Utjecaj usklađivanja terapije na klinički značajne ishode

Kilibarda, Vanja

Master's thesis / Diplomski rad

2015

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:163:328730

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb

Vanja Kilibarda

Utjecaj usklađivanja terapije na klinički značajne ishode

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2015.

Ovaj diplomski rad je prijavljen na kolegiju Klinička farmacija Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen u Centru za primijenjenu farmaciju pod stručnim vodstvom izv. prof. dr. sc. Vesne Bačić-Vrca.

Zahvaljujem svojoj mentorici, izv. prof. dr. sc. Vesni Bačić-Vrca, što mi je dala zanimljivu temu i savjetima pomogla pri pisanju rada, prijateljima koji su me podržavali i obitelji koja je cijelo vrijeme bila uz mene i poticala me da što prije napišem diplomski.

SADRŽAJ

1. Uvod i pregled područja istraživanja....1
   1.1. Definicija i razvoj usklađivanja terapije....1
   1.2. Tko provodi usklađivanje terapije....4
   1.3. Tipovi odstupanja i medikacijskih pogrešaka....4
   1.4. Ishodi....6
   1.5. Primjeri....6
2. Obrazloženje teme....9
3. Materijali i metode....10
4. Rezultati i rasprava....11
   4.1. Utjecaj usklađivanja terapije na učestalost hitnog prijema i/ili ponovne hospitalizacije....11
   4.2. Utjecaj usklađivanja terapije na odstupanja i medikacijske pogreške....16
   4.3. Usklađivanje terapije i duljina boravka u bolnici....23
   4.4. Usklađivanje terapije za osobe koje su na politerapiji....23
   4.5. Usklađivanje terapije za starije osobe....25
   4.6. Usklađivanje terapije i odabrana zdravstvena stanja....27
      4.6.1. Akutni koronarni sindrom/zatajenje srca....27
      4.6.2. Onkološki bolesnici....28
   4.7. Analiza ušteda i troškova usklađivanja terapije....28
   4.8. Trajanje postupka usklađivanja terapije....30
   4.9. Tko najbolje provodi usklađivanje terapije....31
   4.10. Pregledni radovi....33
5. Zaključci....35
6. Literatura....37
7. Sažetak/Summary....42
8. Temeljna dokumentacijska kartica/Basic documentation card....44

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

1.1. Definicija i razvoj usklađivanja terapije

Usklađivanje terapije (eng. *medication reconciliation*) je proces uspoređivanja popisa lijekova propisanih pacijentu s lijekovima, koje taj pacijent zapravo uzima i popisa propisanih lijekova prije, tijekom i nakon hospitalizacije. Također se može definirati i kao usporedba najbolje moguće medikacijske povijesti (eng. *Best Possible Medication History*, BPMH) s propisanom terapijom od strane liječnika prilikom prijema, premještaja i otpusta bolesnika iz bolnice te identificiranje i rješavanje odstupanja. Popis bi, osim propisanih lijekova, trebao uključivati i bezreceptne lijekove, vitamine, biljne preparate, dodatke prehrani i cjepiva. Korištenje dodataka prehrani i bezreceptnih (eng. *over-the-counter*, OTC) lijekova često se percipira nedovoljno ozbiljno i izostavlja iz medikacijske povijesti. Zbog izostavljanja tih podataka, lako je previdjeti potencijalne interakcije koje mogu imati ozbiljne posljedice, a mogu se dogoditi i pogreške kao što su izostavljanje lijeka koji bi pacijent trebao uzimati, dupliciranje terapije, netočne doze ili vrijeme primjene.

Najveći broj pogrešaka događa se kod prijelaza pacijenta iz jednog bolničkog odjela u drugi ili kod otpusta iz bolnice na kućnu njegu. Da bi se smanjila prisutnost pogrešaka, treba kontinuirano provoditi usklađivanje terapije kod svakog prijelaza bolesnika na različite vrste zdravstvene skrbi. Pri uzimanju medikacijske povijesti, pacijenti se često ne sjećaju pravog naziva svih lijekova koje uzimaju ili zaborave spomenuti neke lijekove, dok bezreceptne lijekove poput acetilsalicilne kiseline, biljne lijekove i dodatke prehrani često ne smatraju "bitnima" pa o njihovom korištenju ne izvješćuju liječnike i ljekarnike.

Propisana terapija se tijekom hospitalizacije relativno često mijenja, sukladno kliničkom stanju i potrebama bolesnika. Iako je većina izmjena u terapiji namjerna, neke su neželjene i dogode se zbog nedostupnosti prethodno propisane farmakoterapije ili propusta. Pogreške poput krive doze, krivog intervala primjene lijeka, interakcija lijekova ili neadherencije pacijenata mogu uzrokovati neželjene štetne posljedice.

Usklađivanje terapije trebalo bi se primjenjivati pri svakoj promjeni u skrbi, gdje se propisuju novi lijekovi ili prepisuju postojeći podaci, uključujući promjene institucije u kojoj se skrbi za pacijenta, promjene liječnika, tj. bolničkog tima ili prijelaz na drugi bolnički odjel. Ono sadrži sljedeće korake (www.jointcommission.org):

1) napraviti popis trenutno korištenih lijekova
2) napraviti popis lijekova koji su tek propisani pacijentu
3) usporediti lijekove na ta dva popisa
4) utvrditi nenamjerna odstupanja i ispraviti ih temeljem kliničkih odluka
5) prenijeti popis pacijentu i/ili primjerenim skrbnicima

Treba naglasiti da je ključni korak napraviti najtočniji mogući popis lijekova koje pacijent uzima. To ne uključuje samo lijekove na recept nego i OTC lijekove, intravenske i druge parenteralne lijekove, parenteralnu prehranu, krvne derivate, dijagnostičke i kontrastne agense, radioaktivne preparate, vitamine, dodatke prehrani, biljne proizvode i cjepiva. Iako ih neki ne smatraju lijekovima u punom smislu riječi, svi oni mogu sudjelovati u interakcijama. Da bi se dobilo što više podataka, poželjno je koristiti više izvora informacija; osim pacijenta može se kontaktirati njihovu obitelj ili skrbnike, liječnika, ljekarnika, provjeriti elektroničke podatke ako postoje i pregledati spremnike lijekova koje pacijent donese sa sobom.

Mogu se pronaći brojni savjeti koji pomažu pri uvođenju i razvoju procesa usklađivanja terapije, na primjer (pharmacistsletter.therapeuticresearch.com):

- početi s malim dijelom pacijenata, na primjer jedan odjel u bolnici, ili ciljati određenu točku u prijelazu skrbi
- organizirati interdisciplinarni tim za razvoj učinkovitog postupka
- razviti standardizirani obrazac koji bi pomogao izvući sve potrebne informacije na prijemu u bolnicu
- na popis lijekova uključiti sve podatke o dozama i vremenu primjene lijekova, alergijama i netolerancijama
- postaviti popis lijekova na vidljivo mjesto u zdravstveni karton
- odrediti razumne rokove za provjeru doza lijekova na prijelaznim točkama
- imati pristup savjetu farmaceuta i podacima o lijekovima u svakom trenutku
- odrediti osoblje zaduženo za usklađivanje terapije na prijemu, prijelazu na drugi odjel i otpustu iz bolnice
- pružiti stalnu edukaciju svom osoblju uključenom u proces
- dati pacijentima popis lijekova na otpustu i potaknuti ih da te podatke ubuduće dijele sa zdravstvenim radnicima

Neke od poteškoća koje se javljaju u procesu usklađivanja terapije uključuju varijacije u postupcima sakupljanja podataka kada to provode različite osobe, budući da u to mogu biti uključene različite struke kao što su farmacija i medicina. Osim toga, kada se podaci nalaze na više različitih mjesta, tj. u više različitih kartona i/ili elektroničkih zapisa, može doći do duplikacija ili razlika u podacima. Stanje pacijenta i njegova trenutna sposobnost komunikacije također može bitno utjecati na kvalitetu podataka (pharmacistsletter.therapeuticresearch.com).

Anketa je 2006. godine pokazala da u mnogim slučajevima cijeli proces nije bio dovoljno definiran i uloge nisu bile jasno podijeljene. Jedna četvrtina ispitanih nije znala tko je odgovoran za slanje otpusne liste lijekova liječniku pacijenta ili slijedećem pružatelju zdravstvenih usluga, a mnogi također nisu znali u kojem vremenskom roku od prijema bi trebali provesti usklađivanje terapije (www.ismp.org). Više od pola ih je sve podatke zapisivalo na papiru, tek jedna desetina je koristila računalnu dokumentaciju, a četvrtina oboje. Timski rad i jasno definirani protokoli označeni su kao najbitniji faktori za uspješno provođenje. Iako ih 82% smatra da je usklađivanje terapije vrlo vrijedno za sigurnost pacijenata, puno ih je bilo frustrirano poteškoćama u provođenju procesa usklađivanja terapije, uz brojne komentare koji ih opisuju, kao što su (www.ismp.org):

- „Bilo bi lakše da je računalni program za usklađivanje terapije usavršen prije uvođenja. Sada ima previše papirologije i dupliciranja. Morali smo odrediti jednu sestru po smjeni da nadgleda usklađivanje terapije.“
- „Interdisciplinarni tim je uveo proces, ali čini se da je svaki odjel drugačiji i ima svoju reakciju na promjenu.“
- „Prije čitanja ove ankete nisam imao pojma što je usklađivanje terapije. Hvala što ste me informirali.“
- „Najteži dio procesa je navesti sve da se slože da je ispravna izvedba vrijedna potrošenog vremena. Prošlo je 6 mjeseci, a još smo u fazi stvaranja.“
- „Nažalost, većina medicinskih sestara smatra da ovo ima nizak prioritet - „prezauzete“ su. Dok im to ne postane prioritet, i dok bolnička administracija to ne postavi kao prioritet liječnicima, bojim se da ćemo se samo vrtjeti u krugovima.“

Usklađivanje terapije se sve više istražuje i uvodi u bolnicama raznih zemalja. Posebnu važnost u zadnje vrijeme dobiva u SAD-u, nakon donošenja Affordable Care Act zakona

(Patient Protection and Affordable Care Act, „ObamaCare“) 2010. godine. Prema tom zakonu, zdravstveno osiguranje će isplaćivati manje naknade bolnicama koje neće imati određeni standard efikasnosti i skrbi (npr. niska stopa ponovne hospitalizacije unutar 30 dana nakon otpuštanja uz bolnice), i time poticati povećanje kvalitete zdravstvene skrbi (Kocher i Adashi, 2011). Usklađivanje terapije je i dio jednog od protokola za provedbu High 5s projekta koji je pokrenula Svjetska zdravstvena organizacija (WHO) s ciljem povećanja sigurnosti pacijenata u svijetu.

1.2. Tko provodi usklađivanje terapije

Nije lako odrediti tko bi trebao provoditi usklađivanje terapije. Nedavna anketa u medicinskom centru u San Franciscu pokazala je dosta neslaganja u percepciji uloga između liječnika, farmaceuta i medicinskih sestara (Lee i sur., 2015). Većinom su se složili da je liječnik odgovoran za odluku o nastavljanju ili ukidanju lijekova i da korištenje popisa lijekova poboljšava kvalitetu skrbi. Međutim, na pitanje bi li još netko osim njih trebao biti odgovoran za točan popis lijekova, 73% medicinskih sestara, 52% farmaceuta i 50% liječnika bez specijalizacije je odgovorilo potvrdno, ali samo 29% specijalista. Bilo je neslaganja i oko drugih pitanja, posebno o edukaciji pacijenata o njihovoj terapiji.

U bolnicama u koje je usklađivanje terapije uvedeno ili samo testirano za potrebe istraživanja, za to je zaduženo razno osoblje: najčešće farmaceuti, osim njih i liječnici, medicinske sestre, farmaceutski tehničari, studenti farmacije ili medicine, ali malo istraživanja zapravo uspoređuje učinkovitost usklađivanja terapije u izvedbi osoba različitih struka, umjesto toga se fokusiraju na pitanje je li ono općenito učinkovito i isplativo ili ne, većinom pretpostavljajući da su farmaceuti najprimjereniji za taj posao.

1.3. Tipovi odstupanja i medikacijskih pogrešaka

Terminologija se u nekim znanstvenim radovima razlikuje, ali uglavnom kao odstupanja označavaju pogreške u medicinskim kartonima i razlike u popisima lijekova koje su napravili različiti zdravstveni radnici (medicinska sestra, liječnik, farmaceut). Gleason i sur. su samo neobjašnjena odstupanja koja su nakon razgovora s liječnicima rezultirala promjenom, tj. ispravljanjem terapije smatrali medikacijskim pogreškama (Gleason i sur., 2010).

Medikacijske pogreške su među najčešćim uzrocima potencijalnih neželjenih štetnih događaja povezanih s primjenom lijeka, uzrokujući brojne probleme kao što su hipotenzija, bradikardija, krvarenje, alergijske reakcije na lijekove, problemi s jetrom, bubrezima ili središnjim živčanim sustavom (Kanjanarat i sur., 2003).

Medikacijske pogreške i odstupanja se mogu klasificirati na više načina: ovisno o tome gdje su nastale (npr. propisivanje, prepisivanje, izdavanje lijeka), ovisno o tome kakva je pogreška (npr. izostavljanje lijeka za koji postoji indikacija, zamjena lijeka, pogrešna doza ili vrijeme primjene lijeka) ili po kliničkoj značajnosti, tj. potencijalnim ili stvarnim posljedicama pogreške. Pregledana istraživanja uglavnom ih dijele ovisno o tome kakva je pogreška, a neka imaju i procjenu kliničke važnosti na različite načine, po jednostavnoj procjeni je li pogreška klinički značajna ili ne te prema NCC MERP indeksu za kategorizaciju medikacijskih pogrešaka (www.nccmerp.org).

Salanitro i sur. su na dijelu uzorka iz PILL-CVD (Pharmacist Intervention for Low Literacy in Cardiovascular Disease) istraživanja identificirali nekoliko faktora koji doprinose učestalosti pogrešaka u popisima lijekova prije prijema u bolnicu i prije usklađivanja terapije. Klinički značajne pogreške bile su povezane sa starijom dobi i brojem lijekova korištenih prije prijema, a vjerojatnost za pojavu pogrešaka bila je manja ako su pacijenti već imali popis lijekova u elektroničkom obliku. Što je veći bio broj tih pogrešaka i broj promjena u terapiji tijekom hospitalizacije, rasla je i vjerojatnost za će na otpustu iz bolnice također biti prisutna klinički značajna pogreška u terapiji (Salanitro i sur., 2012).

Od 501 pogreške u usklađivanju terapije u izvještajima koje su zabilježili u Pennsylvania Patient Safety Authority u 13 mjeseci, gotovo 70% ih se dogodilo tijekom usklađivanja na prijemu, ostale na prijelazu pacijenta na drugi odjel, na otpustu iz bolnice ili nije bilo moguće odrediti kada (Gao i Gaunt, 2013). Najčešće pogreške bile su izostavljanje lijeka ili doze (26,7%), pogrešna doza (20,4%) i dodani lijek ili doza koji nisu potrebni (18%).

U istraživanju Pippins i sur., 12% odstupanja je bilo neželjeno i potencijalno štetno. Većina potencijalnih nuspojava (75%) pojavljuje na otpustu iz bolnice, a faktori povezani s potencijalnim nuspojavama su slabo razumijevanje i poznavanje lijekova od strane pacijenta, broj promjena lijekova između prijema i otpusta, broj lijekova s visokim rizikom za nuspojave, velik broj posjeta liječniku tijekom protekle godine, uzimanje podataka o lijekovima od rodbine ili skrbnika i zaduživanje stažista za uzimanje tih podataka. Iznenađujuće je da je kod pacijenata starijih od 85 godina pronađen znatno manji broj

potencijalnih nuspojava. Mogući razlog je veći oprez liječnika kad se bave jako starim pacijentima (Pippins i sur., 2008).

1.4. Ishodi

U ovom radu analizirat će se znanstveni radovi koji prate broj hitnih prijema i/ili ponovnih hospitalizacija, broj odstupanja i medikacijskih pogrešaka i duljinu boravka u bolnici kao ishode za procjenu učinkovitosti intervencija.

Broj hitnih prijema i/ili ponovnih hospitalizacija se može koristiti kao izravno mjerilo učinkovitosti intervencije. Ljudi obično dolaze u bolnicu samo ako imaju ozbiljniji problem, tj. ako je on klinički značajan. Najvažniji su posjeti bolnici koji su povezani s lijekovima, predvidljivi i sprječivi, budući da bi na njih usklađivanje terapije trebalo imati najveći utjecaj. Osim toga, za korištenje zdravstvenih usluga mogu se procijeniti troškovi i financijska isplativost uvođenja intervencije.

Odstupanja i medikacijske pogreške su neizravno mjerilo učinkovitosti intervencije jer njihova prisutnost ne jamči da će doći do nuspojava ili drugih problema vezanih uz lijekove, ili da će ti problemi biti klinički značajni. Za neka odstupanja neće biti razlike ovisno o tome je li pogreška u kartonu ispravljena ili ne, pogotovo ako ta pogreška ne utječe na terapiju. Klinički značajne medikacijske pogreške obično, ako se ne isprave, donose potrebu za daljnjim korištenjem zdravstvenih usluga, a ovisno o težini slučaja, ponekad je potrebna i hospitalizacija.

Većina istraživanja ne prati duljinu boravka u bolnici kao ishod, ali u nekima je to kriterij za uključivanje pacijenata, s obrazloženjem da po protokolu koji je napravljen za istraživanje, ne bi stigli kvalitetno provesti cijelu intervenciju (npr. usklađivanje terapije, provjera interakcija lijekova ili problema uzrokovanih lijekovima, edukacija pacijenta).

1.5. Primjeri

Primjeri modela procesa usklađivanja terapije i alata za razvoj takve intervencije su MATCH (Medications at Transitions and Clinical Handoffs), MARQUIS (Multi-Center Medication

Reconciliation Quality Improvement Study) i LIMM (Lund Integrated Medicines Management) model.

MATCH

Ovaj alat za razvoj usklađivanja terapije temelji se na iskustvima iz zdravstvenih ustanova koje su već počele provoditi neke od MATCH strategija da bi poboljšale svoje procese usklađivanja terapije. Detaljno je opisan razvoj intervencije, a sastoji se od sljedećih koraka (www.ashp.org):

- napraviti temelj projekta osnivanjem vodstva i tima za dizajn procesa
- napisati dokument koji će voditi tim u razvoju procesa
- odrediti opseg djelovanja za projekt, koji bi trebao odgovarati potrebama zdravstvene ustanove
- odrediti uloge i odgovornosti svakog člana osoblja u procesu usklađivanja terapije
- napraviti dijagram procesa da se može odrediti gdje je moguće poboljšanje
- razvoj/redizajn procesa usklađivanja terapije, uključujući formiranje jednog popisa lijekova za svakog pacijenta koji će biti jedini izvor podataka, s najtočnijim informacijama
- odrediti strategiju sakupljanja podataka i procjenjivati kvalitetu procesa da se može pratiti napredak i da se otkriju prilike za poboljšanje
- integrirati taj proces u rad ustanove
- koristiti otkrića nakon implementacije za edukaciju osoblja i povećanje suradljivosti pacijenata

MARQUIS

MARQUIS alat za razvoj sadrži vodič za poboljšanje kvalitete usklađivanja terapije, video snimke za vježbanje koje ilustriraju strategije za uzimanje povijesti lijekova i savjetovanje pacijenta o lijekovima za vrijeme otpusta iz bolnice i kalkulator za računanje isplativosti promjene kvalitete (innovations.ahrq.gov).

LIMM model

Ovaj model za poboljšanje kvalitete liječenja uspješno je implementiran u zdravstveni sustav i nagrađen kao najbolja inovacija u švedskom zdravstvu. Dobro je istražen i o njegovom razvoju je napisano 18 znanstvenih publikacija. Poboljšava procese skrbi, smanjujući broj grešaka u usklađivanju terapije i povećavajući prikladnost lijekova. Korist se najviše vidi u tome što je broj ponovnih prijema u bolnicu uzrokovanih medikacijskim pogreškama smanjen za 50% i svo uključeno osoblje je vrlo zadovoljno procesom (Eriksson i sur., 2012). U LIMM modelu je u intervenciju uključen multiprofesionalni tim, ali ključnu ulogu po kojoj se to razlikuje od standardnog postupka ima klinički farmaceut, koji na prijemu provede usklađivanje terapije i prati pacijente tokom cijele hospitalizacije, identificirajući i rješavajući probleme vezane uz lijekove dogovorom s odjelnim liječnikom ili timom liječnika, medicinske sestre i skrbnika (Hellström i sur., 2011).

2. OBRAZLOŽENJE TEME

Cilj ovog rada je pokazati utjecaj usklađivanja terapije i povezanih intervencija farmaceuta i/ili drugih zdravstvenih djelatnika na rano otkrivanje i ispravljanje klinički značajnih odstupanja nakon prijema u bolnicu te na broj hitnih prijema i ponovnih hospitalizacija nakon otpuštanja iz bolnice. Usklađivanje terapije povećava točnost podataka o lijekovima pacijenata i time smanjuje vjerojatnost da će doći do pogreške u liječenju. Smanjuje se broj potencijalnih nuspojava i onih koje se zapravo dogode, što dovodi i do manje potrebe za korištenjem zdravstvenih usluga, uključujući hitne prijeme i ponovne hospitalizacije.

Napravit će se pregled radova koji se bave tom temom, s ciljem ukazivanja na važnost i korisnost uvođenja usklađivanja terapije u bolnice koje već nemaju neki sličan protokol za provjeru terapije i poboljšanje kvalitete skrbi.

3. MATERIJALI I METODE

Ovaj rad se temelji na proučavanju znanstvenih radova o usklađivanju terapije (eng. *medication reconciliation*), tj. o učinku usklađivanja terapije nakon prijema u bolnicu na odabrane ishode.

Od 33 uključena rada, 27 je izvornih i 6 preglednih radova. 32 rada su indeksirana u bibliografskoj bazi Medline, a jedan u Cochrane Database of Systematic Reviews.

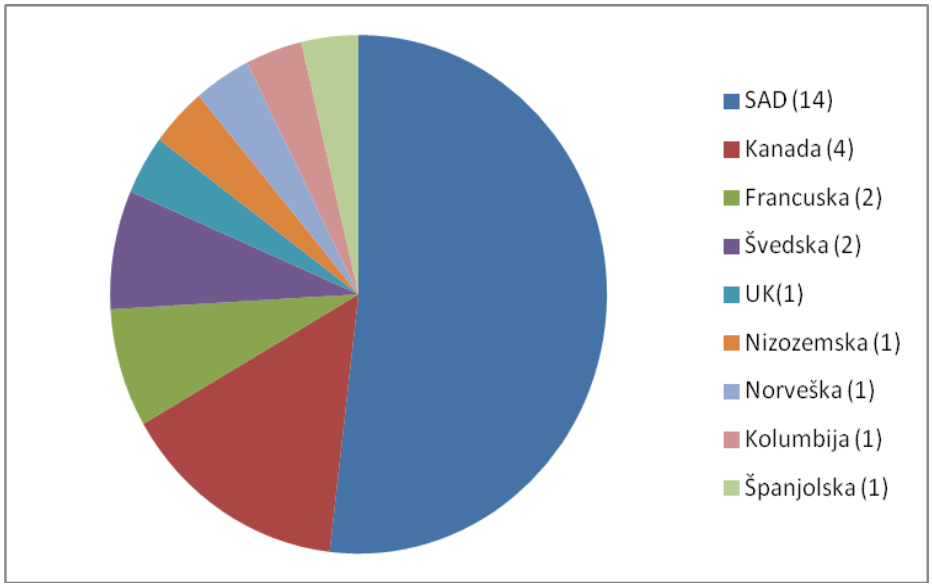
Uključeni su radovi koji prate utjecaj usklađivanja terapije na smanjivanje broja odstupanja, ponovne hospitalizacije/hitne prijeme (uzrokovane lijekovima i općenito) i na duljinu boravka u bolnici. Za ponovne hospitalizacije i hitne prijeme odabrana su samo randomizirana kontrolirana istraživanja, a za odstupanja i istraživanja bez kontrolne skupine, jer je moguće naknadno provjeriti koja odstupanja su propuštena tijekom standardnog postupka.

Uključeni su radovi objavljeni od 1995. do 2014. godine, bez obzira na faktor utjecaja (impact factor, IF) znanstvenih časopisa u kojima su objavljeni, a trinaest radova je objavljeno u znanstvenim časopisima s faktorom utjecaja većim od 10: Annals of Internal Medicine(IF=16,104) i Archives of Internal Medicine(IF=13,246).

4. REZULTATI I RASPRAVA

U ovom radu pregledana su 33 rada, svi na engleskom jeziku. Gotovo svi radovi procjenjuju učinak kombiniranih intervencija, a ne samo usklađivanja terapije.

Najviše izvornih, istraživačkih radova je iz SAD-a (14), zatim slijedi Kanada (4) i zemlje sjeverne i zapadne Europe te jedan rad iz Kolumbije. Velik broj radova iz SAD-a ne iznenađuje, s obzirom na njihove nove zakone kojima se potiče efikasnost i smanjivanje ponovne hospitalizacije, kod čega se usklađivanje terapije u nekim istraživanjima pokazuje uspješnim.



Slika 1. Zastupljenost radova po zemljama autora

Pregledni radovi koji se bave ovom temom uglavnom opisuju razne intervencije za povećanje sigurnosti pacijenata, usput obuhvaćajući i usklađivanje terapije. Mali broj njih se bavi isključivo usklađivanjem terapije.

4.1. Utjecaj usklađivanja terapije na učestalost hitnog prijema i/ili ponovne hospitalizacije

U istraživanju Jacka i sur. ispitivan je utjecaj intervencije medicinske sestre tijekom boravka u bolnici i kliničkog farmaceuta 2-4 dana nakon otpusta na ponovne posjete bolnici unutar 30

dana od otpusta. Intervencija je uključivala usklađivanje terapije, informiranje i edukaciju pacijenata o zdravlju, uz formiranje plana skrbi nakon bolnice. Klinički farmaceut je telefonskim pozivom provjeravao lijekove koje pacijent uzima i po potrebi rješavao probleme vezane uz lijekove. Intervencijom je smanjen broj posjeta bolnici u odnosu na kontrolnu skupinu za 30%, 0,314 po osobi prema 0,451 u kontrolnoj skupini. Smanjio se i broj osoba koje su trebale posjet bolnici, 99 pacijenata (26,9%) u kontrolnoj i 80 (21,6%) u interventnoj skupini. Osim toga, više pacijenata u interventnoj skupini je otišlo na kontrolni pregled kod liječnika opće prakse i osjećali su se bolje pripremljeni za otpust iz bolnice (Jack i sur., 2009).

Koehler i sur. su kombiniranom intervencijom kliničkog farmaceuta i koordinatora skrbi smanjili posjete bolnici kod osoba starijih od 70 godina. Ciljana skupina su bili pacijenti starije životne dobi (≥70) s predispozicijom za neplanirane posjete bolnici, tj. osobe koje redovito uzimaju 5 ili više lijekova, imaju 3 ili više kronična komorbiditeta ili trebaju pomoć za svakodnevne aktivnosti. Intervencija (usklađivanje terapije, edukacija, telefonski pozivi) je značajno smanjila posjete bolnici unutar 30 dana (10% u interventnoj skupini(IS), 38,1% u kontrolnoj(KS)), ali ne i unutar 60 dana (30% u IS i 42,9% u KS). Ovo je tek pilot istraživanje i uzorak je mali, samo 41 pacijent, ali pokazuje da kod starijih pacijenata s više komorbiditeta i lijekova intervencija može znatno poboljšati liječenje i pozitivno utjecati na zdravlje te osjetljive skupine (Koehler i sur., 2009).

Koristeći računalni alat i redizajn procesa usklađivanja terapije u kojem je sudjelovao medicinski tim liječnika, med. sestre i farmaceuta, Schnipper i sur. nisu zabilježili značajnu razliku u hospitalizaciji između interventne i kontrolne skupine 30 dana nakon otpusta (20% i 24%), iako je smanjen broj odstupanja s potencijalom za ozbiljne nuspojave (Schnipper i sur., 2009). Slične rezultate dobili su Willoch i sur. prateći pacijente 3 mjeseca nakon otpusta, gotovo jednaki postotak posjeta bolnici (27,5% IS i 27% KS), ali značajno manji broj odstupanja u interventnoj skupini nakon otpusta iz bolnice. Intervencija je bila usklađivanje terapije i rješavanje odstupanja s multidisciplinarnim timom te savjetovanje pacijenata o lijekovima koje uzimaju (Willoch i sur., 2012).

Legrain i sur. proveli su multicentrično istraživanje OMAGE (Optimization of Medication in AGEd) u kojem je gerijatar provodio usklađivanje terapije i edukaciju pacijenata o njihovom stanju i kontaktirao njihove liječnike opće prakse. Uzeli su u obzir samo kronično korištene lijekove, minimalno 15 dana, ali naglašeno je da su pazili i na OTC proizvode. Intervencija je bila posebno fokusirana na tri povezana faktora rizika za ponovne hospitalizacije koje se mogu izbjeći: problemi vezani uz lijekove (npr. nuspojave, suradljivost), depresija i

pothranjenost. Primarni ishod bio je broj ponovnih hospitalizacija i hitnih prijema 3 i 6 mjeseci nakon otpusta. Nakon 3 mjeseca, 23% sudionika iz interventne skupine i 30,5% iz kontrolne skupine imalo je neplanirani posjet bolnici. 6 mjeseci nakon otpusta, utjecaj intervencije se smanjuje i gubi statističku značajnost (35,3% u IS i 40,8% u KS). Snaga ovog istraživanja su veličina uzorka (639) i blagi kriteriji za sudjelovanje pacijenata pa su rezultati primjenjivi na opću populaciju osoba starijih od 70 godina (Legrain i sur., 2011).

U istom istraživanju, Bonnet-Zamponi i sur. pratili su posjete bolnici uzrokovane lijekovima. Stručni odbor od tri gerijatra je procjenjivao je li prijem u bolnicu uzrokovan lijekovima, a procijenjeni su samo posjeti onim bolnicama koje sudjeluju u istraživanju i koji nisu prijemi u kirurške jedinice, unutar 6 mjeseci od otpusta iz bolnice. U interventnoj skupini bila su 83 posjeta bolnici, njih 26 uzrokovano lijekovima (34,7%). U kontrolnoj skupini bilo ih je 102, od toga 38 uzrokovanih lijekovima (40,4%). Problemi s lijekovima općenito su bili najčešći uzrok ponovnog prijema u bolnicu, ispred kardiovaskularnih i zaraznih bolesti. Antitrombotici, antihipertenzivi i psihotropni lijekovi su uzrokovali 61,5% prijema u interventnoj i 81,5% u kontrolnoj skupini. Napravljena je analiza podgrupa i tri skupine su imale najviše koristi od OMAGE intervencije: pacijenti s tri ili više kroničnih stanja, pacijenti koji uzimaju diuretike i pacijenti koji žele sudjelovati u donošenju odluka o liječenju (za njih je više vjerojatno da će se dobro pridržavati terapije). Bitno ograničenje ovog istraživanja je što su praćeni samo posjeti pacijenata u tih 6 bolnica koje sudjeluju u istraživanju, o ostalima nema podataka (Bonnet-Zamponi i sur., 2013).

U jednom pilot istraživanju (61 pacijent) farmaceut je za svakog pacijenta napravio „najbolji mogući otpusni popis lijekova“, a pacijenti u interventnoj skupini imali su 72 sata nakon otpusta zakazan posjet kliničkom farmaceutu, koji je opet provjeravao popis lijekova, rješavao probleme i savjetovao pacijente o korištenju lijekova, usput bilježeći razlike između lijekova na popisu i lijekova na otpusnom pismu. Zbog malog uzorka, utjecaj intervencije izgleda velik, budući da nijedan pacijent iz interventne skupine nije bio u bolnici 30 dana nakon otpusta, za razliku od njih 15 u kontrolnoj skupini (40,5%) (Hawes i sur., 2014).

Veliko istraživanje u Coloradu bilo je fokusirano na poticanje starijih pacijenata i njihovih skrbnika da budu aktivnije uključeni u liječenje tijekom prijelaza između različitih oblika skrbi. Intervenciju je provodila medicinska sestra koja je nakon usklađivanja terapije educirala pacijenta, pomagala mu razumjeti i koristiti osobnu listu lijekova (eng. *personal health record,* PHR) i poticala ga da preuzme veću ulogu u brizi za svoje zdravlje. Intervencija ima četiri temeljne odlike: pomoć sa samoliječenjem (tu je uključeno

usklađivanje terapije), korištenje osobne liste lijekova za lakše praćenje terapije, praćenje pacijenta i upoznavanje pacijenta sa znakovima upozorenja na pogoršanje stanja. Praćene su ponovne hospitalizacije na 30, 90 i 180 dana. Pacijenti u interventnoj skupini imali su manje hospitalizacija od kontrolne skupine u sva tri vremenska intervala, statistički značajno na 30 i 90 dana za sve hospitalizacije i na 90 i 180 dana za hospitalizacije uzrokovane istim stanjem kao i prva hospitalizacija (na početku istraživanja). Ovi rezultati pokazuju da poticanje pacijenata da više sudjeluju u svome liječenju, uz neke pomoćne alate, ima primjetan pozitivni učinak na njihovo zdravlje (Coleman i sur., 2006).

Hellström i sur. proveli su istraživanje u kojem je jedan od ishoda bio broj posjeta hitnom odjelu uzrokovan lijekovima unutar 3 mjeseca od otpusta. Tijekom intervencije prema LIMM (Lund Integrated Medicines Management) modelu, klinički farmaceut je provodio usklađivanje terapije i pratio liječenje tijekom boravka u bolnici, po potrebi dogovarajući promjene u terapiji s odjelnim liječnikom ili multidisciplinarnim timom (klinički farmaceut, liječnik, medicinska sestra, skrbnik). Stručna skupina je procjenjivala jesu li posjeti hitnom odjelu uzrokovani lijekovima, uključujući i one u kojima nije sigurno, ali postoji opravdana sumnja da su povezani s lijekovima. Isključeni su problemi uzrokovani lijekovima koji su propisani neko vrijeme nakon otpusta iz bolnice, jer su htjeli procijeniti utjecaj bolničke njege i intervencije u koju ti novi lijekovi nisu bili uključeni. Kontrolna skupina je imala značajno veći broj hitnih prijema i hospitalizacija uzrokovanih lijekovima (12/92, 13,0%) od interventne skupine (6/84, 7,1%) (Hellström i sur., 2011).

Usklađivanje terapije, savjetovanje pacijenata prije otpusta i telefonski pozivi 3 do 5 dana kasnije smanjili su broj posjeta bolnici uzrokovanih lijekovima koje je moguće spriječiti u istraživanju Schnippera i sur. Za svaki posjet bolnici procijenjeno je je li uzrokovan lijekovima i je li ga bilo moguće spriječiti. Bitna je razlika u posjetima koji su se mogli spriječiti, 1% u interventnoj i 8% u kontrolnoj skupini, ali nema razlike između skupina u ukupnom broju rehospitalizacija i hitnih prijema, 30% pacijenata u obje skupine. Interventna skupina je imala veći broj nesprječivih posjeta bolnici (Schnipper i sur., 2006).

Gillespie i sur. pratili su 400 pacijenata starijih od 80 godina u periodu od 12 mjeseci nakon otpusta. Kontrolna skupina je dobila standardnu skrb bez izravnog uključivanja farmaceuta, a druga skupina je primila intervenciju odjelnog farmaceuta (usklađivanje i praćenje terapije, savjetovanje i edukacija pacijenta, kontrolni telefonski poziv 2 mjeseca nakon otpusta i komunikacija s liječnicima opće prakse). Telefonski poziv je bio nakon 2 mjeseca da se potakne pacijente na suradljivost, zbog procjene da se ona tada već djelomično smanji. Osim

toga, tada su se prikupili podaci o novim lijekovima koje su neki pacijenti u međuvremenu dobili i bili su poticani da postave pitanja ako im nešto u vezi lijekova nije jasno. Interventna skupina je imala ukupno 266 posjeta bolnici, od toga samo 9 uzrokovano lijekovima, a kontrolna 316, od kojih je 45 bilo uzrokovano lijekovima. Od tih 9 lijekovima uzrokovanih hospitalizacija u interventnoj skupini, 4 su se mogle izbjeći da je savjet farmaceuta o promjeni doze bio prihvaćen. Razlika između skupina u broju pacijenata, koji su bili ponovno hospitalizirani, nije bila statistički značajna (Gillespie i sur., 2009).

Jedno kvazi-eksperimentalno istraživanje na ovu temu dobilo je negativne rezultate. Mjerili su rehospitalizacije u intervalima 14 i 30 dana i hitni prijem 72 sata, 14 i 30 dana nakon otpusta. Farmaceut je provodio usklađivanje i provjeru prikladnosti terapije, savjetovanje, rješavanje odstupanja i kontrolni telefonski poziv nakon 72 sata i 30 dana, bilježeći sve intervencije. Pri otpustu su zabilježili odstupanja kod 59,6% pacijenata kontrolne i 33,5% interventne skupine i riješili su sva odstupanja u kontrolnoj skupini. Unatoč tome, između skupina nije bilo statistički značajne razlike u rehospitalizaciji (12,6% IS i 11,5% KS za 14 dana; 22,1% IS i 18,0% KS za 30 dana), hitnim prijemima nakon 72 sata (2,8% IS i 2,2% KS) i ukupno nakon 30 dana (27,4% IS i 25,7% KS) (Walker i sur., 2009).

Scullin i sur. su u tri bolnice u Sjevernoj Irskoj uveli „integrirano upravljanje lijekovima“, koje sadrži usklađivanje terapije na prijemu, kliničko praćenje i intervencije, savjetovanje pacijenta, provjeru prikladnosti i sigurnosti lijekova prije otpusta i komunikaciju s pacijentovim liječnikom opće prakse. U idućih 12 mjeseci, u interventnoj skupini bio je ponovno hospitaliziran 141 pacijent (40,8%), a u kontrolnoj skupini 172 (49,3%). Malo je smanjena i smrtnost unutar tih 12 mjeseci, 18,11% IS i 19,79% KS. Osim toga, za pacijente u interventnoj skupini u prosjeku je prošlo znatno više vremena prije hospitalizacije (262 dana) nego za kontrolnu skupinu (242 dana) (Scullin i sur., 2007).

Većina istraživanja o usklađivanju terapije temelji se na intervencijama u bolnici, nakon prijema, ali jedno istraživanje je ispitivalo hipotezu da usklađivanje terapije telefonskim pozivom 3-7 dana nakon otpusta također može smanjiti broj ponovnih hospitalizacija. Ovo je opservacijsko kohortno istraživanje, bez randomizacije, ali razlike između skupina su premale da bi bile statistički značajne. Pacijenti u interventnoj skupini bili su oni koji su primili poziv kliničkog farmaceuta i usklađivanje terapije, bez nekog posebnog kriterija pri njihovom odabiru pacijenata. Broj ponovnih hospitalizacija značajno se razlikovao nakon 7 (2 u IS, 11 u KS) i 14 dana (11 u IS, 22 u KS), ali više nije nakon 30 dana(28 u IS, 34 u KS) (Kilcup i sur., 2013).

Usklađivanje terapije i druge navedene intervencije zajedno smanjuju broj posjeta bolnici, ali prema rezultatima istraživanja koja su pratila podatke za više različitih vremenskih intervala, učinak intervencija s vremenom slabi. Tamo gdje nije smanjen broj pacijenata koji su trebali ponovnu hospitalizaciju, ipak je smanjen ukupni broj posjeta bolnici, dakle intervencija pomaže pacijentima koji bi češće imali probleme s lijekovima.

4.2. Utjecaj usklađivanja terapije na odstupanja i medikacijske pogreške

Nickerson i sur. procijenili su utjecaj „*seamless care*“ skrbi na kliničke ishode vezane uz lijekove. Pacijenti interventne skupine su prije otpusta prošli intervenciju kliničkog farmaceuta, tj. usklađivanje terapije, savjetovanje i ispravljanje odstupanja i problema, dok je kontrolna skupina primila samo savjetovanje medicinske sestre. Isti klinički farmaceut retrospektivno je pregledavao podatke kontrolne skupine, a drugi farmaceut na isti način interventnu skupinu, da provjeri je li intervencijom propuštena koja „nedosljednost ili propust lijekova“ (eng. *drug-therapy inconsistencies and omissions*, DTIO). Autori istraživanja su odlučili pregledati podatke tek svakog šestog pacijenta interventne skupine, što je velika slabost ovog istraživanja. Taj postupak im je oduzimao puno vremena, ali da je otkriveno puno problema s intervencijama farmaceuta, svi podaci bi bili pregledani. Za vrijeme otpusta, 39,6% pacijenata interventne skupine imalo je barem jednu nedosljednost ili propust, ukupno, 99, tj. 0,74 po pacijentu. 90 od tih 99 intervencija bilo je označeno kao značajno ili vrlo značajno. Retrospektivnim pregledom otkriveno je da je 56,3% pacijenata kontrolne skupine imalo barem jedan DTIO. Od provjerenih 28 popisa lijekova interventne skupine, samo jedan je još sadržavao DTIO. Ostali nisu provjereni, jer se čini da je farmaceut ispravio gotovo sve DTIO (Nickerson i sur., 2005).

U ranije spomenutom istraživanju Schnippera i sur. gdje je medicinski tim koristio računalni alat i redizajn procesa usklađivanja terapije, smanjen je ukupni broj odstupanja s potencijalnim nuspojavama (170 u IS, 230 u KS) i samim time njihov broj po pacijentu (IS 1,05, KS 1,44). To je 28% smanjenje relativnog rizika za neželjena odstupanja s mogućim nuspojavama. Potencijalnih nuspojava koje bi izazvale ozbiljne posljedice po zdravlje pacijenata bilo je 43 u interventnoj skupini (0,27 po pacijentu), a 55 u kontrolnoj (0,34 po pacijentu) (Schnipper i sur., 2009). Zanimljivo, unatoč tom smanjenju nije bilo bitne razlike u hospitalizaciji između skupina, vjerojatno zato što su mjerili potencijalne nuspojave, ne one koje su se zapravo dogodile, a od onih koje su se dogodile, neke sigurno nisu bile toliko

ozbiljne da bi bila potrebna hospitalizacija. Istraživanje je provedeno u dvije bolnice, i rezultati u njima su se malo razlikovali, vjerojatno zbog razlika u računalnim programima koje koriste pri otpustu (to su pretpostavili već prije početka istraživanja). Osim toga, u jednoj bolnici su medicinske sestre bile dosljednije u provjeravanju točnosti popisa lijekova koje su pacijenti uzimali prije prijema u bolnicu.

Beckett i sur. su proveli istraživanje na pacijentima starijim od 70 godina. Za interventnu skupinu, usklađivanje terapije je provodio farmaceut, unutar 24 sata od prijema, razgovorom s pacijentom i koristeći ostale izvore podataka do kojih je mogao doći (obitelj, ljekarnik, recepti). 48 sati nakon prijema, provjereni su profili lijekova svih pacijenata: kontrolna skupina da se provjeri točnost standardnog usklađivanja terapije (stažist ili liječnik) i dobije podatke za usporedbu s interventnom skupinom, a interventna da se provjeri jesu li sva ranije otkrivena odstupanja riješena. Pacijenti su u prosjeku imali 8-9 lijekova na prijemu i 10-11 nakon otpusta iz bolnice. Ukupno je otkriveno 116 odstupanja (71 u IS, 45 u KS), i za 32 je procijenjeno da bi vjerojatno uzrokovale pogoršanje zdravlja. Ispravljena je podjednaka količina odstupanja, 45 (63%) u interventnoj skupini i 32 (71%) u kontrolnoj. Primarni ishod bio je prikladnost profila lijekova na toj provjeri nakon 48 sati, tj. odsutnost odstupanja. 71% pacijenata iz interventne i 48% iz kontrolne skupine nije imalo nijedno odstupanje (Beckett i sur., 2012). Ovo istraživanje ima relativno mali uzorak (81) i rezultati su primjenjivi samo na stariju populaciju koja uzima puno lijekova.

Istražujući utjecaj usklađivanja terapije i praćenja liječenja od strane farmaceuta na pacijente na rehabilitacijskom odjelu s 3 ili više lijekova, pokazalo se da sudjelovanje farmaceuta u multidisciplinarnom timu značajno smanjuje broj problema vezanih uz lijekove. Iako je uključenje farmaceuta u tim bila jedina intervencija, izravna komunikacija članova tima sigurno je doprinijela poboljšanju farmakoterapije. Broj problema vezanih uz lijekove bio je 176 (IS) i 155 (KS) na prijemu, 49 (IS) i 148 (KS) na otpustu iz bolnice i 49 (IS) i 76 (KS) tri mjeseca kasnije. To je smanjenje broja problema za 72% u interventnoj i 5% u kontrolnoj skupini za vrijeme boravka u bolnici. Taj pozitivan učinak traje i duže vrijeme nakon otpusta. Svi oblici problema su smanjeni, ali najviše neslaganja u popisima lijekova, što pokazuje važnost uključivanja farmaceuta u proces usklađivanja terapije. U obje skupine, nakon 3 mjeseca najčešći problem je neadherencija pacijenata, od čega je pola slučajeva izravno povezano s promjenom terapije tijekom boravka u bolnici, često zbog nerazumijevanja i nesporazuma u vezi doziranja. Adherencija pacijenata je zamjetno poboljšana u interventnoj skupini (Willoch i sur., 2012).

PILL-CVD (Pharmacist Intervention for Low Literacy in Cardiovascular Disease) je veliko (851 pacijent) i kvalitetno istraživanje utjecaja usklađivanja terapije, savjetovanja pacijenata i kontrolnog telefonskog poziva na broj klinički značajnih pogrešaka nakon otpusta. Rezultati su pokazali da su klinički značajne medikacijske pogreške vrlo česte, pogađajući 50,8% pacijenata tijekom prvih 30 dana nakon otpusta iz bolnice. Nakon intervencije, nije bilo velike razlike između skupina po broju klinički značajnih medikacijskih pogrešaka (zbroj nuspojava i potencijalnih nuspojava), 370 (0,87 po pacijentu) u interventnoj i 407 (0,95 po pacijentu) u kontrolnoj skupini (Kripalani i sur., 2012). Rezultati su negativni, ali potrebna je interpretacija prije izvlačenja bitnih zaključaka. Istraživanje je provedeno u dvije bolnice koje već imaju dobro razvijene procese usklađivanja terapije koji uključuju informatičku tehnologiju, zbog čega nije primjetna velika korist od nove intervencije. To smanjuje primjenjivost rezultata na druge bolnice, koje obično ili nemaju kvalitetno usklađivanje terapije ili ga uopće nemaju. Osim toga, pacijenti su u prosjeku bili dobro obrazovani i kognitivno u dobrom stanju. PILL-CVD intervencija je osmišljena da pomogne pacijentima s lošijim znanjem o zdravlju i s kognitivnim poremećajima. Analiza podgrupa pokazala je da intervencija ima veći utjecaj na te pacijente i pacijente s 10 ili više lijekova, posebno smanjujući potencijalne nuspojave. Prisutna je mala razlika u rezultatima između bolnica, što se može pripisati razlikama u programima koje bolnice koriste za usklađivanje terapije.

Becerra-Camargo i sur. proveli su istraživanje o usklađivanju terapije na odjelu za hitni prijem u tri kolumbijske bolnice. Cilj je bio procijeniti može li povijest liječenja koju uzima farmaceut, s fokusom na lijekove koje pacijent trenutno uzima, smanjiti broj pacijenata koji će imati barem jedno odstupanje vezano uz te lijekove. Intervencija je bila uspješna, u interventnoj skupini je bilo 60,7% pacijenata s odstupanjima, a u kontrolnoj je 93,6% pacijenata imalo barem jedno. Najčešće odstupanje bilo je izostavljanje lijekova, tj. neki lijekovi koje su pacijenti uzimali prije hospitalizacije slučajno nisu nastavljeni. OTC lijekovi su izostavljeni u 100% slučajeva i zato nije dovoljno znati samo propisane lijekove, koji se nalaze u povijesti bolesti. Sva odstupanja su bila raspravljena s liječnicima i 96% intervencija farmaceuta je bilo prihvaćeno od strane liječnika (Becerra-Camargo i sur., 2013).

Istraživanje u onkološkoj klinici u Kanadi mjeri kliničke i humanističke ishode „*seamless care*“ skrbi kojom upravlja farmaceut, ali dosad je objavljen samo članak koji se fokusira na interventnu skupinu, još nije objavljena usporedba s kontrolnom. Uz detaljno usklađivanje terapije, farmaceut je za interventnu skupinu provjeravao sve lijekove u usporedbi s protokolima kemoterapije, uključujući provjeru interakcija, preračunavanje doza i provjeru

laboratorijskih nalaza. Pacijenti su praćeni tokom cijele kemoterapije. Pregledom povijesti bolesti i bolničkih kartona, farmaceut je zabilježio prosječno 2,57 lijekova po pacijentu. Nakon toga je kontaktirao vanjske ljekarne svih pacijenata i otkrio brojne lijekove koji nisu bili spomenuti, čime je njihov broj narastao na 3,96 po pacijentu. Do kraja istraživanja, zabilježeno je ukupno 389 problema vezanih uz lijekove, prosječno 3,7 po pacijentu. Pojavila se znatna razlika u broju problema između adjuvantnih (4,1 po pacijentu) i pacijenata s metastatskom bolesti (2,6 po pacijentu). Najčešći problem u obje skupine bio je nedobivanje lijeka za koji pacijent ima indikaciju. Navedena razlika između adjuvantnog liječenja i palijativne skrbi (metastaze) nije iznenađujuća, budući da je u većini slučajeva adjuvantna terapija intenzivnija, uzrokuje više nuspojava i kompliciranije liječenje (Edwards i sur., 2014).

U pilot istraživanju s „najboljim mogućim otpusnim popisom lijekova" i posjetom pacijenta kliničkom farmaceutu 72 sata nakon otpusta, 54% pacijenata je imalo barem jedno odstupanje nakon otpusta, bez bitne razlike između skupina. Od toga je interventna skupina s kliničkim farmaceutom riješila 50% odstupanja prije prvog kontrolnog pregleda, dok je u kontrolnoj skupini prije kontrolnog pregleda riješeno tek 9,5% odstupanja (Hawes i sur., 2014). Ovakva izravna intervencija licem u lice donosi brojne koristi, kao što su bolje razumijevanje zbog neverbalne komunikacije i mogućnost demonstracije ispravne upotrebe medicinskih uređaja kao što su inhalatori i glukometri. U ovom istraživanju je problem malog uzorka povećan velikim brojem pacijenata koji se nisu pojavili kod kliničkog farmaceuta u dogovoreno vrijeme, ali rezultati su uglavnom dosljedni i usporedivi s literaturom.

Ranije spomenuta LIMM intervencija je, osim broja hitnih prijema i hospitalizacija uzrokovanih lijekovima, smanjila broj neprikladnih lijekova tijekom hospitalizacije starijih osoba više nego standardni postupak. Primarni ishod bio je promjena u broju lijekova koji su po barem jednom kriteriju neprikladni između prijema u bolnicu i otpusta, mjereći indeks prikladnosti lijekova (eng. *Medication Appropriateness Index,* MAI). MAI je validirani instrument za mjerenje farmakoloških i ekonomskih aspekata prikladnosti propisivanja (Hanlon i sur., 1992). U interventnoj skupini postotak lijekova koji su po nekom kriteriju bili neprikladni smanjio se s 37,8% na prijemu na 15,3% na otpustu, dok je u kontrolnoj skupini taj postotak pao s 35,6% na 21,9% (Hellström i sur., 2011).

Schnipper i sur. intervencijom farmaceuta su smanjili broj pacijenata sa sprječivim nuspojavama. U interventnoj skupini 18% pacijenata je imalo nuspojave, od čega 1% sprječivih, a u kontrolnoj 16%, od čega čak 11% sprječivih. Broj nesprječivih nuspojava je

znatno viši u interventnoj skupini. Mogući razlozi za to su češće prijavljivanje nuspojava zbog boljeg poznavanja mogućih nuspojava, zahvaljujući razgovoru s farmaceutom, i varijacija *nocebo* efekta, povećanje učestalosti nuspojava zbog autosugestije (Schnipper i sur., 2006).

U istraživanju Gleason i sur. napravljeno je usklađivanje terapije uspoređujući lijekove navedene u podacima koje je prikupio liječnik, obrascu koji su zajedno ispunili pacijent i medicinska sestra i u podacima koje je razgovorom prikupio farmaceut. Svaka nedosljednost i razlika u terapiji definirana je kao odstupanje. Gdje je bilo potrebno, farmaceut je razjasnio probleme kontaktirajući pacijenta, njegovog skrbnika, ljekarnika ili liječnika i za neke lijekove se konzultirao s liječnikom koji bi odlučio treba li određeni lijek nastaviti uzimati kako je navedeno ili ne. Od 204 pacijenta, 54,3% je imalo barem jedno odstupanje. Otkriveno je 241 odstupanje, a najčešće je bilo izostavljanje lijeka koji je pacijent uzimao prije hospitalizacije. Od 97 preporučenih intervencija, liječnici su prihvatili 69. Za 22% ispravljenih pogrešaka procijenjeno je da bi mogle uzrokovati pogoršanje zdravlja pacijenata tijekom hospitalizacije, a 59% ako bi ostale neispravljene i nakon otpusta iz bolnice (Gleason i sur., 2004).

Vira i sur. su provjeravali utjecaj usklađivanja terapije na ispravljanje medikacijskih pogrešaka. Uobičajena praksa u njihovoj bolnici je da farmaceut ili medicinska sestra provjere povijest korištenja lijekova samo ako liječnik to zatraži ili podaci nisu potpuni. 24 sata nakon prijema provedeno je usklađivanje terapije, da se stigne provesti uobičajeni postupak pa je moguće usporediti podatke i pronaći pogreške. Farmaceut je prikupio podatke iz više izvora, uključujući vanjske ljekarne i liječnike pacijenata. Svaka razlika je procijenjena kao namjerna ili slučajna, a slučajne su smatrane medikacijskim pogreškama. Pronađeno je 69 pogrešaka na prijemu i 67 na otpustu, u oba slučaja po 10 klinički značajnih, od kojih je usklađivanje terapije ispravilo 75% prije nego je bilo ikakve štete za zdravlje pacijenta (Vira i sur., 2006).

Lancaster i Grgurich su istražili utjecaj studenata farmacije na usklađivanje terapije pacijenata visokog rizika, tj. pacijenata koji uzimaju 7 ili više lijekova ili zbog nekog medicinskog stanja imaju visok rizik za medikacijske pogreške. Studenti su kod 52 pacijenta otkrili 268 odstupanja, u prosjeku 5 po pacijentu. Osim toga, identificirali su znatno veći broj lijekova (532) nego liječnici (368) ili medicinske sestre(355). Nakon toga su pregledavali potpune popise lijekova i uz konzultaciju s mentorom davali preporuke za promjene terapije. Napravili su 28 takvih intervencija, od kojih je 17 bilo klinički značajno (Lancaster i Grgurich, 2014). Mnoga od zabilježenih odstupanja bila su povezana s bezreceptnim lijekovima, koji vrlo često

nisu navedeni u popisima lijekova. Zaključak je da bi i studenti farmacije, uz prikladan nadzor, mogli uspješno provoditi usklađivanje terapije.

Još jedno istraživanje koristilo je studente za usklađivanje terapije. Odabrani su samo pacijenti koji su uzimali 4 ili više lijeka. 48 sati nakon prijema (da normalni procesi skrbi stignu ispraviti neke probleme koji se jave kod prijema) farmaceut, student farmacije ili student medicine posjetio bi pacijenta i proveo usklađivanje terapije, koristeći i druge izvore informacija (skrbnici, ljekarna, provjera spremnika lijekova). Odstupanja su bile sve razlike između naručenih lijekova i zabilježene povijesti liječenja i za svako je kasnije razjašnjeno je li namjerno ili slučajno. 81 od 151 pacijenta je imao barem jedno nenamjerno odstupanje, kojih je ukupno bilo 140. Najčešća pogreška je bila izostavljanje lijeka koji pacijent redovito uzima (46,4%). Za 38,6% neželjenih odstupanja procijenjeno je da imaju potencijal uzrokovati srednje ili ozbiljno pogoršanje zdravlja (Cornish i sur., 2005).

MATCH (Medications At Transitions and Clinical Handoffs) istraživanje osmišljeno je da bi se odredili faktori rizika i potencijalna šteta medikacijskih pogrešaka na prijemu u bolnicu. Popisi lijekova koje su napravili farmaceut i liječnik uspoređeni su s propisanim lijekovima i sva otkrivena odstupanja koja su uzrokovala promjenu terapije smatrana su pogreškama. Od 651 pacijenta, kod njih 234 (35,9%) pronađeno je ukupno 309 pogrešaka, a gotovo pola ih je bilo izostavljanje lijeka. 36 (11,7%) pogrešaka označeno je kao potencijalno štetno. Također, u povijesti bolesti pronađena su i ispravljena još 792 odstupanja koja nisu uzrokovala promjenu terapije. Iako je broj odstupanja koja je trebalo razjasniti bio prilično velik, broj potencijalno štetnih pogrešaka bio je relativno malen. Osim starije dobi i velikog broja lijekova, istraživanje nije pronašlo druge statistički značajne faktore rizika po kojima bi se moglo predvidjeti za koje pacijente je više vjerojatno da će doći do štetne pogreške (Gleason i sur., 2010).

Najveće istraživanje u ovoj analizi, s 1543 pacijenta, provedeno je u 12 nizozemskih bolnica. Svi pacijenti su imali 65 ili više godina. Prije uvođenja intervencije, medicinske sestre i liječnici su bili odgovorni za uzimanje podataka o lijekovima. Kada je uvedena intervencija, ta odgovornost je prešla na farmaceutske tehničare (u 3 bolnice tehničare i liječnike). U Nizozemskoj farmaceutski tehničari uz uobičajene odgovornosti mogu provoditi i usklađivanje terapije pod nadzorom farmaceuta. Koristeći podatke dobivene od pacijenta, iz ljekarne i sa spremnika lijekova, napravili bi „najbolju moguću povijest liječenja“. Neovisni promatrač bi zatim to usporedio sa svim dostupnim podacima o lijekovima prije prijema i

tražio odstupanja, tj. razlike između propisanih lijekova i informacija koje je sakupio. 436 pacijenata prije uvođenja intervencije imalo je 3618 naručenih lijekova i 18% tih narudžbi je imalo jedno ili više odstupanja. Uvođenjem intervencije to se znatno smanjilo, od 9277 naručenih lijekova za 1107 pacijenata, 8% je imalo odstupanja. Postotak pacijenata s jednim ili više odstupanja također je pao nakon uvođenja intervencije, sa 62% na 32%. U obje skupine su najčešća odstupanja bila izostavljanje lijeka i pogrešna doza lijeka, i na njih je usklađivanje terapije imalo najveći utjecaj. U tri bolnice (od 12) su liječnici provodili usklađivanje terapije i analiza tih bolnica prema ostalima je pokazala da je samo intervencija temeljena na ljekarni, tj. farmaceutskim tehničarima, značajno smanjila pojavu odstupanja (van den Bemt i sur., 2013).

Mergenhagen i sur. su usporedili provođenje usklađivanja terapije farmaceuta i liječnika, mjereći njihov utjecaj na pojavu nuspojava. Koristili su računalni predložak za sakupljanje informacija o lijekovima pacijenata i pratili pacijente bilježeći nuspojave tijekom hospitalizacije i mjesec dana nakon otpusta iz bolnice. Za te nuspojave je zatim procijenjeno jesu li uzrokovane promjenom terapije na prijemu u bolnicu. Farmaceuti su zabilježili puno više promjena u terapiji koje su se dogodile na prijemu (3,6 po pacijentu) nego liječnici (0,8 po pacijentu). Vjerojatnost za pojavu nuspojava kod pacijenata kojima je usklađivanje terapije obavio farmaceut bila je manja nego kod skupine kojoj je to obavio liječnik (1,04 prema 2,0) (Mergenhagen i sur., 2012). Već samim time što su zabilježili više lijekova, za farmaceute je bilo vjerojatnije da će otkriti pogreške i spriječiti više nuspojava te zbog potpunijeg uzimanja podataka bolje obavljaju taj posao.

Zoni i sur. su mjerili razliku u broju neželjenih odstupanja prije i nakon dodavanja elektroničkog alata u postupak usklađivanja terapije. Pojavnost neželjenih odstupanja smanjila se s 3,5% (31/882 lijeka) na 1,8% (20/1077 lijekova) korištenjem elektroničkog alata za usklađivanje terapije, kao i postotak pacijenata s barem jednim neželjenim odstupanjem, s 23,7% na 14,6% (Zoni i sur., 2012).

U većini istraživanja u kojima se mjerio broj odstupanja, kontrolna skupina je provjeravana retrospektivno, jer ne bi bilo etički otkriti odstupanja koja mogu imati bitne posljedice po zdravlje tijekom istraživanja, a ne djelovati (Willoch i sur., 2012; Nickerson i sur., 2005). Istraživanja pokazuju da je broj odstupanja i nakon uvođenja intervencije velik, što govori da još ima puno prostora za napredak. Dobra suradnja i komunikacija pozitivno utječu na farmakoterapiju, ali broj predloženih intervencija farmaceuta koje su bile prihvaćene varira i

ovisi o kvaliteti suradnje farmaceuta i liječnika. Osim toga, liječnici nekad ignoriraju intervencije koje smatraju nebitnima u odnosu na razlog hospitalizacije.

4.3. Usklađivanje terapije i duljina boravka u bolnici

Od analiziranih istraživanja, jedino Scullin i sur. prate duljinu boravka u bolnici kao primarni ishod. Prosječna duljina boravka u bolnici smanjena je za 2 dana kao rezultat uvođenja integriranog upravljanja lijekovima (Scullin i sur., 2007). Najveći utjecaj vjerojatno su imali točnija lista lijekova koje pacijent uzima, dobro praćenje terapije tijekom boravka u bolnici, po potrebi terapijsko praćenje koncentracije lijeka i bitne kliničke intervencije farmaceutskog tima.

Budući da je zauzimanje bolničkog kreveta i trošenje resursa bolnice, uključujući skrb (tj. utrošeno vrijeme stručnog osoblja), jedan od većih izvora troškova što ih stvaraju pacijenti, skraćivanje boravka u bolnici znatno bi smanjilo troškove, stvarajući prostor za ulaganja u veću kvalitetu skrbi. Brže oslobađanje kreveta također omogućuje liječenje većeg broja ljudi, što može bitno utjecati na smanjivanje lista čekanja. Dugo čekanje na neke postupke u liječenju (pretrage, operacije) veliki je problem mnogih zdravstvenih sustava, pa tako i našeg.

4.4. Usklađivanje terapije za osobe koje su na politerapiji

Politerapija, tj. istovremena primjena velikog broja lijekova zbog više istodobnih bolesti, od kojih su mnoge kronične, danas se često javlja i postavlja velike izazove pred liječnike i ljekarnike. Nakon otpusta iz bolnice pacijenti često imaju više lijekova nego prije hospitalizacije. Što se više lijekova istovremeno primjenjuje, veća je šansa da će među njima doći do interakcija i da će se pojaviti nuspojave. Tada se javlja potreba za liječenjem novih simptoma i ispravljanjem nuspojava i još se povećava broj lijekova ili se neki lijekovi moraju mijenjati, a alternativni lijekovi mogu biti skuplji, slabije ili drugačije djelovati i imati neke druge nuspojave, zbog kojih u početku nisu bili odabrani. Također, što više lijekova pacijent uzima, veća je šansa da će pri formiranju popisa lijekova doći do pogreške.

„Poli-“ iz politerapije dolazi od grčke riječi „polus“ (πολύς), što može značiti i „puno“ i „previše“, ovisno o kontekstu i o tome što govornik želi reći. Zato, kada se govori o politerapiji, misli se na opravdanu i primjerenu, dok polipragmazija označava onu neprimjerenu. Problem neprimjerene politerapije ili polipragmazije često se javlja zbog

nesporazuma ili pogreške, posebno kada pacijent uzima lijekove koje mu je propisalo više različitih liječnika. Politerapija je ponekad nužna i opravdana ne samo u liječenju prisutnih komorbiditeta već i određenih stanja i bolesti. Dobar primjer za to su liječenje infekcije bakterijom *Helicobacter pylori* (inhibitor protonske pumpe + dva antibiotika, kombinacije klaritromicina, amoksicilina, metronidazola i tinidazola) (Katičić i sur., 2014) te liječenje tuberkuloze (izoniazid, rifampicin, pirazinamid i etambutol) (www.nice.org.uk). Kada je istovremeno prisutno više bolesti ili kroničnih stanja, politerapija je neizbježna, ali mora biti dobro kontrolirana, posebno u smislu interakcija lijekova.

Neki nazivaju politerapiju nekontroliranim eksperimentom (Stewart i Hale, 1992) jer je gotovo nemoguće potpuno predvidjeti ishod kombiniranja osam do deset lijekova odjednom, iako se to često događa, posebno kod starijih osoba. Problem je što obično ne možemo predvidjeti kakve će nuspojave te kombinacije izazvati (posebno kod lijekova koji imaju više farmakoloških djelovanja), možemo samo pretpostavljati uspoređivanjem poznatih interakcija lijekova. Situacija je još složenija kad se uzmu u obzir fiziološke promjene kod starijih osoba koje utječu na farmakokinetiku i farmakodinamiku lijekova. Osim toga, kompleksnost takve terapije i konfuzija koja se nekad normalno javlja kod starijih osoba, a nekad može biti uzrokovana lijekom ili kombinacijom lijekova, može dovesti do slučajne zamjene lijekova od strane pacijenta, uzimanja pogrešne doze, primjene lijeka u krivo vrijeme, zaboravljanja i neredovitog korištenja lijekova ili odustajanja od terapije.

Tri istraživanja su kao uzorak imala pacijente koji su uzimali 3-4 ili više lijekova (Willoch i sur., 2012; Cornish i sur., 2005; Zoni i sur., 2012), dva su imala pacijente s 5 ili više lijekova (Koehler i sur., 2009; Walker i sur., 2009), jedno 7 ili više (Lancaster i Grgurich, 2014) i jedno 8 ili više lijekova (Hawes i sur., 2014). Četiri od tih istraživanja su se bavila hitnim prijemima i ponovnim hospitalizacijama; u dva je intervencija bila učinkovita, a u dva nije imala utjecaj na taj ishod istraživanja. Pet istraživanja je bilježilo utjecaj intervencije na medikacijske pogreške/odstupanja i u svakom je znatno smanjen njihov broj, tj. puno ih je otkriveno i ispravljeno. Tamo gdje postoji usporedba s kontrolnom skupinom, ispravljeno ih je znatno više u interventnoj skupini nego standardnim postupkom.

Uspoređujući razne karakteristike populacije u svom istraživanju, kod pacijenata s dijabetesom tipa 1 i astmom Zoni i sur. su otkrili visok broj pacijenata s neželjenim odstupanjima u odnosu na ostale (Zoni i sur., 2012).

Smanjivanje broja lijekova i pojednostavljivanje terapije povećava suradljivost pacijenata. Treba dobro procijeniti omjer koristi i rizika kada se odlučuje o nastavljanju ili ukidanju lijeka. Jedan od načina pojednostavljenja terapije je zamjena lijeka koji se uzima više puta dnevno lijekom sličnog djelovanja koji duže djeluje pa ga je potrebno uzimati samo jednom dnevno, ako nema kontraindikacija ili bitnih interakcija.

4.5. Usklađivanje terapije za starije osobe

Od svih skupina u populaciji, kod starijih osoba se najčešće javlja problem politerapije, budući da često imaju više komorbiditeta, često kroničnih. Tada je politerapija neizbježna. Kod starijih osoba također dolazi do klinički važnih promjena u organizmu koje mogu bitno utjecati na primjenu lijekova, kao što su smanjenje bubrežne funkcije, povećanje masnog tkiva, gubitak kognitivnih funkcija, smanjenje tjelesne aktivnosti i poremećaji u apsorpciji lijekova. Zbog toga se češće javljaju nuspojave i često je simptomatsko liječenje umjesto uzročnog. Nuspojave su često problemi koji se i inače događaju u starijoj životnoj dobi (umor, nesanica, depresija, inkontinencija, zbunjenost, slabost) pa nekad prođu i neprimijećeno.

Česte su promjene u farmakokinetici lijekova, na primjer:

- apsorpcija
    - ako je smanjena, smanjena je i vršna koncentracija lijeka i odgođeno je vrijeme do postizanja vršne koncentracije, iako ukupna bioraspoloživost lijeka može biti nepromijenjena
    - na apsorpciju utječu način primjene lijeka, prisutnost hrane u probavnom sustavu, hrana i lijekovi koji mijenjaju pH ili pokretljivost probavnog sustava, otežano gutanje i drugi komorbiditeti povezani s probavnim sustavom
- distribucija
    - bitne promjene povezane sa starenjem koje utječu na distribuciju lijekova su smanjenje tjelesne tekućine, smanjenje bezmasnog tkiva (mišića), povećanje udjela masnog tkiva i promjena količine proteina plazme (vezanje lijekova)
    - mijenja se volumen raspodjele lijekova, a time i njihova očekivana koncentracija
- metabolizam
    - starenjem se varijabilno smanjuje metabolički kapacitet jetre

    - kod starijih osoba se preporučuje korištenje lijekova koji se metaboliziraju reakcijama 2. faze (glukuronidacija, konjugacija, acetilacija) zbog stvaranja neaktivnih metabolita koji se lakše izlučuju i ne dolazi do nakupljanja u tijelu
- izlučivanje
    - smanjuje se veličina bubrega i broj funkcionalnih nefrona, čime se smanjuje glomerularna filtracija i izlučivanje lijekova

Javljaju se i promjene u farmakodinamici lijekova pa su kod starijih osoba obično potrebne niže doze da bi se postigao jednaki učinak, na primjer:

- blokatori kalcijevih kanala jače smanjuju krvni tlak kod starijih osoba (Schwartz, 1996)
- osjetljivost beta-adrenoreceptora je smanjena (Vestal i sur., 1979)
- povećana osjetljivost na djelovanje nitrazepama (Castleden i sur., 1977)
- niža doza potrebna za liječenje epilepsije i veća osjetljivost na nuspojave (Collins i sur., 2006)

Marcantonio i sur. su zabilježili pet faktora rizika za ponovne hospitalizacije osoba starijih od 65 godina (Marcantonio i sur., 1999):

- 80 godina starosti ili više
- posjet bolnici u proteklih 30 dana
- 5 ili više medicinskih komorbiditeta
- depresija
- slabo obrazovanje pacijenta ili obitelji

Definicije „starijih“ osoba variraju pa su u ovim istraživanjima kriteriji bili osobe starije od 65, 70 ili 80 godina. Sedam istraživanja se bavilo pacijentima starijima od 65 ili 70 godina (Koehler i sur., 2009; Legrain i sur., 2011; Bonnet-Zamponi i sur., 2013; Coleman i sur., 2006; Hellström i sur., 2011; Gillespie i sur., 2009; Beckett i sur., 2012; van den Bemt i sur., 2013). Tri su bilježila medikacijske pogreške i u svakom je interventna skupina imala znatno smanjen broj pogrešaka nakon intervencije ili broj pacijenata s barem jednom pogreškom. Pet ih se bavilo ponovnim hospitalizacijama i u svakom je vidljiv pozitivan učinak intervencije,

ali tri istraživanja su pokazala da taj učinak slabi s vremenom (Koehler i sur., 2009; Legrain i sur., 2011; Coleman i sur., 2006).

U jednom istraživanju svi pacijenti su bili stariji od 80 godina i praćeni su 12 mjeseci. Najčešći razlog za ponovnu hospitalizaciju kod tih pacijenata bili su psihotropni lijekovi (sedativi, opioidni analgetici i antikolinergici) koji su uzrokovali konfuziju, padanje i preveliku sedaciju, a odmah ispod njih su antihipertenzivi i diuretici koji su uzrokovali bradikardiju, hipotenziju i dehidraciju. Broj hospitalizacija uzrokovanih lijekovima je intervencijom znatno smanjen (9 u IS, 45 u KS) (Gillespie i sur., 2009).

OMAGE istraživanje je pokazalo da stariji pacijenti u prosjeku odlaze iz bolnice s više antitrombotika i antidepresiva i manje antihipertenziva (posebno diuretika) nego što su ranije uzimali, ali prema procjeni u interventnoj skupini većina tih promjena je opravdana iako teoretski povećavaju vjerojatnost nuspojava (Bonnet-Zamponi i sur., 2013).

Poticanje pacijenata da aktivnije sudjeluju u svome liječenju, uz pomoć svojih skrbnika, smanjilo je broj ponovnih hospitalizacija (Coleman i sur., 2006). Što su bolje educirani o svojim lijekovima, pacijentima je lakše sudjelovati u liječenju, više im je stalo do toga i rezultati su bolji.

U ovim istraživanjima intervenciju su provodili farmaceuti, medicinske sestre, farmaceutski tehničari ili liječnici (gerijatri). Svi su bili educirani i pripremljeni za usklađivanje terapije i uspješno smanjivali broj medikacijskih pogrešaka ili ponovnih posjeta bolnici u usporedbi s kontrolnom skupinom, iako se taj utjecaj smanjuje kako prolazi vrijeme od otpusta iz bolnice.

4.6. Usklađivanje terapije i odabrana zdravstvena stanja

4.6.1. Akutni koronarni sindrom/zatajenje srca

PILL-CVD istraživanje je imalo velik uzorak pacijenata s akutnim koronarnim sindromom ili akutnim dekompenziranim zatajenjem srca. Cilj istraživanja bio je testirati intervenciju koja bi pomogla pacijentima sa slabim znanjem o zdravlju i s kognitivnim poremećajima. Pacijenti su u prosjeku bili dobro obrazovani i dobrog kognitivnog stanja, dakle velika većina nije odgovarala ciljnoj skupini za intervenciju, ali analiza podgrupe pacijenata s ciljanim osobinama pokazala je da kod njih i kod pacijenata s 10 ili više lijekova intervencija smanjuje potencijalne nuspojave (Kripalani i sur., 2012). Prema tome, ova intervencija bi trebala biti usmjerena prema onim pacijentima za koje se procijeni da bi od nje imali najviše koristi.

Općenito, rezultati istraživanja su negativni, što nije posebno iznenađujuće s obzirom na dobro razvijen proces usklađivanja terapije u standardnom postupku i s obzirom na svojstva uzorka i ciljanu skupinu intervencije. Da je istraživanje napravljeno u nekoj bolnici koja inače ne primjenjuje usklađivanje terapije, rezultati bi vjerojatno bili pozitivni, što pokazuju rezultati ostalih istraživanja.

4.6.2. Onkološki bolesnici

Kao i kod ostalih pacijenata, i u onkološkoj klinici prisutnost farmaceuta koji obavlja usklađivanje terapije smanjuje učestalost nuspojava. Kao što je ranije opisano, farmaceut je pratio pacijente tokom cijele kemoterapije, provjeravajući doze, interakcije i laboratorijske nalaze. Uzimanje podataka iz ljekarni dalo je puno bolji uvid u terapiju, jer pacijenti često nisu dali potpune informacije o lijekovima koje inače uzimaju. Po pacijentu je zabilježeno prosječno 3,7 problema vezanih uz lijekove i sigurno bi mnogi od tih problema prekasno bili otkriveni da su podaci ostali nepotpuni. Najčešći problemi su bili nedobivanje lijeka za koji postoji indikacija (39,6%), nepravilna primjena lijeka (15,2%), preniska doza (10,4%), interakcija lijeka (9,6%) i nuspojava koja nije povezana s dozom (9,6%). Očekivano, pacijenti na adjuvantnom liječenju imali su znatno veći broj problema vezanih uz lijekove od pacijenata s metastatskom bolesti. Adjuvantna kemoterapija je obično intenzivnija, s više nuspojava, dok je kod pacijenata s metastazama cilj kontrola bolesti i terapija je nešto blaža. Istraživanje je imalo kontrolnu skupinu, ali dosad nije objavljena usporedba skupina, samo analiza interventne skupine (Edwards i sur., 2014). Anketa je pokazala da su liječnici uglavnom zadovoljni intervencijom farmaceuta u istraživanju i smatraju da su informacije koje je sakupio pomogle u liječenju. Prisutnost farmaceuta posebno bi mogla biti korisna pacijentima koji primaju adjuvantnu terapiju, budući da ona obično uključuje više lijekova ili veće doze i samim time ima veći potencijal za izazivanje predvidljivih nuspojava.

4.7. Analiza ušteda i troškova usklađivanja terapije

U devet istraživanja procijenjeni su troškovi i/ili uštede dobivene usklađivanjem terapije, ali budući da neka sadrže i edukaciju pacijenata ili druge dijelove intervencije, troškovi su procijenjeni za cijelu intervenciju, a ne samo za usklađivanje terapije. Zbog toga se troškovi intervencije razlikuju. Sedam od devet istraživanja prati utjecaj intervencije na ponovne hospitalizacije i posjete hitnom odjelu pa preko tih troškova određuju razliku između

kontrolne i interventne skupine. Jedno istraživanje prati duljinu boravka u bolnici i po njegovom smanjenju računa smanjenje troškova, a jedno procjenjuje štetu izbjegnutu ispravljanjem pogrešaka s potencijalnim nuspojavama preko prosječnih troškova za liječenje nuspojava.

Tamo gdje je ušteda izražena po pacijentu koji je primio intervenciju, iznosila je 412 dolara (bez troškova intervencije) (Jack i sur., 2009), 697 dolara (bez troškova intervencije) (Bonnet-Zamponi i sur., 2013), 519 eura (Legrain i sur., 2011), 230 dolara (Gillespie i sur., 2009), 354,78 dolara (Kilcup i sur., 2013) i 424 funte (Scullin i sur., 2007) po pacijentu. Scullin i sur. su s 424 funte uštede po pacijentu procijenili da bi na godišnjoj razini mogli uštediti oko 3,3 milijuna funti za smanjeno trajanje boravka u bolnici i još 2,8 milijuna funti za uštede na manjem broju ponovnih hospitalizacija. Coleman i sur. su, uključivši trošak intervencije, godišnju uštedu procijenili na 295 594 dolara (Coleman i sur., 2006), ali navode da je sustav u njihovoj bolnici već ranije prilično napredovao po pitanju smanjenja ponovnih hospitalizacija pa bi u većini drugih, manje učinkovitih bolnica, ušteda bila i veća. Gleason i sur. su napravili samo procjenu prema učestalosti nuspojava i prosječnim troškovima liječenja nuspojava i procijenili su da su na svoja 204 pacijenta uštedili gotovo 39 000 dolara, dok bi farmaceuti za utrošeno vrijeme bili plaćeni oko 5 000 dolara (Gleason i sur., 2004). Vira i sur. su procijenili samo troškove intervencije, i to na 10,6 kanadskih dolara po pacijentu ili 64 kanadska dolara po otkrivenom klinički značajnom odstupanju (Vira i sur., 2006).

Osim tih troškova, mogli bi se značajno smanjiti i troškovi uzrokovani tužbama (na primjer zbog nemara), a učinkovitijim liječenjem smanjio bi se gubitak povjerenja u zdravstveni sustav.

Ova istraživanja s procjenom troškova imaju relativno velik broj pacijenata, 204-762 (s jednom iznimkom sa 60) pa se te procjene mogu uzeti kao pouzdane. Ipak, teško je prenijeti te podatke na druge bolnice jer se troškovi za većinu usluga razlikuju u različitim bolnicama. Bez obzira na te razlike, zaključak je da je uvođenje usklađivanja terapije vrlo isplativo, kako za pacijente, tako i za bolnice i zdravstveni sustav. Ulaganje u takvo unapređivanje usluge donosi brojne uštede, a zdravlje pacijenata se poboljšava smanjenjem učestalosti nuspojava i drugih problema vezanih uz lijekove, hitnih prijema i hospitalizacija.

4.8. Trajanje postupka usklađivanja terapije

Istraživanja koja su mjerila koliko je vremena potrebno za provođenje usklađivanja terapije imaju različite rezultate, jer često se mjeri vrijeme potrebno za cijelu intervenciju, koja uključuje i komunikaciju s pacijentom, a ne za samo usklađivanje terapije. Tamo gdje je vrijeme mjereno samo za usklađivanje terapije i potrebne promjene terapije, rezultati su slični i 6 istraživanja je to vrijeme procijenilo na 11,4 do 29,5 minuta po pacijentu (Beckett i sur., 2012; Becerra-Camargo i sur., 2013; Gleason i sur., 2004; Vira i sur., 2006; Cornish i sur., 2005; Gleason i sur., 2010). Iznimka su Legrain i sur. kod kojih je to trajalo prosječno 70,7 minuta po pacijentu, iako su se bavili samo kronično korištenim lijekovima. 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 (Legrain i sur., 2011). Gleason i sur. su zabilježili da je usklađivanje terapije u prosjeku trajalo 2,7 minuta duže za pacijente koji su imali neko odstupanje (Gleason i sur., 2004). Intervencija koja je bila telefonski poziv pacijentima tri do sedam dana nakon otpusta iz bolnice, zajedno s pripremom za poziv koja je bila uspoređivanje otpusnog pisma i popisa lijekova i s edukacijom pacijenata o njihovim lijekovima, trajala je 37 minuta po pacijentu (Kilcup i sur., 2013). U istraživanju Gillespie i sur., odjelni farmaceut je osim usklađivanja pratio terapiju tijekom cijele hospitalizacije, savjetovao i educirao pacijente i kontaktirao njihove liječnike, potrošivši prosječno 2 sata i 20 minuta po pacijentu (Gillespie i sur., 2009). Kod Koehlera i sur., koordinator skrbi i farmaceut su zajedno potrošili 40-45 minuta dnevno po pacijentu (Koehler i sur., 2009). Farmaceut se bavio terapijom i edukacijom pacijenta, a koordinator skrbi je rješavao probleme vezane uz otpust iz bolnice i komunicirao s obiteljima pacijenata i njihovim liječnicima. Jack i sur. su kombinirali usluge medicinske sestre i farmaceuta, gdje je sestra sakupljala informacije i educirala pacijente, trošeći prosječno 42,5 minute na izravnu komunikaciju sa svakim pacijentom, a ukupno 87,5 minuta po pacijentu kad se doda vrijeme za pregledavanje elektroničkih podataka, komunikaciju s medicinskim timom i pripremu za edukaciju pacijenata. Farmaceut je na telefonski poziv dva do četiri dana nakon otpusta trošio prosječno 14 minuta, s još 10 minuta potrošenih na pripremu za poziv, propuštene pozive i rješavanje problema otkrivenih tijekom poziva (Jack i sur., 2009).

Vrijeme koje su potrošili na usklađivanje terapije i druge intervencije redovito je procjenjivano kao učinkovito potrošeno i isplativo, kad se uzme u obzir korist za pacijente i

pozitivna razlika u troškovima liječenja, koja ostaje pozitivna i kad se dodaju svi troškovi intervencije.

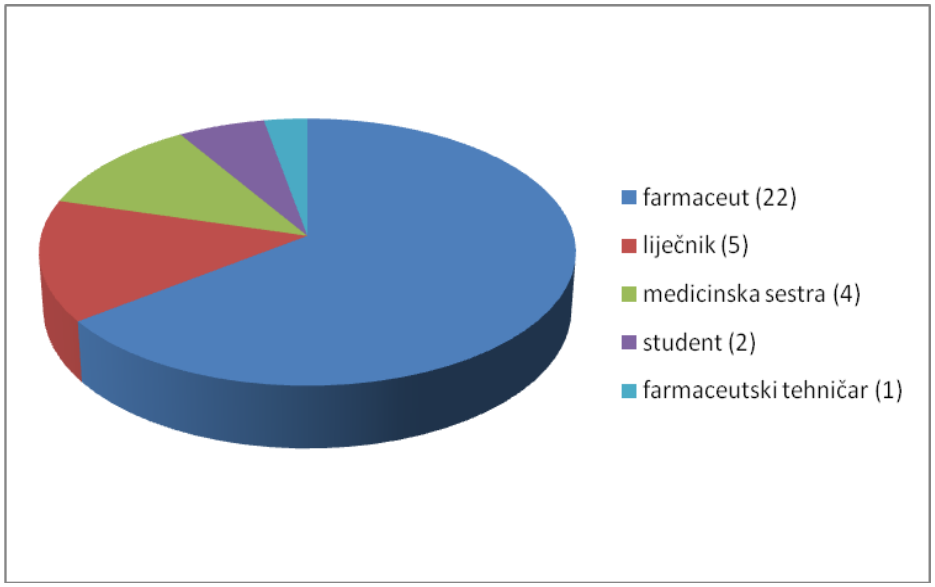
4.9. Tko najbolje provodi usklađivanje terapije

U ovim istraživanjima, usklađivanje terapije su provodili farmaceuti, liječnici, medicinske sestre, farmaceutski tehničari ili studenti farmacije i medicine. U nekima intervencija nije sadržavala samo usklađivanje terapije već je imala više dijelova, i ako je intervenciju provodio multidisciplinarni tim, različite osobe su bile zadužene za različite dijelove. Na primjer, u istraživanju Jacka i sur. medicinska sestra je provodila usklađivanje terapije i edukaciju pacijenata, a klinički farmaceut je zvao pacijente 2-4 dana nakon otpusta da provjeri terapiju i potvrdi plan liječenja s otpusta (Jack i sur., 2009). Kod Koehlera i sur., klinički farmaceut je provodio usklađivanje terapije i savjetovanje pacijenata, a koordinator skrbi je educirao pacijente o njihovom stanju i planu liječenja (Koehler i sur., 2009). Schnipper i sur. su koristili elektroničku aplikaciju pomoću koje su liječnici provodili usklađivanje terapije i koristili napravljeni popis pri naručivanju novih lijekova, farmaceuti su bili zaduženi za potvrdu usklađivanja nakon prijema u bolnicu, a medicinske sestre na otpustu iz bolnice. Svi su doprinosili istom popisu i prekinuto je neovisno stvaranje više različitih popisa lijekova (Schnipper i sur., 2009). U OMAGE istraživanju cijelu intervenciju je provodio gerijatar (Legrain i sur., 2011; Bonnet-Zamponi i sur., 2013). U dva istraživanja usklađivanje terapije su provodili studenti farmacije i medicine (Lancaster i Grgurich, 2014; Cornish i sur., 2005), a u velikom istraživanju u 12 nizozemskih bolnica farmaceutski tehničari ili liječnici (van den Bemt i sur., 2013). U većini ostalih usklađivanje je provodio farmaceut i u dogovoru s liječnicima savjetovao promjene u terapiji.

Jedino istraživanje u ovom pregledu koje uspoređuje provedbu usklađivanja terapije dvaju osoba različite struke prema nekom klinički važnom ishodu, uspoređuje farmaceuta i liječnika u jednoj američkoj bolnici. Farmaceuti su puno detaljnije uzimali podatke o lijekovima i zabilježili više promjena u terapiji nakon prijema (prosječno 3,6) nego liječnici (prosječno 0,8) i njihovi pacijenti su imali manju vjerojatnost za nuspojave uzrokovane lijekovima propisanima nakon prijema, ali sličnu vjerojatnost za sve nuspojave ukupno (Mergenhagen i sur., 2012).

Osim ovog istraživanja, neka uspoređuju samo broj lijekova ili otkrivenih odstupanja, ali nema usporedbe klinički važnih ishoda. Na primjer, Lancaster i Grgurich pišu da su studenti

farmacije u njihovom istraživanju identificirali 532 lijeka, za razliku od medicinskih sestri koje su ih identificirale 355 i liječnika koji su ih identificirali 368. 68% lijekova koje su studenti otkrili, a ostalima su promaknuli, bili su lijekovi bez recepta. Ipak, za razliku od studenata, medicinske sestre i liječnici nisu bili formalno educirani o uzimanju medikacijske povijesti i nisu pratili neki određeni obrazac u tom postupku (Lancaster i Grgurich, 2014).



Slika 2. Zastupljenost različitih struka koje obavljaju usklađivanje terapije u analiziranim radovima

Farmaceuti i studenti farmacije imaju bolje općenito znanje o lijekovima i pri sakupljanju podataka o lijekovima koje pacijent uzima dobiju više informacija, što omogućava otkrivanje većeg broja odstupanja i predviđanje potencijalnih nuspojava, od kojih se neke mogu spriječiti. Svejedno, dodatna edukacija o usklađivanju terapije vjerojatno bi dovoljno osposobila i osobe druge struke da mogu kvalitetno provoditi taj proces, ali trebalo bi se provesti još istraživanja koja uspoređuju kvalitetu usklađivanja terapije različitog osoblja, s edukacijom i bez nje. Kvaliteta intervencije više ovisi o drugim faktorima nego o tipu osoblja koje ju provodi. Bitno je dobro temeljno obrazovanje i dodatna edukacija, a praćenje određenog obrasca olakšava provođenje procesa podsjećajući na neke stvari koje bi inače mogle promaknuti.

4.10. Pregledni radovi

Prema analiziranim preglednim radovima, usklađivanje terapije nije proučavano kao individualna intervencija, već uglavnom kao dio paketa povezanih intervencija (edukacija, telefonski pozivi i sl.). Izolirane intervencije imale su utjecaj samo na podskupine visokog rizika, a paketi intervencija vjerojatno zajedno imaju veći učinak nego pojedinačno (Hansen i sur., 2011; Rennke i sur., 2013). Farmaceuti sakupe više informacija od medicinskih sestara i naprave bolji popis, s više lijekova i točnijim podacima o alergijama pa interventne skupine imaju veću vjerojatnost da će farmaceut intervenirati da ispravi pogrešku, ali bez statistički značajnog utjecaja na nuspojave i ponovne hospitalizacije (Kaboli i sur., 2006). Broj medikacijskih pogrešaka se smanjuje povećanjem broja kliničkih farmaceuta po zauzetom krevetu. Mnoga istraživanja imaju mali uzorak i provedena su u jednoj instituciji, što ograničava mogućnost primjene rezultata. Potrebno je provesti veća, multicentrična istraživanja da se potvrde koristi intervencija. U tim intervencijama trebalo bi ciljati neželjene događaje povezane s lijekovima nakon otpusta iz bolnice, jer njihovom prevencijom povećavamo sigurnost pacijenata, čak i ako ne uzrokuju uvijek hospitalizaciju ili hitni prijem. Rennke i sur. smatraju da je dobro mjeriti učinkovitost intervencije brojem hitnih prijema i hospitalizacija, ali da se ne treba fokusirati na rok od 30 dana nakon otpusta, jer je mali broj tih hospitalizacija sprječiv i ovise o brojnim faktorima koji su izvan kontrole bolnice. Osim toga, njihov povišen broj može biti rezultat smanjene smrtnosti i veće dostupnosti bolničke skrbi pa se to ne treba uvijek gledati jednoznačno (Rennke i sur., 2013). U analizi Christensena i Lundha, niska je kvaliteta dokaza za utjecaj na hospitalizacije, ali njihov broj je smanjen. Način pregleda terapije nije utjecao na rezultate (Christensen i Lundh, 2013). Rezultati preglednog rada koji se fokusirao samo na bolničko usklađivanje terapije pokazuju da ta intervencija smanjuje broj odstupanja i potencijalnih nuspojava, ali rezultati su mješoviti za sprječive nuspojave i korištenje zdravstvenih usluga. U istraživanjima u kojima je korištena informatička tehnologija, povećala se dostupnost elektroničkih izvora informacija o lijekovima koji su korišteni prije prijema, što je pomoglo u procesu usklađivanja terapije. Intervencijama koje su koristile informatičku tehnologiju smanjen je broj odstupanja, nuspojava i potencijalnih nuspojava, ali nije bilo poboljšanja kod korištenja zdravstvenih usluga. Postojeći dokazi podupiru uvođenje intervencije farmaceuta i veći stupanj uključenosti farmaceuta u sve procese vezane uz usklađivanje terapije, kako bi se postigli najbolji ishodi za pacijente. Nedostatak značajnog utjecaja samog usklađivanja terapije, bez drugih intervencija, na korištenje zdravstvenih usluga 30 dana nakon otpusta iz bolnice

ukazuje na potrebu za praćenje pacijenata kroz duži period da bi se istražila korist (Mueller i sur., 2012; Kwan i sur., 2013). Na primjer, prekidanje terapije lijekovima za snižavanje kolesterola, antikoagulansima, hormonima štitnjače i lijekovima za osteoporozu nosi rizik za neželjene događaje kroz duži vremenski period, ne nužno prvih 30 dana od otpusta. Jedno istraživanje je pratilo pacijente 12 mjeseci i zaista je u tom periodu usklađivanje terapije bez drugih intervencija značajno smanjilo broj hitnih prijema i hospitalizacija, posebno onih uzrokovanih lijekovima (Gillespie i sur., 2009).

5. ZAKLJUČCI

Usklađivanje terapije nije dovoljno istraživano kao zasebna intervencija, jer istraživanja uglavnom za cilj imaju ispitati ima li neki unaprijed određeni skup intervencija značajan pozitivan učinak ili ne, a ne koja pojedinačna intervencija je najuspješnija i najisplativija. Rezultate obrađenih istraživanja treba gledati u tom kontekstu; više povezanih intervencija vjerojatno ima sinergistički učinak i zajedno bolje djeluju, nadopunjujući se.

U obrađenim istraživanjima, uz par iznimaka, u interventnoj skupini je smanjen broj hitnih prijema i ponovnih hospitalizacija, posebno onih uzrokovanih lijekovima. Što je više vremena prošlo od otpusta, učinak se sve više smanjuje.

Samo usklađivanje terapije ne pokazuje značajan utjecaj u prvih 30 dana nakon otpusta, ali praćenje kroz duži period vremena pokazalo je da je usklađivanjem terapije značajno smanjen broj hitnih prijema i hospitalizacija uzrokovanih lijekovima u 12 mjeseci od otpusta, jer mnogi lijekovi, pogotovo oni u kroničnoj primjeni, nose rizik kasnijeg nastanka i razvoja nuspojava i drugih neželjenih štetnih događaja povezanih s primjenom lijekova.

Usklađivanje terapije otkriva velik broj nenamjernih odstupanja u terapiji, čije ispravljanje povećava točnost popisa propisanih lijekova i znatno smanjuje vjerojatnost nastanka pogrešaka, koje mogu rezultirati neželjenim štetnim događajima. Potrebno je usredotočiti se na lijekove s visokim rizikom za nuspojave, kod kojih se one češće pojavljuju i klinički su značajne. U nekim istraživanjima je zabilježeno više nuspojava u interventnoj skupini, ali manje onih koje su se mogle spriječiti. To je možda uzrokovala veća svjesnost o nuspojavama nakon edukacije i zato češće prijavljivanje nuspojava, a možda djelomično i *nocebo* efekt, ako su upozoreni na moguće nuspojave.

Usklađivanje terapije, savjetovanje i praćenje pacijenta tokom cijelog boravka u bolnici uz kliničke intervencije, skratili su boravak pacijenata u bolnici u jednom istraživanju.

Budući da su resursi ograničeni, najisplativije bi bilo usmjeriti usklađivanje terapije prema skupinama pacijenata, koje bi od toga imale najviše koristi, posebno starije osobe i osobe koje istovremeno uzimaju više lijekova. Što je veći broj lijekova koje osoba uzima, veća je vjerojatnost pogreške.

Procjene ekonomske isplativosti pokazuju da bi uvođenje usklađivanja terapije i drugih povezanih intervencija donijelo velike uštede. Učinci na tom području su procijenjeni na

različite načine i procjene se dosta razlikuju, kao i troškovi usluga u različitim bolnicama. Zajednički im je samo pozitivan učinak, što pokazuje da potencijalna ušteda ovisi o visini uobičajenih troškova, efikasnosti i cijeni intervencije.

Prema usporedbama efikasnosti izvedbe usklađivanja terapije, čini se da su bez dodatne edukacije farmaceuti i studenti farmacije najprikladniji za taj zadatak, što nije čudno s obzirom na bolje poznavanje lijekova i obrazovanje koje je više usmjereno prema lijekovima. Ipak, potrebna su daljnja istraživanja koja bi to utvrdila, mjereći klinički važne ishode.

Za usklađivanje terapije u obuhvaćenim istraživanjima najčešće je trebalo između 15 minuta i pola sata.

U preglednim radovima rezultati se razlikuju, a kvaliteta dokaza je niska te bi bilo potrebno provesti multicentrična istraživanja.

Osim usklađivanja terapije, trebalo bi više raditi na edukaciji pacijenata i uključiti ih u odlučivanje o liječenju te ih tako poticati na preuzimanje aktivnije uloge i povećavati njihovu adherenciju.

U nekoliko hrvatskih bolnica usklađivanje terapije se sada provodi kao pilot projekt u suradnji s Agencijom za kvalitetu i akreditaciju u zdravstvu i socijalnoj skrbi. Trajno uvođenje postupka usklađivanja terapije u bolnicama znatno bi podiglo kvalitetu zdravstvene skrbi, smanjujući učestalost nenamjernih odstupanja/pogrešaka u farmakoterapiji i njihovih štetnih posljedica. Time bi se povećala sigurnost pacijenata i povjerenje u zdravstveni sustav.

6. LITERATURA

Becerra-Camargo J, Martinez-Martinez F, Garcia-Jimenez E. A multicentre, double-blind, 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.

Beckett RD, Crank CW, Wehmeyer A. Effectiveness and feasibility of pharmacist-led admission medication reconciliation for geriatric patients. *J Pharm Pract*, 2012, 25(2), 136-141.

Bonnet-Zamponi D, d'Arailh L, Konrat C, Delpierre S, Lieberherr D, Lemaire A, Tubach F, Lacaille S, Legrain S; Optimization of Medication in AGEd study group. Drug-related readmissions to medical units of older adults discharged from acute geriatric units: results of the Optimization of Medication in AGEd multicenter randomized controlled trial. *J Am Geriatr Soc*, 2013, 61(1), 113-121.

Castleden CM, George CF, Marcer D, Hallett C. Increased sensitivity to nitrazepam in old age. *Br Med J*, 1977, 1(6052), 10-12.

Christensen M, Lundh A. Medication review in hospitalised patients to reduce morbidity and mortality. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 2, CD008986.

Coleman EA, Parry C, Chalmers S, Min SJ. The care transitions intervention: results of a randomized controlled trial. *Arch Intern Med*, 2006, 166(17), 1822-1828.

Collins NS, Shapiro RA, Ramsay RE. Elders with epilepsy. *Med Clin North Am*, 2006, 90(5), 945-966.

Cornish PL, Knowles SR, Marchesano R, Tam V, Shadowitz S, Juurlink DN, Etchells EE. Unintended medication discrepancies at the time of hospital admission. *Arch Intern Med*, 2005, 165(4), 424-429.

Edwards SJ, Abbott R, Edwards J, LeBlanc M, Dranitsaris G, Donnan J, Laing K, Whelan MA, MacKinnon NJ. Outcomes assessment of a pharmacist-directed seamless care program in an ambulatory oncology clinic. *J Pharm Pract*, 2014, 27(1), 46-52.

Eriksson T, Bondesson A, Holmdahl L, Midlöv P, Höglund P. The lund integrated medicines management model, health outcomes and processes development. *Eur J Hosp Pharm*, 2012, 19, 224.

Gao T, Gaunt MJ. Breakdowns in the medication reconciliation process. *Pa Patient Saf Advis*, 2013, 10(4), 125-136.

Gillespie U, Alassaad A, Henrohn D, Garmo H, Hammarlund-Udenaes M, Toss H, Kettis-Lindblad A, Melhus H, Mörlin C. 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.

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), 1689-1695.

Gleason KM, McDaniel MR, Feinglass J, Baker DW, Lindquist L, Liss D, Noskin GA. 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), 441-447.

Hanlon JT, Schmader KE, Samsa GP, Weinberger M, Uttech KM, Lewis IK, Cohen HJ, Feussner JR. A method for assessing drug therapy appropriateness. *J Clin Epidemiol*, 1992, 45(10), 1045-1051.

Hansen LO, Young RS, Hinami K, Leung A, Williams MV. Interventions to reduce 30-day rehospitalization: a systematic review. *Ann Intern Med*, 2011, 155(8), 520-528.

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), 14-18.

Hellström LM, Bondesson A, Höglund P, Midlöv P, Holmdahl L, Rickhag E, Eriksson T. Impact of the Lund Integrated Medicines Management (LIMM) model on medication appropriateness and drug-related hospital revisits. *Eur J Clin Pharmacol*, 2011, 67(7), 741-752.

ISMP Acute Care Newsletter, Practitioners agree on medication reconciliation value, but frustration and difficulties abound, 2006., http://www.ismp.org, pristupljeno 7. 7. 2015.

ISMP Survey on Medication Reconciliation, 2006., http://www.ismp.org, pristupljeno 7. 7. 2015.

Jack BW, Chetty VK, Anthony D, Greenwald JL, Sanchez GM, Johnson AE, Forsythe SR, O'Donnell JK, Paasche-Orlow MK, Manasseh C, Martin S, Culpepper L. A reengineered hospital discharge program to decrease rehospitalization: a randomized trial. *Ann Intern Med*, 2009, 150(3), 178-187.

Kaboli PJ, Hoth AB, McClimon BJ, Schnipper JL. Clinical pharmacists and inpatient medical care: a systematic review. *Arch Intern Med*, 2006, 166(9), 955-964.

Kanjanarat P, Winterstein AG, Johns TE, Hatton RC, Gonzalez-Rothi R, Segal R. Nature of preventable adverse drug events in hospitals: a literature review. *Am J Health Syst Pharm*, 2003, 60(17), 1750-1759.

Katičić M, Duvnjak M, Filipec Kanižaj T, Krznarić Ž, Marušić M, Mihaljević S, Plečko V, Pulanić R, Šimunić M, Tonkić A. Hrvatski postupnik za dijagnostiku i terapiju infekcije *Helicobacterom pylori*. *Liječ Vjesn*, 2014, 136, 1-17.

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.

Kocher RP, Adashi EY. Hospital readmissions and the Affordable Care Act: paying for coordinated quality care. *JAMA*, 2011, 306(16), 1794-1795.

Koehler BE, Richter KM, Youngblood L, Cohen BA, Prengler ID, Cheng D, Masica 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), 211-218.

Kripalani S, Roumie CL, Dalal AK, Cawthon C, Businger A, Eden SK, Shintani A, Sponsler KC, Harris LJ, Theobald C, Huang RL, Scheurer D, Hunt S, Jacobson TA, Rask KJ, Vaccarino V, Gandhi TK, Bates DW, Williams MV, Schnipper JL; PILL-CVD (Pharmacist Intervention for Low Literacy in Cardiovascular Disease) Study Group. Effect of a pharmacist intervention on clinically important medication errors after hospital discharge: a randomized trial. *Ann Intern Med*, 2012, 157(1), 1-10.

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.

Lancaster JW, Grgurich PE. Impact of students pharmacists on the medication reconciliation process in high-risk hospitalized general medicine patients. *Am J Pharm Educ*, 2014, 78(2), 34.

Lee KP, Hartridge C, Corbett K, Vittinghoff E, Auerbach AD. “Whose job is it, really?” Physicians’, nurses’, and pharmacists’ perspectives on completing inpatient medication reconciliation. *J Hosp Med*, 2015, 10(3), 184-186.

Legrain S, Tubach F, Bonnet-Zamponi D, Lemaire A, Aquino JP, Paillaud E, Taillandier-Heriche E, Thomas C, Verny M, Pasquet B, Moutet AL, Lieberherr D, Lacaille S. A new multimodal geriatric discharge-planning intervention to prevent emergency visits and

rehospitalizations of older adults: the optimization of medication in AGEd multicenter randomized controlled trial. *J Am Geriatr Soc*, 2011, 59(11), 2017-2028.
Marcantonio ER, McKean S, Goldfinger M, Kleefield S, Yurkofsky M, Brennan TA. Factors associated with unplanned hospital readmission among patients 65 years of age and older in a Medicare managed care plan. *Am J Med*, 1999, 107(1), 13-17.
MARQUIS (Multi-Center Medication Reconciliation Quality Improvement Study) Toolkit, 2014., https://innovations.ahrq.gov, pristupljeno 7. 7. 2015.
Medications at Transitions and Clinical Handoffs (MATCH) Toolkit for Medication Reconciliation, 2011., http://www.ashp.org, pristupljeno 7. 7. 2015.
Mergenhagen KA, Blum SS, Kugler A, Livote EE, Nebeker JR, Ott MC, Signor D, Sung S, Yeh J, Boockvar KS. Pharmacist- versus physician-initiated admission medication reconciliation: impact on adverse drug events. *Am J Geriatr Pharmacother*, 2012, 10(4), 242-250.
Mueller SK, Sponsler KC, Kripalani S, Schnipper JL. Hospital-based medication reconciliation practices: a systematic review. *Arch Intern Med*, 2012, 172(14), 1057-1069.
NCC MERP Index for Categorizing Medication Errors, 2001., http://www.nccmerp.org, pristupljeno 7. 7. 2015.
NICE (2011), Tuberculosis: Clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control, 2011., http://www.nice.org.uk, pristupljeno 7. 7. 2015.
Nickerson A, MacKinnon NJ, Roberts N, Saulnier L. Drug-therapy problems, inconsistencies and omissions identified during a medication reconciliation and seamless care service. *Healthc Q*, 2005, 8, 65-72.
Pharmacist's Letter, Improving Patient Safety: Medication Reconciliation Basics, 2013., http://pharmacistsletter.therapeuticresearch.com, pristupljeno 7. 7. 2015.
Pippins JR, Gandhi TK, Hamann C, Ndumele CD, Labonville SA, Diedrichsen EK, Carty MG, Karson AS, Bhan I, Coley CM, Liang CL, Turchin A, McCarthy PC, Schnipper JL. Classifying and predicting errors of inpatient medication reconciliation. *J Gen Intern Med*, 2008, 23(9), 1414-1422.
Rennke S, Nguyen OK, Shoeb MH, Magan Y, Wachter RM, Ranji SR. Hospital-initiated transitional care interventions as a patient safety strategy: a systematic review. *Ann Intern Med*, 2013, 158(5 Pt 2), 433-440.
Salanitro AH, Osborn CY, Schnipper JL, Roumie CL, Labonville S, Johnson DC, Neal E, Cawthon C, Businger A, Dalal AK, Kripalani S. Effect of patient- and medication-related factors on inpatient medication reconciliation errors. *J Gen Intern Med*, 2012, 27(8), 924-932.

Schnipper JL, Hamann C, Ndumele CD, Liang CL, Carty MG, Karson AS, Bhan I, Coley CM, Poon E, Turchin A, Labonville SA, Diedrichsen EK, Lipsitz S, Broverman CA, McCarthy P, Gandhi TK. Effect of an electronic medication reconciliation application and process redesign on potential adverse drug events: a cluster-randomized trial. *Arch Intern Med*, 2009, 169(8), 771-780.

Schnipper JL, Kirwin JL, Cotugno MC, Wahlstrom SA, Brown BA, Tarvin E, Kachalia A, Horng M, Roy CL, McKean SC, Bates DW. Role of pharmacist counseling in preventing adverse drug events after hospitalization. *Arch Intern Med*, 2006, 166(5), 565-571.

Schwartz JB. Calcium antagonists in the elderly: a risk-benefit analysis. *Drugs Aging*, 1996, 9(1), 24-36.

Scullin C, Scott MG, Hogg A, McElnay JC. An innovative approach to integrated medicines management. *J Eval Clin Pract*, 2007, 13(5), 781-788.

Sentinel Event Alert, Issue 35: Using medication reconciliation to prevent errors, 2006., http://www.jointcommission.org, pristupljeno 7. 7. 2015.

Stewart RB, Hale WE. Acute confusional states in older adults and the role of polypharmacy. *Annu Rev Public Health*, 1992, 13, 415-430.

van den Bemt PM, van der Schrieck-de Loos EM, van der Linden C, Theeuwes AM, Pol AG, Dutch CBO WHO High 5s Study Group. Effect of medication reconciliation on unintentional medication discrepancies in acute hospital admissions of elderly adults: a multicenter study. *J Am Geriatr Soc*, 2013, 61(8), 1262-1268.

Vestal RE, Wood AJ, Shand DG. Reduced beta-adrenoreceptor sensitivity in the elderly. *Clin Pharmacol Ther*, 1979, 26(2), 181-186.

Vira T, Colquhoun M, Etchells E. Reconcilable differences: correcting medication errors at hospital admission and discharge. *Qual Saf Health Care*, 2006, 15(2), 122-126.

Walker PC, Bernstein SJ, Jones JN, Piersma J, Kim HW, Regal RE, Kuhn L, Flanders SA. Impact of a pharmacist-facilitated hospital discharge program: a quasi-experimental study. *Arch Intern Med*, 2009, 169(21), 2003-2010.

Willoch K, Blix HS, Pedersen-Bjergaard AM, Eek AK, Reikvam A. Handling drug-related problems in rehabilitation patients: a randomized study. *Int J Clin Pharm*, 2012, 34(2), 382-388.

Zoni AC, Durán García ME, Jiménez Muñoz AB, Salomón Pérez R, Martin P, Herranz Alonso A. The impact of medication reconciliation program at admission in an internal medicine department. *Eur J Intern Med*, 2012, 23(8), 696-700.

7. SAŽETAK

Usklađivanje terapije(eng. *medication reconciliation*) je proces uspoređivanja popisa lijekova propisanih pacijentu s lijekovima, koje taj pacijent stvarno uzima i popisa propisanih lijekova prije, tijekom i nakon hospitalizacije. Također se može definirati i kao usporedba najbolje moguće medikacijske povijesti (eng. *Best Possible Medication History*, BPMH) s propisanom terapijom od strane liječnika prilikom prijema, premještaja i otpusta pacijenta iz bolnice te identificiranje i rješavanje odstupanja. Zbog izostavljanja podataka o lijekovima, lako je previdjeti potencijalne interakcije koje mogu imati ozbiljne posljedice, a mogu se dogoditi i pogreške kao što su izostavljanje lijeka koji bi pacijent trebao uzimati, dupliciranje terapije, netočne doze ili vrijeme primjene.

Cilj ovog rada je pokazati utjecaj usklađivanja terapije i povezanih intervencija farmaceuta i/ili drugih zdravstvenih djelatnika na rano otkrivanje i ispravljanje nenamjernih odstupanja u farmakoterapiji nakon prijema u bolnicu te na broj hitnih prijema i ponovnih hospitalizacija nakon otpuštanja iz bolnice, povezanih s nenamjernim odstupanjima. Rad se temelji na proučavanju znanstvenih radova o usklađivanju terapije (eng. *medication reconciliation*), tj. o učinku usklađivanja terapije na odabrane ishode.

Zaključci: Usklađivanje terapije nije dovoljno istraživano kao zasebna intervencija, ali ima značajan učinak u kombinaciji s drugim intervencijama. Usklađivanje terapije otkriva velik broj nenamjernih odstupanja u terapiji, čije ispravljanje znatno smanjuje vjerojatnost nastanka pogrešaka u liječenju. U većini obrađenih radova, u interventnoj skupini je smanjen broj hitnih prijema i ponovnih hospitalizacija. Samo usklađivanje terapije ne pokazuje značajan utjecaj u prvih 30 dana nakon otpusta, ali smanjuje broj hitnih prijema i hospitalizacija kroz duži period vremena.

SUMMARY

Medication reconciliation is a process of comparing the list of medicines prescribed to the patient with the medicines the patient is actually taking, and the lists of prescribed medicines before, during and after hospitalisation. It can also be defined as the comparison of the "Best Possible Medication History" of the patient with the therapy prescribed by a doctor during the reception, transfer and discharge from the hospital, identification and correction of

discrepancies. Due to omission of data about medicines, it is easy to overlook potential interactions that can have serious consequences. Errors like medicine omission, therapy duplication, incorrect doses and administration time can also happen.

The aim of this paper is to demonstrate the effect of medication reconciliation and related interventions performed by pharmacists and/or other healthcare workers on early detection and correction of unintentional discrepancies in pharmacotherapy after hospital reception and on the number of emergency department (ED) visits and hospital readmissions after discharge, related to unintentional discrepancies. The paper is based on studying scientific papers on medication reconciliation, i.e. on the effect of medication reconciliation on selected outcomes.

Conclusions: Medication reconciliation has not been evaluated enough as a separate intervention, but it has a significant effect when combined with other interventions. Medication reconciliation reveals a large number of unintentional discrepancies, whose correction significantly decreases the probability of medication error occurrence. In the majority of studied papers, the intervention group has a decreased number of ED visits and hospital readmissions. Medication reconciliation itself does not appear to have a significant effect in the first 30 days after discharge, but it decreases the number of ED visits and hospital readmissions over an extended time period.

Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijski fakultet
Centar za primijenjenu farmaciju
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

UTJECAJ USKLAĐIVANJA TERAPIJE NA KLINIČKI ZNAČAJNE ISHODE

Vanja Kilibarda

SAŽETAK

Usklađivanje terapije(eng. *medication reconciliation*) je proces uspoređivanja popisa lijekova propisanih pacijentu s lijekovima, koje taj pacijent stvarno uzima i popisa propisanih lijekova prije, tijekom i nakon hospitalizacije. Također se može definirati i kao usporedba najbolje moguće medikacijske povijesti (eng. *Best Possible Medication History*, BPMH) s propisanom terapijom od strane liječnika prilikom prijema, premještaja i otpusta pacijenta iz bolnice te identificiranje i rješavanje odstupanja. Zbog izostavljanja podataka o lijekovima, lako je previdjeti potencijalne interakcije koje mogu imati ozbiljne posljedice, a mogu se dogoditi i pogreške kao što su izostavljanje lijeka koji bi pacijent trebao uzimati, dupliciranje terapije, netočne doze ili vrijeme primjene.

Cilj ovog rada je pokazati utjecaj usklađivanja terapije i povezanih intervencija farmaceuta i/ili drugih zdravstvenih djelatnika na rano otkrivanje i ispravljanje nenamjernih odstupanja u farmakoterapiji nakon prijema u bolnicu te na broj hitnih prijema i ponovnih hospitalizacija nakon otpuštanja iz bolnice, povezanih s nenamjernim odstupanjima. Rad se temelji na proučavanju znanstvenih radova o usklađivanju terapije (eng. *medication reconciliation*), tj. o učinku usklađivanja terapije na odabrane ishode.

Zaključci: Usklađivanje terapije nije dovoljno istraživano kao zasebna intervencija, ali ima značajan učinak u kombinaciji s drugim intervencijama. Usklađivanje terapije otkriva velik broj nenamjernih odstupanja u terapiji, čije ispravljanje znatno smanjuje vjerojatnost nastanka pogrešaka u liječenju. U većini obrađenih radova, u interventnoj skupini je smanjen broj hitnih prijema i ponovnih hospitalizacija. Samo usklađivanje terapije ne pokazuje značajan utjecaj u prvih 30 dana nakon otpusta, ali smanjuje broj hitnih prijema i hospitalizacija kroz duži period vremena.

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

Rad sadrži: 46 stranica, 2 grafička prikaza, 0 tablica i 56 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: usklađivanje terapije, odstupanja, medikacijske pogreške, ponovna hospitalizacija

Mentor: **Dr. sc. Vesna Bačić-Vrca**, *izvanredna profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Ocjenjivači: **Dr. sc. Vesna Bačić-Vrca**, *izvanredna profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*
Dr. sc. Jelena Filipović-Grčić, *redovita profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*
Dr. sc. Kroata Hazler Pilepić, *izvanredna profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Rad prihvaćen: rujan 2015.

Basic documentation card

University of Zagreb
Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Center for applied pharmacy
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

THE EFFECT OF MEDICATION RECONCILIATION ON CLINICALLY IMPORTANT OUTCOMES

Vanja Kilibarda

SUMMARY

Medication reconciliation is a process of comparing the list of medicines prescribed to the patient with the medicines the patient is actually taking, and the lists of prescribed medicines before, during and after hospitalisation. It can also be defined as the comparison of the "Best Possible Medication History" of the patient with the therapy prescribed by a doctor during the reception, transfer and discharge from the hospital, identification and correction of discrepancies. Due to omission of data about medicines, it is easy to overlook potential interactions that can have serious consequences. Errors like medicine omission, therapy duplication, incorrect doses and administration time can also happen.

The aim of this paper is to demonstrate the effect of medication reconciliation and related interventions performed by pharmacists and/or other healthcare workers on early detection and correction of unintentional discrepancies in pharmacotherapy after hospital reception and on the number of emergency department (ED) visits and hospital readmissions after discharge, related to unintentional discrepancies. The paper is based on studying scientific papers on medication reconciliation, i.e. on the effect of medication reconciliation on selected outcomes.

Conclusions: Medication reconciliation has not been evaluated enough as a separate intervention, but it has a significant effect when combined with other interventions. Medication reconciliation reveals a large number of unintentional discrepancies, whose correction significantly decreases the probability of medication error occurrence. In the majority of studied papers, the intervention group has a decreased number of ED visits and hospital readmissions. Medication reconciliation itself does not appear to have a significant effect in the first 30 days after discharge, but it decreases the number of ED visits and hospital readmissions over an extended time period.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 46 pages, 2 figures, 0 tables and 56 references. Original is in Croatian language.

Keywords: medication reconciliation, discrepancies, medication errors, hospital readmission

Mentor: **Vesna Bačić-Vrca**, **Ph.D.** *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Vesna Bačić-Vrca**, **Ph.D.** *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Jelena Filipović-Grčić, **Ph.D.** *Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Kroata Hazler Pilepić, **Ph.D.** *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: September 2015.