

# Učinak implementacije integriranog modela usklađivanja farmakoterapije na učestalost nenamjernih odstupanja i sigurnost bolesnika

---

Marinović, Ivana

Doctoral thesis / Disertacija

2021

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:163:938444>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-02**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)





Sveučilište u Zagrebu  
Farmaceutsko-biokemijski fakultet

Ivana Marinović

**UČINAK IMPLEMENTACIJE  
INTEGRIRANOG MODELA  
USKLAĐIVANJA FARMAKOTERAPIJE  
NA UČESTALOST NENAMJERNIH  
ODSTUPANJA I SIGURNOST  
BOLESNIKA**

DOKTORSKI RAD

Zagreb, 2021



Sveučilište u Zagrebu  
Farmaceutsko-biokemijski fakultet

Ivana Marinović

**UČINAK IMPLEMENTACIJE  
INTEGRIRANOG MODELA  
USKLAĐIVANJA FARMAKOTERAPIJE  
NA UČESTALOST NENAMJERNIH  
ODSTUPANJA I SIGURNOST  
BOLESNIKA**

DOKTORSKI RAD

Mentor:

Prof. dr. sc. Vesna Bačić Vrca

Zagreb, 2021



University of Zagreb

Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Ivana Marinović

**IMPLEMENTATION OF UN  
INTEGRATED MODEL OF MEDICATION  
RECONCILIATION: EFFECT ON  
UNINTENTIONAL DISCREPANCIES AND  
PATIENT SAFETY**

DOCTORAL DISSERTATION

Supervisor:

Professor Vesna Bačić Vrca, Ph.D.

Zagreb, 2021

Rad je predan na ocjenu Fakultetskom vijeću Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu radi stjecanja akademskog stupnja doktora znanosti iz područja biomedicine i zdravstva, polje farmacija, grana farmacija.

Ovaj je doktorski rad izrađen pod voditeljstvom prof. dr. sc. Vesne Bačić Vrca u sklopu Sveučilišnoga poslijediplomskog dokorskog studija Farmaceutsko-biokemijske znanosti pri Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu.

*Zahvaljujem se svojoj mentorici, prof. dr. sc. Vesni Bačić Vrci na usmjeravanju u znanstveno-istraživačkom radu, poticanju, podršci i svim korisnim savjetima tijekom izrade doktorskog rada.*

*Veliko hvala svim suradnicima na pomoći i podršci tijekom provedbe ovog istraživanja.*

## SAŽETAK

Transfer skrbi je kritična točka za nastanak nenamjernih odstupanja koja mogu ugroziti ishode farmakoterapije. Do sada nije utvrđen optimalan i standardizirani model u rješavanju problematike transfera skrbi između bolnica i ustanova primarne zdravstvene zaštite. Provedeno je randomizirano kontrolirano istraživanje. U istraživanje je bilo uključeno 353 pacijenata u dobi od 65 i više godina kojima je propisana terapija s dva ili više lijekova. Ispitanici su randomizirani u kontrolnu i intervencijsku skupinu (182 ispitanika u intervencijskoj skupini i 171 ispitanik u kontrolnoj skupini). U intervencijskoj skupini proveden je integrirani model usklađivanja farmakoterapije, kojeg je u potpunosti vodio bolnički klinički farmaceut (usklađivanje farmakoterapije prilikom prijema, pregled i optimizacija farmakoterapije tijekom hospitalizacije, edukacija i savjetovanje pacijenta, usklađivanje farmakoterapije pri otpustu, usklađivanje farmakoterapije kao dio primarne zdravstvene zaštite u suradnji s liječnikom primarne zdravstvene zaštite i javnim ljekarnikom, praćenje pacijentove adherencije i stupnja razumijevanja farmakoterapije nakon otpusta). Glavni ishodi su bili učestalost, vrsta i klinički značaj nenamjernih odstupanja te broj ponovnih hospitalizacija i hitnih prijema. Također, praćena je adherencija i stupanj pacijentovog razumijevanja farmakoterapije. Nenamjerna odstupanja utvrđena su usporedbom lijekova navedenih u otpusnom pismu s prvim popisom lijekova propisanih i izdanih na razini primarne zdravstvene zaštite nakon otpusta iz bolnice. Integrirani model usklađivanja terapije značajno je smanjio broj bolesnika s nenamjernim odstupanjima za 57,1% ( $p < 0,001$ ). Intervencija je smanjila broj pacijenata s nenamjernim odstupanjima koja mogu izazvati umjereno kliničko pogoršanje za 58,6% ( $p < 0,001$ ) i ona koja mogu izazvati ozbiljno kliničko pogoršanje za 68,6% ( $p = 0,039$ ). Najčešća odstupanja bila su netočna doza, izostavljanje lijeka i dodavanje lijeka. Kardiovaskularni lijekovi najčešće su bili uključeni u nenamjerna odstupanja. Ukupan broj ponovnih hospitalizacija i hitnih prijema, unutar godinu dana nakon otpusta iz bolnice, bio je niži u intervencijskoj skupini nego u kontrolnoj skupini. Nije pronađena statistički značajna razlika između intervencijske i kontrolne skupine u stupnju adherencije niti u jednoj vremenskoj točki.

Na temelju rezultata ovog istraživanja, možemo zaključiti da integrirani model usklađivanja farmakoterapije kojeg vodi bolnički klinički farmaceut, a uključuje sve zdravstvene profesionalce i samog pacijenta, smanjuje broj nenamjernih odstupanja. Zbog njihovog specifičnog položaja i znanja o farmakoterapiji, bolnički klinički farmaceut treba koordinirati prijenos skrbi između bolnice i primarne zdravstvene zaštite kako bi se osigurala ispravna,

potpuna i sigurna farmakoterapija. Rezultati istraživanja ukazuju na specifične segmente ovog modela u koje se aktivnije trebaju uključiti javni ljekarnici.

**Ključne riječi:** klinički farmaceut, pacijenti starije životne dobi, usklađivanje farmakoterapije, nenamjerna odstupanja



## SUMMARY

**Background:** Patient safety is a priority of health care. Transfer of care is a critical point during which unintentional discrepancies, that can jeopardize pharmacotherapy outcomes, can occur. Such discrepancies occur due to a lack of professional coordination of pharmacotherapy information in the health system. Considerable health resources are spent on hospital therapy optimization, so it is crucial to ensure the correct implementation of pharmacotherapies in the period following patient's discharge from the hospital. Medication reconciliation is an effective process in reducing unintentional discrepancies. In addition, medication reconciliation is a particularly valuable process for vulnerable groups of patients, such as elderly patients with multiple comorbidities and polytherapies. The lack of caregivers and the cognitive impairment of elderly patients often make it difficult for the patient to notice discrepancies in pharmacotherapy. Different medication reconciliation models have been tested to ensure the continuity of pharmacotherapy information between hospitals and primary healthcare facilities. There is no optimal standardized model in the transfer of care between hospitals and primary healthcare facilities. Therefore, various calls have been made to strengthen the evidence base prior to widespread adoption.

**Methods:** A randomized controlled study was conducted on an elderly patient population. The integrated medication reconciliation model used in this study was designed and developed in collaboration with: University Hospital Dubrava, The Agency for Quality and Accreditation in Health Care and Social Welfare, The Clinical Pharmacy Section of the Croatian Pharmaceutical Society, The Croatian Society for Quality Improvement of Health Care of the Croatian Medical Association, The Community Health Centre Zagreb-East and City Pharmacies Zagreb. The intervention group of patients received a medication reconciliation model, led entirely by a hospital clinical pharmacist (medication reconciliation at admission, review and optimization of pharmacotherapy during hospitalization, patient education and counselling, medication reconciliation at discharge, medication reconciliation as part of primary health care in collaboration with a primary care physician and a community pharmacist). Unintentional discrepancies were identified by comparing the medications listed on the discharge summary with the first list of medications prescribed and issued at primary care level, immediately after discharge. The main outcome measures were incidence, type and potential severity of post-discharge unintentional discrepancies, and number of rehospitalizations and emergency admissions. The study also measured patients' level of adherence, and level of pharmacotherapy understanding. All test values were compared to a level of significance  $\alpha =$

0.05. p-values less than 0.05 were considered statistically significant. All analyses were performed using the R 4.0.3 (R Core Team, 2020).

**Results:** A total of 353 patients were analysed (182 in the intervention and 171 in the control group). The two groups, control and intervention, did not differ significantly with regard to the participants' characteristics. The median age of patients in the intervention group was 75,5 (IQR 71 – 80) while in the control group was 75 (IQR 70 – 80,5) ( $p=0.470$ ). The medication reconciliation model, led by a hospital clinical pharmacist, significantly reduced the number of patients with unintentional discrepancies by 57,1% ( $p<0,001$ ). The intervention reduced the number of patients with unintentional discrepancies associated with a potential moderate harm by 58,6% ( $p<0,001$ ) and those associated with a potential severe harm by 68,6% ( $p=0,039$ ). The most common discrepancies were incorrect dosage, drug omission and drug commission. Cardiovascular medications were most commonly involved in unintentional discrepancies. A half of all discrepancies can be attributed to five classes of drugs: diuretics (12.6%), drugs acting on renin-angiotensin system (10.7%), antidiabetics (10.7%), drugs for acid-related disorders (8.8%) and potassium (7.5%). The total number of rehospitalizations and emergency admissions, within one year of hospital discharge, was lower in the intervention group than in the control group. No statistically significant difference in adherence and number of potentially inappropriate medications was found at any measuring time point between the intervention and control groups. The most frequent potentially inappropriate medications determined at discharge were pantoprazole, tramadol, diazepam, moxonidine and metoclopramide.

**Conclusion:** The integrated medication reconciliation model, led by a hospital clinical pharmacist in collaboration with all health professionals involved in the patient's pharmacotherapy, significantly reduced the number of patients with unintentional discrepancies in the transfer of care. This model significantly reduced the number of patients with unintentional discrepancies associated with a potential moderate harm ( $p<0,001$ ) and severe harm ( $p=0,039$ ) (class 2 and class 3). It is very important to raise awareness of unintentional discrepancies at all levels of health care. Due to their specific position and pharmacotherapy knowledge, the hospital clinical pharmacists should coordinate the transfer of care between the hospital and the primary care to ensure correct, complete and safe pharmacotherapy. Transfer of care requires optimized models that would ensure continuity of correct and complete pharmacotherapy. The results of the study indicate the need for active involvement of community pharmacists in certain segments of the care transfer as they are an essential link in optimizing pharmacotherapy after discharge of elderly patients from the hospital.

**Keywords:** clinical pharmacist, elderly, medication reconciliation, unintentional discrepancies

## SADRŽAJ

|   |    |
|---|----|
| 1. UVOD .....   | 1  |
| 1.1 Sigurnost bolesnika .....   | 1  |
| 1.2 Politerapija .....  | 3  |
| 1.3 Starija životna dob .....   | 4  |
| 1.3.1 Potencijalno neprikladni lijekovi .....   | 5  |
| 1.3.2 Alati za procjenu prikladnosti propisanih lijekova .....                                    | 3  |
| 1.4 Adherencija i stupanj pacijentovog razumijevanja farmakoterapije .....                        | 8  |
| 1.5 Transfer skrbi .....  | 9  |
| 1.6 Usklađivanje farmakoterapije .....  | 11 |
| 1.6.1 Definicija i razvoj usklađivanja farmakoterapije .....                                      | 11 |
| 1.6.2 Protokol usklađivanja farmakoterapije .....   | 13 |
| 1.6.3 Vrste nenamjernih odstupanja .....  | 14 |
| 1.6.4 Zdravstveni djelatnici i usklađivanje farmakoterapije .....                                 | 14 |
| 1.6.5 Prijelazi između različitih razina zdravstvene zaštite i usklađivanje farmakoterapije ..... | 15 |
| 1.6.6 Pacijenti i usklađivanje farmakoterapije .....  | 16 |
| 1.6.7 Modeli usklađivanja farmakoterapije .....   | 17 |
| 1.7 Uloga kliničkog farmaceuta .....  | 18 |
| 1.8 Javni ljekarnik .....   | 19 |
| 2. OBRAZLOŽENJE TEME .....  | 22 |
| 3. ISPITANICI I METODE .....  | 26 |
| 3.1 Dizajn studije .....  | 27 |
| 3.2 Ispitanici .....  | 27 |
| 3.2.1 Kriteriji uključivanja .....  | 27 |
| 3.2.2 Kriteriji isključivanja .....   | 27 |
| 3.2.3 Etičko povjerenstvo .....   | 28 |

|  |    |
|--|----|
| 3.2.4 Potrebna veličina uzorka i statistička snaga istraživanja .....  | 28 |
| 3.3 Opis i tijek istraživanja .....  | 28 |
| 3.3.1 Edukacija zdravstvenog osoblja .....   | 28 |
| 3.3.2 Intervencijska skupina .....   | 29 |
| 3.3.3 Kontrolna skupina .....  | 31 |
| 3.3.4 Ishodi .....   | 32 |
| 3.3.4.1 Primarni ishodi .....  | 32 |
| 3.3.4.2 Sekundarni ishodi .....  | 32 |
| 3.3.5 Prikupljanje podataka .....  | 34 |
| 3.4 Statističke metode .....   | 34 |
| 4. REZULTATI .....   | 36 |
| 4.1 Demografski i klinički podaci o ispitanicima .....   | 39 |
| 4.2 Primarni ishodi .....  | 45 |
| 4.2.1 Učestalost, vrsta i klinički značaj nenamjernih odstupanja u farmakoterapiji u primarnoj zdravstvenoj zaštiti .....                | 45 |
| 4.2.2 Ponovne hospitalizacije i hitni prijemi .....  | 50 |
| 4.2.2.1 Usporedba ukupnog broja ponovnih hospitalizacija između kontrolne i intervencijske skupine .....                                 | 50 |
| 4.2.2.2 Usporedba broja pacijenata koji su imali jednu ili više ponovnih hospitalizacija između kontrolne i intervencijske skupine ..... | 52 |
| 4.2.2.3 Usporedba učestalosti ponovnih hospitalizacija između kontrolne i intervencijske skupine .....                                   | 53 |
| 4.2.2.4 Usporedba ukupnog broja hitnih prijema između kontrolne i intervencijske skupine .....   | 56 |
| 4.2.2.5 Usporedba broja pacijenata koji su imali jedan ili više hitnih prijema između kontrolne i intervencijske skupine .....           | 58 |
| 4.2.2.6 Usporedba učestalosti hitnih prijema između kontrolne i intervencijske skupine .....   | 59 |
| 4.3 Sekundarni ishod .....   | 60 |
| 4.3.1 Adherencija .....  | 60 |

|  |    |
|--|----|
| 4.3.1.1 Intervencijska skupina .....   | 60 |
| 4.3.1.2 Kontrolna skupina .....  | 61 |
| 4.3.1.3 Usporedba skupina po pojedinoj točki vremena .....   | 62 |
| 4.3.2 Stupanj razumijevanja farmakoterapije koju koristi .....   | 63 |
| 4.3.2.1 Intervencijska skupina .....   | 63 |
| 4.3.2.2 Kontrolna skupina .....  | 64 |
| 4.3.2.3 Usporedba skupina po pojedinoj točki vremena .....   | 65 |
| 4.3.3 Ponovne hospitalizacije uzrokovane neželjenim štetnim događajima povezanim s primjenom lijeka .....  | 66 |
| 4.3.3.1 Ukupan broj ponovnih hospitalizacija uzrokovanih neželjenim štetnim događajima povezanim s primjenom lijeka .....  | 66 |
| 4.3.3.2 Broj pacijenata s jednom ili više ponovnih hospitalizacija uzrokovanih neželjenim štetnim događajima povezanim s primjenom lijeka .....  | 67 |
| 4.3.4 Učestalost, vrsta i klinički značaj nenamjernih odstupanja u farmakoterapiji, u intervencijskoj skupini, na prijemu i nakon otpusta .....  | 68 |
| 4.3.4.1 Broj pacijenata s nenamjernim odstupanjima u farmakoterapiji, u intervencijskoj skupini, na prijemu i nakon otpusta .....  | 68 |
| 4.3.4.2 Razlike u broju nenamjernih odstupanja u farmakoterapiji, u intervencijskoj skupini, na prijemu i nakon otpusta .....  | 68 |
| 4.3.4.3 Broj pacijenata s nenamjernim odstupanjima prema vrsti odstupanja, u intervencijskoj skupini, na prijemu i nakon otpusta .....   | 69 |
| 4.3.4.4 Razlike u broju nenamjernih odstupanja prema vrsti odstupanja, u intervencijskoj skupini, na prijemu i nakon otpusta .....   | 70 |
| 4.3.4.5 Broj pacijenata s nenamjernim odstupanjima prema potencijalu za izazivanje kliničkog pogoršanja, u intervencijskoj skupini, na prijemu i nakon otpusta .....                                 | 71 |
| 4.3.5 Promjena u broju PNL-ova za primjenu u pacijenata starije životne dobi, pomoću eksplicitnih kriterija, u farmakoterapiji na prijemu u odnosu na one na otpustu i 6 mjeseci nakon otpusta ..... | 72 |
| 4.3.5.1 Usporedba skupina po pojedinoj točki vremena .....   | 72 |
| 4.3.5.2 Kontrolna skupina .....  | 73 |
| 4.3.5.3 Intervencijska skupina .....   | 74 |

|  |     |
|--|-----|
| 4.3.5.4 Najčešće propisani PNL-ovi .....   | 74  |
| 4.3.6 Duljina trajanja pacijentovog boravka u bolnici .....  | 75  |
| 4.3.7 Broj pacijenata koje bi bilo potrebno uključiti u integrirani model usklađivanja farmakoterapije da bi se spriječila jedna ponovna hospitalizacija ..... | 76  |
| 5. RASPRAVA .....  | 77  |
| 5.1 Osnovna obilježja ispitanika .....   | 78  |
| 5.2 Učestalost, vrsta i klinički značaj nenamjernih odstupanja nakon otpusta u primarnoj zdravstvenoj zaštiti .....  | 80  |
| 5.2.1 Učestalost nenamjernih odstupanja .....  | 80  |
| 5.2.2 Kategorizacija nenamjernih odstupanja .....  | 82  |
| 5.2.3 Klinički značaj nenamjernih odstupanja .....   | 82  |
| 5.2.4 Lijekovi uključeni u nenamjerna odstupanja .....   | 82  |
| 5.3 Ponovne hospitalizacije .....  | 83  |
| 5.4 Adherencija .....  | 84  |
| 5.5 Stupanj razumijevanja farmakoterapije koju koristi pacijent .....  | 87  |
| 5.6 Potencijalno neprikladni lijekovi .....  | 88  |
| 5.7 Ograničenja .....  | 91  |
| 6. ZAKLJUČCI .....   | 92  |
| 7. POPIS LITERATURE .....  | 94  |
| 8. POPIS KRATICA .....   | 113 |
| 9. ŽIVOTOPIS .....   | 115 |

# 1. UVOD



## 1.1 Sigurnost bolesnika

Sigurnost bolesnika predstavlja temeljno načelo zdravstvene skrbi. Prema definiciji, sigurnost bolesnika predstavlja odsustvo mogućnosti za razvoj štetnih posljedica po pacijenta u zdravstvenom okruženju, a sastoji se od sprječavanja medikacijskih pogrešaka i poduzimanja mjera kojima bi se izbjegle štetne posljedice za pacijenta (1). Medikacijska pogreška se može definirati kao neželjena i štetna posljedica liječenja lijekovima, nastala zbog propusta u medikacijskom ciklusu. Medikacijske pogreške se mogu javiti na različitim razinama medikacijskog ciklusa koji uključuje propisivanje, pripremu i primjenu određenog lijeka, i jedan su od najčešćih uzroka neželjenih štetnih događaja (2). Trećina do polovica neželjenih štetnih događaja povezana je s medikacijskim pogreškama (3). Neželjeni štetni događaji povezani s primjenom lijekova važan su javnozdravstveni problem. Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) je 2017. godine pokrenula projekt "*Medication without harm*" koji za cilj ima smanjiti broj ozbiljnih štetnih posljedica povezanih s primjenom lijekova za 50% u sljedećih pet godina. Na taj način želi se podići svijest, ali i poduprijeti rješenja koja mogu doprinijeti smanjenju ovog globalnog problema (4). Usmjerenja prema sigurnosti pacijenata moraju biti sastavni dio cjelokupnog zdravstvenog sustava, pri čemu su pacijenti aktivni sudionici u procesu osiguranja sigurnosti pacijenata. Danas se postavljaju sve veći zahtjevi za poboljšanjem sigurnosti pacijenata u zdravstvenoj zaštiti od strane pacijenata, pružatelja usluga, osiguravatelja i regulatora (1). S vremenom, primjenom moderne tehnologije i raspoloživih učinkovitih dijagnostičkih i terapijskih mogućnosti, zdravstvena skrb je postala sve složenijom, a time su zdravstveni radnici uključeni u sve složeniji proces zdravstvene skrbi, a mogućnosti za neželjene događaje su se povećale (5).

## 1.2 Politerapija

Primjena lijekova je u stalnom porastu. Prisutan je pozitivan trend u njihovom propisivanju zbog niza razloga: napredak u području farmakoterapije, starenje populacije, veća incidencije kroničnih bolesti (šećerna bolest, hipertenzija), uvođenje novih smjernica. U 2019. godini potrošnja lijekova u Hrvatskoj izražena u broju definiranih dnevnih doza na 1000 stanovnika

dnevno porasla je za 28,2% u odnosu na 2015. godinu (6,7). U farmkoterapiji je sve češće prisutna politerapija. Politerapija se često definira kao istodobna primjena pet ili više lijekova (8). Primjena deset ili više lijekova se naziva još i pretjerana (engl. *excessive*) politerapija (9). Općenito, prevalencija politerapije uvelike varira ovisno o dobnoj skupini, korištenoj definiciji, zdravstvenoj zaštiti i zemljopisnom okruženju (10). S porastom očekivanog trajanja života, raste i vjerojatnost za istodobnu pojavu više kroničnih bolesti, što ima za posljedicu primjenu većeg broja lijekova. Od nekoliko komorbiditeta istodobno boluje 62% populacije u dobi od 65 do 74 godine, a čak 81,5% starijih od 85 godina (11). Prema dostupnim podacima, više od 40% populacije u dobi od 65 i više godina uzima 5 ili više, a 12% uzima 10 ili više lijekova (12). Švedska studija koja je uključila 1,7 milijuna stanovnika starijih od 65 godina utvrdila je da je politerapija prisutna kod 44% ispitanika dok je prekomjerna politerapija prisutna kod 11,7% (13). U preglednom radu iz 2020. godine, utvrđen je raspon prevalencije politerapije između 10% i 90% (10). Prema istraživanju provedenom u Hrvatskoj, osobe starije od 70 godina u prosjeku uzimaju 7 lijekova (14). Smjernice često zahtijevaju primjenu više lijekova za liječenje svakog kroničnog stanja i bolesti ne uzimajući u obzir kumulativni učinak preporuka u liječenju više bolesti (15, 16). Sukladno porastu u propisivanju lijekova raste i broj medikacijskih pogrešaka i neželjenih štetnih događaja (17, 18). Povećan je rizik od pojave interakcija lijekova, interakcija lijeka i bolesti te neadherencije (19-21). Politerapija dovodi i do smanjenja stupnja razumijevanja farmakoterapije koju pacijent koristi (22,23). Politerapija uzrokuje veće korištenje zdravstvene zaštite, povećava troškove liječenja te povećava morbiditet i mortalitet (24). Multimorbiditet i politerapija glavni su čimbenici rizika za neprikladno propisivanje lijekova i polipragmaziju. Polipragmazija se definira kao neopravdano, neprikladno i nesvršishodno istodobno propisivanje više lijekova. Poteškoće u razlikovanju nuspojava od simptoma postojećih stanja mogu dovesti do „kaskade propisivanja“ gdje se više lijekova koristi za liječenje nuspojava (21,25). Istraživanja također pokazuju kako je politerapija češća kod osoba starije životne dobi (21,26,27).

### **1.3 Starija životna dob**

Prema kriterijima SZO, starija životna dob podrazumijeva osobe starije od 65 godina (28 WHO). Starija dobna skupina može se podijeliti na ranu starost (65-74 godine), srednju starost

(75-84 godine) i duboku starost (85 godina i više) (28). Udio populacije starije životne dobi globalno je u porastu. Prema predviđanjima SZO, populacija stara 60 ili više godina će se udvostručiti do 2050. godine (s 12% na 22%) dok će populacija stara 80 ili više godina porasti s današnjih 125 milijuna na oko 400 milijuna (29). Trend progresivnog starenja prisutan je i u Republici Hrvatskoj. Prema podacima iz 2001. godine, u Hrvatskoj je 15,6% populacije činilo osobe starije životne dobi, a taj je postotak do 2011. godine porastao na 17,7%. Danas je taj postotak 19,2% što nas prema kriterijima Ujedinjenih naroda i SZO smješta među zemlje „vrlo stare populacije“ (30).

Starenje je proces u kojem dolazi do specifičnih promjena u farmakokinetici i farmakodinamici lijekova. Oni su posljedica brojnih strukturnih i funkcionalnih promjena koje se događaju procesom starenja kao zbir lokalnih učinaka na razini molekule, stanice i tkiva, dovodeći tako do promjena u svim organskim sustavima. Navedene promjene utječu na odabir i doziranje lijeka, ali i povećavaju rizik za pojavu neželjenih djelovanja lijeka (24,31). Stoga je u takvih pacijenata često korištenje potencijalno neprikladnih lijekova, povećan je rizik od razvoja medikacijskih pogrešaka, nuspojava i neželjenih štetnih događaja, interakcija između lijekova te interakcija između lijekova i komorbiditeta (32-34). Osobe starije životne dobi često su slabije adherentne zbog povećanog broja lijekova koje koriste, oslabljenih motornih vještina i kognitivnih problema (35). Potencijalne probleme i interakcije mogu uzrokovati i bezreceptni lijekovi i dodaci prehrani koje pacijenti starije životne dobi često koriste (36,37).

Kod starijih bolesnika lijekove treba propisivati samo ako su prijeko potrebni (38). Depreskripcija je sastavni dio dobre prakse propisivanja (39). Izraz depreskripcija označava postupak postupnog povlačenja i ukidanja neprikladnih lijekova uz nadzor liječnika, s ciljem smanjenja nepotrebnih lijekova i s njima povezanih problema (40). Ako je moguće, PNL-ove prvenstveno treba isključiti iz farmakoterapije starijih bolesnika (41).

### **1.3.1 Potencijalno neprikladni lijekovi**

PNL-ovi su lijekovi čija bi se primjena trebala ograničiti u starijih osoba zbog visokog rizika od neželjenih štetnih događaja ili zbog nedovoljno dokaza o njihovim koristima kada postoje sigurnije i učinkovitije alternative (42). Možemo reći da su to lijekovi s nepovoljnim omjerom koristi i rizika (43). Učestalost PNL-ova u farmakoterapiji jedan je od indikatora kvalitete i sigurnosti liječenja osoba starije životne dobi (44). Visoka učestalost PNL-ova u osoba starije

životne dobi je važan javno zdravstveni problem. Mnoge studije su utvrdile visoku prevalenciju PNL-ova u propisanim farmakoterapijama, npr. Švedska 45% pacijenata s  $\geq 1$  PNL, Litva 57,2% (45,46). Istraživanje provedeno u Belgiji pokazalo je visoku zastupljenost PNL-ova kod pacijenata koji imaju 80 ili više godina (72,8%). (47). Istraživanje provedeno u Hrvatskoj također je utvrdilo visoku zastupljenost PNL-ova u bolničkih pacijenata starijih od 65 godina. Istraživanje je uključilo 276 pacijenata te koristilo tri alata za procijenu PNL-ova, a prema EU(7)PIM (engl. *The European Union Potentially Inappropriate Medications*) kriterijima zastupljenost PNL-ova bila je 66,7% (48).

### 1.3.2 Alati za procjenu prikladnosti propisanih lijekova

Kriteriji za provjeru moguće neprikladnosti propisane terapije mogu biti eksplicitni (temeljeni na kriterijima) i implicitni (temeljeni na procjeni) (44).

Eksplicitni kriteriji su razvijeni prema rezultatima objavljenih istraživanja i mišljenjima stručnjaka korištenjem metode konsenzusa (17,44,49). Mogu se primijeniti s malo ili bez kliničke procjene (44). Eksplicitni kriteriji najčešće predstavljaju popise lijekova ili skupine lijekova koje treba izbjegavati kod starijih osoba, općenito ili u prisustvu određenih komorbiditeta. Također, mogu sadržavati i preporuke za sigurnije i učinkovitije alternativne lijekove. Glavna prednost ovih kriterija je što su jednostavni, objektivni i lako primjenjivi na velike uzorke (50).

Implicitni kriteriji uzimaju u obzir obilježja pojedinog pacijenta te zahtijevaju od zdravstvenih djelatnika da procijene prikladnost propisivanja na temelju kliničkih smjernica i informacija vezanih uz određenog bolesnika (44). Implicitni kriteriji potencijalno su osjetljiviji od eksplicitnih, ali njihova primjena zahtijeva znatno više uloženog vremena (24). Ovisi o znanju, iskustvu i stavovima kliničara zbog čega mogu imati nisku pouzdanost (44,50).

Danas se u kliničkoj praksi koriste različiti kriteriji za provjeru moguće neprikladnosti propisane terapije koji su prikazani u tablici 1 (51).

**Tablica 1. Popis najčešće korištenih eksplicitnih kriterija**

| <b>Eksplicitni kriteriji</b>  | <b>Država i godina kada su razvijeni kriteriji</b> |
|---|--|
| Beers kriteriji   | SAD, 1991.   |
| EU(7)PIM lista  | Europska unija, 2015.                              |
| STOPP/START (engl. <i>Screening Tool of Older Person's Prescriptions/Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment</i> ) kriteriji | Irska, 2008.                                       |
| McLeod kriteriji  | Kanada, 1997.                                      |
| Instrument za poboljšanje propisivanja lijekova u starijih osoba (engl. <i>Improved prescribing in the Elderly Tool, IPET</i> )             | Kanada 2000.                                       |
| Rancourt kriteriji  | Kanada, 2004.                                      |
| French Consensus Panel List   | Francuska, 2007.                                   |
| German PRISCUS list   | Njemačka, 2010.                                    |
| NORGE (engl. <i>Norwegian General Practice</i> ) kriteriji  | Norveška, 2009.                                    |
| Australian Prescribing Indicators Tool  | Australija, 2008.                                  |

Prvi popis eksplicitnih kriterija za procjenu neprikladnog propisivanja lijekova objavili su 1991. godine Mark Beers i suradnici (52). Prvotno se koristio za utvrđivanje PNL-ova kod pacijenata u domovima za starije osobe. Od tada je Američko udruženje gerijatarata (engl. *American Geriatric Society*) revidiralo Beersove kriterije pet puta (1997., 2002., 2012., 2015. i 2019. godine) kako bi se olakšala njihova primjena (53). Beersovi kriteriji su danas najpoznatiji i najkorišteniji kriteriji. Međutim, predmetom su brojnih kritika stručnjaka (50). Glavni razlog njihove otežane primjene diljem svijeta jest činjenica da obuhvaćaju lijekove koji nisu dostupni ili se rijetko koriste izvan tržišta SAD-a.

STOPP/START (engl. *Screening Tool of Older Persons Prescriptions/Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment*) kriteriji koji su se pojavili kao alternativa Beersovim kriterijima, prvi puta su objavljeni 2008. godine od strane irskih autora (54). Sastoje se iz dva dijela, STOPP kriteriji koji se odnose na lijekove čiju primjenu treba izbjegavati u starijih osoba i START kriteriji koji se odnose na lijekove čija se primjena potiče u starijih osoba s određenim

stanjem/bolesti, ukoliko nema kontraindikacija za njihovu primjenu. Prema najnovijim STOPP/START kriterijima, uključen je 121 kriterij, od čega 87 STOPP i 34 START (55). Za razliku od Beersovih kriterija, ovaj instrument ne uključuje lijekove koji nisu prisutni na europskom tržištu, a prednosti su organizacija i struktura kriterija prema organskim sustavima, te jednostavnost i brza detekcija PNL-ova (24).

EU(7)PIM kriteriji predstavljaju europsku listu potencijalno neprikladnih lijekova koja je nastala u suradnji stručnjaka iz 7 europskih zemalja (Estonija, Finska, Francuska, Njemačka, Nizozemska, Španjolska i Švedska). Razvijeni su na temelju Beersovih kriterija, German PRISCUS liste te kanadskih i francuskih kriterija (56). Pokrivaju europsko tržište lijekova zbog čega su prikladni za analizu neprikladnog propisivanja u Europi. Sadrže 282 lijeka (56). Nekoliko europskih studija potvrdilo je visoku stopu propisivanja PNL-ova koristeći EU(7)-PIM kriterije (45,46,48,57,58).

Eksplicitni kriteriji razvijeni su i u Hrvatskoj 2012. godine pod nazivom Sveobuhvatni protokol (59). Glavni cilj u stvaranju ovih kriterija bio je upotrijebiti dijelove već postojećih protokola za koje se pokazalo da se najčešće koriste u kliničkoj praksi. U novi protokol uključeni su lijekovi dostupni na američkom i europskom tržištu kako bi se protokol mogao koristiti diljem svijeta. Sastoji se iz 4 dijela: lijekovi s nepovoljnim omjerom koristi i rizika, lijekovi upitne učinkovitosti, lijekovi koje treba izbjegavati u određenim bolestima/stanjima i potencijalno ozbiljne interakcije lijekova.

Indeks primjerenosti lijekova (engl. *Medication Appropriateness Indeks, MAI*) je najpoznatiji implicitni alat. Ovaj alat analizira deset elemenata propisivanja: indikacija, učinkovitost, doza, točnost uputa, praktičnost uputa, interakcije lijekova, interakcije lijeka i bolesti, dupliciranje terapije, trajanje i trošak farmakoterapije. Na temelju ovih elemenata izračunava se broj bodova za svaki propisani lijek i za ukupnu farmakoterapiju pacijenta. Veći zbroj bodova označava veću neprikladnost lijeka (60,61). Iako brojne studije potvrđuju njegovu učinkovitost u otkrivanju pogrešaka u propisivanju, dugotrajnost postupka primjene ovog alata otežava njegovu implementaciju u svakodnevnu kliničku praksu (11,61).

## 1.4 Adherencija i stupanj pacijentovog razumijevanja farmakoterapije

Adherencija se definira kao razina pacijentova pridržavanja dogovora s liječnikom o propisanoj farmakoterapiji. Istraživanja pokazuju da se manje od 50% kroničnih bolesnika pridržava propisane farmakoterapije liječenja kroničnih bolesti. Nizak stupanj adherencije jedan je od glavnih razloga neuspješnoga kliničkog ishoda (62). Nadalje, povećava morbiditet i mortalitet te uzrokuje dodatne troškove zbog liječenja komplikacija bolesti (63). Kako bi se unaprijedio stupanj adherencije važno je razumjeti čimbenike koji doprinose razvoju neadherencije. SZO klasificira ove čimbenike u 5 kategorija: socioekonomski čimbenici, čimbenici povezani sa zdravstvenim timom i zdravstvenim sustavom, čimbenici povezani s bolestima, čimbenici povezani s farmakoterapijom i čimbenici povezani s pacijentima (62).

Posebno ugrožena skupina bolesnika su osobe starije dobi čiji udjel sve više raste u općoj populaciji. Kod starijih osoba prisutan je veliki broj komorbiditeta što ima za posljedicu primjenu više lijekova istovremeno uz složene terapijske protokole. Kod starijih osoba prisutna je veća prevalencija kognitivnih i funkcionalnih oštećenja/poremećaja, pa je i rizik od smanjenog stupnja adherencije veći (35). Starenjem organizma mijenjaju se farmakokinetički i farmakodinamski parametri, što povećava rizik od neželjenih učinaka lijekova (31). Dodatno politerapija povećava rizik od interakcija lijekova i interakcija lijeka i bolesti što nameće potrebu za većim kliničkim znanjem liječnika. Liječnik bi trebao uzeti u obzir ove parametre prilikom predlaganja farmakoterapije. Neadherencija komplicira tijek liječenja i povećava zdravstvene troškove.

Postoje različite metode mjerenja adherencije. Dijele se na direktne i indirektne. Direktne metode mjerenja su objektivne, ali su postupci složeni i zahtijevaju prilične troškove: prikupljanje uzoraka, posebni laboratoriji i specijalizirani testovi, educirano osoblje. U direktne metode ubrajamo: uzimanje lijeka pod nadzorom, mjerenje koncentracije lijeka ili metabolita u krvi, urinu ili slini, mjerenje bioloških markera u krvi, npr. glukoza u krvi (64).

Indirektne metode mjerenja su jednostavnije za provođenje i jeftinije, ali ovise u značajnoj mjeri o pacijentovoj suradnji. Indirektne metode mjerenja adherencije uključuju komunikaciju s pacijentom, što ujedno utječe pozitivno na odnos liječnika i pacijenta koji se uvijek pokazuje ključnim za unaprjeđenje adherentnog ponašanja prema propisanim lijekovima. U indirektne metode ubrajamo: pacijentov dnevnik, upitnik za pacijenta, mjerenje ponovne realizacije

recepta, klinički odgovor na učinak terapije, brojanje preostalih tableta, elektronski monitori (64).

Različite metode mjerenja adherencije koriste se u literaturi, a svaka ima svoje prednosti i nedostatke. Često se koristi indirektno mjerenje adherencije upitnicima zbog svoje jednostavnosti primjene. Moriskyeva ljestvica za mjerenje adherencije najpoznatiji je i najčešće korišteni upitnik za ispitivanje adherencije (65). Prednosti Moriskyeve ljestvice su što predstavlja najkraći i najlakši upitnik u određivanju adherencije i prilagodljiva je za razne skupine lijekova. Osim toga, ima mogućnost identificirati uzroke neadherencije (66).

Organizacija zdravstvenog sustava može bitno utjecati na stupanj adherencije (35). Prilikom podizanja terapije, javni ljekarnik može značajno utjecati na povećanje stupnja adherencije pacijenta. Edukacija pacijenta i veći stupanj razumijevanja farmakoterapije koju pacijent koristi doprinose aktivnijem sudjelovanju pacijenta u farmakoterapiji, na taj način povećavajući njegovu adherenciju i unaprijeđujući ishode liječenja (67-71). Javni ljekarnici su posljednji zdravstveni profesionalci u medikacijskom ciklusu koji su u mogućnosti educirati pacijenta o važnim sigurnosnim aspektima primjene farmakoterapije. Javni ljekarnik ima obavezu i odgovornost savjetovati i educirati pacijenta prilikom svakog izdavanja lijeka (72). Učinkovito savjetovanje uključuje dva temeljna procesa: pitati pacijente što oni već znaju i upotpuniti njihovo znanje (73,74). Prema tome, znanje i vještine ljekarnika mogu pridonijeti povećanju stupnja razumijevanja pacijenata i povjerenja u dugoročnu korist pravilnog uzimanja lijekova. U pojedinim zdravstvenim sustavima npr. u Velikoj Britaniji, javni ljekarnik educira pacijenta o značaju propisane farmakoterapije, ispravnoj primjeni lijekova i važnosti pravilnog pridržavanja prema propisanoj terapiji (75). I kod nas u Hrvatskoj se pokazalo da su takve intervencije korisne, ali nisu postale dio prakse te nije dovoljno iskorišten potencijal javnog ljekarnika u praćenju adherencije (76).

## **1.5 Transfer skrbi**

Prijelazi pacijenta između različitih razina zdravstvene skrbi kritične su točke za nastanak neželjenih štetnih događaja, te je pronalaženje mogućih rješenja jedan od glavnih prioriteta novog projekta SZO (4).



Tijekom hospitalizacije farmakoterapija se često značajno mijenja. Lijekovi se mogu ukinuti, zamijeniti, često dolazi i do uvođenja novih lijekova, a doze lijekova i intervali doziranja lijekova se prilagođavaju trenutnom stanju pacijenta (77). Zbog financijskih pritisaka zdravstveni sustav nastoji skratiti trajanje bolničkog liječenja. Međutim na taj način skraćuje se i vrijeme koje imaju na raspolaganju zdravstveni djelatnici za pripremu pacijenata za otpust iz bolnice. Nadalje, odgovornosti za elemente procesa otpusta kao što su edukacija pacijenta o farmakoterapiji na otpustu i komunikacija sa sljedećim pružateljem zdravstvene skrbi često nisu jasno definirane dok se od pacijenata očekuje da preuzmu odgovornost nad farmakoterapijom nakon otpusta. Istraživanja pokazuju da bolesnici često puta nisu upoznati s promjenama u terapiji, razlozima promjena i svrhom primjene novih lijekova (78,79). Čak 77% pacijenata se otpušta iz bolnice bez odgovarajućih uputa o njihovoj farmakoterapiji (80). Također razdoblje neposredno nakon otpusta iz bolnice za pacijenta je posebno izazovno, kada kod pacijenata često nastaju emocionalni problemi i anksioznost koji uz nedovoljnu informiranost pacijenta dodatno mogu utjecati na adherenciju i povećati rizik za nastanak neželjenih štetnih događaja (81). Savjetovanje pacijenta pri otpustu iz bolnice ključan je dio transfera skrbi kako bi pacijent bio upoznat sa svim promjenama u farmakoterapiji koje su nastale u bolnici te odgovorno pristupio procesu liječenja nakon izlaska iz bolnice. Prilikom otpusta iz bolnice, zdravstvena skrb prelazi iz više razine u primarnu zdravstvenu zaštitu. Vrlo je važno da se sve informacije o farmakoterapiji precizno prenesu između ova dva sustava odnosno između bolničkih liječnika i liječnika obiteljske medicine (LOM-a) koji dalje propisuje terapiju. Da bi se poboljšao kontinuitet farmaceutske skrbi, sljedeći pružatelj zdravstvene zaštite mora biti informiran o razlozima promjena u farmakoterapiji. Budući da ovi sustavi nisu direktno elektronski povezani, mogu nastati prekidi u komunikaciji.

Čak više od 50% svih medikacijskih pogrešaka odnosi se na nenamjerna odstupanja u farmakoterapiji koja se javljaju prilikom transfera skrbi (82). Pregledni rad Alqenae i sur. pokazao je širok spektar učestalosti nenamjernih odstupanja nakon otpusta iz bolnice (14% – 93,5%) (83). Razlog tome su nedostatak integracije i stručne koordinacije informacijama o lijekovima, uslugama i potrebama pacijenata u zdravstvenom sustavu (84). Znatni zdravstveni resursi se troše na optimizaciju bolničke terapije, te je od velike važnosti osigurati pravilnu primjenu farmakoterapije u razdoblju nakon otpusta pacijenta iz bolnice. Usklađivanje farmakoterapije je učinkovit postupak za smanjenje nenamjernih odstupanja (85). Usklađivanje terapije posebno je važan postupak za visokorizične skupine pacijenata, poput starijih osoba s

višestrukim komorbiditetima i politerapijama. (86-88). Nedostatak skrbnika i kognitivna oštećenja starijih pacijenata često pacijentu otežavaju uočavanje odstupanja u farmakoterapiji.

## 1.6 Usklađivanje farmakoterapije

### 1.6.1 Definicija i razvoj usklađivanja farmakoterapije

Usklađivanje farmakoterapije (engl. *medication reconciliation*) predstavlja proces uspoređivanja popisa propisanih lijekova sa svim lijekovima koje pacijent stvarno koristi (89). Prema američkom Institutu za unaprjeđenje zdravstvene zaštite (engl. *Institute for healthcare improvement, IHI*) usklađivanje farmakoterapije definira se kao postupak identificiranja najtočnijeg popisa svih lijekova koje pacijent zaista koristi uključujući ime, dozu, interval i put primjene lijeka te usporedba s propisanom terapijom, identificiranje odstupanja, dokumentiranje promjena te konačno nastajanje potpune liste koja je precizno iskomunicirana (90).

Najbolja moguća medikacijska povijest (engl. *Best possible medication history, BPMH*) predstavlja precizan popis lijekova koje pacijent koristi. Uključuje i bezreceptne lijekove, vitamine, biljne pripravke, dodatke prehrani i cjepiva. Kako bi dobili što točniju medikacijsku povijest, potrebno je obaviti detaljan razgovor s pacijentom te koristiti i druge izvore informacija kao što su pregledavanje spremnika lijekova ili pacijentove vlastite liste lijekova, pregledavanje prethodne bolničke dokumentacije, kontaktiranje obitelji ili skrbnika, javnog ljekarnika ili LOM-a. Lista lijekova bi trebala biti što točnija kako bi se pacijentu u svakom koraku pružanja zdravstvene skrbi mogli osigurati točni lijekovi.

Usklađivanje farmakoterapije se sve više istražuje i uvodi u praksu bolnica raznih zemalja. Međutim, sam proces još uvijek nije dovoljno definiran te se njegova implementacija pokazala iznimno kompleksnom i zahtjevnom zadaćom za zdravstvene ustanove. U pokušaju da se njegova implementacija učini lakšom, uključile su se mnoge organizacije koje imaju za cilj unaprjeđenje sigurnosti pacijenata, posebice u Ujedinjenom Kraljevstvu, Sjedinjenim Američkim Državama (SAD), Australiji i Kanadi. Tako je The Joint Commission, neovisna organizacija za akreditiranje zdravstvenih ustanova diljem SAD-a, 2006. godine postavila usklađivanje terapije kao jedan od nacionalnih ciljeva, povezanih sa sigurnošću pacijenata

(engl. *National patient Safety Goal #8*). Ovaj cilj je dodatno revidiran 2011. godine te se od zdravstvenih ustanova traži da „osiguraju i iskomuniciraju točne podatke u lijekovima“ (engl. *National patient Safety Goal #3*), što znači da usklađivanje terapije i osiguravanje kontinuiteta skrbi za bolesnika postaje uvjet za sve akreditirane bolnice (89).

U Kanadi je 2005. pokrenuta zdravstvena kampanja pod nazivom *Safer Healthcare Now!* (91). Radi se o iznimno uspješnoj kampanji za unaprjeđenje sigurnosti pacijenata koja je pokrenuta u nastojanju da se smanji broj komplikacija i smrti u kanadskim bolnicama. U kampanju se u prvih šest mjeseci njenog rada uključilo čak 75% zdravstvenih organizacija diljem Kanade. Cilj kampanje jest povećati sigurnost pacijenata kroz niz praksi koje je potrebno implementirati u zdravstveni sustav, a koje su utemeljene na dokazima i za koje je dokazano da će smanjiti broj neželjenih štetnih događaja. Za potrebe ove kampanje *Institute for Safe Medication Practices* izdao je nekoliko priručnika, poznatih kao "*Getting started kits*", za usklađivanje terapije kod akutne i dugoročne zdravstvene skrbi te skrbi bolesnika u kući.

SZO je 2006. godine pokrenula projekt "*The High 5s*", kako bi se istaknuli glavni problemi povezani sa sigurnošću pacijenata. Projekt je okupio nekoliko zemalja u nastojanju da se razviju i implementiraju standardni operativni protokoli (SOP-ovi) za rješavanje problema vezanih uz sigurnost pacijenata, uključujući i usklađivanje terapije (92). "*Medication Accuracy at Transitions in Care*" ili usklađivanje terapije je bio jedan od potpuno razvijenih SOP-ova koji je imao za cilj odrediti mogućnost implementacije usklađivanja terapije te njegovog utjecaja na sigurnost pacijenata u različitim zdravstvenim institucijama. Nakon implementacije ovog SOP-a u sklopu *WHO High 5's* projekta, u nizozemskim bolnicama je smanjen broj odstupanja za 75% (93). U nastojanju da se osigura konzistentnost procesa u zdravstvenim ustanovama u raznim državama u svijetu objavljen je vodič za provedbu protokola usklađivanje terapije (engl. *WHO High 5s Protocol on Medication Reconciliation and Implementation Guide* ).

Ova problematika posebnu važnost dobiva u SAD-u od 2010. godine, nakon donošenja *Affordable Care Act* zakona (engl. *Patient Protection and Affordable Care Act*, poznat kao „*ObamaCare*“). Prema tom zakonu, zdravstveno osiguranje je isplaćivalo manje naknade bolnicama, koje nisu imale određeni standard efikasnosti i skrbi (npr. niska stopa ponovne hospitalizacije unutar 30 dana nakon otpuštanja uz bolnice) i time poticali na povećanje kvalitete zdravstvene skrbi (94).

Organizacije za akreditiranje zdravstvenih ustanova odredile su usklađivanje lijekova kao obaveznu aktivnost u bolnicama u svrhu osiguranja kontinuiteta skrbi. S druge strane, velike

nacionalne promidžbene kampanje (*100,000 Lives, Safer Healthcare Now!*) odredile su usklađivanje terapije kao jednu od svojih glavnih strategija u unaprjeđenju sigurnosti pacijenata. Ova kombinacija obveznog zahtjeva za akreditacijom i dobrovoljnih nacionalnih kampanja dovela je do brzog prepoznavanja važnosti usklađivanja terapije i pokušaja implementacije u zdravstvene ustanove (95).

### **1.6.2 Protokol usklađivanja farmakoterapije**

Glavna svrha usklađivanja terapije je izbjeći medikacijske pogreške kao što su izostavljanje lijekova, dupliciranje terapije, interakcije lijekova te pogreške u dozi i intervalu doziranja lijekova. Da bi se smanjila prisutnost pogrešaka potrebno je provoditi usklađivanje terapije prilikom svakog koraka pružanja zdravstvene skrbi te prijelaza između različitih vrsta zdravstvene skrbi, odnosno uvijek kada se propisuje nova ili prepisuje postojeća farmakoterapija (89).

Proces usklađivanja terapije sastoji se od sljedećih koraka (96):

1. izrada popisa lijekova koje pacijent stvarno koristi, odnosno izrada najbolje moguće medikacijske povijesti
2. usporedba popisa lijekova koje pacijent stvarno koristi s propisanom terapijom
3. utvrđivanje odstupanja između ta dva popisa lijekova
4. raspravljanje o nađenim odstupanjima s liječnikom u cilju utvrđivanja i razlikovanja namjernih od nenamjernih odstupanja
5. ispravljanje nenamjernih odstupanja, temeljem prijedloga kliničkog farmaceuta ili drugog odgovornog zdravstvenog djelatnika, u dogovoru s liječnikom koji propisuje terapiju
6. prenošenje ispravnog i potpunog popisa lijekova pacijentu i/ili skrbnicima te idućim pružateljima zdravstvene skrbi.

### 1.6.3 Vrste nenamjernih odstupanja

Odstupanja se mogu klasificirati prema vrsti i kliničkoj značajnosti. Vrste odstupanja mogu biti izostavljanje, dodavanje ili zamjena lijeka, pogreške u dozi, intervalu doziranja i načinu primjene lijeka. Prema kliničkoj važnosti postoji više načina klasifikacije koja mogu uključivati različit broj i vrstu kategorija. Cornish i suradnici su definirali tri klase odstupanja prema kojima odstupanja klase 1 imaju malu vjerojatnost izazivanja ozbiljnih posljedica, odstupanja klase 2 mogu izazvati umjereno kliničko pogoršanje, dok odstupanja klase 3 mogu izazvati značajno kliničko pogoršanje (97). Još jedan od primjera je klasifikacija Američkog Nacionalnog koordinirajućeg tijela za prijavljivanje i prevenciju medikacijskih pogrešaka (engl. *National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention, NCC MERP*) indeksu za kategorizaciju medikacijskih pogrešaka prema kojoj su medikacijske pogreške sistematizirane u 9 kategorija (A-I) prema težini posljedica po zdravlje bolesnika (98).

### 1.6.4 Zdravstveni djelatnici i usklađivanje farmakoterapije

U bolnicama, u koje je usklađivanje terapije uvedeno ili samo testirano za potrebe istraživanja, zaduženi su različiti profili zdravstvenog osoblja, najčešće farmaceuti, osim njih i liječnici, a ponegdje medicinske sestre, farmaceutski tehničari, studenti farmacije ili medicine.

Nekoliko istraživanja se bavilo usporedbom točnosti uzimanja medikacijske povijesti između različitih zdravstvenih djelatnika. U radu Nestera i Hale-a, farmaceuti su intervenirali kod 34% pacijenata, identificirali su veći broj bezreceptnih i biljnih lijekova i češće su kontaktirali javne ljekarnike u cilju pojašnjenja terapije u odnosu na medicinske sestre (99). Reeder i Mutnick pokazali su da farmaceuti identificiraju značajno veći broj lijekova koje pacijent uzima te su dokumentirali veći broj alergija i statusa cijepljenja u usporedbi s liječnicima (100). Prema istraživanju Mergenahena i suradnika, farmaceuti su zabilježili statistički značajno veći broj promjena u terapiji nego liječnici (3,6 vs. 0,8). Također je pokazano da je vjerojatnost za pojavu neželjenih štetnih događaja vezanih uz propisivanje terapije bila manja kada je usklađivanje terapije provodio farmaceut nego liječnik (101). Prema tome, istraživanja su pokazala kako su farmaceuti bili najbolji u izradi medikacijske povijesti i imali najpotpunije podatke u usporedbi s ostalim zdravstvenim radnicima, prije svega zbog svog znanja o lijekovima te su, prema zaključcima većine istraživanja, najprimjereniji za izvođenje ovog postupka (100-102). Nedavna meta-analiza, utvrdila je da je usklađivanje farmakoterapije koje vodi farmaceut

učinkovita strategija za smanjenje odstupanja u farmakoterapiji i kod transfera skrbi (85). Prema preglednom radu Muellera i suradnika, uključivanje farmaceuta u visokom stupnju u sve procese usklađivanja farmakoterapije je potrebno kako bi se osigurali najbolji ishodi liječenja kod transfera skrbi (87). Ensing i suradnici također naglašavaju kako je potrebna što veća prisutnost farmaceuta u svim fazama zdravstvene zaštite (103). Međutim, bitno je napomenuti kako je proces usklađivanja terapije zajednička odgovornost interdisciplinarnog zdravstvenog osoblja koji zahtjeva dodatno usavršavanje svih uključenih. Kako bi se odstupanja uočila dovoljno rano i kako bi usklađivanje farmakoterapije bilo učinkovito, medicinsko osoblje mora biti svjesno svoje uloge i zaduženja u procesu. Prilikom transfera zdravstvene skrbi, od presudne je važnosti da farmaceut prilikom provođenja intervencija djeluje u uskoj suradnji sa zdravstvenim djelatnicima u bolnici i pružateljima primarne zdravstvene zaštite (103). Potrebno je i aktivno uključiti pacijenta kao i njegovu obitelj ili skrbnike.

Rezultati istraživanja koja su pratila vrijeme potrebno za usklađivanje terapije i potrebne promjene terapije su slični i procjenjuju da je potrebno 11,4 do 29,5 minuta po pacijentu (97,104-108). U literaturi postoje i drugi rezultati kao što je istraživanje Legrainia i suradnika kod kojih vrijeme potrebno za detaljan pregled kronične terapije iznosi 70,7 minuta po pacijentu. Njihova cjelokupna intervencija je prilično dugo trajala, u prosjeku 231,6 minuta po pacijentu: 98,7 minuta za edukaciju pacijenta o lijekovima i njihovom zdravstvenom stanju, 70,7 minuta za detaljan pregled kronične terapije i 44,2 minute za komunikaciju pri prijelazu skrbi iz bolnice (109). Istraživanje Gleason i suradnika pokazalo je da usklađivanje terapije u prosjeku traje 2,7 minuta duže kod pacijenata koji su imali odstupanje (106).

### **1.6.5 Prijelazi između različitih razina zdravstvene zaštite i usklađivanje farmakoterapije**

Većina istraživanja se bavi usklađivanjem farmakoterapije tijekom boravka pacijenata u bolnici, u koja su integrirane različite intervencije, uključujući farmakoterapijski pregled i optimizaciju terapije, savjetovanje pacijenta, komunikaciju s izvanbolničkim pružateljima zdravstvene skrbi. Ovakve intervencije, koje obuhvaćaju blisku suradnju farmaceuta i ostalog zdravstvenog osoblja, su pokazale pozitivan učinak na smanjenje medikacijskih pogrešaka, broja (re)hospitalizacija i kvalitetu propisivanja farmakoterapije (86,110). Međutim proces usklađivanja farmakoterapije trebao bi se nastaviti i nakon otpusta iz bolnice. Pokazano je kako pozitivni učinci farmaceutskih intervencija protokom vremena opadaju. Upravo radi te činjenice nameće se potreba nastavljanja procesa usklađivanja terapije i dalje prilikom prijelaza

skrbi u izvanbolničke ustanove (111,112). Iako nije utvrđena optimalna strategija o učincima različitih intervencija u prijenosu skrbi iz bolnice u izvanbolničko okružje, ipak se uključivanje kliničkog farmaceuta u taj proces smatra obećavajućim pristupom (113). Usklađivanje terapije i druge vrste intervencija uključujući i edukaciju pacijenta od strane kliničkih farmaceuta u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, rezultiralo je smanjenjem broja ponovnih hospitalizacija (114,115). Sustavni pregled koji su proveli Ensing i kolege utvrdio je da sam proces usklađivanja terapije lijekova nije dovoljan za smanjenje negativnih kliničkih ishoda nakon otpusta (smrtnost, ponovne hospitalizacije, hitni prijemi i neželjeni štetni događaji), te da treba kombinirati i ostale djelatnosti kao što je aktivno savjetovanje pacijenta i farmakoterapijski pregled (103). Pregledni radovi su naglasili potrebu za dobro osmišljenim studijama kako bi se utvrdile populacija i prijelazne točke pacijenata kod kojih je sudjelovanje farmaceuta najpovoljnije (85,103). Prilikom transfera zdravstvene skrbi, pacijenti starije životne dobi posebno su izloženi riziku nastanka neželjenih štetnih događaja, kao posljedica medikacijskih pogrešaka, zbog specifičnih promjena u farmakokinetici i farmakodinamici te brojnih komorbiditeta, politerapije pa i polipragmazije (86). Prema rezultatima istraživanja, uključivanje kliničkog farmaceuta u skrb za pacijente starije životne dobi doprinosi manjem broju hospitalizacija i morbiditeta povezanih s primjenom lijeka i povezanih troškova (86,111).

#### **1.6.6 Pacijenti i usklađivanje farmakoterapije**

Kao jedan od prioriteta novog projekta SZO jest aktivno uključivanje pacijenta u proces zdravstvene skrbi. Rezultati istraživanja Colemana i suradnika pokazali su smanjen stupanj hospitalizacija kod pacijenata starije životne dobi koji su bili poticani na preuzimanje aktivnije uloge prilikom prijelaza zdravstvene skrbi (116). Pacijente, njihove obitelji i skrbnike bilo bi potrebno aktivno uključiti u procese prijelaza zdravstvene skrbi putem (samo)upravljanja lijekovima, posebno prilagođene dokumentacije, zatim praćenja i edukacije pacijenta.

#### **1.6.7 Modeli usklađivanja farmakoterapije**

U različitim zemljama razvijeno je nekoliko programa na nacionalnoj razini za provedbu transfera skrbi kako bi se osigurala koordinacija i poboljšao kontinuitet farmaceutske skrbi između zdravstvenih ustanova (86,95,110,111,114,117-120).

Scullin i suradnici su u tri bolnice u Sjevernoj Irskoj uveli model pod nazivom Integrirano upravljanje lijekovima (engl. *Integrated medication management, IMM*) koji su provodili farmaceuti i farmaceutski tehničari (110). Model sadrži usklađivanje terapije na prijemu, kliničko praćenje, intervencije u propisanu terapiju i savjetovanje pacijenta tijekom hospitalizacije, provjeru prikladnosti i sigurnosti lijekova prije otpusta te prijenos informacija LOM-u kod otpusta. Temelji se na interdisciplinarnoj suradnji kliničkog farmaceuta zajedno s liječnicima, medicinskim sestrama i pacijentima čiji je zajednički cilj optimizacija farmakoterapije sprječavanjem i rješavanjem terapijskih problema. U ovom modelu su na sustavan način kombinirane različite usluge poput usklađivanja terapije, farmakoterapijskog pregleda, savjetovanja pacijenta i prijenosa pacijentovih točnih podataka o lijekovima na prijelaznim točkama. U sjevernoj Irskoj, primjena IMM modela u bolnicama dovelo je do smanjenja duljine boravka u bolnici i do produljenja vremena do ponovne hospitalizacije u usporedbi sa standardnom zdravstvenom skrbi (110).

Švedska je za potrebe svog zdravstvenog sustava prilagodila IMM model koji je ispitan u istraživanju Gillespie i suradnika (86). Model je uključivao usklađivanje farmakoterapije, nadzor terapije, edukaciju bolesnika kod prijema, savjetovanje kod otpusta te telefonski poziv bolesniku 2 mjeseca po otpustu. Rezultati istraživanja Gillespie i suradnika su pokazali smanjenje u broju ponovnih hospitalizacija za 16% (86).

LIMM (engl. *Lund Integrated Medicines Management*) model za poboljšanje kvalitete liječenja uspješno je implementiran u zdravstveni sustav i nagrađen kao najbolja inovacija u švedskom zdravstvu (120). U LIMM modelu je u intervenciju uključen multidisciplinarni tim, ali ključnu ulogu po kojoj se razlikuje od standardnog postupka ima klinički farmaceut, koji na prijemu provodi usklađivanje terapije i prati pacijente tijekom cijele hospitalizacije, identificirajući i rješavajući probleme vezane uz lijekove dogovorom s odjelnim liječnikom ili timom liječnika, medicinskih sestara i skrbnika. Model je doveo do smanjenja broja neprikladnih lijekova kao i broja ponovnih prijema u bolnicu uzrokovanih medikacijskim pogreškama (120).

U pokušaju pronalaženja najboljeg rješenja složene problematike transfera zdravstvene skrbi, u različitim sredinama se došlo do različitih idejnih modela.

Prema protokolu studije "*Reducing Medical Admissions into Hospital through Optimising Medicines (REMAIN HOME)*", publiciranog 2017., planirano je provesti istraživanje u cilju smanjenja broja medikacijskih pogrešaka, odnosno učestalosti rehospitalizacija, nakon otpusta iz bolnice. Ključnu ulogu u ovom protokolu imaju javni ljekarnici, pridruženi domovima



zdravlja. Planirano je uključenje 14 domova zdravlja iz područja jugo-istočnog Queensland-a u Australiji (121).

U siječnju 2018.g. publiciran je protokol studije "*Interdisciplinary collaboration across secondary and primary care to improve medication safety in elderly (IMMENSE study)*", koja se provodi u sveučilišnoj bolnici u sjevernoj Norveškoj (122). U originalni tzv. integrirani model upravljanja lijekovima - IMM dodatno se uvodi komunikacija između primarne i sekundarne zdravstvene zaštite, kod otpusta pacijenta iz bolnice, koja uključuje i javne ljekarnike, ali samo u slučajevima kada otpušteni bolesnici odlaze u domove za starije i nemoćne. U tom slučaju, javni ljekarnici, odgovorni za opskrbu pacijenata smještenih u domovima za starije i nemoćne, dobivaju obavijest o izmjeni terapije. Aktivno uključenje javnih ljekarnika u cilju određivanja stupnja adherencije i/ili poticanja na bolju adherenciju pacijenata, nije predviđeno ovim protokolom.

Objavljeno je i nekoliko preglednih radova o složenoj problematici transfera skrbi tijekom otpusta iz bolnice (83,85,88,103). Testirani su različiti modeli usklađivanja terapije kod transfera skrbi, ali nijedan model nije proglašen standardnim i optimalnim pristupom (123). Stoga je nužno osmisliti i provesti nova istraživanja u cilju iznalaženja sveobuhvatnog rješenja problematike transfera skrbi (85,103,124).

## **1.7 Uloga kliničkog farmaceuta**

Klinička farmacija počinje se razvijati šezdesetih godina 20. stoljeća zbog potrebe za unaprjeđenjem sigurnosti i učinkovitosti farmakoterapije. Kako farmakoterapija postaje sve zahtjevnija i kompleksnija, povećava se i mogućnost nastanka medikacijskih pogrešaka zbog čega rastu troškovi liječenja. Da bi se spriječili terapijski problemi i smanjili povezani financijski troškovi, u bolnice se uvodi klinička farmacija (osobito u SAD-u). Za razliku od tradicionalne uloge farmaceuta, djelovanje kliničkog farmaceuta je usmjereno na povećanje terapijskog učinka lijekova, sprječavanje medikacijskih pogrešaka, smanjenje rizika vezanih za primijenjenu terapiju, smanjenje troškova za farmakoterapiju u svrhu optimizacije terapije i unaprjeđenja terapijskih ishoda. Zadaća kliničkog farmaceuta kao člana multidisciplinarnog tima je usklađivanje farmakoterapije, nadzor propisane terapije s ciljem prevencije mogućih medikacijskih pogrešaka i optimizacije farmakoterapije, savjetovanje i edukacija pacijenata,

pružanje informacija o lijekovima kako bi se povećala sigurnost pacijenta (125). Zbog specifičnog znanja i stručnosti iz područja farmacije, farmakoterapije i farmakologije, klinički farmaceut ima mogućnosti davanja prijedloga zdravstvenom osoblju o mogućim izmjenama u terapiji pacijenta (126,127). Time klinički farmaceut doprinosi postizanju optimalnih ishoda za pacijenta, što ima dodatnu ekonomsku korist za zdravstveni sustav (128,129). Objavljene su brojne studije koje ukazuju na važnost kliničkog farmaceuta u bolničkom okruženju, ali i u drugim razinama zdravstvene zaštite (129-135).

Temelji kliničke farmacije u Hrvatskoj postavljeni su 1996. godine kada je u Kliničkoj bolnici Dubrava pokrenut pilot projekt “Sustav raspodjele jedinične terapije” (engl. *unit dose drug distribution system*), na Zavodu za kardijalnu i transplantacijsku kirurgiju, Klinike za kirurgiju u suradnji s američkim institutom u Texasu (engl. *Texas Heart Institute*) (136). Ministarstvo zdravlja Republike Hrvatske 2008. godine je odobrilo i pravilnikom reguliralo nove trogodišnje specijalizacije iz područja kliničke farmacije - bolničko ljekarništvo i kliničke farmacije – javno ljekarništvo (137). Danas je u Hrvatskoj prisutno približno 30-ak specijalista kliničke farmacije u različitim bolnicama. Specijaliste iz kliničke farmacije imamo i u javnom ljekarništvu. U hrvatskom bolničkom sustavu klinički bolnički farmaceut je involviran u rad na odjelu, u sustavu raspodjele jedinične terapije, u Povjerenstvu za lijekove, kontrolu i izdavanje rezervnih antibiotika i ostale antimikrobne terapije, planiranje otpusta (136).

Sve važnija uloga se nameće kliničkom farmaceutu i u transferu pacijenta između različitih razina zdravstvene zaštite budući da brojna istraživanja ukazuju na veliki broj nenamjernih odstupanja koja se javljaju prilikom transfera skrbi (83). Nedavna meta-analiza pokazala je da usklađivanje terapije koje vodi farmaceut ima pozitivan učinak na smanjenje nenamjernih odstupanja prilikom transfera skrbi (85).

## **1.8 Javni ljekarnik**

Velika odgovornost pri izlasku pacijenta iz bolničkog sustava se stavlja na javnog ljekarnika. Optimalna, racionalna i sigurna farmakoterapija ključni su segmenti ljekarničke skrbi (138). Ljekarnici se nalaze na trećem mjestu prema zastupljenosti zdravstvenih djelatnika, s javnim ljekarništvom kao najčešće zastupljenom disciplinom (139). Javni ljekarnici lako su dostupna i

isplativa platforma za pružanje zdravstvene zaštite te je neophodno povećati opseg njihovih usluga na čemu se i radi posljednjih godina (140-143). Nekoliko preglednih radova pokazalo je kako intervencije javnog ljekarnika mogu dovesti do unaprjeđenja ishoda za pacijenta te smanjenja korištenja usluga zdravstvene zaštite kao što su broj ponovnih hospitalizacija i posjeta LOM-u (144-146). Navedeni radovi uključili su javnog ljekarnika u upravljanje lijekovima/terapijom, savjetovanje pacijenta i pružanje edukacije s ciljem poboljšanja procesa skrbi i kliničkih ishoda za pacijenta, kao i u pružanje edukacije ostalim zdravstvenim profesionalcima. Najčešće su korištene intervencije koje su se odnosile na usmene ili pisane preporuke liječnicima o izmjenama farmakoterapije ili rješavanjima terapijskih problema te naknadne posjete pacijentima u razdoblju od nekoliko mjeseci (145). Pregledni rad iz 2018. godine ispitao je niz kliničkih usluga javnog ljekarnika u Australiji i zaključio da su one dovele do identificiranja terapijskih problema, poboljšane kontrole astme, otkrivanja dijabetesa i kardiovaskularnih čimbenika rizika (147). Nekoliko je preglednih radova ispitivalo učinak intervencija javnog ljekarnika na upravljanje kroničnih bolesti i stanja. O njihovoj ulozi u kontroli krvnog tlaka objavljen je pregledni rad Cheema i suradnika iz 2014. godine, koji je zaključio da intervencije koje vode javni ljekarnici mogu značajno smanjiti sistolički i dijastolički krvni tlak (148). Pozitivni učinci na skrb o dijabetesu zabilježeni su u dva druga pregledna rada (149,150). Garcia-Cardenas i suradnici su 2016. godine objavili pregledni rad o njihovoj potencijalnoj koristi u boljoj kontroli bolesti astme (151).

Iako su ljekarničke intervencije u određenim studijama fokusirane na životne navike, važno je napomenuti da ovo područje nije temeljna edukacija farmaceuta (152). Farmaceut mora biti primarno fokusiran na farmakoterapijske probleme i unaprjeđenje svog djelovanja u tom segmentu.

Istraživanja je potrebno usmjeriti na primjenu intervencija javnog ljekarnika s ciljem utvrđivanja aktualnih problema i unaprjeđenja njihovih usluga (153). Preporuka je proširiti ulogu farmaceuta u području primjene sigurne farmakoterapije (154). Farmaceuti imaju uvid u kompletnu farmakoterapiju uključujući i uvid u bezreceptne lijekove te ih pacijenti često posjećuju.

Posebno važno je istaknuti važnost javnog ljekarnika u transferu skrbi iz bolnice u primarnu zdravstvenu zaštitu kada se događaju nenamjerna odstupanja. Dosada nije uspostavljena odgovarajuća koordinacija primarne i sekundarne zdravstvene zaštite, pacijenata i pružatelja zdravstvene skrbi. Pritom, rad javnog ljekarnika treba biti usmjeren na usluge u području

farmakoterapije odnosno na usklađivanje farmakoterapije, farmakoterapijski pregled, edukaciju i savjetovanje pacijenta o značaju i primjeni propisanih lijekova, praćenje pacijenta i poticanje na adherenciju.

## **2. OBRAZLOŽENJE TEME**

Jedan od prioriteta projekta SZO je smanjenje ozbiljnih štetnih posljedica povezanih s primjenom lijekova tijekom transfera skrbi (4). Transfer skrbi kritična je točka tijekom koje se mogu dogoditi nenamjerna odstupanja koja mogu ugroziti ishode farmakoterapije. Testirani su različiti modeli usklađivanja farmakoterapije kako bi se osigurao kontinuitet informacija o farmakoterapiji između bolnice i ustanove primarne zdravstvene zaštite, ali dosada nijedan opisani model nije proglašen standardnim i optimalnim pristupom (123). Dodatno, vrlo je važno da svaki model bude optimiziran i na nacionalnoj razini kako bi uvrstio sve specifičnosti zdravstvenog sustava i farmakoterapije vezanih za određenu zemlju. Znanstvena zajednica preporuča provođenje istraživanja u svrhu iznalaženja optimalnog rješenja problematike transfera skrbi i implementacije najboljeg modela (85,103,124).

Kako bi se pokušalo iznaći sveobuhvatno rješenje problematike transfera skrbi, pokrenut je pilot projekt "Učinak implementacije integriranog modela usklađivanja farmakoterapije na učestalost nenamjernih odstupanja i sigurnost bolesnika", u suradnji Kliničke bolnice Dubrava, Doma zdravlja Zagreb – Istok, Gradske ljekarne Zagreb, Agencije za kvalitetu i akreditaciju u zdravstvu i socijalnoj skrbi, Hrvatskog društva za poboljšanje kvalitete zdravstvene zaštite Hrvatskoga liječničkog zbora (HLZ) i Sekcije za kliničku farmaciju Hrvatskog farmaceutskog društva (HFD). U okviru ovog projekta, prilagođenog zadanim okolnostima i načinu organizacije zdravstvene skrbi u Hrvatskoj, provedeno je istraživanje o modelu, kojeg je u cijelosti vodio bolnički klinički farmaceut, ali je uključivao i suradnju sa svim zdravstvenim radnicima koji su uključeni u farmakoterapiju pacijenta (bolnički klinički farmaceuti, bolnički liječnici, liječnici obiteljske medicine i javni ljekarnici), kao i sami pacijenti. Mnogo je objavljenih istraživanja o modelima transfera skrbi, no ovaj integrirani model je specifičan po tome što sadrži i aktivno uključivanje javnih ljekarnika.

Cilj implementacije ovog integriranog modela koji ima sveobuhvatan stručni pristup na svim razina zdravstvenog sustava je uspostavljanje optimalnog nadzora nad farmakoterapijom u transferu zdravstvene skrbi. Također, cilj je bio i utvrditi učinkovitost ovog modela i njegovu primjenjivost u zdravstvenom sustavu kod transfera skrbi te doprinijeti povećanju sigurnosti pacijenata. Rezultati ovog istraživanja doprinijet će razvoju ovog specifičnog dijela zdravstvene zaštite te ukazati na važnost implementiranja korištenog modela u svakodnevni rad. Aktivno uključivanje javnog ljekarnika u praćenje adherencije i stupnja pacijentovog razumijevanja farmakoterapije može doprinijeti i boljem pozicioniranju javnog ljekarnika u zdravstvenom sustavu. Nadalje, ovo istraživanje će ukazati na mogući smjer i načine aktivnog uključivanja

samih pacijenta u procesu liječenja, što je jedan od prioriteta projekta "*Medication without harm*" SZO-a iz 2017.godine.

### *Hipoteza istraživanja*

Integrirani model usklađivanja farmakoterapije doprinosi manjem broju nenamjernih odstupanja u farmakoterapiji koja se javljaju prilikom transfera skrbi. Time se povećava sigurnost bolesnika i doprinosi manjem broju ponovnih hospitalizacija i/ili hitnih prijema. Također, intervencijama farmaceuta usmjerenim na edukaciju pacijenta povećava se razumijevanje pacijenta o farmakoterapiji i adherencija.

### *Ciljevi istraživanja*

#### *Glavni cilj*

Opći cilj istraživanja je utvrditi nenamjerna odstupanja između farmakoterapije ordinirane u ordinacijama obiteljske medicine i terapije iz otpusnog pisma u bolnici, ponovnih hospitalizacija i/ili broj hitnih prijema te utvrditi moguće razlike u ovim ishodima između intervencijske i kontrolne skupine ispitanika.

#### *Specifični ciljevi*

Specifični ciljevi istraživanja su:

1. Utvrditi učestalost, vrstu i klinički značaj nenamjernih odstupanja u farmakoterapiji, u intervencijskoj skupini, na prijemu i otpustu.
2. Utvrditi duljinu boravka u bolnici
3. Provjeriti prikladnosti propisane terapije pomoću eksplicitnih kriterija tijekom pacijentovog boravka u bolnici i praćenja nakon otpusta iz bolnice u razdoblju od godinu dana.

4. Utvrditi broj rehospitalizacija uzrokovanih neželjenim štetnim događajima povezanim s primjenom lijeka.
5. U suradnji s javnim ljekarnicima, pratiti adherenciju i stupanj pacijentovog razumijevanja o terapiji, u razdoblju od jedne godine.



### **3. ISPITANICI I METODE**

### **3.1 Dizajn istraživanja**

Provedeno je prospektivno, randomizirano i kontrolirano istraživanje s intervencijskom i kontrolnom skupinom (1:1 odnos).

#### *Mjesto i vrijeme provođenja*

Istraživanje je provedeno na Klinici za unutarnje bolesti Kliničke bolnice Dubrava, Zagreb, Domu zdravlja Zagreb-Istok i javnim ljekarnama na području Zagreb-istok i Zagrebačke županije. Istraživanje je provedeno u razdoblju od prosinca 2018. do ožujka 2021.

### **3.2 Ispitanici**

U istraživanje su uključeni pacijenti zaprimljeni na Kliniku za unutarnje bolesti Kliničke bolnice Dubrava, a liječe se kod LOM-a iz Doma zdravlja Zagreb – Istok. Od pacijenata koji su zadovoljili kriterije za uključivanje i/ili od članova obitelji/skrbnika zatražen je informirani pristanak za sudjelovanje u istraživanju. Nakon dobivanja pismenog pristanka, pacijenti su metodom generiranja nasumičnih brojeva, bili uključeni u istraživanje i podijeljeni u dvije skupine, intervencijsku i kontrolnu.

#### **3.2.1 Kriteriji uključivanja**

U istraživanje su uključeni ispitanici koji su ispunili sljedeće kriterije:

1. Pacijent dobi  $\geq 65$  godina
2. Pacijent koji istovremeno koristi najmanje dva propisana lijeka

#### **3.2.2 Kriteriji isključivanja**

Bolesnici nisu bili uključeni u istraživanje:

1. Pacijenti kod kojih nije moguće dobiti najbolju moguću medikacijsku povijest zato što ili njihovo kliničko stanje ne dozvoljava dobivanje medikacijske povijesti ili takve podatke ne mogu dati niti članovi obitelji i/ili skrbnici
2. Pacijenti koji su premješteni u drugu bolničku ustanovu tijekom istraživanja

### **3.2.3 Etičko povjerenstvo**

Svi ispitanici su potpisali informirani pristanak za sudjelovanje u istraživanju te su bili upoznati s protokolom i svim potrebnim informacijama za istraživanje. Istraživanje je provedeno prema etičkim smjernicama Helsinške deklaracije. Provođenje istraživanja je odobreno od Povjerenstva za etičnost eksperimentalnog rada Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu prema rješenju broj 25-62-03-18-21, Etičkog povjerenstva Kliničke bolnice Dubrava prema rješenju broj 2018/2602-6 i Doma zdravlja Zagreb – Istok prema rješenju broj 01-290-21/8.

### **3.2.4 Potrebna veličina uzorka i statistička snaga istraživanja**

Podaci potrebni za izračun veličine uzorka procijenjeni su na temelju istraživanja Scullin i suradnika provedenog 2007. godine (110).

Ciljana statistička snaga određena je na 80%, a razina značajnosti na  $p < 0,05$ . Određena je veličina uzorka od 324 pacijenta (162 u svakoj skupini) kako bi se statistički značajno utvrdilo smanjenje broja hospitalizacija za 15% (110). Broj pacijenata uključenih u svaku skupinu ipak je povećan zbog mogućih odustajanja ispitanika uključenih u istraživanje.

## **3.3 Opis i tijek istraživanja**

### **3.3.1 Edukacija zdravstvenog osoblja**

U suradnji Hrvatskog društva za poboljšanje kvalitete zdravstvene zaštite HLZ-a, Kliničke bolnice Dubrava, Doma zdravlja Zagreb-istok, Gradske ljekarne Zagreb i Sekcije za kliničku

farmaciju HFD-a organiziran je edukacijski tečaj u Kliničkoj bolnici Dubrava, u istraživanje uključenog zdravstvenog osoblja. Svrha edukacijskog tečaja bila je upoznavanje s protokolom istraživanja namijenjeno svima uključenim u ovo istraživanje: liječnicima i medicinskim sestrama Kliničke bolnice Dubrava, Doma zdravlja Zagreb-Istok; ljekarnicima Kliničke bolnice Dubrava i javnim ljekarnicima. Detaljno su educirani o ciljevima i postupcima u integriranom modelu usklađivanja farmakoterapije. Dodatno je edukacijski tečaj proveden i u Domu zdravlja Zagreb-istok. Javni ljekarnici informirani su o istraživanju te nakon provedene edukacije zamoljeni su da ispunjavaju potrebne upitnike na što su pristali. Detaljne upute su primili na e-mail adrese.

### **3.3.2 Intervencijska skupina**

Integrirani model predstavlja strukturirani proces usklađivanja farmakoterapije, uz ostale farmaceutske intervencije, u bolnici i primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Model, koji uključuje uz bolničke kliničke farmaceute i liječnike specijaliste, LOM-ove, medicinske sestre, javne ljekarnike i pacijente, razvijen je u suradnji Kliničke bolnice Dubrava, Doma zdravlja Zagreb-Istok, Gradske ljekarne Zagreb, Agencije za kvalitetu i akreditaciju u zdravstvu i socijalnoj skrbi, Hrvatskog društva za poboljšanje kvalitete zdravstvene zaštite HLZ-a i Sekcije za kliničku farmaciju HFD-a. Standardizirani proces usklađivanja terapije vodi klinički farmaceut prema Protokolu za usklađivanje primjene lijekova i Vodiču za njegovu provedbu (155).

Integrirani model sadržava šest dijelova:

#### **1. Usklađivanje farmakoterapije na prijemu**

U intervencijskoj skupini, klinički farmaceut je za svakog pacijenta kod prijema, u roku od 24 sata, izradio BPMH. BPMH predstavlja precizan popis lijekova koje pacijent koristi te uključuje i bezreceptne lijekove, vitamine, biljne pripravke, dodatke prehrani i cjepiva. Izrađen je na temelju detaljnog razgovora s pacijentom i korištenjem različitih izvora informacija; kontaktiranje LOM-a i javnih ljekarnika, pregledavanjem spremnika lijekova ili pacijentove vlastite liste lijekova, pregledavanjem medicinske dokumentacije, kontaktiranje obitelji ili skrbnika (155). BPMH je potom uspoređena s propisanom terapijom te su utvrđena sva odstupanja. U razgovoru s odjelnim liječnicima utvrđeno je jesu li uočene promjene terapije napravljene namjerno ili nenamjerno. Nenamjerna odstupanja, koja nemaju klinički razlog, definirana su kao medikacijske pogreške i razvrstana su prema vrsti odstupanja. Sva

nenamjerna odstupanja su predstavljena stručnom timu koji je za svako nenamjerno odstupanje odredio stupanj ozbiljnosti razvrstan u jednu od tri klase s obzirom na vjerojatnost izazivanja kliničkog pogoršanja, koristeći metodu koju su razvili Cornish i suradnici (97). Uz BPMH, prikupljeni su sociodemografski i klinički podatci, podatci o povijesti mogućih neželjenih štetnih događaja, pacijentovom razumijevanju farmakoterapije i stupnju adherencije. Razina pacijentovog razumijevanja farmakoterapije koje su uzimali prije prijema u bolnicu klasificirana je u tri stupnja: visoko, srednje ili nisko, ovisno o tome da li je pacijent mogao dati informacije o nazivu, dozi, putu primjene, intervalu doziranja lijekova (156). Adherencija je provjerena korištenjem Moriskyve skale (157). Informacije koje se odnose na stupanj adherencije i pacijentovog razumijevanja farmakoterapije te neželjene štetne događaje koristile su se za pripremu za savjetovanje pacijenta. Tijekom boravka u bolnici, razjašnjena su sva pitanja vezana uz adherenciju i/ili nejasnoće povezane s informacijama o lijekovima.

## 2. Pregled i optimizacija farmakoterapije tijekom boravka pacijenta u bolnici

Tijekom boravka u bolnici, klinički farmaceut je obavio pregled farmakoterapije za svakog pacijenta na temelju informacija o lijekovima iz BPMH, kliničkih, laboratorijskih te ostalih značajnih podataka. Prilikom pregleda farmakoterapije, dodatna pozornost je usmjerena na potencijalno neprikladne lijekove u starijih osoba, korištenjem EU(7)PIM kriterija (56), klinički značajne vs. potencijalne interakcije lijekova, dupliciranje terapije, dozu i izbor lijeka i u odnosu na bubrežnu i/ili jetrenu funkciju, (ne)postojanje indikacija za primjenu, potrebnu duljinu i način primjene lijeka (npr. i.v. antibiotici) i ostala stanja koja zahtijevaju praćenje. Terapijski problemi su riješeni u suradnji s odgovornim liječnikom.

## 3. Edukacija i savjetovanje pacijenta

Tijekom hospitalizacije klinički farmaceut je prije otpusta provodio intervenciju, koja se odnosila na edukaciju i savjetovanje pacijenta o značaju propisane farmakoterapije, ispravnoj primjeni lijekova i mogućem odgovornom samoliječenju, tj. o pravilnom korištenju bezreceptnih lijekova i dodataka prehrani. Pacijenti su primili ažurirani popis lijekova. Farmaceut je educirao pacijenta o mogućim izmjenama, razlozima i značaju izmjena u farmakoterapiji tijekom boravka u bolnici. Također, farmaceut je, s obzirom na stupanj adherencije, savjetovao pacijenta o pravilnom uzimanju propisane farmakoterapije.

## 4. Usklađivanje farmakoterapije kod otpusta

Prije otpusta iz bolnice klinički farmaceut je, u suradnji s liječnikom, izradio najbolji mogući

otpusni plan o farmakoterapiji (engl. *Best possible medication discharge plan, BPMDP*). BPMDP sadrži informacije o lijekovima koji se nisu mijenjali i pacijent ih je nastavio uzimati (kao u BPMH), lijekovima koje je pacijent započeo uzimati u bolnici, lijekovima čija je primjena prekinuta (trajno ili privremeno) u bolnici (u usporedbi s BPMH), promjenama u farmakoterapiji koje su napravljene tijekom pacijentovog boravka u bolnici, lijekovima koji će se uvesti ili čija će se primjena prekinuti na otpustu iz bolnice (155). Farmaceut je BPMDP uputio LOM-u elektronskim putem, a dodatno i sam pacijent prilikom prvog posjeta LOM-u i javnom ljekarniku.

#### 5. Usklađivanje farmakoterapije u primarnoj zdravstvenoj zaštiti

Nakon otpusta iz bolnice, u što kraćem razdoblju, ne duljem od mjesec dana, u suradnji s LOM-om iz Doma zdravlja Zagreb - Istok napravljena je analiza usklađenosti farmakoterapije ordinirane u primarnoj zdravstvenoj zaštiti u odnosu na onu propisanu u otpusnom pismu iz bolnice, u cilju utvrđivanja i rješavanja nenamjernih odstupanja.

#### 6. Usklađivanje farmakoterapije u primarnoj zdravstvenoj zaštiti koje je uključivalo javne ljekarnike

Postupak usklađivanja terapije dopunjen je aktivnim uključivanjem javnog ljekarnika. Javni ljekarnici su kontaktirani kako bi se potvrdio farmakoterapijski status. S obzirom na veliki broj javnih ljekarni uključenih u istraživanje, pacijentima se savjetovalo da svoje lijekove uvijek podižu u istoj ljekarni.

#### 7. Praćenje pacijenta u suradnji s javnim ljekarnicima

U suradnji s javnim ljekarnicima pratila se adherencija, stupanj pacijentovog razumijevanja farmakoterapije te se savjetovanjem poticalo na bolju adherenciju na terapiju, korištenu u razdoblju od jedne godine po otpustu iz bolnice. Javni ljekarnik u razdoblju od godine dana, prilikom svake promjene u farmakoteraterapiji je trebao obaviti farmakoterapijski pregled u svrhu usklađivanja terapije.

### **3.3.3 Kontrolna skupina**

U kontrolnoj skupini ispitanici će dobivati standardnu zdravstvenu skrb koju provode liječnici i medicinske sestre u bolnici i primarnoj zdravstvenoj zaštiti, a koja ne uključuje opisane dodatne intervencije farmaceuta.

### **3.3.4 Ishodi**

#### **3.3.4.1 Primarni ishodi**

Za pacijente iz obje skupine, određeni su učestalost, vrsta i klinički značaj nenamjernih odstupanja u farmakoterapiji u primarnoj zdravstvenoj zaštiti te su utvrđene razlike između intervencijske i kontrolne skupine ispitanika. Prema vrsti odstupanja, nenamjerna odstupanja su podijeljena u 6 kategorija: izostavljanje lijeka, dodavanje lijeka, zamjena lijeka, pogrešna doza, interval doziranja i put primjene lijeka. Potom su sva nenamjerna odstupanja prikazana stručnom timu koji se sastoji od bolničkih kliničkih farmaceuta i bolničkog kliničkog farmakologa. Dva klinička farmaceuta i klinički farmakolog bili su neovisni istraživači studije. Svatko od njih imao je na uvid BPMH, BPMDP i prvu propisanu terapiju u domu zdravlja nakon otpusta iz bolnice. Također, imali su pristup svim laboratorijskim nalazima i ostaloj medicinskoj dokumentaciji. Članovi stručnog tima neovisno su klasificirali svako nenamjerno odstupanje s obzirom na potencijal za izazivanje kliničkog pogoršanja, koristeći metodu koju su razvili Cornish i suradnici. Korištena metoda dijeli nenamjerna odstupanja u tri klase: klasa 1 - odstupanja koja imaju malu vjerojatnost izazivanja ozbiljnih posljedica, klasa 2 - odstupanja koja mogu izazvati umjereno kliničko pogoršanje i klasa 3 - odstupanja koja mogu izazvati značajno kliničko pogoršanje (97). Ukoliko je došlo do nesuglasica između članova vijeća, korištena je dodatna literatura i rasprava je trajala sve dok nije postignut konsenzus.

Tijekom godine dana po otpustu pacijenta iz bolnice mjeren je broj ponovnih hospitalizacija i hitnih prijema. Utvrđene su razlike u ovim ishodima između intervencijske i kontrolne skupine ispitanika.

#### **3.3.4.2 Sekundarni ishodi**

Pratili su se sljedeći sekundarni ishodi: učestalost, vrsta i klinički značaj nenamjernih odstupanja u farmakoterapiji, u intervencijskoj skupini, na prijemu i nakon otpusta, promjena u broju potencijalno neprikladnih lijekova za primjenu u pacijenata starije životne dobi, pomoću eksplicitnih kriterija, u farmakoterapiji na prijemu u odnosu na one na otpustu i 6 mjeseci nakon otpusta, broj rehospitalizacija uzrokovanih neželjenim štetnim događajima povezanim s primjenom lijeka, duljina pacijentovog boravka u bolnici.

U suradnji s javnim ljekarnicima pratili su se adherencija i stupanj pacijentovog razumijevanja o terapiji koju koristi u razdoblju od godine dana. U praćenju adherencije korištena je Moriskyjeva skala za mjerenje adherencije (157). Originalna ljestvica s četiri pitanja (engl. *4-item Morisky Medication Adherence Scale Morisky, MMAS-4*) objavljena je prvi put 1986. godine iz koje se kasnije razvila ljestvica s osam pitanja (engl. *8-item Morisky Medication Adherence Scale Morisky, MMAS-8*) (157,158). MMAS-8 upitnik se sastoji od osam pitanja s odgovorima da/ne te su pitanja formulirana tako da daju mogućnost nastavka razgovora na svako od pitanja. Na posljednje (osmo) pitanje se daje na izbor bolesniku da odgovori na jedno od pet ponuđenih odgovora. Najveći mogući broj bodova je 8. Rezultat 0 do <6 bodova označava nisku adherenciju bolesnika, rezultat od 6 do <8 bodova označava djelomičnu adherenciju, dok rezultat od 8 bodova označava visoku adherenciju bolesnika. (157). Originalna verzija MMAS ljestvice zaštićena je autorskim pravima, a za pristup je potrebno vlasništvo posebne licence. Za potrebe ovog istraživanja korišten je važeći prijevod na hrvatskom jeziku. Prilikom posjeta pacijenata ljekarnama koje su uključene u istraživanje, javni ljekarnik je provodio Moriskyev upitnik s pacijentima tijekom jedne godine. Razina pacijentovog razumijevanja terapije koju koriste klasificirana je u tri kategorije: visoko, srednje ili nisko, ovisno o tome može li pacijent dati informacije o nazivu, dozi, putu primjene, intervalu doziranja lijekova (156). U razdoblju od godine dana, u tri vremenske točke: tri, šest i dvanaest mjeseci nakon otpusta provjerena je adherencija pacijenta i stupanj pacijentovog razumijevanja farmakoterapije.

U istraživanju je određen broj pacijenata (engl. *Number needed to treat, NNT*) koje bi bilo potrebno uključiti u integrirani model usklađivanja farmakoterapije da bi se spriječila jedna rehospitalizacija. NNT je epidemiološka mjera koja se koristi kako bi se utvrdila učinkovitosti zdravstvene intervencije (159). Možemo reći da NNT predstavlja broj pacijenata koje treba liječiti da bi se spriječio jedan loš ishod. NNT je recipročna vrijednost apsolutnog smanjenja rizika ( $1/ARR$ ) (159,160). ARR je apsolutna razlika u stopama ishoda između kontrolne skupine (engl. *control event rate CER*) i intervencijske skupine (engl. *experimental event rate EER*), tj.  $ARR = CER - EER$ .

NNT se uvijek zaokružuje na najbliži cijeli broj i standardno ga prati interval pouzdanosti od 95% (161). Primjer: ako lijek smanjuje rizik od lošeg ishoda s 50% na 40%,  $ARR = 0,5 - 0,4 = 0,1$ . Dakle,  $NNT = 1 / ARR = 10$ .



### 3.3.5 Prikupljanje podataka

Za svakog bolesnika prikupili su se sljedeći podaci (koji su se ispunjavali na obrascima za BPMH i BPMDP): spol ispitanika, životna dob u godinama, tjelesna težina, socijalni status, stupanj obrazovanja, dijagnoza zbog koje je bolesnik primljen u bolnicu, ostale dijagnoze (komorbiditeti), podaci o broju prethodnih hospitalizacija u razdoblju jedne godine prije prijema u bolnicu, podaci o neželjenim štetnim događajima, broj, vrsta, doza i put primjene lijekova koje je bolesnik uzimao prije dolaska u bolnicu, uključujući i sve bezreceptne lijekove, biljne preparate i dodatke prehrani, broj, vrsta, doza i put primjene lijekova koji su bolesniku propisani tijekom boravka u bolnici, poznate alergije, podaci o konzumaciji cigareta, alkohola i droga, duljina boravka na odijelu.

Lijekovi će biti klasificirani prema Anatomsko-terapijsko-kemijskoj klasifikaciji (ATK) klasifikaciji, dok će dijagnoze biti klasificirane prema Međunarodnoj klasifikaciji bolesti (MKB).

Podaci koji se odnose na ponovne hospitalizacije i hitne prijeme (datumi, duljina boravka i razlog hospitalizacije) dobiveni su iz bolničkog informatičkog sustava Kliničke bolnice Dubrava, kontaktiranjem LOM-a i kontaktiranjem ispitanika.

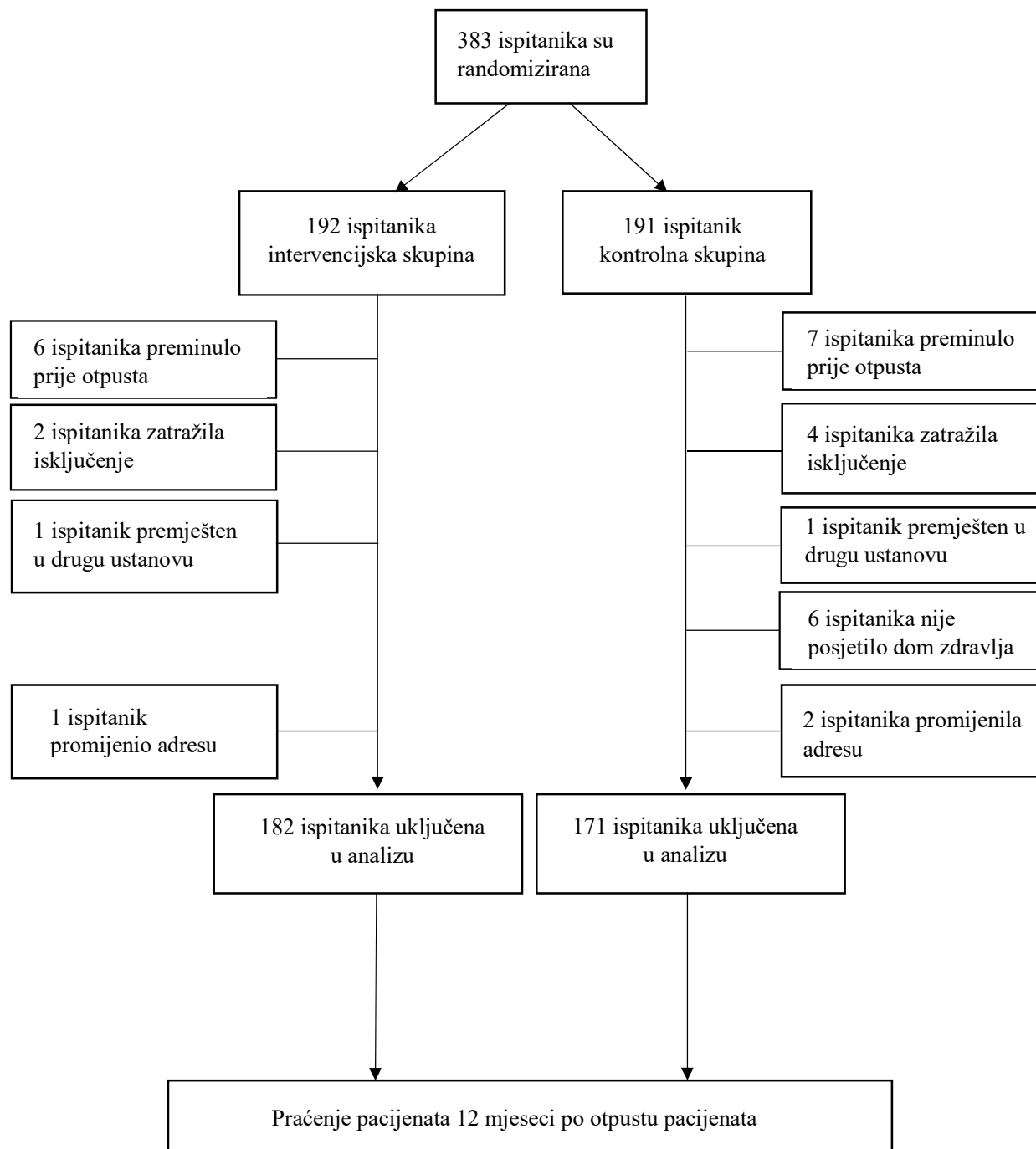
## 3.4 Statistička analiza podataka

Sve statističke analize provedene su korištenjem statističkog programa e R 4.0.3 (R Core Team, 2020). Podatci su analizirani na temelju analize prema namjeri liječenja (engl. *intention-to-treat analysis*) i analize prema planu liječenja (engl. *per protocole analysis*). U analizi prema namjeri liječenja uključeni su svi pacijenti koji su sudjelovali u istraživanju bez obzira da li je intervencija bila provedena do kraja, što podrazumijeva i pacijente koji su preminuli za vrijeme trajanja istraživanja. Statističko testiranje provedeno je na razini značajnosti od 95% ( $\alpha=0,05$ ). Raspodjela podataka u odnosu na normalnu raspodjelu analizirana Shapiro-Wilkovim testom, zasebno za intervencijsku i kontrolnu skupinu. U slučajevima normalne raspodjele podataka, korištena je srednja vrijednost i standardno odstupanje ili medijan i interkvartilni raspon u slučajevima kada je raspodjela odstupala od normalne, kao mjere središnjice i rasapa. Kategorički podatci su prikazani kao udio ili postotak te su analizirani hi-kvadrat testom ili

Fisherovim egzaktnim testom (u slučajevima 2x2 tablica). Za testiranje razlika između intervencijske i kontrolne skupine korišten je Mann-Whitney test jer je raspodjela odstupala od normalne. Kako bi se usporedio ukupan broj ponovnih hospitalizacija u intervencijskoj i kontrolnoj skupini bilo je potrebno ujednačiti skupine. Postupak ujednačavanja skupina proveden je na način da se simulira koliki bi bio broj rehospitalizacija kada bi veća skupina bila jednako velika kao i manja. Iz intervencijske skupine se izvlači slučajan uzorak ispitanika da bi se uravnotežile veličine uzoraka. Napravljena je varijabla sa slučajnim brojevima, poredani su ispitanici po veličini varijable te je uzet potreban broj ispitanika iz intervencijske skupine. Temeljna analiza je Goodness-of-fit test. Za testiranje razlike između početnih i krajnjih vrijednosti unutar iste skupine korišten je Wilcoxonov signed-rank jer su parametri odstupali od normalne raspodjele. Za testiranje razlika između intervencijske i kontrolne skupine u više vremenskih točaka, korišten je Mann-Whitney test. Određen je i broj pacijenata (NNT) koje bi bilo potrebno uključiti u integrirani model usklađivanja farmakoterapije da bi se spriječila jedna ponovna hospitalizacija. Analizu podataka je proveo statističar.

## **4. REZULTATI**

U istraživanje je uključeno 383 ispitanika koji su nasumično, postupkom randomizacije, podijeljeni u intervencijsku (n=192) i kontrolnu skupinu (n=191). U intervencijskoj skupini isključeno je 10 ispitanika; šest ispitanika je preminulo prije otpusta iz bolnice, dva ispitanika su zatražila isključenje, jedan je premješten u drugu ustanovu i jedan se odselio. U kontrolnoj skupini isključeno je 20 ispitanika; sedam ispitanika je preminulo prije otpusta iz bolnice, četiri ispitanika su zatražila isključenje, jedan je premješten u drugu ustanovu, njih šest nije posjetilo dom zdravlja nakon otpusta unutar mjesec dana i dva su odselila. Ukupno 353 pacijenata je uključeno u analizu primarnog ishoda – učestalost, vrsta i klinički značaj nenamjernih odstupanja u farmakoterapiji nakon otpusta u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, 171 ispitanik u kontrolnoj skupini i 182 u intervencijskoj skupini. Analiza ishoda je učinjena na temelju analize prema namjeri liječenja i prema analizi prema planu ispitivanja. Dijagram tijeka studije prikazan je na slici 1.



**Slika 1. Dijagram istraživanja**

## 4.1 Demografski i klinički podaci o ispitanicima

Demografski i klinički podaci o ispitanicima prikazani su u tablici 2. Među uspoređivanim skupinama nije bilo statistički značajne razlike u navedenim obilježjima.

**Tablica 2. Demografska i klinička obilježja ispitanika**

| Obilježje  | Intervencijska skupina (n=182) | Kontrolna skupina (n=171) | p vrijednost |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------|
| Dob, godine, medijan (IQR)                       | 75,5 (71-80)                   | 75 (70-80,5)              | 0,470        |
| Spol   |                                |                           | 0,242        |
| Žene, n(%)                                       | 100 (54,9)                     | 83 (48,5)                 |              |
| Tjelesna težina, kg, medijan (IQR)               | 79,5 (69-88)                   | 80 (70-89)                | 0,475        |
| Tjelesna visina, cm, medijan (IQR)               | 168 (163-175)                  | 168 (163-175)             | 0,734        |
| Kreatinin u serumu (μmol/L), medijan (IQR)       | 85,5 (70-114)                  | 89 (67,5-131)             | 0,261        |
| CKD-EPI (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )            | 63,3 (47,2 -81,3)              | 64,6 (42,9-81,9)          | 0,702        |
| Stupanj obrazovanja, n(%)                        |                                |                           | 0,824        |
| Bez formalnog obrazovanja                        | 28 (15,4)                      | 21 (12,3)                 |              |
| Osnovna škola                                    | 66 (36,3)                      | 64 (37,4)                 |              |
| Srednja škola                                    | 71 (39)                        | 68 (39,8)                 |              |
| Viša škola                                       | 6 (3,3)                        | 4 (2,3)                   |              |
| Fakultet   | 11 (6)                         | 14 (8,2)                  |              |
| Boravište, n (%)                                 |                                |                           | 0,886        |
| Živi sam   | 30 (16,5)                      | 31 (18,1)                 |              |
| Živi s obitelji/skrbnikom                        | 148 (81,3)                     | 137 (80,1)                |              |
| Dom za starije i nemoćne                         | 4 (2,2)                        | 3 (1,8)                   |              |
| Prijem u bolnicu, n(%)                           |                                |                           | 0,501        |
| hitni  | 164 (90,1)                     | 150 (87,7)                |              |
| naručeni   | 18 (9,9)                       | 21 (12,3)                 |              |
| Prethodna hospitalizacija                        | 56 (30,8)                      | 55 (32,2)                 | 0,959        |
| Povijest neželjenih štetenih događaja            | 52 (28,6)                      | 47 (27,5)                 | 0,820        |
| Broj dijagnoza, medijan (IQR)                    | 9 (6-12)                       | 9 (6-12)                  | 0,423        |
| Duljina boravka u bolnici, medijan (IQR)         | 8 (7-11)                       | 8 (7-11)                  | 0,975        |
| Broj propisanih lijekova (otpust), medijan (IQR) | 9 (7-11)                       | 9 (7-12)                  | 0,328        |

\* IQR, interkvartilni raspon; CKD-EPI, engl. *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*; p – statistička značajnost

Podaci o osnovnim dijagnozama zbog kojih su ispitanici liječeni prikazani su u tablici 3. Najčešće osnovne dijagnoze bile su akutni infarkt miokarda, zatajenje srca, kronična bubrežna bolest, angina pektoris i pneumonija.

**Tablica 3. Osnovne dijagnoze ispitanika**

| Osnovna dijagnoza                         | Ukupan broj ispitanika | Intervencijska skupina | Kontrolna skupina |
|---|------------------------|------------------------|-------------------|
| I21 Akutni infarkt miokarda               | 28                     | 18                     | 10                |
| I50 Zatajenje srca                        | 23                     | 14                     | 9                 |
| N18 Kronična bubrežna bolest              | 17                     | 7                      | 10                |
| I20 Angina pektoris                       | 17                     | 8                      | 9                 |
| J18 Pneumonija                            | 13                     | 7                      | 6                 |
| K80 Žučni kamenci                         | 13                     | 8                      | 5                 |
| E11 Dijabetes melitus neovisan o inzulinu | 11                     | 7                      | 4                 |
| I26 Plućna embolija                       | 9                      | 5                      | 3                 |
| I10 Arterijska hipertenzija               | 9                      | 8                      | 1                 |
| N17 Akutno bubrežno zatajenje             | 8                      | 5                      | 4                 |

Podaci o komorbiditetima koje su imali ispitanici prikazani su u tablici 4 i 5. Najčešći komorbiditeti bili su arterijska hipertenzija, šećerna bolest, anemija, kronična ishemična bolest srca, fibrilacija atrijska, gastritis i hiperlipidemija.

**Tablica 4. Komorbiditeti ispitanika razvrstani po MKB skupinama**

| Komorbiditeti (MKB)  | Ukupan broj | Intervencijska skupina | Kontrolna skupina |
|--|-------------|------------------------|-------------------|
| <b>A00-B99</b><br>Određene infekcijske i parazitske bolesti  | 27          | 13                     | 14                |
| <b>C00-D48</b><br>Neoplazme  | 93          | 46                     | 47                |
| <b>D50-D89</b><br>Bolesti krvi i krvotvornih organa i određeni poremećaji imunološkog sustava              | 108         | 48                     | 60                |
| <b>E00-E90</b><br>Endokrine, nutricijske i metaboličke bolesti   | 384         | 178                    | 206               |
| <b>F00-F99</b><br>Mentalni poremećaji i poremećaji ponašanja   | 38          | 16                     | 22                |
| <b>G00-G99</b><br>Bolesti živčanog sustava   | 34          | 21                     | 13                |
| <b>H00-H59</b><br>Bolesti oka i adneksa  | 13          | 6                      | 7                 |
| <b>H60-H95</b><br>Bolesti uha i mastoidnih procesa   | 8           | 4                      | 4                 |
| <b>I00-I99</b><br>Bolesti cirkulacijskog (krvožilnog) sustava  | 842         | 431                    | 411               |
| <b>J00-J99</b><br>Bolesti dišnog (respiracijskog) sustava  | 174         | 80                     | 94                |
| <b>K00-K93</b><br>Bolesti probavnog sustava  | 270         | 134                    | 136               |
| <b>L00-L99</b><br>Bolesti kože i potkožnog tkiva   | 15          | 5                      | 10                |
| <b>M00-M99</b><br>Bolesti mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva  | 94          | 48                     | 46                |
| <b>N00-N99</b><br>Bolesti genitalno-urinarnog sustava  | 156         | 86                     | 70                |
| <b>R00-R99</b><br>Simptomi, znakovi i abnormalni klinički i laboratorijski nalazi, neklasificirani drugdje | 61          | 33                     | 28                |
| <b>S00-T98</b><br>Ozljede, trovanja i određene druge posljedice s vanjskim uzrokom                         | 17          | 8                      | 9                 |
| <b>V01-Y98</b><br>Vanjski uzroci pobola i smrtnosti  | 2           | 0                      | 2                 |
| <b>Z00-Z99</b><br>Čimbenici s utjecajem na zdravstveni status i kontakt sa zdravstvenim ustanovama         | 498         | 273                    | 225               |



**Tablica 5. Najčešći komorbiditeti ispitanika**

| Najčešći komorbiditeti (MKB) |   | Ukupan broj ispitanika (%) | Intervencijska skupina (%) | Kontrolna skupina (%) |
|------------------------------|---|----------------------------|----------------------------|-----------------------|
| I10                          | Hipertenzija                                  | 178 (50,4)                 | 100 (54,9)                 | 78 (45,6)             |
| E10-E14                      | Dijabetes melitus                             | 166 (47)                   | 83 (45,6)                  | 83 (48,5)             |
| D50-D64                      | Anemija                                       | 158 (44,8)                 | 84 (46,2)                  | 74 (43,3)             |
| I25                          | Kronična ishemična bolest srca                | 144 (40,8)                 | 70 (19,8)                  | 74 (43,3)             |
| I48                          | Fibrilacija atrijska                          | 138 (39,1)                 | 75 (21,2)                  | 63 (36,8)             |
| K29                          | Gastritis                                     | 136 (38,5)                 | 65 (18,4)                  | 71 (20,1)             |
| E78                          | Hiperlipidemija                               | 131 (37,1)                 | 66 (18,7)                  | 65 (38)               |
| Z95.5                        | Prisutnost koronarnih angioplastičnih umetaka | 119 (33,7)                 | 60 (17)                    | 59 (16,7)             |
| N18                          | Kronično bubrežno zatajenje                   | 80 (22,7)                  | 44 (12,5)                  | 36 (21,1)             |
| I50                          | Insuficijencija srca                          | 77 (21,8)                  | 34 (9,6)                   | 43 (25,1)             |

Lijekovi koje su koristili pacijenti prije prijema u bolnicu (iz BPMH) navedeni su po skupinama ATK klasifikacije u tablici 6. Najčešće korištene skupine ATK klasifikacije lijekova su bile skupina C (kardiovaskularni sustav), A (probavni sustav i metabolizam), N (živčani sustav), B (krv i krvotvorni organi) i R (sustav dišnih organa). Najčešće propisani lijekovi bili su ACE (angiotenzin konvertirajući enzim) inhibitori, selektivni beta blokatori, derivati dihidropiridina, statini i inhibitori protonske pumpe (IPP).

**Tablica 6. Lijekovi koje su pacijenti uzimali prije prijema u bolnicu (iz BPMH)**

| Lijekovi iz BPMH                           | Ukupan broj ispitanika | Intervencijska skupina | Kontrolna skupina |
|--|------------------------|------------------------|-------------------|
| <b>Ukupan broj lijekova</b>                | <b>2876</b>            | <b>1471</b>            | <b>1405</b>       |
| <b>Skupine ATK klasifikacije lijekova</b>  |                        |                        |                   |
| A Probavni sustav i metabolizam            | 547                    | 278                    | 269               |
| B Krv i krvotvorni organi                  | 231                    | 115                    | 116               |
| C Kardiovaskularni sustav                  | 1226                   | 618                    | 601               |
| D Koža                                     | 5                      | 3                      | 2                 |
| G Mokraćni sustav i spolni hormoni         | 69                     | 36                     | 33                |
| H Sustav žlijezda s unutarnjim lučenjem    | 71                     | 31                     | 40                |
| J Sustavne infekcije                       | 12                     | 12                     | 0                 |
| L Zloćudne bolesti i imunomodulatori       | 50                     | 15                     | 35                |
| M Mišićno – koštani sustav                 | 148                    | 81                     | 67                |
| N Živčani sustav                           | 299                    | 162                    | 137               |
| P Infekcije uzrokovane parazitima          | 1                      | 1                      | 0                 |
| R Sustav dišnih organa                     | 161                    | 87                     | 74                |
| S Osjetila                                 | 47                     | 26                     | 21                |
| V Razno                                    | 16                     | 6                      | 10                |
| <b>Najčešće terapijske podskupine</b>      |                        |                        |                   |
| C09AA ACE inhibitori                       | 178                    | 100                    | 78                |
| C07AB Blokatori beta receptora, selektivni | 166                    | 83                     | 83                |
| C08CA Derivati dihidropiridina             | 158                    | 84                     | 74                |
| C10AA Statini                              | 144                    | 70                     | 74                |
| A02BC Inhibitori protonske pumpe           | 138                    | 75                     | 63                |
| C03CA Sulfonamidi, čisti                   | 136                    | 65                     | 71                |
| B01AC Inhibitori agregacije trombocita     | 131                    | 66                     | 65                |
| N05BA Benzodiazepini                       | 119                    | 60                     | 59                |
| A10BA Bigvanidi                            | 80                     | 44                     | 36                |
| A12BA Kalij                                | 77                     | 34                     | 43                |

\*ACE inhibitori, inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima

Lijekovi propisani ispitanicima na otpustu iz bolnice navedeni su po skupinama ATK klasifikacije u tablici 7. Najčešće ATK skupine su bile skupina C (kardiovaskularni sustav), A (probavni sustav i metabolizam), N (živčani sustav), B (krv i krvotvorni organi) i R (sustav dišnih organa). Najčešće propisani lijekovi bili su IPP-ovi, selektivni beta blokatori, ACE inhibitori, derivati dihidropiridina i statini.

**Tablica 7. Lijekovi koji su propisani na otpustu iz bolnice**

| Najčešće skupine lijekova propisani na otpustu | Ukupan broj ispitanika | Intervencijska skupina | Kontrolna skupina |
|--|------------------------|------------------------|-------------------|
| <b>Ukupan broj lijekova</b>                    | <b>3283</b>            | <b>1657</b>            | <b>1626</b>       |
| <b>Skupine ATK klasifikacije lijekova</b>      |                        |                        |                   |
| A Probavni sustav i metabolizam                | 704                    | 359                    | 345               |
| B Krv i krvovorni organi                       | 300                    | 163                    | 137               |
| C Kardiovaskularni sustav                      | 1356                   | 673                    | 683               |
| D Koža   | 0                      | 0                      | 0                 |
| G Mokraćni sustav i spolni hormoni             | 83                     | 39                     | 44                |
| H Sustav žlijezda s unutarnjim lučenjem        | 78                     | 36                     | 42                |
| J Sustavne infekcije                           | 160                    | 76                     | 84                |
| L Zloćudne bolesti i imunomodulatori           | 25                     | 10                     | 15                |
| M Mišićno – koštani sustav                     | 73                     | 39                     | 34                |
| N Živčani sustav                               | 310                    | 149                    | 161               |
| P Infekcije uzrokovane parazitima              | 1                      | 1                      | 0                 |
| R Sustav dišnih organa                         | 167                    | 88                     | 79                |
| S Osjetila                                     | 11                     | 6                      | 5                 |
| V Razno  | 15                     | 8                      | 7                 |
| <b>Najčešće terapijske podskupine</b>          |                        |                        |                   |
| A02BC Inhibitori protonske pumpe               | 232                    | 119                    | 113               |
| C07AB Blokatori beta receptora, selektivni     | 200                    | 97                     | 103               |
| C09AA ACE inhibitori                           | 186                    | 101                    | 85                |
| C08CA Derivati dihidropiridina                 | 175                    | 92                     | 83                |
| C10AA Statini                                  | 165                    | 87                     | 78                |
| B01AC Inhibitori agregacije trombocita         | 159                    | 75                     | 84                |
| C03CA Sulfonamidi, čisti                       | 152                    | 83                     | 69                |
| N05BA Benzodiazepini                           | 91                     | 48                     | 43                |
| A10BA Bigvanidi                                | 85                     | 35                     | 50                |
| A12BA Kalij                                    | 82                     | 46                     | 36                |

\*ACE inhibitori, inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima

Bezreceptni lijekovi i dodaci prehrani koji su utvrđeni na prijemu (BPMH) prikazani su u tablici 8. Ukupno je zabilježeno 96 bezreceptnih lijekova i 83 dodatka prehrani. Najčešće korišteni bezreceptni lijekovi su paracetamol, ibuprofen, silimarín, hipromeloza i askorbinska kiselina. Najčešće korišteni dodaci prehrani su magnezij, multivitaminski pripravci, željezo, kombinacija vitamina K2 i D3 i kalcij.

**Tablica 8. Bezreceptni lijekovi i dodaci prehrani (iz BPMH)**

| Lijek                                      | Ukupan broj ispitanika | Intervencijska skupina | Kontrolna skupina |
|--|------------------------|------------------------|-------------------|
| <b>Ukupan broj bezreceptnih lijekova</b>   | <b>96</b>              | <b>50</b>              | <b>46</b>         |
| <b>Najčešćih 10 bezreceptnih lijekova</b>  |                        |                        |                   |
| paracetamol                                | 13                     | 4                      | 9                 |
| ibuprofen                                  | 10                     | 6                      | 4                 |
| silimarin                                  | 9                      | 6                      | 3                 |
| hipromeloza (u oko)                        | 9                      | 6                      | 3                 |
| askorbinska kiselina                       | 8                      | 2                      | 6                 |
| acetilsalicilna kiselina 300mg             | 5                      | 1                      | 4                 |
| paracetamol, propifenazon, kodein, kofein  | 5                      | 2                      | 3                 |
| sirup za kašalj                            | 5                      | 1                      | 4                 |
| vitamini B kompleks                        | 5                      | 3                      | 2                 |
| heparin (topikalno)                        | 4                      | 2                      | 2                 |
| <b>Ukupan broj dodataka prehrani</b>       | <b>83</b>              | <b>44</b>              | <b>39</b>         |
| <b>Najčešći dodaci prehrani (2 i više)</b> |                        |                        |                   |
| magnezij                                   | 33                     | 20                     | 13                |
| multivitamini                              | 11                     | 4                      | 7                 |
| željezo                                    | 7                      | 3                      | 4                 |
| vitamini K2D3                              | 4                      | 1                      | 3                 |
| kalcij                                     | 3                      | 2                      | 1                 |
| probiotik                                  | 3                      | 1                      | 2                 |
| preparati propolisa                        | 2                      | 2                      | 0                 |

## 4.2 Primarni ishodi

### 4.2.1 Učestalost, vrsta i klinički značaj nenamjernih odstupanja u primarnoj zdravstvenoj zaštiti

Primarni ishod – učestalost, vrsta i klinički značaj nenamjernih odstupanja nakon otpusta u primarnoj zdravstvenoj zaštiti na kraju studije izračunat je za 353 ispitanika. U tablici 9 prikazani su broj i vrsta nenamjernih odstupanja u farmakoterapiji nakon otpusta iz bolnice. Broj ispitanika koji je imao jedno ili više nenamjernih odstupanja bio je veći u kontrolnoj nego u intervencijskoj skupini (34,5% vs. 14,8%). Razlika je bila statistički značajna ( $p < 0,001$ ). Prema vrsti nenamjernih odstupanja, najveći broj se odnosio na pogrešnu dozu lijeka (45,3%),

izostavljanje lijeka (30,2%), pogrešno dodavanje lijeka (15,1%). Intervencija je smanjila broj nenamjernih odstupanja koja su se odnosila na pogrešnu dozu lijeka ( $p=0,003$ ), izostavljanje lijeka ( $p=0,040$ ), dodavanje lijeka ( $p=0,024$ ).

**Tablica 9. Broj i vrsta nenamjernih odstupanja nakon otpusta iz bolnice u primarnoj zdravstvenoj zaštiti**

|                                     | Broj (%) nenamjernih odstupanja |                   | Broj (%) pacijenata s nenamjernim odstupanjima |                           |                   |
|-------------------------------------|---------------------------------|-------------------|--|---------------------------|-------------------|
|                                     | Intervencijska skupina          | Kontrolna skupina | Intervencijska skupina (n=182)                 | Kontrolna skupina (n=171) | p-vrijednost      |
| <b>Ukupno</b>                       | <b>39 (24,5)</b>                | <b>120 (75,5)</b> | <b>27 (14,8)</b>                               | <b>59 (34,5)</b>          | <b>&lt; 0,001</b> |
| <b>Vrsta nenamjernog odstupanja</b> |                                 |                   |  |                           |                   |
| Pogrešna doza                       | 20 (51,3)                       | 52 (43,3)         | 18 (9,9)                                       | 37 (21,6)                 | <b>0,003</b>      |
| Izostavljanje lijeka                | 11 (28,2)                       | 37 (30,8)         | 8 (4,4)  | 18 (10,5)                 | <b>0,040</b>      |
| Dodavanje lijeka                    | 6 (15,4)                        | 18 (15)           | 4 (2,2)  | 13 (7,6)                  | <b>0,024</b>      |
| Zamjena lijeka                      | 1 (2,6)                         | 6 (5)             | 1 (0,5)  | 6 (3,5)                   | <b>0,060</b>      |
| Pogrešan interval doziranja         | 1 (2,6)                         | 5 (4,2)           | 1 (0,5)  | 5 (2,9)                   | 0,112             |
| Pogrešan put primjene               | 0 (0)                           | 2 (1,7)           | 0 (0)  | 1 (0,6)                   | 0,484             |

\*p – statistička značajnost

U tablici 10 prikazana su nenamjerna odstupanja prema potencijalu za izazivanje kliničkog pogoršanja podijeljena u 3 klase. Intervencija je smanjila broj pacijenata s nenamjernim odstupanjima povezanim s vjerojatnošću za izazivanje ozbiljnog kliničkog pogoršanja za 68,6% ( $p=0,039$ ), broj pacijenata s nenamjernim odstupanjima povezanim s vjerojatnošću za izazivanje umjerenog kliničkog pogoršanja za 58,6% ( $p<0,001$ ) kao i broj pacijenata s nenamjernim odstupanjima povezanim s niskom vjerojatnošću za izazivanje kliničkog

pogoršanja za 72,5% ( $p=0,047$ ). Broj klinički značajnih nenamjernih odstupanja (klasa 2 i 3) je iznosio 144 (90,6%) i bio je niži u intervencijskoj skupini nego u kontrolnoj (36 vs. 108). Najveći broj odstupanja je bio klase 2, njih 121 od kojih je 91 odstupanje bilo u kontrolnoj skupini. Nadalje, u kontrolnoj skupini, najveći je broj pacijenata imao nenamjerna odstupanja klase 2 (84%).

**Tablica 10. Nenamjerna odstupanja nakon otpusta iz bolnice prikazana prema potencijalu za izazivanje kliničkog pogoršanja**

| Potencijal za izazivanje kliničkog pogoršanja | Broj (%) nenamjernih odstupanja |                   | Broj (%) pacijenata s nenamjernim odstupanjima |                           |                   |
|---|---------------------------------|-------------------|--|---------------------------|-------------------|
|   | Intervencijska skupina          | Kontrolna skupina | Intervencijska skupina (n=182)                 | Kontrolna skupina (n=171) | p-vrijednost      |
| Klasa 1                                       | 3 (7,7)                         | 12 (10)           | 3 (1,6)  | 10 (5,8)                  | <b>0,047</b>      |
| Klasa 2                                       | 30 (76,9)                       | 91 (75,8)         | 22 (12,1)                                      | 50 (29,2)                 | <b>&lt; 0,001</b> |
| Klasa 3                                       | 6 (15,4)                        | 17 (14,2)         | 4 (2,2)  | 12 (7,0)                  | <b>0,039</b>      |

\*p – statistička značajnost

U tablici 11 prikazane su skupine lijekova prema ATK klasifikaciji koje su bile uključene u nenamjerna odstupanja. Najveći broj nenamjernih odstupanja odnosio se na ATK skupinu C (kardiovaskularni sustav). Pet najčešćih terapijskih skupina lijekova uključenih u nenamjerna odstupanja su: diuretici (12,6%), lijekovi koji djeluju na reninsko-angiotenzinski sustav (10,7%), antidijabetici (10,7%), lijekovi za poremećaje kiselosti (8,8%) i kalij (7,5%). Navedene terapijske skupine činile su 50% svih nenamjernih odstupanja.

**Tablica 11. Lijekovi koji su bili uključeni u nenamjerna odstupanja nakon otpusta iz bolnice**

| Najčešće skupine prema ATK klasifikaciji lijekova | Broj (%)         |
|---|------------------|
| <b>A Probavni sustav i metabolizam</b>            | <b>46 (28.9)</b> |
| A10 Antidijabetici                                | 17 (10.7)        |
| A02 Lijekovi za poremećaje kiselosti              | 14 (8.8)         |
| A12 Minerali (kalij)                              | 12 (7.5)         |
| <b>B Krv i krvotvorni organi</b>                  | <b>3 (1.9)</b>   |
| <b>C Kardiovaskularni sustav</b>                  | <b>80 (50.3)</b> |
| C03 Diuretici                                     | 20 (12.6)        |
| C09 Lijekovi koji djeluju na RAS                  | 17 (10.7)        |
| C07 Beta blokatori                                | 10 (6.3)         |
| C10 Hipolipemici                                  | 10 (6.3)         |
| C02 Antihipertenzivi                              | 9 (5.7)          |
| C08 Blokatori kalcijevih kanala                   | 8 (5)            |
| C01 Lijekovi koji djeluju na srce                 | 6 (3.8)          |
| <b>J Sustavne infekcije</b>                       | <b>4 (2.5)</b>   |
| <b>N Živčani sustav</b>                           | <b>10 (6.3)</b>  |
| <b>R Respiratorni sustav</b>                      | <b>9 (5.7)</b>   |
| <b>Ostali</b>                                     | <b>7 (4.4)</b>   |

\*RAS, reninsko-angiotenzinski sustav

U tablici 12 prikazani su primjeri nenamjernih odstupanja nakon otpusta iz bolnice.

**Tablica 12. Primjeri nenamjernih odstupanja nakon otpusta iz bolnice**

| Vrsta odstupanja     | Potencijal za izazivanje kliničkog pogoršanja | Nenamjerna odstupanja  |
|----------------------|---|--|
|                      |   | Opis   |
| Pogrešna doza        | Klasa 1                                       | Furosemid 40 mg jednom dnevno je propisan u domu zdravlja umjesto furosemida 40 mg pola tablete dva puta dnevno  |
| Izostavljanje lijeka | Klasa 2                                       | Trimetazidin 35 mg dva put dnevno uveden je u pacijentovu farmakoterapiju tijekom boravka u bolnici (angina pectoris). Lijek je nenamjerno izostavljen prilikom propisivanja terapije u domu zdravlja.       |
| Dodavanje lijeka     | Klasa 2                                       | LOM je nastavio primjenu atorvastatin 40 mg, iako je primjena lijeka zaustavljena u bolnici (lezija jetre).  |
| Pogrešna doza        | Klasa 2                                       | Doza furosemida 500 mg jednom dnevno, umjesto furosemid 125 mg, dva puta dnevno.   |
| Zamjena lijeka       | Klasa 2                                       | U propisanoj terapiji u domu zdravlja lijek perindopril/amlodipin 5/5mg zamijenjen s lijekom valsartan/hidroklorotiazid 80/12,5mg.   |
| Pogrešna doza        | Klasa 3                                       | LOM je propisao atorvastatin 20mg, dok je u otpusnom pismu naveden atorvastatin 80mg. Pacijent je zaprimljen u bolnicu zbog bolova u prsima. Dijagnoze: nestabilna angina, dislipidemija, povišeni troponin. |
| Izostavljanje lijeka | Klasa 3                                       | Po prijemu u bolnicu utvrđena je niska razina kalija u krvi te se u pacijentovu farmakoterapiju uvodi kalij. Prilikom propisivanja terapije u domu zdravlja, kalij je izostavljen.                           |
| Dodavanje lijeka     | Klasa 3                                       | Nastavljena primjena lijeka moksonidin 0,4mg navečer nakon otpusta iz bolnice, iako je u otpusnom pismu navedeno kako se ukida primjena moksonidina zbog teškog oštećenja bubrežne funkcije.                 |



## 4.2.2 Ponovne hospitalizacije i hitni prijemi

### 4.2.2.1 Usporedba ukupnog broja ponovnih hospitalizacija između kontrolne i intervencijske skupine

U razdoblju praćenja pacijenta od godinu dana po otpustu preminulo je 68 ispitanika, 35 iz kontrolne skupine i 33 iz intervencijske skupine. U evaluaciji ishoda ponovnih hospitalizacija korištena su dva pristupa, analiza prema namjeri liječenja i analiza prema planu ispitivanja.

#### *Analiza prema namjeri liječenja – uključuje umrle pacijente*

U tablici 13 prikazan je broj ponovnih hospitalizacija u intervencijskoj i kontrolnoj skupini pri čemu je broj rehospitalizacija veći u kontrolnoj u odnosu na intervencijsku skupinu (168 vs. 125).

**Tablica 13. Broj ponovnih hospitalizacija u intervencijskoj i kontrolnoj skupini u analizi prema namjeri liječenja**

| Skupina        | N   | Broj rehospitalizacija | Udio   |
|----------------|-----|------------------------|--------|
| Kontrolna      | 171 | 168                    | 57,33% |
| Intervencijska | 182 | 125                    | 42,67% |
| Ukupno         | 353 | 293                    | 100%   |

Kako bi se usporedio ukupan broj ponovnih hospitalizacija u intervencijskoj i kontrolnoj skupini bilo je potrebno ujednačiti skupine. Postupak ujednačavanja skupina moguće je provesti na način da se simulira koliki bi bio broj rehospitalizacija kada bi veća skupina bila jednako velika kao i manja. Iz intervencijske skupine izvlači se slučajni uzorak ispitanika veličine 171 da bi se uravnotežile veličine uzoraka. Napravljen je varijabla sa slučajnim brojevima, poredani su ispitanici po veličini varijable te je uzeto prvih 171 ispitanika iz intervencijske skupine. U tablici 14 prikazan je broj ponovnih hospitalizacija u intervencijskoj i kontrolnoj skupini nakon provedenog postupka ujednačavanja skupina. Temeljna analiza je Goodness-of-fit test.

**Tablica 14. Broj ponovnih hospitalizacija u intervencijskoj i kontrolnoj skupini nakon provedenog postupka ujednačavanja skupina u analizi prema namjeri liječenja**

| Skupina        | N   | Opaženo |       | Očekivano |       | $\chi^2$ | p            |
|----------------|-----|---------|-------|-----------|-------|----------|--------------|
|                |     | Broj    | Udio  | Broj      | Udio  |          |              |
| Kontrolna      | 171 | 168     | 58,3% | 144       | 50,0% | 8,000    | <b>0,005</b> |
| Intervencijska | 171 | 120     | 41,7% | 144       | 50,0% |          |              |
| Ukupno         | 342 | 288     | 100%  | 288       | 100%  |          |              |

\* p – statistička značajnost;  $\phi$  – fi koeficijent veličine efekta

Dobivena je statistički značajna razlika ( $p=0,005$ ) pri čemu je ukupan broj ponovnih hospitalizacija u intervencijskoj skupini manji nego u kontrolnoj skupini (41,7% vs. 58,3%).

*Analiza prema planu ispitivanja – bez umrlih*

U tablici 15 prikazan je broj ponovnih hospitalizacija u intervencijskoj i kontrolnoj skupini. Broj ponovnih hospitalizacija bio je veći u kontrolnoj nego u intervencijskoj skupini (126 vs. 92).

**Tablica 15. Broj ponovnih hospitalizacija u intervencijskoj i kontrolnoj skupini u analizi prema planu ispitivanja**

| Skupina        | N   | Broj rehospitalizacija | Udio   |
|----------------|-----|------------------------|--------|
| Kontrolna      | 136 | 126                    | 57,80% |
| Intervencijska | 149 | 92                     | 42,20% |
| Ukupno         | 285 | 218                    | 100%   |

Ponovno se uzima slučajan uzorak iz intervencijske skupine tako da njena konačna veličina bude 136 ispitanika (isto kao i kontrolna). U tablici 16 prikazan je broj ponovnih hospitalizacija

u intervencijskoj i kontrolnoj skupini nakon provedenog postupka ujednačavanja skupina. Temeljna analiza je Goodness-of-fit test.

**Tablica 16. Broj ponovnih hospitalizacija u intervencijskoj i kontrolnoj skupini nakon provedenog postupka ujednačavanja skupina u analizi prema planu ispitivanja**

| Skupina        | N   | Opaženo |       | Očekivano |       | $\chi^2$ | p            |
|----------------|-----|---------|-------|-----------|-------|----------|--------------|
|                |     | Broj    | Udio  | Broj      | Udio  |          |              |
| Kontrolna      | 136 | 126     | 59,4% | 206       | 50,0% |          |              |
| Intervencijska | 136 | 86      | 40,6% | 206       | 50,0% | 7,547    | <b>0,006</b> |
| Ukupno         | 272 | 212     | 100%  | 212       | 100%  |          |              |

\* p – statistička značajnost;  $\phi$  – fi koeficijent veličine efekta

Dobivena je statistički značajna razlika ( $p=0,006$ ) pri čemu je ukupan broj ponovnih hospitalizacija u intervencijskoj skupini manji nego u kontrolnoj skupini (40,6% vs. 59,4%).

#### 4.2.2.2 Usporedba broja pacijenata koji su imali jednu ili više ponovnih hospitalizacija između kontrolne i intervencijske skupine

*Analiza prema namjeri liječenja – uključuje umrle pacijente*

U tablici 17 prikazan je broj pacijenata koji su imali jednu ili više ponovnih hospitalizacija u kontrolnoj i intervencijskoj skupini. Proveden je Fisherov egzakti test kao alternativa hi-kvadrat testu.

**Tablica 17. Broj pacijenata koji su imali jednu ili više ponovnih hospitalizacija u kontrolnoj i intervencijskoj skupini u analizi prema namjeri liječenja**

| Varijabla         | Skupina        | N   | Ne   | Da   | Exact p | $\phi$ |
|-------------------|----------------|-----|------|------|---------|--------|
|                   |                |     | %    | %    |         |        |
| Rehospitalizacija | Kontrolna      | 171 | 49,1 | 50,9 | 0,089   | 0,091  |
|                   | Intervencijska | 182 | 58,2 | 41,8 |         |        |

\* p – statistička značajnost;  $\phi$  – fi koeficijent veličine efekta

Broj ispitanika koji je imao jednu ili više ponovnih hospitalizacija bio je veći u kontrolnoj nego u intervencijskoj skupini (50.9% vs. 41.8%), ali razlika nije bila statistički značajna ( $p=0,089$ ).

*Analiza prema planu ispitivanja – bez umrlih*

U tablici 18 prikazan je broj pacijenata koji su imali jednu ili više ponovnih hospitalizacija u kontrolnoj i intervencijskoj skupini. Proveden je Fisherov egzaktni test.

**Tablica 18. Broj pacijenata koji su imali jednu ili više ponovnih hospitalizacija u kontrolnoj i intervencijskoj skupini u analizi prema planu ispitivanja**

| Varijabla         | Skupina        | N   | Ne   | Da   | Exact p | $\phi$ |
|-------------------|----------------|-----|------|------|---------|--------|
|                   |                |     | %    | %    |         |        |
| Rehospitalizacija | Kontrolna      | 136 | 52,2 | 47,8 | 0,093   | 0,103  |
|                   | Intervencijska | 149 | 62,4 | 37,6 |         |        |

\* p – statistička značajnost;  $\phi$  – fi koeficijent veličine efekta

Broj ispitanika koji je imao jednu ili više ponovnih hospitalizacija bio je veći u kontrolnoj nego u intervencijskoj skupini (47,8% vs. 37,6%), ali razlika nije bila statistički značajna ( $p=0,093$ ).

**4.2.2.3 Usporedba učestalosti ponovnih hospitalizacija između kontrolne i intervencijske skupine**

*Analiza prema namjeri liječenja – uključuje umrle pacijente*

U tablici 19 prikazani su deskriptivni pokazatelji za varijablu broj ponovnih hospitalizacija s obzirom na skupinu.

**Tablica 19. Deskriptivni pokazatelji za varijablu broj ponovnih hospitalizacija u analizi prema namjeri liječenja**

| Varijabla              | Skupina        | N   | Min  | Max   | M    | SD    | C    | Q1   | Q3   |
|------------------------|----------------|-----|------|-------|------|-------|------|------|------|
| Broj rehospitalizacija | Kontrolna      | 171 | 0,00 | 11,00 | 0,98 | 1,543 | 1,00 | 0,00 | 1,00 |
|                        | Intervencijska | 182 | 0,00 | 7,00  | 0,69 | 1,105 | 0,00 | 0,00 | 1,00 |

\*Min, max – minimalni i maksimalni ostvareni rezultat; M – aritmetička sredina; SD – standardna devijacija; C – Medijan; Q1,Q3 – rezultat na prvom i trećem kvartilu

Maksimalni broj ponovnih hospitalizacija u kontrolnoj skupini iznosio je 11 dok je u intervencijskoj skupini iznosio 7. Medijan je viši u kontrolnoj skupini nego u intervencijskoj (1 vs. 0).

U tablici 20 prikazana je usporedba učestalosti ponovnih hospitalizacija između kontrolne i intervencijske skupine. Proveden je Mann-Whitney test.

**Tablica 20. Usporedba učestalosti ponovnih hospitalizacija između kontrolne i intervencijske skupine u analizi prema namjeri liječenja**

| Varijabla              | Skupina        | N   | C   | Pros. rang | Z      | p     | r     |
|------------------------|----------------|-----|-----|------------|--------|-------|-------|
| Broj rehospitalizacija | Kontrolna      | 171 | 1,0 | 186,9      | -1,953 | 0,051 | 0,104 |
|                        | Intervencijska | 182 | ,0  | 167,7      |        |       |       |

\*C – Medijan; p – statistička značajnost; r – veličina efekta; Z – rezultat Mann Whitney testa

Pacijenti u kontrolnoj skupini su imali veći broj ponovnih hospitalizacija nego u intervencijskoj skupini. Nema statistički značajne razlike, odnosno razlika je rubno neznačajna ( $p=0,051$ ) premda su pacijenti u kontrolnoj skupini imali nešto češće ponovne hospitalizacije. S obzirom na p vrijednost koja je blizu praga značajnosti ove nalaze bi trebalo potvrditi istraživanjem veće statističke snage odnosno korištenjem većeg uzorka.

### *Analiza prema planu ispitivanja – bez umrlih*

U tablici 21 prikazani su deskriptivni pokazatelji za varijablu broj ponovnih hospitalizacija s obzirom na skupinu.

**Tablica 21. Deskriptivni pokazatelji za varijablu broj ponovnih hospitalizacija u analizi prema planu ispitivanja**

| Varijabla              | Skupina        | N   | Min  | Max   | M    | SD    | C    | Q1   | Q3   |
|------------------------|----------------|-----|------|-------|------|-------|------|------|------|
| Broj rehospitalizacija | Kontrolna      | 136 | 0,00 | 11,00 | 0,93 | 1,595 | 0,00 | 0,00 | 1,00 |
|                        | Intervencijska | 149 | 0,00 | 7,00  | 0,62 | 1,069 | 0,00 | 0,00 | 1,00 |

\*Min, max – minimalni i maksimalni ostvareni rezultat; M – aritmetička sredina; SD – standardna devijacija; C – Medijan; Q1, Q3 – rezultat na prvom i trećem kvartilu

Maksimalni broj ponovnih hospitalizacija u kontrolnoj skupini iznosio je 11 dok je u intervencijskoj skupini iznosio 7. Medijan je isti u kontrolnoj i intervencijskoj skupini (C=0).

U tablici 22 prikazana je usporedba broja ponovnih hospitalizacija između kontrolne i intervencijske skupine. Proveden je Mann-Whitney test.

**Tablica 22. Usporedba učestalosti ponovnih hospitalizacija između kontrolne i intervencijske skupine u analizi prema planu ispitivanja**

| Varijabla              | Skupina        | N   | C  | Pros. Rang | Z      | p     | r     |
|------------------------|----------------|-----|----|------------|--------|-------|-------|
| Broj rehospitalizacija | Kontrolna      | 136 | ,0 | 151,6      | -1,888 | 0,059 | 0,112 |
|                        | Intervencijska | 149 | ,0 | 135,2      |        |       |       |

\*C – Medijan; p – statistička značajnost; r – veličina efekta

Pacijenti u kontrolnoj skupini su imali češće ponovne hospitalizacije nego u intervencijskoj, ali razlika nije bila statistički značajna (p=0,059).

#### 4.2.2.4 Usporedba ukupnog broja hitnih prijema između kontrolne i intervencijske skupine

*Analiza prema namjeri liječenja – uključuje umrle pacijente*

U tablici 23 prikazan je broj hitnih prijema u intervencijskoj i kontrolnoj skupini. Broj hitnih prijema bio je veći u kontrolnoj nego u intervencijskoj skupini (126 vs. 95).

**Tablica 23. Broj hitnih prijema u intervencijskoj i kontrolnoj skupini u analizi prema namjeri liječenja**

| Skupina        | N   | Broj hitnih prijema | Udio   |
|----------------|-----|---------------------|--------|
| Kontrolna      | 171 | 126                 | 57,01% |
| Intervencijska | 182 | 95                  | 42,99% |
| Ukupno         | 353 | 221                 | 100%   |

Kako bi se usporedio ukupan broj hitnih prijema između intervencijske i kontrolne skupine bilo je potrebno ujednačiti skupine. Ujednačavanje se provodi na način već ranije opisan u tekstu. Iz veće skupine se napravi novi slučajni uzorak koji je veličinom jednak manjoj skupini. Zatim se testira je li broj hospitalizacija jednak. U tablici 24 prikazan je broj hitnih prijema u intervencijskoj i kontrolnoj skupini nakon provedenog postupka ujednačavanja skupina. Temeljna analiza je *Goodness-of-fit* test. Dobivena je statistički značajna razlika ( $p=0,008$ ).

**Tablica 24. Broj hitnih prijema u intervencijskoj i kontrolnoj skupini nakon provedenog postupka ujednačavanja skupina u analizi prema namjeri liječenja**

| Skupina        | N   | Opaženo |       | Očekivano |       | $\chi^2$ | p            |
|----------------|-----|---------|-------|-----------|-------|----------|--------------|
|                |     | Broj    | Udio  | Broj      | Udio  |          |              |
| Kontrolna      | 171 | 126     | 59,2% | 106,5     | 50,0% | 7,141    | <b>0,008</b> |
| Intervencijska | 171 | 87      | 40,8% | 106,5     | 50,0% |          |              |
| Ukupno         | 342 | 213     | 100%  | 213       | 100%  |          |              |

\*  $\chi^2$  - hi kvadrat; p - statistička značajnost

*Analiza prema planu ispitivanja – bez umrlih*

U tablici 25 prikazan je broj hitnih prijema u intervencijskoj i kontrolnoj skupini. Broj hitnih prijema bio je veći u kontrolnoj nego u intervencijskoj skupini (89 vs. 66).

**Tablica 25. Broj hitnih prijema u intervencijskoj i kontrolnoj skupini u analizi prema planu ispitivanja**

| Skupina        | N   | Broj hitnih prijema | Udio   |
|----------------|-----|---------------------|--------|
| Kontrolna      | 136 | 89                  | 57,42% |
| Intervencijska | 149 | 66                  | 42,58% |
| Ukupno         | 353 | 155                 | 100%   |

Ponovno se uzima slučajan uzorak iz intervencijske skupine tako da njena konačna veličina bude 136 ispitanika (isto kao i kontrolna). U tablici 26 prikazan je broj hitnih prijema u intervencijskoj i kontrolnoj skupini nakon provedenog postupka ujednačavanja skupina. Temeljna analiza je Goodness-of-fit test. Dobivena je statistički značajna razlika ( $p=0,043$ ).

**Tablica 26. Broj hitnih prijema u intervencijskoj i kontrolnoj skupini nakon provedenog postupka ujednačavanja skupina u analizi prema planu ispitivanja**

| Skupina        | N   | Opaženo |       | Očekivano |       | $\chi^2$ | p            |
|----------------|-----|---------|-------|-----------|-------|----------|--------------|
|                |     | Broj    | Udio  | Broj      | Udio  |          |              |
| Kontrolna      | 136 | 89      | 58,2% | 76,5      | 50,0% | 4,085    | <b>0,043</b> |
| Intervencijska | 136 | 64      | 41,8% | 76,5      | 50,0% |          |              |
| Ukupno         | 272 | 153     | 100%  | 153       | 100%  |          |              |

\*  $\chi^2$  - hi kvadrat; p - statistička značajnost



#### 4.2.2.5 Usporedba broja pacijenata koji su imali jedan ili više hitnih prijema između kontrolne i intervencijske skupine

*Analiza prema namjeri liječenja – uključuje umrle pacijente*

U tablici 27 prikazan je broj pacijenata u kontrolnoj i intervencijskoj skupini koji su imali jedan ili više hitnih prijema. Proveden je Fisherov egzaktni test.

**Tablica 27. Broj pacijenata koji su imali jedan ili više hitnih prijema u kontrolnoj i intervencijskoj skupini u analizi prema namjeri liječenja**

| Varijabla    | Skupina        | N   | Ne   | Da   | Exact p | φ     |
|--------------|----------------|-----|------|------|---------|-------|
|              |                |     | %    | %    |         |       |
| Hitni prijem | Kontrolna      | 171 | 59,6 | 40,4 | 0,095   | 0,094 |
|              | Intervencijska | 182 | 68,7 | 31,3 |         |       |

\* p – statistička značajnost; φ – fi koeficijent veličine efekta

U kontrolnoj skupini je bio veći broj ispitanika koji su imali jedan ili više hitnih prijema, ali razlika nije bila statistički značajna (p=0,095).

*Analiza prema planu ispitivanja – bez umrlih*

U tablici 28 prikazan je broj pacijenata u kontrolnoj i intervencijskoj skupini koji su imali jedan ili više hitnih prijema. Proveden je Fisherov egzaktni test.

**Tablica 28. Broj pacijenata koji su imali jednu ili više ponovnih hospitalizacija u kontrolnoj i intervencijskoj skupini u analizi prema planu ispitivanja**

| Skupina        | N   | Ne   | Da   | Exact p | Φ     |
|----------------|-----|------|------|---------|-------|
|                |     | %    | %    |         |       |
| Kontrolna      | 136 | 64,7 | 35,3 | 0,093   | 0,107 |
| Intervencijska | 149 | 74,5 | 25,5 |         |       |

\* p – statistička značajnost; φ – fi koeficijent veličine efekta

U kontrolnoj skupini je bio veći broj ispitanika koji su imali jedan ili više hitnih prijema, ali razlika nije bila statistički značajna ( $p=0,093$ ).

#### 4.2.2.6 Usporedba učestalosti hitnih prijema između kontrolne i intervencijske skupine

*Analiza prema namjeri liječenja – uključuje umrle pacijente*

U tablici 29 prikazana je usporedba učestalosti hitnih prijema između kontrolne i intervencijske skupine. Proveden je Mann Whitney test.

**Tablica 29. Usporedba učestalosti hitnih prijema između kontrolne i intervencijske skupine u analizi prema namjeri liječenja**

| Skupina        | N   | C  | Pros. rang | Z      | p     | r     |
|----------------|-----|----|------------|--------|-------|-------|
| Kontrolna      | 171 | ,0 | 185,0      | -1,688 | 0,092 | 0,090 |
| Intervencijska | 182 | ,0 | 169,4      |        |       |       |

\*C – Medijan; p – statistička značajnost; r – veličina efekta; Z – rezultat Mann Whitney testa

Pacijenti u kontrolnoj skupini su češće imali hitne prijeme nego u intervencijskoj, ali razlika nije bila statistički značajna ( $p=0,092$ ).

*Analiza prema planu ispitivanja – bez umrlih*

U tablici 30 prikazana je usporedba učestalosti hitnih prijema između kontrolne i intervencijske skupine. Proveden je Mann Whitney test.

**Tablica 30. Usporedba učestalosti ponovnih hospitalizacija između kontrolne i intervencijske skupine u analizi prema planu ispitivanja**

| Skupina        | N   | C  | Pros. Rang | Z      | p     | r     |
|----------------|-----|----|------------|--------|-------|-------|
| Kontrolna      | 136 | ,0 | 149,9      | -1,679 | 0,093 | 0,099 |
| Intervencijska | 149 | ,0 | 136,7      |        |       |       |

\*C – Medijan; p – statistička značajnost; r – veličina efekta; Z – rezultat Mann Whitney testa

Pacijenti u kontrolnoj skupini su češće imali hitne prijeme nego u intervencijskoj, ali razlika nije bila statistički značajna ( $p=0,093$ )

## 4.3 Sekundarni ishodi

### 4.3.1 Adherencija

U tablici 31 prikazan je stupanj adherencije u intervencijskoj i kontrolnoj skupini u tri točke mjerenja: 3, 6 i 12 mjeseci nakon otpusta iz bolnice. Prema Moriskyjevoj ljestvici, adherencija je razvrstana u tri kategorije: niska, srednja i visoka.

**Tablica 31. Stupanj adherencije u kontrolnoj i intervencijskoj skupini u tri točke mjerenja: 3, 6 i 12 mjeseci nakon otpusta iz bolnice**

| Skupina        | Točka                    | N   | Niska | Srednja | Visoka |
|----------------|--------------------------|-----|-------|---------|--------|
| Kontrolna      | 3 mjeseca nakon otpusta  | 144 | 9,7%  | 37,5%   | 52,8%  |
|                | 6 mjeseci nakon otpusta  | 140 | 10,0% | 31,4%   | 58,6%  |
|                | 12 mjeseci nakon otpusta | 132 | 6,8%  | 32,6%   | 60,6%  |
| Intervencijska | 3 mjeseca nakon otpusta  | 158 | 12,7% | 27,2%   | 60,1%  |
|                | 6 mjeseci nakon otpusta  | 153 | 9,8%  | 28,1%   | 62,1%  |
|                | 12 mjeseci nakon otpusta | 142 | 10,6% | 28,2%   | 61,3%  |

Najveći broj ispitanika je imao visoki stupanj adherencije dok je najmanji broj pacijenata imao niski stupanj adherencije.

#### 4.3.1.1 Intervencijska skupina

U tablici 32 prikazana je analiza promjena stupnja adherencije između 3 i 6 mjeseci, 6 i 12 mjeseci te između 3 i 12 mjeseci nakon otpusta u intervencijskoj skupini. U analizi je korišten Wilcoxonov test predznaka (Wilcoxon sign test).

**Tablica 32. Analiza promjene stupnja adherencije između 3 i 6 mjeseci, 6 i 12 mjeseci te između 3 i 12 mjeseci nakon otpusta u intervencijskoj skupini**

| Analiza |   |       | N   | Z      | p     |
|---------|---|-------|-----|--------|-------|
| 6 mj.   | > | 3 mj. | 34  | -1,182 | 0,237 |
| 6 mj.   | < | 3 mj. | 24  |        |       |
| 6 mj.   | = | 3 mj. | 95  |        |       |
| Ukupno  |   |       | 153 |        |       |
| 12 mj.  | > | 6 mj. | 29  | 0,000  | 1,000 |
| 12 mj.  | < | 6 mj. | 29  |        |       |
| 12 mj.  | = | 6 mj. | 84  |        |       |
| Ukupno  |   |       | 142 |        |       |
| 12 mj.  | > | 3 mj. | 39  | 0,837  | 0,403 |
| 12 mj.  | < | 3 mj. | 31  |        |       |
| 12 mj.  | = | 3 mj. | 72  |        |       |
| Ukupno  |   |       | 142 |        |       |

\*p-statistička značajnosr; Z – rezultat Mann Whitney testa

Rezultati analize pokazuju kako nema razlike u stupnju adherencije u intervencijskoj skupini s obzirom na točku mjerenja. Primjerice, broj ispitanika koji u drugoj točki vremena ima veću adherenciju u odnosu na prvu točku podjednak je kao broj ispitanika koji u drugoj točki vremena imaju manju adherenciju.

#### **4.3.1.2 Kontrolna skupina**

U tablici 33 prikazana je analiza promjene stupnja adherencije između 3 i 6 mjeseci, 6 i 12 mjeseci te između 3 i 12 mjeseci nakon otpusta u kontrolnoj skupini. U analizi je korišten Wilcoxonov test predznaka.

**Tablica 33. Analiza promjena stupnja adherencije između 3 i 6 mjeseci, 6 i 12 mjeseci te između 3 i 12 mjeseci nakon otpusta u kontrolnoj skupini**

| Analiza |   |       | N   | Z      | p     |
|---------|---|-------|-----|--------|-------|
| 6 mj.   | > | 3 mj. | 29  | -1,143 | 0,253 |
| 6 mj.   | < | 3 mj. | 20  |        |       |
| 6 mj.   | = | 3 mj. | 91  |        |       |
| Ukupno  |   |       | 140 |        |       |
| 12 mj.  | > | 6 mj. | 25  | -0,596 | 0,551 |
| 12 mj.  | < | 6 mj. | 20  |        |       |
| 12 mj.  | = | 6 mj. | 87  |        |       |
| Ukupno  |   |       | 132 |        |       |
| 12 mj.  | > | 3 mj. | 33  | -1,060 | 0,289 |
| 12 mj.  | < | 3 mj. | 24  |        |       |
| 12 mj.  | = | 3 mj. | 75  |        |       |
| Ukupno  |   |       | 132 |        |       |

\*p-statistička značajnosr; Z – rezultat Mann Whitney testa

Rezultati analize pokazuju kako nema razlike u stupnju adherencije u kontrolnoj skupini s obzirom na točku mjerenja.

#### 4.3.1.3 Usporedba skupina po pojedinoj točki vremena

U tablici 34 prikazana je usporedba stupnja adherencije između kontrolne i intervencijske skupine u pojedinoj točki mjerenja. U ovoj analizi korišten je Mann-Whitney test.

**Tablica 34. Usporedba stupnja adherencije između kontrolne i intervencijske skupine u pojedinoj točki mjerenja**

| Varijabla  | Skupina        | N   | C   | Pros. Rang | Z      | p     | R     |
|------------|----------------|-----|-----|------------|--------|-------|-------|
| 3 mjeseca  | Kontrolna      | 144 | 2,0 | 147,4      | -0,890 | 0,374 | 0,051 |
|            | Intervencijska | 158 | 2,0 | 155,3      |        |       |       |
| 6 mjeseci  | Kontrolna      | 140 | 2,0 | 144,5      | -0,554 | 0,580 | 0,032 |
|            | Intervencijska | 153 | 2,0 | 149,3      |        |       |       |
| 12 mjeseci | Kontrolna      | 132 | 2,0 | 138,1      | -0,142 | 0,887 | 0,009 |
|            | Intervencijska | 142 | 2,0 | 136,9      |        |       |       |

\*C – Medijan; p – statistička značajnost; r – veličina efekta; Z – rezultat Mann Whitney testa

Rezultati analize pokazuju kako nisu pronađene statistički značajne razlike niti u jednoj točki vremena između skupina.

#### 4.3.2 Stupanj pacijentovog razumijevanja o farmakoterapiji koju koristi

Podaci su organizirani u tri kategorije: niski, srednji i visoki stupanj razumijevanja pacijentovog razumijevanja o terapiji koju koristi. Mjerenje stupnja pacijentova razumijevanja o terapiji koju koristi provedeno je u tri vremenske točke: 3, 6 i 12 mjeseci nakon otpusta iz bolnice. U tablici 35 prikazan je stupanj pacijentovog razumijevanja o terapiji koju koristi u intervencijskoj i kontrolnoj skupini u tri točke mjerenja.

**Tablica 35. Stupanj pacijentovog razumijevanja o terapiji koju koristi u intervencijskoj i kontrolnoj skupini u tri točke mjerenja: 3, 6 i 12 mjeseci nakon otpusta iz bolnice**

| Skupina        | Točka                    | N   | Niski | Srednji | Visoki |
|----------------|--------------------------|-----|-------|---------|--------|
| Kontrolna      | 3 mjeseca nakon otpusta  | 144 | 39,6% | 31,3%   | 29,2%  |
|                | 6 mjeseci nakon otpusta  | 140 | 43,6% | 30,7%   | 25,7%  |
|                | 12 mjeseci nakon otpusta | 132 | 50,0% | 29,5%   | 20,5%  |
| Intervencijska | 3 mjeseca nakon otpusta  | 158 | 39,2% | 32,9%   | 27,8%  |
|                | 6 mjeseci nakon otpusta  | 153 | 32,0% | 34,6%   | 33,3%  |
|                | 12 mjeseci nakon otpusta | 142 | 44,4% | 26,1%   | 29,6%  |

##### 4.3.2.1 Intervencijska skupina

U tablici 36 prikazana je analiza promjena stupnja razumijevanja između 3 i 6 mjeseci, 6 i 12 mjeseci te između 3 i 12 mjeseci nakon otpusta u intervencijskoj skupini. U analizi je korišten Wilcoxonov test predznaka.

**Tablica 36. Analiza promjena stupnja adherencije između 3 i 6 mjeseci, 6 i 12 mjeseci te između 3 i 12 mjeseci nakon otpusta u intervencijskoj skupini**

| Analiza |         | N   | Z      | p            |
|---------|---------|-----|--------|--------------|
| 6 mj.   | > 3 mj. | 25  | -1,601 | 0,109        |
| 6 mj.   | < 3 mj. | 14  |        |              |
| 6 mj.   | = 3 mj. | 114 |        |              |
| Ukupno  |         | 153 |        |              |
| 12 mj.  | > 6 mj. | 15  | -2,687 | <b>0,007</b> |
| 12 mj.  | < 6 mj. | 35  |        |              |
| 12 mj.  | = 6 mj. | 92  |        |              |
| Ukupno  |         | 142 |        |              |
| 12 mj.  | > 3 mj. | 18  | -1,055 | 0,291        |
| 12 mj.  | < 3 mj. | 26  |        |              |
| 12 mj.  | = 3 mj. | 98  |        |              |
| Ukupno  |         | 142 |        |              |

\*p-statistička značajnosr; Z – rezultat Mann Whitney testa

Rezultati pokazuju da je u drugoj točki mjerenja (6 mjeseci nakon otpusta) u odnosu na prvu točku mjerenja (3 mjeseca nakon otpusta) prisutan blagi porast u stupnju razumijevanja terapije, ali nije dobivena statistički značajna razlika. U trećoj točki mjerenja (12 mjeseci nakon otpusta) stupanj razumijevanja je niži nego u točki 6 mjeseci nakon otpusta ( $p=0,007$ ). U usporedbi prve i treće točke mjerenja nije dobivena statistički značajna razlika. Dakle, u trećoj točki mjerenja stupanj razumijevanja pada u odnosu na drugu točku mjerenja.

#### 4.3.2.2 Kontrolna skupina

U tablici 37 prikazana je analiza promjena stupnja razumijevanja između 3 i 6 mjeseci, 6 i 12 mjeseci te između 3 i 12 mjeseci nakon otpusta u kontrolnoj skupini. U analizi je korišten Wilcoxonov test predznaka.

**Tablica 37. Analiza promjena stupnja adherencije između 3 i 6 mjeseci, 6 i 12 mjeseci te između 3 i 12 mjeseci nakon otpusta u kontrolnoj skupini**

| Analiza        | N   | Z      | p            |
|----------------|-----|--------|--------------|
| 6 mj. > 3 mj.  | 20  | -1,525 | 0,127        |
| 6 mj. < 3 mj.  | 32  |        |              |
| 6 mj. = 3 mj.  | 88  |        |              |
| Ukupno         | 140 |        |              |
| 12 mj. > 6 mj. | 19  | -1,556 | 0,120        |
| 12 mj. < 6 mj. | 31  |        |              |
| 12 mj. = 6 mj. | 82  |        |              |
| Ukupno         | 132 |        |              |
| 12 mj. > 3 mj. | 12  | -3,096 | <b>0,002</b> |
| 12 mj. < 3 mj. | 34  |        |              |
| 12 mj. = 3 mj. | 86  |        |              |
| Ukupno         | 132 |        |              |

\*p-statistička značajnost; Z – rezultat Mann Whitney testa

U kontrolnoj skupini razlike između prve i druge točke, te između druge i treće točke nisu značajne. Međutim, s obzirom da je razlika između prve i treće točke statistički značajna (p=0,002) pokazuje se trend kontinuiranog pada stupnja razumijevanja kroz vrijeme.

#### 4.3.2.3 Usporedba skupina po pojedinoj točki vremena

U tablici 38 prikazana je usporedba stupnja razumijevanja između kontrolne i intervencijske skupine u pojedinoj točki mjerenja. U ovoj analizi korišten je Mann-Whitney test.

**Tablica 38. Stupanj razumijevanja u kontrolnoj i intervencijskoj skupini u tri točke mjerenja**

| Varijabla  | Skupina        | N   | C   | Pros. rang | Z      | p            | r     |
|------------|----------------|-----|-----|------------|--------|--------------|-------|
| 3 mjeseca  | Kontrolna      | 144 | 2,0 | 151,9      | -0,088 | 0,929        | 0,005 |
|            | Intervencijska | 158 | 2,0 | 151,1      |        |              |       |
| 6 mjeseci  | Kontrolna      | 140 | 2,0 | 137,1      | -2,023 | <b>0,043</b> | 0,118 |
|            | Intervencijska | 153 | 2,0 | 156,0      |        |              |       |
| 12 mjeseci | Kontrolna      | 132 | 1,5 | 131,1      | -1,396 | 0,163        | 0,084 |
|            | Intervencijska | 142 | 2,0 | 143,5      |        |              |       |

\*C – Medijan; Z – rezultat Mann Whitney testa; p – statistička značajnost; r – veličina efekta



Rezultati pokazuju da u prvoj i trećoj točki mjerenja nema razlike između kontrolne i intervencijske skupine, dok je u drugoj točki vremena (6 mjeseci nakon otpusta) razlika statistički značajna ( $p=0,043$ ), pri čemu je u intervencijskoj skupini stupanj razumijevanja bio veći nego u kontrolnoj skupini.

### **4.3.3 Ponovne hospitalizacije uzrokovane neželjenim štetnim događajima povezanim s primjenom lijeka**

#### **4.3.3.1 Ukupan broj ponovnih hospitalizacija uzrokovanih neželjenim štetnim događajima povezanim s primjenom lijeka**

U tablici 39 prikazan je broj ponovnih hospitalizacija uzrokovanih neželjenim štetnim događajima povezanim s primjenom lijeka u intervencijskoj i kontrolnoj skupini. U analizi je korišten Fisherov egzaktan test.

**Tablica 39. Broj ponovnih hospitalizacija uzrokovanih neželjenim štetnim događajima povezanim s primjenom lijeka u intervencijskoj i kontrolnoj skupini.**

| Skupina        | N   | Ne<br>% | Da<br>% | Exact p | $\phi$ |
|----------------|-----|---------|---------|---------|--------|
| Intervencijska | 125 | 96,8    | 3,2     | 0,568   | 0,052  |
| Kontrolna      | 168 | 94,6    | 5,4     |         |        |

\* p – statistička značajnost;  $\phi$  – fi koeficijent veličine efekta

Rezultati pokazuju da nema statistički značajne razlike između intervencijske i kontrolne skupine ( $p=0,568$ ).

#### 4.3.3.2 Broj pacijenata s jednom ili više ponovnih hospitalizacija uzrokovanih neželjenim štetnim događajima povezanim s primjenom lijeka

U tablici 40 prikazan je broj pacijenata s ponovnim hospitalizacijama povezanim s primjenom lijeka u intervencijskoj i kontrolnoj skupini.

**Tablica 40. Broj pacijenata s jednom ili više ponovnih hospitalizacija uzrokovanih neželjenim štetnim događajima povezanim s primjenom lijeka u intervencijskoj i kontrolnoj skupini**

| Skupina        | N  | Ne<br>% | Da<br>% | Exact p | Φ     |
|----------------|----|---------|---------|---------|-------|
| Intervencijska | 76 | 94,7    | 5,3     | 0,545   | 0,055 |
| Kontrolna      | 87 | 92,0    | 8,0     |         |       |

\* p – statistička značajnost; φ – fi koeficijent veličine efekta

Rezultati pokazuju da nema statistički značajne razlike između intervencijske i kontrolne skupine (p=0,568). Nuspojave koje su dovele do primarnih ishoda prikazane su u tablici 41.

**Tablica 41. Prikaz nuspojave koje su bile uzrok ponovnih hospitalizacija**

| Nuspojava   | Intervencijska skupina | Kontrolna skupina |
|---|------------------------|-------------------|
| Krvarenje uz terapiju varfarinom  | 1                      | 1                 |
| Krvarenje uz terapiju niskomolekularnim heparinom                                       | 0                      | 1                 |
| Hematokezija uz terapiju dabigatranom   | 0                      | 1                 |
| Melena uz dvojni antiagregacijsku terapiju acetilsalicilatnom kiselinom i klopidogrelom | 0                      | 2                 |
| Pogoršanje infiltrata na plućima uzrokovanih amiodaronom                                | 1                      | 0                 |
| Proljevanje uz terapiju antibiotika   | 0                      | 1                 |
| Akutizacija kronične bubrežne bolesti uz terapiju diureticima                           | 0                      | 1                 |
| Hipokalemija i hiponatremija uz terapiju diureticima                                    | 0                      | 1                 |
| Pad uz terapiju benzodiazepinima  | 1                      | 1                 |
| Angioedem jezika uz terapiju ACE inhibitora i alopurinola                               | 1                      | 0                 |

\* p – statistička značajnost; ACE inhibitor – inhibitor angiotenzin konvertirajućeg enzima

#### 4.3.4 Učestalost, vrsta i klinički značaj nenamjernih odstupanja u farmakoterapiji, u intervencijskoj skupini, na prijemu i nakon otpusta

##### 4.3.4.1 Broj pacijenata s nenamjernim odstupanjima u farmakoterapiji, u intervencijskoj skupini, na prijemu i nakon otpusta

U tablici 42 prikazan je broj pacijenata s nenamjernim odstupanjima na prijemu u odnosu na one nakon otpustu u intervencijskoj skupini. U analizi je korišten McNemarov test.

**Tablica 42. Broj pacijenata s nenamjernim odstupanjima u farmakoterapiji, u intervencijskoj skupini, na prijemu i nakon otpusta**

|        |    | Nakon otpusta |          | $\chi^2$ | p      |
|--------|----|---------------|----------|----------|--------|
|        |    | Ne            | Da       |          |        |
| Prijem | Ne | 86(47,3%)     | 13(7,1%) | 36,890   | <0,001 |
|        | Da | 69(37,9%)     | 14(7,7%) |          |        |

\*  $\chi^2$  - hi kvadrat; p - statistička značajnost

Postoji značajna razlika u broju pacijenata s nenamjernim odstupanjima između prijema i nakon otpusta ( $p < 0,001$ ). Broj pacijenata s nenamjernim odstupanjima nakon otpusta, u intervencijskoj skupini, je bio manji nego na prijemu (14,8% vs. 45,6%).

##### 4.3.4.2 Razlike u broju nenamjernih odstupanja u farmakoterapiji, u intervencijskoj skupini, na prijemu i nakon otpusta

U tablici 43 su prikazane razlike u broju nenamjernih odstupanja, u intervencijskoj skupini, između prijema i nakon otpusta. Proveden je test predznaka (sign test).

**Tablica 43. Razlike u broju nenamjernih odstupanja u farmakoterapiji, u intervencijskoj skupini, na prijemu u odnosu nakon otpusta**

| Analiza       |   | N          | Z      | p      |
|---------------|---|------------|--------|--------|
| Nakon otpusta | < | Prijem 69  | -6,074 | <0,001 |
| Nakon otpusta | > | Prijem 13  |        |        |
| Nakon otpusta | = | Prijem 100 |        |        |
| Ukupno        |   | 182        |        |        |

\*p - statistička značajnost; Z – rezultat Mann Whitney testa

Broj nenamjernih odstupanja nakon otpusta, u intervencijskoj skupini, je bio manji nego na prijemu ( $p < 0,001$ ).

#### 4.3.4.3 Broj pacijenata s nenamjernim odstupanjima prema vrsti odstupanja, u intervencijskoj skupini, na prijemu i nakon otpusta

U tablici 44 prikazan je broj pacijenata s nenamjernim odstupanjima prema vrsti odstupanja u intervencijskoj skupini, na prijemu i nakon otpusta. Proveden je McNemarov test. U slučajevima gdje je broj ispitanika po ćeliji premalen, p vrijednost je izračunata uz pretpostavku binomne distribucije i ne prokazuje se hi kvadrat.

**Tablica 44. Broj pacijenata s nenamjernim odstupanjima prema vrsti odstupanja, u intervencijskoj skupini, na prijemu i nakon otpusta**

| Vrsta odstupanja |  | Nakon otpusta |            | $\chi^2$ | p     |        |
|------------------|--|---------------|------------|----------|-------|--------|
|                  |  | Ne            | Da         |          |       |        |
| Prijem           | Izostavljen lijek                                    | Ne            | 106(58,2%) | 7(3,8%)  | 48,00 | <0,001 |
|                  |  | Da            | 68(37,4%)  | 1(0,5%)  |       |        |
|                  | Dodani lijek   | Ne            | 173(95,1%) | 3(1,6%)  | -     | 0,727  |
|                  |  | Da            | 5(2,7%)    | 1(0,5%)  |       |        |
|                  | Zamjena lijeka unutar iste farmakoterapijske skupine | Ne            | 177(97,3%) | 1(0,5%)  | -     | 0,375  |
|                  |  | Da            | 4(2,2%)    | 0(0,0%)  |       |        |
|                  | Doza   | Ne            | 152(83,5%) | 17(9,3%) | 0,552 | 0,458  |
|                  |  | Da            | 12(6,6%)   | 1(0,5%)  |       |        |
|                  | Put primjene   | Ne            | 181(99,5%) | 0(0,0%)  | -     | 1,000  |
|                  |  | Da            | 1(0,5%)    | 0(0,0%)  |       |        |
|                  | Interval doziranja                                   | Ne            | 176(96,7%) | 1(0,5%)  | -     | 0,219  |
|                  |  | Da            | 5(2,7%)    | 0(0,0%)  |       |        |

\*  $\chi^2$  - hi kvadrat; p - statistička značajnost

Broj pacijenata s nenamjernim odstupanjima koja se odnose na izostavljanje lijeka ( $p < 0,001$ ) nakon otpusta, u intervencijskoj skupini, bio je manji nego na prijemu. Kod ostalih vrsta odstupanja nije primijećena statistički značajna razlika.

#### 4.3.4.4 Razlike u broju nenamjernih odstupanja prema vrsti odstupanja, u intervencijskoj skupini, na prijemu i nakon otpusta

U tablici 45 prikazane su razlike u broju nenamjernih odstupanja prema vrsti odstupanja, u intervencijskoj skupini, na prijemu u odnosu nakon otpusta. Proveden je test predznaka (sign test). U slučajevima gdje je broj ispitanika po ćeliji premalen, p vrijednost je izračunata uz pretpostavku binomne distribucije i ne pokazuje se Z. Za put primjene nije bilo moguće izračunati test.

**Tablica 45. Razlike u broju nenamjernih odstupanja prema vrsti odstupanja, u intervencijskoj skupini, na prijemu i nakon otpusta**

| Vrsta odstupanja   | Analiza       |          | N   | Z      | p                |
|--------------------|---------------|----------|-----|--------|------------------|
| Izostavljen lijek  | Nakon otpusta | < Prijem | 68  | -6,928 | <b>&gt;0,001</b> |
|                    | Nakon otpusta | > Prijem | 7   |        |                  |
|                    | Nakon otpusta | = Prijem | 107 |        |                  |
|                    | Ukupno        |          |     | 182    |                  |
| Dodani lijek       | Nakon otpusta | < Prijem | 5   | -      | 0,727            |
|                    | Nakon otpusta | > Prijem | 3   |        |                  |
|                    | Nakon otpusta | = Prijem | 174 |        |                  |
|                    | Ukupno        |          |     | 182    |                  |
| Zamjena lijeka     | Nakon otpusta | < Prijem | 4   | -      | 0,375            |
|                    | Nakon otpusta | > Prijem | 1   |        |                  |
|                    | Nakon otpusta | = Prijem | 177 |        |                  |
|                    | Ukupno        |          |     | 182    |                  |
| Doza               | Nakon otpusta | < Prijem | 12  | -0,743 | 0,458            |
|                    | Nakon otpusta | > Prijem | 17  |        |                  |
|                    | Nakon otpusta | = Prijem | 153 |        |                  |
|                    | Ukupno        |          |     | 182    |                  |
| Put primjene       | Nakon otpusta | < Prijem | 1   | -      | -                |
|                    | Nakon otpusta | > Prijem | 0   |        |                  |
|                    | Nakon otpusta | = Prijem | 181 |        |                  |
|                    | Ukupno        |          |     | 182    |                  |
| Interval doziranja | Nakon otpusta | < Prijem | 5   | -      | 0,219            |
|                    | Nakon otpusta | > Prijem | 1   |        |                  |
|                    | Nakon otpusta | = Prijem | 176 |        |                  |
|                    | Ukupno        |          |     | 182    |                  |

\*p - statistička značajnost; Z – rezultat Mann Whitney testa

Broj nenamjernih odstupanja nakon otpusta koji se odnose na izostavljanje lijeka, u intervencijskoj skupini, bio je niži nego na prijemu ( $p > 0,001$ ). Kod ostalih vrsta odstupanja nije primijećena statistički značajna razlika.

#### 4.3.4.5 Broj pacijenata s nenamjernim odstupanjima prema potencijalu za izazivanje kliničkog pogoršanja, u intervencijskoj skupini, na prijemu i nakon otpusta

U tablici 46 prikazan je broj pacijenata s nenamjernim odstupanjima prema potencijalu za izazivanje kliničkog pogoršanja, u intervencijskoj skupini, na prijemu u odnosu na one nakon otpusta. U analizi je korišten McNemarov test. U slučajevima gdje je broj ispitanika po ćeliji premalen, p vrijednost je izračunata uz pretpostavku binomne distribucije i ne prokazuje se hi kvadrat.

**Tablica 46. Broj pacijenata s nenamjernim odstupanjima prema potencijalu za izazivanje kliničkog pogoršanja, u intervencijskoj skupini, na prijemu i nakon otpusta**

|        | Klasa   |    | Nakon otpusta |          | $\chi^2$ | P                |
|--------|---------|----|---------------|----------|----------|------------------|
|        |         |    | Ne            | Da       |          |                  |
| Prijem | Klasa 1 | Ne | 160(87,9%)    | 2(1,1%)  | -        | <b>&lt;0,001</b> |
|        |         | Da | 19(10,4%)     | 1(0,5%)  |          |                  |
|        | Klasa 2 | Ne | 101(55,5%)    | 14(7,7%) | 26,521   | <b>&lt;0,001</b> |
|        |         | Da | 59(32,4%)     | 8(4,4%)  |          |                  |
|        | Klasa 3 | Ne | 160(87,9%)    | 4(2,2%)  | -        | <b>0,004</b>     |
|        |         | Da | 18(9,9%)      | 0(0,0%)  |          |                  |

\*  $\chi^2$  - hi kvadrat; p - statistička značajnost

Broj pacijenata s nenamjernim odstupanjima koja mogu izazvati značajno kliničko pogoršanje, u intervencijskoj skupini, nakon otpusta bio je manji nego na prijemu ( $p = 0,004$ ). Broj pacijenata s nenamjernim odstupanjima koja mogu izazvati umjereno kliničko pogoršanje kao i pacijenata s nenamjernim odstupanjima koja imaju malu vjerojatnost izazivanja ozbiljnih posljedica, u intervencijskoj skupini, bio je manji nego na prijemu ( $p < 0,001$ ).

### 4.3.5 Promjena u broju PNL-ova za primjenu u pacijenata starije životne dobi, pomoću eksplicitnih kriterija, utvrđenih u farmakoterapiji na prijemu u odnosu na one na otpustu i 6 mjeseci nakon otpusta

U tablici 47 prikazani su deskriptivni pokazatelji za varijablu broj PNL-ova u pacijenata starije životne dobi, pomoću eksplicitnih EU(7)PIM kriterija, utvrđenih u farmakoterapiji na prijemu, otpustu i 6 mjeseci nakon otpusta.

**Tablica 47. Deskriptivni pokazatelji za varijablu broj PNL-ova utvrđenih na prijemu, otpustu i 6 mjeseci nakon otpusta**

| Varijabla               | Skupina        | N   | Min | Max | M    | SD    | C | Q1 | Q3 | Skew | Kurt | SW   | SW p  |
|-------------------------|----------------|-----|-----|-----|------|-------|---|----|----|------|------|------|-------|
| Prijem                  | Kontrolna      | 171 | 0   | 7   | 1,81 | 1,385 | 2 | 1  | 3  | 0,64 | 0,24 | 0,92 | 0,000 |
|                         | Intervencijska | 182 | 0   | 8   | 1,77 | 1,476 | 1 | 1  | 3  | 1,00 | 1,17 | 0,89 | 0,000 |
| Otpust                  | Kontrolna      | 171 | 0   | 8   | 2,31 | 1,480 | 2 | 1  | 3  | 0,64 | 0,76 | 0,93 | 0,000 |
|                         | Intervencijska | 182 | 0   | 10  | 2,13 | 1,520 | 2 | 1  | 3  | 1,02 | 3,01 | 0,91 | 0,000 |
| 6 mjeseci nakon otpusta | Kontrolna      | 109 | 0   | 6   | 2,34 | 1,504 | 2 | 1  | 3  | 0,41 | 0,26 | 0,94 | 0,000 |
|                         | Intervencijska | 127 | 0   | 5   | 2,05 | 1,327 | 2 | 1  | 3  | 0,24 | 0,33 | 0,92 | 0,000 |

\*Min, max – minimalni i maksimalni ostvareni rezultat; M – aritmetička sredina; SD – standardna devijacija; C – Medijan; Q1,Q3 – rezultat na prvom i trećem kvartilu; Skew – zakrivljenost (Skewness); Kurt – spljoštenost (Kurtosis); SW, SW p – rezultat i značajnost Shapiro Wilkovog testa normalnosti distribucije

#### 4.3.5.1 Usporedba skupina po pojedinoj točki vremena

U tablici 48 prikazane su razlike u broju PNL-ova između intervencijske i kontrolne skupine utvrđenih u tri vremenske točke: na prijemu, otpustu i 6 mjeseci nakon otpusta. Kako sve varijable statistički značajno odstupaju od normalne distribucije za analizu razlika između skupina u pojedinim vremenskim točkama korišten je Mann Whitney test. Nije dobivena statistički značajna razlika između skupina ni u jednoj vremenskoj točki.

**Tablica 48. Usporedba broja PNL-ova između kontrolne i intervencijske skupine utvrđenih u tri vremenske točke: na prijemu, otpustu i 6 mjeseci nakon otpusta**

| Varijabla               | Skupina        | N   | C   | Pros. Rang | Z      | p     | r     |
|-------------------------|----------------|-----|-----|------------|--------|-------|-------|
| Prijem                  | Kontrolna      | 171 | 2,0 | 180,3      | -0,607 | 0,544 | 0,032 |
|                         | Intervencijska | 182 | 1,0 | 173,9      |        |       |       |
| Otpust                  | Kontrolna      | 171 | 2,0 | 183,8      | -1,244 | 0,213 | 0,066 |
|                         | Intervencijska | 182 | 2,0 | 170,6      |        |       |       |
| 6 mjeseci nakon otpusta | Kontrolna      | 109 | 2,0 | 124,6      | -1,297 | 0,195 | 0,084 |
|                         | Intervencijska | 127 | 2,0 | 113,3      |        |       |       |

\*C – Medijan; p – statistička značajnost; r – veličina efekta; Z – rezultat Mann Whitney

#### 4.3.5.2 Kontrolna skupina

U tablici 49 prikazana je analiza razlika pojedinih točaka unutar kontrolne skupine. Za analizu razlika unutar kontrolne skupine po vremenskim točkama korišten je Wilcoxonov test.

**Tablica 49. Analiza razlika u broju PNL-ova pojedinih točaka unutar kontrolne skupine**

| Analiza             |          | N   | Z      | p            |
|---------------------|----------|-----|--------|--------------|
| Otpust              | < Prijem | 34  | -4,311 | <b>0,000</b> |
| Otpust              | > Prijem | 78  |        |              |
| Otpust              | = Prijem | 59  |        |              |
| Ukupno              |          | 171 |        |              |
| 6 mj. nakon otpusta | < Prijem | 20  | -4,083 | <b>0,000</b> |
| 6 mj. nakon otpusta | > Prijem | 55  |        |              |
| 6 mj. nakon otpusta | = Prijem | 34  |        |              |
| Ukupno              |          | 109 |        |              |
| 6 mj. nakon otpusta | > Otpust | 34  | -0,015 | 0,988        |
| 6 mj. nakon otpusta | < Otpust | 37  |        |              |
| 6 mj. nakon otpusta | = Otpust | 38  |        |              |
| Ukupno              |          | 109 |        |              |

\*p - statistička značajnost; Z – rezultat Mann Whitney testa

Rezultati pokazuju da je broj PNL-ova u kontrolnoj skupini utvrđenih na otpustu i 6 mjeseci nakon otpusta statistički značajno veći u odnosu na broj PNL-ova utvrđenih na prijemu. Između vremenskih točaka na otpustu i 6 mjeseci nakon otpusta nema statistički značajne razlike.



#### 4.3.5.3 Intervencijska skupina

U tablici 50 prikazana je analiza razlika pojedinih točaka unutar intervencijske skupine. Za analizu razlika unutar intervencijske skupine po vremenskim točkama korišten je Wilcoxonov test.

**Tablica 50. Analiza razlika u broju PNL-ova pojedinih točaka unutar intervencijske skupine**

| Analiza             |          | N   | Z      | p            |
|---------------------|----------|-----|--------|--------------|
| Otpust              | < Prijem | 48  | -3,150 | <b>0,002</b> |
| Otpust              | > Prijem | 81  |        |              |
| Otpust              | = Prijem | 53  |        |              |
| Ukupno              |          | 182 |        |              |
| 6 mj. nakon otpusta | < Prijem | 34  | -1,626 | 0,104        |
| 6 mj. nakon otpusta | > Prijem | 50  |        |              |
| 6 mj. nakon otpusta | = Prijem | 43  |        |              |
| Ukupno              |          | 127 |        |              |
| 6 mj. nakon otpusta | > Otpust | 33  | -0,249 | 0,803        |
| 6 mj. nakon otpusta | < Otpust | 35  |        |              |
| 6 mj. nakon otpusta | = Otpust | 59  |        |              |
| Ukupno              |          | 127 |        |              |

\*p - statistička značajnost; Z – rezultat Mann Whitney testa

Rezultati pokazuju da je broj PNL-ova u kontrolnoj skupini utvrđenih na otpustu statistički značajno veći u odnosu na utvrđeni broj PNL-ova na prijemu. U ostalim usporedbama nije dobivena statistički značajna razlika.

#### 4.3.5.4 Najčešće propisani PNL-ovi

U tablici 51 navedeni su najčešće propisani PNL-ovi u intervencijskoj i kontrolnoj skupini. Najčešće propisani PNL i u jednoj i drugoj skupini bio je pantoprazol.

**Tablica 51. Najčešće propisani PNL-ovi na otpustu**

| Lijek         | Ukupan broj ispitanika | Intervencijska skupina | Kontrolna skupina |
|---------------|------------------------|------------------------|-------------------|
| pantoprazol   | 183                    | 92                     | 91                |
| tramadol      | 71                     | 30                     | 41                |
| diazepam      | 60                     | 34                     | 26                |
| moksonidin    | 48                     | 21                     | 27                |
| metoklopramid | 39                     | 17                     | 22                |
| esomeprazol   | 37                     | 20                     | 17                |
| trimetazidin  | 35                     | 16                     | 19                |
| trospij       | 35                     | 14                     | 21                |
| vildagliptin  | 27                     | 18                     | 9                 |
| urapidil      | 26                     | 12                     | 14                |

**4.3.6 Duljina trajanja pacijentovog boravka u bolnici**

U tablici 52 prikazani su deskriptivni pokazatelji za varijablu duljina trajanja boravka u bolnici.

**Tablica 52. Deskriptivni pokazatelji za varijablu duljina trajanja pacijentovog boravka u bolnici**

| Varijabla                  | Skupina        | N   | Min  | Max   | M    | SD    | C    | Q1   | Q3    | Skew | Kurt  | SW   | SW p  |
|----------------------------|----------------|-----|------|-------|------|-------|------|------|-------|------|-------|------|-------|
| Trajanje boravka u bolnici | Intervencijska | 182 | 2,00 | 49,00 | 9,52 | 5,176 | 8,00 | 7,00 | 11,00 | 3,21 | 18,83 | 0,76 | 0,000 |
|                            | Kontrolna      | 171 | 1,00 | 57,00 | 9,94 | 7,238 | 8,00 | 7,00 | 11,00 | 3,74 | 19,05 | 0,66 | 0,000 |

\*Min, max – minimalni i maksimalni ostvareni rezultat; M – aritmetička sredina; SD – standardna devijacija; C – Medijan; Q1,Q3 – rezultat na prvom i trećem kvartilu; Skew – zakrivljenost (Skewness); Kurt – spljoštenost (Kurtosis); SW, SW p – rezultat i značajnost Shapiro Wilkovog testa normalnosti distribucije

U tablici 53 prikazana je duljina trajanja pacijentovog boravka u bolnici u intervencijskoj i kontrolnoj skupini. Za testiranje razlika korišten je Mann Whitney test.

**Tablica 53. Duljina trajanja pacijentovog boravka u bolnici u intervencijskoj i kontrolnoj skupini**

| Varijabla                  | Skupina        | N   | C   | Prosje. rang | Z      | p     | r     |
|----------------------------|----------------|-----|-----|--------------|--------|-------|-------|
| Trajanje boravka u bolnici | Intervencijska | 182 | 8,0 | 176,8        | -0,031 | 0,975 | 0,002 |
|                            | Kontrolna      | 171 | 8,0 | 177,2        |        |       |       |

\*C – Medijan; p – statistička značajnost; r – veličina efekta; Z – rezultat Mann Whitney

Rezultati pokazuju da nije bilo statistički značajne razlike između intervencijske i kontrolne skupine u trajanju duljine pacijentovog boravka u bolnici.

#### **4.3.7 Broj pacijenata koje bi bilo potrebno uključiti u integrirani model usklađivanja farmakoterapije da bi se spriječila jedna ponovna hospitalizacija**

U istraživanju je određen broj pacijenata koje bi bilo potrebno uključiti u integrirani model usklađivanja farmakoterapije da bi se spriječila jedna ponovna hospitalizacija prema slijedećoj formuli:  $NNT = 1/ARR$

ARR je apsolutna razlika u stopama ishoda ponovnih hospitalizacija između intervencijske skupine (CER) i kontrolne skupine (EER).

$$ARR = CER - EER = 0,501 - 0,418 = 0,083$$

$$NNT = 1/ARR = 1/0,083 = 12,05$$

Potrebno je provesti integrirani model usklađivanja farmakoterapije kod 12 pacijenata da bi se spriječila jedna ponovna hospitalizacija

## **5. RASPRAVA**

## 5.1 Osnovna obilježja ispitanika

Najčešća osnovna dijagnoza u pacijenata uključenih u istraživanje zbog koje su zaprimljeni u bolnicu bila je akutni infarkt miokarda. Prema Hrvatskom zdravstvenom-statističkom ljetopisu za 2017. godinu kojeg objavljuje Hrvatski zavod za javno zdravstvo (HZJZ) vodeća skupina bolesti kao uzrok hospitalizacija osoba starije dobi u Hrvatskoj su bolesti cirkulacijskog sustava (68,07/1 000) (162). U našem istraživanju, u deset najčešćih osnovnih dijagnoza, uz akutni infarkt miokarda na 1. mjestu, svrstane su još četiri kardiovaskularne bolesti (insuficijencija srca, angina pektoris, plućna embolija, arterijska hipertenzija). Ako uzmemo u obzir da su u ovo istraživanje uključeni samo internistički odjeli Kliničke bolnice Dubrava, ovi rezultati su u skladu i s rang ljestvicom vodećih dijagnoza prema registru Zavoda za javno zdravstvo iz 2017. godine. Na 4., 5. i 6. mjestu navedenog registra nalaze se dijagnoze akutni infarkt miokarda, insuficijencija srca i angina pektoris (162).

Najčešći komorbiditet bila je arterijska hipertenzija zabilježena u 50,4% pacijenata. Arterijska hipertenzija vodeći je uzrok pobola i smrti u svijetu. Prema SZO čak 1,13 milijuna ljudi boluje od hipertenzije (163). U europskim zemljama zabilježena je visoka prevalencija hipertenzije (Italija 37,7%, Španjolska 44,6%, Engleska 37%, Njemačka 55,3%, Švedska 38,4%, Finska 48,7%, Poljska 44,5%, Češka 39,1%) (164). Prema rezultatima dobivenih provedbom znanstvenoistraživačkoga projekta Epidemiologija hipertenzije u Hrvatskoj EH-UH 1, prevalencija hipertenzije je iznosila 37,5% (165). Vrlo visoka prevalencija i loša kontrola hipertenzije razlozi su zbog kojih je povišeni arterijski tlak prvi čimbenik rizika za kardiovaskularne bolesti. U našem istraživanju, kardiovaskularne bolesti bile su zastupljene s visokim udjelom (kronična ishemična bolest srca, fibrilacija atrijska, hiperlipidemija, insuficijencija srca). Kardiovaskularne bolesti najčešći su uzrok smrti u Hrvatskoj s 25 694 umrlih, odnosno udjelom od 47,4% u ukupnoj smrtnosti (52,9 % umrlih žena i 41,7 % umrlih muškaraca). Vodeća dijagnostička podskupina je ishemijska bolest srca s udjelom od 21,2 % (11 509) u ukupnom mortalitetu (166). Prema podacima iz registra Zavoda za javno zdravstvo iz 2017. godine, najviše osoba u dobnoj skupini 65 i više godina umire od bolesti cirkulacijskog sustava, stopa 25,86/1 000 (25,67/1 000 u 2016.g.) (162).

Na drugom mjestu među komorbiditetima nalazi se šećerna bolest. Prema podacima CroDiab Registra osoba sa šećernom bolešću, u Hrvatskoj je u 2018. bilo 303 992 osobe sa šećernom bolešću, a broj oboljelih povećava se iz godine u godinu. Ranija istraživanja pokazuju da u

Hrvatskoj tek 60% oboljelih osoba ima postavljenu dijagnozu tako da se procjenjuje da je ukupan broj oboljelih blizu 500 000. Šećerna bolest je 4. vodeći uzrok smrti sa udjelom od 4,4% u 2017. godini (167).

Kod pacijenata starije životne dobe, često je prisutna politerapija (168). U istraživanju koje je obuhvatilo 17 europskih zemalja i Izrael, prevalencija politerapije u starijih osoba od 65 se kretala između 26,3% i 39,9% (169). U našem istraživanju nije bilo statistički značajne razlike između intervencijske i kontrolne skupine u broju propisanih lijekova po ispitaniku (Tablica 2). Medijan broja lijekova u intervencijskoj i kontrolnoj skupini bio je 9, dok je najmanji broj propisanih lijekova bio 2, a najveći 21. Za razliku od našeg istraživanja, u istraživanju provedenom u našoj bolnici 2013. godine, srednja vrijednost broja propisanih lijekova po pacijentu je iznosila 6 (38). Ova razlika se može objasniti većim brojem komorbiditeta te primjenom najnovijih smjernica za svaki pojedinačni komorbiditet. Smjernice često preporučuju upotrebu više lijekova za bolju kontrolu bolesti. U švedskoj studiji prevalencija politerapije u starijih osoba od 65 godina je iznosila 44%, dok je prevalencija prekomjerne politerapije zabilježena u 11,7% pacijenata (13). U našem istraživanju, politerapija (5-9 lijekova) je propisana za približno 50% pacijenata dok je prekomjerna politerapija ( $\geq 10$  lijekova) propisana za više od 40% bolesnika na otpustu. Bolnički pacijenti s internističkih odjela uključeni u naše istraživanje predstavljaju kompleksnu skupinu bolesnika s velikim brojem komorbiditeta i posljedično kompliciranim režimima farmakoterapije.

U našem istraživanju najčešće zastupljena ATK skupina lijekova je bila skupina C (Lijekovi koji djeluju na kardiovaskularni sustav), zatim skupina A (Lijekovi s učinkom na probavni sustav i mijenu tvari), skupina N (Lijekovi koji djeluju na živčani sustav) i skupina B (Lijekovi koji djeluju na krv i krvotvorne organe). Ovi podaci su u skladu s Izvješćem o potrošnji lijekova u Republici Hrvatskoj u 2019. godini koje je objavila Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) (6). Terapijske skupine lijekova prema ATK klasifikaciji koje su imale najveću potrošnju u Hrvatskoj u 2019. godini su bile, redom, skupina C09 – Lijekovi koji djeluju na reninsko-angiotenzinski sustav, skupina N05 – Psiholeptici, skupina C10 – Hipolipemici te skupina A10 – Antidijabetici. Najčešće propisivana terapijska skupina prije prijema u bolnicu su bili ACE inhibitori što se može objasniti činjenicom da je većina ispitanika imala dijagnozu arterijske hipertenzije ili zatajenja srca. Međutim, na otpustu najčešće propisivana skupina lijekova bili su IPP-ovi. Također, najpropisivaniji lijek na otpustu je bio pantoprazol (n=189). Zbog visoke zastupljenosti kardiovaskularnih bolesti kod pacijenata uključenih u naše istraživanje, često puta je bila indicirana gastroprotekcija uz IPP zbog

primjene acetilsalicilne kiseline. Na drugom mjestu među propisanim lijekovima bili su selektivni beta-blokatori. Njihova je primjena u skladu s prisustvom drugih bolesti kao što su koronarna bolest, fibrilacija atriya ili zatajivanje srca. Na trećem i četvrtom mjestu su bile skupine derivati dihidropiridina i statini, što je u skladu s visokim udjelom kardiovaskularnih dijagnoza.

U našem istraživanju nastojali smo utvrditi incidenciju primjene bezreceptnih lijekova. Prema istraživanju Qatoa i suradnika u SAD-u bezreceptne lijekove i dodatke prehrani uzima 42% i 49% stanovništva (170). U našem istraživanju, uzimanjem medikacijske povijesti utvrđeno je 27,2% i 23,5% ispitanika koji koriste bezreceptne lijekove (OTC) i dodatke prehrani (Tablica 5). Najčešće korišteni bezreceptni lijekovi bili su paracetamol i ibuprofen, što je u skladu s podacima drugih istraživanja (171,172). Veliki udio neželjenih štetnih događaja (15,4%) se odnosi na primjenu nesteroidnih protuupalnih lijekova (engl. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs), dok nenamjerna upotreba paracetamola u previsokoj dozi dovodi do čak 50% svih akutnih zatajenja jetre (12,173). Prema tome, potrebno je podići svjesnost pacijenata o mogućim neželjenim štetnim događajima bezreceptnih lijekova, pogotovo kada se propisuju zajedno s drugim receptnim lijekovima za liječenje boli i kada je rizik od dupliciranja terapije i interakcija lijekova vrlo visok (174,175).

## **5.2 Učestalost, vrsta i klinički značaj nenamjernih odstupanja nakon otpusta u primarnoj zdravstvenoj zaštiti**

### **5.2.1 Učestalost nenamjernih odstupanja**

Primjena integriranog modela usklađivanja farmakoterapije kojeg je vodio klinički bolnički farmaceut smanjila je broj ispitanika s jednim ili više nenamjernih odstupanja (14,8% vs. 34,5%) ( $p < 0,001$ ). Prema tome, ovaj model se pokazao učinkovitim u smanjenju broja nenamjernih odstupanja za 55%, a samim time unaprijedio sigurnost pacijenta. I druga istraživanja su pokazala pozitivan učinak programa usklađivanja farmakoterapije na broj nenamjernih odstupanja. Studija koju su proveli Hockly i suradnici pokazala je da je intervencija smanjila nenamjerna odstupanja nakon otpusta (27% vs. 36%) (176). Razlika u utjecaju intervencije u odnosu na naše rezultate može se djelomično objasniti činjenicom da je

njihova intervencija uključivala samo slanje otpusnog pisma liječnicima obiteljske medicine ili javnom ljekarniku. Zatim, u istraživanju Bergkvista i suradnika, intervencije kliničkog farmaceuta su smanjile broj nenamjernih odstupanja za 45% (26,9% vs. 36,5%) ( $p=0,012$ ) (177). U ovoj studiji bolnički farmaceut je provodio usklađivanje terapije na prijemu, farmakoterapijski pregled tijekom boravka u bolnici, formiranje plana skrbi o izmjenama u farmakoterapiji, edukaciju pacijenta te evaluaciju otpusnog pisma u suradnji s odjelnim liječnikom. Ovaj model nije uključivao LOM-ove i javne ljekarnike. U istraživanju Farleya i suradnika cilj je bio utvrditi učinak uključivanja kliničkog farmaceuta kao vanjskog suradnika bolnice na broj odstupanja u farmakoterapiji (112). Uspoređivana su odstupanja između otpusnog pisma iz bolnice, liste lijekova propisane kod LOM-a i liste izdanih lijekova u javnoj ljekarni. Rezultati ove studije pokazali su pozitivan učinak na smanjenje odstupanja u terapiji propisanoj od LOM-a, ali ne i u izdanoj farmakoterapiji u javnoj ljekarni. Na osnovu navedenih rezultata, autori daju preporuku za uključivanje javnog ljekarnika u model transfera skrbi. Kao moguće ograničenje navedene studije treba istaknuti i neintegriranu ulogu kliničkog farmaceuta u bolnički sustav. Nadalje iz navedenog istraživanja proizlazi važnost uključivanje upravo bolničkog kliničkog farmaceuta u model transfera skrbi.

Glavna prednost našeg istraživanja je upravo činjenica da je model transfera skrbi vodio bolnički klinički farmaceut, koji je dovoljno integriran u sustav bolnice te koji je ostvario suradnju i s izvanbolničkim pružateljima zdravstvene skrbi (liječnici obiteljske medicine, javni ljekarnici). Prije početka istraživanja održan je veliki broj stručnih sastanka u svrhu razvijanja i optimiziranja modela. U raspravu su bili uključeni predstavnici svih zdravstvenih djelatnika uključenih u istraživanje te je ostvarena suradnja i dogovoren način komunikacije i izmjene informacija. Ovaj pristup treba nastojati implementirati u ustaljenu praksu zdravstvenog sustava. Iz rezultata istraživanja proizlazi i važnost dizajna platforme koja bi omogućila informatičko povezivanje i izmjenu informacija između svih razina zdravstvene skrbi. Međutim, važno je istaknuti da klinički bolnički farmaceut treba predstavljati sponu između primarne i viših razina zdravstvene zaštite.

Bitno je spomenuti da je broj nenamjernih odstupanja utvrđenih kod prijema u bolnicu bio veći u odnosu na utvrđeni broj odstupanja nakon otpusta (45,6% vs. 14,8%) što se može objasniti ulogom i aktivnošću kliničkog bolničkog farmaceuta u koordiniranju transfera skrbi. Edukacija pacijenta na otpustu i upućivanje BPMDP prema LOM-u pridonijeli su smanjenju broja nenamjenih odstupanja nakon otpusta u odnosu na prijem.



### **5.2.2 Kategorizacija nenamjernih odstupanja**

U tablici 2 prikazane su vrste nenamjernih odstupanja u intervencijskoj i kontrolnoj skupini. Broj pacijenata s barem jednim nenamjernim odstupanjem koje se odnosilo na pogreške u dozi, izostavljanje lijeka i dodavanje lijekove bio je značajno niži u intervencijskoj skupini ( $p=0,003$ ,  $p=0,040$ ,  $p=0,024$ ). Najčešća vrsta nenamjernih odstupanja bila je pogreška u dozi lijeka (45,3%), zatim izostavljanje lijeka (30,2%) i dodavanje lijeka (15,1%). Ovi rezultati su u skladu s ostalim istraživanjima (178).

### **5.2.3 Klinički značaj nenamjernih odstupanja**

Intervencija je smanjila broj pacijenata s nenamjernim odstupanjima povezanim s potencijalno umjerenom štetom za 58,6% ( $p<0,001$ ) i one s potencijalno ozbiljnom štetom za 68,6% ( $p=0,039$ ). Čak 90,6% svih nenamjerna odstupanja u kontrolnoj skupini imaju vjerojatnost izazivanja umjerenog ili ozbiljnog kliničkog pogoršanja, što je gornja granica za klinički značajna odstupanja (28%-91%) u preglednom radu Mekonnen-a i suradnika (85). Većina bolesnika u kontrolnoj skupini (84,7%) imala su nenamjerna odstupanja koja mogu izazvati umjereno kliničko pogoršanje (klasa 2). Studija provedena u Irskoj također je pokazala visoku stopu (86%) pacijenata s nenamjernim odstupanjima povezanim s potencijalnom umjerenom štetom (178).

### **5.2.4 Lijekovi uključeni u nenamjerna odstupanja**

Prema ATK klasifikaciji, najčešća skupina lijekova uključena u nenamjerna odstupanja bila je skupina C (kardiovaskularni lijekovi). Polovica svih nenamjernih odstupanja odnosi se na pet terapijskih skupina lijekova: diuretici (12,6%), lijekovi koji djeluju na reninsko-angiotenzinski sustav (10,7%), antidijabetici (10,7%), lijekovi za poremećaje kiselosti (8,8%) i kalij (7,5%) (tablica 4).

Prethodne studije također su identificirale lijekove koji djeluju na kardiovaskularni sustav kao najčešću skupinu lijekova koji mogu dovesti do neželjenih štetnih događaja. Jedna od najčešćih prijavljenih podskupina lijekova bili su antihipertenzivi (83,179). U skladu s tim su i rezultati našeg istraživanja, većina lijekovi uključenih u nenamjerna odstupanja bili su lijekovi s antihipertenzivom učinkom. Visoka prevalencija hipertenzije (1,13 milijardi ljudi širom svijeta

prema WHO) i činjenica da smjernice često zahtijevaju primjenu 2 ili više antihipertenzivna lijeka za postizanje ciljnog krvnog tlaka čine upravljanje terapijom za hipertenziju izazovnim zadatkom (163,180). Optimizacija farmakoterapije za liječenje povišenog krvnog tlaka u bolnici zahtijeva kliničku stručnost i prosudbu, te znatna financijska i druga sredstava (181). Stoga je važno pridržavati se farmakoterapijskih promjena koje su napravljene u bolnici jer nenamjerna odstupanja nakon otpusta mogu izazvati nove probleme povezane s kroničnim bolestima i uzrokovati ponovne hospitalizacije (182).

Furosemid je bio najčešće zastupljeni lijek u nenamjernim odstupanjima. Doze furosemida obično nisu bile u skladu s preporučenim dozama u bolnici. Određeni lijekovi su klasificirani u različite kategorije prema potencijalu za izazivanje kliničkog pogoršanja, ovisno o indikaciji, dozi i stadiju oštećenja bubrežne funkcije. Na primjer, atorvastatin u visokim dozama svrstan je u klasu 3 kada je indikacija za njegovo propisivanje bila sekundarna kardiovaskularna prevencija, a u nižim dozama u klasu 2 kada je indikacija bila primarna prevencija. Antidiabetici su također bili prisutni u različitim klasama. Inzulin ima veći rizik od izazivanja hipoglikemije od oralnih antidiabetika. Direktni oralni antikoagulansi (DOAC) mogu se naći u različitim klasama, ovisno o dozi i bubrežnoj funkciji. Primjena DOAC-a zahtijeva redovito praćenje bubrežne funkcije i prilagođavanje doze prema stupnju bubrežnog oštećenja (183). Primjeri nenamjernih odstupanja predstavljeni su u tablici 5.

U istraživanju u kojem su analizirana nenamjerna odstupanja koja su se odnosila na bezreceptne lijekove, utvrđeno je da je 100% bezreceptnih lijekova bilo izostavljeno (184).

### **5.3 Ponovne hospitalizacije**

Nenamjerna odstupanja povećavaju korištenje resursa zdravstvene zaštite, uključujući ponovne hospitalizacije (185). Broj ponovnih hospitalizacija je jedan od najboljih indikatora kvalitete zdravstvene zaštite svake ustanove. Kod primjene modela bitno je pratiti ovaj pokazatelj kvalitete. Iako su direktno teško usporedivi, određeni modeli ukazuju na mogućnost značajnog utjecaja na smanjenje broja ponovnih hospitalizacija (86,110,111,118). Naš model koji je uključivao sve zdravstvene djelatnike uključene u proces farmakoterapije, s posebnim naglaskom na uključivanje javnog ljekarnika, je pridonio manjem broju ponovnih hospitalizacija u intervencijskoj skupini u odnosu na kontrolnu (125 vs. 168). Nakon

provedenog statističkog ujednačavanja skupina, dobivena je statistički značajna razlika između intervencijske i kontrolne skupine ( $p=0,005$ ). Dobiveno smanjenje stope ponovnih hospitalizacija automatski se reflektira na smanjenje troškova zdravstvene zaštite. Uštede za zdravstveni sustav trebaju biti poticaj za implementaciju i provođenje ovakvog modela. Istraživanje provedeno u Švedskoj 2008. godine pokazalo je uštedu troškova (stvarni troškovi bolničke skrbi umanjeni za procijenjene troškove intervencije kliničkog farmaceuta) u iznosu od 230 USD po pacijentu primjenom modela usklađivanja farmakoterapije. Kada se rezultati ekstrapoliraju na 12-mjesečni period ukupna ušteda je iznosila 1 060 000 USD (86). Istraživanje Kilcup i suradnika također je utvrdilo značajne ekonomske uštede primjenom usklađivanja farmakoterapije koju je provodio farmaceut (godišnja neto uštedu od približno 1 518 600 USD) kao rezultat sprječavanja ponovnih hospitalizacija (186). Istraživanje u Bostonu koje je ispitalo učinak programa otpusta u koju je bio uključen klinički farmaceut pokazalo je uštedu troškova za bolnicu u prosjeku 412 USD po otpustu (118). Daljnja razvijanja ovog modela planiraju uključiti i financijske analize koje bi ukazale na značajne financijske uštede za zdravstveni sustav.

Osim što bolnice mogu imati financijsku korist od smanjenja nepotrebnih rehospitalizacija, primjenom ovog modela podiže se i kvaliteta zdravstvene zaštite. Stoga ovaj model vidimo kao neophodan put razvoja transfera skrbi.

## 5.4 Adherencija

U našem istraživanju nije utvrđena statistički značajna razlika između intervencijske i kontrolne skupine niti u jednoj vremenskoj točki (nakon 3, 6 i 12 mjeseci po otpustu). Također, nije pronađena statistički značajna razlika unutar pojedine skupine s obzirom na točku mjerenja. Adherencija je važan pokazatelj ishoda liječenja (187). Zbog velikog broja komorbiditeta i kompleksnosti farmakoterapije, kod starijih osoba posebno je važno usmjeriti napore na unaprjeđenje adherencije. Javni ljekarnici liječnici obiteljske medicine i u ovom segmentu bi trebali imati veću ulogu. Osim što mogu utvrditi i pratiti stupanj adherencije, potrebno je da i svojim intervencijama potiču na veći stupanj adherencije. U provedenim istraživanjima, korištene su različite direktne i indirektne metode u određivanju i mjerenju adherencije. Moriskyeva skala se pokazala kao dobar pokazatelj u nizu publikacija (65,66). Važno je uključiti i direktnu metodu mjerenja adherencije u suradnji s liječnikom npr. uzimanje lijeka

pod nadzorom ili mjerenje koncentracije lijeka odnosno metabolita u krvi. Nakon što utvrde stupanj adherencije, javni ljekarnici bi trebali provesti edukaciju i savjetovanje pacijenta o značaju propisane farmakoterapije, ispravnoj primjeni lijekova i mogućem odgovornom samoliječenju, tj. o pravilnom korištenju bezreceptnih lijekova i dodataka prehrani. Također, potrebno je pacijenta educirati i o izmjenama, razlozima i značaju tih izmjena u farmakoterapiji. U preglednom radu o intervencijama javnih ljekarnika iz 2018.g., najučinkovitije intervencije za unaprjeđenje adherencije bile su one koje sadrže više komponenti, koje su ciljane i usmjerene na pacijenta (187). Za intervencije javnih ljekarnika važno je da uključe edukaciju, pojednostavljenje terapijskih protokola, komunikaciju s pacijentom i njihovih zdravstvenih djelatnika, praćenje i monitoriranje (188). Vrijeme intervencije također može igrati važnu ulogu jer stupanj adherencije opada nekoliko mjeseci nakon početka primjene farmakoterapije (187). Thoopputra i suradnici podijelili su intervencije u a) intervencije usmjerene na pacijenta i b) stručne intervencije (189). Stručne intervencije su uključivale farmakoterapijski pregled i stručno mišljenje. Utvrđeno je kako je više od pola intervencija bilo usmjereno na pacijenta (edukacija, savjetovanje, monitoriranje i evaluacija rizika). Najvažniji faktor za adherenciju pacijenta je pacijentova vlastita motivacija (76). Upravo na ovaj segment treba utjecati stručnim informacijama gdje najbolje do izražaja može doći aktivna uloga javnog ljekarnika. Bitan aspekt adherencije je da pacijent razumije važnost uzimanja i ispravnost primjene određenoga lijeka. U istraživanju Naira iz 2000. godine, pokazano je da je na stupanj adherencije u značajnoj mjeri utjecalo nezadovoljstvo pacijenta u pogledu kvalitete informiranja o sigurnosti farmakoterapije (190). Istraživanje provedeno 2015. godine u Sloveniji o doprinosu javnih ljekarnika u edukaciji pacijenta, pokazuje da pacijenti nisu bili dovoljno informirani od strane javnog ljekarnika prvenstveno u segmentima o neželjenim štetnim događajima lijekova, razumijevanju i prepoznavanju učinkovitosti lijeka (72). Određene zemlje poput Velike Britanije su prepoznale važnost adherencije i uloge javnog ljekarnika za unaprjeđenje adherencije te su financijski to potaknule i uočile napredak u ishodima liječenja i sigurnosti pacijenta (75).

Budući da je adherencija važan doprinos poboljšanju zdravlja pacijenta, zdravstveni sustavi se moraju razvijati na način kojim se naglašava važnost adherencije. Promjene u zdravstvenom sustavu su potrebne kako bi se osiguralo dovoljno vremena za raspravu o aspektima adherencije (191). Primjena elektroničkih medicinskih kartona i elektroničkog propisivanja može pomoći u lakšem identificiranju pacijenata povišenog rizika od neadherencije. U velikom američkom istraživanju, pokazano je kako kašnjenje s ispunjavanjem početnog recepta za statine duže od

30 dana neovisno predviđa nepridržavanje prema farmakoterapiji (192). Upotreba elektroničkih zapisa omogućila bi implementaciju sustava koji bi mogao prepoznati odgođeno podizanje lijekova prema početnom receptu, omogućavajući tako zdravstvenim djelatnicima da interveniraju i spriječe neadherenciju. Istraživanja u Hrvatskoj pokazuju visoki stupanj neadherencije kod izvanbolničkih pacijenata. Prema istraživanju iz 2011. godine koje je koristilo upitnike, stupanj neadherencije je zabilježen kod 58,3% pacijenata, dok je prema istraživanju iz 2012. godine koje je koristilo informatički program, zabilježen stupanj neadherencije u 64% pacijenata (193,194). Posljednje istraživanje pokazuje da javni ljekarnik ima dobar uvid u neadherenciju pacijenata te da mora pristupiti rješavanju ovog problema.

Važan faktor povezan sa zdravstvenim sustavom koji može unaprijediti adherenciju je usklađivanje farmakoterapije (35). U 66% slučajeva liječnici obiteljske medicine ne primaju otpusno pismo prije sljedećeg kontakta s pacijentom (195). Iz ovog razloga potrebno je staviti veći naglasak na usklađivanje terapije ukoliko se želi unaprijediti sigurnost pacijenta i primjene lijekova. Važna komponenta usklađivanja terapije je kreiranje uniformiranog obrasca u kojem će se voditi evidencija o ažuriranosti terapije i koji treba biti obavezan dio pacijentove medicinske dokumentacije. U kontekstu važnosti sve veće informatizacije zdravstvenog sustava potrebno je razmotriti formu ovog dokumenta i u elektronskom obliku. U našem istraživanju je postojao određeni oblik ovog dokumenta kojeg je kreirao bolnički klinički farmaceut. Važno je da uvid u navedeni obrazac imaju svi zdravstveni djelatnici koji su uključeni u farmakoterapiju. Obrazac bi trebao sadržavati evidenciju o svim receptnim i bezreceptnim lijekovima te dodatcima prehrani.

Primjer važnosti adherencije u postizanju terapijskog uspjeha vrlo je ilustrativan u liječenju hipertenzije. Unatoč postojanju visoko učinkovitih antihipertenzivnih lijekova, neke studije pokazuju da samo 30% bolesnika u SAD-u postiže odgovarajuću kontrolu krvnog tlaka (62). Istraživanje provedeno u Hrvatskoj, koje je obuhvatilo pacijente grada Zagreba, pokazalo je da je taj postotak ispod 40% što ukazuje na znatan prostor za unaprjeđenje (193).

Prepreke u provedbi intervencija od strane javnih ljekarnika su nedostatak vremena, edukacije, resursa, međuprofesionalnih odnosa i suradnje te nedostatak svijesti javnosti o dostupnim uslugama (196). Također sami farmaceuti predstavljaju barijeru za provedbu uspješne intervencije. Najčešće se radi o nedostatku motivacije i asertivnosti farmaceuta u provođenju intervencije. Više je potencijalnih rješenja od edukacije ljekarnika preko izmjene pravilnika do financijskih poticaja za pruženu uslugu (197). Važno je da sustav prepozna problem adherencije

i njezinog učinka na negativne ishode farmakoterapije, da prepozna mogućnost i važnost uloge farmaceuta u povećanju adherencije.

## **5.5 Stupanj pacijentovog razumijevanja o terapiji koju koristi**

Rezultati pokazuju da je u intervencijskoj skupini stupanj razumijevanja bio veći nego u kontrolnoj skupini u drugoj točki mjerenja (6 mjeseci po otpustu) ( $p=0,043$ ). Dok je u kontrolnoj skupini prisutan trend kontinuiranog pada razumijevanja kroz vrijeme, u intervencijskoj skupini, u drugoj točki mjerenja (6 mjeseci nakon otpusta) stupanj razumijevanja statistički neznačajno raste u odnosu na prvu točku mjerenja dok u trećoj točki (12 mjeseci nakon otpusta) mjerenja pada ( $p=0,007$ ).

Ovi rezultati se mogu djelomično objasniti time da je aktivnost liječnika obiteljske medicine i ljekarnika te praćenje pacijenata bilo veće u prvih pola godine dok kasnije opada. Također, može se objasniti i time da je zainteresiranost i aktivna uključenost samog pacijenta bila veća unutar prvih pola godine, dok kasnije opada. Pacijenti u prvim mjesecima nakon otpusta iz bolnice traže savjetovanje, više su zainteresirani i više pitaju o svojoj novoj farmakoterapiji, što motivira i javne ljekarnike da pružaju uslugu savjetovanja i edukacije pacijenta. Međutim, kako vrijeme prolazi od uvođenja nove ili izmjena u farmakoterapiji, pacijenti sve manje pitaju o primjeni svojih lijekova jer smatraju kako su dovoljno upoznati na temelju prethodnih savjetovanja. Kronična farmakoterapija se najčešće konstantno mijenja u svrhu optimizacije i nadogradnje terapije. Česte su manje modifikacije terapije kao što su prilagodbe doze lijekova koje također zahtijevaju savjetovanje pacijenta. Kronična terapija se kasnije može i komplicirati (uvođenje novih lijekova npr. bezreceptnih, antibiotika za kraću primjenu, preskakanje primjene lijekova jer pacijent smatra da mu nisu potrebni, određene nuspojave koje utječu na adherenciju). Iako bi pacijent trebao biti svjestan da se promjene u terapiji događaju neprestano, on u ovim situacijama rjeđe kontaktira ljekarnika i postavlja upite. Sukladno tome, opada i interes ljekarnika. Osim toga, pacijentima je često nemoguće usvojiti sve informacije o terapiji tijekom prvog savjetovanja te su potrebna kontinuirana savjetovanja (72). Također, kognitivna oštećenja česta su u starijih osoba i utječu na njihovo razumijevanje posebno složenih režima farmakoterapije. Nužno je provoditi savjetovanje i edukaciju prilikom svakog susreta s pacijentom posebno s pacijentima koji uzimaju kroničnu terapiju (ponovljivi recept). Ljekarnici trebaju biti aktivni u svakoj fazi liječenja i ne bi trebali čekati upite pacijenata. Istraživanje

provedeno u Sloveniji pokazalo je kako su ljekarnici savjetovali u značajno većoj mjeri pacijente kojima su prvi puta propisani lijekovi nego one pacijente koji su imali ponovljive recepte za podizanje kronične terapije. Takvi pacijenti pokazali su i manji stupanj razumijevanja farmakoterapije koju koriste (72). Budući da pacijenti koji imaju ponovljive recepte rjeđe posjećuju LOM-a (prosječno jednom godišnje), jedini zdravstveni djelatnik kojeg redovito posjećuju je javni ljekarnik (jednom mjesečno). Zaključno, velika odgovornost je na javnom ljekarniku da pravovremeno educira i savjetuje o farmakoterapiji.

Drugi problem koji doprinosi nižem stupnju razumijevanja farmakoterapije pacijenta je podizanje lijekova u više javnih ljekarnika. Kako bi se moglo adekvatno pratiti pacijenta i svu njegovu farmakoterapiju, treba nastojati da pacijent podiže lijekove uvijek u istoj ljekarni. Prema britanskom Ministarstvu zdravstva, 60% bolesnika redovito posjećuje istu ljekarnu (198). S obzirom da pacijenti posjećuju javnog ljekarnika češće od LOM-a (13 vs 7 u razdoblju od jedne godine) treba nastojati povećati navedeni postotak kako bi se povećala sigurnost pacijenta (199). U svrhu boljeg i potpunog praćenja pacijentove farmakoterapije, nameće se potreba za obiteljskim ljekarnikom. Na taj način ljekarnik ostvaruje uvid u potpunu medikacijsku povijest (uključujući i bezreceptne lijekove i dodatke prehrani) i farmakoterapijske promjene. Posebno je važan segment primjene bezreceptnih lijekova u koji javni ljekarnik ima najbolji uvid. Budući da ljekarnički programi prate samo receptne lijekove, nužno bi bilo implementirati registar bezreceptnih lijekova u postojeći program. Bezreceptni lijekovi mogu ulaziti u klinički značajne interakcije lijekova. Također, određeni receptni lijekovi dostupni su kao i bezreceptni lijekovi (npr. ibuprofen, desloratadin, pantoprazol) čime se povećava rizik od dupliciranja terapije i prekoračenja maksimalnih dnevnih doza. Važno je podignuti svijest kod pacijenata da su i bezreceptni lijekovi sastavni dio cjelokupne farmakoterapije, da nisu bezopasni te da mogu interferirati s terapijom propisanom na recept. Sukladno načelima ljekarničke skrbi i svojoj poziciji u zdravstvenom sustavu, iznimna je odgovornost javnog ljekarnika u pogledu ovog problema.

## **5.6 Potencijalno neprikladni lijekovi**

Broj PNL-ova utvrđenih na otpustu u intervencijskoj i kontrolnoj skupini bio je statistički značajno veći u odnosu na PNL-ove utvrđene na prijemu. Veliki broj PNL-ova uvedenih u bolnici može se objasniti uspostavljanjem novih kompleksnijih dijagnoza za vrijeme bolničkog

liječenja kao i potrebom zbrinjavanja akutnih uzroka hospitalizacija. U našem istraživanju, najčešći PNL na otpustu je bio pantoprazol, glavni predstavnik skupine IPP-ova. IPP-ovi se propisuju u indikacijama: refluksni ezofagitis, eradikacija *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), ulkus na želucu i dvanaesniku, Zollinger-Ellisonov sindrom i druga patološka hipersekretorna stanja (200). Primjenjuju se i kao gastroprotekcija kod primjene NSAID lijekova, antikogulantnih lijekova i kortikosteroida (201). Također, koriste se u profilaksi ulkusa kod primjene acetilsalicilne kiseline u niskim dozama u primarnoj i sekundarnoj prevenciji kardiovaskularnih bolesti (202). U posljednjem desetljeću svjedoci smo gotovo kontinuiranog rasta njihove upotrebe (203). Pregledom potrošnje lijekova u Hrvatskoj u razdoblju od 2013. – 2017. godine, vidljiv je stalan trend povećanja potrošnje lijekova iz skupine IPP pri čemu se potrošnja pantoprazola u navedenom razdoblju povećala za čak 65% (204). Uz povećanu potrošnju svjedočimo i prolongiranoj upotrebi IPP-ova, ponekad doživotnoj, što povećava vjerojatnost od nastanka neželjenih štetnih događaja (205). Potencijalno štetni učinci ove skupine lijekova povezani s produljenom primjenom dobivaju sve veću pozornost. Neke opisane posljedice dugoročne primjene IPP-ova su hipomagnezijemija, respiratorne infekcije, tubulointersticijalni nefritis, *Clostridium difficile* (*C. difficile*) kolitis, deficit vitamina B12 i željeza, polipi želuca, osteoporozna (206,207). Dodatno, starija dob povećava rizik od gastrointestinalnih neželjenih štetnih događaja (208). Prema EU(7)PIM kriterijima, produžena terapija visokim dozama IPP-ova povezana je s povećanim rizikom od infekcije *C. difficile* i prijelomom kuka (56).

Međutim, primjenu IPP-ova je ponekada teško izbjeći posebno u starijih osoba. U našem istraživanju zbog velikog broja kardiovaskularnih dijagnoza, često je bila potrebna primjena IPP-ova u svrhu profilakse ulkusa želuca zbog primjene acetilsalicilne kiseline. Nadalje, primjena različitih NSAID lijekova zahtijevala je primjenu IPP-a. Također, dob je važan čimbenik rizika za komplikacije peptičnog ulkusa (208). Propisivačka praksa često nailazi na problem u propisivanju IPP-ova budući da se smjernice često razilaze s preporukama o izbjegavanju PNL-ova. Prema EU(7)PIM kriterijima, kad je indikacija prikladna, IPP se ne smije koristiti duže od 8 tjedana i treba ga primijeniti u niskim dozama (56). Treba sagledati potrebu za duljinom primjene IPP-a, te nastojati njegovu primjenu svesti na najkraću i najnižu dozu. Zbog toga je potrebno pratiti terapiju IPP-om započetu u bolnici kada bi veću ulogu trebali preuzeti javni ljekarnici s ciljem izrade plana za pregled indikacije, smanjenje doze i ukidanje lijeka u budućnosti.

Sljedeći najčešći PNL je bio tramadol. Tramadol se koristi kao analgetik u liječenju srednje jake do jake boli (209). Prema EU(7)PIM kriterijima, primjenu tramadola u starijih bolesnika



treba revidirati i, ako je moguće, zamijeniti pristupačnijim lijekovima. U našem istraživanju, zabilježen je visoki udio dijagnoza bolesti krvožilnog sustava i neoplazma zbog čega je često puta bio uveden tramadol za liječenje boli.

Na trećem mjestu među PNL-ovima je bio diazepam. U kliničkoj praksi liječnici starijim pacijentima najčešće propisuju benzodiazepine za indikacije nesanice i anksioznosti. Benzodiazepini su često identificirani kao najčešće propisani PNL-ovi i u drugim studijama (40,56,210). Prema EU(7)PIM kriterijima, benzodiazepini i hipnotici su lijekovi koje treba izbjegavati u starijih osoba zbog rizika od pada i prijeloma kuka, kognitivnih oštećenja i depresije (56).

Moksonidin također je naveden među najčešće propisanim PNL-ovima u našem istraživanju. Ovi lijekovi su među najčešćima i u istraživanjima provedenim u Litvi i Švedskoj (46,57). Povlačenje moksonidina iz farmakoterapije zahtijeva poseban oprez zbog interakcije s beta blokatorima. Podaci o propisivanju moksonidina preporučuju ukidanje beta blokatora nekoliko dana prije povlačenja moksonidina kako bi se smanjio rizik od povratne hipertenzije. Također treba postupno ukidati agoniste alfa-2, smanjujući im dozu tijekom dva tjedna (211).

Na petom mjestu najčešćih PNL-ova nalazi se metoklopramid. Zbog svojih antidopaminergičkih i antikolinergičkih učinaka, metoklopramid može pogoršati regulaciju perifernog arterijskog krvotoka i izazvati povremenu klaudikaciju. Posebna razmatranja daju preporuku za kratkotrajnu uporabu i smanjenje doze (56). Regulatorna tijela izdala su ograničenja i preporuke u vezi s dugotrajnom primjenom lijeka zbog rizika od razvoja tardivne diskinezije (TD), posebno u starijih osoba. U starijih bolesnika puno je vjerojatnije da će razviti TD izazvan lijekovima (3,2 puta veći rizik) zbog progresije neurodegeneracije povezane s dobi (212). U našem istraživanju, zbog visokog udjela dijagnoza iz A skupine, metoklopramid je često puta bio propisan za simptomatsko liječenje mučnine i povraćanja. Prema Sažetku opisa svojstava lijeka metoklopramida, maksimalno preporučeno trajanje liječenja je 5 dana (213).

Broj PNL-ova u farmakoterapiji 6 mjeseci nakon otpusta je bio manji nego broj PNL-ova na otpustu, ali razlika nije bila statistički značajna. Potrebno je veće napore usmjeriti na intervencije liječnika obiteljske medicine i javnog ljekarnika u svrhu detekcije PNL-ova, praćenja duljine njihove primjene i njihovog ukidanja. Već kod prvog posjeta pacijenta javnoj ljekarni, ljekarnik treba moći detektirati PNL-ove. Prvenstveno se to odnosi na lijekove čiju je duljina primjene potrebno ograničiti, kao što su IPP-ovi, anksiolitici ili metoklopramid. Javni ljekarnik mora pratiti duljinu primjene PNL-a kako bi kod dolaska do kritične vremenske točke

primjene mogao kontaktirati LOM-a te dati preporuke za ukidanje i zamjenu određenog PNL-a. Potrebno je provesti i određena kvalitativna istraživanja koja bi utvrdila razloge produljenog propisivanja ove vrste lijekova od strane LOM-a tj. da li se radi o nastavljanju terapije uvedene u bolnicu koju se u kasnijim posjetima liječniku ne re-evaluira ili postoje opravdani razlozi zbog kojih se liječnici odlučuju na produljenu primjenu PNL-ova.

Javni ljekarnik bi trebao moći utvrditi PNL-ove u terapiji i sukladno tome djelovati prema liječniku. Međutim kriteriji za utvrđivanje PNL-ova konstantno se revidiraju. Zbog toga je važna kontinuirana edukacija javnog ljekarnika i u ovom segmentu ljekarničke skrbi kako bi mogli koristiti aktualne smjernice i na dokazima zasnovanu ljekarničku skrb. Od 2011. godine u Hrvatskoj je uveden poslijediplomski specijalistički studij Klinička farmacija. Ovaj studij pruža dodatna znanja i vještine farmaceutima kako bi mogli odgovoriti na potrebe suvremenog zdravstvenog sustava.

## **5.7 Ograničenja**

Naše istraživanje ima nekoliko ograničenja. Istraživanje je provedeno u jednoj hrvatskoj bolnici, a rezultati se možda neće moći generalizirati na druge ustanove. Potom, svi ispitanici su bili pacijenti s internističkih odjela. U planu su daljnja istraživanja koja će uključiti u analizu i pacijente s drugih odjela. Drugo, stvarne posljedice PNL-ova nisu analizirane i trebale bi biti preporuka za buduće istraživanje. Pri klasifikaciji nenamjernih odstupanja prema njihovom potencijalu za izazivanje kliničkog pogoršanja, klasu 3 je moguće dodatno podijeliti u dvije potkategorije: oni koji će vjerojatno izazvati ozbiljne posljedice i oni koji će zasigurno dovesti do ozbiljnih posljedica.

Ovaj je model pridonio značajnom smanjenju nenamjernih odstupanja nakon otpusta. Međutim, cilj bi trebao biti uklanjanje svih nenamjernih odstupanja. Bilo bi korisno razviti informatičku platformu koja bi mogla brzo i učinkovito prepoznati nenamjerna odstupanja u transferu skrbi. U svrhu daljnjeg poboljšanja i optimizacije transfera modela skrbi, trebalo bi redovito provoditi istraživanje.

## **6. ZAKLJUČCI**

Na temelju provedenog istraživanja o primjeni integriranog modela usklađivanja farmakoterapije kojeg vodi bolnički klinički farmaceut, a uključuje sve zdravstvene profesionalce kao i samog pacijenta moguće je zaključiti sljedeće:

- Pokazana je statistički značajna razlika u broju ispitanika koji su imali jedno ili više nenamjernih odstupanja nakon otpusta između kontrolne i intervencijske skupine (34,5% vs. 14,8%;  $p < 0,001$ ).
- Pokazana je statistički značajna razlika u broju ispitanika koji su imali jedno ili više nenamjernih odstupanja nakon otpusta najvišeg stupanja ozbiljnosti, klasa 2 i klasa 3, između kontrolne i intervencijske skupine ( $p < 0,001$ ,  $p = 0,039$ ).
- Pokazana je statistički značajna razlika u ukupnom broju ponovnih hospitalizacija između kontrolne i intervencijske skupine ( $p = 0,005$ ).
- Nema statistički značajne razlike između intervencijske i kontrolne skupine u pogledu adherencije i broja PNL-ova u farmakoterapiji.
- Stupanj pacijentovog razumijevanja u točki 6 mjeseci nakon otpusta bio je statistički značajno viši u intervencijskoj u odnosu na kontrolnu skupinu ( $p = 0,043$ ), dok u ostalim točkama mjerenja nije bilo statistički značajne razlike.
- Klinički bolnički farmaceut treba biti ključna spona između primarne i viših razina zdravstvene zaštite.
- Rezultati ovog istraživanja ukazuju na sljedeće segmente modela koje bi trebao upotpuniti javni ljekarnik i liječnik obiteljske medicine svojim aktivnijim djelovanjem u cilju povećanja sigurnosti pacijenta u transferu skrbi: adherencija, stupanj pacijentovog razumijevanja farmakoterapije, utvrđivanje PNL-ova i praćenje opravdanosti njihove primjene.

## **7. POPIS LITERATURE**

1. Pronovost PJ, Thompson DA, Holzmueller CG, Lubomski LH, Morlock LL. Defining and measuring patient safety. *Crit Care Clin.* 2005;21(1):1-19.
2. Vrca V, Becirevic-Lacan M, Bozikov V, Birus M. Prescribing medication errors in hospitalised patients: A prospective study. *Acta Pharm.* 2005;55(2):157-67.
3. Morimoto T, Gandhi TK, Seger AC, Hsieh TC, Bates DW. Adverse drug events and medication errors: detection and classification methods. *Qual Saf Health Care.* 2004;13(4):306-14.
4. Sheikh A, Dhingra-Kumar N, Kelley E, Kieny MP, Donaldson JL. The third global patient safety challenge: tackling medication-related. *Bull World Health Organ.* 2017;95(8):546-6A.
5. Ministarstvo zdravstva republike Hrvatske. Nacrt: Nacionalni program za sigurnost pacijenata 2019. - 2023. [Internet]. 2019 [Pristupljeno 14.05.2021.]. Dostupno na: <https://zdravlje.gov.hr/pristup-informacijama/savjetovanje-s-javnoscu/arhiva-otvorena-savjetovanja/nacrt-prijedloga-nacionalnog-programa-za-sigurnost-pacijenata-2019-2023/3576>.
6. HALMED. Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode. Izvješće o potrošnji lijekova u Republici Hrvatskoj u 2019. godini. [Internet]. [Pristupljeno 09.05.2021.]. Dostupno na: <https://halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Publikacije-i-izvjesca/Izvjesca-o-potrosnji-lijekova/Izvjesce-o-potrosnji-lijekova-u-Republici-Hrvatskoj-u-2019/>.
7. HALMED. Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode. Izvješće o potrošnji lijekova u Republici Hrvatskoj u 2015. godini. [Internet]. [Pristupljeno 14.05.2021.]. Dostupno na: <https://halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Publikacije-i-izvjesca/Izvjesca-o-potrosnji-lijekova/Izvjesce-o-potrosnji-lijekova-u-Republici-Hrvatskoj-u-2015/>.
8. Gnjjidic D, Hilmer SN, Blyth FM, Naganathan V, Waite L, Seibel MJ, et al. Polypharmacy cutoff and outcomes: Five or more medicines were used to identify community-dwelling older men at risk of different adverse outcomes. *J Clin Epidemiol.* 2012;65(9):989-95.
9. Zhang X, Zhou S, Pan K, Li X, Zhao X, Zhou Y, et al. Potentially inappropriate medications in hospitalized older patients: a cross-sectional study using the Beers 2015 criteria versus the 2012 criteria. *Clin Interv Aging.* 2017;12:1697-703.
10. Khezrian M, McNeil CJ, Murray AD, Myint PK. An overview of prevalence, determinants and health outcomes of polypharmacy. *Ther Adv Drug Saf.* 2020;11:2042098620933741.
11. Lavan AH, Gallagher PF, O'Mahony D. Methods to reduce prescribing errors in elderly patients with multimorbidity. *Clin Interv Aging.* 2016;11:857-66.

12. Gurwitz JH, Field TS, Harrold LR, Rothschild J, Debellis K, Seger AC, et al. Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. *JAMA*. 2003;289(9):1107-16.
13. Morin L, Johnell K, Laroche ML, Fastbom J, Wastesson JW. The epidemiology of polypharmacy in older adults: register-based prospective cohort study. *Clin Epidemiol*. 2018;10:289–98.
14. Vlahović-Palčevski Vera, Bergman U. Quality of prescribing for the elderly in Croatia-computerized pharmacy data can be used to screen for potentially inappropriate prescribing. *Eur J Clin Pharmacol*. 2004;60(3):217-20.
15. Barnett K, Mercer S, Norbury M, Watt G, Wyke S, Guthrie B. Epidemiology of multimorbidity and implications for healthcare, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet*. 2012;380(9836):37-43
16. Guthrie B, Payne K, Alderson P, McMurdo ME, Mercer SW. Adapting clinical guidelines to take account of multimorbidity. *BMJ*. 2012;345:e6341.
17. Fialová D, Onder G. Medication errors in elderly people: contributing factors and future perspectives. *Br J Clin Pharmacol*. 2009;67(6):641-5.
18. Maher RL, Hanlon J, Hajjar ER. Clinical consequences of polypharmacy in elderly. *Expert Opin Drug Saf*. 2014;13(1):57-65.
19. Kardas P, Lewek P, Matyjaszczyk M. Determinants of patient adherence: A review of systematic reviews. *Front Pharmacol*. 2013;4:91.
20. Dumbreck S, Flynn A, Nairn M, Wilson M, Treweek S, Mercer SW, et al. Drug-disease and drug-drug interactions: systematic examination of recommendations in 12 UK national clinical guidelines. *BMJ*. 2015;350:h949.
21. Guthrie B, Makubate B, Hernandez-Santiago V, Dreischulte T. The rising tide of polypharmacy and drug-drug interactions: population database analysis 1995-2010. *BMC Med*. 2015;13:74.
22. Chan FW, Wong FY, So WY, Kung K, Wong CK. How much do elders with chronic conditions know about their medications? *BMC Geriatr*. 2013;13:59.
23. Bosch-Lenders D, Maessen DWHA, Jelle Stoffers HEJH, André Knottnerus J, Winkens B, Van Den Akker M. Factors associated with appropriate knowledge of the indications for prescribed drugs among Community-Dwelling older patients with polypharmacy. *Age Ageing*. 2016;45(3):402-8.
24. Germin Petrović D, Vlahović-Palčevski V. Propisivanje lijekova starijim osobama. *Med flum*. 2011;47(1):15-28.

25. Rochon PA, Gurwitz JH. Optimising drug treatment for elderly people: the prescribing cascade. *BMJ*. 1997;315(7115):1096-9.
26. Payne RA, Avery AJ, Duerden M, Saunders CL, Simpson CR, Abel GA. Prevalence of polypharmacy in a Scottish primary care population. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014;70(5):575-81.
27. Rawle MJ, Richards M, Davis D, Kuh D. The prevalence and determinants of polypharmacy at age 69: a British birth cohort study. *BMC Geriatr*. 2018;18(1):118.
28. World Health Organisation. [Internet]. 2020 [Pristupljeno 09.05.2021.]. Dostupno na: <https://www.who.int>.
29. World Health Organisation. Ageing and health. [Internet]. 2018 [Pristupljeno 09.05.2021.]. Dostupno na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>.
30. Eurostat. A look at the lives of the elderly in the EU today. [Internet]. Luxembourg: European Commission; 2017 [Pristupljeno 09.05.2021.]. Dostupno na: <https://ec.europa.eu/eurostat/cache/infographs/elderly/index.html>.
31. Corsonello A, Pedone C, Incalzi RA. Age-related pharmacokinetic and pharmacodynamic changes and related risk of adverse drug reactions. *Curr Med Chem*. 2010;17(6):571-84.
32. O'Connor MN, Gallagher P, Byrne S, O'Mahony D. Adverse drug reactions in older patients during hospitalization: are they predictable? *Age Ageing*. 2012;41(6):771-6.
33. Obreli-Neto PR, Nobili A, Marusic S, Pilger D, Guidoni CM, Baldoni AO, et al. Prevalence and predictors of potential drug-drug interactions in the elderly: a cross-sectional study in the Brazilian primary public health system. *J Pharm Pharmaceut Sci*. 2012;15(2):344-54.
34. American Geriatrics Society Expert Panel on the Care of Older Adults with Multimorbidity. Guiding principles for the care of older adults with multimorbidity: an approach for clinicians. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60(10):E1-25.
35. Brown MT, Bussell JK. Medication adherence: WHO cares? *Mayo Clin Proc*. 2011;86(4):304-14.
36. Qato DM, Alexander GC, Conti RM, Johnson M, Schumm P, Lindau ST. Use of prescription and over-the-counter medications and dietary supplements among older adults in the United States. *JAMA*. 2008;300(24):2867-78.
37. Stone JA, Lester CA, Aboneh EA, Phelan CH, Welch LL, Chui MA. A preliminary examination of over-the-counter medication misuse rates in older adults. *Res Social Adm Pharm*. 2017;13(1):187-92.
38. Marusic S, Bacic-Vrca V, Obreli Neto PR, Franic M, Erdeljic V, Gojo-Tomic N. Actual drug-drug interactions in elderly patients discharged from internal medicine clinic: a prospective observational study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69(9):1717-24.



39. Krishnaswami A, Steinman MA, Goyal P, Zullo AR, Anderson TS, Birtcher KK, et al. Deprescribing in older adults with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(20):2584-95.
40. Scott IA, Hilmer SN, Reeve E, Potter K, Le Couteur D, Rigby D, et al. Reducing inappropriate polypharmacy: the process of deprescribing. *JAMA Intern Med.* 2015;175(5):827-34.
41. Marinović I, Bačić Vrca V, Samardžić I, Marušić S, Grgurević I. Potentially inappropriate medications involved in drug-drug interactions at hospital discharge in Croatia. *Int J Clin Pharm.* 2021;43(3):566-76.
42. Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean JR, Beers MH. Updating the Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults: Results of a US Consensus Panel of Experts. *Arch Intern Med.* 2003;163(22):2716–24.
43. Hamilton HJ, Gallagher PF, O'Mahony D. Inappropriate prescribing and adverse drug events in older people. *BMC Geriatr.* 2009;9:5.
44. Spinewine A, Schmader KE, Barber N, Hughes C, Lapane KL, Swine C, et al. Appropriate prescribing in elderly people: how well can it be measured and optimised? *Lancet.* 2007;370(9582):173-84.
45. Wamil N, Mattsson S, Gustafsson M. Assessment of potentially inappropriate medications using the EU(7)-PIM list and the Swedish quality indicators. *Int J Clin Pharm.* 2019;41(4):903-12.
46. Grina D, Briedis V. The use of potentially inappropriate medications among the Lithuanian elderly according to Beers and EU(7)-PIM List - a nationwide cross-sectional study on reimbursement claims data. *J Clin Pharm Ther.* 2017;42(2):195-200.
47. Wauters M, Elseviers M, Azermai M, Vander Stichele R. Availability and actual use in the Belgian market of potentially inappropriate medications (PIMs) from the EU(7)-PIM list. *Eur J Clin Pharmacol.* 2016;72(2):243-5.
48. Mucalo I, Hadžiabdić MO, Brajković A, Lukić S, Marić P, Marinović I, et al. Potentially inappropriate medicines in elderly hospitalised patients according to the EU(7)-PIM List, STOPP Version 2 criteria and comprehensive protocol. *Eur J Clin Pharmacol.* 2017;73(8):991-9.
49. O Riordan D, Aubert CE, Walsh KA, Van Dorland A, Rodondi N, Du Puy RS, et al. Prevalence of potentially inappropriate prescribing in a subpopulation of older European clinical trial participants: a cross-sectional study. *BMJ Open.* 2018;8(3):e019003.

50. Elliot RA, Stehlik P. Identifying Inappropriate Prescribing for Older People. *JPPR*. 2013;43:312-9.
51. O'Connor MN, Gallagher P, O'Mahony D. Inappropriate Prescribing Criteria, Detection and Prevention. *Drugs Aging*. 2012;29(6):437-52.
52. Beers MH, Ouslander JG, Rollinger I, Reuben DB, Brooks J, Beck JC. Explicit Criteria for Determining Inappropriate Medication Use in Nursing Home Residents. *Arch Intern Med*. 1991;151(9):1825-32.
53. By the 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2019;67(4):674-94.
54. O'Mahony D, Gallagher PF. Inappropriate prescribing in the older population: need for new criteria. *Age Ageing*. 2008;37(2):138-41.
55. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing*. 2015;44(2):213-8.
56. Renom-Guiteras A, Meyer G, Thürmann PA. The EU(7)-PIM list: a list of potentially inappropriate medications for older people consented by experts from seven European countries. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71(7):861-75.
57. Sönnestam E, Sjölander M, Gustafsson M. An Evaluation of the prevalence of potentially inappropriate medications in older people with cognitive impairment living in Northern Sweden using the EU(7)-PIM list. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017;73(6):735-42.
58. Stojanović M, Vuković M, Jovanović M, Dimitrijević S, Radenković M. Potentially inappropriate medications in nursing home residents: a comparison of two approaches. *Eval Health Prof*. 2021;44(2):180-5.
59. Matanović Mimica S, Vlahović-Palčevski V. Potentially inappropriate medications in the elderly: a comprehensive protocol. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012;68(8):1123-38.
60. Hanlon JT, Schmader KE, Samsa GP, Weinberger M, Uttech KM, Lewis IK, et al. A method for assessing drug therapy appropriateness. *J Clin Epidemiol*. 1992;45(10):1045-51.
61. Hanlon JT, Schmader KE. The Medication Appropriateness Index at 20: Where it Started, Where it has been and Where it May be Going. *Drugs Aging*. 2013;30(11):893-904.
62. Sabaté E, ed. *Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action*. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2003.
63. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med*. 2005;353(5):487-97

64. Lehmann A, Aslani P, Ahmed R, Celio J, Gauchet A, Bedouch P, et al. Assessing medication adherence: options to consider. *Int J Clin Pharm*. 2014;36(1):55-69.
65. Morisky DE, Alfonso A, Krousel-Wood M. Predictive Validity of a Medication Adherence Measure in an Outpatient Setting. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008;10(5):348-54.
66. Čulig J, Leppée M. From Morisky to Hill-bone; self-reports scales for measuring adherence to medication. *Coll Antropol*. 2014;38(1):55-62.
67. De Young M. Research on the effects of pharmacist-patient communication in institutions and ambulatory care sites, 1969-1994. *Am J Health Syst Pharm*. 1996;53(11):1277-91.
68. Narhi U, Airaksinen M, Tanskanen P, Enlund H. The effects of a pharmacy-based intervention on the knowledge and attitudes of asthma patients. *Patient Educ Couns*. 2001;43(2):171-7.
69. Louis-Simonet M, Kossovsky MP, Sarasin FP, Chopard P, Gabriel V, Perneger TV, et al. Effects of a structured patient-centered discharge interview on patients' knowledge about their medications. *Am J Med*. 2004;117(8):563-8.
70. Ponnusankar S, Surulivelrajan M, Anandamoorthy N, Suresh B. Assessment of impact of medication counseling on patients' medication knowledge and compliance in an outpatient clinic in South India. *Patient Educ Couns*. 2004;54(1):55-60.
71. van Hulten R, Blom L, Mattheusens J, Wolters M, Bouvy M. Communication with patients who are dispensed a first prescription of chronic medication in the community pharmacy. *Patient Educ Couns*. 2011;83(3):417-22.
72. Horvat N, Kos M. Contribution of Slovenian community pharmacist counseling to patients' knowledge about their prescription medicines: a cross-sectional study. *Croat Med J*. 2015;56(1):41-9.
73. Hussain A, Ibrahim MI. Medication counselling and dispensing practices at community pharmacies: a comparative cross sectional study from Pakistan. *Int J Clin Pharm*. 2011;33(5):859-67.
74. Beardsley RS, Kimberlin CL, Tindall WN. *Communication skills in pharmacy practice: a practical guide for students and practitioners*. 5th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins; 2011. 242 p.
75. Blenkinsopp A, Phelan M, Bourne J, Dakhil N. Extended adherence support by community pharmacists for patients with hypertension: a randomised controlled trial. *Int J Pharm Pract*. 2000;8(3):165-75.
76. Čulig J. Patients' Adherence to Prescribed Medication. *J Appl Health Sci*. 2018;4(1):7-14

77. Himmel W, Kochen MM, Sorns U, Hummers-Pradier E. Drug changes at the interface between primary and secondary care. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2004;42(2):103–9.
78. Parrish MM, O'Malley K, Adams RI, Adams SR, Coleman EA. Implementation of the care transitions intervention: sustainability and lessons learned. *Prof Case Manag.* 2009;14(6):282–93.
79. Ziaecian B, Araujo KL, Van Ness PH, Horwitz LI. Medication reconciliation accuracy and patient understanding of intended medication changes on hospital discharge. *J Gen Intern Med.* 2012;27(11):1513-20.
80. Butterfield S, Stegel C, Glock S, Tartaglia D. Understanding care transitions as a patient safety issue. *Patient Saf Qual Healthc.* 2011;8:29–33.
81. Greysen SR, Hoi-Cheung D, Garcia V, Kessell E, Sarkar U, Goldman L, et al. “Missing pieces”: functional, social, and environmental barriers to recovery for vulnerable older adults transitioning from hospital to home. *J Am Geriatr Soc.* 2014;62(8):1556–61.
82. Rozich JD, Howard RJ, Justeson JM, Macken PD, Lindsay ME, Resar RK. Standardization as a mechanism to improve safety in health care. *Jt Comm J Qual Saf.* 2004;30(1):5-14.
83. Alqenae FA, Steinke D, Keers RN. Prevalence and nature of medication errors and medication-related harm following discharge from hospital to community settings: a systematic review. *Drug Saf.* 2020;43(6):517-37.
84. Kattel S, Manning DM, Erwin PJ, Wood H, Kashiwagi DT, Murad MH. Information transfer at hospital discharge: a systematic review. *J Patient Saf.* 2020;16(1):e25-33
85. Mekonnen AB, McLachlan AJ, Brien JA. Pharmacy-led medication reconciliation programmes at hospital transitions: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Pharm Ther.* 2016;41(2):128-44.
86. Gillespie U, Alassaad A, Henrohn D, Garmo H, Hammarlund-Udenaes M, Toss H, et al. A comprehensive pharmacist intervention to reduce morbidity in patients 80 years or older: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med.* 2009;169(9):894-900.
87. Mueller SK, Sponsler KC, Kripalani S, Schnipper JL. Hospital-based medication reconciliation practices: a systematic review. *Arch Intern Med.* 2012;172(14):1057-69.
88. Kwan JL, Lo L, Sampson M, Shojania KG. Medication reconciliation during transitions of care as a patient safety strategy: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2013;158 (5 Pt 2):397-403.
89. The Joint Commission. The Joint Commission Accreditation Program: Hospital National Patient Safety Goals. [Internet]. 2011 [Pristupljeno 09.06.2021.]. Dostupno na: <http://www.jointcommission.org>.

90. Institute for Healthcare Improvement. Accuracy at every step: the challenge of medication reconciliation. [Internet]. 2006 [Pristupljeno 09.05.2021.]. Dostupno na: <http://www.ihf.org/IHI/Topics/PatientSafety/MedicationSystems/ImprovementStories/AccuracyatEveryStep.html>.
91. Hassen P, Hoffman C, Gebran J, Leonard P, Dyck J. The Canadian Patient Safety Institute: Building a safer system and stronger culture of safety. *BCMJ*. 2006;48(7):334-338.
92. World Health Organization. Action on Patient Safety-High 5s. [Internet]. 2006 [Pristupljeno 19.05.2021.]. Dostupno na: [www.who.int/patientsafety/implementation/solutions/high5s/en/index.html](http://www.who.int/patientsafety/implementation/solutions/high5s/en/index.html).
93. World Health Organization. The High 5s Project Interim Report. [Internet]. 2014 [Pristupljeno 25.05.2021.]. Dostupno na: [http://www.who.int/patientsafety/implementation/solutions/high5s/High5\\_InterimReport.pdf?ua=1](http://www.who.int/patientsafety/implementation/solutions/high5s/High5_InterimReport.pdf?ua=1).
94. Kocher RP, Adashi EY. Hospital readmissions and the Affordable Care Act: paying for coordinated quality care. *JAMA*. 2011;306(16):1794–5.
95. MacKinnon NJ. Seamless Care Systems. *JPSW*. 2007;(July/August):38-41.
96. Agency for Healthcare Research and Quality. Medications at Transitions and Clinical Handoffs (MATCH) Toolkit for Medication Reconciliation. [Internet]. 2012 [Pristupljeno 19.05.2021.]. Dostupno na: [www.ahrq.gov/qual/match/match.pdf](http://www.ahrq.gov/qual/match/match.pdf).
97. Cornish PL, Knowles SR, Marchesano R, Tam V, Shadowitz S, Juurlink DN, et al. Unintended medication discrepancies at the time of hospital admission. *Arch Intern Med*. 2005;165(4):424–9.
98. National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention. NCC MERP Index for Categorizing Medication Errors. [Internet]. 2001 [Pristupljeno 19.05.2021.]. Dostupno na: <http://www.nccmerp.org>.
99. Nester TM, Hale LS. Effectiveness of a pharmacist-acquired medication history in promoting patient safety. *Am J Health Syst Pharm*. 2002;59(22):2221–5.
100. Reeder TA, Mutnick A. Pharmacist-versus physician-obtained medication histories. *Am J Health Syst Pharm*. 2008;65(9):857–60.
101. Mergenhagen KA, Blum SS, Kugler A, Livote EE, Nebeker JR, Ott MC, et al. Pharmacist-versus physician-initiated admission medication reconciliation: impact on adverse drug events. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2012;10(4):242–50.

102. Mongaret C, Quillet P, Vo TH, Aubert L, Fourgeaud M, Michelet-Huot E, et al. Predictive factors for clinically significant pharmacist interventions at hospital admission. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(9):e9865.
103. Ensing HT, Stuijt CC, van den Bemt BJ, van Dooren AA, Karapinar-Çarkit F, Koster ES, et al. Identifying the optimal role for pharmacists in care transitions: a systematic review. *J Manag Care Spec Pharm*. 2015;21(8):614-36.
104. Gleason KM, Groszek JM, Sullivan C, Rooney D, Barnard C, Noskin GA. Reconciliation of discrepancies in medication histories and admission orders of newly hospitalized patients. *Am J Health Syst Pharm*. 2004;61(16):1689–95.
105. Vira T, Colquhoun M, Etchells E. Reconcilable differences: correcting medication errors at hospital admission and discharge. *Qual Saf Health Care*. 2006;15(2):122–6.
106. Gleason KM, McDaniel MR, Feinglass J, Baker DW, Lindquist L, Liss D, et al. Results of the Medications at Transitions and Clinical Handoffs (MATCH) study: an analysis of medication reconciliation errors and risk factors at hospital admission. *J Gen Intern Med*. 2010;25(5):441–7.
107. Beckett RD, Crank CW, Wehmeyer A. Effectiveness and feasibility of pharmacist-led admission medication reconciliation for geriatric patients. *J Pharm Pract*. 2012;25(2):136–41.
108. Becerra-Camargo J, Martinez-Martinez F, Garcia-Jimenez E. A multicentre, doubleblind, randomised, controlled, parallel-group study of the effectiveness of a pharmacist acquired medication history in an emergency department. *BMC Health Serv Res*. 2013;13:337.
109. Legrain S, Tubach F, Bonnet-Zamponi D, Lemaire A, Aquino JP, Paillaud E, et al. A new multimodal geriatric discharge-planning intervention to prevent emergency visits and rehospitalizations of older adults: the optimization of medication in AGEd multicenterrandomized controlled trial. *J Am Geriatr Soc*. 2011;59(11):2017–28.
110. Scullin C, Scott MG, Hogg A, McElnay JC. An innovative approach to integrated medicines management. *J Eval Clin Pract*. 2007;13(5):781-8.
111. Koehler BE, Richter KM, Youngblood L, Cohen BA, Prengler ID, Cheng D, et al. Reduction of 30-day postdischarge hospital readmission or emergency department (ED) visit rates in high-risk elderly medical patients through delivery of a targeted care bundle. *J Hosp Med*. 2009;4(4):211-8.
112. Farley TM, Shelsky C, Powell S, Farris KB, Carter BL. Effect of clinical pharmacist intervention on medication discrepancies following hospital discharge. *Int J Clin Pharm*. 2014;36(2):430–7.

113. Rennke S, Nguyen OK, Shoeb MH, Magan Y, Wachter RM, Ranji SR. Hospital-initiated transitional care interventions as a patient safety strategy. *Ann Intern Med.* 2013;158(5 Pt 2):433-40.
114. Hawes EM, Maxwell WD, White SF, Mangun J, Lin FC. Impact of an outpatient pharmacist intervention on medication discrepancies and health care resource utilization in posthospitalization care transitions. *J Prim Care Community Health.* 2014;5(1):14-8.
115. Arnold ME, Buys L, Fullas F. Impact of pharmacist intervention in conjunction with outpatient physician follow-up visits after hospital discharge on readmission rate. *Am J Health Syst Pharm.* 2015;72(11 Suppl 1):S36-42.
116. Coleman EA, Parry C, Chalmers S, Min SJ. The care transitions intervention: results of a randomized controlled trial. *Arch Intern Med.* 2006;166(17):1822-8.
117. Schnipper JL, Kirwin JL, Cotugno MC, Wahlstrom SA, Brown BA, Tarvin E, et al. Role of pharmacist counseling in preventing adverse drug events after hospitalization. *Arch Intern Med.* 2006;166(5):565-71.
118. Jack BW, Chetty VK, Anthony D, Greenwald JL, Sanchez GM, Johnson AE, et al. A reengineered hospital discharge program to decrease rehospitalization: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2009;150(3):178-87.
119. How-to Guide: Prevent Adverse Drug Events by Implementing Medication Reconciliation. [Internet]. Cambridge, MA: Institute for Healthcare Improvement; 2011 [Pristupljeno 23.05.2021.]. Dostupno na: [www.ihl.org](http://www.ihl.org).
120. Hellström LM, Bondesson A, Höglund P, Midlöv P, Holmdahl L, Rickhag E, et al. Impact of the Lund Integrated Medicines Management (LIMM) model on medication appropriateness and drug-related hospital revisits. *Eur J Clin Pharmacol.* 2011;67(7):741-52.
121. Foot H, Freeman C, Hemming K, Scott I, Coombes ID, Williams ID, et al. Reducing Medical Admissions into Hospital through Optimising Medicines (REMAIN HOME) Study: protocol for a stepped-wedge, cluster-randomised trial. *BMJ Open.* 2017;7(4):e015301.
122. Johansen JS, Havnes K, Halvorsen KH., Haustrels S, Skaue LW, Kamycheva E, et al. Interdisciplinary collaboration across secondary and primary care to improve medication safety in the elderly (IMMENSE study): study protocol for a randomised controlled trial. *BMJ Open.* 2018;8(1):e020106.
123. Lehnbohm EC, Stewart MJ, Manias E, Westbrook JI. Impact of medication reconciliation and review on clinical outcomes. *Ann Pharmacother.* 2014;48(10):1298-312.
124. Greenwald JL, Halasyamani LK, Greene J, LaCivita C, Stucky E, Benjamin B, et al. Making inpatient medication reconciliation patient centered, clinically relevant, and

implementable: a consensus statement on key principles and necessary first steps. *Jt Comm J Qual Patient Saf.* 2010;36(11):504-13.

125. Mansur JM. Medication Safety Systems and the Important Role of Pharmacists. *Drugs Aging.* 2016;33(3):213-21.

126. Marriott JL, Nation RL, Roller L, Costelloe M, Galbraith K, Stewart P, et al. Pharmacy education in the context of Australian practice. *Am J Pharm Educ.* 2008;72(6):131.

127. Sosabowski MH, Gard PR. Pharmacy education in the United Kingdom. *Am J Pharm Educ.* 2008;72(6):130.

128. De Rijdt T, Willems L, Simoens S. Economic effects of clinical pharmacy interventions: a literature review. *Am J Health Syst Pharm.* 2008;14(12):1161–72.

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

130. 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.

131. 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.

132. Leary MH, Morbitzer K, Walston BJ, Clark S, Kaplan J, Waldron K, et al. Evaluation of Targeted Pharmacist Interventions to Reduce Length of Stay in an Acute Care Practice Model. *Ann Pharmacother.* 2019;53(5):471-7.

133. Kuo GM, Touchette DR, Marinac JS. Drug errors and related interventions reported by United States clinical pharmacists: the American College of Clinical Pharmacy practice-based research network medication error detection, amelioration and prevention study. *Pharmacotherapy.* 2013;33(3):253-65.

134. Altowaijri A, Phillips CJ, Fitzsimmons D. A systematic review of the clinical and economic effectiveness of clinical pharmacist intervention in secondary prevention of cardiovascular disease. *J Manag Care Pharm.* 2013;19(5):408-16.

135. Nigro SC, Garwood CL, Berlie H, Irons B, Longyhore D, McFarland MS, et al. Clinical pharmacists as key members of the patient-centered medical home: an opinion statement of the Ambulatory Care Practice and Research Network of the American College of Clinical Pharmacy. *Pharmacotherapy.* 2014;34(1):96-108.

136. Klinička bolnica Dubrava. Centralna bolnička ljekarna. [Internet]. 2020 [Pristupljeno 19.06.2021.]. Dostupno na: <http://www.kbd.hr/odjeli/centralna-bolnicka-ljekarna/>.



137. Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi. Pravilnik o specijalističkom usavršavanju magistara farmacije (NN 73/2008). Zagreb: Narodne novine, 2008
138. Zakon o ljekarništvu (NN 117/2008). Zagreb: Narodne novine, 2008.
139. Chan XH, Wuliji T. Global pharmacy workforces and migration report: a call to action. [Internet]. 2006 [Pristupljeno 19.06.2021.]. Dostupno na: [www.fip.org/files/fip/publications/PharmacyWorkforceMigration.pdf](http://www.fip.org/files/fip/publications/PharmacyWorkforceMigration.pdf).
140. World Health Organization. The role of the pharmacist in self-care and self-medication. [Internet]. 1998 [Pristupljeno 19.06.2021.]. Dostupno na: [www.apps.who.int/medicinedocs/en/d/Jwhozip32e/1998](http://www.apps.who.int/medicinedocs/en/d/Jwhozip32e/1998).
141. Department of Health. Implementing the new Community Pharmacy Contractual Framework (draM). [Internet]. London, Department of Health; 2005 [Pristupljeno 19.06.2021.]. Dostupno na: [www.webarchive.nationalarchives.gov.uk/20130123204454/](http://www.webarchive.nationalarchives.gov.uk/20130123204454/).
142. Blouin RA, Adams ML. The role of the pharmacist in health care: expanding and evolving. *N C Med J.* 2017;78(3):165-7.
143. Steed L, Sohanpal R, Todd A, Madurasinghe VW, Rivas C, Edwards EA, et al. Community pharmacy interventions for health promotion: effects on professional practice and health outcomes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;12(12):CD011207.
144. Beney J, Bero LA, Bond C. Expanding the roles of outpatient pharmacists: effects on health services utilisation, costs, and patient outcomes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(3):CD000336.
145. Nkansah N, Mostovetsky O, Yu C, Chheng T, Beney J, Bond CM, et al. Effect of outpatient pharmacists' non-dispensing roles on patient outcomes and prescribing patterns. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;2010(7):CD000336.
146. 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):CD010398.
147. Buss V, Shield A, Kosari S, Naunton M. The impact of clinical services provided by community pharmacies on the Australian healthcare system: a review of the literature. *J Pharm Policy Pract.* 2018;11:22.
148. 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.

149. Deters MA, Laven A, Castejon A, Doucette WR, Ev LS, Krass I, et al. Effective interventions for diabetes patients by community pharmacists: a meta-analysis of pharmaceutical care components. *Ann Pharmacother*. 2018;52(2):198-211.
150. Soprovich AL, Sharma V, Tjosvold L, Eurich DT, Johnson JA. Systematic review of community pharmacy-based and pharmacist-led foot care interventions for adults with type 2 diabetes. *Can Pharm J*. 2019;152(2):109-16.
151. Garcia-Cardenas V, Armour C, Benrimoj SI, Martinez-Martinez F, Rotta I, Fernandez-Llimos F. Pharmacists' interventions on clinical asthma outcomes: a systematic review. *Eur Respir J*. 2016;47(4):1134-43.
152. Brown TJ, Todd A, O'Malley C, Moore HJ, Husband AK, Bambra C, et al. Community pharmacy-delivered interventions for public health priorities: a systematic review of interventions for alcohol reduction, smoking cessation and weight management, including meta-analysis for smoking cessation. *BMJ Open*. 2016;6(2):e009828.
153. Scott C, De Barra M, Johnston M, De Bruin M, Scott N, Bond C, et al. Changing patient behaviour in pharmacy interventions: what are the active ingredients?. *Int J Pharm Pract*. 2016;24(S2):25-6.
154. National Institute for Health and Care Excellence. Community pharmacies: promoting health and well-being. [Internet]. 2018 [Pristupljeno 20.06.2021.]. Dostupno na: [www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ng100082018](http://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ng100082018).
155. World Health Organisation. High 5s protocol on medication reconciliation and implementation guide. [Internet]. 2014 [Pristupljeno 20.06.2021.]. Dostupno na: <http://www.who.int>.
156. Pippins JR, Gandhi TK, Hamann C, Ndumele CD, Labonville SA, Diedrichsen EK, et al. Classifying and predicting errors of inpatient medication reconciliation. *J Gen Intern Med*. 2008;23(9):1414-22.
157. Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008;10(5):348-54.
158. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986;24(1):67-74.
159. Laupacis A, Sackett DL, Roberts RS. An assessment of clinically useful measures of the consequences of treatment. *N Engl J Med*. 1988;318(26):1728-33.
160. Cook D, Sackett D. The number needed to treat: a clinically useful measure of treatment effect. *BMJ*. 1995;310 (6977):452-4.
161. Sedgwick P. Understanding P values. *BMJ*. 2014;349:g4550.

162. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2017. [Internet]. 2017 [Pristupljeno 19.06.2021.]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/hrvatski-zdravstveno-statisticki-ljetopis/hrvatski-zdravstveno-statisticki-ljetopis-za-2017/>.
163. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19·1 million participants. *Lancet*. 2017;389(10064):37-55.
164. Dika Ž, Pećin I, Jelaković B. Epidemiologija arterijske hipertenzije u Hrvatskoj i svijetu. *Medicus*. 2007;16(2):137-45.
165. Jelaković B, Zeljković-Vrkić T, Pećin I, Dika Z, Jovanović A, Podobnik D, et al. Arterial hypertension in Croatia. Results of EH-UH study. *Acta Med Croatica*. 2007;61(3):287-92.
166. Kralj V, Brkić Biloš I. Cardiovascular diseases – mortality and morbidity trends in Croatia, Europe and worldwide. *Cardiol Croat*. 2016;11(10-11):504.
167. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Nacionalni registar osoba sa šećernom bolešću CroDiab – National Diabetes Registry CroDiab. [Internet]. 2014 [Pristupljeno 09.06.2021.]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-prevencija-nezaraznih-bolesti/crodiab-registar/>.
168. Sheikh-Taha M, Asmar M. Polypharmacy and severe potential drug-drug interactions among older adults with cardiovascular disease in the United States. *BMC Geriatr*. 2021;21(1):233.
169. Midão L, Giardini A, Menditto E, Kardas P, Costa E. Polypharmacy prevalence among older adults based on the survey of health, ageing and retirement in Europe. *Arch gerontol geriat*. 2018;78:213-20.
170. Qato DM, Alexander GC, Conti RM, Johnson M, Schumm P, Lindau ST. Use of prescription and over-the-counter medications and dietary supplements among older adults in the United States. *JAMA*. 2008;300(24):2867–78.
171. Kaufman DW, Kelly JP, Rosenberg L, Anderson TE, Mitchell AA. Recent patterns of medication use in the ambulatory adult population of the United States: the Slone survey. *JAMA*. 2002;287(3):337–44.
172. Cuzzolin L, Benoni G. Safety of non-prescription medicines: knowledge and attitudes of Italian pharmacy customers. *Pharm World Sci*. 2010;32(1):97-102.
173. U.S. Department of Health and Human Services. National action plan for adverse drug event prevention. Washington, DC: Office of Disease Prevention and Health Promotion; 2014.

174. Stone JA, Lester CA, Aboneh EA, Phelan CH, Welch LL, Chui MA. A preliminary examination of over-the-counter medication misuse rates in older adults. *Res Social Adm Pharm.* 2017;13(1):187-92.
175. Ylä-Rautio H, Siissalo S, Leikola S. Drug-related problems and pharmacy interventions in non-prescription medication, with a focus on high-risk over-the-counter medications. *Int J Clin Pharm.* 2020;42(2):786-95.
176. Hockly M, Williams S, Allen M. Transfer of care: a randomised control trial investigating the effect of sending the details of patients' discharge medication to their community pharmacist on discharge from hospital. *Int J Pharm Pract.* 2018;26(2):174-82.
177. Bergkvist A, Midlöv P, Höglund P, Larsson L, Bondesson A, Eriksson T. Improved quality in the hospital discharge summary reduces medication errors-LIMM: Landskrona Integrated Medicines Management. *Eur J Clin Pharmacol.* 2009;65(10):1037-46.
178. Riordan CO, Delaney T, Grimes T. Exploring discharge prescribing errors and their propagation post-discharge: an observational study. *Int J Clin Pharm.* 2016;38(5):1172-81.
179. Armor BL, Wight AJ, Carter SM. Evaluation of adverse drug events and medication discrepancies in transitions of care between hospital discharge and primary care follow-up. *J Pharm Pract.* 2016;29(2):132-7.
180. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39(33):3021-104.
181. Parekh N, Page A, Ali K, Davies K, Rajkumar C. A practical approach to the pharmacological management of hypertension in older people. *Ther Adv Drug Saf.* 2017;8(4):117-32.
182. Bell CM, Brener SS, Gunraj N, Huo C, Bierman AS, Scales DC, et al. Association of ICU or hospital admission with unintentional discontinuation of medications for chronic diseases. *JAMA.* 2011;306(8):840-7.
183. Lutz J, Jurk K, Schinzel H. Direct oral anticoagulants in patients with chronic kidney disease: patient selection and special considerations. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2017;10:135-43.
184. Villanyi D, Fok M, Wong RY. Medication reconciliation: identifying medication discrepancies in acutely ill hospitalized older adults. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2011;9(5):339-44.

185. Mekonnen AB, McLachlan AJ, Brien JA. Effectiveness of pharmacist-led medication reconciliation programmes on clinical outcomes at hospital transitions: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2016;6(2):e010003.
186. Kilcup M, Schultz D, Carlson J, Wilson B. Postdischarge pharmacist medication reconciliation: impact on readmission rates and financial savings. *J Am Pharm Assoc*. 2013;53(1):78-84.
187. Milosavljevic A, Aspden T, Harrison J. Community pharmacist-led interventions and their impact on patients' medication adherence and other health outcomes: a systematic review. *Int J Pharm Pract*. 2018;26(5):387-97.
188. Chan DC, Shrank WH, Cutler D, Jan S, Fischer MA, Liu J, et al. Patient, physician, and payment predictors of statin adherence. *Med Care*. 2010;48(3):196-202.
189. Thoopputra T, Newby D, Schneider J, Li SC. Interventions in Chronic Disease Management: a Review of the Literature on the Role of Community Pharmacists. *Am J of Pharm Health Res*. 2015;3(1):62-73.
190. Nair K, Dolovich L, Cassels A, McCormack J, Levine M, Gray J, et al. What patients want to know about their medications. Focus group study of patient and clinician perspectives. *Can Fam Physician*. 2002;48:104-10.
191. Abbo ED, Zhang Q, Zelder M, Huang ES. The increasing number of clinical items addressed during the time of adult primary care visits. *J Gen Intern Med*. 2008;23(12):2058-65.
192. Yu AP, Yu YF, Nichol MB, Gwadry-Sridhar F. Delay in filling the initial prescription for a statin: a potential early indicator of medication nonpersistence. *Clin Ther*. 2008;30(4):761-74.
193. Culig J, Leppée M, Boskovic J, Eric M. Determining the difference in medication compliance between the general patient population and patients receiving antihypertensive therapy: a case study. *Arch Pharm Res*. 2011;34(7):1143-52.
194. Leppée M, Boskovic J, Culig J, Eric M. Pharmacy claims data as a tool to measure adherence. *Curr Med Res Opin*. 2012;28(8):1389-93.
195. Bodenheimer T. Coordinating care: a perilous journey through the health care system. *N Engl J Med*. 2008;358(10):1064-71.
196. Saini B, Krass I, Armour C. Development, implementation, and evaluation of a community pharmacy-based asthma care model. *Ann Pharmacother*. 2004;38(11):1954-60.
197. Mossialos E, Naci H, Courtin E. Expanding the role of community pharmacists: policymaking in the absence of policy-relevant evidence? *Health Policy*. 2013;111(2):135-48.

198. Central Office of Information. Community Pharmacy Use Quantitative and Qualitative Research: Market Research Report. London, UK: Department of Health; 2008.
199. Berenbrok LA, Gabriel N, Coley KC, Hernandez I. Evaluation of frequency of encounters with primary care physicians vs visits to community pharmacies among medicare beneficiaries. *JAMA Netw Open*. 2020;3(7):e209132.
200. HALMED. Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode. Nolpaza 40mg tablete. [Internet]. [Pristupljeno 14.05.2021.]. Dostupno na: <https://halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/Nolpaza-40-mg-zelucotporne-tablete-SPC.pdf>.
201. Kanno T, Moayyedi P. Who Needs Gastroprotection in 2020? *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2020 Nov 11. doi: 10.1007/s11938-020-00316-9. [Epub ahead of print]
202. Lanas A. Gastrointestinal bleeding associated with low-dose aspirin use: relevance and management in clinical practice. *Expert Opin Drug Saf*. 2011;10(1):45-54.
203. Lanas A. We Are Using Too Many PPIs, and We Need to Stop: A European Perspective. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(8):1085-6.
204. HALMED. Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode. Potrošnja lijekova u Hrvatskoj 2013. - 2017. [Internet]. [Pristupljeno 14.05.2021.]. Dostupno na: <http://www.halmed.hr/fdsak3jnFsk1Kfa/publikacije/Potrosnja-lijekova-u-Hrvatskoj-2013-2017.pdf>.
205. Vakil N. Prescribing proton pump inhibitors: is it time to pause and rethink? *Drugs*. 2012;72(4):437-45.
206. Ito T, Jensen RT. Association of long-term proton pump inhibitor therapy with bone fractures and effects on absorption of calcium, vitamin B12, iron, and magnesium. *Curr Gastroenterol Rep*. 2010;12(6):448-57.
207. Janett S, Camozzi P, Peeters GG, Lava SA, Simonetti GD, Goeggel SB, et al. Hypomagnesemia induced by longterm treatment with proton-pump inhibitors. *Gastroenterol Res Pract*. 2015;2015:951768.
208. Thorsen K, Søreide JA, Kvaløy JT, Glomsaker T, Søreide K. Epidemiology of perforated peptic ulcer: age- and gender-adjusted analysis of incidence and mortality. *World J Gastroenterol*. 2013;19(3):347-54.
209. HALMED. Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode. Tramadol 100mg tablete s produljenim oslobađanjem. [Internet]. [Pristupljeno 14.06.2021.]. Dostupno na: [https://halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/SPC\\_UP-I-530-09-17-01-332-334.pdf](https://halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/SPC_UP-I-530-09-17-01-332-334.pdf).

210. Morin L, Fastbom J, Laroche ML, Johnell K. Potentially inappropriate drug use in older people: a nationwide comparison of different explicit criteria for population-based estimates. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;80(2):315-24.
211. HALMED. Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode. Moksonidin Belupo 0,4mg tablete. [Internet]. [Pristupljeno 12.06.2021.]. Dostupno na: <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Moksonidin-Belupo-04-mg-filmom-oblozene-tablete/9310/>.
212. Grant PJ, Cosentino F. The 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: New features and the ‘Ten Commandments’ of the 2019 Guidelines are discussed by Professor Peter J. Grant and Professor Francesco Cosentino, the Task Force chairmen. *Eur Heart J*. 2019;40(39):3215-7.
213. HALMED. Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode. Reglan 10mg tablete. [Internet]. [Pristupljeno 14.06.2021.]. Dostupno na: <https://halmed.hr//upl/lijekovi/SPC/Reglan-SPC.pdf>. Pristupljeno 21.05.2021.

## **8. POPIS KRATICA**



ACE angiotenzin konvertirajući enzim

ATK anatomsko terapijsko kemijska klasifikacija lijekova

BPMH engl. *Best possible medication history* (Najbolja moguća medikacijska povijest)

BPMDP engl. *Best possible medication discharge plan* (Najbolji mogući otpusni plan o farmakoterapiji)

CER engl. *control event rate* (stopa ishoda u kontrolnoj skupini)

CKD-EPI engl. *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*

DOAC engl. *direct oral anticoagulant* (direktni oralni antikoagulans)

EER engl. *experimental event rate* (stopa ishoda u intervencijskoj skupini)

EU(7)PIM engl. *The European Union Potentially Inappropriate Medications*,

HALMED Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode

HZJZ Hrvatski zavod za javno zdravstvo

IMM engl. *Integrated medication management* (Integrirano upravljanje lijekovima)

IPP inhibitori protonске pumpe

LIMM engl. *Lund Integrated Medicines Management* (Lund integrirano upravljanje lijekovima)

LOM liječnik obiteljske medicine

MAI engl. *Medication Appropriateness Indeks* (Indeks primjerenosti lijekova)

MKB Međunarodna klasifikacija bolesti

MMAS-4 engl. *4-item Morisky Medication Adherence Scale Morisky* (Morisky skala adherencije sa četiri pitanja)

MMAS-8 engl. *8-item Morisky Medication Adherence Scale Morisky* (Morisky skala adherencije sa osam pitanja)

NNT engl. *Number needed to treat* (broj pacijenata koje treba liječiti da bi se spriječio jedan loš ishod)

NSAIDS engl. *Nonsteroidal anti-inflammatory drugs* (nesteroidni protuupalni lijekovi)

PNL potencijalno neprikladni lijek

SAD Sjedinjene Američke Države

SOP standardni operativni protokol

STOPP/START engl. *Screening Tool of Older Person's Prescriptions/Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment*

SZO Svjetska zdravstvena organizacija

TD tardivna diskinezija

## 9. ŽIVOTOPIS

Ivana Marinović rođena je 27. prosinca 1986. u Zenici, Bosna i Hercegovina. Osnovnu školu i opću gimnaziju završava u Zagrebu. Godine 2005. upisala je Farmaceutsko-biokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, smjer farmacija, koji završava 2010. godine te stječe zvanje magistra farmacije. Nakon pripravničkog staža radi u Odjelu za kliničke studije u Medical intertrade. Od 2013. radi u Centralnoj bolničkoj ljekarni u Kliničkoj bolnici Dubrava. Godine 2017. stječe titulu specijalista kliničke farmacije za bolničko ljekarništvo.

Članica je Hrvatskog farmaceutskog društva i Hrvatske ljekarničke komore u kojima aktivno sudjeluje. Pri Hrvatskom farmaceutskom društvu sudjeluje u radu Sekcije za kliničku farmaciju te Sekcije za bolničko ljekarništvo. Pri Hrvatskoj ljekarničkoj komori od 2014. sudjeluje u radu Povjerenstva za bolničko ljekarništvo. Od 2014. je vanjski je suradnik na predmetu Klinička farmacija i farmakoterapija pri Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu i predmetu Interakcije lijekova i medikacijske pogreške na poslijediplomskom specijalističkom studiju Klinička farmacija.

Aktivno sudjeluje na domaćim i međunarodnim stručnim skupovima, s više usmenih i posterskih priopćenja. Sudjeluje u brojnim edukacijama magistara farmacije. Koautor je deset znanstvenih radova u časopisima citiranima u bazi *Current Contents* te dva stručna rada objavljena u ostalim časopisima.

#### Popis objavljenih radova i kongresnih priopćenja

Znanstveni radovi u časopisima indeksiranim u *Web of Science Core Collection*

1. Samardžić I, **Marinović I**, Kuća N, Bačić Vrca V. Potential clinically significant drug-drug interactions in prescribed pharmacotherapy in an outpatient setting. *Pharmazie*. 2021;76(7):272-278
2. Grgurević D, Grugurević J, Bačić Vrca V, Marušić S, **Marinović I**, Barić Grugurević A. Incidence of potential drug interactions in co-prescription of statins and macrolide antibiotics in Croatia during the 14 year period. *Pharmazie*. 2021;76(6):272-278.
3. **Marinović I**, Bačić Vrca V, Samardžić I, Marušić S, Grgurević I, Papić I, Grgurević D, Brkić M, Jambrek N, Mesarić J. Impact of an integrated medication reconciliation model led by a hospital clinical pharmacist on the reduction of post-discharge unintentional discrepancies. *J Clin Pharm Ther*. 2021 May 9. doi: 10.1111/jcpt.13431. [Epub ahead of print]

4. Grgurević D, Grgurević J, Bačić Vrca V, Marušić S, **Marinović I**. Consumption of high-dose statins in patients older than 65 years in the Republic of Croatia in the period 2005 - 2015. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2021;59(2):127-137
5. Samardžić I, **Marinović I**, Matković I, Mamić I, Bačić Vrca V. Antimicrobial drugs involved in potential drug-drug-interactions in cardiosurgical patients. *Pharmazie.* 2021; 76(1):6-11.
6. **Marinović I**, Bačić Vrca V, Samardžić I, Marušić S, Grgurević I. Potentially inappropriate medications involved in drug-drug interactions at hospital discharge in Croatia. *Int J Clin Pharm.* 2021;43(3):566-576.
7. Marušić S, Knežević A, Bačić Vrca V, **Marinović I**, Bačić J, Obreli Neto PR, Amidžić Klarić D, Diklić D. Implementation of Venous Thromboembolism Prophylaxis Guidelines in Clinical Practice: A Retrospective Study in Two Croatian Hospitals. *Acta Clin Croat.* 2017;56(4):657-662.
8. Mucalo I, Hadžiabdić MO, Brajković A, Lukić S, Marić P, **Marinović I**, Bačić-Vrca V. Potentially inappropriate medicines in elderly hospitalised patients according to the EU(7)-PIM list, STOPP version 2 criteria and comprehensive protocol. *Eur J Clin Pharmacol.* 2017;73(8):991-999.
9. **Marinović I**, Marušić S, Mucalo I, Mesarić J, Bačić Vrca V. Clinical pharmacist-led program on medication reconciliation implementation at hospital admission: experience of a single university hospital in Croatia. *Croat Med J.* 2016;57(6):572-581.
10. Marušić S, Sičaja M, Obreli Neto PR, Franić M, **Marinović I**, Bačić-Vrca V. Adverse drug reactions in elderly patients following discharge from an internal medicine clinic. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics.* 2014;52:906-913

#### Ostali znanstveni i stručni radovi

1. Ljoljić Bilić V, **Marinović I**, Ivana; Samardžić I, Kosalec I. Mikrobiološka onečišćenja u (tradicionalnim) biljnim lijekovima. *Farmaceutski glasnik.* 2021;77:1-26.
2. Marinović I, Kilibarda V, Bačić Vrca V. Usklađivanje terapije. *Farmaceutski glasnik.* 2016;72:139-152.

Sažeci kongresnih priopćenja objavljeni u knjigama sažetaka:

1. Samardžić I, **Marinović I**, Matković I, Papić I, Bačić Vrca V. Potencijalne klinički značajne interakcije rezervnih antimikrobnih lijekova. 6. hrvatski kongres farmacije s međunarodnim sudjelovanjem. Dubrovnik, Hrvatska, 2019.
2. Papić I, Bacić Vrca V, **Marinović I**, Samardžić I, Galesić K. Clinical pharmacist interventions in hospitalised patients with renal impairment. 23rd EAHP Congress, Gothenburg 2018, Abstract book pp A144.
3. **Marinović I**, Samardžić I, Matković I, Vidić V, Bačić Vrca V. Potencijalne klinički značajne interakcije statina kod kardiokirurških bolesnika. 2. hrvatski kongres kliničke farmacije s međunarodnim sudjelovanjem. Zagreb, Hrvatska, 2017.
4. Radonić J, Mucalo I, **Marinović I**, Bačić Vrca V. Terapijski problemi u hospitaliziranih osoba starije životne dobi. 2. hrvatski kongres kliničke farmacije s međunarodnim sudjelovanjem. Zagreb, Hrvatska, 2017.
5. Brajković A, Mucalo I, Ortner Hadžiabdić M, Lukić S, Marić P, **Marinović I**, Bačić Vrca V. Potencijalno neprikladni lijekovi u hospitaliziranih bolesnika starije životne dobi. 2. hrvatski kongres kliničke farmacije s međunarodnim sudjelovanjem. Zagreb, Hrvatska, 2017.
6. Perković I, Mucalo I, **Marinović I**, Bačić Vrca V. Terapijski problemi u hospitaliziranih bolesnika koji boluju od astme i KOPB-a. 2. hrvatski kongres kliničke farmacije s međunarodnim sudjelovanjem. Zagreb, Hrvatska, 2017.
7. Bačić Vrca V, **Marinović I**, Samardžić I, Falamić S, Bakalović P. Prescribing of potentially inappropriate drugs in the elderly. 45th ESCP-NSF international symposium on clinical pharmacy: clinical pharmacy tackling inequalities and access to health care. Oslo, Norway, 5-7 October 2016.
8. Brajković A, Mucalo I, Ortner Hadžiabdić M, **Marinović I**, Bačić Vrca V. Potentially inappropriate medicines according to the EU(7)-PIM list in older hospitalized patients. Knjiga sažetaka 8. hrvatskog kongresa farmakologije s međunarodnim sudjelovanjem. Split, Hrvatska, 2016. str. 105-106 (poster, domaća recenzija, sažetak, znanstveni).
9. **Marinović I**, Marusić S, Mucalo I, Klarić M, Bačić Vrca V. The analysis of pharmacotherapy at hospital admission and discharge. Simpozij sekcije kliničkih farmaceuta, Ljutomer, Slovenija, 2015. (poster, sažetak). 6-7.3.2015.
10. **Marinović I**, Bačić Vrca V, Marušić S. Usklađivanje terapije tijekom hospitalizacije bolesnika. 5. hrvatski kongres farmacije, 2015. (predavanje, sažetak). 21.-24.5.2015.

11. Marić P, Lukić S, **Marinović I**, Klarić Matea, Pacadi C, Kandžija N, Ortner Hadžiabdić M, Mucalo I, Vrca Bačić V. Utjecaj potencijalno neprikladnih lijekova na učestalost štetnih i neželjenih reakcija na lijek u bolesnika starije životne dobi hospitaliziranih na Klinici za unutarnje bolesti KB Dubrava. 5. hrvatski kongres farmacije s međunarodnim sudjelovanjem. Rovinj, Hrvatska, 2015. (poster, domaća recenzija, sažetak, ostalo).
12. Amidžić Klarić D, **Marinović I**, Marušić S, Bačić Vrca V. Procjena rizika od nastanka venske tromboembolije i primjena tromboprolifakse u internističkih bolesnika. 1. hrvatski kongres kliničke farmacije s međunarodnim sudjelovanjem "Optimizacija farmakoterapije i sigurnost bolesnika": Knjiga sažetaka. Zagreb, 2014. str. 71-71 (poster, domaća recenzija, sažetak, ostalo)

## TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

Sveučilište u Zagrebu

Farmaceutsko-biokemijski fakultet

Doktorski rad

### UČINAK IMPLEMENTACIJE INTEGRIRANOG MODELA USKLAĐIVANJA FARMAKOTERAPIJE NA UČESTALOST NENAMJERNIH ODSUPANJA I SIGURNOST BOLESNIKA

IVANA MARINOVIĆ

**Uvod:** Transfer skrbi je kritična točka za nastanak nenamjernih odstupanja koja mogu ugroziti ishode farmakoterapije. Do sada nije utvrđen optimalan i standardizirani model u rješavanju problematike transfera skrbi između bolnica i ustanova primarne zdravstvene zaštite.

**Svrha rada:** Cilj ovog istraživanja bio je ispitati učinak integriranog modela usklađivanja farmakoterapije na učestalost nenamjernih odstupanja i sigurnost bolesnika.

**Metode i ispitanici:** Provedeno je randomizirano kontrolirano istraživanje. U istraživanje je bilo uključeno 353 pacijenata u dobi od 65 i više godina kojima je propisana terapija s dva ili više lijekova. Ispitanici su randomizirani u kontrolnu i intervencijsku skupinu (182 ispitanika u intervencijskoj skupini i 171 ispitanik u kontrolnoj skupini). U intervencijskoj skupini proveden je integrirani model usklađivanja farmakoterapije, kojeg je u potpunosti vodio bolnički klinički farmaceut (usklađivanje farmakoterapije prilikom prijema, pregled i optimizacija farmakoterapije tijekom hospitalizacije, edukacija i savjetovanje pacijenta, usklađivanje farmakoterapije pri otpustu, usklađivanje farmakoterapije kao dio primarne zdravstvene zaštite u suradnji s liječnikom primarne zdravstvene zaštite i javnim ljekarnikom, praćenje pacijentove adhezencije i stupnja razumijevanja farmakoterapije nakon otpusta).

**Rezultati:** Integrirani model usklađivanja terapije značajno je smanjio broj bolesnika s nenamjernim odstupanjima za 57,1% ( $p < 0,001$ ). Intervencija je smanjila broj pacijenata s nenamjernim odstupanjima koja mogu izazvati umjereno kliničko pogoršanje za 58,6% ( $p < 0,001$ ) i ona koja mogu izazvati ozbiljno kliničko pogoršanje za 68,6% ( $p = 0,039$ ). Najčešća odstupanja bila su netočna doza, izostavljanje lijeka i dodavanje lijeka. Kardiovaskularni lijekovi najčešće su bili uključeni u nenamjerna odstupanja. Nije pronađena statistički značajna razlika između intervencijske i kontrolne skupine u stupnju adhezencije i broju potencijalno neprikladnih lijekova niti u jednoj vremenskoj točki.

**Zaključak:** Integrirani model usklađivanja farmakoterapije kojeg vodi bolnički klinički farmaceut, a uključuje sve zdravstvene profesionalce i samog pacijenta, smanjuje broj nenamjernih odstupanja. Zbog njihovog specifičnog položaja i znanja o farmakoterapiji, bolnički klinički farmaceut treba koordinirati prijenos skrbi između bolnice i primarne zdravstvene zaštite kako bi se osigurala ispravna, potpuna i sigurna farmakoterapija. Rezultati istraživanja ukazuju na specifične segmente ovog modela u koje se aktivnije trebaju uključiti javni ljekarnici.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Rad sadrži: 119 stranica, 1 slika, 51 tablica i 213 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: klinički farmaceut, pacijenti starije životne dobi, usklađivanje farmakoterapije, nenamjerna odstupanja

Mentor: dr. sc. Vesna Bačić Vrca, red. prof.

Povjerenstvo: dr. sc. Srećko Marušić, nasl. izv. prof..

dr. sc. Maja Ortner Hadžiabdić, doc.

dr. sc. Robert Likić, izv. prof.

Rad je prihvaćen: 22. rujna 2020.

## BASIC DOCUMENTATION CARD

University of Zagreb

Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Doctoral thesis

### IMPLEMENTATION OF UN INTEGRATED MODEL OF MEDICATION RECONCILIATION: EFFECT ON UNINTENTIONAL DISCREPANCIES AND PATIENT SAFETY

IVANA MARINOVIĆ

**Background:** Transfer of care is a critical point during which unintentional discrepancies, that can jeopardize pharmacotherapy outcomes, can occur. There is no optimal standardized model in the transfer of care between hospitals and primary healthcare facilities.

**Aim of the study:** The aim of this study was to evaluate effect of un integrated medication reconciliation model on unintentional discrepancies and patient safety.

**Methods and patients:** A randomized controlled study was conducted on an elderly patient population. A total of 353 patients were analysed (182 in the intervention and 171 in the control group). The intervention group of patients received a medication reconciliation model, led entirely by a hospital clinical pharmacist (medication reconciliation at admission, review and optimization of pharmacotherapy during hospitalization, patient education and counselling, medication reconciliation at discharge, medication reconciliation as part of primary health care in collaboration with a primary care physician and a community pharmacist).

**Results:** The medication reconciliation model, led by a hospital clinical pharmacist, significantly reduced the number of patients with unintentional discrepancies by 57,1% ( $p < 0,001$ ). The intervention reduced the number of patients with unintentional discrepancies associated with a potential moderate harm by 58,6% ( $p < 0,001$ ) and those associated with a potential severe harm by 68,6% ( $p = 0,039$ ). The most common discrepancies were incorrect dosage, drug omission and drug commission. Cardiovascular medications were most commonly involved in unintentional discrepancies. No statistically significant difference in adherence and number of potentially inappropriate medications was found at any measuring time point between the intervention and control groups.

**Conclusion:** The integrated medication reconciliation model, led by a hospital clinical pharmacist in collaboration with all health professionals involved in the patient's pharmacotherapy, significantly reduced the number of patients with unintentional discrepancies in the transfer of care. Due to their specific position and pharmacotherapy knowledge, the hospital clinical pharmacists should coordinate the transfer of care between the hospital and the primary care to ensure correct, complete and safe pharmacotherapy. The results of the study indicate the need for active involvement of community pharmacists in certain segments of the care transfer as they are an essential link in optimizing pharmacotherapy after discharge of elderly patients from the hospital.

Thesis includes: 119 pages, 1 figure, 51 tables and 213 references. The original is in Croatian language.

**Keywords:** clinical pharmacist, elderly, medication reconciliation, unintentional discrepancies

**Supervisor:** Professor Vesna Bačić Vrca, PhD

**Reviewers:** Associate professor Srećko Marušić, PhD

Assistant professor Maja Ortner Hadžiabdić, PhD

Associate professor Robert Likić, PhD

Accepted: September, 22<sup>nd</sup>, 2021.