Intervencije kliničkog farmaceuta u terapiji hospitaliziranih bolesnika na abdominalnoj kirurgiji u općoj bolnici "Dr. Tomislav Bardek" u Koprivnici

Kuruc, Darija

Professional thesis / Završni specijalistički

2016

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:527615

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Repository / Repozitorij:

Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb

zir.nsk.hr

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Darija Kuruc

INTERVENCIJE KLINIČKOG FARMACEUTA U TERAPIJI HOSPITALIZIRANIH BOLESNIKA NA ABDOMINALNOJ KIRURGIJI U OPĆOJ BOLNICI *DR. TOMISLAV BARDEK*U KOPRIVNICI

Specijalistički rad

Zagreb, 2016.

Poslijediplomski specijalistički studij klinička farmacija

Mentor rada: prof.dr.sc. Vesna Bačić Vrca, mag.pharm.spec.

Specijalistički rad obranjen je dana 22.04.2016. na Farmaceutsko – biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, pred povjerenstvom u sastavu:

1. Dr.sc. Jelena Filipović Grčić, red.prof.
2. Dr.sc. Vesna Bačić Vrca, izv.prof.
3. Dr.sc. Srećko Marušić, nas.doc

Rad ima 62 lista.

Ovaj rad izrađen je u Općoj bolnici „dr. Tomislav Bardek“ Koprivnica i na Farmaceutsko – biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagreb u sklopu poslijediplomskog specijalističkog studija „Klinička farmacija“ pod stručnim vodstvom prof.dr.sc. Vesne Bačić Vrca.

Zahvaljujem prof.dr.sc. Vesni Bačić Vrca na nesebičnoj podršci, motivaciji i stručnoj pomoći čime je znatno pridonijela i omogućila izradu ovog rada.

Zahvaljujem se svojoj ustanovi, Općoj bolnici „dr. Tomislav Bardek“ Koprivnica, odnosno svima koji su mi omogućili stručno usavršavanje na poslijediplomskom specijalističkom studiju, a osobito kolektivu bolničke ljekarne na velikoj podršci.

Zahvaljujem se na neizmjernom strpljenju, podršci i pomoći moje obitelji, osobito roditeljima i Juraju Marku, tijekom studija i izrade specijalističkog rada.

Darija Kuruc

POPIS KRATICA

ATK - anatomsko - terapijska - kemijska skupina lijekova

BOD - bolno opskrbni dani

CPOE - computerized physician order entry

DDD - definirana dnevna doza

EMA - European medicines agency

ESCP - European Society of Clinical Pharmacy

FI - Farmaceutska intervencija

HALMED - Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode

HLJK - Hrvatska ljekarnička komora

HZZO - Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje

KKS - kompletna krvna slika

MKB-10 – Međunarodna klasifikacija bolesti i srodnih zdravstvenih problema

RH - Republika Hrvatska

SAD - Sjedinjene Američke Države

SZO – Svjetska zdravstvena organizacija

UDDDS – Unit Dose Drug Distribution System

SAŽETAK

INTERVENCIJE KLINIČKOG FARMACEUTA U TERAPIJI HOSPITALIZIRANIH BOLESNIKA NA ABDOMINALNOJ KIRURGIJI U OPĆOJ BOLNICI *DR. TOMISLAV BARDEK* U KOPRIVNICI

Cilj istraživanja - Povećana kompleksnost farmakoterapije i kirurških zahvata uz povećanje troškova liječenja potaknula je kliničko evolviranje profesije bolničkog ljekarnika još od sredine dvadesetog stoljeća. Dokazano je kako klinički farmaceut omogućuje sigurnu i učinkovitu upotrebu lijekova uz istodobno smanjenje zdravstvenih troškova. Iako je uloga kliničkog bolničkog farmaceuta kao važnog dijela multidisciplinarnog tima istražena, malo je dostupnih literaturnih podataka o utjecaju farmaceutskih intervencija na optimizaciju farmakoterapije u bolesnika koji se podvrgavaju abdominalnom kirurškom zahvatu.

Materijal i metode - Prospektivno istraživanje provedeno je u razdoblju od 01. listopada 2014. godine do 31. ožujka 2015. godine, na Odjelu abdominalne kirurgije Opće bolnice „dr. Tomislav Bardek“ Koprivnica u koje su uključeni svi bolesnici hospitalizirani na odjelu u ispitivanom periodu. Svakodnevna analiza farmakoterapije bolesnika radila se putem obrasca kojeg je sastavio farmaceutski tim pod vodstvom iskusnog specijalista kliničke farmacije. Studija je provedena analizom farmakoterapije bolesnika nakon jutarnje odjelne vizite, pomoću programa LexiComp Online®, baze podataka lijekova Hrvatske agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED), MEDLINE®, Medscape®. Farmaceutska intervencija (FI) dokumentirala se na obrascu pod nazivom „Analiza farmakoterapije“ koji se predočio liječničkom timu slijedeći dan na jutarnjoj viziti. Original se ulagao u medicinsku dokumentaciju bolesnika, a kopija u arhivu bolničke ljekarne. Klinička značajnost FI ocijenila

se pomoću navedenih baza podataka i medicinske dokumentacije. Prihvaćenost je zabilježena kao promjena terapije što se vidjelo i zabilježilo slijedeći dan kod kontrole farmakoterapije.

Rezultati - Istraživanje je obuhvatilo ukupno 539 bolesnika od čega je 54 % (n=292) muškaraca. Analizirano je 3 773 terapijskih zahtjeva na kojima je učinjeno 57 FI pri čemu je više od polovice intervencija prihvaćeno (n=30 odnosno 52,63 %). Najčešće lijekovi uključeni u FI su pripravci koji djeluju na živčani sustav (38,37 %), koštano-mišićni sustav (20,93 %) i kardiovaskularni sustav (13,95 %). Interakcije stupnja D i X najčešća su vrsta intervencije (77,19%) od čega je gotovo pola prihvaćeno (47,73 %). Interval doziranja (n=6) i duplikacija terapije (n=1) intervencije su koje su u potpunosti prihvaćene (100 %).

Zaključak - Istraživanjem je potvrđena važna i neophodna klinička uloga farmaceuta kao dijela multidisciplinarnog zdravstvenog tima, osobito kod bolesnika na abdominalnoj kirurgiji. Svojim znanjem temeljenim na dokazima klinički farmaceut može intervencijom prihvaćenom od liječnika optimizirati farmakoterapiju i povećati sigurnost bolesnika.

Ključne riječi: klinički farmaceut, farmaceutske intervencije, prihvaćenost od strane liječnika, optimizacija farmakoterapije, sigurnost bolesnika

ABSTRACT

INTERVENTIONS OF CLINICAL PHARMACIST IN THERAPY OF HOSPITALIZED PATIENTS AT ABDOMINAL SURGERY WARD AT GENERAL HOSPITAL *DR. TOMISLAV BARDEK* KOPRIVNICA

Objectives - The increased complexity of medical therapy and surgical procedures while increasing the cost of treatment has enabled the clinical evolving profession of hospital pharmacist in th emid-twentieth century. It has been shown that clinical pharmacist provides safe and effective use of drugs while reducing health care costs. Although the role of the clinical hospital pharmacist as an important part of th emultidisciplinary team has been studied, little is known from the literature about the impact of pharmaceutical interventions on optimizing pharmacotherapy in abdominal surgery patients. In Croatia so far has not been found any such literature information.

Material and methods - The prospective survey was conducted in the period from 01 October 2014 to 31 March 2015, at the Department of abdominal surgery, General Hospital „dr. Tomislav Bardek“ Koprivnica. All patient shospitalized at the Department in the examined period were included in the study. A daily analysis of pharmacotherapy was provided for each patient using a form that has been created by the pharmaceutical team led by an experienced clinical pharmacy specialist. The study was conducted by analyzing the pharmacotherapy of patients after a morning ward round, using LexiCompOnLine®, databases such as medicine bases of the Croatian Agency for Medicinal Products and Medical Devices (HALMED), MEDLINE®, Medscape®. The pharmaceutical interventions (PI) were documented on a form entitled "Pharmacotherapy analysis" which was presented to the physcian team on the next day morning rounds. The original form was archived in the medical patient records and a copy in

the archives of the hospital pharmacy. Clinical significance of PI was evaluated using the above databases and medical records. Acceptance rate was noted as a change of therapy which has been seen on the next day while controling the pharmacotherapy.

Results - The study included a total of 539 patients, of which 54% (n = 292) were men. A total of 3773 therapy forms were analyzed of which there were 57 PI wherein more than half (n = 30 or 52.63%) of the interventions were accepted. The most common drugs involved in FI were drugs that affect nervous system (38,37 %), musculoskeletal system (20,93%), and cardiovascular system (13,95%). Drug interactions stage D and X were the most common type of intervention (77%) of which almost half were accepted (47,73 %). All interventions regarding dosing interval (n=6) and duplication of therapy (n=1) were accepted.

Conclusion - The study confirmed the importance and essential role of clinical pharmacists as part of the multidisciplinary team, especially in abdominal surgery patients. With the knowledge based on clinical evidence, pharmacists´ accepted interventions by physicians can optimize pharmacotherapy and patient safety.

Keywords: clinical pharmacist, pharmaceutical intervention, acceptance by physicians, optimization of pharmacotherapy, patient safety

SADRŽAJ

1.UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA 1

1.1. DEFINICIJA KLINIČKE FARMACIJE 1

1.2. KLINIČKA FARMACIJA, FARMACEUTSKA SKRB I ADHERENCIJA 2

1.3. EKONOMSKI UČINAK KLINIČKOG FARMACEUTA 4

1.4. RAZVOJ I POTREBA ZA KLINIČKOM FARMACIJOM U BOLNIČKOM OKRUŽENJU U SVIJETU I HRVATSKOJ 6

1.5. KLINIČKA FARMACIJA TEMELJENA NA DOKAZIMA 9

1.6. KLINIČKI FARMACEUT – ČLAN MULTIDISCIPLINARNOG KIRURŠKOG TIMA 10

2. CILJ ISTRAŽIVANJA 12

3. MATERIJALI I METODE 12

3.1. ETIČKO POVJERENSTVO 13

3.2. PLAN ISTRAŽIVANJA 13

3.3. STATISTIČKA ANALIZA PODATAKA 15

4. REZULTATI I RASPRAVA 16

4.1. REZULTATI 16

4.1.2. POPULACIJA BOLESNIKA 16

4.1.2. UKUPNA POTROŠNJA LIJEKOVA 18

4.1.3. UDIO LIJEKOVA UKLJUČENIH U FARMACEUTSKE INTERVENCIJE 19

4.1.4. FARMACEUTSKE INTERVENCIJE 19

4.2. RASPRAVA 26

4.2.1. POPULACIJA BOLESNIKA 26

4.2.2. UKUPNA POTROŠNJA LIJEKOVA 26

4.2.3. UDIO LIJEKOVA ZASTUPLJENIM U FARMACEUTSKIM INTERVENCIJAMA PREMA ATK KLASIFIKACIJI LIJEKOVA 28

4.2.4. UTJECAJ INTERVENCIJA KLINIČKOG FARMACEUTA NA ISHODE LIJEČENJA 29

4.3. OGRANIČENJA ISTRAŽIVANJA 35

5. ZAKLJUČCI 37

6. LITERATURA 38

7. ŽIVOTOPIS 50

1.UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

1.1. DEFINICIJA KLINIČKE FARMACIJE

Klinička farmacija je zdravstvena specijalizacija koja obuhvaća aktivnosti i usluge kliničkog farmaceuta u svrhu osiguranja, razvoja i promicanja racionalne i odgovarajuće primjene lijekova i medicinskih proizvoda prema definiciji Europskog društva kliničke farmacije (European Society of Clinical Pharmacy, ESCP). Ona obuhvaća sve usluge farmaceuta koje on pruža u bolnicama, javnim ljekarnama, domovima za starije i nemoćne, klinikama i drugim okruženjima gdje se lijekovi propisuju i koriste. Dakle, klinički farmaceut nije isključivo vezan uz bolnicu već obuhvaća i druge vrste usluga usmjerene prema zdravlju bolesnika (od nadzora terapije koji uključuje indikacije, kontraindikacije, dozu, interval doziranja, nuspojave, interakcije do savjetovanja liječnika i/ili bolesnika te poticanja na suradljivost). Klinička farmacija primjenjuje terapijske smjernice utemeljene na dokazima, nove znanstvene spoznaje i nove tehnologije (Chisholm-Burns i sur., 2010, www.escpweb.org).

Definirana je i razlika između kliničke farmacije i farmacije. Farmacija je disciplina koja obuhvaća znanja i vještine o sintezi, strukturi i pripremi lijekova dok je klinička farmacija više usmjerena na analizu potreba stanovništva s obzirom na lijekove, način primjene, korištenja i učinaka lijekova na bolesnicima. U središtu pozornosti više nije lijek već bolesnik ili stanovništvo koje koristi lijekove (www.escpweb.org).

1.2. KLINIČKA FARMACIJA, FARMACEUTSKA SKRB I ADHERENCIJA

Nakon početka razvoja kliničke farmacije šezdesetih godina 20. stoljeća, osamdesetih godina počinje se razvijati farmaceutska skrb zbog potrebe za poboljšanjem sigurnosti i učinkovitosti farmakoterapije. Hepler i Strand definirali su farmaceutsku skrb kao odgovornu opskrbu lijekovima gdje je bolesnik u središtu farmaceutske djelatnosti. Svrha farmaceutske skrbi je postizanje ishoda koji poboljšavaju bolesnikovo zdravlje i kvalitetu života, poput izlječenja bolesti, eliminacije ili smanjenje simptoma, zaustavljanje ili usporavanje progresije te prevencije bolesti ili simptoma bolesti. Ona uključuje procese u kojima farmaceut surađuje s drugim zdravstvenim profesionalcima u izradi, implementaciji i praćenju terapijskog plana te utječe na bolesnikovo ponašanje. To znači i uključenje bolesnika u vlastito liječenje bolesti ili stanja, identifikaciju, rješavanje i prevenciju problema vezanih uz lijekove u širem smislu (poput neuspjeha terapije uslijed prestanka uzimanja lijekova ili nuspojava). Klinička farmacija i farmaceutska skrb imaju iste ciljeve izražene na drugačiji način. Osnova farmaceutske skrbi usmjerena je više na sustav skrbi prema bolesniku, a osnova kliničke farmacije više je usmjerena na znanost. Međutim, klinička farmacija je neophodna komponenta provođenja farmaceutske skrbi i obrnuto pri čemu je klinički farmaceut posebno educiran za nadziranje farmakoterapije gdje kao član multidisciplinarnog tima doprinosi svojim kliničkim vještinama, jednistvenim uvidom i važnim medikacijskim preporukama učinkovitoj, sigurnoj i optimalnoj uporabi lijekova (Chisholm-Burns MA i sur., 2010, Hepler CD i Strand LM, 1990, Hepler CD, 2004).

Većina europskih ljekarni usmjerena je prema doktrini farmaceutske skrbi. Iako još uvijek nije jasno što znači farmaceutska skrb u različtim zemljama, bolesnici postaju središte farmaceutske

pozornosti. Istodobno, klinička farmacija postaje sve značajnija jednako kao i pružanje informacija bolesnicima i zdravstvenim radnicima (Foppe M, 2005).

Klinička farmacija i farmaceutska skrb ne mogu biti optimalne bez adherencije i ustrajnosti (eng. persistence). Prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije (SZO), adherencija se odnosi na mjeru u kojoj se ponašanje bolesnika (u smislu uzimanja lijekova, pridržavanje dijete i/ili mijenjanja životnih navika) podudara sa preporukamadogovorenim sa propisivačem. Za razliku od termina „*compliance"*(hrv. popustljivost, suradljivost, udovoljavanje), termin adherencija se odnosi na sporazum između bolesnika i propisivača, a ne samo slijeđenje propisanih uputa. Pojam ustrajnosti obuhvaća vrijeme u kojem bolesnik nastavlja s liječenjem ili uzima propisane lijekove (odnosi se na vrijeme od početka do prekida liječenja) (Raebel MA i sur., 2013, WHO, 2003).

Istraživanje provedeno u ambulantnom okruženju vezano uz adherenciju uzimanja propisanih lijekova i onih koji se zaista uzimaju, pokazalo je nedosljednost u 76 % (239) bolesnika (Bedell SE i sur., 2000). Osobito je važna nedosljednost odnosno smanjenje adherencije nakon hospitalizacije uzrokovane koronarnom bolešću srca. Svega 25 – 40 % (37 500 – 60 000) bolesnika uzima lijekove kako je propisano dvije godine nakon početka terapije kao posljedica akutne bolesti, sekundarne ili primarne prevencije što dovodi do štetnih posljedica kako kod kardiovaskularnih bolesti i tako i kod drugih kroničnih bolesti (Ho PM i sur., 2009, Kolandaivelu K i sur., 2014 , WHO, 2003, Setoguchi S i sur., 2008).

Mnoge studije dokazuju kako intervencije farmaceuta poboljšavaju adherenciju bolesnika s kroničnim bolestima poput hipertenzije, astme, kronične opstruktivne plućne bolesti, osteoporoze (Cheema E i sur., 2014, Lee JK i sur., 2006,Ottenbros S i sur., 2014, Stuurman

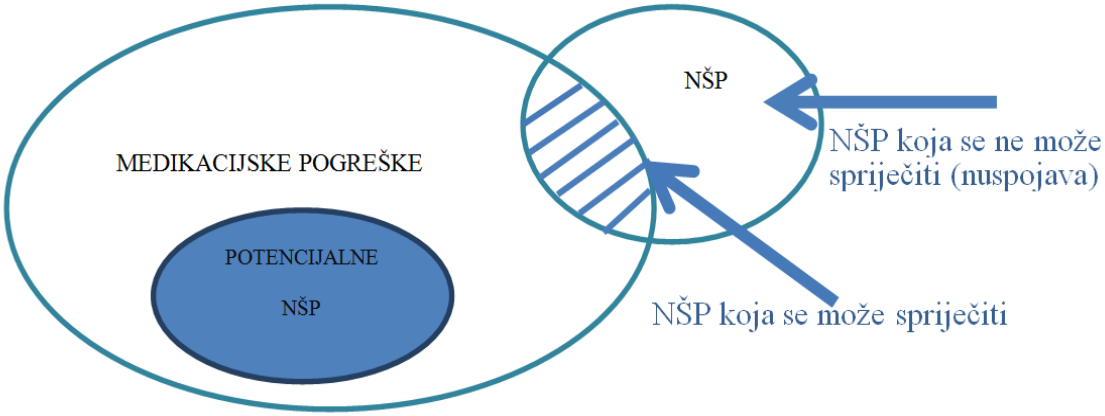
Bieze AG i sur., 2014). Time je i dodatno naglašena uloga bolesnika koji zajedno sa čitavim multidisciplinarnim timom doprinosi boljim ishodima liječenja (Kuntz JL i sur., 2014).

1.3. EKONOMSKI UČINAK KLINIČKOG FARMACEUTA

Odgovarajuće obrazovanje kliničkog farmaceuta iz područja farmakoterapije, kao i svakodnevni kontakt s bolničkim liječnicima omogućuje mu direktan utjecaj na njihovo propisivanje lijekova. Jedan od prvih uspješnih primjera je uključenje kliničkog farmaceuta u izradu Bolničke liste lijekova kojom se određuje upotreba, a posljedično i propisivanje generičkih odnosno jeftinijih lijekova nasuprot orginatora ili drugih skupljih lijekova te se na taj način smanjuju troškovi. To je osobito važno kod antimikrobnih lijekova kojima se dodatno smanjuje i mikrobiološka rezistencija i trajanje liječenja(Baker JA i sur., 1988,Bassetti M i sur., 2000, Calvert RT,1999, Doloresco F i Vermeulen LC, 2009,Halloway K i sur., 2003,Peklar J i sur., 2004).

Nadalje, klinički farmaceut može doprinijeti i smanjenju medikacijskih pogrešaka čiji postotak u europskim bolnicamaiznosi od 0,3% do 9,1% kao posljedica propisivanja lijekova odnosno od 1,6% do 2,1% kao posljedica izdavanjalijekova. Definicija medikacijske pogreške korištena od SZO u dokumentu o medikacijskim pogreškama jest slijedeća: „neuspjeh u procesu liječenja koji dovodi ili ima potencijal dovesti do štete bolesnika“ (Bencheikh SR i sur., 2014, Ferner RE i Aronson JK, 2006). Američko Nacionalno koordinirajuće tijelo za prijavljivanje i prevenciju medikacijskih pogrešaka (National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention, NCCMERP) definira medikacijsku pogrešku kao bilo koji događaj koji se može spriječiti, a koji može uzrokovati ili dovesti do neprikladne upotrebe lijekova ili štete bolesnika u medikacijskom ciklusu (propisivanje, priprema, izdavanje, primjena, upotreba i dr.) od strane

zdravstvenog radnika, bolesnika ili korisnika (www.nccmerp.org). Sličnu definiciju koristi i Europska agencija za lijekove (European medicines agency, EMA) koja još dodaje da su one najčešći uzrok štetnih događaja koji se mogu spriječiti u medicinskoj praksi (www.ema.europa.eu). Unatoč velikom broju medikacijskih pogrešaka, učestalost ozbiljnih reakcija je vrlo rijetka, ali može rezultirati neželjenim štetnim posljedicama (od teškog ugrožavanja zdravlja bolesnika do smrti) koje se mogu spriječiti (Tablica 1, Slika 1) (Bencheikh SR i sur., 2014, Gandhi TK i sur., 2000). Međutim, trošak medikacijskih pogrešaka iznosi od 3,5 do 21,8 bilijuna Eura na globalnoj razini te farmaceut može znatno pridonijeti smanjenju troškova (www.ema.europa.eu).



Slika 1. Povezanost medikacijske pogreške, neželjene štetne posljedica (NŠP) i potencijalne NŠP. (Prilagođeno prema Gandhi TK i sur., 2000)

Tablica 1. Neželjene štetne posljedice uzrokovane lijekovima s obzirom na klinički ishod u periodu od 6 godina u Engleskoj i Wales-u (Prilagođeno i preuzeto od Cousins DH i sur., 2012)

Stvaran klinički ishod	Broj incidenata uzrokovanih lijekovima	Postotak incidenata uzrokovanih lijekovima
Smrt	271	0,05
Ozbiljne posljedice	551	0,10
Umjerene posljedice	17 421	3,31
Lakše posljedice	68 578	13,03
Bez posljedica	439 318	83,46
Nije primjenjivo	240	0,05
UKUPNO	526 379	100,00

Bolničko i javno ljekarništvo međusobno se nadopunjuju što dokazuju mnoge studije osobito u smanjenju troškova koji uključuju smanjenje medikacijskih pogrešaka, kardiovaskularnih događaja i dr (Avery AJ i sur., 2012, Cheema E i sur., 2014, Houle SK i sur., 2012, Schumock GT i sur., 2003, Tsuyuki RT i sur., 2002, Vegter S i sur., 2014). To je potvrđeno i meta-analizom, objavljenom u Cochrane bazi sistematskih pregleda, kojom su Pande S i suradnici istraživali dvanaest studija napravljenih u srednje razvijenim državama kojima je cilj pokazati utjecaj farmaceuta u poboljšanju kliničkih ishoda i promociji zdravlja kroz suradnju s javnim i drugim zdravstvenim radnicima. Analiza je obuhvatila farmaceute u primarnoj zdravstvenoj zaštiti (javne ljekarne i ambulante). Zaključak meta- analize jest moguće poboljšanje kliničkih ishoda pomoću farmaceuta i kvalitete života u bolesnika sa šećernom bolešću, hipertenzijom i astmom (kronična oboljenja), smanjenje posjeta liječniku opće prakse ili hospitalizacije te nesigurnošću u smanjenju troškova prilikom direktnih intervencija farmaceuta prema zdravstvenim radnicima zbog nedostatka dokaza (Pande S i sur., 2013). Drugom studijom dokazan je kontinuiran pozitivan ekonomski učinak kliničkog farmaceuta na smanjenje bolničkog proračuna (Gallagher J i sur., 2014). Prema navedenom, ekonomski učinak kliničkog farmaceuta je značajan stoga predstavlja vrlo važnu komponentu zdravstvenog sustava.

1.4. RAZVOJ I POTREBA ZA KLINIČKOM FARMACIJOM U BOLNIČKOM OKRUŽENJUU SVIJETU I HRVATSKOJ

Farmacija i medicina dijele zajedničke korijene i komplementarnu odgovornost, osobito prema bolesniku koji ovisi o farmaceutu koji ga opskrbljuje lijekovima propisanim od strane liječnika. Velike promjene u svakoj profesiji neminovno odražavaju svoje posljedice jedna na drugu, što je naročito istaknuto u bolničkom okruženju (Turner,1984).

Do prve polovice dvadesetog stoljeća nije postojao zakon koji je zahtijevao isključivo zapošljavanje farmaceuta u bolnicama te je taj posao moglo obavljati i medicinsko ili drugo nedovoljno kvalificirano osoblje. Razvojem postupaka minimalnih standarda bolničkih ljekarni stanje se poboljšalo najprije u Velikoj Britaniji, a zatim i u drugim državama. Bolnički ljekarnik zadržao je tradicionalnu ulogu pripravljanja i izdavanja lijekova uz poboljšanje kvalitete i standardizacije postupaka njihove priprave (Anderson S, 2005). Međutim, povećana kompleksnost medicinske terapije i kirurških zahvata uz povećanje troškova liječenja omogućila je sredinom dvadesetog stoljeća kliničko evolviranje profesije bolničkog ljekarnika (osobito u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD)) koja omogućuje sigurnu i učinkovitu upotrebu lijekova uz istodobno smanjenje zdravstvenih troškova. U to vrijeme lijekovi su se pripravljali prema propisanom liječničkom receptu ili su se davali kao gotovi lijekovi sa zaliha na bolničkom odjelu što je dovodilo do povećane mogućnosti nastanka medikacijskih pogrešaka i upitne ukupne efikasnosti bolničkog osoblja koje je određivalo raspodjelu lijekova. Provedene su dvije glavne studije u SAD-u koje su ispitivale centralizirani i decentralizirani postupak jedinične raspodjele terapije lijekovima. Obje studije pokazale su prednosti jedinične raspodjele lijekova od strane farmaceuta u pogledu povećane učinkovitosti medicinskih sestara/tehničara, boljeg iskorištenja farmaceutskih sposobnosti, financijskih ušteda i poboljšane sigurnosti bolesnika. Ovakav način raspodjele lijekova postao je široko prihvaćen u SAD-u i Europi. U Hrvatskoj je sustav raspodjele jedinične terapije lijekova (Unit Dose Drug Distribution System – UDDDS) pokrenut 1996. godine u Kliničkoj bolnici Dubrava na Odjelu kardijalne i transplatacijske kirurgije (a kasnije se proširio i na druge kirurške odjele) dok je u ostalim hrvatskim bolnicama sustav izdavanja lijekova i dalje tradicionalan (Vrca BV i sur., 2000, Zellmer WA, 2010).

Bolnice počinju davati važnu ulogu farmaceutu koji osim odgovornosti prema nabavi, distribuciji i kontroli lijekova, dobiva i dodatnu odgovornost s obzirom na sigurnost bolesnika, racionalno propisivanje lijekova i optimizaciju farmakoterapije (Bonanno ST i sur., 2012). Hrvatska je također, prepoznala važnost klinički educiranog bolničkog farmaceuta zbog čega se struka u bolnicama počela značajnije razvijati za vrijeme posljednjeg desetljeća, osobito od kada je Ministarstvo zdravlja Republike Hrvatske (RH) 2008. odobrilo nove trogodišnje specijalizacije iz područja kliničke farmacije - bolničko ljekarništvo i kliničke farmacije - javno ljekarništvo (Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi, 2008). Osim toga, na Farmaceutsko - biokemijskom fakultetu u Zagrebu je 2010. započeo akademski poslijediplomski specijalistički studij „Klinička farmacija“ koji je i sastavni teoretski dio navedenih specijalizacija što je dodatno doprinijelo razvoju (www.pharma.unizg.hr).

Prema podacima Hrvatske ljekarničke komore (HLJK), u Hrvatskoj je trenutno oko stotinu farmaceuta zaposleno u 45 bolničkih ljekarni od ukupno 3 372 aktivnih farmaceuta sa položenim stručnim ispitom (www.hljk.hr). Relativno mali broj farmaceuta u bolničkim ljekarnama uzrok je tradicionalnom obavljanju zadataka. Međutim, zahvaljujući dodatnoj poslijediplomskoj edukaciji, nova znanja i vještine vezane uz kliničku farmaciju, polako se implementiraju u svakodnevni rad. Ona su osobito dobila na važnosti od kada je većina bolničkih zdravstvenih ustanova u sanaciji koja se provodi od 2012. godine od strane Vlade RH odnosno Ministarstva zdravlja kojima je cilj smanjiti gubitke pri čemu je jedna od točaka programa i racionalizacija farmakoterapije (Narodne novine, 2012). Naime, najveći dio izdataka za zdravstvo u RH, prema izvješću Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje (HZZO) u 2013. godini otpada na bolničko liječenje sa iznosom većim od 7 milijardi kuna odnosno oko 37 % ukupnih izdataka zdravstvene zaštite (www.hzzo.hr). Zahvaljujući što je većina bolničkih ustanova pod povećanim pritiskom smanjenja potrošnje, klinički farmaceut

dobio je na značajnosti u svrhu smanjenja troškova, ali uz poboljšanje kvalitete skrbi (Gallagher J i sur., 2014, Hamblin S i sur., 2012, Viktil KK i Blix HS, 2008, Wittayanukorn S i sur., 2013).

1.5. KLINIČKA FARMACIJA TEMELJENA NA DOKAZIMA

Postoje brojne studije koje dokazuju važnost kliničkog farmaceuta u bolničkom okruženju (Al-Jazairi AS i sur., 2008, Bond CA i Raehl CL, 2008,Dooley MJ i sur., 2004, Gallagher J i sur., 2014, Guchelaar HJ i sur., 2005, Hamblin S i sur., 2012,Kaboli PJ i sur., 2006,Kane SL i sur., 2003, Klopotowska JE i sur., 2010, Kopp BJ i sur., 2007, Kucukarslan SN i sur., 2003, Leape LL i sur., 1999, Pedersen CA i sur., 2014, Viktil KK i Blix HS, 2008). Većina navedenih studija usmjerena je na usluge kliničkog farmaceuta u jedinicama intenzivnog liječenja gdje je dokazan utjecaj kliničkog farmaceuta na sigurnost bolesnika uz financijski benefit(Al-Jazairi AS i sur., 2008,Hamblin S i sur., 2012, Kane SL i sur., 2003, Klopotowska JE i sur., 2010, Kopp BJ i sur., 2007, Leape LL i sur., 1999). Prihvaćenost farmaceutskih intervencija bila je najbolja ako je farmaceut bio član multidisciplinarnog tima te je svakodnevno sudjelovao na odjelnim vizitama i izravno utjecao na naručivanje i propisivanje lijekova (Bond CA i Raehl CL, 2008,Kucukarslan SN i sur., 2003,Leape LL i sur., 1999, Viktil KK i Blix HS, 2008). Bond i suradnici zaključili su kako pet usluga kliničke farmacije (informacije o lijekovima, praćenje nuspojava, rukovođenje postupnika o lijekovima, uzimanje farmakoterapijske anamneze kod prijema i sudjelovanje na medicinskim vizitama) ima na dokazima utemeljenu povezanost sa poboljšanim zdravstvenim ishodima (Bond CA i sur., 2004). Australskom studijom provedenom u osam bolnica pronađeno je kako za svaki dolar potrošen na kliničkog farmaceuta dovodi do promjena u upravljanju lijekovima što predstavlja uštedu od 23 dolara na duljini liječenja, rehospitalizaciji, lijekovima, medicinskim postupcima i laboratorijskom praćenju (Dooley MJ i sur., 2004, www.shpa.org.au).

1.6. KLINIČKI FARMACEUT – ČLAN MULTIDISCIPLINARNOG KIRURŠKOG TIMA

Izravne kliničke usluge pružene od farmaceuta postaju sve važniji način prepoznavanja i rješavanja problema vezanih uz lijekove kako u SAD-u tako i u mnogim europskim zemljama poput Velike Britanije, Nizozemske, Belgije, Njemačke, Španjolske. Oneimaju visoko razvijenu praksu kliničke farmacije u kojoj je klinički farmaceut dio multidisciplinarnog zdravstvenog tima (Pedersen CA i sur., 2014). To znači direktno uključivanje u odluku vezanu uz upravljanje lijekovima čime se pridonosi sigurnosti bolesnika (www.hospitalpharmacyeurope.com).Studije pokazuju važnost kliničkog farmaceuta u skrbi kirurških (npr. kardioloških, ortopedskih ili traumatskih) bolesnika (Al-Jazairi AS i sur., 2008, Hamblin S i sur., 2012 , Weiner BK i sur., 2008). Nadalje, sistematskim pregledom literature pronađen je visok postotak medikacijskih pogrešaka na kirurškim i nekirurškim odjelima koje su se pojavile u 8,9 % odnosno 11,6 % bolesnika. Manji postotak u kirurških bolesnika objašnjava se planiranim prijemom bolesnika te ključnom razlikomkoja predstavlja kiruršku intervenciju dok nekirurški bolesnici često zahtijevaju razne medikacijske intervencije kako bi se poboljšao klinički tijek bolesti (Boeker EB i sur., 2013). Međutim, kirurška skupina bolesnika predstavlja posebnu populaciju jer i do 50 % lijekova koje uzima nisu povezani s operacijom. Bolesnici stariji od 60 godina uzimaju više lijekova od mlađe populacije te su rizična skupina bolesnika, osobito ako se podvrgavaju opsežnijoj operaciji kada imaju i više komorbiditeta. Lijekovi koji nisu povezani s operacijom te se isključuju iz terapije kod hospitalizacije, dvostruko povećavaju rizik postoperativnih komplikacija, naročito ako se radi o kardiovaskularnim lijekovima kada rizik raste i do 2,7 puta u odnosu na one bolesnike koji ne uzimaju te lijekove. Vidljiva je potreba za kliničkim farmaceutom zboganalize i praćenja te

upozoravanja kirurškog tima na terapijske mogućnostiu pogledu preoperativnog isključivanja lijekova, ali i ostalih područja vezana uz lijekove i sigurnost bolesnika (Kennedy JM i sur., 2000).

To potvrđuje i studija provedena u šest belgijskih bolnica koja je istraživala pojavnost, mogućnost prevencije, vrstu i posljedice neželjenih štetnih događaja koji zahtijevaju visoku razinu liječenja (definirano kao neplanirani transfer u jedinicu intenzivnog liječenja ili unutarbolnička intervencija hitnog bolničkog tima). Medicinska dokumentacija se pregledavala od tima koji je bio sastavljen od liječnika, medicinske sestre i kliničkog farmaceuta. U vremenskom periodu od šest mjeseci pronađeno je 56 % (465) neželjenih štetnih događaja od čega se 46 % (215,odnosno 25 % od ukupnog broja (830) neplaniranih transfera koji zahtijevaju visoku razinu liječenja) može spriječiti. Neželjeni štetni događaji najčešće su povezani s lijekovima (25,6 % odnosno 134) i kirurškim liječenjem (23,7 %, tj. 124), a posljedice zahtijevaju ponovnu operaciju kod 110 bolesnika (23,7%) (Marquet K i sur., 2015).

Može se zaključiti kako je neophodno kontinuirano uključivanje farmaceuta u kirurški tim kako bi se postigli optimalni ciljevi liječenja.

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Smanjenje broja rehospitalizacija koje se mogu spriječiti cilj je svakog zdravstvenog sustava. Postizanje ovog cilja predstavlja mogućnost uključenja i kliničkog farmaceuta u bolnički kirurški multidisciplinarni tim. Medicina temeljena na dokazima pokazala je povoljan utjecaj kliničkog farmaceuta na sigurnost bolesnika.

Istraživanje se provelo kao rezultat sve veće potrebe za kliničkim farmaceutom u Hrvatskoj u lokalnom bolničkom okruženju. Osim što omogućuje smanjenje financijskih troškova, optimizacijom farmakoterapije na bolničkom odjelu, u konačnici dovodi do pozitivnog učinka direktno povezanim s boljim zdravstvenim ishodom kroz suradnju u multidisciplinarnom timu.

Odabran je Odjel za abdominalnu kirurgiju Opće bolnice „dr. Tomislav Bardek“ Koprivnica zbog najvećeg broja dnevno hospitaliziranih kirurških bolesnika u odnosu na ostale kirurgije (vaskularna i plastična kirurgija, traumatologija, ortopedija, urologija, otorinolaringologija, oftalmologija, ginekologija i opstetricija) u lokalnoj općoj bolnici, kompleksnosti kronične farmakoterapije pojedinih bolesnika i mogućnosti uključivanja farmaceuta u multidisciplinarni tim. U Hrvatskoj do sada nije provedena takva vrsta analize u općoj bolnici. Primarni cilj istraživanja je odrediti stupanj prihvaćanja farmaceutskih intervencija (FI) od strane liječnika. Sekundarni ciljevi istraživanja su: određivanje broja prihvaćenih intervencija po bolesniku, broj intervencija na 100 bolno opskrbnih dana, udio FI prema anatomsko - terapijsko - kemijskoj skupini lijekova (ATK).

3. MATERIJALI I METODE

3.1. ETIČKO POVJERENSTVO

Etičko povjerenstvo Opće bolnice „dr. Tomislav Bardek“ Koprivnica i Povjerenstvo za etičnost eksperimentalnog rada Farmaceutsko – biokemijskog fakulteta odobrili su provođenje praktičnog dijela specijalističkog rada koji se sastojao od razgovora s bolesnikom i pregledavanja medicinske dokumentacije bolesnika u svrhu analize i optimizacije farmakoterapije na Odjelu abdominalne kirurgije.

3.2. PLAN ISTRAŽIVANJA

Prospektivno ispitivanje provodilo se u razdoblju od 01.listopada 2014. do 31. ožujka 2015.godine na Odjelu abdominalne kirurgije Opće bolnice „dr. Tomislav Bardek“ Koprivnica. U studiju su uključeni svi bolesnici koji su hospitalizirani na odjelu u ispitivanom periodu. Odjel abdominalne kirurgije opremljen je sa24 kreveta te se prosječno provode 4 operacije dnevno. U najčešće operacije ubrajaju se laparaskopska kolecistektomija, operacija ingvinalne ili ventralne hernije, apendektomija, itd.

S obzirom na tradicionalan sustav propisivanja i raspodjele terapije lijekova, uzimala se medikacijska povijest kod prijema bolesnika u bolnicu od strane farmaceuta uz potpisani informirani pristanak bolesnika. Podaci o propisanim lijekovima za vrijeme hospitalizacije uzimani su s terapijskih lista za vrijeme jutarnjih vizita i potom se radila farmakoterapijska analiza. Dodatni podaci potrebni za analizu dobivali su se iz medicinske dokumentacije bolesnika. Podaci koji su se uzimali u obzir su: dob, spol, dijagnoze bolesnika, bubrežna i jetrena funkcija, biokemijski i koagulacijski laboratorijski nalazi, elektroliti, upalni parametri, politerapija i kliničko stanje bolesnika. Probir klinički značajnih interakcija lijekova te provjera

doze lijeka obzirom na funkciju bubrega i jetre radili su se pomoću programa LexiComp®Online. Kod nejasnoća koristile su se i druge baze podataka poput baze lijekova Hrvatske agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED), MEDLINE®, Medscape®. FI zabilježila se na obrascu pod nazivom „Analiza farmakoterapije“ preuzetog i sastavljenog od farmaceutskog tima pod vodstvom iskusnog specijalista kliničke farmacije Kliničke bolnice Dubrava Zagreb. Na obrascu su slijedeći podaci: ime i prezime bolesnika, matični broj bolesnika, datum analize, FI i obrazloženje odnosno preporuka liječnicima (doza lijeka, interval doziranja, duplikacija terapije, interakcija, druge neprikladnosti primjene lijeka), potpis farmaceuta koji je intervenirao i potpis odgovorne osobe odnosno voditeljice bolničke ljekarne. Definicija FI odnosno kliničke intervencije korištena za ovaj rad podrazumijeva profesionalnu aktivnost posvećenu poboljšanju kvalitetne upotrebe lijekova koja dovodi do preporuke za promjenom u bolesnikovoj farmakoterapiji u pogledu davanja ili uzimanja lijekova (Curtain C i sur., 2011). Od interakcija zabilježene su one stupnja značajnosti D odnosno preporuke za modifikaciju terapije i stupnja značajnosti X odnosno kontraindikacija navedenih lijekova. Nakon što se FI verificirala, obrazac se duplicirao. Jedan primjerak se arhivirao u bolničkoj ljekarni, a drugi (original) u medicinskoj dokumentaciji bolesnika. Original obrasca FI dostavljen je osobno od strane bolničkog farmaceuta slijedeći dan na Odjel abdominalne kirurgije na jutarnju liječničku vizitu gdje je i on sudjelovao. FI bila je prihvaćena (promjena terapije) ili odbijena (terapija ostala ista) što se vidjelo i zabilježilo kod kontrole farmakoterapije. Ukoliko se to nije moglo procijeniti uslijed otpusta ili premještaja bolesnika na drugi odjel tražena je dodatna medicinska dokumentacija (otpusno pismo ili terapija na drugom odjelu) iz koje se mogla zabilježiti uspješnost FI.

3.3. STATISTIČKA ANALIZA PODATAKA

Deskriptivna statistika korištena je za karakterizaciju intervencija predloženih od farmaceuta pri čemu se bilježila vrsta, broj i postotak prihvaćenih i neprihvaćenih FI. Postotak prihvaćenosti FI procijenjen je u usporedbi sa ukupnim brojem FI. Opis, usporedba odnosno razlike između prihvaćenih i neprihvaćenih FI određena je hi – kvadrat testom. Usporedba je statistički značajna ukoliko je p vrijednost manja od 0,05 ($p < 0,05$). Relativna frekvencija FI po bolesniku izračunata je dijeljenjem ukupnog broja bolesnika sa ukupnim brojem FI. Broj intervencija na 100 bolno opskrbnih dana dobiven je dijeljenjem ukupnog broj FI s brojem bolno opskrbnih dana na Odjelu abdominalne kirurgije Opće bolnice „dr. Tomislav Bardek“ Koprivnica u periodu trajanja studije pomnožen sa sto. Udio FI prema anatomsko - terapijsko - kemijskoj skupini lijekova (ATK) SZO određen je pomoću uključenih lijekova u FI. Izračunata je i ukupna potrošnja lijekova prema ATK klasifikaciji po definiranoj dnevnoj dozi na 100 BOD.

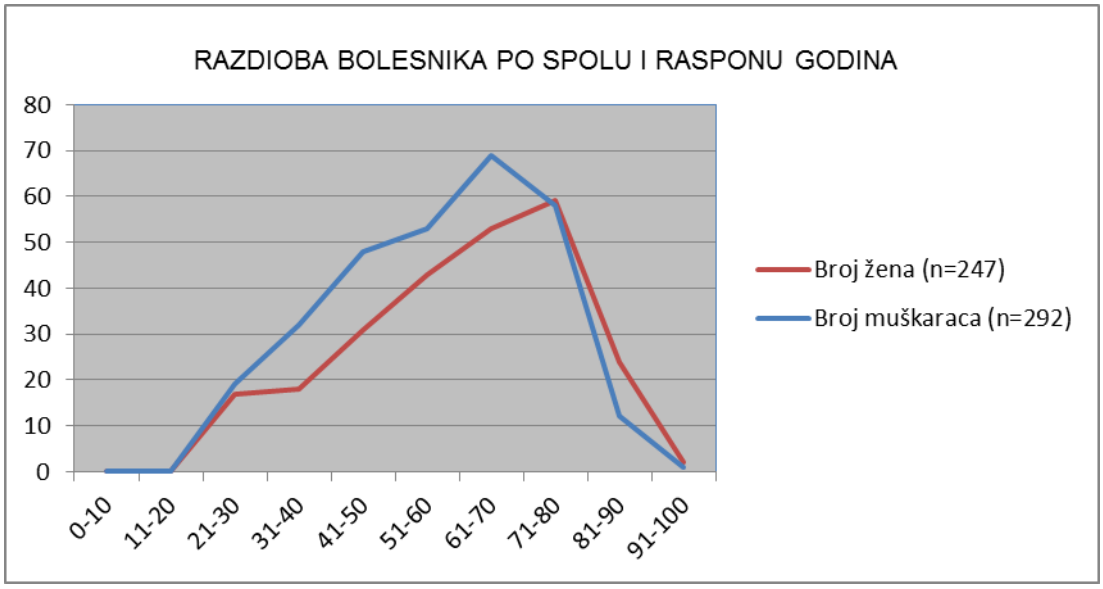
4. REZULTATI I RASPRAVA

4.1. REZULTATI

4.1.2. POPULACIJA BOLESNIKA

U vremenskom periodu od šest mjeseci,u razdoblju od 01. listopada 2014. do 31. ožujka 2015. godine,na Odjelu abdominalne kirurgije Opće bolnice „dr. Tomislav Bardek“ Koprivnica hospitalizirano je ukupno 539 bolesnika od čega je 54 % (n=292) muškaraca. Od ukupnog broja, 45 % bolesnika je u rasponu od 61 do 80 godina pri čemu je nešto veći udio (23%) bolesnika u rasponu od 61 do 70 godina (slika 2).

Najčešće uputne dijagnoze prema Međunardonoj klasifikaciji bolesti i srodnih zdravstvenih problema (MKB-10) SZO (www.apps.who.int) su: žučni kamenci(22,45 %), preponska kila(12,80 %), akutna upala crvuljka (6,12 %), boli u trbuhu i zdjelici (5,75 %), paralitični ileus i opstrukcija crijeva bez hernije (5,01%), trbušna kila (4,45 %) te zloćudna novotvorina debeloga crijeva (3,52 %) (Tablica 2).



Slika 2. Prikaz razdiobe bolesnika po spolu i rasponu godina u razdoblju 01. listopada 2014. do 31. ožujka 2015. godine na Odjelu abdominalne kirurgije Opće bolnice „dr. Tomislav Bardek“ Koprivnica

Tablica 2. Osnovne karakteristike bolesnika promatranih u razdoblju 01. listopada 2014. do 31. ožujka 2015. godine na Odjelu abdominalne kirurgije Opće bolnice „dr. Tomislav Bardek“ Koprivnica

Osnovne karakteristike bolesnika	**Broj (n)**
Broj	539
Spol	
Muško (%)	292 (54 %)
Žensko (%)	247 (46 %)
Prosječna dob	70
Najčešće uputne dijagnoze (prema MKB-10)	
Žučni kamenci (kolelitijaza) (%)	121 (22,45 %)
Preponska kila (ingvinalna hernija) (%)	69 (12,80 %)
Akutna upala crvuljka (apendicitis) (%)	33 (6,12 %)
Boli u trbuhu i zdjelici (%)	31 (5,75 %)
Paralitični ileus i opstrukcija crijeva bez hernije (%)	27 (5,01 %)
Trbušna kila (ventralna hernija) (%)	24 (4,45 %)
Zloćudna novotvorina debeloga crijeva (kolona) (%)	19 (3,52 %)
Zloćudna novotvorina završnog debelog crijeva(rektuma) (%)	14 (2,60 %)
Nadgledanje i zbrinjavanje umjetnih otvora (%)	13 (2,41 %)
Ostale dijagnoze bolesti probavnog sustava (%)	75 (13,91 %)
Ostale dijagnoze neoplazmi (%)	38 (7,05 %)
Ostale dijagnoze (%)	75 (13,91 %)

4.1.2. UKUPNA POTROŠNJA LIJEKOVA

Ukupna potrošnja lijekova prema definiranoj dnevnoj dozi (DDD) na 100 BOD prema ATK klasifikaciji prikazana je u tablici 3. Najveća potrošnja je potrošnja pripravaka koji djeluju na krv i krvotvorne organe (ATK skupina B) sa 105 DDD na 100 BOD nakon čega slijede pripravci koji djeluju na probavni sustav i metabolizam (ATK skupina A) sa 86 DDD na 100 BOD te ATK skupina N sa 82 DDD na 100 BOD. Na četvrtom su mjestu pripravci za liječenje sustavnih infekcija (ATK skupina J) sa 47 DDD na 100 BOD. Peto i šesto mjesto sa 36 odnosno 28 DDD na 100 BOD zauzimaju lijekovi koji djeluju na koštano – mišićni (ATK skupina M) i kardiovaskularni sustav (ATK skupina C). Zatim slijedi ATK skupina V (različito) s 26 DDD na 100 BOD. Znatno manja potrošnja odnosi se na sustavne hormonske pripravke, izuzev spolnih hormona (ATK skupina H), lijekove koji djeluju na respiratorni sustav (ATK skupina R), pripravke za liječenje infekcija uzrokovanih parazitima (ATK skupina P) i pripravke koji djeluju na urogenitalni sustav i spolni hormoni (ATK skupina G) sa 4,5; 4; 2 i 2 DDD na 100 BOD. Pripravci iz ATK skupina B, A i N čine gotovo dvije trećine (64,67%) potrošnje svih lijekova (sa i bez FI) po DDD na 100 BOD sa 24,85 %, 20,42 % i 19,40 %.

Tablica 3. Ukupna potrošnja lijekova prema definiranoj dnevnoj dozi (DDD) na 100 BOD prema ATK klasifikaciji

ATK skupina	**A**	**B**	**C**	**G**	**H**	**J**	**M**	**N**	**P**	**R**	**V**	**UKUPNO**
DDD / 100 BOD	86,48	105,22	27,67	1,88	4,48	47,12	35,78	82,13	2,1	4,37	26,18	423,41
Postotak (%)	20,42	24,85	6,54	0,44	1,06	11,13	8,45	19,40	0,5	1,03	6,18	100

4.1.3. UDIO LIJEKOVA UKLJUČENIH U FARMACEUTSKE INTERVENCIJE

Udio FI prema skupinama ATK klasifikacije lijekova prikazan je u tablici 4. Najčešći lijekovi uključeni u FI su pripravci koji djeluju na živčani sustav (ATK skupina N) sa 38,37 %. Slijedeći su pripravci koji djeluju na koštano – mišićni sustav (ATK skupina M) sa 20,93 % i pripravci koji djeluju na kardiovaskularni sustav (ATK skupina C) sa 13,95 %. Udio pripravaka koji djeluju na probavni sustav i metabolizam (ATK skupina A) je 10,47 %. Sa udjelom manjim od 5 % u FI uključeni su pripravci s učinkom na krv i krvotvorne organe (ATK skupina B), pripravci koji djeluju na urogenitalni sustav i spolni hormoni (ATK skupina G), sustavni hormonski pripravci, izuzev spolnih hormona (ATK skupina H), lijekovi koji djeluju na respiratorni sustav (ATK skupina R) te pripravci za liječenje sustavnih infekcija (ATK skupina J) i pripravci za liječenje infekcija uzrokovanih parazitima (ATK skupina P).

Tablica 4. Prikaz udjela farmaceutskih intervencija (FI) prema ATK klasifikaciji lijekova

ATK skupina	A	B	C	G	H	J	M	N	R	P
Udio farmaceutskih intervencija (%)	10,47	4,65	13,95	4,65	2,33	1,16	20,93	38,37	2,33	1,16

4.1.4. FARMACEUTSKE INTERVENCIJE

Vrsta, broj i postotak intervencija naveden je u tablici 5. Analizirano je ukupno 3 773 terapijskih zahtjeva pri čemu je zabilježeno 57 FI. Interakcije lijekova stupnja D i X najčešća su vrsta intervencije (n=44 odnosno 77,19 %) od čega je gotovo pola (n=21, tj. 47,73 %) prihvaćeno. Opis interakcija i njihova prihvaćenost navedena je u tablici 6.Od pet interakcija stupnja X,

prihvaćena je jedna (povećanje mijelosupresivnog učinka klozapina djelovanjem karbamazepina), a od 39 interakcija stupnja D prihvaćeno je dvadeset. Tablica 7 daje detaljan prikaz svih lijekova uključenih u FI vezane uz interakciju lijekova pri čemu ukupan zbroj lijekova iznosi dvostruko više od broja intervencija i prihvaćenih FI. Razlog je što u interakciji lijekova sudjeluju dva lijeka te se interakcija između dva lijeka smatra jednom FI. Najzastupljeniji lijek u interakcijama je ibuprofen (n=8, tj. 9,09 %). Zatim slijede lijekovi koji djeluju na živčani sustav poput fenobarbitona (n=7 odnosno 7,95 %), karbamazepina (n=6, tj. 6,82 %) fluvoksamina (n=5, odnosno 5,68 %) i paroksetina (n=4 odnosno 4,54 %). Prihvaćene su sve interakcije u kojoj sudjeluju: alopurinol (n=3), deksametazon (n=3), diklofenak (n=3), ginko (n=3), alprazolam (n=2), varfarin (n=2), zolpidem (n=2), acetilsalicilna kiselina (n=1), flufenazin (n=1), lizinopril i hidroklorotiazid (n=1), lorazepam (n=1), pantoprazol (n=1), trandolapril (n=1) i valproična kiselina (n=1). Velika je prihvaćenost i za interakcije u kojoj sudjeluje fenobarbiton (n=5) dok je relativno mala prihvaćenost u odnosu na frekvenciju lijeka za ibuprofen (n=2/8), karbamazepin (n=2/6) i fluvoksamin (n=2/5). Broj FI zabilježen za interval doziranja (n=6), druge neprikladnosti primjene lijeka (n=4), dozu lijeka (n=2) i dupliciranje terapije (n=1) je manji u odnosu na interakcije lijekova (n=44). Najbolja prihvaćenost FI vezana je uz interval doziranja i dupliciranje terapije (100 %). Interval doziranja se odnosi na razdvajanje vremena uzimanja lijekova (alopurinola, klorokina, levotiroksina, stroncijevog ranelata) zbog smanjene apsorpcije djelatne tvari uzrokovane kalcijevim karbonatom što može dovesti do smanjenog terapijskog učinka navedenih lijekova. Suprotan razlog (sinergistički učinak) također je bio preporuka razdvajanja uzimanja atenolola i tamsulozina (hipotenzija) te sertralina i tramadola (serotoninski sindrom). Dupliciranje terapije se odnosi na istovremeno uzimanje dvaju inhibitora protonske pumpe pantoprazola i esomeprazola. Najmanje prihvaćene su FI vezane uz dozu lijeka (n=2 odnosno 100 %) odnosno prilagodba doze s obzirom na smanjenu funkciju bubrega (amoksicilin + klavulanska kiselina;

ibuprofen). Slijedeća najmanje prihvaćena intervencija odnosi se na interakcije lijekova (n=23, tj. 52,27 %).

Više od polovice (n=30, tj. 52,63 %) FI prihvaćeno je od strane liječnika.

U tablici 8 prikazane su razlike između prihvaćenih i neprihvaćenih FI. Statistički značajna razlika dokazana je samo kod intervala doziranja koji je najčešće bio prihvaćena FI (p = 0,042). Odnos FI i prihvaćenih FI prikazan je na slici 3.

Udio relativne frekvencije FI po bolesniku je 10,6 % (n=0,106) pri čemu je5,6 % (n=0,056)prihvaćenih FI po bolesniku. Napravljeno je 1,5 % (n=0,015) FI prema ukupnom broju terapijskih zahtjeva. Na 100 bolno opskrbnih dana (BOD) izvršena je jedna (n=1,44) FI (tablica 9).

Tablica 5. Ishod, vrsta, broj i postotak farmaceutskih intervencija (FI) zabilježenih u razdoblju 01. listopada 2014. do 31. ožujka 2015. godine na abdominalne kirurgije Opće bolnice „dr. Tomislav Bardek“ Koprivnica

Ishod farmaceutske intervencije	**Doza lijeka**		**Interval doziranja**		**Interakcije lijekova**		**Dupliciranje terapije**		**Druge neprikladnosti primjene lijeka**		**Ukupno**	
	n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**
Prihvaćena	0	0	6	100	21	47,73	1	100	2	50	30	52,63
Neprihvaćena	2	100	0	0	23	52,27	0	0	2	50	27	47,37
Ukupno	**2**	3,51	**6**	10,53	**44**	77,19	**1**	1,75	**4**	7,02	**57**	100

Tablica 6. Prikaz farmaceutskih intervencija (FI) vezanih uz interakcije lijekova

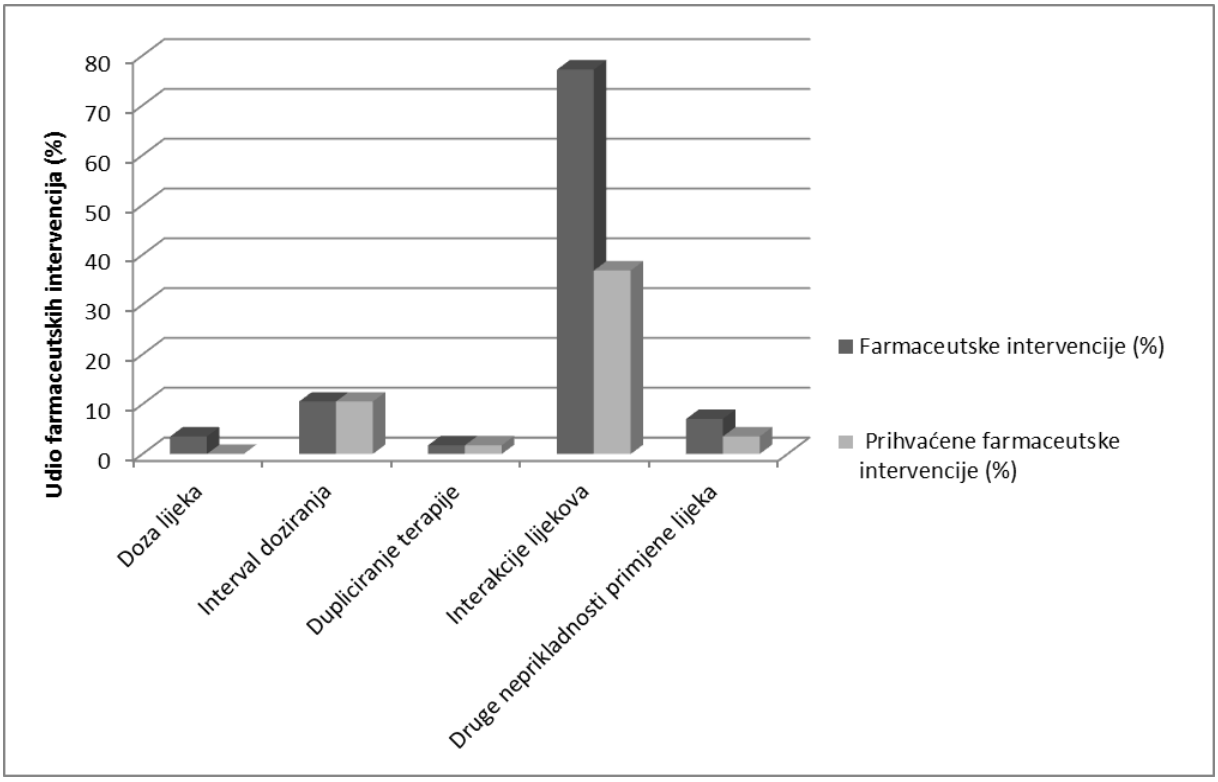
Lijek	Interakcija s lijekom	Mehanizam interakcije*	Stupanj interakcije*	Mogući rezultat interakcije	Prijedlog farmaceutske intervencije	Farmaceutske intervencije	Prihvaćene farmaceutske intervencije
Doksazosin	Tamsulozin	Sinergizam	X	Hipotenzija	Isključenje jednog lijeka iz terapije, ali bolesnik je odlično pod navedenom terapijom (nema hipotenziju) - ova kombinacija zahtijeva praćenje	1	0
Promazin	Metoklopramid	Inhibicija dopaminergičke aktivnosti preko nigrostrijatalnih i strijatopalidalnih puteva u mozgu	X	Ekstrapiramidalne nuspojave, neuroleptički maligni sindrom	Praćenje kliničke slike bolesnika (uputiti liječniku specijalistu u slučaju pogoršanja simptoma)	1	0
Salmeterol + flutikazon	Karvedilol	Antagonizam	X	↓bronhodilatacije	Selektivniji beta2 anatgonist (bisoprolol, nebivolol, metoprolol i dr.)	1	0
Kvetiapin	Promazin	Sinergizam	X	Produljenje QTc intervala	Postepeno iz terapije isključiti kvetiapin, isto tako postepeno uvesti lijek s manjim rizikom (poput risperidona) uz nadzor psihijatra	1	0
Klozapin	Karbamazepin	Sinergizam	X	↑ mijelosupresivnog učinka	Praćenje KKS i/ili isključenje karbamazepina iz terapije	1	1
Alopurinol	Lizinopril+htz; trandolapril	ACEi dovode do povećanje potencijala za alergijske ili hipersenzitivne reakcije	D	Alergijska ili hipersenzitivna reakcija	Praćenje kliničke slike bolesnika prvih pet tjedana od uvođenja alopurinola u terapiju	2	2
Acetilsalicilna kiselina; Diklofenak; Ibuprofen	Ginko	Sinergizam	D	Krvarenje	Isključenje biljnog lijeka ginka	3	3
Diklofenak; Ibuprofen	Sertralin	Sinergizam	D	Krvarenje	NSAR s manjim rizikom krvarenja (paracetamol)	3	1
Fluvoksamin	Ibuprofen	Sinergizam	D	Krvarenje	NSAR s manjim rizikom krvarenja (paracetamol)	2	0
Diazepam	Teofilin	a) ksantinska blokada receptora adenozina ili b) ksantinski inducirani metabolizam benzodiazepina	D	↓ anksiolitičkog učinka	Povišenje doze diazepama (do maks. 30 mg)	1	0
Fluvoksamin	Metoklopramid	Inhibicija dopaminergičke aktivnosti preko nigrostrijatalnih i strijatopalidalnih puteva u mozgu	D	Ekstrapiramidalne nuspojave, serotoninski sindrom	Praćenje kliničke slike bolesnika (uputiti liječniku specijalistu u slučaju pogoršanja simptoma)	1	0
Fursemid	Ibuprofen	Inhibicija PG	D	↓ diureze	NSAR s manjim rizikom smanjenja diureze (paracetamol, ketoprofen)	3	1
Klozapin	Diazepam; Nitrazepam	Sinergizam	D	↑ terapijskog učinka	Praćenje kliničke slike bolesnika (u slučaju pojave simptoma, smanjenje doze BDZ)	2	0
Kvetiapin	Paroksetin	Sinergizam	D	Produljenje QTc intervala	Praćenje kliničke slike bolesnika (uputiti liječniku specijalistu u slučaju pogoršanja simptoma)	1	0
Varfarin	Diklofenak	Sinergizam	D	Krvarenje	Praćenje INR	1	1
Rivaroksaban	Karvedilol	Inhibicija Pgp sustava	D	Krvarenje	Praćenje kliničke slike bolesnika (uputiti liječniku specijalistu u slučaju pogoršanja simptoma)	1	0
Lorazepam	Valproična kiselina	Inhibicija metabolizma	D	↑ terapijskog učinka	Praćenje kliničke slike bolesnika (u slučaju pojave simptoma, smanjenje doze BDZ)	1	1
Varfarin	Alopurinol	Inhibicija metabolizma	D	Krvarenje	Praćenje INR	1	1
Alprazolam; Zolpidem	Deksametazon	Indukcija jetrenog citokroma CYP3A4	D	↓ terapijskog učinka	Praćenje kliničke slike bolesnika (↑ anksioznosti, ↓ sedacija)	2	2
Alprazolam; Deksametazon; Lacidipin; Tamsulozin; Zolpidem	Fenobarbiton	Indukcija jetrenog citokroma CYP3A4	D	↓ terapijskog učinka	Praćenje kliničke slike bolesnika (↑ krvnog tlaka, ↑ anksioznosti, ↓ sedacija)	5	3
Diazepam; Kvetiapin; Simvastatin; Tamsulozin	Karbamazepin	Indukcija jetrenog citokroma CYP3A4	D	↓ terapijskog učinka	Praćenje laboratorijskih nalaza (ukupni kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol); praćenje kliničke slike bolesnika (uputiti liječniku specijalistu u slučaju pogoršanja simptoma)	4	0
Fenobarbiton	Fluvoksamin	Inhbicija jetrenog citokroma CYP2C19	D	↑ terapijskog učinka	Praćenje kliničke slike bolesnika (uputiti liječniku specijalistu u slučaju pogoršanja simptoma)	1	1
Flufenazin	Paroksetin	Inhbicija jetrenog citokroma CYP2D6	D	↑ terapijskog učinka	Praćenje kliničke slike bolesnika (uputiti liječniku specijalistu u slučaju pogoršanja simptoma)	1	1
Fluvoksamin	Fenobarbiton	Indukcija jetrenog citokroma CYP1A2	D	Krvarenje	NSAR s manjim rizikom krvarenja (paracetamol)	1	1
Karvedilol; Promazin	Paroksetin	Inhbicija jetrenog citokroma CYP2D6	D	↑ terapijskog učinka	Praćenje kliničke slike bolesnika (uputiti liječniku specijalistu u slučaju pogoršanja simptoma)	2	1
Pantoprazol	Karbamazepin	Indukcija jetrenog citokroma CYP2C19	D	↓ terapijskog učinka	(žgaravica) te u slučaju izostanka učinka dodati jednu dozu pantoprazola 40 mg	1	1
*Izvor: LexiComp® Online Interaction						44	21

Tablica 7. Prikaz svih lijekova uključenih u farmaceutske intervencije (FI) vezane uz interakciju lijekova (*Napomena: ukupno ne ispada cijeli broj zbog zaokruživanja brojeva na dvije decimale)

Interakcije lijekova – prikaz svih lijekova koji sudjeluju u interakciji		
Lijek	**Farmaceutske intervencije**	**Prihvaćene farmaceutske intervencije**
Ibuprofen (%)	8 (9,09)	2
Fenobarbiton (%)	7 (7,95)	5
Karbamazepin (%)	6 (6,82)	2
Fluvoksamin (%)	5 (5,68)	2
Paroksetin(%)	4 (4,54)	2
Alopurinol (%)	3 (3,41)	3
Deksametazon (%)	3 (3,41)	3
Diklofenak (%)	3 (3,41)	3
Ginko (%)	3 (3,41)	3
Fursemid (%)	3 (3,41)	1
Karvedilol (%)	3 (3,41)	1
Klozapin (%)	3 (3,41)	1
Sertralin (%)	3 (3,41)	1
Diazepam (%)	3 (3,41)	0
Kvetiapin(%)	3 (3,41)	0
Promazin (%)	3 (3,41)	0
Tamsulozin (%)	3 (3,41)	0
Alprazolam (%)	2 (2,27)	2
Varfarin (%)	2 (2,27)	2
Zolpidem (%)	2 (2,27)	2
Metoklopramid (%)	2 (2,27)	0
Acetilsalicilna kiselina (%)	1 (1,14)	1
Flufenazin(%)	1 (1,14)	1
Lizinopril + hidroklorotiazid(%)	1 (1,14)	1
Lorazepam (%)	1 (1,14)	1
Pantoprazol(%)	1 (1,14)	1
Trandolapril(%)	1 (1,14)	1
Valproična kiselina (%)	1 (1,14)	1
Doksazosin(%)	1 (1,14)	0
Lacidipin(%)	1 (1,14)	0
Nitrazepam(%)	1 (1,14)	0
Rivaroksaban(%)	1 (1,14)	0
Salmeterol + flutikazon (%)	1 (1,14)	0
Simvastatin (%)	1 (1,14)	0
Teofilin (%)	1 (1,14)	0
Ukupno	88 (100,04)*	42

Tablica 8. Razlike između prihvaćenih i neprihvaćenih farmaceutskih intervencija (FI)

Vrste FI	Prihvaćene		Neprihvaćene		Razlika	95% CI razlike	X2 test	P
	n	%	n	%				
Doza lijeka	0	0,00%	2	7,41%	7,41%	-5,86% - 24,29%	0,635	0,425
Interval doziranja	6	20,00%	0	0,00%	20,00%	2,28% - 38,57%	4,09	**0,042**
Interakcije lijekova	21	70,00%	23	85,19%	15,15%	-9,16% - 37,27%	1,09	0,296
Dupliciranje terapije	1	3,33%	0	0,00%	3,33%	-9,84% - 17,21%	0,002	0,956
Druge neprikladnosti primjene	2	6,67%	2	7,41%	0,74%	-15,98% - 18,61%	0,168	0,681
Ukupno	**30**	100,00%	**27**	100,00%				



Slika 3. Odnos FI i prihvaćenih FI

Tablica 9. Prikaz farmaceutskih intervencija (FI) po bolesniku, ukupnom broj terapijskih zahtjeva i 100 bolno opskrbnih dana (BOD)

Ukupan broj bolesnika	539
Ukupan broj terapijskih zahtjeva	3773
Ukupan broj bolno opskrbnih dana (BOD)	3954
Ukupan broj farmaceutskih intervencija	57
Broj prihvaćenih farmaceutskih intervencija (%)	30 (52,63 %)
Farmaceutske intervencije/bolesnik (%)	**0,106 (10,6 %)**
Prihvaćene farmaceutske intervencije/bolesnik (%)	**0,056 (5,6 %)**
Farmaceutske intervencije/ukupan broj terapijskih zahtjeva (%)	**0,015 (1,5 %)**
Broj farmaceutskih intervencija na 100 BOD	**1,44**

4.2. RASPRAVA

4.2.1. POPULACIJA BOLESNIKA

Na Odjelu abdominalne kirurgije Opće bolnice „dr. Tomislav Bardek“ u ispitivanom razdoblju od šest mjeseci (od 1. listopada 2014. do 31. ožujka 2015. godine) hospitaliziran je neznatno veći broj muškaraca nego žena pri čemu je najučestaliji raspon godina oba spola između 61 i 70 godina. Najčešće dijagnoze žučnih kamenaca i preponske kile u skladu su sa karakteristikama bolesnika za taj odjel u odnosu na dob i spol (Burcharth, 2014, Di Ciaula A i sur., 2013). Od ukupnih bolesti neoplazmi, većina se odnosi na zloćudne novotvorine probavnog sustava i zbirno čine 13,17 % (n=71) uputnih dijagnoza što ih svrstava na drugo mjesto po najčešćim uputnim dijagnozama (odmah iza žučnih kamenaca (n=121, tj. 22,45 %).Dakle, u lokalnoj općoj bolnici koja odražava stanje lokalne zajednice učestalost hospitalizacije neoplazmi probavnog sustava prati svjetske trendove. Svjetski podaci ukazuju na porast smrtnosti od karcinoma pri čemu je 2010 godine umrlo 8 milijuna ljudi (od toga se 1,5 milijun odnosi na karcinom traheje, bronha i karcinom pluća) što je porast za 38 % u odnosu na 1980. Međutim, u razvijenim zemljama mortalitet se smanjuje (Lozano R i sur., 2012).

4.2.2. UKUPNA POTROŠNJA LIJEKOVA

Od ukupne potrošnje svih lijekova (s i bez FI), najveća je potrošnja pripravaka koji djeluju na krv i krvotvorne organe što je u skladu sa specifičnosti kirurškog odjela. Bolesnici koji se podvrgavaju operaciji zahtijevaju zadovoljavanje određenih uvjeta poput praznog želuca dvanaest sati prije samog postupka kako bi se spriječio rizik od aspiracije. Intravenske otopine glukoze, aminokiselina i elektrolita (ATK skupina B) daju se kako bi se smanjio rizik za razvoj

komplikacija poput povećane sklonosti razvoja infekcija, sporog cijeljenja rana, povećane učestalosti dekubitalnih čireva, prerastanje bakterija u gastrointestinalni trakt ili abnormalnog gubitka nutrijenata putem stolice (Fairfield KM i Askari R, 2014, Schricker T i sur., 2008). Niskomolekularni heparini također spadaju u skupinu pripravaka s najvećom potrošnjom. Prema izvješću HALMED-a o bolničkoj potrošnji lijekova u 2013. godini ubrajaju se među prvih deset lijekova po potrošnji po DDD na 1000 stanovnika na dan u RH (www.halmed.hr). Oni se profilaktički primjenjuju kod svakog bolesnika prije operacije ili dulje ovisno o riziku, u svrhu sprečavanja razvoja venske tromboembolije za vrijeme i nakon operacije (Bergqvist, 2004, Michota FA, 2004).

Na drugom mjestu ukupne potrošnje nalaze se lijekovi koji djeluju na probavni sustav i metabolizam što odgovara karakteristikama bolesnika hospitaliziranim na Odjelu abdominalne kirurgije. Oni zahtijevaju liječenje pripravcima poput ranitidina, pantoprazola, metoklopramida za želučani i duodenalni vrijed,profilaksu gastropatije uslijed kontinuirane terapije nesteroidnim antireumaticima, povišenim rizikom gastrointestinalnih komplikacija ili funkcionalnim gastrointestinalnim poremećajima.

Sličnu ukupnu potrošnju imaju i lijekovi koji djeluju na živčani sustav. Njihova potrošnja također je rezultat akutnih i bolnih abdominalnih stanja što zahtijeva analgetsko i anskiolitičko liječenje čime se objašnjava i potrošnja pripravaka koji djeluju na koštano – mišićni sustav. Osim toga, bolesnici također i u kroničnoj terapiji uzimaju lijekove iz ATK skupine N što odgovara izvještaju HALMED-a o ukupnoj potrošnji lijekova u Koprivničko – križevačkoj županiji 2013. godine. Oni se nalaze na drugom mjestu, odmah iza pripravaka koji djeluju na kardiovaskularni sustav, a nakon njih, na trećem mjestu su lijekovi s učinkom na probavni sustav i mijenu tvari (www.halmed.hr).

Pripravci za liječenje sustavnih infekcija su na četvrtom mjestu po ukupnoj potrošnji. Oni se primjenjuju zajedno sa pripravcima za liječenje infekcija uzrokovanih parazitima

(metronidazol) prema nacionalnim smjernicama o antimikrobnoj profilaksi u kirurgiji gastrointestinalnog trakta (Francetić I i sur., 2010).

Slijedeći su pripravci koji djeluju na koštano – mišićni sustav. Oni se primjenjuju kao analgetici, antipiretici i antiinflamatorici (ibuprofen, diklofenak, metamizol) u svrhu smanjenja postoperativne boli i upale (Derry S i sur., 2013). Nakon njih slijede kardiovaskularni pripravci koji su dio kronične terapije hospitaliziranih bolesnika.

U ATK skupinu V, na abdominalnoj kirurgiji, ulaze enteralni pripravci. Oni se daju kahektičnim bolesnicima, kao i onimakoji boluju od karcinoma kako bi se omogućila što je moguća bolja nadoknada izgubljene tekućine, glukoze, aminokiselina, masti, vitamina i minerala s obzirom na gubitak apetita i tjelesne mase uslijed bolesti i/ili operacije. Na taj način se smanjuju i gubitak mišićne mase, potkožnog masnog tkiva te druge komplikacije vezane uz nedostatak nutrijenata (Fairfield KM i Askari R, 2014).

4.2.3. UDIO LIJEKOVA ZASTUPLJENIM U FARMACEUTSKIM INTERVENCIJAMA PREMA ATK KLASIFIKACIJI LIJEKOVA

Udio najzastupljenijih lijekova u FI prema ATK klasifikaciji nije sličan ukupnoj potrošnji lijekova. Najzastupljeniji supripravci koji djeluju na živčani sustav (ATK skupina N) što je skladu za karakteristikama lijekova koji najčešće ulaze u interakcije (poput fenobarbitona, karbamazepina, paroksetina) što su i najzastupljenije intervencije. Na isti način se može objasniti i udio pripravaka koji djeluju na koštano – mišićni sustav (ATK skupina M) i kardiovaskularnih pripravaka (ATK skupina C).

Slijede pripravci koji djeluju na probavni sustav i metabolizam što se objašnjava specifičnošću abdominalnog odjela gdje se hospitaliziraju bolesnici koji zahtijevaju upotrebu

upravo navedene skupine lijekova. Time se istovremeno povećava i mogućnost sudjelovanja u interakcijama lijekova što je dokazano ovom studijom.

Dobiveni podaci odgovaraju i rezultatima istraživanja o najčešćim kategorijama lijekova u FI, ali i onim povezanim s medikacijskim pogreškama (Bedouch P i sur., 2015, Kuo GM i sur., 2013, Lesar TS i sur., 1997).

4.2.4. UTJECAJ INTERVENCIJA KLINIČKOG FARMACEUTA NA ISHODE LIJEČENJA

Ohrabrujuća je prihvaćenost FI (52,63 %) od strane liječnikas obzirom na kliničku farmaciju kao znanstvenu disciplinu koja je tek postala prepoznatljivom u Hrvatskoj, osobito u lokalnoj sredini. Nadalje, lokalni liječnici se privikavaju sporije na nove uloge drugih struka koje se isprepliću s njihovim radom od klinika gdje se svakodnevno radi s novim i različitim zahtjevima i disciplinama.Osim toga, većina intervencija je uključivala lijekove za kroničnu terapiju propisanu od liječnika drugih specijalnosti te zbog manjka vremena i velikog opterćenja posla, liječnici uključeni u studiju nisu se konzilijarno savjetovali i mijenjali terapiju odnsono nisu intervenirali u drugo specijalističko područje.Neprihvaćenost se može objasniti i razlikama u mišljenjima farmaceuta i liječnika (Bosma L i sur., 2008). Prihvaćenost FI ovisila je i o tipu intervencije (interakcije, interval doziranja, duplikacija terapije, prilagodba doze s obzirom na oslabljenu funkciju bubrega). Preporuke vezane uz interval doziranja i duplikaciju terapije bile su bolje prihvaćene od onih vezanih uz prilagodbu doze ili interakcija. Bolja prihvaćenost vezana uz interval doziranja objašnjava se jednostavnom intervencijom kojom se ne mijenja terapija bolesnika već se razdvaja uzimanje dvaju lijekova u svrhu optimizacije farmakoterapije. Dodatno je to potvrđeno i time što je i jedina statistički značajna intervencija u odnosu na prihvaćenost i neprihvaćenost. Manjak značajne razlike ($p<0,05$) kod interakcije

lijekova rezultat je podjednakog broja prihvaćenih i neprihvaćenih FI dok je ostalih intervencija bilo u relativno malom broju za statističku značajnu razliku.

Broj intervencija, udio relativne frekvencije FI po bolesniku i prema ukupnom broju terapijskihzahtjeva, rezultat je strogog definiranja kriterija zbog čega su zabilježene isključivo klinički značajne intervencije koje su nakon rasprave s liječnikom ili prihvaćene ili odbijene. Osim toga, kirurški bolesnici zahtijevaju isključivo operacijsku intervenciju koja je planirana te su takvi bolesnici češće u boljem fizičkom stanju od bolesnika sličnih karakteristika (raspon godina, spol) koji zahtijevaju veće medikacijske intervencije, poput onih na nekirurškim odjelima. Posljedica toga je i manji broj medikacijskih pogrešaka (Boeker EB i sur., 2013). Dobiveni rezultat, također je i u skladu s malim brojem medikacijskih pogrešaka koje se mogu spriječiti za vrijeme propisivanja ili izdavanja lijekova (www.ema.europa.eu). Isto tako se objašnjava i prihvaćenost FI po bolesniku kao i jedna (n=1,44) FI na 100 BOD.
Veći broj BOD u odnsou na broj terapijskih zahtjeva rezultat je nemogućnosti provjeravanja terapijskih zahtjeva za vrijeme vikenda zbog nedostatka farmaceutskog kadra.

Neprihvaćene su četiri od ukupno pet interakcija stupnja značajnosti X gdje je kontraindicirana kombinacija lijekova, odnosno odnos između potencijalne koristi i rizika za bolesnika ide u korist rizika, tj. pojavnosti toksičnosti.
Prva kontraindikacija je kombinacija doksazosina i tamsulozina. Oni su blokatori alfa-1 receptora što znači da i jedan i drugi djeluju u glatkom mišiću prostate gdje smanjuju otpor u mokraćnom mjehuru i uretri. Na taj način olakšavaju simptome benigne hipertrofije prostate. Međutim, njihova kombinacija djeluje sinergistički, uključujući i nuspojave, od čega su najznačajnije hipotenzija i sinkopa, zbog čega se preporuča isključenje jednog lijeka iz terapije i zamjena s alternativnim lijekom (Lexicomp®Online Interactions). Nakon razgovora s

bolesnikom koji navedenu kombinaciju uzima godinama, kontrolira se kod urologa jedanput godišnje (vidljivo iz medicinske dokumentacije) te nema navedenih simptoma nuspojava, a terapija mu odgovara, u dogovoru s odjelnim liječnikom preporučeno je praćenje.

Druga neprihvaćena interakcija stupnja X jest između promazina i metoklopramida gdje metoklopramid pojačava antipsihotični učinak promazina dovodeći do inhibicije dopaminergičke aktivnosti preko nigrostrijatalnih i strijatopalidalnih puteva u mozgu što uzrokuje ekstrapiramidalne nuspojave (nekontrolirane grimase lica, nekontrolirano kretanje prstiju, nekontrolirano „mljackanje“) ili neuroleptički maligni sindrom nepoznatim mehanizmom djelovanja (Lexicomp®Online Interactions). U navedenom slučaju radi se o relativno niskim dozama promazina (25 mg, a preporuka je prema Sažetku opisa svojstava lijeka za kroničnu terapiju 10 – 100 mg tri do četiri puta dnevno (www.halmed.hr)) i nemaadekvatne zamjene za promazin (i drugi antipishotici mogu uzrokovati navedenu nuspojavu(Lexicomp®Online Interactions)). Osim toga, bolesnica klinički nema znakova ekstrapiramidalnih nuspojava.Preporuka je, zbog svega navedenog, pratiti bolesnicu i u slučaju prvog razvoja ektrapiramidalnih nuspojava isključiti promazin iz terapije, ali se prije toga konzultirati sa psihijatrom.

Kontraindikacija beta 2 agonista salmetreola ibeta - 1 i beta - 2 antagonista karvedilola opisuje se anatagonizmom između navedenih lijekova što se očituje smanjenjem bronhodiltacije. Prijedlog je isključenje neselektivnog beta blokatora karvedilola i uključenje selektivnijeg beta blokatra popout bisoprolola, metoprolola ili nebivolola zbog selektivnijeg učinka na beta – 1 receptore. Na taj način smanjuje se mogućnost izostanka bronhodilatatornog učinka (Lexicomp®Online Interactions, Morales DR i sur., 2014). Objašnjenje neprihvaćenosti ove interakcije jest što liječnici jedne grane specijalnosti ne ulaze u područje liječnika druge grane specijalnosti i/ilimanjak liječničkog osoblja i vremena zbog prevelikh obaveza liječnika za pozivanje u konzilijarni pregled liječnika druge grane specijalnosti (npr. internista, pulmologa

ili kardiologa). Jednako je objašnjenje i za neprihvaćenost interakcije koja može dovesti do produljenja QTc intervala što se može razviti u po život opasne ventrikularne tahikardije, a to je interakcija između dvaju antipsihotika kvetiapina i promazina. Dok je promazin antipishotik sa umjerenim rizikom, kvetiapin posjeduje veliki rizik produljenja QTc intervala te u kombinaciji dolazi do sinergije. Nadalje, tome pridonosi kompleksnost bolesti i rizični faktori (ženski spol, uzimanje različitih antipsihotika) bolesnice. Preporuka je postepeno iz terapije isključiti kvetiapin, te jednako tako postepeno uvesti lijek s manjim rizikom (poput risperidona) uz nadzor psihijatra (Lexicomp®Online Interactions).

Jedina uspješna intervencija kod interakcija stupnja X jest farmakodinamička interakcija između antipishotika klozapina i antiepileptika karbamazepina gdje karbamazepin može pojačati mijelosupresivni učinak klozapina što se očituje agranulocitozom. Preporuka je praćenje kompletne krvne slike (KKS) i uvođenje drugog antiepileptika poput valproične kiseline koja ima manji potencijal za izazivanje navedene nuspojave (Lexicomp®Online Interactions). Liječnici su prihvatili intervenciju izrade laboratorijskog nalaza KKS koji je bio bez osobitosti. Budući da se radi o kompleksnoj psihičkoj bolesnici kojoj odgovara klozapin (prethodnih godina je isprobavala različite antipsihotike koji joj nisu odgovarali), redovno se kontrolira kod psihijatra, terapija se nije mijenjala već zahtijeva daljnje praćenje. Uspješnost se može objasniti što nakon anamneze bolesnice iz koje je klinički vidljivo kako joj navedeni lijek odgovara i dobrih rezultata KKS, intervencija nije zahtijevala drugog liječnika specijalista već izradu laboratorijskog nalaza koji se rutinski rade na odjelu.

Značajan metabolizam antiepileptika prve generacije putem jetrenog sustava citokroma CYP 450 pri čemu fenobarbiton i karbamazepin djeluju na terapijski učinak mnogih lijekova (npr. fenobarbiton na alprazolam, zolpidem, deksmetazon, a karbamazepin na diazepam, simvastatin, tamsulozin) razlog je njihove velike zastupljenosti u interakcijama. Navedenom pridonosi i

učinak drugih lijekova na metabolizam fenobarbitona (npr. fluvoksamininducira metabolizam CYP1A2 i tako mu smanjuje učinak) i karbamazepina (npr. kvetiapin povećava glukuronidaciju aktivnog oblika što povećava koncentraciju aktivnog metabolita i antikonvulzuvni učinak; karbamazepin djeluje i autoinduktivno) (Lexicomp®Online Interactions, Neels HM i sur. 2004). Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI), fluvoksamin i paroksetin, također djeluju na jetreni sustav citokrom CYP450, ali i ulaze u sinergističke farmakodinamičke reakcije zbog čega su odgovorni za interakcije sa drugim lijekovima(Lexicomp®Online Interactions, Hiemke C i sur., 2000).

Velika prihvaćenost za interakcija u kojoj sudjeluje fenobarbiton može se objasniti njegovim učinkom na smanjenje terapijskih koncentracija alprazolama, zolpidema, fluvoksamina koji se svi primjenjuju kod jedne bolesnice uvečer prije spavanja te liječnici nemaju problema u praćenju smanjenih učinaka navedenih lijekova, a očituju se povećanom anksioznošću i smanjenom mogućnosti uspavljivanja. Osim toga fluvoksamin djeluje i na metabolizam fenobarbitona (inhibicija CYP 2C19) i time mu povećava učinak dovodeći do povećane sedacije što je u ovom slučaju poželjno. Kod iste bolesnice u interakciju ulazi i deksametazon čija se učinak smanjuje. Ova interakcija također zahtijeva kliničko praćenje. Međutim, doza deksametazona se postepeno i terapijski smanjuje jer se daje za postoperativno smanjenje edema uslijed operacije tumora mozga što je slučaj bolesnice (Dietrich J i sur., 2011, Nahaczewski AE i sur., 2004). Sveukupno gledajući radi se o interakcijama koje zahtijevaju kliničko praćenje.

Velika zastupljenost ibuprofena u interakcijama u skladu je sa činjenicom o kupiranju postoperativne boli koja nastaje kao manifestacija upale uslijed oštećenja tkiva i/ili živca uzrokovanim operacijom. Liječenje postoperativne boli i upale je bitna komponenta bolesnikove skrbi (Derry S i sur., 2013). Relativno mala prihvaćenost interakcija u koje je

uključen ibuprofen također se može protumačiti kratkotrajnim liječenjem snažne postoperativne boli i kliničkom procjenom koristi koja premašuje rizik (krvarenje ili smanjen učinak furosemida). Relativno mala prihvaćenost u odnosu na frekvenciju lijeka za karbamazepin (n=2/6) i fluvoksamin (n=2/5) tumači se činjenicom da se radi o antiepileptiku i antidepresivu koji zahtijevaju kronično praćenje terapije od strane neurologa i psihijatra zbog čega liječnici druge grane ne ulaze u njihovo područje.

Potpuna neprihvaćenost intervencija vezanih uz prilagodbu doze lijeka s obzirom na funkciju bubrega za amoksicilin + klavulanska kiselina i ibuprofena objašnjava se kliničkom procjenom liječnika odnosno koristi veće od rizika zatajenja bubrega s obzirom na kratkotrajnu terapiju antibiotikom, tj. analgetikom.

U svrhu unapređenja kliničke farmacije preporuke za poboljšanje su:

- Obavezna dostupnost programa koji se koriste podacima na dokazima temeljenoj medicini (eng. evidence-based medicine) poput UpToDate®, LexiComp®Online Interactions u svim bolničkim ustanovama.

- Kompjuterizacija sustava odnosno kompjuterski unos lijekova sa svakog bolesnika doprinosi kvaliteti farmaceutskih intervencija. Studije su pokazale kako kompjuterski unos lijekova, iako produljuje administrativno vrijeme liječnika, smanjuje medikacijske pogreške odnosno neželjene štetne posljedice koje se mogu spriječiti (Bates DW i sur., 1998, Holdsworth MT i sur., 2007, Stone WM i sur., 2009).

- Aktivno i kontinuirano uključivanje kliničkog farmaceuta u multidisciplinarni tim svih bolničkih odjela te osiguranje dovoljnog broja farmaceutskog kadra. Ukoliko je to

nemoguće, omogućiti edukaciju farmaceutskih tehničara i/ili medicinskih sestara iz područja osnovne farmakoterapije i savjetovanja bolesnika te razvoj kriterija za identifikaciju onih bolesnika koji bi imali korist od razgovora o lijekovima s farmaceutom. Usprkos tome što nedostaju komparativne intervencijske studije koje definiraju kriterije za selekciju visokorizičnih bolesnika, oni se u kliničkoj praksi mogu odrediti. To su teški bolesnici koji boluju od kompleksnih i multiplih bolesti, koriste mnogo lijekova, izrazito visoke ili niske starosne dobi, imaju zatajenje organa ili primaju multidisciplinarnu terapiju. Na taj način se najbolje iskorištavaju ograničeni resursi kliničkih farmaceuta (Guchelaar HJ i sur., 2005).

4.3. OGRANIČENJA ISTRAŽIVANJA

Primarno ograničenje je provođenje studije na jednom bolničkom odjelu što ne odražava stanje svih odjela u lokalnoj općoj bolnici. Međutim, dokazan je značaj kliničkog farmaceuta koji bi se najvjerojatnije pronašao i na drugim kirurškim odjelima.

Sekundarna limitacija jest isključivanje interakcija stupnja C (postojanje mogućnosti klinički značajnih interakcija pri čemu je korist veća od rizika te zahtijeva praćenje zbog mogućih nuspojava, B (postoji mogućnost interakcija, no one nisu klinički značajne i za njih nije potrebna nikakva intervencija) i A (nisu poznate potencijalne interakcije, odnosno nema dokazanih niti farmakodinamičkih niti farmakokinetičkih interakcija među lijekovima). Kliničkom procjenom stanja bolesnika uvidjelo se kako interakcije stupnja A, B i C ne dovode do štetnih događaja koji se mogu spriječiti.

Slijedeće ograničenje je nemogućnost provjeravanja terapijskih zahtijeva za vrijeme vikenda zbog manjka farmaceutskog kadra koji vikendom isključivo izdaje lijekove i radi u pripravnosti odnosno po pozivu.

Zadnje ograničenje je ovisnost uspješnosti FI o međuljudskim odnosima sa liječnicima. Naime, ključni čimbenik u omogućavanju uspješnosti funkcioniranja sustava je suradnja farmaceuta i liječnika što se pokazalo uključivanjem farmaceuta u multidisciplinarni tim.

5. ZAKLJUČCI

Klinički farmaceut sudjelovanjem na liječničkim vizitama kao član multidisciplinarnog bolničkog tima lokalne opće bolnice doprinosi značajnoj i dragocjenoj optimizaciji farmakoterapije kroz svakodnevno praćenje terapije, laboratorijskih nalaza, kliničke slike bolesnika te provođenja intervencija što je dokazano ovom studijom kojom je prihvaćeno više od polovice FI (52,63 %).

Navedeni rezultati u skladu su s malim brojem klinički značajnih medikacijskih pogrešaka koje se mogu spriječiti, ali koje predstavljaju izuzetan trošak zdravstvenog sustava i mogu rezultirati ozbiljnim nepovoljnim posljedicama kod bolesnika.

Iako je prisutan manjak farmaceutskog kadra u bolničkom okruženju, ovom studijom je pokazano kako je moguće pozitivno utjecati na optimizaciju farmakoterapije. Potrebno je definirati kriterije za odabir onih odjela odnosno bolesnika koji imaju najveće koristi od FI. Tome u prilog ukazuje i činjenica što većina bolnica nema kompjuterski unos lijekova od strane liječnika (eng. computerized physician order entry, CPOE).

Implementacijom predloženih preporuka za poboljšanje kao i daljnje provođenje intervencija, omogućava se napredak kliničke farmacije koja dokazuje svoju neophodnu ulogu u doprinosu kvalitete i sigurnosti bolesnika u pogledu njegove farmakoterapije.

6. LITERATURA

1. Agencija za lijekove i medicinske proizvode. Lijekovi. 2015. http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-13-02-461_.pdf (pristupljeno: 18. 04. 2015).
2. Al-Jazairi AS, Al-Agil AA, Asiri YA, Al-Kholi TA, Akhras NS, Horanieh BK. »The impact of clinical pharmacist in a cardiac-surgery intensive care unit.« Saudi Med J, 2008: 29(2):277-81.
3. American College of Clinical Pharmacy. The definition of clinical pharmacy. 2008. http://www.accp.com/stunet/compass/definition.aspx (pristupljeno:16. 02. 2015).
4. Anderson S. The historical context of pharmacy. In Pharmacy practice, by Tayolr K, & Harding G, London: Taylor & Francis, 2005, str. 22-25
5. Avery AJ, Rodgers S, Cantrill JA, Armstrong S, Cresswell K, Eden M, Elliott RA, Howard R, Kendrick D, Morris CJ, Prescott RJ, Swanwick G, Franklin M, Putman K, Boyd M, Sheikh A. A pharmacist-led information technology intervention for medication errors (PINCER): a multicentre, cluster randomised, controlled trial and cost-effectiveness analysis. Lancet.2012,379(9823):1310-9
6. Baker JA, Lant AF, Sutters CA. Seventeen years experience of a voluntary based drug rationalisation programme in hospital. Br Med J, 1988: 297:465–469.
7. Bassetti M, Di Biagio A, Rebesco B, Cenderello G, Amalfitano ME, Bassetti D. Impact of an antimicrobial formulary and restriction policy in the largest hospital in Italy. Int J Antimicrob Agents, 2000: 16(3):295-9.
8. Bates DW, Leape LL, Cullen DJ, Laird N, Petersen LA, Teich JM, Burdick E, Hickey M, Kleefield S, Shea B, Vander Vliet M, Seger DL. Effect of computerized physician

order entry and a team intervention on prevention of serious medication errors. JAMA, 1998: 280(15):1311-6.

9. Bedell SE, Jabbour S, Goldberg R, Glaser H, Gobble S, Young-Xu Y, Graboys TB, Ravid S. Discrepancies in the use of medications: their extent and predictors in an outpatient practice. Arch Intern Med, 2000: 160(14):2129-34.
10. Bencheikh SR, Cousins D, Benabdallah G, Benkirane R and Alj L. Analysing medication error incident reports.In Reporting and Learning Systems for Medication Errors: The Role of Pharmacovigilance Centres, by World Health Organisation, Geneva: World Health Organisation, 2014, str. 40-56.
11. Bencheikh SR, Cousins D, Benabdallah G, Benkirane R and Alj L. Medication error prevention strategies. In Reporting and Learning Systems for Medication Errors: The Role of Pharmacovigilance Centres, by World Health Organisation,. Geneva: World Health Organization, 2014, str. 57-85.
12. Bergqvist D. Low molecular weight heparin for the prevention of venous thromboembolism after abdominal surgery. Br J Surg, 2004: 91(8):965-74.
13. Boeker EB, de Boer M, Kiewiet JJ, Lie-A-Huen L, Dijkgraaf MG, Boermeester MA. Occurrence and preventability of adverse drug events in surgical patients: a systematic review of literature. BMC Health Serv Res, 2013: 13:364.
14. Bonanno ST, Gill J,Davies J,Wlodarski M,Taylor D. From making medicines to optimising outcomes:The evolution of a profession 1912-2012. International Pharmaceutical Federation and UCL School of pharmacy, 2012.
15. Bond CA, Raehl CL. 2006 national clinical pharmacy services survey: clinical pharmacy services, collaborative drug management, medication errors, and pharmacy technology. Pharmacotherapy, 2008: 28(1):1-13.

16. Bond CA, Raehl CL, Patry R. Evidence-based core clinical pharmacy services in United States hospitals in 2020: services and staffing.Pharmacotherapy, 2004: 24(4):427-40.
17. Bosma L, Jansman FG, Franken AM, Harting JW, Van den Bemt PM. Evaluation of pharmacist clinical interventions in a Dutch hospital setting.Pharm World Sci, 2008: 30(1):31-8.
18. Burcharth J. The epidemiology and risk factors for recurrence after inguinal hernia surgery. Dan Med J, 2014: 61(5):B4846.
19. Calvert RT. Clinical pharmacy—a hospital perspective. Br J Clin Pharmacol, 1999: 47(3): 231–238.
20. Cheema E, Sutcliffe P, Singer DR. The impact of interventions by pharmacists in community pharmacies on control of hypertension: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Br J Clin Pharmacol, 2014: 78(6):1238-47.
21. Chisholm-Burns MA, Kim Lee J, Spivey CA, Slack M, Herrier RN, Hall-Lipsy E, Graff Zivin J, Abraham I, Palmer J, Martin JR, Kramer SS, Wunz T. US pharmacists' effect as team members on patient care: systematic review and meta-analyses. Med Care. 2010;48(10):923-33
22. Cousins DH, Gerrett D, Warner B. A review of medication incidents reported to the National Reporting and Learning System in England and Wales over 6 years (2005-2010). Br J Clin Pharmacol, 2012: 74(4):597-604.
23. Curtain C, Peterson GM, Tenni P, Bindoff IK, Williams M. Outcomes of a decision support prompt in community pharmacy-dispensing software to promote step-down of proton pump inhibitor therapy. Br J Clin Pharmacol, 2011: 71(5):780-4.
24. Derry S, Derry CJ, Moore RA. Single dose oral ibuprofen plus oxycodone for acute postoperative pain in adults. Cochrane Database Syst Rev, 2013: 6:CD010289.

25. Di Ciaula A, Wang DQ, Bonfrate L, Portincasa P. Current views on genetics and epigenetics of cholesterol gallstone disease. Cholesterol, 2013: 2013:298421.
26. Dietrich J, Rao K, Pastorino S, Kesari S. Corticosteroids in brain cancer patients: benefits and pitfalls. Expert Rev Clin Pharmacol, 2011: 4(2): 233–242.
27. Doloresco F, Vermeulen LC. Global survey of hospital pharmacy practice . Am J Health Syst Pharm, 2009: 66(5 Suppl 3):S13-9.
28. Dooley MJ, Allen KM, Doecke CJ, Galbraith KJ, Taylor GR, Bright J, Carey DL. A prospective multicentre study of pharmacist initiated changes to drug therapy and patient management in acute care government funded hospitals. Br J Clin Pharmacol, 2004: 57(4):513-21.
29. European Medicines Agency. Medication errors. 2010. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/general/general_content_000570.jsp (pristupljeno:16. 02. 2015).
30. European Medicines Agency. Medication errors - follow-up actions from workshop Implementation plan 2014-2015. 2014. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2014/04/WC500165496.pdf (pristupljeno: 10. 05. 2015).
31. European Society of Clinical Pharmacy. Clinical pharmacy - a definition. 2010. http://www.escpweb.org/cms/clinical_pharmacy (pristupljeno:16. 02. 2015).
32. Fairfield KM, Askari R. Overview of perioperative nutritional support. UpToDate®. 2014. www.uptodate.com (pristupljeno: 15. 05 2015).
33. Farmaceutsko-biokemijski fakultet Sveučilšta u Zagrebu. Poslijediplomski specijalistički studij - klinička farmacija. 2010. http://www.pharma.unizg.hr/hr/studij-i-studiranje/poslijediplomski-specijalisticki-studij/klinicka-farmacija/(pristupljeno: 07.02. 2015).

34. Ferner RE, Aronson JK. Clarification of terminology in medication errors: definitions and classification. Drug Saf, 2006: 29(11):1011-22.

35. Foppe, M. Community Pharmacy in Europe. U Pharmacy practice, autor K Taylor i G Harding, London: Stuart & Francis, 2005, str. 53-61.

36. Gallagher J, Byrne S, Woods N, Lynch D and McCarthy S. Cost-outcome description of clinical pharmacist interventions in a university teaching hospital. BMC Health Serv Res, 2014: 14:177.

37. Gandhi TK, Seger DL, Bates DW. Identifying drug safety issues: from research to practice. Int J Qual Health Care, 2000: 12(1):69-76.

38. Guchelaar HJ, Colen HB, Kalmeijer MD, Hudson PT, Teepe-Twiss IM. Medication errors: hospital pharmacist perspective. Drugs, 2005: 65(13):1735-46.

39. Halloway K., Green T, Carandang E, Hogerzeil H, Aing R, Lee D. Essential Medicines and Health Products Information Portal. Drug and Therapeutics Commitees - A practical guide. 2003. http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s4882e/s4882e.pdf (pristupljeno:19. 02. 2015).

40. Hamblin S, Rumbaugh K, Miller R. Prevention of adverse drug events and cost savings associated with PharmD interventions in an academic Level I trauma center: an evidence-based approach. J Trauma Acute Care Surg (J Trauma Acute Care Surg), 2012: 73(6):1484-90.

41. Hepler CD, Strand LM. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. Am J. Hosp Pharm, 1990: 47:533-543.

42. Hepler, CD. Clinical pharmacy, pharmaceutical care, and the quality of drug therapy. Pharmacotherapy, 2004: 24(11):1491-8.

43. Hiemke C, Härtter S. Pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors. Pharmacol Ther, 2000: 85(1):11-28.

44. Ho PM, Bryson CL, Rumsfeld JS. Medication adherence: its importance in cardiovascular outcomes. Circulation, 2009: 119(23):3028-35.

45. Holdsworth MT, Fichtl RE, Raisch DW, Hewryk A, Behta M, Mendez-Rico E, Wong CL, Cohen J, Bostwick S, Greenwald BM. Impact of computerized prescriber order entry on the incidence of adverse drug events in pediatric inpatients. Pediatrics, 2007: 120(5):1058-66.

46. Hospital Pharmacy Europe . The role of the pharmacist in a multidisciplinary team. 2014. http://www.hospitalpharmacyeurope.com/featured-articles/role-pharmacist-multidisciplinary-team (pristupljeno: 12. 04. 2015).

47. Houle SK, Chuck AW, McAlister FA, Tsuyuki RT. Effect of a pharmacist-managed hypertension program on health system costs: an evaluation of the Study of Cardiovascular Risk Intervention by Pharmacists-Hypertension (SCRIP-HTN). Pharmacotherapy, 2012:32(6):527-37.

48. Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode. Izvješće o prometu gotovih lijekova u Republici Hrvatskoj u 2013. godini. 2014. http://www.halmed.hr/?ln=hr&w=publikacije&d=promet_lijekova_2013 (pristupljeno:16. 05. 2015).

49. Hrvatska ljekarnička komora. Registar ljekarnika i ljekarni u RH. 2015. http://www.hljk.hr/Registri/RegistarljekarnikauRH/tabid/68/Default.aspx (pristupljeno:07.02. 2015).

50. Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje (HZZO). Godišnje izvješće HZZO-a za 2013. godinu. Izvješća Publikacije Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje. 2014. http://www.hzzo.hr/o-zavodu/izvjesca (pristupljeno: 10.02.2015).

51. Kaboli PJ, Hoth AB, McClimon BJ, Schnipper JL. Clinical pharmacists and inpatient medical care: a systematic review. Arch Intern Med, 2006: 66(9):955-64.

52. Kane SL, Weber RJ, Dasta JF. The impact of critical care pharmacists on enhancing patient outcomes. Intensive Care Med, 2003: 29(5):691-8.

53. Kennedy JM, van Rij AM, Spears GF, Pettigrew RA, Tucker IG. Polypharmacy in a general surgical unit and consequences of drug withdrawal. Br J Clin Pharmacol, 2000: 49(4):353-62.

54. Klopotowska JE, Kuiper R, van Kan HJ, de Pont AC, Dijkgraaf MG, Lie-A-Huen L, Vroom MB, Smorenburg SM. On-ward participation of a hospital pharmacist in a Dutch intensive care unit reduces prescribing errors and related patient harm: an intervention study. Crit Care, 2010: 14(5):R174.

55. Kolandaivelu K, Leiden BB, O'Gara PT, Bhatt DL. Non-adherence to cardiovascular medications.Eur Heart J, 2014: 35(46):3267-76.

56. Kopp BJ, Mrsan M, Erstad BL, Duby JJ. Cost implications of and potential adverse events prevented by interventions of a critical care pharmacist. Am J Health Syst Pharm, 2007: 64(23):2483-7.

57. Kucukarslan SN, Peters M, Mlynarek M, Nafziger DA. Pharmacists on rounding teams reduce preventable adverse drug events in hospital general medicine units. Arch Intern Med, 2003: 163(17):2014-8.

58. Kuntz JL, Safford MM, Singh JA, Phansalkar S, Slight SP, Her QL, Lapointe NA, Mathews R, O'Brien E, Brinkman WB, Hommel K, Farmer KC, Klinger E, Maniam N, Sobko HJ, Bailey SC, Cho I, Rumptz MH, Vandermeer ML, Hornbrook MC. Patient-centered interventions to improve medication management and adherence: a qualitative review of research findings. Patient Educ Couns, 2014: 97(3):310-26.

59. Leape LL, Cullen DJ, Clapp MD, Burdick E, Demonaco HJ, Erickson JI, Bates DW. Pharmacist participation on physician rounds and adverse drug events in the intensive care unit. JAMA, 1999: 282(3):267-70.

60. Lee JK, Grace KA, Taylor AJ. Effect of a pharmacy care program on medication adherence and persistence, blood pressure, and low-density lipoprotein cholesterol: a randomized controlled trial. JAMA, 2006: 296(21):2563-71.
61. Lozano R i, sur. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet, 2012: 380(9859):2095-128.
62. Marquet K, Claes N, De Troy E, Kox G, Droogmans M, Schrooten W, Weekers F, Vlayen A, Vandersteen M, Vleugels A. One fourth of unplanned transfers to a higher level of care are associated with a highly preventable adverse event: a patient record review in six belgian hospitals. Crit Care Med, 2015: 43(5):1053-61.
63. Michota FA. Venous thromboembolism prophylaxis in medical patients. Curr Opin Cardiol, 2004: 19(6):570-4.
64. Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi. Pravilnik o specijalističkom usavršavanju magistara farmacije. Zagreb: Narodne novine, 73/2008.
65. Morales DR, Jackson C, Lipworth BJ, Donnan PT, Guthrie B. Adverse respiratory effect of acute β-blocker exposure in asthma: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Chest, 2014: 145(4):779-86.
66. Nahaczewski AE, Fowler SB, Hariharan S. Dexamethasone therapy in patients with brain tumors--a focus on tapering. J Neurosci Nurs, 2004: 36(6):340-3.
67. Narodne novine. Zakon o sanaciji javnih ustanova. Narodne novine. 2012. http://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2012_12_136_2877.html(pristupljeno: 07.02. 2015).
68. National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention. About Medication Errors. 1995. http://www.nccmerp.org/about-medication-errors (pristupljeno: 11. 04. 2015).

69. Neels HM, Sierens AC, Naelaerts K, Scharpé SL, Hatfield GM, Lambert WE. Therapeutic drug monitoring of old and newer anti-epileptic drugs. Clin Chem Lab Med, 2004: 42(11):1228-55.

70. Ottenbros S, Teichert M, de Groot R, Griens F, Sodihardjo F, Wensing M, de Gier JJ. Pharmacist-led intervention study to improve drug therapy in asthma and COPD patients. Int J Clin Pharm, 2014: 36(2):336-44.

71. Pande S, Hiller JE, Nkansah N, Bero L. The effect of pharmacist-provided non-dispensing services on patient outcomes, health service utilisation and costs in low- and middle-income countries. Cochrane Database Syst Rev, 2013: 2:10398-10398

72. Pedersen CA, Schneider PJ, Scheckelhoff DJ. ASHP national survey of pharmacy practice in hospital settings: Prescribing and transcribing-2013. Am J Health Syst Pharm, 2014: 71(11):924-42.

73. Peklar J, Tratar F, Mrhar A. Evaluation of the introduction of an antimicrobial drugs formulary in a general hospital in Slovenia. Pharm World Sci., 2004: 26(6):361-5.

74. Raebel MA, Schmittdiel J, Karter AJ, Konieczny JL, Steiner JF. Standardizing terminology and definitions of medication adherence and persistence in research employing electronic databases.Med Care, 2013: 51(8 Suppl 3):S11-21.

75. Schricker T, Meterissian S, Lattermann R, Adegoke OA, Marliss EB, Mazza L, Eberhart L, Carli F, Nitschman E, Wykes L. Anticatabolic effects of avoiding preoperative fasting by intravenous hypocaloric nutrition: a randomized clinical trial. Ann Surg, 2008: 248(6):1051-9.

76. Schumock GT, Butler MG, Meek PD, Vermeulen LC, Arondekar BV, Bauman JL. Evidence of the economic benefit of clinical pharmacy services: 1996-2000. Pharmacotherapy, 2003: 23(1):113-32.

77. Setoguchi S, Glynn RJ, Avorn J, Mittleman MA, Levin R, Winkelmayer WC. Improvements in long-term mortality after myocardial infarction and increased use of cardiovascular drugs after discharge: a 10-year trend analysis. J Am Coll Cardiol, 2008: 51(13):1247-54.

78. Stone WM, Smith BE, Shaft JD, Nelson RD, Money SR. Impact of a computerized physician order-entry system. J Am Coll Surg, 2009: 208(5):960-7.

79. Stuurman-Bieze AG, Hiddink EG, van Boven JF, Vegter S. Proactive pharmaceutical care interventions decrease patients' nonadherence to osteoporosis medication. Osteoporos Int., 2014: 25(6):1807-12.

80. The Society of Hospital Pharmacists of Australia (SHPA) . Position Statements.Clinical pharmacy services optimise patient health outcomes and care. 2014. http://www.shpa.org.au/scripts/cgiip.exe/WService=SHPA/ccms.r?pageid=17 (pristupljeno:12. 04. 2015).

81. Tsuyuki RT, Johnson JA, Teo KK, Simpson SH, Ackman ML, Biggs RS, Cave A, Chang WC, Dzavik V, Farris KB, Galvin D, Semchuk W, Taylor JG. A randomized trial of the effect of community pharmacist intervention on cholesterol risk management: the Study of Cardiovascular Risk Intervention by Pharmacists (SCRIP). Arch Intern Med, 2002:162(10):1149-55.

82. Turner, P. Pharmacy: an inquiry into its contribution to patient care. Britis Medical Journal 288 (1984): 810-811.

83. Vegter S, Oosterhof P, van Boven JF, Stuurman-Bieze AG, Hiddink EG, Postma MJ. Improving adherence to lipid-lowering therapy in a community pharmacy intervention program: a cost-effectiveness analysis. J Manag Care Spec Pharm, 2014: 20(7):722-32.

84. Viktil KK, Blix HS. The Impact of Clinical Pharmacists on Drug-Related Problems and Clinical Outcomes. Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology, 2008: 102: 275–280.

85. Vrca BV, Božikov V, Crnčec ĆM, Sutlić Ž, Šimić D, Bećirević M. Utjecaj primjene sustava jedinične terapije na potrošnju lijekova. Liječnički Vjesnik 122 (2000): 110-118.
86. Weiner BK, Venarske J, Yu M, Mathis K. Towards the reduction of medication errors in orthopedics and spinal surgery: outcomes using a pharmacist-led approach. Spine, 2008: 33(1):104-7.
87. Wittayanukorn S, Westrick SC, Hansen RA, Billor N, Braxton-Lloyd K, Fox BI, Garza KB. Evaluation of medication therapy management services for patients with cardiovascular disease in a self-insured employer health plan. J Manag Care Pharm, 2013: 19(5):385-95.
88. World Health Organization. Adherence to Long-Term Therapies - Evidence for Action. Geneva: World Health Organization, 2003.
89. Zellmer, W.A. Overview of the history of hospital pharmacy in the United States, American Society of Health-System Pharmacists. In Introduction to Hospital and Health-System Pharmacy Practice, by Brown T.R. Holdford D.A.,. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists, 2010, str. 19-32.