

# Utjecaj savjetovanja kliničkog farmaceuta kod otpusta iz bolnice na adherenciju bolesnika pri uzimanju peroralnih antibiotika

---

Vilić, Katarina

Professional thesis / Završni specijalistički

2023

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://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:121383>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-06**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Katarina Vilić

UTJECAJ SAVJETOVANJA KLINIČKOG FARMACEUTA KOD OTPUSTA  
IZ BOLNICE NA ADHERENCIJU BOLESNIKA PRI UZIMANJU  
PERORALNIH ANTIBIOTIKA

Specijalistički rad

Zagreb, 2023.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Katarina Vilić

UTJECAJ SAVJETOVANJA KLINIČKOG FARMACEUTA KOD OTPUSTA  
IZ BOLNICE NA ADHERENCIJU BOLESNIKA PRI UZIMANJU  
PERORALNIH ANTIBIOTIKA

Specijalistički rad

Zagreb, 2023.

PSS studij: Klinička farmacija

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Petra Turčić, mag. pharm., spec. kliničke farmacije - bolničko  
ljekarništvo

Specijalistički rad obranjen je dana 12. srpnja 2023. u KB Dubrava pred povjerenstvom u  
sastavu:

1. izv. prof. dr. sc. Maja Ortner Hadžiabdić, Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko –  
biokemijski fakultet
2. izv. prof. dr. sc. Petra Turčić, Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko – biokemijski  
fakultet
3. nasl. izv. prof. dr. sc. Srećko Marušić, KB Dubrava

Rad ima 57 listova.

## PREDGOVOR

*Ovaj rad izrađen je u Općoj bolnici "dr. Tomislav Bardek" Koprivnica na Odjelu nefrologije i endokrinologije pod mentorstvom izv. prof. dr. sc. Petra Turčić, mag. pharm., spec. kliničke farmacije - bolničko ljekarništvo.*

*Zahvaljujem svojoj mentorici izv. prof. dr. sc. Petri Turčić, mag. pharm., spec. kliničke farmacije - bolničko ljekarništvo na zalaganju i nesebičnoj pomoći i podršci prilikom izrade ovog specijalističkog rada te na svakom datom savjetu.*

*Zahvaljujem izv. prof. dr. sc. Maji Ortner Hadžiabdić, mag. pharm., spec. kliničke farmacije - bolničko ljekarništvo na nesebičnoj pomoći prilikom obrade podataka i savjeta prilikom izrade ovog specijalističkog rada.*

*Zahvaljujem voditeljici Bolničke ljekarne Opće bolnice "dr. Tomislav Bardek" Koprivnica Dariji Kuruc Poje, univ. mag. pharm., spec. kliničke farmacije - bolničko ljekarništvo na podršci, nesebičnoj pomoći i vjetru u leđa, kao i svim kolegicama u Bolničkoj ljekarni Opće bolnice "dr. Tomislav Bardek" Koprivnica na razumijevanju i podršci.*

*Zahvaljujem se i svim djelatnicima Odjela nefrologije i endokrinologije Opće bolnice "dr. Tomislav Bardek" Koprivnica te pročelniku Službe za internističke djelatnosti Igoru Žabiću, dr. med., spec. interne medicine, subspec. nefrologije na pruženoj mogućnosti i pomoći prilikom izrade eksperimentalnog dijela ovog rada.*

*Zahvaljujem se i Vesni Sertić, dipl. med.tech. na pomoći u provedbi ovog specijalističkog rada.*

*Najveće zahvale idu mojim roditeljima i bratu koji su me svojom bezuvjetnom ljubavlju, podrškom, razumijevanjem i riječima utjehe u teškim trenucima gurali naprijed tijekom cijelog školovanja i koji su vjerovali u mene i onda kada sama to nisam.*

*Posebne zahvale Matiji na bezgraničnom strpljenju, ljubavi i podršci u svakom trenutku.*

## SAŽETAK

**Cilj istraživanja:** Cilj istraživanja je utvrditi utječe li savjetovanje kliničkog farmaceuta pri otpustu iz bolnice pozitivno na adherenciju bolesnika pri uzimanju peroralnih antibiotika propisanih u bolnici.

**Ispitanici i metode:** Istraživanje je obuhvatilo 60 ispitanika hospitaliziranih na Odjelu nefrologije i endokrinologije Opće bolnice „dr. Tomislav Bardek“ Koprivnica. Prije otpusta iz bolnice prikupljali su se socio-demografski podaci te klinički podaci pomoću upitnika, razgovora s ispitanikom te pregleda medicinske dokumentacije u *Bolničkom informacijskom sustavu* (BIS). Osim ovih podataka mjerila se i adherencija kod uzimanja kronične terapije pomoću *Medication Adherence Report Scale* (MARS-5). Nakon otpusta iz bolnice i nakon završene antibiotske terapije koja im je propisana u bolnici ispitanici su kontaktirani telefonski te su ispitani o adherenciji. Statistička obrada rađena je pomoću IBM SPSS software®.

**Rezultati:** Istraživanje je pokazalo da je 19,6 % ispitanika bilo neadherentno prilikom korištenja antibiotika. Svi neadherentni ispitanici su se nalazili u neintervencijskoj skupini. Statistička obrada pokazala je kako savjetovanje kliničkog farmaceuta statistički značajno ( $p = 0,001$ ) pozitivno utječe na adherenciju ispitanika pri uzimanju antibiotika nakon otpusta iz bolnice.

**Zaključak:** Implementacija preventivnih mjera kao što je savjetovanje bolesnika mogla bi imati pozitivan utjecaj na adherenciju bolesnika čime bi se potencijalno smanjili troškovi u zdravstvenom sustavu te poboljšala kvaliteta života samih bolesnika.

## SUMMARY

**Objectives:** The aim of the study was to determine whether counseling by a clinical pharmacist has a positive effect on patient adherence to prescribed antibiotic therapy.

**Patients and Methods:** This study included 60 patients who were hospitalised on Nephrology and endocrinology ward in General hospital „dr. Tomislav Bardek“ Koprivnica. Sociodemographic and clinical characteristics of patients were obtained from hospitals informational system and through interviews with the patients. The *Medication Adherence Report Scale* (MARS-5) was used to collect information about adherence to long-term treatment. To gather information on adherence to prescribed antibiotic therapy patients were contacted by phone. IBM SPSS software® was utilized for statistical analysis.

**Results:** 19.6 % patients in the study were non-adherent during antibiotic use. All non-adherent patients were in non-interventional group. Statistical analysis showed that counseling provided by a clinical pharmacist has a statistically significant positive effect on patients' adherence to antibiotics after hospital discharge.

**Conclusion:** The implementation of preventive measures such as patient counseling could have positive impact on patient adherence. This, in turn, has the potential to reduce healthcare costs and improve patients' quality of life.

## SADRŽAJ

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA .....	1
1.1. Antibiotika rezistencija .....	1
1.2. Ekonomski i zdravstveni aspekti antibiotske rezistencije .....	4
1.3. Potrošnja antibiotika i upravljanje antibioticima („ <i>Antibiotic stewardship</i> “).....	6
1.4. Adherencija .....	8
1.5. Mjerenje adherencije .....	9
1.5.1. Direktne metode .....	10
1.5.2. Indirektne metode .....	10
1.6. Uloga kliničkog farmaceuta u postizanju adherencije.....	11
2. CILJ ISTRAŽIVANJA.....	13
3. ISPITANICI I METODE .....	14
3.1. Ispitanici .....	14
3.2. Metode.....	14
3.3. Statistička obrada .....	15
4. REZULTATI.....	16
4.1. Sociodemografski podaci .....	16
4.1.1. Populacija ispitanika.....	16
4.1.2. Stručna sprema i radni status.....	17
4.1.3. Kronične bolesti i lijekovi .....	18
4.2. Adherencija prema MARS-5 skali .....	20
4.3. Antibiotici.....	22
4.3.1. Stavovi o liječenju antibioticima .....	25
4.3.2. Uzimanje antibiotika .....	29
4.4. Intervencija kliničkog farmaceuta .....	34
5. RASPRAVA.....	35
6. ZAKLJUČAK .....	40
7. LITERATURA .....	41
8. PRILOZI.....	46
9. ŽIVOTOPIS .....	49

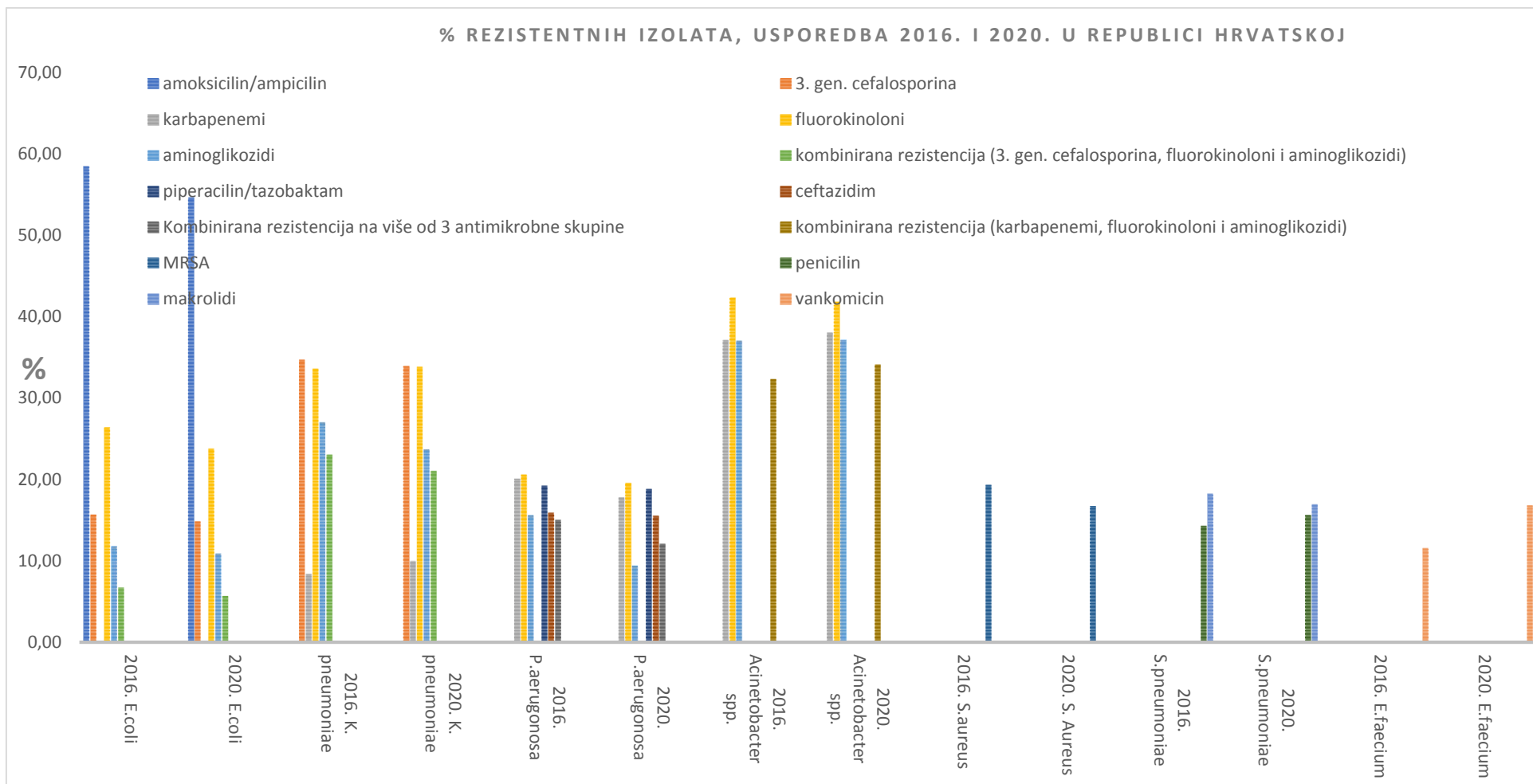


# 1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

## 1.1. Antibiotička rezistencija

Otkrićem penicilina 1928. godine došlo je do revolucije u borbi protiv infekcija, no paralelno s tim počela se razvijati i rezistencija na antibiotike. Rezistencija nastaje kada bakterije zaobilaze mehanizme djelovanja antibiotika protiv njih. Ona može biti intrinzična (bakterija nikada nije ni bila osjetljiva na pojedini antibiotik), stečena (rezistencija nastaje kao posljedica mutacija gena u bakteriji ili kada dolazi do prijenosa novog genetskog materijala iz vanjskog izvora) i adaptivna (rezistencija se javlja kao odgovor na specifične okolišne signale) (1). Antibiotička rezistencija predstavlja globalan i brzorastući problem koji dovodi do povećane smrtnosti i produljenja hospitalizacija. Pojavile su se bakterije otporne na gotovo sve, ako ne i sve antibiotike, tzv. „*multidrug resistant*“ bakterije što predstavlja osobito velik izazov u modernoj medicini. Nedostatak novih antibiotika na tržištu također je otežavajuća okolnost u ionako već alarmantnoj situaciji. Investiranje u razvoj novih antibiotika nije od interesa farmaceutskoj industriji. Nacionalne politike racionalizacije upotrebe antibiotika, „*multidrug resistant*“ bakterije, kratkotrajno trajanje terapije antibioticima, poticanje propisivanja najjeftinijeg lijeka i tržište generičkih lijekova razlog su neprofitabilnosti razvoja novih antibiotika. Isto tako edukacija kadra u razvoju novih lijekova usmjerava se na profitabilnije ciljeve. Osim financijskog aspekta tu su i brojni regulatorni zahtjevi za stavljanje lijeka na tržište koji doprinose neatraktivnosti razvoja novih antibiotika. Osim problema sa zdravstvenog aspekta, antibiotička rezistencija pridonosi i većem financijskom opterećenju zdravstvenog sustava. Uzroci koji su doveli do toga su pretjerano i neadekvatno korištenje antibiotika u humanoj populaciji. Osim humane populacije, velik problem korištenja antibiotika javlja se i kod životinja gdje se antibiotici koriste za prevenciju infekcija i liječenje životinja u proizvodnji hrane. Ostali faktori koji mogu pridonijeti rezistenciji su manjak higijene, neadekvatna prevencija i kontrola bolesti i infekcija kako u zdravstvenim sustavima tako i na životinjskim farmama (2-6). Prema izvještaju Europskog centra za kontrolu i prevenciju bolesti (ECDC) za 2020. godinu o antibiotičkoj rezistenciji na području Europe značajno je porasla rezistencija *E. coli* i *K. pneumoniae* na karbapeneme. Trećina izolata *K. pneumoniae* i čak polovica izolata *E. coli* bila je rezistentna na barem jednu antibiotičku skupinu. Često se javljala i rezistencija izolata *P. Aeruginosa* i *Acinetobacter spp.* na karbapeneme. Pozitivno je što je broj izolata MRSA-e u padu u periodu 2016.-2020. godine. Izvještaj je pokazao zabrinjavajuć porast izolata

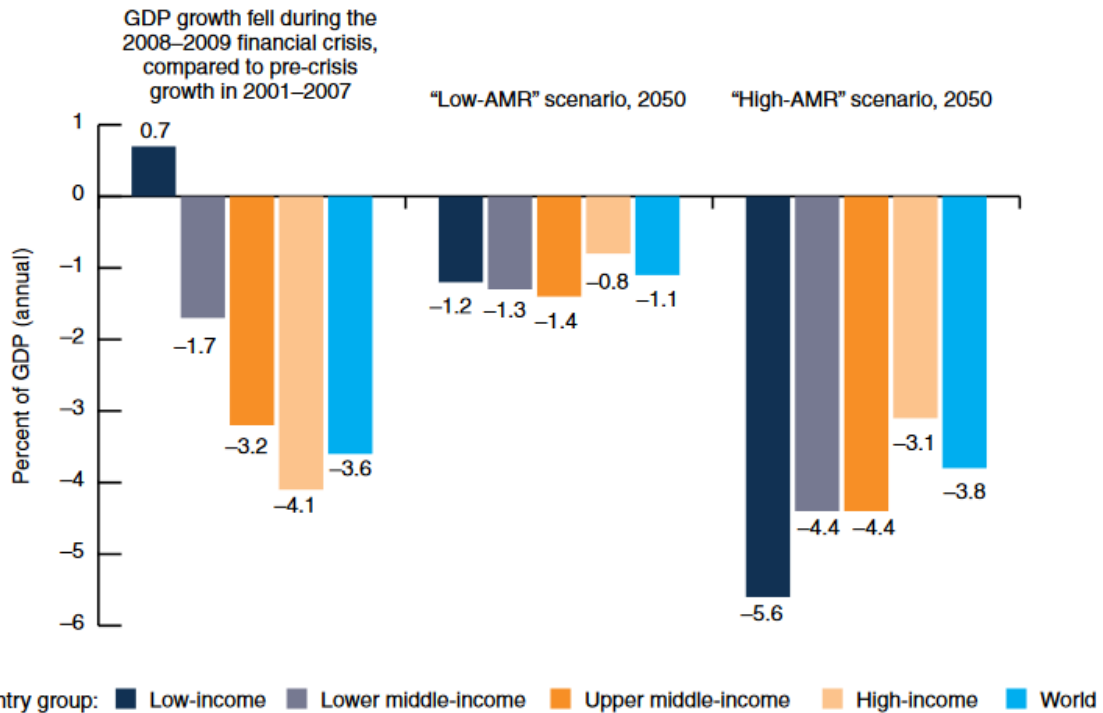
*E. faecium* rezistentnih na vankomicin sa 11.6% u 2016. na 16.8 % u 2020. Treba istaknuti kako je rezistencija manja u sjevernim zemljama Europe dok raste na jugu i istoku Europe, no za vankomicin rezistentni *E. faecium* to nije primjenjivo. Na slici 1. prikaz je usporedbe postotaka rezistentnih izolata u Republici Hrvatskoj za 2016. i 2020. godinu (7).



Slika 1. Postotak rezistentnih izolata, usporedba 2016. i 2020. godina u Republici Hrvatskoj (izvor: European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC): Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2022, 2020 data)

## 1.2. Ekonomski i zdravstveni aspekti antibiotske rezistencije

Iskazivanje financijskog opterećenja antimikrobne rezistencije kompleksan je zadatak zbog nedostatka kvalitetnih podataka o istom. ECDC i Europska agencija za lijekove (EMA) 2009. godine procijenili su kako trošak zdravstvene zaštite (što uključuje trošak hospitalizacije i lijekova) povezane s antibiotskom rezistencijom i gubitak produktivnosti na radnom mjestu iznosi oko 1,5 milijardi eura godišnje, a u 2013. *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) je procijenio da ti troškovi dodatno opterećuju američki zdravstveni sustav za 55 milijardi dolara godišnje. Prema navodima Svjetske banke godišnji globalan bruto domaći proizvod (BDP) bi se mogao smanjiti za 1% u scenariju niže antibiotske rezistencije („*low AMR*“) do 4% u scenariju visoke antibiotske rezistencije („*high AMR*“) do 2050. godine. Procjenjuje se kako će pad BDP-a biti veći kod siromašnih zemalja u odnosu na razvijene što će posljedično dovesti do još veće nejednakosti između razvijenih i zemalja u razvoju. Isto tako u odnosu na cikličke padove i oporavke u globalnoj ekonomiji antibiotska rezistencija mogla bi dovesti do trajnog pada globalne ekonomije. Antibiotska rezistencija utječe i na gubitak produktivnosti na radnom mjestu, odnosno povećava se broj radno nesposobnih ljudi zbog bolovanja i preranih smrti povezanih s infekcijama. Prema jednom pregledu o antibiotskoj rezistenciji iz Ujedinjenog Kraljevstva iz 2014. godine procjenjuje se da će gubitak radno sposobne populacije do 2050. godine iznositi od 11 do 444 milijuna ljudi što bi ako se prevede u kumulativni BDP iznosilo gubitak za globalnu ekonomiju između 6 i 50 trilijuna američkih dolara. Isto tako procjenjuje se da će do 2050. godine doći do pada stočarske proizvodnje za 11% što će posljedično dovesti do porasta cijena mlijeka, jaja i mesa te smanjenja prihoda. Paralelno s time prema nekim simulacijama povećat će se rashodi u zdravstvu i to za 6%-25% ovisno radi li se o zemljama u razvoju ili razvijenim zemljama što bi moglo značiti i dodatne poreze te smanjenje kupovne moći. Na slici 2. prikazane su projekcije ekonomskih aspekata antibiotske rezistencije za 2050. godinu u usporedbi s financijskom krizom 2008. godine (8-10).



Slika 2. Ekonomski aspekti antibiotske rezistencije za 2050. godinu u usporedbi s financijskom krizom 2008. godine. (izvor: World Bank. Drug-resistant infections: A threat to our economic future. World Bank, Washington 2017. str. 21.)

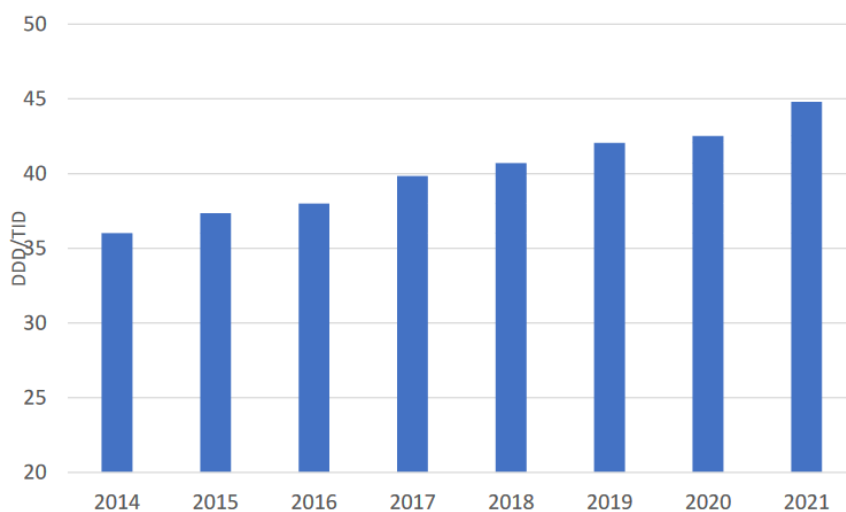
Osim što mijenja tijek svjetske ekonomije antibiotska rezistencija ima i značajne kliničke učinke. Svjetska zdravstvena organizacija 2014. godine objavila je globalni izvještaj o antibiotskoj rezistenciji gdje između ostalog govori o kliničkim učincima antibiotske rezistencije. Sustavnom analizom objavljenih radova koji su analizirali ishode liječenja kod pacijenata zaraženih rezistentnim, odnosno osjetljivim bakterijama nađeno je kako je rezistencija *E. coli* i *K. pneumoniae* na treću generaciju cefalosporina te MRSA značajno povećavaju smrtnost povezanu sa takvom zarazom. Isto tako ove bakterije povećavaju i smrtnost unutar 30 dana od zaraze. Osim njih smrtnost unutar 30 dana značajno povećavaju i *E.coli* rezistentna na fluorokinolone kao i *K. pneumoniae* rezistentna na karbapeneme. Rizik od prijema u Jedinicu intenzivnog liječenja (JIL) značajno se povećava kod zaraze *E.coli* rezistentnoj na fluorokinolone i *K. pneumoniae* rezistentnoj na treću generaciju cefalosporina. MRSA značajno utječe na duljinu boravka u bolnici kao i *K. pneumoniae* rezistentna na treću generaciju cefalosporina (11). Osim na smrtnost, duljinu boravka u bolnici, prijem u JIL rezistencija utječe i na druge aspekte zdravstvene skrbi kao što je antibiotska profilaksa prije operacija, liječenje infekcija kod onkoloških bolesnika, bolesnika na dijalizi, bolesnika s

kroničnim bolestima kao što su dijabetes, astma, KOPB. Isto tako „*multi-drug*“ rezistentne bakterije kao što su *Enterococcus spp.*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *P. Aeruginosa* i *Enterobacter spp.*, poznate i kao ESKAPE bakterije predstavljaju izazov u liječenju pneumonija, infekcija urinarnog trakta, itd. (10,12).

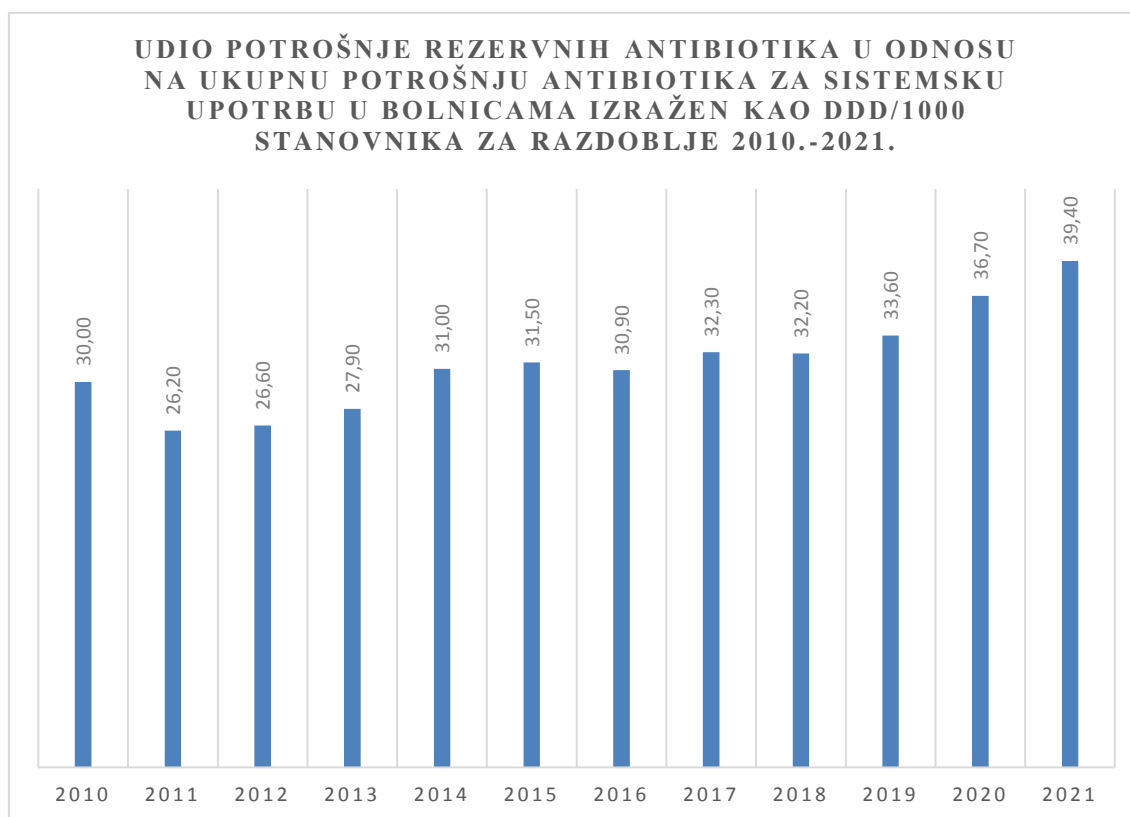
### **1.3. Potrošnja antibiotika i upravljanje antibioticima („*Antibiotic stewardship*“)**

Liječenje infekcija često je vrlo kompleksno te se inicijalnom liječenju često pristupa empirijski što može dovesti do prekomjerne upotrebe antibiotika („*over treatment*“). Prema ECDC-u više od 35 000 ljudi u zemljama EU premine svake godine zbog antibiotske rezistencije. Izvještaj ECDC-a iz 2021. godine o potrošnji antibiotika pokazao je kako je došlo do smanjenja potrošnje antibiotika između 2019. i 2020. godine (primarna zdravstvena zaštita i bolnice zajedno). U 2019. godini ta potrošnja iznosila je 19,8 DDD na 1000 stanovnika po danu, a u 2020. godini ta potrošnja je bila 16,4 DDD na 1000 stanovnika po danu što je smanjenje potrošnje za 17%. U 2021. godini potrošnja je bila slična onoj u 2020. godini. Isto tako u 2021. godini potrošnja antibiotika bila je manja u svim zemljama EU u odnosu na 2019. godinu osim u Bugarskoj gdje se bilježi porast potrošnje antibiotika. Između 2019. i 2020. godine u primarnoj zdravstvenoj zaštiti bilježi se porast potrošnje antibiotika samo u Bugarskoj, a između 2020. i 2021. porast potrošnje antibiotika u primarnoj zdravstvenoj zaštiti prijavilo je 14 zemalja. Ukupna potrošnja antibiotika u bolnicama u EU pala je s 1,65 DDD na 1000 stanovnika po danu u 2012. godini na 1,41 DDD na 1000 stanovnika po danu u 2021. godini što se pokazalo statistički značajno. Najveći pad potrošnje dogodio se između 2019. i 2020. godine. Jedanaest zemalja EU prijavilo je povećanu potrošnju antibiotika između 2020. i 2021. godine, dok Hrvatska uz Bugarsku, Grčku, Portugal i Slovačku bilježi veću potrošnju antibiotika u bolnicama u 2021. nego u 2019. godini. Iako je vidljiv pad potrošnje antibiotika na razini Europske Unije ono što je zabrinjavajuće je da se bilježi statistički značajan porast potrošnje rezervnih („*reserve*“) antibiotika prema AWaRe klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije, tj. antibiotika koji se „čuvaju“ za liječenje MDR infekcija i to u većini zemalja EU. Prema podacima Interdisciplinarne sekcije za kontrolu rezistencije na antibiotike (ISKRA) trend bolničke potrošnje antibiotika u Republici Hrvatskoj pokazuje kontinuirani rast od 2014. godine što je prikazano i na slici 3., a u 2021. godini je zabilježena najviša potrošnja antibiotika izražena na 1000 stanovnika po danu. Potrošnja rezervnih antibiotika u Republici Hrvatskoj (glikopeptidi, cefalosporini 3. i 4. generacije, karbapenemi, monobaktami, fluorokinoloni,

polimiksini, itd.) u ukupnoj bolničkoj potrošnji antibiotika najveća je u zadnjih 12 godina i iznosi 39,4 % što je prikazano na slici 4. (13). Kao jedan od alata kojima se postiže i može se postići daljnje smanjenje potrošnje antibiotika navodi se i upravljanje antibioticima, odnosno „*antibiotic stewardship*“. Cilj upravljanja antibioticima terapijom je optimizacija liječenja u svrhu poboljšanja kliničkih ishoda tijekom liječenja, smanjenja rezistencije i troškova liječenja kao i smanjenja nuspojava liječenja. Može se definirati kao optimalan izbor lijeka, doze i duljine trajanja terapije koji rezultira najboljim kliničkim učinkom, a kao alat za postizanje tog cilja koristi medicinu temeljenu na dokazima („*evidence-based medicine*“) te multidisciplinarni tim koji se sastoji od infektologa, kliničkog farmaceuta i kliničkog mikrobiologa. Sustavni pregled Nathwani i sur. pokazao je kako je 61 % uključenih studija o upravljanju antibioticima pokazalo statistički značajno smanjenje antibiotske rezistencije kod bolnica koje su provodile takve programe. Također se pokazalo da upravljanje antibioticima smanjuje troškove u zdravstvenom sustavu te može dovesti do kraćeg boravka u bolnici i smanjene smrtnosti (14-19).



Slika 3. Bolnička potrošnja antibiotika (DDD/100 BOD) (izvor: Interdisciplinarna sekcija za kontrolu rezistencije na antibiotike (ISKRA): Otpornost bakterija na antibiotike u Hrvatskoj)



Slika 4. Udio potrošnje rezervnih antibiotika u odnosu na ukupnu potrošnju antibiotika za sistemska upotrebu u bolnicama izražen kao DDD/1000 stanovnika za razdoblje 2010.-2021. (izvor: Interdisciplinarna sekcija za kontrolu rezistencije na antibiotike (ISKRA): Otpornost bakterija na antibiotike u Hrvatskoj)

#### 1.4. Adherencija

Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (WHO) adherencija definira u kojoj mjeri se ponašanje bolesnika prilikom uzimanja terapije, praćenja dijete ili mijenjanja životnih navika podudara s preporukama propisivača. Prema procjenama WHO iz 2003. godine adherencija bolesnika na kroničnoj terapiji u razvijenim zemljama je samo 50%, a da to nije samo problem modernog doba ukazao je već Hipokrat prije više od 2000 godina kada je upozoravao liječnike da bolesnici ponekad ne uzimaju lijekove, a isto tako i ne govore istinu o tome. Adherencija („*adherence*“) i suradljivost („*compliance*“) se često koriste kao sinonimi, no bitna razlika je u tome što adherencija podrazumijeva partnerski odnos između bolesnika i zdravstvenog osoblja, odnosno adherencija podrazumijeva da je bolesnik pristao na preporuke propisivača. Ustrajnost podrazumijeva jednosmjernan odnos između bolesnika i propisivača u korist propisivača, odnosno propisivač diktira režim za koji očekuje da ga se bolesnik pridržava (20-



22). Nepridržavanje preporuka propisivača, odnosno neadherencija može biti svjesno donijeta odluka te tada govorimo o namjernoj neadherenciji, a čimbenici koji doprinose takvoj neadherenciji su bolesnikova uvjerenja o liječenju i bolesti. Bolesnici tako mogu biti zabrinuti zbog mogućih nuspojava liječenja, prilagodbe načina života liječenju, mogu imati negativan stav prema lijekovima, a motivacija za pridržavanje terapije ovisi o tome koliku vrijednost bolesnik pridaje svom liječenju. Kada vanjski faktori utječu na nepridržavanje preporuka propisivača tada govorimo o nenamjernoj neadherenciji. Ti faktori uključuju nedostatak podrške obitelji, nizak socioekonomski status, nisku razinu obrazovanja, dob bolesnika. Nedostupnost ljekarni i primarne odnosno sekundarne zdravstvene zaštite također je jedan od faktora koji pridonose neadherenciji. Loša komunikacija između propisivača i bolesnika i nejasne informacije i upute o terapiji kao i nedostatak povjerenja u zdravstveni sustav također daju svoj obol nepridržavanju terapije. Neke bolesti i stanja mogu pridonijeti neadherenciji kao što su psihički poremećaji, demencija, invalidnost kao i asimptomatska priroda bolesti ili poboljšanje kliničkih simptoma. Trajanje i kompleksnost terapije, nuspojave, problemi s primjenom lijeka, način primjene lijeka također imaju utjecaj na neadherenciju (20,23,24).

### **1.5. Mjerenje adherencije**

Pridržavanje preporuka propisivača bitno pridonosi uspješnosti liječenja i smanjuje rizike koji mogu proizaći zbog neadherencije. Procjena adherencije bitna je zbog daljnjeg planiranja liječenja kao i pri donošenju odluka o mijenjanju terapije, preporuka pa i same komunikacije između propisivača i bolesnika. Za mjerenje adherencije postoje različite metode, ali još uvijek ne postoji konsenzus koja bi se metoda mogla uzeti kao zlatni standard. Metode možemo podijeliti na subjektivne i objektivne, odnosno direktne i indirektne. Subjektivne metode su potencijalno sklone pogrešnoj procjeni adherencije jer se temelje na subjektivnom dojmu bolesnika o uzimanju terapije dok se kod objektivnih metoda mogućnost pogrešne procjene adherencije smanjuje iako ne u potpunosti (20,25,26).

### 1.5.1. Direktne metode

Sve direktne metode su i objektivne metode. Tu pripada direktna opservacija bolesnika prilikom uzimanja terapije, no osim što je ova metoda nepraktična za korištenje u široj populaciji također ne mora nužno biti točna s obzirom da bolesnik ne mora progutati lijek. Mjerenje koncentracije lijeka u krvi ili njegovog metabolita druga je direktna metoda kojom se može pratiti adherencija. Ova metoda je točna, dokazuje da je lijek primijenjen, no ima nekoliko nedostataka. Prvenstveno se radi o skupoj i invazivnoj metodi, a u obzir treba uzeti farmakogenetske karakteristike bolesnika, interakcije između pojedinih lijekova, kao i poluvrijeme eliminacije lijeka jer lijekovi s dugim poluvremenom eliminacije mogu biti detektirani u organizmu i nakon što je bolesnik prestao uzimati lijek. Također bolesnici su svjesni mjerenja te potencijalno mogu uzimati lijek samo prije mjerenja što stvara lažnu sliku o adherenciji. Treća direktna metoda mjerenja adherencije odnosi se na dodavanje netoksičnih bioloških markera lijeku gdje se onda prati prisutnost takvih markera u krvi ili urinu. Kao i kod mjerenja koncentracije lijeka u krvi ova metoda je skupa i invazivna te na nju mogu utjecati faktori poput apsorpcije i ekskrecije metabolita (20,25,26).

### 1.5.2. Indirektne metode

Brojanje tableta jedna je od indirektnih metoda za mjerenje adherencije. Mjeri se broj tableta koji je uzet između dva posjeta liječniku i broj tableta koji je bolesnik dobio. Ova metoda je jednostavna, objektivna i jeftina, ali ne pruža dokaz da je lijek stvarno primijenjen i u kojem intervalu je primijenjen. Korištenje elektronskih baza u ljekarni o podizanju lijekova jednostavna je, objektivna i jeftina metoda za praćenje adherencije pri čemu bolesnici nisu svjesni da se prate. Nedostatak je što ne pruža dokaz da su lijekovi stvarno i primijenjeni, a isto tako može se javiti problem da bolesnici podižu lijekove u različitim ljekarnama pa nema kontinuiteta praćenja. Parametri koji se mjere kod ove metode su omjer posjedovanja lijekova prema propisanoj dozi (*Medication Possession Ratio*, MPR) i udio dana pokrivenosti terapijom (*Proportion of Days Covered*, PDC). Od objektivnih indirektnih metoda treba još spomenuti praćenje kliničkog odgovora i fizioloških markera (npr. tlak, puls, glukoza u krvi i sl.), no ove metode nisu sasvim precizne. Precizna objektivna indirektna metoda za praćenje adherencije je korištenje elektronskih mjerača otvaranja spremnika s lijekom (*Medication Event Monitoring*

*System*, MEMS). Iako mjeri svaki put kada bolesnik otvori spremnik s lijekom ni ova metoda ne pruža dokaz da je bolesnik stvarno primijenio lijek. Prepreka širem korištenju ove metode je cijena samih mjerača. Subjektivne metode za procjenu adherencije su različiti upitnici i mjerne skale. Ove metode su jednostavne i jeftine za korištenje, no treba uzeti u obzir da bolesnici sami prijavljuju način uzimanja lijekova što ponekad nije sasvim pouzdano. Neke od mjernih skala koje se mogu koristiti za praćenje adherencije su: *Medication Adherence Questionnaire* (MAQ), *Morisky Medication Adherence Scale* (MMAS), *Brief Medication Questionnaire* (BMQ), *Hill-Bone Compliance Scale*, *Medication Adherence Report Scale* (MARS) (20,25-27).

## **1.6. Uloga kliničkog farmaceuta u postizanju adherencije**

Neadherencija stvara značajan teret na zdravstveni sustav ne samo s kliničke strane već i s ekonomskog aspekta. Naime, procjenjuje se da godišnji trošak neadherencije u SAD-u iznosi između 100 i 300 milijardi dolara, u Europi 1,25 milijardi eura, a u Australiji 7 milijardi australskih dolara. Osim toga zbog neadherencije nastaje 250 milijuna uzaludnih ambulantnih pregleda u SAD-u prema podacima iz 2005. i 2006. godine. Neke studije pokazale su da trošak neadherencije iznosi od 949 - 52 341 dolara po bolesniku po godini (28,29). Ne postoji zlatni standard za poboljšanje adherencije već svakom bolesniku treba pristupiti individualno. Ukoliko je moguće bolesnicima treba pojednostaviti plan liječenja te treba poraditi na komunikacijskim vještinama jer se prema nekim studijama pokazalo da bolesnici razumiju samo 50% uputa liječnika. U postizanju adherencije bitan je taj partnerski odnos između propisivača i bolesnika u kojem propisivač izlaže opcije liječenja sa svim koristima i rizicima, a bolesnik izražava svoje preferencije pri čemu i on sam preuzima dio odgovornosti pri donošenju odluke o liječenju. Multidisciplinarni pristup koji uključuje kliničkog farmaceuta pokazao je da pridonosi većem stupnju adherencije (30,31). To su potvrdile i broje studije. Prema opservacijskoj studiji Blanche-Leguélinel i sur. adherencija bolesnika koji su prošli savjetovanje kliničkog farmaceuta prije otpusta iz bolnice iznosila je 79,7% u odnosu na adherenciju bolesnika koji nisu prošli savjetovanje, a koja je iznosila 51%. Navedena studija zabilježila je i da su antibiotici česti lijekovi kod kojih dolazi do nerealizacije prvog recepta (31). Prema pregledu u *Journal of the American Medical Association* (JAMA) navodi se kako dokazi upućuju da klinički farmaceut može doprinijeti poboljšanju adherencije i potencijalno

kontroli bolesti (32). Prema randomiziranom kontroliranom istraživanju koje je ispitivalo adherenciju bolesnika s KOPB-om pokazalo se da je grupa bolesnika koja je prošla savjetovanje kliničkog farmaceuta (važnost terapije, doza i interval uzimanja, vježbe disanja, pravilna upotreba inhalera, itd.) postigla adherenciju nakon 24 mjeseca od 80,8 %, za razliku od kontrolne grupe čija je adherencija iznosila 49 % (33). Randomizirano kontrolirano istraživanje ispitivalo je ulogu kliničkog farmaceuta u poboljšanju adherencije kod bolesnika na hemodijalizi. Pokazalo se kako se kod grupe bolesnika koja je prošla savjetovanje kliničkog farmaceuta značajno poboljšala adherencija. Osim poboljšane adherencije bolesnici koji su prošli savjetovanje bolje su razumjeli svoju bolest, kvaliteta života im se povećala te je došlo do poboljšanja laboratorijskih nalaza (34). Svi ovi dokazi upućuju na važnost uključivanja kliničkog farmaceuta u multidisciplinarne timove u bolnicama.

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Hipoteza ovog intervencijskog istraživanja je da savjetovanje kliničkog farmaceuta pozitivno utječe na adherenciju bolesnika kod uzimanja antibiotika nakon otpusta iz bolnice.

Cilj istraživanja je utvrditi utječe li savjetovanje kliničkog farmaceuta pri otpustu iz bolnice pozitivno na adherenciju bolesnika pri uzimanju peroralnih antibiotika propisanih u bolnici.

### 3. ISPITANICI I METODE

#### 3.1. Ispitanici

Intervencijsko istraživanje provedeno je na Odjelu nefrologije i endokrinologije Opće bolnice „dr. Tomislav Bardek“ Koprivnica u razdoblju od ožujka 2022. do siječnja 2023. godine. U ispitivanje su bili uključeni ispitanici stariji od 18 godina koji su prilikom otpusta iz bolnice imali propisan peroralni antibiotik. Ispitanici koji se nisu uključivali u istraživanje su oni koji nisu imali ordiniran peroralni antibiotik, koji su mlađi od 18 godina, koji nisu u adekvatnom verbalnom kontaktu, koji nemaju telefon te oni koji nisu željeli potpisati informirani pristanak. U istraživanju je sudjelovalo 60 ispitanika.

#### 3.2. Metode

Ispitanici su randomizirani u dvije skupine pomoću programa za randomizaciju *Study randomizer* (35). Jedna skupina ispitanika prolazila je savjetovanje kliničkog farmaceuta (intervencijska skupina) dok druga skupina nije (neintervencijska skupina). Od 60 ispitanika iz statističke obrade o utjecaju savjetovanja kliničkog farmaceuta na adherenciju bolesnika pri uzimanju peroralnih antibiotika te obrade o načinu uzimanja antibiotika isključeno je četiri ispitanika. Dva ispitanika bila su iz intervencijske skupine, a dva ispitanika iz neintervencijske skupine. Navedeni ispitanici isključeni su jer nisu znali kako su uzimali antibiotik (dvoje ispitanika), u međuvremenu su rehospitalizirani (jedan ispitanik) ili su preminuli (jedan ispitanik) pa se kod takvih ispitanika nije moglo utvrditi jesu li uzimali antibiotik prema preporukama kod otpusta iz bolnice.

Istraživanje je odobreno od strane Etičkog povjerenstva Opće bolnice „dr. Tomislav Bardek“ Koprivnica i od Povjerenstva za etičnost eksperimentalnog rada Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta, Sveučilišta u Zagrebu.

Prije otpusta iz bolnice prikupljali su se socio-demografski podaci te klinički podaci pomoću upitnika, razgovora s ispitanikom te pregleda medicinske dokumentacije u *Bolničkom informacijskom sustavu* (BIS). Osim ovih podataka mjerila se i adherencija kod uzimanja kronične terapije pomoću *Medication Adherence Report Scale* (MARS-5) autora Rob Hornea za čije je korištenje autor dao pristanak (36). Nakon otpusta iz bolnice i nakon završene

antibiotske terapije koja im je propisana u bolnici ispitanici su kontaktirani telefonski te su ispitani o adherenciji.

Upitnik za prikupljanje podataka prije hospitalizacije sastojao se od tri dijela. Prvi dio koristio se za prikupljanje socio-demografskih i kliničkih podataka. Drugi dio ispitivao je stavove bolesnika o antibioticima, a treći dio koristio se za procjenu adherencije kod uzimanja kronične terapije. Pitanja su bila otvorenog i zatvorenog tipa. Za ispitivanje adherencije kod korištenja antibiotika također je korišten upitnik koji se sastojao od pitanja otvorenog i zatvorenog tipa. Primjer upitnika nalazi se u prilogu.

Savjetovanje se provodilo na način da je klinički farmaceut prvo pregledao otpusno pismo u BIS-u kako bi utvrdio koji antibiotik je ordiniran od strane liječnika, u kojoj dozi, kojem intervalu uzimanja i za koji vremenski period. Nakon toga ukoliko je ispitanik bio randomiziran u intervencijsku skupinu klinički farmaceut je tom ispitaniku objasnio važnost uzimanja propisanog antibiotika prema uputama liječnika, objasnio način uzimanja lijeka (doza, interval, vremenski period), moguće nuspojave i ostale napomene koje su bile potrebne te je odgovarao na pitanja ispitanika vezanih uz primjenu antibiotika ukoliko ih je bilo.

### **3.3. Statistička obrada**

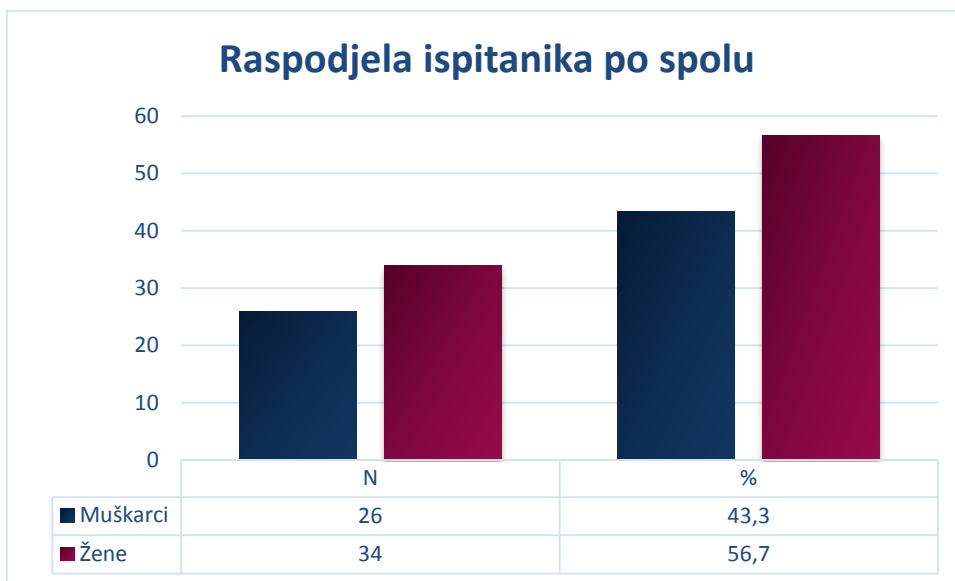
Za obradu podataka korišten je IBM SPSS software® (37). Opće karakteristike ispitanika opisane su deskriptivnom statistikom. Za određivanje razlika između skupina koristio se T-test. Povezanost parametara ocijenjena je Pearsonovim koeficijentom korelacije ( $p$ ) uz razinu značajnosti  $\alpha < 0,05$ . Hipoteza istraživanja ispitana je pomoću  $\chi^2$  (hi-kvadrat) testa. Povezanost parametara ocijenjena je Pearsonovim koeficijentom korelacije ( $p$ ) uz razinu značajnosti  $\alpha < 0,05$ .

## 4. REZULTATI

### 4.1. Sociodemografski podaci

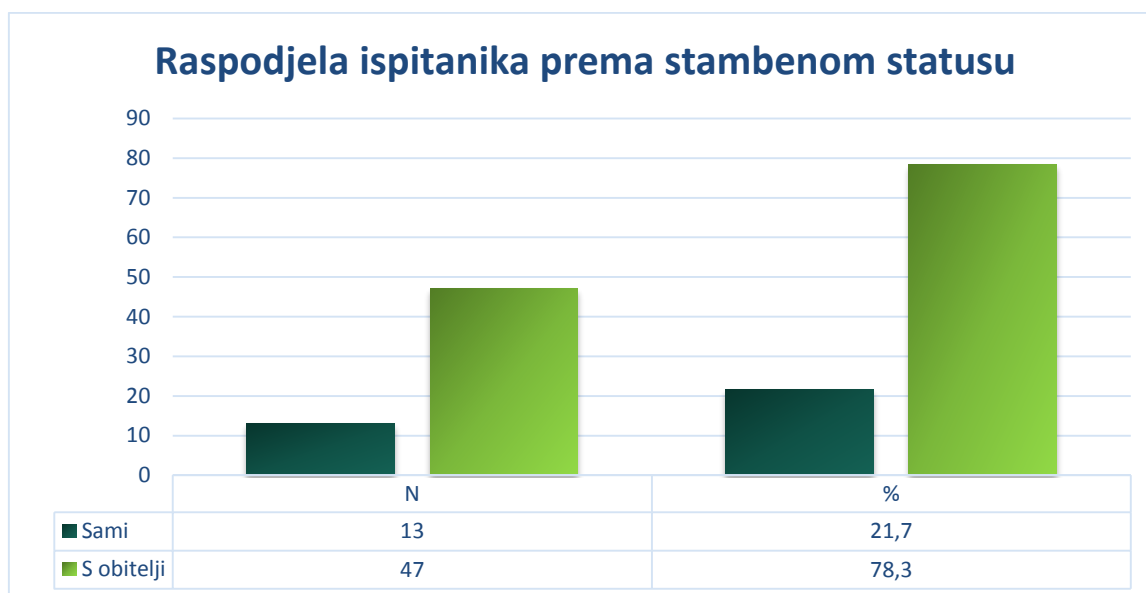
#### 4.1.1. Populacija ispitanika

U intervencijsko istraživanje na Odjelu nefrologije i endokrinologije Opće bolnice „dr. Tomislav Bardek“ Koprivnica u razdoblju od ožujka 2022. godine do siječnja 2023. godine uključeno je 60 ispitanika koji su zadovoljavali kriterije uključivanja. Od tog broja 26 ispitanika bilo je muškog spola, odnosno 43,3 %, a 34 je bilo ženskog roda, odnosno 56,7 % što je prikazano na slici 5. Medijan dobi ispitanika u istraživanju iznosio je 67 godina (IQR 61,50-75). Većina ispitanika živi s obitelji, njih 47, odnosno 78,3 %, dok 13 ispitanika živi samo, odnosno njih 21,7 %. Navedeno je prikazano na slici 6.



Slika 5. Raspodjela ispitanika uključenih u istraživanje prema spolu (N=broj ispitanika; % = postotak ispitanika)

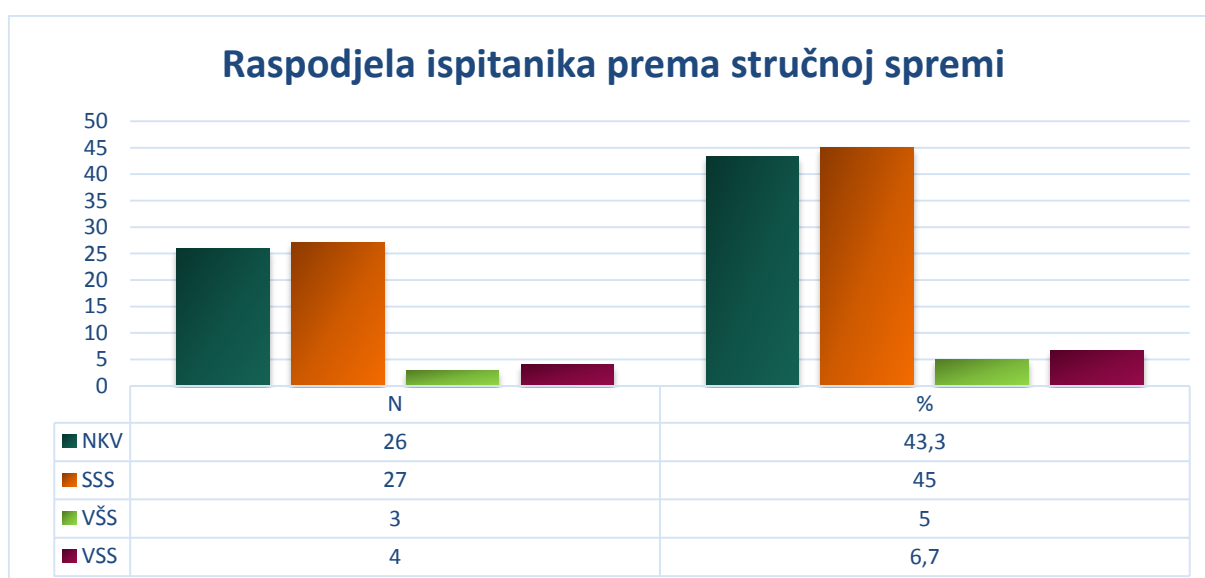




Slika 6. Raspodjela ispitanika uključenih u istraživanje prema stambenom statusu (N=broj ispitanika; % = postotak ispitanika)

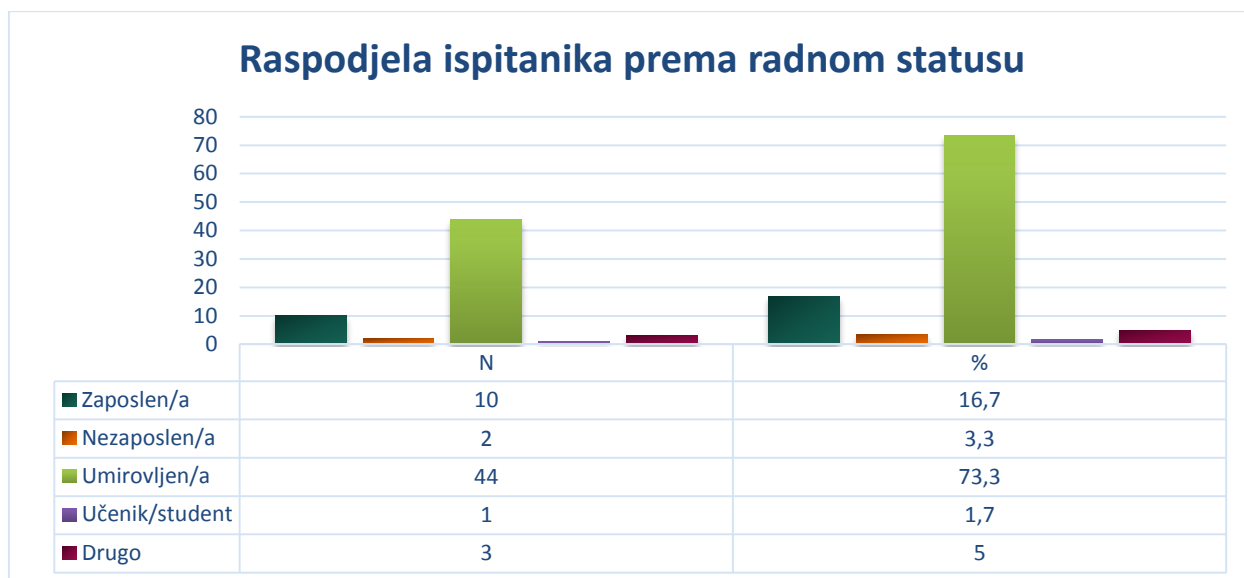
#### 4.1.2. Stručna sprema i radni status

Prema stručnoj spreml najveći broj ispitanika imao je završenu srednju školu i to njih 27, odnosno 45 %. Zatim slijede ispitanici čiji je najviši stupanj obrazovanja završena osnovna škola. Njihov udio u broju ispitanika iznosio je 43,3 %, odnosno 26 ispitanika. Najmanje ispitanika imalo je završenu višu školu (3 ispitanika, odn. 5 %) i fakultet (4 ispitanika, odn. 6,7 %). Raspodjela ispitanika prema stručnoj spreml prikazana je na slici 7.



Slika 7. Raspodjela ispitanika uključenih u istraživanje prema stručnoj spreml (N=broj ispitanika; % = postotak ispitanika)

Prema radnom statusu najviše ispitanika bilo je u mirovini, njih 44, odnosno 73,3 %. Zaposlenih ispitanika bilo je 10, odnosno 16,7 %. Nezaposlenih ispitanika bilo je dvoje, odnosno 3,3 %, a jedan ispitanik bio je student. Troje ispitanika, odnosno 5 % nije se svrstalo u jednu od ponuđenih kategorija radnog statusa. Raspodjela ispitanika prema radnom statusu prikazana je na slici 8.

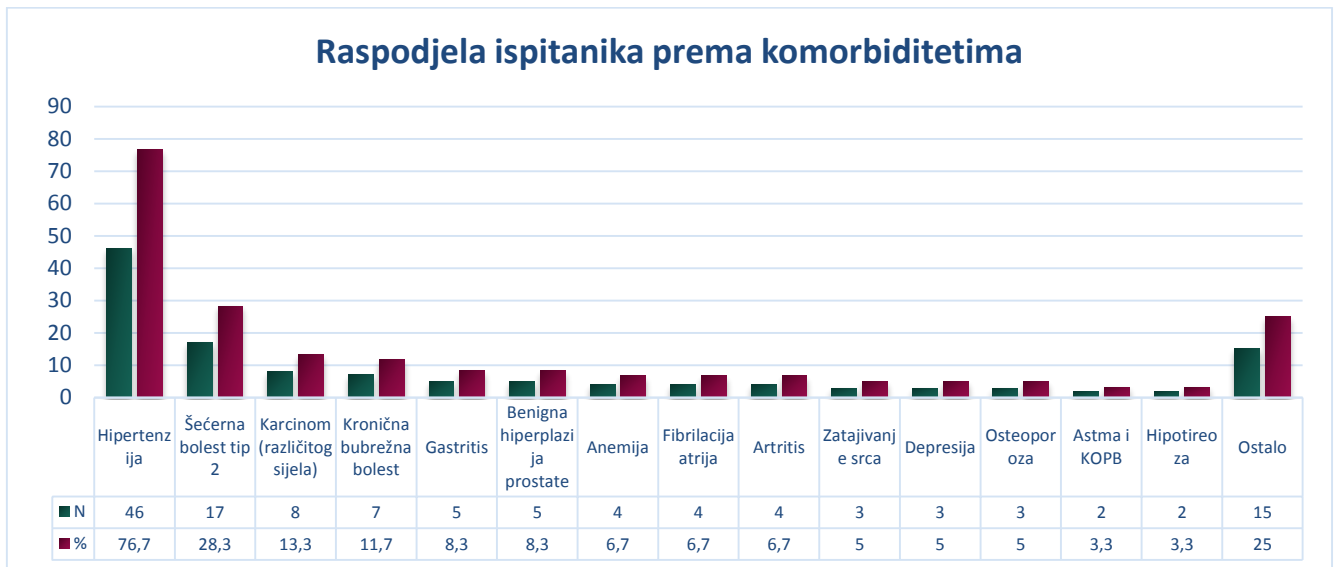


Slika 8. Raspodjela ispitanika uključenih u istraživanje prema radnom statusu (N=broj ispitanika; % = postotak ispitanika)

#### 4.1.3. Kronične bolesti i lijekovi

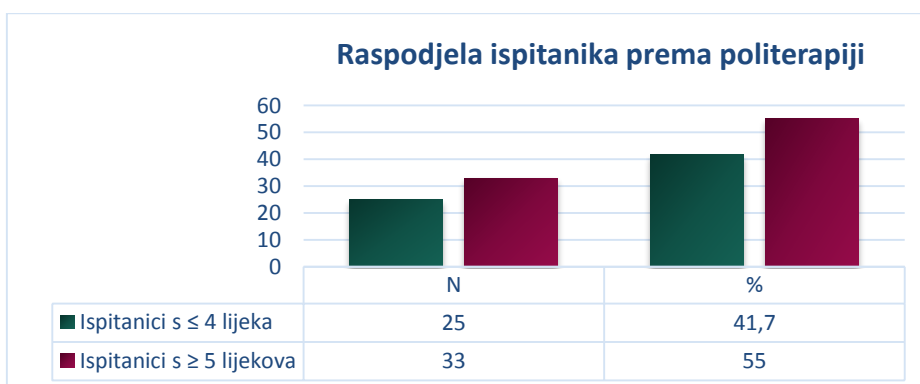
Hipertenzija je najčešća kronična bolest od koje su bolovali ispitanici uključeni u istraživanje. Ispitanika s hipertenzijom bilo je 46, odnosno 76,7 %. Druga najčešća bolest od koje su bolovali ispitanici bila je šećerna bolest tip 2 s udjelom od 28,3 %, odnosno 17 ispitanika bolovalo je od ove bolesti. Osmero ispitanika (13,3 %) bolovalo je od karcinoma, sedmero ispitanika bolovalo je od kronične bubrežne bolesti (11,7 %), po petero ispitanika (8,3 %) bolovalo je od gastritisa i benigne hiperplazije prostate, po četvero ispitanika (6,7 %) bolovalo je od anemije, fibrilacije atrijske i artritisa. Po troje ispitanika (5 %) bolovalo je od zatajivanja srca, depresije i osteoporoze. Od Astme i KOPB te hipotireoze bolovalo je po dvoje ispitanika (3,3 %). Ostale manje zastupljene bolesti od kojih su ispitanici bolovali bile su: trombocitopenija, spastična tetrapareza, hidronefroza, Parkinsonova bolest, epilepsija, migrena,

nefrolitijaza, hepatitis B, ulcerozni kolitis. Takvih ispitanika bilo je 15 (25 %). Raspodjela ispitanika prema komorbiditetima prikaza je na slici 9.

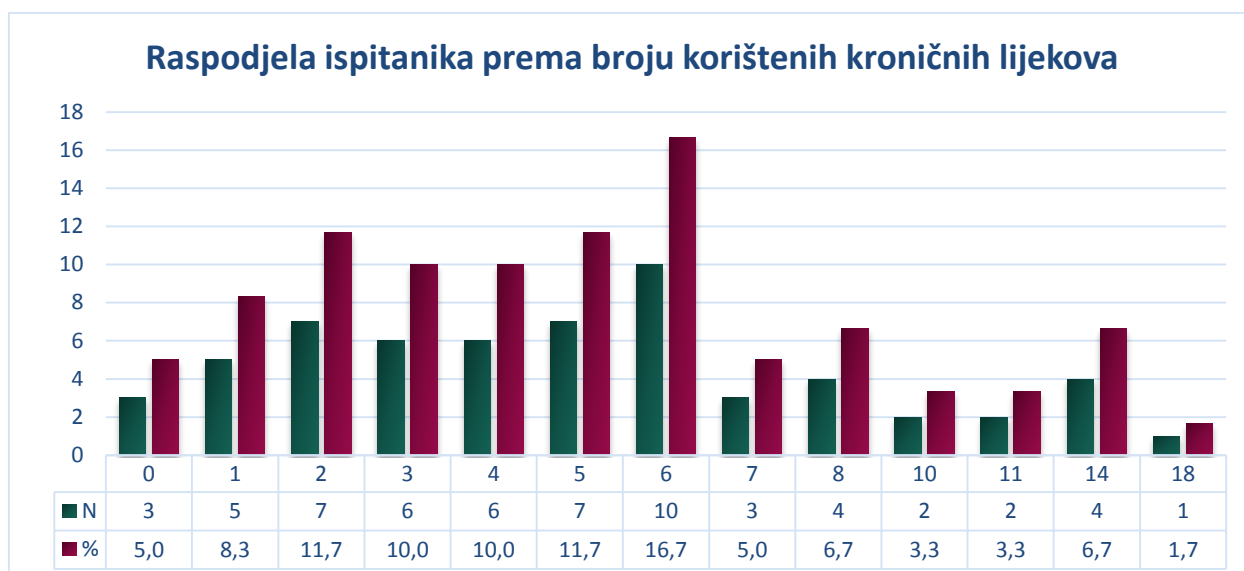


Slika 9. Raspodjela ispitanika uključenih u istraživanje prema komorbiditetima (N=broj ispitanika; % = postotak ispitanika)

Broj lijekova koji su ispitanici kronično koristili kretao se od 0 do čak 18 lijekova dnevno. Medijan korištenih lijekova iznosio je 5 (IQR 2,50-7,0). Najveći broj ispitanika koristio je šest lijekova dnevno. Takvih ispitanika bilo je 10, odnosno 16,7 %. Njih slijede ispitanici koji su koristili dva lijeka dnevno i ispitanici koji su koristili pet lijekova dnevno. Njih je bilo 7, odnosno 11,7 %. Po šestoro ispitanika (10 %) koristilo je tri, odnosno četiri lijeka dnevno. Pet i više lijekova uzima 55 % ispitanika (n=33) što je prikazano na slici 10. Prikaz ispitanika prema broju korištenih lijekova dnevno nalazi se na slici 11.



Slika 10. Raspodjela ispitanika uključenih u istraživanje prema politerapiji (N=broj ispitanika; % = postotak ispitanika)

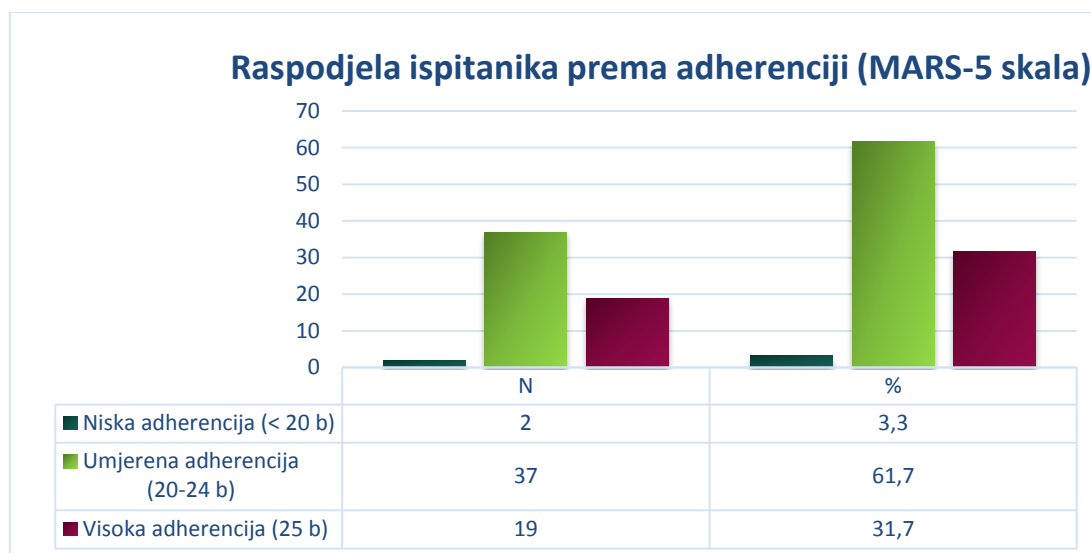


Slika 11. Raspodjela ispitanika uključenih u istraživanje prema broju korištenih lijekova (N=broj ispitanika; % = postotak ispitanika)

#### 4.2. Adherencija prema MARS-5 skali

Od 60 ispitanika najviše je bilo umjereno adherentnih ispitanika (20-24 boda prema MARS-5 skali). Takvih ispitanika bilo je 37 (61,7 %). Ispitanika koji su bili u potpunosti adherentni (maksimalnih 25 bodova prema MARS-5 skali) bilo je 19 (31,7 %). Samo dvoje ispitanika (3,3 %) imalo je nisku adherenciju (< 20 bodova prema MARS-5 skali). Raspodjela ispitanika prema MARS-5 skali prikazana je na slici 12. Za ispitivanje ima li statistički značajne razlike u adherentnosti između različitih skupina ispitanika koristio se T-test. Pokazalo se kako žene imaju malo viši broj bodova prema MARS-5 skali ( $23,47 \pm 1,57$ ) od muškaraca ( $22,85 \pm 1,93$ ), no ta razlika nije bila statistički značajna ( $p = 0,181$ ). Ispitanici koji su uzimali manje od 5 lijekova postizali su malo veći broj bodova prema MARS-5 skali ( $23,56 \pm 1,66$ ) od onih ispitanika koji su uzimali 5 i više lijekova ( $22,91 \pm 1,79$ ), no ta razlika nije bila statistički značajna ( $p = 0,163$ ). Statistički značajne razlike u postizanju većeg broja bodova na MARS-5 nije bilo ni kod ispitanika s većom razinom obrazovanja u odnosu na one s manjom razinom obrazovanja ( $p = 0,874$ ). Kod ispitanika koji su imali manje od 65 godina u odnosu na starije od 65 godina nije se pokazala statistički značajna razlika u postizanju bodova na MARS-5 skali ( $p = 0,611$ ). Statistički značajne razlike u postizanju većeg broja bodova na MARS-5 skali nije bilo ni kod ispitanika koji žive sami u odnosu na one koji žive s obitelji ( $p = 0,420$ ), kao ni kod ispitanika s hipertenzijom u odnosu na one bez ( $p = 0,619$ ). Nije bilo statistički značajne razlike ni kod ispitanika sa šećernom bolesti tip 2 u odnosu na one bez ( $p = 0,130$ ). Usporedba

ispitanika s jednim komorbiditetom i ispitanika s dva i više komorbiditeta pokazala je da nema statistički značajne razlike ( $p = 0,100$ ) u adherenciji između ove dvije skupine ispitanika. U tablici 1. prikazani su bodovi prema MARS-5 skali i p-vrijednosti za određene skupine ispitanika.



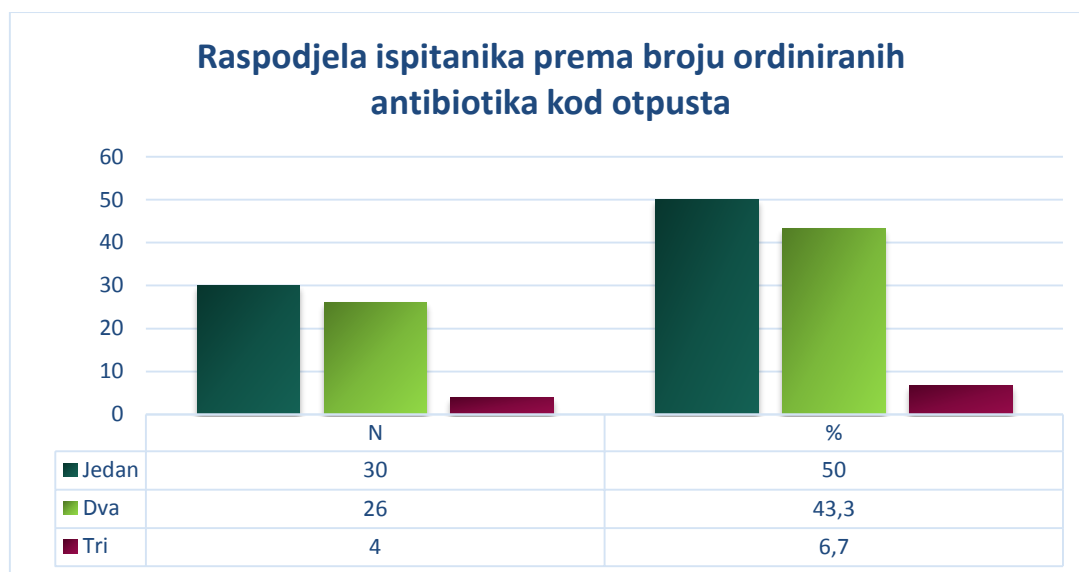
Slika 12. Raspodjela ispitanika uključenih u istraživanje prema adherenciji (N=broj ispitanika; % = postotak ispitanika)

Tablica 1. Bodovi prema MARS-5 skali i p-vrijednosti za određene skupine ispitanika

	Srednja vrijednost prema MARS-5 skali ± SD	p - vrijednost
<b>Muškarac</b>	22,84 ± 1,93	0,181
<b>Žena</b>	23,47 ± 1,57	
<b>Završena osnovna škola</b>	23,23 ± 1,90	0,874
<b>SSS i veći stupanj obrazovanja</b>	23,16 ± 1,65	
<b>≤ 4 lijeka</b>	23,56 ± 1,66	0,163
<b>≥ 5 lijekova</b>	22,91 ± 1,79	
<b>Život s obitelji</b>	23,09 ± 1,45	0,42
<b>Ispitanici koji žive sami</b>	23,54 ± 1,45	
<b>&lt; 65 godina</b>	23,04 ± 1,97	0,611
<b>≥ 65 godina</b>	23,29 ± 1,62	
<b>Ispitanici s hipertenzijom</b>	23,13 ± 1,78	0,619
<b>Ispitanici bez hipertenzije</b>	23,42 ± 1,677	
<b>Ispitanici sa šećernom bolesti tip 2</b>	22,65 ± 1,90	0,13
<b>Ispitanici bez šećerne bolesti tip 2</b>	23,41 ± 1,66	
<b>1 komorbiditet</b>	23,71 ± 1,54	0,100
<b>2 i više komorbiditeta</b>	23,02 ± 1,80	

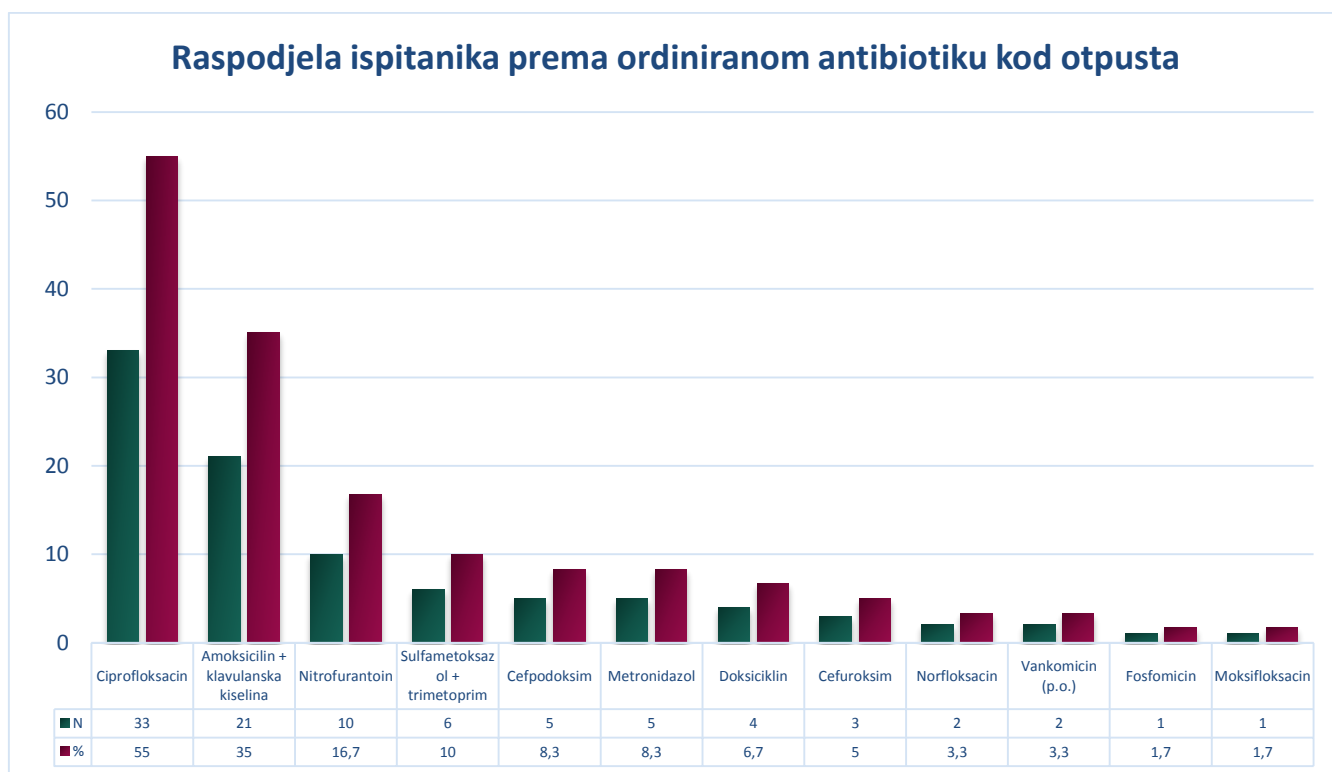
### 4.3. Antibiotici

Prema broju ordiniranih antibiotika kod otpusta iz bolnice polovici ispitanika ordiniran je jedan antibiotik (30 ispitanika), zatim slijede ispitanici s dva ordinirana antibiotika, njih 26 (43,3 %), a četvero ispitanika (6,7 %) je imalo ordinirano tri antibiotika. Na slici 13. nalaz se prikaz ispitanika prema broju ordiniranih antibiotika.



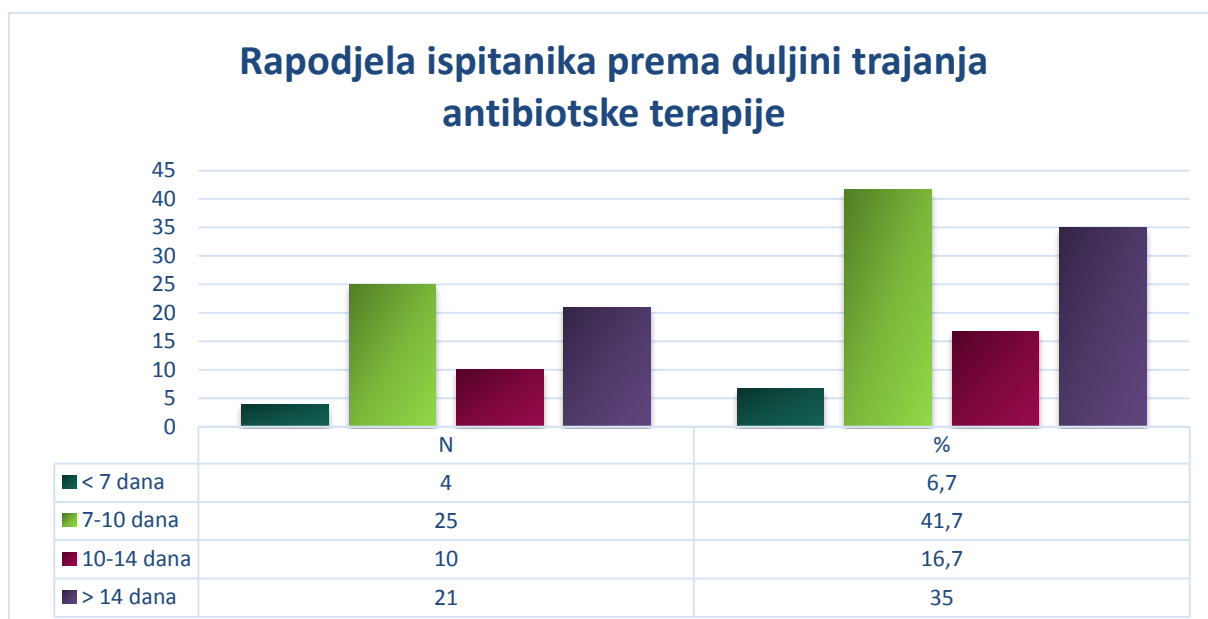
Slika 13. Raspodjela ispitanika uključenih u istraživanje prema broju ordiniranih antibiotika kod otpusta (N=broj ispitanika; % = postotak ispitanika)

Kod više od polovice ispitanika (n=33) prilikom otpusta ordiniran je ciprofloksacin. Amoksicilin s klavulanskom kiselinom ordiniran je kod 21 ispitanika (35 %) prilikom otpusta iz bolnice. Nitrofurantoin je ordiniran kod deset ispitanika (16,7 %). Sulfametoksazol s trimetoprimom ordiniran je kod šest ispitanika (10 %), cefpodoksim i metronidazol su ordinirani kod pet ispitanika (8,3 %), doksiciklin je ordiniran kod četiri ispitanika (6,7 %), cefuroksim je ordiniran kod tri ispitanika (5 %), norfloksacin i vankomicin su ordinirani kod dvoje ispitanika (3,3 %), dok je po jednom ispitaniku (1,7 %) prilikom otpusta ordiniran fosfomicin, odnosno moksifloksacin. Prikaz ordiniranih antibiotika po ispitanicima nalazi se na slici 14.

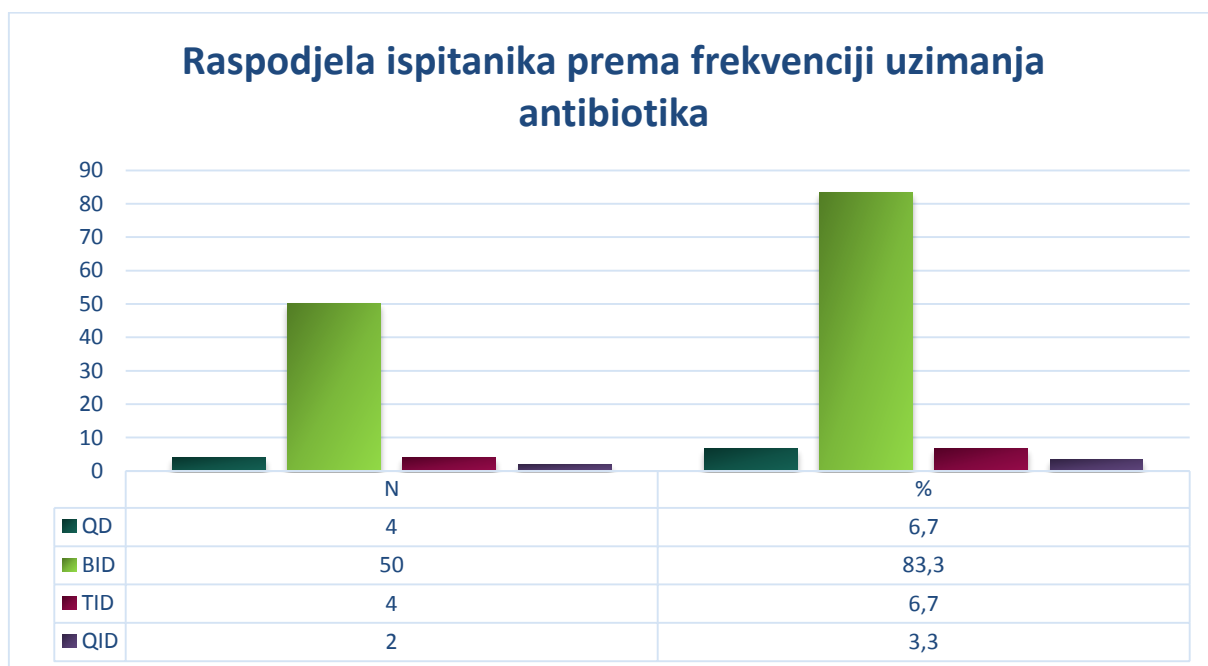


Slika 14. Raspodjela ispitanika uključenih u istraživanje prema vrsti ordiniranih antibiotika kod otpusta (N=broj ispitanika; % = postotak ispitanika)

Najvećem broju ispitanika ordinirano je uzimanje antibiotika sedam do deset dana. Takvih ispitanika bilo je 25 (41,7 %). Njih slijede ispitanici koji su morali uzimati antibiotik duže od 14 dana (n = 21, 35 %). Manje od sedam dana antibiotik je moralo uzimati četvero ispitanika (6,7 %), dok je 10-14 dana antibiotik moralo uzimati 10 ispitanika (16,7 %). Raspodjela ispitanika prema duljini trajanja antibiotske terapije prikazana je na slici 15. Najvećem broju ispitanika (n = 50, 83,3 %) ordinirano je uzimanje antibiotika dva puta na dan (BID). Po četvero ispitanika (6,7 %) moralo je uzimati antibiotik jednom dnevno (QD), odnosno tri puta dnevno (TID). Dvoje ispitanika (3,3 %) moralo je uzimati antibiotik četiri puta na dan (QID). Raspodjela ispitanika prema frekvenciji uzimanja antibiotika prikazana je na slici 16.



Slika 15. Raspodjela ispitanika uključenih u istraživanje prema duljini trajanja antibiotske terapije (N=broj ispitanika; % = postotak ispitanika)

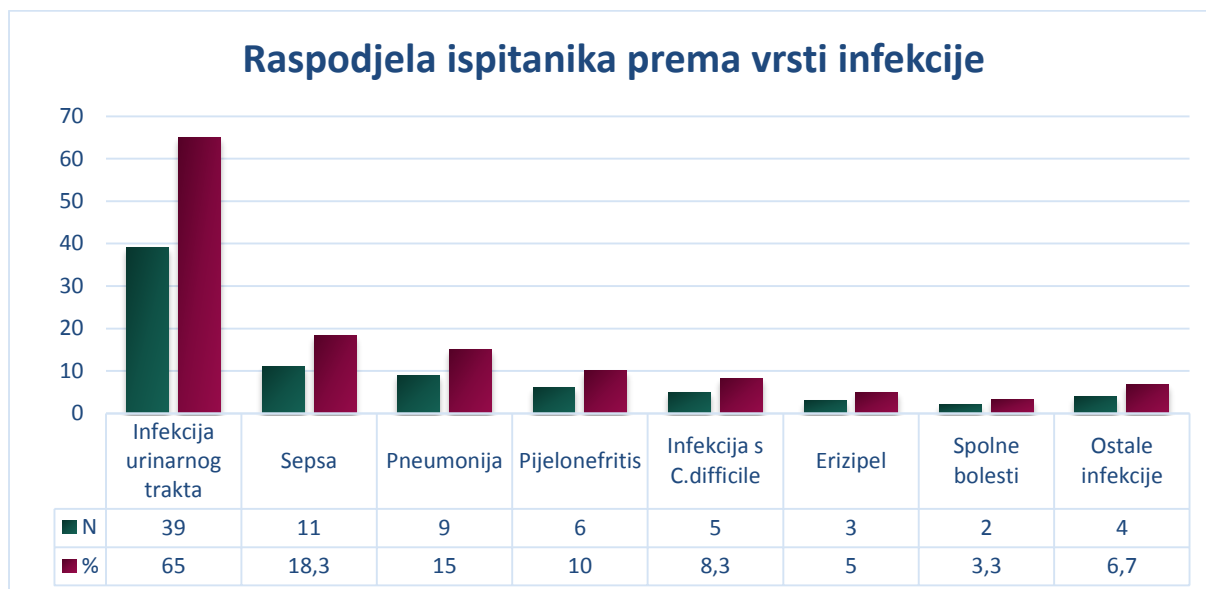


Slika 16. Raspodjela ispitanika uključenih u istraživanje prema frekvenciji uzimanja antibiotika (N=broj ispitanika; % = postotak ispitanika)

Infekcije urinarnog trakta bile su najčešći razlog liječenja antibioticima. Čak 39 ispitanika (65 %) imalo je ovu dijagnozu. Zbog sepse je liječeno 11 ispitanika (18,3 %). Pneumonija je bila razlog liječenja kod 9 ispitanika (15 %). Od pijelonefritisa bolovalo je 6 ispitanika (10 %). Zbog infekcije s *C. difficile* liječeno je 5 ispitanika (8,3 %). Troje ispitanika



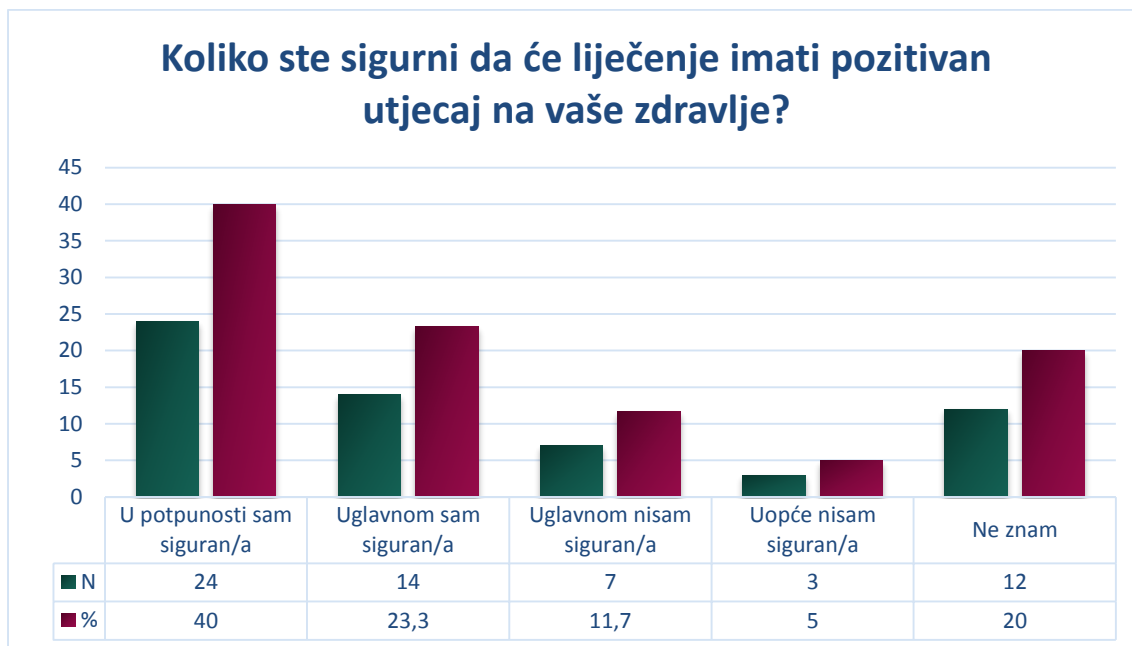
bolovalo je od erizipela (5 %), dok je dvoje ispitanika (3,3 %) bolovalo od spolnih bolesti. Ostale infekcije zbog koji je liječeno četvero ispitanika (6,7 %) bile su: leptospiroza, erlihioza, prostatitis, trichomonas. Na slici 17. prikaz je raspodjele ispitanika prema vrsti infekcije.



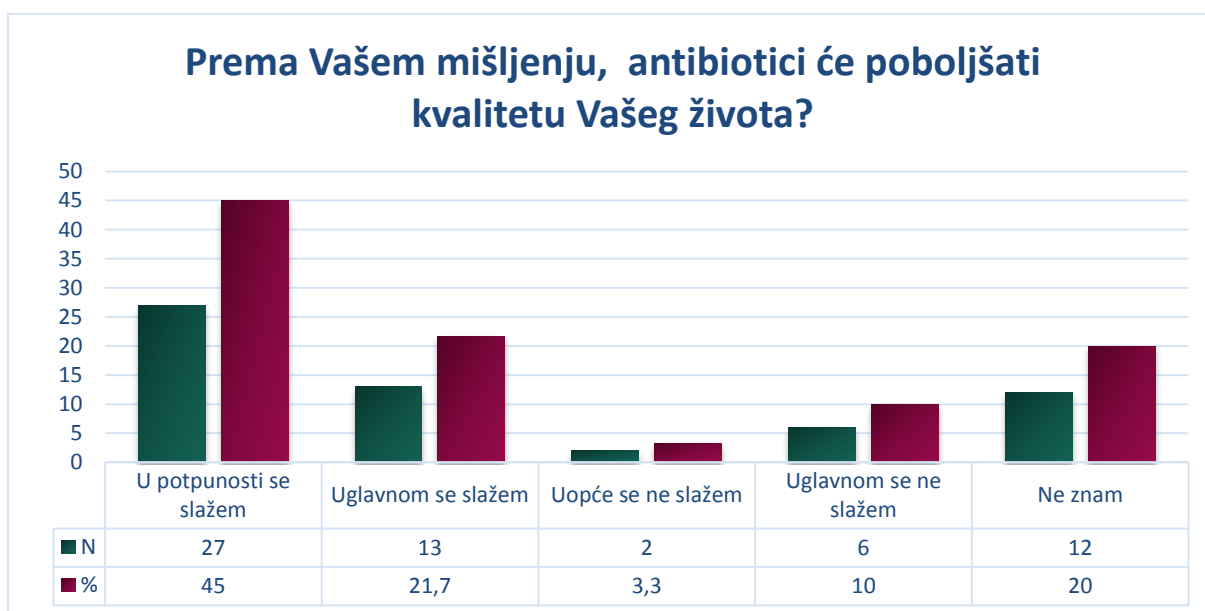
Slika 17. Raspodjela ispitanika uključenih u istraživanje prema vrsti infekcije (N=broj ispitanika; % = postotak ispitanika)

#### 4.3.1. Stavovi o liječenju antibioticima

Rezultati ispitivanja stavova ispitanika prema liječenju antibioticima pokazali su kako je više od polovice ispitanika bilo sigurno kako će liječenje antibioticima imati pozitivan utjecaj na njihovo zdravlje. U potpunosti sigurno je bilo 24 ispitanika (40 %), a uglavnom sigurno 14 ispitanika (23,3 %). Dvanaest ispitanika (20 %) nije znalo odgovoriti na tvrdnju „*Koliko ste sigurni da će liječenje imati pozitivan utjecaj na vaše zdravlje?*“. Deset ispitanika nije bilo sigurno da će liječenje antibioticima imati pozitivan utjecaj na njihovo zdravlje. Više od polovice ispitanika složilo se da će liječenje antibioticima poboljšati kvalitetu njihovog života. U potpunosti se složilo 27 ispitanika (45 %), dok se uglavnom složilo 13 ispitanika (21,7%). Dvanaest ispitanika (20 %) nije znalo odgovoriti na tvrdnju „*Prema vašem mišljenju, antibiotici će poboljšati kvalitetu vašeg života?*“. Osmero ispitanika nije se složilo kako će antibiotici poboljšati kvalitetu njihovog života. Na slikama 18. i 19. prikazani su stavovi ispitanika prema pitanjima: „*Koliko ste sigurni da će liječenje imati pozitivan utjecaj na vaše zdravlje?*“ i „*Prema vašem mišljenju, antibiotici će poboljšati kvalitetu vašeg života?*“



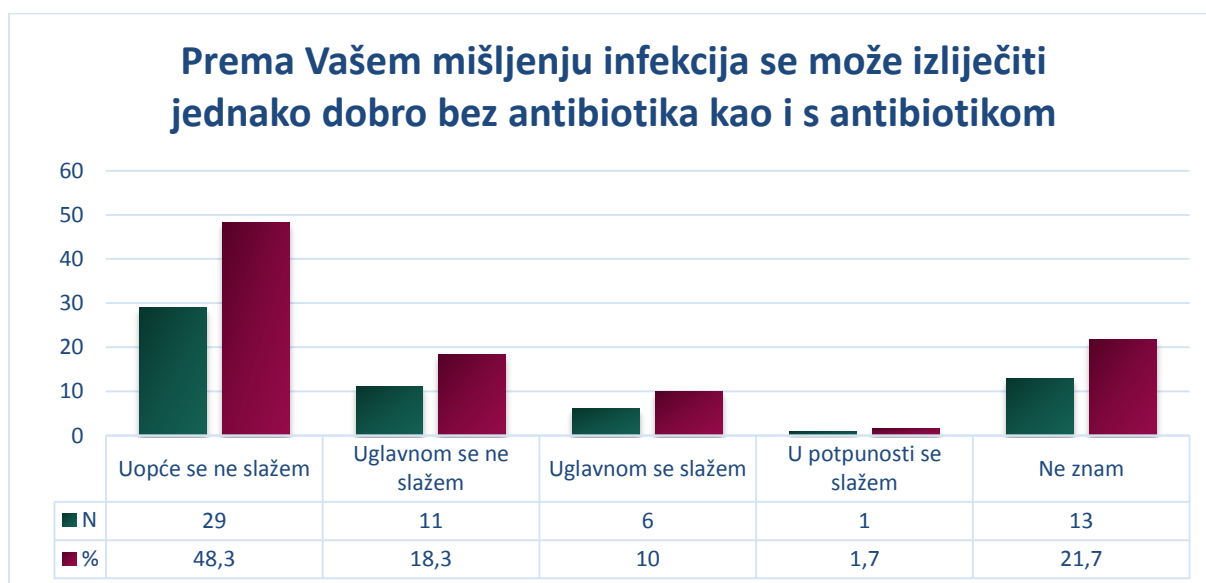
Slika 18. Raspodjela ispitanika uključenih u istraživanje prema pitanju „Koliko ste sigurni da će liječenje imati pozitivan utjecaj na vaše zdravlje?“ (N=broj ispitanika; % = postotak ispitanika)



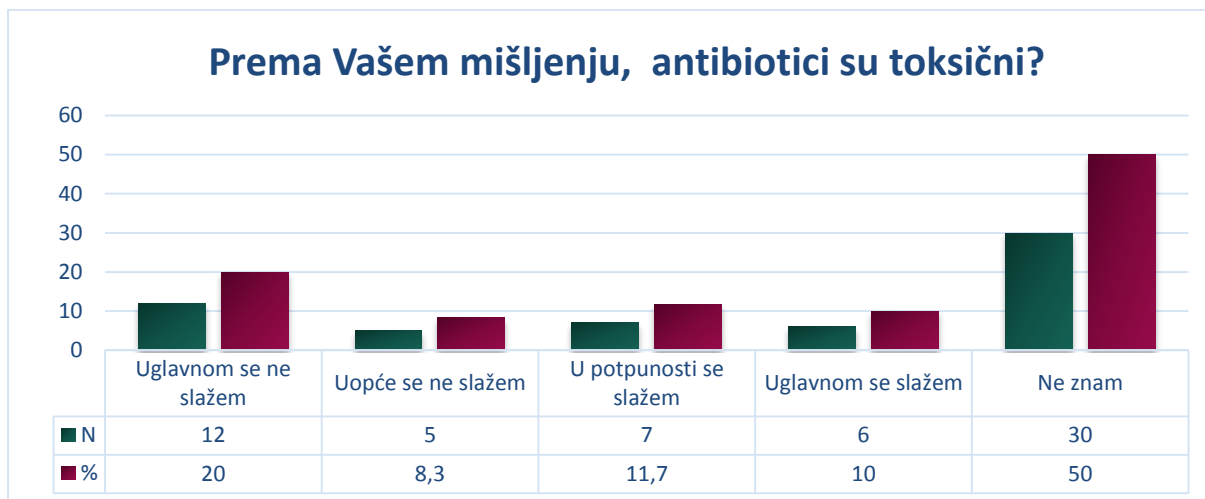
Slika 19. Raspodjela ispitanika uključenih u istraživanje prema pitanju „Prema vašem mišljenju, antibiotici će poboljšati kvalitetu vašeg života?“ (N=broj ispitanika; % = postotak ispitanika)

Da se infekcija ne može izliječiti jednako dobro bez antibiotika kao i s antibiotikom smatra više od polovice ispitanika, njih 40 (66,6 %). Trinaest ispitanika (21,7 %) nije znalo odgovoriti na ovo pitanje. Dok je sedmero ispitanika (11,7 %) smatralo da se infekcija može jednako dobro izliječiti bez antibiotika kao i s antibiotikom. Na pitanje „Prema vašem mišljenju, antibiotici su toksični?“ polovica ispitanika nije znala odgovoriti, 17 ispitanika (28,3 %) nije se složilo s tom tvrdnjom, dok se 13 ispitanika (21,7 %) složilo s tom tvrdnjom. Na slikama 20. i 21. prikazani su stavovi ispitanika prema pitanjima: „Prema Vašem mišljenju infekcija se može izliječiti jednako dobro bez antibiotika kao i s antibiotikom?“ i „Prema vašem mišljenju, antibiotici su toksični?“.

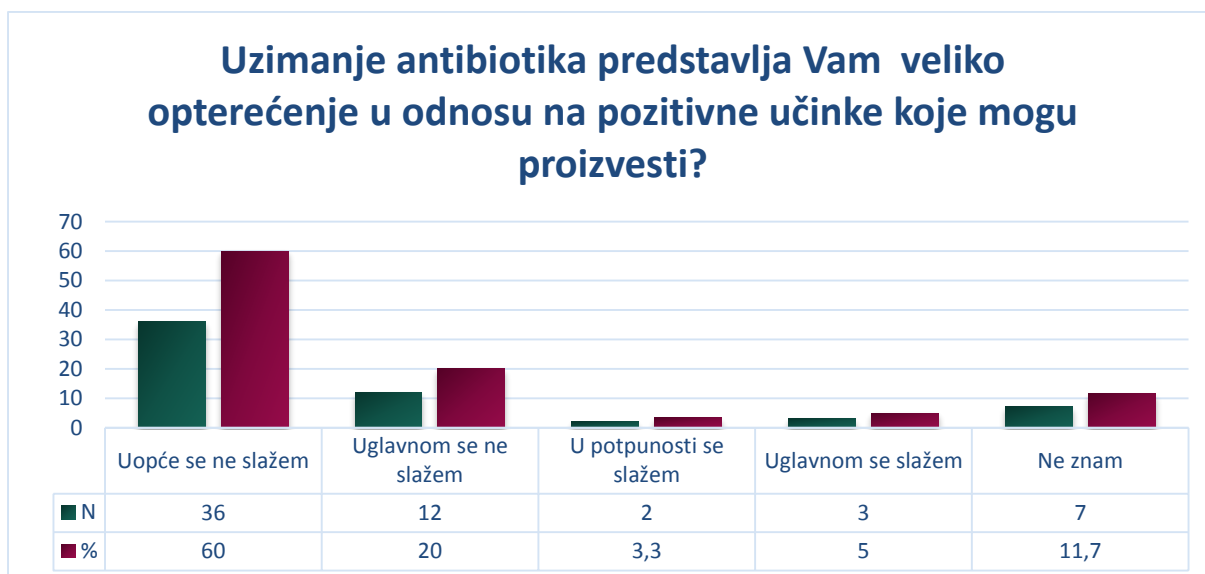
80 % ispitanika (n = 48) smatra da im propisani antibiotik koji moraju uzimati nakon izlaska iz bolnice neće predstavljati veliko opterećenje, petero ispitanika (8,3%) smatra kako će im uzimanje propisanog antibiotika predstavljati opterećenje, dok sedmero ispitanika nije znalo odgovoriti na pitanje. Na slici 21. prikaz je stavova ispitanika na pitanje „Uzimanje antibiotika predstavlja Vam veliko opterećenje u odnosu na pozitivne učinke koje mogu proizvesti?“



Slika 19. Raspodjela ispitanika uključenih u istraživanje prema pitanju „Prema Vašem mišljenju infekcija se može izliječiti jednako dobro bez antibiotika kao i s antibiotikom?“ (N=broj ispitanika; % = postotak ispitanika)



Slika 20. Raspodjela ispitanika uključenih u istraživanje prema pitanju „Prema vašem mišljenju, antibiotici su toksični?“ (N=broj ispitanika; % = postotak ispitanika)



Slika 21. Raspodjela ispitanika uključenih u istraživanje prema pitanju „Uzimanje antibiotika predstavlja Vam veliko opterećenje u odnosu na pozitivne učinke koje mogu proizvesti?“ (N=broj ispitanika; % = postotak ispitanika)

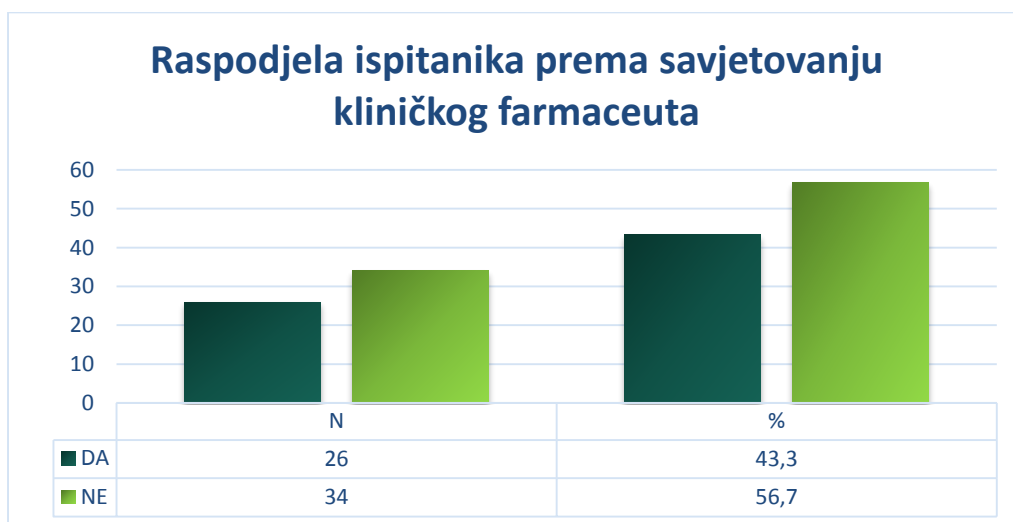
Većina ispitanika, njih 90 % nije iskusila nuspojave na lijekove tijekom svog života što je prikazano na slici 22.



Slika 22. Raspodjela ispitanika uključenih u istraživanje prema pitanju „Koliko često primijetite neku nuspojavu na lijek?“ (N=broj ispitanika; % = postotak ispitanika)

#### 4.3.2. Uzimanje antibiotika

Savjetovanje kliničkog farmaceuta prošlo je 26 ispitanika (43,3%), dok 34 ispitanika (56,7 %) nije prošlo navedeno savjetovanje što je prikazano na slici 23.

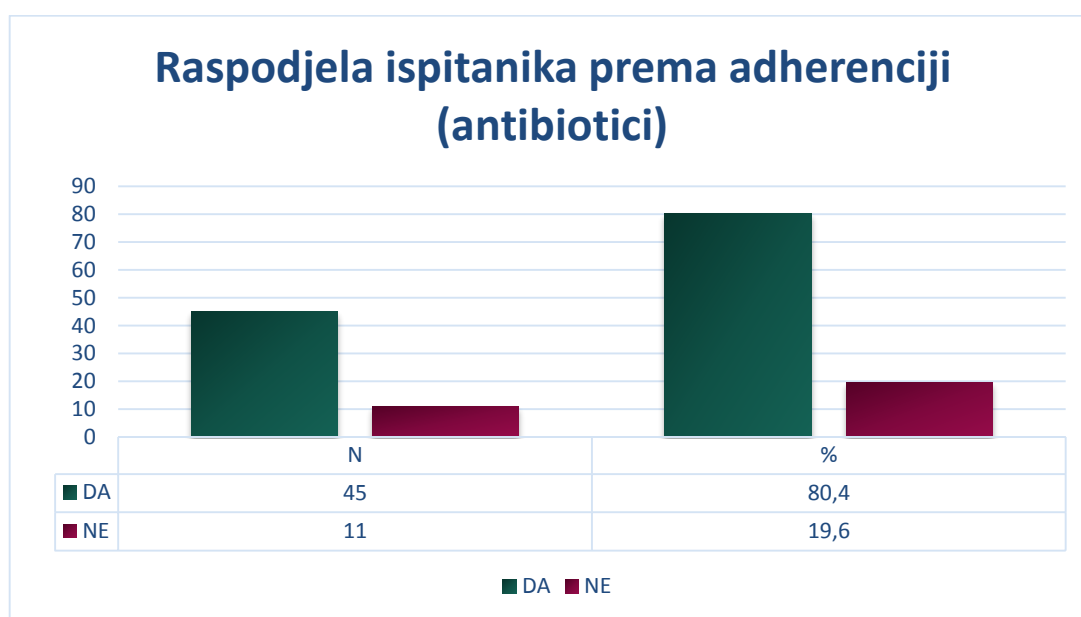


Slika 23. Raspodjela ispitanika uključenih u istraživanje prema raspodjeli u intervencijsku, odn. neintervencijsku skupinu (N=broj ispitanika; % = postotak ispitanika)

Od 56 ispitanika koji su uključeni u daljnu obradu adherencije pri uzimanju peroralnih antibiotika nakon otpusta iz bolnice, 11 ispitanika bilo je neadherentno pri uzimanju antibiotika što je 19,6 % ispitanika. Prema preporukama liječnika antibiotik je uzimalo 45 ispitanika (80,4%). Na slici 24. prikazana je raspodjela ispitanika prema adherenciji. Od 34 ispitanika koji nisu prošli savjetovanje kliničkog farmaceuta 11 ispitanika (34,4%) nije bilo adherentno, dok su svi od 24 ispitanika koji su prošli savjetovanje kliničkog farmaceuta bili adherentni kod uzimanja antibiotika. Navedeno je prikazano u Tablici 1.

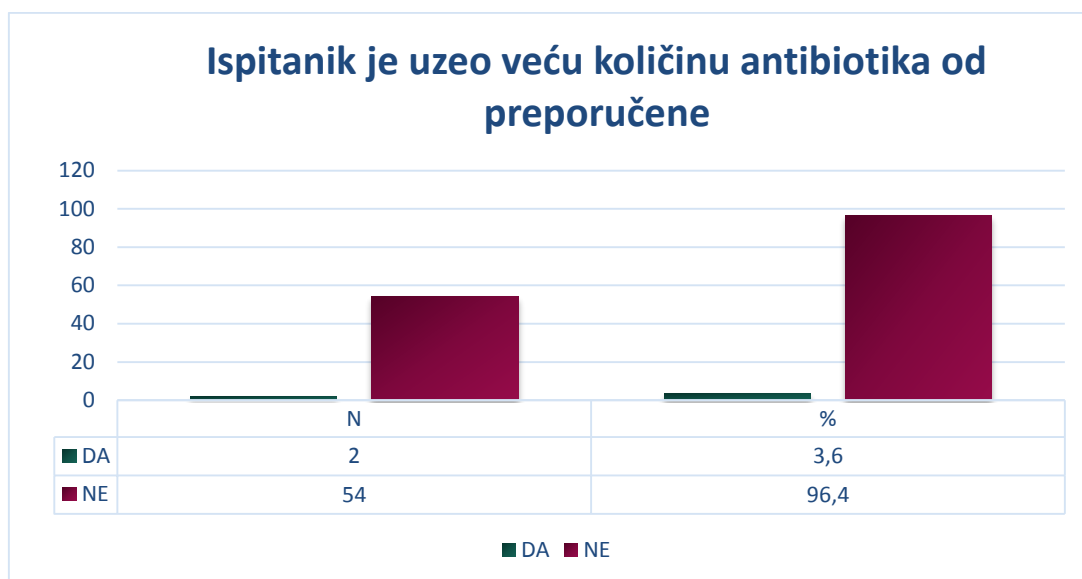
Tablica 1. Prikaz raspodjele ispitanika prema savjetovanju kliničkog farmaceuta i prema adherenciji kod uzimanja antibiotika

		Uzimanje antibiotika prema preporukama pri otpustu	
		NE	DA
Savjetovanje kliničkog farmaceuta	NE	11 (34,4%)	21 (65,6 %)
	DA	0 (0 %)	24 (100 %)



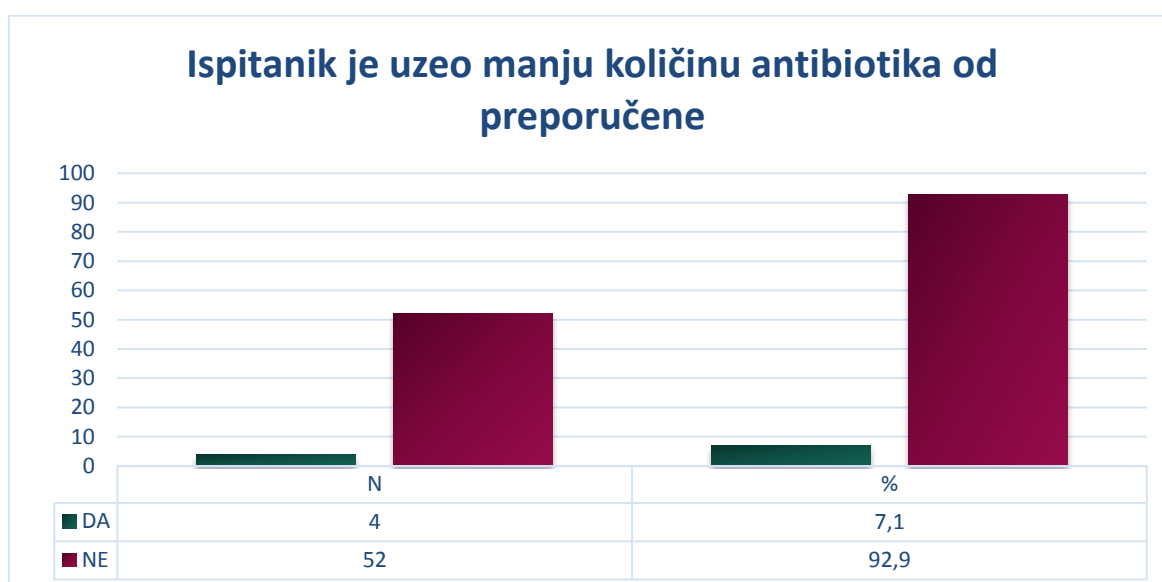
Slika 24. Raspodjela ispitanika prema adherenciji kod uzimanja peroralnih antibiotika (N=broj ispitanika; % = postotak ispitanika)

Rezultati ovog istraživanja pokazali su da nije bilo ispitanika koji su propustili uzeti dozu antibiotika. Dvoje ispitanika (3,6 %) uzimalo je veću količinu antibiotika od preporučene. Navedeno je prikazano na slici 25.

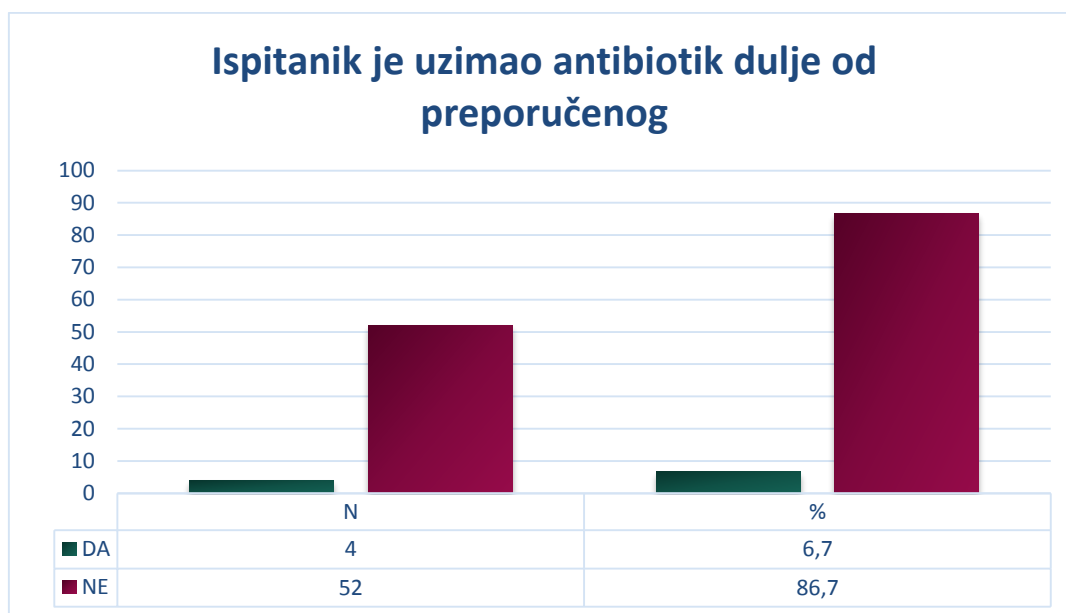


Slika 25. Raspodjela ispitanika koji su uzimali veću količinu antibiotika od preporučene (N=broj ispitanika; % = postotak ispitanika)

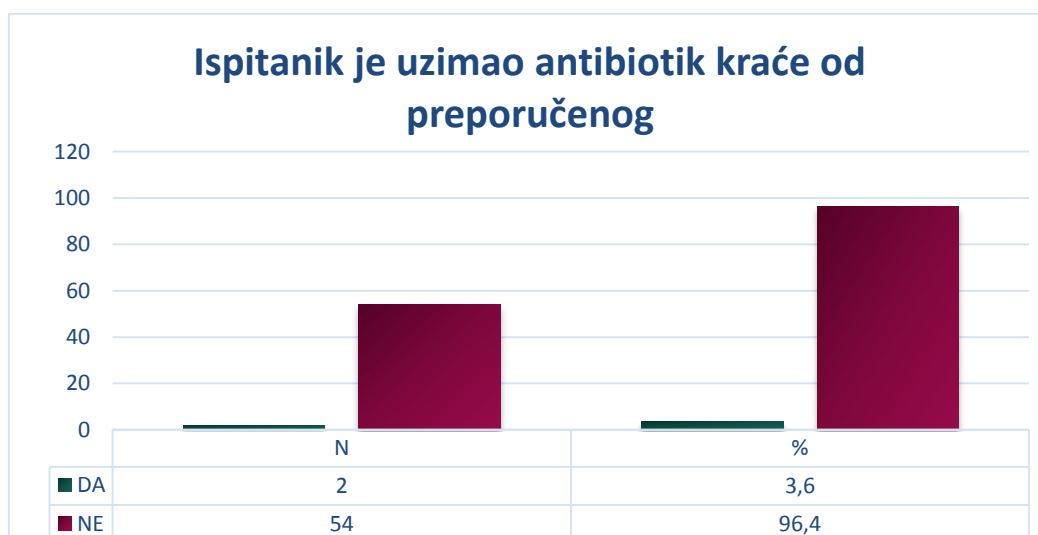
Četvero ispitanika (7,1 %) uzimalo je manju količinu antibiotika od preporučene što je prikazano na slici 26. Četvero ispitanika (6,7 %) uzimalo je antibiotik dulje od preporučenog. Na slici 27. prikazana je raspodjela ispitanika koji su uzimali antibiotik dulje od preporučenog. Dvoje ispitanika (3,6 %) uzimalo je antibiotik kraće od preporučenog. Na slici 28. prikazana je raspodjela ispitanika koji su uzimali antibiotik kraće od preporučenog.



Slika 26. Raspodjela ispitanika koji su uzimali manju količinu antibiotika od preporučene (N=broj ispitanika; % = postotak ispitanika)



Slika 27. Raspodjela ispitanika koji su uzimali antibiotik dulje od preporučenog (N=broj ispitanika; % = postotak ispitanika)

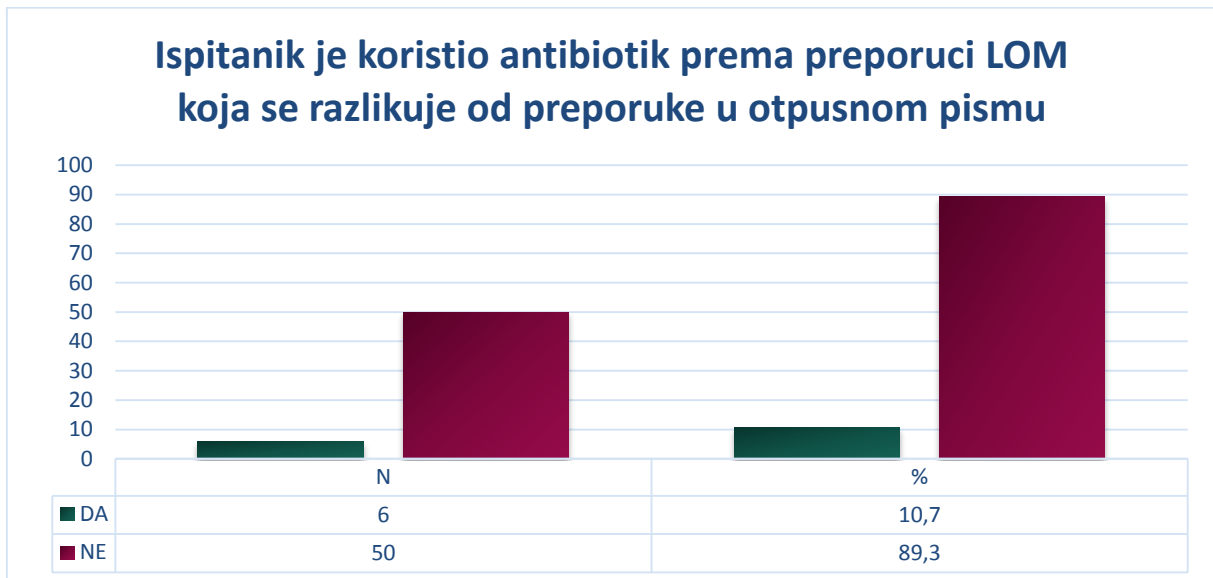


Slika 28. Raspodjela ispitanika koji su kraće uzimali antibiotik od preporučenog (N=broj ispitanika; % = postotak ispitanika)

Šestero ispitanika (10,7 %) uzimalo je antibiotik prema preporuci liječnika obiteljske medicine koja se razlikovala od preporuke liječnika u otpusnom pismu prilikom otpusta iz bolnice. Ovi ispitanici smatrali su se adherentnima s obzirom da su i dalje koristili antibiotik prema preporuci liječnika. Od tih šestero ispitanika, petero ih je antibiotik uzimalo dulje od preporuke u otpusnom pismu, a jednom ispitaniku je promijenjena terapija u odnosu na

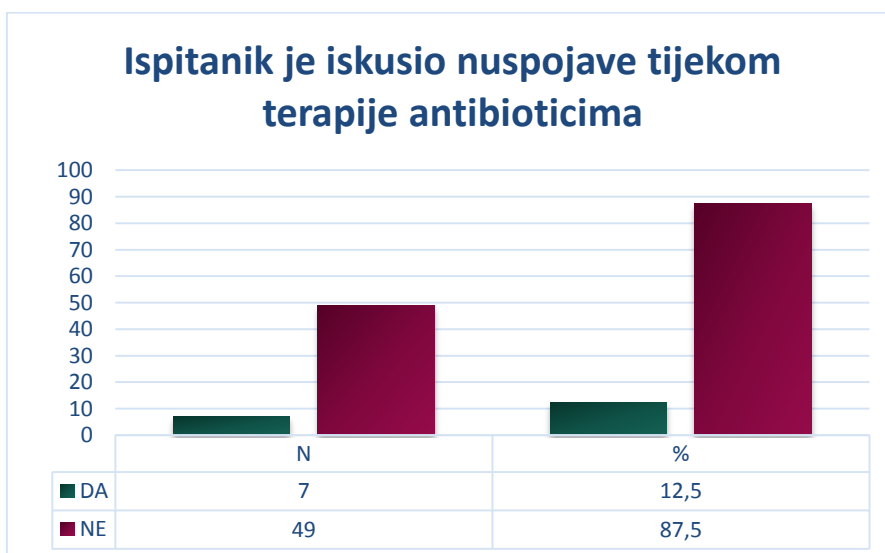


preporuku u otpusnom pismu. Ispitanici koji su uzimali antibiotik prema preporuci liječnika obiteljske medicine prikazani su na slici 29.



Slika 29. Raspodjela ispitanika koji su uzimali antibiotik prema preporuci liječnika obiteljske medicine (LOM) (N=broj ispitanika; % = postotak ispitanika)

Sedmero ispitanika (12,5 %) iskusilo je nuspojave prilikom terapije antibioticima što je prikazano na slici 30.



Slika 30. Raspodjela ispitanika koji su iskusili nuspojave prilikom terapije antibioticima (N=broj ispitanika; % = postotak ispitanika)

#### **4.4. Intervencija kliničkog farmaceuta**

Utjecaj savjetovanja kliničkog farmaceuta na adherenciju ispitanika kojima je propisana antibiotska terapija ispitan je pomoću  $\chi^2$  (hi-kvadrat) testa. Statistička obrada pokazala je kako savjetovanje kliničkog farmaceuta statistički značajno ( $p = 0,001$ ) utječe na adherenciju ispitanika pri uzimanju antibiotika nakon otpusta iz bolnice. Ispitanici koje je klinički farmaceut savjetovao o uzimanju antibiotika prije otpusta iz bolnice pokazali su veću adherenciju prilikom uzimanja antibiotika nakon otpusta iz bolnice čime je potvrđena hipoteza ovog istraživanja.

## 5. RASPRAVA

Starenjem funkcija imunološkog sustava slabi. Iako se broj imunosnih stanica starenjem ne smanjuje dolazi do promjena u njihovom funkcioniranju što posljedično dovodi do povećanog rizika od infekcije u starijoj populaciji. Malnutricija kojoj je starija populacija podložnija također pogoduje slabljenju imunološkog sustava. Jedan od faktora povećanog rizika od infekcija u starijoj populaciji su i okolišni čimbenici (manjak higijene, rezistentni sojevi bakterija, velika napučenost u gradovima, kvaliteta zraka, itd.) koji mogu dovesti do povećanog izlaganja patogenima. Komorbiditeti kod starije populacije također mogu pridonijeti povećanoj osjetljivosti organizma na patogene (38,39). U ovom istraživanju populaciju su činili ispitanici čiji je medijan dobi iznosio 67 godina (IQR 61,50-75) što se slaže s navodima kako je starija populacija podložnija infekcijama. U ovom istraživanju sudjelovalo je više žena od muškaraca što bi se moglo objasniti time da su žene podložnije nekim infekcijama od muškaraca (npr. infekcije urinarnog trakta) (40,41).

Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji adherencija bolesnika prilikom uzimanja kroničnih lijekova u razvijenim zemljama iznosi oko 50 %, što znači da polovica bolesnika ne uzima svoje lijekove prema preporuci liječnika. U ovom istraživanju samo je 31,7 % ispitanika bilo u potpunosti adherentno prilikom uzimanja kronične terapije. Umjereno adherentnih ispitanika bilo je 61,7 %. To su ispitanici koji su rijetko ili ponekad propustili uzeti dozu ili zaboravili uzeti lijek te oni koji su rijetko ili ponekad mijenjali dozu lijeka te prestali uzimati lijek. Neaderentnih ispitanika bilo je 3,3 % što s umjereno adherentnim ispitanicima daje postotak od 65 % ispitanika koji se nisu u potpunosti pridržavali propisane kronične terapije što je više od podatka Svjetske zdravstvene organizacije o adherenciji (21). Prema jednoj studiji koja je obuhvatila gotovo 30 milijuna bolesnika u SAD-u postotak neaderentnih bolesnika iznosio je 20-40 % što je manje nego u ovom istraživanju (42). Slično istraživanje iz Indije koje je također koristilo MARS-5 skalu adherencije pokazalo je kako je umjereno adherentnih bolesnika bilo 50 % što je također manje nego u ovom istraživanju, no neaderentnih bolesnika je bilo 40 % što je više od rezultata u ovom istraživanju (43).

Gledano po spolu nije bilo statistički značajne razlike ( $p = 0,181$ ) u adherenciji prema kroničnoj terapiji između muškaraca i žena iako su žene postizale malo bolji rezultat prema MARS-5 skali adherencije. Razlike u adherenciji prema spolu u literaturi nisu prikazane konzistentno. Prema nekim studijama muškarci su adherentniji od žena, dok neke studije govore u prilog boljoj adherenciji kod žena. Kao moguć razlog neslaganja rezultata navodi se da se

adherencija možda različito percipira ovisno o bolestima koje su bile uključene u studije. Prema jednoj studiji koja nije bila ograničena na određenu bolest razlika u adherenciji između muškaraca i žena nije bila statistički značajna (42,44,45). S obzirom da se ni ovo istraživanje nije baziralo na određenu bolest rezultati se podudaraju s navedenom studijom. U ovom istraživanju sudjelovalo je više žena od muškaraca te se radilo o manjem uzorku ispitanika stoga bi možda rezultati o adherenciji prema spolu bili drugačiji da je uključen veći uzorak ispitanika i podjednak broj muškaraca.

Studije koje su istraživale povezanost adherencije i dobi pokazale su kako adherencija nije linearno povezana s dobi (ne raste odnosno ne pada linearno s dobi) već da se najveći stupanj adherencije postiže u srednjoj do starijoj dobi, a da je adherencija niska kod jako mladih i jako starih osoba. S obzirom da su u ovom istraživanju većinu ispitanika činile osobe srednje do starije dobi razumljivo je da statistički značajne razlike u adherenciji između ispitanika starijih od 65 godina i onih mlađih od 65 godina ( $p = 0,611$ ) nije bilo (45).

Prema istraživanju Kim i sur. o adherenciji prema antihipertenzivnim lijekovima pokazalo se da ispitanici kod kojih je postignuta najveća adherencija uzimaju 3-4 lijeka dnevno, dok s brojem lijekova pada i adherencija. Međutim, iako se prati trend pada adherencije s porastom broja lijekova statistički značajna razlika u adherenciji između ispitanika koji uzimaju više, odnosno manje lijekova pokazala se tek kod bolesnika koji uzimaju devet i više lijekova (46). Slično je dobiveno i u ovom istraživanju gdje ispitanici koji su uzimali manje od pet lijekova su postizali nešto bolje rezultate na MARS-5 skali adherencije u odnosu na ispitanike koji su uzimali više od pet lijekova, no statistički značajne razlike između ove dvije skupine nije bilo ( $p = 0,163$ ). Isto tako samo je 15 % ispitanika uzimalo devet i više lijekova dnevno. Rezultati bi možda bili drugačiji da je bio uključen veći postotak ispitanika s devet i više lijekova dnevno.

Većina studija pokazala je da se utjecaj obrazovanja na adherenciju ne može sa sigurnošću utvrditi za većinu bolesti (45). Ovo istraživanje pokazalo je da nema statistički značajne razlike ( $p = 0,874$ ) između skupine ispitanika koja je završila samo osnovnu školu i skupine s višim stupnjem obrazovanja što je u skladu s provedenim studijama.

Populacija ispitanika u ovom istraživanju najviše je bolovala od kardiovaskularnih bolesti (hipertenzija, fibrilacija atrijske, zatajivanje srca), njih 88,4 %. S obzirom na medijan dobi ispitanika u ovom istraživanju razumljiv je visok postotak oboljelih od kardiovaskularnih bolesti jer starenjem dolazi do funkcionalnih i strukturnih promjena srca i krvnih žila što posljedično dovodi do razvoja kardiovaskularnih bolesti. Nije bilo statistički značajne razlike ( $p = 0,619$ ) u adherenciji između ispitanika koji su bolovali od hipertenzije i onih koji nisu.

Druga najčešća bolest kod ispitanika u ovom istraživanju bila je šećerna bolest tip 2 od koje je bolovalo 28,3 % ispitanika. Nije bilo statistički značajne razlike ( $p = 0,13$ ) u adherenciji između ispitanika koji su bolovali od šećerne bolesti tip 2 i onih koji nisu. Pregledom literaturnih podataka nije pronađeno istraživanje koje je uspoređivalo adherenciju između bolesnika s određenim komorbiditetom i bolesnika koji taj komorbiditet nisu imali.

Usporedba broja komorbiditeta i adherencije nije pokazala statistički značajnu razliku ( $p = 0,100$ ) između ispitanika koji su imali jedan komorbiditet i onih koji su ih imali dva i više. Prema literaturnom pregledu autora Balkrishan R. podaci o povezanosti broja komorbiditeta i adherencije nisu konzistentni stoga se ne može donijeti kvalitetan zaključak o utjecaju broja komorbiditeta na adherenciju (47).

Infekcija urinarnog trakta bila je najčešći razlog propisivanja antibiotika u ovom istraživanju. Čak 65 % ispitanika liječeno je zbog ove infekcije. To se podudara s podacima *Interdisciplinarne sekcije za kontrolu rezistencije na antibiotike (ISKRA)* koja navodi kako se na prvom mjestu u top deset dijagnoza po učestalosti za koje se propisuju antibiotici nalazi upravo upala mokraćnog mjehura (13). S obzirom da je infekcija mokraćnog sustava dominantna dijagnoza u ovom istraživanju razumljivo je da su najpropisivaniji antibiotici bili ciprofloksacin (55 % ispitanika) i amoksicilin s klavulanskom kiselinom (35 % ispitanika). Ovi antibiotici se prema smjernicama ISKRA-e koriste u liječenju urinarnih infekcija i to amoksicilin s klavulanskom kiselinom kao prvi izbor u bolničkom liječenju kod žena, dok je kod muškaraca prvi izbor u liječenju kompliciranih infekcija mokraćnog sustava ciprofloksacin. Nitrofurantoin se nalazi na trećem mjestu (16,7 %) po učestalosti propisanih antibiotika u ovom istraživanju što je i razumljivo s obzirom da se nitrofurantoin preporučuje kao profilaksa rekurentnih urinarnih infekcija (48). S obzirom da se i ciprofloksacin i amoksicilin s klavulanskom kiselinom doziraju dva puta dnevno razumljiv je postotak od 83,3 % ispitanika kojima je antibiotik prilikom otpusta propisan dva puta na dan. Najveći postotak ispitanika (41,7 %) morao je uzimati antibiotik sedam do deset dana nakon hospitalizacije. Ako se uzme u obzir da je prosječna duljina hospitalizacije prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo na odjelima interne medicine u Općoj bolnici Koprivnica oko 7 dana, a trajanje antibiotske terapije traje deset do četrnaest dana prema smjernicama razumljivo je da je najveći broj ispitanika imao upravo ovu duljinu trajanja antibiotske terapije (49). Nitrofurantoin koji je treći antibiotik po učestalosti u ovom istraživanju, u profilaksi rekurentnih infekcija mokraćnog sustava propisuje se kroz mjesec dana. Stoga je razumljivo da je 35 % ispitanika moralo uzimati antibiotik dulje od četrnaest dana.

Većina ispitanika (80,4 %) u ovom istraživanju bila je adherentna prilikom uzimanja antibiotika što se podudara sa stavovima ispitanika o liječenju antibioticima. Da će liječenje antibioticima imati pozitivan utjecaj na njihovo zdravlje te da će poboljšati njihovu kvalitetu života bila je sigurna većina ispitanika (oko 65 %) kao što je i većina ispitanika (oko 65%) smatrala kako se infekcija ne može jednako dobro izliječiti bez antibiotika kao i s antibiotikom. Isto tako većina ispitanika (80 %) nije smatrala da će im korištenje antibiotika kod kuće predstavljati dodatno opterećenje.

U neintervencijsku skupinu ispitanika randomizirano je 56,7 % ispitanika dok je u intervencijskoj skupini bilo 46,3 % ispitanika. Jedanaest ispitanika (19,6 %) u ovom istraživanju nije bilo adherentno prilikom uzimanja antibiotika. Svih jedanaest ispitanika bilo je iz neintervencijske skupine što znači da su svi ispitanici u intervencijskoj skupini bili adherentni. Neaderencija ispitanika u ovom istraživanju bila je manja od sličnih istraživanja o adherenciji prilikom uzimanja antibiotika. U sličnim neintervencijskim istraživanjima postotak neaderentnih ispitanika iznosio je oko 43 % (50-52). U intervencijskom istraživanju Suffoletto i sur. postotak neaderentnih ispitanika u neintervencijskoj skupini iznosio je 55 %, a u intervencijskoj 43 % što je slično ostalim radovima na tu temu (53). Moguć razlog zašto je neaderencija bila veća u ostalim istraživanjima nego u ovom je to što je kod ostalih istraživanja uključen veći broj ispitanika (90-150 ispitanika). Također korišteni su drugačiji alati za mjerenje adherencije nego u ovom istraživanju (Morisky skala, MEMS, kontaktiranje ljekarne u kojoj se podiže antibiotik) što isto može biti razlog različitih rezultata u ovom istraživanju u odnosu na ostale. Isto tako treba uzeti u obzir da metoda korištenja upitnika ne mora biti sasvim pouzdana u procjeni adherencije. Od ispitanika koji nisu bili adherentni četvero (36,4 %) ih je uzimalo antibiotik dulje od preporučenog, dvoje ispitanika (18,2 %) uzimalo je antibiotik kraće od preporučenog, dvoje ispitanika je uzelo veću količinu (18,2 %) antibiotika od preporučenog, a troje (27,3 %) ispitanika je uzelo manju količinu antibiotika od propisane. Jedan ispitanik (9,1 %) uzimao je manju količinu antibiotika kroz dulje vrijeme. Šestero od jedanaest ispitanika (54,5 %) nije znalo navesti razloge nepridržavanja terapije. Dvoje ispitanika (18,2 %) potrošilo je cijelu kutiju antibiotika jer je mislilo da je to ispravno. Preporuku liječnika krivo je shvatilo dvoje ispitanika (18,2 %) dok je jedan ispitanik (9 %) mislio da je prošlo razdoblje u kojem mora uzimati antibiotik te nije podigao novu kutiju lijeka u ljekarni. U sličnom istraživanju Faure i sur. polovica neaderentnih ispitanika koristila je antibiotik dulje od preporučenog, a kao razloge nepridržavanja terapije nije znalo navesti 75 % ispitanika što je više nego u ovom istraživanju (51). S obzirom da se radi o malom uzorku ispitanika u oba istraživanja nije moguće odrediti glavni razlog nepridržavanja terapije.

Statističkom obradom dokazano je kako savjetovanje kliničkog farmaceuta (intervencija) pozitivno utječe na adherenciju bolesnika pri uzimanju antibiotika nakon otpusta iz bolnice ( $p=0,001$ ), tj. da su ispitanici iz intervencijske skupine adherentniji od onih u neintervencijskoj skupini. Neintervencijska istraživanja na ovu temu zaključila su kako je potrebno implementirati preventivne mjere za postizanje bolje adherencije kao što je savjetovanje kliničkog farmaceuta (50,51). Ovim istraživanjem potvrđeno je kako savjetovanje kliničkog farmaceuta ima učinka u postizanju bolje adherencije te je potvrđena hipoteza istraživanja. Pregledom literature pronađena su tri istraživanja kod kojih je klinički farmaceut provodio savjetovanje pacijenata. U jednom istraživanju radilo se o ispitanicima hospitaliziranim u tercijarnoj zdravstvenoj ustanovi koji su bili savjetovani prije otpusta iz bolnice. Pokazalo se kako su pacijenti u intervencijskoj skupini bili adherentniji od neintervencijske skupine, no zbog malog uzorka nije postignuta statistička značajnost (54). Ostala dva randomizirana istraživanja provodila su se na razini ljekarne gdje su ispitanici savjetovani od strane farmaceuta prilikom podizanja lijeka odnosno ispitanicima je prilikom podizanja lijeka uručen edukacijski letak. Obje studije su dokazale da ispitanici koji su bili savjetovani su statistički značajno adherentniji od ispitanika koji nisu prošli savjetovanje (55,56). Jedno američko istraživanje provodilo je intervenciju u obliku slanja SMS poruka kao podsjetnika o podizanju antibiotika i uzimanja doze antibiotika kod ispitanika koji su otpušteni s hitnog prijema. U tom istraživanju nije bilo statistički značajne razlike između intervencijske i neintervencijske grupe. U navedenom istraživanju ispitanici nisu prolazili edukaciju o važnosti uzimanja antibiotika prema preporukama što može biti razlog zašto se utjecaj intervencije na adherenciju razlikuje kod američkog i ostalih istraživanja (53).

Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji poboljšanje adherencije moglo bi imati veći učinak od poboljšanja specifičnih medicinskih tretmana (21). Jedan od načina za postizanje tog cilja je i uključivanje kliničkog farmaceuta u skrb za bolesnika. Kao što je sustavni pregled autora Conn i Ruppap pokazao, najefikasnije intervencije za postizanje bolje adherencije provedene su od strane farmaceuta direktno prema pacijentu (57).

## 6. ZAKLJUČAK

Ovo istraživanje pokazalo je kako pozitivnu ulogu u postizanju adherencije ima klinički farmaceut jer kako je rekao američki kirurg C. Everett Koop „*Lijekovi ne djeluju ako ih bolesnik ne uzima*“ (58). Udio nedaherentnih ispitanika u ovom istraživanju iznosio je 19,6 %, odnosno petina ispitanika. Svi neadherentni ispitanici nisu prošli savjetovanje kliničkog farmaceuta o važnosti uzimanja antibiotika prema preporukama liječnika. Statistička obrada pokazala je kako savjetovanje kliničkog farmaceuta statistički značajno ( $p = 0,001$ ) pozitivno utječe na adherenciju ispitanika pri uzimanju antibiotika nakon otpusta iz bolnice. S obzirom na pozitivne rezultate istraživanja, bilo bi korisno nastaviti edukaciju bolesnika o važnosti pravilnog uzimanja antibiotika te edukaciju o antibiotskoj rezistenciji. Osim savjetovanja o antibioticima istraživanje bi se moglo proširiti na savjetovanje o cjelokupnoj terapiji kod otpusta iz bolnice s ciljem da se provjeri utječe li savjetovanje kliničkog farmaceuta kod otpusta iz bolnice na adherenciju svih lijekova preporučenih kod otpusta.

Potencijalni nedostaci istraživanja su mali uzorak ispitanika, provedba istraživanja na samo jednom odjelu bolnice, pretežno starija populacija ispitanika te korištenje upitnika za procjenu adherencije.

Navedeno bi se moglo ispraviti uključivanjem više odjela u istraživanje čime bi se dobio i veći uzorak ispitanika, a potencijalno i heterogenija skupina ispitanika prema dobi. Adherencija bi se također mogla ispitivati nekim drugim alatima.

Implementacija preventivnih mjera kao što je savjetovanje bolesnika mogla bi imati pozitivan utjecaj na adherenciju bolesnika čime bi se potencijalno smanjili troškovi u zdravstvenom sustavu te poboljšala kvaliteta života samih bolesnika.



## 7. LITERATURA

1. Christaki E, Marcou M, Tofarides A. Antimicrobial resistance in bacteria: Mechanisms, Evolution and Persistence. *J Mol Evol* 2020;88 (1):26-40.
2. World health organization (WHO): Antibiotic resistance 2020. *Dostupno na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance>* *Pristupljeno 5. svibanj 2022.*
3. Aslam B, Wang W, Arshad MI i sur. Antibiotic resistance: a rundown of a global crisis. *Infect Drug Resist* 2018;11:1645-1658.
4. Frieri M, Kumar K, Boutin A. Antibiotic resistance. *J Infect Public Health* 2017;10:369-378.
5. Reygart WC. An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria. *AIMS Microbiology* 2018.;4 (3): 482-501.
6. Renwick MJ, Borgan DM, Mossialos E. A systematic review and critical assessment of incentive strategies for discovery and development of novel antibiotics. *J Antibiot Res* 2016;69:73-88.
7. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC): Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2022, 2020 data. *Dostupno na: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2022-2020-data>* *Pristupljeno 4. srpanj 2022.*
8. Organisation for Economic Co-operation and Development (OCED): Stemming the Superbug Tide, Just a few dollars more 2018. *Dostupno na: [https://read.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/stemming-the-superbug-tide/health-and-economic-burden-of-antimicrobial-resistance\\_9789264307599-7-en#page1](https://read.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/stemming-the-superbug-tide/health-and-economic-burden-of-antimicrobial-resistance_9789264307599-7-en#page1)* *Pristupljeno 2. kolovoz 2022.*
9. World Bank. Drug-resistant infections: A threat to our economic future. World Bank, Washington 2017. str. 18-26.
10. Dadgostar P. Antimicrobial resistance: Implications and costs. *Infect Drug Resist* 2019;12:3903-3910.
11. World health organization (WHO): Antimicrobial resistance: global report on surveillance. World health organization 2014. str. 36.
12. Founou RC, Founou LL, Essack SY. Clinical and economic impact of antibiotic resistance in developing countries: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2017;12:1-18.

13. Interdisciplinarna sekcija za kontrolu rezistencije na antibiotike (ISKRA): Otpornost bakterija na antibiotike u Hrvatskoj. *Dostupno na: <https://iskra.bfm.hr/otpornost-bakterija-na-antibiotike-u-hrvatskoj/> Pristupljeno 14. prosinac 2022.*
14. Charani E, Holmes A. Antibiotic Stewardship – Twenty years in the making. *Antibiotics* 2019;8,7:1-9.
15. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC): Assessing the health burden of infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU/EEA, 2016-2020. *Dostupno na: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/health-burden-infections-antibiotic-resistant-bacteria-2016-2020> Pristupljeno 20. studeni 2022.*
16. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC): Antimicrobial consumption in the EU/EEA (ESAC-Net). Annual epidemiological report for 2021. *Dostupno na: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-consumption-europe-2021> Pristupljeno 23. studeni 2022.*
17. Lesprit P., Buisson-Brun C., Hospital antibiotic stewardship. *Curr Opin Infect Dis* 2008;21:344-349.
18. Hand K. Antibiotic stewardship. *Clin Med* 2013;13(5):499-503.
19. Nathwani D, Varghese D, Stephens J, Ansari W, Martin S, Charbonneau C. Value of hospital antimicrobial stewardship programs (ASPs): a systematic review. *Antimicrob Resist Infect Control* 2019;8:1-13.
20. World health organization (WHO): Adherence to long-term therapies: evidence for action. World health organisation 2003. *Dostupno na: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42682> Pristupljeno 15. prosinca 2022.*
21. Brown MT, Bussell JK. Medication adherence: WHO Cares? *Mayo Clin Proc* 2011;86(4):304-314.
22. Gould E, Mitty E. Medication adherence is a partnership, medication compliance is not. *Geriatr Nurs* 2010;31(4):290-298.
23. Gadkari AS, McHorney CA. Unintentional non-adherence to chronic prescription medications: how unintentional is it really? *BMC Health Serc Res* 2012;98:1-12.
24. Kardas P, Lewek P, Matyjaszczyk M. Determinants of patient adherence: a review of systematic reviews. *Front Pharmacol* 2013;4:1-16.
25. Neiheisel MB, Wheeler KJ, Roberts ME. Medication adherence part one: understanding and assessing the problem. *J Am Assoc Nurse Pract* 2014;26:49-55.
26. Anghel LA, Farcas AM, Oprean RN. An overview of the common methods used to measure treatment adherence. *Med Pharm Rep* 2019;92(2):117-122.

27. Lam WY, Fresco P. Medication adherence measures: an overview. *Biomed Res Int* 2015;2015:1-12.
28. Cutler RL, Llimos-Fernandez F, Frommer M, Benrimoj C, Cardenas-Gaecia V. Economic impact of medication non-adherence by disease groups: a systematic review. *BMJ Open* 2018;8:1-13.
29. DiMatteo MR, Zolnierok\_Haskard KB, Martin RL. Improving patient adherence: a three-factor model to guide practice. *Health Psychol Rev* 2012;6(1):74-91.
30. Ito H. What should we do to improve patients' adherence? *J Exp Clin Med* 2013;5(4):127-130.
31. Blache-Leguelinel G, Dubois F, Bouvet S i sur. Improving patient's primary medication adherence: the value of pharmaceutical counseling. *Medicine* 2015;94(41):1-8.
32. Kini V, Ho M. Interventions to improve medication adherence: a review. *JAMA* 2018;320(23):2461-2473.
33. Abdulsalim S, Kesavan UM, Mohan MK i sur. Structured pharmacist-led intervention programme to improve medication adherence in COPD patients: a randomized controlled study. *Res Social Adm Pharm* 2018;14(10):909-914.
34. Alshogran OY, Hajjar MH, Muflih AM, Alzoubi KH. The role of clinical pharmacist in enhancing hemodialysis patients' adherence and clinical outcomes: a randomized-controlled study. *Int J Clin Pharm* 2022;44:1169-1178.
35. Study randomizer. *Dostupno na: <https://www.studyrandomizer.com/> Pristupljeno 19. travanj 2023.*
36. Chan AHY, Horne Rob, Hankins M, Chisari C. The medication adherence report scale: A measurement tool for eliciting patients' reports of nonadherence. *Br J Clin Pharmacol* 2020;86:1281-1288.
37. SPSS Software | IBM. *Dostupno na: <https://www.ibm.com/spss> Pristupljeno 19. travanj 2023.*
38. Gardner ID. The effect of aging on susceptibility to infection. *Rev Infect Dis* 1980;2(5):801-810.
39. Gavazzi G, Krause KH. Ageing and infection. *Lancet Infect Dis* 2002;2:659-666.
40. Gerberding JL. Women and infectious diseases. *Emerg Infect Dis* 2004;10(11):1965-1967.
41. UpToDate: Acute simple cystitis in females. *Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/acute-simple-cystitis-in->*

[females?search=cystitis&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H2695791268](#) Pristupljeno 19.travnja 2023.

42. Manetuffel M, Williams S, Chen W, Verbrugge R, Pottman D, Steinkellner A. Influence of patient sex and gender on medication use, adherence and prescribing alignment with guidelines. *J Womens Health* 2014;23(2):112-119.
43. Andavar M, Natarajan M, Selva, MP. Assessment of medication adherence using medication adherence rating scale-5 in patients with major non-communicable diseases at tertiary care hospital. *Int J Basic Clin Pharmacol* 2020;9(9):1412-1416.
44. Thunander Sundbom L, Bingefors K. Women and men report different behaviours in, and reasons for medication non-adherence: a nationwide Swedish survey. *Pharm Pract* 2012;10(4):207-221.
45. Gast A, Mathes T. Medication adherence influencing factors – an (updated) overview of systematic reviews 2019;8:112-129.
46. Kim SJ, Kwon DO, Han EB i sur. Impact of number of medications and age on adherence to antihypertensive medications. *Medicine* 2019;98(49):1-9.
47. Balkrishnan R. Predictors of medication adherence in the elderly. *Clin Ther* 1998;20(4):764-771.
48. Škrek V, Tambić Andrašević A, Andrašević S i sur. ISKRA smjernice antimikrobnog liječenja i profilakse infekcija mokraćnog sustava – hrvatske nacionalne smjernice. *Liječ Vjesn* 2009;131:105-118.
49. Hrvatski zavod za javno zdravstvo: Rad bolnica u Hrvatskoj 2020. godine *Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2021/07/Rad-bolnica-u-2020.pdf>* Pristupljeno 27. travnja 2023.
50. Eells SJ, Nguyen M, Jung J, Gil-Macias R, May L, Miller LG. Relationship between adherence to oral antibiotics and postdischarge clinical outcomes among patients hospitalized with *Staphylococcus aureus* skin infections. *Antimicrob agents Chemother* 2016;60:2941-2948
51. Faure H, Blache-Leguelinel G, Salomon L, Poujol H, Kinowski JM, Sotto A. Assessment of patient adherence to anti-infective treatment after returning home. *Med Mal Infect* 2014;44:417-422.
52. Fernandes M, Leite A, Basto M. Non-adherence to antibiotic therapy in patients visiting community pharmacies. *Int J Clin Pharm* 2014;36:86-91.

53. Suffoletto B, Calabria J, Ross A, Callaway C, Yealy DM. A mobile phone text message program to measure oral antibiotic use and provide feedback on adherence to patients discharged from emergency department. *Acad Emerg Med* 2012;19(8):949-958.
54. Eyler R, Shvets K, Blakely ML. Motivational interviewing to increase postdischarge antibiotic adherence in older adults with pneumonia. *Consult Pharm* 2016;31(1):38-43.
55. Widowati GAR, Wirawan MA, Nopiyani SMN, Sari KAK. Pharmacist counseling intervention to improve patient antibiotic compliance. *PHMPA* 2018;6(2):128-134.
56. West LM, Cordina M. Educational intervention to enhance adherence to short term use of antibiotics. *Res Social Adm Pharm* 2019;15(2):193-201.
57. Conn VS, Ruppap TM. Medication adherence outcomes of 771 intervention trials: Systematic review and meta-analysis. *Prev Med* 2017;99:269-276.
58. Lindenfeld J, Jessup M. „Drugs don't work in patients who don't take them“ (C. Everett Koop, MD, US Surgeon General, 1985) 2017;19(11):1412-1413.

## 8. PRILOZI

*Upitnik za provođenje istraživanja u sklopu poslijediplomskog specijalističkog studija Klinička farmacija na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu (Informirani pristanak bolesnika u prilogu)*

### **„Utjecaj savjetovanja kliničkog farmaceuta kod otpusta iz bolnice na adherenciju bolesnika pri uzimanju peroralnih antibiotika“**

1. Datum \_\_\_\_\_

2. Ime i prezime/ broj telefona \_\_\_\_\_

3. Spol            M                    Ž

4. Dob \_\_\_\_\_

5. Radni status:

a) Zaposlen/a    b) Nezaposlen/a    c) Umirovljenik/ica    d) Učenik/student    e) Drugo \_\_\_\_\_

6. Stručna sprema:

a) VSS    b) VŠS    c) SSS    d) NKV

7. Živite li: a) sami    b) s obitelji

8. Konzumirate li:

- |                                 |    |    |
|---------------------------------|----|----|
| <input type="radio"/> Alkohol?  | DA | NE |
| <input type="radio"/> Cigarete? | DA | NE |
| <input type="radio"/> Droge?    | DA | NE |

9. Od kojih bolesti bolujete? \_\_\_\_\_

10. Koliko lijekova uzimate dnevno? \_\_\_\_\_

11. Ordinirani peroralni antibiotik            DA            NE

12. Generičko ime antibiotika \_\_\_\_\_

13. Dijagnoza zbog koje je propisan antibiotik \_\_\_\_\_

14. Shema doziranja:

a) < 7 dana    b) 7-10 dana    c) 10-14 dana    d) > 14 dana    e) drugo \_\_\_\_\_

a) QD    b) BID    c) TID    d) QID    e) drugo \_\_\_\_\_

15. Predviđeni datum početka i završetka uzimanja antibiotika

---

16. Savjetovanje kliničkog farmaceuta                      DA                      NE

17. Koliko ste sigurni da će liječenje imati pozitivan utjecaj na Vaše zdravlje?

- a) uopće nisam siguran/a   b) uglavnom nisam siguran/a  
c) uglavnom sam siguran/a   d) u potpunosti sam siguran/a   e) ne znam

18. Koliko često primijetite neku nuspojavu na lijek?

- a) jednom tjedno   b) par puta mjesečno   c) jednom mjesečno   d) jednom u pola godine  
e) jednom godišnje   f) nije bilo nuspojava na lijekove

19. Prema Vašem mišljenju infekcija se može izliječiti jednako dobro bez antibiotika kao i s antibiotikom?

- a) uopće se ne slažem   b) uglavnom se ne slažem   c) uglavnom se slažem  
d) u potpunosti se slažem   e) ne znam

20. Prema Vašem mišljenju, antibiotici su toksični?

- a) uopće se ne slažem   b) uglavnom se ne slažem   c) uglavnom se slažem  
d) u potpunosti se slažem   e) ne znam

21. Prema Vašem mišljenju, antibiotici će poboljšati kvalitetu Vašeg života?

- a) uopće se ne slažem   b) uglavnom se ne slažem   c) uglavnom se slažem  
d) u potpunosti se slažem   e) ne znam

22. Uzimanje antibiotika predstavlja Vam veliko opterećenje u odnosu na pozitivne učinke koje mogu proizvesti?

- a) uopće se ne slažem   b) uglavnom se ne slažem   c) uglavnom se slažem  
d) u potpunosti se slažem   e) ne znam

23. SKALA ADHERENCIJE (*Medication Adherence Report Scale, MARS-5*)

© Professor Rob Horne

<b>Način uzimanja lijekova</b>	<b>NIKAD A = 5</b>	<b>RIJETKO = 4</b>	<b>PONEKAD = 3</b>	<b>ČEST O = 2</b>	<b>UVIJEK = 1</b>
1. Uzimam manju količinu lijeka nego što mi je propisano					
2. Prestanem uzimati lijek na neko vrijeme					
3. Propustim uzeti dozu					
4. Mijenjam si dozu lijeka					
5. Zaboravim uzeti lijek					

zbroj bodova \_\_\_\_\_

(\*veći broj bodova, veća adherencija)

NAKON HOSPITALIZACIJE (i završetka uzimanja propisane antibiotske terapije)

1. Jeste li se javili svojem obiteljskom liječniku kako bi Vam propisao antibiotik ordiniran u bolnici?                      DA                      NE
  
2. Koliko ste jedinica (tbl, caps, žlica sirupa, itd.) antibiotika popili u jednoj dozi?  
\_\_\_\_\_   
(\*npr. ukoliko se antibiotik dozira 2 x 2 tbl, u jednoj dozi moraju se uzeti 2 tablete)
  
3. Koliko ste jedinica (tbl, caps, žlica sirupa, itd.) antibiotika popili u jednom danu? \_\_\_\_\_   
(\*npr. ukoliko se antibiotik dozira 2 x 2 tbl, u jednom danu se moraju uzeti 4 tablete)
  
4. Koliko dana ste uzimali antibiotik?  
a) < 7 dana    b) 7-10 dana    c) 10-14 dana    d) > 14 dana    e) drugo \_\_\_\_\_
  
5. Kada ste završili uzimanje antibiotika? \_\_\_\_\_
  
6. Koliko jedinica (tbl, caps, žlica sirupa, itd.) antibiotika je ostalo? \_\_\_\_\_
  
7. Jeste li iskusili neke nuspojave tijekom liječenja antibiotikom? Ako da, koje?  
\_\_\_\_\_
  
8. Ukoliko je pacijent prestao uzimati antibiotik prije predviđenog završetka terapije ili nije uzimao antibiotik sukladno uputama liječnika, navesti razloge nepridržavanja terapije?  
\_\_\_\_\_

Datum \_\_\_\_\_

Potpis \_\_\_\_\_



## 9. ŽIVOTOPIS

### OPĆI PODACI:

Ime i prezime: Katarina Vilić

Datum rođenja: 20.4.1991.

Adresa: Gorička 15, 48000 Koprivnica

Telefon: 091/731-7592

E-pošta: vilic.katarina@gmail.com

### ŠKOLOVANJE:

2019. - danas

Poslijediplomski specijalistički studij kliničke farmacije  
(Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Sveučilište u Zagrebu)

2018.- 2021.

Specijalizacija iz kliničke farmacije - bolničko ljekarništvo

2010. – 2015.

Integrirani preddiplomski i diplomski studij farmacije  
(Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Sveučilište u Zagrebu)

### ZAPOSLENJE

10./2021.- danas

Specijalist kliničke farmacije - bolničko ljekarništvo  
(Opća bolnica "dr. Tomislav Bardek" Koprivnica)

12./2017.-10./2021.

Specijalizant kliničke farmacije - bolničko ljekarništvo  
(Opća bolnica "dr. Tomislav Bardek" Koprivnica)

1./2017. - 12./2017.

Magistra farmacije  
(ZU Ljekarne Koprivnica)

11./2015. - 11./2016.

Magistra farmacije - pripravnik

(ZU Ljekarne Horvat)

## ČLANSTVA

Hrvatska ljekarnička komora

Hrvatsko farmaceutsko društvo