

UDK 615 (497.11)

ISSN 0004-1963 (Štampano izd.)

ISSN 2217-8767 (Online)

ARHIV ZA FARMACIJU

Godina 65

Broj 1

Beograd, 2015.

ČASOPIS SAVEZA
FARMACEUTSKIH
UDRUŽENJA SRBIJE

TEMATSKI BROJ

SOCIJALNA FARMACIJA I
ISTRAŽIVANJA FARMACEUTSKE PRAKSE

1/2015

ARHIV ZA FARMACIJU

2015, Vol 65, N^o 1

SADRŽAJ – CONTENTS

Reč gostujućeg urednika

Pregledni radovi – Review articles

- Ljiljana Tasić, Jelena Paročić, Dušanka Krajnović 1
Promene u obrazovanju farmaceuta – društveni i profesionalni izazovi
Transforming Pharmacy Education –Societal and Professional Challenges

Originalni naučni radovi – Original scientific papers

- Marina Odalović, Ljiljana Tasić, Dušanka Krajnović,
Sandra Vezmar Kovačević 17
Intervencije farmaceuta u populaciji trudnica i preporuke za unapređenje
Pharmacists' interventions in the population of pregnant women and
recomandations for pharmacy practice impovemnet
- Marija Živković, Dragana Lakić, Ivana Tadić, Marina Odalović,
Nataša Bogavac Stanojević 33
Farmakoekonomska evaluacija primene rastvora za infuziju kaspofungina i
amfotericina B u terapiji teških sistemskih mikoza
A pharmacoeconomic evaluation of capsofungin and amphotericin B for intravenous
infusion for treatment of systemic fungal infections
- Dragana Lakić, Ivana Tadić, Marina Odalović, Svetlana Kolundžić 47
Upotreba antibakterijskih lekova u lečenju infekcija urinarnog trakta –
farmakoekonomski aspekt
Antibacterial therapy of the urinary tract infections – pharmacoeconomic aspect

Studija slučaja – Case study

- Jovana Brkić, Ljiljana Tasić, Ivana Jokić 58
Racionalna upotreba antibiotika u bolničkim uslovima: studija slučaja
Rational use of antibiotics in stationary health care institution : case study

Stručni radovi – Professional papers

- Stana Ubavić, Dušanka Krajnović, Valentina Marinković 72
Analiza instrumenata za procenu zdravstvene pismenosti koji se mogu
koristiti na primarnom nivou zdravstvene zaštite
Analysis of health literacy instruments which could be used on
a primary health care level

Poštovani čitaoci,

Pred Vama je tematski boj našeg uglednog nacionalnog časopisa *Arhiv za farmaciju* posvećen novoj naučnoj disciplini „*Socijalna farmacija i istraživanja farmaceutske prakse*“ (SFIFP) koja se snažno razvija tokom poslednje tri dekade, i doživljava veliku ekpanziju i interesovanje naučnih i stručnih radnika u svetu, u pokušaju da pruži odgovore na izazove savremenog društva koje se odlikuje suprotnostima gde visoka biomedicinska i tehnološka dostignuća ‘nedovoljno’ uspevaju da očuvaju/unaprede zdravlje stanovništva koje je u velikim demografskim, socijalno-kulturološkim i ekonomskim promenama.

Ova disciplina proučava različite aspekte lečenja i lekova uključujući kliničke, etičke, ekonomske, pravne, organizacione, političke, društvene, komunikacione i psihološke aspekte u cilju obezbeđenja racionalne, bezbedne i odgovorne upotrebe lekova i sličnih proizvoda/usluga u funkciji zdravlja (adaptirana ref 1). Istraživanja su multidisciplinarna i uključuju prirodne, humanističke i kliničke nauke koje treba da daju odgovore na mnoga naučna pitanja koja se razmatraju iz perspektive pacijenta, davaoca zdravstvenih usluga i zdravstvenih sistema. Pojam farmaceutske prakse je široko definisan i razvojno postavljen, i neodvojiv je od pomenutih fenomena i aspekata proučavanja socijalne farmacije (2). Razvoj farmaceutske prakse konvergira sa reprofesionalizacijom farmaceutske profesije koja se odvija na različite načine u različitim delovima sveta, shodno zdravstvenoj politici, politici lekova, i modelima sistema zdravstvene zaštite. Istraživanja farmaceutske prakse su veoma zahtevna, odvijaju se u realnoj praksi i značajno su specifična te se traže nove istraživačke metode koje će unaprediti nauku i praksu (3). Dosadašnja istraživanja su pokazala da kvalitetna farmaceutska praksa ima uticaj na racionalnu upotrebu lekova, zdravstvene ishode, kvalitet života, smanjenje morbiditet i mortalitet i obim neželjenih reakcija na lekove. Poznate naučne subdiscipline farmakoepidemiologija, farmakoekonomija, se danas integrišu kroz istraživanja ishoda zdravlja (*health outcomes research*), a što je direktno konvergentno sa SFIFP. Ova disciplina se izučava na svim univerzitetima sveta pod okriljem farmaceutskih, medicinskih i zdravstvenih škola/departmana pod različitim nazivima, a sa opštim odlikama - multidiplinarnost, interprofesionalnost, nova znanja.

Upravo ovakav konglomerat naučnih i stručnih radova proisteklih marljivim radom istraživača iz Srbije imamo u ovom broju *Arhiva za farmaciju*. Revijalni prikaz i refleksivno promišljanje o društvenim i profesionalnim izazovima u obrazovanju farmaceuta (*Tasic i autori*) predstavlja odličan uvod za čitaoce o događanjima u zdravstvenim sistemima i društvu, farmaceutskoj profesiji a što možemo pratiti kroz „**promene**“. Kakvi su pravci, ishodi i uticaji ovih promena evaluirani ili tek detektovani u naučnoj literaturi širom sveta, autori su nam prikazali u revijalnom maniru, uz poruke mogućih pravaca 'održivog' razvoja obrazovanja farmaceuta u Srbiji.

Istraživački napor u razvoju farmaceutske prakse u Srbiji i naučnim studijama koje daju dokaze o učincima (kliničkim, socijalnim i ekonomskim) su skromni ali evidentni od 2006.godine pa na ovamo kako u domaćoj tako i u inostranoj literaturi. Posebno su aktuelna istraživanja intervencija farmaceuta koje su usmerene na opštu ili specifične populacije, gde pripada originalna studija posvećena *Intervencijama farmaceuta u Srbiji kod izdavanja lekova trudnicama i predlogu mera za unapređenje* (*Odalović i autori.*). Studija je pokazala da farmaceuti u Srbiji „intervenišu” i daju značajan doprinos u sprečavanju upotrebe nebezbednih lekova za plod putem informisanja lekara o bezbednosti lekova, a što predstavlja osnovu za razvoj farmaceutske usluge posvećene trudnicama. U traženju odgovora na pitanja odnosa korisnost/rizik za primenu novih zdravstveni tehnologija (novi lekovi, novi protokoli lečenja, nove dijagnostičke i interventne procedure i sl.) danas se ulažu veliki napor i gde se istraživači intezivno bave iznalaženjem dokaza kliničko-ekonomski ishoda novih lekova i/ili protokola lečenja, najčešće kroz farmakoekonomske analize i modelovanja, što je tema dva originalna rada (*Živković i autori* i *Lakić i autori*).

Specifičnim pitanjem problema dostupnosti lekova u Srbiji a iz perspektive platioca, na primeru *evaluacija primene rastvora za infuziju kaspofungina i amfotericina B* lipidni kompleks u terapiji teških sistemskih mikoza bavili su se *Živković i autori*. Poređenjem isplativosti (*cost-effectivnost analyse*) ova dva leka u empirijskoj antiglivičnoj terapiji kod pacijenata sa febrilnom neutropenijom kroz probabilističku studiju adaptiranog modela-drvo odlučivanja dati su jasni naučni dokazi o prednosti kaspofungina, što je od značaja za donosioce odluka u zdravstvu Srbije.

Posebno je zanimljiva studija pod nazivom „*Upotreba antibakterijskih lekova u lečenju infekcija urinarnog trakta – farmakoekonomski aspekt*“ koja iz persektive platioca i projektovanog modela za praksu Srbije, daje prednost empirijskoj primeni antibiotika kao troškovno isplativoj, ali jasno ukazuje na antibiotsku rezistencija kao rastući zdravstveni problem, te autori zaključuju da strategija primene *dipstik* testa može biti superiornija opcija (*Lakić i autori*).

Problemom racionalne upotreba antibiotika, kao trajnim fenomenom i temom farmaceutske i lekarske prakse (klinička praksa) se bavi naučna i stručna javnost od Fleminga do danas. Ono što je u savremenom dobu sve izraženije su problemi rezistencije koji se ne mogu rešiti 'pronalaškom novog antimikrobnog leka' već paralelnim aktivnostima i istraživanjima fokusiranim na kliničko-organizaciona pitanja sprovođenja zdravstvenene zaštite i povezanosti primarnog, sekundarnog i tercijarnog nivoa, te podele odgovornosti za kvalitet zdravstvene zaštite i bezbednost pacijenata. Stoga je publikacija *Racionalna upotreba antibiotika u bolničkim uslovima: studija slučaja* (*Brkić i autori*) veoma dragocena u oskudnim publikacijama iz Srbije, i može se reći da je 'tipičan' slučaj bolnice u nas. Obavljena je klasična farmakoepidemiloška (kvanititavna) analiza upotrebe antibiotika sa analizom mera za racionalizaciju upotrebe u studiranoj bolnici, gde su ustanovljeni skromni rezultati preduzetih mera i prepoznati rizici za ishode.

Savremena i aktuelna istraživanja u oblasti SFIPF su bazirana na bihevioranim teorijama, koje su osnova studija ponašanja kako pacijenata tako i zdravstvenih profesionalaca, a da bi se spoznalo o faktorima za uspešno pružanja usluga. Faktori društvene sredine u kojima se ove aktivnosti odvijaju danas su posebno aktuelni sa razvojem 'digitalnog društva' kojim je uveden termin 'digitalne pismenosti'. U Srbiji smo sa skomnim naučnim saznanjima o digitalnoj i zdravstvenoj pismenosti, te je stučni rad *Ubavić i autora* od izuzetnog značaja ne samo za identificuju instrumenata koji se koriste za merenje zdravstvene pismenosti, njihove strukture, nego i mogućnosti primene za procenu zdravstvene pismenosti kod pacijenata u javnim apotekama; ovo će izvesno omogućiti naučni razvoj farmaceutske prakse u Srbiji.

Sveukupno, ova tematska sveska našeg *Arhiva za farmaciju* pokazuju stanje nauke (*state of the art*) u novim oblastima, te napore istraživača 'iz prakse za unapređenje akademske prakse' tj. prakse visokog kvaliteta publikacija; ujedno nam pruža uvid u širine istraživačkog polja, metodologije i integracije koje su odlika savremenog društva, i tako neodoljivo nas (Vas i mene) vraćaju na početne postulate naših utemeljivača *Hipokrata i Galena*.

Gost urednik

Prof dr Ljiljana Tasić

Literatura

1. Sørensen E, Mount J, Christensen S. The concept of social pharmacy. *The Chronic Ill.* 2003;7:12–15.
2. Wiedernmyer K., Summers RS, Maickie CA, Gous AGS., Everard M, Tromp D. Developing Pharmacy Practice – A Focus on Patient Care, World Health Organization and International Pharmaceutical Federation, Netherlands, 2006.
3. Charrois TL, Durec T., Tsuyuki RT. Systematic reviews of pharmacy practice research: methodologic issues in searching, evaluating, interpreting, and disseminating results. *Ann Pharmacother.* 2009;43(1): 118-122.

Promene u obrazovanju farmaceuta – društveni i profesionalni izazovi

Ljiljana Tasić, Jelena Paročić, Dušanka Krajnović*

Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet,
Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd, Srbija

*autor za korespondenciju Dušanka Krajnović, email: dusica.krajnovic@pharmacy.bg.ac.rs

Kratak sadržaj

Farmacija kao profesija prolazi kroz period intenzivnih globalnih preispitivanja i redefinisanja profesionalnih uloga, prakse, kao i potreba znanja i sistema obrazovanja. Od farmaceuta se očekuje da, pored tradicionalnih znanja i veština, poseduju i specifične kompetencije potrebne za sprovođenje farmaceutske zdravstvene zaštite, racionalne i odgovorne primene lekova, kao i da učestvuju u upravljanju ograničenim resursima zdravstvenog sistema. U skladu sa reformama sistema obrazovanja drugih zdravstvenih profesionalaca, i promene u obrazovanju farmaceuta se odvijaju kroz nekoliko „generacija“ reformi koje su okarakterisane različitim profesionalnim i društvenim izazovima. Kao rezultat ovih razlika, promene u obrazovanju farmaceuta su u različitim delovima sveta sprovedene na različite načine i u različitom obimu. U ovom prikazu želimo da ukažemo na ključne faktore značajne za unapređenje obrazovanja farmaceuta, sa naglaskom na društvene i profesionalne izazove u Srbiji. Obrazovanje farmaceuta u razvijenim zemljama zasnovano je na četiri osnovne paradigme koje predstavljaju: (i) integrисани interdisciplinarni kurikulum zasnovan na jasno definisanim kompetencijama, (ii) primena metoda aktivnog učenja, uključujući kliničku praksu i interprofesionalne nastavne aktivnosti, (iii) posvećenost zdravstvenim potrebama stanovništva i (iv) kontinuirano unapredjenje nastavničkih kompetencija nastavnog kadra koji učestvuje u inovaciji obrazovanja. Srbija, kao i većina zemalja u razvoju, tek je u početnoj fazi promena u obrazovanju farmaceuta, a kao osnovne prepreke uočavaju se nedostatak integrisanih politika razvoja zdravstvenog i obrazovnog sistema, nedovoljni kapaciteti profesionalnih i drugih regulatornih institucija, kao i nedovoljna motivisanost i posvećenost promenama u okviru akademske zajednice.

Ključne reči: obrazovanje farmaceuta; kurikulum zasnovan na kompetencijama; interprofesionalno obrazovanje; društvena uračunljivost; razvoj nastavničkih kompetencija

Uvod

U toku poslednjih tridesetak godina farmacija kao profesija prolazi kroz period intenzivnih globalnih preispitivanja i redefinisanja profesionalnih uloga, profesionalne prakse, kao i potreba znanja i sistema obrazovanja. Pored tradicionalnih znanja koja se odnose na izradu, razvoj, proizvodnju, distribuciju i izdavanje lekova, od farmaceuta se očekuje da poseduju specifične kompetencije potrebne za sprovođenje farmaceutske zdravstvene zaštite, racionalne i odgovorne primene lekova, kako kod pojedinačnih pacijenata, tako i na nivou populacije, i da učestvuju u upravljanju/odlučivanju o ograničenim resursima zdravstvenog sistema. U skladu sa navedenim, nameću se tri značajna aspekta uloge farmaceuta u društvenom okruženju: 1) farmaceut u praksi (profesionalne kompetencije u okviru tima zdravstvenih stručnjaka, kao i u farmaceutskoj industriji), 2) farmaceut kao edukator (u akademskoj, stručnoj i široj društvenoj zajednici), 3) farmaceut kao učesnik u kreiranju, praćenju i evaluaciji zdravstvene i obrazovne politike (razvoj regulatornih propisa i standarda, razvoj i akreditacija studijskih programa). U ovom prikazu želimo da ukažemo na ključne faktore značajne za unapređenje obrazovanja farmaceuta, kao i na globalno prisutne društvene i profesionalne izazove, sa naglaskom na situaciju u Srbiji.

Društveni izazovi za obrazovanje farmaceuta

Savremene preporuke i standardi za obrazovanje zdravstvenih stručnjaka podrazumevaju da odgovarajući studijski programi moraju biti usklađeni sa specifičnim potrebama zdravstvenog sistema i procenjivani na osnovu toga u kojoj meri obezbeđuju ispunjenje ovih potreba (1). Umesto dosadašnjeg zahteva da se kroz studijske programe i planove, kao i ishode učenja jasno pokaže društvena odgovornost (engl. *social responsibility*), postavljen je zahtev da studijski programi moraju da pokažu odgovarajući stepen društvene 'uračunljivosti' (engl. *social accountability*) čime treba da se obezbedi da društvo može da računa na kompetentene zdravstvene stručnjake koji će brinuti o zdravlju te društvene zajednice. Ova promena terminologije ima za cilj da naglasi da nije dovoljno da se preduzimaju odgovarajuće aktivnosti kako bi se obrazovni i naučnoistraživački rad usmerio na rešavanje prioritetnih zdravstvenih potreba određenog društva, već je potrebno otići korak dalje i pokazati da visokoškolske institucije sarađuju sa zdravstvenim ustanovama, regulatornim telima i javnošću tako da se ostvari pozitivan uticaj na javno zdravlje i dobrobit pojedinaca (2, 3). Međunarodna farmaceutska federacija (FIP) sprovodi intenzivne aktivnosti posvećene razvoju obrazovanja farmaceuta zasnovanog na jasno definisanim kompetencijama¹ kao

¹ Kompetencija se definiše kao umešnost upotrebe znanja, tehničkih i komunikacionih veština, vrednosti, rezonovanja, emocionalnog reagovanja i promišljanja u svakodnevnoj praksi u kontekstu

ishodima učenja. U odgovarajućem akcionom planu se zagovara strategija zasnovana na potrebama, u okviru koje je „obrazovanje farmaceuta društveno 'uračunljivo', gde su nauka i praksa zasnovane na dokazima, a farmaceuti u praksi poseduju kompetencije potrebne da služe društvu u skladu sa njegovim potrebama“ (6). Da bi se ovi visoki ciljevi postigli, potrebno je sprovesti dodatna istraživanja i obezbediti smernice za sledeće prioritetne oblasti: 1) razvoj i procena kompetencija, 2) društvena 'uračunljivost', 3) obezbeđenje kvaliteta u visokom obrazovanju, 4) radna snaga i tržište rada (engl. *workforce*), 5) interprofesionalno obrazovanje, 6) razvoj nastavničkog kadra, 7) vođstvo, 8) obezbeđenje tehničkog kadra, i 9) kontinuirano profesionalno usavršavanje (6).

Koncept društvene 'uračunljivosti' u domenu obrazovanja razvijen je kao pandan konceptu korporativne društvene odgovornosti (engl. *corporative social responsibility*). U kontekstu obrazovanja, društvena 'uračunljivost' podrazumeva da su potrebe društva unapred predviđene, da su institucionalni ciljevi definisani iz aspekta društvenog okruženja, da je nastavnim programima obuhvaćen kontekst u okviru kojeg će se stečena znanja primenjivati, da su studenti po dobijanju diplome ne samo kompetentni stručnjaci, već i nosioci promena, da je vrednovanje usmereno ne samo ka procesu i ishodima, već pre svega ka uticaju (engl. *impact*) koji se postiže i da su zdravstvene institucije i drugi činioci zdravstvenog sistema oni koji procenjuju postignuti stepen društvene 'uračunljivosti' (2). Ovakva očekivanja u skladu su sa društvenim promenama koje je donela globalizacija, kao i prelaz iz industrijskog doba u doba znanja². Globalizacija je donela mnoge društvene i ekonomске promene uz izraziti porast socijalnih problema koji se prvenstveno odnose na socijalnu nejednakost u pravu na rad, zdravlje i obrazovanje. Stoga se promene u obrazovanju farmaceuta kao zdravstvenih stručnjaka moraju posmatrati kroz konceptualni okvir promena zdravstvenog sistema koji u fokusu ima pacijenta.

Reforme zdravstvenih sistema u različitim zemljama

Reforme zdravstvenih sistema koje se sprovode u toku poslednje dve decenije imaju za cilj unapređenje zdravlja stanovništva uz primenu koncepta socijalno-

zahteva posla za dobrobit pojedinaca i društva u celini (4). Kompetentnost predstavlja sposobnost da se lične vrednosti i znanja primene na način prilagođen profesionalnoj ulozi i odgovornostima tako da se ponašanje prilagodi zahtevima situacije ili posla u kontekstu profesionalne prakse (4, 5). Kompetencije podrazumevaju izražen skup znanja, veština, oblika ponašanja, stavova i vrednosti koje osoba razvija, stiče i akumulira tokom obrazovanja i kroz radno iskustvo, a koja su važna za obavljanje profesionalne prakse (4).

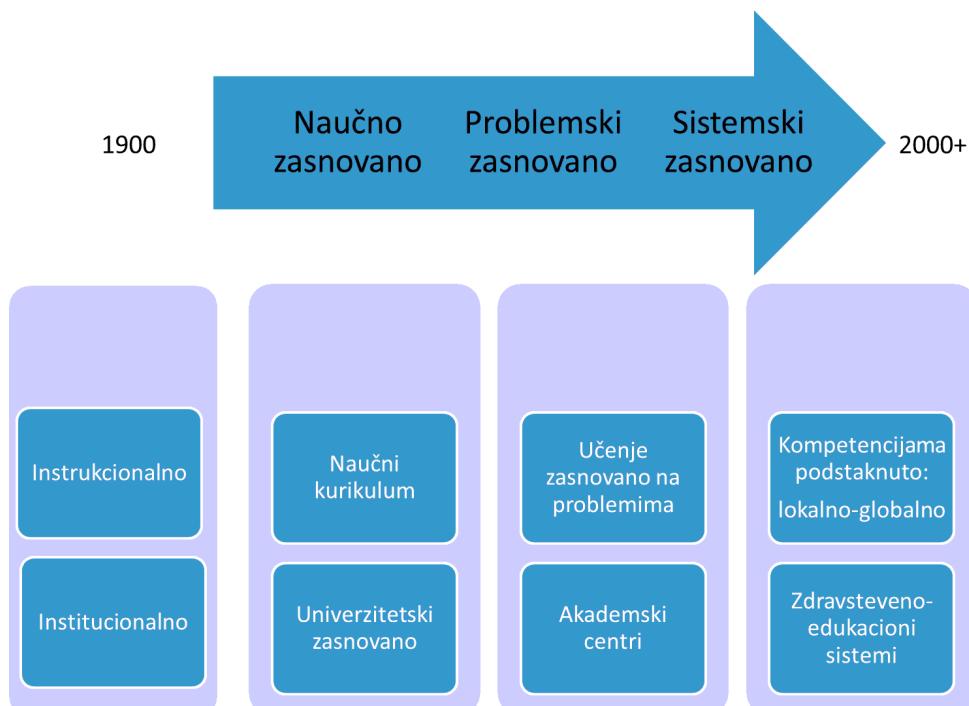
² *U doba znanja, znanja i ideje se smatraju osnovnim izvorom ekonomskog napretka – u obrazovanju se naglasak pomera sa sadržaja na sposobnost da se one primene i da se stvori novo znanje.*

ekonomiske održivosti i ‘holističkog’ pristupa pojmu vrednosti u zdravstvu, koji su ekonomisti izrazili kao odnos postignutih zdravstvenih ishoda i uloženih sredstava (7). Preporuke za reforme zdravstvenog sistema u SAD bazirane su na nekoliko osnovnih principa među kojima se ističe: donošenje odluka na osnovu raspoloživih dokaza, slobodan protok informacija i znanja i saradnja između zdravstvenih stručnjaka u pokušaju da se uravnoteži ekonomski razvoj društva u kojem je prisutna izražena socijalna nejednakost i nedovoljna dostupnost osnovne zdravstvene zaštite (8). Zdravstveni sistemi u Kanadi, Australiji i zemljama Evrope su tradicionalno uspostavljeni na principima socijalne pravde i široke dostupnosti. Aktuelne izmene podrazumevaju fokusiranost na održivost zdravstvenih sistema koji su pod pritiskom očekivanja korisnika (9). U srednje razvijenim i nisko razvijenim zemljama su promene zdravstvenih sistema u direktnoj relaciji sa reformama društava koja su pritisnuta ograničenim ekonomskim resursima, skromnim strukturnim kapacitetima i specifičnim socio-demografskim i socio-kulturološkim izazovima (dostupnost vode, hrane, obrazovanja, uticaj prirodnih katastrofa) (10).

Savremene reforme zdravstvenog sistema usmerene su i na postizanje efikasnije zdravstvene zaštite i smanjenje bezbednosnih rizika za pacijenta (11). Ovo se jasno oslikava i kroz promenu načela iskazanih novim terminom „odgovorna primena lekova”, umesto dosadašnjeg „racionalna upotreba lekova” (12). ‘Novi koncept zdravstvene zaštite’ podrazumeva da se aktivnosti, sposobnosti i postojeći resursi zdravstvenog sistema usaglase tako da obezbede da pacijent dobije pravi lek u pravo vreme, na odgovarajući način i uz maksimalnu korist (i.e. „*benefit from them*“) (13). U razvijenim društvima model zdravstvene zaštite se pomera od pristupa usmerenog na bolest (u okviru kojeg lekari donose odluke o terapiji uglavnom na osnovu kliničkog iskustva i kliničkih vodiča/smernica za specifična oboljenja), ka pristupu zdravstvene zaštite usmerene ka pacijentu (engl. *patient centered care*) gde su pacijenti u fokusu i postaju aktivni učesnici koji raspolažu relevantnim informacijama i donose odluke o toku i načinu svog lečenja. Svremeni zahtevi idu korak dalje, i traže da se primeni holistički pristup zdravstvenoj zaštiti usmerenoj na konkretnog pacijenta kroz sagledavanje specifičnosti i jedinstvenost ličnosti svakog pojedinačnog pacijenta (14-16).

Reforma obrazovanja zdravstvenih stručnjaka - kompetencije za globalno društvo

Postoji opšta saglasnost da aktuelne reforme obrazovanja zdravstvenih stručnjaka treba da budu sistemski zasnovane, tako da dovedu do poboljšanja performansi zdravstvenog sistema kroz definisanje suštinskih profesionalnih kompetencija u odgovarajućem kontekstu zasnovanih na sveobuhvatnim saznanjima (3). Ovoj, trećoj generaciji reformi obrazovanja zdravstvenih stručnjaka prethodile su dve: prva generacija reformi, koje su bile usmerene na razvoj kurikuluma zasnovanog na naučnim saznanjima („šta učiti?”) i druga generacija reformi, koja je kao cilj imala uvođenje inovativnih metoda nastave zasnovanih na rešavanju problema („kako učiti?”) (3).



Šematski prikaz pomenutih edukacionih reformi prikazan je na Slici 1, koju su kreirali Frenk i sar. (3).

Slika 1. Tri generacije reformi obrazovanja zdravstvenih stručnjaka (3)
Figure 1. Three generations of healthcare education reforms (3)

Frenk i sar. (3) navode da je u većini zemalja i visokoškolskih institucija zastupljen pristup koji podrazumeva primenu prve i druge generacije reformi, pri čemu se mnoge institucije nalaze u fazi uvođenja druge generacije reformi (metodika nastave

posebno podržana razvojem novih informaciono-komunikacionih tehnologija), dok su još uvek retke one institucije koje već sprovode treću generaciju reformi.

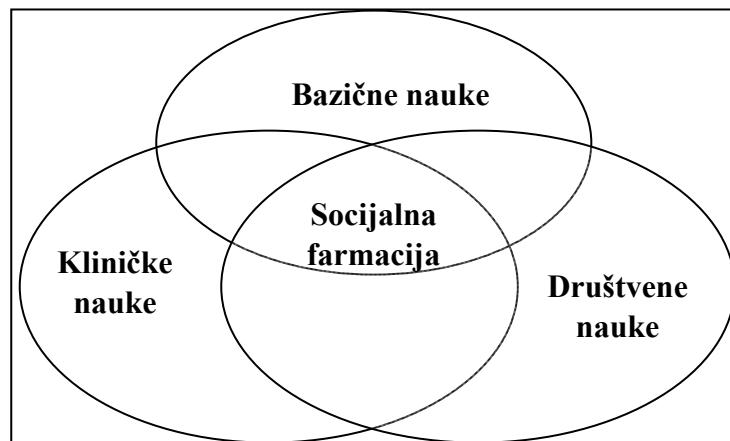
Svetska zdravstvena organizacija (SZO) je definisala i objavila preporuke za promene u obrazovanju zdravstvenih stručnjaka, koje uzimaju u obzir različite stepene razvoja zdravstvenog sistema i sistema obrazovanja (1). U ovim preporukama je jasno naznačeno da je potrebno ostvariti bolju intersektorskiju saradnju između obrazovnog i zdravstvenog sektora, kao i jačanje institucija koje regulišu ove delatnosti tj. donose standarde i kriterijume za regulaciju obrazovanja i prakse zdravstvenih stručnjaka. Takođe je jasno ukazano na to da su za dostizanje adekvatne stručnosti i društvene odgovornosti svršenih studenata neophodne promene obrazovnih institucija u pogledu kontinuiranog usavršavanja nastavnog kadra, primene inovativnih nastavnih metoda, i usklađivanja kurikuluma sa konkretnim potrebama u zdravstvenoj zaštiti i približavanja realnoj praksi u konkretnom zdravstvenom sistemu (1).

Intenzivne promene u farmaceutskoj praksi³ se reflektuju i na obrazovanje farmaceuta. Osnovna karakteristika ovih promena je pomeranje fokusa sa leka na pacijenta, što reforme studija farmacije čini zahtevnijim u odnosu na promene u obrazovanju lekara i drugih zdravstvenih stručnjaka. Istraživanje i analiza potreba i promena u obrazovanju farmaceuta je veoma intenzivno u svim delovima sveta (razvijenim, srednje i nisko razvijenim) o čemu svedoči značajan porast broja obrazovnih institucija koje realizuju studijski program Farmacija, kao i broj časopisa, naučnih publikacija i knjiga posvećenih ovoj tematiki. Tako je, pored prestižnog časopisa *American Journal of Pharmaceutical Education* koji izlazi od 1937. godine, osnovano i nekoliko novijih, kao što su *Pharmacy Education* (od 2001. godine), *International Journal of Pharmacy Education* (od 2003. godine), *Currents in Pharmacy Teaching and Learning* (od 2009. godine), dok se određeni časopisi bave temom obrazovanja farmaceuta u kontekstu drugih socijalnih i bihevioralnih aspekata (*Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research* (izlazi od 1967. godine) i *Research in Social and Administrative Pharmacy* (izlazi od 2005. godine).

Potrebna znanja u obrazovanju farmaceuta se menjaju tako da daju odgovore na rastuće zahteve vezane za brz napredak u oblasti biomedicinskih nauka, rastuće zahteve visoko regulisane profesije i rastuće potrebe zdravstvenog sistema. Ovo se odnosi kako na konkretno, nacionalno okruženje, tako i šire, regionalno i globalno, i predstavlja osnov za internacionalnu mobilnost zdravstvenih stručnjaka. Pored sticanja primenljivih stručnih i naučnih znanja, naglasak je stavljen na razvoj kritičkog načina razmišljanja, sposobnost rešavanja problema, veštine komunikacije, digitalnu pismenost, timski rad i

³ Termin farmaceutska praksa je jasno definisan u odgovarajućem dokumentu FIP-a (17) i naučnoj literaturi, a ovde referentno služi i odgovara regulatornom terminu navedenom u Zakonu o zdravstvenoj zaštiti Srbije - poglavље Farmaceutska zdravstvena delatnost (18).

pozitivan stav prema učenju tokom čitavog života. Iako se radi o sposobnostima i veštinama koje u velikoj meri zavise od karakteristika ličnosti, očekuje se da studije farmacije doprinesu njihovom unapređenju. Savremeni studijski program farmacije uključuje odgovarajuće sadržaje koji će omogućiti studentima da steknu integrirani uvid i širu perspektivu vezanu za bezbednu i odgovornu primenu lekova uključujući odgovarajuće pravne, etičke, ekonomske, političke, socijalne, psihološke i aspekte u komunikaciji (19, 20). Ovi sadržaji se zajednički označavaju kao posebna disciplina, socijalna farmacija, koja integriše elemente osnovnih, kliničkih i društvenih nauka (Slika 2) i postaje sastavni deo integrisanog kurikuluma farmacije (20).



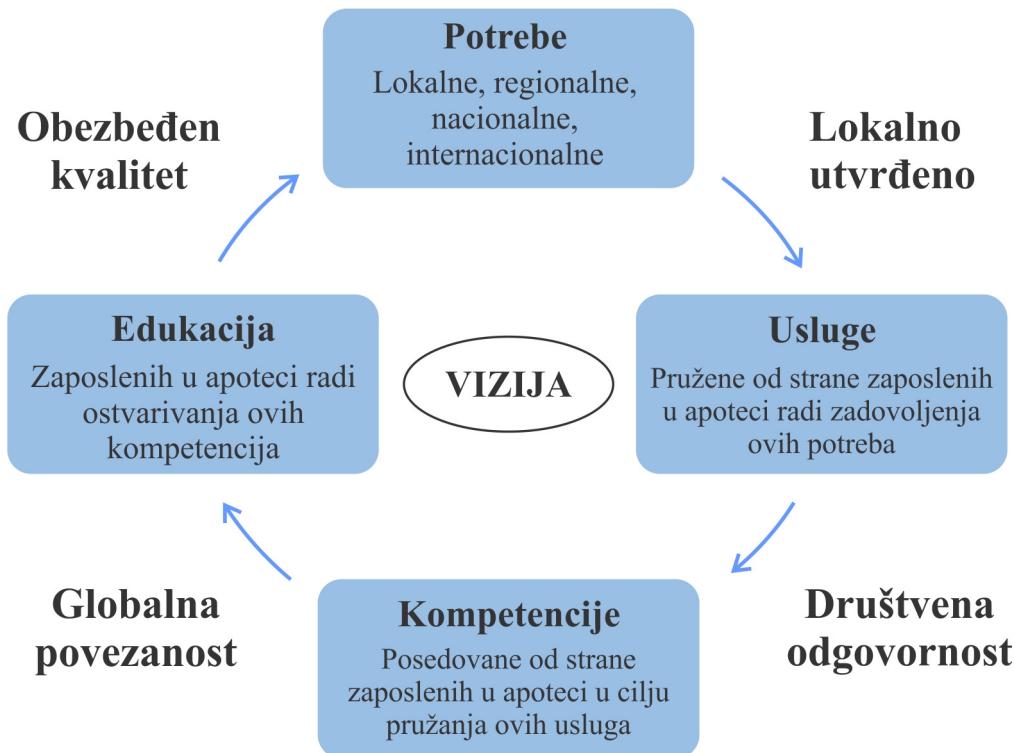
Slika 2. Nastanak socijalne farmacije unutar osnovnih, kliničkih i društvenih nauka u obrazovanju farmaceuta (20)

Figure 2. Emergence of social pharmacy within fundamental, clinical, and social sciences in pharmacy education (20)

Profesionalni izazovi - ključne paradigmе za unapređenje obrazovanja farmaceuta

Kao ključne paradigmе za promene i unapređenje obrazovanja farmaceuta prepoznate su: (i) integrirani interdisciplinarni kurikulum zasnovan na jasno definisanim kompetencijama; (ii) posvećenost zdravstvenim potrebama društva; (iii) primena metoda aktivnog učenja, uključujući kliničku praksu i interprofesionalne nastavne aktivnosti, i (iv) kontinuirano unapređenje pedagoških kompetencija nastavnog kadra koji je nosilac inovacija u obrazovanju. Međunarodna farmaceutska federacija (FIP) je u septembru 2014. godine objavila „Opšti okvir za obezbeđenje kvaliteta obrazovanja farmaceuta” (21). U okviru ovog dokumenta naglašena je veza između

potreba društva, odgovarajućih usluga, kompetencija i obrazovanja koje je potrebno za sticanje kompetencija (Slika 3). U skladu sa navedenim, potrebno je da nadležna regulatorna tela donesu propise kojima se definišu odgovarajuće lične i profesionalne kompetencije farmaceuta u zavisnosti od oblasti profesionalne prakse i stepena stručnog iskustva (od početnika do eksperta).



Slika 3. Obrazovni model zasnovan na potrebama društva (21)

Figure 3. Needs-Based Education Model (21)

Novi profesionalni izazovi farmaceuta u obezbeđenju racionalne farmakoterapije i preuzimanju odgovornosti za ishode lečenja zahtevaju kontinuiranu nadogradnju već postojećih znanja stečenih visokim obrazovanjem i kontinuirano unapređenje kako opštih, tako i specifičnih kompetencija (22). Pregled osnovnih domena kompetencija farmaceuta definisanih od strane različitih institucija dat je u Tabeli I (23).

Tabela I Pregled osnovnih domena kompetencija farmaceuta/ishoda studijskih programa definisanih od strane različitih institucija (23)

Table I Overview of the main domains of pharmacist competencies/educational outcomes defined by different institutions (23)

<i>Opšti okvir kompetencija (FIP, 2012)^a</i>	<i>Okvir osnovnih kompetencija farmaceuta (PSI, 2013)^b</i>	<i>Okvir za osnove farmacije (RPS, 2014)^c</i>	<i>Ishodi učenja (CAPE, 2013)^d</i>	<i>Ishodi zasnovani na sposobnostima (UW SOP, 2013)^e</i>
Profesionalne/lične kompetencije	Profesionalna praksa Lične veštine	Profesionalna praksa Lična praksa	Lični i profesionalni razvoj (samosvest, vođstvo, inovacije i preduzetništvo, profesionalizam) Temeljna znanja	Opšte sposobnosti
Kompetencije u okviru pružanja zdravstvene zaštite	Bezbedna i racionalna primena lekova	Zdravstvena zaštita pacijenata	Osnove prakse i pružanja zdravstvene zaštite (zdravstvena zaštita pacijenata; upravljanje sistemima primene lekova; zdravljie i dobrobit; zdravstvena zaštita različitih populacija)	Zdravstvena zaštita pacijenata
Farmaceutske kompetencije u javnom zdravlju	Javno zdravlje			Javno zdravlje
Kompetencije u organizaciji i upravljanju	Veštine organizacije i upravljanja	Organizacija i upravljanje	Pristup praksi i pružanje zdravstvene zaštite (rešavanje problema, edukacija, zastupanje pacijenata, saradnja sa drugim zdravstvenim radnicima)	Upravljanje

^a FIP General Competency Framework for Services Provided by Pharmacy Workforce, 2012

^b PSI Core Competency Framework for Pharmacists, Pharmaceutical Society of Ireland, 2013

^c RPS Foundation Pharmacy Framework, Royal Pharmaceutical Society, 2014

^d CAPE Educational Outcomes 2013; Center for the Advancement of Pharmacy Education (SAD) 2013

^e Ability Based Outcomes, School of Pharmacy, University of Washington (SAD) 2014

Učenje zasnovano na iskustvu u realnom radnom okruženju (engl. *experiential learning*) predstavlja nezamenljivi deo obrazovanja farmaceuta. U Srbiji je ovaj vid učenja zastupljen u toku jednogodišnjeg stručnog staža, nakon završetka studija. Savremene preporuke i standardi (21, 24-26) podrazumevaju nastavu u realnom radnom okruženju u trajanju od najmanje šest meseci, u okviru integrisanih akademskih studija farmacije. Učenje zasnovano na iskustvu pruža studentima mogućnost da budu uključeni u realne profesionalne aktivnosti sa stvarnim posledicama, u okruženju koje pruža dovoljno mogućnosti za učenje i uz nadzor, podršku i procenu napredovanja od strane kvalifikovanog mentora iz prakse (27). Na ovaj način se omogućava postizanje prethodno definisanih kompetencija kao ishoda učenja, uz bolju efikasnost i veći stepen obezbeđenja kvaliteta nastavnog procesa. Ovakav model predstavlja i značajan doprinos profesionalnom razvoju mentora iz prakse, unapređenju profesionalne prakse u celini, a time i unapređenju zdravstvene zaštite pacijenata. Procena kompetencija primenom odgovarajućih instrumenata i modela, u realnom radnom okruženju i u direktnom kontaktu sa pacijentima, takođe predstavlja jednu vrstu aktivnog učenja zasnovanog na radnom iskustvu. Obezbeđenje kvaliteta nastavnog procesa u realnom radnom okruženju zasnovano je na složenom sistemu u koji su uključeni studenti, fakulteti, kao i mentori iz prakse i odgovarajuće nastavne baze. Da bi sistem uspešno funkcionišao, potrebno je identifikovati ciljane ishode učenja specifične za svaku nastavnu bazu, ispuniti odgovarajuće akademske, profesionalne i pravne zahteve i jasno definisati obaveze, odgovornosti i očekivanja studenata, mentora iz prakse i fakulteta. Da bi se uspešno pripremili za rad sa studentima, mentori iz prakse treba da budu pripremljeni za novu ulogu i izazove koji sa njom dolaze.

Druga paradigma se odnosi na potrebu uspostavljanja efektivne kolaborativne prakse u sprovođenju zdravstvene zaštite pacijenata, što je savremeni pristup zdravstvenoj zaštiti pacijenata preporučen od strane SZO (28). Ovu saradanju je potrebno razvijati još tokom osnovnih studija kroz interprofesionalno obrazovanje zdravstvenih stručnjaka u okviru praktične nastave u nastavnim bazama, kao i kroz zajedničke kurseve i seminare budućih lekara, farmaceuta i medicinskih sestara (29). Zahtevi i standardi za interprofesionalno obrazovanje su uključeni i u odgovarajuće akreditacione standarde u SAD (26), kao i u FIP smernice za obezbeđenje kvaliteta obrazovanja farmaceuta (21). Očekuje se da će se ovakvim pristupom postići da budući farmaceuti, lekari i drugi zdravstveni stručnjaci steknu kompetencije neophodne za efektivnu interprofesionalnu kolaborativnu praksu.

Izazovi za promene u obrazovanju farmaceuta u Srbiji

Nova era reformskih promena u srpskom društvu je započeta nakon 2000. godine, pri čemu su promene u visokom obrazovanju otpočele 2005. godine donošenjem Zakona o visokom obrazovanju, koji je delimično usaglašen sa EU Deklaracijom o

mobilnosti studenata i nastavnika i sistemom za međusobno priznavanje i transfer kredita (*Bologna Declaration*). Reforme u obrazovanju farmaceuta su prvo započete na Farmaceutskom fakultetu Univerziteta u Beogradu usvajanjem novog nastavnog plana i programa školske godine 2006/2007, a potom i na drugim univerzitetima u Srbiji na kojima je u okviru medicinskih fakulteta akreditovan studijski program Farmacija. Evaluaciju promena i dosegnutih ishoda učenja sprovode fakulteti u skladu sa odredbama definisanim u okviru sistema kvaliteta i prema opštim smernicama nacionalne Komisije za akreditaciju i proveru kvaliteta.

Upoznavanje sa politikom i praksom drugih relevantnih institucija, kako u zemlji, tako i u inostranstvu, povezivanje, umrežavanje i razmena ideja, informacija i iskustva je od ključne važnosti. Značajan napredak u ovom smislu omogućen je kroz različite programe saradnje u oblasti visokog obrazovanja finansirane od strane Evropske unije. Projekti realizovani u okviru programa Tempus, kao i, u novije vreme, mogućnosti prijave projekata s ciljem izgradnje kapaciteta i realizacije mobilnosti nastavnika i studenata u okviru programa Erasmus+, omogućili su domaćim visokoškolskim institucijama da se upoznaju sa savremenim pristupima razvoju kurikuluma, primeni metoda aktivnog učenja i obezbeđenju kvaliteta u visokom obrazovanju. Ovo je od posebnog značaja za Srbiju kao zemlju kandidata za članstvo u Evropskoj uniji, da bi se postiglo da i naš obrazovni sistem postane deo jedinstvenog evropskog obrazovnog prostora (engl. *European Higher Education Area, EHEA*).

Neki od ciljeva koje je potrebno ostvariti kao uslov za neophodne promene u obrazovanju farmaceuta i drugih zdravstvenih stručnjaka, sadržani su u okviru prijave projekta *Uspostavljanje okvira za učenje bazirano na praksi zdravstvenih stručnjaka u Srbiji*, koja je pripremljena u okviru programa Erasmus+ izgradnje kapaciteta finansiranog od strane EU (30). Ovi ciljevi su prikazani u Tabeli II.

Tabela II Ciljevi projekta Uspostavljanje okvira za učenje bazirano na praksi zdravstvenih stručnjaka u Srbiji (30)

Table II The aims of project Reinforcement of the Framework for Experiential Education in Healthcare in Serbia (30)

Ciljevi projekta Uspostavljanje okvira za učenje bazirano na praksi zdravstvenih stručnjaka u Srbiji		
<p>Prvi cilj:</p> <p>Unapređenje i razvoj nastavnih planova i programa za obrazovanje zasnovano na praktičnom iskustvu u realnom radnom okruženju</p> <ul style="list-style-type: none">• definisanje ishoda učenja zasnovanih na sticanju stručnih kompetencija;• uspostavljanje sistema obezbeđenja i unapređenje kvaliteta;• razvoj nastavnih kadrova i nastavnih baza;• uspostavljanje baze podataka i informacionog sistema podrške za administraciju i efektivnu komunikaciju između studenata, nastavnika fakulteta i mentora iz prakse;• definisanje nacionalnog okvira za studentsku stručnu/kliničku praksu.	<p>Drugi cilj:</p> <p>Razvoj zajedničkih nastavnih planova i programa za interprofesionalno obrazovanje različitih profila zdravstvenih stručnjaka</p> <ul style="list-style-type: none">• definisanje ishoda učenja zasnovanih na kompetencijama;• razvoj kolaborativnih i komunikacionih veština i zajedničko rešavanje problema u kliničkoj praksi;• razvoj nastavnih kadrova i razvoj metoda za digitalno učenje.	<p>Treći cilj:</p> <p>Razvoj programa za tercijarno obrazovanje i unapređenje nastavničkih kompetencija nastavnika fakulteta i mentora iz prakse</p>

Posebni izazovi za promene u obrazovanju farmaceuta u Srbiji su relativno zaostajanje reforme sistema zdravstvene zaštite i upravljanja zdravstvenim sistemom, koje se ogleda u nedostatku, kašnjenju i/ili disproporciji zdravstvenih politika, strategija i akcionih planova. Za razvoj farmaceutske prakse nedostaju ključni dokumenti i politike (kao što je Nacionalna politika lekova), usporen je razvoj regulatorne infrastrukture (akreditacija zdravstvenih ustanova, standardi prakse-farmaceutskih usluga-Dobra apotekarska praksa) (31-33). Reforma i modernizacija zdravstvenog i obrazovnog sistema u Srbiji se odvija parcijalno, intersektorski nedovoljno

koordinisano, a kadrovska politika i planiranje broja i performansi zdravstvenih stručnjaka nisu međusobno uskladeni. Tradicionalni pristup obrazovanju farmaceuta orijentisan na lek postepeno se pomera ka pacijentu, uz angažovanje mentora iz prakse i uključivanje zdravstvenih ustanova kao nastavnih baza u obrazovni proces. Uspešna implementacija inovacija u visokom obrazovanju zasniva se na zajedničkoj viziji uloge profesije i profesionalne prakse u društvu, formiranju okruženja u kojem se podržava saradnja, aktivno uključivanje svih zainteresovanih strana, razvoj mehanizama za procenu uspešnosti sprovedenih inovacija i snažno i odlučno vođstvo. Od suštinske je važnosti da sve zainteresovane strane (studenti, poslodavci, akademija, regulatori/nosioci politike) budu pravovremeno informisane, daju svoj doprinos i da podele odgovornost za predložene pravce razvoja.

Zahvalnica

Profesor Jelena Paročić izražava zahvalnost programu Fulbrajt u okviru kojeg su obezbeđena sredstva za njen studijski boravak na Univerzitetu Vašington u toku kojeg se bavila izučavanjem istorije, teorije i prakse obrazovanja farmaceuta. Profesor Ljiljana Tasić se zahvaljuje Farmaceutskom fakultetu Univerziteta u Beogradu na podršci za *sabbatical* boravak na Farmaceutskom fakultetu Univerziteta Kvinslend tokom koga su nastala refleksivna promišljanja i iskustva, delom prikazana u ovoj publikaciji. Docent Dušanka Krajnović se zahvaljuje Ministarstvu prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije za podršku kroz projekat br. 41004.

Literatura

1. World Health Organization. Transforming and scaling up health professionals' education and training, Geneva, 2013.
2. Boelen C, Dharamsi S, Gibbs T. The social accountability of medical schools and its indicators. Educ Health. 2012; 25(3): 180-94.
3. Frenk J, Chen L, Bhutta ZA, Cohen J, Crisp N, Evans T et al. Health professionals for a new century: Transforming education to strengthen health systems in an interdependent world. Lancet. 2010; 376(9756): 1923-58.
4. Epstein RM, Hundert EM. Defining and assessing professional competence. JAMA. 2002; 287(2): 226-35.

5. Govaerts MJB. Educational competencies or education for professional competence? *Med Educ.* 2008; 42: 234–6.
6. International Pharmaceutical Federation (FIP). Developing the healthcare workforce of the future: better science, better practice, better health care. FIP Education Initiative Action Plan 2014-2018.
7. Porter ME. What is value in health care. *N Engl J Med*, 2010; 363(26): 2477-81.
8. America IoMCoQoHCi. Crossing the quality chasm: A new health system for the 21st century: National Academy Press; 2001.
9. European Commission. Contribution of the EU Health Forum to the future Public Health Programme - post 2013. [cited 2015 Jan 22]
10. Available from:
http://ec.europa.eu/health/interest_groups/docs/euhpf_contributions_post2013_en.pdf
11. Tabish S, Syed N. Future of Healthcare Delivery: Strategies that will Reshape the Healthcare Industry Landscape. *IJSR*; 2015. 4(2):727-58.
12. Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS. *To Err Is Human: Building a Safer Health System*: National Academies Press; 2000.
13. International Pharmaceutical Federation (FIP). Ensuring more responsible medicines use—the pharmaceutical profession takes the lead, 2013.
14. IMS Institute for Healthcare Informatics. Advancing the responsible use of medicines: applying levers for change; 2012.
15. Tinetti ME, Fried T. The end of the disease era. *Am J Med*. 2004;116(3):179-85.
16. Starfield B. Is patient-centered care the same as person-focused care? *Perm J*. 2011; 15(2): 63.
17. Bowling CB, O'Hare AM. Managing older adults with CKD: Individualized versus Disease-Based approaches. *AJKD*. 2012; 59(2), 293-302.
18. International Pharmaceutical Federation (FIP). Definition of Pharmaceutical Care, Statement of Professional Standards on Pharmaceutical Care; 1998.
19. Zakon o zdravstvenoj zaštiti, Službeni glasnik RS 107/2005, 72/2009
20. Schaefer M, Leufkens HG, Harris M.F. The teaching of social pharmacy/pharmacy administration in colleges of pharmacy with special regard to the situation in Germany. *J Soc Adm Pharm*.1992; 9(4):141-48.
21. Hassali M, Shafie A, Al-Haddad M, Abduelkarem A, Ibrahim M, Palaian S, Abrika O. Social pharmacy as a field of study: The needs and challenges in global pharmacy education. *Res Social Adm Pharm*. 2011; 1–6.
22. International Pharmaceutical Federation (FIP). Global framework for quality assurance of pharmacy education, 2nd edition, 2014.
23. Stojkov Rudinski S, Tadić I, Crnjanski T, Krajnović D. Analiza, adaptacija i validacija dokumenta za procenu kompetencija farmaceuta. *Arhiv za farmaciju* 2012; 62 (3): 208-18.
24. Paročić J. Obrazovanje farmaceuta u Srbiji na prekretnici između tradicionalnog i savremenog. Beograd: Fondacija Tempus; 2014.
25. Directive 2013/55/EU, Official Journal of the European Union, L 354/132, 2013.

26. Wilson K, Langley C. Pharmacy Education and Accreditation Reviews (PEARS) Project. Report commissioned by the Pharmaceutical Society of Ireland. 2010.
27. Accreditation Council for Pharmacy Education (ACPE). Accreditation standards and key elements for the professional program in pharmacy leading to the doctor of pharmacy degree: Standards 2016. Chicago; 2015.
28. Fletcher A. Meaningful student involvement: Students as partners in school change. Olympia, WA: CommonAction; 2005.
29. World Health Organization. Interprofessional collaborative practice in primary health care: nursing and midwifery perspectives. Geneva, 2013.
30. Interprofessional Education Collaborative Expert Panel (IECEP) Report: Core competencies for interprofessional collaborative practice, 2011.
31. ReFEEHS Project Application, Faculty of Pharmacy, University of Belgrade, 2015.
32. Farmaceutska komora Srbije. Dobra apotekarska praksa (predlog izmena na osnovu sugestija Republičke stručne komisije za farmaciju); Beograd, 2008.
33. Tasić Lj. Precondition for the implementation of national medicines policy. Arhiv za farmaciju; 2006. 56(4), 328-9.
34. Lakić D, Tasić Lj, Kos M, Petrova G, Stoimenova A, Krajnović D. Pharmacy network and access to medicines in selected eastern European countries: comparative analysis. Croat Med J 2012;15;53(1):53-59.

Transforming Pharmacy Education – Societal and Professional Challenges

Ljiljana Tasić, Jelena Paroјčić, Dušanka Krajnović*

University of Belgrade - Faculty of Pharmacy,
Vojvode Stepe 450, 11221 Belgrade, Serbia

Summary

Pharmacy profession has undergone through a period of intensive review and redefining of its professional roles, practice, and educational needs. Pharmacy graduates are now expected to be equipped with specific competencies necessary for provision of patient-centered and population-based pharmaceutical care, responsible use of medicines and management of limited healthcare resources. In line with other health professionals' education, pharmacy education progresses through several 'generations' of reforms which are faced with different professional and societal challenges. Thus, they have been implemented differently and to different extent in various regions. The aim of this communication is to point out the critical factors for further advancement of pharmacy education, with the emphasis on relevant societal and professional challenges in Serbia. Contemporary health professionals' education in developed countries is based on the four main paradigm including: (i) integrated interdisciplinary competency-based curriculum, (ii) active learning approach involving clinical experience and interprofessional teaching and learning, (iii) commitment to serve the community health needs and (iv) continuous teaching competencies development of academic staff and teacher practitioners in order to accommodate these innovations. The majority of developing countries, including Serbia, are in the initial phase of these reforms. Lack of integrated policy for healthcare and education system development, insufficient capacity of the professional regulatory bodies, and lack of motivation and commitment to change in the academic community were identified as major obstacles to progress.

Key words: pharmacy education; competency-based curriculum;
interprofessional education; social accountability,
teaching competencies development

Intervencije farmaceuta u populaciji trudnica i preporuke za unapređenje

Marina Odalović^{1,*}, Ljiljana Tasić¹, Dušanka Krajnović¹,
Sandra Vezmar Kovačević²

¹ Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet, Katedra za socijalnu farmaciju i farmaceutsko zakonodavstvo, Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd, Srbija

² Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet, Katedra za farmakokinetiku i kliničku farmaciju, Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd, Srbija

Autor za korespondenciju: *Marina Odalović e-mail: marina.odalovic@pharmacy.bg.ac.rs
tel: + 381 11 3951 206

Kratak sadržaj

Uvod. Upotreba lekova u trudnoći je, uprkos potencijalnim rizicima, veoma česta i neophodna. Intervencije farmaceuta u procesu izdavanja lekova trudnicama mogu biti ključne za upotrebu što bezbednijih lekova za plod. Cilj studije bio je da se ispitaju intervencije farmaceuta u Srbiji kod izdavanja lekova trudnicama i predlože mere za unapređenje navedenih intervencija. **Metodologija.** U periodu 1. april - 31. maj 2012. godine sprovedeno je istraživanje tokom kog je diplomiranim farmaceutima, putem elektronske pošte, distribuiran upitnik namenski kreiran prema ciljevima istraživanja. Popunjavanje upitnika bilo je anonimno i dobrovoljno. Prikupljeni su socio-demografski podaci o farmaceutima, i podaci o njihovim intervencijama tokom izdavanja lekova trudnicama. Obrada podataka rađena je upotrebom SPSS softvera. **Rezultati.** Od ukupno 2972 farmaceuta kojima je upitnik dostavljen, 4% prihvatio je da učestvuje u istraživanju i popunilo je upitnik. Više od polovine učesnika istraživanja, 57,6%, susrelo se tokom svog radnog veka sa propisivanjem nebezbednog leka za plod na receptu namenjenom trudnici. Ukupno 47,9% od ukupnog broja ispitanih farmaceuta kontaktiralo je lekara zbog propisivanja nebezbednog leka trudnici, tj. sprovela je intervenciju i upozorila lekara o potencijalnim rizicima od propisane terapije za plod. Nešto manje od polovine intervencija, 40,7%, završeno je promenom terapije od strane lekara. **Zaključak.** Farmaceuti mogu dati značajan doprinos u sprečavanju upotrebe nebezbednih lekova za plod putem intervencije informisanja lekara o bezbednosti lekova za plod što predstavlja osnovu za razvoj farmaceutske usluge posvećene trudnicama.

Ključne reči: intervencije farmaceuta, bezbednost lekova, trudnoća

Uvod

Bez obzira na preporuke da se tokom trudnoće smanji upotreba lekova zbog potencijalnih rizika za plod, podaci iz farmakoepidemioloških studija govore sasvim suprotno. Naime, pokazano je da je 3-9 od deset trudnica u razvijenim zemljama sveta izloženo lekovima koji se propisuju na recept (1). Pored lekova na recept, mnoge trudnice sklone su samomedikaciji, a rezultati studija pokazuju da 2-9 od deset trudnica koristi tokom trudnoće lek sa režimom izdavanja bez recepta (2, 3). Ukupno 27,3% trudnica u Srbiji izloženo je lekovima na recept, dok njih 8,7% koristi lekove sa režimom izdavanja bez recepta (4). U ovakvoj situaciji, neophodno je svim zainteresovanim stranama omogućiti pristup što većem broju relevantnih informacija o bezbednosti lekova u trudnoći, gde se misli kako na lekare, farmaceute, medicinske sestre, tako i na žene u reproduktivnom periodu. Znanje o pravilnoj upotrebi lekova u trudnoći, a posebno o štetnom potencijalu pojedinih lekova u mnogome može smanjiti prevalencu poremećaja nastalih usled primene nebezbednih lekova u trudnoći.

Uloga farmaceuta i farmaceutske zdravstvene delatnosti tokom poslednjih decenija se značajno menja pri čemu se posebna pažnja usmerava na ključnu ulogu farmaceuta u unapređenju bezbednosti upotrebe lekova kod pacijenata kroz smanjenje potencijalnih grešaka na nivou propisivanja, izdavanja i upotrebe lekova (5). Potencijalni doprinos farmaceuta kod upotrebe lekova u trudnoći opisan je u literaturi. Ogleda se u prepoznavanju simptoma za koje je neophodna poseta lekaru, u odabiru odgovarajućeg leka bez recepta za tretiranje lakših simptoma, a iznad svega, u prepoznavanju i preporuci za izbegavanje upotrebe lekova sa rizikom za plod, bilo da su oni propisani na recept ili se mogu kupiti bez recepta (6-8). Pored toga, pokazano je i da je farmaceut jedan od najčešćih izvora informacija koji trudnice konsultuju kada žele savet o upotrebi leka (9). U situaciji u kojoj postoji nedostatak adekvatnih informacija o rizicima od primene lekova u trudnoći i kod zdravstvenih radnika i kod trudnica, farmaceuti bi trebalo da, prvenstveno informisanjem doktora medicine o bezbednoj upotrebi lekova kod trudnice u skladu sa najnovijim saznanjima o leku, doprinesu poboljšanju bezbednosti upotrebe lekova u trudnoći. Da bi bili u mogućnosti da prave adekvatnu procenu bezbednosti propisane terapije, ali i da savetuju odredene mere kod lakših zdravstvenih problema, farmaceuti najpre moraju raspolagati odgovarajućim informacijama, odnosno, odgovarajućim izvorima informacija koji su aktuelni i uvek dostupni.

Ova studija sprovedena je sa ciljem da se ispitaju intervencije farmaceuta u Srbiji kod izdavanja lekova trudnicama, kao i da se predlože mere za njihovo unapređenje.

Metodologija

Studija je sprovedena tokom perioda 1. april – 31. maj 2012. Za prikupljanje podataka korišćen je upitnik, namenski kreiran u skladu sa ciljevima studije. U fazi

kreiranja, upitnik je testiran na uzorku od 10 diplomiranih farmaceuta, kada su ispitivani razumljivost postavljenih pitanja i ponuđenih odgovora. Nakon analiziranih i usvojenih sugestija, upitnik je korišćen u istraživanju. Upitnik je bio postavljen na *on-line* platformu *Google Documents*. Link preko kog se upitniku moglo pristupiti distribuiran je svim diplomiranim farmaceutima koji imaju licencu za rad u primarnoj zdravstvenoj zaštiti izdatu od strane Farmaceutske komore Republike Srbije, odnosno svim diplomiranim farmaceutima članovima Farmaceutske komore Srbije. Upitnik je distribuiran na ukupno 2972 adresa elektronske pošte. Upitnik je, pre distribucije, odobren za istraživanje i sakupljanje podataka od strane Etičkog odbora Farmaceutske komore Srbije. Popunjavanje upitnika bilo je dobrovoljno i anonimno.

Prvi deo upitnika sadržavao je pitanja o socio-demografskim karakteristikama ispitanika. Određena pitanja bila su po tipu otvorena, gde je farmaceut trebalo da upiše odgovor (godine starosti, godine radnog iskustva, opština u kojoj farmaceut radi). Preostala pitanja bila su po tipu više ponuđenih odgovora gde je farmaceut trebalo da označi odgovor koji se odnosi na njega (pol, tip vlasništva apoteke u kojoj radi). Prvi deo upitnika sadržao je i pitanje o izvorima informacija o riziku lekova za plod koje farmaceuti koriste u svojoj radnoj praksi (više ponuđenih odgovora) i pitanje o sistemu označavanja rizika lekova za plod koji se koristi u našoj zemlji gde su farmaceuti morali upisati oznake pojedinih kategorija rizika (otvoreno pitanje).

Drugi deo upitnika odnosio se na iskustva farmaceuta prilikom izdavanja lekova trudnicama i komunikacije (kontakta) sa lekarima radi pružanja intervencije savetovanja lekara o bezbednosti leka za plod. Farmaceuti su upitani da li su nekada primetili da je trudnici propisan nebezbedan lek za plod, da li je farmaceut kontaktirao lekara u toj situaciji i koji lek je bio razlog kontakta, kao i kakav je bio ishod kontakta. Pored toga, farmaceuti su pitani i koliko često kontaktiraju lekare zbog nebezbednog propisivanja lekova u trudnoći.

Pri statističkoj obradi podataka kontinuirane variable (godine starosti i godine radnog staža) predstavljene su kao srednje vrednosti i standardne devijacije. Odgovori koje su farmaceuti dali na zatvorena pitanja predstavljeni su kao odnos farmaceuta koji su dali određeni odgovor u odnosu na broj farmaceuta koji su odgovorili na upitnik. Svi lekovi koje su farmaceuti prepoznali kao nebezbedne klasifikovani su prema anatomsко-terapijsко-hemijskoj (ATC) klasifikaciji lekova Svetske zdravstvene organizacije (SZO) i klasifikaciji prema riziku za plod američke Agencije za hranu i lekove (*Food and Drug Administration - FDA*) (Tabela I) (10). Obrada podataka rađena je upotrebom SPSS softvera (SPSS 18.0 for Windows, SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Tabela I Kategorije lekova u trudnoći (10)**Table I** Drug pregnancy categories (10)

Kategorija	Definicija
A	Odgovarajuća ispitivanja nisu pokazala rizik za fetus u prvom trimestru trudnoće i ne postoje podaci o rizicima u kasnijim trimestrima
B	Ispitivanja na životinjama nisu pokazala rizik za fetus, ali nema odgovarajućih ispitivanja na trudnicama ... ili ... u ispitivanju na životinjama zabeležen je neželjeni efekat, ali odgovarajuća ispitivanja na trudnicama nisu pokazala rizik za fetus u prvom trimestru trudnoće i nema podataka o rizičnoj primeni u kasnijim trimestrima.
C	Ispitivanja na životinjama su pokazala neželjene efekte za fetus, ali nema odgovarajućih ispitivanja kod ljudi; prednost primene ovih lekova kod trudnica može biti prihvatljiva uprkos mogućim rizicima ... ili ... ne postoje ispitivanja na reprodukciji životinja kao ni odgovarajuća ispitivanja na ljudima.
D	Postoje podaci o riziku za fetus kod ljudi, ali moguće prednosti primene ovih lekova kod trudnica mogu biti prihvatljive uprkos njihovim mogućim rizicima.
X	Ispitivanja na životinjama ili ljudima su pokazala abnormalnosti na fetusu, ili izveštaji o neželjenim reakcijama ukazuju na postojanje rizika po fetus. Rizik primene u trudnica jasno prevazilazi svaku moguću korist.

Rezultati

Od ukupno 2972 farmaceuta kojima je upitnik poslat, ukupan broj ispitanika koji je popunio i poslao upitnik bio je 119 (4%). Većina ispitanika bila je ženskog pola, 89,1%. Prosečna starost ispitanika bila je $36,31 \pm 8,13$ godina, dok je prosečni radni staž iznosio $10,44 \pm 8,5$ godina. Najveći broj ispitanika bio je zaposlen na teritoriji centralne Srbije (40,7%), nešto više od trećine (35,6%) na teritoriji Beograda i nešto manje od četvrtine (23,7%) na teritoriji Vojvodine. Približno isti broj ispitanika bio je zaposlen u javnim apotekama u državnom vlasništvu (47,1%) i javnim apotekama u privatnom vlasništvu (52,9%) (Tabela II).

Glavni izvor informacija o bezbednosti upotrebe lekova u trudnoći za većinu ispitanika (60,5%) bile su stručne knjige i terapijski vodiči, dok su kursevi i stručni sastanci u okviru kontinuirane edukacije predstavljali glavni izvor informacija za 22,7% ispitanika. Naučne i stručne radove i časopise, materijale i komunikaciju sa stručnim saradnicima farmaceutskih kompanija i internet, kao glavni izvor informacija o bezbednosti upotrebe lekova u trudnoći koristilo je ukupno 16,8% ispitanika (Tabela III).

Znanje o simbolima kojima se označavaju kategorije bezbednosti lekova u trudnoći prema FDA, pokazalo je 61,0% ispitanika (Tabela III).

Tabela II Osnovne karakteristike ispitanika, N=119

Table II Study sample characteristics, N=119

	n (%)
Pol	
Muški	13 (10,9)
Ženski	106 (89,1)
Godine starosti	36,31±8,13
Godine radnog staža	10,44±8,5
Opština zaposlenja	
Beograd	42 (35,6)
Centralna Srbija	48 (40,7)
Vojvodina	28 (23,7)
Vrsta apoteke u kojoj je farmaceut zaposlen	
Javna apoteka u državnom vlasništvu	56 (47,1)
Javna apoteka u privatnom vlasništvu	63 (52,9)

Tabela III Izvori informacija o riziku lekova za plod i poznavanje FDA klasifikacije lekova

Table III Sources of information regarding drug safety in pregnancy and knowledge about FDA drug pregnancy classification

Osnovni izvor informacija o riziku lekova za plod	n (%)
Stručne knjige, terapijski vodiči	72 (60,5)
Kursevi i stručni sastanci u okviru kontinuirane edukacije	27 (22,7)
Publikovani naučni – stručni radovi i časopisi	10 (8,4)
Materijali i komunikacija sa stručnim saradnicima farmaceutskih kompanija	7 (5,9)
Internet	2 (1,7)
Komunikacija sa lekarima	1 (0,8)
Poznavanje FDA* kategorija rizika lekova za plod	
Tačno	61 (61,0)
Netačno	39 (39,0)

Skraćenica: FDA – Food and Drug Administration

Više od polovine farmaceuta (57,6%) susrelo se tokom svoje radne prakse sa propisivanjem, prema njihovom mišljenju, nebezbednih lekova trudnicama. Skoro polovima farmaceuta (47,9%) kontaktirala je lekara koji je propisao nebezbedan lek. U najvećem broju slučajeva (40,5%) lekar je prihvatio sugestiju i promenio terapiju. Međutim, ovakvi kontakti relativno retko se dešavaju, u 93,1% slučajeva čak manje od jedan put mesečno (Tabela IV).

Tabela IV Iskustva i intervencije farmaceuta pri izdavanju lekova trudnicama, N=119

Table IV Pharmacists' experience and interventions during drug dispensing to pregnant women, N=119

	n (%)
Iskustvo sa nebezbednim lekom propisanom trudnici	
Da	68 (57,6)
Ne	50 (42,4)
Kontakt sa lekarom i intervencija	
Da	56 (47,9)
Ne	61 (52,1)
Učestalost kontakata sa lekarom	
Manje od 1 put mesečno	81 (93,1)
Manje od 1 put nedeljno	6 (6,9)
Više puta nedeljno	0
Ishod intervencije	
Lekar nije prihvatio ni sugestiju, niti je promenio terapiju	13 (15,5)
Lekar je prihvatio sugestiju, ali nije promenio terapiju	14 (16,7)
Lekar je prihvatio sugestiju i promenio terapiju	34 (40,5)
Ne sećam se	23 (27,4)

U najvećem broju slučajeva (44,2%) farmaceuti su kontaktirali lekare zbog propisivanja antibakterijskih lekova za sistemsku primenu. Od ukupnog broja kontakata, u 15,9% slučajeva kontakt je ostvaren pri propisivanju leka bezbednog za fetus (Tabela V).

Tabela V Lekovi usled kojih je ostvaren kontakt sa lekarom i njihova klasifikacija prema riziku za plod

Table V Drugs causes of pharmacists' interventions

ATC grupa		FDA kategorija	n (%)
A03	Lekovi za funkcionalne gastrointestinalne poremećaje		
A03FA01	Metoklopramid	B	2 (2,7)
B03	Antianemici		
B03BB01	Folna kiselina	A	1 (1,3)
C03	Diuretici		
C03AA03	Hidrochlortiazid	B	2 (2,7)
C03CA01	Furosemid	C	1 (1,3)
C07	Blokatori beta-adrenergičkih receptora		
C07AB02	Metoprolol	C: 1. trimestar D: 2./3. trimestar	1 (1,3)
C08	Blokatori kalcijumskih kanala		
C08CA01	Amlodipin	C	1 (1,3)
C08CA05	Nifedipin	C	1 (1,3)
C09	Lekovi koji deluju na renin-angiotenzin sistem		
C09AA	ACE inibitori	C: 1. trimestar D: 2./3. trimestar	1 (1,3)
C09AA02	Enalapril	C: 1. trimestar D: 2./3. trimestar	2 (2,7)
C09AA03	Lizinopril	C: 1. trimestar D: 2./3. trimestar	1 (1,3)
C09AA06	Kvinalapril	C: 1. trimestar D: 2./3. trimestar	2 (2,7)
G01	Ginekološki antiinfektivi i antiseptici		
G01AA01	Nistatin (sistemska primena)	C B	1 (1,3)
G01AF01	Metronidazol	B	1 (1,3)
G03	Polni hormoni i modulatori genitalnog sistema		
G03DA04	Progesteron	D: ≤16 nedelje C: >16. nedelje	1 (1,3)

ATC grupa		FDA kategorija	n (%)
J01	Antibakterijski lekovi za sistemsku primenu		
J01A	Tetraciklini	D	1 (1,3)
J01AA02	Doksiciklin	D	6 (8,2)
J01DD08	Cefixim	B	1 (1,3)
J01FA01	Eritromicin	B	1 (1,3)
J01FA09	Klaritromicin	C	1 (1,3)
J01FA10	Azitromicin	B	3 (4,0)
J01FF01	Klindamicin	B	1 (1,3)
J01M	Hinolonski antibiotici	C	1 (1,3)
J01MA02	Ciprofloxacin	C	16 (21,5)
J01MB04	Pipemidinska kiselina	Neoznačen rizik	2 (2,7)
M01	Antiinflamatorni i antireumatski lekovi		
M01A	Nesteroidni antiinflamatorni lekovi	B: 1./2. trimestar D: 3. trimestar	1 (1,3)
M01AB11	Acemetacin	Neoznačen rizik	1 (1,3)
M01AE01	Ibuprofen	B: 1./2. trimestar D: 3. trimestar	5 (6,7)
N02	Analgetici		
N02BA01	Acetilsalicilna kiselina	C: 1./2. trimestar D: 3. trimestar	7 (9,4)
N03	Antiepileptici		
N03AA02	Fenobarbiton	D	1 (1,3)
N05	Psiholeptici		
N05BA01	Diazepam	D	4 (5,3)
N05BA08	Bromazepam	D	3 (4,0)
N05BA12	Alprazolam	D	2 (2,7)
Ukupno			75 (100)

Skraćenice: ATC-anatomsko-terapijsko-hemijska grupa;
 FDA - *Food and Drug Administration*

Diskusija

Broj studija koje istražuju ulogu i doprinos farmaceuta u poboljšanju bezbednosti upotrebe lekova u trudnoći u svetu veoma je oskudan. Ova studija predstavlja prvu studiju koja ispituje intervencije farmaceuta u populaciji trudnica u Srbiji, i jednu od retkih u svetu, te su rezultati korisni i mogu se koristiti za procenu i planiranje budućih farmaceutskih intervencija i usluga u populaciji trudnica. Farmaceutske intervencije predstavljaju proces koji ima svoju strukturu i ishod. Navedeni proces zajedno sa strukturom i ishodom čini jednu kompletну farmaceutsku uslugu (11).

Da bi adekvatno sprovodili intervencije i usluge u populaciji trudnica, farmaceuti moraju najpre raspolagati odgovarajućim informacijama i izvorima informacija o riziku lekova za plod. Ono što je naše istraživanje pokazalo jeste da farmaceuti u Srbiji, uglavnom, kao osnovni izvor informacija o riziku lekova za plod koriste tercijarne izvore informacija, stručne knjige i terapijski vodiče, dok manji broj (manje od jedne desetine ispitanika), koristi primarne izvore informacija, stručne i naučne radove. Udžbenici i terapijski vodiči su nekada dobar izvor informacija kada želimo brzo da dođemo do neke informacije. Međutim, udžbenici, u zavisnosti od godine publikovanja, mogu da sadrže podatke koji su stari više od nekoliko godina i, nekada, zbog toga, nisu aktuelni i tačni. Za razliku od udžbenika, stručni i naučni radovi, posebno oni koji su u skorije vreme publikovani, sadrže najnovije informacije u pogledu istraživačkih pitanja kojima se bave, i samim tim, daju najaktuelnije podatke o željenoj temi. Ono što može biti nedostatak ovih izvora informacija jesu metodološke manjkavosti i propusti, zbog čega rezultate naučnih radova treba kritički tumačiti. U pronalaženju informacija o riziku lekova za plod, kombinovanje više izvora informacija bi bio optimalan način za dolazak do pravih informacija.

Naše istraživanje je pokazalo da svega oko jedne petine farmaceuta dobija informacije o bezbednosti lekova u trudnoći kroz kurseve kontinuirane edukacije. Ovakvi kursevi bi mogli da premoste nedostatak nastao usled nedovoljne upotrebe naučnih publikacija od strane farmaceuta, uz prepostavku da bi predavači na pomenutim kursevima koristili više različitih izvora informacija, i farmaceutima pružili aktuelne informacije. Međutim, kako su i kursevi kontinuirane edukacije glavni izvor informacija za mali broj farmaceuta, većina njih, ipak, ostaje uskraćena za adekvatne informacije.

Oko dve trećine ispitanika u našoj studiji je bilo upoznato sa sistemom označavanja kategorija bezbednosti lekova u trudnoći. Kako je ovaj sistem osnova za procenu rizika određenog leka za plod, veoma je važno da farmaceuti budu upoznati sa pomenutim sistemom, kao i da znaju pravilno da ga interpretiraju i upotrebe.

Druge slične studije koje su ispitivale intervencije, znanja i stavove farmaceuta kod upotrebe lekova u trudnoći, došle su do zaključaka o nedostatku odgovarajućih

znanja u ovoj oblasti. Merlob i sar. su pokazali da manje od 10% farmaceuta pruža odgovarajući savet pri izdavanju leka trudnici (12). Sa druge stane, Lyszkiewicz i sar. su pokazali da mali broj farmaceuta pruža trudnicama informacije zasnovane na dokazima, a veliki broj farmaceuta trudnice upućuje lekaru (13). Damased-Michel i sar. su pokazali da farmaceuti uglavnom savetuju upotrebu homeopatskih lekova, a kada su u pitanju lekovi na recept, uočeno je pružanje farmakološki nelogičnih saveta i preporučivanja lekova za koje nedostaju dokazi o riziku za plod ili čak mogu biti štetni za plod (6). Vanham i sar., iako na osnovu pilot studije, tvrde da su informacije koje farmaceuti pružaju trudnicama odgovarajuće, ali uočavaju da prostor za poboljšanje postoji, posebno na nivou komunikacije pri izdavanju lekova, zatim, na nivou nefarmakoloških preporuka i saveta, kao i na nivou doziranja i odabira odgovarajućeg leka (14).

U našoj studiji istraživan je potencijalni doprinos farmaceuta pri izdavanju lekova trudnicama, prepoznavanjem lekova koji nisu bezbedni za plod i za koje bi, uz dogovor sa lekarom, mogla biti nađena adekvatna, bezbednija terapijska alternativa. Polovina farmaceuta prijavila je iskustvo da se susrela sa receptom za trudnicu na kom je bio propisan nebezbedan lek za plod, što je veliki broj s obzirom na činjenicu da je polovina farmaceuta bila zaposlena u privatnim apotekama gde se lekovi na recept nisu izdavali u vreme sprovodenja istraživanja. Gotovo isto toliko farmaceuta kontaktiralo je lekara koji je lek propisao, a skoro polovina kontaktiranih lekara prihvatile je sugestiju farmaceuta i promenila terapiju. Gotovo polovina kontakata ostvarena je zbog propisivanja antibakterijskih lekova za sistemsku primenu (npr. doksiciklin, ciprofloxacin). U najvećem broju slučajeva komunikacija sa lekarom bila je opravdana, a u gotovo polovini slučajeva pacijent – trudnica, dobila je bezbedniji lek za plod što predstavlja izuzetno značajan doprinos farmaceuta u poboljšanju bezbednosti upotrebe lekova u trudnoći. Ipak, izvestan broj poziva lakara od strane farmaceuta načinjen je, a da je bio u pitanju lek bezbedan za plod (npr. metoklopramid, eritromicin, azitromicin, cefixim). Navedeni slučajevi ukazuju na činjenicu da bi dodatna edukacija o bezbednosti lekova za plod bila korisna za farmaceute.

Preporuke za unapredjenje farmaceutske prakse

Kada su u pitanju informacije o riziku lekova za plod, farmaceuti moraju raspolagati veštinom integrisanja raspoloživih podataka pri ekspertizi propisane terapije, kao i pri preporuci leka čiji je režim izdavanja bez recepta za lakše zdravstvene probleme trudnica. Pri izdavanju lekova koji se izdaju bez lekarskog recepta farmaceutima pripada ključna uloga u obezbeđenju adekvatne informisanosti pacijenata i ostalih zdravstvenih radnika. Priprema i uvođenje vodiča za farmaceute u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, slično kao što to već postoji za lekare, a gde bi bili detaljno razmotreni protokoli terapije i zbrinjavanja određenih stanja specifičnih za trudnoću,

bili bi od izuzetne koristi našim farmaceutima. Ovakav primer jesu vodiči pripremljeni za kolege u Francuskoj (6). Pored toga, servisi i službe koje pružaju informacije o teratogenosti lekova, a koje postoje u velikom broju zemalja širom sveta, takođe mogu biti veoma korisni, pouzdani i lako dostupni izvori informacija za farmaceute.

Posmatranjem standarda Dobre apotekarske prakse (DAP) koje je preporučila Međunarodna farmaceutska federacija (*International Pharmaceutical Federation – FIP*), savetovanje u vezi sa bezbednom upotrebom lekova u trudnoći pripada aktivnostima farmaceuta koje se odnose na pružanje efektivnog upravljanja terapijom lekovima, a obuhvataju sledeće aktivnosti (15):

Aktivnost A: Procena zdravstvenog stanja i potreba pacijenta

Aktivnost B: Praćenje terapije lekovima

Aktivnost C: Praćenje napretka zdravstvenog stanja i ishoda kod pacijenta

Aktivnost D: Pružanje informacija o lekovima i ostalim pitanjima u vezi sa zdravljem

Organizovanje kurseva kontinuirane edukacije prema navedenim aktivnostima, i postepeno informisanje i edukacija farmaceuta u različitim farmakoterapijskim oblastima bezbedne upotrebe lekova u trudnoći, bio bi najbolji put ka ispunjavanju zahteva koji se navode i u standardima DAP. Ovde se pre svega misli na standarde pri izdavanju lekova na recept i lekova bez recepta, ali i standarde za komunikaciju i odnose sa pacijentima i drugim zdravstvenim radnicima (15).

Jedan od načina kojim se mogu rukovoditi programi edukacije i osposobljavanja farmaceuta za rad sa trudnicama jeste i praćenje stručnih kompetencija kao što su kompetencije farmaceuta u javnom zdravlju i kompetencije pružanja farmaceutske zdravstvene zaštite. Važnim kompetencijama u radu farmaceuta sa trudnicama mogu se smatrati i profesionalne i lične kompetencije te bi bilo korisno da programi kontinuirane edukacije razvijaju i unapređuju i ove kompetencije farmaceuta. Na ovaj način direktno bi se postigao razvoj odgovarajućih kompetencija u oblasti upotrebe lekova u trudnoći. Kompetencije na koje tom prilikom treba posebno obratiti pažnju jesu sledeće (16):

- Primena leka (pravilan i adekvatan izbor farmaceutskog oblika, doze i pakovanja),
- Izdavanje leka i medicinskog sredstva (pravilno izdavanje leka propisanog na recept, uz proveru ključnih činilaca; uočavanje, dokumentovanje i rešavanje problema vezanih za primenu leka; precizno označavanje leka uključujući pružanje potrebnih usmenih i pisanih informacija);
- Farmakoterapija (adekvatan izbor leka, doze, farmaceutskog oblika i pakovanja za samomedikaciju; obezbeđivanje pravilne doze, oblika, režima i načina uzimanja)

- Praćenje terapije lekovima (primena smernica i protokola u lečenju, upotreba referentne literature, medicine i farmacije zasnovane na dokazima; praćenje ishoda terapije; prepoznavanje, određivanje prioriteta i rešavanje problema koji se mogu javiti u terapiji lekovima

Neke od intervencija farmaceuta koje su prepoznate i predstavljene od strane FIP-a kao doprinos farmaceuta u očuvanju i poboljšanju zdravlja trudnica i budućih majki, a u okviru intervencija predloženih od strane SZO jesu sledeće (17):

- edukacija trudnica o značaju adekvatnog unosa određenih vitamina i minerala
- promocija prestanka upotrebe alkohola i cigareta tokom trudnoće
- evaluacija bezbednosti propisanih lekova
- promocija i unapređenje komplijanse

Pozitivni ishodi farmaceutskih intervencija prepoznati su na više nivoa i uključuju sledeće (18):

Ishodi na nivou zdravstvenog sistema i društva:

- smanjenje faktora rizika za nastanak štetnih posledica od raznih agenasa (lekovi, alkohol, i sl.) za plod i majku
- smanjenje posledičnih troškova

Ishodi na nivou apoteka

- prepoznavanje apoteke od strane društva kao ustanove u kojoj se pružaju usluge/intervencije zdravstvene zaštite
- podrška unapređenju poslovanja apoteka od tradicionalne uloge u obezbeđenju i izdavanju lekova ka pružanju javno-zdravstvenih usluga

Ishodi za trudnice i bebe:

- obezbeđenje najboljeg mogućeg zdravlja za majku i dete u kritičnom periodu života
- smanjenje troškova za pacijenta
- ostvarivanje odnosa poverenja sa svojim farmaceutom iza koga stoji odgovarajuća kompetentnost i kvalitet intervencije koju pruža

Ograničenja

Kao ograničenje ove studije može se smatrati mali broj popunjениh upitnika u odnosu na ukupan broj elektronskih adresa na koje je poziv za učešće u istraživanju upućen (svega 4% farmaceuta popunilo je upitnik). Potencijalni uzrok niske stope

odgovora na poziv za učešće u istraživanju može biti niska stopa penetracije interneta u Srbiji, koja je jedna od najnižih u Evropi, i iznosi 57% domaćinstava (19). Pri tome, mnoge kolege zaposlene u apotekama u Srbiji nemaju dostupan internet na radnim mestima. Pored toga što je uzorak farmaceuta relativno mali, reprezentativnost uzorka u smislu profila farmaceuta je upitna. Naime, u Republici Srbiji nije potpuno poznat nacionalni profil farmaceuta, pa je teško komentarisati reprezentativnost uzorka, bez obzira na njegovu veličinu. Pojedine karakteristike našeg uzorka idu u prilog reprezentativnosti našeg uzorka 'profilu farmaceuta Srbije prema bazi podataka Farmaceutske komore Srbije', npr. podjednaka zastupljenost farmaceuta iz svih regiona Srbije, podjednaka zastupljenost farmaceuta iz državnog i privatnog sektora, dominantnost farmaceuta ženskog pola. Međutim, u uzorku dominiraju mlađi farmaceuti prosečne starosti $36,31 \pm 8,13$ godina i prosečnog radnog staža $10,44 \pm 8,5$ godina što može ugroziti reprezentativnost uzorka. Rezultate ove studije treba tumačiti u skladu sa navedenim ograničenjima. Istovremeno, prikazani rezultati mogu poslužiti kao osnova za kreiranje šire nacionalne studije na većem uzorku farmaceuta.

Zaključak

S obzirom na nizak obim informisanosti o bezbednosti lekova pri primeni u trudnoći kroz primarne izvore informacija i programe kontinuirane medicinske edukacije, neophodno je povećati obim programa kontinuirane edukacije koji će farmaceutima pružiti aktuelne informacije u ovoj oblasti. Studija je pokazala da farmaceuti mogu dati značajan doprinos u sprečavanju upotrebe nebezbednih lekova za plod, posebno nebezbednih antiinfektivnih lekova za sistemsku primenu, a putem intervencije informisanja lekara o bezbednoj upotrebi lekova u trudnoći kada se uoči da je propisan lek nebezbedan za plod. Ovakve aktivnosti predstavljaju osnovu za razvoj farmaceutske usluge posvećene trudnicama koje treba razvijati u svakom društву.

Zahvalnica

Izrada ovog rada podržana je od strane Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije, Projekat br. 41012, 2011-2015.

Literatura

1. Daw JR, Hanley GE, Greyson DL, Morgan SG. Prescription drug use during pregnancy in developed countries: A systematic review. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2010; 20(9): 895-902.
2. Glover DD, Amonkar M, Rybeck BF, Tracy TS. Prescription, over-the-counter, and herbal medicine use in a rural, obstetric population. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2003; 188(4): 1039-1045.
3. Black RA, Hill AD. Over-the-counter medications in pregnancy. *American Family Physician* 2003; 67(12): 2517-2524
4. Odalović M, Vezmar Kovacević S, Ilić K, Saboa A, Tasić Lj. Drug use before and during pregnancy. *Int J Clin Pharm* 2012; 34(5):719-727.
5. Chah A. Pharmacy Intervention in the Medication-use Precess – The role of pharmacist in improving patient safety. Dostupno na: <http://www.fip.org/files/fip/Patient%20Safety/PatientSafetyAdvidShah.pdf>, Datum poslednjeg pristupa: 05.02.2015.
6. Damase-Michel C, Vie C, Lacroix I, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL. Drug counselling in pregnancy: an opinion survey of French community pharmacists. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004;13(10):711-715.
7. Ragland D, Briggs GG, Wasik M, Kelsey JJ, Ferreira E, Abe-Fukushima W, et al. Obstetrical opportunities: will pharmacy ever realize them? *Ann Pharmacother* 2012;46(2):297-300.
8. Samuel N, Einarson A. Medication management during pregnancy: role of the pharmacist. *Int J Clin Pharm* 2011;33(6):882-885.
9. Nordeng H, Ystrøm E, Einarson A. Perception of risk regarding the use of medications and other exposures during pregnancy. *Eur J Clin Pharmacol* 2010;66(2):207-214.
10. Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije. Farmakoterapijski vodič. 5. izdanje. Beograd, 2011.
11. Donabedian A. The Quality of CareHow Can It Be Assessed? *JAMA* 1988;260(12):1743-1748.
12. Merlob P, Stahl B, Kaplan B. Drug use in pregnancy and breast feeding: the role of the pharmacist. *Int J Risk Saf Med* 1998;11:45-47.
13. Lyszkiewicz DA, Koren G, Einarson A, Gerichhausen S, Bornsdottir I, Einarson TR. Evidence based information on drug use during pregnancy: a survey of community pharmacists in three countries. *Pharm World Sci* 2001;23(2):76-81.
14. Vanham D, Spinewine A. Evaluation of the quality of counseling provided by community pharmacists to pregnant women. *J Pharm Belg* 2010;3:68-74.
15. Joint FIP/WHO Guidelines on Good Pharmacy Practice: Standards for Quality of Pharmacy Services. WHO Technical Report Series, No. 961, 2011. Geneva: World Health Organization, 2011. Dostupno na: http://www.Fip.Org/www/uploads/database_file.Php?Id=331&table_id=1. Datum poslednjeg pristupa: 05.02.2015.

16. Farmaceutska komora Srbije. Nacionalni okvir za procenu kompetencija farmaceuta. 2014. Dostupno na:
http://www.farmkom.rs/images/stories/dokumenta/onama/ostala_dokumenta/nacionalni-okviri-za-procenu-kompetencija-farmaceuta-final.pdf. Datum poslednjeg pristupa: 15.02.2015.
17. International Pharmaceutical Federation (FIP): FIP reference paper on the effective utilization of pharmacists in improving maternal, newborn and child health (MNCH). 2011. Dostupno na: https://fip.org/files/fip/publications/FIP_Statement_of_Policy_MNCH_2013_Final.pdf. Datum poslednjeg pristupa: 02.02.2015.
18. The Pharmacy Guild of Australia. Community Pharmacy Roadmap Program Development Template. Dostupno na: <http://www.guild.org.au/docs/default-source/public-documents/tab---the-guild/Strategic-Direction/pharmacist-prescribing.pdf?sfvrsn=0>. Datum poslednjeg pristupa: 02.02.2015.
19. Internet World Stats. Usage and population statistics. 2012. <http://www.internetworldstats.com/>. Datum poslednjeg pristupa: 26.05.2015

Pharmacists' interventions in the population of pregnant women and recomandations for pharmacy practice impovemet

**Marina Odalović^{1*}, Ljiljana Tasić¹, Dušanka Krajnović¹,
Sandra Vezmar Kovačević²**

¹ University og Belgrade - Faculty of Pharmacy, Department of social pharmacy and pharmaceutical legislation, Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd, Srbija

² University og Belgrade - Faculty of Pharmacy, Department of pharmacokinetics and clinical pharmacy, Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd, Srbija

Summary

Introduction. The use of drugs in pregnancy, despite to potential risks, is a very common and necessary. Pharmacists' interventions in the process of drug dispensing to pregnant women may be essential for the use of the safest drug for the foetus. The aim of the study was to explore Serbia pharmacists' interventions in the population of pregnant women and to suggest measures for interventions advancement. **Methods.** Internet-based study was performed during the period April 1st – May 31th, 2012. The questionnaire, specially designed according to aims of the study, was distributed to pharmacists via their e-mails. Participation in the study was anonymous and voluntarily. Data according to pharmacists' socio-demographics characteristics and their experiences in interventions during drug dispensing to pregnant women were gathered. SPSS software was used in data analysis. **Results.** The questionnaire was distributed to 2972 pharmacists, 4% accepted to participate. More than half of participants, 57.6%, had experience with dispensing of drug to pregnant women which is not safe for the foetus. In total 47.9% of all participants made a contact with prescriber and warned about potential risk of proscribed drug for the foetus. A less than a half of such interventions, 40.7 %, ended with the change in therapy. **Conclusion.** Pharmacists could give a significant contribution to prevention of unsafe drug use trough the interventions and consultation with physicians about drug safety for the fetus which is the fondation for development of pharmacy servises derectited to pregnant women.

Key words: pharmacists' interventions; drug safety; pregnancy.

Farmakoekonomska evaluacija primene rastvora za infuziju kaspofungina i amfotericina B u terapiji teških sistemskih mikoza

Marija Živković¹, Dragana Lakić^{2*}, Ivana Tadić², Marina Odalović², Nataša Bogavac Stanojević³

¹ Merck Sharp & Dohme d.o.o., Omladinskih brigada 90A/1400 (Airport City), 11070 Beograd - Novi Beograd, Srbija

² Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet, Katedra za socijalnu farmaciju i farmaceutsko zakonodavstvo, Vojvode Stepe 450, 11000 Beograd, Srbija

³ Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet, Katedra za medicinsku biohemiju, Vojvode Stepe 450, 11000 Beograd, Srbija

* Autor za korespondenciju: Dragana Lakić e-mail: lakic.dragana@pharmacy.bg.ac.rs
tel: + 381 11 3951 206

Kratak sadržaj

Empirijska primena antimikotika u terapiji invazivnih gljivičnih infekcija (IGI) u febrilnoj neutropeniji predstavlja značajan trošak, ali je neophodna kod pacijenata sa leukemijom i nakon transplantacije matičnih ćelija hematopoeze. Brojne kliničke studije pokazale su male razlike u efikasnosti amfotericina B i kaspofungina u empirijskoj terapiji IGI, ali to ne oslikava u pravoj meri odnos trošak-efektivnost. Cilj rada je bio poređenje isplativosti kaspofungina i amfotericina B lipidni kompleks (ABLC) u empirijskoj antigljivičnoj terapiji kod pacijenata sa febrilnom neutropenijom kroz model-drvo odlučivanja, a iz perspektive Republičkog fonda za zdravstveno osiguranje (RFZO).

Primenjena je analiza isplativosti, (*cost-effectiveness analysis - CEA*), za period od 14 dana terapije. U modelu su kombinovani podaci o efikasnosti iz randomizovanih kliničkih studija, dok su troškovi uzeti iz važećeg cenovnika zdravstvenih usluga i Liste lekova RFZO.

Ukupan trošak po dodatno izlećenoj gljivičnoj infekciji za kaspofungin iznosi 639.750,06 RSD, dok je za ABLC 2.153.403,61 RSD. U analizi osetljivosti, primenom različite telesne težine pacijenata (50kg ili 70kg) i različite doze ABLC, kaspofungin je ponovo bio isplativija strategija empirijske antigljivične terapije.

Kaspofungin, pored boljeg bezbednosnog profila je i troškovno isplativiji od ABLC. Ovu činjenicu bi trebalo imati u vidu prilikom odabira terapije za lečenje IGI kod pacijenata sa febrilnom neutropenijom.

Ključne reči: amfotericin B, kaspofungin, febrilna neutropenija, troškovna isplativost

Uvod

Febrilna neutropenija je jedna od najčešćih komplikacija hemioterapije i glavni uzrok morbiditeta obolelih od malignih bolesti krvi. Pre ere empirijske primene lekova, infekcije su bile odgovorne za smrt 75% bolesnika na hemioterapiji. Uvođenjem efikasne strategije predviđanja, prevencije i lečenja infektivnih komplikacija kod neutropeničnih pacijenata došlo je do značajnog poboljšanja ishoda ovih komplikacija. Međutim, febrilna neutropenija i danas predstavlja veliki problem, delom zbog povećanog broja pacijenata i agresivnije imunosupresivne terapije, a delom zbog promene infektivne epidemiologije i povećane rezistencije na postojeće antiinfektivne lekove (1).

Invazivne gljivične infekcije (IGI) izazvane gljivicama iz roda *Candida*, predstavljaju 30% do 50% ovih infekcija, javljaju se u kasnijoj fazi neutropenije, naročito u slučaju izraženog gastrointestinalnog mukozitisa. Infekcije izazvane sojevima *Aspergillus* gljivica čine, takođe 30% do 55% invazivnih gljivičnih infekcija, vrlo su važan uzrok morbiditeta i mortaliteta u slučaju prolongirane i teške neutropenije (1, 2).

Istraživanja ukazuju na to da blagovremena primena antigljivičnih lekova smanjuje mortalitet uzrokovani IGI. U lečenju IGI postoje četiri strategije u zavisnosti od stadijuma dijagnoze: profilaksa, empirijska, preemptivna i ciljana terapija. Ove strategije razlikuju se prema vremenu početka primene antigljivičnog leka i sigurnosti u dijagnozu IGI (2).

Primena empirijske antibiotske terapije u lečenju febrilne neutropenije uvedena je sedamdesetih godina 20. veka nakon što je utvrđeno da zakasnelo davanje antibiotika dovodi do visokog stepena smrtnosti. Od tada nije bitnije izmenjen pristup u lečenju bolesnika sa febrilnom neutropenijom, ali stalni izazov u lečenju predstavlja povećana rezistencija na antibiotike i promena spektra najčešćih uzročnika. Savremeno lečenje febrilne neutropenije podrazumeva promptnu primenu empirijske antibiotske terapije i primenu suportivne terapije sve dok bolesnik ne postane afebrilan i klinički stabilan najmanje 24 časa i sve dok broj neutrofila ne bude $\geq 1,0 \times 10^9/L$ (1). Empirijska antigljivična terapija se započinje ukoliko je telesna temperatura viša od $38,0^{\circ}C$, traje duže od 1 sata, iako pacijent prima široko-spektralne antibiotike 4 do 7 dana, u stanju je neutropenije ($<0,5 \times 10^9/L$), a kliničkom, radiološkom i mikrobiološkom dijagnostičkom procenom su isključene druge etiologije, ali takođe nije dokazana IGI (2).

Incidenca IGI se konstantno povećava i utvrđeno je da jedna trećina bolesnika sa febrilnom neutropenijom i perzistentnom temperaturom nakon nedelju dana empirijske antibiotske terapije ima sistemsku gljivičnu infekciju izazvanu najčešće gljivicama iz roda *Candida* ili *Aspergillus* (1).

Primarni antimikotici za empirijsku primenu su amfotericin B parenteralna formulacija liposoma (L-AmB, AmBisome[®]) i kaspofungin (Cancidas[®]), dok ostali lekovi imaju niže nivoe preporuke prema evropskim smernicama (3). Uprkos širokom spektru aktivnosti amfotericina B, njegova klinička primena je ograničena zbog slabe podnošljivosti i profila toksičnosti, kao što je nefrotoksičnost. Različiti lipidni nosači omogućili su ograničenu dostavu leka u humane ćelije, a obezbedili povećano preuzimanje leka u gljivičnu citoplazmatsku membranu i tako povećali terapijsku koncentraciju na mestu gljivične infekcije. Na ovaj način, lipidne formulacije doprinele su smanjenoj nefrotoksičnosti u odnosu na konvencionalni amfotericin B. U Srbiji trenutno nije registrovan nijedan oblik amfotericina B (ni konvencionalni, ni liposomski). Međutim, konvencionalni amfotericin B i amfotericin B lipidni kompleks (ABLC, Abelcet[®]) se uvoze kao neregistrovani lekovi, budući da se nalaze u okviru liste D Republičkog fonda za zdravstveno osiguranje (RFZO) (4).

Mnoge kliničke studije pokazale su male razlike u efikasnosti amfotericina B i kaspofungina u empirijskoj terapiji IGI, ali to ne odražava odnos trošak-efektivnost (2). Imajući u vidu značajne troškove vezane za empirijsku primenu antimikotika, donošenje odluka bi trebalo da bude zasnovano ne samo na osnovu efikasnosti i bezbednosti lekova, već i na osnovu pratećih troškova terapije.

Od 2007. godine objavljeno je nekoliko farmakoekonomskih analiza na temu empirijske antigljivične terapije kod neutropeničnih pacijenata, a one koje su poredile kaspofungin i liposomski amfotericin B (u Velikoj Britaniji, Švedskoj, Italiji, i Australiji) (5 - 8) pokazale su da je kaspofungin isplativiji u odnosu na L-AmB. Sve ove analize izrađene su na osnovu podataka iz studije poređenja kaspofungina i L-AmB u empirijskoj terapiji kod pacijenata sa febrilnom neutropenijom *Walsh-a* i saradnika (9).

Cilj rada je bio poređenje troškova i efekata (troškovne isplativosti) kaspofungina i amfotericina B u empirijskoj antigljivičnoj terapiji kod pacijenata sa febrilnom neutropenijom kroz model-drvo odlučivanja, a iz perspektive RFZO Srbije.

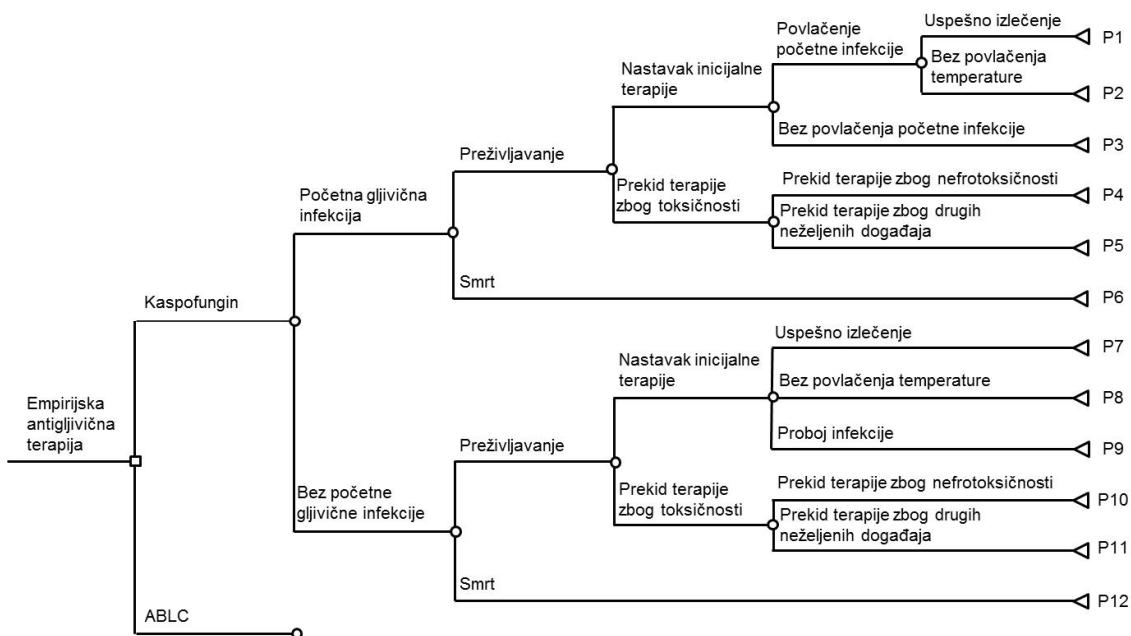
Metodologija

Model

Farmakoekonomска analiza je izrađena na osnovu podataka o kliničkoj efikasnosti iz randomizovane kliničke studije Walsh i saradnika (9). U studiji su poređeni L-AmB u dozi od 3 mg/kg i kaspofungin u dozi od 70 mg prvog dana, a zatim 50 mg dnevno, oba u trajanju od najmanje 14 dana. Studija je pokazala da kaspofungin izaziva znatno manje nefrotoksičnosti (2,6%) i drugih neželjenih reakcija (5%) nego L-AmB (11,5% i 8%, respektivno). Pošto u Srbiji L-AmB nije dostupan, troškovi su uzeti za ABLC, jer je efikasnost ova dva oblika ista (10-12), a pretragom literature nije pronađena nijedna studija koja bi poredila kaspofungin i ABLC. U studiji koja je

poredila bezbednost L-AmB i ABLC u empirijskoj terapiji febrilne neutropenije, L-AmB je pokazao značajno manju učestalost groznice, drhtavice, kao i nefrotoksičnosti u odnosu na ABLC (13).

Za potrebe analize, adaptiran je model – drvo odlučivanja (9), pri čemu je razmatran period od 14 dana, a kao perspektiva istraživanja je uzet RFZO. U modelu su kombinovani podaci o efikasnosti iz randomizovane kliničke studije, sa ishodom izraženim pomoću seta od pet kriterijuma uspeha terapije (5-9), dok su troškovi uzeti iz važećeg cenovnika zdravstvenih usluga i liste lekova RFZO (4, 14). Drvo odlučivanja korišćeno u analizi prikazano je na Slici 1. Prikazan je samo deo modela koji se odnosi na kaspofungin, primena ABLC podrazumeva identičan klinički put.



Slika 1. Drvo odlučivanja u analizi troškovne isplativosti kaspofungina i amfotericina B lipidni kompleks (ABLC) u empirijskoj antigljičivoj terapiji

Figure 1. Decision tree used for cost-effectiveness of caspofungin and amphotericin B lipid complex (ABLC) in empiric antifungal therapy

Pacijent je smatran uspešno izlečenim ukoliko je imao potpuno povlačenje početne gljivične infekcije, uključujući povlačenje temperature tokom neutropenije, nije prekinuta terapija zbog neželjenih efekata i preživeo je 7 dana po završetku terapije. Primarni cilj u proceni efikasnosti sastojao se od pet kriterijuma, kao što je bio slučaj i u prethodnim studijama u ovoj indikaciji. Terapija se smatrala efikasnom ukoliko je ispunjeno svih pet kriterijuma:

- uspešno izlečenje bilo koje početne gljivične infekcije;
- odsustvo nove gljivične infekcije od trećeg dana započinjanja terapije ili sedam dana po završetku lečenja;
- preživljavanje 7 dana nakon završetka lečenja;
- bez prevremenog prekidanja terapije zbog toksičnosti ili neefikasnosti leka;
- povlačenje povišene temperature tokom neutropenije (temperatura niža od 38°C najmanje 48h) (5-9).

Ispunjene svih pet kriterijuma podrazumeva potpuno izlečenje pacijenta, dok febrilnost pacijenta (nije ispunjen jedan od kriterijuma) ne podrazumeva izlečenje pacijenta.

Verovatnoće

Verovatnoće preživljavanja, prekida inicijalne terapije i efikasnosti terapije korišćene u ovom modelu izvedene su iz rezultata *Walsh* studije (9) i predstavljene su u Tabeli I.

Tabela I Uslovne verovatnoće prekida terapije i efikasnosti terapije korišćene u modelu⁴

Table I Probabilities used in the model for effectiveness and discontinuation of the therapy

	Kaspofungin	L-AmB
Početna gljivična infekcija (<i>baseline infection</i>)	0,05 (0,03-0,07)	0,05 (0,03-0,07)
Preživljavanje	0,93 (0,85-1,00)	0,66 (0,37-0,74)
Nastavak inicijalne terapije	0,96 (0,94-0,97)	0,91 (0,89-0,94)
Povlačenje početne infekcije	0,56 (0,37-0,75)	0,36 (0,11-0,61)
Prekid terapije zbog toksičnosti	0,04 (0,03-0,06)	0,09 (0,06-0,11)
Uspešno izlečenje (P1)	0,29 (0,05-0,52)	0,40 (0,00-0,80)
Povlačenje infekcije uz nastavak povišene temperature (P2)	0,71 (0,48-0,95)	0,60 (0,20-1,00)
Bez povlačenja početne infekcije (P3)	0,44 (0,25-0,63)	0,64 (0,39-0,89)

⁴ Prilagođeno iz ref. (5)

	Kaspofungin	L-AmB
Prekid terapije zbog nefrotoksičnosti (P4)	0,05 (0,00-0,09)	0,22 (0,09-0,35)
Prekid terapije zbog drugih neželjenih dogadaja (P5)	0,95 (0,91-1,00)	0,78 (0,65-0,91)
Smrt (P6)	0,07 (0,00-0,15)	0,44 (0,26-0,63)
Bez početne gljivične infekcije (<i>no baseline infection</i>)	0,95 (0,93-0,97)	0,95 (0,93-0,97)
Preživljavanje	0,93 (0,90-0,95)	0,91 (0,89-0,93)
Nastavak inicijalne terapije	0,96 (0,94-0,97)	0,91 (0,89-0,94)
Prekid terapije zbog toksičnosti	0,04 (0,03-0,06)	0,09 (0,06-0,11)
Uspešno izlečenje (P7)	0,41 (0,37-0,46)	0,42 (0,38-0,47)
Bez povlačenja temperature (P8)	0,55 (0,50-0,59)	0,54 (0,50-0,59)
Proboj infekcije (P9)	0,04 (0,02-0,06)	0,03 (0,02-0,05)
Prekid terapije zbog nefrotoksičnosti (P10)	0,05 (0,00-0,09)	0,22 (0,09-0,35)
Prekid terapije zbog drugih neželjenih dogadaja (P11)	0,95 (0,91-1,00)	0,78 (0,65-0,91)
Smrt (P12)	0,07 (0,05-0,10)	0,09 (0,07-0,11)

Troškovi

U analizu su uvršteni troškovi samih lekova prema poslednjim dostupnim podacima (4, 14). Troškovi leka ABLC su uzeti iz odgovarajuće zdravstvene ustanove tercijarnog nivoa prema poslednjoj nabavci koja je sprovedena u ustanovi, s obzirom da se radi o neregistrovanom leku, pa kao takav nema definisanu cenu od strane Ministarstva zdravlja, odnosno RFZO-a.

Za izračunavanje ukupnih troškova terapije za svaku granu u drvetu korišćena je sledeća formula:

$$UT = (cena\ L \times broj\ ampula \times 14\ dana + TAL \times 14\ dana) \times verovatnoća\ ishoda$$

gde je:

UT – ukupan trošak lečenja gljivične infekcije,

L – primenjeni lek,

TAL – trošak aplikacije leka.

Troškovi hospitalizacije, saniranja neželjenih efekata lekova i drugi direktni troškovi nisu uključeni u ovu analizu zbog nedostatka relevantnih podataka, kao ni

zvaničnih protokola lečenja (npr. za saniranje neželjenih reakcija i sl.). Iako bi ovi podaci dali dodatne informacije ne bi značajnije uticali na sam rezultat analize s obzirom na to da bi došlo do povećanja ukupnog troška za amfotericin B, imajući u vidu njegov profil bezbednosti.

Analiza troškovne isplativosti

Rezultat farmakoekonomске analize je predstavljen kao inkrementalni odnos troškovne isplativosti (*incremental cost-effectiveness ratio – ICER*). ICER se izračunava kao odnos razlike troškova dve alternativne terapije i razlike efektivnosti između poredbenih terapija.

$$ICER = \frac{C_B - C_A}{E_B - E_A} = \frac{\Delta C}{\Delta E}$$

ICER u stvari, prikazuje dodatne troškove po jedinici dodatne efektivnosti alternativne terapije u odnosu na komparativnu terapiju. Ako je jedna terapija istovremeno jeftinija i efikasnija od poredbene, za nju se kaže da je dominantna s obzirom da pruža veće koristi, a uz niže troškove od poredbene terapije (15).

Kako Republika Srbija nema usvojenu graničnu vrednost prihvatanja ICER-a za zdravstvene tehnologije, uzeta je u obzir preporuka Svetske zdravstvene organizacije. Svetska zdravstvena organizacija preporučuje primenu WHO-CHOICE metodologije (*CHOsing Intervention that are Cost-Effective*). Po ovoj metodologiji tehnologije su isplative ukoliko imaju ICER manji od trostrukе vrednosti bruto domaćeg proizvoda (BDP) po stanovniku, dok su izrazito isplative one tehnologije čiji je ICER manji od jednostrukе vrednosti BDP-a (16). Na internet stranici Republičkog zavoda za statistiku (17), poslednji objavljeni godišnji podatak o bruto domaćem proizvodu je za 2013. godinu i iznosio je 541.085 RSD po glavi stanovnika.

Statistička analiza podataka

Sva računanja i proračuni su izvršeni pomoću Microsoft Excel, EduStat 2.01 verzije (2005, Alpha Omnia, Beograd, Srbija). Za analizu isplativosti korišćen je softver TreeAge modul Healthcare verzija 1.5.2. Za ispitivanje robustnosti rezultata primenjena je jednosmerna analiza osetljivosti. Jedina varijabla koja je varirana bila je cena za lek ABLC, s obzirom na to da cena ovog leka nije definisana ni uredbom Vlade, tj. Ministarstva zdravlja ni Pravilnikom RFZO-a.

Rezultati

Kao što je prikazano u Tabeli II, rezultati farmakoekonomске analize pokazuju da pacijenti lečeni kaspofunginom i liposomskim amfotericinom B imaju približno jednake

šanse za uspešan ishod terapije – oko 35%. Mada su verovatnoće za neuspešan ishod takođe bile približno jednake, u modelu mortalitet pacijenata na kaspofunginu je bio niži nego kod onih pacijenata koji su primali L-AmB, 7% u odnosu na 11%.

Tabela II Ishod lečenja gljivične infekcije kaspofunginom i liposomskim amfotericinom B

Table II The outcomes for the treatment of the fungal infection using the caspofungin or liposomal amphotericin B

	Kaspofungin	L-AmB
Uspešno izlečenje gljivične infekcije	0,35	0,33
Mortalitet	0,07	0,11
Neuspeh lečenja	0,58	0,55

U Tabeli III prikazani su troškovi za oba leka, izraženi kao trošak po izlečenoj gljivičnoj infekciji, nakon 14 dana terapije. Analiza je rađena za različite doze amfotericina B, kao i za različitu telesnu težinu pacijenata. Trošak kaspofungina je znatno niži od troška ABLC, i iznosi 639.750 RSD.

Tabela III Ukupni troškovi terapije kaspofunginom i amfotericinom B lipidni kompleks (ABLC)

Table III Total treatment costs with the caspofungin or amphotericin B lipid complex (ABLC)

Lek	Telesna težina	Doza	Trošak (RSD)
Kaspofungin			639.750,06
ABLC	70 kg	5 mg/kg	2.153.403,61
		3 mg/kg	1.232.052,67
ABLC	50 kg	5 mg/kg	1.539.169,65
		3 mg/kg	924.935,69

U ovoj analizi, razlika u efikasnosti je mala, ali postoji značajna razlika u mortalitetu, kao i u toksičnosti ova dva leka. Iako se po definiciji može reći da je kaspofungin dominantna alternativa (niži troškovi uz veću efektivnost), razlika u efektu od 0,02 ipak ne ističe značajnu efikasnost u odnosu na amfotericin B. Uštede u smislu manjeg troška po dodatno izlečenoj gljivičnoj infekciji, za različite doze ABLC predstavljene su u Tabeli IV.

Tabela IV Inkrementalni trošak po dodatno uspešno izlečenoj gljivičnoj infekciji (ICER) kaspofungina u odnosu na različite dozne režime amfotericina B lipidni kompleks (ABLC)

Table IV Incremental cost effectiveness ratio of caspofungin compared to different dosage regime of amphotericin B lipid complex (ABLC)

Kaspofungin u poređenju sa:	ICER
ABLC 3 mg/kg za 70 kg	-29.236.638,86
ABLC 5 mg/kg za 70 kg	-74.715.426,48
ABLC 3 mg/kg za 50 kg	-14.077.042,98
ABLC 5 mg/kg za 50 kg	-44.396.234,73

Kaspofungin je isplativija strategija empirijske antigljivične terapije u svakom od analiziranih slučajeva, prema modelu na Slici 1. Kod prosečnog pacijenta telesne težine 70 kg, pri dozi ABLC 3 mg/kg primenom kaspofungina postiže se ušteda od 29.236.638,86 RSD po dodatno izlečenoj gljivičnoj infekciji, tj. dodatno izlečenom pacijentu. Sa većom dozom ABLC uštede su još veće. Čak i kod pacijenta telesne težine 50 kg, kada se smanjuje utrošak ABLC, a doza kaspofungina se ne menja – kaspofungin ostaje dominantna strategija u odnosu na ABLC.

U analizi osetljivost varirana je cena leka ABLC i to za sve četiri terapijske strategije (zavisno od telesne težine pacijenta, odnosno doze ABLC). U osnovnoj analizi je korišćena cena za ABLC od 22.000 RSD po ampuli. U tabeli V su prikazani rezultati analize osetljivosti u slučaju primene ABLC u dozi 3mg/kg kod pacijenta telesne težine 50kg. Ukoliko bi se cena leka ABLC snizila za 35 % (na 14.500 RSD po ampuli), lečenje ABLC bi bilo troškovno isplativije u odnosu na primenu kaspofungina. U svim ostalim slučajevima cena leka bi morala da bude još niža (u nekim slučajevima sniženje od 75%) da bi lečenje ABLC bilo isplativije.

Tabela V Rezultati analize osetljivosti za amfotericin B lipidni kompleks (ABLC) 3 mg/kg za pacijenta telesne težine 50 kg u odnosu na lečenje kaspofunginom

Table V Results of the sensitivity analysis for amphotericin B lipid complex (ABLC) 3mg/kg for the patient with weight of 50kg

Cena za ABLC 50 mg ampula (RSD)	Vrednost ICER-a
22.000	-14.077.042,98
17.000	-3.740.954,89
14.500	1.427.089,16
12.000	6.595.133,21
10.000	10.729.568,45
9.500	11.763.177,26
9.000	12.796.786,06
7.000	16.931.221,30
6.000	18.998.438,92

Diskusija

Farmakoekonomска evaluacija je poredila troškove i efekte kaspofungina i amfotericina B u empirijskoj terapiji pacijenata sa perzistentnom povišenom temperaturom i neutropenijom. Podaci o efikasnosti uzeti su iz jedine randomizovane studije koja je poredila kaspofungin i liposomski amfotericin B kod febrilne neutropenije (9). Kako u Srbiji nije dostupan L-AmB, troškovi su uzeti za amfotericin B lipidni kompleks koji se uvozi kao neregistrovan lek, tj. jedini je dostupan. Konvencionalni AmB se smatra prevaziđenim zbog visoke toksičnosti, a ABLC jeste najbliži farmaceutski oblik liposomskom, sa podjednakom efikasnošću i nešto višom toksičnošću. Rezultati analize pokazuju da je kaspofungin izrazito isplativa strategija za lečenje IGI, sa nižim troškovima i višom efektivnošću u odnosu na amfotericin B.

Od 2007. godine objavljeno je nekoliko farmakoekonomskih analiza empirijske antiglivične terapije kod neutropeničnih pacijenata, a one koje su poredile kaspofungin i liposomski amfotericin B (5-8) pokazale su da je kaspofungin isplativiji u odnosu na L-AmB i ABLC. Sve ovo je u skladu i sa rezultatima naše analize.

Najveći izazov u farmakoekonomiji empirijske antiglivične terapije je nedostatak odgovarajućeg ishoda. U dosadašnjim farmakoekonomskim analizama poređenja

kasprofungina i L-AmB primenjena je analiza trošak-korisnost (*cost-utility analysis*), pri čemu je ishod lečenja izražavan kroz godine života korigovane za kvalitet (*quality adjusted life years - QALY*). Za izražavanje QALY kao ishod korišćeni su odgovarajući registri. QALY jeste zlatni standard u ekonomskim evaluacijama, jer omogućava da se iz više različitih ishoda sastavi jedinstvena mera koja opisuje kvalitet i kvantitet života postignutog terapijom i može lako da se poredi između studija, ali QALY nije uvek savršena mera ishoda (15). Trajanje empirijski antiglivične terapije je relativno kratko da bi se računao dobijen ili izgubljen QALY, u koji je uključen i uticaj osnovne bolesti koju pacijent ima, i zbog svega ovoga QALY možda i nije sasvim odgovarajuća mera ishoda u ovoj indikaciji. Korišćena mera ishoda koja se sastoji od pet kriterijuma uspeha empirijske antiglivične terapije, upotrebljena i u ovoj analizi, pokazala se kao odgovarajuća, i može biti upotrebljena i u budućim istraživanjima (2).

Iako L-AmB ima značajno manje neželjenih efekata od klasičnih oblika amfotericina B, kasprofungin kao predstavnik nove grupe antimikotika pokazao se kao daleko bezbedniji i to je karakteristika ovog leka, koja suštinski pravi razliku u lečenju glivičnih infekcija, s obzirom na to da je efikasnost slična sa L-AmB (9). Najznačajniji neželjeni efekat L-AmB je nefrotoksičnost i često je uzrok prekida i promene terapije. Drugi značajni neželjeni efekti, kao što su drhtavica, mučnina, povraćanje, itd. takođe se češće javljaju prilikom primene L-AmB nego kasprofungina (18, 19). Svi ovi neželjeni efekti prouzrokuju određene dodatne troškove, ali je bilo teško uvrstiti ih u analizu, pre svega zbog nedostatka relevantnih podataka, kao i zvaničnih protokola lečenja.

Najviši troškovi u ovoj analizi su troškovi samih lekova i odatle potiče velika razlika u ukupnim troškovima. Uključivanje dodatnih troškova vezanih za saniranje neželjenih efekata bi, naravno, dalo bolju sliku o sveukupnim troškovima, ali bi rezultat bio još prominentniji u korist kasprofungina, koji uzrokuje manje neželjenih efekata.

U studiji Walsh i saradnika (9) nije analizirano dugogodišnje preživljavanje, kao ni kvalitet života, tako da nije bilo moguće u našoj analizi proceniti dobijene godine života, niti primeniti Markovljev model. Drugi antimikotici nisu uključeni u analizu jer nisu registrovani i ne primenjuju se u Srbiji (miconafungin, anidulafungin), nemaju indikaciju empirijske terapije (vorikonazol, flukonazol, itrakonazol) i imaju niži nivo preporuka u aktuelnim vodičima iz ove oblasti (20, 21).

Kao zaključak ove farmakoekonomske evaluacije, kasprofungin, pored boljeg bezbednosnog profila jeste i troškovno isplativiji od amfotericin B lipidnog kompleksa. Ovu činjenicu bi trebalo imati u vidu prilikom odabira terapije za lečenje IGI kod pacijenata sa febrilnom neutropenijom. Kako su IGI i dalje veoma teško izlečive, postoje i preporuke za kombinaciju antimikotika, ali to povlači nova pitanja o troškovnoj isplativosti.

Zahvalnica

Ovaj rad je podržan sredstvima Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije, broj projekta 175035 i broj projekta 41012.

Literatura

1. Marisavljević D. Klinička hematologija. Beograd: Zavod za udžbenike; 2013. p. 1046-52.
2. Turner JS. Pharmacoeconomics of empirical antifungal use in febrile neutropenic hematological malignancy and hematopoietic stem cell transplant patients. *Exp Rev Pharmacoeconomics Outcome Res* 2013; 13(2): 227-35.
3. Maertens J. European guidelines for antifungal management in leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients: summary of the ECIL 3 – 2009 Update. *Bone Marrow Transplant* 2011; 46: 709–18.
4. Lista lekova koji se propisuju i izdaju na teret obaveznog zdravstvenog osiguranja. Službeni glasnik 123/14
5. Stam WB. Economic Evaluation of Caspofungin versus Liposomal Amphotericin B for Empiric Antifungal Treatment in Patients with Neutropenic Fever in Italy. *Value Health* 2008; 11(5): 830-41.
6. Bruynesteyn K. A cost-effectiveness analysis of caspofungin vs. liposomal amphotericin B for treatment of suspected fungal infections in the UK. *Eur J Haematology* 2007; 78: 532–9.
7. Al-Badriyeh D. Economic impact of caspofungin as compared with liposomal amphotericin B for empirical therapy in febrile neutropenia in Australia. *J Antimicrobial Chemother* 2009; 63: 1276–85.
8. Naik S. Economic evaluation of caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia in Sweden. *Scandin J Infect Dis* 2011; 43: 504–14.
9. Walsh JT. Caspofungin versus Liposomal Amphotericin B for Empirical Antifungal Therapy in Patients with Persistent Fever and Neutropenia. *N Engl J Med* 2004; 351: 1391-402.
10. Martino R. Efficacy, safety and cost-effectiveness of Amphotericin B Lipid Complex (ABLC): a review of the literature. *Curr Med Res Opin* 2004; 20(4): 485-504.
11. Clemons CV, Stevens DA. Comparative efficacies of four amphotericin B formulations—Fungizone, Amphotec (Amphocil), AmBisome, and Abelcet—against systemic murine aspergillosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48(3): 1047-50.

12. Ibrahim AS, Gebremariam T, Husseiny MI, Stevens DA, Fu Y, Edwards JE, et al. Comparison of Lipid Amphotericin B Preparations in Treating Murine Zygomycosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52(4): 1573-6.
13. Wingard JR. A Randomized, Double-Blind Comparative Trial Evaluating the Safety of Liposomal Amphotericin B versus Amphotericin B Lipid Complex in the Empirical Treatment of Febrile Neutropenia. L Amph/ABLC Collaborative Study Group. *Clin Infect Dis* 2000; 31(5): 1155-63.
14. Pravilnik o cenama zdravstvenih usluga na sekundarnom i tercijarnom nivou zdravstvene zaštite. Službeni glasnik RS 37/14.
15. Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL. Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes, 3rd Ed. New York: Oxford University Press; 2005. p. 103-204.
16. Svetska zdravstvena organizacija. CHOosing Interventions that are Cost Effective (WHO-CHOICE).
Dostupno na: http://www.who.int/choice/costs/CER_thresholds/en/, datum pristupa: 10.12.2014.
17. Republički zavod za statistiku.
Dostupno na: <http://webrzs.stat.gov.rs/WebSite/Public/PageView.aspx?pKey=62>, datum pristupa: 10.12.2014.
18. Sažetak karakteristika leka Abelcet®
19. Sažetak karakteristika leka Cancidas®
20. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK, Calandra TF, Edwards JE, et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Candidiasis: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 48 (5): 503-35.
21. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, Herbrecht R, Kontoyiannis DP, Marr KA, et al. Treatment of Aspergillosis: Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008; 46 (3): 327-60.

A pharmacoeconomic evaluation of caspofungin and amphotericin B for intravenous infusion for treatment of systemic fungal infections

Marija Živković¹, Dragana Lakić^{2*}, Ivana Tadić², Marina Odalović², Nataša Bogavac Stanojević³

¹ Merck Sharp & Dohme d.o.o., Omladinski brigada 90A/1400 (Airport City), 11070 Belgrade, Serbia

² University of Belgrade - Faculty of Pharmacy Department of social pharmacy and pharmaceutical legislation, Vojvode Stepe 450, 11000 Belgrade, Serbia

³ University of Belgrade – Faculty of Pharmacy, Department of medical biochemistry, Vojvode Stepe 450, 11000 Belgrade, Serbia

Summary

Empirical application of antifungal drugs in the treatment of invasive fungal infections (IFI) in febrile neutropenia represent significant cost, but it is essential in patients with leukemia and after hematopoietic stem cell transplantation. Numerous clinical studies have shown little difference in the efficacy of amphotericin B and caspofungin in IFI empirical therapy, but it does not reflect their cost-effectiveness. The aim of this study was to compare the cost-effectiveness of caspofungin and amphotericin B lipid complex (ABLC) in the empirical antifungal therapy in patients with febrile neutropenia using model-decision tree, from the perspective of the National Health Insurance Fund (NHIF).

We used the cost-effectiveness analysis, for a period of 14 days of therapy. In model we combined data on efficacy from randomized clinical trials, while the costs were taken from the Drug list or service fee NHIF.

The total cost per additional cured fungal infection with caspofungin was 639,750.06 RSD, while with ABLC was 2,153,403.61 RSD. In the sensitivity analysis, using different weights of patients (50kg or 70kg) and different doses of ABLC, caspofungin was again most cost-effective strategy for empirical antifungal therapy.

Caspofungin, in addition to a better safety profile, is more cost-efficient than ABLC. This fact should be kept in mind when choosing a therapy for the treatment of IFI in patients with febrile neutropenia.

Key words: amphotericin B, caspofungin, febrile neutropenia, cost-effectiveness

Upotreba antibakterijskih lekova u lečenju infekcija urinarnog trakta – farmakoekonomski aspekt

**Dragana Lakić¹, Ivana Tadić*¹, Marina Odalović¹,
Svetlana Kolundžić²**

¹ Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet, Katedra za socijalnu farmaciju i farmaceutsko zakonodavstvo, Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd

² Kliničko-bolnički centar „Dr Dragiša Mišović Dedinje”, Heroja Milana Tepića 1, 11000 Beograd

*autor za korespondenciju Ivana Tadić; e mail: itadic@pharmacy.bg.ac.rs

Kratak sadržaj

Infekcije urinarnog trakta zahvataju donje i gornje delove urinarnog trakta. Terapija infekcija se razlikuje u zavisnosti da li su u pitanju komplikovane ili nekomplikovane infekcije kao i od mesta infekcije. Cilj ovog rada je farmakoekonomska analiza isplativosti primene različitih strategija u lečenju infekcija urinarnog trakta iz perspektive Republičkog fonda za zdravstveno osiguranje.

Zarad procene troškova i efikasnosti primene različitih strategija u lečenju infekcija urinarnog trakta u odraslih žena koje nisu trudne konstruisano je drvo odlučivanja. Kao ishod lečenja posmatran je broj slučajeva u kojima je došlo do prestanka simptoma.

Rezultati istraživanja su pokazali da je najisplativija strategija empirijska primena antibiotika. Nešto skuplja i efikasnija strategija je primena laboratorijskih testova uz empirijsku primenu antibiotika.

Iako je empirijska primena antibiotika troškovno isplativa i u skladu sa važećim preporukama i protokolima lečenja infekcije urinarnog trakta, ukoliko se razmotri i antibiotska rezistencija kao rastući zdravstveni problem, strategija primene dipstik testa može biti superiorna.

Ključne reči: infekcije urinarnog trakta, antibiotska terapija, analiza troškova i efektivnosti.

Uvod

Infekcije urinarnog trakta (IUT) su na drugom mestu prema učestalosti infekcija u opštoj populaciji, iza infekcija respiratornog sistema, dok su kod žena to najčešće bakterijske infekcije (1). U Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) zbog urinarnih infekcija lekaru se godišnje javi 8,6 miliona ljudi (od tog broja čak 84% su žene) (2,3). Incidencija pojave IUT kod žena u reproduktivnom dobu je 30 puta veća u odnosu na muškarce iste starosti, s tim što se ovaj odnos smanjuje u kasnijem životom dobu (4,5). Ove infekcije su i veliki uzrok hospitalizacija (preko 1.000.000 pacijenata bude godišnje hospitalizovano) (2,3). IUT mogu zahvatiti bilo koji deo urinarnog sistema: uretru (uretritis), mokraćnu bešiku (cistitis) ili bubrege (pijelonefritis), i vrlo retko ureter. Na osnovu lokalizacije dele se na infekcije donjeg urotrakta (uretritis i cistitis) ili infekcije gornjeg urotrakta (pijelonefritis) (6). Komplikovane IUT predstavljaju infekciju kod pacijenata sa strukturnim i/ili funkcionalnim poremećajem urinarnog trakta, za razliku od nekomplikovanih IUT (7).

Prema podacima Republičkog zavoda za javno zdravlje, ukupan broj utvrđenih oboljenja, stanja i povreda u službi zdravstvene zaštite žena tokom 2013. godine, iznosio je 1.230.649. Od ovog broja čak 40% su bolesti mokraćno-polnog sistema (dijagnoze N00 – N99 prema Međunarodnoj klasifikaciji bolesti, 10 revizija – MKB-10) (8).

U najvećem broju slučajeva, ascendentni put mikroorganizma uz uretru je najčešći razlog pojave IUT zadržavanjem bakterija iz digestivnog trakta na otvoru mokraćnog kanala. Shodno tome, najčešći uzrok IUT su gram negativne bakterije: *E. coli* (uzročnik u više od 80% slučajeva), *Proteus Mirabilis* (oko 10% slučajeva) ili *Klebsiella-e* (5,11%).

Rezultati randomizovanih studija su ukazali da se lečenje nekomplikovanih infekcija u populaciji pacijenata započinje empirijski (9) te izbor odgovarajućeg antibiotika i dužinu terapije treba bazirati na činiocima: spektru antimikrobnog dejstva i osetljivosti uzročnika infekcije prema antibiotiku; efikasnosti antibiotika za određenu indikaciju pokazanu tokom kliničkih studija; neželjenim reakcijama i podnošljivosti leka; troškovima terapije; dostupnosti terapije (7).

Simptomi koji ukazuju na uretritis ili cistitis najčešće uključuju osećaj peckanja, žarenja ili bol pri mokrenju (disurija), potrebu za čestim (frekventnost) i vrlo brzim (urgentnost) mokrenjem, a može se javiti i krv u urinu (hematurija). Infekcije donjih delova urinarnog trakta potrebno je diferencirati od genitalnih infekcija budući da su uzročnici različiti, pa je samim tim i osetljivost uzročnika na antibakterijsku terapiju različita. Kod pijelonefritisa simptomi su povišena telesna temperatura (iznad 38,3° C), mučnina, povraćanje i jak bočni bol.

Za postavljanje dijagnoze, pored prisustva opisanih simptoma neophodno je uraditi analizu urina i utvrditi prisustvo značajnog broja bakterija u urinu.

Analiza urina dipstik metodom obuhvata test na nitrate (pozitivan ukazuje na prisustvo gram pozitivnih i gram negativnih (kao što je *E.coli*) bakterija u koncentraciji većoj od 10000/ml koje redukuju nitrat) kao i detekciju leukocitne esteraze koja ukazuje na gnojno zapaljenje (piuriju). Kombinacija ova dva parametra je visoko osjetljiva i specifična, i govori u prilog urinarne infekcije. U urinu se određuje i broj leukocita koji kod infekcije iznosi više od 10 leukocita/mm³ urina.

Cilj ovog rada je farmakoekonomska analiza isplativosti i efikasnosti primene antibiotskih lekova u terapiji infekcija urinarnog trakta iz perspektive Republičkog fonda za zdravstveno osiguranje Republike Srbije (RFZO).

Materijali i metode

Za procenu troškovne isplativosti antibiotske terapije akutnog nekomplikovanog cistitisa u žena koje nisu trudne korišćena je analiza odlučivanja, tj. primenjeno je drvo odlučivanja. Prema studiji radenoj 2000. godine u Velikoj Britaniji (10), dva glavna pristupa lečenju IUT su empirijska upotreba antibiotika pri prezentaciji simptoma i upotreba dijagnostičkih testova kojima se utvrđuje prisustvo/odsustvo infekcije pre započinjanja antibiotske terapije. Dijagnostički testovi koji su razmatrani su upotreba dipstika za brzo utvrđivanje rezultata i laboratorijski test – urinokultura ili antibiogram. Iz dva glavna pristupa formirano je sedam strategija za lečenje korišćenih u našem ispitivanju (Tabela I).

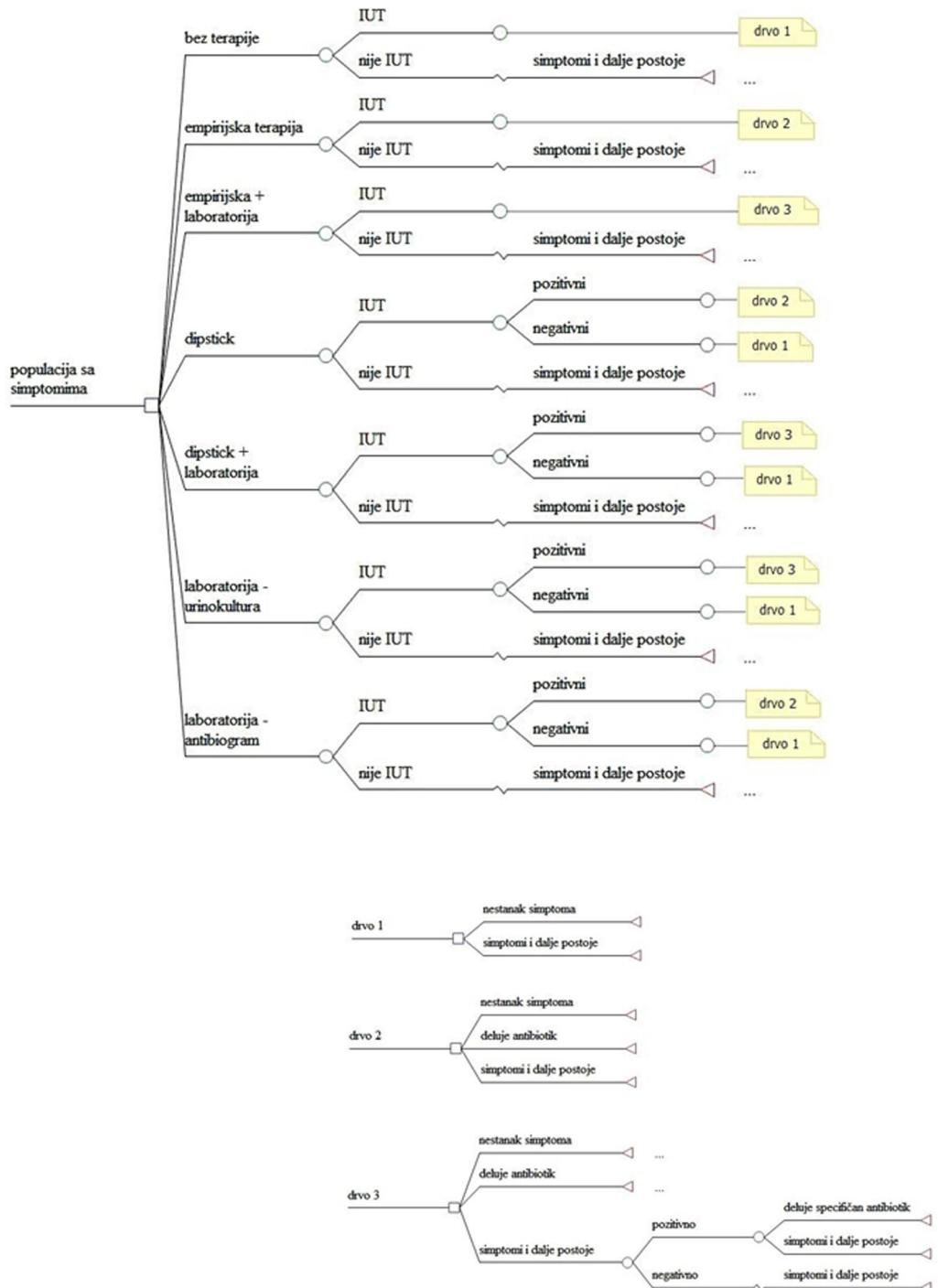
Svaka strategija, sa redosledom prepostavljenih događaja odgovarajuće strategije, prikazana je na odvojenoj grani. Izgled drveta odlučivanja prikazan je primenom drveta 1, 2 i 3 (Slika 1).

Ishodom od značaja smatralo se saniranje simptoma IUT, spontano ili pod dejstvom primenjene terapije.

Tabela I Strategije u lečenju infekcija urinarnog trakta

Table I Strategies for treatment of urinary tract infections

Naziv strategije	Opis strategije
Bez terapije	Lekar daje informaciju da će se simptomi povući nakon 7 dana.
Empirijska terapija	Svi pacijenti koji imaju simptome IUT dobijaju trodnevnu terapiju antibiotikom.
Empirijska + laboratorijska	Svi pacijenti dobijaju trodnevnu terapiju antibiotikom. Ukoliko se simptomi ne povuku, radi se urinokultura. Pri drugoj poseti lekaru, kod pozitivnih rezultata urinokulture propisuje se specifičan antibiotik.
Dipstik	Na osnovu rezultata dipstik testa lekar se odlučuje za primenu antibiotika.
Dipstik + laboratorijska	Na osnovu rezultata dipstik testa lekar se odlučuje za primenu antibiotika. Ukoliko se simptomi ne povuku, pri drugoj poseti lekaru, propisuje se specifičan antibiotik na osnovu rezultata antibiograma.
Laboratorijska-urinokultura	Na osnovu rezultata urinokulture lekar se odlučuje za primenu antibiotika. Ukoliko se simptomi ne povuku, pri drugoj poseti lekaru, propisuje se specifičan antibiotik na osnovu rezultata antibiograma.
Laboratorijska-antibiogram	Na osnovu rezultata antibiograma lekar se odlučuje za primenu antibiotika.



Slika 1. Shematski prikaz primene različitih strategija lečenja IUT primenom drveta odlučivanja

Figure 1. Schematic representation of the decision tree for the different UTI treatment strategies

Verovatnoće koje su korišćene u ovom radu preuzete su iz kliničke studije iz Velike Britanije 2000. godine (Tabela II) (10). Kumulativne verovatnoće izračunate su za svaki terapijski put.

Tabela II Verovatnoće korišćene u analizi (10)

Table II The probabilities used in the analysis (10)

Verovatnoća	Vrednost
Postojanje simptoma IUT	50%
Osetljivost dipstik testa	89%
Specifičnost dipstik testa	68%
Osetljivost laboratorijskog testa (urinokultura)	100%
Specifičnost laboratorijskog testa (antibiogram)	100%
Simptomi se povlače sami	50%
Simptomi se povlače primenom antibiotika	90%
Simptomi se povlače primenom specifičnog antibiotika	90%

Za analizu su korišćeni samo direktni medicinski troškovi koje snosi RFZO (Tabela III) (11).

Tabela III Troškovi korišćeni u analizi

Table III The costs used in the analysis

Trošak	Iznos u RSD
Pregled lekara	236,68
Antibiotik	95,16
Specifičan antibiotik	128,51
Dipstik test	142,00
Urinokultura	162,11
Antibiogram	211,82

Trimetoprim/sulfametoksazol 400mg (terapija tokom 3 dana) je uzet u obzir kao antibiotik prvog izbora prema protokolu lečenja. Trošak specifičnog antibiotika izračunat je kao prosečna vrednost trodnevne primene lekova sa liste A: Amoksicilin, 250mg i Cefaleksin, 500mg i lekova sa liste A1: Ko-amoksiklav, 375mg i Cefuroksim, 500mg. Za lekove sa liste A1 uzeto je u obzir da pacijenti plaćaju 50% participacije.

Rezultati

Za izračunavanje ukupnih troškova terapije (UT) za svaku granu drveta odlučivanja korišćena je sledeća formula:

$$UT = \text{ukupni trošak primenjenih metoda} \times \text{kumulativna verovatnoća ishoda}$$

Troškovi pojedinačnih grana su zbirno prikazani za svaku od 7 inicijalnih strategija, zajedno sa verovatnoćom efekta koji se uzima u obzir (nestanak simptoma). Analiza troškovne isplativosti dobija se deljenjem ove dve vrednosti (C/E) i pokazuje trošak za dobijanje jednog pozitivnog efekta.

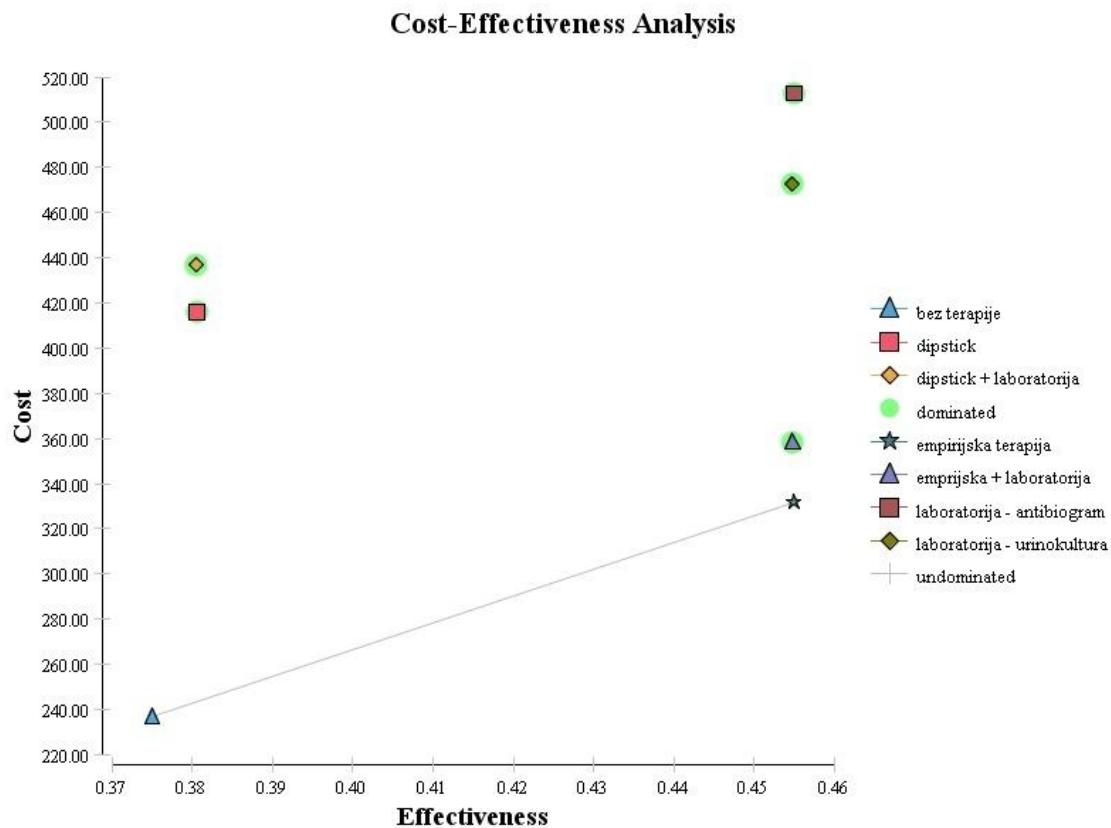
Kada se utvrde troškovi i efekti svakog od alternativnih tretmana, porede se pomoću algoritma za rangiranje odnosa troškovi-efektivnost, ICER. Inkrementalni odnos troškovne efektivnosti (ICER) predstavlja odnos razlike troškova terapije i razlike u efektivnosti terapije i pokazuje koliko je dodatno novca potrebno izdvojiti za jedan dodatni pozitivan efekat (Tabela IV).

Tabela IV Rezultati dobijeni primenom analize troškovi-efektivnost

Table IV The results of the cost-effectiveness analyses

Strategija	Troškovi (RSD)	Efekat	C/E (RSD)	ICER (RSD)	ICER (poređenje bez terapije) (RSD)
Bez terapije	236,68	0,250	946,72		
Empirijska terapija	331,84	0,450	737,42	475,80	475,80
Empirija + laboratorijska	358,21	0,495	723,65	585,90	496,02
Dipstik	416,03	0,407	1.022,19	Dominirana	1.142,36
Dipstik + laboratorijska	436,73	0,442	987,34	Dominirana	1.040,15
Laboratorijska-urinokultura	472,74	0,495	955,02	Dominirana	963,49
Laboratorijska-antibiogram	512,76	0,450	1.139,46	Dominirana	1.380,38

Dobijeni rezultati pokazuju da je empirijska terapija najjeftinija strategija. Nešto skuplja, ali efikasnija je strategija empirijske terapije uz laboratorijske rezultate. Stoga je potrebno izračunati dodatni trošak po dodatno dobijenom efektu (ICER). Ostale strategije su skuplje i pokazuju ili manju ili jednaku efektivnost te zato nisu poredene. Ravan troškovne isplativosti je prikazana na Slici 2, gde se sve dominirane strategije nalaze desno od ravni.



Slika 2. Ravan troškovne isplativosti različitih strategija u terapiji urinarnih infekcija

Figure 2. The cost-effectiveness plane for different urinary tract infections treatment strategies

Diskusija

Kod samo 3 strategije je moguće izračunati odnos troškova i efekata s obzirom na to da imaju više troškove/efekte u odnosu na prethodnu strategiju (bez terapije, empirijska terapija, empirijska terapija + laboratorijska). Strategija bez terapije ima jako mali broj izlečenih pacijenata (samo 25%). Ostale strategije su nepovoljne zbog dodatnih troškova koje laboratorijske analize iziskuju bez porasta u broju izlečenih pacijenata.

Sličan rezultat, u kojem empirijska terapija prevladava u poređenju sa ostalim strategijama dobijen je i u studiji rađenoj u Velikoj Britaniji (10). Studija koja je ispitivala analizu korisnosti troškova uzimajući u obzir broj meseci života korigovanih na osnovu kvaliteta pri različitim strategijama lečenja IUT takođe je pokazala da empirijska terapija ima prednost nad ostalima (12).

Model korišćen u ovom radu se fokusira na koristi koje različite terapijske strategije donose pacijentima koji imaju IUT, dok se pretpostavlja da korisnosti neće biti za one pacijente čiji su simptomi prouzrokovani drugim bolestima. Međutim, antibiotska terapija može uticati i na ove slučajeve, poboljšavajući ishod nekih poremećaja (infekcija hlamidijom), pogoršavajući ishod nekih drugih (vaginitis) ili biti bez uticaja (genitalni herpes) (13). Usled nedostatka dokaza o mogućim uzročnicima simptoma kod pacijenata koje nemaju IUT uticaj antibiotika u ovim slučajevima ostaje nejasan.

Model ne uzima u obzir komplikacije, uključujući pijelonefritis, koje mogu nastati ukoliko je terapija odložena ili nije dobro primenjivana. Ali, ako bi se ovi retki ali važni efekti uključili u razmatranje, empirijska terapija bi i dalje bila primarna strategija (10).

Nedostatak modela je što ne uključuje dugoročni efekat primene empirijske terapije, a vezano za antibiotsku rezistenciju, bilo za individualnog pacijenta ili društvo u celini. Jedno korisno oružje protiv antibiotske rezistencije je povećanje korišćenja testova za brzu dijagnozu, kao što je dipstik test (14). Tako da, iako u ovom modelu strategija u kojoj se dipstik test primenjuje pre propisivanja terapije nije optimalan izbor, ako bi se u analizu uvrstila i antibiotska rezistencija, u tom slučaju je moguće da bi ova strategija nesumnjivo bila najisplativija. Još jedan nedostatak studije odnosi se na činjenicu da je za analizu odlučivanja uzet model najčešće urinarne infekcije - akutni nekomplikovani cistitis u populaciji žena. Samim tim ovi rezultati ne mogu da se ekstrapoliraju i na hronične urinarne infekcije.

Zaključak

Empirijska primena antibiotika u lečenju infekcija urinarnog trakta je trenutno troškovno isplativa strategija iz perspektive Republičkog fonda za zdravstveno osiguranje i u skladu je sa preporukama nacionalnih i evropskih protokola lečenja.

Zahvalnica

Ovaj rad je podržan sredstvima Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije, broj projekta 41012 i broj projekta 175035.

Literatura

1. Nicolle LE. Epidemiology of urinary tract infections. *Clin Microbiol News* 2002; 24: 135–40.
2. Schappert SM, Rechtsteiner EA. Ambulatory medical care utilization estimates for 2007. National Center for Health Statistics. *Vital Health Stat* 2011; 13 (169):1–38.
3. Plumridge RJ, Golledge CL. Treatment of urinary tract infection. Clinical and economic considerations. *Pharmacoeconomics* 1996; 9(4): 295-306.
4. Foxman B, Brown P. Epidemiology of urinary tract infections: transmission and risk factors, incidence, and costs. *Infect Dis Clin North Am* 2003; 17:227–41.
5. Boscia JA, Kaye D. Asymptomatic bacteriuria in the elderly. *Infect Dis Clin North Am* 1987; 1: 893–905.
6. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. Infekcije urinarnog trakta. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, 2004
7. Grabe M, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, et al. Guidelines on urological infections. Update 2011 [Internet]. European Association of Urology. [cited: 2015 Feb 26] Available form: http://www.uroweb.org/gls/pdf/15_Urological_Infections.pdf.
8. Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“. Zdravstveno-statistički godišnjak Republike Srbije 2013. Beograd: Institut za javno zdravlje Srbije: 2014.
9. Republički fond zdravstvenog osiguranja. Farmakoterapijski protokoli u primarnoj zdravstvenoj zaštiti; najčešće bolesti i stanja. RFZO, 2014: 374.
10. Fenwick EA, Briggs AH, Hawke CI. Management of urinary tract infection in general practice: a cost-effectiveness analysis. *Br J Gen Pract*. 2000; 50(457): 635–9.
11. Lista lekova Republičkog fonda za zdravstveo osiguranje [Internet]. [cited: 2014 Sept 19] Available form: <http://rfzo.rs/index.php/lekovi-actual56/lista-lekova-05022014>.
12. Barrz HC, Ebbel MG, Hickner J. Evaluation of suspected urinary tract infection in ambulatory women: a cost-utility analysis of office-based strategies. *J Fam Pract*, 1997; 44(1):49-60.
13. Baerheim A, Digranes A, Hunskaar S. Equal symptomatic outcome after antibacterial treatment of acute lower urinary tract infection and the acute urethral syndrome in adult women. *Scand J Prim Health Care* 1999;17:170-3.
14. Wise R, Hart T, Cars O et al. Antimicrobial resistance is a major threat to public health. *BMJ* 1998;317:609-10.

Antibacterial therapy of the urinary tract infections – pharmacoeconomic aspect

**Dragana Lakić¹, Ivana Tadić*¹, Marina Odalović¹,
Svetlana Kolundžić²**

¹ University of Belgrade – Faculty of Pharmacy, Department of social pharmacy and pharmaceutical legislation, Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd

² Clinical center „Dr Dragiša Mišović Dedinje”, Heroja Milana Tepića 1,
11000 Beograd

Summary

Urinary tract infections are inflammations processes on lower or upper parts of urinary tract. Therapy of urinary tract infections differs for complicated and non-complicated infections and site of infection. The aim of this paper is pharmacoeconomic analysis of different strategies in management of urinary tract infections from the perspective of Republic Fond for Health Insurance.

The decision tree was constructed to evaluate costs and effectiveness of different strategies used for treatment of non-pregnant, adult women. As a positive outcome of the treatment number of cases where symptoms disapered is used.

The results implied that the least costly strategy available is empiric treatment. More expensive but with greater outcomes was the strategy involving laboratory test together with empiric treatment.

Although the empiric treatment proved to be cost-effective and in accordance with current recommendations and guidelines for therapy, recognition of the impact of this strategy upon antibiotic resistance may lead to conclusion that the dipstick strategy is superior strategy.

Key words: Urinary tract infection, antibiotic therapy, cost-effectiveness analysis.

Racionalna upotreba antibiotika u bolničkim uslovima: studija slučaja

Jovana Brkić^{1*}, Ljiljana Tasić^{1,2}, Ivana Jokić³

¹ Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet, Centar zarazvoj farmaceutske i biohemijske prakse, Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd, Srbija,

² Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet, Katedra zasocijalnu farmaciju i farmaceutsko zakonodavstvo, Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd, Srbija,

³ Kliničko-bolnički centar „Bežanijska kosa”, 11090 Beograd, Srbija

*Arsenija Čarnojevića 207/23, 11070 Novi Beograd, Srbija, jovanab@pharmacy.bg.ac.rs

Napomena: Rad predstavlja deo specijalaističkog rada pod nazivom „Bezbednost pacijenata i upotreba antibiotika na tercijarnom nivou zdravstvene zaštite”, odbranjenog na Katedri za socijalnu farmaciju i farmaceutsko zakonodavstvo Univerziteta u Beogradu-Farmaceutskog fakulteta 2014. godine.

Kratak sadržaj

Između 25% i 50 % hospitalizovanih pacijenata prima antibiotike. Nekestudije procenjuju da je 25-68% antibiotika u bolnicama propisane neadekvatno. Cilj ovog rada je bio da se analizira upotreba antibiotika u Kliničko-bolničkom centru „Bežanijska kosa“. Za period od 2008. do 2012. godine podaci o upotrebi antibiotika na godišnjem nivou su dobijeni iz baze podataka bolničke apoteke i izraženi kao DDD/100 postelja/dan. U toku petogodišnjeg perioda praćenja, ukupna upotreba antibiotika se kretala od 62,3 do 65,6 DDD/100 postelja/dan. Najčešće propisivani antibiotici su bili cefalosporini, a zatim fluorohinoloni, penicilinii aminoglikozidi. Ceftriakson je bio najčešće propisivani antibiotik. Ovi rezultati ističu potrebu za sprovođenjem efikasnih mera kako bi se smanjila široko rasprostranjena neadekvatna upotreba antibiotika u stacionarnim zdravstvenim ustanovama.

Ključne reči: antibiotik, upotreba, bolnica

Uvod

Antibiotici su najviše doprineli unapređenju zdravlja ljudi i životinja, u odnosu na sve ostale terapijske grupe lekova (1). Međutim, antibiotici se od momenta uvođenja u humanu i veterinarsku zdravstvenu zaštitu, četrdesetih i pedesetih godina prošlog veka, prekomerno upotrebljavaju (2). Neadekvatna i prekomerna upotreba antibiotika je opšte prisutna na svim nivoima zdravstvenog sistema (3). Procenjuje se da je čak 25-68% antibiotika u bolnicama propisano neadekvatno (4). Uobičajni primeri neadekvatne upotrebe antibiotika su: propisivanje antibiotika kada nisu indikovani, odlaganje primene antibiotika kod kritičnih pacijenata, primena antibiotika suviše uskog ili previše širokog spektra, primena suviše niskih ili previsokih doza u odnosu na doze koje su indikovane za datog pacijenta, prekratko ili predugo trajanje terapije i propust da se terapija razmotri kada se dobiju rezultati mikrobiološke kulture (5).

Rezistencija na antibiotike je veliki globalni problem javnog zdravlja, jer povećava morbiditet i mortalitet, povećava ozbiljnost i širenje bolesti, produžava bolničko lečenje, dovodi do primene alternativnih lekova sa manje poznatim bezbednosnim profilom ili antibiotika sa više neželjenih dejstava i povećava troškove lečenja (6,7). Racionalno propisivanje antibiotika može sprečiti pojavu rezistencije i smanjiti učestalost dijareja prouzrokaovanih *Clostridium difficile* (4). Pored toga, mnogobrojni dokazi pokazuju da je lečenje bakterijskih infekcija antibioticima na koje je patogen rezistentan povezano sa povećanim morbiditetom, mortalitetom i troškovima (1,8). Ovaj problem je napredovao od inicijalne monorezistencije do multirezistencije. U nekim slučajevima rezistencija se proširila na čak 10 antibiotika (9). Rezistentni organizmi su široko rasprostranjeni u bolnicama, a sve više i u vanbolničkim uslovima (10). Bolnice, a posebno jedinice intenzivne nege su pogodno tlo za razvoj i širenje bakterija rezistentnih na antibiotike (11). Rezistentni patogeni postaju preovladavajući uzrok bolničkih infekcija, a pogotovo kod pacijenata smeštenih u jedinicama intenzivne nege (7).

Problem rezistencije znatno pogoršava činjenica da su u poslednjih nekoliko godina vodeće farmaceutske kompanije znatno smanjile istraživanja u oblasti antibiotika, jer smatraju da ova terapijska oblast nije više tako profitabilna (1,10). Razlozi za ovo su mnogobrojni: veličina tržišta je ostala nepromenjena, broj generika je sve veći, i zbog pritisaka da se smanji prekomerna upotreba primenom politika i mera za smanjenje propisivanja. Stoga je racionalna upotreba antibiotika neophodna da bi se sačuvali ovi ograničeni resursi (1).

Upotreba antibiotika u bolničkim i vanbolničkim uslovima varira između država. Razlozi ovih varijacija su: različite politike upotrebe antibiotika, edukacija propisivača, očekivanja pacijenata, različite prevalence rezistencije i razlike u merenju upotrebe antibiotika (12). Procenjuje se da između 25% i 50 % hospitalizovanih pacijenata prima

antibiotike, i da oni čine oko 30% izdataka bolnica na lekove (13). Antibiotici su najčešći među svim lekovima koji se primenjuju za lečenje hospitalizovanih bolesnika u Srbiji (15-30% svih propisanih lekova) (14).

Upravljanje antibioticima je višedimenzionalni i multidisciplinarni pristup koji uključuje politike, smernice, nadzor, izveštaje, edukaciju i odite od strane svih aktera, kako kliničara tako i menadžera (4,5). Upravljanje antibioticima obuhvata različite intervencije čiji je cilj smanjenje neadekvatne upotrebe antibiotika i optimizovanje izbora antibiotika, doze, puta primene i dužine terapije da bi se obezbedila optimalna nega za pacijenta uz istovremeno nastojanje da se smanji pojava i širenje rezistencije na antibiotike, i drugi neželjeni efekti kao što su infekcije *Clostridium difficile* ili toksičnost (5,15). Racionalna primena antibiotika je ključna za unapređenje nege pacijenata i poboljšanje zdravstvenih ishoda (16).

Idealna strategija za upravljanje antibioticima u bolničkim uslovima do danas nije poznata (17). Različite strategije su razvijene u cilju racionalnog i troškovno efektivnog propisivanja u bolnicama: neke su restriktivne (automatsko stopiranje naloga, ograničena lista antibiotika, obavezno odobravanje od strane specijaliste za infektivne bolesti), neke se fokusiraju na edukaciju (diskusije jedan-na-jedan, konferencije, distribucija stručnog štampanog materijala, odati sa povratnom spregom), a neke na alate koji će pomoći lekarima u donošenju odluka (smernice, kompjuterski programi) (18).

Cilj ovog istraživanja je bio da se analizira upotreba antibiotika, kao i mere za racionalizaciju upotrebe u bolničkim uslovima kroz studiju jednog slučaja - Kliničko-bolničkog centra „Bežanijska kosa” (KBC BK) u periodu od 2008. do 2012. godine.

Materijal i metode

Sprovedena je retrospektivna studija koja obuhvata period od 2008. do 2012. godine. Podaci o upotrebi svih antibakterijskih lekova za sistemske primene bez obzira na indikaciju za koju su primjenjeni (profilaksa ili terapija) koji su izdati iz bolničke apoteke pacijentima na odeljenje dobijeni su iz baze podataka bolničke apoteke KBC BK. Ovi podaci su obrađeni prema ATC/DDD metodologiji i prikazani kao DDD/100 postelja/dan. ATC/DDD sistem je standardna metoda za merenje potrošnje lekova i omogućava istraživanje i poređenje potrošnje među zemljama, regionima i zdravstvenim ustanovama (19, 20). U ATC (anatomsko-terapijsko-hemijskoj klasifikaciji) lekovi su podeljeni u različite grupe prema organu ili sistemu organa na koji deluju, farmakološkim, terapijskim i hemijskim osobinama. Kako ATC sistem razvrstava lekove na 5 nivoa, analiza potrošnje lekova se može primeniti na 5 različitih nivoa (21); u našoj studiji primjenjen je treći i četvrti nivo. Definisana dnevna doza (DDD) je statistička merna jedinica, nezavisna od veličine pakovanja, doze, zaštićenog imena leka, proizvođača, cene, a predstavlja prosečnu utvrđenu dnevnu dozu, za najčešću indikaciju INN leka. Samo jedna DDD se dodeljuje po ATC kodu i načinu

primene. DDD je jedinica za merenje i ne odgovara nužno preporučenoj ili propisanoj dnevnoj dozi (PDD). Podaci o upotrebi lekova prikazani kao DDD daju samo grubu procenu potrošnje, a ne pravu sliku upotrebe. Podaci o upotrebi lekova uobičajeno se iskazuju kao broj DDD/1000 stanovnika/dan, a podaci o upotrebi lekova u stacionarnim ustanovama kao DDD/100 postelja/dan (20). Analiza podataka je obavljena uz pomoć softvera *ABC Calc 3.1*. Kako ova verzija softvera koristi *ATC/DDD Index 2006*, izvršena je provera da li je došlo do promene u DDD u odnosu na *ATC/DDD Index 2014* i utvrđeno je da nije. Podaci o broju postelja i broju dana bolničkog lečenja su dobijeni iz baze podataka KBC BK, a indeks okupiranosti je računat prema sledećoj formuli:

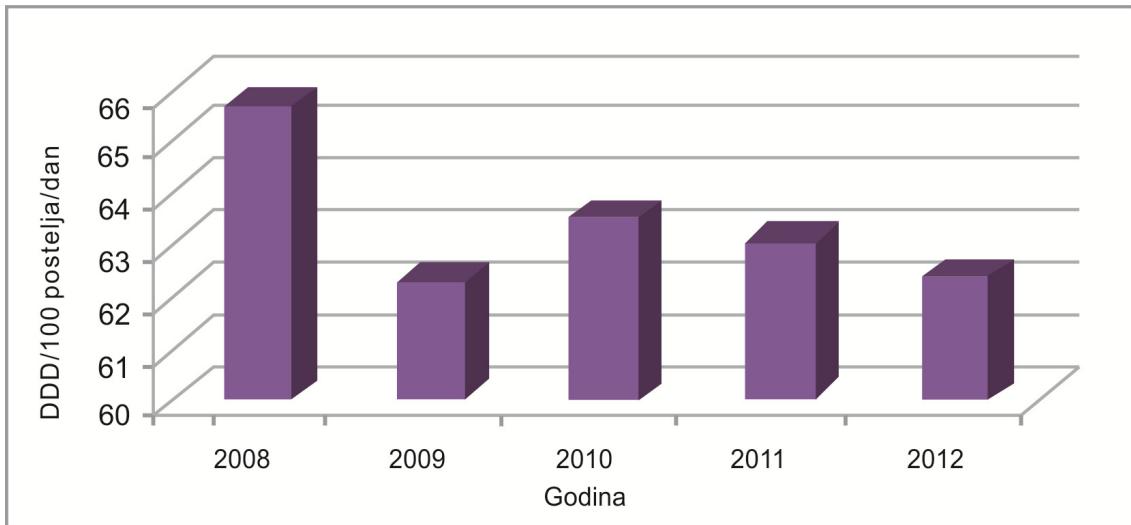
$$\text{Indeks okupiranosti} = \frac{\text{ukupan broj dana bolničkog lečenja} \times 100}{\text{broj dana u godini} \times \text{broj postelja u bolnici}}$$

$$\text{DDD/100 postelja/dan} = \frac{\text{potrošnja antibiotika u gramima} \times 100}{\text{DDD} \times \text{broj dana} \times \text{broj postelja} \times \text{indeks okupiranosti}}$$

Deskriptivna statistika je obavljena u Microsoft Excel-u.

Rezultati i diskusija

Upotreba antibakterijskih lekova (sveukupno) za sistemsku primenu kretala se od 62,3 do 65,6 DDD/100 postelja/ dan. Upotreba je bila najveća u 2008. godini, a zatim narednih godina beleži blagi pad (Slika 1).



Slika 1. Upotreba antibiotika (sveukupno) u Kliničko-bolničkom centru „Bežanijska kosa”, 2008-2012. godina

Figure 1. Overall antibiotic use in the Medical Center „Bežanijska Kosa”, 2008-2012.

U KBC BK u upotrebi je bilo 50 različitih antibiotika. Od antibakterijskih lekova najviše su primenjivani cefalosporini, a među njima cefalosporini treće generacije. Veliki udio u upotrebi imali su fluorohinoloni, penicilini i aminoglikozidni antibakterijski lekovi (Tabela I). Potrošnja najčešće korišćenih antibiotika (cefalosporina treće generacije, aminoglikozidnih antibakterijskih lekova i fluorohinolona) nije smanjena u ovom periodu. Od antibakterijskih lekova za sistemsku primenu najčešće je korišćen ceftriakson, a zatim ciprofloksacin koji se velikom većinom primenjivao oralno. Upotreba ciprofloksacina oralnim putem je znatno smanjena u 2012. godini ali se iste godine počeo primenjivati levofloksacin, tako da je upotreba hinolonskih antibakterijskih lekova ostala nepromenjena.

Tabela I Upotreba antibiotika (treći i četvrti nivo ATC klasifikacije) u Kliničko-bolničkom centru „Bežanijska kosa”, 2008-2012.

Table I Antibiotic use in the Medical Center „Bežanijska kosa” 2008-2012 (the third and fourth level of ATC classification)

		DDD/100postelja/dan (udio u ukupnoj potrošnji u %)				
ATC	Naziv grupe	2008.	2009.	2010.	2011.	2012.
J01A	Tetraciklini	1,5 (2,3)	1,2 (1,9)	1,0 (1,6)	1,2 (1,9)	1,0 (1,6)
J01B	Amfenikoli	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)
J01C	Beta-laktam antibakterijski lekovi, penicilini	10,5 (16,0)	9,4 (15,1)	8,4 (13,2)	8,7 (13,8)	6,0 (9,6)
J01CA	Penicilini širokog spektra	4,7 (7,2)	4,0 (6,4)	3,9 (6,1)	4,1 (6,5)	2,1 (3,4)
J01CE	Penicilini osetljivi na beta-laktamazu	1,8 (2,7)	2,2 (3,5)	1,5 (2,4)	1,3 (2,1)	0,9 (1,4)
J01CR	Kombinacije penicilina, uključujući kombinacije sa inhibitorima beta-laktamaze	3,7 (5,6)	3,3 (5,3)	3,0 (4,7)	3,3 (5,2)	3,0 (4,8)
J01D	Ostali beta-laktam antibakterijski lekovi	22,2 (33,8)	23,3 (37,4)	24,2 (38,1)	24,5 (38,8)	24,7 (39,6)
J01DB, J01DC, J01DD i J01DE	Cefalosporini	19,8 (30,2)	19,9 (31,9)	20,2 (31,8)	20,8 (33,0)	21,5 (34,5)

		DDD/100postelja/dan (udeo u ukupnoj potrošnji u %)				
ATC	Naziv grupe	2008.	2009.	2010.	2011.	2012.
J01DB	Cefalosporini, I generacija	5,1 (7,8)	4,3 (6,9)	3,7 (5,8)	5,1 (8,1)	4,8 (7,7)
J01DC	Cefalosporini, II generacija	3,2 (4,9)	3,3 (5,3)	3,2 (5,0)	5,4 (8,6)	4,0 (6,4)
J01DD	Cefalosporini, III generacija	11,0 (16,8)	11,7 (18,8)	12,8 (20,2)	10,0 (15,8)	12,7 (20,4)
J01DE	Cefalosporini, IV generacija	0,5 (0,8)	0,6 (1,0)	0,6 (0,9)	0,2 (0,3)	0,0 (0,0)
J01DH	Karbapenemi	2,4 (3,7)	3,4 (5,5)	3,9 (6,1)	3,7 (5,9)	3,3 (5,3)
J01E	Sulfonamidi i trimetoprim	2,4 (3,7)	2,8 (4,5)	2,5 (3,9)	0,3 (0,5)	0,2 (0,3)
J01EE	Kombinacije sulfonamida sa trimetoprimom, uključujući derivate	2,4 (3,7)	2,8 (4,5)	2,5 (3,9)	0,3 (0,5)	0,2 (0,3)
J01F	Makrolidi, linkozamidi i streptogramini	5,6 (8,5)	3,5 (5,6)	3,6 (5,7)	3,6 (5,7)	3,6 (5,8)
J01FA	Makrolidi	5,6 (8,5)	3,3 (5,3)	3,5 (5,5)	3,6 (5,7)	3,5 (5,6)
J01FF	Linkozamidi	0,1 (0,2)	0,1 (0,2)	0,1 (0,2)	0,1 (0,2)	0,1 (0,2)
J01G	Aminoglikozidni antibakterijski lekovi	7,2 (11,0)	7,1 (11,4)	7,8 (12,3)	8,3 (13,2)	7,8 (12,5)
J01GA	Streptomicini	0,1 (0,2)	0,1 (0,2)	0,0 (0,0)	0,2 (0,3)	0,2 (0,3)
J01GB	Ostali aminoglikozidi	7,0 (10,7)	7,1 (11,4)	7,8 (12,3)	8,2 (13,0)	7,6 (12,2)
J01M	Hinolonski antibakterijski lekovi	11,1 (16,9)	9,3 (14,9)	9,3 (14,6)	9,2 (14,6)	10,4 (16,7)
J01MA	Fluorohinoloni	11,1 (16,9)	9,3 (14,9)	9,3 (14,6)	9,2 (14,6)	10,4 (16,7)
J01X	Ostali antibakterijski lekovi	5,2 (7,9)	5,7 (9,1)	6,6 (10,4)	7,0 (11,1)	8,4 (13,5)
J01XA	Glikopeptidni antibakterijski lekovi	0,9 (1,4)	1,1 (1,8)	1,7 (2,7)	1,7 (2,7)	2,0 (3,2)
J01XD	Derivati imidazola	4,3 (6,6)	4,5 (7,2)	4,9 (7,7)	5,2 (8,2)	6,3 (10,1)

U KBC „Bežanijska kosa” se od 2010. godine sprovodi restriktivna politika upotrebe antibiotika koja se odnosi na rezervne antibiotike koji se nalaze na Listi lekova koji se propisuju i izdaju na teret sredstava obaveznog zdravstvenog osiguranja. Antibiotici se izdaju iz bolničke apoteke prema ordinacijama/propisivanju sa odeljenja, a u količinama za tri dana, pri čemu ordinirajući lekar treba da priloži popunjeno obrazac za izdavanje („nalog za trebovanje”) rezervnih antibiotika. Evaluacija terapije se radi na tri dana. Ukoliko antibiotici nisu uvedeni u terapiju na osnovu antibiograma, moguće je njihovo izdavanje za prva tri dana bez mikrobiološke potvrde (antibiogram), ali je neophodno da se pri sledećem nalogu za izdavanje („trebovanju”) priloži mikrobiološka potvrda ili da lekar obrazloži (pismeno) zašto je neophodan nastavak terapije iako ne postoji mikrobiološka potvrda njene opravdanosti (klinička slika pacijenta i sl.). Obrazac svojim pečatom i potpisom overavaju ordinirajući lekar, načelnik odeljenja, direktor klinike i direktor ustanove. U Tabeli II je dat prikaz upotrebe rezervnih antibiotika u KBC BK za period od 2008. do 2012. godine. Podaci su generisani na nivou cele KBC BK te nismo bili u mogućnosti da pratimo i razmatramo učinke ovih mera u odnosu na terapijske protokole i usklađenost propisivanja („trebovanja”) pojedinih odeljenja (hirurgija, interno, plućno, hemato-okološko itd). Uvedene mere restriktivne politike primene rezervnih antibiotika su dale odredene rezultate u smanjenju upotrebe piperacilina i inhibitor enzima, i teikoplanina (samo u 2011.godini), međutim istovremeno se povećala potrošnja nekih drugih rezervnih antibiotika (npr. tigeciklina i vankomicina). Ukupna potrošnja rezervnih antibiotika je u toku 2010, 2011. i 2012. godine znatno veća nego u 2008. i 2009. godini i ne pokazuje jasniju tendenciju opadanja od momenta uvođenja restriktivne politike.

Tabela II Upotreba rezervnih antibiotika, u Kliničko-bolničkom centru „Bežanijska kosa”, 2008-2012.

Table II Reserve Antibiotic use in the Medical Center „Bežanijska Kosa”, 2008-2012.

			DDD/100postelja/dan				
ATC kod	Naziv	*put primene	2008.	2009.	2010.	2011.	2012.
J01AA12	Tigeciklin	p	-	0,060	0,155	0,189	0,268
J01CR05	Piperacilin i inhibitor enzima	p	0,366	0,351	0,340	0,227	0,243
J01DH02	Meropenem	p	0,940	1,319	1,341	1,921	1,294
J01DH03	Ertapenem	p	0,304	0,600	0,767	0,397	0,302
J01DH51	Imipenem i inhibitor enzima	p	1,159	1,514	1,813	1,374	1,690
J01XA01	Vankomicin	p	0,821	1,054	1,597	1,717	1,952
J01XA02	Teikoplanin	p	0,047	0,085	0,063	0,028	0,047
J01XX08	Linezolid	o	-	-	-	0,009	0,019
J01XX08	Linezolid	p	-	-	-	-	0,016

* p-parenteralno; o-oralno

Ukupna upotreba i upotreba različitih klasa antibakterijskih lekova u bolnicama u Evropi značajno varira (14, 22). Prema istraživanju o upotrebi antibakterijskih lekova za sistemsku primenu (ATC grupa J01) koje je obuhvatilo 139 bolnica iz 30 evropskih zemalja (3 bolnice iz SR Jugoslavije) u 2001. godini, medijana ukupne upotrebe iznosila je 49,6 DDD/100 postelja/dan (IQR = 37,1–4,4, min = 5,0, max = 121,0), a u jugoistočnoj regiji Evrope u koju spada naša zemlja 42,3 (IQR = 30,1–53,6, min = 25,3, max = 76,4) (22). Upotreba antibakterijskih lekova u posmatranom periodu u KBC BK je bila viša od srednjih vrednosti u Evropi i njenoj jugoistočnoj regiji iz 2001. godine.

Prema jedinoj do sada objavljenoj studiji praćenja upotrebe antibiotika u terciarnim zdravstvenim ustanovama u Srbiji, koja je sprovedena u Kliničkom centru Niš (KBC N) u periodu 2003–2007. godine upotreba antibiotika je bila visoka, a najčešće propisivani antibiotici su bili cefalosporini, aminoglikozidni antibakterijski

lekovi, penicilini i hinolonski antibakterijski lekovi (14). Jedan od faktora koji utiče na propisivanje antibiotika su obrasci rezistencije (23). Međutim, u studiji sprovedenoj u KBC N pronađena je visoka stopa rezistencije na najčešće korišćene antibiotike aminoglikozidne antibakterijske lekove, cefalosporine i hinolonske antibakterijske lekove (14). Zbog nedostatka podataka o rezistenciji antibiotika koji se primenjuju u KBC BK, a na osnovu prethodno navedenih rezultata, može se samo prepostaviti da obrasci rezistencije nisu uticali da cefalosporini, hinolonski antibakterijski lekovi i aminoglikozidni antibakterijski lekovi budu najčešće propisivani antibiotici u ovoj bolnici. Na propisivanje antibiotika utiče mnogo determinanti (kulturnih, kontekstualnih i bihevioralnih) i stoga se upotreba antibiotika razlikuje između država, bolnica i lekara. U različitim zemljama ljudi imaju različite (i često izričite) predstave o zdravlju, šta podrazumevaju pod bolešću, uzročima bolesti, strategijama i metodama lečenja. Ova shvatanja oblikuju očekivanja i ponašanja zdravstvenih radnika i pacijenata (24). Studija upotrebe antibiotika u bolnicama u Švajcarskoj je pokazala koliki je značaj sociokulturoloških faktora na propisivanje, jer se u različitim govornim područjima Švajcarske razlikovala ukupna upotreba antibiotika, kao i među različitim klasama antibiotika (25). Kako ove dve stacionarne zdravstvene ustanove u Srbiji (KBC BK i KBC N) pokazuju veoma sličan obrazac upotrebe antibiotika izgleda da kulturna (sociokulturalna i socioekonomski) determinanta ima veliki uticaj na propisivačke navike u našoj zemlji. Ovaj obrazac upotrebe antibiotika ukazuje i na potrebu za preduzimanjem kako interventnih mera (kratkoročnih) na nivou zdravstvene ustanove tako i širih i dugoročnijih mera u okviru zdravstvenog sistema baziranih na obimnjim nacionalnim studijama u cilju optimizacije upotrebe antibiotika.

Prekomerna upotreba antibiotika u bolnicama dovodi do nastanka i podstiče širenje rezistencije (26). Iako infekcija prouzrokovana *Clostridium difficile* može nastati kao posledica korišćenja bilo kog antibiotika, najčešće je povezana sa upotrebom klindamicina, cefalosporina i fluorohinolona (27). Rezultati brojnih studija su pokazali uticaj upotrebe fluorohinolona na razvoj rezistencije, uključujući i ukrštenu rezistenciju na druge antibiotike (14, 25). Upotreba antibiotika širokog spektra, a pogotovo cefalosporina treće generacije, povezana je sa nastankom rezistencije. Intenzivna upotreba cefalosporina treće generacije je prouzrokovala pojavu proširenog spektra beta-laktamaza produkujućih gram negativnih bakterija širom sveta (28). Studije koje su proučavale uticaj različitih klasa antibiotika su često identifikovale cefalosporine i fluorohinolone kao faktore rizika za nastanak infekcije prouzrokovane *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA)* (26). Aminoglikozidni antibakterijski lekovi imaju mali terapijski indeks i potencijalno su toksični, stoga njihova optimalna upotreba zahteva pažljivo razmatranje velikog broja faktora, koji uključuju režim doziranja, dužinu terapije i praćenje koncentracije leka u plazmi (30). Kao faktori rizika za infekciju *Clostridium difficile* navode se i penicilini širokog spektra

- amoksicilin, ampicilin i kombinacija amoksicilina i klavulanske kiseline (31). U KBC BK značajno je smanjena upotreba ampicilina i amoksicilina u posmatranom periodu, što je svakako pozitivno, međutim istovremeno je povećano korišćenje karbapenema.

Napred smo naveli rizike koje nose sa sobom antibiotici koji su najčešće propisivani u KBC BK, a što je evidentno iz rezultata naše studije slučaja (Tabela I i Tabela II), i što nas navodi na zaključak da nije dovoljno samo uvođenje jedne mera, u ovom slučaju restriktivne politike ordinacije/propisivanja antibiotika, već je potrebno sprovesti niz mera da bi se optimizovala upotreba antibiotika.

Ograničenje ove studije je što su podaci o upotrebi antibiotika bili dostupni samo na godišnjem nivou KBC BK i ne postoje podaci o antimikrobnim lekovima koji su izdati pojedinačnim bolnickim odeljenjima. Takođe nam nisu bili dostupni podaci o mikrobiološkoj analizi/antibiogrami, te nije bilo moguće dublje studirati preduzete mere u racionalizaciji upotrebe antibiotika u ovoj bolnici. Metoda istraživanja ovde primenjena, studija slučaja, je slabije snage za izvođenje dokaza (*evidence base*) u odnosu na druge metodologije koje se koriste u farmakoepidemiološkim studijama.

Zaključak

Rezultati studije slučaja ove bolnice ističu potrebu za sprovođenjem efikasnih mera kako bi se optimizovala upotreba antibiotika u stacionarnim zdravstvenim ustanovama u našoj zemlji. Kako promena propisivačkih navika predstavlja težak i veoma kompleksan izazov, neophodne su značajne mere za unapređenje kako na nivou zdravstvenog sistema, tako i na nivou bolnica i primarne zdravstvene zaštite. Potrebno je sprovesti studije u kojima bi se ispitali faktori koji najviše utiču na propisivačke navike, kao i studije intervencija a naročito usmerene na borbu sa rezistencijom, koje bi ciljano prikupile dokaze i dale saznanja o učincima takvih intervencija/mera te procenile uticaje na racionalnu upotrebu antibiotika kod nas.

Zahvalnica

Rad je urađen u okviru projekta podržanog od Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije, br. 41012.

Literatura

1. Wise R. The relentless rise of resistance? *J Antimicrob Chemother.* 2004; 54(2): 306-310.
2. Wise R. An overview of the Specialist Advisory Committee on Antimicrobial Resistance (SACAR). *J Antimicrob Chemother.* 2007; 60(suppl 1): i5-i7.
3. Nathwani D. From evidence-based guideline methodology to quality of care standards. *J Antimicrob Chemother.* 2003; 51(5): 1103-1107.
4. Charani E, Cooke J, Holmes A. Antibiotic stewardship programmes—what's missing? *J Antimicrob Chemother.* 2010; 65(11): 2275-2277.
5. Dryden M, Johnson AP, Ashiru-Oredope D, Sharland M. Using antibiotics responsibly: right drug, right time, right dose, right duration. *J Antimicrob Chemother.* 2011; 66(11): 2441-2443.
6. National Prescribing Centre. Antibiotic resistance and prescribing practice. MeReC Briefing Issue N 21. 2003; [cited 2013 Jul 27]. Available from:
http://www.npc.nhs.uk/merec/infect/commonintro/resources/merec_briefing_no21.pdf
7. Vlahovic-Palcevski V, Morovic M, Palcevski G, Betica-Radic L. Antimicrobial utilization and bacterial resistance at three different hospitals. *Eur J Epidemiol.* 2001; 17: 375-83.
9. Jenks P, Johnson A, Kerr K. The British Society for Antimicrobial Chemotherapy resistance surveillance project 1999/2000-2006/7-Preface. *J Antimicrob Chemother.* 2008; 62(suppl 2): ii1.
10. Ashiru-Oredope D, Sharland M, Charani E, McNulty C, Cooke J. Improving the quality of antibiotic prescribing in the NHS by developing a new Antimicrobial Stewardship Programme: Start Smart—Then Focus. *J Antimicrob Chemother.* 2012; 67(suppl 1): i51-i63.
11. Finch R, Hunter PA. Antibiotic resistance—action to promote new technologies: report of an EU Intergovernmental Conference held in Birmingham, UK, 12–13 December 2005. *J Antimicrob Chemother.* 2006; 58(suppl 1): i3-i22.
12. Struelens MJ. The epidemiology of antimicrobial resistance in hospital acquired infections: problems and possible solutions. *BMJ.* 1998; 317(7159): 652.
13. Kuster SP, Ruef C, Bollinger AK, Ledergerber B, Hintermann A, Deplazes C, Neuber L, Weber R. Correlation between case mix index and antibiotic use in hospitals. *J Antimicrob Chemother.* 2008; 62(4): 837-842.
14. Ansari F, Gray K, Nathwani D, Phillips G, Ogston S, Ramsay C, Davey P. Outcomes of an intervention to improve hospital antibiotic prescribing: interrupted time series with segmented regression analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2003; 52(5): 842-848.
15. Veličković-Radovanović RM, Petrović J, Kocić B, Antić S, Randelović G. Korelacija potrošnje antibiotika i bakterijske rezistencije kao indikator njihove pravilne upotrebe kod hospitalizovanih bolesnika. *Vojnosanit Pregl.* 2009; 66(4): 307-312.
16. Kaki R., Elligsen M, Walker S, Simor A, Palmay L, Daneman N. Impact of antimicrobial stewardship in critical care: a systematic review. *J Antimicrob Chemother.* 2011; 66(6): 1223-1230.

17. Aldeyab MA, Kearney MP, Scott MG, Aldiab MA, Alahmadi YM, Elhajji FWD, Magee FA, McElnay JC. An evaluation of the impact of antibiotic stewardship on reducing the use of high-risk antibiotics and its effect on the incidence of Clostridium difficile infection in hospital settings. *J Antimicrob Chemother.* 2012; 67(12): 2988-2996.
18. Busing KL, Thursky KA, Robertson MB, Black JF, Street AC, Richards MJ, Brown GV. Electronic antibiotic stewardship—reduced consumption of broad-spectrum antibiotics using a computerized antimicrobial approval system in a hospital setting. *J Antimicrob Chemother.* 2008; 62(3): 608-616.
19. Von Gunten V, Troillet N, Beney J, Boubaker K, Lüthi JC, Taffe P, Reymond JP. Impact of an interdisciplinary strategy on antibiotic use: a prospective controlled study in three hospitals. *J Antimicrob Chemother.* 2005; 55(3): 362-366.
20. Polk RE, Fox C, Mahoney A, Letcavage J, MacDougall C. Measurement of adult antibacterial drug use in 130 US hospitals: comparison of defined daily dose and days of therapy. *Clin Infect Dis.* 2007; 44: 664–70.
21. World Health Organization. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2013. 2012; [cited 2013 Jul 27]. Available from:
22. http://www.whocc.no/filearchive/publications/1_2013guidelines.pdf
23. World Health Organization. Introduction to drug utilization research. 2003; [cited 2013 Jul 27]. Available from:
24. <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s4876e/s4876e.pdf>
25. MacKenzie FM, Monnet DL, Gould IM. Relationship between the number of different antibiotics used and the total use of antibiotics in European hospitals. *J Antimicrob Chemother.* 2006; 58(3): 657-660.
26. Dumartin C, L'Hériteau F, Péfau M, Bertrand X, Jarno P, Boussat S, Pacôme Angora et al. Antibiotic use in 530 French hospitals: results from a surveillance network at hospital and ward levels in 2007. *J Antimicrob Chemother.* 2006; 65(9): 2028-2036.
27. Hulscher ME, Grol RP, van der Meer JW. Antibiotic prescribing in hospitals: a social and behavioural scientific approach. *Lanc Inf Dis.* 2010; 10(3): 167-175.
28. Plüss-Suard C, Pannatier A, Kronenberg A, Mühlmann K, Zanetti G. Hospital antibiotic consumption in Switzerland: comparison of a multicultural country with Europe. *J Hosp Inf.* 2011; 79(2): 166-171.
29. Gould IM. Antibiotic policies to control hospital-acquired infection. *J Antimicrob Chemother.* 2008; 61(4): 763-765.
30. Owens RC, Donskey CJ, Gaynes RP, Loo VG, Muto CA. Antimicrobial-associated risk factors for Clostridium difficile infection. *Clin Infect Dis.* 2008; 46(Supplement 1): S19-S31.
31. Pereira LMP, Phillips M, Ramlal H, Teemul K, Prabhakar P. Third generation cephalosporin use in a tertiary hospital in Port of Spain, Trinidad: need for an antibiotic policy. *BMC Infect Dis.* 2004; 4(1): 59.

32. Tacconelli E, De Angelis G, Cataldo MA, Pozzi E, Cauda R. Does antibiotic exposure increase the risk of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolation? A systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2008; 61(1): 26-38.
33. Zahar JR, Rioux C, Girou E, Hulin A, Sauve C, Bernier-Combès A, Brun-Buisson C, Lesprit P. Inappropriate prescribing of aminoglycosides: risk factors and impact of an antibiotic control team. *J Antimicrob Chemother.* 2006; 58(3): 651-656.
34. Talpaert MJ, Rao GG, Cooper BS, Wade P. Impact of guidelines and enhanced antibiotic stewardship on reducing broad-spectrum antibiotic usage and its effect on incidence of *Clostridium difficile* infection. *J Antimicrob Chemother.* 2011; 66(9): 2168-2174.

Rational use of antibiotics in stationary health care institution – case study

Jovana Brkic^{1*}, Ljiljana Tasic^{1,2}, Ivana Jokic³

¹ University of Belgrade – Faculty of Pharmacy, Centerfor Development of Pharmaceutical and Biochemical Practice, Vojvode Stepe 450, 11221 Belgrade, Serbia,

² University of Belgrade – Faculty of Pharmacy, Department of Social Pharmacy and Pharmaceutical Legislation, Vojvode Stepe 450, 11221 Belgrade, Serbia,

³Medical Center „BežanijskaKosa”, 11090 Belgrade, Serbia

Summary

Between 25% and 50% of hospitalized patients receive antibiotics. Some studies estimate that 25-68% of hospital antibiotic prescribing is suboptimal. The aim of this study was to analyse antibiotic use in Medical Center „BežanijskaKosa”. For the period 2008-2012, yearly data on antibiotic use in inpatients were obtained from the database of the hospital pharmacy and expressed as DDD per 100 bed-days. The total antibiotic use varied during the study period from 62,3 to 65,6 DDD per 100 bed-days. The most frequently used antibiotics were cephalosporins, followed by fluoroquinolones, penicillins and aminoglycosides. Ceftriaxone was the most frequently prescribed antibiotic. The findings emphasize the need for effective measures to reduce widespread antibiotic misusage in hospitals.

Keywords: antibiotic, use, hospital

Analiza instrumenata za procenu zdravstvene pismenosti koji se mogu primeniti na primarnom nivou zdravstvene zaštite

Stana Ubavić^{1,*}, Dušanka Krajnović^{2,*}, Valentina Marinković²

¹Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije, Vojvode Stepe 458, Beograd

²Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet, Katedra za socijalnu farmaciju i farmaceutsko zakonodavstvo, Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd, Srbija

Kratak sadržaj

Procena zdravstvene pismenosti podrazumeva primenu različitih instrumenata kojima se određuje stepen razumevanja pročitanih ili verbalnih informacija, kao i numeričke sposobnosti neophodne za donošenje odgovarajućih zdravstvenih odluka. Cilj rada je da se identifikuju instrumenti koji se koriste za procenu zdravstvene pismenosti na nivou primarne zdravstvene zaštite, i da se komparativnom analizom njihove strukture utvrde mogućnosti primene za procenu zdravstvene pismenosti kod pacijenata u javnim apotekama. Prikupljanje publikacija u vezi sa instrumentima za procenu zdravstvene pismenosti izvršeno je pretragom literature, a za svaki instrument kojim se meri nivo zdravstvene pismenosti dat je njegov sadržaj i opis načina na koji se izvodi i u kojim uslovima se može primeniti (sa posebnim osvrtom na to da li je primenljiv u uslovima apoteke). Metodom komparacije urađeno je poređenje instrumenata. Identifikovano je 5 instrumenata kojima se direktno može izmeriti zdravstvena pismenost i svaki se može primeniti u uslovima apoteke. Zaključeno je da bi optimalan instrument bio Najnoviji vitalni znak- engl. *Newest Vital Sign-NV* kojim se u jako kratkom vremenu mogu dobiti podaci o funkcionalnoj i kritičkoj zdravstvenoj pismenosti korisnika usluga apoteke.

Ključne reči: zdravstvena pismenost, instrument za procenu zdravstvene pismenosti, zdravstvena pismenost u apoteci

* Oba autora su podjednako doprinela u izradi ovog rada

Uvod

Zdravstvena pismenost se definiše kao stepen u kojem pojedinac ima sposobnost da primi, obradi i razume osnovne zdravstvene informacije i usluge potrebne za donošenje odgovarajućih zdravstvenih odluka. Ovaj termin se prvi put sreće sedamdesetih godina dvadesetog veka, i od rastuće je važnosti u javnom zdravlju i zdravstvenoj zaštiti, a od početka razvoja ovog koncepta zdravstvena pismenost se smatra važnom bihevioralnom odrednicom zdravlja. Prema novijoj definiciji zdravstvene pismenosti navodi se da je: „Zdravstvena pismenost povezana sa pismenošću i obuhvata ljudsko znanje, motivaciju i kompetenciju da pronađe, razume, proceni i primeni zdravstvenu informaciju radi prosuđivanja i donošenja odluka koje se tiču zdravstvene zaštite, prevencije bolesti i promocije zdravlja u svakodnevnom životu sa ciljem da se održi ili unapredi kvalitet života”(1).

Nizak nivo zdravstvene pismenosti je povezan sa lošijim zdravstvenim ishodima i većim troškovima, kao i sa nižim stepenom zadovoljstva korisnika usluga zdravstvenih profesionalaca, a zdravstveno pismena individua je sposobna da preuzme odgovornost za sopstveno zdravlje, kao i za zdravlje svoje porodice ili zajednice kojoj pripada (1,2).

Farmakoterapijska pismenost predstavlja sposobnost da se pronađe, proceni, izračuna i razume osnovna informacija u vezi sa farmakoterapijskim i srodnim uslugama koje se odnose na apoteku, neophodna da se donose odluke o lekovima bez obzira na način davanja informacije (npr. izgovorene, napisane informacije, prikazane slike ili simbol) (2).

U Sjedinjenim Američkim Državama je Agencija za istraživanje i kvalitet u zdravstvu (Agency for Healthcare Research and Quality- AHRQ) 2007. godine razvila alat za procenu zdravstvene pismenosti u apotekama, koji podržava napore da se definiše zdravstvena pismenost specifična za uslove apoteke (3).

Zdravstvena pismenost je važna za sve odrasle osobe jer predstavlja kapacitet da se prime, razumeju i interpretiraju informacije i usluge u vezi sa zdravljem, zdravstvenim osiguranjem i lečenjem, kako bi se moglo upravljati sopstvenim potrebama u zdravstvenom sistemu, kao i potrebama svoje dece ili ostarelih roditelja (3). Sticanje sposobnosti i veština zdravstvene pismenosti je proces koji traje tokom celog života jedne individue, i na koji veliki značaj ima okolina, počevši od porodice, preko zajednice i društva u celini. Ograničena zdravstvena pismenost je snažno povezana sa drugim socioekonomskim faktorima kao što su obrazovanje, prihodi, zaposlenost, etnička pripadnost, rasa i starost.

Prema istraživanjima u Sjedinjenim Američkim Državama približno jedna trećina populacije poseduje zdravstvenu pismenost koja je ispod nivoa osnovne zdravstvene pismenosti. Pojedinci koji imaju nisku zdravstvenu pismenost imaju teškoće u razumevanju informacija kako da koriste lek, da izračunaju dozu leka koji se kupuje bez recepta za dete, imaju smanjene ishode terapije i nege zbog nerazumevanja informacija

o učešću u preventivnim zdravstvenim programima, ne razumeju savete zdravstvenih profesionalaca, češće posećuju lekara, a imaju i smanjenu mogućnost pristupa sistemu zdravstvene zaštite. Zbog toga je Svetska zdravstvena organizacija označila zdravstvenu pismenost kao cilj javnog zdravlja za 21. vek (4). Zdravstveno pismena osoba je sposobna da primeni zdravstvene koncepte i informacije u novim situacijama, i da učestvuje u javnim i privatnim dijalozima u vezi sa zdravljem, medicinom, naučnim saznanjima i kulturnim verovanjima (2).

Prototipski model Nutbeam-a razlikuje tri tipa zdravstvene pismenosti koji su šematski prikazani u procesima zdravstvene pismenosti na Slici 1 (5,6):

- **Funkcionalna** zdravstvena pismenost koja se odnosi na osnovne veštine čitanja i pisanja neophodne za funkcionisanje u svakodnevnim situacijama
- **Interaktivna** zdravstvena pismenost koja se odnosi na naprednije kognitivne i veštine pismenosti koje se zajedno sa socijalnim veštinama mogu koristiti za aktivno učestvovanje u svakodnevnim situacijama, izdvajanje informacija i nastanak mišljenja na osnovu različitih formi komunikacije
- **Kritička** zdravstvena pismenost se odnosi na napredne kognitivne veštine koje zajedno sa socijalnim veštinama mogu da se koriste za kritičku analizu informacija i veću kontrolu životnih događaja i situacija (5).



Slika 1. Procesi u zdravstvenoj pismenosti (Adaptirano prema: Hongal S et al. Assesing the oral Health literacy: A review, International Journal of Medicine and Public Health)

Picture 1. Processes in health literacy (Adopted according to Hongal S et al. Assesing the oral Health literacy: A review, International Journal of Medicine and Public Health, 2013)

Procena nivoa zdravstvene pismenosti se razvijala zajedno sa paradigmom zdravstvene pismenosti. Istraživači su razvili dva pristupa za procenu zdravstvene pismenosti. Prvi pristup je da se razvije što kraći instrument kojim se ispituje sposobnost čitanja i razumevanja zdravstvenih informacija (3). Instrumenti su u formi upitnika, a posle popunjavanja upitnika kod nekih instrumenata se sprovodi intervju od strane treniranog zdravstvenog profesionalca. Drugi pristup je samoispitivanje zdravstvene pismenosti u slučajevima kada pojedinac sam primeti da ima teškoće u razumevanju zdravstvenih informacija (3).

U literaturi su u najvećoj meri opisani instrumenti gde se procena zdravstvene pismenosti vrši direktno, i predstavljaju instrumente kojima se procenjuje opšta zdravstvena pismenost, nezavisno od starosti pacijenta ili vrste oboljenja. Opšti instrumenti koji služe za direktnu procenu zdravstvene pismenosti su:

- Instrument za brzu procenu pismenosti kod odraslih u medicini, engl. *Rapid Estimate of Adults Literacy in Medicine - REALM* i kratka forma ovog testa **REALM-SF (Short Form)**
- Test za ispitivanje funkcionalne zdravstvene pismenosti kod odraslog stanovništva, engl. *Test of Functional Health Literacy in Adults - TOFHLA* i kratka forma ovog testa **S-TOFHLA (Short Form)**
- Najnoviji vitalni znak, engl. *Newest Vital Sign - NVS*
- Skala zdravstvene pismenosti korisnika zdravstvenih informacija sa interneta, engl. *e-Health Literacy Scale - e-HEALS*.

Postoje i indirektni načini procene zdravstvene pismenosti gde se zdravstvena pismenost povezuje sa nekom drugom veštinom, npr. numeričkim veštinama ili na osnovu samoprocene. Često korišćeni test za vrlo brzu indirektnu procenu nivoa zdravstvene pismenosti je test „Tri kratka pitanja za samoprocenu zdravstvene pismenosti”, engl. *3-brief selfestimation questions - 3-brief SQ* (može ga sprovesti istraživač ili se koristi za samoocenjivanje sigurnosti u veštine potrebne za zdravstvenu pismenost) i Test široke primene, engl. *Wide Range Achievement Test - WRAT* (7).

U literaturi su opisani i specifični instrumenti kojima se procenjuje zdravstvena pismenost specijalnih grupa kao npr. roditelja i staratelja pedijatrijskih pacijenata (Test procene zdravstvene pismenosti roditelja, engl. *Parents Health Literacy Assessment Test - PHLAT*) ili Procena pismenosti u dijabetesu, engl. *Literacy Assessment in Diabetes - LAD*) (6), obolelih od karcinoma ili za primenu u stomatologiji itd.).

Pokazano je da su ovi instrumenti korisni za procenu zdravstvene pismenosti u okruženju sistema zdravstvene zaštite, ali njima nije moguće obuhvatiti procenu svih tipova zdravstvene pismenosti prema Nutbeamovom modelu. Najčešće korišćeni opšti

instrumenti su REALM test, TOFHLA test i njegova kratka verzija S-TOFHLA koji predstavljaju dobre prediktore znanja, ponašanja i zdravstvenih ishoda i mnoge studije porede ove instrumente sa „zlatnim standardima” za procenu zdravstvene pismenosti.

Cilj

Cilj rada je da se izvrši analiza instrumenata koji se koriste za procenu zdravstvene pismenosti u primarnoj zdravstvenoj zaštiti sa posebnim osvrtom na opšte instrumente kojima se meri funkcionalna pismenost i mogućnosti primene u uslovima javne apoteke.

Metodologija

U istraživanju se koristi deskriptivna metoda i metoda komparacije. Deskriptivna metoda se primenjuje kod prikupljanja podataka, obrade i interpretacije.

Prikupljanje publikacija u vezi sa instrumentima za procenu zdravstvene pismenosti izvršeno je pretragom literature i indeksne baze PubMed preko sistema KOBSON. Pretraga je izvršena u periodu od septembra do oktobra 2014. godine, a poslednji put je obavljena 26. oktobra 2014. godine. Pretragom su obuhvaćeni radovi objavljeni 1994-2014. godine. U pretrazi baze PubMed korišćeni su slobodni izrazi: „health literacy” or „health literacy measurement”, or „health literacy instruments” or „health literacy questionnaire”. Svi članci na srpskom ili engleskom jeziku uzeti su u obzir, ukoliko su ispunjavali sve od navedenih kriterijuma. Kriterijumi za uključivanje pronađenih publikacija su bili: radovi u kojima je zdravstvena pismenost ispitana u uslovima primarne zdravstvene zaštite, radovi koji se odnose na opšte instrumente za procenu zdravstvene pismenosti, radovi u kojima je procena zdravstvene pismenosti izvedena direktnim ili indirektnim metodama, i radovi koji su napisani na engleskom ili srpskom jeziku. Dva istraživača (SU i DK) su nezavisno obavila pretragu literature i prikupljanje publikacija i dala procenu ispunjenosti uslova za uključivanje publikacija u analizu. Svaki instrument kojim se procenjuje nivo zdravstvene pismenosti je analiziran ručnom dokumentacionom analizom, tako da je za svaki dat kratak opis sadržaja i načina procene, kao i uslova procene sa posebnim osvrtom na to da li se može primeniti u uslovima apoteke. Metodom komparacije urađeno je poređenje instrumenata u smislu strukture instrumenta (broj i tip pitanja u instrumentu), vremena potrebnog za izvođenje, načina i uslova primene (sa ili bez prisustva zdravstvenog profesionalca) i tipa zdravstvene pismenosti koji se određuje.

Rezultati

Pretragom baze prema ključnim rečima i izrazima za pretragu pronađeno je ukupno 2210 radova. Daljim pretraživanjem prema ključnim rečima, eliminisani su radovi:

- koji nisu bili urađeni na nivou primarne zdravstvene zaštite
- koji su obrađivali specifične instrumente za procenu zdravstvene pismenosti (zdravstvena pismenost kod obolelih od dijabetesa, kancera, itd..)
- koji nisu bili na engleskom ili srpskom jeziku

Na ovaj način izabrana su ukupno 232 rada.

Dalje isključivanje (nakon čitanja apstrakata i metodologije) je išlo tako da se isključe radovi u kojima se pominjao instrument za procenu zdravstvene pismenosti ali nije prikazana struktura instrumenta i da se isključe radovi koji su duplikati (isti autor, isti instrument).

Na taj način definitivni broj radova koji su u potpunosti analizirani je 12.

Najčešći instrumenti za procenu zdravstvene pismenosti koji su ispunili zadate kriterijume u pregledanoj literaturi su:

- Instrument za brzu procenu pismenosti kod odraslih u medicini, engl. *Rapid Estimate of Adults Literacy in Medicine - REALM i REALM-SF* (Short Form-Kratka forma)
- Test za ispitivanje funkcionalne zdravstvene pismenosti kod odraslog stanovništva, engl. *Test of Functional Health Literacy in Adults - TOFHLA i S-TOFHLA* (Short Form-Kratka forma)
- Najnoviji vitalni znak, engl. *Newest Vital Sign - NVS*
- Skala zdravstvene pismenosti korisnika zdravstvenih informacija sa interneta, engl. *e-Health Literacy Scale - e-HEALS*

Opis identifikovanih instrumenata dat je redom kako sledi, a analiza instrumenata prema načinu i tipu procene koja se sprovodi, prikazana je u Tabeli I.

Tabela I Pregled identifikovanih instrumenata za procenu funkcionalne zdravstvene pismenosti prema tipu, načinu primene i uslovima izvođenja

Table I An overview of identified instruments for measuring health literacy according to type, use and performance conditions

Instrument (godina nastanka)	Tip merenja	Broj pitanja	Način primene/ vreme	Ispitivanje u uslovima apoteke	Asistencija zdravstvenog profesionalca
	<i>Direktni instrumenti</i>				
REALM (1991.)	Test prepoznavanja i izgovaranja reči	66 reči	Upitnik/istraživač /<5 min	Nije sprovedeno	Da
REALM-SF (1993.)	Test prepoznavanja i izgovaranja reči	11 reči	Upitnik/istraživač /<2 min	Nije sprovedeno	Da
TOFHLA (1995.)	Razumevanje procitanog teksta i test numeričkih sposobnosti	1.deo - 50 tačaka (razumevanje procitanog teksta) 2. deo - 7 tačaka (test numeričkih sposobnosti)	Upitnik/ istraživač/ 22 min	Da	Da
S-TOFHLA (1999.)	Razumevanje procitanog teksta	36 tačaka (razumevanje procitanog teksta)	Upitnik/istraživač / 7 min	Da	Da
NVS (2005.)	Razumevanje procitanog teksta i test numeričkih sposobnosti	6 pitanja na etiketi za sladoled	Samoocenjivački/ 3 min	Da	Ne
e-HeaLS	Razumevanje procitanog teksta, informatička pismenost	8 pitanja	Samoocenjivački	Nije sprovedeno	Ne
	<i>Indirektni instrumenti</i>				
3-brief SQ (2008.)	Samoocenjivački test sigurnosti u veštine potrebne za zdravstvenu pismenost	3 pitanja	Samoocenjivački/ 1-2 min	Nije sprovedeno	Ne
WRAT (1995.)	Čitanje, prepoznavanje i aritmetika	Razumevanje reči i 40 matematičkih problema	Samoocenjivački/ 20 minuta	Nije sprovedeno	Ne

Instrument za brzu procenu pismenosti kod odraslih u medicini (Rapid Estimate of Adults Literacy in Medicine) - REALM

REALM se izvodi u relativno kratkom vremenu (manje od 5 minuta). Ovaj test služi za brzu procenu nivoa funkcionalne pismenosti. Rezultat REALM testa je broj korektno izgovorenih reči koje ispitanik treba da pročita sa spiska ponuđenih medicinskih pojmoveva. Ponuđene reči su medicinski pojmovi koji su izabrani sa promotivnog materijala za lekove. Za administraciju ovog instrumenta potrebno je prisustvo osobe trenirane za primenu instrumenta. Prvobitna forma testa imala je 125, a finalna verzija 66 reči. Ukoliko se ispitanik zadrži duže od 5 sekundi na jednoj reči koju ne zna da pročita, prelazi se na sledeću reč. Test je prvo razvijen na engleskom a zatim na španskom jeziku.

Kratka forma (REALM-SF) je još jednostavniji vid ovog testa i sastoji se od čitanja 11 reči (8, 9). Takođe zahteva prisustvo treniranog zdravstvenog profesionalca. Rezultat manji od 6 upućuje na neadekvatnu funkcionalnu zdravstvenu pismenost. Primeri reči na engleskom u REALM-SF su: „*fat, flu, pill, allergic, jaundice, anemia, fatigue, directed, colitis, constipation, osteoporosis*“. REALM i REALM-SF predstavljaju testove prepoznavanja i izgovaranja reči (9).

Test za ispitivanje funkcionalne zdravstvene pismenosti kod odraslog stanovništva (Test of Functional Health Literacy in Adults) - TOFHLLA

TOFHLLA je duža, izvorna verzija ovog testa, koja uključuje čitanje informacija sa bočica za lekove kao i sposobnost korišćenja osnovnih zdravstvenih numeričkih informacija. Oba testa služe za procenu funkcionalne zdravstvene pismenosti, ali TOFHLLA određuje i numeričke sposobnosti potrebne za razumevanje zdravstvenih informacija.

TOFHLLA je test koji se sastoji iz dva dela. U prvom delu testa učesnicima se daje medicinska informacija o upotrebi lekova ili uputstvo o dijagnostičkoj proceduri (50 tačaka). Nakon pregleda informacija ispitanici odgovaraju na pitanja kojima se ispituje njihovo razumevanje informacija.

U drugom delu testa radi se numerički test od 17 pitanja koji je zasnovan na Klozeovoj metodi, u kojoj se ispitanicima daju delovi teksta sa medicinskim pojmovima sa pojedinim delovima reči koji su izbrisani i zamjenjeni praznim mestima. Učesnici moraju da popune prazna mesta sa rečima koje najbolje popunjavaju kontekst teksta (10, 11).

Rezultati TOFHLLA testa rangirani su od 0 do 100, sa višim ocenama koje ukazuju na bolju zdravstvenu pismenost. Za sprovođenje pune verzije TOFHLLA testa potrebno je 18-22 minuta. Rezultat manji od 60 ukazuje na neadekvatnu zdravstvenu pismenost,

rezultat 60-74 predstavlja marginalnu zdravstvenu pismenost, a rezultat preko 75 upućuje na adekvatnu zdravstvenu pismenost (9, 10, 11).

S-TOFHLLA (kratka verzija, engl. „short” TOFHLLA) je test čitanja i prepoznavanja reči i služi za procenu funkcionalne zdravstvene pismenosti. Test se sastoji u tome da se od ispitanika zahteva da pročitaju što više pojmove zdravstvenog karaktera sa liste od 36 pojmoveva. Na skali se zatim može očitati nivo zdravstvene pismenosti. Za sprovođenje ovog testa potrebno je oko 7 minuta (9,10). S-TOFHLLA predstavlja test brzine čitanja.

Oba testa zahtevaju prisustvo zdravstvenog profesionalca.

TOFHLLA i S-TOFHLLA test su prvo razvijeni na engleskom i na španskom jeziku. Validirana verzija ovog testa razvijena je i na srpskom jeziku (10).

Najnoviji vitalni znak (Newest Vital Sign) - NVS

NVS je test koji je razvila kompanija Pfizer sa ciljem da se proceni funkcionalna zdravstvena pismenost kod pacijenata, primenom etikete za hranu - sladoled. Naime, čitanjem sadržaja etikete za sladoled i odgovaranjem na 6 pitanja u zadatom roku od 3 minuta, procenjuje se funkcionalna, a delimično i kritička zdravstvena pismenost i numeričke sposobnosti ispitanika. Ovaj test je u korelaciji sa TOFHLLA testom. Pokazano je da je čitanje i razumevanje podataka koji se nalaze na etiketama za hranu usko povezano sa razumevanjem zdravstvenih informacija i da je NVS test podesan za brzu procenu niske zdravstvene pismenosti. NVS postoji u engleskoj i španskoj verziji, a nedavno je validiran i na japanskom jeziku.

Razvoj ovog instrumenta uključio je ispitivanje koje je obuhvatilo više od 1000 ispitanika. NVS je senzitivniji od TOFHLLA testa za otkrivanje marginalne zdravstvene pismenosti i prilagođeniji je mlađoj populaciji (12).

Prva 4 pitanja zahtevaju numeričke veštine uključujući i sposobnost izračunavanja u procentima. Primena ovog instrumenta koji je prilagođeniji mlađoj populaciji, pokazala je da je ovim testom moguće identifikovati pacijente sa niskom zdravstvenom pismenošću koji imaju viši nivo obrazovanja. Stoga je, iako kratak, podesan za brzu identifikaciju pacijenata sa niskom zdravstvenom pismenošću nego procenom samo na osnovu demografskih podataka (12, 13).

Pored ovih instrumenata za ocenjivanje zdravstvene pismenosti, koji su napravljeni prema modelu Nutbeama, postoje i širi instrumenti za procenu nivoa zdravstvene pismenosti koji uključuju pored merenja funkcionalne, komunikacijske i kritičke zdravstvene pismenosti i širi socijalni i demografski kontekst, kao što je kontakt sa pružaocima zdravstvene usluge, lični razvoj i sposobnost da se uklopi u sistem zdravstvene zaštite. Jedan od takvih instrumenata je HeLMS (Health Literacy Management Scale - Skala upravljanja zdravstvenom pismenošću) (14).

Skala zdravstvene pismenosti korisnika zdravstvenih informacija sa interneta (e-Health Literacy Scale) - e-HeaLS

Na internetu se putem različitih pretraživača, može pronaći sve veći broj informacija o zdravlju. Pacijenti sve više pretražuju informacije o lekovima i zdravlju na internetu. Ipak, korišćenje informacija sa interneta zahteva osim zdravstvene pismenosti i poznavanje informacionih tehnologija. „E-Health literacy” ispituje sposobnost da se pročita tekst, koristi kompjuter, traži i razume informacija i postavi u odgovarajući kontekst. U Kanadi je razvijen e-HeaLS, upitnik kojim se određuje znanje korisnika i veštine u pronalaženju, proceni i primeni zdravstvenih informacija sa interneta (15). Sastoji se od 8 pitanja i ponuđenih odgovora prema Lickert-ovoj skali. E-HeaLS je napravljen sa ciljem da se proceni percepcija korisnika o korišćenju informacionih tehnologija u službi zdravlja. Fokus grupe za razvoj ovog upitnika je bila populacija mlađih osoba jer imaju veće poznavanje informacionih tehnologija (15).

Test široke primene (Wide Range Achievement Test) - WRAT predstavlja indirektni instrument za procenu zdravstvene pismenosti, jer se može smatrati da je opšti nivo sposobnosti čitanja i rešavanja osnovnih matematičkih problema u korelaciji sa nivoom zdravstvene pismenosti. WRAT-3 verzija je aritmetička podverzija WRAT testa koja sadrži 40 zadataka validiranih za određivanje osnovnih veština sa brojevima i test čitanja (16). Vreme potrebno za test je do 5 minuta. Test je razvijen sa ciljem da se proceni nivo znanja stečenog prilikom obrazovanja kod školske dece i odraslih.

Tri kratka pitanja za samoocenjivanje (3-brief selfestimation questions) - 3-brief SQ je indirektni test za procenu veština zdravstvene pismenosti koji ih procenjuje na osnovu ličnih stavova koji nisu vezani za specifične medicinske forme. To je samoocenjivački test sigurnosti u veštine potrebne za zdravstvenu pismenost (17). Ispitanicima se postavljaju tri pitanja za brzu procenu: „Koliko često Vam je potreban neko da Vam pomogne da pročitate bolničke materijale?”, „Kakva je Vaša sposobnost kod popunjavanja medicinskih formulara?” i „Koliko često imate problem da saznate nešto u vezi sa Vašim zdravstvenim stanjem zbog teškoće u razumevanju napisanih informacija?”. Ova tri pitanja su se pokazala kao adekvatna za brzu procenu osoba sa niskim nivoom zdravstvene pismenosti.

U Tabeli II su komparirani instrumenti prema tipu procene zdravstvene pismenosti.

Tabela II Tipovi procene zdravstvene pismenosti putem identifikovanih instrumenata**Table II** Types of health literacy measurement with identified instruments

Instrument	Funkcionalna	Interaktivna	Kritička	Numerička	Čitanje i razumevanje
REALM	1	0	0	0	1
REALM-SF	1	0	0	0	1
TOFHLLA	2	0	0	2	2
S-TOFHLLA	2	0	0	0	0
NVS	2	0	1	2	2
e-HeaLS	2	0	2	0	2
3-Brief SQ	2	0	1	0	2
WRAT	2	0	0	2	2

1-delimično se ispituje; 0-ne ispituje se; 2-potpuno ispitana

1 - Partly assessed

2 - Completely assessed

0 - Not assessed

Diskusija

Pregledom radova ustanovljeno je da su najčešće korišćeni instrumenti za procenu zdravstvene pismenosti upitnici koji pored pitanja obuhvataju i strukturisani intervjui obavljen od strane obučene osobe kao sastavni deo instrumenta za procenu zdravstvene pismenosti.

REALM, REALM-SF, TOFHLLA i S-TOFHLLA su testovi čitanja i prepoznavanja reči, u čije sprovođenje mora biti uključen edukovani zdravstveni profesionalac koji beleži rezultate testa.

NVS test je moguće sprovesti bez asistencije edukovanog zdravstvenog profesionalca.

E-HeaLS upitnik je samoocenjivački upitnik koji još uvek nije validiran ali predstavlja oblast koja se u budućnosti mora razmatrati imajući u vidu da sve veći broj korisnika interneta često konsultuje sajtove o lekovima, lečenju i zdravlju za pronalaženje informacija o svom zdravstvenom stanju.

Određivanjem zdravstvene pismenosti na osnovu čitanja i prepoznavanja reči, sa prikazanim instrumentima zaobilaze se druge kritične veštine poput konceptualnog

znanja, slušanja i numeričkih sposobnosti, a sve ove veštine su potrebne da bi se dobila jasna slika nivoa zdravstvene pismenosti (18) .

Potrebno je naglasiti da određivanje nivoa zdravstvene pismenosti kod osoba niske pismenosti pomoću instrumenta gde se procenjuje nivo čitanja, nije popularno jer se takvi ispitanici već primenom instrumenta evidentiraju i dovode do osećaja posramljenosti usled lošeg čitanja, čime neće dobro prihvati takav instrument (19).

Utvrđeno je takođe da se jako mali broj autora bavio procenom zdravstvene pismenosti u uslovima apoteke primenom postojećih mernih instrumenata. U okruženju apoteke sprovedeno je istraživanje zdravstvene pismenosti primenom španske verzije TOFHLA upitnika (SAHLSA upitnik) koje je praćeno ispitivanjem razumljivosti i čitljivosti uputstava za lek i uticaja nivoa zdravstvene pismenosti na razumevanje informacija (20).

U Srbiji je urađen pilot projekat kojim je ispitana efektivnost verbalne komunikacije u toku pružanja usluge od strane farmaceuta u apoteci (rađeno u apoteci Zrenjanin), kao i frekvenca te komunikacije. U ovoj studiji je potvrđeno da 90% pacijenata veruje da od farmaceuta dobija jasne verbalne informacije (21).

Pokazano je da ispitanici sa niskom pismenošću značajno slabije razumeju i mogu da se sete saveta koji su dobili od farmaceuta u apoteci i da imaju teškoće u razumevanju informacija za koje zdravstveni radnici smatraju da su najosnovnije. Zato je neophodno fokusirati se na zdravstvenu pismenost, naročito u kontekstu farmakoterapije i farmaceutske prakse (21).

Takođe, u okviru javnih apoteka u Australiji putem strukturisanog intervjuja izvšeno je ocenjivanje funkcionalne, kritičke i interaktivne zdravstvene pismenosti pacijenata na osnovu sopstvenog instrumenta koji je sadržavao numeričke pojmove i ispitivao stepen razumevanja informacija o načinu primene lekova (22). Utvrđeno je da je vise od 80% korisnika usluga u apotekama adekvatno dalo odgovore u intervjuu ali i da su neki odgovori bili takvi da bi intervencija farmaceuta u apoteci bila neophodna (22).

Analizom instrumenata i njihovih karakteristika utvrđeno je da se svi opisani instrumenti mogu upotrebiti za ocenu zdravstvene pismenosti korisnika usluga apoteke jer predstavljaju upitnike za čiju primenu je potrebno kratko vreme (od 3 do 22 minuta). Zbog ograničenog vremena koje ispitanici provode u apoteci i čestog stresa kojem su izloženi kada je u pitanju uzimanje leka, uslovi apoteke mogu usloviti i smanjene rezultate na testu merenja zdravstvene pismenosti, naročito kod pacijenata marginalne zdravstvene pismenosti. Primena NVS upitnika ili kratke verzije S-TOFHLA testa bila bi optimalan način da se „izmeri“ funkcionalna zdravstvena pismenost, zbog vremenskih ograničenja. Ovi upitnici ne zahtevaju intervju i predstavljaju „easy to use“ instrumente koji se sprovode brzo i ne oduzimaju puno vremena.

Ipak, za ispitivanje povezanosti zdravstvene pismenosti i razumevanja informacija o lekovima dobijenih od farmaceuta ili razumevanju uputstava za upotrebu leka (PIL, Patient Information Leaflet) i oznaka i natpisa o načinu doziranja na leku, pored procene nivoa funkcionalne, kritičke ili interaktivne zdravstvene pismenosti potrebno je uraditi i strukturisani intervju koji sadrži upravo pitanja koja se odnose na upotrebu lekova i razumevanje oznaka na lekovima. Strukturisani intervju sprovodi trenirani zdravstveni profesionalac. Ovakav test oduzeo bi više vremena jer se ispitivanje izvodi u 2 dela, ali bi se njime dobila jasna slika o tome šta zaista ispitanici ne razumeju u PIL-u i šta dovodi do grešaka u doziranju i upotrebi leka (22).

Ograničenje ove studije je pregled samo jedne od baza podataka. Takođe, pregled instrumenata za procenu nivoa zdravstvene pismenosti je sveden samo na Nutbeamov model u uslovima primarne zdravstvene zaštite.

Zaključak

Prikazani instrumenti za ocenu zdravstvene pismenosti određuju najčešće jedan ili dva tipa zdravstvene pismenosti (funkcionalnu, kritičku ili interaktivnu). Ne postoji nijedan instrument koji procenjuje istovremeno funkcionalnu, kritičku i interaktivnu zdravstvenu pismenost i uzima u obzir i socijalne i demografske karakteristike ispitanika. Od analiziranih 5 direktnih opštih instrumenata za procenu zdravstvene pismenosti svi se mogu koristiti u uslovima apoteke, ali bi najoptimalniji bio NVS kojim se u jako kratkom vremenu mogu dobiti podaci o funkcionalnoj i kritičkoj zdravstvenoj pismenosti. U Srbiji je u primarnoj zdravstvenoj zaštiti sprovedeno ispitivanje primenom TOFHLLA i S-TOFHLLA testa (ispitana je funkcionalna zdravstvena pismenost). Imajući u vidu da je zdravstvena pismenost označena kao cilj javnog zdravlja za 21. vek, u Srbiji ima prostora za procenu zdravstvene pismenosti nekim od instrumenata u okviru specifičnih grupa pacijenata u primarnoj zdravstvenoj zaštiti kao i u uslovima apoteke. Farmaceuti u apotekama imaju značajnu ulogu u olakšavanju razumevanja zdravstvenih informacija ispitanicima marginalne ili nedovoljne pismenosti.

Zahvalnica

Izrada ovog rada podržana je od strane Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije, Projekat br. 41004, 2011-2015.

Literatura

1. Sorensen et al, Health literacy and public health: A systematic review and integration of definitions and models, BMC Public Health, 2012 Jan; 25 12:80
2. King SR, McCaffrey III DJ, Bouldin AS. Health literacy in the pharmacy setting: defining pharmacotherapy literacy. Pharmacy Practice, 2011 Oct-Dec;9 (4): 213-220.
3. A Pharmacy Health literacy user guide, AHRQ Health Literacy Tool, <http://www.ahrq.gov/professionals/quality-patient-safety/quality-resources/tools/literacy/index.html>
4. Nutbeam, D. Health literacy as a public health goal: a challenge for contemporary health education and communication strategies into the 21st century. Health Promotion International, 2000, 15 (3): 259-269
5. Nutbeam, D. The evolving concept of health literacy, Social Science & Medicine, 2008 Dec; 67 (12): 2072-9
6. Hongal S et al. Assessing the oral Health literacy: A review, International Journal of Medicine and Public Health, 2013 Dec, 3 (4):219-224
7. Al Sayah WF, Williams B, Johnson JA. Measuring Health Literacy in Individuals with Diabetes: A Systematic Review and Evaluation of Available Measures, Health Education & Behaviour, 2012 Feb; 40 (1): 42-55
8. Baker DW, Williams MV, Parker RM, Gazmararian J. Development of a brief test to measure functional health literacy, Patient Education and Counseling, 1999 Sep;38(1):33-42.
9. Baker DW. The meaning and measure of health literacy, Journal of General Internal Medicine. 2006 Aug; 21 (8): 878–83.
10. Jovic-Vranes A., Bjegović-Mikanović V. Evaluation of a health literacy screening tool in primary care patients: evidence from Serbia, Health Promotion International.2014, 29 (4): 601-7
11. Burazeri G, Sørensen K, Kamberi H, Brand H. Concurrent validation of two key health literacy instruments in a South Eastern European, European journal of Public Health.2015 Jun;25(3):482-6
12. B.D.Weiss, M.Z. Mays, W. Martz, K.M. Castro. Quick Assessment of Literacy in Primary Care: The Newest Vital Sign, Annals of Family Medicine, Vol.3, No.6, Nov/Dec 2005, 514-522
13. Shah LC, West P, Bremmeyr K, Savoy-Moore RT. Health literacy instrument in family medicine: the "newest vital sign" ease of use and correlates, Journal of the American Board of Family Medicine.2010 Mar-Apr;23(2):195-203
14. DwingerS, Kriston L, Harter M, Dirmaier J. Translation and validation of multidimensional instrument to assess health literacy, Health Expectations. 2014, 24 Aug, doi: 10.1111/hexs.12252
15. Cameron D Norman, Harvey A Skinner. The eHealth Literacy Scale, Journal of Medical Internet Research. 2006 Oct-Dec, 8 (4):e 27
16. Wilkinson G. The wide range achievement test: manual, Wilmington DE, editor. Wide Range. 3. 1993.
17. Chew, L. D, Bradley, K. A, Boyko, E. J. Brief questions to identify patients with inadequate health literacy, Family Medicine. 2004, 36 (8): 588-594.

18. Zarcadoolas C, Pleasant AF, Greer DF. Advancing Health Literacy: A Framework for Understanding and Action, 2006, San Francisco, California: Jossey-Bass.
19. Paasche-Orlow MK, Wolf MS. Evidence does not support clinical screening of literacy, Journal of General Internal Medicine. 2008 Jan; 23(1): 100–2.
20. Cavaco A, Santos A.L. Evaluation of health literacy and the readability of information leaflets, Rev Suade Publica. 2012Oct; 46 (5): 918-22
21. Radoš Lj, Krajnović D, Stojković T, Tasić Lj. Health Literacy- „Sine Qua Non” For Quality of Pharmaceutical Care and Patient Safety”, Int J Adv Quality. 2014; 42(3): 7-14
22. Emmerton LM at al.Exploring health literacy competences in community pharmacy,Health Expectations. 2012 Mar;15(1):12-22

Analysis of health literacy instruments which could be used on a primary healthcare level

Stana Ubavic^{1*}, Dusanka Krajnovic^{2*}, Valentina Marinkovic²

¹ Medicines and Medical Devices Agency of Serbia, Belgrade, Vojvode Stepe 458

² University of Belgrade - Faculty of Pharmacy, Department of Social Pharmacy and Pharmaceutical legislation, Vojvode Stepe 450, 11221 Belgrade, Serbia

Summary

Health literacy measurement means appliance of different instruments which determine the degree of understanding of read and written information, as well as numerical skills necessary for making relevant health decisions. The objective of this study is to identify instruments which are used to measure health literacy at a primary healthcare level, to compare them and analyze their structure in order to examine their relevance for health literacy evaluation in public pharmacies. Collection of data related to health literacy is done by literature search, and for every instrument for measuring health literacy given is its content and description of performance and conditions for use (with special view if it is applicable in pharmacy settings). Analysis of instruments is done by method of comparison.

There were identified 5 instruments for direct measuring of health literacy and each could be used in pharmacy settings. It was concluded that the NVS (Newest Vital Sign) which measures functional and critical health literacy in a very short time would be the most suitable instrument for health literacy measurement in pharmacy settings.

Key words: health literacy, health literacy instruments, health literacy pharmacy

* Both authors contributed equally to the preparation of this manuscript