

Implementacija usluge upravljanja farmakoterapijom s ciljem postizanja očekivanih kliničkih ishoda bolesnika s kroničnim bolestima

Matijević, Andrea

Master's thesis / Diplomski rad

2021

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:141963>

Rights / Prava: [In copyright](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2022-09-25**



Repository / Repozitorij:

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



Andrea Matijević

Implementacija usluge upravljanja farmakoterapijom s ciljem
postizanja očekivanih ishoda liječenja bolesnika s kroničnim
bolestima

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2021. godina

Ovaj je diplomski rad prijavljen na kolegiju Klinička farmacija s farmakoterapijom Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen u Centru za promijenjenu farmaciju pod mentorstvom izv. prof. dr. sc. Ive Mucalo.

SADRŽAJ

1	UVOD	1
1.1	Prevalencija kroničnih nezaraznih bolesti	2
1.2	Sveobuhvatna usluga upravljanja farmakoterapijom	3
1.2.1	Profesionalna praksa.....	5
1.2.2	Pristup pacijentu u okviru ljekarničke skrbi	5
1.2.3	Temeljni elementi sveobuhvatne usluge upravljanja farmakoterapijom	6
1.3	Uloga farmaceuta u zdravstvenom sustavu	9
2	OBRAZLOŽENJE TEME.....	11
3	MATERIJALI I METODE.....	13
4	REZULTATI	15
4.1	Utjecaj CMM usluge na klinički status i kliničke ishode pacijenata.....	16
4.1.1	Utjecaj CMM usluge na klinički ishod oboljelih od KOPB-a.....	20
4.1.2	Utjecaj CMM usluge na klinički ishod oboljelih od karcinoma dojke	21
4.2	Utjecaj CMM usluge na kliničke i laboratorijske parametre.....	22
4.2.1	Utjecaj CMM usluge na vrijednosti krvnog tlaka kod osoba s hipertenzijom.....	22
4.2.2	Utjecaj CMM usluge na ishod liječenja i kontrole šećerne bolesti	25
5	RASPRAVA.....	34
6	ZAKLJUČCI	38
7	LITERATURA	40
8	SAŽETAK/SUMMARY	46

1 UVOD

Kronične nezarazne bolesti (eng. *Chronic non-communicable diseases*) su patološka stanja nastala kao posljedica različitih genetskih, fizioloških i okolišnih faktora, a koja se ne mogu prenositi s čovjeka na čovjeka te traju mjesecima ili godinama (www.healthline.com). U razvijenim zemljama predstavljaju vodeći javnozdravstveni problem.

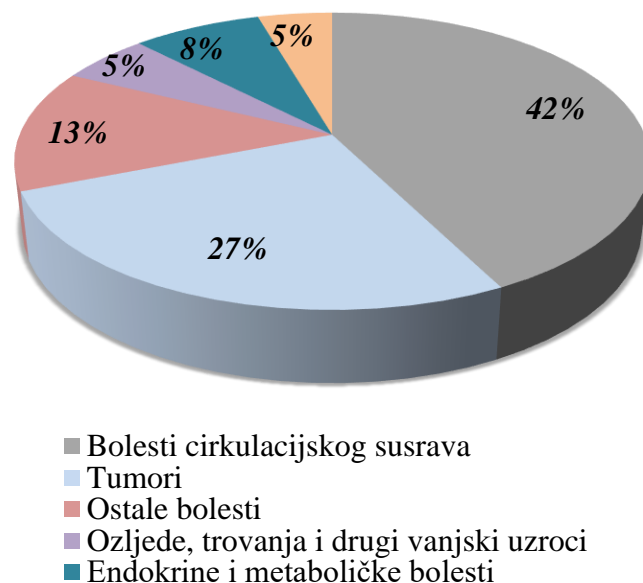
Najčešći oblici kroničnih nezaraznih bolesti su povezani s oboljenjima kardiovaskularnog sustava poput trajno povišenog arterijskog krvnog tlaka odnosno hipertenzije koja nerijetko dovodi do komplikacija poput srčanog udara ili moždanog infarkta. Osim kardiovaskularnih, u skupinu kroničnih nezaraznih bolesti spadaju i različite vrste karcinoma, kronične respiratornih bolesti poput kronične opstruktivne plućne bolesti (KOPB) ili astme te šećerna bolest (www.who.int).

1.1 Prevalencija kroničnih nezaraznih bolesti

Podatak Svjetske zdravstvene organizacije (eng. *World Health Organization*) iz prosinca 2020. godine navodi da je godišnja smrtnost od posljedica kroničnih nezaraznih bolesti 41 milijun ljudi u svijetu. To čini 71 % svih uzroka smrti, a među njima su vodeći uzrok bolesti srca. Prema procjenama broj ljudi umrlih od posljedica neke kronične nezarazne bolesti će do 2030. godine narasti na 52 milijuna godišnje. Tome u prilog govori činjenica da se unatrag 20 godina prevalencija drastično povećala, primjerice smrtnost od šećerne bolesti je 2020. godine porasla za gotovo 70 % u odnosu na 2000. godinu (www.who.int).

Kronične nezarazne bolesti zahtijevaju ranu prevenciju i dugotrajno liječenje. Povezuju se s modernim načinom života i nezdravim životnim navikama poput štetne konzumacije alkohola i cigareta. Neuravnotežena prehrana i smanjena fizička aktivnost mogu dovesti do povišenja arterijskog krvnog tlaka, povišenih izmjerenih vrijednosti lipida u serumu, povišenih razina glukoze u krvi i pretilosti, a to su metabolički rizični čimbenici za razvoj bolesti srca i ostalih kroničnih bolesti (Kralj, 2015.).

Vodeći uzrok smrtnosti u Hrvatskoj 2019. godine su bile bolesti kardiovaskularne etiologije, u prvom redu ishemijska bolest srca (15,4 %) i cerebrovaskularne bolesti (10,0 %). Nakon krvožilnih bolesti slijede maligne bolesti, s udjelom 9,5 %, šećerna bolest (7,8 %), hipertenzija (7,3 %) te kronične respiratorne bolesti (3,7 %) (www.hzjz.hr).



Slika 1 Struktura uzroka smrti prema skupinama bolesti u Hrvatskoj u 2019. godini prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo

Hrvatska spada među zemlje s visokim udjelom starijeg stanovništva odnosno osoba starijih od 65 godina (Kralj, 2015.). To je važno uzeti u obzir jer starija populacija u prosjeku ima povećan broj kroničnih bolesti u anamnezi zbog čega učestalije koristi zdravstveni sustav i obično ima veći broj lijekova u terapiji u odnosu na mlađu populaciju (Neves, 2019.).

Ukoliko osoba kronično primjenjuje pet ili više lijekova; smatra se da je na politerapiji (Detoni 2016.). U jednom radu je opisano da je od ukupno 316 identificiranih terapijskih problema, njih 88,6 % bilo povezano s prisutnom politerapijom. Nekoliko je studija dodatno potvrdilo poveznicu između porasta broja terapijskih problema i povećanog broja lijekova u terapiji (de Oliveira i sur. 2010; Amaral i sur., 2018; Santos i sur., 2019.).

1.2 Sveobuhvatna usluga upravljanja farmakoterapijom

Sveobuhvatna usluga upravljanja farmakoterapijom (eng. *Comprehensive medication management service* - CMM) je skup standardiziranih profesionalnih aktivnosti koje su razvijene s ciljem strogo individualizirane prilagodbe terapije. To znači da se primjena svakog lijeka zasebno procjenjuje u smislu učinkovitosti i sigurnosti (Cipolle i sur. 2012.).

Terapija se individualno prilagođava pacijentu tako da svaki lijek bude najprikladniji s obzirom na stanje ili bolest koja se prevenira odnosno liječi. Takva prilagodba terapije se provodi s ciljem ostvarivanja unaprijed određenih terapijskih ciljeva, otklanjanja neželjenih reakcija na lijekove te eventualnih interakcija među njima.

Usluga upravljanja farmakoterapijom se provodi sistematično i sveobuhvatno što znači da ne uključuje samo lijekove propisane na liječnički recept već i sve ostale lijekove koje pacijent koristi u samoliječenju, bilo da su to lijekovi iz bezreceptnog režima (eng. *over the counter* - OTC), alternativni ili tradicionalni biljni lijekovi, vitamini i ostali dodatci prehrani (Cipolle i sur. 2012.).

O tome koliko je važan sveobuhvatan pristup procesu govori podatak objavljen u studiji 2010. godine koja je proučavala utjecaj implementirane CMM usluge gdje je pronađeno da je 4 081 pacijenata (45 % ukupnog broja uključenih ispitanika) ukupno koristilo 59 427 pripravaka koji nisu bili izravno propisani na liječnički recept (de Oliveira i sur. 2010.). Svaki od tih korištenih pripravaka može ulaziti u potencijalne interakcije s lijekovima i uvelike utjecati na tijek bolesti i ishod liječenja. Stoga je važno prikupiti i dokumentirati te podatke te intervenirati ukoliko je potrebno.

Prilikom provođenja usluge pacijent aktivno sudjeluje. U proces donošenja odluke mora biti uključeno njegovo prethodno iskustvo liječenja, postojeće preferencije i njegova očekivanja o samom liječenju. Svi navedeni čimbenici, ali i religijska, kulturna te etička uvjerenja te stavovi mogu utjecati na ishod samog liječenja (Strand, 2004.).

Pacijentu je važno pomoći da bolje razumije svoje bolesti i svrhu liječenja. Na taj način pacijent postaje više motiviran za aktivnu suradnju čime se povećavaju izgledi detekcije novih terapijskih problema i uspješnosti terapije.

Važan dio procesa je praćenje pacijenta u svrhu evaluacije ishoda kao konačnog rezultata pružene skrbi. Neizostavan dio je i standardizirana dokumentacija koja omogućuje lakšu integraciju usluge u zdravstveni sustav, lakšu komunikaciju i suradnju među članovima zdravstvenog tima koji skrbe o pacijentu.

1.2.1 Profesionalna praksa

Profesionalna praksa podrazumijeva primjenu znanja u svrhu rješavanja specifičnih problema. Takva profesionalna praksa je i primjena kliničkog znanja kao neizostavnog dijela sveobuhvatne usluge upravljanja farmakoterapijom. Provode ju posebno educirani stručnjaci vodeći se određenim smjernicama i etičkim načelima koja definiraju jasnu svrhu i razumljiv cilj primjene.

U slučaju bilo kojeg oblika zdravstvene skrbi, u kojem svaka odluka pružatelja skrbi može imati utjecaj na zdravlje pa i život pacijenta, važno je da proces donošenja odluke bude: utemeljen na znanstvenim dokazima, sveobuhvatan, sistematičan, učinkovit te da se može opetovano primijeniti u praksi.

Postoji razlika između ljekarničke skrbi kao profesionalne prakse i sveobuhvatne usluge upravljanja farmakoterapijom. Praksa ljekarničke skrbi podrazumijeva specifičnu primjenu kliničkog znanja utemeljenu na znanstvenim dokazima i iskustvom stručnjaka prema potrebama pacijenata. S druge strane, usluga upravljanja farmakoterapijom jest način na koji su aktivnosti provođenja ljekarničke skrbi individualno prilagođene, organizirane i integrirane u zdravstveni sustav. Ona omogućava pružatelju usluge da svakodnevno provodi praksu s definiranim procesom skrbi, naknadom i isplatom za pružanje usluge (Cipolle 2012.).

1.2.2 Pristup pacijentu u okviru ljekarničke skrbi

Dva su različita načina pružanja ljekarničke skrbi u okviru ljekarničke profesije. Jedan način u središte fokusa stavlja lijek (eng. *prescription - focused approach*). On je danas sveprisutan u javnim ljekarnama i usmjeren je na izdavanje lijekova u smislu tehničkog postupka. Pri tome se često znanje farmaceuta usmjerava na eventualne zamjene originalnog lijeka s generičkom paralelom, korekcije doze djelatne tvari te pružanje informacija o lijeku po načelima koja su primjenjiva na cijelu populaciju ljudi, a ne na pojedinca.

Intervencije se događaju ukoliko ih farmaceut uoči, a to uvelike ovisi o ograničenom vremenu koje pacijent i farmaceut imaju na raspolaganju u trenutku izdavanja propisanih i drugih lijekova. Pri tome ne postoji sustav kojim bi se dokumentirali problemi povezani s primjenom lijekova ili definirali individualni terapijski ciljevi. Često je prisutan i problem nedovoljne komunikacije između liječnika koji lijek propisuje, farmaceuta koji lijek izdaje i pacijenta koji taj lijek, u konačnici, troši.

Drugi je način pružanja ljekarničke skrbi onaj kojem je pristup više orijentiran na pacijenta, a ne na sam lijek (eng. *patient - centered approach*). Glavna karakteristika ovakvog pristupa liječenju jest vođenje mišlju da lijekovi nemaju doze, već ih imaju ljudi (Cipolle, 1986.). To znači da se briga, pa tako i doziranje lijekova, treba individualno prilagoditi svakom pacijentu.

Takvu vrstu pristupa pacijentu podrazumijeva i sveobuhvatna usluga upravljanja farmakoterapijom. Tu uslugu pruža posebno educirani farmaceut u sklopu primarne zdravstvene zaštite, neovisno o ljekarni u kojoj se izdaju lijekovi. Ona zadovoljava jasno definirane i postavljene kriterije kvalitete, a pruža se u cilju identifikacije i rješavanja postojećih te prevencije nastalih terapijskih problema.

Prema ovom konceptu pružanja ljekarničke skrbi, cilj nije samo izlječenje bolesti nego i eliminacija te redukcija simptoma, usporavanje progresije bolesti i prevencija daljnjih komplikacija. Navedeni ciljevi dovode do redefiniranja uloge farmaceuta prebacujući fokus s lijeka prema primatelju ljekarničke usluge – samom pacijentu (Hepler i Strand, 1990.).

1.2.3 Temeljni elementi sveobuhvatne usluge upravljanja farmakoterapijom

Sveobuhvatna usluga upravljanja farmakoterapijom temelji se na izravnoj komunikaciji između posebno obučenog farmaceuta i pacijenta. U tom dijalogu, farmaceutu je primarni cilj pomoći da postupak liječenja bude što učinkovitiji i sigurniji, a ishod bude što bolji za pacijenta.

Neophodna je i komunikacija s liječnikom obiteljske medicine, ali i drugim članovima zdravstvenog tima na svim razinama zdravstvene zaštite koji su uključeni u skrb o pacijentu.

Prema Cipolleu, postoje tri temeljna elementa sveobuhvatne usluge upravljanja farmakoterapijom:

1. procjena potrebe pacijenta u smislu primjene lijekova,
2. plan provođenja skrbi u smislu rješavanja terapijskih problema,
3. praćenje ishoda liječenja i reevaluacija pacijentovih potreba.

1.2.3.1 Procjena pacijentovih farmakoterapijskih potreba

Racionalnom donošenju odluka pomaže razumijevanje bolesti i korištenja lijekova iz perspektive samog pacijenta. Kako bi se to postiglo, važno je pažljivo saslušati njegova prethodna iskustva uzimanja lijekova i drugih pripravaka te ih prikladno dokumentirati zajedno s ostalim demografskim i kliničkim podacima o pacijentu.

Ovo je dio procesa pri kojem se određuje prikladnost, sigurnost i učinkovitost propisane terapije. Ujedno se i procjenjuje suradljivost pacijenta te se identificiraju glavni terapijski problemi koji mogu utjecati na ishod liječenja (Neves, 2019.).

Terapijski problemi su neželjeni događaji ili rizici koje pacijent iskusi uslijed primjene određene terapije. U terapijske probleme spadaju i svi neželjeni događaji za koje se sumnja da su nastali kao posljedica primjene lijeka, a koji sprječavaju ili odgađaju postizanje unaprijed definiranog i određenog terapijskog cilja (Cipolle 2012.). Kategorije terapijskih problema sažeti su u Tablici 1.

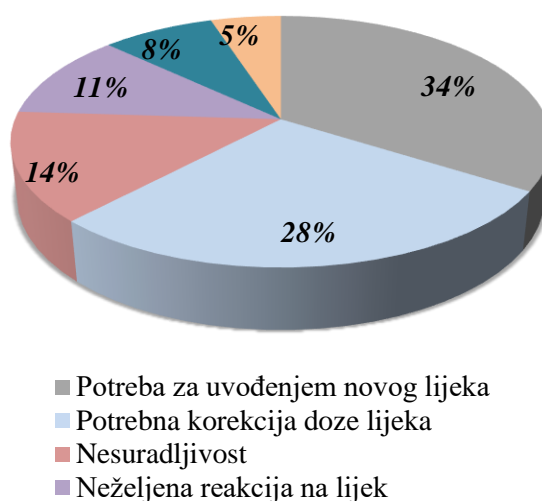
Tablica 1 Kategorizacija terapijskih problema prema Cipolleu

Kategorija terapijskog problema	Opis terapijskog problema
Nepotrebna terapija	Lijek je nije indiciran za stanje koje se prevenira ili liječi.
Potreba za uvođenjem dodatne terapije	Potrebno je uvesti dodatnu terapiju za adekvatno izlječenje ili prevenciju drugog patološkog stanja.
Neučinkovit lijek	Lijek ne postiže predviđen terapijski odgovor kod pacijenta.
Preniska doza	Doza lijeka je preniska da bi se postigao željeni terapijski učinak.
Nuspojava lijeka	Lijek uzrokuje neželjenu reakciju kod pacijenta.
Previsoka doza	Doza lijeka je previsoka i dovodi do neželjenih reakcija ili narušava sigurnost pacijenta.
Suradljivost	Pacijent nije voljan ili nije u mogućnosti primjenjivati lijek kako je propisano.

1.2.3.2 Individualiziran plan liječenja

Nakon identifikacije, potrebno je otkriti uzrok nastanka prisutnih terapijskih problema te intervenirati s obzirom na njihovu ozbiljnost i značajnost.

U mnogim radovima (Obreli i sur., 2011; Castelli i sur., 2018; Neves i sur., 2019; Santos i sur., 2019.) navodi se nesuradljivost pacijenata kao vodeći terapijski problem. Ipak, prema najvećoj objavljenoj bazi podataka koja je analizirala učestalost terapijskih problema na uzorku od 22 694 pacijenta, potreba za uvođenjem dodatne terapije bila je na prvom mjestu čineći 34 % od ukupno 88 556 identificiranih, a potom riješenih terapijskih problema. Po učestalosti drugi terapijski problem je preniska doza djelatne tvari (23 %), a tek na trećem mjestu je nesuradljivost pacijenata (14 %) (Cipolle 2012.).



Slika 2 Prikaz učestalosti terapijskih problema prema kategorijama (Cipolle i sur. 2012.)

Nakon identifikacije i dokumentiranja terapijskih problema slijedi postavljanje terapijskih ciljeva. Terapijski ciljevi moraju biti realni, mora ih se moći lako mjeriti i pratiti te moraju se moći postići u određenom vremenskom roku kojeg dogovore pacijent i farmaceut (Oliviera i sur. 2010.).

Nakon plana skrbi odnosno intervencija osmišljenih s obzirom na prioriteta rješavanja identificiranih terapijskih problema, pacijentu se predstavljaju sve terapijske promjene te se zakazuje termin novoga sastanka na kojemu će se napraviti ponovna procjena i po potrebi intervencija.

1.2.3.3 Praćenje pacijenta te procjena sigurnosti i učinkovitosti terapije

Cilj praćenja pacijenta je procjena uspješnosti provedenih intervencija. Prilikom novog sastanka se reevaluira stanje pacijenta, sigurnost i učinkovitost primjene lijekova u terapiji.

Uspoređuju se laboratorijski parametri prije i nakon intervencije te subjektivni osjećaj pacijenta. Prate se znakovi i simptomi bolesti, procjenjuje se funkcija jetre i bubrega kako bi se pratila sigurnost primjene lijekova s obzirom na potencijalno prisutne rizične čimbenike.

Revidiraju se i pronalaze eventualno prisutni novi terapijski problemi te se, prema svemu navedenom, po potrebi iznova prilagođava terapija.

1.3 Uloga farmaceuta u zdravstvenom sustavu

Medicinska struka se razvila na način da većinu odgovornosti za odabir terapije kao i ishode liječenja snosi liječnik dok medicinske sestre propisanu terapiju daju pacijentima. Ipak, kroz proteklih 40 godina se farmaceutska profesija promijenila, postala je više uključena u skrb o pacijentima (Brummel, 2013.).

Formalnim obrazovanjem u trajanju od pet godina, magistri farmacije usvajaju znanja iz temeljnih biomedicinskih i stručnih predmeta vezanih uz tradicionalne i suvremene načine liječenja. Stjecanjem znanja iz područja kemije, biofarmacije, oblikovanja lijekova, fiziologije i patofiziologije te farmakologije i farmakoterapije, farmaceut postaje stručnjak za lijekove.

Nakon dodatnog usvajanja vještina pružanja sveobuhvatne usluge farmakoterapijom, farmaceut je kompetentan stručnjak koji svoje jedinstveno znanje i kliničke vještine usmjerava na identifikaciju, rješavanje i prevenciju nastanka novih terapijskih problema, postavljanje željenih terapijskih ciljeva i procjenu uspješnosti liječenja. Osim što je u izravnoj komunikaciji s pacijentima, farmaceut istovremeno surađuje i s ostalim članovima zdravstvenog tima; liječnicima obiteljske medicine i liječnicima specijalistima, čime uvelike utječe na bolju povezanost unutar zdravstvenog tima te upotpunjuje medicinsku skrb koju pacijent prima u procesu liječenja.

Svojim profesionalnim angažmanom, farmaceuti mogu pomoći pacijentima i pridonijeti poboljšanju kvalitete njihovih života. Osim toga, upravo je individualna prilagodba terapije moguće rješenje postojeće polipragmatične odnosno neracionalnog propisivanja lijekova koje je sveprisutno u zdravstvenom sustavu, a nerijetko dovodi do komplikacija u

liječenju. Trenutno u zdravstvenom sustavu taj problem nije adekvatno adresiran, a usluga upravljanja farmakoterapijom ima velik potencijal u racionalizaciji potrošnje lijekova te smanjenju troškova zdravstvenog sustava.

2 OBRAZLOŽENJE TEME

Prevalencija kroničnih nezaraznih bolesti značajno raste diljem svijeta. Veća pojavnost kroničnih nezaraznih bolesti povezana je s dugotrajnom terapijom, a s povećanjem životne dobi povećava se i broj korištenih lijekova (Obreli i sur., 2011.). Povećan broj lijekova u terapiji dovodi do većeg rizika od nastanka terapijskih problema koji mogu negativno utjecati na ishod liječenja i zdravlje pacijenata.

Također, napretkom znanosti povećava se broj dostupnih lijekova, ali i dodataka prehrani te biljnih pripravaka na tržištu koji mogu ulaziti u interakcije s propisanom terapijom te negativno utjecati na trajanje i intenzitet liječenja, povećan broj prijama u bolnice i hitnu službu te na povećanje ukupnog morbiditeta (Stark i sur., 2011.).

Zbog svega navedenog, postoji potreba za rješavanjem ovog ozbiljnog, globalno prisutnog problema. Smanjenje incidencije i bolja kontrola kroničnih bolesti dovode do boljeg zdravlja populacije što pridonosi i financijskom rasterećenju zdravstvenog sustava.

Jedno od potencijalnih rješenja spomenutog problema jest implementacija sveobuhvatne usluge upravljanja farmakoterapijom u zdravstveni sustav koja bi za cilj imala optimiziranje terapije i smanjenje problema povezanih s primjenom lijekova. Potrebno je povećati suradnju između liječnika i farmaceuta, kao i između svih razina zdravstvene zaštite, kako bi se pacijentima osigurala cjelovita i individualno prilagođena skrb.

Osim za pacijente, čije zdravlje prema medicinskoj etici mora biti u središtu fokusa, ovakav oblik usluge upravljanja farmakoterapijom imalo bi utjecaj na racionalizaciju potrošnje lijekova što bi moglo pridonijeti smanjenju ukupnih troškova u zdravstvenom sustavu.

Cilj ovog diplomskog rada jest, pregledom dostupne literature, pokazati utjecaj sveobuhvatne usluge upravljanja farmakoterapijom (eng. *Comprehensive medication management service* - CMM) na kliničke ishode pacijenata s kroničnim nezaraznim bolestima.

3 MATERIJALI I METODE

U izradi rada korišteni su znanstveni radovi iz časopisa dostupnih u bazama podataka PubMed, Medline, Web of Science te udžbenici i ostala dostupna literatura.

Ključne riječi korištene pri pretraživanju:

- pharmaceutical care, pharmaceutical services, medication review, comprehensive medication management, comprehensive medication management services, medication management therapy, medication management services

Razdoblje pretraživanja: studeni 2020. – travanj 2021. godine.

4 REZULTATI

4.1 Utjecaj CMM usluge na klinički status i kliničke ishode pacijenata

Osnovni alat za provođenje sveobuhvatne usluge upravljanja farmakoterapijom jest proces racionalnog donošenja odluka u svrhu identifikacije, rješavanja i prevencije terapijskih problema, utvrđivanja terapijskih ciljeva i evaluacije ishoda liječenja (eng. *The Pharmacotherapy Workup*). O važnosti identifikacije i rješavanja terapijskih problema govori podatak da u SAD-u godišnje umre 275 000 pacijenata od posljedica neoptimizirane terapije što se pravovremenom stručnom intervencijom moglo prevenirati (Watanabe, 2018.).

Osim detektiranja i rješavanja terapijskih problema kao primarne intervencije, prilikom svake vizite važno je procijeniti klinički status pacijenta.

Klinički status oslikava trenutno stanje pacijenta kao i pomak u odnosu na početno. Postoji sedam stadija kojima se klinički status može ocijeniti. Stanje pacijenta može biti određeno kao: riješeno, stabilno, poboljšano, djelomično poboljšano, nepromijenjeno (u smislu da se nije poboljšalo u odnosu na početno stanje), pogoršano stanje ili neuspješno liječenje (u slučaju letalnog ishoda). Ovakva procjena uvelike olakšava praćenje stanja pacijenta te služi za procjenu uspješnosti primijenjene usluge upravljanja farmakoterapijom za različita oboljenja koja nemaju zajednički ishod koji se prati (npr. šećerna bolest tipa 2 gdje se prati HbA1c i dislipidemija gdje se prate LDL, kolesterol, HDL i trigliceridi) (Cipolle, 2012.).

U Tablici 2 su sažeto prikazani terapijski ciljevi koji se postavljaju prilikom pružanja usluge, a služe za procjenu kliničkog statusa pacijenta za pojedine kronične bolesti.

Tablica 2 Prikaz terapijskih ciljeva za pojedine kronične nezarazne bolesti kojima se može procijeniti klinički status pacijenata

Kronična bolest	Terapijski cilj	Izvor
hipertenzija	vrijednosti arterijskog krvnog tlaka: <ul style="list-style-type: none"> - za pacijente < 65 godina vrijednosti sistoličkog krvnog tlaka: 120 – 129 mmHg - za pacijente > 65 godina vrijednosti sistoličkog krvnog tlaka: 130 – 139 mmHg - vrijednosti dijastoličkog krvnog tlaka < 80 mmHg 	ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension, <i>EHH</i> , 2018.
šećerna bolest	vrijednost glikiranog hemoglobina HbA1c < 7 % vrijednosti sistoličkog krvnoga tlaka: 130-139 mmHg vrijednosti dijastoličkog krvnoga tlaka < 80 mmHg	ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases, <i>EHH</i> , 2018.
dislipidemija	serumske razine lipoproteina niske gustoće: <ul style="list-style-type: none"> - u slučaju niskog kardiovaskularnog rizika: LDL < 3,0 mmol/L - u slučaju umjerenog kardiovaskularnog rizika: LDL < 2,6 mmol/L - u slučaju visokog kardiovaskularnog rizika: LDL < 1,8 mmol/L - u slučaju vrlo visokog kardiovaskularnog rizika: LDL < 1,4 mmol/L 	ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias, <i>EHH</i> , 2019.
generalizirani anksiozni poremećaj	odsutnost tremora, palpitacija, napetosti u mišićima, nesanicе, nervoze, osjećaja iritabilnosti i konstantne brige	Bandelow i sur. Treatment of anxiety disorders, EPC, 2017.
veliki depresivni poremećaj	odsutnost depresivnog raspoloženja, poremećaja spavanja i apetita, odsutnost suicidalnih misli, uspješnost u obavljanju svakodnevnih aktivnosti	Clinical Practice Guideline for the Treatment of Depression, APA, 2019.
osteoporoza	odsutnost atipičnih fraktura kostiju, smanjen osjećaj boli, povećana mobilnost zglobova	Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis, 2020.
bol	smanjen subjektivan osjećaj boli, mogućnost obavljanja svakodnevnih aktivnosti, smanjenje popratnih tegoba poput promjena raspoloženja i nesanicе	Guideline on the clinical development of medicinal products intended for the treatment of pain, EMA, 2017.

Jedan od najrelevantnijih radova koji opisuje utjecaj Sveobuhvatne usluge upravljanja farmakoterapijom na poboljšanje kliničkog ishoda pacijenata jest studija Sveučilišta u Minnesoti (SAD) iz 2004. godine. Uspješnost implementacije CMM usluge u zdravstveni sustav praćena je nakon 25 godina razvoja i evaluacije. Rezultati sadržani u tom radu nisu produkt specijalno dizajnirane studije već su podatci retrogradno uzeti iz kliničke prakse te analizirani.

Obuhvaćeno je razdoblje od 4 godine te je uključivalo uzorak od ukupno 2 985 pacijenata koji su bili korisnici CMM usluge. Pacijenti uključeni u studiju imali su u prosjeku 8 lijekova u terapiji i pet medicinskih stanja koja su zahtijevala liječenje ili kontrolu. Već tijekom prvih pojedinačnih susreta između farmaceuta i pacijenta identificirano je ukupno 3 407 terapijskih problema od kojih je 392 riješeno tijekom istog susreta. Ukupno je, tijekom razdoblja od 4 godine, identificirano, dokumentirano i riješeno 9 845 terapijskih problema. Rezultat studije je bio uspješna kontrola 88 % od ukupno dijagnosticiranih 16 132 medicinskih stanja, bilo da je klinički status pacijenta ostao isti ili se poboljšao. Od ukupnog broja medicinskih stanja, njih čak 5 166 (32 %) poboljšano je upravo intervencijom farmaceuta i rješavanjem terapijskih problema (Strand i sur., 2004.).

U istom gradu je nekoliko godina kasnije objavljena prospektivna kontrolna studija u trajanju od 11 mjeseci na uzorku od 537 pacijenata. Ispitanici su uključivali 285 pacijenata koji su bili korisnici CMM usluge. Rezultati su uspoređeni s kontrolnom skupinom od 252 pacijenta koji su istovremeno primali uobičajenu medicinsku skrb i pokazali su da je u intervencijskoj skupini uspješno identificirano i riješeno 637 terapijskih problema od kojih 78 % samo intervencijom farmaceuta, bez potrebe za izravnim uključivanjem liječnika obiteljske medicine ili liječnika specijalista. Usporedbom intervencijske i kontrolne skupine pokazana je statistički značajna razlika u postotku pacijenata koji su postignuli terapijske ciljeve definirane HEDIS kriterijima (eng. *Healthcare Effectiveness Data and Information Set*) za hipertenziju i hiperlipidemiju (71 % u usporedbi s 59 % u kontrolnoj grupi) (Isetts i sur., 2018.).

Opisane studije dokazale su kompetentnost farmaceuta u rješavanju terapijskih problema što je doprinijelo pozitivnom utjecaju implementirane CMM usluge na poboljšanje kliničkog statusa. Pozitivan ishod u tom smislu potencijalno može pridonijeti i poboljšanju kliničkih ishoda liječenja pa ga je stoga važno uzeti u obzir.

Za razliku od opisanih studija u kojima je primarni cilj bio praćenje uspješnosti identifikacije i rješavanja terapijskih problema, jedna retrospektivna studija provedena u Brazilu pratila je utjecaj sveobuhvatne usluge upravljanja farmakoterapijom na poboljšanje kliničkog statusa pacijenata. U studiju su bila uključena 92 sudionika starija od 60 godina koji su imali manji terapijski odgovor od očekivanog, nekakvu vrstu neželjene reakcije na lijekove ili su iz nekog razloga bili nesuradljivi u procesu liječenja.

Rezultati su pokazali da je 83,9 % pacijenata postignulo pozitivan klinički status u odnosu na početak studije kada je taj udio iznosio 52,5 %. Dokazan je značajan utjecaj intervencije farmaceuta na najprevalentnija kronična stanja: hipertenziju, šećernu bolest i poremećaj vrijednosti serumskih lipida. Studija nije pokazala značajan utjecaj CMM usluge na poboljšanje kliničkog statusa kod osoba oboljelih od psihičkih poremećaja (Mendonça S i sur. 2016.). U Tablici 3 su sažeto prikazani rezultati opisane studije s obzirom na različita oboljenja.

Tablica 3 Prikaz rezultata retrospektivne studije u Brazilu o utjecaju CMM usluge na klinički status pacijenata (Mendonça i sur. 2016.)

Kronična bolest	Broj pacijenata s dijagnozom	Udio pacijenata s pozitivnim kliničkim statusom na početku studije	Udio pacijenata s pozitivnim kliničkim statusom na kraju studije
hipertenzija	79	51,9 %	90,0 %
šećerna bolest	59	34,0 %	72,3 %
dislipidemija	52	45,9 %	90,3 %
generalizirani anksiozni poremećaj	25	85,0 %	87,5%
veliki depresivni poremećaj	13	75,0 %	70,0 %
osteoporoza	13	100,0 %	100,0 %

4.1.1 Utjecaj CMM usluge na klinički ishod oboljelih od KOPB-a

Kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) je respiratorni poremećaj koji progresivno otežava disanje zbog trajne opstrukcije dišnih puteva. Do opstrukcije u većini slučajeva dolazi zbog emfizema (gubitka funkcije alveola zbog ukrućivanja njene stijenke) ili kroničnog bronhitisa (stanje pojačanog lučenja sluzi koje generira konstantnu upalu i posljedično dovodi do iritacije dišnih puteva) (www.medlineplus.gov).

O ozbiljnosti ove bolesti govori podatak Svjetske zdravstvene organizacije koja navodi je 2019. godine od posljedica kronične opstruktivne plućne bolesti umrlo 3,23 milijuna ljudi i prema tome postala treći uzrok smrti na svijetu (www.who.int).

2016. godine, Detoni i suradnici su objavili rad o prvoj retrospektivnoj studiji provedenoj u Brazilu koja je promatrala utjecaj intervencije farmaceuta u okviru CMM usluge na uspješnost liječenja 52 pacijenata s dijagnosticiranom kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti. Osim KOPB-a, pacijenti su imali i druge pridružene komorbiditete, a najčešće se radilo o arterijskoj hipertenziji (51,8 % pacijenata) i dislipidemiji (41,0 % pacijenata).

Tijekom gotovo dvije godine trajanja studije, farmaceuti su uspješno identificirali ukupno 277 terapijskih problema, od njih je 101 terapijski problem bio vezan upravno uz terapiju KOPB-a. Do kraja studije intervencijom farmaceuta riješeno je ukupno 147 terapijskih problema (53,1 %) (Detoni i sur. 2016.).

Zanimljiv podatak je činjenica da je od 101 terapijskog problema povezanih s KOPB-om, čak 17 % bilo u kategoriji neželjenih reakcija na lijek, a one su većinom bile oralne kandidijaze uzrokovane inhalacijskim kortikosteroidima koji se koriste u regulaciji simptoma KOPB-a. Takva nuspojava se vrlo lako može prevenirati adekvatnom edukacijom o pravilnoj primjeni inhalera.

Osim praćenja uspješnosti identifikacije i rješavanja terapijskih problema, pratio se i utjecaj CMM usluge na klinički status pacijenata. Klinički status mjerio se učestalošću tipičnih simptoma KOPB-a poput kratkoće daha, mučnine i perzistentnog kašlja i pokazalo se da je udio pacijenata čiji je klinički status na početku studije ocijenjen kao stabilan, porastao s 26,9 % na 53,9 % (Detoni i sur. 2016.). Opisana studija pokazala je pozitivan utjecaj intervencije farmaceuta na poboljšanje kliničkog statusa, a time i kliničkih ishoda kod osoba oboljelih od kronične opstruktivne plućne bolesti.

4.1.2 Utjecaj CMM usluge na klinički ishod oboljelih od karcinoma dojke

Karcinom dojke je posljedica nekontrolirane proliferacije stanica tkiva dojke. Najčešći je dijagnosticirani karcinom u ženskoj populaciji i drugi najčešći uzrok smrti od karcinoma u svijetu. Osim genetskih i okolišnih čimbenika koji mogu pridonijeti nastanku bolesti, rizik za nastanak karcinoma dojke raste s godinama (Alkabban FM, 2020.).

U velikom broju slučajeva se karcinom dojke otkrije slučajnim fizikalnim pregledom. Druge preventivne dijagnostičke metode poput mamografije preporučaju se ženama iznad 50. godine života kao redovan godišnji pregled. Rano otkrivanje bolesti te početak liječenja u ranom stadiju je iznimno važno jer je povezano s boljom prognozom izlječenja i mogućnosti preživljenja (www.msdc-prirucnici.placebo.hr).

Retrospektivna observacijska studija provedena u onkološkoj ambulanti u Brazilu 2018. godine proučavala je utjecaj CMM usluge na uzorku od 93 žene s dijagnozom karcinoma dojke i pridruženim komorbiditetima. Pridružene bolesti su česte i uvelike utječu na preživljenje. Najčešće su to bile arterijska hipertenzija (61,3 % pacijentica), dislipidemija (32,3 %) i hipotireoza (24,7 %) (Amaral i sur., 2018.).

Zbog pridruženih bolesti, žene su imale više lijekova u terapiji što nije rijetkost kod pacijenata oboljelih od različitih vrsta karcinoma (Prithviraj i sur., 2012.).

Tijekom trajanja studije identificirano je ukupno 185 terapijskih problema od kojih je gotovo svaki treći (29,7 %) bio potreba za uvođenjem dodatne terapije (najčešće se radilo o potrebi za uvođenjem lijekova s ciljem povećanja gustoće kostiju kao neželjenog učinka vezanog uz primjenu anastrozola koji se koristi u liječenju karcinoma dojke). Neželjene reakcije na lijekove (21,6 %) su tako bile na drugom mjestu po učestalosti terapijskih problema. Od ukupnog broja identificiranih terapijskih problema, njih 48,1 % je uspješno riješeno intervencijom farmaceuta, a 49,7 % je još bilo fazi procjene u trenutku zaključenja studije (Amaral i sur., 2018.).

Farmaceuti su tijekom pružanja CMM usluge, u dogovoru s liječnicima, poticali inicijaciju ili prekid propisane terapije. U studiji su se od iznimne važnosti pokazale i intervencije farmaceuta u smislu edukacije pacijentica o samoj bolesti i primjeni lijekova.

Studija je pokazala da su pacijenti s multiplim komorbiditetima i većim brojem lijekova u terapiji podložni nastanku većeg broja terapijskih problema. To govori o važnosti

postojanja stručnjaka u zdravstvenom sustavu koji bi se bavio identificiranjem i rješavanjem terapijskih problema u okviru pružanja primane zdravstvene zaštite. Optimizacijom politerapije može se smanjiti iracionalno propisivanje lijekova koje je sveprisutan problem u zdravstvenom sustavu, osobito kod bolesnika s multiplim komorbiditetima.

4.2 Utjecaj CMM usluge na kliničke i laboratorijske parametre

Najbolji način za procjenu učinkovitosti neke metode liječenja jest pronalazak specifičnih, lako mjerljivih, dostižnih i realnih parametara koji su međusobno lako usporedivi i relevantni za stanje koje se liječi (Oliveira, 2011.). Primjerice, za kontrolu hipertenzije, stanja povišenog krvnog tlaka, to mogu biti izmjerene vrijednosti arterijskog krvnog tlaka. Za dislipidemiju to su vrijednosti izmjerenih lipida u serumu, a za respiratorne bolesti to može biti mjerenje brzine protoka zraka kroz dišne puteve (www.msd-prirucnici.hr).

4.2.1 Utjecaj CMM usluge na vrijednosti krvnog tlaka kod osoba s hipertenzijom

Hipertenzija je stanje povišenog arterijskog krvnog tlaka. Da bi se dijagnosticirala bolest, vrijednosti pravilno izmjerenog krvnog tlaka tijekom dvaju uzastopnih dana mora biti > 140/90 mmHg. Mjerenje arterijskog krvnog tlaka je vrlo jednostavan postupak čije vrijednosti mogu ukazati na postojeću hipertenziju. Bolest ukoliko je neotkrivena ili nekontrolirana, dugoročno može imati brojne posljedice na zdravlje čovjeka. Te posljedice uključuju povećan rizik od infarkta miokarda, cerebrovaskularnih komplikacija i oštećenja bubrega (Zhou i sur., 2018.).

Procjenjuje se da će do 2025. godine 1,5 milijardi ljudi imati hipertenziju (Kearney i sur., 2005.). Koliko je bolest učestala oslikava podatak da je od hipertenzije 2015. godine bolovao svaki 4. muškarac i svaka 5. žena u svijetu (www.who.int).

Izmjerene vrijednosti arterijskog krvnog tlaka prije početka liječenja te nakon određenog vremena, tijekom kojeg je predviđena mogućnost promjene, mogu biti pokazatelj uspješnosti liječenja.

Nekoliko je studija objavljeno u kojima je opisan utjecaj sveobuhvatne usluge upravljanja farmakoterapijom na vrijednosti arterijskog krvnog tlaka kod osoba s dijagnosticiranom hipertenzijom. Jedna od njih je longitudinalna prospektivna studija objavljena 2008. godine u Brazilu. Obuhvatila je uzorak od 30 pacijenata starijih od 60 godina koji su, osim hipertenzije, imali dijagnosticiranu barem još jednu kroničnu bolest (najčešće su to bile šećerna bolest i hiperkolesterolemija) te su u prosjeku imali 8 lijekova u terapiji. Iako je studija provedena na malom uzorku ispitanika, nakon 12 mjeseci intervencija farmaceuta i praćenja, pokazano je statistički značajno smanjenje vrijednosti sistoličkog i dijastoličkog tlaka u odnosu na vrijednosti izmjerene na početku studije (Lyra Jr. i sur., 2008.).

Rezultati opisane studije usporedivi su s rezultatom iz one provedene 2014. godine u SAD-u. Trajala je isto 12 mjeseci, ali je za razliku od prethodne bila retrospektivna kontrolna studija s većim uzorkom uključenih ispitanika s hipertenzijom (n = 465). Primarni ishod koji je praćen bila je razlika u vrijednosti krvnog tlaka. Ishodi su uspoređivani između intervencijske skupine koja je uključivala pacijente koji su pristupili programu pružanja CMM usluge te kontrolne skupine koja programu nije pristupila, već je nastavila s uobičajenom medicinskom uslugom. Dokazana je statistički značajna razlika u prosječnim vrijednostima sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka u intervencijskoj grupi u usporedbi s vrijednostima u kontrolnoj grupi. Važno je ipak naglasiti da je kontrolna skupina na početku imala, u prosjeku, nešto niže vrijednosti krvnoga tlaka (136/78 mmHg u usporedbi s 139/80 mmHg intervencijske skupine) iako ta razlika nije toliko velika da interferira s dobivenim rezultatima (Zillich i sur., 2014.).

U trećoj, randomiziranoj kontrolnoj studiji autori su pratili utjecaj sveobuhvatne usluge upravljanja farmakoterapijom na vrijednosti krvnog tlaka, ali je uključujući kriterij bio postojanje barem još jedne od često pridruženih bolesti, kronične bubrežne bolesti ili šećerne bolesti. Rezultati su pokazali da suradnja između farmaceuta i liječnika obiteljske medicine može dovesti to statistički značajne redukcije vrijednosti sistoličkog krvnog tlaka te bolje kontrole kod pacijenata s nekontroliranom hipertenzijom i pridruženim komorbiditetom u usporedbi s kontrolnom skupinom. Iako je studija pokazala i smanjenje u vrijednostima dijastoličkog krvnog tlaka, nije bilo statistički značajne razlike u usporedbi s kontrolnom skupinom (Anderegg i sur., 2018.).

Tablica 4 Prikaz objavljenih radova utjecaja CMM usluge na vrijednosti sistoličkog (SKT) i dijastoličkog (DKT) krvnog tlaka kod osoba s dijagnosticiranom hipertenzijom

Autor studije	Vrsta studije	Trajanje studije (mjeseci)	Broj ispitanika		Početne vrijednosti (mmHg)	Konačne vrijednosti (mmHg)
Lyra Jr. i sur., 2008.	longitudinalna prospektivna studija	12	30	SKT	146 ± 19	128 ± 17
				DKT	86,5 ± 16	74,5 ± 13
Zillich i sur., 2014.	retrospektivna kontrolna studija	12	465	SKT	- 7,1 *	(- 2,6) *
				DKT	- 3,2 *	(-1,2) *
Anderegg i sur., 2018.	randomizirana kontrolna studija	9	241	SKT	147 ± 16	139 ± 20
				(KG)	(147 ± 15)	(130 ± 16)
				DKT	80 ± 12	76 ± 16
				(KG)	(81 ± 11)	(74 ± 10)

Rezultati prikazani kao prosječna razlika u vrijednostima sistoličkog odnosno dijastoličkog krvnog tlaka u intervencijskoj grupi u usporedbi s kontrolnom grupom (vrijednosti u zagradama).

Osim spomenutih, dvije longitudinalne kvazi-eksperimentalne studije provedene u Brazilu i publicirane 2019. godine također su pratile utjecaj CMM usluge na sniženje krvnoga tlaka. Prva, koju su proveli Neves i suradnici obuhvatila je uzorak od 54 pacijenta koji su primali CMM uslugu kroz dvije godine i pokazala je statistički značajno smanjenje sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka. Medijan sistoličkog krvnog tlaka je na kraju provedene studije iznosio je 132,2 mmHg dok je na početku iznosio 136,5 mmHg. Slično se pokazalo i za dijastolički krvni tlak čiji se medijan smanjio na 79,7 mmHg u usporedbi s 82,8 mmHg koliko je iznosio na početku studije. Osim utjecaja usluge upravljanja farmakoterapijom na krvni tlak, studija je pokazala i pozitivan učinak na smanjenje vrijednosti HbA1c i LDL kolesterola. (Neves, 2019.).

Nešto veći uzorak od 1 057 pacijenata imala je studija koju su proveli Santos i suradnici u trajanju od 30 mjeseci. Rezultati su također pokazali poboljšanje u vidu smanjenja za prosječno $3,9 \pm 20,3$ mmHg vrijednosti sistoličkog, odnosno za $2,1 \pm 13,2$ mmHg dijastoličkog krvnog tlaka (Santos, 2019.).

Iako Svjetska zdravstvena organizacija potiče provođenje kvazi-eksperimentalnih studija kako bi se ovakve *real-world* usluge mogle što vjernije evaluirati, bilo bi dobro da su te studije imale kontrolnu skupinu kako bi se utjecaj CMM usluge mogao usporediti u odnosu na standardnu medicinsku skrb. Unatoč tomu, studije su pokazale pozitivan utjecaj pružanja usluge upravljanja farmakoterapijom na sniženje povišenog arterijskog krvnog tlaka.

Meta analiza koja je obuhvatila nekoliko stotina bolesnika s dijagnosticiranom hipertenzijom pokazala je da redukcija od 10 mmHg sistoličkog i 5 mmHg dijastoličkog krvnog tlaka dovodi do 10 – 15 % manjeg mortaliteta, oko 35 % manjeg rizika od nastanka moždanog udara i oko 40 % manjeg rizika od srčanog udara. Iako ti podatci variraju obzirom na dob, spol i pridružene komorbiditete, govore u prilog važnosti uspješnog liječenja hipertenzije koja, u suprotnom, može imati ozbiljne posljedice (ESC/ESH Guidelines, 2018.).

Opisani radovi pokazuju pozitivan utjecaj rješavanja terapijskih problema u okviru upravljanja farmakoterapijom. Također pokazuju povezanost između riješenih terapijskih problema i sniženih vrijednosti arterijskog krvnog tlaka. Snižene vrijednosti arterijskog krvnog tlaka dovode do smanjenja rizika od kardiovaskularnih bolesti čime se poboljšava klinički ishod pacijenata.

4.2.2 Utjecaj CMM usluge na ishod liječenja i kontrole šećerne bolesti

Šećerna bolest je teška kronična bolest koja se nakon dijagnosticiranja redovito mora pažljivo pratiti. Na ishod liječenja uvelike utječu životne navike pacijenta. Osim planiranja obroka i umjerene tjelesne aktivnosti, pacijenti moraju redovito mjeriti razine glukoze u krvi kako bi bolest čim bolje držali pod kontrolom i prevenirali nastanak komplikacija.

Posljedice pogreške u kontroli šećerne bolesti dovode do brojnih komplikacija koje se dijele u dvije glavne skupine. Mikrovaskularne komplikacije poput retinopatije, neuropatije i nefropatije nastaju zbog oštećenja malih krvnih žila koje opskrbljuju pojedina tkiva. Makrovaskularne komplikacije su koronarne bolesti srca, periferne arterijske bolesti, kardiomiopatije i slična stanja koja zahvaćaju kardiovaskularni sustav (Marathe i sur., 2017.).

Većina oboljelih od šećerne bolesti ima nekoliko rizičnih čimbenika poput abdominalne pretilosti ili visokih razina serumskih triglicerida i LDL-a (eng. *low density lipoprotein*). Spomenuti čimbenici pridonose povećanom riziku od nastanka aterosklerotskih incidenata kao i povišenog arterijskog krvnog tlaka. Stoga je kontrola krvnog tlaka usko

povezana s kontrolom šećerne bolesti, a hipertenzija, u velikom broju slučajeva, glavni popratni komorbiditet.

4.2.2.1 Utjecaj CMM usluge na laboratorijske parametre i vrijednosti krvnog tlaka kod osoba oboljelih od šećerne bolesti

Osim razine glukoze u krvi kao pokazatelja trenutne kontrole šećerne bolesti, važan laboratorijski parametar je i razina glikiranog hemoglobina HbA1c. Izražava se u postotku, a daje informaciju o prosječnoj regulaciji glikemije u određenom vremenskom razdoblju tj. prosječnu razinu glukoze u krvi posljednja dva do tri mjeseca, koliko iznosi prosječan životni vijek eritrocita u kojima je hemoglobin sadržan (Sherwani i sur., 2016.).

The Asheville projekt je studija u kojoj se analizirao utjecaj sveobuhvatne usluge upravljanja farmakoterapijom na dugoročne kliničke ishode osoba oboljelih od šećerne bolesti. Osim kliničke procjene i identifikacije te rješavanja terapijskih problema, intervencije farmaceuta su uključivale edukaciju pacijenata o samoj bolesti i pravilnom kućnom mjerenju razina glukoze u krvi. Studija je na uzorku od 187 pacijenata pokazala trend smanjenja vrijednosti glikiranog hemoglobina, kao i povećanje postotka ispitanika koji su postizali ciljane vrijednosti HbA1c (< 7 %). Iako je studija pokazala i trend smanjenja serumskih LDL vrijednosti, magnituda promjene tog parametra nije bila statistički značajna. Ipak, povećao se postotak pacijenata koji su postizali ciljanje vrijednosti LDL-a (< 2,6 mmol/L) s 2,4 % na početku, do 20,9 % na kraju studije (Cranor i sur., 2003.). Ograničenje opisane studije bio je nedostatak kontrolne skupine kojom bi se još uspješnije mogao pratiti utjecaj usporedbom kliničkih ishoda u kontrolnoj i intervencijskoj skupini.

Nekoliko je randomiziranih kontrolnih studija provedeno, a koje su proučavale rezultate implementirane CMM usluge na slične ishode kao i *The Asheville* projekt na pacijentima s dijagnosticiranom šećernom bolesti. Rezultati tih studija sažeti su u Tablici 5.

Iako u studiji koju su proveli Doucette i suradnici 2009. nisu pokazane statistički značajne razlike u vrijednostima ispitivanih parametara (sistolički i dijastolički krvni tlak, HbA1c i serumske vrijednosti LDL) između kontrolne i intervencijske skupine, studija je dokazala pozitivan utjecaj intervencije farmaceuta u obliku edukacije i motivacije pacijenata na povećan angažman u izlječenju, u smislu provođenja adekvatne dijete, bavljenja tjelesnom aktivnošću i ostalim životnim navikama za koje se pokazalo da imaju velik utjecaj na tijek bolesti. Pri tome je važno uzeti u obzir relativno mali uzorak pacijenata (31 pacijent u

intervencijskoj i 35 u kontrolnoj skupini) uključenog u ispitivanje što ograničava detekciju malih, ali potencijalno značajnih promjena u kliničkim parametrima.

Za usporedbu, studija koju su proveli Obreli i suradnici 2011. godine u Brazilu, obuhvatila je veći uzorak ispitanih pacijenata tijekom duljeg vremenskog perioda i pokazala statistički značajnu razliku u istim laboratorijskim parametrima između intervencijske skupine pacijenata kojima je pružena CMM usluga i kontrolne skupine koja je nastavila s korištenjem uobičajene zdravstvene skrbi.

Osim spomenutih parametara, studija je pokazala da intervencija farmaceuta u obliku rješavanja terapijskih problema u suradnji s liječnicima dovodi do smanjenog kardiovaskularnog rizika kod osoba starijih od 65 godina. Do tog zaključka su došli uspoređujući *Framingham score* koji služi za procjenu desetogodišnjeg rizika od razvoja koronarnih srčanih oboljenja. Za izračun procjene rizika, u obzir se uzima dob, spol, vrijednosti sistoličkog krvnog tlaka, vrijednosti ukupnog kolesterola i serumskih vrijednosti HDL-a (eng. *high density lipoprotein*) te konzumacija cigareta (Brouwer i sur., 2019.).

Rezultati preostalih dviju randomiziranih kontrolnih studija su slični i usporedivi. Studija koju su proveli Mauro i suradnici 2012. godine nije pokazala statistički značajnu razliku u vrijednostima dijastoličkog krvnog tlaka između dviju ispitivanih skupina, pokazala je pozitivan učinak intervencije na sve ostale mjerene parametre.

Tablica 5 Prikaz rezultata opisanih randomiziranih kontrolnih studija i vrijednosti promatranih parametara kod osoba sa dijagnosticiranom šećernom bolešću

Autor studije	Trajanje studije (mjeseci)	Broj ispitanika	HbA1c (%)	Sistolički krvni tlak (mmHg)	Dijastolički krvni tlak (mmHg)	LDL (mg/dL)	HDL (mg/dL)
Clifford i sur., 2005.	12	180 92 + (88)	- 0,5 (0,0)	- 14 (- 7)	- 5 (- 2)	-	-
Doucette i sur., 2009.	12	66 31 + (35)	- 0,27 (+0,12)	+ 7,1 (+ 4,5)	+ 1,2 (+ 0,3)	- 19,6 (- 12,0)	-
Obreli i sur., 2011.	36	194 97 + (97)	- 0,7 (0,0)	- 23,0 (- 0,4)	- 14,8 (- 1,9)	- 10,4 (+ 2,8)	+ 10,0 (0,0)
Mauro i sur., 2012.	6	100 50 + (50)	- 0,6 (+ 0,7)	- 12,1 (- 2,9)	- 3,0 (- 2,5)	- 23,0 (+ 0,5)	+ 1,7 (-2,8)

Prikazane vrijednosti predstavljaju prosječnu razliku u vrijednostima na početku i na kraju studije u intervencijskoj i kontrolnoj skupini. Vrijednosti prikazane u zagradi odnose se na kontrolnu skupinu.

Osim spomenutih randomiziranih studija, još su dvije retrospektivne studije pratile utjecaj suradnje farmaceuta i liječnika u okviru CMM usluge na kliničke parametre oboljelih od šećerne bolesti. Proveli su ih Prudencio i suradnici 2018. pa 2020. godine u dvjema različitim institucijama. Broj ispitanika uzetih u istraživanje bio je približno jednak u obje studije.

Dokazano je statistički značajno smanjenje izmjerenih vrijednosti HbA1c i sistoličkog krvnog tlaka na kraju studije, u usporedbi s početnim izmjerenim vrijednostima. Iako je studija iz 2020. trajala tri puta dulje u odnosu na onu iz 2018., nije imala kontrolnu skupinu što bi bilo poželjno u kontekstu usporedbe sveobuhvatne usluge upravljanja farmakoterapijom s drugim načinima liječenja. Rezultati studija su sažeto prikazani su u Tablici 6.

Tablica 6 Prikaz rezultata CMM usluge opisanih u dvjema retrospektivnim kontrolnim studijama provedenih u SAD-u na kliničke parametre osoba oboljelih od šećerne bolesti

Autor studije	Trajanje studije (mjeseci)	Broj ispitanika	HbA1c (%)	Sistolički krvni tlak (mmHg)	Dijastolički krvni tlak (mmHg)
Prudencio i sur. 2018.	13	207	- 1,4 (-0,8)	- 7,4 (- 1,7)	- 2,4 (- 1,0)
Prudencio i sur. 2020.	36	227	- 1,76	- 9,8	-

Prikazane vrijednosti predstavljaju prosječnu razliku u vrijednostima na početku i na kraju studije. Rezultati prikazani u zagradama su rezultati unutar kontrolne skupine.

Opisane studije pokazale su pozitivan učinak implementacije CMM usluge na sniženje HbA1c i sistoličkog krvnog tlaka kod oboljelih od šećerne bolesti.

Takav rezultat je od iznimne važnosti uzimajući u obzir da je svaka redukcija od 1 % HbA1c povezana s 37 % manjim rizikom od razvoja makrovaskularnih komplikacija, 15 % manjim rizikom od infarkta miokarda i 21 % manjim rizikom od smrti povezane sa šećernom bolesti (Stratton i sur., 2000.).

Kod osoba oboljelih od šećerne bolesti svakih se 10 mmHg smanjenja sistoličkog krvnog tlaka dovodi u vezu s 12 % smanjenim dijabetičkih komplikacija, 15 % smanjenjem smrti povezanih sa šećernom bolesti i 13 % manjim rizikom od nastanka mikrovasularnih komplikacija (Lancet, 2000.) To potvrđuje tezu o važnosti uspješne kontrole krvnog tlaka u osoba s dijagnosticiranim dijabetesom.

4.2.2.2 Utjecaj CMM usluge na postizanje terapijskih ciljeva kod oboljelih od šećerne bolesti

Postoje optimalne vrijednosti glikiranog hemoglobina i arterijskog krvnog tlaka. One variraju ovisno o stanju pacijenta, njegovim komorbiditetima te rizičnim faktorima koji mogu utjecati na razvoj daljnjih komplikacija.

Šećerna bolest zahtjeva kontinuiranu kontrolu stanja mjerenjem šećera u krvi i HbA1c, ali i arterijskog krvnog tlaka obzirom da je hipertenzija često pridružen komorbiditet. Obzirom i na povećanu pojavnost pretilosti među oboljelim od dijabetesa time i povećanom riziku od aterosklerotskih bolesti, važno je kontinuirano pratiti i razine lipida u serumu.

Nekoliko objavljenih radova je pratilo utjecaj sveobuhvatne usluge upravljanja farmakoterapijom na postizanje definiranih i unaprijed određenih terapijskih ciljeva.

Primjerice, već spomenuta studija iz 2011. godine koju su proveli Obreli i suradnici, procjenjivala je desetogodišnji rizik od razvoja fatalnih kardiovaskularnih incidenata kod osoba sa šećernom bolesti računajući *SCORE* (eng. *systematic coronary risk estimation*) na početku ispitivanja i na kraju. *SCORE* se računa kod osoba koje nemaju prethodnih kardiovaskularnih bolesti, a u izračun se u obzir uzimaju dob, spol, krvni tlak, vrijednosti ukupnog kolesterola i pušenje. Studija je rezultirala smanjenjem udjela osoba koje su imale visok *SCORE* rizik s 14,4 % na 8,3 %. Također se udio pacijenata s vrlo visokim rizikom za razvoj kardiovaskularnih oboljenja smanjio s 4,1 % na 1,0 % tijekom 36 mjeseci provođenja CMM usluge. Pokazana je i statistički značajna razlika u prosječnom izračunatom *SCORE-u* na početku ($6,8 \pm 4,5$ %) studije u usporedbi s rezultatima na samom kraju studije ($4,5 \pm 2,8$ %) (Obreli i sur., 2011.).

Važno je uzeti u obzir i činjenicu da izračunati *SCORE* predviđa rizik od fatalnih kardiovaskularnih incidenata dok je za razvoj nefatalnih kardiovaskularnih događaja rizik oko tri puta veći za muškarce, odnosno četiri puta veći za žene (ESC/ESH Guidelines, 2018.).

Postoji i takozvana '*ABC of diabetes*' procjena koja u obzir uzima postizanje sljedećih terapijskih ciljeva (Prudencio i sur., 2018; Prudencio i sur., 2020.) :

1. vrijednosti glikiranog hemoglobina HbA1c < 7 %
2. vrijednosti arterijskog krvnog tlaka < 140/90 mmHg
3. optimalnu terapiju inhibitorima HMG-CoA reduktaze koji se koriste za snižavanje povišenih serumskih lipida, LDL-a i kolesterola.

Postizanje spomenutih terapijskih ciljeva bilo je predmet istraživanja dviju studija istog autora koje su pratile utjecaj CMM usluge na kliničke ishode pacijenata s dijagnosticiranom šećernom bolesti.

Prva studija provedena 2018. godine imala je kontrolnu skupinu koja se u početku nije statistički razlikovala u demografskim i laboratorijskim parametrima od intervencijske skupine. Studija je pratila uspješnost primijenjene usluge upravljanja farmakoterapijom na postizanje gore navedenih 'ABC of diabetes' terapijskih ciljeva. Po završetku studije su rezultati pokazali povećan postotak ljudi koji su postizali sva tri navedena terapijska cilja u intervencijskoj, ali i u kontrolnoj skupini koja je primala uobičajenu medicinsku skrb. Ipak, rezultati intervencijske skupine bili su statistički značajno veći u odnosu na rezultate kontrolne skupine. Intervencija farmaceuta u sklopu CMM usluge imala je pozitivan učinak na kliničke ishode što je pokazano činjenicom da je broj ljudi koji su ostvarili sve zadane terapijske ciljeve bio 40 % u odnosu na 12 % ljudi koji su te ciljeve postignuli u kontrolnoj skupini koja je nastavila primati uobičajenu medicinsku skrb (Prudencio i sur. 2018.).

Studija istog autora, provedena u drugoj instituciji čiji su rezultati objavljeni 2020. godine nije imala kontrolnu grupu već je retrogradno uspoređivala rezultate prije i nakon provedene CMM usluge. Kao i prethodno opisana studija i ova je pratila postizanje navedenih 'ABC of diabetes' terapijskih ciljeva. Rezultati studije su pokazali da je udio pacijenata koji su postignuli sva tri terapijska cilja porastao s 4,8 % na početku studije na 30,9 % nakon primijenjene usluge upravljanja farmakoterapijom (Prudencio, 2020.).

Rezultati opisanih dviju studija prikazani su u Tablici 7.

Tablica 7 Prikaz rezultata studija provedenih u SAD-u o utjecaju CMM usluge na postizanje 'ABC of diabetes' terapijskih ciljeva* kod oboljelih od šećerne bolesti

Autor studije	Trajanje studije (mjeseci)	Broj ispitanika	0 od 3 terapijska cilja	1 od 3 terapijska cilja	2 od 3 terapijska cilja	3 od 3 terapijska cilja
Prudencio i sur. 2018.	13	207	2 % (6 %)	11 % (24 %)	47 % (58 %)	40 % (12 %)
Prudencio i sur. 2020.	36	227	-	-	-	30,9 %

* 'ABC of diabetes' terapijski ciljevi su: 1. HbA1c < 7 %, 2. arterijski krvni tlak < 140/90 mmHg, 3. optimalna primjena lijekova za snižavanje lipida. Prikazane vrijednosti predstavljaju udio pacijenata koji su postignuli određeni broj navedenih terapijskih ciljeva nakon provedene CMM usluge u intervencijskoj (odnosno kontrolnoj) skupini.

Iako opisane retrospektivne studije nisu izravno usporedive, pratile su isti primarni ishod, a to je udio pacijenata koji su postizali unaprijed postavljene terapijske ciljeve. Nakon provedene usluge upravljanja farmakoterapijom, obje su studije dokazale pozitivan utjecaj suradnje između farmaceuta i liječnika na ishod liječenja.

Dvije su dodatne studije proučavale utjecaj suradnje između farmaceuta i liječnika u postizanju nešto konkretnijih '5D' terapijskih ciljeva. Postizanje tih ciljeva predstavlja zlatni standard kontrole dijabetesa jer smanjuje rizik od kardiovaskularnih problema koji se dovode u vezu s dijagnozom šećerne bolesti (Oliveira i sur. 2010.).

Tih pet terapijskih ciljeva je:

1. HbA1c < 7 %,
2. arterijski krvni tlak < 130/80 mmHg,
3. serumske vrijednosti LDL < 2,6 mol/L,
4. dnevna primjena acetilsalicilne kiseline kod osoba između 41 i 75 godina,
5. nekonsumacija cigareta.

U prvoj, retrospektivnoj studiji, uspoređivan je postotak pacijenata koji su postignuli gore navedene terapijske ciljeve nakon CMM usluge s postotkom pacijenata koji su ih postizali primajući standardnu skrb, bez primanja CMM usluge. Na početku je samo 19 pacijenata od njih 110 postizalo nabrojane terapijske ciljeve. Prilikom zadnjeg sastanka s farmaceutom, taj broj se popeo na 47 pacijenata što je apsolutna razlika od 25,4 % (Oliveira i sur., 2010.).

Vrlo slične rezultate imala je i studija iz 2013. godine. Pratili su se isti učinci na sličnom broju sudionika (121) i udio pacijenata koji su postizali '5D' terapijske ciljeve narastao je s 21,49 % na 45,45 % što je apsolutna razlika od 23,96 %. (Brummel i sur., 2013.). Rezultati opisanih studija prikazani su u Tablici 8.

Tablica 8 Prikaz rezultata provedenih studija o utjecaju CMM usluge na postizanje '5D' terapijskih ciljeva* kod oboljelih od šećerne bolesti

Autor studije	Trajanje studije (mjeseci)	Broj ispitanika	5 od 5 terapijskih ciljeva na početku studije	5 od 5 terapijskih ciljeva na kraju studije	Apsolutna razlika udjela pacijenata koji su postizali 5 od 5 terapijskih ciljeva na kraju studije
Oliviera i sur., 2010.	120	9 068	17,3 %	42,7 %	25,4 %
Brummel i sur., 2013.	12	224	21,49 %	45,45 %	23,96 %

* '5D' terapijski ciljevi su: 1. HbA1c < 7 %, 2. arterijski krvni tlak < 130/80 mmHg, 3. LDL < 2,6 mmol/L, 4. dnevna primjena acetilsalicilne kiseline i 5. nekonzumiranje cigareta. Prikazane vrijednosti predstavljaju udio pacijenata koji su postignuli određeni broj navedenih terapijskih ciljeva nakon provedene CMM usluge u intervencijskoj (odnosno kontrolnoj) skupini.

Rezultati navedenih studija pokazali u kojoj je mjeri prisutna potreba za uključivanjem dodatnog člana multidisciplinarnog tima koji će pružati sveobuhvatnu uslugu terapije kako bi se poboljšao klinički ishod pacijenata s kroničnim bolestima. To bi posljedično imalo i povoljne reperkusije na uštede i zdravstveni sustav u cjelini.

5 RASPRAVA

Temeljem pretraživanja dostupnih baza podataka i ostale literature pronađeni su i opisani najrelevantniji radovi koji opisuju utjecaj integracije ljekarnika u skrb o pacijentima provođenjem sveobuhvatne usluge upravljanja farmakoterapijom na kliničke ishode pacijenata s kroničnim nezaraznim bolestima.

Pojam kroničnih bolesti obuhvaća širok dijapazon stanja poput hipertenzije, šećerne bolesti, kronične opstruktivne plućne bolesti, astme, ali i depresije, osteoporoze, reumatoidnog artritisa i različitih karcinoma. Iako je CMM usluga već više desetaka godina implementirana u pojedine velike zdravstvene sustave diljem svijeta, većina publiciranih radova opisala je utjecaj na kliničke ishode koji su vezani uz bolesti kardiovaskularne domene. U prvom redu su praćene vrijednosti arterijskog krvnog tlaka i serumskih lipida kao rizičnih čimbenika za razvoj bolesti srca i krvnih žila koje imaju visoku stopu morbiditeta.

Osim spomenutih parametara, publicirano je nekoliko radova koji su proučavali utjecaj CMM usluge na kontrolu dijabetesa praćći HbA1c kao glavnog pokazatelja dugoročne uspješnosti liječenja. U tim su radovima također praćeni parametri poput krvnog tlaka i razina lipida u serumu iz razloga što je šećerna bolest vrlo kompleksan metabolički poremećaj s brojnim reperkusijama na zdravlje u cjelini, a poglavito na kardiovaskularni sustav.

Tijekom istraživanja pronađena je svega jedna publikacija iz domene respiratornih bolesti (kronične opstruktivne plućne bolesti). Obzirom da se radi o vrlo ozbiljnoj bolesti koja se može prevenirati i kontrolirati pravilnom edukacijom i prilagođenom farmakoterapijom, CMM bi mogla uvelike utjecati na smanjenje incidencije KOPB-a.

Osim jedne opisane studije koja je proučavala utjecaj CMM usluge na različita kronična stanja u smislu promjene kliničkog statusa kod pacijenata, malo je radova publicirano koji pokazuju utjecaj CMM usluge na druge kronične bolesti. Možda je to zbog toga što psihički poremećaji poput depresije spadaju pod ingerenciju psihijatra pa se pacijenti rijetko upućuju farmaceutu na procjenu terapijske učinkovitosti. Razlog tome može biti i smanjena mogućnost objektivnog praćenja kliničkih ishoda te nemogućnost evaluacije subjektivnih simptoma bolesti. Moguće je da nema publiciranih radova o utjecaju CMM usluge na osobe koje pate od kronične boli jer je bol teže mjerljiv i manje objektivan pokazatelj u usporedbi s npr. krvnim tlakom pa je samim time i studija teže provediva te dodatno postoje i različite vrste boli koje bi pri provedbi ovakve studije trebalo diferencirati.

U svakom slučaju, potrebna su daljnja istraživanja o utjecaju sveobuhvatne usluge upravljanja farmakoterapijom na kliničke ishode pacijenata s kroničnim bolestima poput depresije, kronične boli, osteoartritisa i karcinoma.

Ipak, postoje čvrsti dokazi o pozitivnom ishodu liječenja prilagodbom farmakoterapije individualnim potrebama pacijenata koji boluju od šećerne bolesti i hipertenzije. Obzirom da su to bolesti čija prevalencija iz godine u godinu konstantno raste, a zahtijevaju višegodišnje liječenje, implementacija CMM usluge mogla bi uvelike pridonijeti boljoj kontroli i pozitivnim ishodima liječenja.

Ono što CMM uslugu razlikuje od ostalih ljekarničkih intervencija poput edukacije o zdravlju i primjeni lijekova je garancija potpune procjene pacijentovih terapijskih potreba i redovito praćenje te reevaluacija stanja. Implementacijom CMM usluge postigle bi se brojne prednosti za pacijente jer bi time dobili stručnjaka unutar zdravstvenog tima koji bi mogao razumjeti njihovo cjelokupno iskustvo primjene lijekova te prilagoditi terapiju na način da ona bude najsigurnija i najučinkovitija moguća.

Postoje usluge unutar farmaceutske profesije koje se provode, a koje su naizgled slične CMM usluzi. Jedna od njih je usluga pregleda korištenih lijekova (eng. *Medicines use review*). Provodi se u javnim ljekarnama, a riječ je o konzultaciji pri kojoj ljekarnik nastoji raspraviti propisanu terapiju s pacijentom i svojim znanjem pomoći pacijentu da bolje razumije svoje trenutno stanje i lijekove koje koristi. Osmišljena je i implementirana s ciljem smanjenja bacanja lijekova koje pacijenti često zbog neadherencije vraćaju neiskorištene (www.npa.com). Slična usluga opisana je i u radu koji je proučavao usluge farmaceuta nakon otpusta pacijenata iz bolnice. Intervencije su obuhvatile jednokratni odlazak ljekarnika u kućni posjet pacijentu pri kojemu bi porazgovarali i educirali pacijenta o lijekovima, uklonili lijekove iz 'kućne ljekarne' kojima je istekao rok trajanja i prijavili eventualne interakcije liječniku obiteljske medicine (Holland i sur., 2005.). Spomenute i njima slične usluge provode se na svim razinama zdravstvene zaštite, od ljekarni do bolnica. One nisu standardizirane i postoji širok dijapazon intervencija koje one podrazumijevaju. Te intervencije variraju od nestrukturiranog oportunističkog pregleda lijekova preko tehničkog pregleda lijekova iz dostupne medikacijske dokumentacije do kliničkog *face-to-face* pregleda lijekova nakon razgovora s pacijentom (www.npc.com).

Usluga upravljanja farmakoterapijom je jedina postojeća ljekarnička uloga koja ima jasno definiran proces skrbi. Njenom implementacijom u zdravstveni sustav mogu se pratiti unaprijed definirani ishodi za razliku od opisanih farmaceutskih usluga. CMM usluga se provodi na razini primarne zdravstvene zaštite, na mjestu koje je odvojenog od mjesta izdavanja lijekova. Sveobuhvatna je što znači da obuhvaća sve lijekove koje pacijent koristi, koji ne moraju biti preporučeni od strane liječnika, a imaju potencijal ulaziti u interakcije s postojećom terapijom. Uzima u obzir daleko širi raspon terapijskih problema, a ne samo one vezane uz neadherenciju pacijenata i što je najvažnije, uzima u obzir pacijentovo iskustvo primjene lijekova.

Važan aspekt CMM usluge je i multidisciplinarna suradnja pri kojoj farmaceut izravno surađuje s liječnicima obiteljske medicine i liječnicima specijalistima. Prebacivanjem dijela odgovornosti na farmaceuta koji bi se bavio prilagodbom kompleksne terapije, liječnici bi bili manje opterećeni zbog čega bi imali više vremena posvetiti se postavljanju dijagnoze i pružanja još kvalitetnije medicinske skrbi, a sve u cilju što bolje individualizacije skrbi.

CMM usluga razvijena je i implementirana u zdravstvene sustave zemalja poput SAD-a, Brazila, Australije i Kanade već dugi niz godina. Ipak, implementacija CMM usluge u Europi zaostaje unatoč sveprisutnoj potrebi za racionalizacijom potrošnje lijekova. Razlog tomu su prepreke poput ispunjavanja brojnih preduvjeta u smislu donošenja politika i zakonskih propisa koji su temelj implementacije nove usluge u zdravstveni sustav pojedine zemlje. Također je potrebno ostvariti definiranu ljekarničku praksu te osmisliti edukaciju i stručno usavršavanje farmaceuta s ciljem stjecanja kompetencije pružanja CMM usluge. Ipak, motivacije i angažmana za poduzimanje potrebnih koraka ne nedostaje i trenutno se u Republici Hrvatskoj provodi pilot projekt koji je jedinstven na ovom području, a predstavlja prvi korak ka implementaciji sveobuhvatne usluge upravljanja farmakoterapijom u zdravstveni sustav europske zemlje.

Integracija sveobuhvatne usluge upravljanja farmakoterapijom u zdravstveni sustav kao dio procesa pružanja skrbi pacijentu je od iznimne važnosti. Njena vrijednost se može kvantificirati kao učinak na primarnu svrhu zdravstvene usluge, a to je provođenje kvalitetnije skrbi i unaprjeđenje pacijentova iskustva liječenja. Boljom suradnjom članova multidisciplinarnog zdravstvenog tima može se pozitivno utjecati na zdravlje pacijenata što u konačnici dovodi i do rasterećenja zdravstvenog sustava.

6 ZAKLJUČCI

U okviru ovog diplomskog rada napravljen je pregled dostupnih baza podataka i temeljita obrada pronađenih radova na temu utjecaja sveobuhvatne usluge upravljanja farmakoterapijom na kliničke ishode pacijenata s kroničnim nezaraznim bolestima. Na temelju obrađenih rezultata može se zaključiti sljedeće:

- s obzirom na povećanu prevalenciju kroničnih nezaraznih bolesti u svijetu postoji potreba za optimizacijom terapije i individualnom pristupu pacijentu;
- jedan od načina racionalizacije potrošnje lijekova je rješavanje terapijskih problema koji se može provesti implementacijom sveobuhvatne usluge upravljanja farmakoterapijom u zdravstveni sustav;
- intervencije u sklopu CMM usluge povezane su sa smanjenjem neželjenih problema povezanih s primjenom lijekova, poboljšanjem kvalitete života pacijenta, boljom kontrolom i usporenom progresijom kroničnih nezaraznih bolesti;
- najčvršći dokazi o pozitivnom utjecaju CMM usluge na kliničke ishode pacijenata postoje u domeni kardiovaskularnih bolesti i dijabetesa;
- potrebna je veća suradnja između liječnika i farmaceuta kako bi zdravstvena skrb postala kvalitetnija i potpunija;
- farmaceuti su neizostavan dio zdravstvenog tima koji skrbi o pacijentu i uvelike mogu pridonijeti izlječenju.

7 LITERATURA

A Guide to Medication Review, 2008., <https://www.npc.nhs.co.uk>, pristupljeno 25.07.2021.

Alkabban FM, Ferguson T. Breast Cancer. *StatPearls Treasure Island*, 2021

Amaral PA, Mendonça S, Oliveira DR, Peloso LJ, Pedroso RS, Ribeiro MA. Impact of a medication therapy management service offered to patients in treatment of breast cancer, *Brazilian J of Pharmaceutical Sciences*, 2018, 54-64.

Anderegg MD, Gums TH, Uribe L, et al. Pharmacist Intervention for Blood Pressure Control in Patients with Diabetes and/or Chronic Kidney Disease, *Pharmacotherapy*, 2018, 309-318.

Bandelow B, Michaelis S, Wedekind D. Treatment of anxiety disorders, *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 2017, 93-107.

Brouwer TF, Collard D, van den Born BH. Blood pressure lowering treatment and the Framingham score: Do not fear risk, *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2019, 1821-1822.

Brummel AR, Soliman AM, Carlson AM, de Oliveira DR. Optimal diabetes care outcomes following face-to-face medication therapy management services. *Popul Health Manag*, 2013, 28-34.

Camacho PM, Petak SM, Binkley N, et al. American Association of clinical endocrinologists, American College of Endocrinology: Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis, *Endocrine Practice*, 2020, 1-46.

Castelli G, Bacci JL, Dombrowski SK, et al. Pharmacist-Delivered Comprehensive Medication Management Within Family Medicine Practices An Evaluation of the SCRIPT Project, *Fam Med*, 2018, 605-612.

Chang AR, Evans M, Yule C, et al. Using pharmacists to improve risk stratification and management of stage 3A chronic kidney disease: a feasibility study, *BMC Nephrol*, 2016, 168.

Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, *Hypertension*, 2003, 1206-1252.

Chronic obstructive pulmonary disease, 2019, <https://www.medlineplus.gov>, pristupljeno 15.06. 2021.

Chronic obstructive pulmonary disease, 2020., <http://www.who.int>, pristupljeno 15. 06. 2021.

Cipolle RJ, Strand LM, Morley PC, Pharmaceutical care practice: the patient-centered approach to medication management services. New York, McGraw-Hill Medical.

Cipolle RJ. Drugs don't have doses--people have doses! A clinical educator's philosophy. *Drug Intell Clin Pharm*, 1986, 881-882.

Clifford RM, Davis WA, Batty KT, Davis TM; Fremantle Diabetes Study. Effect of a pharmaceutical care program on vascular risk factors in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study, *Diabetes Care*, 2005, 771-776.

Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *European Heart Journal*. 2020, 255-323.

Cranor CW, Bunting BA, Christensen DB. The Asheville Project: long-term clinical and economic outcomes of a community pharmacy diabetes care program. *J Am Pharm Assoc (Wash)*, 2003, 173-184.

Detoni KB, Oliveira IV, Nascimento MM, Caux TR, Alves MR, Ramalho-de-Oliveira D. Impact of a medication therapy management service on the clinical status of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Clin Pharm*, 2017, 95-103.

Doucette WR, Witry MJ, Farris KB, McDonough RP. Community pharmacist-provided extended diabetes care. *Ann Pharmacother*, 2009, 882-889.

Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators [published correction appears in *Lancet Lancet*. 2000, 253-259.

European Medicines Agency: *Guideline on the clinical development of medicinal products intended for the treatment of pain* 2017, <http://www.ema.europa.eu>, pristupljeno 24.08.2021.

Erceg M, Miler Knežević A, Izvješće o umrlim osobama u Hrvatskoj u 2019. godini. *Hrvatski zavod za javno zdravstvo*, 2020.

Greer N, Bolduc J, Geurkink E, et al. Pharmacist-Led Chronic Disease Management: A Systematic Review of Effectiveness and Harms Compared With Usual Care. *Annals of Internal Medicine*, 2016, 30-40.

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

Holland R, Lenaghan E, Harvey I, et al. Does home based medication review keep older people out of hospital? The HOMER randomised controlled trial, *BMJ*, 2005, 293.

Hypertension 2021, <http://www.who.int>, pristupljeno 12. 06. 2021.

Institute of Medicine (US) Committee on Quality of Health Care in America, Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS, To Err is Human: Building a Safer Health System. *Washington (DC): National Academies Press (US); 2000.*

Isetts BJ, Schondelmeyer SW, Artz MB, et al. Clinical and economic outcomes of medication therapy management services: the Minnesota experience. *J Am Pharm Assoc (2003)*, 2008, 203-214.

Júnior L, Divaldo PM et al. Effect of pharmaceutical care intervention on blood pressure of elderly outpatients with hypertension. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, 2008, 451-457.

Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J, Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005, 217-223.

Khaira M, Mathers A, Benny Gerard N, Dolovich L. The Evolving Role and Impact of Integrating Pharmacists into Primary Care Teams: Experience from Ontario, Canada. *Pharmacy*, 2020, 234.

Kralj V et al. Chronic Noncommunicable Diseases – Burden of Disease in the Population of Croatia, *Cardiologia Croatica*, 2015, 167-175.

Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk, *European Heart Journal*, 2020, 111-188.

Marathe PH, Gao HX, Close KL. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes 2017, *J Diabetes*, 2017, 320-324.

McQuaid JR, Lin EH, Barber P, et al. Clinical Guideline for the Treatment of Depression Across Three Age Cohorts, *American Psychological Association*, 2019, 99-101.

Medicines Use Review, 2018. <https://www.npa.co.uk>, pristupljeno 25.07.2021.

Mendonça S, Melo AC et al. Clinical outcomes of medication therapy management services in primary health care, *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2016, 365-373.

Mourão AO, Ferreira WR, Martins MA, et al. Pharmaceutical care program for type 2 diabetes patients in Brazil: a randomised controlled trial. *Int J Clin Pharm*, 2013, 79-86.

Mucalo I, Brajković A, Jukić I, Jonjić D, Radin D, Balenović A, Oliviera DR, Comprehensive Medication Management Services as a Solution to Medication Mismanagement: A European Perspective, *Medical Sciences*, 2019, 33-38.

National Guideline Centre: Thyroid disease: assessment and management, *National Institute for Health and Care Excellence*, 2019.

Neves CM, Nascimento MMD, Silva DÁM, Ramalho-de-Oliveira D. Clinical Results of Comprehensive Medication Management Services in Primary Care in Belo Horizonte. *Pharmacy*, 2019, 58.

Noncommunicable diseases, 2018., <https://www.healthline.com>, pristupljeno 01. 06. 2021.

Noncommunicable diseases, 2021., <http://www.who.int>, pristupljeno 01. 06. 2021.

Obreli-Neto PR, Guidoni CM, de Oliveira Baldoni A, et al. Effect of a 36-month pharmaceutical care program on pharmacotherapy adherence in elderly diabetic and hypertensive patients. *Int J Clin Pharm*, 2011, 642-649.

Oliveira DR, Brummel AR, Miller DB. Medication Therapy Management: 10 Years of Experience in a Large Integrated Health Care System. *J Manag Care Spec Pharm*, 2010, 1057-1066.

Prudencio J, Cutler T, Roberts S, Marin S, Wilson M. The Effect of Clinical Pharmacist-Led Comprehensive Medication Management on Chronic Disease State Goal Attainment in a Patient-Centered Medical Home. *J Manag Care Spec Pharm*, 2018, 423-429.

Prudencio J, Kim M. Diabetes-Related Patient Outcomes through Comprehensive Medication Management Delivered by Clinical Pharmacists in a Rural Family Medicine Clinic. *Pharmacy (Basel)*, 2020, 115.

Rak dojke, 2018., <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr>, pristupljeno 01. 06. 2021.

Santos BD, Nascimento MMGD, de Oliveira GCB, et al. Clinical Impact of a Comprehensive Medication Management Service in Primary Health Care. *J Pharm Pract.* 2021, 265-271.

Sherwani SI, Khan HA, Ekhzaimy A, Masood A, Sakharkar MK. Significance of HbA1c Test in Diagnosis and Prognosis of Diabetic Patients. *Biomark Insights*, 2016, 95-104.

Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: a quantitative overview updated until 1 March 2003, *J Hypertens*, 2003, 1055-1076.

Strand LM, Cipolle RJ, Morley PC, Frakes MJ. The impact of pharmaceutical care practice on the practitioner and the patient in the ambulatory practice setting: twenty-five years of experience, *Curr Pharm Des*, 2004, 3987-4001.

Strand LM, Morley PC, Cipolle RJ, Ramsey R, Lamsam G D. Drug-related problems: their structure and function. *DICP: Ann Pharmacother*, 1990, 1093–1097.

Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study, *BMJ*, 2000, 405-412.

Testovi plućne funkcije, 2014. <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr>, pristupljeno 04. 06. 2021.

Watanabe JH, McInnis T, Hirsch JD. Cost of Prescription Drug-Related Morbidity and Mortality, *Ann Pharmacother*, 2018, 829-837.

Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension [published correction appears in *Eur Heart J. European Heart Journal*. 2018, 3021-3104.

Zhou D, Xi B, Zhao M, Wang L, Veeranki SP. Uncontrolled hypertension increases risk of all-cause and cardiovascular disease mortality in US adults: the NHANES III Linked Mortality Study, *Sci Rep*, 2018, 9418.

8 SAŽETAK/SUMMARY

Prevalencija kroničnih nezaraznih bolesti je u stalnom porastu i predstavlja veliki javnozdravstveni problem, naročito u razvijenim zemljama. Riječ je o bolestima koje zahtijevaju rano prepoznavanje i dugotrajno liječenje. Povećana prevalencija i popratni komorbiditeti često dovode do iracionalnog propisivanja lijekova čime se povećava rizik od nastanka terapijskih problema koji dodatno opterećuju pacijenta i zdravstveni sustav.

Jedan od potencijalnih načina racionalizacije potrošnje lijekova je implementacija sveobuhvatne usluge upravljanja farmakoterapijom u zdravstveni sustav. Riječ je o standardiziranoj usluzi koju pružaju posebno educirani farmaceuti u svrhu identifikacije i rješavanja terapijskih problema, povećanja suradnje unutar zdravstvenog tima koji skrbi o pacijentu, poboljšanja ishoda liječenja te prevencije nastanka novih zdravstvenih problema.

Obzirom da se ova usluga više godina provodi u državama svijeta poput SAD-a, Brazila i Australije, cilj ovog rada bio je, na temelju publiciranih radova, istražiti utjecaj provođenja sveobuhvatne usluge upravljanja farmakoterapijom na kliničke ishode pacijenata s kroničnim bolestima. U izradi rada su korišteni znanstveni radovi iz časopisa dostupnih u bazama podataka PubMed, Medline, Web of Science te udžbenici i ostala dostupna literatura.

Rezultati su pokazali da usluga upravljanja farmakoterapijom ima pozitivan utjecaj na smanjenje krvnog tlaka kod oboljelih od hipertenzije i šećerne bolesti. Također je pokazan utjecaj na smanjenje glikiranog hemoglobina HbA1c što govori o pozitivnom utjecaju upravljanja farmakoterapijom na kontrolu šećerne bolesti. Iako u manjem broju, publicirani su i radovi koji govore o pozitivnom utjecaju sveobuhvatne usluge upravljanja farmakoterapijom na poboljšanje kliničkog statusa kod osoba oboljelih od kronične opstruktivne plućne bolesti i karcinoma dojke.

Integracijom sveobuhvatne usluge upravljanja farmakoterapijom u zdravstveni sustav smanjuje se broj neželjenih terapijskih problema, dolazi do bolje kontrole bolesti što usporava progresiju te dovodi do poboljšanja kvalitete života bolesnika. Također se povećava interdisciplinarna suradnja kojom se upotpunjuje zdravstvena skrb, racionalizira se potrošnja lijekova što rasterećuje zdravstveni sustav.

Ključne riječi: ljekarnička skrb, sveobuhvatna usluga upravljanja farmakoterapijom, nezarazne kronične bolesti, klinički ishodi

The prevalence of chronic non-communicable diseases is constantly increasing and it represents a major public health problem, especially in developed countries. These diseases require to be early diagnosed and they need to be treated long-term. The increased prevalence of chronic non-communicable diseases and associated comorbidities lead to irrational prescribing of medicines. That increases the risk of developing drug therapy problems which additionally burdens the patient and the healthcare system.

One of the potential ways to rationalize drug consumption is to implement a comprehensive medication management service in the health care system. It is a standardized service provided by specially trained pharmacists to identify and solve drug therapy problems, increase cooperation within the health care team, improve treatment outcomes and prevent the emergence of new health problems.

Given that this service has been already implemented for many years in countries such as the USA, Brazil and Australia, the aim of this paper was, based on published articles, to show the impact of providing comprehensive medication management services on clinical outcomes of patients with chronic diseases.

The research for this work has been done through academic scientific papers published in professional journals through the following databases: PubMed Central, Medline, Web of Science, as well as textbooks and other available literature.

The results showed that implementing comprehensive medication management service has a positive impact on lowering high blood pressure in patients with hypertension and diabetes. The effect on the reduction of glycated hemoglobin HbA1c has also been shown, which indicates a positive outcome on better control of diabetes. Also, some published studies show positive impact on the improvement of clinical status in patients with chronic obstructive pulmonary disease as well as breast cancer.

Integrating a comprehensive medication management service in the health care system reduces the number of unwanted drug therapy problems, improves disease control and patients quality of life. Also, it increases multidisciplinary cooperation which complements health care, rationalizes the consumption of drugs which benefits the patients as well as the health care system.

Key words: pharmaceutical care, comprehensive medication management service, non-communicable diseases, clinical outcomes

Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijski fakultet
Studij: Farmacija
Zavod za kliničku farmaciju s farmakologijom
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

Implementacija usluge upravljanja farmakoterapijom s ciljem postizanja očekivanih ishoda liječenja bolesnika s kroničnim bolestima

Andrea Matijević

SAŽETAK

Prevalencija kroničnih bolesti je u stalnom porastu i predstavlja veliki javnozdravstveni problem, naročito u razvijenim zemljama. Povećana prevalencija i popratni komorbiditeti često dovode do iracionalnog propisivanja lijekova čime se povećava rizik od nastanka terapijskih problema koji dodatno opterećuju pacijenta i zdravstveni sustav. Jedan od potencijalnih načina racionalizacije potrošnje lijekova je implementacija sveobuhvatne usluge upravljanja farmakoterapijom u zdravstveni sustav. Riječ je o standardiziranoj usluzi koju pružaju posebno educirani farmaceuti u svrhu identifikacije i rješavanja terapijskih problema, povećanja suradnje unutar zdravstvenog tima koji skrbi o pacijentu, poboljšanja ishoda liječenja te prevencije nastanka novih zdravstvenih problema. Obzirom da se ova usluga više godina provodi u državama diljem svijeta, cilj ovog rada bio je, na temelju publiciranih radova, istražiti utjecaj provođenja sveobuhvatne usluge upravljanja farmakoterapijom na kliničke ishode pacijenata s kroničnim bolestima. U izradi rada su korišteni znanstveni radovi iz časopisa dostupnih u bazama podataka PubMed, Medline, Web of Science te udžbenici i ostala dostupna literatura. Rezultati su pokazali da usluga upravljanja farmakoterapijom ima pozitivan utjecaj na smanjenje krvnog tlaka kod oboljelih od hipertenzije i šećerne bolesti. Također je pokazan utjecaj na smanjenje glikiranog hemoglobina HbA1c što govori o pozitivnom utjecaju upravljanja farmakoterapijom na kontrolu šećerne bolesti. Iako u manjem broju, publicirani su i radovi koji govore o pozitivnom utjecaju sveobuhvatne usluge upravljanja farmakoterapijom na poboljšanje kliničkog statusa kod osoba oboljelih od kronične opstruktivne plućne bolesti i karcinoma dojke. Integracijom usluge u zdravstveni sustav smanjuje se broj neželjenih terapijskih problema, dolazi do bolje kontrole bolesti što usporava progresiju bolesti. Također se povećava interdisciplinarna suradnja kojom se upotpunjuje zdravstvena skrb, racionalizira se potrošnja lijekova što rasterećuje zdravstveni sustav.

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

Rad sadrži: 48 stranica, 2 grafička prikaza, 8 tablica, 59 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: ljekarnička skrb, sveobuhvatna usluga upravljanja farmakoterapijom, nezarazne kronične bolesti, klinički ishodi

Mentor: **Dr. sc. Iva Mucalo**, izv. prof. Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Ocjenjivači: **Dr. sc. Iva Mucalo**, izv. prof. Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Dr. sc. Živka Juričić, izv. prof. Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Dr. sc. Dubravka Vitali Čepo, izv. prof. Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad prihvaćen: kolovoz, 2021.

Basic documentation card

University of Zagreb
Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Study: Pharmacy
Department of Clinical Pharmacy and Pharmacology
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

Implementation of Comprehensive medication management with the aim of achieving the expected treatment outcomes of patients with chronic diseases

Andrea Matijević

SUMMARY

The prevalence of chronic diseases is constantly increasing, and it represents a major public health problem. The increased prevalence of chronic diseases and associated comorbidities lead to irrational prescribing of medicines. That increases the risk of developing drug therapy problems which additionally burdens the patient and the healthcare system. One of the potential ways to rationalize drug consumption is to implement a comprehensive medication management service in the health care system. It is a standardized service provided by trained pharmacists to identify and solve drug therapy problems, increase cooperation within the health care team, improve treatment outcomes and prevent the emergence of new health problems. Given that this service has been already implemented for many years in some countries, the aim of this paper was to show the impact of providing comprehensive medication management services on clinical outcomes of patients with chronic diseases. The research for this work has been done through academic scientific papers published in professional journals through the following databases: PubMed Central, Medline, Web of Science, as well as textbooks and other available literature. The results showed that implementing this service has a positive impact on lowering blood pressure in patients with hypertension and diabetes. The effect on the reduction of glycated hemoglobin has also been shown, which indicates a positive outcome on better control of diabetes. Also, some published studies show positive impact on the improvement of clinical status in patients with chronic obstructive pulmonary disease as well as breast cancer. Integrating this service reduces the number of unwanted drug therapy problems and improves disease control. Also, it increases multidisciplinary cooperation which complements health care, rationalizes the consumption of drugs which benefits the patients as well as the health care system.

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

Thesis includes: 48 pages, 2 figures, 8 tables and 59 references. Original is in Croatian language.

Keywords: pharmaceutical care, comprehensive medication management services, chronic diseases

Mentor: **Iva Mucalo, Ph.D.** *Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Iva Mucalo, Ph.D.** *Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Živka Juričić, Ph.D. *Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Dubravka Vitali Čepo, Ph.D. *Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: august, 2021.