απεικονίσεις και τα διαγράμματα φάνηκαν να είναι αναποτελεσματικά και συνήθως παρατηρήθηκαν να έχουν μικρή διάρκεια (Schaffner et al., 1983; Berbatis et al., 1982).

Η κύρια υπόθεση που υιοθετήθηκε από τις περισσότερες αναποτελεσματικές μελέτες ήταν το γεγονός ότι θεωρήθηκε ότι η κύρια αιτιολογία για την μη ορθολογική συνταγογράφηση ήταν η έλλειψη της κατάλληλης γνώσεις και πληροφορίες (Hogerzeil, 1995). Ως εκ τούτου υπέθεσαν ότι με την παροχή της κατάλληλης και ορθολογικής πληροφορίας, η συνταγογραφία θα βελτιωνόταν αυτόματα (Hogerzeil, 1995).

Τέλος, μια επιδημιολογική μελέτη στην Σουηδία, περιέγραψε μία πειραματική μέθοδο τυχαιοποίησης σε ομάδες ως μια εφικτή επιλογή για τις αναπτυσσόμενες χώρες. Σε αυτό το πρωτόκολλο της μελέτης, οι ομάδες των γιατρών παρατηρήθηκαν ή έδωσαν

συνέντευξη, και συλλέχθηκαν ποσοτικά δεδομένα. Η συμπεριφορά των συμμετεχόντων στη συνέχεια αξιολογήθηκε συνδυαστικά, σύμφωνα με τις ανθρωπολογικές και τις βιοϊατρικές προσεγγίσεις που είχαν υιοθετηθεί στο πρωτόκολλο (Sterky et al., 1991).

Σε πολλές ανεπτυγμένες χώρες, παρατηρήθηκε άνοδος της χρήση των OTCs, σε συνδυασμό με τις πολιτικές αλλαγές, οι οποίες παρείχαν τη δυνατότητα στους ασθενείς να αποκτήσουν αυξημένη πρόσβαση σε OTC φάρμακα, ως μια προσπάθεια να επιτευχθεί η μείωση του κόστους της υγειονομικής περίθαλψης και της εξέλιξης του ασθενούς ως ενημερωμένο καταναλωτή που γνωρίζει τις επιλογές που του παρέχονται για την υγεία, τον τρόπο και την ποιότητα ζωής του (Hemwall et al., 2010). Ωστόσο, υπάρχουν σοβαρές ενδείξεις, αν και περιορισμένες, που δείχνουν υπερβολική χρήση των OTC φαρμάκων.

#### *4.3. Συνάφεια και επιπτώσεις της Συστηματική Ανασκόπηση στο συνεργατικό Ευρωπαϊκό Πρόγραμμα «OTC SOCIOMED»*

Η συγκεκριμένη συστηματική ανασκόπηση υπογράμμισε την επιτακτική ανάγκη ανάπτυξης μιας ισχυρά τεκμηριωμένης μεθοδολογίας καθώς, και επιστημονικών εργαλείων για την αξιολόγηση της μη ορθολογικής συνταγογράφησης. Επίσης, παρατηρήθηκε η σημαντική έλλειψη επιδημιολογικών μελετών και κριτικής αξιολόγησης της βιβλιογραφίας, κυρίως στη Νότια Ευρώπη, ένα σημαντικό στοιχείο που πρέπει να αναφερθεί καθώς δεν εμφανίζεται βιβλιογραφικά. Αυτό το σημαντικό στοιχείο που παρουσιάζει έλλειψη, θα ήταν ιδιαίτερα χρήσιμο στο σχεδιασμό της μελέτης σκοπιμότητας για την "OTC SOCIOMED" του έργου, που πραγματοποιήθηκε σε επιλεγμένες χώρες Νότιας Ευρώπης στο πλαίσιο της ΠΦΥ (Κύπρος, Γαλλία, Ελλάδα, Μάλτα και Τουρκία) (Lionis et al., 2013; <http://www.otcsociomed.uoc.gr>).

Στα πλαίσια αυτού του προγράμματος FP7, έναν από τους στόχους ήταν να προσδιοριστεί αν ήταν εφικτή, πρακτική και σχετική, η εφαρμογή μιας εκπαιδευτικής πιλοτικής παρέμβασης με κύριο στόχο τη βελτίωση της συνταγογραφικής συμπεριφοράς των Γενικών Ιατρών και τη κατάλληλη χρήση των OTC φαρμάκων στην ΠΦΥ σε επιλεγμένες χώρες της Νότιας Ευρώπης. Από τα συμπεράσματα της συγκεκριμένης συστηματικής ανασκόπησης αποκτήθηκαν βασικές γνώσεις και δεδομένα, βάση των οποίων πραγματοποιήθηκαν προσπάθειες ενσωμάτωσή τους, στην μελέτη σκοπιμότητας του προγράμματος FP7, που εν συντομία παρατίθενται στη συνέχεια:

- Οι παρεμβάσεις που απευθύνονται στο επίπεδο της ΠΦΥ να περιείχαν στοιχεία εκπαιδευτική προσέγγισης, τα οποία εμφανίστηκαν να είναι ο πλέον υποσχόμενος τύπος παρέμβασης προς τη βελτίωση των συνταγογραφικών προτύπων και



συνταγογραφικής συμπεριφοράς. Ωστόσο, είναι αναγκαία περαιτέρω έρευνα ώστε να μπορέσει να εκτιμηθεί ο τρόπος που μια παρέμβαση επιλέγεται και προσαρμόζεται στο τοπικό πλαίσιο και στις τοπικές συνθήκες. Ακόμη είναι ιδιαίτερα η εν λόγω έρευνα να διέπεται από μια διεπιστημονική προσέγγιση για να ωφελήσει τη βελτίωση των διαφορετικών εκφάνσεων της συνταγογράφησης / της παροχής φαρμάκων και της καταναλωτικής (Lionis et al., 2013; <http://www.otcsociomed.uoc.gr>).

- Η τεκμηριωμένη προσέγγιση θα έπρεπε να ακολουθηθεί κατά το σχεδιασμό, την εκτέλεση και την ανάλυση των ενδεχόμενων παρεμβάσεων (Lionis et al., 2013; <http://www.otcsociomed.uoc.gr>).

Κατά την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων της παρέμβασης, η αποτελεσματικότητα της ίδιας της παρέμβασης θα έπρεπε να έχει την ίδια σημασία με εκείνη της ποιότητας της παρέμβασης. Η χρήση ποιοτικών σταθμισμένων δεικτών για την αξιολόγηση της παρέμβασης συνιστώνται εμφατικά. Οι δείκτες αυτοί θα έπρεπε να αναπτυχθούν προσεκτικά και να εφαρμοστούν κατά τρόπο ώστε να αντικατοπτρίζουν με ακρίβεια τους ενδιαφερόμενους και το προσδιοριζόμενο πλαίσιο εφαρμογής. Επιπλέον στοιχεία που θα έπρεπε να αναπτυχθούν προσεκτικά από τους σταθμισμένους ποιοτικούς δείκτες μπορούσαν να ήταν η αξιοπιστία, η σκοπιμότητα, η σταθερότητα των μετρήσεων, η ευαισθησία προς την αλλαγή, και η εγκυρότητα της παρέμβασης και προσδοκώμενη έκβαση (Lionis et al., 2013; Campbell et al., 2003; <http://www.otcsociomed.uoc.gr>).

Η αξιολόγηση των αποτελεσμάτων της παρέμβασης θα έπρεπε να επικεντρωνόταν στην μακροπρόθεσμη επίδραση και τη βιωσιμότητα της προσδοκώμενης βελτίωσης στη συνταγογραφική συμπεριφοράς και συνεπώς, συνίσταται ότι η διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης (follow up) να είναι προσαρμοσμένες αναλόγως προς τη συγκεκριμένη κατεύθυνση. (Lionis et al., 2013; <http://www.otcsociomed.uoc.gr>).

Τέλος, είναι σημαντικό να τονιστεί ότι η επιτυχία οποιασδήποτε παρέμβασης όσον αφορά την αποτελεσματικότητα αλλά και τη βιωσιμότητα της, ιδιαίτερα λαμβάνοντας υπόψη τις πολυάριθμες πτυχές που μπορεί επηρεάζουν συνταγογράφησης των φαρμάκων, την κατανάλωση των OTC φαρμάκων, την παροχή και χρηματική δαπάνη, όπως για παράδειγμα την τιμή, τη διαθεσιμότητα, τις τοπικές κοινωνικές νόρμες, τις εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες, κλπ. - εξαρτώνται κατά πολύ από την οργανωτική και διοικητική υποστήριξη κατά τη διάρκεια της υλοποίησης. Ουσιαστικά θα πρέπει να ληφθούν υπόψη, όχι μόνο οι διαθέσιμοι κοινωνικοί, πολιτισμικοί, πολιτικοί και οικονομικοί πόροι, αλλά να ληφθούν υπόψη και οι συντονισμένες προσπάθειες όπως η στόχευση προς όλους τους

παρόχους συνταγογράφησης, όπως και τους ασθενείς σε μια δεδομένη περιοχή/ πλαίσιο. Αυτό το είδος συντονισμένης υποστήριξης δράση μπορεί να προέλθει μόνο μέσω της λήψης κατάλληλων πολιτικών αποφάσεων (Lionis et al., 2013; <http://www.otcsociomed.uoc.gr>).

#### 4.4 Πλεονεκτήματα και περιορισμοί της μελέτης

Καταρχάς, η παρούσα μελέτη παρουσιάζει περιορισμούς, όπως το ότι η ηλεκτρονική αναζήτηση πραγματοποιήθηκε μόνο σε δύο βάσεις δεδομένων (την PUBMED και τη Cochrane Library) καθώς και ότι πραγματοποιήθηκε αποκλεισμός των μελετών που δεν ήταν γραμμένες στην Αγγλική γλώσσα.

Παρόλο που αρχικά κάνοντας χρήση μιας ευαίσθητης στρατηγικής αναζήτησης ανακτήθηκε ένας ιδιαίτερα υψηλός αριθμός δημοσιεύσεων, η πλειονότητα των μελετών δεν πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής της συστηματικής ανασκόπησης. Το γεγονός αυτό, μπορεί να αντανακλά την έλλειψη μελετών και δεδομένων σχετικά με τις παρεμβάσεις που στοχεύουν στη βελτίωση των προτύπων συνταγογράφησης συμπεριλαμβάνοντας ποσοτικά δεδομένα ή μετρήσιμα αποτελέσματα. Κατά συνέπεια, είναι δύσκολο να οριστούν ακλόνητα και ασφαλή συμπεράσματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα των παρεμβάσεων και κατ' επέκταση είναι δύσκολο να εκτιμηθεί η εξωτερική εγκυρότητα των σχετικών μελετών.

Επιπροσθέτως, πέρα από τις κατευθυντήριες οδηγίες που εκδόθηκαν για ομαδοποιημένες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες, η αναφορά και η αξιολόγηση των παρεμβάσεων των τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών θα μπορούσαν να επωφεληθούν περαιτέρω από συγκεκριμένες εισηγήσεις θα οποίες θα ενσωματώνουν τη μεθοδολογία σταθμισμένων κατευθυντήριες οδηγιών και εργαλείων για την αξιολόγηση της εμπειρικών μελετών και / ή επιτρέποντας τη σύνθεση δεδομένων από ιδιαίτερα ετερογενείς ή συναφείς μελέτες (Altman et al., 2001).

Επίσης, οι εφαρμοσμένες μεθοδολογίες και η χρήση διαφόρων εργαλείων έκβασης που χρησιμοποιήθηκαν στα πλαίσια της ΠΦΥ, όπως αποτελέσματα ερωτηματολογίων, οι τηλεφωνικές κλήσεις και ηλεκτρονικές βαθμολογίες που μπορούσαν ανακτηθούν από τα ηλεκτρονικά συστήματα, χρειάζεται επιπλέον επικαιροποίηση ως προ τη χρήση τους και η μελέτη αυτή δεν είχε ως στόχο να αξιολογήσει το βαθμό του στο εκάστοτε πλαισίου, τη σχετικότητα της μεθοδολογίας των παρεμβάσεων επιλέχθηκαν και / ή πόσο σχετικές ήταν με τις συγκεκριμένα πλαίσια που υλοποιήθηκαν (Altman et al., 2001).

Ωστόσο, η μελέτη αυτή δεν αξιολόγησε την ποιότητα των δοκιμών αυτών καθαυτών, αλλά τα αποτελέσματα που αναφέρθηκαν σε αυτές, και συνεπώς δε θα ήταν δυνατή η αντιμετώπιση των διάφορων ζητημάτων που αφορούν την ποιότητα του

σχεδιασμού της μεθοδολογίας, που αναφέρονται στις συγκεκριμένες μελέτες. Επιπλέον, δε θα ήταν δυνατόν να υπάρξει κάποια συμπερασματολογία, όσον αφορά την αξιοπιστία των αποτελεσμάτων για τις επιλέξιμες μελέτες, λόγω του υψηλού βαθμού ετερογένειας στη μεθοδολογία των παρεμβάσεων, καθώς επίσης, και ότι αρκετές από αυτές λαμβάνοντας υπόψη στο εκάστοτε πλαίσιο, τις διαφορετικές τοπικές νόρμες, συγκεκριμένα έθιμα, συμπεριφορές, κλπ., καθιστώντας τη σύνθεση των δεδομένων αυτών είναι αρκετά δύσκολη (Altman et al., 2001).

Τέλος, δεν συμπεριλήφθηκαν οι καθαρά ποιοτικές μελέτες στην ανασκόπηση αυτή, αν και αναγνωρίστηκε τη σημασία τους, η οποία θα μπορούσε να δια φωτίσει διάφορους συναφείς παράγοντες και τον τρόπο που θα μπορούσαν να επηρεάσουν την επιτυχημένη ή την αποτυχημένη έκβαση μιας παρέμβασης (<http://www.cochrane.org>).

#### *4.5 Συμπεράσματα*

Η ανασκόπηση αυτή προσπάθησε να συλλέξει επιστημονικά δεδομένα μέσω των συμπεριλαμβανόμενων μελετών, με στόχο την εύρεση αποτελεσματικών παρεμβάσεων για τη βελτίωση της ορθολογικής συνταγογράφησης και της χρήσης και της κατανάλωσης των μη συνταγογραφούμενων φαρμακευτικών σκευασμάτων. Είκοσι τρεις μελέτες πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής, τα οποία τέθηκαν στην μεθοδολογία της ανασκόπησης και από αυτές εξήχθησαν δεδομένα που φάνηκαν χρήσιμα σχετικά με την περιγραφή των παρεμβάσεων στα θέματα της ορθολογικής συνταγογράφησης και τη χρήση των OTCs στην ΠΦΥ. Ωστόσο, λόγω της μεγάλης ετερογένειας, τόσο στη μεθοδολογία όσο και στις εκβάσεις των αξιολογούμενων μελετών δεν ήταν εφικτό να υπάρχουν ασφαλή συμπεράσματα για την αποτελεσματικότητα των παρεμβάσεων και για την εξωτερική εγκυρότητα τους. Πολλά ερωτήματα παραμένουν αναπάντητα και αξίζουν την προσοχή των επαγγελματιών υγείας, των ερευνητών και των πολιτικών και δημόσιων φορέων στην ανεύρεση τεκμηριωμένων αποτελεσματικών παρεμβάσεων.

Επίσης, απαιτούνται σύγχρονα τεκμηριωμένα στοιχεία, σχετικά με τους κινδύνους τη συνταγογράφηση, της παροχής φαρμάκων και της χρήση των OTCs. Μελλοντικές μελέτες οι οποίες θα αποτελούνται από επαρκώς σχεδιασμένες μελέτες σκοπιμότητας, κάνοντας χρήση της τεκμηριωμένη μεθοδολογία, θα μπορούσαν να απευθυνθούν σε αυτό το σοβαρό θέμα για τη δημόσια υγεία.

## Βιβλιογραφία

### Ξενόγλωσση βιβλιογραφία

Akici, A, Kalaça, S, Ugurlu, MU, Karaalp, A, Cali, S, Oktay, S. (2004). Impact of a short postgraduate course in rational pharmacotherapy for general practitioners. *Br J Clin Pharmacol.* 57(3), p310-21.

Altman, DG. Schulz, KF. Moher, D. Egger, M. Davidoff, F, Elbourne, D, Gøtzsche, PC. (2001). Lang, T for the CONSORT Group. The Revised CONSORT Statement for Reporting Randomized Trials: Explanation and Elaboration. *Annals of Internal Medicine.* 134(8), p663-694.

Anderson, JF, McEwan, KL, Hrudey, WP. (1996). Effectiveness of notification and group education in modifying prescribing of regulated analgesics. *CMAJ.*154(1), p31-9.

Andreasen A. (1995). Marketing Social Change - Changing Behavior to Promote Health, Social Development and the Environment. San Francisco, CA: Fossey-Bass. P 1-343.

Angunawela, II, Diwan, VK, Tomson, G. (1991). Experimental evaluation of the effects of drug information on antibiotic prescribing: a study in outpatient care in an area of Sri lanka. *Int J Epidemiol.* 20(2), p558-64.

Balogun, SA, Preston, M, Evans, J. (2005). Potentially Inappropriate Medications in Nursing Homes: Sources and Correlates. *The Internet Journal of Geriatrics and Gerontology.* 2 (2), p1937-8211.

Bennett, JW, Glasziou, P, Del Mar, C, De Looze, F. (2003). A computerised prescribing decision support system to improve patient adherence with prescribing. A randomised controlled trial. *Australian family physician.* 32(8), p667-71.

BMJ collections. (1997). *Meta-analysis: Education and Debate.* BMJ. 315 doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.315.7121.1533> (Published 6 December 1997).

Berbatis, CG, Maher, MJ, Plumbridge, RJ, Stoelwinder, JU, Zubrick, SR. (1982). Impact of a drug bulletin on prescribing oral analgesics in a teaching hospital. *Am J Hosp Pharm* . 38, p98-100.

Bradley, CP. (1991). Decision making and prescribing patterns- a literature review. *Fam Pract*. 14 (3), p276-87.

Braybrook, S, Walker, R. (2000). Influencing NSAID prescribing in primary care using different feedback strategies. *Pharm World Sci*. 22(2), p39-46.

Bridges-Webb, C, Mant, A, Hall, W. (1984). Psychotropic Drug Prescribing in an Australian General Practice. *Fam Pract* . 1, p106-112.

Britten, N, Brant, S, Cairns, A, Hall, W, Jones, I, Salisbury, C et al. (1995). Continued Prescribing Of Inappropriate Drugs In General Practice. *J Clin Pharm Ther* . 20, p199-205.

Bryne, PS, Knox, JDE. (1976). *The general practitioner in Europe. Abbreviated statement by the working party appointed by the second European Conference on the Teaching of General Practice*, held at Leedwenhorst, The Netherlands, in 1974. *Medical Education*. 10 (3) p235-236, DOI: 10.1111/j.1365-2923.1976.tb00447.x.

Campbell, MK, Elbourne, DR, Altman DG. (2004). CONSORT *statement: extension to cluster randomised trials*. For the CONSORT Group. *BMJ*. 328, p702-708. doi:10.1136/bmj.328.7441.702

Campbell, SM, Braspenning, J, Hutchinson, A, Marshall, MN. (2003). Research methods used in developing and applying quality indicators in primary care. *BMJ*. 12 (326: 7393), p816-9. Review. PubMed PMID: 12689983.

Denig, P. (1994). Drug choice in medical practice: rationales, routines and remedies. University of Groningen. *University Library Groningen*] [Host]. DOI:ppn/296349321

Denig, P, Haaijer-Ruskamp, FM, Zijlsling, DH. (1990). Impact of a drug bulletin on the knowledge, perception of drug utility, and prescribing behavior of physicians. *DICP*. 24 (1), p87-93.

Denig P, Haaijer-Ruskamp FM. (1992). Therapeutic decision making of physicians. *Pharm Weekbl Sci.* 21 (1), p9-15.

Department of Hygiene and Epidemiology, University of Ioannina Medical. (2009). Available: School. <http://www.dhe.med.u.org>.

De Santis, G, Harvey, KJ, Howard, D, Mashford, ML, Moulds, RF. (1994). Improving the quality of antibiotic prescription patterns in general practice. The role of educational intervention. *Med J Aust.* 18, 160(8), p502-5.

Donabedian, A. (1988). The quality of care. How can it be assessed? *JAMA.* **260**, p1743-1748.

Elley, CR, Kerse, N, Arroll, B, Robinson, E. (2003). Effectiveness of counselling patients on physical activity in general practice: cluster randomised controlled trial. *BMJ.* 326 (7393), p793.

Elstein, AS. (2004). On the origins and development of evidence-based medicine and medical decision making. *Inflamm. Res.* 53, (2), p184-9.

Esmaily, HM, Silver, I, Shiva, S, Gargani, A, Maleki-Dizaji, N, Al-Maniri, A, Wahlstrom, R. (2010). Can rational prescribing be improved by an outcome-based educational approach? A randomized trial completed in Iran. *J Contin Educ Health Prof.* 30(1), p11-8.

Evidence-based health care and systematic reviews. *The Cochrane Collaboration.* Available online: <http://www.cochrane.org/>

Francis, JJ, Eccles, MP, Johnston, M, Walker, A, Grimshaw, J, Foy, R, Kaner, SF, Smith L, Bonetti, D. (2004). *Constructing questionnaires based on the theory of planned behavior: A manual for health services researchers.* Centre for Health Services Research: Newcastle Upon Tyne. United Kingdom. Available online: <http://www.rebeqi.org/ViewFile.aspx?itemID=212>.

Fretheim, A, Oxman, AD, Håvelsrud, K, Treweek, S, Kristoffersen, DT, Bjørndal, A. (2006). Rational prescribing in primary care (RaPP): a cluster randomized trial of a tailored intervention. *PLoS Med.* 3(6), e134.

Greenhalgh, T. (2010). *How to Read a Paper: The Basics of Evidence-Based Medicine*. Wiley-Blackwell Publications, fourth edition, BMJ Books. Available online: <http://www.cochrane.org/about-us/evidence-based-health-care>.

Goldstein, MK, Lavori, P, Coleman, R, Advani, A, Hoffman, BB. (2005). Improving adherence to guidelines for hypertension drug prescribing: cluster-randomized controlled trial of general versus patient-specific recommendations. *Am J Manag Care.* 11(11), p677-85.

Hagström, B, Mattsson, B, Rost, IM, Gunnarsson, RK. (2004). What happened to the prescriptions? A single, short, standardized telephone call may increase compliance. *Family practice.* 21(1), p46-50.

Hemwall, EL. (2010). Increasing access to nonprescription medicines: a global public-health challenge and opportunity. *Clin Pharmacol Ther.* Review. 87 (3), p267-9.

Hogerzeil, H. (1995). Promoting rational drug use: an international perspective. *British Journal of Clinical Pharmacology.* 39, p1-6.

Ilet, KF, Johnson, S, Greenhill, G. (2000). Modification of general practitioner prescribing of antibiotics by use of a therapeutics advisor (academic detailer). *British Journal of Clinical Pharmacology.* 49 (2), p168-173.

Kangis, P, Van der Geer, L. (1996). Pharmaco-economic information and its effect on prescriptions. *Journal of Management in Medicine.* 10 (5), p66-74.

Koutis, A, Lionis, C, Alamanos, G, Tsamanlouraki, K, Sasarolis, S, Tomson, Y et al. (1991). Discussion and use of primary health care services of a Health Care Center in Crete. *Mat Med Gr.* 19, p515-520 (into Greek).

Laing, R, Hogerzeil, HV, Ross-Degnan, D. (2001). Ten recommendations to improve the use of medicines in developing countries. *Health Policy and Planning.* 16(1), p13-20.

Lawton, BA, Rose, SB, Elley, CR, Dowell, AC, Fenton, A, Moyes, SA. (2009). Exercise on prescription for women aged 40 to 74 recruited through primary care: two year randomised controlled trial. *British Journal Sports Medicine*. 43(2), p120-123.

Lionis, C, Bagiartaki, G, Shea, S, Kamekis, A, Tsiligianni, IG, Tsiantou, V, Papadakaki, M, Petelos, E, Tatsioni, A, Moschandreas, I, Saridaki, A, Bertsiyas, A, Faresjö, T, Faresjö, Å, Martinez, L, Agius, D, Uncu, Y., Samoutis, G, Vlcek, J, Merkouris, B. (2013). Abuse of Prescriptions and Over-the-Counter Medicines in General Practice: a Protocol for Testing the Feasibility of an Educational Intervention among physicians in five European Countries. Under preparation.

Lionis, C, Symvoulakis, EK, Markaki, A, Vardavas, C, Papadakaki, M, Daniilidou, N, Souliotis, K, Kyriopoulos, I. (2009). Integrated primary health care in Greece, a missing issue in the current health policy agenda: a systematic review. *Int J Integr Care*. 30, p9-e88.

Littell, JH, Corcoran, J, Pillai, V (2008). *Systematic Reviews and Meta-Analysis. Pocket guide to Social Work Research Methods*. Printed in USA: Oxford University Press.

Little, P, Moore, M, Warner, G, Dunleavy, J, Williamson, I. (2006). Longer term outcomes from a randomised trial of prescribing strategies in otitis media. *British Journal Gen Pract*. 56(524), p176-82.

Loganathan, M, Singh, S, Franklin, BD, Bottle, A, Majeed A. (2011). Interventions to optimise prescribing in care homes: systematic review. *Age Ageing*. 40(2), p150-62.

Lundborg, CS, Wahlström, R, Oke, T, Tomson, G, Diwan, VK. (1999). Influencing prescribing for urinary tract infection and asthma in primary care in Sweden: a randomized controlled trial of an interactive educational intervention. *J Clin Epidemiol*. 52(8), p801-12.

Majumdar, SR, Soumerai, SB. (2003). Why most interventions to improve physician prescribing do not seem to work. *CMAJ*, 169(1), p30-1.

Martin, E, Canavan, A, Butler, R. (1998). A decade of caring for drug users entirely within general practice. *Br J Gen Pract*. 48, p1679-1682.



McGavock, H. (1988). Some patterns of prescribing by urban general practitioners. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 26, p900-902.

Moher, D, Cook, DJ, Eastwood, S, Olkin, I, Rennie, D, Stroup, DF. . (1999). Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: The QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. *Lancet* . 354 (1), p1896-1900.

Moher, D, Liberati, A, Tetzlaff, J, Altman, DG. (2009). The PRISMA Group Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med*. 6(6), e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097.

Nolan, L, O'Malley, K. (1989). The Need for A More Rational Approach To Drug Prescribing For Elderly People In Nursing Homes. *Age Ageing*. 12, p52-56.

O'Connell, DL, Henry, D, Tomlins, R. (1999). Randomised controlled trial of effect of feedback on general practitioners' prescribing in Australia *BMJ*. 20, 318 (7182), p507-11. OTC SOCIOMED, Available online: <http://www.otcsociomed.uoc.gr/>.

Oikonomou, N, Tountas, Y. (2011). The Greek Economic Crisis: a primary health-care perspective. *The Lancet*. 377(1) p28-29.

Oikonomou, N, Tountas, Y. (2011). Insufficient primary care services to the rural population of Greece. *Rural and Remote Health*. 11: 1661. (Online). Available: <http://www.rrh.org.au>. Last accessed 2011.

Organisation for Economic Co-operation and Development - OECD. (2003). Available: <http://www.oecd.org/>.

Organisation for Economic Co-operation and Development - OECD. (2010a), Health at a Glance: Europe 2010, Paris: OECD Publishing.

Organisation for Economic Co-operation and Development - OECD. (2010b), OECD Health Data, Paris: OECD Publishing.

Public Health Agency of Canada. (2011). *About Primary Health Care*. Available: <http://www.phac-aspc.gc.ca/index-eng.php>. Last accessed 2011.

Puga, AE, Baker, R, Paul, S, Villoro-Valdes, R. (2009). Effect of educational outreach on general practice prescribing of antibiotics and antidepressants: a two-year randomised controlled trial. *Scand J Prim Health Care*; 27(4), p195-201.

Schaffner, W, Ray, WA, Federspiel, CF, Miller, WO. (1983). Improving antibiotic prescribing in office practice. *J Am med Ass* . 250, p1728-1732.

Senn, L, Burnand, B, Francioli, P, Zanetti, G. (2004). Improving appropriateness of antibiotic therapy: randomized trial of an intervention to foster reassessment of prescription after 3 days. *J Antimicrob Chemother*. 53(6), p1062-7.

Shrestha, N, Samir, KC, Baltussen, R, Kafle, KK, Bishai, D, Niessen L. (2006). Practical approach to lung health in Nepal: better prescribing and reduction of cost. *Trop Med Int Health*. 11(5), p765-72.

Søndergaard, J, Andersen, M, Støvring, H, Kragstrup, J. (2003). Mailed prescriber feedback in addition to a clinical guideline has no impact: a randomised, controlled trial. *Scand J Prim Health Care*. 21(1), p47-51.

Souliotis, K, Lionis, C. (2003). Functional reconstruction of primary health care: A proposal for the removal of obstacles. *Archives of Hellenic Medicine*. 20 (5), p466-476. (into Greek).

Spinewine, A, Schmader, KE, Barber, N, Hughes, C, Lapane, KL, Swine, C, Hanlon, JT. (2007). Appropriate prescribing in elderly people: how well can it be measured and optimised? *Lancet* . 14 370(9582), p173-84.2.

Starfield, B. (2011). Politics, primary healthcare and health. *J Epidemiol Community Health* . 65, p653-655. doi:10.1136/jech.2009.102780

Sterky, G, Tomson, G, Diwan, VK, Sachs, L. (1991). Drug use and the role of patients and prescribers. *J Clin Epidemiol*. 44 (2), p67S-72S.

Taylor, CT, Byrd, DC, Krueger, K. (2003). Improving primary care in rural Alabama with a pharmacy initiative. *Am J Health Syst Pharm.* 1: 60(11), p1123-9.

The Cochrane Collaboration. (1993 – 2013). Working together to provide the best evidence for health care. Available: <http://www.cochrane.org>.

Watson, MC, Bond, CM, Grimshaw, JM, Mollison, J, Ludbrook, A, Walker, AE. (2002). Educational strategies to promote evidence-based community pharmacy practice: a cluster randomized controlled trial (RCT). *Fam Pract.* 19(5), p529-36.

Watson, M, Gunnell, D, Peters, T, Brookes, S, Sharp, D. (2001). Guidelines and educational outreach visits from community pharmacists to improve prescribing in general practice: a randomised controlled trial. *J Health Serv Res Policy.* 6(4), p207-13.

Wonca Europe. (2002). The European Definition of General Practice/ Family Medicine, Available online: <http://www.Woncaeurope.org>.

World Health Organization. Declaration of Alma-Ata. Adopted at the International Conference on Primary Health Care, Alma-Ata, USSR, 6-12 September 1978.

World Health Organization, WHO. (1988a). *Ethical criteria for medicinal drug promotion*. World Health Organization, Geneva.

World Health Organization - WHO (1994a). *Guide to good prescribing: a practical manual*. World Health Organization, Geneva: WHO/DAP/94.11.

World Health Organization, WHO. (1994c). International pharmacopoeia. *Tests, methods and general requirements: quality specifications for pharmaceutical substances, excipients and dosage forms*. World Health Organization, Geneva. 4(3), ISBN: 92-4-154462-7.

World Health Organization, Department of Essential Drugs and Medicines Policy, Geneva, Switzerland. (2003). In collaboration with Management Sciences for Health Center for Pharmaceutical Management Rational Pharmaceutical Management Program Arlington, Virginia, USA.

World Health Organization. (2003). Drug and Therapeutics Committees . In: Holloway, K. and Green, T. *A Practical Guide*. Geneva: World Health Organization. p1-155. Available: WHO/EDM/PAR/2004.1

World Health Organization ,WHO. (2007). *The European Health Report*. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe.

Zilidis, C, Moraitis, E. (1989). *Analysis of characteristics and structure of pharmaceutical consumption of rural population*. 15o Annual Medical Hellenic Conference. Athens, (into Greek).

### *Ελληνική Βιβλιογραφία*

Αντωνάκης, Ν, Τσακουντάκης, Ν, Τσούλου, Σ, Φιλιππάκη, Μ, Λιονής Χ. (2000). Η Συνταγογραφία στην Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας. Ι. Τα αντιμικροβιακά. *Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής*. 17,(1), σελ44-51.

Αντωνάκης, Ν, Τσούλου, Σ, Πείος, Δ, Συμεωνίδης, Π, Λυραράκη, Ε, Λιονής, Χ. (2001). Η Συνταγογραφία στην Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας. ΙΙ. Τα φάρμακα Καρδιαγγειακού, Μυοσκελετικού και Κεντρικού Νευρικού Συστήματος. *Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής*. 18,(1), σελ50-57.

Αντωνάκης, Ν, Μακρή, Κ, Καλπαδάκη, Χ, Λιονής, Χ. (1997). Δείκτες Θνησιμότητας στον Πληθυσμό ενός Ορεινού Δήμου της Κρήτης. *Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής*. 14, (3), σελ294-299.

Απολογισμός Υπουργείου Υγείας - Πρόνοιας, Τομέας Υγείας, *Απολογισμός, Εξελίξεις, Προοπτικές, Υ.Υ.Π. και Εποπτευόμενων Φορέων*. (2004). Ελληνική Δημοκρατία, Υπουργείο Υγείας - Πρόνοιας, Φεβρουάριος, Αθήνα.

Θεοδώρου, Μ. (1994). *Η πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας», στο Υπουργείο Υγείας, Πρόνοιας και Κοινωνικών Ασφαλίσεων, Μελέτη για το σχεδιασμό και την οργάνωση των υπηρεσιών υγείας. Ανάλυση και δομή του συστήματος*, Αθήνα.

ΙΦΕΤ. (2007). *Παρακολούθηση των Στοιχείων της Φαρμακευτικής Αγοράς*, Αθήνα: ΙΦΕΤ.

Κουσουλάκου, Χ. (2006). *Η αγορά φαρμάκου στην Ελλάδα*. Ίδρυμα Οικονομικών & Βιομηχανικών Ερευνών, Φεβρουάριος, Αθήνα.

Κούτης, Α. (1992). Αλλαγή παραδείγματος στην Ιατρική: Η εισαγωγή της Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας. *Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας*, 4, σελ193-198.

Λιαρόπουλος, Λ. (1989). Η ζήτηση για υπηρεσίες υγείας. *Ιατρική*, 56, σελ419-425.

Λιονής, Χ, Κουτής, Α. (1992). Πρόταση Ανάπτυξης του Ελληνικού Κέντρου Υγείας. Η Εμπειρία από το Κέντρο Υγείας Σπηλίου. *Ιατρική*, 62, σελ392-397.

Μαρκάκη, Α, Αντωνάκης, Ν, Φιλαλήθης, Α, Λιονής, Χ. (2008). Ανάλυση εργασίας και ανάγκες επαγγελματικής εξέλιξης νοσηλευτικού προσωπικού στα Κέντρα Υγείας. *Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας*, 20, (2), σελ66-79.

Οικονόμου, Χ. (2012). Το θεσμικό πλαίσιο παροχών ασθενείας στην Ελλάδα: Ο ρόλος και η λειτουργία του Εθνικού Συστήματος Υγείας. *Παρατηρητήριο Οικονομικών και Κοινωνικών Εξελίξεων*. Μάρτιος, Αθήνα.

Σουρτζή, Π. (1998). Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας. *Ιατρική*, 10,(4), σελ179-185.

Σύνταγμα της Ελλάδας. Άρθρο 5. Διαθέσιμο online: [http://el.wikisource.org/wiki/%CE%A3%CF%8D%CE%BD%CF%84%CE%B1%CE%B3%CE%BC%CE%B1\\_%CF%84%CE%B7%CF%82\\_%CE%95%CE%BB%CE%BB%CE%AC%CE%B4%CE%B1%CF%82#.CE.86.CF.81.CE.B8.CF.81.CE.BF\\_5](http://el.wikisource.org/wiki/%CE%A3%CF%8D%CE%BD%CF%84%CE%B1%CE%B3%CE%BC%CE%B1_%CF%84%CE%B7%CF%82_%CE%95%CE%BB%CE%BB%CE%AC%CE%B4%CE%B1%CF%82#.CE.86.CF.81.CE.B8.CF.81.CE.BF_5).

Τούντας, Γ, Δημητρακάκη, Χ, Οικονόμου, Ν, Παληκαρώνα, Γ. και Σουλιώτης, Κ. (2008). Οι Υπηρεσίες Υγείας στην Ελλάδα 1996-2006. *Κέντρο Μελετών Υπηρεσιών Υγείας*. Αθήνα.

Υπουργείο Εργασίας και Κοινωνικής Ασφάλισης (2011). Διαφορές μεταξύ νέου Ενιαίου Κανονισμού Παροχών Υγείας και του ισχύοντος καθεστώτος. *Δελτίο Τύπου Υπουργείου Εργασίας και Κοινωνικής Ασφάλισης*. Σεπτέμβριος, Αθήνα.

Υπουργείο Προστασίας του Πολίτη. (2013). Ν. 3892/2010 \“Ηλεκτρονική καταχώριση και εκτέλεση ιατρικών συνταγών και παραπεμπτικών ιατρικών εξετάσεων\“. ΦΕΚ:

189/A/2010. *Ανάρτηση Αποφάσεων στο Διαδίκτυο / Πρόγραμμα Διάγνωση* . [ONLINE]  
Available at: <http://et.diavgeia.gov.gr>.

**Παράρτημα 1.**

**Πίνακας 1. Η παρουσίαση της αναζήτησης των αλγορίθμων και των όρων και στις δύο βάσεις δεδομένων της Συστηματικής Ανασκόπησης.**

Databases for electronic search	Search Algorithms	Terms
PubMed	<p>MESH TERMS: (improving OR ("rational" AND "prescribing")) AND ("pharmaceutical services"[MeSH Terms] OR ("pharmaceutical" AND "services") OR "pharmaceutical services" OR "prescriptions"[MeSH Terms] OR "prescriptions" OR "prescription" OR "drug prescriptions"[MeSH Terms] OR ("drug" AND "prescriptions") OR "drug prescriptions" OR ("drug" AND "prescription") OR "drug prescription" OR "nonprescription drugs"[MeSH Terms] OR ("nonprescription" AND "drugs") OR "nonprescription drugs" OR ("over" AND "counter" AND "drugs") OR "over the counter drugs" OR ("non" AND "prescription" AND "drugs") OR "non prescription drugs") AND ("family practice"[MeSH Terms] OR ("family" AND "practice") OR "family practice" OR ("general" AND "medicine") OR "general medicine" OR "general practice"[MeSH Terms] OR ("general" AND "practice") OR "general practice" OR "primary health care"[MeSH Terms] OR ("primary" AND "health" AND "care") OR "primary health care")</p>	<p>improving, rational prescribing, irrational prescribing, pharmaceutical services, drug prescribing, nonprescription drugs, over the counter drugs, family practice, general medicine, primary health care</p>
The Cochrane Library	<p>"(improving OR (?rational? AND ?prescribing?)) AND ("pharmaceutical services"[MeSH Terms] OR ("pharmaceutical" AND "services") OR "pharmaceutical services" OR "prescriptions"[MeSH Terms] OR "prescriptions" OR "prescription" OR "drug prescriptions"[MeSH Terms] OR ("drug" AND "prescriptions") OR "drug prescriptions" OR ("drug" AND "prescription") OR "drug prescription" OR "nonprescription drugs"[MeSH Terms] OR ("nonprescription" AND "drugs") OR "nonprescription drugs" OR ("over" AND "counter" AND "drugs") OR "over the counter drugs" OR ("non" AND "prescription" AND "drugs") OR "non prescription drugs") AND ("family practice"[MeSH Terms] OR ("family" AND "practice") OR "family practice" OR ("general" AND "medicine") OR "general medicine? OR "general practice"[MeSH Terms] OR ("general" AND "practice") OR "general practice" OR "primary health care"[MeSH Terms] OR ("primary" AND "health" AND "care") OR "primary health care") in Title, Abstract or Keywords in Cochrane Central Register of Controlled Trials"</p>	<p>improving, rational prescribing, irrational prescribing, pharmaceutical services, drug prescribing, nonprescription drugs, over the counter drugs, family practice, general medicine, primary health care</p>

**Πίνακας 2. Τα πεδία της φόρμας για την εξαγωγή δεδομένων.**

---

---

1	<b>First author*</b>
2	<b>Publication year*</b>
3	<b>Country*</b>
4	<b>Journal*</b>
5	<b>Study design*</b>
6	<b>Population (as described in the paper) *</b>
7	<b>Total sample size*</b>
8	<b>Intervention (as described in the paper) *</b>
9	<b>Comparison/control (as described in the paper) *</b>
10	<b>Research question(s) addressed *</b>
11	<b>Primary outcome(s) *</b>
12	<b>Secondary outcome(s) *</b>
13	<b>Randomization mode reported *</b>
14	<b>Allocation concealment reported *</b>
15	<b>Blinding *</b>
16	<b>Power calculation *</b>
17	<b>Withdrawal (%) of intervention group *</b>
18	<b>Withdrawal (%) of control group *</b>
19	<b>Follow up (months) *</b>
20	<b>Intervention_arm_sample size</b>
21	<b>Result_intervention</b>
22	<b>Control_group_sample_size</b>
23	<b>Result_control</b>
24	<b>P-value</b>

---

---

\* The extraction form included twenty-four fields, though only nineteen are presented in the results section.



Πίνακα 3. Περιγραφικά χαρακτηριστικά των συμπεριλαμβανόμενων μελετών.

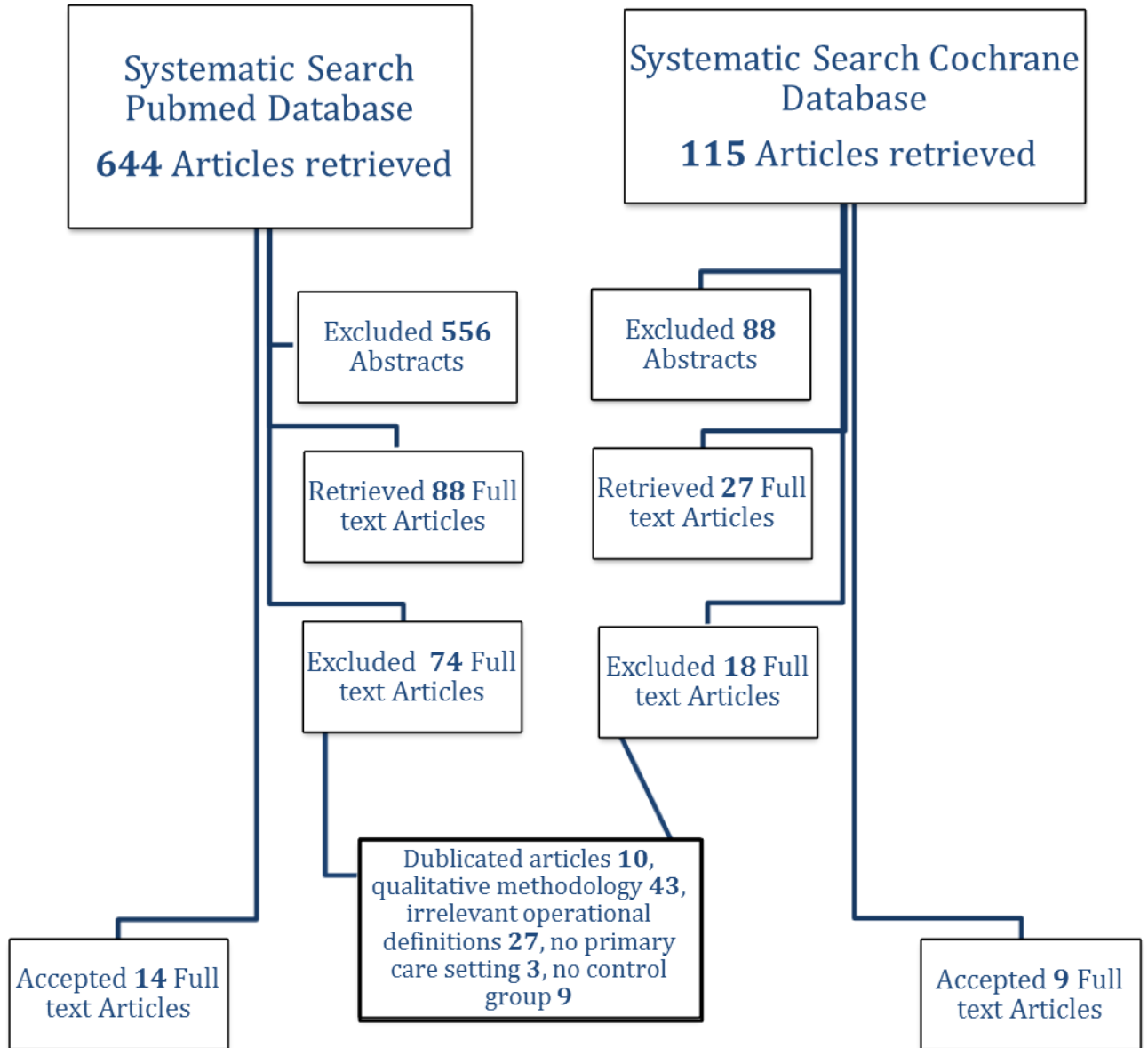
<b>Continent</b> <i>Country</i>	<b>Year of publication</b>	<b>N (%)</b>
<b>Africa</b>		<b>1 (4.3%)</b>
<i>Sri Lanka</i>	1991	1 (4.3%)
<b>Asia</b>		<b>2 (8.7%)</b>
<i>Iran</i>	2010	1 (4.3%)
<i>Nepal</i>	2006	1 (4.3%)
<b>Europe</b>		<b>11 (47.8%)</b>
<i>Denmark</i>	2003	1 (4.3%)
<i>Norway</i>	2006,	1 (4.3%)
<i>Sweden</i>	2004, 1999	2 (8.7%)
<i>Switzerland</i>	2004	1 (4.3%)
<i>Turkey</i>	2003	1 (4.3%)
<i>United Kingdom</i>	2000, 2001, 2002, 2008,2009	5 (21.7%)
<b>North America</b>		<b>4 (17.5%)</b>
<i>Canada</i>	1996	1 (4.3%)
<i>USA</i>	1984, 2003, 2005	3 (13.05%)
<b>Oceania</b>		<b>5 (21.7%)</b>
<i>Australia</i>	1994, 1999, 2003	3 (13.05%)
<i>New Zealand</i>	2003, 2008	2 (8.7%)
<b>Total</b>		<b>23 (100%)</b>

**Πίνακας 4. Επιλεγμένες παρεμβάσεις που χρησιμοποιήθηκαν στις συμπεριλαμβανόμενες μελέτες.**

N (23)	Description of the intervention	Reference
6	Educational outreach on rational prescription guideline materials. Computerised information and timetables	Goldstein et al., 2005; Shrestha et al., 2006; Fretheim et al., 2006; Watson et al., 2001; Taylor et al., 2003; Søndergaard et al., 2003; Bennett et al., 2003
7	Conferences, seminars, workshop or lectures	Esmaily et al., 2010; Lawton et al., 2008; Little et al., 2006*; Akici et al., 2003; Lundborg et al., 1999; Anderson et al., 1996; Angunawela et al., 1991
3	Educational outreach visits	Enriquez-Puga et al., 2009; De Santis et al., 1996; Watson et al., 2002
1	Patient and computerized feedback	Gehlbach et al., 1984
1	Reminders	Hagström et al., 2004
1	Graphical displays	O' Connell et al., 1999
1	Use of opinion of patients and advisor-educator	Braybrook, et al, 2000
1	Mailing questionnaire	Senn et al., 2004
1	Prompted verbal and written advice from the doctors	Elley et al., 2003
1	Suggested the delayed use of prescriptions	Little et al., 2006*

\* Little et al., 2006 used a combined intervention.

**Σχεδιάγραμμα 1. Το σχεδιάγραμμα ροής ( Flow chart) της Συστηματικής Ανασκόπησης.**



Παράρτημα 2.

Πίνακας 5. Η βάση δεδομένων των συμπεριλαμβανόμενων μελετών.

First author	Publication year	Study design	Population (as described in the paper)	Primary outcome(s)	randomization mode reported	allocation concealment reported	blinding	Withdrawal (%) of intervention group	Withdrawal (%) of control group	Follow up (months)	Result intervention	Result control	P-value <sup>1</sup>
Esmaily HM	2010	cluster randomized control design	GPs	Prescription-related behaviour. If you want to be more explicit, you can list the individual outcomes listed in Table 4.	Six cities in the East Azerbaijan province of Iran were selected as the study sites. Three cities from the north of the province were matched with 3 cities from the south based on ranking of development factors. The cluster of three northern cities, including all GPs working there, was allocated randomly to the intervention arm, and the cities and GPs in the south thereby constituted the control arm.	Yes. The cluster of three northern cities, including all GPs working there, was allocated randomly to the intervention arm, and the cities and GPs in the south thereby constituted the control arm.	no	12% (66 out of 74 GPs confirmed their participation in the intervention program, and 58 (88%) showed up)	24% (71 out of 85 GPs accepted the invitation in the control program, and 54 (76%) participated)	3	The GPs in the intervention arm significantly reduced the total number of prescribed drugs and the number of injections per prescription. The GPs in the intervention arm also increased their compliance with specific requirements for a correct prescription, such as explanation of specific time and manner of intake and precautions necessary when using drugs, with significant intervention effects of 13, 36, and 42 percentage units, respectively. Compared with the control arm, there was no significant improvement when prescribing antibiotics and anti-inflammatory agents.	159 GPs in the baseline were evaluated. The mean number of drugs per prescription showed no change in the control arm. the mean number of injections per prescription showed no change. No significant differences between the intervention and control arms in the number per prescription of antibiotics, nonsteroidal anti-inflammatory drugs.	5% significance level for 80% power. Reported.
Enriquez-Puga A	2009	Single blinded randomized controlled trial	General Practices (doctors with prescribing responsibility).	Outcome measures were: Number of items prescribed per 1000 registered patients for amoxicillin with clavulanic acid (co-amoxiclav) and quinolone antibiotics, and average daily quantities per 1000 patients for lofepramine and fluoxetine	a randomized controlled trial with randomization, intervention, and analysis at the level of the practice. Practices were randomized to two groups using a table of random numbers. Randomization was stratified to account for variability in levels of prescribing broad-spectrum antibiotics.	yes. Allocated to outreach on antibiotics (n=14 practices). Allocated to outreach on antidepressants (n=14 practices). Both groups (intervention & baseline) received allocated intervention.	yes. Practices were blind to the fact that they were also serving as controls for the non-intervention drugs.	0%	0%	6, 12, 18, and 24 months after the first outreach visit (i.e. the intervention) -	Three practices in the antibiotic group were accredited to train residents (trainees), and two in the antidepressant group. The interviews indicated that barriers to appropriate antibiotic prescribing included failure of a narrow-spectrum antibiotic to be effective, doctor and patient attitude towards risk, lack of information on the sensitivity of bacteria. Barriers to appropriate antidepressant prescribing included habit, the prescribing policy of the local psychiatrists, and cost. Most doctors welcomed the guidance and did not		5% significance. Reported.

				antidepressants, measured at the practice level for six-month periods over two years.							challenge the evidence, but some saw the intervention as criticism of their prescribing. At the end of the first outreach visits, six practices in the antidepressant group and seven in the antibiotic group gave a firm commitment to change their prescribing.		
<b>Lawton BA</b>	2008	Open randomized control trial	Women aged 40-74 not undertaking 30 minutes of moderate activity on at least five days of the week. Setting: 17 primary care practices in Wellington, New Zealand.	Physical activity assessed at baseline and 12 and 24 months (more specifically: the proportion of those achieving the recommended 150 minutes of at least moderate intensity physical activity, as assessed by the long form of the physical activity questionnaire)	Yes. Computer generated block randomisation.	Partly, yes. Maintained allocation concealment until after we obtained written consent and completed baseline measures. After baseline measures the nurse opened sequentially numbered opaque envelopes containing the allocated treatment group (intervention or control).	Yes. Nurses assessed participating patients at 12 and 24 months follow-up visits were blind to group allocation, and participants were asked not to discuss group allocation with the assessing nurse.	7,91% (501 out of 544 on 12 moths). 10,47% (487 out of 544 on 24 months).	6,97% (507 out of 545 on 12 moths). 10,64% (487 out of 545 on 24 months).	Nurses assessing participants at 12 and 24 months follow-up visits	Mean physical activity levels, however, were higher (P=0.01) and a greater proportion reached the target of 150 minutes of at least moderate intensity physical activity in the intervention group compared with the control group at 12 months. SF-36 physical functioning (P=0.03) and mental health (P<0.05) subscores were also significantly better in the intervention group at 12 and 24 months, although role physical scores were lower in the intervention group (P<0.01). More falls (P<0.001) and injuries (P=0.03) were recorded in the intervention group compared with the control group over the two years	Although a large proportion of control participants increased their physical activity during the trial, only 2.4% recalled having received a green prescription from their doctor or nurse during the data collection period. No significant differences between groups in any of the secondary clinical outcomes and no significant difference in the proportions on antihypertensive (P=0.90) or lipid lowering (P=0.80) drugs between the groups over the two years.	a=0.05
<b>Little P</b>	2006	Follow up of a controlled randomized trial cohort	Children aged 6 months to 10 years presenting with Acute Otitis Media	Primary analyses were the randomised comparisons, and the assessment of the role of prior episodes of otitis media in predicting subsequent episodes of otalgia.	Yes. Patients were randomised when the doctor opened a sealed numbered opaque envelope.	No	No	0%	0%	3 months and 12 months	For most children, delayed prescribing is not likely to have adverse longer-term consequences. Children with recurrent AOM are more likely to have poorer outcomes (secondary analysis).	Results reported as Odds Ratios: "The delayed prescribing strategy did not significantly increase risk of earache at 3 months (OR = 0.89; 95% confidence interval [CI] = 0.48 to 1.65) or 1 year (OR = 1.03; 95% CI = 0.60 to 1.78), or poor scores on the function scale at 3 months (OR = 1.37; 95% CI = 0.72 to 2.60) or 1 year (OR = 1.16; 95% CI = 0.61 to 2.23). Controlling for subsequent antibiotic use (that is, after the randomised episode) did not significantly alter the estimates for any of the above outcomes (OR = 0.85, 0.80, 1.43, 1.16, respectively).	Significant at the 5% level. 95% confidence.

<b>Fretheim A</b>	2006	Cluster randomized controlled trial	General practices and GPs	the proportion of patients prescribed thiazides among patients prescribed antihypertensive drugs for the first time and the proportion of patients with a cardiovascular risk assessment among all those started on antihypertensive or cholesterol lowering treatment (excluding patients already on either type of medication). The proportion of patients with a recorded level of cholesterol (total or LDL) or blood pressure satisfying the specified treatment goals among all patients on the corresponding treatment for at least 3 mo.	Yes. Block randomization was done within two geographical areas of Norway.	Yes. Investigators assessing outcomes and conducting analyses were blinded to the allocation of practices.	Yes. Investigators assessing outcomes and conducting analyses were blinded to the allocation of practices.	3 practices lost to follow-up (4%)	3 practices lost to follow-up (5.5%)	12 months (Outcomes were measured... 1 y before and after the intervention)	Thiazide prescribing increased from 5.8% to 17.3% in the experimental group. Thus, prescribing of thiazides was significantly higher in the experimental group (relative risk 1.94; 95% confidence interval [CI] 1.49-2.49). Little or no effect was detected for the two other main outcomes.	Thiazide prescribing increased from 8.8% to 11.1% in the control group. There were no statistically significant differences for the secondary outcomes, except for those related to choice of antihypertensive drug. The distribution of responses to the patient questionnaire was similar in the two groups.	statistical significance level of 5%
<b>Shrestha N</b>	2006	Pre- and post-intervention comparison in a stratified cluster randomized trial	health workers in "health posts and sub-health posts". Presumably, health workers have prescription rights.	Not stated explicitly, but assume: Assess impact of PAL guidelines on prescription behaviour and assess the total cost of prescription for patients with asthma, chronic obstructive pulmonary disease and pneumonia.	Yes. Seven health posts and 33 subhealth posts, were stratified by type and subsequently randomized into PAL intervention (21) and usual practice control (19) groups.	no	no	0%	0%	4 months post baseline period. Follow-up period total of 4 months (As baseline, we selected [...] from February to May 2002, before PAL became effective. Similarly to assess post-interventional prescribing, we	The pre- and post-differences in generic prescriptions showed an increase. The percentage of drugs prescribed from the essential drugs list higher in the intervention group. The percentage of prescriptions with at least one antibiotic per encounter was also increased in both arms. Aggregate average and aggregate wastage costs for all lung diseases combined had increased in both arms.	The pre- and post-differences in generic prescriptions showed a higher increase in control. The percentage of drugs prescribed from the essential drugs list was lower in controls. The percentage of prescriptions with at least one antibiotic per encounter was also increased in both arms. The percentage of encounter with adherence to guidelines was decreased. Aggregate average and aggregate wastage costs for all lung diseases combined had increased in both arms.	Not stated explicitly, but authors have noted p-values (*P < 0.05; **P < 0.01;)

										selected all diseases e-specific prescriptions from each facility in each arm from October 2002 to January 2003 [...] during the period July-October 2003.			
<b>Goldstein MK</b>	2005	Cluster-randomized controlled trial. The study was designed to compare 2 interventions (individualized intervention with a general guideline implementation)	Physicians & nurse practitioners in primary care clinics. Findings based on 4500 hypertensive patients	Concordance With Drug Guidelines: the change from baseline to end point in the proportion of patients in the clinicians' panels whose drug regimen was guideline concordant. This measure takes into account the baseline concordance.	Yes. The randomization, performed by the biostatistician (Dr Lavori) using the Splus 2000 statistical program. Randomization was stratified by physician versus nurse practitioner.	No	Yes. The assessment was blinded to group assignment.	0% (not stated)	0% (not stated)	The follow up is not a suitable term here, as the intervention had staggered delivery over a ten-month period - with measurements occurring at baseline and lastly assessed at the end of the intervention period (February through November -i.e. 10 months).	The proportion of patients with adequate blood pressure control increased within each study group; however, the difference between groups was not significant.	2 intervention groups were similar with respect to panel size, clinic site, and guideline concordance; their patients had similar average systolic BPs and diastolic BPs, and adequacy of BP control.	Not stated explicitly, but p-values reported.

<b>Senn L</b>	2004	A randomized, controlled, open trial conducted over 5 months in an 800-bed general university hospital.	Patients only, hospitalized on surgical or medical wards and treated with IV antibiotics for 3-4 days.	The primary outcome of the study consisted of the time elapsed from randomization until a first modification of the initial intravenous antibiotic therapy, or until discharge or death, in all patients who fulfilled the inclusion criteria. A modification was prospectively defined as one of the following events: discontinuation of antibiotic, switch to oral therapy, or streamlining of therapy by targeting documented pathogens.	Yes. Eligible patients were allocated to either the intervention or control group by using a computer-generated randomization list, which was sequentially and strictly followed by one of the authors.	Yes. Concealment of allocation was achieved, as the physician in charge of the patient was involved after randomization.	No	30% (88/126 questionnaires were returned)	0% (not stated)	Questionnaire collected 24 hours later from resident (or max. 3-4 days post intervention though not stated explicitly). Total Study duration: 5 months	Time to treatment modification was significantly shorter in the intervention group compared with the 2 month period preceding the study (151 patients). The length of hospital stay in days (S.D.) was in the intervention group (P = 0.30). The adjusted hazard ratio for modification of intravenous antibiotic therapy with intervention was 1.28 (95% CI 0.99-1.67, P = 0.06)	The length of hospital stay in days (S.D.) was 19.30 (16.22) in the control group. there was a significant linear trend towards more rapid modification of shorter treatment when comparing groups ranked as pre-study, control and intervention.	significance level was set at 0.05 in all tests.
<b>Hagström B</b>	2004	Randomized control trial. The study was carried out in 1996-1997 in Storvik, Sweden.	Patients attending a primary health care center receiving prescriptions.	to estimate the extent to which patients redeemed their prescriptions after seeing a GP. A majority of the patients (90%) redeemed prescriptions. A telephone call 1 week later increased the proportion of patients that redeemed their prescriptions (P = 0.023).	yes. The patients were randomized into two groups. Patients born in even years comprised the intervention (I) group, and those born in odd years, the control (C) group, i.e. a fixed allocation.	yes. Patients born in even years comprised the intervention (I) group, and those born in odd years, the control (C) group, i.e. a fixed allocation.	Yes	0%. Stated.	0%. Stated.	not explicitly stated	Women redeemed prescriptions to a greater extent than men the intervention group (P = 0.0003). Further analysis showed that only women were affected by the telephone call. Twenty percent of the prescriptions were drugs for cardiovascular diseases (CVDs). The proportion of dispensed drugs for CVD was only 66%, compared with 88% for all other drugs (P=0.001).	Women redeemed prescriptions to a greater extent than men in the control group (P=0.023). Men in the C group redeemed 74% of their prescription. Corresponding figures for women were 87%.	not stated.
<b>Elley CR</b>	2003	a cluster randomized controlled trial design.	40-79 yrs old sedentary patients visiting GPs during study	Measures improved in both groups over 12 months. The green prescription intervention in general practice is effective in increasing participants' physical activity and improving quality of life over 12 months without evidence of adverse effects.	yes. We analysed differences between intervention and control groups in change of outcome variables by using random effects models in Stata 7.0 (generalised least squares) and SAS 8.2 (mixed model), to allow for clustering by practice.	yes. All outcome analyses were by intention to treat, according to random allocation.	yes. Patients remained blind to whether they had been allocated to the intervention during screening for activity and enrollment.	15%. Completed trial at 12 months (n=389) (85% of enrolled patients)	15%. Completed trial at 12 months (n=361) (85% of enrolled patients)	12 months	Of the patients who attended follow up, 370/389 (95%) intervention patients recalled receiving a green prescription during the previous year. Physical activity during leisure time and total expenditure of energy increased more in the intervention group systolic and diastolic blood pressure improved significantly from baseline in the intervention group, but the change did not differ significantly from that achieved in the control group.	Of the patients who attended follow up, 10/361 (2.8%) control patients recalled receiving a green prescription during the previous year. Physical activity during leisure time and total expenditure of energy increased less in the control group. No difference in the change of risk of CHD.	a=0.05, stated.



<b>Taylor CT</b>	2003	open randomized control trial to monitor patients for one year	Patients were >18yrs, receiving care at selected investigation sites (medical underserved areas of Alabama) and at high risk medication-related AEs	Clinical Outcomes (Hospitalizations and ED visits, Hypertension, Diabetes Mellitus, Dyslipidemia, Anticoagulation). Inappropriate prescribing rates, HRQoL, medication misadventures, Medication compliance scores, Medical knowledge.	yes. Patients were randomly assigned to a control group or an intervention group.	no. not stated.	no. not stated.	19.5% (33 / 41)	10% (36 / 40)	12 months (p. 1125 -1 y later)	The percentage of patients responding to hypertension, diabetes, dyslipidemia, and anticoagulation therapy increased significantly in the intervention group. Ratings for inappropriate prescribing improved in all 10 domains evaluated in the intervention group. There were no significant differences between the groups at 12 months in health-related quality of life or medication misadventures. Medication compliance scores improved in the intervention group. Medication knowledge increased in the intervention group.	The percentage of patients responding to hypertension, diabetes, dyslipidemia, and anticoagulation therapy declined. Ratings for inappropriate prescribing worsened in 5 domains in the control group. There were no significant differences between the groups at 12 months in health-related quality of life or medication misadventures. Medication compliance scores did not improve. Medication knowledge decreased.	α level was set at 0.003.
<b>Akici A</b>	2003	open randomized control trial	GPs working at primary health care centres	the baseline evaluation of the present study revealed that the GPs do not apply RUD rules in treatment plans. The study revealed that only 1/4 of the GPs asks other drugs used by their patients before prescribing.	yes. They were randomly allocated to control (n=13) and intervention (n=12) groups.	yes. "They were randomly allocated to control and intervention". p.311	yes. All the questionnaires were numbered and the origin of the GP and patient was masked both at the prescriptions and questionnaires to keep the assessors blind.	0%	0%	2 weeks (0.5 months) and 14 weeks + 1 week (2nd follow up at 4 months after the course)	No statistical significance observed between the groups in terms of mean age, sex, graduation year and working experience at primary health care facilities. Training produced a significant improvement in prescribing habits of the intervention group, which was preserved for 4 months after the course.	No statistical significance observed between the groups in terms of mean age, sex, graduation year and working experience at primary health care facilities. No differences on applying the rules of RUD.	p<0.05 was the level of statistical significance.

<b>Søndergaard J</b>	2003	Open randomized control trial	GPs	Effects on GP prescribing patterns were measured by means of a prescription database and followed for a period of 2 years with 2 outcome measures: 1) the antibiotic prescription rate and 2) the fraction of prescriptions for narrow-spectrum antibiotics.	yes. The practices included were randomly allocated to one of two groups.	No	no	0%	0%	3, 6, 9, 12, 24 months (p. 48 + figure 1)	There were no relevant differences in practice characteristics between the intervention and control group. there were no long-term effects when evaluated by antibiotic prescription rate and on feedback and by the fraction of prescriptions for narrow spectrum antibiotics. not identify any groups where there was an impact.	There were no relevant differences in practice characteristics between the intervention and control group. there were no long-term effects when evaluated by antibiotic prescription rate and on feedback and by the fraction of prescriptions for narrow spectrum antibiotics. not identify any groups where there was an impact.	not stated
<b>Bennett JW</b>	2003	Unblinded, two by two factorial, randomized controlled trial. Recruitment for the trial began in April 1997 and ceased in April 1999.	Adult (over 17) patients taking three or more long-term medications (in one academic general practice)	Adherence to medication, by measuring the relative prescription rate for six groups of medications extracted by the Health Insurance Commission.	Yes. Patients were randomised by a computer algorithm within the DSS that also collected data and generated the interventions.	No	No	29,6% (overall 121 out of 172 questionnaires mailed to patients, responded.) Note this sample size is for the full study cohort and not just for (one of) the intervention group(s).	same	6 months (patients followed longer, effect of intervention was analysed for entire data set and for the first 6 months following study entry.	Not effective on its own at improving adherence in general practice. Although GPs were supportive of the system, neither patients' self reported knowledge of medications, nor satisfaction with care, was increased by the intervention.	not effective on its own at improving adherence in general practice.	not stated.

<b>Watson MC</b>	2002	2x2 factorial cluster randomized controlled trial	Community pharmacies, in Gram pian region of Scotland. Includ es phar macis ts and phar macis t assist ants.	The primary outcome measure was the proportion of visits resulting in an appropriate sale or non-sale of an anti-fungal product (based upon the guidelines recommendations) using seven scenarios.	Yes. The pharmacies were randomized by a statistician independent of the research team, using random numbers, to one of the four groups: control (guideline material only); EO (guidelines and one EO visit); CPE (guidelines and attendance at one CPE session); and EO and CPE (guidelines plus both interventions, EO and CPE).	No	No	0%	0%	5 times after the intervention (between July and November 2000) (i.e. during a five-month period). The writes do not specify intervals, etc.	No statistically significant interaction between the two implementation strategies was found for the interaction term, estimated using post-intervention data from the GEE model with EO, CPE and the interaction term (EO and CPE). Appropriateness at baseline was similar for CPE compared with no CPE. the proportion of visits with an appropriate outcome was similar across CPE compared with no.	Appropriateness at baseline was similar for EO compared with no EO. the proportion of visits with an appropriate outcome was similar across EO compared with no EO. no statistically significant effect of EO.	statistical significance at the 5% level
<b>Watson M</b>	2001	cluster randomized controlled	General practices	no evidence of improving prescribing guidelines through guidelines with or without educational outreach	yes. (Partly?)20 practices (39%) were randomised (Figure) to the three trial groups (control, mailed guidelines, mailed guidelines and educational outreach visits).	no	no	0%	0%	4-15 months post intervention The writes specify months (April 1996 to March 1997) but not more specific intervals - same as above (same author, etc.)	The 20 participating practices did not differ appreciably from other practices in Avon in terms of size or dispensing status, although fewer had fundholding status. Thirty-two (91%) GPs in the educational outreach group actually received a first visit and 34 (97%) a second visit. No statistically significant differences were observed for the primary outcome	The 20 participating practices did not differ appreciably from other practices in Avon in terms of size or dispensing status, although fewer had fundholding status. No statistically significant differences were observed for the primary outcome	statistical significance at the 5% level
<b>Braybrooks</b>	2000	randomized controlled trial	General medical practices, population though not specified, most likely GPs only practi	combination of 27 indicators, in terms of items and cost per 1000 patients, were chosen to identify overall changes and potential switches between individual drugs, or to	Yes. Authority agreed to participate in the study and were randomly stratified by practice size, locality, fundholding and dispensing status into 2 groups. Practices not wishing to enter the study were used as a self selected	no	no	Group 1 (visit): No withdrawal but addition of 6 practices (addition of 18%). Group 2 (workbook): Withdrawal of 3 practices (9%)	5 practice s (23%)	3	Groups 1 and 2 increased generic prescribing (7%, 6% respectively). More significant changes occurred in Group 1, than Group 2 or Group 3.	Group 3 increased generic prescribing 4%.	Not stated explicitly, but p value significance levels of <0.05, ** p<0.01, ** * p<0.001 were used for results.

			ces	generic alternatives.	reference group (Group 3).								
<b>O'Connell DL</b>	1999	randomized control trial	full time recognized general practitioners practicing in non-urban areas.	Prescribing rates in the intervention and control groups for the five main drug groups, total prescribing and potential substitute prescribing and ordering before and after the intervention	yes. Postcodes were grouped into geographically contiguous clusters. Stratification was based on thirds of the numbers of general practitioners and thirds of levels of prescribing activity within postcode clusters.	no	no	0%	0%	Prescribing rates generated per month and per quarter, after each intervention and for up to 4 months following second intervention. Total of 10 months.	In no case did the feedback of graphical displays of prescribing rates and newsletters have any measurable impact on prescribing rates. There was also no evidence that feedback reduced the variability in prescribing	no impact of the interventions, either on median prescribing rates or on variability in prescribing rates.	not stated.
<b>Lundborg CS</b>	1999	randomized controlled trial using two parallel interventions	GPs in non-urban areas	The measurement of prescription indicators	Yes. The randomization was performed at group level (cluster randomization) after stratification for group size (3-4, 5-6, and 7-10 GPs, respectively), ensuring an even participation of groups with different group sizes in the two intervention arms.	no	no	0%	0%	6-12 month period post intervention	UTI drugs showed a highly significant intervention effect in the desired direction, statistically, with a change in the intervention arm from 52% to 70%, whereas in the control arm there was no change. For the indicator on duration of treatment (UIT), there was a decrease in treatment time in both the intervention and control arms.	For asthma, the three indicators dealing with inhaled corticosteroids and bronchodilators, changed, but in the control arm, changes were seen giving an insignificant intervention effect.	significance level of 5%
<b>Anderson JF</b>	1996	Randomized controlled trial conducted from Dec. 1, 1992, to Dec. 31, 1993.	Physicians (non-academic primary care practices)	Physicians in the group that attended the education intervention wrote, on average, 33% fewer prescriptions after the intervention, whereas physicians in the group that received only written notification wrote 25% fewer prescriptions, on average, after the intervention.	yes. With the use of a random-number generator, the top 100 prescribers were put in a random order, and the first 54 selected were randomly assigned to three groups.	no	no	0%	0%	6 months post intervention (NB: The authors mention more than one intervention)	in the number of prescriptions for regulated analgesics written before and after the intervention, reductions of 33% in the education group, 25% in the notification group	in the number of prescriptions for regulated analgesics written before and after the intervention, there were no reduction in fact, an increase in the control group.	not stated.
<b>De Santis G</b>	1994	randomized, controlled, parallel group trial	GPs in rural and metropolitan areas	Main outcome measures: The percentages of prescriptions of antibiotics for tonsillitis complying with those recommended in	yes. Not stated the method by authors.	no	no	40% (1st survey n=104, 2nd survey n=62, 3rd survey n=62)	47% (1st survey n=78, 2nd survey n=51, 3rd survey n=41)	Pilot + 2nd survey lasting 4 weeks (the second survey took place 5	In the intervention group, prescriptions consistent with recommendation in the guidelines increased from 60.5% before the campaign to 87.7% afterwards. Greater increase in the intervention group compared to control.	In the control group, prescriptions consistent with recommendation in the guidelines increased from 52.9% before the campaign to 71.7% of prescriptions.	Not stated explicitly, p values stated for results.

			Antibiotic guidelines.							months after the first survey) - 6 months follow up post pilot			
<b>Angunawela II</b>	1991	open randomized control trial, from June to July 1988 (2 mon)	Prescribers are randomized. Doctors or assistants - medical practitioners - the definition of "outpatients" is that of a patient attending an outpatient setting ((A patient who receives medical treatment without being admitted to a hospital: "attending a clinic as an outpatient"). The whole randomization group is comprised of prescribers. Additionally, it is debatable whether a secondary care (referral)	the antibiotic prescribing pattern did not change between the pre and post intervention periods in each of the groups. There was a decrease in antibiotics prescribing to patients given a diagnosis of viral fever in the intervention groups.	yes. Randomization by group. 15 units (10 district hospitals and 5 peripheral units) were randomly allocated into 2 intervention and 1 control group. Prescribers working together in each institution were randomized in groups.	no	no	not stated (assume 0%)	not stated (assume 0%)	3 months post intervention	Trend toward decreased antibiotics prescribing in the intervention groups (with a mean difference = -7.4% in written and -7.3% in written+seminar group). The difference was not significant (p>0.05) compared to the control group. The antibiotic prescribing patterns did not change between the pre- and post- intervention periods in any of the three groups.	no significant decrease antibiotics prescribing in the control group	Significance level p=0.05

outpatient setting is a PHC setting (even by stretching the definitions).  
 .  
 From what I see in the area health care system description which is provided, these are hospital outpatient departments.  
 15 state health institutions (45 prescribers)

<b>Gehlbach SH</b>	1984	open randomized control trial from October 1979 to October 1981	Resident and family physicians in a single family practice	Physician prescription rates.	yes. Forty-four physicians were initially randomized into the experimental and control groups, with 22 in each group.	not stated	no	29,54% (overall 31 out of 44)	same	9 month feedback period, post baseline, followed by a 12-month follow-up period.	The increase in generic prescribing by physicians in the experimental group was significant (from 21% to 58%). 14 of the 15 physicians in the experimental group showed increases in generic prescribing rates.	The increase in generic prescribing by physicians in the control group was less significant (18% to 23%). 6 of the 16 control physicians showed increases in generic prescribing rates.	not stated, but p-values quoted.
--------------------	------	---	--	-------------------------------	---	------------	----	-------------------------------	------	--	---	---	----------------------------------

**Παράρτημα 3.****Πίνακας 6. Οι αποκλεισθείσες μελέτες.**

Study ID	First author	Publication year	Title
1	Dyas JV	2010	Patients' and clinicians' experiences of consultations in primary care for sleep problems and insomnia: a focus group study.
2	Zubkoff L	2010	Does screening for pain correspond to high quality care for veterans?
3	Gallagher JM	2010	Patients' question-asking behavior during primary care visits: a report from the AAFP National Research Network.
4	Copher R	2010	Physician perception of patient adherence compared to patient adherence of osteoporosis medications from pharmacy claims.
5	Wolf MS	2010	Improving prescription drug warnings to promote patient comprehension.
6	Mendonça JM	2010	Analysis and detection of dental prescribing errors at primary health care units in Brazil.
7	Llor C	SPANISH 2010	[Antibiotic prescribing in respiratory tract infections and predictive factors for their use].
8	Solomon DH	2010	A blinded randomized controlled trial of motivational interviewing to improve adherence with osteoporosis medications: design of the OPTIMA trial.
9	Laubscher T	2009	Collaboration between family physicians and community pharmacists to enhance adherence to chronic medications: opinions of Saskatchewan family physicians.
10	Millar J	2009	Does a system of instalment dispensing for newly prescribed medicines save NHS costs? Results from a feasibility study.
11	Kolt GS	2009	The healthy steps study: a randomized controlled trial of a pedometer-based green prescription for older adults. Trial protocol.
12	Rubio-Valera M	2009	Community pharmacist intervention in depressed primary care patients (PRODEFAR study): randomized controlled trial protocol.
13	Ayoub WT	2009	Improving detection and treatment of osteoporosis: redesigning care using the electronic medical record and shared medical appointments.

14	Ekedahl A	2009	Drug prescription attitudes and behaviour of general practitioners. Effects of a problem-oriented educational programme.
15	Slade SC	2009	Effects of preferred-exercise prescription compared to usual exercise prescription on outcomes for people with non-specific low back pain: a randomized controlled trial [ACTRN12608000524392].
16	Elliot AJ	2009	Seasonality and trends in the incidence and prevalence of gout in England and Wales 1994-2007.
17	Hoffmann W	2008	Pharmaceutical care for migraine and headache patients: a community-based, randomized intervention.
18	Lawton BA	Double 2008	Exercise on prescription for women aged 40 to 74 recruited through primary care: two year randomised controlled trial [with consumer summary].
19	Ngasala B	2008	Impact of training in clinical and microscopy diagnosis of childhood malaria on antimalarial drug prescription and health outcome at primary health care level in Tanzania: a randomized controlled trial.
20	Carter BL	2008	The Iowa Continuity of Care study: Background and methods.
21	Weingart SN	2008	Medication safety messages for patients via the web portal: the MedCheck intervention.
22	Singh JA	2008	Opportunities for improving medication use and monitoring in gout.
23	Scuffham PA	2008	Are N-of-1 trials an economically viable option to improve access to selected high cost medications? The Australian experience.
24	van Bruggen R	2008	Implementation of locally adapted guidelines on type 2 diabetes.
25	Wood DA	2008	Nurse-coordinated multidisciplinary, family-based cardiovascular disease prevention programme (EUROACTION) for patients with coronary heart disease and asymptomatic individuals at high risk of cardiovascular disease: a paired, cluster-randomised control.
26	Choudhry NK	2008	Rationale and design of the Post-MI FREEE trial: a randomized evaluation of first-dollar drug coverage for post-myocardial infarction secondary preventive therapies.
27	Chen Y-Y	CHINESE? 2008	[Rehabilitative exercise prescription for osteoarthritic patients at different stages after needle knife therapy].



28	Rosemann T	2007	Case management of arthritis patients in primary care: a cluster-randomized controlled trial.
29	Simpkins J	2007	Improving asthma care through recertification: a cluster randomized trial.
30	Cleland JA	2007	An exploratory, pragmatic, cluster randomised trial of practice nurse training in the use of asthma action plans.
31	Varkey P	2007	Improving medication reconciliation in the outpatient setting.
32	Ashar BH	2007	Physicians' understanding of the regulation of dietary supplements.
33	Cals JW	2007	Improving management of patients with acute cough by C-reactive protein point of care testing and communication training (IMPAC3T): study protocol of a cluster randomised controlled trial.
34	Landis SE	2007	Generalist care managers for the treatment of depressed medicaid patients in North Carolina: a pilot study.
35	Cals JW	2007	Improving management of patients with acute cough by C-reactive protein point of care testing and communication training (IMPAC3T): study protocol of a cluster randomised controlled trial.
36	Zwarenstein M	2007	Structuring communication relationships for interprofessional teamwork (SCRIPT): A cluster randomized controlled trial.
37	Simon GE	2006	Randomized trial of a telephone care management program for outpatients starting antidepressant treatment.
38	D'Agostino CS	2006	Community interventions for older adults with comorbid substance abuse: The Geriatric Addictions Program (GAP).
39	Martens JD	Double 2006	Design and evaluation of a computer reminder system to improve prescribing behaviour of GPs.
40	Wressle E	2006	Evaluation of occupational therapy interventions for elderly patients in Swedish acute care: a pilot study.
41	Jones PB	2006	Randomized controlled trial of the effect on Quality of Life of second- vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia: Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CUtLASS 1).
42	Morris AB	2006	Factors associated with drug adherence and blood pressure control in patients with hypertension.
43	Federman AD	2006	Association of age with analgesic use for back and joint disorders in outpatient settings.

44	Masoudi FA	2006	Trends in acute myocardial infarction in 4 US states between 1992 and 2001: clinical characteristics, quality of care, and outcomes.
45	Sturm HB	2006	The relevance of comorbidities for heart failure treatment in primary care: A European survey.
46	Garjani A.	2006	Effect of interactive group discussion among physicians to promote rational prescribing.
47	yan-Woolley BM	2005	Initializing concordance in frail elderly patients via a medicines organizer.
48	Llor C	SPANISH 2005	[Variability of antibiotic prescribing for respiratory tract infections in two European countries].
49	Vlastos IM	2005	Health needs in rural areas and the efficacy and cost-effectiveness of doctors and nurses.
50	Wolters R	Double 2005	Effects of distance learning on clinical management of LUTS in primary care: a randomised trial.
51	Fairall LR	Double 2005	Effect of educational outreach to nurses on tuberculosis case detection and primary care of respiratory illness: pragmatic cluster randomised controlled trial.
52	Wu HL	CHINESE 2005	[Trial study on DENG Tie-tao's coronary heart disease capsules in improving patients' quality of life].
53	Curtis JR	2005	A group randomized trial to improve safe use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs.
54	Kerse N	2005	Is physical activity counseling effective for older people? A cluster randomized, controlled trial in primary care.
55	Majumdar SR	Double 2005	A cluster randomized trial to assess the impact of opinion leader endorsed evidence summaries on improving quality of prescribing for patients with chronic cardiovascular disease: rationale and design [ISRCTN26365328].
56	Senn L	Double 2005	Improving appropriateness of antibiotic therapy: randomized trial of an intervention to foster reassessment of prescription after 3 days.
57	Martin TN	2005	Improving secondary prevention in coronary bypass patients: closing the audit loop.
58	Gonzales R	2005	The "minimizing antibiotic resistance in Colorado" project: impact of patient education in improving antibiotic use in private office practices.

59	Rosemann T	2005	Rationale, design and conduct of a comprehensive evaluation of a primary care based intervention to improve the quality of life of osteoarthritis patients. The PraxArt-project: a cluster randomized controlled trial [ISRCTN87252339]
60	Martens Jody D	2005	Does a joint development and dissemination of multidisciplinary guidelines improve prescribing behaviour: a pre/post study with concurrent control group and a randomised trial.
61	Charrois T	2004	Improving asthma symptom control in rural communities: the design of the Better Respiratory Education and Asthma Treatment in Hinton and Edson study.
62	Joffres MR	2004	Impact of guidelines on health care use for the management of dyslipidemia in two Canadian provinces, Alberta and Nova Scotia, from 1990 to 2001.
63	Wolf AM	2004	Translating lifestyle intervention to practice in obese patients with type 2 diabetes: Improving Control with Activity and Nutrition (ICAN) study.
64	Madridejos-Mora R	2004	To evaluate the effectiveness of the combination of feedback of individualized prescribing data and educational recommendations for improving the quality of prescribing in general practice.
65	Madridejos-Mora R	Double 2004	Effectiveness of the combination of feedback and educational recommendations for improving drug prescription in general practice.
66	Woollard J	2003	Effects of general practice-based nurse-counselling on ambulatory blood pressure and antihypertensive drug prescription in patients at increased risk of cardiovascular disease.
67	Fretheim A	Double 2003	Rational Prescribing in Primary Care (RaPP-trial). A randomised trial of a tailored intervention to improve prescribing of antihypertensive and cholesterol-lowering drugs in general practice [ISRCTN48751230].
68	Rosebraugh CJ	2003	Improving the quality of adverse drug reaction reporting by 4th-year medical students.
69	Akici A	Double 2003	Impact of a short postgraduate course in rational pharmacotherapy for general practitioners.
70	Korn LM	2003	Improving physicians' knowledge of the costs of common medications and willingness to consider costs when prescribing.
71	Stergachis A	2002	Improving pediatric asthma outcomes in the community setting: does pharmaceutical care make a difference?

72	Salisbury C	2002	Questionnaire survey of users of NHS walk-in centres: observational study.
73	Bonner S	2002	An individualized intervention to improve asthma management among urban Latino and African-American families.
74	Simon GE	2001	Cost-effectiveness of a collaborative care program for primary care patients with persistent depression.
75	Valori RM	2001	Reducing community dyspepsia drug costs: a controlled trial.
76	Petrella RJ	2000	An office-based instrument for exercise counseling and prescription in primary care. The Step Test Exercise Prescription (STEP).
77	Moudgil H	2000	Asthma education and quality of life in the community: a randomised controlled study to evaluate the impact on white European and Indian subcontinent ethnic groups from socioeconomically deprived areas in Birmingham, UK.
78	Ilett KF	2000	Modification of general practitioner prescribing of antibiotics by use of a therapeutics adviser
79	Simon GE	2000	Randomised trial of monitoring, feedback, and management of care by telephone to improve treatment of depression in primary care.
80	Shaw H	2000	Evaluation of effect of pharmacy discharge planning on medication problems experienced by discharged acute admission mental health patients.
81	Worrall G	1999	Effectiveness of an educational strategy to improve family physicians' detection and management of depression: a randomized controlled trial.
82	Montaño Alonso A	SPANISH 1997	[The knowledge and attitude of consumers in relation to the use of NSAIDs. An intervention study].
83	Wong C	1997	Pharmaceutical care in a family medicine centre
84	Joos SK	1996	Effects of a physician communication intervention on patient care outcomes.
85	Lewis G	1996	Computerized assessment of common mental disorders in primary care: effect on clinical outcome.
86	Pérez-Cuevas R	1996	Improving physician prescribing patterns to treat rhinopharyngitis. Intervention strategies in two health systems of Mexico.
87	Guiscafre H	1995	From research to public health interventions. I. Impact of an educational strategy for physicians to improve treatment practices of common diseases
88	Juncosa S	1994	The quality of antibiotic treatment - in primary health care in the county of Osona.
89	De Santis G	Double 1994	Improving the quality of antibiotic prescription patterns in general practice. The role of educational intervention.

90	Del Degan S	FRENCH 1994	[Recording of drug prescriptions in medical records. How to improve the quality?].
91	Shaughnessy AF	1991	Improving prescription-writing skills in a family practice residency.
92	Gibbs S	1989	The benefits of prescription information leaflets (1).

**Παράρτημα 4.****Βιβλιογραφία των συμπεριλαμβανόμενων μελετών.**

1. Esmaily HM, Silver I, Shiva S, Gargani A, Maleki-Dizaji N, Al-Maniri A, Wahlstrom R. Can rational prescribing be improved by an outcome-based educational approach? A randomized trial completed in Iran. *J Contin Educ Health Prof.* 2010; 30(1): 11-8.
2. Lawton BA, Rose SB, Elley CR, Dowell AC, Fenton A, Moyes SA. Exercise on prescription for women aged 40 to 74 recruited through primary care: two year randomised controlled trial. *British Journal Sports Medicine.* 2009, 43(2): 120-123.
3. Little P, Moore M, Warner G, Dunleavy J, Williamson I. Longer term outcomes from a randomised trial of prescribing strategies in otitis media. *British Journal Gen Pract.* 2006, 56(524): 176-82.
4. Fretheim A, Oxman AD, Håvelsrud K, Treweek S, Kristoffersen DT, Bjørndal A. Rational prescribing in primary care (RaPP): a cluster randomized trial of a tailored intervention. *PLoS Med.* 2006, 3(6): e134.
5. Puga AE, Baker R, Paul S, Villoro-Valdes R. Effect of educational outreach on general practice prescribing of antibiotics and antidepressants: a two-year randomised controlled trial. *Scand J Prim Health Care.* 2009, 27(4): 195-201.
6. Shrestha N, Samir KC, Baltussen R, Kafle KK, Bishai D, Niessen L. Practical approach to lung health in Nepal: better prescribing and reduction of cost. *Trop Med Int Health.* 2006, 11(5): 765-72.
7. Goldstein MK, Lavori P, Coleman R, Advani A, Hoffman BB. Improving adherence to guidelines for hypertension drug prescribing: cluster-randomized controlled trial of general versus patient-specific recommendations. *Am J Manag Care.* 2005, 11(11): 677-85.
8. Senn L, Burnand B, Francioli P, Zanetti G. Improving appropriateness of antibiotic therapy: randomized trial of an intervention to foster reassessment of prescription after 3 days. *J Antimicrob Chemother.* 2004, 53(6): 1062-7.
9. Hagström B, Mattsson B, Rost IM, Gunnarsson RK. What happened to the prescriptions? A single, short, standardized telephone call may increase compliance. *Family practice.* 2004, 21(1): 46-50.
10. Elley CR, Kerse N, Arroll B, Robinson E. Effectiveness of counselling patients on physical activity in general practice: cluster randomised controlled trial. *BMJ.* 2003 Apr 12; 326(7393): 793.
11. Taylor CT, Byrd DC, Krueger K. Improving primary care in rural Alabama with a pharmacy initiative. *Am J Health Syst Pharm.* 2003, 1;60(11): 1123-9.
12. Akici A, Kalaça S, Ugurlu MU, Karaalp A, Cali S, Oktay S. Impact of a short postgraduate course in rational pharmacotherapy for general practitioners. *Br J Clin Pharmacol.* 2004, 57(3): 310-21.

13. Søndergaard J, Andersen M, Støvring H, Kragstrup J. Mailed prescriber feedback in addition to a clinical guideline has no impact: a randomised, controlled trial. *Scand J Prim Health Care*. 2003, 21(1): 47-51.
14. Bennett JW, Glasziou P, Del Mar C, De Looze F. A computerised prescribing decision support system to improve patient adherence with prescribing. A randomised controlled trial. *Australian family physician*. 2003, 32(8): 667-71.
15. Watson MC, Bond CM, Grimshaw JM, Mollison J, Ludbrook A, Walker AE. Educational strategies to promote evidence-based community pharmacy practice: a cluster randomized controlled trial (RCT). *Fam Pract*. 2002, 19(5): 529-36.
16. Watson M, Gunnell D, Peters T, Brookes S, Sharp D. Guidelines and educational outreach visits from community pharmacists to improve prescribing in general practice: a randomised controlled trial. *J Health Serv Res Policy*. 2001, 6(4): 207-13.
17. Braybrook S, Walker R. Influencing NSAID prescribing in primary care using different feedback strategies. *Pharm World Sci*. 2000, 22(2): 39-46.
18. O'Connell DL, Henry D, Tomlins R. Randomised controlled trial of effect of feedback on general practitioners' prescribing in Australia. *BMJ*. 1999, 20;318(7182): 507-11.
19. Lundborg CS, Wahlström R, Oke T, Tomson G, Diwan VK. Influencing prescribing for urinary tract infection and asthma in primary care in Sweden: a randomized controlled trial of an interactive educational intervention. *J Clin Epidemiol*. 1999, 52(8): 801-12.
20. Anderson JF, McEwan KL, Hrudehy WP. Effectiveness of notification and group education in modifying prescribing of regulated analgesics. *CMAJ*. 1996 Jan 1;154(1):31-9.
21. De Santis G, Harvey KJ, Howard D, Mashford ML, Moulds RF. Improving the quality of antibiotic prescription patterns in general practice. The role of educational intervention. *Med J Aust*. 1994, 18;160(8): 502-5.
22. Angunawela II, Diwan VK, Tomson G. Experimental evaluation of the effects of drug information on antibiotic prescribing: a study in outpatient care in an area of Sri Lanka. *Int J Epidemiol*. 1991, 20(2): 558-64.
23. Gehlbach SH, Wilkinson WE, Hammond WE, Clapp NE, Finn AL, Taylor WJ, Rodell MS. Improving drug prescribing in a primary care practice. *Medical Care*. 1984, 22(3): 193-201.