

Uloga kliničkog farmaceuta u upravljanju antimikrobnim lijekovima

Clinical Pharmacist's Role in Administering Antimicrobial Medicines

Darija Kuruc Poje¹
Vesna Mađarić¹
Vlatka Janeš Poje²
Srećko Marušić³

¹ Opća bolnica „Dr. Tomislav Bardek”,
Koprivnica

² Zavod za javno zdravstvo Koprivničko-
križevačke županije, Koprivnica

³ Klinička bolnica Dubrava, Zagreb

Pregledni rad/Review

Adresa za dopisivanje:

e-mail: darija_kuruc@yahoo.com

Ključne riječi:

antimikrobna rezistencija
antimikrobno upravljanje
A-tim
klinički farmaceut
farmakoterapijske intervencije

Key words:

antimicrobial resistance
antimicrobial medicines administering
A-team
clinical pharmacist
pharmacotherapy intervention

Primljeno: 10.11.2018.

Received: 10.11.2018.

Prihvaćeno: 28.12.2018.

Accepted: 28.12.2018.

Sažetak

Na području Europske unije godišnje umire 33 110 ljudi od posljedica infekcija uzrokovanih bakterijama rezistentnima na antibiotike. To je posljedica neadekvatne primjene antibiotika, sve češće nestašice lijekova, ali i sporog razvoja novih antibiotika. Očuvanje učinkovitosti antimikrobnih lijekova značajan je javni imperativ, uslijed kojeg se nameće potreba za implementacijom programa za antimikrobno upravljanje pomoću tima za antimikrobno upravljanje (A-tim). Znanstveni dokazi upućuju na to kako je za uspješno provođenje programa za antimikrobno upravljanje, uz odgovornost liječnika, neophodna i odgovornost kliničkog farmaceuta kao stručnjaka iz područja lijekova u bilo kojem okruženju. Klinički farmaceut, kroz multidisciplinarnu suradnju – upotrebom svojih farmakoterapijskih znanja i vještina iz područja infektologije – može značajno doprinijeti smanjenju antimikrobne rezistencije. Nadalje, neophodna je provedba edukacije iz područja programa za antimikrobno upravljanje i u dodiplomskoj nastavi na farmaceutskim fakultetima u cilju efikasnijeg provođenja mjera u borbi protiv AMR u okviru sveučilišnog programa.

Abstract

In European Union 33 110 people die annually as a result of antimicrobial-resistant infections. This is due to an inadequate use of antibiotics, increasingly frequent drug shortages, and slow development of new antibiotics. Preservation of antimicrobial medicines is a significant public imperative imposing a high need for the implementation of antimicrobial medicines administering program by an antimicrobial medicines administering team (A-team). The evidence suggests that for the successful implementation of antimicrobial stewardship program with the responsibility of the physicians, the responsibility of a clinical pharmacist, as a specialist in the field of clinical pharmacy, is also necessary. A clinical pharmacist – through multidisciplinary collaboration, by using his or her pharmacotherapeutic knowledge and skills – significantly contributes to the reduction of antimicrobial resistance. Furthermore, the implementation of education in the field of antimicrobial medicines administering program in postgraduate curriculum at the faculties of pharmacy is necessary in order to have more effective implementation of anti-AMR measures within the university program.

Uvod

Nedavno istraživanje objavljeno 2018. godine, potvrdilo je značajnost i opasnost infekcija, čiji su uzročnici rezistentni na antimikrobne lijekove (AML) koje se, među ostalim, javljaju i kao rezultat neadekvatne primjene antibiotika (1). Naime, pokazalo se kako od posljedica infekcija rezistentnih na AML za pet osnovnih vrsta infekcija

(sistemske infekcije, infekcije urinarnog sustava, respiratorne i kirurške infekcije te ostale infekcije), na području Europske unije godišnje umire 33 110 ljudi. Povrh toga, problem sve češće nestašice AML dovodi do povećanja troškova jer su drugi generici, lijekovi sličnog spektra djelovanja ili drugi terapijski pristupi skuplji, duljina boravka može se produljiti zbog sporijeg kliničkog odgovora i

nuspojava, posljedičnih komplikacija i, konačno, javlja se mogućnost razvoja multiplorezistentnih bakterijskih sojeva za koje ne postoji učinkovita terapija (2-6). Problem antimikrobne rezistencije (AMR) dodatno naglašava spor razvoj AML (7-10). Dakle, očuvanje učinkovitosti antimikrobnih lijekova značajan je javni imperativ, uslijed kojeg se nameće potreba za implementacijom programa za antimikrobno upravljanje (AMP) od strane tima za antimikrobno upravljanje (A-tim) (11). Osnovni članovi A-tima su: doktor medicine – specijalist infektologije, doktor medicine – specijalist mikrobiologije te magistar farmacije – specijalist kliničke farmacije (klinički farmaceut). Prema američkim smjernicama za prevenciju i kontrolu bolesti, za uspješno provođenje AMP, uz odgovornost liječnika, neophodna je i odgovornost kliničkog farmaceuta kao stručnjaka iz područja lijekova (12). Navedeno podržava i Vijeće Europske unije te u Dokumentu smjernica Europske unije u borbi protiv AMR, opisuje se i odgovornost farmaceuta u borbi protiv AMR (13). Dok je antimikrobno upravljanje odgovornost svakog farmaceuta neovisno o području rada, važnost farmaceuta specijaliziranih iz područja infektologije i antimikrobnog upravljanja u svrhu osiguranja vodstva AMP ne može biti precijenjena (14). Ovaj rad prikazuje ulogu kliničkog farmaceuta kao neophodnog člana A-tima, kao i načine na koje isti doprinosi u smanjenju AMR.

Uloga javnog ljekarnika u antimikrobnom upravljanju

Jedinstveni položaj farmaceuta u zdravstvenom sustavu čini ga najpristupačnijim zdravstvenim djelatnikom. Javni ljekarnik, kao najdostupniji zdravstveni djelatnik, ima odgovornu ulogu u pronalaženju i upravljanju ili rješavanju problema vezanih uz zdravlje, promociji zdravlja, osiguranju učinkovitosti lijekova, prevenciji neželjenih štetnih događaja uzrokovanih lijekovima i odgovornom korištenju ograničenih zdravstvenih resursa (15). Zbog posebnog položaja u zajednici, javni ljekarnici mogu educirati i voditi širu javnost u potrebama za AML. Uloge javnog ljekarnika uključuju promicanje zdravlja uz minimizaciju ili kontrolu infekcija, trijažu i optimalno liječenje (16). U dokumentu o borbi protiv AMR Međunarodne farmaceutske organizacije, objavljenom 2015. godine, navodi se kako događaji i kampanje za promicanje zdravlja imaju pozitivan učinak na imunitet stanovništva, otpornost na infekcije i cjelokupno zdravlje zajednice te neizravno pomažu u smanjenju potrebe za korištenjem AML (16). U tom smislu, ljekarnici – kao komunikatori o zdravom načinu života – sudjeluju u kampanjama promicanja zdravlja u širokom rasponu tema, uključujući poticanje odabira koji pomažu održati zdrav imunološki sustav, poput pravilne higijene ruku, prestanka pušenja i zdrave prehrane (uzimanje dovoljno vitamina, itd.). Nadalje, osim u prevenciji infekcija i kontroli, ljekarnici imaju značajnu ulogu i u promociji aktivne imunizacije odnosno

cijepljenja. Iako su prepreke za usluge imunizacije kompleksne i zahtijevaju strateške intervencije i pristupe koji će se baviti čimbenicima na razini pojedinaca, ljekarni i na državnoj razini, dokazi upućuju na korisnost javnih ljekarni u provođenju cijepljenja (17-19). Nedavnim sistematskim pregledom, s uključenih 47 studija, pokazalo se kako su javne ljekarne sposobne uspješno implementirati isplative usluge imunizacije, što pak može povećati udio cijepljenja odraslih (20). Iako je u Hrvatskoj stav protiv uključivanja javnog ljekarnika u usluge cijepljenja na prethodno navedeni način, neposredno nakon obrazovanja tijekom kojeg ne stječe potrebne vještine, potrebno je javnog ljekarnika uključiti u kampanje podizanja razine svijesti o važnosti cijepljenja. Na taj se način, također, može povećati broj odraslih osoba koje se cijepi. Osim toga, javni ljekarnici mogu pružiti savjet u samoliječenju virusnih infekcija i prepoznati ozbiljne simptome infekcije i u tom slučaju uputiti pacijenta liječniku (16). Kod izdavanja AML, ljekarnici su važna karika u savjetovanju o pravilnom uzimanju antibiotika, važnosti adherencije, minimizaciji interakcija, najčešćim nuspojavama, zbrinjavanju neiskorištenih antibiotika i sl.

Klinički farmaceut u borbi protiv antimikrobne rezistencije

Klinički farmaceut, na temelju edukacije iz područja infektologije i farmakoterapije, ima mogućnosti doprinijeti A-timu svojim farmakoterapijskim znanjem (11-13, 16, 18, 21, 22). Pružanjem savjeta o izboru, doziranju i putu primjene antimikrobnih lijekova, kao i provjeravanjem i upozoravanjem na interakcije i nuspojave u multidisciplinarnoj suradnji s medicinskim zdravstvenim radnicima, klinički farmaceut ima zadaću osigurati pacijentima najbolju i najsigurniju terapiju (16). Jedinstvena pozicija kliničkog farmaceuta s edukacijom iz područja infektologije istom omogućuje koordiniranje najboljih strategija antimikrobnog upravljanja (AMU), ovisno o trenutnim mogućnostima kao i razvoj procesa prilagođenih okruženju u kojem se nalazi (npr. prikladna priprema oralnih otopina antibiotika, pisane upute za medicinsko osoblje za razrjeđivanje antibiotika u prikladnom otapalu za intravenoznu primjenu i sl.). Intervencije kliničkog farmaceuta kroz multidisciplinarnu suradnju u bolničkom okruženju dokazano poboljšavaju odgovarajuću primjenu AML i smanjuju troškove (12, 18, 23-26).

Kao stručnjak iz područja farmakoterapije, poznavanju farmakokinetičkih i farmakodinamičkih parametara, klinički farmaceut ima mogućnosti pružanja sljedećih intervencija (12):

1. **Prebacivanje s intravenske na peroralnu antimikrobnu terapiju** u odgovarajućim kliničkim situacijama za antibiotike s dobrom bioraspoloživosti (22, 23, 26). Na taj se način smanjuje duljina bolničkog liječenja i mogućnost razvoja neželjenih štetnih događaja vezanih uz

kateter, što posljedično reducira bolničke troškove (22, 27). Jedan od primjera je istraživanje objavljeno 2018. godine u osam lokalnih bolnica u Maleziji, u kojima je prihvaćena farmaceutska intervencija dovela do prebacivanja s intravenozne na peroralnu antibiotsku terapiju te smanjila trajanje hospitalizacije za više od 1 dan (1,44), bez negativnih kliničkih posljedica (28).

2. Optimizacija doziranja i farmakoterapije uključuju:

- prilagodbu doze, temeljenu na terapijskom praćenju lijeka u krvi. Jedna od najcitiranijih studija koja to potvrđuje napravljena je na aminoglikozidnim antibioticima, a radi se o multicentričnoj nizozemskoj studiji provedenoj u četiri bolnice. Klinički farmaceut je prihvaćenom intervencijom farmakokinetičke optimizacije terapije doveo do značajnog smanjenja duljine hospitalizacije za 6 dana, smanjenja incidencije nefrotoksičnosti s 13 % na 3 %, što je u konačnici rezultiralo smanjenjem troškova za 30 % (29);
- procjenu organske disfunkcije u svrhu izbjegavanja neželjenih štetnih događaja vezanih uz primjenu antibiotika ili neželjenih interakcija lijekova (29);
- optimizaciju terapije za visoko rezistentne sojeve bakterija, osobito kod teško bolesnih pacijenata;
- davanje informacija o antibioticima koji (ne) mogu penetrirati u središnji živčani sustav, kao dio biološke raspoloživosti lijeka kod infekcija središnjeg živčanog sustava;
- osiguranje odgovarajuće opskrbe i pravovremeni pristup AML u bolničkim ljekarnama, itd.

Nadalje, klinički farmaceut može, kroz multidisciplinarnu suradnju, biti uključen i u proces produljene primjene infuzije beta laktama (18, 21, 22). Svojim znanjem iz područja farmakokinetike i farmakodinamike, klinički farmaceut pomaže u optimizaciji terapije, uključujući i terapijsko praćenje koncentracija lijeka u krvi, uzimajući pritom u obzir fizikalno-kemijsku stabilnost beta – laktama (21). Randomizirana studija bakterijskog meningitisa kod djece u dobi od dva mjeseca do 13 godina dokazala je učinkovitost kontinuirane infuzije cefotaksima u prvih 24 sata u odnosu na intermitentni bolus u smislu smanjenog mortaliteta u skupini bolesnika s kontinuiranom infuzijom (30).

3. (Automatska) upozorenja u situacijama kada je terapija nepotrebno duplicirana. Primjer navedenog je istodobna primjena više lijekova s jednakom širinom spektra djelovanja, poput anaerobnog, atipičnog ili gram-negativnog djelovanja, kao i rezistentnog gram pozitivnog djelovanja. Takve situacije mogu povećati troškove bolnica, dovesti do povećanog rizika stjecanja rezistentnih patogena i razvoj nuspojava. Ne preporuča se istovremeno davanje dvaju ili više antibiotika s djelovanjem protiv anaeroba, osim u iznimnim

situacijama. Uslijed povećanja takvog propisivanja u kliničkoj bolnici u Koreji koja ima 1 100 kreveta, odlučilo se na intervenciju smanjenja istovremenog propisivanja kombinirane terapije s metronidazolom ili klindamicinom i jednim od beta-laktama/inhibitora beta-laktamaze, cefamicinima, karbapenemima ili moksifloksacinom. Istraživanjem se dokazalo smanjenje incidencije propisivanja nepotrebne duplikacije anaerobne terapije kroz suradnju infektologa i kliničkog farmaceuta, i to s 42 % na 14 % (31). Implementacijom automatskog upozoravanja na duplikaciju terapije u informatički sustav kod propisivanja takve terapije, postiže se dodatna optimizacija farmakoterapije.

4. Provođenje smjernica temeljenih na dokazima koje usmjeravaju trajanje terapije kirurške profilakse.

Edukacija i praćenje pridržavanja smjernica antimikrobne kirurške profilakse, kojim upravlja klinički farmaceut, povezano je sa značajnim poboljšanjem kliničkih i ekonomskih ishoda za pacijente. Istraživanje, objavljeno 2007. godine a provedeno 1998. godine u SAD-u u 860 bolnica na 242 704 pacijenata, pokazalo je kako bolnice bez programa antimikrobne profilakse kojim upravlja klinički farmaceut, imaju veći mortalitet za 52 %, kao i duljinu boravka veću za 10 % odnosno 105 prekomjernih smrti i 167 941 viška bolno-opkrbnih dana u odnosu na bolnice koje taj program provode. Također se dokazalo povećanje ukupnih troškova za zdravstveno osiguranje za 3% (980 USD više po pacijentu odnosno 182 113 400 USD sveukupno), troškova lijekova za 7% (292 USD više po pacijentu odnosno 54 262 360 USD sveukupno), laboratorijskih troškova za 3 % (74 USD više po pacijentu odnosno 13 751 440 USD sveukupno) te povećanje udjela infekcije na mjestu kirurškog zahvata za 34 % (32).

Mogućnost implementacije protokola s automatskim zaustavljanjem odnosno upozoravanjem na predugo trajanje antimikrobne profilakse u kirurgiji omogućava bolju usklađenost sa smjernicama za kiruršku antibiotsku profilaksu. Na taj se način može postići značajno smanjenje infekcija na mjestu kirurškog zahvata, kao i značajne uštede za zdravstveni sustav (33).

5. Otkrivanje, prevencija i praćenje interakcija lijekova povezanih s antibioticima.

Primjer je otkrivanje i praćenje interakcije između makrolidnih antibiotika i lijekova koje dovode do produljenja QT intervala što povećava rizik od kardijalnih aritmija. Sljedeći je primjer bilježenje i praćenje alergija, nuspojava, kontraindikacija i drugih vrsta reakcija koje mogu ugroziti zdravlje pacijenta (18). Naime, AML su – kod gotovo svakog petog pacijenta – povezani s neželjenim štetnim događajima vezanima uz lijekove koji su razlog posjeta odjelu hitne medicine. Najviše odnosno 79 % neželjenih štetnih događaja vezanih uz AML rezultat je alergijskih reakcija, od čega se polovica odnosi na

peniciline (37 %) i cefalosporine (12 %). Smanjenje nepotrebne uporabe antibiotika, čak i u malom postotku, može značajno smanjiti neposredne i izravne rizike neželjenih štetnih događaja vezanih uz lijekove kod pojedinih pacijenata (34).

6. Korištenje računalno vođenih informatičkih tehnologija u obliku dostupnih e-smjernica, bolničke / lokalne liste antimikrobnih lijekova, računalnih programa za interakcije lijekova i drugih računalnih programa/dokumenata neophodnih za provođenje AMP (18, 21, 22). Nasumičnim kontroliranim istraživanjem, provedenim 2004. godine u SAD-u, utvrđeno je korištenje računalnog sustava kliničke potpore unutar odlučivanja o potencijalno neadekvatnoj antimikrobnoj terapiji kao korisnog alata koji A-timu služi za povećanje učinkovitosti i djelotvornosti bolničkih AMP (35). Infektolog i klinički farmaceut imali su mogućnost optimalnijih intervencija na većem broju pacijenata pregledom propisanih antibiotika. To je rađeno temeljem upozorenja generiranih putem računalnog sustava kliničke potpore odlučivanja i primjenom sljedećih kriterija: aplikacija intravenskih AML unatoč dobroj oralnoj bioraspoloživosti, nepotrebno kombiniranje antibiotika te proturječna terapija prema nalazu antibiograma. U ranije spomenutoj studiji, provedenoj 2004. godine, usporedbom s kontrolnom skupinom također je pokazano kako je korištenjem računalnih informatičkih tehnologija dnevno uštedeno 38 USD po pacijentu (oko 16 % ukupnih troškova) i jedan sat rada. Provedba takvog sustava u Hrvatskoj otežana je uslijed neadekvatnih tehničkih preduvjeta u velikom broju bolnica. Međutim, ovi sustavi pružaju podršku kliničkoj odluci u obliku detaljnog opisa preporuke terapije i upozorenja na temelju međusobno povezanih podataka o alergijama, laboratorijskih rezultata, mikrobioloških nalaza, interakcija, itd (21). Dokazano poboljšanje kvalitete skrbi i smanjenje troškova dovoljni su razlozi zbog kojih su računalne informatičke tehnologije vrijedne implementacije. Primjer je prospektivno istraživanje, objavljeno 1998. godine u časopisu *New England Journal of Medicine* (36). Istraživanje je provedeno u razdoblju od 1992. do 1995. godine u SAD-u u Jedinici intenzivnog liječenja s 12 kreveta u akutnoj bolnici koja ima 520 kreveta (36). U navedenoj se studiji uspoređivala upotreba računalnog sustava kliničke potpore odlučivanja kod 545 bolesnika u odnosu na 1 136 bolesnika primljenih na isti odjel u razdoblju prije korištenja navedenog sustava. Primjena računalnog programa dovela je do značajnog smanjenja narudžbi lijekova na koje su pacijenti prijavili alergije (35 za vrijeme korištenja sustava u odnosu na 146 u razdoblju bez navedenog sustava), davanja prevelikih doza AML (87 za vrijeme korištenja sustava u odnosu na 405 doza bez navedenog sustava) i nepodudarnosti osjetljivosti na antibiotike (12 za vrijeme korištenja sustava na

spram 206 nepodudarnosti bez navedenog sustava) (36). Također je zabilježeno značajno smanjenje prosječnog broja dana tijekom kojih su AML davani u prevelikoj dozi (3 u usporedbi sa 6 dana) i neželjenih štetnih događaja uzrokovanih AML (4 naspram 28 događaja). Troškovi AML smanjeni su za više od 70 %, tj. s prosječnih 383 USD na 102 USD. Ukupni bolnički troškovi također su smanjeni za više od 30 % (s prosječnih 40 074 USD na 26 315 USD), kao i duljina boravka u bolnici s prosječnih 15 na 10 dana (36).

U okruženju unutar kojeg je broj stručnjaka iz područja infektologije ograničen, moguće je postići značajne financijske uštede kroz AMP vođen kliničkim farmaceutom usmjerenim na osnovne intervencije (poticanje na uzimanje kultura prije početka empirijske antibiotske terapije, upozoravanje na nepotrebnu produljenu primjenu antibiotika (dulje od 7 ili 14 dana od propisanih smjernica) ili nepotrebno dupliciran spektar djelovanja, itd.) (37). Provedenim istraživanjem u 47 južnoafričkih bolnica u razdoblju od 2009. do 2014. godine, dokazano je smanjenje upotrebe antibiotika odnosno definiranih dnevnih doza na 100 bolno opskrbenih dana sa 101 na 83 kroz AMP vođen kliničkim farmaceutom (37).

Najviše dokaza o učinkovitosti kliničkog farmaceuta u provođenju AMP, kao dijela A-tima, uglavnom potječe s područja bolničkog ljekarništva. Međutim, opisane uloge mogu se primijeniti i na druga područja ljekarništva. U okolnostima, u kojima je broj kliničkih farmaceuta ograničen ili ih uopće nema, može se koristiti telemedicina ili zaposliti klinički farmaceut na pola radnog vremena (14, 18, 22). U Škotskoj, educirani klinički farmaceut iz područja AMP djeluje na području javne i bolničke zdravstvene zaštite te ima ulogu u aktivnostima dizajniranima na način da utječu na propisivačke navike liječnika primarne zdravstvene zaštite (38).

Nadalje, Svjetska zdravstvena organizacija izradila je kompetencijski okvir za edukaciju i obuku zdravstvenih djelatnika o AMR, ali i drugih zdravstvenih djelatnika koji su, na bilo koji način, uključeni u problem AMR (40). Okvir pokazuje potrebna temeljna i dodatna znanja, vještine i stavove vezane uz antibiotike. Osmišljen je kao referentni vodič i primjenjuje se sukladno lokalnim prioritetima i potrebama. Krajnji je cilj osigurati da svi navedeni zdravstveni djelatnici imaju potrebne kompetencije za unapređenje obrazovanja i razine stručnog usavršavanja kako bi se odgovorilo na problem AMR u politici i praksi kroz podizanje razine svijesti o AMR, odgovarajući način primjene antibiotika, prevenciju i kontrolu infekcija, upravljanje dijagnostikom i nadzor nad primjenom odgovarajućih AML, itd.

Zaključak

Ljekarnici rade na zaštiti i promicanju zdravlja, sigurnosti i dobrobiti pacijenata i javnosti, čineći ih otpornijim na infekcije (16). Kroz proces trijaže, ljekarnici procjenju-

ju mogu li ponuditi rješenje putem samoliječenja manjeg oboljenja i simptoma ili uputiti pacijenta liječniku. U svojoj savjetodavnoj i kliničkoj ulozi, osiguravaju optimalno upravljanje antimikrobnim liječenjem. To uključuje odabir i primjenu antibiotika, obzirom na indikaciju, izbor, dozu, trajanje i prilagodbu doze, kao i minimiziranje interakcija i neželjenih štetnih učinaka uzrokovanih AML te poboljšanje adhezije za kratkotrajne ili dugotrajne terapije AML – sve s obzirom na sigurnost lijekova i odgovornu uporabu. Ljekarnici osiguravaju kvalitetu lijekova i njihovo sigurno zbrinjavanje te doprinose smanjenju štetnog djelovanja AML na okoliš (16). U bolnicama, ljekarnici – zajedno s liječnicima – imaju jednu od vodećih uloga u AMU te su snažno uključeni u njihovu provedbu, održavanje i promociju. Poseban naglasak je na kolaborativnom pristupu, kao dijelu multidisciplinarnih timova ili interdisciplinarnom upravljanju AMP, strategija i uključivanje svih dionika.

U borbi protiv AMR potrebne su vještine i strategije kako bi se pomoglo u rješavanju globalnog problema u službi pacijenata na lokalnoj razini (39). U dodiplomskoj edukaciji, neophodno je na farmaceutskim fakultetima razmotriti modifikaciju sveučilišnih kurikuluma u svrhu poboljšanja svakodnevnog rada ljekarnika na području AMU, ali i njihove cjeloživotne edukacije. To uključuje i podučavanje studenata kako razviti održive modele AMP i poticaje za podršku naporima AMU. Također je osnovno da se u nastavni plan uključi i kako postati zagovornik – ne samo za pacijente, već i za sebe kao važne pružatelje zdravstvenih usluga. Nastavnici mogu nastaviti istraživati ulogu i doprinos studenta u programu AMU zajedno s ljekarnicima praktičarima, a sve u cilju efikasnijeg provođenja mjera u borbi protiv AMR u okviru sveučilišnog programa.

Nadalje, Hrvatska ne zaostaje u praćenju svjetskih trendova, zahvaljujući implementaciji prvog A-tima u Hrvatskoj, pri čemu su napravljeni temelji za oformljavanje drugih A-timova prema njihovim mogućnostima (41, 42). Dakle, klinički farmaceut, kroz multidisciplinarnu suradnju, upotrebom svojih znanja i vještina kao što su optimiziranje antimikrobne terapije, preporuka odgovarajućeg AML, poznavanja intervala doziranja i trajanja terapije, preporuke prebacivanja s intravenske na per oralnu primjenu AML, terapijskim praćenjem lijekova te podučavanjem drugih zdravstvenih radnika, pacijenata, njihovih obitelji i njegovatelja, značajno može doprinijeti smanjenju AMR i poboljšati ishode liječenja (11-16, 21, 22, 25, 27, 28, 31-33, 37, 38).

Literatura:

- Cassini A, Högberg LD, Plachouras D, Quattrocchi A, Hoxha A, Simonsen GS, et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infect Dis* 2018;(18), S1473-3099.
- Baumer AM, et al. National survey of the impact of drug shortages in acute care hospitals. *Am J Health Syst Pharm* 2004; (61): 2015–2022.
- Valiquette L, Laupland KB. Antimicrobial shortages: Another hurdle for clinicians. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2015;26(2):67-68.
- European Association of Hospital Pharmacists (EAHP). *EAHP's 2014 survey of the medicines shortage problem. A report*. Brussels, Belgium: European Association of Hospital Pharmacists, 2014. Poveznica: <http://www.eahp.eu/practice-and-policy/medicines-shortages/20>.
- Plüss-Suard C, Pannatier A, Ruffieux C, Kronenberg A, Mühlemann K, Zanetti G. Changes in the Use of Broad-Spectrum Antibiotics after Cefepime Shortage: a Time Series Analysis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012; 56(2):989-994.
- European Association of Hospital Pharmacists (EAHP). *Medicine shortage survey*. Brussels, Belgium: European Association of Hospital Pharmacists, 2018. Poveznica: <http://www.eahp.eu/practice-and-policy/medicines-shortages/2018-medicines-shortage-survey>.
- Luepke KH, Suda KJ, Boucher H, Russo RL, Bonney MW, Hunt TD, Mohr JF 3rd. Past, Present, and Future of Antibacterial Economics: Increasing Bacterial Resistance, Limited Antibiotic Pipeline, and Societal Implications Pharmacotherapy 2017; 37(1):71-84.
- Simpkin VL, Renwick MJ, Kelly R, Mossialos E. Incentivising innovation in antibiotic drug discovery and development: progress, challenges and next steps. *J Antibiot (Tokyo)* 2017;70(12):1087-1096.
- Tomasi F. *Less of the Same: Rebooting the antibiotic pipeline*. 2018. <http://sitn.hms.harvard.edu/flash/2018/less-rebooting-antibiotic-pipeline/>
- Bettiol E, Hackett J, Harbarth S. Stimulating Research and Development of New Antibiotics While Ensuring Sustainable Use and Access: Further Insights from the DRIVE-AB Project and Others. *J Law Med Ethics* 2018;46(1):5-8.
- World Health Organization. *Global Action Plan on Antimicrobial Resistance*. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2015. http://www.wpro.who.int/entity/drug_resistance/resources/global_action_plan_eng.pdf.
- Centers for Disease Control and Prevention. Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs. [Mrežno] 23. veljača 2017. [Citirano: 26. prosinca 2018.] <https://www.cdc.gov/antibiotic-use/healthcare/implementation/core-elements.html>.
- Vijeće Europske unije. Zaključci Vijeća o daljnjim koracima u okviru pristupa „Jedno zdravlje” za borbu protiv otpornosti na antimikrobna sredstva. [Priopćenje za medije]. 17. lipnja 2016.
- Heil E, Kuti J, Bearden D, Gallagher J. The Essential Role of Pharmacists in Antimicrobial Stewardship. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2016; 37(7): 753-754.
- FIP/WHO. FIP/WHO Guidelines on good Pharmacy Practice: standards for quality of Pharmacy service. WHO Technical Report Series No 951. [Mrežno] 2011. [Citirano: 28. prosinac 2018.] http://www.fip.org/good_pharmacy_practice.
- International Pharmaceutical Federation (FIP). *Fighting Antimicrobial Resistance: The Contribution of Pharmacists*. Hague, Netherlands: International Pharmaceutical Federation, 2015.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Flu vaccination: increasing uptake. *NICE guideline [NG103]*. [Mrežno] Kolovoz 2018. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng103/chapter/Recommendations#offering-vaccination>.

18. The Australian Commission on Safety and Quality in Health Care. Antimicrobial Stewardship in Australian Health Care. [Mrežno] 2018. <https://www.safetyandquality.gov.au/wp-content/uploads/2018/05/AMSAH-Book-WEB-COMPLETE.pdf>.
19. International Pharmaceutical Federation (FIP). An overview of current pharmacy impact on immunisation - A global report 2016. [Mrežno] 2016. https://fip.org/files/fip/publications/FIP_report_on_Immunisation.pdf.
20. Burson RC, Buttenheim AM, Armstrong A, Feemster KA. Community pharmacies as sites of adult vaccination: A systematic review. *Hum Vaccin Immunother* 2016; 12:3146-3159.
21. British Society for Antimicrobial Therap. *Antimicrobial Stewardship: From Principles to Practice. E-book*. Birmingham, United Kingdom: British Society for Antimicrobial Chemotherapy, 2018.
22. De With K, Allerberger F, Amann S, et al. Strategies to enhance rational use of antibiotics in hospital: a guideline by the German Society for Infectious Diseases. *Infection* 2016; 44:395-439.
23. McMullan BJ, Andresen D, Blyth CC, Avent ML, Bowen AC, Britton PN, et al. Antibiotic duration and timing of the switch from intravenous to oral route for bacterial infections in children: systematic review and guidelines. *Lancet Infect Dis* 2016; 16(8):139-52.
24. Hermsen ED, VanSchooneveld TC, Sayles H, Rupp ME. Implementation of a clinical decision support system for antimicrobial stewardship. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012; 33(4):412-15.
25. Tamma PD, Cosgrove SE. Antimicrobial stewardship. *Infect Dis Clin North Am* 2011; 25(1):245-60.
26. Jenkins TC, Sabel AL, Sarcone EE, Price CS, Mehler PS, Burman WJ. Skin and soft-tissue infections requiring hospitalization at an academic medical center: opportunities for antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis* 2010; 51(8):895-903.
27. McLaughlin CM, Bodasing N, Boyter AC, Fenelon C, Fox JG, Seaton RA. Pharmacy-implemented guidelines on switching from intravenous to oral antibiotics: an intervention study. *QJM* 2005; 98(10):745-752.
28. Sze WT, Kong MC. Impact of printed antimicrobial stewardship recommendations on early intravenous to oral antibiotics switch practice in district hospitals. *Pharm Pract (Granada)*. 2018;16:855.
29. Van Lent-Evers NA, Mathot RA, Geus WP, van Hout BA, Vinks AA. Impact of goal-oriented and model-based clinical pharmacokinetic dosing of aminoglycosides on clinical outcome: a cost-effectiveness analysis. *Ther Drug Monit* 1999; 21:63-73.
30. Pelkonen T, Roine I, Cruzeiro ML, Pitkaranta A, Kataja M, Peltola H. Slow initial beta-lactam infusion and oral paracetamol to treat childhood bacterial meningitis: a randomised, controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2011; 11:613-21.
31. Song YJ, Kim M, Huh S, et al. Impact of an Antimicrobial Stewardship Program on Unnecessary Double Anaerobic Coverage Prescription. *Infect Chemother* 2015; 47:111-6.
32. Bond CA, Raehl CL. Clinical and economic outcomes of pharmacist-managed antimicrobial prophylaxis in surgical patients. *Am J Health Syst Pharm* 2007; 64(18):1935-42.
33. Gomez MI, Acosta-Gnass SI, Mosqueda-Barboza L, Basualdo JA. Reduction in surgical antibiotic prophylaxis expenditure and the rate of surgical site infection by means of a protocol that controls the use of prophylaxis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006; 27(12):1358-65.
34. Shehab N, Patel PR, Srinivasan A, Budnitz DS. Emergency department visits for antibiotic-associated adverse events. *Clin Infect Dis* 2008; 47(6):735-43.
35. McGregor JC, Weekes E, Forrest GN, et al. Impact of a computerized clinical decision support system on reducing inappropriate antimicrobial use: a randomized controlled trial. *J Am Med Inform Assoc* 2006; 13(4):378-84.
36. Evans RS, Pestotnik SL, Classen DC, et al. A computer-assisted management program for antibiotics and other antiinfective agents. *N Engl J Med* 1998; 338(4):232-8.
37. Brink AJ, Messina AP, Feldman C, Richards GA, Becker PJ et al. Antimicrobial stewardship across 47 South African hospitals: an implementation study. *Lancet Infect Dis* 2016; 16(9):1017-1025.
38. Gilchrist M, Wade P, Ashiru-Oredope D, Howard P, Sneddon J, Whitney L, et al. Antimicrobial stewardship from policy to practice: experiences from UK antimicrobial pharmacists. *Infect Dis Ther* 2015; 4:51-64.
39. Bishop, C., Yacoob, Z., Knobloch, M. J., Safdar, N. Community pharmacy interventions to improve antibiotic stewardship and implications for pharmacy education: A narrative overview. *Res Social Adm Pharm* 2018;18: 1551-7411.
40. World Health Organization. *WHO Competency Framework for Health Workers' Education and Training on Antimicrobial Resistance*. Geneva: World Health Organization, 2018. Dostupno na: <http://www.who.int/hrh/resources/WHO-HIS-HWF-AMR-2018.1/en/>
41. Uvođenje tima i programa za rukovođenje antimikrobnom terapijom - iskustva iz Opće bolnice „Dr. Tomislav Bardek“ Koprivnica. Mađarić V, Janeš Poje V, Kuruc Poje D. Zagreb: s.n., Prezentacija održana u Ministarstvu zdravstva, 2018.
42. Uvođenje Programa za upravljanje antimikrobnom terapijom i Tima za antibiotike u zdravstvene ustanove. Opća bolnica „Dr. T.Bardek“ Koprivnica i Zavod za javno zdravstvo Koprivničko – križevačke županije – Mikrobiološka služba, Koprivnica. Koprivnica: s.n., 2018.