

UNIVERZITET U BEOGRADU

FARMACEUTSKI FAKULTET

Nenad V. Miljković

PROCENA ZDRAVSTVENIH RIZIKA U PRIMENI
SUPSTITUCIONE TERAPIJE TOKOM
NESTAŠICA LEKOVA

doktorska disertacija

Beograd, 2021.

UNIVERSITY OF BELGRADE

FACULTY OF PHARMACY

Nenad V. Miljković

HEALTH RISK ASSESSMENT IN
THERAPEUTIC SUBSTITUTION DUE TO
MEDICINE SHORTAGES

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2021.

MENTOR

dr sc. Branislava Miljković, redovni profesor
Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet

ČLANOVI KOMISIJE

dr sc. Sandra Vezmar Kovačević, redovni profesor
Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet

dr sc. Zoran Baščarević, vanredni profesor
Institut za ortopediju Banjica, Univerzitet u Beogradu - Medicinski fakultet

dr sc. Nemanja Slavković, docent
Institut za ortopediju Banjica, Univerzitet u Beogradu - Medicinski fakultet

Datum odbrane: _____

IZJAVE ZAHVALNOSTI

Realizacija ove doktorske disertacije je omogućena u okviru evropske istraživačke mreže u nauci i tehnologiji (*European Cooperation in Science and Technology, e-COST*), u okviru akcije 15105 posvećene nestašicama lekova.

Doktorska disertacija je sprovedena na Katedri za farmakokinetiku i kliničku farmaciju Univerziteta u Beogradu-Farmaceutskog fakulteta, pod mentorstvom prof. dr Branislave Miljković. Deo istraživanja je sproveden na Institutu za ortopediju Banjica, kao i u pet evropskih bolnica.

Iskreno se zahvaljujem mentoru prof dr. Branislavi Miljković na dragocenoj saradnji, pomoći, podršci i razumevanju tokom sprovođenja doktorskog istraživanja i izrade doktorske disertacije, kao i na prenesenom znanju i iskustvu.

Duboko sam zahvalan prof. dr Sandri Vezmar Kovačević na pomoći, strpljenju i uloženom trudu, vremenu i sugestijama tokom izrade ove doktorske disertacije.

Neizmerno se zahvaljujem asist. dr Mileni Kovačević na podršci koju mi je pružila tokom planiranja istraživanja, kroz dragocene savete u toku obrade podataka i ukupne realizaciji ove doktorske disertacije.

Veliku zahvalnost dugujem prof. dr Zoranu Bašćareviću na članstvu u komisiji, ukazanom poverenju i kontinuiranoj podršci u svim fazama istraživanja sprovedenih na Institutu za ortopediju Banjica.

Najtoplije se zahvaljujem dr Nemanji Slavkoviću na članstvu u komisiji, uspešnoj saradnji i podršci u toku izrade doktorske disertacije.

Posebnu zahvalnost dugujem kolegama mr ph. spec. Jeleni Nikić i mr ph. Jeleni Marković, kao i svim dragim kolegama sa Instituta na nesebičnoj i kontinuiranoj podršci. Zahvalnost upućujem i dragim kolegama Cristina Garcia Yubero, Darija Kuruc-Poje, Karyofyllis Tsiakitzis, Gunar Stemer, Thomas de Rijdt, Brian Godman, Tomasz Bochenek, Isabelle Hyus i Eline van Overbeeke koji su pružili dragocenu podršku u sprovođenju doktorskog istraživanja u bolnicama širom Evrope.

Beskrajno sam zahvalan svojoj porodici, dragim roditeljima, sestri i sestrićima na ljubavi, razumevanju, strpljenju i bezrezervnoj podršci koju mi sve vreme pružaju.

Procena zdravstvenih rizika u primeni supstitucione terapije tokom nestašica lekova

Sažetak

Nestašice lekova narušavaju kontinuitet u primeni terapije pacijentu i uzrokuju brojne zdravstvene rizike tokom propisivanja, izdavanja i primene alternative u okviru terapijske supstitucije uzrokovane nestašicom. Rizici i greške do kojih dovode nisu dovoljno istraženi u okviru procesa upravljanja nestašicama kroz terapijsku supstituciju. Cilj istraživanja bio je procena modaliteta i ograničenja u upravljanju zdravstvenim rizicima, kao i identifikacija, rangiranje i analiza zdravstvenih rizika vezanih za antimikrobnu supstituciju u skladu sa njihovom ozbiljnošću i verovatnoćom. Istraživanje je sprovedeno kroz upitnik i detaljni intervju zdravstvenih radnika, a potom i kroz zdravstvenu analizu vrste i ishoda greške u 6 evropskih univerzitetskih bolnica u Austriji, Belgiji, Grčkoj, Hrvatskoj, Srbiji i Španiji. Više od 60% bolničkih farmaceuta vidi procenu zdravstvenih rizika kao strategiju za upravljanje nestašicama, od kojih je 26,4% upoznato sa analizom vrste ishoda i greške, 23,5% sa analizom ključnih uzroka, a po 14,7% sa zdravstvenom analizom vrste ishoda i greške i analizom opasnosti i kritičnih kontrolnih tačaka. Prema 29,4% bolničkih farmaceuta procena zdravstvenih rizika je deo protokola za upravljanje nestašicama, 14,7% je upoznato sa nacionalnom legislativom koja definiše njenu primenu, dok njih 35,5% sprovodi u okviru multidisciplinarnih timova, a njih 88,2% ne razmenjuje ishode procene sa nacionalnim regulatornim telima. Ključne barijere u primeni procene zdravstvenih rizika su neadekvatno znanje i veštine potrebne za sprovođenje procene, neadekvatna informaciono-tehnološka infrastruktura u bolnicama, neefikasna ekstrakcija i razmena podataka o pacijentu i leku od značaja za procenu. Zdravstvenom analizom vrste i ishoda greške u 6 evropskih bolnica identifikovano je 74 grešaka, od kojih 53 hazard skora iznad 8. Ozbiljnost grešaka se u bolnicama u Hrvatskoj, Grčkoj i Srbiji razlikovala pre i nakon sprovođenja korektivnih mera predloženih od strane istraživačkog tima ($p < 0,005$). Verovatnoća grešaka se razlikovala između svih 6 bolnica pre i nakon primene korektivnih mera ($p < 0,005$). Najveći broj uzroka grešaka je identifikovan u bolnici u Hrvatskoj 46 (28,2%), a najniži u bolnici u Španiji 16 (9,8%). Korektivne mere kojima se smanjuje vrednost hazard skora grešaka i do 83% su strukturirana komunikacija između svih zainteresovanih strana u sprovođenju zdravstvene zaštite tokom nestašica, uvođenje obaveznog elektronskog propisivanja lekova i veće učešće bolničkog farmaceuta u praćenju efikasnosti terapije i zaliha lekova na bolničkom odeljenju.

Ključne reči: zdravstveni rizik, nestašica leka, terapijska supstitucija, greška, uzrok greške, kontinuitet terapije, terapijski ishod

Naučna oblast: Farmacija

Uža naučna oblast: Farmakokinetika i klinička farmacija

Health Risk Assessment in Therapeutic Substitutions Occurring in Shortages

Abstract

Medicine shortages disrupt the continuity of patient treatment and cause numerous clinical risks throughout prescribing, dispensing and administering of alternatives within therapeutic substitution occurring in the course of a shortage. Although clinical risks and associated failures emerging from managing shortages through therapeutic substitution are not thoroughly explored, the aim of this research is to determine current models and limitations in health risks assessments implementation as well as to identify, rank and analyse health risks in antimicrobial substitution according to seriousness and probability. A survey and a detailed interview were conducted among healthcare professionals, followed by healthcare failure mode and effect analysis in six European university hospitals in Austria, Belgium, Croatia, Greece, Serbia and Spain. Hospital pharmacists (61.7%) are aware of the use of risk assessment procedures as a coping strategy for medicine shortages, naming Failure Mode and Effect Analysis (26.4%), Root Cause Analysis (23.5%), and both the Healthcare Failure Mode and Effect Analysis and the Hazard Analysis and Critical Control Point (14.7%). While hospital pharmacists (29.4%) report risk assessment as integrated into mitigation strategy protocols, are aware of legislation stipulating risk assessment implementation in shortages (14.7%) and conduct risk assessment within multidisciplinary teams (35.3%), 88.2% claimed not to have reported risk assessment outputs to their respective authorities. The major obstacles facing health risk assessment are found to be not possessing sufficient knowledge and skills for their application, inadequate hospital information-technology support, as well as both the inefficient data extraction and exchange related to patients and the medicine needed for assessment. Healthcare Failure Mode and Effect Analysis conducted in 6 hospitals revealed 74 failure modes, with 53 of a hazard score higher than 8. The severity of failure modes differed before and after corrective actions in the hospitals in Croatia, Greece, and Serbia ($p < 0.005$). Their probability differed in all study hospitals ($p < 0.005$) when compared prior to and following corrective actions aimed to be implemented. The highest number of failure-mode causes was detected in the hospital in Croatia 46 (28.2%) and the lowest in the hospital in Spain 16 (9.8%). The proposed corrective actions addressing and lowering failure modes hazards scores up to 83% are structured communication among stakeholders, introducing electronic prescribing, strengthening pharmacists' involvement in treatment effectiveness and stock assessment at the wards.

Keywords: health risk, medicine shortages, therapeutic substitution, failure mode, failure mode cause, treatment continuity, therapeutic outcome

Scientific field: Pharmacy

Specific scientific field: Pharmacokinetics and Clinical Pharmacy

SADRŽAJ

1 UVODNA RAZMATRANJA	1
1.1 Nestašice lekova.....	1
1.1.1 Ekosistem globalnih nestašica lekova	1
1.1.2 Definicije nestašica lekova	4
1.1.3 Uzroci nestašica lekova	5
1.1.4 Uticaj nestašica lekova na kvalitet i pristup zdravstvenoj zaštiti pacijenta.....	7
1.1.5 Finansijsko opterećenje nestašicama lekova	10
1.1.6 Upravljanje nestašicama lekova	11
1.2 Terapijska supstitucija.....	19
1.2.1 Preduslovi za sprovođenje terapijske supstitucije	22
1.3 Zdravstveni rizici u toku upravljanja nestašicama	27
1.3.1 Upravljanje zdravstvenim rizicima.....	29
1.3.2 Modeli upravljanja zdravstvenim rizicima.....	30
1.3.3 Rangiranje zdravstvenog rizika nestašice lekova	32
1.3.4 Prospektivni i retrospektivni vid upravljanja zdravstvenim rizicima.....	36
2 CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	45
3 METODOLOGIJA ISTRAŽIVANJA	46
3.1 Faze istraživanja.....	46
3.2 Identifikacija modaliteta i ograničenja u upravljanju zdravstvenim rizicima kroz terapijsku supstituciju tokom nestašica lekova u zdravstvenim ustanovama	46
3.3 Identifikacija grešaka i uzroka grešaka u supstituciji antimikrobne terapije uzrokovanoj nestašicama lekova	47
3.4 Ekstrakcija i obrada podataka dobijenih u istraživanju	50
3.5 Statistička obrada podataka.....	51
4 REZULTATI ISTRAŽIVANJA	52
4.1 Procena zdravstvenih rizika u terapijskoj supstituciji tokom upravljanja nestašicama lekova	53
4.1.1 Karakteristike ispitanika koji su učestvovali u prvoj fazi istraživanja	53
4.1.2 Procena zdravstvenih rizika kao strategija za upravljanje nestašicama lekova	54
4.1.3 Inicijative i dodatne strategije za primenu procene zdravstvenog rizika kod nestašica lekova	62
4.1.4 Struktura i proces procene zdravstvenih rizika putem trijaže rizicima	66
4.1.5 Zdravstveni rizici kod nestašica lekova.....	68
4.1.6 Karakterizacija rezultata upravljanja nestašica kroz primenu procene zdravstvenih rizika	70
4.1.7 Implikacije primene procene zdravstvenog rizika kao način upravljanja nestašicama lekova.....	72
4.2 Upravljanje nestašicama lekova kroz terapijsku supstituciju i procenu zdravstvenog rizika u bolničkoj apoteci	74
4.2.1 Karakteristike ispitanika intervjuisanih u detaljnom intervjuu	74

4.2.2	Nedostatak podataka, vremena, veština i finansiranja u sprovođenju procene zdravstvenog rizika u bolničkoj apoteci	76
4.2.3	Nedovoljno strukturiran pristup i varijabilnost u sprovođenju procene rizika ...	78
4.2.4	Razmena ishoda procene zdravstvenih rizika između ključnih učesnika u finansiranju, organizovanju i pružanju zdravstvene zaštite	80
4.2.5	Osnovni razlozi za primenu procene zdravstvenih rizika i faktori koji određuju uspeh primene	81
4.2.6	Izazovi i rešenja za prevazilaženje barijera u primeni procene zdravstvenih rizika kod nestašica lekova	82
4.2.7	Zdravstveni rizici u prevazilaženju nestašica lekova	84
4.3	Procena zdravstvenih rizika u supstituciji antimikrobne terapije usled nestašica lekova u šest evropskih univerzitetskih bolnica.....	85
4.3.1	Karakteristike bolnica koje su učestvovala u <i>HFMEA</i>	85
4.3.2	Podprocesi, <i>FM</i> i <i>FMC</i> u terapijskoj supstituciji usled nestašice antibiotika u B-AU	87
4.3.3	Podprocesi, <i>FM</i> i <i>FMC</i> u terapijskoj supstituciji usled nestašice antibiotika u B-BE	90
4.3.4	Podprocesi, <i>FM</i> i <i>FMC</i> u terapijskoj supstituciji usled nestašice antibiotika u B-GR	93
4.3.5	Podprocesi, <i>FM</i> i <i>FMC</i> u terapijskoj supstituciji usled nestašice antibiotika u B-HR	97
4.3.6	Podprocesi, <i>FM</i> , <i>FMC</i> u terapijskoj supstituciji usled nestašice antibiotika u B-SR.....	102
4.3.7	Podprocesi, <i>FM</i> i <i>FMC</i> u terapijskoj supstituciji usled nestašice antibiotika u B-ŠP	105
4.3.8	Kvalitativni uporedni pregled terapijske supstitucije u bolnicama uključenim u <i>HFMEA</i>	108
4.3.9	Kvantitativni rezultati <i>HFMEA</i>	113
4.3.10	Uticaj primene korektivnih mera na karakteristike <i>FMC</i> u bolnicama koje su učestvovala u <i>HFMEA</i>	117
4.3.11	Uporedni pregled ozbiljnosti, verovatnoće i ukupnog hazard skora uzroka grešaka (<i>FMC</i>) pre i nakon korektivnih mera.....	126
4.3.12	Uticaj korektivnih mera na vrednost hazard skora (<i>HS</i>) uzroka grešaka (<i>FMC</i>) u bolnicama uključenim u <i>HFMEA</i>	138
5	DISKUSIJA	164
5.1	Procena zdravstvenih rizika u terapijskoj supstituciji tokom upravljanja nestašicama lekova	164
5.2	Upravljanje nestašicama lekova kroz terapijsku supstituciju i procenu zdravstvenog rizika u bolničkoj apoteci	180
5.3	Procena zdravstvenih rizika u supstituciji antimikrobne terapije usled nestašica lekova u šest evropskih univerzitetskih bolnica.....	185
6	ZAKLJUČAK.....	200
7	LITERATURA	202
8	PRILOZI.....	236
	Prilog 1. Lista skraćenica i oznaka.....	236
	Prilog 2. Spisak tabela.....	239
	Prilog 3. Spisak slika.....	243

Prilog 4. Grafički prikaz sprovođenja <i>HFMEA</i> prema <i>De Rosier</i> metodologiji.....	245
Prilog 5. Radni obrazac za unos grešaka i uzroka grešaka tokom sprovođenja <i>HFMEA</i> prema <i>De Rosier</i> metodologiji.....	246
Prilog 6. Određivanje ozbiljnosti za svaku grešku i uzrok greške prema <i>De Rosier</i> metodologiji.....	247
Prilog 7. Određivanje verovatnoće za svaku grešku i uzrok greške prema <i>De Rosier</i> metodologiji.....	248
9 BIOGRAFIJA	249
10 IZJAVE	250

1 UVODNA RAZMATRANJA

1.1 Nestašice lekova

1.1.1 Ekosistem globalnih nestašica lekova

Nestašice lekova svih terapijskih grupa predstavljaju globalni javnozdravstveni problem.[1-8] Fenomen nestašica ne poznaje granice i jednako pogađa i razvijene i zemlje u razvoju.[9-13] U globalnom su porastu, dešavaju se svaki dan u zdravstvenim ustanovama, i utiču na sve strane u organizovanju, finansiranju i pružanju zdravstvene zaštite, te predstavljaju pretnju za kontinuitet terapije u toku pružanja zdravstvene zaštite pacijentu.[1, 2, 14-21]

U Sjedinjenim Američkim Državama (SAD), učestalost nestašica je bila u porastu od 2001. do 2013. godine, sa prijavljenih 148 nestašica antibiotika, među kojima i piperacilin/tazobaktam koji nije bio dostupan ukupno 1900 dana.[22] Samo između 2005. i 2010. godine broj nestašica se utrostručio sa 61 na 178, dok je u 2014. godini porastao na 754. [23, 24] Isti trend se nastavio i u 2018. godini.[25] Uprkos naporima za efikasnije upravljanje nestašicama lekova, registrovano je 91 nestašica na zvaničnom veb sajtu Uprave za hranu i lekove (*Food and Drug Administration, FDA*) u toku 2019. godine, dok se u SAD prema Centru za informacije o lekovima Univerziteta u Juti (*The University of Utah's Drug Information Service, UUDIS*), trend od minimum 150 nestašica godišnje održava već godinama.[25, 26] Prema Australijskom udruženju bolničkih farmaceuta, u toku 2016. godine samo u jednom danu je prijavljeno 365 nestašica lekova.[18] Ovi brojevi ukazuju na kompleksnost nestašica kao globalnog problema, i nemogućnost da se mnogi esencijelni lekovi učine dostupnim pacijentima.[27] Poređenje nestašica između zemalja je otežano postojanjem različitih definicija nestašica na nacionalnom nivou, kao i dostupnosti određenog pakovanja i farmaceutske-tehnološkog oblika leka, poput prisutnijih blister pakovanja u Evropi u odnosu na SAD.[28]

Evropsko udruženje bolničkih farmaceuta (*European Association of Hospital Pharmacists, EAHP*) od 2013. godine, sprovodi istraživanja o nestašicama lekova iz perspektive bolničkog farmaceuta a od 2019. godine, istraživanje uključuje i lekare, medicinske sestre/tehničare, druge zdravstvene radnike, kao i pacijente.[21] Na ovaj način stiče se potpunija slika o najčešćim nestašicama koje pogađaju Evropu, njihovim efektima na zdravlje pacijenata, kao i uvid u potencijalna rešenja i načine za ublažavanje i upravljanje nestašicama.[29, 30] Bolnički farmaceuti, farmaceuti iz javnih apoteka, uz ostale zdravstvene radnike, smatraju da je prethodna decenija posebno pokazala dramatični rast učestalosti nestašica lekova.[30-33] Prema istraživanju iz 2014. godine, 86% bolničkih farmaceuta se izjasnilo da su nestašice lekova problem u svakodnevnom pružanju zdravstvene zaštite pacijentima, da bi se taj procenat povećao na 90% u 2018. i 95% u 2019. godini.[21] Više od 50% bolničkih farmaceuta, 43% lekara i 31% medicinskih sestara/tehničara se izjasnilo da su antibiotici najčešće pogođeni nestašicama u Evropi, nakon čega slede anestetici i onkološki lekovi.[21] U 2019. godini, 47% bolničkih farmaceuta je ukazalo na nestašice onkoloških lekova u Evropi kao vodeće u odnosu na 2018. godinu gde se za isti tip nestašice opredelilo 39%.[21] Dok se 57% bolničkih farmaceuta u 2014. godini opredelilo za nestašice antibiotika kao dominantne, njih 77% je bilo u 2018. godini i 63% u 2019. godini.[21]

Broj nestašica je dramatično porastao na 1.483 lekova u Italiji u 2018. godini, i 530 lekova u Francuskoj u 2017. godini.[34, 35]

Racionalizacija u primeni lekova, učestale medicinske greške, odloženo snabdevanje lekovima i obustava terapije neke su od posledica nestašica sa kojima se suočavaju i zdravstveni radnici i pacijenti. One predstavljaju značajan javnozdravstveni problem i prepreku u pružanju zdravstvene zaštite i odgovarajuće terapije pacijentu.[2, 4, 32, 36-41] Nemogućnost da se dođe do odgovarajuće informacije o nestašici, kako bi se što pre došlo do optimalne terapije za pacijenta, predstavlja izazov kao i pritisak na zdravstvene radnike, kako na primarnom, tako i na sekundarnom nivou zdravstvene zaštite, te povećava finansijske izdatke zdravstvenih ustanova povezane sa upravljanjem nestašica.[42, 43] Literaturni podaci o nestašicama su ograničeni na narativne preglede, rezultate upitnika, ili prikaze slučaja vezane za nestašice pojedinih lekova.[6, 13, 21, 25, 29, 30, 32, 44-46] Pored povećanog interesovanja istraživača za fenomen nestašica lekova, nestašice privlače i značajnu medijsku pažnju.[47, 48] I pored toga što nestašice lekova svakodnevno utiču na zdravlje pacijenata, jedinstven i sveobuhvatan pristup za uspešno upravljanje nestašicama još nije definisan.[29, 49, 50] Mnogobrojna udruženja zdravstvenih radnika, kao i regulatorna tela potvrđuju pogoršanje nestašica koje ostavljaju sve značajniji uticaj na terapijske ishode, gde prema istraživanjima, preko 50% zdravstvenih radnika smatra da nestašice vode lošijem zdravstvenom ishodu pacijenta.[18, 51-53] I pored negativnog uticaja koji nestašice ostvaruju na rad zdravstvenih radnika, i lečenje pacijenata na dnevnom nivou, postoji nedostatak u literaturi koja opisuje i kliničke posledice koje nestašice ostavljaju na pacijente.[27, 54]

Prema Institutu za bezbednu primenu lekova (*Institute for Safe Medication Practices, ISMP*) u 2017. godini, više od 55% zdravstvenih radnika u SAD se suočilo sa nestašicom leka u svakodnevnom radu.[45] Skoro petina (19%) zdravstvenih radnika iz ustanova za pružanje hitne medicinske nege je prijavilo 20 nestašica lekova, dok je u univerzitetskim bolnicama čak 73% zdravstvenih radnika prijavilo minimum jednu nestašicu dnevno koju je trebalo prevazići.[45] Više od dve trećine zdravstvenih radnika je prema *ISMP* iskusilo nestašice lekova koji se primenjuju na intenzivnoj nezi (87%), anesteteticima (85%), lekovima za kupiranje bola (81%), kao i antiinfektivnim (71%) i kardiovaskularnim lekovima (68%).[45] Pored navedenih grupa lekova, nestašicama su prema ispitanicima pogođeni i lekovi za parenteralnu ishranu (55%), ginekološki lekovi (33%), hematološki (33%) i onkološki lekovi (33%). Dok se fenomen nestašica u SAD, već godinama detaljno proučava u evopskim okvirima, podaci o trendovima nestašica na nacionalnom nivou nisu u dovoljnoj meri zastupljeni, što otežava analizu nestašica, te primenu preventivnih mera sa ciljem da se ublaže negativne posledice nestašica na zdravstvenu zaštitu pacijenata na dnevnom nivou.[4, 32, 55-58] I pored unapređenja proizvodnih procesa, vidova distribucije lekova i transportnih tehnologija, rastući problem nestašica perzistira i njima je sve teže upravljati.[8] S obzirom na to da su nestašice sve brojnije, duže i odnose se na sve grupe lekova, uključujući i one koji se primenjuju u kritičnim stanjima, njihov uticaj na zdravlje pacijenata se učtverostručio, posebno iz razloga što zdravstveni radnici nisu u mogućnosti da uvek obezbede alternativnu terapiju.[59]

Prema izveštaju *IMS* Instituta za zdravstvenu informatiku (*Intercontinental Marketing Statistics-IMS Institute for healthcare informatics*) iz SAD, od 168 identifikovanih nestašica lekova početkom prošle decenije, više od 80% je bilo među generičkim lekovima, dok se 63% nestašica odnosilo na antimikrobne, onkološke, kardiovaskularne i lekove za centralni nervni sistem (CNS).[60] Čak 50% lekova pogođenih nestašicom proizvedeni su samo od strane jednog ili dva proizvođača. Izveštaj *IMS* i *FDA* o nestašicama potvrđuje da su antibiotici i onkološki lekovi najčešće u nestašici.[61] Istraživanje sprovedeno od strane *EAHP* i Američkog udruženja bolničkih

farmaceuta (*American Society of Health System Pharmacists, ASHP*) takođe pokazuje da su antibiotici i onkološki lekovi najviše pogođeni nestašicama.[21, 25, 62] Tokom 2010. godine streptomycin je bio u nestašici u 15 zemalja, dok su u 11 zemalja zalihe streptomicina bile nedovoljne za prevazilaženje globalne nestašice.[1] U 2015. godini, penicilin G, nije bio dostupan u 39 od 114 zemalja usled nestašica.[63] Samo u SAD, između 2001. i 2013. godine, 148 antibiotika je bilo pogođeno nestašicom, dok je 22% lekova imalo višestruke nestašice u različitim vremenskim intervalima.[22] U Hrvatskoj, Letoniji i Švajcarskoj, promet antibioticima poput penicilina V i oksacilina je potpuno zaustavljen zbog nestašice, dok je globalna nestašica piperacilina sa tazobaktamom primorala zdravstvene radnike da ga koriste samo u određenim situacijama, kada nijedan drugi antibiotik nije mogao da se primeni.[64, 65]

Iako nestašice u Kanadi pogađaju sve terapijske grupe lekova, polovina svih nestašica lekova odnosi se na tri terapijske grupe i to: antiinfektivni lekovi; lekovi za CNS i kardiovaskularni lekovi.[19] Procenat nestašica lekova za parenteralnu primenu u Kanadi se kreće od 14-26%.[19] Ovako visok procenat nestašica parenteralnih formi predstavlja razlog za zabrinutost iz razloga što je manje alternativnih terapijskih opcija za ovu farmaceutsko-tehnološku formu, te su ovakve nestašice i kritičnije po zdravlje pacijenta.[19] U skladu sa *McKesson* bazom podataka veleprodaja u Kanadi, prosečna dužina nestašica se povećala sa 103 dana u 2010-2011. godini na 160 dana u 2016-2017. godini.[19]

Problem duogotrajnih nestašica koje utiču na bezbednost terapije pacijenta, teško se prevazilazi isključivo povećanjem zaliha lekova.[19] Nestašice esencijalnih lekova, poput intravenskih hemioterapeutika, antibiotika, anestetika, parenteralne ishrane, analgetika i kardiovaskularnih lekova pogađaju kako Evropu, tako i Severnu i Južnu Ameriku, Aziju i zahtevaju sveobuhvatniji pristup u upravljanju nestašicama.[66-71] Međutim, nestašice pogađaju i sve druge grupe lekova u parenteralnoj formi, poput infuzionih rastvora, preparata za parenteralnu ishranu i radiofarmaceutika.[13, 72-78] Nestašice kardiovaskularnih lekova i lekova za primenu na CNS, pored mnogih drugih registrovane su u Australiji, Belgiji, Kanadi, Kini i Izraelu.[1, 3, 5, 19, 72, 79] U skladu sa anatomsko-terapijsko-hemijskom (ATC) klasifikacijom predloženom od strane Norveškog instituta za javno zdravlje (*Norwegian Institute of Public Health, NIPH*), u Francuskoj je u 2017. godini registrovano nestašica 71 leka, gde su najzastupljeniji lekovi bili antibiotici, onkološki lekovi, antidepresivi, antipsihotici, antituberkulotici, vakcine i imunoglobulini.[40, 80] Od 73 nestašice lekova u Iranu, 44% su esencijalni lekovi, koji se koriste u terapiji infekcija izazvanih virusom humane imunodeficijencije (*Human Immunodeficiency Virus, HIV*), epilepsije, hemofilije, anemija i u vidu imunosupresivne terapije.[81] Podaci o nestašicama u srednje razvijenim zemljama (*Low Middle Income Countries, LMIC*) nisu dostupni u meri u kojoj su dostupni za razvijene zemlje, ali se smatra da su nestašice znatno obimnije, posebno za antibiotike poput penicilina, kloksacilina i vankomicina.[82]

Do 2012. godine u SAD, procenjuje se da su nestašice uticale na približno 500.000 pacijenata sa malignitetom.[83] U skladu sa dekretom Predsednika SAD, *FDA* je razvila strateški plan za prevenciju i upravljanje nestašicama lekova, uključujući i hemioterapeutike.[84] U 2014. godini, 2/3 evropskih bolničkih farmaceuta je prijavljivalo nestašice na dnevnom i nedeljnom nivou, dok je njih 55% nakon antibiotika prijavilo i učestale nestašice hemioterapeutika, poput 5-flourouracila, karboplatina, cisplatina, doksorubicina (liposomal), etopozida, melfalana, metotreksata, oksaliplatina, i vinkristina.[30] *Pauwels* i saradnici su 2015. godine sprovedi ispitivanje u 26 evropskih zemalja, koje potvrđuje da se više od 50% ispitanika suočilo sa nestašicama onkoloških lekova.[32] Najveći broj lekova pogođenih nestašicom ubrajaju se u grupu jeftinijih generičkih lekova za parenteralnu primenu.[31, 32] Ovo istraživanje ukazuje na to da su jeftiniji lekovi sa Liste esencijalnih lekova Svetske Zdravstvene Organizacije (SZO), kao na primer tamoksifen ili cisplatin, najčešće pogođeni nestašicama zbog problema u proizvodnji i distribuciji

lekova.[31] U zemljama poput Belgije, Velike Britanije, Francuske, Nemačke, Italije, Holandije i Španije u kojima postoje sistemi za prijavljivanje nestašica, *Pauwels* i saradnici su u ispitivanju iz 2014. godine, ustanovili da nestašice onkoloških lekova uglavnom uključuju generičke (54%), kao i parenteralne lekove (79%).[4] Nestašice onkoloških lekova predstavljaju izazov za sprovođenje zdravstvene zaštite, jer nestašica samo jednog onkološkog leka može uticati na veliki broj pacijenata sa tumorom, i na potpuno drugačiji način uticati na terapijske ishode kod individualnog pacijenta.[4] S obzirom da većina istraživanja u Evropi ukazuje na nedostatak kvantitativnih podataka o nestašicama kako onkoloških lekova, tako i antiinfektivnih i lekova drugih terapijskih grupa, veoma je teško proceniti ozbiljnost aktuelne situacije u pojedinim evropskim zemljama, koje su najviše pogođene nestašicama.[3, 4]

Prema *Benhabib* i saradnicima, četiri terapijske grupe lekova najčešće pogođene nestašicama su antiinfektivni lekovi za sistemsku primenu, lekovi za nervni sistem, kardiovaskularni lekovi, antineoplastični lekovi, imunomodulatorni lekovi u skladu su i sa istraživanjem sprovedenim na nivou Evrope, gde su prethodno navedeni lekovi zastupljeni u više od 50% prijavljenih nestašica.[4] U Evropi do 2018. godine, antiinfektivni lekovi za sistemsku upotrebu predstavljaju lekove koji su najčešće pogođeni nestašicom.[28] Slično je i u SAD, gde se pokazalo da su antimikrobni lekovi deficitarni posebno u intenzivnoj nezi (2001-2016) i u zdravstvenim ustanovama gde se pruža hitna pomoć (2001-2014), što ukupno čini od 20- 24% nestašica u SAD.[56, 57] Prema *UUDIS*, najčešće su nedostajali cefalosporini u periodu od 2001 do 2013. godine.[22] Antiinfektivni lekovi su i u Evropi prema istraživanju sprovedenom među bolničkim farmaceutima iz 2013. godine najčešće u nestašici zajedno sa onkološkim lekovima.[32]

U 2018. godini, kardiovaskularni lekovi su izbili na prvo mesto lekova pogođenih nestašicom u Francuskoj u 2018. godini, kao posledica nestašice izazvane povlačenjem valsartana zbog onečišćenja u aktivnom farmaceutskom principu (*Active Pharmaceutical Ingredient, API*).[28] Iz preventivnih razloga sve serije leka sa valsartanom kao *API* su povučene u Francuskoj od jula 2018.[85] Nestašice kardiovaskularnih lekova prisutne su i u SAD.[57, 86] Lekovi u parenteralnoj formi su u posebnom riziku od nestašica, zbog kompleksnosti koju nameće proizvodnja sterilnih farmaceutsko-tehnoloških formi, kao i kontrola kvaliteta.[2] Istraživanje u Francuskoj, potvrđuje da su pored oralnih i nestašice injekcionih formi najučestalije kao i u SAD i u Evropi.[4, 57] U periodu od 2012. do 2018. godine, nestašicom su najčešće bili pogođeni lekovi koji se nalaze duže na tržištu i to od 45% do 63,4% svih nestašica lekova u Francuskoj.[28] Odlučujući faktor rizika za nestašicu onkoloških lekova u SAD je vremenski period tokom kojeg je lek prisutan na tržištu, odnosno od kada je odobren za stavljanje u promet.[87]

1.1.2 Definicije nestašica lekova

Postoje mnogobrojne definicije nestašice lekova u zavisnosti da li nestašicu sagledava i interpretira proizvođač lekova, regulatorno telo ili zdravstveni radnici koji pružaju zdravstvenu uslugu.[27, 88, 89] Evropska regulativa ne prepoznaje harmonizovanu definiciju nestašica, prouzrokovanih problemima u proizvodnji ili distribuciji lekova.[49, 88, 90, 91] Kompleksna priroda nestašica lekova, ogleda se i u prisutnih 26 različitih definicija nestašica u evropskim okvirima, koje govore o razlici u perspektivi proizvođača lekova, veleprodaja, regulatornih tela i zdravstvenih radnika o fenomenu nestašica.[88, 92] SZO je na osnovu sistematskog pregleda literature došla do 56 definicija nestašica koje se upotrebljavaju širom sveta.[88, 93] Prema SZO,

nestašica lekova se definiše kao neodgovarajuća snabdevenost lekovima i vakcinama shodno potrebama zdravstvenog sistema kojima bi se odgovorilo na javnozdravstvene, kao i potrebe individualnog pacijenta.[93] Sam termin „nestašica“ nije dovoljno sveobuhvatan za kompleksnu prirodu i sve aspekte nestašica lekova u zdravstvenim sistemima.[3, 32, 88, 94] SZO zajedno sa Evropskom agencijom za lekove (*European Medicines Agency, EMA*) nastoji da harmonizuje definiciju nestašica.[8, 93, 95] U julu 2019. godine, *EMA* je usvojila jedinstvenu definiciju nestašica gde se pod nestašicom podrazumeva: „nestašica leka za humanu ili veterinarsku upotrebu kod koje snabdevanje leka ne zadovoljava potrebe za lekom na nacionalnom nivou“.[96]

Prema Međunarodnoj federaciji farmaceuta (*The International Pharmaceutical Federation, FIP*) se pod nestašicom lekova podrazumeva promena u snabdevanju lekova, što utiče na sprovođenje zdravstvene zaštite pacijenta i zahteva primenu alternativne terapije.[97] *Health Canada* pod nestašicama podrazumeva situacije kada nosilac dozvole za stavljanje leka u promet nije u mogućnosti da ispuni potrebe za lekom usled privremenog ili trajnog prekida u proizvodnji i snabdevanju lekovima.[98] Holandsko regulatorno telo za lekove pod nestašicom leka podrazumeva situacije kada za lek ne postoji mogućnost generičke supstitucije, te je zdravstveni rizik po pacijenta značajniji, posebno u nedostatku terapijskih alternativa.[99]

Prema *UUDIS* nestašice predstavljaju “problem sa snabdevanjem lekova koji utiče na to kako se na odeljenjima za farmaceutsku zdravstvenu delatnost pripremaju i izdaju lekovi a što utiče na zdravstvenu zaštitu pacijenta, posebno kada propisivač mora da primeni alternativnu terapiju zbog problema sa snabdevanjem leka”.[100] *FDA* definiše nestašice kao “vremenski period kada su potrebe za lekom ili projektovane potrebe za lekom takve da nadmašuju snabdevanje lekom”.[100] Uprkos manjim razlikama u definicijama, ako lek nije dostupan za pacijenta u trenutku kada je neophodan, nezavisno od razloga nestašice, pacijent ili neće primiti terapiju, ili će biti primenjena alternativna terapija, ili će doći do odlaganja terapije, ili će zdravstveni radnici nastojati da dođe do inicijalne terapije na neki drugi način.[27]

Izraz „nestašica“ nije dovoljno sveobuhvatan da definiše zašto ili koliko dugo neki od lekova nije dostupan.[94] S druge strane, izraz nestašice na različitim jezicima imaju potpuno drugačije značenje. Tako se na nemačkom jeziku pod rečju „defekt“ podrazumeva prekid u snabdevanju lekovima od strane veleprodaja.[94] Na francuskom jeziku nestašice se nazivaju „*rupture de stock*“, što takođe predstavlja prekid u snabdevanju lekovima.[94] Definicija nestašica bi bila sveobuhvatnija i deskriptivnija u slučaju kada bi sadržala indikaciju za uzrok nestašice u smislu razloga, koji bi na kvantitativan, merljiv i vremenski definisan način omogućio da se proceni ozbiljnost i razlog nestašice.[94]

1.1.3 Uzroci nestašica lekova

Uzroci nestašica su kompleksni i multifaktorijalni.[75, 94, 101] Zasnivaju se na aspektima kontrole nivoa kvaliteta u proizvodnji lekova, nedostatku sirovina, regulatornim pitanjima, povlačenju proizvoda sa tržišta lekova, procesu javnih nabavki, strateškim odlukama proizvođača lekova, kao i pojavi prirodnih nepogoda i globalne pandemije.[102-106] Pored proizvodnih, uzroci nestašica mogu biti i regulatorne i ekonomske prirode i mogu nastati kao rezultat povećane globalne potražnje za određenim lekovima.[1, 3, 75, 107] U 2013. godini konsultantska kuća *Birgli* je objavila izveštaj o nestašicama lekova u Evropi, prema kome je identifikovano 19 različitih uzroka nestašica lekova, kategorizovanih u nepredvidljive i predvidljive, koji se mogu grupisati u

ekonomske uzroke, uzroke povezane sa poslovnim odlukama proizvođača lekova, kao i uzroke povezane sa distribucijom lekova (Tabela 1.1).[94]

Tabela 1.1 Uzroci nestašica lekova (preuzeto i prilagođeno iz *Birgli* izveštaja)[94]

Nepredvidljivi	Predvidljivi
Prirodne nepogode	Obustava proizvodnje
Problemi u proizvodnji	Konsolidacija industrije
Nestašice sirovina	Ograničen kapacitet u proizvodnji
Neusklađenost sa regulatornim standardima	Intervencije tipa "just-in-time"
Nestašice ambalaže	Uvođenje kvota/racionalizacija
Neočekivana potražnja	Namerne nestašice kako bi se uticalo na cene lekova
Epidemije	Pomeranje tržišta
Paralelna distribucija lekova	Lansiranje nove farmaceutsko-tehnološke formulacije; pojava nove konkurencije; isticanje patentne zaštite
Konkurencija	
Valutni izazovi	
Nacionalne finansijske krize, dug	

DeWeerd i saradnici smatraju da su cene i regulatorne mere koje određuju kvalitet lekova osnovni uzroci nestašica lekova u Evropi.[75] *Pauwels* i saradnici su istraživanjem među bolničkim farmaceutima i korišćenjem liste nestašica lekova iz *Birgli* izveštaja, ustanovili da 41% ispitanika smatra da su problem u proizvodnji lekova glavni uzrok nestašica, dok trećina ispitanika nije upoznata sa uzrocima nestašice, slično istraživanju sprovedenom u 7 zemalja Evropske unije (*European Union, EU*) u kojima postoje sistemi za prijavljivanje nestašica, gde za 64% nestašica njihovi uzroci nisu poznati.[4, 32, 94] Prema istom istraživanju, glavni uzrok nestašica onkoloških lekova je vezan za probleme u proizvodnji lekova (27%), dok je za 66% nestašica onkoloških lekova uzrok nepoznat.[4] Faktori koji doprinose nastanku nestašica proizilaze iz prirode samog tržišta lekova, kao što je nedovoljan proizvođački kapacitet farmaceutske industrije, globalna nestašica *API*, restrikcije u distribuciji i opredeljenim količinama lekova za određena tržišta.[13, 92, 108-110]

Povećana potreba za lekovima povezana sa neadekvatnom proizvodnjom i distribucijom lekova, nedostatak sirovina za proizvodnju lekova zajedno ostvaruju uticaj kako na globalnom tržištu lekova tako i u Evropi.[3, 4, 107] Globalizacija, ukрупnjavanje proizvođača lekova, te racionalizacija u proizvodnji lekova zajedno doprinose nestašicama.[3] Globalni porast u potrošnji lekova udružen sa poteškoćama u proizvodnim procesima na globalnom nivou te načinu na koji se sprovode javne nabavke lekova, kao i struktura tržišta lekova, ključni su faktori koji dovode do sve učestalijih nestašica lekova.[28, 107] Finansijski neatraktivna tržišta za koje farmaceutska industrija očekuje nizak profit, smatraju se glavnim uzročnicima povlačenja lekova koji su dugo vremena na tržištu sa veoma niskim cenama, poput antibiotika i onkoloških lekova.[1]

Prema *FDA* izveštaju iz 2016. godine ključni globalni pokretači nestašica u *SAD* su problemi u proizvodnji povezani sa održavanjem odgovarajućeg nivoa kvaliteta lekova (37%), ograničenost proizvodnih kapaciteta koji odgovaraju ostvarivanju kvaliteta visokog standarda (27%), nedostatak sirovina (27%), povećana potražnja za lekovima (5%), prekid u isporuci lekova (2%), potpuno ukidanje proizvodne lokacije (2%).[75, 94, 101] U 2019. godini, *FDA* je dodatno analizirala glavne pokretače nestašica lekova, pre svega ekonomske, koji se mogu podeliti u tri

osnovne grupe: i) nedostatak podrške proizvođačima lekova usmerene ka proizvodnji manje isplativih lekova, ii) nedostatak stimulisanja proizvođača lekova da putem upravljanja sistemom kvaliteta na odgovarajući način utiču na efikasniju proizvodnju lekova, iii) logistički i regulatorni izazovi za uspostavljanje normalnog snabdevanja lekovima u periodu nakon prekida nestašice.[51] Takođe, *FDA* naglašava i međuzavisnost globalne proizvodnje lekova, uključujući i proizvodnju *API*, pri čemu je EU drugi globalni izvor *API* (31%) nakon Azijskih zemalja (45%).[51] Slično iskustvima iz SAD, kao dva ključna faktora identifikovana na evropskom nivou kao glavni uzroci nestašica lekova su dva makro-fenomena: 1) nestašice kao posledica poremećaja u proizvodnji lekova i 2) nestašice uzrokovane problemima u lancu distribucije lekova.[90] Smanjivanje budžetskih sredstava za zdravstvo, nacionalna politika kreiranja cene lekova i sprovođenja tenderskih procedura koje favorizuju cenu leka kao jedini kriterijum za ocenjivanje ponuda na tenderu, zajedno doprinose da neki od proizvođača lekova povlače sa tržišta određene lekove iz svoje proizvodne ponude.[75, 94]

1.1.4 Uticaj nestašica lekova na kvalitet i pristup zdravstvenoj zaštiti pacijenta

Istraživanja sprovedena od strane *EMA*, *ASHP*, i *ISMP*, kao i drugih međunarodnih organizacija u Evropi i SAD, potvrđuju značajan uticaj koji nestašice ostvaruju na zdravstvenu zaštitu pacijenta.[30, 32, 61, 111] Nestašice vode dalekosežnim posledicama po zdravstveni sistem, zdravstvene ustanove i zdravstvene radnike.[27] Pored toga što dovode do lošijih terapijskih ishoda i učestalijeg ispoljavanja neželjenih reakcija na lekove, nestašice dovode do učestalih medicinskih grešaka i korišćenja manje optimalnih, skupljih vidova alternativne terapije, povećavaju nivo mortaliteta, dovode do učestalih promena terapije, uvođenja manje optimalnih terapijskih opcija.[16, 83, 111] Nestašice vode obustavi ili odlaganju terapije, te pojavi neželjenih reakcija na lek povezanih sa primenom određene alternative i doze leka.[32, 68, 74, 110, 112-114]

Izveštaj *ISMP* o nestašicama lekova potvrdio je značajan uticaj nestašica na zdravlje ljudi koji se kreće od produženog boravka pacijenata u bolnici, progresije bolesti, smanjene efikasnosti terapije i neodgovarajućeg kupiranja simptoma nakon uvođenja alternative, razvojem dodatnih zdravstvenih problema uzrokovanih nestašicom, ispoljavanjem neželjenih reakcija na alternativu koje pacijent ne može da toleriše pa sve do smrti pacijenta.[2, 115] *Hall* i saradnici navode u istraživanju sprovedenom u Kanadi da anesteziolozi smatraju da su nestašice lekova odgovorne za produženi oporavak pacijenata, odložene hirurške procedure i povećane troškove oporavka pacijenata.[71] Nestašice imaju najveći uticaj na vulnerabilne grupe pacijenata uključujući onkološke i neonatološke pacijente, za koje postoje malobrojni alternativni vidovi terapije, te dolazi do učestalih zdravstvenih komplikacija.[116-119] Istraživanjem sprovedenim među zdravstvenim radnicima o percepciji nestašica antibiotika u SAD, došlo se do zaključka da više od 50% zdravstvenih radnika veruje da nestašice vode primeni skupljih antibiotika, primeni manje efikasne terapije, lošijeg bezbednosnog profila.[120, 121] Smrt, kao najozbiljnija posledica nestašica lekova prijavljena je u petogodišnjoj retrospektivnoj kohortnoj studiji na populaciji od 27.835 pacijenta u septičnom šoku u 26 bolnica, tokom nestašice norepinefrina u trajanju od najmanje 3 meseca, gde je prema *Stockwell* i saradnicima primena alternativnog vazopresora u 2011. godini dovela do značajnog povećanja smrtnosti od 3,7%. [121]

Značajan izazov za zdravstvene radnike posebno se javlja u pogledu posledica koje nestašice antibiotika imaju po optimalne terapijske ishode i povećanu neopravdanu upotrebu antibiotika širokog spektra dejstva. Primena nestandardne terapije, vodi neodgovarajućim zdravstvenim

ishodima, neodgovarajućoj terapijskoj efikasnosti i povećanoj toksičnosti terapije.[39, 122] Imajući u vidu kompleksnost u izboru odgovarajuće antibiotske terapije, posebno u svetlu rastuće rezistentnosti bakterija, što je i predstavljeno u Globalnom izveštaju SZO, te nedostatku novih antibiotika, nestašice doprinose povećanju rizika posebno u pogledu primene odgovarajuće antibiotske terapije.[55, 122-129] Zbog nacionalne nestašice penicilina u Brazilu, došlo je do naglog skoka u incidenciji sifilisa, uključujući i kongenitalni sifilis, pri čemu su alternativni vidovi terapije u vidu doksiklina i ceftriaksona uticali na nižu adherencu kod pacijenata.[130] Nestašice antimikrobnih lekova dovode do primene manje efikasnih terapijskih opcija i lekova sa nepovoljnijim profilom toksičnosti, što vodi lošijem terapijskom ishodu pacijenata.[22, 55, 57]

Ozbiljnost i posledice nestašica onkoloških lekova predmet su mnogobrojnih istraživanja u SAD u protekloj deceniji, kao i u nedavno sprovedenom istraživanju u pedijatrijsko onkološkoj bolnici u Belgiji.[7, 87, 112] Nemogućnost da se pacijentu pravovremeno obezbedi terapija, što vodi odlaganju na primer hemioterapije ostvaruje značajne posledice po terapijske ishode, poput dužine preživljavanja pacijenta.[83] Za pedijatrijske onkološke pacijente, situacija je još ozbiljnija s obzirom na ograničen i mali broj alternativa za postojeću terapiju.[131]

Nestašice lekova najčešće dovode do povećanog mortaliteta prema većini kliničkih studija sprovedenih sa ciljem da se procene klinički ishodi nestašica [16, 41, 53, 68, 71, 103, 110, 113, 132-134], dok u manjem broju studija, nije došlo do značajnije promene u mortalitetu.[135-139] U lekove čija nestašica vodi lošijem terapijskom ishodu kod pacijenata spadaju antimikrobni lekovi i onkološki lekovi.[68, 69, 74, 113, 114, 132, 133, 135-137, 140-142] Pogoršanje zdravlja pacijenta nakon ispoljavanja neželjenih reakcije na alternativu najčešća je posledica nestašica lekova.[16, 53, 68, 74, 105, 110, 113, 133, 137, 140, 141, 143, 144] Prema *Hallu* i saradnicima, prijavljeno je kako povećanje, tako i smanjenje neželjenih reakcija na lek u toku nestašica, pri čemu su registrovane postoperativne komplikacije zbog nedostatka anestetika.[71] U slučaju nestašica antibiotika, primećeno je da nestašica piperacilina sa tazobaktamom nije uticala na stopu infekcija vankomicin rezistentnim enterokokom, dok je sa druge strane došlo do smanjenja stope infekcije *Clostridium difficile*. [69] Pored porasta učestalosti medicinskih grešaka usled nestašica [16, 32, 53, 68, 73, 110, 114, 133], dolazi i do povećanja dužine hospitalizacije pacijenta.[16, 71, 103, 133, 137, 140, 145] U pogledu kliničkih ishoda povezanih sa nestašicama primećene su, pojava multirezistentnih bakterijskih sojeva [146], primena manje optimalnih terapijskih opcija [147, 148], racionalizacija lekova [139, 149], promena u kvalitetu pružene zdravstvene zaštite [16, 53, 150], neophodnosti primene mehaničke ventilacije [151] i učestalosti pojave epileptičnih napada.[143] Povećana učestalost medicinskih greški uzrokovanih nestašicama povezana je sa nepoznavanjem određenih terapijskih opcija od strane zdravstvenih radnika, koje se ne primenjuju često. Tako su prema istraživanju *Fox i Tyler* iz 2013. godine, zaposleni u bolničkoj apoteci prijavili iskustvo sa 109 nestašica, od kojih su se u 54% slučajeva zdravstveni radnici susreli sa alternativama čiji mehanizam dejstva, profil neželjenih reakcija na lek, kao i potencijalne lek-lek interakcije nisu u potpunosti poznavali.[152]

Štetan uticaj nestašica na zdravlje pacijenta ostvaruje se putem prelaska jednog vida terapije na drugi, što može dovesti do progresije bolesti, povećanog rizika od neželjenih reakcija na lek, medicinskih greški i povećanih troškova u zdravstvenoj ustanovi.[16, 83, 153] Kod istraživanja koja se baziraju na ličnoj proceni zdravstvenih radnika o mortalitetu izazvanom nestašicama, stavovi o povećanju mortaliteta nisu usaglašeni i jasni poput rezultata iz dugoročnih kohortnih komparativnih studija.[134] Heterogena metodologija u proceni kliničkog uticaja nestašica u pružanju zdravstvene zaštite, otežava donošenje jasnih zaključaka o obimu i intenzitetu posledica nestašica lekova.[27]

Upitnik sproveden od strane *ISMP* u SAD potvrđuje da nestašice predstavljaju izazov za zdravstvene radnike da obezbede primenu bezbedne kontinuirane terapije pacijentima, da izbegnu medicinske greške opasne po život i kompromitovanje sveukupnog pružanja zdravstvene zaštite te ugrožavanja sigurnosti pacijenta.[45] Udruženja zdravstvenih radnika u Evropi i Australiji takođe ukazuju na posledice nestašica na terapijske ishode, kao i primenu intravenske terapije tokom nestašica oralne forme leka istog *API*, što dovodi do dužeg boravka pacijenta u bolnici i uvećava rizike od sekundarnih terapijskih komplikacija povezanih sa načinom primene leka.[18, 32, 52, 62]

Nestašice lekova dodatno kompromituju i odlažu sprovođenje hirurških procedura, dovode do neadekvatnog sprovođenja istraživačkih protokola i dovode do sekundarnih nestašica stvaranjem neracionalnih zaliha lekova, kao i povećane potražnje za lekovima.[2] Više od trećine (35%) zdravstvenih radnika koji su učestvovali u ispitivanju koje je *ISMP* sproveo u 2010. godini su se izjasnili da su uspeli da izbegnu medicinsku grešku direktno povezanu sa nestašicom leka [154], dok ih je 25% prijavilo da greške nisu izbegnute, i 20% potvrdilo da je kod pacijenata došlo do neželjenog zdravstvenog ishoda.[50] U jednoj od bolnica u Kanadi je u 2012. godini otkazano 65 elektivnih hirurških procedura usled očekivanih nestašica lekova u cilju očuvanja postojećih zaliha lekova za urgentna stanja.[2] Među zdravstvenim radnicima koji su prijavili zdravstvene incidente sa zdravstvenim posledicama po pacijente najviše je lekara (33%), farmaceuta (21%) i medicinskih sestara/tehničara (16%).[50]

Više od 70% ispitanika prema *ISMP* istraživanju iz 2017. godine se izjasnilo da nisu bili u mogućnosti da svojim pacijentima pruže propisanu terapiju, dok je njih 47% reklo da su pacijenti primili manje efikasnu terapiju kroz supstituciju propisanog leka.[45] Tri četvrtine (75%) zdravstvenih radnika smatra da je pacijentima odložena terapija lekom u nestašici, dok je prijavljen i slučaj pacijenta koji je preminuo u stanju sepse zbog odložene primene natrijum bikarbonata.[45] Prema 5% zdravstvenih radnika koji su učestvovali u *ISMP* istraživanju, pacijenti su bili izloženi velikom bolu ili neprijatnostima tokom sprovedenih hirurških procedura zbog nedostatka odgovarajućeg analgetika i sedativa.[45] Kao i 2010. godine, kada je *ISMP* prvi put sproveo istraživanje o nestašicama i u 2017. godini, petina (21%) zdravstvenih radnika je u 2017. godini bila upoznata sa najmanje jednom medicinskom greškom u periodu od 6 meseci neposredno pre sprovođenja upitnika.[45, 61]

Prema 65% bolničkih farmaceuta, 58% lekara i 52% drugih zdravstvenih radnika u Evropi, nestašice lekova ostvaruju direktan uticaj na pružanje zdravstvene zaštite pacijentu u bolnicama.[21] Manja terapijska efikasnost alternative, potpuni prekid ili odlaganje terapije, duži boravak pacijenata u bolnici, potreba za dodatnim monitoringom pacijenata i pojava medicinskih grešaka su među najznačajnijim posledicama nestašica po zdravlje pacijenata prema bolničkim farmaceutima, lekarima i drugim zdravstvenim radnicima.[21] Isto istraživanje *EAHP* pokazuje da 29% pacijenata smatra da je način na koji je ublažena posledica nestašica adekvatno sproveden, dok je njih 65% uvereno da je tok njihovog lečenja u bolnici bio narušen, 30% smatra da je lečenje bilo odloženo, a 12% da je doživelo pogoršanje terapijskog ishoda, odnosno neuspeh u lečenju.[21] Prema rezultatima *EAHP* upitnika iz 2019. godine, 50% bolničkih farmaceuta i 46% lekara je moralo da usled nestašica lekova sprovede neki oblik prioritizacije u terapiji određenih grupa pacijenata baziranih na njihovoj bolesti/kliničkom statusu.[21] Tokom prioritizacije, samo 10% ispitanika bolničkih farmaceuta i 13% drugih zdravstvenih radnika je pre primene terapije sproveo procenu zdravstvenih rizika po pacijenta.[21]

Najčešće greške uočene od strane zdravstvenih radnika u toku nestašica lekova su kod primene intravenskih (*i.v.*) lekova poput brže infuzije nego što je naznačeno u sažetku karakteristika

leka (*Summary of Product Characteristics, SmPC*) i u odnosu na inicijalnu terapiju.[45] Drugi vid grešaka je najčešće povezan sa terapijskom supstitucijom parenteralnim lekovima u koncentracijama, najčešće većim od onih koje su uobičajeno dostupne zdravstvenim radnicima te je potrebno dozu i učestalost primene leka prilagoditi tokom trajanja nestašice leka.[45] Prema *FDA* izveštaju o nestašicama iz 2019. godine, nestašica lidokaina koji se često daje sa propofolom, dovela je do osećaja pečenja kod pacijenata, te su pacijenti umesto ulaska u fazu relaksacije i sedacije bez stresa, u operativnu proceduru ulazili agitirani i uznemireni.[51] Kod pacijenata na palijativnom zbrinjavanju uočeno je da nestašica bleomicina leka za Hočkinov i non-Hočkinov limfom, dovodi do primene lekova koji iziskuju bolničko zbrinjavanje, te povećavaju stres pacijenta, troškove lečenja i mogućnost izlaganja pacijenta riziku od nozokomijalnih infekcija.[51] U periodu od 2009. do 2019. godine, 9 od 11 onkoloških, uglavnom lekova koji su dugo na tržištu i primenjuju se u lečenju akutne limfoblastne leukemije kod dece, bili su u nestašici, te je čak i alternativna terapija u vidu nelarabina takođe bila u nestašici što vodi osećaju neizvesnosti i straha kod roditelja i dece, i nesigurnosti kod zdravstvenih radnika kada su u pitanju terapijski ishodi.[51] Kada je u pitanju parenteralna nutritivna terapija, nestašice ove grupe lekova ostavljaju značajne posledice na vulnerabilne grupe pacijenta. Kod neonatusa, nedostatak cinka dovodi do smrtnog ishoda, dok kod drugih pacijenata stalno menjanje sadržaja nutrijenata u ishrani zavisno od dostupnosti vodi neadekvatnoj regulaciji gastrointestinalne disfunkcije, a i povećava rizik od neadekvatnog doziranja pojedinih alternativnih nutrijenata sa čijom primenom su zdravstveni radnici manje upoznati.[51]

1.1.5 Finansijsko opterećenje nestašicama lekova

Istraživanja pokazuju da nestašice nameću dodatno finansijsko opterećenje zdravstvenim sistemima, utiču na efikasnost u sprovođenju zdravstvene zaštite i vode nezadovoljstvu pacijenata.[16, 150] Povećani finansijski izdaci zdravstvenih ustanova u toku nestašica posledica su primene skupljih terapijskih alternativa, kao i troškova uzrokovanih nabavkom lekova van ugovorenih cena putem hitnih javnih nabavki.[155, 156] Ekonomski uticaj koji nestašice onkoloških lekova ostvaruju na pacijente, fondove zdravstvenog osiguranja, kao i zdravstvene ustanove, predmet je istraživanja većeg broja studija.[2, 116, 157] Kada dođe do nestašica lekova, njihove cene rastu, te je stoga povećan i finansijski pritisak kako na pacijente, tako i na bolnice i fondove zdravstvenog osiguranja.[30, 74, 157-159] Pored toga, alternativna terapija može biti skuplja od inicijalne, i manje optimalna za pacijenta od inicijalne. Prema istraživanju Američkog udruženja bolnica (*the American Hospital Association, AHA*), Federacije američkih bolnica (*the Federation of American Hospitals, FAH*) i *ASHP*, u 80% bolnica u SAD potrošnja je povećana kao posledica nestašica lekova.[160] Nestašice takođe povećavaju nivo “*out-of-pocket*” potrošnje kod pacijenata.[16, 83] Za razliku od SAD, gde nestašice vode značajnijim “*out-of-pocket*” troškovima kod pacijenta [157], prema istraživanju *Pauwels* i saradnika u 26 evropskih zemalja, gde dominira drugačiji sistem zdravstvenog osiguranja u odnosu na SAD, finansijske implikacije nestašica imaju izraženiji uticaj na funkcionisanje zdravstvenog sistema uopšte, u odnosu na finansijska izdvajanja samog pacijenta.[32]

Pored finansijskih resursa, vreme koje zdravstveni radnici investiraju u proveru stanja zaliha i dostupnih lekova, te iznalaženje terapijskih alternativa i naknadni monitoring pacijenta takođe predstavljaju dodatni trošak za zdravstvene ustanove.[2] Bolnice približno troše 359 miliona dolara godišnje na troškove rada zdravstvenih radnika kao odgovor na nestašice lekova [161], kao i dodatnih 200 miliona dolara na alternativnu terapiju.[162] Pretpostavlja se da su troškovi mnogo

viši iz razloga što je teško kvantifikovati ukupni uticaj koji nestašice lekova ostvaruju na zdravstveni sistem.[51] Bolnice tako izdvajaju dodatna finansijska sredstva za zapošljavanje dovoljnog broja zdravstvenih radnika ili obezbeđivanje dodatnog broja radnih sati za pohranjivanje podataka o dostupnoj alternativnoj terapiji u bolnički informacijski sistem, adaptaciju automatskih sistema za obeležavanje, pakovanje i skladištenje lekova, kao i usavršavanje zdravstvenih radnika kako bi mogli pravilno da rukuju automatskim sistemima u okolnostima nestašica lekova.[30, 51, 74, 92, 157] Upravljanje svim neželjenim događajima i incidentima, koji se dešavaju u zdravstvenoj ustanovi, poput odlaganja hirurških i dijagnostičkih procedura dodatno opterećuju budžete zdravstvenih ustanova.[2, 61] Istraživanje koje je sproveo *ISMP* pokazuje da je 90% ispitanika pokrenulo dodatnu nabavku većih količina lekova, često skupljih od onih pogođenih nestašicom, za uspostavljanje većih rezervi lekova.[45] S druge strane, 67% ispitanika je promenilo dobavljača lekova, dok je njih 15% sprovodilo nabavke lekova pogođenih nestašicama alternativnim putevima.[45, 155] Prema istraživanju Evropskog udruženja onkoloških farmaceuta (*European Society of Oncology Pharmacy, ESOP*), farmaceuti uspevaju da približno 2/3 (67,3%) nestašica prevaziđu i na taj način izbegnu da dođe do prekida u terapiji pacijenta.[36]

Bolnički farmaceuti sprovode kontinuirane pretrage baza podataka u cilju pronalaženja optimalne alternativne terapije i troše značajno vreme na upravljanje i prevazilaženje nestašica.[51] U pružanju urgentne zdravstvene zaštite, timovi zdravstvenih radnika nastoje da prilagode procedure sprovođenja zdravstvene zaštite, na način koji oslikava primenu onih lekova i alternativa koji su dostupni za primenu u urgentnoj medicini.[51] Bolnički informacijski sistem se prilagođava tako da su svi podaci o alternativnoj terapiji, doziranju i načinu primene, i izdavanju leka tačni i promptno pohranjeni i dostupni na svim bolničkim odeljenjima i svim propisivačima, što takođe iziskuje dodatne finansijske izdatke.[51] Nijedna od procena finansijskih implikacija nestašica ne obuhvata i potencijalni štetni uticaj nestašica na zdravlje pacijenata, kao i njihov ukupni javnozdravstveni uticaj. [41, 68, 163] Pored obima i kompleksnosti priprema koje zdravstvene ustanove sprovode u cilju upravljanja nestašicama, većina bolnica i zdravstvenih sistema još uvek ne kvantifikuje ukupne troškove ublažavanja posledica nestašica.[51]

1.1.6 Upravljanje nestašicama lekova

Lekovi su esencijalni deo zdravstvene zaštite pacijenta, koji unapređuje zdravlje i kvalitet života pacijenta.[164] Kontinuitet u snabdevanju i dostupnosti lekova pacijentima su prioritet za sve zdravstvene sisteme u Evropi.[165] Učesnici u snabdevanju lekovima prema članu 81, Direktive 2001/83, u svim članicama Evropske unije, su dužni da obezbede dostupnost lekova pacijentima.[166] I pored postojeće zakonske regulative, nestašice postaju sve učestalije. Regulatorna tela poput *FDA*, *EMA*, *Health Canada* i Australijska uprava za lekove (*Therapeutics Goods Administration, TGA*) na zvaničnim web portalima održavaju sadržaje posebno posvećene problemu nestašica sa kojima se suočavaju pacijenti i zdravstveni radnici.[167-169] U SAD, Francuskoj i u Kanadi, od 2017. godine, trenutne i predvidljive nestašice lekova po zakonu je obavezno prijaviti regulatornim telima.[170-172]

Prema Udruženju državnih i teritorijalnih službenika u zdravstvu (*Association of State and Territorial Health Officials-ASTHO*) iz SAD, moguće je sprovesti nekoliko vidova upravljanja nestašicama lekova koji se primenjuju u hitnim stanjima.[173] Prva od strategija je konzervativni terapijski pristup u kojem se sprovodi restriktivna primena lekova u zdravstvenoj ustanovi, kao na

primer ograničena primena antibiotika, primena takozvanih kućnih lekova-lekova koje pacijenti donose od kuće (*home medicines*) tokom boravka u bolnici ili se procenjuje zdravstveni rizik po pacijenta ukoliko u jednom vremenskom periodu nije moguće primeniti terapiju pogođenu nestašicom, kao na primer kod primene statina.[173] Kod pristupa zasnovanog na terapijskoj supstituciji, prema vodiču *ASTHO*, zdravstveni radnici se ohrabruju da sprovedu zamenu leka dostupnin terapijskim alternativama, poput zamene propofola lorazepamom ili antibiotika širokog spektra dejstva cefalospirinima, gentamicinom ili klindamicinom. [173] Adaptivni pristup u prevazilaženju nestašica se zasniva na sprovođenju alternativnih rešenja u primeni dostupnih lekova, poput primene *i.v.* infuzije leka koristeći samo gravitacioni pritisak umesto primene leka putem pumpi za *i.v.* primenu. Preporučuje se i primena lekova sa produženim rokom trajanja u odnosu na predviđeni rok važenja, u skladu sa preporukama nacionalne agencije za lekove a za one lekove pogođene nestašicom, te podsticanje primene leka oralnim, nazogastričnim ili subkutanim putem u nedostatku *i.v.* formi lekova u nestašici.[173] U nekim situacijama, odobrava se i primena veterinarskih lekova za humanu upotrebu, kao vid adaptacije na nestašicu humanog leka a uz odobrenje nacionalne agencije za lekove.[173]

Kao odgovor na nestašice nacionalna regulatorna tela pokušavaju da nađu način na koji treba intervenisati i ublažiti posledice nestašica. U SAD, *FDA* u skladu sa zakonskim prerogativima, a prema zakonskom aktu iz 2011. godine zahteva da su svi nosioci dozvole za stavljanje leka (*Marketing Authorisation Holder-MAH*) u promet u obavezi da obaveste *FDA* o nestašici i prekidu u snabdevanju lekovima koji se ubrajaju u lekove koji spasavaju ili se primenjuju u održavanju života pacijenta, ili lekove koji se koriste za prevenciju i lečenje određenih bolesti.[174] Za očekivane nestašice, ovakav vid upozorenja potrebno je dostaviti *FDA* najmanje 6 meseci unapred, dok se za neočekivane upozorenje dostavlja najkasnije 5 dana nakon početka nestašice, jer se u suprotnom javnost obaveštava putem zvaničnog *FDA* vebsajta, da određeni *MAH* nije pravovremeno dostavio informaciju, te je na taj način ugrozio zdravlje ljudi.[175] Nakon implementacije ove zakonske regulative u SAD je broj nestašica pao za 24% u 2012. godini i za 60% u 2013. godini u odnosu na period pre donošenja ovog zakonskog akta.[2]

Na evropskom nivou, *EMA*, Evropska komisija i Direktori nacionalnih agencija za lekove (*Head of Medicines Agencies-HMA*), su kao odgovor na sve učestalije nestašice u Evropi, kao javnozdravstveni problem, formirali radnu grupu za procenu dostupnosti lekova za humanu upotrebu i upotrebu u veterini, kao i istraživačku mrežu pri Evropskoj organizaciji za saradnju u tehnologiji i nauci (*European Cooperation in Science and Technology, COST*), u vidu Akcije 15105 posvećene nestašicama lekova.[176, 177] *EMA* je i objavila i seriju dokumenata posvećenih aspektima obaveštavanja i obaveznom sadržaju informacije o nestašicama, kako bi učinila komunikaciju i upravljanje nestašicama što efikasnijim.[95, 96, 178-181]

U Evropskoj uniji, *MAH* u skladu sa svojom odgovornošću preuzima sve mere kako bi se osiguralo adekvatno i kontinuirano snabdevanje lekovima zdravstvenim ustanovama.[182] *EMA* reaguje na nestašice lekova koje predstavljaju sigurnosni izazov u većem broju članica EU, dok je upravljanje većinom nestašica pod nadzorom nacionalni regulatornih tela EU članica.[178] U Holandiji, zakonski akt iz 2007. godine definiše obavezu *MAH* da obezbedi kontinuitet u snabdevanju lekovima putem veletrgovanja svim zdravstvenim ustanovama, da očekivane nestašice prijave najkasnije 2 meseca unapred, a neočekivane u što kraćem vremenu.[99] I pored postojeće zakonske regulative u Holandiji, nestašice i dalje predstavljaju značajan javnozdravstveni problem, te je tokom 2004. godine, Kraljevsko udruženje farmaceuta (*KNMP*) u cilju praćenja nestašica na nacionalnom nivou, kao i pružanja potrebnih terapijskih rešenja zdravstvenim radnicima pokrenulo vebsajt za informisanje farmaceuta i drugih zdravstvenih radnika o statusu nestašica. Takve inicijative su ubrzo pokrenute i među ostalim članicama EU, kao i u zemljama van EU.[49] *UUDIS*

iz SAD je pokrenuo sličan vebsajt za potrebe *ASHP*. [92] Pravovremena informacija ili signal o nastupajućoj nestašici leka je od presudnog značaja za promptnu i odgovarajuću reakciju regulatornih tela i zdravstvenih radnika, što je i osnovni razlog za pokretanje zvaničnih vebsajtova o nestašicama od strane udruženja zdravstvenih radnika ili nacionalnih regulatornih tela za oblast zdravstva.

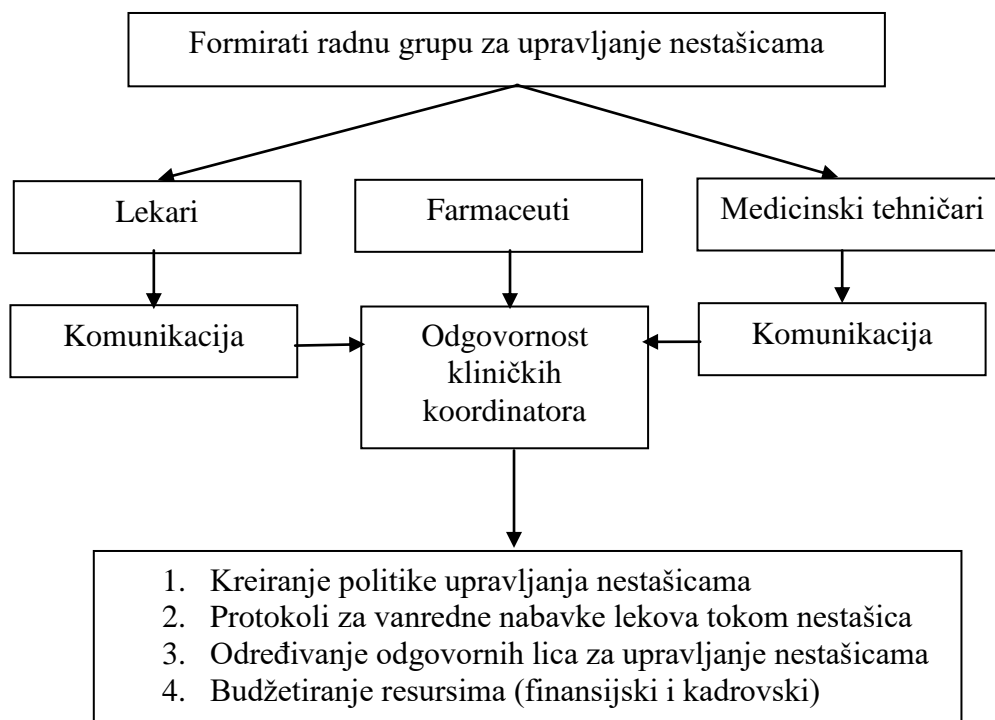
U Francuskoj je od 2012. godine započeto sa primenom modaliteta upravljanja nestašicama dok su Dekretom od januara 2016. godine, *MAH* u obavezi da obezbede kontinuirano snabdevanje lekovima u zemlji, kroz obezbeđivanje dovoljnih zaliha lekova, koje ispunjavaju potrebe pacijenata. [40, 183] Ovim dekretom se predviđa da je *MAH* u obavezi da u roku od 72 h obezbedi lek veleprodajama i zdravstvenim ustanovama, koje iskažu potrebu za određenim lekom. [183] Takođe, *MAH* je u obavezi da obavesti Francusku nacionalnu agenciju za lekove i sigurnost medicinskih proizvoda (*Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé, ANSM*) o predvidljivim i nepredvidljivim nestašicama, dostupnim zalihama leka u nestašici, dužini trajanja nestašice, te potencijalnim alternativama za lek. [183] Dekret je posebno usmeren na lekove od ključnog terapijskog interesa, odnosno lekove čijom nestašicom bi životi pacijenata bili ugroženi, ili bi došlo do potpunog odsustva/obustave terapije. [184, 185] Prikupljanjem podataka o svim potencijalnim i akutelnim nestašicama od *MAH* za sve lekove, uključujući i lekove iz iste ATC grupe, za koje su odgovorni različiti *MAH*, *ANSM* procenjuje javnozdravstveni rizik za svaku pojedinačnu nestašicu. [28] Pored obaveze *MAH* da prijavljuju nestašicu, Dekret definiše i zahteve usmerene prema proizvođačima lekova i veleprodajama o kreiranju obaveznog plana za upravljanje nestašicama, uključujući i zabranu izvoza lekova od ključnog javnozdravstvenog značaja. [184, 185] Takođe, predviđene su i finansijske kazne ukoliko se odredbe iz Dekreta ne poštuju. [40, 184]

U 2015. godini u Italiji je obrazovan “*ad hoc tehnički forum*” od strane regulatornih tela poput Italijanske agencije za lekove (*Agencia Italiana del Farmaco, AIFA*), Ministarstva zdravlja, Policije, udruženja proizvođača lekova, veleprodaja i maloprodaja. [90] U 2016. godini, članovi foruma su potpisali memorandum o razumevanju, da bi na taj način podržali: razvoj, razmenu i implementaciju dobre prakse utemeljene na efikasnom upravljanju u distribuciji lekova; implementaciju Dekreta 17/2014 o izbegavanju izvoza “esencijalnih lekova” sa italijanskog tržišta; razvoj zajedničke definicije nestašica, razvoj harmonizovane dobre distributivne prakse lekova; monitoring izvoza esencijalnih lekova iz Italije. [90] Već u 2017. godini, u Italiji su registrovani prvi rezultati formiranja ovakve *ad hoc* grupe u vidu smanjenog broja nestašica lekova povezanih sa problemima u distribuciji lekova, te je došlo do optimizacije kvaliteta odita distributivnih procesa. [90] Na globalnom nivou, inicijativa SZO „*Medication without Harm*“ ukazala je na neophodnost da se smanji učestalost medicinskih grešaka i sprovođenja neodgovarajuće zdravstvene zaštite kroz prevenciju zdravstvenih rizika i obezbeđivanje sigurnijih radnih procesa koji uključuju propisivanje, izdavanje, pripremu i primenu lekova. [15] Na generalnoj skupštini SZO, u 2016. godini, usvojena je rezolucija o globalnom odgovoru na nestašice lekova i vakcina kroz zajedničku saradnju zemalja, kao i uspostavljanje bezbednijih radnih procesa u svakodnevnom sprovođenju zdravstvene zaštite pacijenta na svim nivoima. [186]

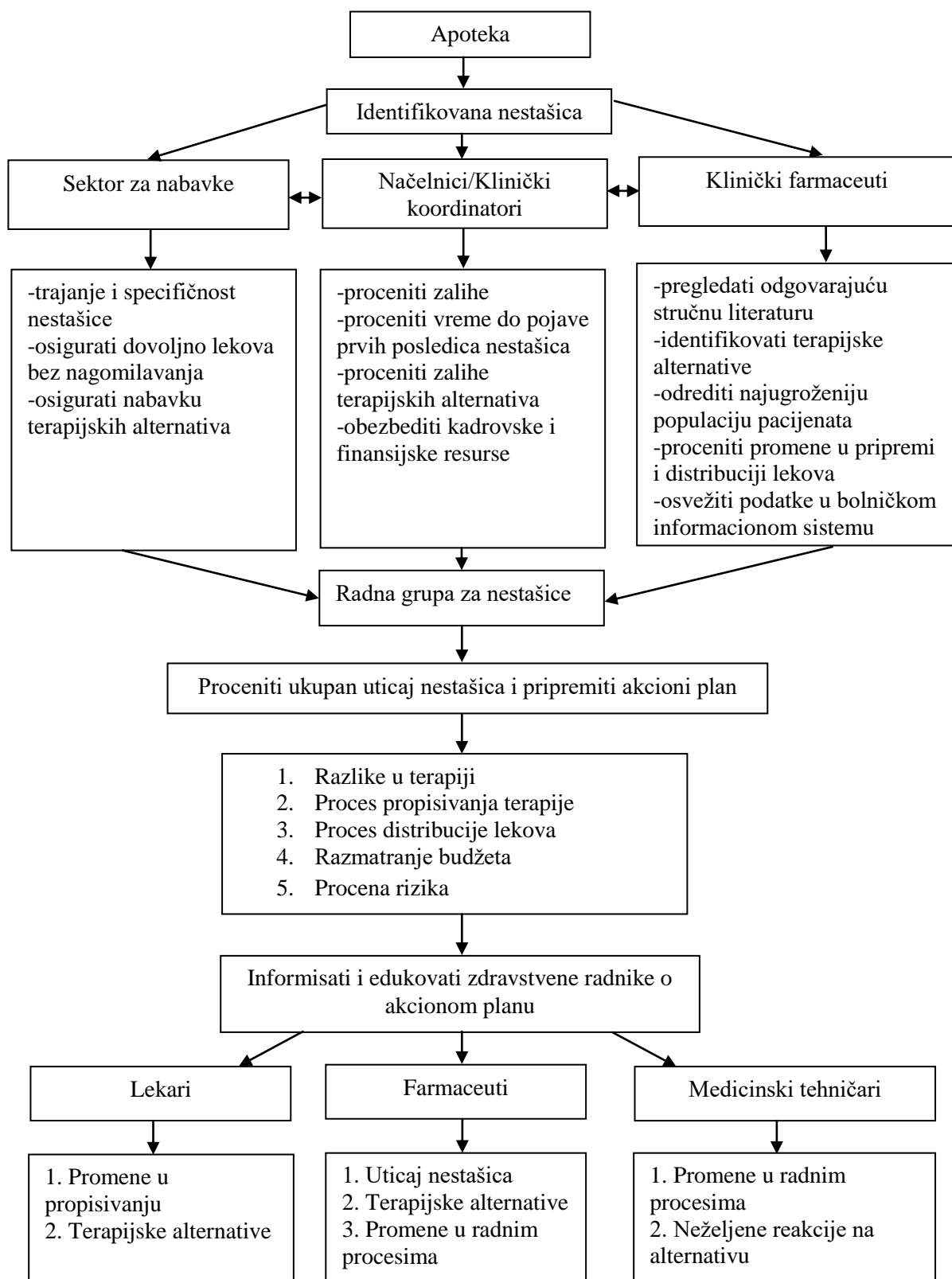
Više od 60% bolničkih farmaceuta, lekara, medicinskih sestara prema *EAHP* istraživanju smatra da je jedan od načina za efikasnije upravljanje nestašicama putem zakonski obaveznog ranog obaveštavanja o nestašicama od strane industrije i vелеdrogerija. [21] Bolnički farmaceuti, pored poboljšanje komunikacije i ranog obaveštavanja, predlažu bolje mehanizme javnih nabavki lekova, koje podrazumevaju više dobavljača po leku/aktivnoj supstanci; pritisak na farmaceutsku industriju da ne proizvodi samo lekove po potrebi (*just in time*), već da poseduje i rezerve lekova, kao i povećanje zaliha esencijalnih ili lekova često pogođenih nestašicama na nacionalnom nivou;

prebacivanje proizvodnje *API* iz Azije u Evropu; sankcionisanje “sakrivanja” podataka o nestašicama.[21]

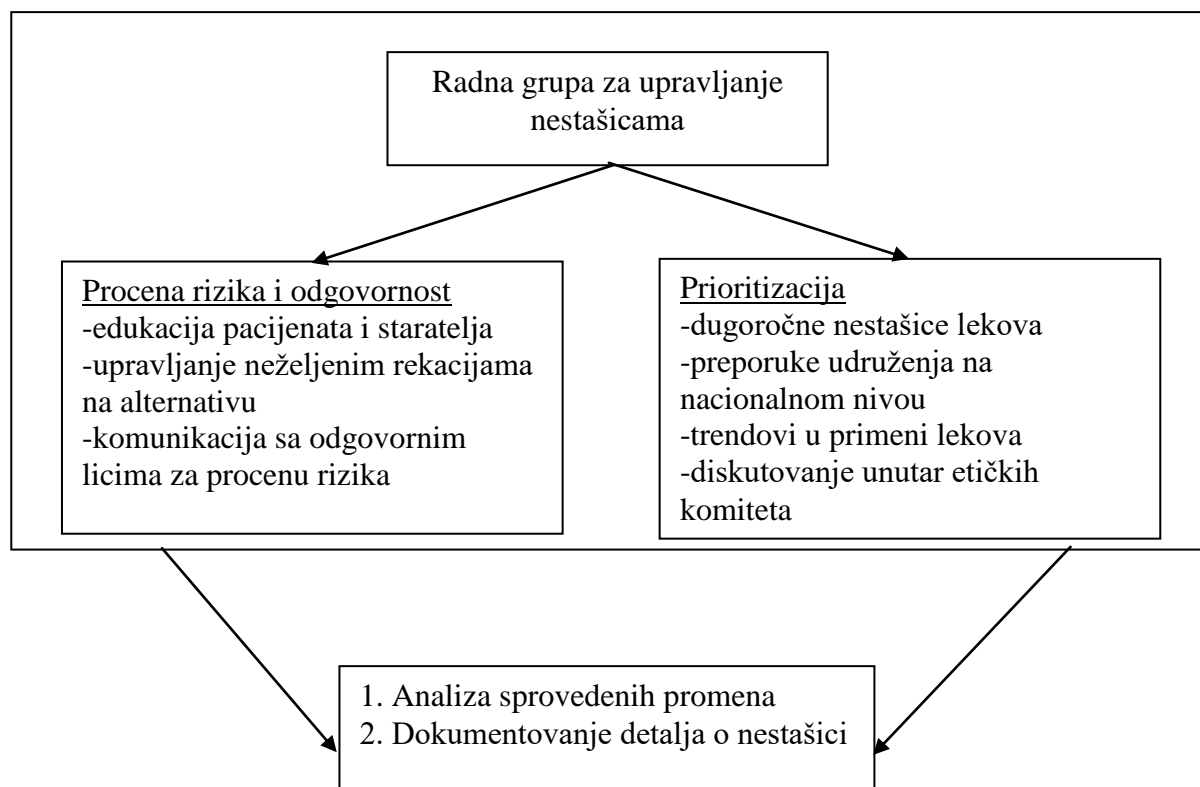
Skoro svi ispitanici (97%), koji su učestvovali u *ISMP* istraživanju prijavili su da opredeljuju sve raspoložive resurse kako bi zdravstveni radnici bili obavešteni o nestašicama, kroz sastanke u bolničkoj apoteci (79%) i sastanke posebno namenjene edukaciji zdravstvenih radnika o bezbednoj primeni alternativne terapije (80%).[115] Iako većinu faktora koji uzrokuju nestašice lekova zdravstveni radnici nisu u mogućnosti da kontrolišu, moguće je efikasno upravljati nestašicama putem implementacije definisanih strategija koje zdravstveni radnici sprovode pre nego do nestašice uopšte dođe.[92, 108-110, 187] Vodič *ASHP* za upravljanje nestašicama odgovor je na značajne posledice nestašica po terapijske ishode pacijenata kao i povećanje finansijskih i ljudskih resursa neophodnih za ublažavanje tih posledica.[83, 92] Struktura *ASHP* vodiča omogućava strateški, fazni pristup u individualnom osmišljavanju načina na koji zdravstvena ustanova sprovodi identifikaciju i procenu nestašica, pripremu i planiranje modaliteta upravljanja nestašicama, kao i realizaciju samih planova za slučaj nestašice.[83, 92] Plan uključuje aktivno učešće lekara, farmaceuta i medicinskih tehničara koji učestvuju u različitim domenima upravljanja nestašicama (Slika 1.1; Slika 1.2; Slika 1.3).



Slika 1.1 Fazni pristup u upravljanju nestašicama lekova- pripremna faza (preuzeto i prilagođeno iz *Rider* i sar. prema *ASHP* vodiču za upravljanje nestašicama lekova u bolnicama [83])



Slika 1.2 Fazni pristup u upravljanju nestašicama lekova-faza procene (preuzeto i prilagođeno iz *Rider i sar.* prema *ASHP* vodiču za upravljanje nestašicama lekova u bolnicama [83])



Slika 1.3 Fazni pristup u upravljanju nestašicama lekova-faza primene u nepredviđenim situacijama (preuzeto i prilagođeno iz *Rider* i sar. prema *ASHP* vodiču za upravljanje nestašicama lekova u bolnicama [83])

Inicijalno formiranje Radne grupe za upravljanje nestašicama je od značaja u zdravstvenoj ustanovi i neophodno je zbog uspostavljanja multidisciplinarnе saradnje, kako bi se posledice nestašica što efikasnije ublažile.[83, 92] Radna grupa se sastoji od lekara, farmaceuta i medicinskih sestara/tehničara koji na nivou zdravstvene ustanove uspostavljaju terapijske protokole i način na koji se informacije o upravljanju nestašicama razmenjuju između bolničkih odeljenja, po mogućnosti pre nego i dođe do nestašice.[92] Nakon uspostavljanja radne grupe za nestašice, odeljenja za farmaceutsku zdravstvenu delatnost u zdravstvenim ustanovama imaju dominantnu ulogu u nastavku upravljanja nestašicama. Farmaceuti sprovode procenu vrste i dužine trajanja nestašice, obezbeđuju dovoljne zalihe lekova, određuju terapijske alternative, populaciju pacijenata najugroženijih nestašicama, te moguće zdravstvene posledice nestašica.[83, 92] Ovakva vrsta analiza se odnosi na sveukupni prikaz radnih procesa i podprocesa, kao i zdravstvenih rizika, grešaka i uzroka grešaka koje treba prevenirati kako bi se kontinuitet terapije pacijenta ostvario.[188]

Određivanjem liste alternativa, farmaceuti su u mogućnosti da na osnovu istorije primene određenih lekova u zdravstvenoj ustanovi, procene vremenski period u kojem će izbeći nestašicu na osnovu sopstvenih zaliha, kao i vreme koje je potrebno da se sprovedu sve promene u bolničkom informatičkom sistemu vezane za implemencijaciju protokola sa terapijskim alternativama.[83, 92] Na osnovu pripremljenih podataka, radna grupa za upravljanje nestašicama, je potom u mogućnosti da definiše i sprovede akcioni plan za upravljanje nestašicama, koji uključuje prikaz razlika između

terapijskih alternativa, potrebnih promena koje je neophodno uvesti u propisivanje i izdavanje lekova, budžetske implikacije alternativne terapije, kao i procenu zdravstvenih rizika pacijenata koji će biti pogođeni nestašicom.[83, 92] Transfer podataka o terapijskim promenama koje akcioni plan sadrži, a koje zdravstveni radnici svakodnevno implementiraju, je u elektronskoj formi i dostupan je svim lekarima, farmaceutima i medicinskim sestrama/tehničarima.[83, 92] Sprovedenje mera upravljanja nestašicama podrazumeva i komunikaciju sa pacijentima o terapijskoj supstituciji, te očekivanim drugačijim, manje optimalnim, terapijskim ishodima vezanim za primenu alternative. Ukoliko nestašica leka pogađa veliku populaciju pacijenata, ili traje duži vremenski period, zdravstveni radnici razmatraju prioritizaciju pacijenata i sprovede dodatnu procenu zdravstvenih rizika u saradnji sa regulatornim telima i nacionalnim organizacijama i relevantnim terapijskim vodičima koji pomažu u definisanju kritičnih grupa pacijenata.[83, 92] Na žalost, većina nacionalnih vodiča ne uključuje liste terapijskih alternativa koje se mogu primeniti u nestašicama.[83, 92] Nakon završene nestašice, Radna grupa za upravljanje nestašicama je u obavezi da sprovede dokumentovanu analizu sprovedenih mera i terapijskih ishoda tokom nestašice u cilju unapređenja u upravljanju budućih nestašica, te da proceni uslove da se u zdravstvenoj ustanovi uvede ponovo dostupna inicijalna terapija.[83, 92]

Kada dođe do nestašice leka, Radna grupa za upravljanje nestašicama u saradnji sa zdravstvenim radnicima iz različitih disciplina medicine, procenjuje uticaj nestašice na zdravlje pacijenata i razvija plan mera za ublažavanje posledica nestašica putem elektronske komunikacije.[83, 92] Akcioni plan za upravljanje nestašicama sadrži podatke o leku u nestašici; razlozima nestašice; očekivanom trajanju nestašice: trenutnim zalihama leka u zdravstvenoj ustanovi; datumu kada se počinje sa primenom akcionog plana u zdravstvenoj ustanovi i datum kada zdravstveni radnici mogu da očekuju sledeće obaveštenje o nestašici leka.[83, 92] Putem dodatnih fizičkih sastanaka, ažuriranja informacija na intranet domenu zdravstvene ustanove, zdravstveni radnici se konitunirano obaveštavaju o statusu nestašice leka.[83, 92] Akcioni plan se u zdravstvenoj ustanovi sprovodi na efikasan način, kombinacijom različitih vidova informisanja, te se fazni pristup u upravljanju nestašicama, koje je razvio *ASHP* već pokazao uspešnim u upravljanju nestašicama natrijum bikarbonata, lorazepamom kao i parenteralno primenljivih vitamina.[83, 92]

U cilju prevazilaženja nestašica i ublažavanja posledica na zdravlje pacijenata, u SAD multidisciplinarni timovi zdravstvenih radnika, koje čine onkolozi, farmaceuti i uprava bolnica, su razvili etičke protokole za lečenje vulnerabilnih grupa pacijenata kako bi se prioritizacija i racionalizacija postojećih zaliha hemioterapeutika i adjuvantne terapije rasporedila pacijentima kojima je najhitnije potrebna.[131, 189, 190] U poređenju sa istraživanjima u SAD, istraživanja o uticaju nestašica lekova na zdravlje pacijenata u Evropi su ograničena, te je i većina kliničkih studija o nestašicama onkoloških lekova i njihovim posledicama sprovedena u SAD, sa nekoliko izuzetaka u Evropi.[32, 132, 135, 136, 191-196]

Acosta i saradnici su u istraživanju iz 2019. godine o nestašicama lekova u globalnom okruženju zaključili da većina studija o nestašicama dolazi upravo iz SAD, u kojem se prikazuju iskustva zdravstvenih radnika u prevazilaženju i upravljanju nestašicama.[16, 40, 55, 57, 72-74, 81, 87, 110, 153, 197-205] Prevazilaženje nestašica lekova, i uticaja koji ostvaruju kako na pacijente, tako i na zdravstveni sistem, postiže se primenjivanjem strategija baziranih na promeni nacionalne zdravstvene politike, prijavljivanju nestašica u većem obimu, te ubrzanom proceduri uvoza lekova pogođenih nestašicama.[206] Primenom ovih strategija došlo je do blagog pada u nestašicama na osnovu *FDA* izveštaja od 117 prijavljenih u 2012. do 23 prijavljenih u 2016. godini.[104]

Svest o nestašicama lekova među svim učesnicima u pružanju zdravstvene zaštite je ključna za stimulaciju saradnje i implementaciju specifičnih mera protiv nestašica.[3] Nedostatak svesti o nestašicama među pacijentima i opštoj javnosti, možda objašnjava činjenicu da u nekim zemljama nije došlo do pomaka u rešavanju nestašica.[36] Iako postoji opšti konsenzus u stručnoj javnosti o značajnim posledicama koje nestašice lekova ostavljaju na onkološke pacijente, postoji potreba za pouzdanim podacima o terapijskim ishodima kod pacijenata, uzrokovanim nestašicama, kao i ekonomskim posledicama nestašica, uključujući i potrošnju “*out-of-pocket*” sredstava koje pacijenti sami izdvajaju u potrazi za lekom.[36]

1.2 Terapijska supstitucija

Prioritet za svakog zdravstvenog radnika u toku trajanja nestašica lekova, je da se omogući primena odgovarajuće i bezbedne supstitucione terapije, koja odgovara kliničkim potrebama pacijenata.[92, 207] Terapijska supstitucija predstavlja jedan od najznačajnijih koraka u obezbeđivanju kontinuiteta terapije pacijentu [14, 71, 208, 209], posebno u svetlu sve zastupljenijih nestašica lekova.[8, 62, 66, 210] Značaj terapijske supstitucije nije samo u supstituciji terapije pacijentu, već i u tome što predstavlja proces visokog zdravstvenog rizika, ukoliko nije osmišljen, sproveden i evaluiran na način da obezbeđuje kontinuiranu i bezbednu terapiju pacijenta.[208]

Terapijska supstitucija omogućava da se u toku nestašica lekova, zamena jednog leka drugim sprovede na način definisan terapijskim protokolom.[207] Farmaceuti u saradnji sa drugim zdravstvenim radnicima igraju ključnu ulogu u kreiranju i implementaciji protokola u bolnici u okviru Komisija za lekove (*Drug and Therapeutics Committee, DTC*) i Podkomisija za upravljanje antibiotskom terapijom.[211-213] U Južnoafričkoj republici, prema uputstvu Ministarstva zdravlja, terapijska supstitucija je olakšana putem grupisanja lekova u terapijske grupe unutar kojih se sprovodi supstitucija.[214] Ovo uputstvo se odnosi na supstituciju lekova iz iste terapijske grupe, pri čemu postoje inicijative da se uputstvo upotpuni i proširi i na supstitucije lekovima iz različitih terapijskih grupa.[215]

Terapijska supstitucija u najširem smislu reči predstavlja zamenu terapije onom koja nije propisana od strane propisivača u smislu promene doze, farmaceutske-tehnološke formulacije, farmakoekinetičkog profila i same aktivne supstance.[216] Prema *FIP* zamena terapije može se sprovesti na tri načina od strane lekara ili farmaceuta.[217] Prvi je putem generičke supstitucije, koja se po definiciji *FIP* odnosi isključivo na generičku zamenu leka ili primenu biosimilara, koju pri izdavanju sprovodi farmaceut. Generička supstitucija podrazumeva zamenu originalnog leka terapijski ekvivalentnim generičkim lekom koji sadrži istu aktivnu supstancu, u istom je farmaceutsko-tehnološkom obliku, iste doze i načina primene.[218] Ovakav vid supstitucije je od posebnog značaja kod primene lekova uskog terapijskog indeksa (*critical dose drugs*).[219-222] Drugi način je kroz terapijsku supstituciju („*therapeutic interchange*“) koja podrazumeva izdavanje leka drugačijeg aktivnog principa ali iste farmakološke grupe i očekivanog sličnog terapijskog ishoda inicijalne terapije. Treći vid zamene jednog leka drugim je putem odluke lekara da jedan lek zameni drugim lekom potpuno drugačije hemijske strukture i grupe ali istog terapijskog efekta.[217] Prema *American College of Cardiology Foundation (ACCF)/American Heart Association (AHA)* terapijska supstitucija („*therapeutic interchange/substitution*“) se definiše kao izdavanje alternativnog leka u odnosu na lek koji je propisan pacijentu.[218] Alternativna terapija tako podrazumeva ili generičku zamenu ili sličan, ne i identični lek inicijalno propisanoj terapiji sa drugačijim farmakokinetičkim karakteristikama.[218] Američki koledž za kliničku farmaciju (*American College of Clinical Pharmacy, ACCP*) je 2004. godine usvojio i definiciju terapijske supstitucije, kao izdavanje terapijski ekvivalentnog leka ali hemijski drugačije strukture od onog inicijalno propisanog od strane lekara.[223] *ACCP* naglašava da je i pored toga što je supstitucijom obuhvaćen lek iz iste farmakološke grupe, sličnog bezbednosnog profila i efikasnosti, lek se može razlikovati od inicijalne terapije u pogledu mehanizma dejstva, farmakokinetičkih karakteristika, toksičnosti, potencijala za izazivanje neželjenih reakcija na lek, kao i mogućnosti da stupi u interakciju sa drugim lekovima.[223]

Terapijska supstitucija predstavlja proces zasnovan na multidisciplinarnoj saradnji koju je neophodno sprovesti u skladu sa protokolima.[217] Lekari i farmaceuti zajedničkim naporima ostvaruju optimalne terapijske ishode kod pacijenta primenom bezbedne, efikasne i racionalne farmakoekonomski zasnovane farmakoterapije i kroz neki od vidova terapijske supstitucije.[217-219, 223-226] Za sprovođenje terapijske supstitucije potrebno je da se na nivou zdravstvene ustanove uspostavi bolnička lista lekova, na osnovu multidisciplinarnog saradnje koja uključuje i aktivno učešće farmaceuta.[218, 223] Prema ACCP vodiču terapijska supstitucija se sprovodi na sekundarnom i tercijarnom nivou zdravstvene zaštite u skladu sa postojećom internom listom lekova u koordinaciji sa zaposlenima iz bolničke apoteke, članovima Komisije za lekove, a na osnovu kliničkog statusa pacijenta, ekonomskih kriterijuma i mogućnosti merljivih terapijskih ishoda nakon sprovedene supstitucije.[223] Interna bolnička lista lekova se zasniva na konceptu zdravstvene zaštite orijentisane na pacijenta („*patient-centered*“) i zasnovane na interprofesionalnoj saradnji.[218] Ovakva vrsta saradnje je zasnovana na saradnji zdravstvenih radnika svih disciplina baziranoj na aktivnom učešću u donošenju kliničkih odluka usmerenih na postizanje optimalnih terapijskih ishoda uz uvažavanje doprinosa koji pruža svako od zdravstvenih radnika unutar svoje discipline.[227]

Supstituciono terapija treba da pokazuje prediktivnost u pogledu efikasnosti, sličnu propisanoj terapiji ali i prednosti u pogledu bezbednosti, cene, prikladnosti za primenu i podnošljivosti kod pacijenta u odnosu na druge lekove na osnovu referentne literature.[216] Drugačiji mehanizam dejstva, kao i farmakokinetički profil, može rezultovati razlikom u kliničkom odgovoru pacijenta, neželjenim reakcijama na lek, i čekivanim i neočekivanim lek-lek interakcijama.[223] Terapijska supstitucija već decenijama nalazi primenu na sekundarnom i tercijarnom nivou zdravstvene zaštite.[228] Jedan od primera uobičajene automatske terapijske supstitucije je zamena propisanog ampicilina, amoksicilinom, koji ima manje učestalo doziranje na svakih 8 umesto 6 sati, kao kod ampicilina, kao i optimalnu apsorpciju nezavisno od prisustva gastrointestinalnog sadržaja.[216]

Politika zdravstvene ustanove koja se odnosi na terapijsku supstituciju donosi se pod okriljem Komisije za lekove koju čine lekari, farmaceuti, medicinske sestre/tehničari, kao i predstavnici uprave bolnice. Ovakav vid saradnje je značajan u prevazilaženju razlika u pristupu terapijskoj supstituciji i ličnoj percepciji zdravstvenih radnika o prikladnosti alternativne terapije, što nekad uključuje i to da zdravstveni radnici podrazumevaju da alternativna terapija pruža sličnu efikasnost i približno isti sigurnosni profil u odnosu na inicijalnu terapiju, što se ne dešava uvek.[216, 229, 230] Metodologija i rezultati studija kojim se utvrđuje da li dva leka ispoljavaju istu terapijsku efikasnost i sigurnosni profil nisu adekvatno zastupljeni u literaturi.[230, 231] Sličnost alternativnog leka inicijalnoj terapiji bi trebalo da bude zasnovana ne samo na osnovu podataka o *API* i mehanizmu dejstva leka, već i na odgovarajućim literaturnim podacima baziranim na uporednim studijama.[216] Supstitucija se sprovodi uz edukaciju zdravstvenih radnika o tome da svi koji pružaju zdravstvenu zaštitu, poput lekara, farmaceuta, medicinskih sestara/tehničara moraju da budu upoznati sa konceptom supstitucije kako bi ga pravilno sprovodili prema dostupnim vodičima.[223] Takvi dokazi pružaju mogućnost odgovora na pitanja o tome da li za alternativni lek postoje *head-to-head* studije koje dokazuju sličnost inicijalnoj terapiji?; da li su u kliničkim studijama koje porede lekove, kranji parametri/ishodi koji se prate od sličnog značaja za pacijenta u odnosu na oba leka?; da li su indirektni dokazi o sličnosti lekova dovoljno ubedljivi da se terapijska supstitucija odobri? Osim procene izvora podataka procenjuju se i rezultati studija u pogledu broja studija koje procenjuju različite lekove; sličnosti terapijskih ishoda među lekovima; mogućnosti da se pristupom većem broju kvalitetnih studija promeni početna percepcija o sličnosti lekova bilo da

je bazirana na direktnim ili indirektnim dokazima. Uvidom u rezultate dostupnih istraživanja razmatra se i da li je profil neželjenih događaja na lekove sličan kada se uporede, te kakav je ukupni kvalitet i nivo dokaza, kao i njihova ograničenja prilikom interpretacije.[216]

Od posebnog značaja je i način na koji supstitucija utiče na transfer pacijenta sa primarnog na sekundarni nivo zdravstvene zaštite i obratno.[232] Supstitucija, sprovedena u bolnicama, često nije praćena odgovarajućom medicinskom dokumentacijom, koja definiše da li su promene u terapiji trajnog ili privremenog karaktera što je od posebnog značaja kada pacijent napušta bolnicu i dovodi do toga da se kod 19% do 23% pacijenata nakon otpusta iz bolnice ispoljavaju neželjene reakcije na lek.[232] Prema Američkom medicinskom udruženju terapijska supstitucija se ne preporučuje kod pacijenata sa hroničnim bolestima koji su već dugo na određenom terapijskom režimu.[225] U slučaju da je supstitucija ipak sprovedena na sekundarnom ili tercijarnom nivou zdravstvene zaštite, neophodno je pacijenta vratiti na inicijalnu terapiju prilikom otpusta iz bolnice.[218] Nesprovođenjem ovakve procedure, pacijent je izložen riziku da kod kuće uzima lek koji mu je propisan u bolnici kroz supstituciju, kao i lek koji inače uzima kod kuće, što vodi duplikaciji terapije, a sledstveno tome i izraženoj toksičnosti, te pojavi neželjenih reakcija na lekove.[218] Terapijskom supstitucijom na sekundarnom i tercijarnom nivou zdravstvene zaštite, pacijentu se ne garantuje mogućnost da istu terapiju nastavi i van bolnice u slučaju da lek nije dostupan na primarnom nivou zdravstvene zaštite, što zbog postojećih ograničenja u sistemu zdravstvene zaštite i pravila zdravstvenog osiguranja.[223] Iz svega navedenog, efikasan transfer informacija je od značaja posebno kod transfera pacijenata sa jednog na drugi nivo zdravstvene zaštite, koji treba da bude praćen pravovremenim, tačnim i kompletnim podacima o terapiji pacijenta na otpustu iz bolnice.[218]

Terapijska supstitucija sprovedena na osnovu definisanih internih bolničkih lista lekova, utiče na sigurnost pacijenta i racionalizaciju troškova u bolnicama, jer su zdravstveni radnici dobro upoznati sa dostupnim terapijskim opcijama spremnim za efikasnu supstituciju.[233, 234] Primenom definisanih protokola, obezbeđuje se bezbednost tokom primene terapije, jer su zdravstveni radnici dobro upoznati sa karakteristikama dostupnih lekova u bolnicama.[235] Prema grupi istraživača iz SAD, ustanovljeno je da su u bolnicama u kojima su uspostavljeni protokoli za terapijsku supstituciju, ostvarene uštede od 10.000 do 1 milion dolara godišnje.[236] Prema podacima iz 2010. godine, 92% bolnica u SAD, primenjuje terapijsku supstituciju na osnovu restriktivne interne bolničke liste lekova.[228, 237] S druge strane, benefiti terapijske supstitucije su više istraženi u literaturi u odnosu na zdravstvene rizike do kojih dovode.[235] Promena terapije može uzrokovati manje efikasnu terapiju, više neželjenih reakcija na alternativu, ili uticati na primenu skupljih lekova u pojedinim situacijama.[218, 238-240] Kada se terapijska supstitucija sprovede na odgovarajući način, bezbednost pacijenta nije ugrožena, terapijski ishodi su skoro ekvivalentni, te su protokoli za terapijsku supstituciju neophodni za efikasnu i standardizovanu zdravstvenu zaštitu.[233, 241-244] Ono na šta zdravstveni radnici treba da obrade posebno pažnju je mogućnost uticaja terapijske supstitucije na pregled lekova i usklađivanje terapije na otpustu pacijenta iz bolnice, gde se pacijentu ili ordinira inicijalna ili alternativna terapija, kako bi se izbegla neusaglašenost terapije na otpustu iz bolnice.[245, 246] Neusaglašenost u terapiji tokom otpusta pacijenta dešava se u 25% do 50% terapijskih lista koje pacijent primi na otpustu iz bolnice [246-248], gde je najčešća medicinska greška izostavljen lek (30-40% grešaka), promena u dozi i učestalosti u uzimanju leka, duplikacija terapije i nedovršene liste propisanih lekova.[249, 250]

Prema *ACCP*, uloga terapijske supstitucije je dobila na značaju pre svega zbog prisustva sve većeg broja lekova unutar istih farmakoloških grupa lekova, a potom i zbog potrebe za kontrolom i primenom restriktivnijih mera u cilju održivosti budžeta namenjenog zdravstvenim sistemima

tokom primene racionalne terapije.[223] U *ACCP* dokumentu iz 2004, razlozi za terapijsku supstituciju, ne reflektuju glavne razloge za primenom zamene terapije danas, što se pre svega ogleda u nestašicama lekova.[223]

Prema *ASHP* vodiču za kreiranje bolničkih lista lekova iz 2008. godine, multidisciplinarnе Komisije za lekove imaju ključnu ulogu ne samo u kreiranju lista, već i sprovođenju definisane politike korišćenja lekova u zdravstvenoj ustanovi, a sve u cilju sprovođenja terapijske supstitucije najnižeg bezbednosnog rizika po pacijenta. [219] Procedure koje uključuju terapijsku supstituciju revidiraju se i sprovode se pod nadzorom odeljenja za farmaceutsku zdravstvenu delatnost i Komisije za lekove, uzimajući u obzir kliničke i farmoekonomske aspekte u primeni lekova.[223] Svaka terapijska supstitucija se sprovodi u odnosu na očekivane terapijske ishode i bazira se na proceni rizika i dobrobiti koju nosi po pacijenta, te na taj način postaje sastavni deo standardne zdravstvene zaštite.[223]

Terapijska supstitucija se sprovodi nakon procene mehanizma dejstva leka, profila neželjenih reakcija na lek, režima doziranja, kliničkih i laboratorijskih parametara potrebnih da budu pod nadzorom zdravstvenih radnika, potencijalnih lek-lek interakcija i cene leka.[251] Izbor alternativa se sprovodi u skladu sa vodičem usvojenim od strane multidisciplinarnog tima. Usklađivanje terapije pacijenta vrši se tako da se izbegnu medicinske greške do kojih može doći prilikom supstitucije, te da je benefit same supstitucije značajno veći od mogućnosti nastanka medicinske greške.[251]

Udruženja zdravstvenih radnika i pacijenata, objavili su vodiče koji definišu obim i način primene terapijske supstitucije.[223, 252-256] Lekari, farmaceuti, pacijenti su jednoglasni u tome da se supstitucija sprovodi samo u slučajevima kada se: supstitucijom alternativnim lekom očekuje gotovo isti terapijski ishod kao i inicijalom terapijom [223, 224, 252, 253, 255]; supstitucija sprovodi samo u skladu sa listom lekova baziranoj na dokazima, ustanovljenoj od strane multidisciplinarnih timova zdravstvenih radnika [223, 252, 254, 255]; supstitucija sprovodi prvenstveno vođena terapijskim benefitom za pacijenta a potom i balansiranim pristupom ekonomskim aspektima [252, 253, 255]; supstitucija sprovodi u skladu sa pristankom pacijenta pre izdavanja leka [252, 255]; svi podaci o terapijskoj supstituciji dokumentuju i arhiviraju na odeljenjima za farmaceutsku zdravstvenu delatnost [223, 253]; lekari pravovremeno obaveštavaju o terapijskoj supstituciji [223, 252]; se sprovedu neophodne procedure koje omogućavaju da se terapijska supstitucija ne sprovede u slučaju da ne postoji klinička opravdanost [252, 253, 255]. To se pre svega odnosi na lekove sa uskim terapijskim indeksom, poput psihoaktivnih lekova, koji imaju drugačiji mehanizam dejstva i ispoljavaju drugačije efekte čak i kada pripadaju istoj terapijskoj grupi lekova [255, 256]. Važnost razgovora sa propisivačem (lekarom) se zasniva na tome da ih je neophodno uputiti u proces terapijske supstitucije, na način koji ne zbunjuje u odnosu na ostale vidove zamene, poput generičke supstitucije.[257]

1.2.1 Preduslovi za sprovođenje terapijske supstitucije

Farmaceuti prilikom terapijske supstitucije treba da imaju pristup zdravstvenom kartonu pacijenta, kao i svim laboratorijskim podacima, pre donošenja odluke o alternativnoj terapiji.[223] Kompjuterizovani nalog lekara (*Computerized Physician Order Entry, CPOE*) omogućuje sakupljanje, strukturiranje i upravljanje podacima od značaja za terapijsku supstituciju u

zdravstvenim ustanovama.[223] Putem *CPOE*, farmaceuti su u mogućnosti da u potpunosti modifikuju proskripciju lekara.[258, 259] S druge strane, *CPOE* ograničava propisivanje lekova na samo one lekove koji su dostupni putem bolničkog informacionog sistema u zdravstvenoj ustanovi. Takođe, *CPOE* omogućava da se lekovi odobreni za terapijsku supstituciju od strane Komisije za lekove nađu pohranjeni u bolničkom informacionom sistemu povezanim sa *CPOE*, te propisivači automatski dobijaju uvid u alternativne terapijske opcije.[223] Na taj način informacija o alternativama je dostupna u realnom vremenskom okviru i omogućuje bolju sledljivost internih protokola za terapijsku supstituciju od strane zdravstvenih radnika.[223] Kroz *CPOE* je moguće da se lekari obaveštavaju putem elektronskih upozorenja o primeni leka, uključujući način doziranja, te preporukama za primenu pojedinih lekova unutar svake od farmakoloških grupa.[223]

Farmaceut igra ključnu ulogu u upravljanju svim procesima vezanim za terapijsku supstituciju i neophodno je da poseduje komunikacione veštine kako za efikasnu komunikaciju sa lekarima, tako i sa pacijentima o svim aspektima terapijske supstitucije.[260] Stoga je od značaja da se pre sprovođenja terapijske supstitucije u zdravstvenim ustanovama putem odgovarajućih programa edukacije zdravstveni radnici upoznaju sa ciljem terapijske supstitucije, internim procedurama i kriterijumima za njeno sprovođenje, kao i načinom kako sprovesti monitoring pacijenata nakon sprovedene supstitucije.[223] Obaveštavanje zdravstvenih radnika može biti u formi, odeljenskih fizičkih sastanaka, elektronske razmene podataka ili putem bolničke liste lekova.[223] Prospektivan vid informisanja je od značaja za propisivača, putem kojeg lekari mogu unapred da znaju koju terapijsku supstituciju je moguće sprovesti.[122] S druge strane, zdravstveni radnici uključeni u sve faze terapijske supstitucije, takođe treba da budu upoznati i sa rezultatima evaluacije sprovedene supstitucije nakon sprovedenih kliničkih odita, kako bi se sam proces supstitucije unapredio i učinio bezbednijim i efikasnijim.[223]

U cilju razvoja i implementacije smernica vezanih za terapijsku supstituciju, zdravstveni radnici učestvuju u kreiranju protokola zasnovanih na dokazima o terapijskim opcijama te izradi kliničkih puteva, koji omogućavaju standardizaciju prakse u svim oblastima pružanja zdravstvene zaštite u zdravstvenoj ustanovi.[261-264] Da bi se sve prethodne faze u pripremi internih procedura za supstituciju sprovele, neophodno je puno učešće lekara u njihovom kreiranju, kao i praćenje usaglašenosti kliničke prakse sa protokolima, te procena terapijskih ishoda pacijenata u skladu sa sprovedenom supstitucijom, kao i ukupnog budžetskog opterećenja ustanove zbog sprovedene supstitucije.[223] Lekari, farmaceuti, medicinske sestre/tehničari, socijalni radnici, kao i osobe zadužene za upravljanje zdravstvenim rizicima komisijski donose odluke o tome koje lekove treba uključiti u program terapijske zamene, uzimajući u obzir specifične potrebe zdravstvenih ustanova.[236, 261, 265] Lekovi visokog zdravstvenog rizika, lekovi koji se u velikom obimu koriste u zdravstvenoj ustanovi, kao i skuplji lekovi, najčešće ulaze u listu lekova čija supstitucija je predviđena internim protkolima.[265] Prema *ACCP*, terapijska supstitucija se najčešće sprovodi za lekove iz grupa navedenih u Tabeli 1.2.

Tabela 1.2 Lekovi za koje se najčešće sprovodi terapijska supstitucija prema ACCP [223]

Farmakološka grupa	Lekovi
Analgetici	COX 2 inhibitori; NSAIL; opioidi
Antiinfektivni lekovi	Aminoglikozidni antibiotici, antifungalni lekovi, karbapenemi, cefalosporini 1, 2 i 3 generacije, fluorohinolonski antibiotici, makrolidni antibiotici, penicilini
Kardiovaskularni lekovi	ACE inhibitori, angiotenzin II receptor antagonisti, β blokatori, blokatori kalcijumovih kanala, direktni inhibitori trombina, antagonisti receptora za glikoprotein IIb-IIIa, inhibitori HMG-COA, niskomolekularni heparini, nitrati i nitriti, tiazidni diuretici i trombolitici
Lekovi za CNS	Benzodiazepini, neuromuskularni blokatori, SSRI, triptani
ORL lekovi	Antitusici, dekonjestivi, ekspektoransi, neseđativni antihistaminici, nazalni kortikosteroidi, oftamološki β blokatori, kortikosteroidi za respiratornu primenu
Gastrointestinalni lekovi	Antacidi, antagonisti serotoninskih 5-HT ₃ receptora, antagonisti histaminskih H ₂ receptora, laksativi, PPI
Hormoni i sintetički substituenti	Insulini, agonisti LHRH, oralni kontraceptivi, tiroidni lekovi
Metabolički lekovi	Parenteralne aminokiseline, intravenske emulzije masti
Dermalni lekovi	Antifungalne kreme i masti, topikalni kortikosteroidi, lekoviti preparati za debridman rane
Ostali lekovi	Intravenski imunoglobulini, preparati gvožđa, suplementi kalijuma, vitamini

ACCP-American College of Clinical Pharmacy; ACE-angiotenzin konvertujući enzim; COX-2-ciklooksigenaza 2; HMG-COA-3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A; H₂-histaminski H₂ receptori; LHRH-Luteinizing hormone-releasing hormone; NSAIL-nesteroidni antiinflamatorni lekovi; PPI- Proton pump inhibitors; 5-HT₃-5-hidroksitriptamin; SSRI-Selective Serotonin Reuptake Inhibitor

Na sekundarnom i tercijarnom nivou zdravstvene zaštite terapijska supstitucija se sprovodi na osnovu utvrđenih terapijskih protokola za supstituciju. Protokoli omogućavaju lakše donošenje odluka propisivača o izboru terapije sa jedne strane, a sa druge olakšavaju i praćenje stanja zaliha lekova po grupama i pokrivenost terapijskih opcija za supstituciju što je od posebnog značaja uzimajući u obzir restriktivne liste lekova na sekundarnim nivou zdravstvene zaštite u odnosu na lekove dostupne na primarnom nivou zdravstvene zaštite.[261, 266] Primer protokola za terapijsku supstituciju na primarnom nivou zdravstvene zaštite je protokol za kritične nestašice lekova u Velikoj Britaniji [267] gde se lekarima i farmaceutima omogućuje da uvidom u listu kritičnih nestašica lekova sprovedu supstituciju putem primene leka iste aktivne supstance ali drugačije jačine i/ili farmaceutske-tehnološke forme alternativnog leka ili u vidu leka sa drugom aktivnom

supstancom (terapijski ekvivalent). Na određenim odeljenjima u skladu sa patologijom pacijenata i najzastupljenijom farmakološkom grupom lekova, terapijska supstitucija se sprovodi lakše ili teže u zavisnosti od broja dostupnih alternativa.

U zavisnosti od toga da li pacijent pripada ginekološko-akušerskoj, neonatološkoj, gerijatrijskoj ili populaciji pacijenata sa kompromitovanom funkcijom organa ili komorbiditetima, zavisice i prikladnost terapijske supstitucije. Od značaja je i to da li pacijent započinje ili već prima terapiju, kada zdravstveni radnici treba da razmotre efikasnost, bezbednost i farmakoekonomske pokazatelje alternativne u odnosu na inicijalnu terapiju. Nivo u kojem pacijent prihvata terapijsku alternativu takođe utiče na uspešnost terapijske supstitucije, i sledstveno adherencu pacijenta.[223] Nakon uspostavljanja protokola za terapijsku supstituciju, zdravstvena ustanova je u obavezi da ih primenjuje i da sprovede monitoring pacijenata kod kojih je supstitucija sprovedena, kao i dugoročno praćenje zdravstvenog stanja, kako bi se predupredile eventualne zdravstvene posledice povezane sa ispoljavanjem neželjenih reakcija na lek.[266, 268-270]

Terapijska supstitucija omogućuje da se farmaceutska zdravstvena zaštita standardizuje, pojednostavi i osmisli na način koji omogućuje unapređenje zdravstvene zaštite i terapijskih ishoda pacijenta.[271] Terapijska supstitucija omogućuje da se zamenom leka obezbedi kontinuitet u terapiji kada nestašica leka nastupi, da se primenom leka manje učestalosti u doziranju poveća adherenca pacijenta, da se zamenom farmaceutske-tehnološkog oblika omogući primena leka koji je podesniji za pacijenta te da se izbegnu lek-lek interakcije i terapija prilagodi renalno-hepatičnoj funkciji pacijenta.[271]

Terapijska supstitucija se u Kanadi, SAD i Evropi na sekundarnom nivou zdravstvene zaštite sprovodi u skladu sa protokolima zasnovanim na već predloženim opcijama za zamenu terapije, te se supstitucija automatski sprovodi kada se za to ukaže potreba.[271] Proširenjem obima zaduženja u sprovođenju farmaceutske zdravstvene delatnosti, farmaceutima je omogućeno i propisivanje terapije u određenim slučajevima u Kanadi.[271] Terapijska supstitucija predstavlja jedan vid prilagođavanja proskripcije lekara, u kojoj je farmaceut u mogućnosti da jedan lek zameni sa drugim lekom, za koji se očekuje da postigne sličan terapijski efekat kao i inicijalna terapija, bez uvođenja dodatnih zdravstvenih rizika po pacijenta.[271] Na ovaj način se ostvaruje nekoliko benefita za pacijenta: unapređuju se terapijski ishodi pacijenata putem omogućavanja efikasnijeg pristupa lekovima; povećava se adherenca pacijenta; prilagođavanje proskripcija je zasnovano na proceni individualnih kliničkih potreba pacijenta.[271] Terapijska supstitucija takođe smanjuje radno opterećenje propisivača, tako što pospešuje efikasnost u prevazilaženju problema sa propisivanjem određenih lekova, te stimuliše propisivanje troškovno efikasnih lekova, koji su pri tome i efikasni i bezbedni za primenu.[271] Odluka o tome koliko je terapijska supstitucija podesna za pacijenta se najčešće zasniva na proceni empirijskih podataka, farmakoloških karakteristika leka te patofiziološkog stanja pacijenta.[216] Stoga je neophodno utvrditi reproducibilan i rigorozan način u donošenju odluke o supstituciji, odnosno politiku sprovođenja supstitucije, koja na taj način postaje validna i prihvatljiva zdravstvenim radnicima.[216] Kreiranje takve supstitucione politike je zasnovano na proceni podesnosti jednog leka u odnosu na drugi koji je propisan i nedostupan za primenu grupi pacijenata.[216]

Prema *AHA*, ključni aspekti u primeni odgovarajuće terapije, uključujući i sprovođenje terapijske supstitucije a u cilju postizanja sigurne zdravstvene zaštite pacijenta su potpun pristup podacima o pacijentu, uključujući demografske, kliničke, kao i podatke potrebne za monitoring pacijenta u vidu laboratorijskih parametara.[272] Pored pristupa informacijama, na nivou

zdravstvene ustanove neophodno je uspostaviti internu listu lekova dostupnu svim zdravstvenim radnicima, i integrisanu u terapijske protokole i kompletan bolnički informacijski sistem, kako bi omogućili implementaciju na mestu pružanja zdravstvene zaštite pacijentu.[272] Način razmene informacija među zdravstvenim radnicima, kao i forma propisivanja, izdavanja i primene lekova i način registrovanja ovih procedura kroz bolnički informacijski sistem mora da bude standardizovan.[272] U cilju izbegavanja grešaka tipa “*look-a-like/sound-a-like*” (izgleda slično/zvuči slično) tokom supstitucije, lekovi treba da budu obeleženi na način koji omogućava da prilikom izdavanja i kasnije tokom primene leka, zdravstveni radnici imaju potpun i jasan uvid u naziv i koncentraciju leka, režim doziranja i farmaceutsko-tehnološki oblik.[272] Kroz kontrolisan pristup lekovima visokog rizika na odeljenjima, pripremu i rekonstituciju lekova u skladu sa najvišim standardima od strane stručnih zdravstvenih radnika, te pravovremenim izdavanjem lekova, sprečava se pojava učestalih medicinskih grešaka do kojih dolazi prilikom rastvaranja i primene lekova, posebno onih koji zahtevaju kontrolisane uslove za rekonstituciju.[272] U skladu sa sve većom primenom pumpi za parenteralnu primenu lekova, neophodno je da su zdravstveni radnici upoznati sa načinom funkcionisanja pumpi, te svim mehanizmima koji su predviđeni da se osigura bezbedna primena leka i prevenira pojava zdravstvenih rizika, do kojih može doći kod zamene jednog leka drugim, što podrazumeva i odgovarajuće prilagođavanje karakteristika u funkcionisanju pumpi od strane zdravstvenih radnika.[272]

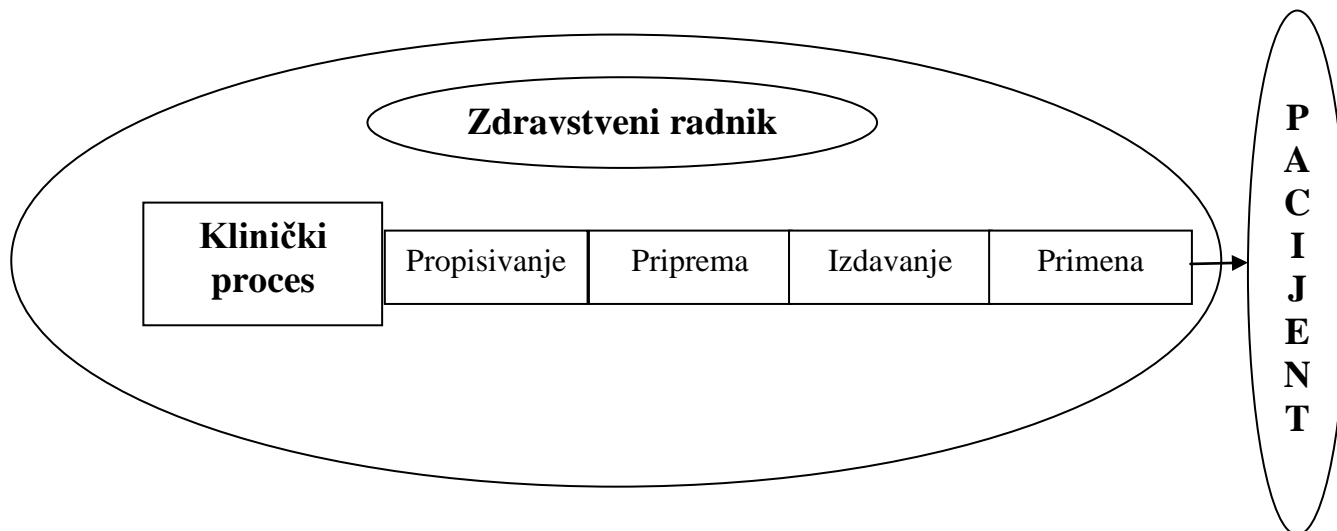
1.3 Zdravstveni rizici u toku upravljanja nestašicama

Nestašice lekova nose sa sobom zdravstvene rizike poput nemogućnosti da se pacijentu obezbedi terapija i/ili da se pacijentu ordinira odgovarajuća terapija, što vodi medicinskim greškama.[92, 208] Pored rizika od same nestašice, postoji rizik od terapijske supstitucije koja ne odgovara u potpunosti kliničkim potrebama pacijenta. Direktna uticaj na terapijske ishode, nestašice ostvaruju tako što narušavaju kontinuitet u sprovođenju zdravstvene zaštite i primene terapije i uvođenjem manje efikasne i bezbedne terapije.[13, 27, 204, 273, 274] Uticaj nestašica lekova na mortalitet i morbiditet pacijenata je prepoznat na globalnom nivou i od strane nacionalnih regulatornih tela.[13, 27, 52, 62, 275] Promena terapije tokom nestašice lekova dovodi do rizika u pogledu promene u izdavanju i načinu primene alternative u odnosu na početnu terapiju, što dovodi do medicinskih grešaka.[92, 208] Zdravstveni radnici često nisu upoznati sa režimom doziranja alternative, profilom neželjenih efekata leka, efikasnošću novouvedene terapije, i mogućim novonastalim lek-lek interakcijama nakon sprovedene terapijske supstitucije. [71, 92, 115, 276, 277] U slučaju da alternativna terapija nije unapred određena za pojedine grupe lekova, nedovoljna upoznatost zdravstvenih radnika može imati nesagledive posledice po pacijenta.[9, 71]. Poseban izazov u terapijskoj supstituciji predstavlja vremenski razmak između trenutka kada dođe do nestašice i trenutka kada je alternativna terapija dostupna za primenu.[133] U skladu sa navedenim ograničenjima u prevazilaženju nestašica lekova, povećana incidenca medicinskih grešaka se javlja posebno na odeljenjima intenzivne nege (*Emergency Room, ER*) gde je vreme dostupno za razmatranje svih aspekata terapijske supstitucije poput načina primene, ograničeno. S druge strane, nedovoljno vreme takođe predstavlja i izazov kod brzog prenosa lekova iz bolničke apoteke na odeljenje intenzivne nege, što može imati fatalne posledice.[50, 68]

Svi prethodno navedeni rizici mogu se prospektivno pratiti za svaki lek posebno, bazirano na osnovu podataka o prethodnim nestašicama za određeni lek, vrsti leka/indikaciji za primenu, karakteristikama pacijenata i dostupnim alternativama.[278] Ovakva vrsta procene omogućuje sprovođenje jednog od fundamentalnih principa zdravstvene zaštite da se obezbedi bezbednost terapije pacijenta.[279] U mnogim visoko-razvijenim zemljama, veliki broj pacijenata doživljava neki vid narušavanja sopstvene sigurnosti u toku sprovođenja zdravstvene zaštite, koji rezultiraju trajnom povredom, produženim boravkom u bolnici ili čak smrću.[279] Medicinske greške su treći vodeći uzročnik smrtnih ishoda u SAD, dok se u Velikoj Britaniji, jedan sigurnosni incident prijavljuje svakih 35 sekundi.[279] Usled nedostatka zdravstvenih radnika, neodgovarajućih uslova rada, nedostatka medicinske opreme, kao i loših higijenskih uslova bezbednost terapije pacijenta je narušena i u *LMIC*. [279] Upravljanje zdravstvenim rizicima, stoga ima važnu ulogu u zdravstvenim ustanovama u cilju smanjenja verovatnoće da dođe do posledica po sprovođenje terapije pacijenata povezanih sa nestašicama.[20, 92, 273, 280] Sveoubovhatna procena zdravstvenih rizika je prvi korak u upravljanju nestašicama, jer omogućava pregled svih radnih procesa u zdravstvenoj ustanovi, a posebno onih gde postoji najveći rizik po terapijske ishode.[223, 281]

Kontinuitet u pružanju zdravstvene usluge, koji garantuje bezbednost pacijenta, bazira se na seriji kompleksnih interakcija između zdravstvenih radnika i pacijenata.[282] Ta interakcija se odvija kroz seriju procesa dok se pacijent kreće kroz zdravstveni sistem počev od dijagnoze bolesti, pa sve do napuštanja zdravstvenog sistema po izlečenju.[282] Klinički procesi povezani sa pružanjem farmakoterapije pacijentu kreću se kroz više faza počev od propisivanja leka, pripreme i izdavanja leka, pa sve do primene leka pacijentu (Slika 1.4).[282] U ovom lancu interakcija između zdravstvenih radnika, postoji rizik da dođe do greške/hazarda prilikom sprovođenja bilo koje od faza zdravstvene zaštite.[282] Sistematičnom analizom potencijalnih grešaka i svih vidova interakcija zdravstvenih radnika sa pacijentima, kao i opreme koja se koristi u pružanju zdravstvene

zaštite, moguće je proceniti na koji način određeni faktori rizika doprinose zdravstvenim rizicima i kako je moguće kontrolisati ih i sprečiti neželjene terapijske ishode kod pacijenta.[282]

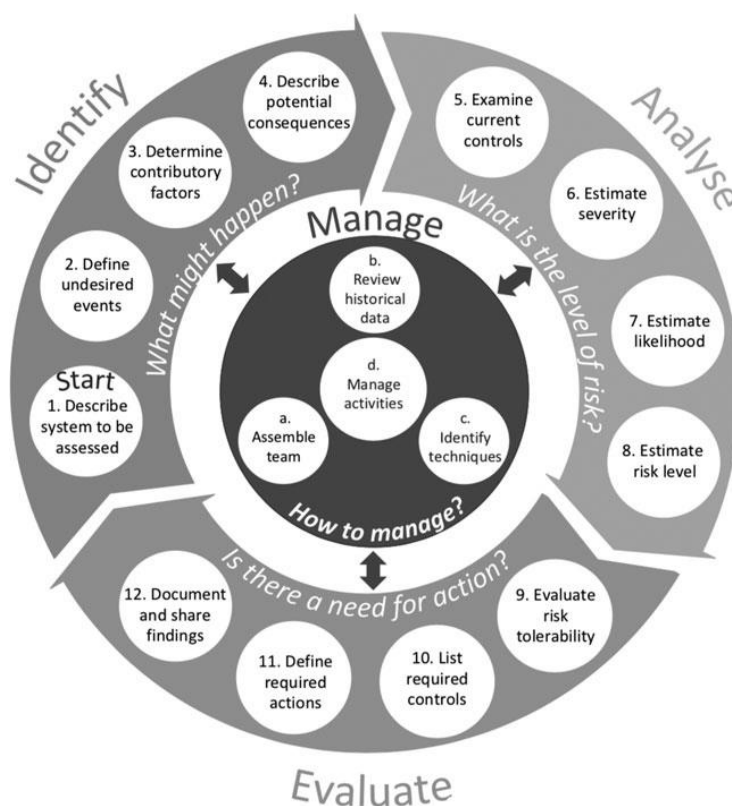


Slika 1.4 Klinički procesi između zdravstvenih radnika koji pružaju zdravstvenu uslugu i pacijenata vezanu za propisivanje, izdavanje i primenu lekova (preuzeto i prilagođeno iz *Marx i Slonim. Assessing patient safety risk before the injury occurs: an introduction to sociotechnical probabilistic risk modelling in health care.* [282])

Manje od jedne šestine (15%) svih troškova u zdravstvu u Evropi je usmereno na ublažavanje sigurnosnih incidenata u toku zdravstvenog zbrinjavanja pacijenta, dok se cifre za upravljanje ovim incidentima u SAD mere trilionima dolara.[279] Medicinske greške spadaju u jedan od tri najčešćih tipova sigurnosnih incidenata (18,3%) pored incidenata u hirurškim procedurama (28%) i pojave bolničkih infekcija (12,2%).[279] Od 2002. godine i rezolucije SZO, WHA 55.18 o kvalitetu zdravstvene zaštite i sigurnosti terapije pacijenata, SZO sprovodi čitav niz aktivnosti kako bi unapredila sigurnost terapije pacijenta u zdravstvenim ustanovama. Inicijativa SZO „Primena lekova tako da ne nanose štetu po zdravlje pacijenta“-„*Medication without harm- WHO’s third global patient safety challenge*“, poziva na prevenciju zdravstvenih rizika koji narušavaju sigurnost i bezbednost pacijenta tokom pružanja zdravstvene zaštite. U cilju širenja svesti o potrebi za prevencijom zdravstvenih rizika i očuvanjem sigurnosti terapije pacijenta, SZO je objavila vodič multidisciplinarnog karaktera za usavršavanje, trening i unapređenje kompetencija zdravstvenih radnika u oblasti sigurnosti terapije pacijenta (*Patient safety education and training multi-professional patient safety curriculum guide*) namenjen kako obrazovnim, tako i zdravstvenim ustanovama. Pružanje sigurne zdravstvene zaštite u kompleksnim, dinamičnim sistemima zdravstvene zaštite pod konstantnim pritiskom jedan je od najvećih izazova sa kojim se zdravstveni radnici suočavaju danas. Jedan od ključnih elemenata u postizanju kvalitetne i sigurne zdravstvene zaštite je kontrola zdravstvenih rizika i pravovremena prevencija grešaka koje ugrožavaju zdravlje pacijenta tokom pružanja zdravstvene zaštite.[279]

1.3.1 Upravljanje zdravstvenim rizicima

U zdravstvenim ustanovama je prvo neophodno identifikovati zdravstvene rizike koji mogu da ugroze zdravlje pacijenta (Slika 1.5).[283, 284] Identifikacija se sprovodi kroz procenu dostupnih podataka, koji ukazuju na postojanje rizika. Ekstrakcija podataka potrebnih za identifikaciju rizika vrši se putem bolničkih sistema za prijavu incidenata u sprovođenju zdravstvene zaštite (*Critical Incidence Reporting System, CIRS*), rezultata upitnika o bezbednosti primene zdravstvene zaštite u bolnici, rezultata kliničkih odita i inspekcijskih kontrola regulatornih tela, kao i na osnovu dokumentovanih iskustava zdravstvenih radnika i pacijenata.[283] Neophodno je definisati sve neželjene događaje, odrediti faktore koji do njih dovode, te posledice grešaka u sprovođenju zdravstvene zaštite do kojih može doći (Slika 1.5). Nakon identifikacije sprovodi se analiza zdravstvenih rizika, kojom se određuje ozbiljnost, verovatnoća i nivo rizika, te postojeće mere kontrole rizika. Evaluacijom zdravstvenih rizika u kontekstu zdravstvene ustanove, a na osnovu identifikovanih i analiziranih rizika, određuje se način, obim i nivo prioriteta u načinu upravljanja rizicima. U ovoj fazi upravljanja rizicima, neophodno je utvrditi u kojoj meri je moguće tolerisati rizike, koje su kontrolne mere koje treba usvojiti i podeliti sa zdravstvenim radnicima u zdravstvenoj ustanovi (Slika 1.5)[283, 284] Tretiranje rizika zasniva se na implementaciji mera za kontrolu rizika koje mogu biti kreirane tako da se: zdravstveni rizik izbegava eliminacijom određenih radnih procesa; nivo rizika smanji putem primene preventivnih mera do prihvatljivog nivoa; ili prihvati uz superviziju od strane zdravstvenih radnika (Slika 1.6).[283, 285] Sveobuhvatni prikaz upravljanja rizicima podrazumeva da se nakon procene zdravstveni rizici izbegnu, prihvate, ili prilagode, kao i da se zdravstveni radnici na odgovarajući način o njima obaveste (Slika 1.6).[285]



Slika 1.5 Model procene rizika (preuzeto iz Kaya i sar. *A framework to support risk assessment in hospitals.* [284])

Upravljanje rizicima		
	Procena rizika	
		Analiza rizika
		Identifikacija hazarda
		Aproskimacija rizika
		Rangiranje rizika
	Ublažavanje rizika	
		Izbegavanje rizika
		Optimizacija rizika
		Transfer rizika
		Zadržavanje rizika
	Prihvatanje rizika	
	Komunikacija rizika	

Slika 1.6 Terminologija rizika prema ISO / IEC Guides 51 and 73 (preuzeto i prilagođeno iz Ward i sar. *Prospective Hazard Analysis: Tailoring Prospective Methods To A Healthcare Context*. [285])

1.3.2 Modeli upravljanja zdravstvenim rizicima

Farmaceutska industrija i nacionalna regulatorna tela nadležna za oblast zdravstva primenjuju modele upravljanja nestašicama lekova bazirane na proceni rizika od očekivanih nestašica ili onih koje su već nastupile, koje je Udruženje za proizvodnju lekova u parenteralnom obliku (*Parenteral Drug Association, PDA*) predstavilo u tehničkom izveštaju realizovanom u saradnji sa *EMA*. [208] Iako je neophodno razmatrati sve nestašice lekova zbog potencijalnog uticaja na zdravlje pacijenata, detaljna analiza rizika, u najkraćem vremenskom periodu se sprovodi za lekove čijom nestašicom se život i željeni zdravstveni ishodi kod pacijenta najviše ugrožavaju. [208] Farmaceutska industrija, za ovakvu vrstu analiza koristi informacije o proizvodnim i distributivnim procesima i u saradnji sa zvaničnim zdravstvenim regulatornim telima, zajednički učestvuje u određivanju nivoa kritičnosti nestašica. [208] U zemljama poput Australije, Kanade i SAD Australije, pored proizvođača lekova i nacionalnih regulatornih tela, i zdravstvene ustanove sprovode analizu rizika, kao sigurnosnu meru pre i u toku nestašica leka, i na taj način efikasnije saraduju sa proizvođačima lekova i državnim institucijama nadležnim za zdravstvo u sprovođenju strategija za ublažavanje posledica nestašica lekova. [92, 278, 286]

Preporuke *PDA* su da se prevencija i upravljanje nestašicama lekova zasniva na holističkom pristupu, koji za krajnji cilj ima sigurnost terapije pacijenta. [208] Kroz sistem kontrole kvaliteta lekova baziranom na principima upravljanja rizicima koji se proaktivno određuju i kontrolišu a koji se mogu javiti u okviru proizvodnih i distributivnih procesa, umanjuje se mogućnost nastanka nestašica a samim tim i posledica po zdravlje pacijenta. [208] Međutim, ukoliko lek ipak nije dostupan pacijentu bilo u javnoj ili bolničkoj apoteci, potrebno je sprovesti procenu zdravstvenog

rizika za pacijenta koji sa sobom nosi nestašica određenog leka i uvođenje alternativne terapije.[92, 208, 278, 286] Proizvođači lekova, kao i odgovorni u nacionalnim regulatornim telima za zdravstvo zajedno donose odluke o strategiji upravljanja zdravstvenim rizicima od nestašice na osnovu sprovedene analize rizika, koji je za određene grupe lekove viši u odnosu na druge lekove, kao što se i vidi u Tabeli 1.3.[208]

U cilju smanjivanja uticaja koji nestašica leka može imati na zdravlje pacijenta, neophodno je da se sve odluke bazirane na proceni rizika donose na osnovu pravovremene kliničke procene, kako bi i proizvođači ali i oni koji pružaju zdravstvenu zaštitu mogli na pravi način da odgovore na nestašicu leka i obezbede alternativni lek.[92, 208, 278, 286] To je od posebnog značaja kada se nestašica naglo javi, i kada je potrebno hitno dostaviti informacije o kritičnosti nestašice leka zdravstvenim ustanovama, kao i državnim regulatornim telima.[287]

Tabela 1.3 Primer rangiranja zdravstvenog rizika usled nestašice leka u skladu sa *PDA* preporukama. [208]

Nivo rizika	Rizik za pacijenta (uticaj na zdravlje pacijenta/dostupnost leka)
Visok	Ireverzibilno oštećenje zdravlja pacijenta ili smrt Nestašica medicinski neophodnih lekova (lekovi za spašavanje i održavanje života pacijenta)
Srednji	Reverzibilno oštećenje zdravlja pacijenta Nestašica lekova za indikacije koje podrazumevaju akutnu kratkotrajnu ili hroničnu dugotrajnu upotrebu
Nizak	Bez uticaja na zdravlje pacijenta Nema nestašica ili postojeći sistem nabavke leka podrazumeva prisustvo više dobavljača

U okviru strategije upravljanja rizicima vezanim za nestašice lekova, kao oblik procene zdravstvenog rizika, se primenjuje metoda “trijaže rizika”, kako u farmaceutskoj industriji, tako i u zdravstvenim ustanovama.[92, 208, 278] Trijaža predstavlja efikasan način procene zdravstvenog rizika povezanog sa nestašicom leka, kojim se definisani postupci za umanjivanje uticaja nestašice leka na zdravlje pacijenta prioritizuju.[208] Proaktivna procena rizika nije neophodna za sve lekove, već samo za one lekove čija nestašica može dovesti do značajnijeg pogoršanja zdravlja pacijenta, i za koje ne postoji adekvatna zamena, kritične lekove.[92, 95, 208, 278]

Poput strategije predložene od strane proizvođača lekova, Udruženje kanadskih farmaceuta-*Canadian Pharmacists Association (CPA)*, je kreiralo vodiče namenjene zdravstvenim radnicima, da na adekvatan način odgovore na izazove u pogledu lečenja pacijenata kada nestašica nastupi, i to proaktivno u smislu prevencije, kao i reaktivno u smislu adekvatnog odgovora na već nastalu nestašicu leka.[278] Svaki lek koji se koristi u zdravstvenoj ustanovi bi trebalo da bude kategorizovan u skladu sa nivoom kritičnosti leka koja se može definisati preko indikacije za primenu leka, kao i kliničke potrebe pacijenta.[180, 208, 278] Putem kategorizovanja leka na osnovu kritičnosti, neophodno je formirati registar nestašica lekova, koji uključuje informacije o zdravstvenim rizicima koji mogu nastati kada leka nema, indikatorima za navedene rizike, kao i oblastima zdravstvene zaštite koji mogu biti pod uticajem nestašice, te merama za praćenje i kontrolu identifikovanih rizika.[208]

Model trijaže rizicima se zasniva na analizi rizika, a na osnovu informacija vezanih za aktuelnu ili potencijalnu nestašicu leka.[288] Ova analiza se realizuje kroz više koraka, baziranih na povezivanju elemenata rizika ključnih za svaku nestašicu leka (Tabela 1.4), poput identifikacije nivoa rizika (na osnovu uticaja na zdravlje pacijenta) zasnovanog na terapijskoj indikaciji, kao i dostupnosti alternativnih lekova; procene verovatnoće da dođe do nestašice leka; određivanja nivoa prioriteta rizika kroz procenu uticaja nestašice leka na zdravlje pacijenta i verovatnoće da dođe do nestašice leka te planiranja i implementacije mera za kontrolu zdravstvenog rizika od očekivanih nestašica lekova a na osnovu definisanog nivoa prioriteta rizika.[288] Procenjuje se terapijska primena leka, dostupnost alternativnih lekova u okviru istog indikacionog područja, mogućnost nastanka nestašice leka, kao i rizika po zdravlje pacijenta od nastale nestašice leka (Tabela 1.4).[288]

Na osnovu elemenata rizika klasifikovanih u tri grupe prikazanih u Tabeli 1.4. moguće je brže kategorizovati lek i započeti upravljanje rizikom do koga dolazi usled nestašice leka.[288]

Tabela 1.4 Elementi zdravstvenog rizika koji se primenjuju u trijaži rizicima prema *PDA* preporukama. [208]

Nivo rizika	Terapijska primena leka	Dostupnost alternativnog leka	Verovatnoća za nastanak nestašice leka
Visok	Lek koji je potreban za očuvanje ili održavanje života	Nema dostupnih alternativa	Visoka verovatnoća za nestašicu leka
Srednji	Lek za akutnu kratkotrajnu primenu i hroničnu dugotrajnu primenu	Alternativna terapija dostupna; slična terapija	Umerena verovatnoća za nestašicu leka
Nizak	Druge indikacije	Identičan lek dostupan ali u drugoj farmaceutsko-tehnološkoj formi	Niska verovatnoća za nestašicu leka

PDA- Parenteral Drug Association

1.3.3 Rangiranje zdravstvenog rizika nestašice lekova

Kategorizacija lekova na osnovu terapijske primene omogućava primenu pristupa baziranog na rizicima u okviru upravljanja nestašicama lekova.[288] Nivo rizika, koji označava ozbiljnost mogućih posledica nestašice po zdravlje pacijenta dodeljuje se svakom leku na osnovu indikacija za lek i dostupnih alternativnih terapijskih opcija.[288] Grupa lekova koji se koriste kod životno ugroženih pacijenata, ili se smatraju neophodnim sa medicinskog aspekta, spadaju u kritične lekove, čijom nestašicom se život pacijenta dovodi u pitanje.[180, 208] Lekovi koji se koriste u lečenju akutnih stanja ili hroničnih bolesti, poput Parkinsonove bolesti, multiple skleroze i dijabetesa, ubrajaju se u lekove nižeg nivoa kritičnosti, a rizici od njihove nestašice procenjuju se u skladu sa potrebama pacijenta.[92, 208, 278, 286] Dugotrajne nestašice ovih lekova, takođe ostavljaju posledice po zdravlje pacijenta, iako ne u obimu do kojeg može doći kada nedostaju lekovi koji se koriste u hitnim situacijama kod vitalno ugroženih pacijenata.[208] Najniži nivo kritičnosti, poseduju oni lekovi koji se koriste u samo-medikaciji ili se koriste za simptomatsku terapiju, poput

ublažavanja simptoma kašlja ili prehlade.[92, 208, 278, 286] Ukoliko je isti lek registrovan u zemlji za više indikacija, koje su različitog nivoa kritičnosti, vezanog za potencijalnu nestašicu leka, neophodno je koristiti onu inidikaciju za lek, koja podrazumeva viši nivo kritičnosti, u procesu procene ozbiljnosti zdravstvenog ishoda, kod pojave nestašice leka.[288]

Procena rizika je prepoznata i u okviru sistema za prijavljivanje nestašica, ne samo u smislu pocene kritičnosti potrebe za lekom, kada nastupi nestašica, već i u smislu mogućnosti da zdravstvene ustanove obezbede kontinuitet u primeni terapije pacijentima tokom nestašice. Sistem za prijavljivanje nestašica lekova u Australiji uključuje i procenu kritičnosti leka u slučaju nestašice, baziranoj na proceni zdravstvenog rizika, odnosno uticaja na zdravlje pacijenta i shodno proceni, omogućuje da se lek nađe na takozvanoj Listi lekova pod nadzorom-*the Medicine's Watch Lis*. [275, 289] Na sličan način, *EMA* je u vodiču izdatom za potrebe određivanja i prijavljivanja nestašica u Evropi, primenila analizu zdravstvnog uticaja, koju nestašica određenog leka može da ostvari, a na osnovu kriterijuma poput populacije pacijenata pogođenih nestašicom, te mogućnošću za alternativnu terapiju u odnosu na lek u nestašici.[180] Nezavisno od toga da li je lek u nestašici kritičan ili ne, zdravstveni radnici i nacionalna regulatorna tela su u obavezi da definišu puteve terapijske primene leka, uključujući i plan racionalizacije terapije, kreiran u odnosu na procenu kritičnosti pojedinih lekova, tako da se terapija može primeniti što efikasnije moguće.[290]

Nivo kritičnosti leka za lekove koji se koriste kod lečenja pacijenata u urgentim stanjima, u slučaju životne ugroženosti, je najviši.[92, 208, 278, 286] Nivo tolerancije za pojavu nestašice ove grupe lekova treba da bude minimalan. Ukoliko je u pitanju lek, za koji postoje terapijske alternative, poput sličnih lekova, ili leka u drugom farmaceutsko-tehnološkom obliku koji se mogu koristiti, kada lek nije dostupan, zdravstveni rizik u slučaju njihove nedostupnosti, smatra se nižim u odnosu na prethodno pomenutu grupu lekova.[92, 208, 278, 286] Iako, nižeg zdravstvenog rizika od pojave neželjenog zdravstvenog ishoda tokom nestašice leka, alternativni lek je potrebno primeniti što je ranije moguće, da bi se sprečili ozbiljniji neželjeni zdravstveni ishodi prouzrokovani nestašicom leka.[92, 208, 278, 286] Najniži nivo rizika po zdravlje pacijenta, imaju lekovi, za koje postoji veliki broj paralela dostupnih na tržištu lekova, ili kada je lek u potpunosti dostupan u drugoj farmaceutsko-tehnološkoj formi.[92, 208, 278, 286] Neki od primera lista lekova sa dodeljenim nivoima prioriteta rizika prikazani su u Tabeli 1.5, pri čemu se sam sadržaj tabela prilagođava potrebama zdravstvene ustanove u smislu zastupljenosti oređenih patologija i prioriternih potreba pacijenata.[208]

Tabela 1.5 Primeri nivoa zdravstvenog rizika dodeljenih određenim lekovima na osnovu terapijske primene i dostupnosti alternativne terapije prema PDA preporukama.[208]

Naziv leka	Terapijska primena	Posledice ako lek nije dostupan	Dostupnost alternativne terapije	Nivo rizika
Biološka ciljana terapija za onkološke pacijente (trastuzumab)	Medicinski neophodan lek, za održavanje i očuvanje života	Smrt ili ireverzibilne posledice po zdravlje pacijenta	Nema dostupnih alternativa	Nivo rizika A
Antibiotici (azitromicin ili ciprofloksacin)	Medicinski neophodan lek, za održavanje i očuvanje života	Smrt ili ireverzibilne posledice po zdravlje pacijenta	Dostupni alternativni lekovi: slična terapija	Nivo rizika A
Terapija dijabetesa (insulin)	Medicinski neophodan lek, za održavanje i očuvanje života	Smrt ili ireverzibilne posledice po zdravlje pacijenta	Dostupni alternativni lekovi: slična terapija	Nivo rizika A
Terapija za kongestivnu srčanu bolest (digoksin)	Medicinski neophodan lek, za održavanje i očuvanje života	Smrt ili ireverzibilne posledice po zdravlje pacijenta	Identičan lek dostupan ali u drugom obliku	Nivo rizika B
Lekovi za epilepsiju (diazepam)	Lek za akutnu primenu ili lek za horničnu primenu	Ozbiljne, reverzibilne promene zdravlja pacijenta	Dostupan alternativni lek: slična terapija	Nivo rizika B
Terapija plazma proteinima	Lek za akutnu primenu ili lek za horničnu primenu	Ozbiljne, reverzibilne promene zdravlja pacijenta	Identičan lek dostupan ali u drugom obliku	Nivo rizika C
Lekovi koji se izdaju bez recepta za kašalj (robitusin)	Indikacije od niskog značaja	Neprijatnost	Dostupni alternativni lekovi: slična terapija	Nivo rizika C

PDA- Parenteral Drug Association

Model trijaže rizicima podrazumeva i procenu verovatnoće nestašice leka. Ova procena bi trebalo da bude zasnovana na prethodnom iskustvu sa nestašicama lekova, dostupnim količinama leka u zdravstvenoj ustanovi, koji treba da budu na nivou sigurnih zaliha da bi se izbegla ponovna nestašica leka. Pored iskustva vezanog za nestašicu leka, neophodno je sagledati i da li se određeni lek nabavlja od strane jednog ili više dobavljača.[288] Na osnovu procene zdravstvenog rizika povezanog sa nestašicom leka i verovatnoće da nastupi nestašica leka procenjuje se prioritet zdravstvenih rizika na osnovu kojeg se predlaže model upravljanja rizicima.[288]

Kod lekova koji se nabavljaju od jednog dobavljača/farmaceutske kompanije, gde ne postoji supstituciona terapija, ili su količine u okviru zaliha veoma male, određuje se najviši nivo prioriteta rizika (nivo 1) (Tabela 1.6). U slučaju lekova koji se obezbeđuju kroz nabavke od strane više zainteresovanih lica, i gde postoje minimalne rezerve leka, određuje se srednji nivo prioriteta rizika

(nivo 2) (Tabela 1.6). Lekovi koji se nabavljaju putem nabavke koja uključuje više dobavljača, i za koje postoji dovoljno alternativa, spadaju u lekove kojima se dodeljuje najniži nivo prioriteta rizika (nivo 3) (Tabela 1.6).[288]

Nakon što je nivo prioriteta rizika za lek određen, neophodno je definisati i implementirati mere, kojima je moguće kontrolisati rizik.[208] Svaka zdravstvena ustanova na osnovu svojih potreba, patologije, karakteristika pacijenta, prisutnih komorbiditeta, i organizacione strukture odlučuje koje mere treba implementirati kako bi zdravstveni rizik bio sveden na minimum, ako i kada dođe do nestašice lekova.[92, 278, 286] Predložene mere, treba integrisati u postojeće procedure i sistem kvaliteta, i prilagoditi ih postojećem registru nestašica lekova sa već predloženim terapijskim alternativama.[92, 208, 278, 286]

Tabela 1.6 Primeri strategija za kontrolu zdravstvenog rizika prema *PDA* preporukama. [208]

Nivo prioriteta rizika	Predložene kontrolne mere
Nivo 1	Odgovarajući sistem kontrole postojećih zaliha lekova u skladu sa definisanim nivoima rizika Nabavka lekova od strane više dobavljača/proizvođača odgovarajućih skladišnih/proizvođačkih kapaciteta Obezbeđivanje kontinuiteta u procesu nabavke i isporuke lekova Efikasan prenos informacija o substitucionoj terapiji na nivou zdravstvene ustanove
Nivo 2	Proaktivna kontrola zaliha lekova Razmotriti nabavku lekova od više dobavljača/proizvođača odgovarajućih skladišnih/proizvođačkih kapaciteta Efikasan prenos informacija o substitucionoj terapiji na nivou zdravstvene ustanove
Nivo 3	Prihvatljiv nivo rizika

PDA- Parenteral Drug Association

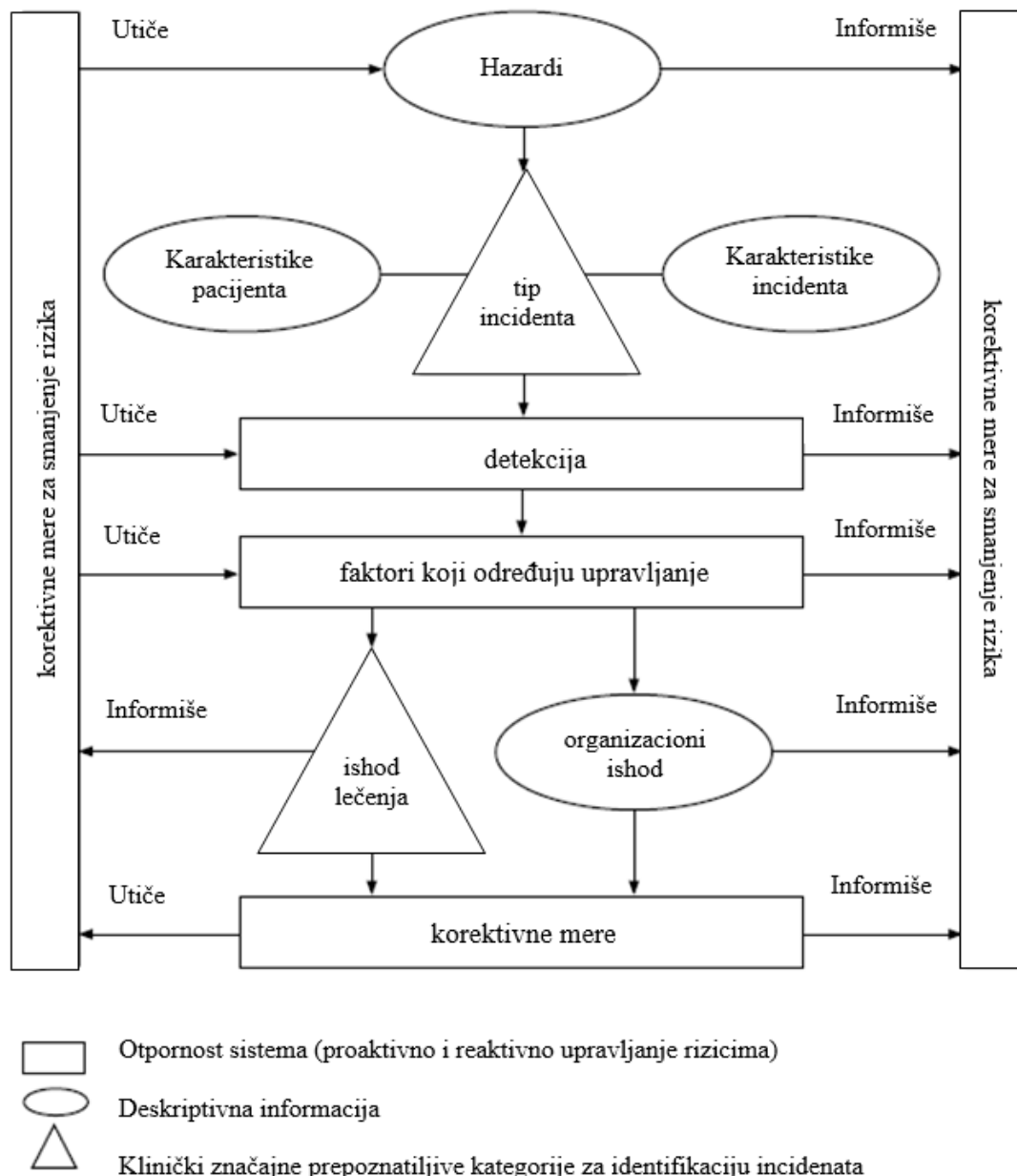
Kada se sprovede određivanje nivoa prioriteta rizika a na osnovu informacija vezanih za indikaciju leka, dostupnosti alternativne terapije, i verovatnoće nastanka nestašice leka, neophodno je kreirati plan za prevenciju i rešavanje novonastalih nestašica lekova.[208] Ovaj plan treba da se sprovodi kao sastavni deo sistema kvaliteta zdravstvene ustanove i u skladu sa registrom nestašica lekova.[92, 208, 278, 286]

1.3.4 Prospektivni i retrospektivni vid upravljanja zdravstvenim rizicima

Upravljanje zdravstvenim rizicima se zasniva na sistematskoj primeni procedura koje su sastavni deo metodologije uz alate koji olakšavaju njenu primenu.[283]U zavisnosti od toga da li se u zdravstvenoj ustanovi zdravstveni rizici procenjuju na osnovu registrovanih grešaka/incidenata ili predviđanjem zdravstvenih rizika, primenjuje se retrospektivna ili prospektivna metodologija (Slika 1.7).[283, 291]

Ekspertska procena predstavlja vid kontinuiranog, sistematskog i kritičkog osvrta na sve aspekte u sprovođenju zdravstvene zaštite od strane iskusnih zdravstvenih radnika, a u cilju razmene informacija i iskustava iz različitih oblasti zdravstvene zaštite, koja pomažu da se postigne unapređenje sigurnosti pacijenta.[283] Kao proaktivni vid kontrole rizika je i sprovođenje odita na nezavisan, sistematičan način uz dokumentovanje svih radnih procesa u cilju prikupljanja podataka o mogućim zdravstvenim rizicima. Analiza drveta grešaka (*Fault Tree Analysis, FTA*) i analiza vrste i ishoda greške (*Failure Mode and Effect Analysis, FMEA*) takođe spadaju u proaktivne metodologije. U prvoj, na grafički način se prikazuje veza između greške koja potencijalno može da naškodi zdravlju pacijenta, te uzroka koji dovode do ispoljavanja greške. Kod *FMEA*, procenjuje se i analizira rizik u kontekstu svakog od procesa i podprocesa kompleksnog sistema zdravstvene zaštite. Analiza potencijalnih scenarija takođe spada u proaktivne metode upravljanja rizikom, gde se na osnovu opisa rizika, njihovih uzroka i učestalosti, kao i posledica po zdravlje pacijenta formira matriks rizika, te se razmatra „najgori slučaj“ koji može da se desi i ostavi najozbiljnije zdravstvene posledice po pacijenta. Usavršavanjem veština zdravstvenih radnika u okviru „*Crew Resource Management*“ procesa, te sistematskim prikupljanjem i upravljanjem podataka o nestašicama i pacijentima, zdravstvenim komplikacijama povezanim sa nestašicama, moguće je pravovremeno identifikovati zdravstvene rizike, i na taj način optimizovati sve radne procese u zdravstvenoj ustanovi, kako bi se obezbedila sigurnost terapije pacijenta i brza reakcija zdravstvenih radnika u kritičnim situacijama.[292]

Za razliku od proaktivnog pristupa u kontroli zdravstvenih rizika, kod reaktivnog pristupa fokus zdravstvenih radnika je na analizi događaja koji su doveli do neželjenog ishoda tokom pružanja zdravstvene zaštite pacijentu ili proceni kritičnih situacija visokog potencijala da nanesu štetu zdravlju pacijenta. Najčešće se sprovodi analiza mortaliteta i morbiditeta u zdravstvenoj ustanovi ili analiza tipa londonskog protokola „*London protocol*“ gde se na sistematičan način analizira svaki pojedinačni slučaj u kojem je sigurnost terapije pacijenta bila ugrožena. Putem modela za prikaz uzroka svih zdravstvenih incidentata „*Organizational Accident Causation Model*“, sprovodi se identifikacija uzroka koji su doprineli kako pojavi individualnih, tako i sistemskih propusta u pružanju bezbedne zdravstvene zaštite pacijentu. Na osnovu londonskog protokola sprovodi se i analiza rizika i greške „*Error and Risk Analysis, ERA*“, gde se na sistematičan način procenjuju incidenti do kojih je došlo u pružanju zdravstvene zaštite u zdravstvenoj ustanovi počev od njihovog uzroka pa sve do posledica koje su izazvali. Za praćenje i analizu kritičnih incidenata do kojih je došlo u pružanju zdravstvene zaštite koristi se *CIRS*, putem kojeg je moguće uspostaviti mere za poboljšanje bezbednosti i sigurnosti pacijenta. Pored *CIRS*, najzastupljenija metodologija u reaktivnoj proceni zdravstvenog rizika je analiza ključnih uzroka (*Root Cause Analysis, RCA*) gde se za svaki događaj koji rezultira zdravstvenim rizikom po pacijenta identifikuje uzrok koji do njega dovodi, a na osnovu kojeg je moguće prevenirati slične situacije u budućnosti.[293]



Slika 1.7 Konceptualni okvir za procenu zdravstvenog rizika prema međunarodnoj klasifikaciji za sigurnost terapije pacijenta (*International Classification for Patient Safety, ICPS*). Sherman H, Castro G, Fletcher M i sar. (2009). 'Towards an International Classification for Patient Safety: the conceptual framework'. *International Journal for Quality in Health Care*, vol 21, p 4, Oxford University Press. [291]

Prema modelu koji predlaže *Musazzi* i saradnici, procena zdravstvenih rizika kod nestašica bazira se na trijaži rizicima povezanim sa karakteristikom kritičnosti leka u nestašici, koji se definiše kao visok, srednji i nizak.[294] Kriterijumi za procenu rizika se baziraju na i) ozbiljnosti bolesti za koju lek ima odobrenu indikaciju za primenu (lek koji spasava život, lek koji održava život, lekovi za retke bolesti (*orphan* lek); ii) dostupnost terapijskih alternativa (ne više od dve alternative; više od dve generičke alternative, više od dve terapijske alternative); iii) udeo u ukupnom tržištu lekova koji taj lek ima u određenoj zemlji (udeo veći od 50% ukupnog tržišta lekova, udeo između 25% i 50% ukupnog tržišta lekova, udeo manji od 25% ukupnog tržišta lekova).[294]

Potreba da se zdravstveni rizici kao posledica nestašica lekova procene prepoznata je od strane regulatornih tela Australije, Evrope, Kanade i SAD.[92, 95, 275, 295] To samo potvrđuje potrebu da se procena zdravstvenog rizika pravovremeno sprovede da bi se rizici do kojih dovodi terapijska supstitucija prevenirali. Dok su reaktivni i retrospektivni vidovi procene rizika, poput sistema prijave inidicenata-*Incident Reporting (IR)* ili *RCA* fokusirani na događaje koji su se desili u prošlosti, proaktivna i prospektivna metodologija, kao što je *FMEA*, bazirana je na prethodnom predviđanju rizika/hazarda i preproukama za prevazilaženje rizika.[296] Prvobitno razvijena za primenu u avio industriji, *FMEA* je prvo primenjena 1960. godine. U 2012. godini, Nacionalni centar za sigurnost pacijenata-pri centru za zdravstveno osiguranje veterana rata (*the Veterans Affairs National Center for Patient Safety, VA NCPS*) je razvio modifikovanu *FMEA* metodologiju, primenljivu na zdravstvo kao Zdravstvenu analizu vrste i ishoda greške (*Healthcare Failure Mode and Effect Analysis, HFMEA*).[296]

Nekoliko studija je potvrdilo značaj koji *HFMEA* ima u pogledu identifikovanja grešaka, njihovih uzroka, kao i posledica koje mogu imati po sprovođenje zdravstvene zaštite, kao što je distribucija i primena lekova, parenteralne ishrane i hemioterapije.[297-305] Prema *Castro-Vida* i saradnicima [306], *HFMEA* je na primer primenjena na sve radne procese i podprocesu u bolničkoj apoteci osim na upravljanje nestašicama.[306] Prospektivna procena rizika trenutno nema široku primenu u zdravstvu, osim u oblastima poput transfuzije, hemioterapije, sprovođenja hirurških procedura, procene medicinskih sredstava, kao i propisivanja i izdavanja lekova.[301, 307-311] Ipak, primena prospektivne procene rizika postaje sve zastupljenija među zdravstvenim radnicima usled napretka do koga je dovela u pogledu razvoja sistemskih mera za preveniranje medicinskih grešaka do kojih dolazi u toku sprovođenja zdravstvene zaštite širom zdravstvenih ustanova.[210, 296, 298, 312]

Prema *Acosti* i saradnicima (2019), upravljanje nestašicama lekova treba da se bazira ne samo na kreiranju sistema kako bi se informacije o nestašicama skupljale, već i na predlogu rešenja za postojeće i nastupajuće nestašice.[66] Iz tog razloga, procena rizika igra ključnu ulogu u razumevanju i mapiranju svih rizika do kojih dolazi kada nastupe nestašice lekova u zdravstvenim ustanovama.[275] Sveobuhvatni pristup proceni rizika u cilju preveniranja i upravljanja nestašicama pomogao bi u sagledavanju svih aspekata nestašica.[208] Navedeni rizici postoje na nivou proizvodnje i transporta lekova, kao i u okviru sistema zdravstvene zaštite. Upravljanje rizicima prouzrokovanim nestašicama, omogućuje proaktivnu identifikaciju rizika, njihovu procenu, i kontrolu a samim tim i sprečava mogućnost da se naškodi zdravlju pacijenta.[208] Trijaža rizicima omogućava da se nestašicama upravlja na proaktivan način.[208] Trijaža se sprovodi putem kategorizacije kritičnosti leka baziranoj na njegovoj terapijskoj primeni/indikaciji, kliničkim potrebama pacijenta, verovatnoći njegovog nastanka i dostupnosti alternativa.[208] Sama trijaža pomaže u proceni rizika putem predlaganja i prioritizacije korektivnih/kontrolnih mera za rizike.[208] Kroz prijavu incidenata i *RCA*, koji su odgovorni za navedene incidente, se na retrospektivan način detaljno analiziraju rizici, kako bi se njihovi uzroci prevenirali u budućnosti. U navedenoj metodologiji je fokus analize više na događaju nego na radnom procesu unutar koga se

dogadaj/incident i desio.[313] Nasuprot tome, prospektivna procena rizika, kao što je *FMEA*, *HFMEA*, *Hazard Analysis and Critical Control Points (HACCP)* služi za procenu procesa i uzroka mogućih grešaka/rizika/hazarda, do kojih može doći u cilju njihovog prioritizovanja i sprečavanja da se dogode.[298, 313] Nezavisno od prospektivne ili retrospektivne prirode, procena rizika pruža priliku da se rizicima upravlja na način koji odgovara svakom zdravstvenom okruženju pojedinačno, kao i mogućnost primene mera za kontrolu i smanjenje otkrivenih rizika.[314] Prilikom procene rizika potrebno je uzeti u obzir uzroke nestašica, njihovo trajanje, modalitete primene leka u određenom zdravstvenom okruženju i moguće alternative. Za uspešno upravljanje/prevazilaženje nestašica neophodno je uspostaviti definisane puteve komunikacije između zdravstvenih radnika, posebno u odnosu na procenu rizika i planove za prevazilaženje koje treba primeniti.[20] Prema australijskom savetu za zdravstvene standarde (*The Australian Council on Healthcare Standards*), sprovođenje radnih procesa u toku upravljanja nestašicama na sistematski način kroz definisane procedure je neophodno kako bi se svi potencijalni rizici identifikovali, analizirali, procenili, pratili i revidirali.[280] Većina zemalja članica Saveta Evrope zahteva od farmaceutske industrije ili *MAH* da obaveste nadležna nacionalna regulatorna tela o tome da će lek biti nedostupan (u nestašici) usled povlačenja leka sa tržišta, promene u načinu refundiranja leka, odloženog stavljanja u promet na tržište, ili bilo kog drugog razloga koji može dovesti do nestašice.[49] Član 23a, drugi paragraf *EU* Direktive 2001/83/EC i član 27a, drugi paragraf Direktive 2001/82/EC određuju da nadležno nacionalno regulatorno telo mora biti obavješteno od strane farmaceutske kompanije minimum dva meseca unapred o očekivanim nestašicama.[181]

Tokom 2014. godine i farmaceutska industrija i Evropska zdravstvena regulatorna tela su u koordinaciji sa *EMA*, kao i *PDA* po prvi put zajednički predstavili set aktivnosti namenjen upravljanju nestašicama, koji nije zasnovan samo na prijavljivanju nestašica.[208] Njihov cilj je bio prospektivno upravljanje nestašicama putem preventivnih mera i strategija zasnovanih na pravovremenoj razmeni informacija vezanih za proizvodnju i procenu kvaliteta lekova.[208] *ISMP* u Kanadi je na sličan način predložio da se putem prospektivne procene rizika kod nestašica lekova, rizik pravovremeno identifikuje te da se njegov uticaj na zdravlje pacijenata smanji kroz *FMEA*. [188] Koncept procene zdravstvenog rizika je rasprostranjen i u terapijskim vodičima u Australiji i SAD, gde se potrebe za lekovima razmatraju u odnosu na njegovu kritičnost i to tako što se procenjuje zdravstveni uticaj koji nestašica leka može izazvati prema *ASHP* i kroz bezbednosne rizike za pacijenta prema *TGA*. [92, 275] Prema *Rodriguez-Gonzalez* i saradnicima prospektivna procena rizika unapređuje procese primene lekova.[301] Iz tog razloga, ovaj vid procene rizika može se primeniti i na procese koji uključuju nestašice lekova.

Medicinske greške, uzrokovane nestašicama, treba da budu prijavljene, dokumentovane i analizirane kao sastavni deo procedura za povećanje bezbednosti pacijenta.[51, 92] Potencijalna alternativna terapija treba da bude određena unapred kako bi se prevenirao zdravstveni rizik od nestašice, te omogućila optimalna terapija tokom nestašica.[215, 223, 278]

Zdravstveni radnici su posvećeni sprovođenju bezbedne zdravstvene zaštite širom sveta.[315-318] Brojna istraživanja posvećena su razvijanju koncepta kulture sigurnosti među zdravstvenim radnicima u obavljanju svakodnevnih aktivnosti, kao i smanjenja mogućnosti da se pacijentima naškodi ili onemogući postizanje optimalnih terapijskih ishoda.[315, 318-321] Upravljanje rizicima koje je kao koncept razvijeno u industrijskim granama visokog rizika (avio industrija), naišlo je i na primenu u zdravstvu.[322] Upravljanje se u početku više odnosilo na reaktivnu procenu incidenata do kojih je došlo u zdravstvenim ustanovama, nego na mogućnost da se takvi događaji preveniraju.[317] Procena rizika nasuprot tome je više bazirana na prospektivnom vidu analize rizika.[285, 323, 324] Procena rizika je sastavni deo upravljanja rizicima i ima za cilj identifikaciju, analizu i evaluaciju rizika koji potencijalno mogu uticati na kvalitet pružene zdravstvene zaštite, kao i sigurnost terapije pacijenata.[323-326] Nacionalni zdravstveni sistem u

Velikoj Britaniji, sprovodi u bolnicama procenu grupe rizika, koja uključuje rizike od primene pogrešnog leka pacijentu te odloženog otpusta pacijenta i nemogućnosti da se sprovede zdravstvene zaštita u skladu sa najvišim standardima. Zdravstveni radnici uključeni direktno u pružanje zdravstvene zaštite, kao i oni koji procenjuju kvalitet zdravstvene zaštite se usavršavaju u sprovođenju vodiča za procenu rizika i pod nadzorom su regulatornih tela koji prate usklađenost zdravstvenih ustanova sa standardima koji definišu nivo rizika.[326-329]

I pored postojanja vodiča, korišćenja naprednih tehnologija u bolnicama i mehanizama za kontrolu zdravstvenih rizika na nacionalnom nivou, u Velikoj Britaniji se pokazalo da se bezbednost terapije pacijenta često podrazumeva, a rizici uoče tek nakon nekog od incidenata u primeni zdravstvene zaštite.[330] Metodologija procene rizika se ne primenjuje u dovoljnoj meri, i koristi se bez odgovarajućeg usavršavanja u primeni istih.[285, 331] Mnogi zdravstveni radnici smatraju metodologiju procene neodgovarajućom, što vodi i donošenju pogrešnih odluka u vezi upravljanja identifikovanim rizicima.[326] Rizici se često registruju i dokumentuju služeći više u birokratske svrhe nego kao mogućnost da se problemi i rizici u sprovođenju zdravstvene zaštite pravovremeno otkriju.[328] Procena rizika se ne sprovodi na konzistentan i transparentan način [329], te ne postoji uspostavljen širi dijalog sa pacijentima i svim učesnicima u organizovanju, finansiranju i pružanju zdravstvene zaštite.[332] Jedan od razloga za nedovoljnu primenu procene rizika u svakodnevnoj praksi u zdravstvenim sistemima u cilju uspostavljanja bezbednijeg okruženja za pacijenta nalazi se i u osnovnom tumačenju procene rizika, odnosno načinu kako se rizik izražava, analizira i na koji način procena može da unapredi sigurnost terapije pacijenta.[325] Na osnovu definisanog okvira za procenu zdravstvenih rizika, i iskustva drugih zdravstvenih radnika u njegovoj primeni, moguće je odgovoriti na trenutne izazove sa kojima se zdravstveni radnici suočavaju kada je u pitanju kako samo koncept procene zdravstvenih rizika, tako i njena implementacija.[323, 333]

Zdravstvene rizike treba prvo identifikovati kroz definisanje okruženja u kojem se dešavaju, faktora koji doprinose njihovom generisanju, te ishoda do kojih dovode (Tabela 1.7). Analizom zdravstvenih rizika se procenjuje ozbiljnost i verovatnoća rizika, kao i postojeće mere koje se primenjuju u cilju kontrole rizika (Tabela 1.7). Uvidom u prirodu zdravstvenih rizika i neophodnost uvođenja dodatnih mera za kontrolu rizika sprovodi se evaluacija nivoa do kojeg je rizik moguće tolerisati (Tabela 1.7). Upravljanje zdravstvenim rizicima nastupa tek kada su sprovedene i identifikacija, analiza i rangiranje rizika (Tabela 1.7). Finalni korak u upravljanju rizika bazira se na konkretnim merama kako sačiniti tim za procenu rizika, odabrati metodologiju/tehniku procene rizika, te usmeriti kadrovske, finansijske i informatičke resurse kako bi se procena zdravstvenih rizika što bolje sprovedla, a ishodi procene što efikasnije razmenili sa svim zainteresovanim stranama (Tabela 1.7). Svi ovi koraci podrazumevaju preliminarni pregled zdravstvenih rizika koji odgovara identifikaciji i analizi rizika, sveobuhvatnu procenu zdravstvenih rizika baziranu na realnom okruženju gde se pruža zdravstvena zaštita, kao i aktivnu kontrolu rizika što predstavlja upravljanje zdravstvenim rizicima (Slika 1.8).

Tabela 1.7 Pregled pitanja vezanih za svaki korak u proceni zdravstvenih rizika (preuzeto i prilagođeno iz *Kaya* i sar. [284])

Korak u proceni zdravstvenih rizika (Pitanje na koje treba odgovoriti)	Tip upita
Identifikovati „Šta se može desiti?“	
1. Opisati sistem koji podleže proceni „Šta podleže proceni i kako sistem funkcioniše?“	Cilj procene Ograničenja sistema Elementi sistema i njihova interakcija Kontekst u kojem sistem funkcioniše Opis sistema
2. Definisati neželjeni događaj “Šta može loše da se desi?”	Ekstremni slučajevi Kategorije neželjenih događaja (klinički i organizacioni)
3. Odrediti faktore koji doprinose događaju “Šta može da doprinese da se neželjeni događaj desi?”	Pacijent Zdravstveni radnici Radni zadatak Komunikacija Radna oprema Kontrolne mere Organizacioni faktori Sredinski faktori
4. Opisati potencijalne posledice događaja “Koje su potencijalne posledice neželjenog događaja?”	Uticaj na ljude (zdravstvene posledice) Uticaj na organizacionu strukturu Uticaj na životnu sredinu Kratkoročni efekti Dugoročni efekti
Analizirati- “Koji je nivo rizika”?	
5. Proučiti postojeće mere kontrole rizika “Koje su trenutne kontrolne mere rizika i koliko su efikasne?”	Kontrolne mere za prevenciju neželjenog događaja Kontrolne mere za identifikaciju neželjenog događaja Kontrolne mere za smanjenje ozbiljnosti posledica neželjenog događaja Nivo efikasnosti postojećih kontrolnih mera

Tabela 1.7 Pregled pitanja vezanih za svaki korak u proceni zdravstvenih rizika (preuzeto i prilagođeno iz *Kaya* i sar.[284]) (nastavak)

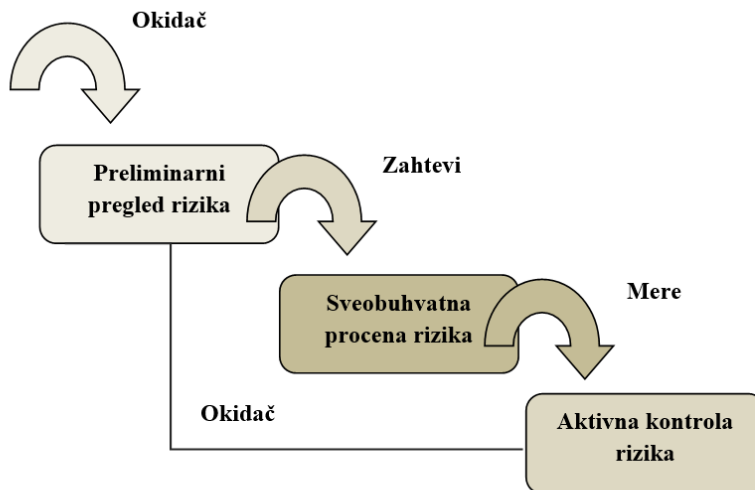
Korak u proceni zdravstvenih rizika (Pitanje na koje treba odgovoriti)	Tip upita
6. Proceniti ozbiljnost “Koliko su ozbiljni opisani rizici?”	Shema za rangiranje rizika Opis svakog nivoa rizika u odnosu na opis efekata rizika
7. Proceniti verovatnoću “Koliko je verovatnoća da dođe do posledica?”	Shema za rangiranje rizika Opisati učestalost posledica koje se ponavljaju Opisati mogućnost da dođe do posledice u pojedinačnom slučaju
8. Proceniti nivo rizika “Koji je nivo rizika?”	Kombinacija verovatnoće i posledice rizika (kvantitativan i kvalitativan opis)
Evaluirati/Rangirati- “Da li ima potrebe za sprovođenjem aktivnosti?”	
9. Proceniti nivo tolerancije na rizik “Koliko se rizik može tolerisati?”	Nivo rizika (nizak rizik se obično toleriše dok se visok rizik najčešće ne toleriše) Pisana pravila o kontroli rizika (standardi i zakonska regulativa) Potencijalni benefit prihvatanja rizika
10. Napraviti listu kontrolnih mera “Koje nove kontrolne mere su neophodne radi modifikacije rizika?”	Neefikasne kontrolne mere Faktori koji doprinose riziku Kontrolne mere za prevenciju neželjenih događaja Kontrolne mere u cilju identifikacije neželjenih događaja Kontrolne mere u cilju smanjenja ozbiljnosti posledica
11. Definisati neophodne korektivne mere “Koje aktivnosti je neophodno sprovesti u cilju sprovođenja novih kontrolnih mera?”	Kreirati listu potrebnih korektivnih mera Prioritizacija korektivnih mera uzimajući u obzir kritičnost rizika Preuzimanje odgovornosti za upravljanje korektivnim merama Proceniti potrebnu učestalost u primeni korektivnih mera
12. Dokumentovati i razmeniti rezultate “Do kojih se rezultata došlo i koje se lekcije mogu naučiti?”	Opis sistema Ograničenja i pretpostavke tokom procene rizika Metodologija procene rizika Rezultati procene rizika Diskusija rezultata Referentna literatura

Tabela 1.7 Pregled pitanja vezanih za svaki korak u proceni zdravstvenih rizika (preuzeto i prilagođeno iz *Kaya* i sar.[284]) (nastavak)

Korak u proceni zdravstvenih rizika (Pitanje na koje treba odgovoriti)	Tip upita
Upravljanje- "Kako upravljati"	
a) Sačiniti tim "Ko treba da bude u timu za procenu?"	Koordinator sa iskustvom u proceni rizika Razmotriti sastav multidisciplinarnog tima eksperata
b) Sprovesti pregled prethodno poznatih podataka "Šta može da se nauči iz pregleda prethodno poznatih podataka?"	Izveštaji o incidentima Žalbe pacijenata Izveštaji o pruženom kvalitetu zdravstvene zaštite i učinku sprovođenja zaštite Sigurnosni alerti Izveštaji o sprovedenim oditima Izveštaji eksternih regulatornih tela Referentna literatura
c) Identifikovati tehnike "Koje tehnike treba koristiti?"	Dijagrami koji opisuju sistem Konsultacije među kolegama u cilju boljeg razumevanja procesa u sistemu Razmenjivanje ideja, primena <i>SWIFT</i> i <i>Delfi</i> tehnika u cilju identifikacije rizika „ <i>Bow-tie</i> “ analiza rizika da se prikaže razvojni put događaja i postojeći kontrolni mehanizmi <i>FMEA</i> u cilju identifikacije grešaka do kojih može doći kao i načina za njihovu kontrolu Izrada matriksa rizika u cilju procene mere u kojoj rizik može da se toleriše, kao i načina kako opredeliti resurse za kontrolu rizika Odrediti oblik rizika koji se prati
d) Upravljati aktivnostima "Kako iskoristiti ljudske resurse, podatke i metodologiju na najbolji način tokom procene rizika?"	Koordinacija svih aktivnosti u proceni rizika Komunikacija i konsultacije između svih učesnika u kontinuitetu tokom procene rizika Prolaženje kroz svaki korak modela procene rizika Kontinuirani monitoring i pregled svih identifikovanih rizika, posebno kada nastupi promena rizika Prilagođavanje okvira za procenu rizika tako da odgovara potrebama procene rizika

FMEA-Failure Mode and Effect Analysis; SWIFT-Structured What if Technique

Koraci u upravljanju zdravstvenim rizicima predstavljeni su na Slici 1.8



Slika 1.8 Upravljanje zdravstvenim rizicima u koracima (preuzeto i prilagođeno iz *Ward* i sar. Prospective Hazard Analysis: Tailoring Prospective Methods To A Healthcare Context.[285])

U cilju boljeg uvida u to kako zdravstveni radnici upravljaju nestašicama u svakodnevnoj praksi, kao i nivo u kojoj se procena zdravstvenog rizika koristi u bolnicama u cilju prevazilaženja nestašica (33), neophodno je istražiti postojeće mere i zakonske okvire za upravljanje nestašicama lekova (39), u svetlu sve učestalijih nestašica širom Evrope, posebno u bolničkom okruženju (4). Utvrđivanjem postojećih strategija za umanj enje zdravstvenih rizika, identifikacijom, procenom i dodeljivanjem nivoa prioriteta zdravstvenim rizicima i njihovim uzrocima, do kojih može doći tokom terapijske susptitucije, definisanjem nestašica koje predstavljaju najveći rizik po zdravlje pacijenata, stiču se uslovi za izradu smernica za upravljanje nestašicama u zdravstvenim ustanovama, kao i procenu njihove efikasnosti.

2 CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Nakon sagledavanja dosadašnjih saznanja o različitim aspektima značaja i upravljanja nestašicama lekova, formulisani su sledeći ciljevi istraživanja:

- Procena iskustva i ograničenja u upravljanju zdravstvenim rizicima kod nestašica lekova na sekundarnom i tercijarnom nivou zdravstvene zaštite.
- Procena stepena/obima razmene podataka o identifikovanim zdravstvenim rizicima između svih učesnika u zdravstvenom sistemu.
- Identifikacija radnih procesa i potprocesa koji uključuju supstituciju antibiotske terapije u toku nestašica.
- Određivanje i rangiranje zdravstvenih rizika, povezanih sa radnim procesima i podprocesima, baziranih na osnovu kriterijuma ozbiljnosti i verovatnoće, koji utiču na bezbednost i efikasnost terapije u toku terapijske supstitucije sprovedene usled nestašice leka.
- Procena uticaja korektivnih mera na smanjenje zdravstvenih rizika, poput rizika od primene neadekvatne terapije pacijentu, odsustva terapijskog monitoringa pacijenta nakon supstitucije, neodgovarajućeg pristupa/transfera podataka o nestašicama antibiotika u izabranim bolnicama, u kojima se sprovodi *HFMEA* studija.

3 METODOLOGIJA ISTRAŽIVANJA

Bolnički farmaceuti koji obavljaju farmaceutsku zdravstvenu delatnost u bolnicama u Srbiji i drugim evropskim zemljama, kao članovi *EAHP* i učesnici projekta *COST Action 15105*-istraživačka mreža za proučavanje nestašica lekova u Evropi [177], su učestvovali u popunjavanju prethodno validiranog upitnika, kao i u detaljnom intervjuu. Potom je sprovedena zdravstvena analiza vrste i ishoda greške (*HFMEA*) u 6 bolnica u Austriji, Belgiji, Grčkoj, Hrvatskoj, Srbiji i Španiji u oblasti upravljanja nestašicama lekova u okviru bolničkih apoteka. Istraživanje je odobreno od strane Etičkog komiteta za biomedicinska istraživanja Farmaceutskog fakulteta Univerziteta u Beogradu (odluka broj 1221/2).

3.1 Faze istraživanja

Istraživanje je sprovedeno u tri faze, uključujući upitnik u prvoj i intervju u drugoj, koji su validirani na Katedri za kliničku farmaciju i farmakokinetiku, Farmaceutskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu, kao i Katedri za kliničku farmakologiju i farmakoterapiju Katoličkog univerziteta u Luvenu. Validacija je uključila procenu pouzdanosti i konzistentnosti, kao i analizu glavnih komponenti upitnika, nakon čega je upitnik bio pilotiran i redizajniran od strane zdravstvenih radnika dugogodišnjeg kliničkog i akademskog iskustva iz različitih evropskih zemalja, koje učestvuju u istraživanju. Treća faza istraživanja je obuhvatila primenu *HFMEA* od strane multidisciplinarnih timova zdravstvenih radnika u šest evropskih bolnica, bez učešća pacijenata, kao metode za prospektivnu procenu rizika u bolnicama u okviru terapijske supstitucije uzrokovane nestašicom lekova.

3.2 Identifikacija modaliteta i ograničenja u upravljanju zdravstvenim rizicima kroz terapijsku supstituciju tokom nestašica lekova u zdravstvenim ustanovama

Prethodno validiran upitnik na engleskom jeziku, od 38 otvorenih i semistrukturiranih pitanja, grupisanih u tri segmenta, je sproveden između jula 2018. godine i marta 2019. godine u cilju procene prakse i ograničenja u upravljanju zdravstvenim rizicima kod nestašica lekova na sekundarnom nivou zdravstvene zaštite. Prvi segment se odnosi na pitanja vezana za poznavanje koncepta prospektivne procene rizika kao metodologije i izvorima informisanja vezanih za primenu procene rizika u svakodnevnoj praksi. Drugi segment sadrži pitanja vezana za aspekte praktične primene prospektivne procene rizika u svakodnevnom radu, uočene rizike i komunikaciju ishoda procene sa ostalim učesnicima u pružanju zdravstvene zaštite, uključujući i regulatorna tela. Treći segment upitnika baziran je na pitanjima koja su usmerena na procenu primenjenih metoda analize rizika i njihovog uticaja na smanjenje zdravstvenih rizika, te prioritizaciju pacijenata u terapijskoj supstituciji.

Detaljni intervjui (validirani na isti način kao i upitnik) od 25 pitanja na engleskom jeziku, grupisanih u istovetne segmente, kao i kod upitnika, je sproveden u cilju podrobnijeg uvida o

zdravstvenim rizicima sa kojima se zdravstveni radnici suočavaju tokom nestašica, te razmeni podataka koja prati upravljanje nestašicama, putem telekonferencije, telefona ili *face-to-face* sastanka. Svaki intervju je anoniman, snima se i transkribuje *ad verbatim*. Pitanja u intervjuu su podeljena u tri tematska segmenta vezana za procenu rizika kao vid upravljanja nestašicama lekova, strukturom i sprovođenjem procene rizika, kao i implikacijama sprovedene procene rizika u smislu izazova u sprovođenju i uspešnosti upravljanja nestašicama lekova.

3.3 Identifikacija grešaka i uzroka grešaka u supstituciji antimikrobne terapije uzrokovanoj nestašicama lekova

U cilju određivanja i rangiranja zdravstvenih rizika, povezanih sa radnim procesima i podprocesima, koji utiču na bezbednost i efikasnost terapije u toku terapijske supstitucije uzrokovane nestašicom lekova, sprovedena je *HFMEA* u šest evropskih bolnica iz mreže zemalja učesnica *COST Action 15105*:

- Opšta univerzitetska bolnica „*Allgemeinen Krankenhaus der Stadt Wien (AKH Wien)*“, Beč, Austrija (B-AU)
- Opšta univerzitetska bolnica Luven, Luven, Belgija (B-BE)
- Opšta univerzitetska bolnica „*Jorgos Papanikolau*“, Solun, Grčka (B-GR)
- Opšta univerzitetska bolnica „*Tomislav Bardek*“, Koprivnica, Hrvatska (B-HR)
- Institut za ortopediju Banjica, Beograd, Srbija (B-SR)
- Opšta univerzitetska bolnica „*Infanta Sofia*“, Madrid, Španija (B-ŠP)

Prema *HFMEA* metodologiji razvijenoj od strane *De Rosier* i saradnika, u saradnji sa Nacionalnim centrom za sigurnost pacijenata pri udruženju veterana SAD (*Veteran Affairs National Center for Patient Safety, VA's NCPS*) [334] u svakoj bolnici, koja učestvuje u istraživanju, formiran je multidisciplinarni tim sačinjen od lekara, bolničkih farmaceuta, medicinskih i farmaceutskih tehničara i osoba zaduženih za kontrolu kvaliteta sprovođenja zdravstvene zaštite. *HFMEA* istraživanje u fazama (definisane radnih procesa i podprocesu; određivanje povezanosti procesa sa zdravstvenim rizicima; definisanje potencijalnih grešaka i uzroka grešaka; rangiranje-hazard analiza grešaka i uzroka grešaka; predlog korektivnih mera za prevenciju grešaka; ponovno rangiranje-hazard analiza uzroka grešaka u odnosu na hipotetički primenjene korektivne mere i procena redukcije rizika). Prethodno navedene faze grupisane u pet koraka, prema dijagramu u originalnom obliku (na engleskom jeziku) prikazanom u Prilogu 4, sprovedene su na osnovu pristupa *HFMEA* multidisciplinarnih timova javno dostupnim informacijama vezanim za radne procese upravljanja nestašicama lekova unutar zdravstvene ustanove, isključujući bilo kakav pristup medicinskoj dokumentaciji pacijenata.

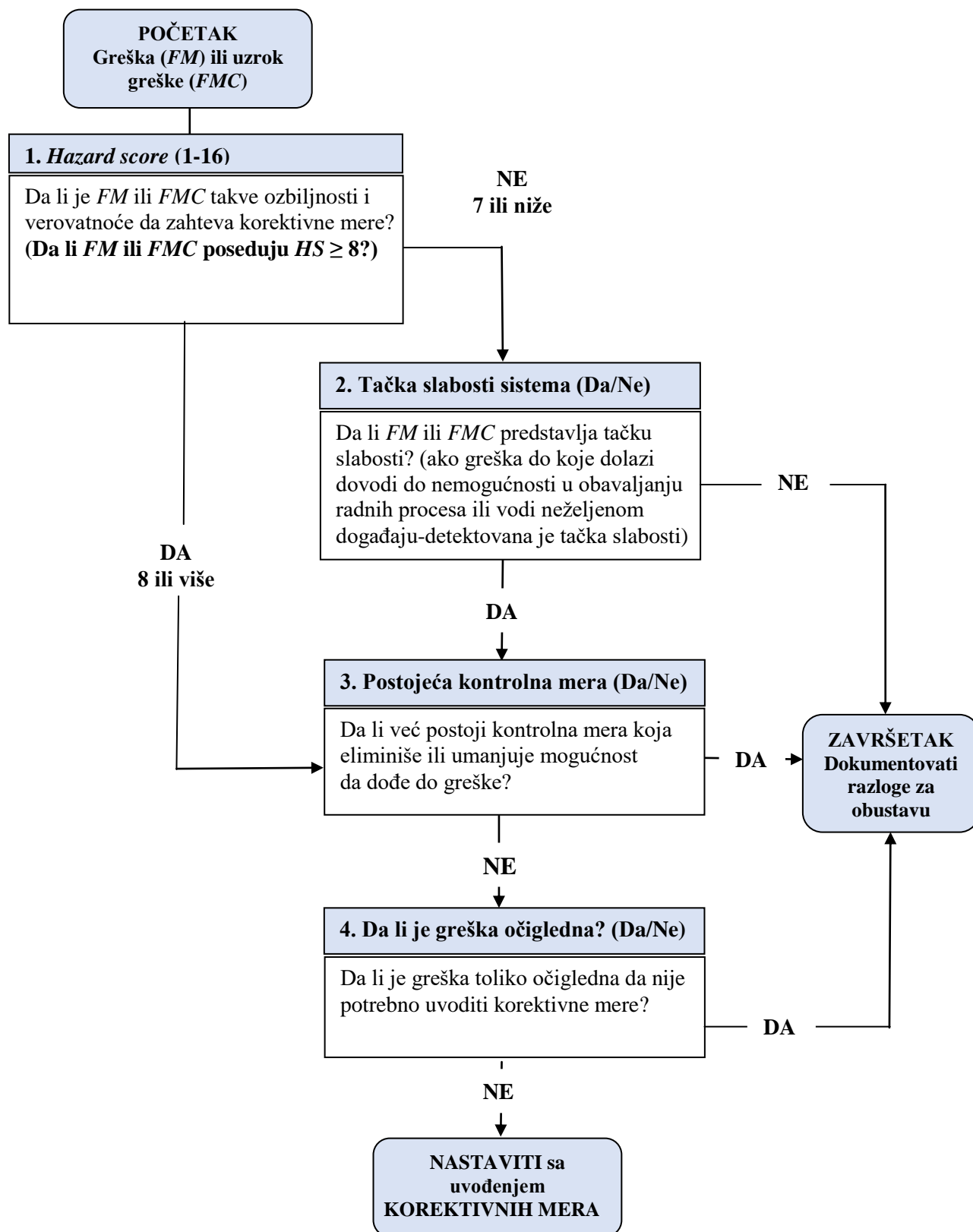
HFMEA multidisciplinarni timovi su kreirali dijagrame u koje su pohranjivali podatke o radnim procesima, potprocesima uključenim u antibiotsku supstituciju, a potom su u unapred pripremljene radne obrasce u elektronskoj i papirnoj originalnoj formi (na engleskom jeziku), predstavljen u Prilogu 5, registrovali vrstu (*failure mode, FM*), kao i uzrok greške (*failure mode cause, FMC*), do koje dolazi prilikom upravljanja nestašicama antibiotika, identifikovane u okviru svakog podprocesu u terapijskoj supstituciji za svaku bolnicu pojedinačno. Za svaki *FM* i

FMC, *HFMEA* timovi su konsenzusom dodeljivali određenu brojčanu vrednost-„*hazard scor*, *HS*“ a na osnovu ozbiljnosti-*severity score* i verovatnoće-*probability score*, putem originalnog algoritma za dodeljivanja skora (na engleskom jeziku), koji je prikazan u Prilogu 6 i 7. Skor vrednosti „1“ se dodeljuje uzroku koji prouzrokuje minimalne posledice po zdravlje pacijenta i koji se veoma retko dešava. Skor vrednosti „2“ se dodeljuje uzroku koji dovodi do umerenih posledica po zdravlje pacijenta i retko se dešava, „3“ za uzrok koji dovodi do ozbiljnih posledica po zdravlje pacijenta i koji se dešava povremeno, te „4“ za uzrok koji dovodi do veoma ozbiljnih posledica po zdravlje pacijenta i koji se često dešava. Ukupan *HS* dobija se množenjem pojedinačnih skorova za ozbiljnost i verovatnoću uzroka greške (na primer za uzrok koji dovodi do ozbiljnih posledica i koji se često dešava $3 \times 4 = 12$). Maksimalna vrednost skora koji se može dodeliti hazardu je 16. (Tabela 3.1). Razlika u *HS* pre i posle uvođenja hipotetičkih korektivnih mera se koristi kao pokazatelj koliko predložene korektivne mere mogu doprineti redukciji *HS* za svaki *FM* i *FMC*, povezanih sa nestašicama, a do kojih dolazi tokom terapijske supstitucije i naknadnog monitoringa pacijenta.

Tabela 3.1 Matriks za dodeljivanje brojčane vrednosti hazardu na osnovu ozbiljnosti i verovatnoće (preuzeto i prilagođeno iz *De Rossier's Proactive Risk Assessment Healthcare Failure Mode Effects Analysis Proces: A cognitive aid and guide book for the HFMEA process*.[334])

		Ozbiljnost			
		Katastrofalna (4)	Veoma značajna (3)	Umerena (2)	Malog značaja (1)
Verovatnoća	Često (4)	16	12	8	4
	Povremeno (3)	12	9	6	3
	Retko (2)	8	6	4	2
	Veoma retko (1)	4	3	2	1

U skladu sa *HFMEA* metodologijom koja uključuje primenu „*decision tree*“ - metodološkog stabla za odlučivanje (Slika 3.1), na osnovu ukupne vrednosti *HS*, *HFMEA* se obustavlja za *HS* ispod 8, osim u slučaju kada specifičan uzrok greške (*FMC*) nižeg *HS* dovodi do „sistemskih problema-*system failures*“ u procesu terapijske supstitucije u zdravstvenoj ustanovi, te se takvi *FMC* i *FM* razmatraju kao da poseduju *HS* veći od 8.[334].



Slika 3.1 Metodološko stablo za odlučivanje o značaju greške/uzroka greške (preuzeto i prilagođeno iz *De Rossier's Proactive Risk Assessment Healthcare Failure Mode Effects Analysis Proces: A cognitive aid and guide book for the HFMEA process.*[334]).

3.4 Ekstrakcija i obrada podataka dobijenih u istraživanju

Ekstrakcija i obrada kvalitativnih i kvantitativnih podataka iz popunjenih upitnika, intervju, kao i podataka dobijenih kroz *HFMEA* studiju, je sprovedena na Katedri za farmakokinetiku i kliničku farmaciju, Farmaceutskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu i Katedri za kliničku farmakologiju i farmakoterapiju Katoličkog univerziteta u Luvenu putem *IBM SPSS* (ver 22.0, *SPSS Inc., Chicago, IL, USA*) *Statistics*[®] i *NVivo* (*QSR International Pty Ltd. 2012*) softverskog paketa. Karakteristike ispitanika i zdravstvenih centara su predstavljene metodama deskriptivne, a numeričke vrednosti metodama inferencijalne statistike (parametarskim ili neparametarskim u zavisnosti od normalnosti raspodele podataka). Dobijeni rezultati su se koristili isključivo u naučno-istraživačke svrhe, i prikazani su u odnosu na zemlju iz koje ispitanik dolazi.

Kvalitativno-kvantitativni podaci o *FM* i *FMC* (ozbiljnost i verovatnoća) i vrednostima *HS* koji proizilaze iz *HFMEA*, kao i komparacija skorova analizirana je korišćenjem *Microsoft Office Excel 2010* i *IBM SPSS* (ver 22.0, *SPSS Inc., Chicago, IL, USA*) *Statistics*[®] putem deskriptivne i inferencijalne statistike. Izvršeno je poređenje vrednosti skorova verovatnoće, ozbiljnosti i *HS* pre i posle sprovođenja korektivnih mera, kao i između bolnica.

Kvalitativna i kvantitativna obrada podataka dobijenih putem upitnika bazirala se na metodološkom postupku zasnovanom na studiji slučaja (*case oriented*) u cilju sagledavanja svih strategija koje se primenjuju u upravljanju rizicima u nestašicama lekova [335]. Kvantitativna analiza sprovedena je putem *Microsoft Office Excel 2010* i *IBM SPSS* (ver 22.0, *SPSS Inc., Chicago, IL, USA*) *Statistics*[®] korišćenjem deskriptivne statistike zasnovane na distribuciji odgovora izraženih u procentima, koji pokazuje udeo u odnosu na ukupan broj ispitanika koji popune *online* upitnik. Kvalitativni podaci su kategorizovani, tabelarno prikazani, analizirani i povezani sa ostalim podacima u cilju sagledavanja ograničenja, te pronalaženja novih i interpretacije postojećih modaliteta za upravljanje zdravstvenim rizicima u nestašicama lekova.

NVivo (*QSR International Pty Ltd. 2012*) softver [336], je korišćen za kvalitativnu analizu podataka dobijenih iz transkripata intervju putem „*framework analize*“ [337, 338]. Dva istraživača su nezavisno kodirala putem “*open-coded*” kodiranja transkripte na osnovu kojih su klasifikovali segmente teksta. Svi kodovi su se potom grupisali u “*coding tree*”, koji su se potom u celosti importovali u *NVivo* softver i bili iskorišćeni da se svi transkripti kodiraju na osnovu odgovarajućeg koda. Nakon završenog kodiranja, rezultati su bili integrisani u matriks sačinjen od kodova (podaci formiraju redove) i brojeva dodeljenjih svakom od intervjuisanih (podaci formiraju kolone). Podaci iz matriksa su se potom koristili za određivanje povezanosti i između kodova.

3.5 Statistička obrada podataka

Vrednosti kvalitativnih varijabli, koje uključuju i frekvencu odgovora na pitanja iz upitnika, prikazane su kao broj i procenat. Kvantitativne varijable (skorovi verovatnoće i ozbiljnosti uzroka greške, kao i *HS*) predstavljene su ordinalnom skalom, pošto imaju diskretne vrednosti. Distribucija njihovih vrednosti prikazana je preko vrednosti medijane uz 25%-75% interkvartilni opseg [*interquartile range, IQR*] i ukupan opseg (minimalna-maksimalna vrednost).

Za potrebe statističke obrade podataka, odgovori na pojedinačna pitanja iz upitnika kodirani su binarno, gde je pozitivan odgovor, odnosno, saglasnost sa određenom tvrdnjom označena sa „1“; obrnuto sa oznakom „0“. Dalje, iz nativnog podatka iz upitnika koji se odnosio na broj bolničkih farmaceuta u određenoj zemlji, izvršen je proračun broja bolničkih farmaceuta na populaciju od 100.000 građana, kako bi se uniformisao prikaz indikatora kvaliteta zdravstvene zaštite.

Procena postojanja razlike u proporcijama odgovora na upitnik, u zavisnosti od određenih karakteristika ispitanika/bolnice vršena je primenom *Chi square* ili *Fisher's exact* testa nezavisnosti.

Poređenje medijalnih vrednosti skorova između različitih bolnica vršeno je primenom neparametarskog *Kruskal-Wallis* testa, uz *post-hoc pairwise* poređenje. Rezultati su prikazani tabelarno, dok su rezultati uporednog poređenja između svih parova bolnica prikazani i grafički. Ukoliko su postojale samo dve poredbene grupe, ispitivanje postojanja statistički značajne razlike u vrednostima medijana izvršeno je primenom *Mann-Whitney* testa.

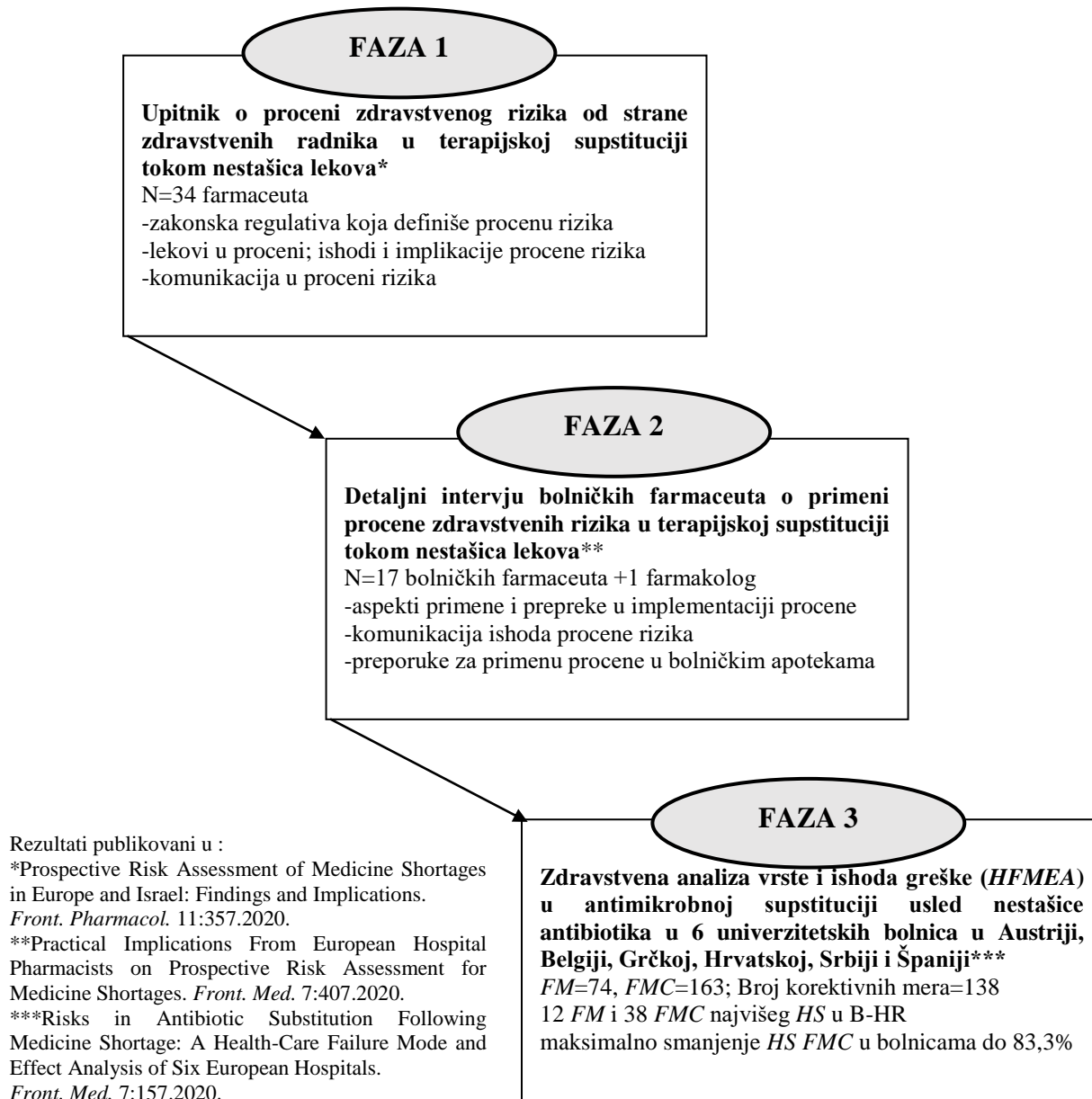
Poređenje medijalnih vrednosti skorova pre i posle uvođenja korektivnih mera sprovedeno je primenom neparametarskog *Wilcoxon-sign rank* testa.

Kao relativna mera centralne tendencije vrednosti skorova unutar jedne grupe u poređenju sa ostalim grupama, navođene su vrednosti srednjeg ranga (*mean rank*). Ovi podaci posebno su bili od značaja ukoliko su dve ili više grupa imale procenjenu istu vrednost medijane za posmatrane skorove. Stoga su, uz navođenje medijane kao primarnog rezultata *Kruskal-Wallis*, *Mann-Whitney* i *Wilcoxon-sign rank* testa, prikazani i srednji rangovi grupe.

Rezultati su prikazani tabelarno i grafički. Grafički prikazi dobijeni su u programu *Microsoft Office Excel* ili *SPSS*. U svim testovima vrednost $p < 0,05$ smatrana je statistički značajnom, dok je vrednost $p < 0,001$ smatrana visoko statistički značajnom.

4 REZULTATI ISTRAŽIVANJA

Tri faze istraživanja sprovedene kroz upitnik i detaljni intervju među zdravstvenim radnicima o konceptu i aspektima primene procene zdravstvenog rizika kod nestašica lekova, a potom i kroz zdravstvenu analizu vrste i ishoda greške u procesu terapijske supstitucije antibiotske terapije tokom nestašica, prikazane su na Slici 4.1.



Slika 4.1 Proces sve tri faze istraživanja

HFMEA-Healthcare Failure Mode and Effect Analysis; FM-Failure Mode; FMC-Failure Mode Cause; HS-Hazard Score; B-HR-Opšta univerzitetska bolnica „Tomislav Bardek“, Koprivnica, Hrvatska

4.1 Procena zdravstvenih rizika u terapijskoj supstituciji tokom upravljanja nestašicama lekova

Prvi deo poglavlja se odnosi na rezultate istraživanja baziranog na upitniku o primeni procene zdravstvenog rizika u terapijskoj supstituciji tokom nestašica lekova. Prikazane su karakteristike ispitanika koji su kroz upitnik pružili informacije o aspektima i implikacijama primene procene zdravstvenog rizika tokom upravljanja nestašicama lekova kroz terapijsku supstituciju. Ispitanici su takođe omogućili detaljniji uvid o grupi lekova za koje se sprovodi procena zdravstvenog rizika, kao i o postojećoj zakonskoj regulativi, koja reguliše ovu oblast. Rezultati istraživanja su deo odgovarajuće publikacije (Miljković i sar., 2020.)[210]

4.1.1 Karakteristike ispitanika koji su učestvovali u prvoj fazi istraživanja

Ukupno 34 ispitanika iz 24 od 28 zemalja članica *COST* akcije 15105 su odgovorila na upitnik, stopa odgovora od 85,7% (Tabela 4.1). Većina ispitanika su bolnički farmaceuti (67,6%-23 ispitanika), dok je 5,8% farmaceuta zaposlenih u javnim apotekama ili veleprodajama. U odnosu na broj bolničkih farmaceuta izražen na bolničku apoteku i populaciju od 100.000 stanovnika, u zemlji ispitanika, najviše je bolničkih farmaceuta iz zemalja gde je manje od 5 bolničkih farmaceuta po bolnici (64,7%) i gde je manje od 5 bolničkih farmaceuta na 100.000 stanovnika (44,1%). Najveći broj ispitanika je iz jugoistočne Evrope (55,8%).

Tabela 4.1 Karakteristike ispitanika iz faze 1 istraživanja (N=34)

Karakteristika	Broj ispitanika	Procenat (%)*
Zemlje članice EU	25	73,5
Zemlje van EU	9	26,5
Severna Evropa	5	14,7
Centralna Evropa	6	17,6
Zapadna Evropa	4	11,7
Jugoistočna Evropa	19	55,8
Zanimanje ispitanika		
Bolnički farmaceut (Austrija, Bosna i Hercegovina, Belgija, Crna Gora, Estonija, Francuska, Grčka, Hrvatska, Irska, Kipar, Letonija, Mađarska, Nemačka, Norveška, Rumunija, Slovenija, Srbija, Švajcarska)	23	67,6
Farmaceut u javnoj apoteci (Bosna i Hercegovina; Crna Gora)	2	5,8
Farmaceut u veleprodaji (Danska)	2	5,8
Farmaceut u regulatornim telima (Bosna i Hercegovina, Finska, Srbija)	3	8,8
Lekar (Bosna i Hercegovina, Francuska)	3	8,8
Osoba odgovorna za upravljanje kliničkim uslugama (Izrael)	1	2,9
Broj bolničkih farmaceuta u bolničkoj apoteci u zemlji ispitanika**		
<5	22	64,7
5-9	7	20,6
>10	5	14,7
Broj bolničkih farmaceuta izražen na populaciju od 100.000 u zemlji ispitanika**		
<5	15	44,1
5-9	11	32,3
>10	8	23,5

EU-Evropska Unija; *EAHP-European Association of Hospital Pharmacists* *Usled zaokruživanja, neki od konačnih zbirava ne odgovaraju zbiru pojedinačnih vrednosti. ** Podaci prema *EAHP* iz 2018. godine [339]

4.1.2 Procena zdravstvenih rizika kao strategija za upravljanje nestašicama lekova

Ispitanici (61,8%) su svesni da se procena rizika primenjuje kao jedna od strategija za upravljanje nestašicama lekova (Tabela 4.2). Kao metode procene zdravstvenog rizika, 9 ispitanika navodi: 26,4%- *FMEA*, 23,5%-*RCA*, 14,7%-*HFMEA* i 14,7%-*HACCP* (Tabela 4.2). Više od polovine ispitanika (52,9%) poznaje korake u proceni rizika. Ispitanici iz Bosne i Hercegovine, Danske, Irske i Švajcarske su u odgovorima naveli retrospektivnu metodologiju procene rizika. Ispitanici iz Finske i Francuske, naveli su metodologiju baziranu na otkrivanju/identifikaciji ključnih uzroka zdravstvenog rizika *RCA*, koja se bazira na analizi osnovnih uzroka grešaka u sprovođenju zdravstvene zaštite, prioritizaciji potreba pacijenata i usvajanja alternativne terapije u skladu sa preporukama multidisciplinarnih timova. U Francuskoj su se ispitanici izjasnili za metodologiju procene zdravstvenih rizika koja se sprovodi u skladu sa preporukama *ANSM*, kao i Visokog saveta za zdravstvo (*Haute Autorité de santé, HAS*). Više od dve petine (44,1%) ispitanika izjasnilo se da primenjuje procenu rizika u svakodnevnom radu (Tabela 4.2).

Tabela 4.2 Poznavanje koncepta procene zdravstvenih rizika kod nestašica lekova

Pitanje	Odgovor	Broj ispitanika	Procenat (%)
Da li ste upoznati sa nekom od procedura procene rizika koja se može koristiti za upravljanje nestašicama?	da	21	61,8
Koji od tipova procene rizika poznajete: - Analiza vrste i ishoda greške (<i>FMEA</i>) - Zdravstvena analiza vrste i ishoda greške (<i>HFMEA</i>) - Analiza opasnosti i kritičnih kontrolnih tačaka (<i>HACCP</i>) - Analiza osnovnih uzroka (<i>RCA</i>) - Ostalo	<i>FMEA</i>	9	26,4
	<i>HFMEA</i>	5	14,7
	<i>HACCP</i>	5	14,7
	<i>RCA</i>	8	23,5
	Algoritam bolnice u Hajdelbergu	1	2,9
	Procena rizika prema NDZ	1	2,9
Da li poznajete korake u proceni rizika?	da	18	52,9
Da li primenjujete procenu rizika u svakodnevnom radu?	da	15	44,1

FMEA-Failure Mode and Effect Analysis; *HACCP*-Hazard Analysis and Critical Control Points; *HFMEA*-Healthcare Failure Mode and Effect Analysis; NDZ-Norveški direktorat za zdravstvo; *RCA*-Root Cause Analysis

U skladu sa profesionalnim profilom ispitanika, procena zdravstvenih rizika, uzrokovanih nestašicama lekova i sprovođenjem terapijske supstitucije, najčešće se odvija u bolničkoj apoteci (26,5%) (Tabela 4.3).

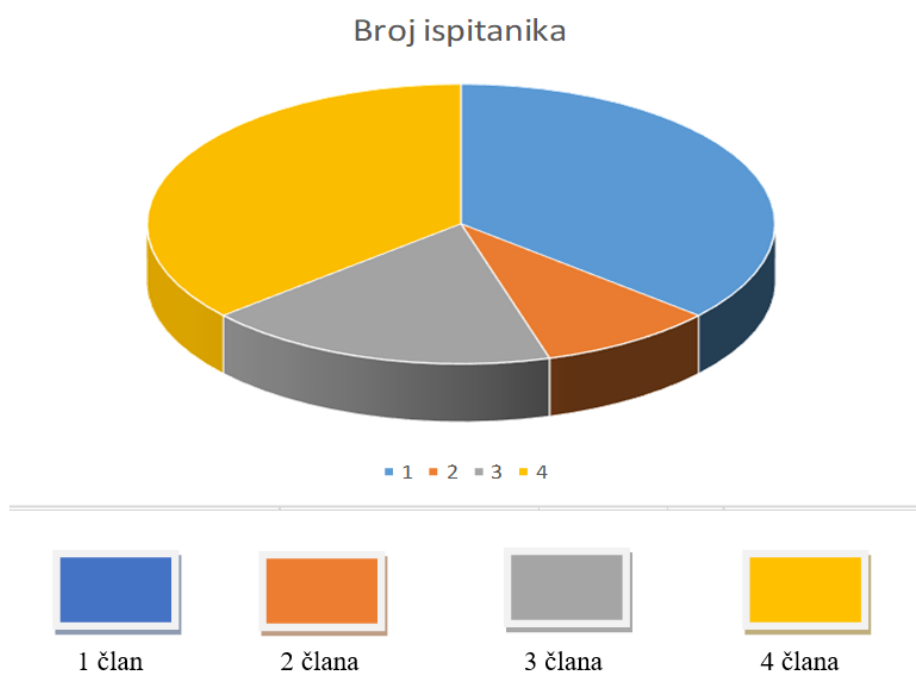
Više od jedne trećine (35,3%) ispitanika se izjasnilo da se multidisciplinarni timovi, koji sprovode procenu zdravstvenog rizika sastoje se od lekara (20,6%), farmaceuta (17,6%), medicinskih sestara/tehničara (11,8%) i osoblja zaduženog za kontrolu kvaliteta zdravstvene zaštite i procese nabavki lekova i medicinskih sredstava (20,6%) u zdravstvenim ustanovama (Tabela 4.3). Prema ispitanicima iz Austrije, Bosne i Hercegovine, Danske i Finske u multidisciplinarnim timovima se

pored prethodno navedenih zdravstvenih radnika mogu nalaziti i drugi predstavnici, poput biologa ili higijenskih tehničara u odnosu na aspekt primene procene rizika, kao što su rastvaranje lekova, kontinuitet u transferu zdravstvenih podataka o pacijentu između odeljenja, sprovođenje terapijskih protokola, kontrola kvaliteta zdravstvene zaštite, logistike i lanca isporuke lekova (*supply chain management*) (Tabela 4.3).

Tabela 4.3 Praktični aspekti procene zdravstvenih rizika u zdravstvenoj ustanovi

Pitanje	Mesto procene	Broj ispitanika	Procenat (%)
Gde se odvija procena rizika?	bolnička apoteka	9	26,5
	javna apoteka	2	5,9
	veleprodaja	3	8,8
	zdravstvena regulatorna tela	2	5,9
Da li sprovodite procenu rizika unutar multidisciplinarnih timova?	da	12	35,3
Ko je od zdravstvenih radnika uključen u multidisciplinarni tim?	lekar	7	20,6
	farmaceut	6	17,6
	medicinska sestra/tehničar	4	11,8
	odgovorno lice iz službe za nabavke lekova i medicinskih sredstava	7	20,6
	predstavnik Komisije za lekove	2	5,9
	biolog	1	2,9
	higijenski tehničar	1	2,9

U pogledu broja članova multidisciplinarnih timova, četiri ispitanika je učestvovalo u upravljanju nestašicama tokom kojih nije bilo saradnje u okviru multidisciplinarnih timova, jer se nestašicama bavi samo jedan zdravstveni radnik, dok su dva ispitanika sarađivali u okviru timova od tri člana, a četiri ispitanika su sprovodili procenu zdravstvenog rizika u timovima od minimum četiri zdravstvena radnika (Slika 4.2).



Slika 4.2 Broj članova multidisciplinarnog tima koji se bavi procenom zdravstvenog rizika u zdravstvenim ustanovama

Procena zdravstvenog rizika u okviru upravljanja nestašicama lekova se sprovodi od strane regulatornih tela u Danskoj, Finskoj, Nemačkoj, Mađarskoj i Italiji. U Austriji, Belgiji, Bosni i Hercegovini, Francuskoj, Finskoj, Irskoj i Velikoj Britaniji procena zdravstvenih rizika se sprovodi za lekove od vitalnog značaja, poput antibiotika, onkoloških lekova, opioidnih analgetika, imunoglobulina i vakcina (Tabela 4.4).

Tabela 4.4 Terapijske grupe lekova za koje se sprovodi procena zdravstvenih rizika tokom nestašica u odnosu na zemlju ispitanika

Lek	Zemlja ispitanika	(%)* izraženo na ukupan broj
antibiotici	Austrija, Belgija, Bosna i Hercegovina, Finska, Francuska, Irska, <i>UK</i>	20,6
onkološki lekovi	Austrija, Crna Gora, Grčka, Rumunija	11,8
imunoglobulini, <i>IVIG</i>	Austrija, Belgija, Finska, Francuska, Rumunija	14,7
derivati krvi (humani albumin)	Austrija, Belgija, Finska, Kipar	11,8
vakcine	Austrija, Belgija, Finska, Francuska	11,8
insulini	Bosna i Hercegovina, Finska	5,9
oralni antikoagulansi	Srbija	2,9
diuretici (furosemid)	Srbija	2,9
nutritivni rastvori	Finska	2,9
adrenalin	Finska	2,9
antihipertenzivi	Finska	2,9
anestetici	Izrael	2,9

*procenat ispitanika koji primenjuju procenu zdravstvenih rizika sortirani od najvećeg procenta; *IVIG-Intravenous Immunoglobulin*; *UK-United Kingdom*

U odnosu na način primene lekova, kod onih za koje se najčešće sprovodi procena zdravstvenih rizika su intravenski lekovi i to: antibiotici, onkološki lekovi, derivati krvi kao i lekovi koji se primenjuju u jedinicama intenzivne nege poput kateholamina, kardiotonika, antagonista neuromuskularne blokade (Tabela 4.5). Procena se sprovodi i kod nekih lekova koji se primenjuju subkutano i peroralno, uključujući vakcine i antidijabetike (Tabela 4.5).

Tabela 4.5 Lekovi za koje ispitanici sprovode procenu zdravstvenih rizika u kontekstu nestašica lekova u odnosu na način primene

INTRAVENSKA PRIMENA	antibiotici	piperacilin+tazobaktam fosfocin tikarcilin+klavulonska kiselina aztreonam
	derivati krvi	humani albumin faktori koagulacije imunoglobulini inhibitori esteraze
	kardiotonici	digoksin
	kateholamini	adrenalin
	antagonisti neuromuskularne blokade	neostigmin
	antifibrinolitici	traneksaminska kiselina
	diuretici	furosemid
	onkološki lekovi	etopozid
	antipsihotici	fluspirilen
	opioidni analgetici	remifentanil
	elektroliti	natrijum-hlorid
SUBKUTANA PRIMENA	antidijabetici	insulini
	vakcine	vakcina protiv hepatitisa B
PER OS PRIMENA	antagonisti angiotenzin II receptora	valsartan
	oralni antikoagulasni	varfarin

Dok je 5 ispitanika (14,7%) upoznato sa zakonskim aktima koji definišu procenu zdravstvenog rizika kod nestašica, njih 7 (20,6%) je informisano o inicijativama vezanim za procenu zdravstvenih rizika za koje se očekuje skorija primena u budućnosti (Tabela 4.6). Više od trećine ispitanika (35,3%) je upoznato sa publikacijama o primeni procene zdravstvenog rizika kod nestašica, dok je njih 5 (14,7%) upoznato sa dokumentima koji se odnose na proučavanje načina kako smanjiti uticaj nestašica lekova na terapijske ishode (Tabela 4.6).

Tabela 4.6 Zakonski preduslovi za sprovođenje procene zdravstvenih rizika u zemljama ispitanika

Pitanje	Odgovor	Broj ispitanika	Procenat (%)
Da li ste upoznati sa nekim od zakonskih akata koji određuju primenu procene rizika kod nestašica u Vašoj zemlji?	da	5	14,7
Da li ste upoznati sa nekim od drugih zakonskih akata iz iste oblasti za koje se očekuje primena u bliskoj budućnosti u Vašoj zemlji?	da	4	11,8
Da li znate koliko dugo se procena rizika u nestašicama lekova primenjuje u Vašoj zemlji?	da	8	23,5
Da li ste upoznati sa nekom od inicijativa za primenu procene rizika u nestašicama lekova za koju se očekuje skorija implementacija?	da	7	20,6
Da li ste upoznati sa nekim od dokumenata publikovanih od strane zvaničnih vladinih institucija ili nevladinog sektora o primeni procene rizika u Vašoj zemlji?	da	12	35,3
Da li ste upoznati sa nekim od dokumenata zvaničnih vladinih institucija ili dokumenata iz nevladinog sektora koji se odnose na proučavanje načina za smanjivanje uticaja nestašica lekova? Pitanje se posebno odnosi na dokumenta vezana za primenu procene rizika kao strategije za upravljanje nestašicama?	da	5	14,7

Ispitanici iz Bosne i Hercegovine, Danske, Finske, Francuske, Mađarske, Srbije i Švajcarske su pružili podatke o postojećoj zakonskoj regulativi koja se odnosi na procenu rizika u slučaju nestašice leka (Tabela 4.7). U Francuskoj se u skladu sa Dekretom o borbi protiv nestašica lekova, formira lista lekova od kritičnog terapijskog značaja, odnosno lekova, čijom nestašicom se ugrožava život pacijenta. U Francuskoj su u skladu sa procenom zdravstvenog rizika i sledstvenim planom upravljanja rizikom, farmaceutske kompanije u obavezi da na vreme upozore *ANSM* o potencijalnoj nestašici prethodno navedenih lekova. Većina zakonskih akata se odnosi na pravovremenu prijavu nestašica leka regulatornim telima, kao na primer u Danskoj ili gde zakonski akt propisuje i potrebu za sigurnosnim zalihama lekova a na osnovu procene zdravstvenih rizika, kao u Finskoj (Tabela 4.7). U Belgiji i Rumuniji usvajanje zakonskih akata, koji uključuju procenu zdravstvenih rizika kod nestašica unutar sveukupne provere kvaliteta zdravstvene zaštite u zdravstvenim ustanovama, se očekuje u skorijoj budućnosti (Tabela 4.7).

Tabela 4.7 Zakonska regulativa vezana za primenu procene zdravstvenih rizika kod nestašica

Zakonski akt	Pristup	Zemlja
Zakon o lekovima i medicinskim sredstvima- Sl. glasnik BiH član 43, br.58/08 (Službeni glasnik Bosne i Hercegovine 2008).[340]	http://www.almbih.gov.ba/en/_doc/regulative/medicinal_products_and_medical_devices_act.pdf	Bosna i Hercegovina
Regulativa propisana od strane Danske agencije za lekove o obavezi prijave nestašice lekova svih učesnika u lancu distribucije lekova.[341]	https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/godkendelse/kontrol-og-inspektion/alvorlige-forsyningsvanskeligheder/#	Danska
Zakon o minimalnim zalihama lekova koji predviđa da Finska agencija za lekove na svake dve godine sprovede procenu rizika za lekove za koje je neophodno da postoje zalihe za slučaj nestašice lekova. Regulativa je bazirana na listi kriterijuma izdatih od strane EMA.[180, 342]	https://www.finlex.fi/fi/laki/alkup/2008/20080979 https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/criteria-classification-critical-medicinal-products_en.pdf	Finska
Dekret broj 2016-993 od 20. jula o borbi protiv nestašica lekova.[343]	https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000032922434&categorieLien=id	Francuska
Zakon XCV iz 2005. godine o lekovima za humanu upotrebu, uključujući amandman na regulatorne akte vezane za primenu lekova.[344]	https://net.jogtar.hu/jogszabaly?docid=a0500095.tv&dbnum=62&getdoc=1	Mađarska
Zakon o lekovima i medicinskim sredstvima- Sl. glasnik RS", br. 30/2010, 107/2012, 113/2017 - dr. zakon i 105/2017 - dr. zakon.[345]	https://www.alims.gov.rs/eng/regulations/law-on-medicines-and-medical-devices/	Srbija
Švajcarski federalni zakon o lekovima i medicinskim sredstvima-. Zakonski akt o terapijskim preparatima (TPA) i druge zakonske uredbe.[222]	https://www.admin.ch/opc/en/classified-compilation/20002716/201901010000/812.21.pdf	Švajcarska
Kraljevski dekret broj 1885 će biti unapređen u skladu sa obaveznim standardima ISO9001 i sistemima upravljanja kvalitetom (QMS), što će se takođe odnositi na promociju upravljanja rizicima (ne samo rizicima koji se odnose na zalihe lekova).	regulativa u pripremi	Belgija
Zakonski akt koji definiše proveru kvaliteta rada bolnica koji je u pripremi od strane Nacionalne agencija za kvalitet i menadžment u zdravstvu u Rumuniji.	regulativa u pripremi	Rumunija

Bosna i Hercegovina-BiH; EMA-European Medicines Agency; QMS-Quality Management System

4.1.3 Inicijative i dodatne strategije za primenu procene zdravstvenog rizika kod nestašica lekova

Prema ispitanicima postoje mnogobrojne inicijative za procenu zdravstvenog rizika, poput efikasnije elektronske prijave nestašica u Austriji, ili formiranja multidisciplinarnih grupa/timova u Belgiji i Danskoj, koje se bave integracijom procene zdravstvenih rizika u okviru sistema nabavke lekova (Tabela 4.8). U Mađarskoj, kao i u mnogim drugim evropskim zemljama, farmaceutske kompanije su u obavezi da na osnovu jasnih kriterijuma za procenu zdravstvenih rizika propisanih od strane Nacionalnog instituta za farmaciju i ishranu (*National Institute of Pharmacy and Nutrition, NIPN*) Mađarske obavestavaju zvanična regulatorna tela za zdravstvo o eventualnim nestašicama znatno unapred, kako bi se pravovremeno reagovalo putem terapijske supstitucije na svim nivoima zdravstvene zaštite. Pored pravovremenog upozorenja o potencijalnoj nestašici, proizvođači lekova su u obavezi i da predlože terapijsku supstituciju za svaki pojedinačni lek pogođen nestašicom ili da organizuju uvoz istog leka. U Finskoj, se u skladu sa preporukama *EMA*, preporučuje da se procenom zdravstvenog rizika dođe do liste lekova, za koje je neophodno imati sigurnosne zalihe, koje bi prevenirale zdravstvene rizike, kada do nestašice leka dođe. U Velikoj Britaniji razvijeni su specifični alati, set standarda i vodiča za upravljanje nestašicama, koji uključuju i procenu zdravstvenih rizika (Tabela 4.8). U bolnici u Hajdelbergu, bolnički farmaceuti su razvili algoritam za terapijsku supstituciju u procesu upravljanja zdravstvenim rizicima tokom nestašica lekova, gde se za svaki lek na osnovu terapijske primene, sprovodi i procena zdravstvenih rizika unapred, kako bi se terapijska supstitucija brzo realizovala na bezbedan način, kada dođe do nestašice leka. (Tabela 4.8). Irska agencija za lekove (*the Health Products Regulatory Authority, HPRA*) u svom vodiču za upravljanje nestašicama, podrazumeva procenu zdravstvenih rizika koja se sprovodi na nivou svih učesnika u sprovođenju zdravstvene zaštite, kroz proces nabavke, distribucije i primene lekova, u cilju izbegavanja dupliranja, ponavljanja aktivnosti među učesnicima koji organizuju, finansiraju i pružaju zdravstvenu zaštitu.

Tabela 4.8 Inicijative za primenu procene zdravstvenog rizika kod nestašica lekova

Inicijativa za primenu procene rizika	Pristup	Zemlja
Austrijska agencija za lekove i bezbednost u ishrani (AGES), planira aktivnosti koje vode većoj transparentnosti u rešavanju problema nestašica lekova; novi način za elektronsku prijavu nestašica započeo je u 2018. Potrebno je prevazići razlike u pristupu rešavanja nestašica između bolnica i regulatornih tela.[346]	https://www.ages.at/service/ages-akademie/programm-detail/kalender/detail/event/lieferengpaesse-vorstellung-des-neuen-elektronischen-meldewesens-termin-verschoben/	Austrija
Multidisciplinarna grupa je kreirana na nivou svih učesnika u sprovođenju zdravstvene zaštite. Sproveden je nacionalni tender za nabavku albumina i <i>i.v.</i> imunoglobulina. Donete smernice za primenu imunoglobulina.[347]	https://www.famhp.be/en/news/limited_availability_of_intravenous_immunoglobulins_recommendations_to_the_attention_of	Belgija
Forma procene rizika biće razvijena kroz Standarde dobre farmaceutske prakse nakon formiranja Nacionalne radne grupe. To će biti prvi na listi zadataka u okviru izrade radne verzije Pravila o dobroj farmaceutskoj praksi.	Nije dostupan	Crna Gora
Očekuje se razvoj specifičnog vida procene rizika, kada se završi sa formiranjem Nacionalne radne grupe.	Nije dostupan	Danska
Regulatorno telo za lekove i medicinska sredstva (HPRA) je razvilo okvir za upravljanje nestašicama lekova koji uključuje aktivnosti zvaničnika HPRA i MAH koji sprovode procenu rizika.[348]	https://www.hpra.ie/docs/default-source/default-document-library/hpra-medicines-shortages-framework---for-consultation.pdf?sfvrsn=4	Irska
Italijansko udruženje bolničkih farmaceuta (SIFO) i AIFA su organizovale vebinare o proceni rizika kod nestašica lekova.	Nije dostupan	Italija

AGES-The Austrian Agency for Health and Food Safety; AIFA-Agenzia Italian del Farmaco; HPRA-Health Products Regulatory Authority; MAH-Marketing Authorisation Holder; SIFO-Italian Society of Hospital Pharmacy

Tabela 4.8 Inicijative za primenu procene zdravstvenog rizika kod nestašica lekova (nastavak)

Inicijativa za procenu rizika u zdravstvenom okruženju.[349]	http://www.mlsi.gov.cy/mlsi/dli/dliup.nsf/All/B76DABA1AAACE7705C2257E28001EB553?	Kipar
Proizvođači lekova na osnovu jasnih kriterijuma dostupnih od strane NIPN sprovode procenu rizika u slučaju nestašica.[350]	https://www.ogyei.gov.hu/temporary_discontinuation_of_sale_/https://www.ogyei.gov.hu/gyogyszerhiany_kezelese/ https://www.ogyei.gov.hu/elorelathato_gyogyszerhiany_bejelentese/	Mađarska
Bolnica u Hajdelbergu je razvila algoritam procene rizika za lekove, koji pomaže u upravljanju nestašicama.[351]	Green K, Hoppe-Tichy T. Umgang mit Arzneimittellieferengpässen. Krankenhauspharmazie 2013;34 (2):88.	Nemačka
Norveški direktorat za civilnu zaštitu planira da kroz izveštaj o slabostima lanca distribucije lekovima ukaže na potrebu proaktivne procene zdravstvenih rizika.	Nije dostupan	Norveška
Izvršni komitet Nacionalne agencije za menadžment kvalitetom u zdravstvu će razviti nove procedure za procenu rizika i revidirati postojeće, kao sastavni deo radnih procesa u bolničkom okruženju.[352]	https://anmcs.gov.ro/web/wp-content/uploads/2015/07/First-reference.pdf	Rumunija
Inicijative o primeni procene rizika u skladu sa preporukama i standardima Konvencije za farmaceutsku inspekciju i sheme za ko-operaciju u farmaceutskoj inspekciji (<i>Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme</i>) se publikuju u žurnalu "Swissmedic".[353]	https://www.picscheme.org/en/publications	Švajcarska
Standardi za upravljanje nestašicama lekova u bolnicama u okviru nacionalnog zdravstvenog sistema.[20]	https://www.sps.nhs.uk/wp-content/uploads/2018/11/Best-Practice-Standards-for-managing-Medicines-Shortages-in-Secondary-Care-in-England-final-.pdf	Velika Britanija

NIPN-Nacionalni institut za farmaciju i ishranu

Od dodatnih strategija za upravljanje nestašicama na nivou zdravstvenih ustanova ispitanici su se opredelili za one koje se odnose na bolje vidove informisanja kako o dostupnosti alternativa, tako i o sigurnosti terapijske supstitucije među zdravstvenim radnicima, u odnosu na način primene i potencijal za neželjene reakcije na alternativnu terapiju (Tabela 4.9). Posebna pažnja je posvećena redovnom procenivanju zaliha lekova u zdravstvenim centrima u skladu sa stanjem na tržištu lekova, prethodnom istorijom i učestalosti nestašica, kao i trenutnim nestašicama (Tabela 4.9).

Inicijative na međunarodnom nivou za ublažavanje posledica nestašica lekova baziraju se na strategijama koje ograničavaju izvoz lekova iz zemalja pogođenih nestašicom, redovne procene regionalnih nestašica, uvođenja obaveznih zaliha lekova koje na raspolaganju moraju da imaju kako proizvođači lekova, tako i veleprodaja i zdravstvene ustanove, te obezbeđivanja široke palete dostupnih generičkih lekova (Tabela 4.9). Poseban vid strategija se odnosi na kreiranje procesa javnih nabavki koji bi se bazirao na kriterijumima zasnovanim na kapacitetu proizvođača i ponuđača lekova, da prevaziđu nestašice lekova u procesu proizvodnje i distribucije lekova putem prospektivne procene zdravstvenih rizika (Tabela 4.9).

Tabela 4.9 Dodatne strategije za uravljanje nestašicama lekova

Nivo sprovođenja strategije	Dodatne strategije upravljanja nestašicama uključujući terapijsku supstituciju
Zdravstvena ustanova	<ul style="list-style-type: none"> • redovna procena zaliha lekova u skladu sa situacijom na tržištu lekova i postojećim nestašicama lekova • procena zdravstvenih i sigurnosnih rizika usled terapijske supstitucije i potencijalnih neželjenih reakcija • sveobuhvatno informisanje svih zdravstvenih radnika o aspektima terapijske supstitucije u cilju smanjenja mogućih neželjenih reakcija na alternative • procena dostupnosti odgovarajuće alternative i njihova primena u specifičnim indikacijama od najvećeg značaja i hitnosti za pacijente • sprovođenje terapijske supstitucije alternativama čiju primenu zdravstveni radnici dobro poznaju
Nacionalni/međunarodni nivo	<ul style="list-style-type: none"> • sprovođenje javnih nabavki koje uzimaju u obzir mogućnost nestašica i sposobnost ponuđača da prevaziđu nestašice pomoću ustanovljenih strategija u okviru proizvodnje/distribucije lekova • preusmeravanje lekova, povećanje rezervi lekova, ograničavanje distribucije određenih lekova u skladu sa prioritarnim nestašicama i dostupnim alternativama. • obezbeđivanje dostupnosti većeg broja generičkih lekova na tržištu • redovna procena nestašica u susednim zemljama • uvođenje obaveznih zaliha lekova od strane farmaceutske industrije, veleprodaja i zdravstvenih ustanova u skladu sa postojećom zakonskim okvirima

4.1.4 Struktura i proces procene zdravstvenih rizika putem trijaže rizicima

Trijaža zdravstvenih rizika se u svakodnevnoj praksi ne sprovodi univerzalno. Manje od trećine (29,4%) ispitanika procenu zdravstvenog rizika smatra sastavnim delom protokola upravljanja nestašicama lekova, dok samo njih 3 (8,8%) nakon sprovedene procene zdravstvenih rizika obaveštava nacionalna regulatorna tela nadležna za zdravstvo o ishodu procene (Tabela 4.10). Slično je i u pogledu komunikacije sa proizvođačima lekova i fondovima za zdravstveno osiguranje, gde je 6 ispitanika (17,6%) razmenjivalo informacije o ishodu procene zdravstvenih rizika (Tabela 4.10). Dok je 7 ispitanika (20,6%), sprovodilo procenu rizika zajedno sa drugim strategijama za upravljanje nestašicama lekova, 1 ispitanik (2,9%) vodio je evidenciju o brzini kojom sprovodi procenu rizika kada nestašica leka nastupi naglo (Tabela 4.10). Većina ispitanika 29 (85,3%) smatrala je procenu rizika korisnom kod upravljanja i ublažavanja posledica nestašica lekova (Tabela 4.10).

Tabela 4.10 Aspekti implementacije i komunikacije u proceni zdravstvenih rizika tokom nestašica lekova

Pitanje	Odgovor	Broj ispitanika	Procenat
Da li je procena rizika deo protokola za upravljanje nestašicama na Vašem radnom mestu?	da	10	29,4
Da li ste u obavezi da kada sprovedete procenu rizika, saopštite rezultate procene zvaničnim institucijama u Vašoj zemlji?	da	4	11,8
Da li je komunikacija koju imate sa zvaničnim institucijama dvosmerna?	da	3	8,8
Kada sprovedete procenu rizika, da li razmenjujete ishod procene za pojedinačni lek sa proizvođačima lekova, fondovima za zdravstveno osiguranje, zvaničnicima u ministarstvu zdravlja?	da	6	17,6
Da li primenjujete procenu rizika zajedno sa drugim strategijama za upravljanje nestašicama?	da	7	20,6
U skladu sa Vašim profesionalnim iskustvom, da li ste bili u prilici da uspešno upravljate nestašicama putem procene rizika?	da	15	44,1
Da li vodite evidenciju o tome koliko brzo možete da sprovedete procenu rizika kada nestašica leka nastupi naglo?	da	1	2,9
Da li smatrate procenu rizika korisnom strategijom kod upravljanja nestašicama lekova?	ra	29	85,3

Primena procene zdravstvenog rizika tokom nestašica iziskuje značajno ulaganje radnog vremena bolničkog farmaceuta, što prema ispitaniku iz Belgije iznosi do 10% punog radnog vremena- (*Full Time Equivalent, FTE*), dok je prema ispitaniku iz Finske 5%, Danske 25%, i Norveške 30%. Potrebno vreme da se sprovede procena zdravstvenih rizika za jednu nestašicu se kretala od 45 minuta u (Švajcarska) do nekoliko sati, posebno kada dođe do iznenadnih nestašica (Bosna i Hercegovina). U Norveškoj se u saradnji sa Nacionalnom agencijom za lekove, sprovodi brza procena zdravstvenih rizika u zdravstvenim ustanovama, u roku od 24 h od registrovanja nestašice, gde se donose (usvajaju) javno dostupne kliničke preporuke o antibiotskoj terapijskoj supstituciji (na primer slučaj primene alternativne terapije za učestale nestašice meropenema). Neki od ispitanika su sprovodili procenu zdravstvenih rizika na dnevnoj osnovi u trajanju do 2 h (Grčka i Rumunija), a neki na nedeljnom nivou od 1 h (Velika Britanija), 5 h (Bosna i Hercegovina), 10 h do 20 h (Irska i Mađarska). U Švajcarskoj su bolnički farmaceuti izdvajali do 4h na mesečnom nivou na procenu rizika i upravljanje nestašicama.

Ispitanici su sproveli procenu zdravstvenih rizika u godini koja je prethodila istraživanju nekoliko puta (Belgija, Bosna i Hercegovina, Crna Gora, Francuska, Rumunija, Španija, Švajcarska), više od 10 puta u Izraelu i Finskoj, te preko 100 puta u Norveškoj pri Norveškom centru za nestašice lekova. Bolnički farmaceuti iz Austrije, Crne Gore, Mađarske, Nemačke rutinski sprovode neformalnu procenu zdravstvenih rizika u svakodnevnoj praksi u zavisnosti od slučaja, najčešće baziranu na dnevnim potrebama za lekovima, radnom iskustvu i kriterijumima poput, nivoa zaliha lekova u bolničkoj apoteci, ceni leka, vremenu isporuke leka, kao i broju pacijenata kojima je potrebna specifična terapija i mogućnosti za terapijsku supstituciju.

Nakon sprovedene procene zdravstvenih rizika tokom nestašice lekova, prema 4 (11,8%) ispitanika postoji obaveza da se rezultati procene saopšte na nivou zdravstvene ustanove, kao i zvaničnim institucijama u zemlji, dok je 6 (17,6%) ispitanika razmenjivalo ishode procene sa ostalim učesnicima u organizovanju, finansiranju i sprovođenju zdravstvene zaštite (Tabela 4.10). U Bosni i Hercegovini i Rumuniji rezultati procene zdravstvenih rizika se saopštavaju upravi zdravstvene ustanove tokom redovnih sastanaka sa zaposlenima iz bolničke apoteke. Prema ispitaniku iz Finske, ishodi procene zdravstvenih rizika se prijavljuju Ministarstvu zdravlja i socijalnih pitanja, dok se u Crnoj Gori prijavljuju kako Nacionalnom fondu za zdravstveno osiguranje tako i veleprodajama koje sprovode distribuciju lekova na centralnom nivou. Razmena informacija vezanih za procenu zdravstvenih rizika se ne sprovodi uvek u duhu dvosmerne komunikacije, kao što pokazuje primer iz Crne Gore, gde ispitanici nisu bili zadovoljni interakcijom sa učesnicima u lancu snabdevanja lekovima, dok se u Finskoj komunikacija ne sprovodi redovno već po potrebi. Dok su nosioci dozvole za stavljanje leka u promet u EU po zakonu obavezni da prijave potencijalne nestašice lekova dva meseca unapred, kao i sledstvene zdravstvene rizike regulatornim telima (Direktiva 80/2001), zdravstveni radnici, prema *Bocheneku* i saradnicima [49], svoju perspektivu nestašica lekova i povezanih rizika razmenjuju na različite načine, najčešće dobrovoljno putem neformalnih mreža a ne na osnovu zakonskih prerogativa. Kvartalna revizija procedura za procenu zdravstvenog rizika se primenjuje u Francuskoj, Mađarskoj, Švajcarskoj i Velikoj Britaniji, dok se u Norveškoj revizija sprovodi jednom mesečno, u Bosni i Hercegovini jednom godišnje, a u Finskoj na svake dve do tri godine.

4.1.5 Zdravstveni rizici kod nestašica lekova

Za ispitanike iz Belgije, Bosne i Hercegovine, Francuske, Italije, Španije, Srbije, Nemačke, Norveške, Crne Gore i Rumunije zdravstveni rizici uzrokovani nestašicama su bili vezani za terapijsku supstituciju, uključujući pojavu medicinskih greški i neželjenih reakcija na alternativni lek.

Ispitanici su prepoznali značajne zdravstvene rizike u terapijskoj supstituciji, koji se javljaju tokom nestašica lekova (Tabela 4.11). Rizici poput nepostojanja dovoljnog broja pakovanja lekova za primenu sa pojedinačnim bar-kodom, dostupnost lekova u koncentracijama koje ne odgovaraju primeni za pojedine indikacije, problemi sa lekovima sličnih naziva i pakovanja (*look-a-like/sound-a-like*), nepoznat način primene i farmaceutsko-tehnološke forme lekova, duplikacija terapije, su samo neki od zdravstvenih rizika koje su ispitanici naveli u odgovorima.

Ispitanici su se među zdravstvenim rizicima uočenim u toku procene zdravstvenih rizika, opredelili dominatno za rizike vezane za dostupnost alternative kada nestašica nastupi (Tabela 4.11). Alternativa je nedostupna što zbog globalne nestašice na tržištu lekova, što zbog neodgovarajućeg i nepravremenog transfera podataka o dostupnosti pojedinih lekova od strane učesnika u ukupnom lancu snabdevanja lekovima (Tabela 4.11). Druga grupa zdravstvenih rizika se odnosi na sam proces terapijske supstitucije i primene alternative. U zemljama poput Belgije, gde se u pojedinim bolnicama, svi lekovi skeniraju putem bar kodova na pojedinačnom pakovanju na samom mestu primene (*bedside scanning*), postoji rizik da su nedostupni lekovi u odgovarajućem pakovanju podložnom skeniranju što doprinosi rizicima koji proizilaze iz nemogućnosti da se radni procesi, poput sigurne primene lekova, u potpunosti sprovedu. Pogrešni podaci o alternativama dovode i do zdravstvenog rizika u vidu propisivanja nedostupnih alternativnih vidova terapije. S druge strane, zdravstveni rizik od neodgovarajuće prioritizacije pacijenata u pogledu alternativne terapije baziran je na neodgovarajućoj proceni potreba i kliničkog statusa pacijenta (Tabela 4.11). Među najznačajnijim rizicima kao posledica nestašica lekova su zdravstveni rizici prouzrokovani terapijskom supstitucijom, gde dolazi do neadekvatne primene alternative u pogledu doze, režima doziranja, načina primene, mogućnosti za novonastale interakcije sa postojećom terapijom ili potencijalne alergije kod pacijenta na alternativnu terapiju (Tabela 4.11).

Tabela 4.11 Pregled zdravstvenih rizika identifikovanih tokom procene rizika kod nestašice lekova

Oblast upravljanja nestašicom	Rizik
Dostupnost alternative	<ul style="list-style-type: none"> neadekvatan transfer podataka o alternativama u komunikaciji sa veleprodajom, zdravstvenim regulatornim telima i farmaceutskom industrijom
	<ul style="list-style-type: none"> stvaranje neadekvatnih (prevelikih ili nedovoljnih) zaliha lekova u bolnicama
	<ul style="list-style-type: none"> neodgovarajuća politika kreiranja sigurnosnih zaliha lekova u veleprodajama, farmaceutskoj industriji
	<ul style="list-style-type: none"> finansijski pritisak u celokupnom lancu nabavke i primene lekova (skuplja alternativna terapija)
	<ul style="list-style-type: none"> posledice uzrokovane globalnim tenderima na dostupnost alternativa
	<ul style="list-style-type: none"> uticaj komplikovanih procedura za uvoz leka koji utiču na dostupnost alternativa
	<ul style="list-style-type: none"> nestašica <i>API</i> na globalnom nivou
	<ul style="list-style-type: none"> preterana zavisnost dobavljača <i>API</i> od azijskih proizvođača
Priprema terapijske supstitucije	<ul style="list-style-type: none"> pružanje neadekvatnih preporuka vezanih za primenu alternative zdravstvenim radnicima
	<ul style="list-style-type: none"> neodgovarajuća prioritizacija pacijenata u pogledu odlučivanja kod kojih pacijenata će biti primenjena terapija
	<ul style="list-style-type: none"> nedostatak pakovanja lekova sa pojedinačnim bar kodom za skeniranje prilikom izdavanja i primene leka
	<ul style="list-style-type: none"> uvođenje alternativa nedostupnih na tržištu i u bolnici
Terapijska supstitucija	<ul style="list-style-type: none"> neadekvatna/neodgovarajuća terapijska supstitucija koja nije u skladu sa potrebama pacijenta
	<ul style="list-style-type: none"> medicinske greške uzrokovane supstitucijom
	<ul style="list-style-type: none"> neželjeni događaji vezani za primenu alternativne terapije
	<ul style="list-style-type: none"> primena alternative u neodgovarajućoj dozi/koncentraciji, režimu doziranja
	<ul style="list-style-type: none"> primena pogrešne alternative zbog sličnosti između pakovanja lekova (<i>“look-a-like/sound-a-like”</i>) tipa greške, lekovi samo deluju slično, u smislu primene i spektra dejstva, što nije slučaj, te je potrebno dostaviti dodatne informacije o alternativnoj terapiji zdravstvenim radnicima koji rade na odeljenju
	<ul style="list-style-type: none"> nepoznavanje adekvatnog načina pripreme i primene alternativne terapije
	<ul style="list-style-type: none"> dupliranje terapije (posebno u slučajevima kada je inicijalna terapija ponovo dostupna i daje se zajedno sa alternativnom po automatizmu)

API – Active Pharmaceutical Ingredient

4.1.6 Karakterizacija rezultata upravljanja nestašica kroz primenu procene zdravstvenih rizika

Ispitanici su okarakterisali uspeh u upravljanju nestašicama prospektivnom procenom zdravstvenih rizika pre svega kroz efikasniju razmenu informacija o karakteristikama nestašice u pogledu uzroka, trajanja nestašica i načina za njihovo prevazilaženje (Tabela 4.12). Posebno je istaknut značaj kreiranja ažuriranog kataloga nestašica na nacionalnom nivou, koji bi se reflektovao i na redovno ažuriranje lekova dostupnih u zdravstvenim ustanovama putem revidiranja internih bolničkih lista lekova. Zdravstveni radnici, koji učestvuju u propisivanju i primeni terapije treba da budu pravovremeno upoznati sa svim ograničenjima koje nestašica leka nosi sa sobom u pogledu terapijske primene leka, kao i sa zdravstvenim rizicima i izazovima povezanim sa terapijskom supstitucijom, kao neminovnom opcijom za prevazilaženje nestašice (Tabela 4.12). Uspešno upravljanje nestašicama ogleda se prema ispitanicima i u pogledu efikasnije nabavke lekova, uvođenja procene zdravstvenog rizika u razmatranje kapaciteta proizvođača i distributera lekova da proizvode, odnosno distribuiraju lek, zavisno od toga od koliko proizvođača *API* zavise, te da li je moguće brzo uvesti lek, promeniti distributera, ili pripremiti magistralni/galenski lek (Tabela 4.12).

Uspeh u upravljanju nestašicama se ogleda i u prevazilaženju nestašice koje za prioritet ima kliničke potrebe pacijenta, hitnost u primeni alternative, i pravovremeno sagledavanje profila neželjenih reakcija na lek (Tabela 4.12). Od posebnog značaja je uvažavanje potreba vulnerabilnih grupa pacijenata, kod kojih bi nestašica izazvala ozbiljno pogoršanje zdravlja usled potpunog prekida ili znatnog odlaganja početka terapije (Tabela 4.12).

Tabela 4.12 Karakterizacija rezultata upravljanja nestašicama lekova kroz prospektivnu procenu zdravstvenih rizika

Oblast upravljanja nestašicama	Karakteristike uspešnog upravljanja nestašicama lekova:
Efikasnija razmena informacija o nestašici i terapijskoj supstituciji	<ul style="list-style-type: none"> • Uspostavljanje adekvatne, efikasne i brze komunikacije o leku koji je deficitaran sa propisivačem i medicinskom sestrom/tehničarem • Formiranje kataloga nestašica lekova i sistema prijavljivanja nestašice kako na nivou bolnice, tako i na nacionalnom nivou • Sprovođenje promena u okviru bolničke liste (<i>hospital formulary</i>) lekova u skladu sa dostupnim alternativama • Sprovođenje pojedinačnih analiza propisanih lekova i intenzivna komunikacija sa propisivačima
Efikasnija nabavka i distribucija lekova	<ul style="list-style-type: none"> • Obezbeđivanje efikasnog načina za sprovođenje terapijske supstitucije, uključujući uvoz leka • Sprovođenje procene dobavljača lekova na način koji favorizuje dobavljače koji ne baziraju svoju ponudu lekova samo na proizvođačima koji isključivo zavise od nabavke <i>API</i> iz inostranstva • Postojanje mogućnosti da se izabere drugi distributer lekova i obezbedi lek istog efekta • Obezbeđivanje efikasne redistribucije lekova/zaliha između bolnica shodno realnim potrebama bolnica • Omogućavanje magistralne/galenske pripreme leka ukoliko je <i>API</i> dostupan
Pacijent u fokusu terapijske supstitucije	<ul style="list-style-type: none"> • Sprovođenje zabrane izvoza leka, koji se čuva za vulnerabilne grupe pacijenata ili one za koje ne postoji mogućnost lečenjem u vidu terapijske supstitucije • Izbegavanje štetnih efekata po zdravlje pacijenta • Sprovođenje prioritizacije izdavanja lekova na osnovu kliničkih potreba pacijenta u toku trajanja nestašice lekova • Sprovođenje racionalizacije izdavanja lekova čija je dostupnost ozbiljno narušena dugotrajnim nestašicama zajedno sa terapijskom supstitucijom • Izbegavanje (<i>out-of-stock</i>) situacija gde nestašica utiče na terapijski ishod kod pacijenta • Izbegavanje nestašica bilo kog leka • Omogućavanje upravljanje nestašicama bez posledica po zdravlje pacijenta • Obezbeđivanje odgovarajućih alternativa • Izbegavanje mogućnosti da pacijent uopšte ne primi terapiju • Postizanje da se uprkos radikalnom porastu broja nestašica u bolnicama ne povećava vreme potrebno za rešavanje nestašica, kao i da se izbegne uvećanje troškova lečenja kroz terapijske supstitucije

API – Active Pharmaceutical Ingredient

4.1.7 Implikacije primene procene zdravstvenog rizika kao način upravljanja nestašicama lekova

Broj sprovedenih procena zdravstvenog rizika je veći kod onih ispitanika kojima je obezbeđeno upravljanje nestašicama u okviru multidisciplinarnih timova sa većim brojem članova; koji primenjuju procenu zdravstvenih rizika u svakodnevnoj praksi; čije procedure za upravljanje nestašicama sadrže kao sastavni/integrirani deo i procenu zdravstvenih rizika i koji procenu rizika sprovode paralelno sa drugim strategijama za upravljanje ($p < 0,005$) (Tabela 4.13). Ispitanici upoznati sa konceptom procene zdravstvenog rizika u upravljanju nestašicama, kao i oni koji procedure primenjuju u svom redovnom radu su sprovedli veći broj procedura koje uključuju i procenu rizika tokom upravljanja nestašicama u godini koja je prethodila istraživanju ($p < 0,005$) (Tabela 4.13). Nije uočena statistički značajna razlika u pogledu geografskih razlika između ispitanika u primeni procene zdravstvenog rizika, uključujući ukupan i broj bolničkih farmaceuta izražen na bolnicu i populaciju od 100.000 u zemljama iz kojih dolaze ispitanici ($p > 0,005$) (Tabela 4.13).

Table 4.13 Procene zdravstvenih rizika u odnosu na karakteristike ispitanika

	Koliko puta ste sprovedli procenu rizika u nestašicama lekova u toku prošle godine na Vašem radnom mestu?			Broj primenjenih procedura procene rizika		
	Srednji rang	Medijana [IQR]	p-vrednost*	Srednji rang	Medijana [IQR]	p-vrednost*
Region Evrope						
Severni	16,67	50 [25-75]	0,374	14,25	1 [0,5-1,5]	0,634
Centralni	8,38	0 [0-2]		15,25	0,5 [0-1]	
Zapadni	13,67	5 [2,5-5,5]		18,88	1 [0,5-1]	
Jugoistočni	11,65	1 [0-4]		19,03	1 [0-2]	
Broj bolničkih farmaceuta izražen na populaciju od 100.000						
<5	10,60	0 [0-4]	0,478	19,43	1 [0-2]	0,356
5-9	10,71	1 [0-2,5]		15,48	1 [0-1]	
>10	14,40	5 [0-50]		14,71	1 [0-1]	
Broj bolničkih farmaceuta izražen na apoteku						
<5	10,10	1 [0-13,5]	0,281	16,02	1 [0-1,5]	0,661
5-9	14,88	4,5 [2-27,5]		19,50	1 [0,5-1]	
>10	14	3 [1,5-51,5]		17,60	1 [1-1,5]	
Broj zdravstvenih radnika u timu						
0	8,36	0 [0-1]	0,012	16,26	0 [0,5-1]	0,340
1	15,33	6 [3-33]		17,38	1 [0,5-1,5]	
3	21	55 [10-100]		22,50	1 [1-1]	
4	16,67	5 [0,5-8,5]		24,63	1 [1-1,5]	

*p-vrednost procenjena primenom *Mann-Whitney* ili *Kruskal-Wallis* testa; IQR – interkvartilni opseg (*interquartile range*)

Table 4.13 Procene zdravstvenih rizika u odnosu na karakteristike ispitanika (nastavak)

	Koliko puta ste sproveli procenu rizika u nestašicama u toku prošle godine na Vašem radnom mestu?			Broj primenjenih procedura procene rizika		
	Srednji rang	Medijana [IQR]	p-vrednost*	Srednji rang	Medijana [IQR]	p-vrednost*
1.1 Da li ste svesni nekih od procedura procene rizika koje mogu da se primene u upravljanju nestašicama?						
ne	9,64	0 [0-2]	0,278	8	0 [0-0]	<0,001
da	13,03	2,5 [0-8]		23,38	1 [1-2]	
1.4 Da li primenjujete procenu rizika u Vašem svakodnevnom radu?						
ne	7,96	0 [0-0,5]	0,002	14,95	0 [0-1,5]	0,048
da	16,41	6 [3-31]		20,73	1 [1-1]	
2.4 Da li je procena rizika deo procedura za upravljanje nestašicama na Vašem radnom mestu?						
ne	8,63	0 [0-0,5]	<0,001	15,28	0 [0-1,5]	0,123
da	18,31	8 [4,5-31]		20,95	1 [1-1]	
3.2 Da li primenjujete procenu rizika zajedno sa drugim strategijama za upravljanje nestašicama?						
ne	10,17	0 [0-4]	0,012	16,54	1 [0-1]	0,620
da	18,60	12 [5-50]		18,71	1 [1-1]	

*p-vrednost procenjena primenom *Mann-Whitney* ili *Kruskal-Wallis* testa; IQR – interkvartilni opseg (*interquartile range*)

4.2 Upravljanje nestašicama lekova kroz terapijsku supstituciju i procenu zdravstvenog rizika u bolničkoj apoteci

Nakon prve faze istraživanja i prikaza ekosistema primene procene zdravstvenih rizika u upravljanju nestašicama lekova tokom terapijske supstitucije širom Evrope, u drugoj fazi je sproveden detaljan intervju o specifičnostima supstitucije u bolničkoj apoteci. Razmotreni su finansijski, kadrovski i metodološki resursi potrebni za sprovođenje bezbedne terapijske supstitucije, kao i pregled svih trenutnih ograničenja u sprovođenju iste. Bolnički farmaceuti su takođe pružili uvid u mere koje je neophodno sprovesti kako bi se omogućila šira primena terapijske supstitucije u prevazilaženju nestašica. Rezultati istraživanja su deo odgovarajuće publikacije (Miljković i sar., 2020.) [354]

4.2.1 Karakteristike ispitanika intervjuisanih u detaljnom intervjuu

Detaljni intervjui su sprovedeni sa 17 farmaceuta i 1 farmakologom (Tabela 4.14), koji predstavljaju 18 evropskih zemalja (Austrija, Belgija, Bosna i Hercegovina, Hrvatska, Kipar, Estonija, Finska, Nemačka, Grčka, Mađarska, Irska, Italija, Letonija, Malta, Rumunija, Srbija, Švajcarska i Velika Britanija). Više od trećine intervjuisanih farmaceuta radi u bolnici, troje u nacionalnim regulatornim telima i jedan farmakolog u agenciji za sertifikaciju zdravstvenih ustanova i na univerzitetu. Većina intervjuisanih se u nedelji pre nego je sproveden detaljni intervju, suočila sa najmanje jednom nestašicom lekova, dok je 35,7% i 50% ispitanika bilo primorano da koristi skuplje lekove van indikacionog područja (*off-label*) (Tabela 4.14). Polovina od ukupnog broja bolničkih farmaceuta radi u bolnicima sa manje od 500 kreveta (Tabela 4.14). Skoro tri petine (58,1%) ispitanika smatra da je uzrok nestašica u zdravstvenoj ustanovi u kojoj rade povezan sa problemima u nabavci lekova (Tabela 4.14).

Tabela 4.14 Karakteristike bolnica i aktuelnih nestašica

Karakteristike bolnice		n (%) (N=14)*
Broj bolesničkih kreveta-medijana [IQR];* 700 [300-1700]	<500	7 (50%)
	500-1000	0
	1000-1500	3 (21,4%)
	1500-2000	3 (21,4%)
	>2000	1 (7,1%)
Učestalost nestašica u nedelji koja je prethodila intervjuu-medijana [IQR]; 2,50 [1-5]	1	4 (28,6%)
	2	3 (21,4%)
	3	3 (21,4%)
	5	2 (14,3%)
	≥10	2 (14,3%)
Tip nestašice (uzrok: potražnja leka ili nabavka leka)	Potražnja leka	4 (28,6%)
	Nabavka leka	8 (58,1%)
	Potražnja i nabavka leka	2 (14,3%)
Korišćenje skupljih alternativa	Nikad	0
	Retko	2 (14,3%)
	Ponekad	5 (35,7%)
	Često	3 (21,4%)
	Veoma često	4 (28,6%)
Korišćenje <i>off-label</i> alternativa	Nikad	1 (7,1%)
	Retko	3 (21,4%)
	Ponekad	7 (50%)
	Često	1 (7,1%)
	Veoma često	2 (14,3%)

*Tri bolnička farmaceuta rade za nacionalna regulatorna tela za oblast zdravstva. Jedan farmakolog radi u akademskoj instituciji i sertifikacionoj agenciji za potrebe zdravstva; IQR – interkvartilni opseg (*interquartile range*)

Nakon sprovedenog kodiranja svih transkripata intervjuisanih bolničkih farmaceuta, ustanovljeno je drvo kodova (*coding tree*) sa ukupno 6 kodova i 12 pod-kodova (Tabela 4.15). Kodovi su grupisani u oblasti za koje su se ispitanici u intervjuima izjasnili kao najznačajnijim u sprovođenju procene zdravstvenih rizika. To su prevashodno izvori informacija o metodologiji sprovođenja procene zdravstvenog rizika, kao i neophodni podaci potrebni, kako bi se procena sprovela. Iskustvo i razlozi za primenu procene zdravstvenih rizika u terapijskoj supstituciji bazirani su delom na percepciji koncepta procene rizika, kao i procesa primene, na čijem putu su se ispitanici susreli sa mnogobrojnim izazovima, što predstavlja zaseban pod-kod. Ispitanici pod finalnom fazom procene zdravstvenih rizika smatraju komunikaciju ishoda procene, koja se sprovodi interno u samoj zdravstvenoj ustanovi, kao i eksterno sa svim učesnicima u finansiranju, organizovanju i pružanju zdravstvene zaštite (Tabela 4.15).

Tabela 4.15 Kodovi i pod-kodovi bazirani na transkriptu intervjuja bolničkih farmaceuta

1. Informacije o proceni zdravstvenog rizika
1.1 Izvori informacija
1.2 Nedostaci informacija
1.3 Informacije za pacijente
2. Iskustvo u primeni procene zdravstvenog rizika
3. Razlozi za primenu procene zdravstvenog rizika
3.1 Percepcija procene rizika
3.2 Uticaj primenjene procene rizika na terapijske ishode
4. Primena procene zdravstvenog rizika
4.1 Proces primene procene rizika
4.2 Izazovi u primeni procene rizika
5. Ishod procene zdravstvenog rizika
5.1 Identifikovani rizici kao rezultat procene
5.2 Rangiranje rizika
5.3 Prioritizacija pacijenata/potreba pacijenata
6. Komunikacija ishoda procene zdravstvenog rizika
6.1 Interna komunikacija
6.1 Eksterna komunikacija

4.2.2 Nedostatak podataka, vremena, veština i finansiranja u sprovođenju procene zdravstvenog rizika u bolničkoj apoteci

Većina intervjuisanih ispitanika se izjasnila da u cilju razvoja i primene strategija za procenu rizika koristi različite izvore informacija poput vodiča za rangiranje zdravstvenih rizika i terapijskih protokola dostupnih preko interneta. Podaci potrebni za sprovođenje procene zdravstvenih rizika se obezbeđuju i putem zvaničnih veb-sajtova regulatornih tela za lekove u Evropi i SAD, kao i međunarodnih udruženja zdravstvenih radnika, kao i odeljenja za praćenje bezbednosti i kvaliteta u radu u zdravstvenim ustanovama. Ispitanici naglašavaju neophodnost da svi dostupni vodiči/referentna dokumenta za procenu zdravstvenih rizika treba da budu objektivni, tačni i jasni, što uvek nije slučaj: “Da biste sproveli procenu rizika, morate da imate pouzdane informacije, inače je ceo proces samo nagađanje. U mnogim oblastima, mi nagađamo, iz razloga što ili nema jasnih informacija koje bismo koristili, ili nadležni organi nisu voljni da pruže odgovarajuće informacije. Ili ipak oni imaju drugi cilj.” (bolnički farmaceut iz Austrije).

Ispitanici smatraju procedure procene rizika vremenski zahtevnim i neprikladnim za sprovođenje u okviru svih nestašica. U slučaju kada postoje generičke alternative, ispitanici smatraju da nije neophodno sprovoditi procenu zdravstvenih rizika. Procenu treba sprovoditi u situacijama kada su posledice nestašice od kliničkog značaja za pacijenta, kao na primer kod nestašica antimikrobnih ili onkoloških lekova, kada je odlučivanje o odgovarajućoj terapijskoj supstituciji daleko složenije od zamene jednog generičkog leka drugim.

Vremenska ograničenja i potreba za multidisciplinarnim timom u procesu sprovođenja procene zdravstvenih rizika ograničavajući su faktori za njeno sprovođenje. Nedostatak vremena onemogućava zdravstvene radnike da posvete dovoljno pažnje alertima vezanim za nestašice. S

druge strane preterano alarmiranje zdravstvenih radnika informacijama o nestašicama dovodi do specifične vrste zamora “*alert fatigue*”, poput onog koji se javlja kod učestalog alarmiranja zdravstvenih radnika a povodom potencijalnih interakcija lekova putem bolničkog IT sistema. Neophodno je sprovesti selektivnu procenu zdravstvenih rizika kako bi se izbegao zamor i očuvao fokus zdravstvenih radnika tokom procene zdravstvenih rizika u terapijskoj supstituciji.

Pored vremenskih, ispitanici naglašavaju i finansijska ograničenja u češćoj primeni procene zdravstvenih rizika: “Prijavljivanje incidenata privlači sve veću pažnju u poceni rizika. Ipak je i dalje u nedovoljnoj meri finansirano, pri čemu i zapošljavanje fizičkih radnika ima veću finansijsku podršku u bolnici. Procena zdravstvenih rizika se smatra delom sveukupne promene sistema menadžmenta u zdravstvu, u smislu ko treba da zna šta i koga za šta treba pitati.”(bolnički farmaceut iz Irske).

Usavršavanje neophodno za adekvatan pristup bazama podataka, njihovu analizu i primenu predstavlja izazov za zdravstvene radnike. Ispitanici iz Bosne i Hercegovine, Hrvatske i Mađarske naglašavaju nedostatak odgovarajućeg znanja i veština potrebnih za pravilnu procenu zdravstvenih rizika. Pored kompetencija iz oblasti upravljanja zdravstvenim rizicima, neophodno je i da informacija koja se koristi u svrhe procene zdravstvenih rizika bude pravovremena. Informacije potrebne za procenu rizika su često dostupne suviše kasno, prema ispitaniku iz Švajcarske. Tako na primer, tek kada se prosledi trebovanje za lek od strane bolnice nekoj od veledrogerija ili proizvođača lekova, zdravstveni radnici postaju svesni nestašice određenog leka na tržištu. Da bi se procena zdravstvenih rizika sprovedla adekvatno, prema ispitaniku iz Srbije, neophodno je imati sve podatke o nestašici, uključujući trajanje nestašice, putem ažuriranih podataka dobijenih od strane proizvođača i veledrogerija, što se najčešće ne dešava.

Značaj koji procena zdravstvenih rizika ima, kao i njen benefit za pacijenta, u okviru postizanja bolje pripremljenosti na eventualne nestašice treba da bude jasnije prikazan i pojašnjen zdravstvenim radnicima. Prema ispitanicima iz Estonije i Belgije, od posebnog značaja je povećanje svesti o značaju procene rizika među zdravstvenim radnicima. “Onog trenutka kada zdravstveni radnici budu svesni prednosti koju procena zdravstvenih rizika ima po pacijenta, biće u mogućnosti da racionalnije, na najbolji način upravljaju ograničenim resursima koji su na raspolaganju i okupe zdravstvene radnike zajedno u istoj misiji”. (bolnički farmaceut iz Belgije). S druge strane ispitanici naglašavaju da povećanje svesti o potrebi procene zdravstvenih rizika ne treba da bude ograničeno samo na farmaceute, već i na predstavnike regulatornih tela koja mogu da utiču na način sprovođenja zdravstvene delatnosti. “Ukoliko samo mi, bolnički farmaceuti mislimo da je procena zdravstvenih rizika značajna, to nas neće odvesti nigde. Mi na taj način samo diskutujemo aspekte procene zdravstvenih rizika među nama samima, i ništa više.” (bolnički farmaceut iz Austrije).

“Tako postoji opšte prihvaćeno mišljenje o potrebi za procenom zdravstvenih rizika u upravljanju nestašicama, dokazi o njenoj delotvornosti i stvarnom uticaj u pogledu smanjenja efekata nestašica nedostaju.” (bolnički farmaceut iz Mađarske). Podaci o efikasnosti sprovedenih procedura za procenu rizika nedostaju i na taj način onemogućavaju evaluaciju stvarnog efekta koji procena zdravstvenih rizika ima kao sredstvo za upravljanje nestašicama i umanjivanje njihovog štetnog uticaja na zdravlje ljudi. Čak i razmena podataka o ishodu procene zdravstvenih rizika predstavlja izazov. “Neophodno je procenu rizika sprovesti i dokumentovati na način koji omogućava da se stvarni uticaj koji procena ima na umanjivanje negativnog uticaja nestašica na terapijske ishode jasno uoči i na vreme prevenira.” (bolnički farmaceut iz Hrvatske).

4.2.3 Nedovoljno struktuiran pristup i varijabilnost u sprovođenju procene rizika

Ispitanici su većinom izrazili nedoumice povodom odgovornosti koju zdravstveni radnici preuzimaju po pitanju zdravstvenih rizika do kojih dolazi tokom nestašica lekova. "...kada sprovesti procenu zdravstvenih rizika i kako sprovesti u delo ishode procene..." (bolnički farmaceut iz Velike Britanije). Intervjuisani bolnički farmaceuti smatraju da svi zdravstveni radnici treba da prođu usavršavanje kako bi mogli da obrađuju podatke i sprovedu procenu zdravstvenih rizika. U Belgiji, Bosni i Hercegovini, Kipru i Rumuniji, podaci o metodologiji procene zdravstvenih rizika i iskustvima zdravstvenih radnika u njihovoj primeni su prema ispitanicima nedostupni. Iz tog razloga, ne postoje ni podaci o pripremljenim planovima za upravljanje nestašicama, kao i merama koje treba preduzeti kada nestašica nastupi od strane svih učesnika u sprovođenju zdravstvene zaštite.

Ispitanici posebno naglašavaju nedostatak sistematičnog pristupa i dostupnih opcija za korišćenje elektronskih baza podataka u sprovođenju procene zdravstvenih rizika kao zabrinjavajuću činjenicu. "Procena zdravstvenih rizika se sprovodi na individualnoj osnovi, na osnovu ličnog iskustva, SmPC (na primer dostupnih indikacija za primenu leka), dostupnosti lekova, cena i očekivanih terapijskih ishoda (neželjene reakcije na lek). Procena se ne dokumentuje, i ne sprovodi se praćenje ishoda procene nakon određenog vremenskog perioda." (bolnički farmaceut iz Mađarske). Potreba za IT podrškom, je od esencijalnog značaja za procenu rizika i diseminaciju ishoda procene prema bolničkom farmaceutu iz Austrije. "Kada je u vašoj bolnici implementirano elektronsko propisivanje lekova, imate daleko više mogućnosti da kontrolišete proces propisivanja lekova. Kada elektronsko propisivanje ne postoji, mnogo je teže kontrolisati zdravstvene rizike. Morate sa svakim zdravstvenim radnikom da razgovarate zasebno, da održavate sastanke, da govorite svakome posebno šta treba da radi, i da se nadate da će oni to stvarno i uraditi, ali nikada niste sigurni u to šta je sprovedeno, nemate tehnička sredstva da Vam pomognu u proceni zdravstvenih rizika i sprovođenju mera kontrole rizika." (bolnički farmaceut iz Austrije).

Prema bolničkom farmaceutu iz Italije, retrospektivni vid procene zdravstvenih rizika, poput *RCA*, po metodološkoj prirodi ne obezbeđuje uvid u potencijalne zdravstvene rizike do kojih može doći u poređenju sa *HFMEA*, kao prospektivne forme procene zdravstvenih rizika. Kada je procena prospektivna, moguće je bolje razumevanje i prioritizacija rizika, kako bi se moglo brzo i pravovremeno reagovati na izazove u pružanju zdravstvene zaštite pacijentu. Prospektivna procena rizika prema bolničkim farmaceutima, olakšava bržu terapijsku supstituciju unapred pripremljenu i pre nego što dođe do nestašice leka, i na taj način omogućuje veću kliničku sigurnost pacijenta u vreme učestalih nestašica lekova. "Procenu zdravstvenih rizika treba sprovesti pre nego alternativna terapija bude dostupna na bolničkim odeljenjima za primenu." (bolnički farmaceut iz Velike Britanije). Iako naglašavaju potrebu da se procena zdravstvenih rizika sprovede unapred, kako bi se omogućila proaktivna/prospektivna reakcija zdravstvenih radnika na potencijalne zdravstvene rizike do kojih dolazi tokom nestašica, ispitanici smatraju da se procena često sprovodi tek nakon što je došlo do nestašice, kad se i počinje sa razmatranjem terapijske supstitucije.

Ispitanici zastupaju mišljenje da procena zdravstvenih rizika treba da bude sprovedena na nezavisan način na opšte dobro pacijenata. "Svako sprovodi procenu rizika za potrebe samog sebe, a trebalo bi da bude obrnuto." (bolnički farmaceut iz Nemačke). Isti ispitanik smatra da je prioritet u sprovođenju procene rizika sistematičan i standardizovan način primene, ne samo iz razloga rešavanja trenutnih terapijskih problema vezanih za nestašice, već i preveniranju/umanjenju

budućih problema, kao i omogućavanje sticanja znanja i veština potrebnih zdravstvenim radnicima da bi mogli efikasnije da reaguju na naredne nestašice lekova.

Procena zdravstvenih rizika ne sledi uvek principe naučno zasnovane metodologije. “Moje iskustvo je da mnogi primenjuju procenu zdravstvenih rizika na način na koji oni žele da je koriste. U mnogim slučajevima, procena zdravstvenih rizika je više stvar politike, nego naučno zasnovane metodologije. “(bolnički farmaceut iz Nemačke). Bolnički farmaceut iz Finske dodaje da ne samo da zdravstvene rizike treba jasno odrediti i definisati unutar multidisciplinarnе procene rizika, već i inkorporirati perspektivu pacijenta o nestašicama u analizu.

U zavisnosti od složenosti terapijske supstitucije, bolnički farmaceuti iz Belgije i Nemačke, prijavljuju da se supstitucija sprovodi kroz strukturani proces zasnovan na sistemu donošenja odluka unutar Komisije za lekove. Dok se u Italiji, procena zdravstvenih rizika više odnosi na pripremu leka, automatizovane procese rastvaranja i izdavanja leka, u odnosu na nestašice lekova i na terapijsku supstituciju. Kada se sprovodi generička terapijska supstitucija, farmaceuti su u mogućnosti da brzo pruže podatke o alternativama putem sistema elektronskog propisivanja terapije. Ukoliko je potrebno sprovesti terapijsku supstituciju, u skladu sa ispitanikom iz Estonije, zdravstveni radnici se unutar Komisija za lekove i kroz usku saradnju sa medicinskim sestrama/tehničarima, informišu o terapijskim opcijama i načinom primene alternative.

U Estoniji, Hrvatskoj, Kipru, Srbiji i Švajcarskoj, procena zdravstvenih rizika se sprovodi na bazi pojedinačnog slučaja. U Belgiji, Mađarskoj i Srbiji, procena zdravstvenih rizika ima različitu formu u zavisnosti od ozbiljnosti nestašice. U Srbiji na primer, na nivou same zdravstvene ustanove sprovodi se brza procena zdravstvenih rizika, uzimajući u obzir postojanje odgovarajuće alternativne terapije. U slučaju da terapijske opcije nisu dostupne, uključuje se Ministarstvo zdravlja i Republički fond za zdravstveno osiguranje (RFZO) koji predlažu rešenja na osnovu sopstvene procene zdravstvenog rizika. U zavisnosti od veličine populacije pacijenata koja je pogođena nestašicom, kao i dužine trajanja nestašice, Komisije za lekove sprovode brzu analizu zdravstvenih rizika, kojom je moguće utvrditi da li je generička supstitucija moguća ili ne. U slučaju da ta mogućnost ne postoji, Komisija za lekove i Nacionalna radna grupa za nestašice zajedno sprovode kompleksniju analizu i predlažu terapijske alternative za određenu nestašicu leka. U Bosni i Hercegovini, procena zdravstvenih rizika je inkorporirana u procedure upravljanja sigurnosti i bezbednosti u sprovođenju zdravstvene delatnosti, a na Kipru, osobe odgovorne za kvalitet i sigurnost sprovode usavršavanje u oblasti primene procene zdravstvenih rizika u bolnicama.

Ispitanik iz Austrije, koji pored uloge bolničkog farmaceuta obavlja i ulogu menadžera za upravljanje kliničkim rizicima u bolnici, primenjuje i sistem *CIRS* baziran na proceni zdravstvenih rizika poput *FMEA* u okviru celokupnog sistema upravljanja kvalitetom zdravstvene zaštite kroz elektronske bolničke IT sisteme, u svim oblastima, izuzev nestašica lekova. Ispitanik iz Velike Britanije je izrazio uverenje da se procena zdravstvenih rizika trenutno vezuje više za proces nabavke lekova, iz razloga posebnog opreza kod onih lekova čija nestašica može da izazove nesagledive zdravstvene posledice. Takođe, procena se sprovodi i u cilju povećanja sigurnosnih zaliha lekova iz pojedinih farmakoloških grupa, baziranih i na analizi pojedinačnih slučajeva nestašica. “Mislim da je bolnička apoteka u veoma dobroj poziciji da donosi odluke vezane za upravljanje nestašicama, ali one treba da budu donesene zajedno sa upravom bolnice.” (bolnički farmaceut iz Velike Britanije).

4.2.4 Razmena ishoda procene zdravstvenih rizika između ključnih učesnika u finansiranju, organizovanju i pružanju zdravstvene zaštite

Ispitanici su izrazili posebnu zabrinutost zbog neodgovarajuće razmene ishoda procene zdravstvenih rizika između ključnih učesnika u finansiranju, organizovanju i sprovođenju zdravstvene zaštite pacijenata, što predstavlja još jedan od izazova u uspostavljanju kulture procene zdravstvenih rizika.

Ispitanici iz Nemačke i Malte su naglasili da se ishodi procene zdravstvenih rizika gotovo uopšte ne razmenjuju, dok bolnički farmaceut iz Italije smatra da sistem prijave incidenata u pružanju zdravstvene zaštite, uključujući i one izazvane nestašicama, može da doprinese da svi zdravstveni radnici brzo razmene podatke i iskustva o nestašicama, kako bi sproveli odgovarajuću procenu zdravstvenih rizika. “U cilju veće transparentnosti u sprovođenju procene i smanjenja zdravstvenih rizika, kada sprovedete procenu, morate da objavite rezultate procene svim učesnicima koji finansiraju, organizuju i sprovode zdravstvenu zaštitu, koji shodno proceni treba da preuzmu inicijativu u upravljanju identifikovanim zdravstvenim rizicima.” (bolnički farmaceut iz Švajcarske).

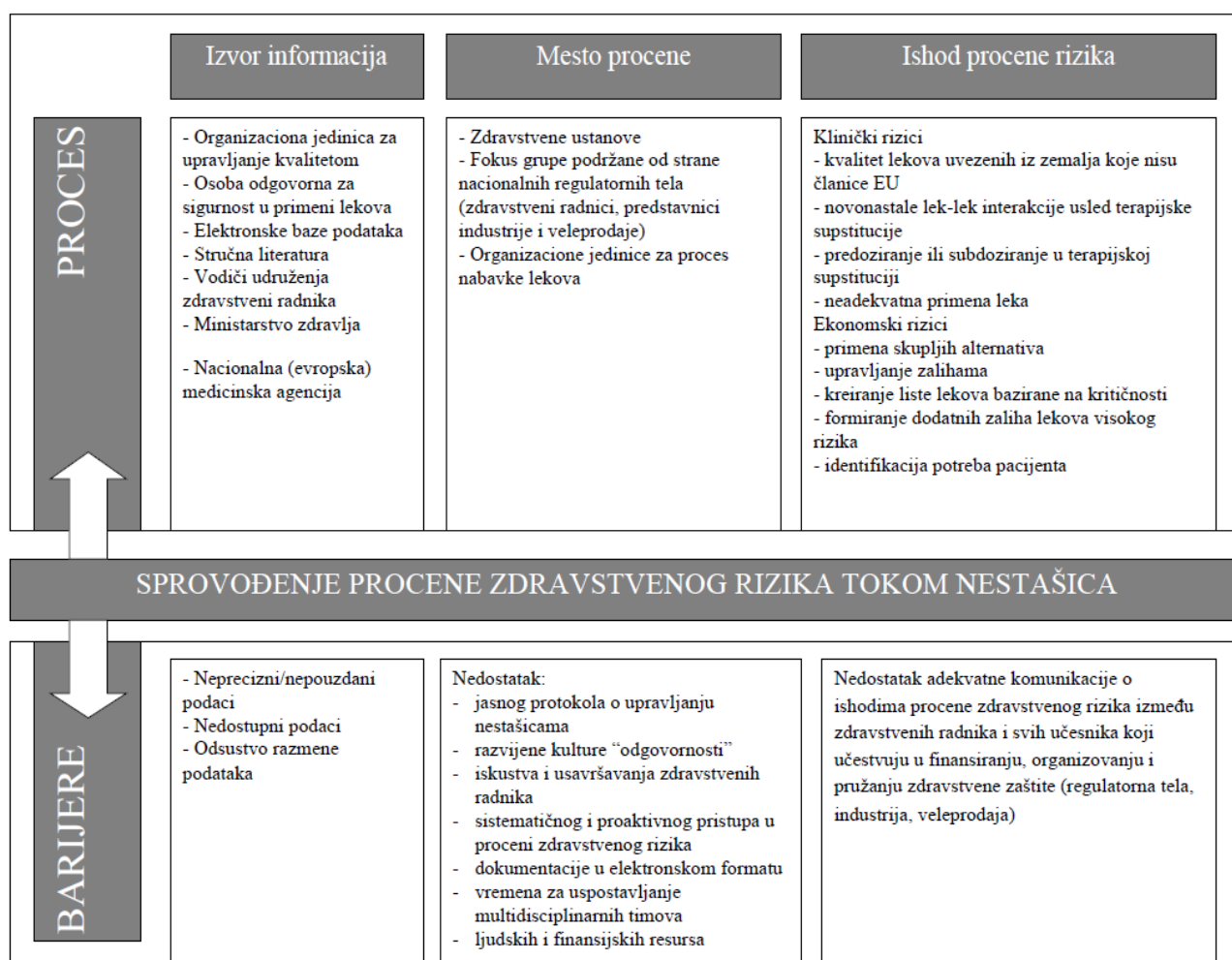
Komunikacija o sprovedenoj proceni zdravstvenih rizika sprovodi se na više načina unutar zdravstvenih ustanova. Većina ispitanika smatra da se interna komunikacija o zdravstvenim rizicima vezanim za terapijsku supstituciju uzrokovanu nestašicom, između zaposlenih sprovodi putem intraneta, elektronske pošte, sistema *CPOE* i putem telefonskog razgovora, te da prema većini ispitanika razmena informacija nije efikasna. I pored toga, pravovremena komunikacija se smatra značajnim segmentom uspešnog upravljanja nestašicama lekova, posebno iz razloga prirode podataka o nestašicama, koji moraju uvek biti ažurirani. Ipak, ispitanici smatraju da je razmena informacija i dalje ograničena. “Mislim da razmenjujemo dosta informacija, ali svi ne razmenjuju sve podatke”. (bolnički farmaceut sa Malte). “To zapravo nije razmena podataka. I dalje postoji deo onih koji dele vrednosti neke stare kulture u komunikaciji, nikom ne reci ništa.....” (bolnički farmaceut iz Letonije). U Italiji, regularna razmena podataka između ključnih učesnika u organizovanju i sprovođenju zdravstvene zaštite je bazirana na prijavljivanju zdravstvenih incidenata u bolnicama, uključujući i one prouzrokovane nestašicama, i deo je sistema kvaliteta koji se sprovodi u zdravstvenim ustanovama u okviru realizacije zdravstvene politike.

I udruženja zdravstvenih radnika preduzimaju inicijative da organizuju zasebne kanale razmene informacija, koji odgovaraju njihovim potrebama, iskustvu i izazovima sa kojima se suočavaju: “Ja mislim da morate da razmenjujete informacije, nema diskusije oko toga. Ipak, nije neophodno da svako dobije svaku informaciju. Treba izabrati drugačiji vid komunikacije u zavisnosti kome je informacija namenjena.” (bolnički farmaceut iz Austrije). Inicijative predložene od strane zdravstvenih radnika uključuju i pripremu predavanja namenjenih pacijentima u cilju njihovog boljeg informisanja o terapiji koju primaju, a koja može biti pogođena nestašicom. Ispitanici su složni u oceni da je jedini način za efikasnu komunikaciju o zdravstvenim rizicima kod terapijske supstitucije uzrokovane nestašicom lekova, između ključnih učesnika u sprovođenju zdravstvene delatnosti, transparentan i strukturiran način komunikacije.

4.2.5 Osnovni razlozi za primenu procene zdravstvenih rizika i faktori koji određuju uspeh primene

Ispitanici kao najznačajnije razloge za primenu procene zdravstvenih rizika navode: i) omogućavanje adekvatne terapije što većem broju pacijenata pogođenim nestašicama; ii) obezbeđivanje kontinuiteta u terapiji pacijenta; iii) prevenciju medicinskih grešaka povezanih sa terapijskom supstitucijom i povećavanje sigurnosti terapije pacijenta integrisanjem analize zdravstvenih rizika u sistem kvaliteta zdravstvene zaštite u bolnicama.

Osnovni faktor koji određuje uspešnost procene rizika kod nestašica lekova, je poznavanje metodologije i tehnika procene zdravstvenih rizika, pouzdanost podataka, i efikasnost u razmeni ishoda procene rizika između onih koji procenu sprovode na svim nivoima zdravstvene zaštite. Barijere u primeni procene rizika identifikovane tokom intervjuisanja ispitanika prikazane su na Slici 4.3.



Slika 4.3 Barijere u svakodnevnoj praksi koje prate primenu procene zdravstvenih rizika

4.2.6 Izazovi i rešenja za prevazilaženje barijera u primeni procene zdravstvenih rizika kod nestašica lekova

U pogledu resursa potrebnih za sprovođenje procene zdravstvenih rizika, ispitanici pored finansijskih i ljudskih resursa sagledavaju i informaciju kao osnovni resurs bez koga je nemoguće sprovesti adekvatnu procenu zdravstvenih rizika. U Tabeli 4.16 su pored izazova sa kojima se zdravstveni radnici suočavaju prilikom prevazilaženja barijera u primeni procene zdravstvenih rizika, prikazana i potencijalna rešenja. Ispitanici smatraju da je pored povećanog ulaganja u zdravstveni kadar, posebno važno obezbediti transparentnu komunikaciju između svih učesnika u finansiranju, organizovanju i sprovođenju zdravstvene zaštite i pristup pravovremenim informacijama o nestašicama (Tabela 4.16). Metodološki pristup u proceni zdravstvenog rizika predstavlja poseban izazov zdravstvenim radnicima imajući u vidu različitosti u sprovođenju sa jedne strane više reaktivnog (retrospektivnog) u odnosu na proaktivni (prospektivni) pristupu (Tabela 4.16). Ispitanici smatraju da je neophodno imati uvid u trendove i istoriju prethodnih nestašica, ali da je zdravstvene rizike potrebno procenjivati prospektivno uzimajući u obzir funkcionisanje zdravstvenog sistema i okruženja u kojem se sprovodi zdravstvena zaštita (Tabela 4.16). Takve procene rizika treba da uključuju sve zainteresovane strane u procesu kako nabavke i proizvodnje lekova, tako i propisivanja i primene lekova (Tabela 4.16). Jedan od najvećih izazova sa kojim se suočavaju zdravstveni radnici u toku procene zdravstvenih rizika tokom upravljanja nestašicama i sprovođenja terapijske supstitucije je sama implementacija procene rizika. Usled neodgovarajuće IT infrastrukture u zdravstvenoj ustanovi, koja otežava razmenu podataka o sprovedenoj proceni među zdravstvenim radnicima, te nekoordinisanog pristupa svih zainteresovanih strana koje sprovode pojedinačne procene zdravstvenog rizika, dolazi do toga da se zdravstveni rizik povezan sa terapijskom supstitucijom percipira na različite načine, što dodatno otežava kako internu, tako i eksternu komunikaciju identifikovanih rizika, koje treba prevazići kako bi se nestašice lekova uspešno premostile (Tabela 4.16). Ispitanici podržavaju uvođenje jasnih procedura koje bi definisale kako samo sprovođenje procene zdravstvenih rizika i komunikaciju zdravstvenih radnika, tako i razmene ishoda procene među svim zainteresovanim stranama (Tabela 4.16).

Tabela 4.16 Izazovi i rešenja za prevazilaženje barijera u primeni procene zdravstvenih rizika kod nestašica lekova

	Faktor	Izazovi	Rešenja
Resursi za procenu rizika	Finansijski resursi	Otežan pristup finansijskim sredstvima potrebnim da se zaposle eksperti za procenu rizika, sprovede usavršavanje zdravstvenih radnika u ovoj oblasti, kao i da se omogući dodatno angažovanje zaposlenih posebno u oblasti nestašica	Obezbediti dovoljna finansijska sredstva da se sprovede procena rizika kod nestašica u cilju sprečavanja viših finansijskih izdataka radi saniranja posledica (loših terapijskih ishoda) neadekvatno sprovedenog upravljanja nestašicama i terapijske supstitucije
	Ljudski resursi	Nedostatak eksperata u oblasti procene rizika među zdravstvenim radnicima	Omogućiti usavršavanje zdravstvenih radnika u oblasti metodologije/tehnika procene rizika na bazi realnih primera upravljanja nestašicama iz prakse
	Pristup i razmena podataka	Bez pristupa pravovremenoj, preciznoj i pouzdanoj informaciji od strane svih učesnika u pružanju zdravstvene zaštite uključujući proizvođače lekova, veleprodaju i regulatorna tela	Obezbediti uslove i sredstva za otvorenu i transparentnu komunikaciju među svim učesnicima u sistemu zdravstvene zaštite i lokalno na nivou zdravstvene ustanove
Metodologija procene rizika	Retrospektivna procena rizika	Reaktivan pristup u upravljanju rizicima	Koristiti retroaktivan pristup samo u registrovanju trendova događaja/terapijskih ishoda, a ne u sveukupnoj proceni rizika
	Prospektivna procena rizika	Nemogućnost da se inkorporiraju svi potencijalni rizici do kojih može doći kod nestašica a u okviru sprovođenja sveobuhvatnog holističkog procesa primene procene rizika	Sprovesti detaljnu analizu svih potprocesa koji se odnose na upravljanje nestašicama u cilju sveobuhvatne procene svih potencijalnih rizika do kojih može doći tokom terapijske supstitucije
	Multidisciplinarni / <i>multistakeholder</i> pristup u proceni rizika	Nedostatak volje od strane zdravstvenih radnika da učestvuju u multidisciplinarnom radu tokom nestašica uključujući i nedovoljno učešće industrije, veleprodaje i regulatornih tela u upravljanju nestašicama	Povećati nivo svesnosti o kulturi "sigurnosti" kroz obrazovne programe upućene svim učesnicima u upravljanju nestašicama

Tabela 4.16 Izazovi i rešenja za prevazilaženje barijera u primeni procene zdravstvenih rizika kod nestašica lekova (nastavak)

	Faktor	Izazovi	Rešenja
Implementacija procene rizika	Interna razmena podataka o ishodu procene rizika	Nedostatak IT infrastrukture i internih standardnih operativnih procedura u zdravstvenoj ustanovi	Uvesti jasne procedure i unaprediti postojeću IT infrastrukturu
	Eksterna razmena podataka o ishodu procene rizika	Odvojene procene rizika sprovedene od strane svakog učesnika u upravljanju nestašicama	Koordinisati rad na upravljanju nestašicama kroz procenu rizika sprovedenom zajedničkim snagama od strane zdravstvenih radnika, industrije, veleprodaje i regulatornih tela koji razmenjuju ishode procene rizika
	Komunikacija ishoda procene rizika sa pacijentima / negovateljima pacijenta	Nedovoljan ili potpuno odsutan prenos informacija o efikasnosti i profilu neželjenih dejstava alternative u odnosu na inicijalnu terapiju kod pacijenta	Uvesti jasne procedure i uputiti/edukovati zdravstvene radnike o strategijama za bolju komunikaciju zdravstvenih radnika sa pacijentima ili negovateljima tokom nestašica

IT- informaciona tehnologija

4.2.7 Zdravstveni rizici u prevazilaženju nestašica lekova

Istraživanje pokazuje da se ispitanici najčešće suočavaju sa zdravstvenim rizicima, poput predoziranja ili subdoziranja pacijenata nakon terapijske supstitucije alternativom drugačije jačine i farmaceutsko-tehnološkog oblika u odnosu na inicijalnu terapiju. Mogućnost nastanka novih lek-lek interakcija takođe predstavlja zdravstveni rizik nakon sprovedene supstitucije. Naglašava se i da nepravilna terapijska supstitucija antibiotske terapije na primer, zasnovana isključivo na dostupnosti pojedinih alternativa, može rezultirati pogoršanjem terapijskih ishoda, pa i povećanjem antimikrobne rezistencije, što je prisutno i u globalnim okvirima. Ispitanici naglašavaju da nisu dovoljno informisani ni o obimu i očekivanom trajanju nestašica lekova te nisu u prilici da predvide primenu terapijskih opcija, kako tokom bolničkog lečenja pacijenta tako i kasnije, na otpustu pacijenta, prilikom davanja informacija o terapiji, kada se pacijent usmerava na primarni nivo zdravstvene zaštite. Takođe, bolnički farmaceuti smatraju da ni pacijenti nisu u potpunosti informisani o alternativnoj terapiji, što može uticati na komplikansu pacijenta. Poseban zdravstveni rizik koji proizilazi iz primene alternativne terapije je taj što zdravstveni radnici nisu uvek u potpunosti upoznati sa načinom primene alternative. To se najčešće dešava kada je lek hitno uvezen iz inostranstva, sa nepotpunom prpratnom dokumentacijom o karakteristikama leka, na jeziku koji nije razumljiv zdravstvenim radnicima u zemlji gde se lek primenjuje, što može uticati na postizanje terapijskih ishoda i pojavu neželjenih reakcija na lek.

4.3 Procena zdravstvenih rizika u supstituciji antimikrobne terapije usled nestašica lekova u šest evropskih univerzitetskih bolnica

Rezultati treće faze istraživanja prikazuju podatke o identifikovanim podprocesima koji se odnose na upravljanje nestašica lekova kroz terapijsku supstituciju, te pripadajućim *FM* i *FMC*, i njihovim karakteristikama u vidu ozbiljnosti, verovatnoće i ukupnog *HS*. *HFMEA* je u okviru svake bolnice rezultirala predlogom korektivnih mera za redukciju zdravstvenih rizika tokom antimikrobne supstitucije, čiji je uticaj procenjen kroz evaluaciju smanjenja vrednosti parametara ozbiljnosti, verovatnoće i ukupnog *HS FMC*. Rezultati istraživanja su deo odgovarajuće publikacije (Miljković i sar., 2020.) [355]

4.3.1 Karakteristike bolnica koje su učestvovalе u *HFMEA*

Bolnice uključene u istraživanje predstavljene su grupom većih bolnica (B-AU i B-BE) i manjih bolnica (B-HR, B-GR, B-ŠP i B-SR) u pogledu broja bolničkih kreveta, lekara, bolničkih farmaceuta i farmaceutskih tehničara (Tabela 4.17). U svim bolnicama postoje Komisije za lekove i farmaceut zadužen za nestašice lekova osim u B-HR, dok u B-ŠP postoji i radna grupa zdravstvenih radnika zaduženih za praćenje i upravljanje nestašicama lekova. Ni u jednoj od bolnica uključenih u istraživanje ne postoje pisane instrukcije (vodiči) o tome kako olakšati upravljanje nestašicama lekova i terapijsku supstituciju. U svim bolnicama, osim u B-ŠP, članovi *HFMEA* timova su se opredelili za šest radnih podprocesa za supstituciju antibiotске terapije usled nestašice lekova (Tabela 4.17). Svih šest bolnica spadaju u univerzitetske bolnice sekundarnog i tercijernog tipa (Tabela 4.17).

Tabela 4.17. Karakteristike bolnica koje su učestvovalе u *HFMEA*

Karakteristike	Bolnica					
	B-AU	B-BE	B-GR	B-HR	B-SR	B-ŠP
Broj bolničkih ležajeva	1773	1995	650	350	550	271
Broj lekara	1582	1686	556	149	130	368
Broj bolničkih farmaceuta	33	32	5	3	3	8
Broj farmaceutskih tehničara	64	52	3	5	2	14
Vrsta bolnice	Tercijarna univerzitetska bolnica	Tercijarna univerzitetska bolnica	Opšta univerzitetska bolnica	Opšta univerzitetska bolnica	Terijarna univerzitetska specijalizovana bolnica	Tercijarna univerzitetska bolnica
Postojeća Komisija za lekove	da	da	da	da	da	da
Postojeća radna grupa za nestašice lekova	ne	ne	ne	ne	ne	da
Postojeći interni/vodič procedure za upravljanje nestašicama	ne	U izradi	ne	ne	ne	ne
Farmaceut odgovoran za upravljanje nestašicama	da	da	da	ne	da	da

B-AU-opšta univerzitetska bolnica „*Allgemeinen Krankenhaus der Stadt Wien (AKH Wien)*“, Beč, Austrija; B-BE-opšta univerzitetska bolnica Luven, Luven, Belgija; B-GR-opšta univerzitetska bolnica „*Jorgos Papanikolau*“, Solun, Grčka; B-HR-opšta univerzitetska bolnica „*Tomislav Bardek*“, Koprivnica, Hrvatska; B-SR-Institut za ortopediju Banjica, Beograd, Srbija; B-ŠP-opšta univerzitetska bolnica „*Infanta Sofia*“, Madrid, Španija.

4.3.2 Podproces, *FM* i *FMC* u terapijskoj supstituciji usled nestašice antibiotika u B-AU

U B-AU, multidisciplinarni tim je odredio šest podprocesa koji se odnose na upravljanje nestašicama antimikrobnih lekova putem terapijske supstitucije (Tabela 4.18). Zdravstveni radnici započinju proces odabira alternativne terapije proverom zvaničnih vidova informisanja o dostupnim alternativama preko nacionalnog veb sajta i/ili komunikacije sa predstavnicima farmaceutske industrije i veleprodaja (Tabela 4.18). Nakon uvida u dostupne terapijske opcije, supstitucija se sprovodi uz odobrenje propisivača (lekara), a zatim se proces pohranjivanja podataka o alternativnoj terapiji sprovodi u celoj bolnici putem bolničkog informacionog sistema i dodatno putem elektronske pošte (*email*) (Tabela 4.18).

Jedan od inicijalnih *FM* B(1) u procenjivanju podataka o dostupnosti alternativa za terapijsku supstituciju, je da se procena sprovodi na neodgovarajući način. Odgovarajući *FMC* je “nedostatak znanja i veština zdravstvenih radnika za detaljnu analizu dostupnosti alternative” nižeg *HS* 6 za koji ne postoje uspostavljene kontrolne mere u B-AU (Tabela 4.18). *FMC* najvećeg *HS* 12 u B-AU su E(3)a “preopterećenost podacima” i E(3)b “izbegavanje praćenja elektronske komunikacije” koji dovode do *FM* koja se odnosi na odsustvo procesuiranja informacija o alternativama od strane zdravstvenih radnika na odgovarajući način, što dovodi do neodgovarajuće terapijske supstitucije (Tabela 4.18).

Nepohranjivanje podataka u bolnički IT sistem, preko koga se vrši propisivanje i izdavanje leka, spada u *FM* visokog *HS* vrednosti preko 8, *FMC* D(3)b “nedostatak vremena”, D(3)c “visoko radno opterećenje”, D(3)d “stalno prekidanje u obavljanju radnih zadataka” (Tabela 4.18). Usled *FMC* C(1)a “nedostatak vremena” i *FMC* C(1)b “neodgovarajući vid komunikacije”, oba *HS* 9, dolazi do *FM* koja vodi neodobravanju odgovarajuće alternativne terapije od propisivača. Adekvatna terapijska supstitucija je onemogućena i onda kada i pored dostupnih informacija o alternativnim terapijskim vidovima, propisivač ne propisuje odgovarajuću antibiotsku terapiju jer “ne želi da se informiše o dostupnim lekovima ili ne smatra ovakav vid radnih aktivnosti prioritetnim”, *FMC* F(1)b *HS* 9 (Tabela 4.18).

Tabela 4.18 Prikaz rezultata *HFMEA* u B-AU

Podproces A	Podproces B		Podproces C		Podproces D		Podproces E		Podproces F	
Proveriti listu dostupnih alternativa na zvaničnom sajtu posvećenom nestašicama	Proveriti dostupnost alternativa sa veleprodajom i proizvođačima lekova putem interneta ili telefonskog razgovora		Obezbediti odobrenje odgovarajuće supstitucije sa lekarom putem poziva/ <i>e-mail</i> -a/pisane/usmene komunikacije zaviso od kompleksnosti pacijenta/terapije koja se supstituiše		Pohraniti informaciju o dostupnim alternativama u bolnički informacioni sistem za propisivanje/trebovanje lekova		Dodatna informacija vezana za dostupnost alternativa prosleđena lekarima i sestrama putem <i>e-mail</i> -a.		Predložena dostupna alternativa je propisana pacijentu	
	B(1) Izostanak pravilne provere informacija dobijenih od veleprodaja/proizvođača lekova o dostupnosti alternative	HS9	C(1) Nemogućnost da se obezbedi odobrenje za odgovarajuću terapijsku supstituciju	HS9	D(2) Odloženo pohranjivanje inormacije u bolnički informacioni sistem za propisivanje/izdavanje lekova	HS6	E(3) Dodatna informacija o alternativni nije odgovarajuće proceusirana/primljena	HS12	F(1) Dostupna predložena alternatva nije propisana pacijentu	HS6
	B(1)a Nedostatak znanja zdravstvenih radnika	HS6	C(1)a Nedostatak vremena zdravstvenih radnika	HS9	D(2)a Nedostatak vremena zdravstvenih radnika	HS8	E(3)a Opterećenje informacijama	HS12	F(1)a Greške u propisivanju i prepisivanju terapije	HS8
			C(1)b Pogrešan vid komunikacije između zdravstvenih radnika	HS9	D(2)b Prekid u sprovođenju radnih zadataka	HS8	E(3)b Elektronska pošta se ne čita na vreme ili uopšte	HS12	F(1)b Lekar nije adekvatno ili je pogrešno informisan o dostupnim alternativama usled nezainteresovanosti	HS9
			C(1)c Pogrešno informisanje između zdravstvenih radnika	HS6	D(2)c Visoko radno opterećenje zdravstvenih radnika	HS8			F(1)c Zdravstveni radnik se preterano oslanjanja na druge kolege da dođu do informacije	HS3
	Ishod B(1) Pogrešna i nepravovremena informisanost o alternativama; primena skupljih lekova zbog neodgovarajuće informacije;		Ishod C(1) Neobezbeđivanje odgovarajuće alternative; odlaganje u donošenju odluke o alternativni; usvajanje neodgovarajuće supstitucije leka		Ishod D(2) Odeljenja bez zaliha lekova; mnogobrojni pozivi za farmaceuta; visoko radno opterećenje/vreme posvećeno rešavanju problema		Ishod E(3) Visoko opterećenje poslom; veliki broj telefonskih poziva upućenih farmaceutu; visok nivo stresa; pogrešni lekovi trebovani/isporučeni/propisani		Ishod F(1) Pogoršanje bolesti; primena leka koji nije optimalan za pacijenta	

HS-hazard score

Tabela 4.18 Prikaz rezultata *HFMEA* u B-AU (nastavak)

Podproces A	Podproces B	Podproces C	Podproces D		Podproces E	Podproces F
			D(3) Nepohranjivanje informacije u bolnički informacijski sistem za trebovanje lekova	<i>HS9</i>		
			D(3)b Nedostatak vremena zdravstvenog radnika	<i>HS9</i>		
			D(3)c Visoko radno opterećenje	<i>HS9</i>		
			D(3)d Prekid u izvršenju radnih zadataka	<i>HS9</i>		
			Ishod D(3) Odeljenja bez zaliha; mnogo telefonskih poziva upućenih farmaceutu; visoko radno opterećenje zdravstvenih radnika			

HS-hazard score

4.3.3 Podproces, *FM* i *FMC* u terapijskoj supstituciji usled nestašice antibiotika u B-BE

U B-BE fokus u sprovođenju zamene antibiotske terapije u toku nestašica je na pravovremenom i transparentnom pružanju informacija o antibioticima koji više nisu dostupni za terapiju pacijentima (Tabela 4.19). Pored toga, sprovodi se opsežna analiza informacija o alternativnoj terapiji u pogledu indikacionog područja, načina primene, cene, prethodnih iskustava sa primenom alternative a pod okriljem podkomisije za upravljanje antimikrobnom terapijom (UAT) i Komisije za lekove (Tabela 4.19). Samo se u B-BE u okviru podprocesa terapijske supstitucije, u odnosu na druge bolnice koje su učestvovala u istraživanju, nalazi i korak ponovnog uvođenja inicijalne terapije, ukoliko se takvi uslovi steknu i lek bude raspoloživ pre kraja vremenskog perioda predviđenog terapijskog toka. Prenos informacija o alternativnim vidovima terapije uključuje sve oblike informisanja u bolnici (Tabela 4.19).

Jedna od najčešćih grešaka sa kojima se suočavaju zdravstveni radnici kada su u pitanju nestašice lekova je nepravovremeno informisanje o nestašicama *FM* A(1). Prema *FMC* A(1)a *HS* 12, „proizvođači lekova i veledrogerije ne žele da otkriju tačne informacije o nestašicama na vreme“, što bi omogućilo njihovo bolje upravljanje. Pored toga što se raspolaže neažuriranim podacima, nekada „distributeri i proizvođači lekova pružaju netačne informacije o nestašici“, *FMC* C(1)a, *HS* 12 i A(2)a, *HS* 9, koje dovode do toga da se dobije potpuno pogrešan podatak o nestašici, a potom pacijentu ili grupi pacijenata, propiše neodgovarajuća terapija (Tabela 4.19). U B-BE su definisali i *FM* B(2) koja se odnosi na pogrešan format u razmeni informacija o nestašici sa veleprodajama i farmaceutskom industrijom, uzrokovan „pogrešnom/netačnom informacijom“, *FMC* B(2)a *HS* 9 (Tabela 4.19).

Nakon prepreka u dobijanju podataka o prirodi i dužini nestašice dolazi do *FM* D(1) koja se odnosi na nemogućnost da se pravovremeno ažuriraju odeljenske/satelitske bolničke apoteke, a usled „sprečenosti zdravstvenih radnika da pravovremeno sagledaju stanje tržišta i probleme u distribuciji lekova“, *FMC* D(1)a, *HS* 9 (Tabela 4.19). S tim u vezi je i *FM* D(3) koja se odnosi na nepravovremeno ažuriranje zaliha antibiotika na bolničkim odeljenjima, usled „odsustva procedura koje definišu proveru nivoa zaliha antibiotika na dnevnom nivou na bolničkim odeljenjima“, *FMC* D(3)a, *HS* 9. Usled prethodno navedenih *FM* terapijska supstitucija se ne sprovodi adekvatno na bolničkim odeljenjima.

Tabela 4.19 Prikaz rezultata *HFMEA* u B-BE

Podproces A		Podproces B	Podproces C		Podproces D		Podproces E		Podproces F	
Pružanje pravovremene, transparentne i tačne informacije o nestašicama uključujući i njenu dostupnost kolegama zdravstvenim radnicima		Organizovanje fizičkih sastanaka; slanje elektronske pošte ili organizovanje hitnih poziva sa članovima podkomisije za UAT vezano za nestašice antibiotika	Provera i procena podataka o alternativni vezano za indikacije; cenu; primenu, prethodnu potrošnju pre davanja preporuka		Obezbediti terapijske alternative svim odeljenjima što pre		Komunikacija o alternativama putem svih raspoloživih resursa za prenos informacija		Povratak na inicijalnu terapiju nakon završetka nestašice	
A(1) Nedobijanje pravovremene informacije o nestašicama od strane farmaceutske industrije; veleprodaje	HS12		C(1) Specifičnost terapijskog režima za jednu ili više grupa pacijenata razmotrena prilikom izbora alternative	HS6	D(1) Nepravovremeno prilagođavanje zaliha lekova na odeljenu	HS9	E(1) U zavisnosti od terapijske supstitucije način komunikacije nije odgovarajući- informacija nije adekvatno pohranjena u CPOE sistem	HS6	F(1) Inicijalna terapija nije ponovo uvedena i pored toga što je ponovo dostupna na tržištu	HS8
A(1)a Proizvođač lekova nije voljan da obezbedi tačnu informaciju o nestašici na vreme	HS12		C(1)a Netačna informacija od proizvođača lekova u odnosu na realno stanje na tržištu lekova	HS12	D(1)a Zbog nesagledavanja mogućih problema u distribuciji i na tržištu lekova	HS9	E(1)a Razmena informacija nije sprovedena adekvatno, na primer pogrešna elektronska pošta/u CPOE nije pohranjena adekvatna informacija	HS6	F(1)a Nedostatak informacija o dostupnosti leka	HS8
			C(1)b Pogrešno protumačena informacija o dostupnosti leka	HS6					F(1)b Nedostatak vremena da se tačna informacija o leku pohrani u bolnički informacioni sistem	HS8
			C(1)c Nekompletna procena koji lekovi mogu da budu u riziku od nestašice	HS6					F(1)c Strah od preteranog priliva informacija zdravstvenim radnicima	HS8
Ishod A(1) Nemogućnost da se upravlja nestašicama na vreme			Ishod C(1) Zakasnelo upravljanje nestašicama		Ishod D(1) Pacijent ne dobija odgovarajuću terapiju pravovremeno		Ishod E(1) Zdravstveni radnici nisu pravovremeno upoznati sa alternativama i nisu u mogućnosti da ih propišu		Ishod F(1) Pacijenti na suboptimalnoj terapiji su duže vremena nego potrebno	

CPOE - Computerized Physician Order Entry; HS - hazard score; UAT - upravljanje antimikrobnom terapijom

Tabela 4.19 Prikaz rezultata *HFMEA* u B-BE (nastavak)

Podproces A		Podproces B		Podproces C	Podproces D		Podproces E		Podproces F
A(2) Dobijanje pogrešne informacije o nestašicama	HS9	B(2) Pogrešan format komunikacije izabran za diskusiju o terapijskoj supstituciji i	HS9		D(2) Lek nije pravovremeno obezbeđen nakon doluke komisije za UAT	HS6	E(2) Informacija o primeni leka prosleđena kroz bolnicu nije tačna/nije kompletna	HS4	
A(2)a Proizvođač lekova/veleprodaja ne pružaju tačne podatke/ prosleđena pogrešna informacija	HS9	B(2)a Proizvođač lekova/veleprodaja ne pružaju tačne podatke/ prosleđena pogrešna informacija	HS9		D(2)a Problemi sa uvozom lekova usled administrativnih i regulatornih barijera	HS6	E(2)a Pogrešna informacija prosleđena bazirana na pogrešno interpretiranim podacima; moguće greške u toku kreiranja pisane informacije	HS4	
Ishod A(2) Nemogućnost da se upravlja nestašicama na vreme		Ishod B(2) Nemogućnost da Komisija za UAT brzo reaguje			Ishod D(2) Pacijent ne dobija odgovarajuću terapiju pravovremeno		Ishod E(2) Mogućnost za neodgovarajuću primenu leka		
					D(3) Zalihe lekova na odeljenjima se ne znavljaju pravovremeno	HS9	E(3) Specifična informacija o alternativni pogrešno protumačena (koncentracija leka na primer)	HS8	
					D(3)a Odsustvo obaveznog znavljanja odeljenjskih zaliha lekova	HS9	E(3)a Medicinska sestra nije dobro razumela informaciju ili nije obratila pažnju na informaciju	HS8	
					Ishod D(3) Pacijent ne dobija odgovarajuću terapiju pravovremeno		Ishod E(3) Mogućnost za neadekvatnu primenu leka i javljanje neželjenih reakcija na lek, neželjenih zdravstvenih ishoda		
							E(5) Informacija o potrebi za dodatnim monitoringom nakon supstitucije je prosleđena na neodgovarajući način	HS3	
							E(5)a Lekari nisu svesni potrebe za TDM analizom	HS3	
							E(5)b Nema pristupa TDM	HS3	
							E(5)c Zdravstveni radnici zaboravili na TDM	HS3	
							Ishod E(5) Pacijent na terapiji nije adekvatno superviziran		

HS - hazard score; TDM - Therapeutic Drug Monitoring; UAT - upravljanje antimikrobnom terapijom

4.3.4 Podprocesi, FM i FMC u terapijskoj supstituciji usled nestašice antibiotika u B-GR

U bolnici B-GR inicijalno razmatranje terapijske supstitucije odnosi se na proveru kritičnosti propisane antibiotske terapije za odgovarajućeg pacijenta na osnovu kliničkih potreba, uzimajući u obzir postojeće alergije pacijenta. Nakon provere kritičnosti, vrši se pregled antibakterijskog spektra dejstva leka, načina primene antibiotika, profila neželjenih reakcija na lek, dostupnosti na tržištu i farmakoeekonomske opravdanosti (Tabela 4.20).

Greške vezane za odsustvo ili neodgovarajuću evaluaciju zdravstvenog kartona pacijenta FM A(1) i A(2), uzrokovane su “nedostatkom vremena” FMC A(1)a, “onemogućenim pristupom zdravstvenom kartonu pacijenta” FMC A(1)b, i “manjkom zdravstvenog kadra” FMC A(1)c, svi HS 12 (tabela 4.21). Dodatni uzroci su “nepostojanje usavršavanja zdravstvenih radnika o tome kako se vrši procena podataka o pacijentu”, FMC A(2)a, ili “nepostojanje internih procedura koje uređuju ovaj segment zdravstvene delatnosti”, FMC A(2)b, oba HS 16 (Tabela 4.20). FMC A(2)c, HS 12, odnosi se na “nemogućnost pristupa i/ili otežanog pristupa informacijama vezanim za zdravstveno stanje pacijenta, koje neki od zdravstvenih radnika nisu voljni da pruže svojim kolegama”.

Greške vezane za potpuno odsustvo ili nepotpunu proveru podataka o alternativnom leku putem SmPC, FM B(1) i B(2) su bazirane na uzrocima poput “nedostatka vremena” FMC B(1)a, HS12, i FMC B(2)a, HS 16, te “onemogućenog pristupa razumljivom SmPC”, FMC B(1)b, FMC B(2)b HS 12 i 16, kao i “nedostatku vremena” FMC B(2)a, HS 16. U B-GR posebno je naglašeno i “odsustvo softverske podrške sa integrisanom bazom podataka koja bi pomogla u efikasnoj komparaciji alternativnih antibiotskih opcija neposredno pre terapijske supstitucije”, FMC B(2)c, HS 12 (Tabela 4.20). Jedan od aspekata primene odgovarajućeg antibiotika je i uvid u dostupnost svih alternativa na tržištu. Stoga nepotpuna provera dostupnosti FM C(2), uzrokovana je “nedostatkom vremena” FMC C(2)a i “nepostojanjem jasnih smernica o tome koga sve treba kontaktirati kako bi se došlo do tačne informacije o dostupnosti”, FMC C(2)b, oba HS 12 (Tabela 4.20).

Kada je alternativa dostupna, uočeno je da se ne proverava način primene antibiotika u odnosu na inicijalnu terapiju pogođenu nestašicom, FM D(1), uzrokovanu “nepoznavanjem farmakodinamskih i farmakokinetičkih karakteristika alternative od strane zdravstvenih radnika”, FMC D(1)a, HS 12 (Tabela 4.20). Nekada je otežan prenos podataka o pravilnom načinu primene alternativne antibiotske terapije FM D(2) usled “nedostatka komunikacije između zdravstvenih radnika”, FMC D(2)a i “nedostatka odgovarajuće IT podrške”, FMC D(2)b, oba HS12 (Tabela 4.20).

Pored aspekta načina primene i karakteristika alternative, potrebno je razmotriti i farmakoeekonomske aspekte u terapijskoj supstituciji, čije nesprovođenje u B-GR vodi FM E(1), usled “nedostatka podataka potrebnih da se sprovede celokupna farmakoeekonomska (FE) analiza”, FMC E(1)a ili se “analiza sprovodi bazirano na sopstvenoj proceni zdravstvenih radnika o podesnosti i FE opravdanosti leka”, FMC E(1)b, oba HS 12 (Tabela 4.20). Ta procena je nekada netačna, FM E(2), jer se “barata neodgovarajućim FE podacima o leku” FMC E(2)a, kada “ne postoji dovoljno iskustva u sprovođenju FE analize od strane zdravstvenih radnika” FMC E(2)c, ili se “FE analiza sprovodi putem neodgovarajuće metodologije” FMC E(2)d, svi prethodno FMC HS 12 (Tabela 4.20). Neodgovarajuća komunikacija među zdravstvenim radnicima je zaseban vid greške FM F(1), koja je uzrokovana “interprofesionalnim nerazumevanjem” FMC F(1)b i “odsustvom vođstva u organizacionim strukturama u zdravstvenoj ustanovi” FMC F(1)c, oba HS 12 (tabela 4.20).

Tabela 4.20 Prikaz rezultata *HFMEA* u B-GR

Podproces A		Podproces B		Podproces C		Podproces D		Podproces E		Podproces F	
Proveriti medicinski karton pacijenta i proceniti kritičnost propisanog leka, uključujući kliničke potrebe i alergije pacijenta		Proveriti <i>SmPC</i> alternativa zajedno sa antibakterijskim spektrom dejstva antibiotika u nestašici, kao i profil neželjenih dejstava leka		Proveriti dostupnost alternativa koje su predložene/uvедene od strane lekara		Proveriti potrebu primene alternative istim putem kao i inicijalne terapije		Proveriti prikladnost alternative iz farmakoekonomskog aspekta		Uspostaviti odgovarajuću komunikaciju između zdravstvenih radnika u cilju uvođenja alternative	
A(1) Neproveravanje medicinskog kartona pacijenta	<i>HS12</i>					D(1) Neproveravanje neophodnosti nastavka istog vida primene uvedene alterantive kao i inicijalne terapije	<i>HS12</i>	E(1) Neproveravanje FE aspekta primene alterantive	<i>HS12</i>	F(1) Kanali komunikacije nisu odgovarajući	<i>HS12</i>
A(1)a Nedostatak vremena	<i>HS12</i>					D(1)a Zdravstveni radnici nisu upoznati/nisu svesni načina primene alternative zajedno sa FK profilom leka	<i>HS12</i>	E(1)a Nedostatak FE podataka o alternativni	<i>HS12</i>	F(1)a Nizak nivo interpersonalne saradnje	<i>HS8</i>
A(1)b Odsustvo pristupa medicinskom kartonu pacijenta	<i>HS12</i>							E(1)b Lična percepcija zdravstvenih radnika o tome koliko je odgovarajuća alternativa	<i>HS12</i>	F(1)b Interprofesionalno nerazumevanje	<i>HS12</i>
A(1)c Nedostatak ljudskih resursa	<i>HS12</i>									F(1)c Nedostatak liderstva	<i>HS12</i>
Ishod A(1) Nekompletna provera zdravstvenog kartona pacijenta						Ishod D(1) Neodgovarajući serumski nivo antibiotika, terapija nije efikasna		Ishod E(1) Više finansijsko otprećenje za budžet bolnice, neodgovarajuća distribucija finansijskih sredstava u bolnici		Ishodi F(1) Prekid ili diskontinuitet u terapiji, gubitak vremena, frustracije i gubitak volje za daljom komunikacijom	

FE – farmakoekonomski; FK - farmakokinetiski; *HS* - hazard score; *SmPC* - Summary of Product Characteristics

Tabela 4.20 Prikaz rezultata *HFMEA* u B-GR (nastavak)

Podproces A		Podproces B		Podproces C		Podproces D		Podproces E		Podproces F	
A(2) Pogrešno proveravanje medicinskog kartona u pogledu metodologije pregleda	HS12	B(2) Neodgovarajuća provera <i>SmPC</i> svake predložene alternative	HS8	C(2) Delimična provera dostupnosti alternativa	HS9	D(2) Nemogućnost da se prenese informacija o potrebi provere načina primene alternative u odnosu na inicijalnu terapiju	HS12	E(2) Neodgovarajuća FE evaluacija	HS12	F(2) Ne postoji protokol za komunikaciju zdravstvenih radnika	HS8
A(2)a Nedovoljna, neodgovarajuća obuka o tome kako se sprovodi provera medicinskog kartona pacijenta	HS16	B(2)a Nedostatak vremena	HS16	C(2)a Nedostatak vremena	HS12	D(2)a Nedostatak komunikacije među zdravstvenim radnicima	HS12	E(2)a Neodgovarajući izvor informacija vezan za FE profil leka	HS12	F(2)a Nedostatak uspostavljenog sistema kvaliteta uključujući internu/eksternu komunikaciju	HS8
A(2)b Odsustvo jasnog protokola o tome kako se sprovodi provera medicinskog kartona pacijenta	HS16	B(2)b Nedostupne baze podataka	HS16	C(2)b Nedostatak jasnih protokola o tome kako doći do odgovarajuće informacije	HS12			E(2)c Neodgovarajuće sticanje veština u sprovođenju FE analize	HS12		
A(2)c Odsustvo volje lekara da pruži informaciju o zdravstvenom stanju pacijenta	HS12	B(2)c Neodgovarajuća IT podrška u poređenju alternativa putem <i>SmPC</i>	HS12	C(2)d Nedovoljan eksterni izvor informacija	HS9	D(2)b Nedostatak IT podrške	HS12	E(2)d Neodgovarajuća procena FE podataka	HS12		
				C(2)e Neproveravanje odeljenskih zaliha lekova	HS9						
Ishod A(2) Neodgovarajući proces donošenja kliničkih odluka		Ishod B(2) Predlaganje neodgovarajuće alternative		Ishod C(2) Odlaganje terapije, poverenje između zdravstvenih radnika narušeno razmenom netačnih podataka		Ishod D(2) Suboptimalna terapija, povećan rizik od neželjenih reakcija na lek, promena efikasnosti terapije		Ishod E(2) Pogrešno upravljanje finansijskim resursima, povećanje budžetskih troškova		Ishod F(2) Smanjen ukupan kvalitet pružene zdravstvene zaštite, lične frustracije zaposlenih i stres na poslu	

FE - farmakoekonomski; HS - hazard score; *SmPC* – Summary of Product Characteristics

Tabela 4.20 Prikaz rezultata *HFMEA* u B-GR (nastavak)

Podproces A	Podproces B	Podproces C	Podproces D	Podproces E	Podproces F	
					F(3) Razmena informacija sa zdravstvenim radnikom koji nije direktno uključen u terapiju pacijenta	HS12
					F(3)a Odsustvo uspostavljene hijerarhijske strukture između zdravstvenih radnika	HS9
					F(3)b Preference za komunikaciju samo sa određenim zdravstvenim radnicima	HS9
					Ishod F(3) Suboptimalna terapija, veća šansa za razvoj neželjenih reakcija na lek	

HS-hazard score

4.3.5 Podproces, *FM* i *FMC* u terapijskoj supstituciji usled nestašice antibiotika u B-HR

U B-HR je prioritet u terapijskoj supstituciji u proceni karakteristika i načina primene alternative, adekvatnom transferu informacija o antibiotiku koji je dostupan i potrebi za dodatnim monitoringom pacijenta nakon supstitucije (Tabela 4.21). Takođe, u podprocesu B, razmatra se i način rastvaranja antibiotika, stabilnost gotovih rastvora koji će se koristiti na odeljenjima, kao i mogućnosti inkompatibilija kod same primene antibiotske terapije (Tabela 4.21).

Najveći broj *FM* (2) i *FMC* (11) maksimalnog *HS* 16 identifikovan je u B-HR u odnosu na druge bolnice koje su učestvovala u *HFMEA*, počev od *FM* C(2), koja se odnosi na situacije kada zdravstveni radnici ne proveravaju mogućnost rastvaranja antibiotika, kompatibilnost i stabilnost gotovih rastvora antibiotika uzimajući u obzir uslove skladištenja i primene na bolničkim odeljenjima usled „nedostatka svesti o važnosti provere ovog tipa“ *FMC* C(2)e, *HS* 16 i toga što se „informacije ovog tipa među zdravstvenim radnicima nepravovremeno razmenjuju“, *FMC* C(2)d, *HS* 12 (Tabela 4.21). U procesu odlučivanja o tipu terapijske supstitucije, postoji mogućnost da se uopšte ne razmatra profil neželjenih reakcija na lek *FM* D(1), usled „nedostatka vremena“ *FMC* D(1)a, i „pritiska koji sa sobom nosi visoko radno opterećenje“ *FMC* D(1)d, oba *HS* 16 (Tabela 4.21). Značajan je i aspekt „odsustva profesionalne odgovornosti zdravstvenih radnika za sprovođenje ovakve aktivnosti“ *FMC* D(1)e, *HS* 12 (Tabela 4.21).

Kada je u pitanju monitoring pacijenta nakon sprovedene terapijske supstitucije, u slučaju da „pacijent ne prijavljuje ili krije ispoljavanje neželjenih reakcija na lek“ *FMC* D(3)a *HS*16, nije moguće pravovremeno ustanoviti ispoljavanje neželjenih reakcija kod pacijenata, *FM* D(3) (Tabela 4.21). Slično je i u situacijama, kada zdravstveni radnici među sobom ne razmenjuju informacije o neželjenim reakcijama na lek kod pacijenta, *FMC* D(3)c, *HS* 16. Prenos informacija o alternativni se delimično sprovodi, *FM* E(2), posebno kada je kod zdravstvenih radnika uočen „umor“, *FMC* E(2)c, i kada su „zdravstveni radnici izloženi prekomernom vidu komunikacije posebno putem telefona“, *FMC* E(2)d, oba *HS* 16. Kada se sprovede antibiotska supstitucija, izostanak dodatnog monitoringa pacijenta kao *FM* F(1) se javlja usled „hitnog transfera pacijenta sa odeljenja na odeljenje“ *FMC* F(1)a, ili „hitnog prijema pacijenta u zdravstvenu ustanovu“, *FMC* F(1)b, te „nepostojanja internih procedura kako sprovesti monitoring pacijenta“, *FMC* F(1)d, svi prethodno navedeni uzroci *HS* 16 (Tabela 4.21). Monitoring pacijenta se odvija i delimično, *FM* F(2), kada „Zdravstveni radnici nisu u mogućnosti da sprovedu monitoring u potpunosti zbog umora“, *FMC* F(2)d, *HS* 16 (Tabela 4.21). Delimični monitoring pacijenta se timu u B-HR takođe dešava kada je „informacija potrebna da se monitoring u potpunosti sprovede, fragmentisana“, odnosno kada „Zdravstveni radnici moraju da pristupaju podacima o pacijentu na više mesta“, *FMC* F(2)b, *HS* 12 (Tabela 4.21).

FM nešto nižeg *HS* 12, odnose se na odsustvo pregleda antibakterijskog spektra dejstva prilikom propisivanja antibiotika, *FM* A(1), usled „empirijskog razmatranja terapije“, *FMC* A(1)a, *HS* 12 (Tabela 4.21). Slično je i sa antibiotskom supstitucijom, koja se ne razmatra u svetlu antibakterijskog spektra dejstva alternative, *FM* A(2), usled „nedostatka osoblja“, posebno tokom rada vikendom, *FMC* A(2)a, *HS* 12. Neadekvatno sprovođenje terapijske supstitucije ogleđa se i u nerazmatranju adekvatnog doziranja alternative, *FM* B(1), usled toga što „u bolnici nije trenutno dostupan infektolog“, *FMC* B(1)a, ili su „podaci o alternativnom antibiotiku (SmPC), koji može biti obezbeđen interventnim uvozom, na jeziku koji nije razumljiv zdravstvenim radnicima“, *FMC* B(1)c, oba *HS* 12 (Tabela 4.21). Kada se alternativni antibiotik i primeni, greška u načinu primene i

kompatibilnosti sa rastvaračima *FM C(1)*, može se javiti usled „nedovoljno obučenog osoblja koje priprema i primenjuje antibiotsku terapiju“ *FMC C(1)d*, *HS 12* (Tabela 4.21). Jedan od najznačajnijih aspekata zamene jednog antibiotika drugim je i adekvatan prenos informacija među zdravstvenim radnicima o antibiotiku, koji izostaje *FM E(1)*, kada „Zdravstveni radnici ne poseduju veštine za efikasnu komunikaciju“ *FMC E(1)a* ili pak „ne poseduju odgovarajuća sredstva za komunikaciju“ *FMC E(1)b*, oba *HS 12* (Tabela 4.21).

Tabela 4.21 Prikaz rezultata *HFMEA* u B-HR

Podproces A		Podproces B		Podproces C		Podproces D		Podproces E		Podproces F	
Proceniti antibiotski spektar dejstva kada se razmatra alternativa		Razmotriti režim doziranja alternative pre odluke o terapijskoj supstituciji		Proceniti podatke o primeni i pripremi (rastvaranje leka; stabilnost; inkompatibilnost) alternative		Proceniti profil neželjenih reakcija na alternativnu terapiju		Informacija o alternativni prosledena svim zdravstvenim radnicima koji učestvuju u lečenju pacijenta na odgovarajući način		Nakon terapijske susptitucije sprovesti dodatni monitoring pacijenta	
A(1) Procena antibiotskog spektra dejstva nije sprovedena	HS8	B(1) Procena specifičnosti doziranja alternative nije adekvatno sprovedena	HS8	C(1) Procena primene alternative u pogledu rekonstitucije leka (rastvarači i kompatibilnost) i primene leka nije adekvatno sprovedena	HS8	D(1) Mogući neželjeni efekti alternative nisu uopšte evaluirani	HS12	E(1) Informacija o alternativni nije prosledena	HS16	F(1) Dodatni monitoring pacijenta nije sproveden	HS16
A(1)aRazmotrena samo empirijska terapija;	HS12	B(1)b <i>SmPC</i> alternative nije tačno interpretiran	HS4	C(1)b Nedostatak iskustva	HS8	D(1)a Nedostatak vremena	HS16	E(1)a Nedostatak veština u komunikaciji	HS12	F(1)a Hitan transfer pacijenta	HS16
				C(1)d Zdravstveni radnici nisu adekvatno informisani; interprofesionalni transfer informacija nije adekvatno sproveden	HS12	D(1)d Pritisak u radnom okruženju	HS16	E(1)b Nedostatak sredstava za efikasnu komunikaciju	HS12	F(1)b Hitan prijem pacijenta bez dodatnih informacija o zdravstvom stanju pacijenta i potrebi za dodatnim monitoringom;	HS16
						D(1)e Nedostatak odgovornosti	HS12			F(1)c Nedostatak zdravstvenih radnika za monitoring	HS8
										F(1)d Nepostojanje dostupnih SOP (kako brzo reagovati; kako sprovesti monitoring	HS16
Ishod A(1) Terapija nije optimalna i kreirana u skladu sa potrebama pacijenta i antibakterijskim spektrom dejstva		Ishod B(1) Ugrožena efikasnost terapije; očekivani zdravstveni ishod nije postignut; duža hospitalizacija		Ishod C(1) Duža hospitalizacija, povećan broj neželjenih događaja vezanih za primenu neodgovarajućih rastvarača u pripremi terapije		Ishod D(1) Profil neželjenih događaja nije adekvatno interpretiran; zdravstveni ishodi nisu optimalni, duži boravak u bolnici; zdravlje pacijenta u povećanom riziku		Ishod E(1) Nedostatak poverenja među zdravstvenim radnicima; narušene interprofesionalne veze; manje efikasna terapije usled informacije koja je kasno pružena		Ishod F(1) Zdravlje pacijenta je ugroženo zbog neuočavanja mogućih neželjenih događaja povezanih sa terapijskom supstitucijom i kliničkim stanjem pacijenta	

HS - hazard score; *SmPC* – Summary of Product Characteristics; SOP – standardne operativne procedure

Tabela 4.21 Prikaz rezultata *HFMEA* u B-HR (nastavak)

Podproces A		Podproces B	Podproces C		Prodproces D		Podproces E		Podproces F	
A(2) Antibiotički spektar dejstva nije razmotren prilikom donošenja odluke o terapijskoj supstituciji	HS8		C(2) Procena načina pripreme i rekonstitucije terapije uključujući kompatibilnost i stabilnost leka u odnosu na mesto skladištenja/čuvanja leka nije sprovedena	HS8	D(2) Procena neželjenih reakcija na lek samo delimično sprovedena	HS8	E(2) Informacija o terapijskoj supstituciji delimično prosledena zdravstvenim radnicima	HS8	F(2) Dodatni monitoring pacijenta sproveden samo delimično	HS12
A(2)a Nedostatak osoblja u periodu donošenja odluka o terapiji vikendom	HS12		C(2)a <i>SmPC</i> nije dovoljno jasan	HS4	D(2)a Procena neželjenih reakcija na lek se ne smatra prioritarnom aktivnošću	HS8	E(2)a Nedostatak vremena	HS8	F(2)b Fragmentovana informacija potrebna za efikasni monitoring	HS12
A(2)b Primena samo dostupnih lekova nezavisno od antibakterijskog spektra dejstva	HS8		C(2)b <i>SmPC</i> nije detaljno proučen	HS4	D(2)b Procena neželjenih reakcija na lek se ne smatra potrebnom aktivnošću	HS8	E(2)b Nedostatak zdravstvenih radnika;	HS8	F(2)d Umor osoblja koji utiče na kvalitet sprovedenog monitoringa	HS16
			C(2)c <i>SmPC</i> nije dostupan na vreme	HS8			E(2)c Umor zaposlenih	HS16		
			C(2)d Informacija o rekonstituciji nije prosledena zdravstvenom radniku na vreme	HS12			E(2)d Preopterećenost podacima/komunikacijom (telefon stalno zvoni)	HS16		
			C(2)e Nedostatak svesti o potrebi da se sprovede provera od strane zdravstvenih radnika	HS16						
Ishod A(2) Neodgovarajuća terapija (nije optimalna), duža hospitalizacija; komplikacije			Ishod C(2) Primena leka nije adekvatno sprovedena u pogledu rastvaranja (kompatibilnosti sa rastvaračem) ili puta primene, rekonstituisan lek se ne čuva adekvatno		Ishod D(2) Uticaj na zdravstvene ishode, duži boravak u bolnici, neoptimalni zdravstveni ishodi		Ishod E(2) Informisanje zdravstvenih radnika koji nisu direktno uključeni u terapiju pacijenta; terapija nije pravovremeno inicirana; nisko zadovoljstvo pacijenta		Ishod F(2) Zdravlje pacijenta u riziku; zdravstveni radnici nisu svesni situacija od visokog rizika za pacijenta	

HS-hazard score; SmPC – Summary of Product Characteristics

Tabela 4.21 Prikaz rezultata *HFMEA* u B-HR (nastavak)

Podproces A	Podproces B	Podproces C	Podproces D	Podproces E	Podproces F
			D(3) Nemogućnost da se sprovede pravovremena procena mogućih neželjenih reakcija na alternativu	HS16	
			D(3)a Pacijent ne prijavljuje/krije simptome	HS16	
			D(3)b Medicinska sestra ne posvećuje pažnju mogućim neželjenim reakcijama na altrenativu	HS8	
			D(3)c Zdravstveni radnici ne razmenjuju informacije o neželjenim reakcijama na lek ispoljenim kod pacijenta	HS16	
			Ishod D(3) Nije sprovedena adekvatna supervizija i monitoring pacijenta		

HS-hazard score

4.3.6 Podprocesi, *FM*, *FMC* u terapijskoj supstituciji usled nestašice antibiotika u B-SR

U B-SR u okviru terapijske supstitucije identifikovani su podprocesi, koji se odnose na procenu antibakterijskog spektra dejstva, režima doziranja i načina primene alternative uz evaluaciju efikasnosti u odnosu na inicijalnu terapiju, te procenom potrebe za monitoringom pacijenta po uvođenju alternative u terapiju (Tabela 4.22).

U procesu razmatranja antibiotske supstitucije, procena antibakterijskog spektra dejstva se ne sprovodi, *FM* A(1), ili se sprovodi na neodgovarajući način, usled “nedostatka zdravstvenih radnika”, *FMC* A(1)b, *HS* 12 i “povremenog otežanog pristupa zvaničnim podacima o karakteristikama leka (*SmPC*) koji nakon uvoza leka ne prati odgovarajuća dokumentacija dostupna za zdravstvene radnike” A(2)b, *HS* 12 (Tabela 4.22). Pored grešaka vezanih za procenu spektra dejstva antibiotika kod terapijske supstitucije, nesprovođenje pregleda potencijalnih ili postojećih alergija na lekove kod pacijenta, kao *FM* D(1), uzrokovano je “nedostatkom vremena” *FMC* D(1)a, “neintegrisanošću provere u okviru SOP” *FMC* D(1)b i “nedostatka svesti među zdravstvenim radnicima o potrebi za proverom ovakve vrste”, *FMC* D(1)c, svi *FMC HS* 12 (Tabela 4.22).

Tabela 4.22 Prikaz rezultata *HFMEA* u B-SR

Podproces A		Podproces B		Podproces C		Podproces D		Podproces E		Podproces F	
Procena antibakterijskog spektra aktivnosti leka		Pregled režima doziranja antibiotika, načina primene i stabilnosti alternative		Procena efikasnosti alternativne u odnosu na inicijalnu terapiju		Procena potencijalne alergije na alternativu		Procena potrebe za dodatnim monitoringom pacijenta kada se uvede alternativa		Pregled potencijalnih interakcija lekova i profila neželjenih reakcija alternative u odnosu na inicijalnu terapiju	
A(1) Pregled antibakterijskog spektra dejstva alternative nije sproveden		B(1) Informacija o režimu doziranja, stabilnosti i načinu primene nije adekvatno analizirana		C(1) Procena efikasnost alternative u odnosu na inicijalnu antibiotsku terapiju nije sprovedena		D(1) Procena potencijalne alergije na alternativu kod pacijenta nije sprovedena		E(1) Procena za dodatnim monitoringom pacijenta nakon uvođenja alternative nije sprovedena		F(1) Pregled potencijalnih interakcija nije sproveden pre uvođenja alternative	
A(1)a Nedostatak vremena za pregled	HS16	B(1)a Ne smatra se prioritetom	HS9	C(1)a Nedostatak vremena	HS9	D(1)a Nedostatak vremena	HS12	E(1)a Nedostatak vremena	HS9	F(1)a Pregled nije deo rutinske prakse	HS9
A(1)b Nedostatak zdravstvenih radnika, radnici nisu dostupni	HS12	B(1)b Nedostatak vremena	HS9	C(1)b Ne smatra se prioritetom	HS9	D(1)b Nije deo procedura	HS12	E(1)b Ne smatra se delom rutinske prakse	HS9	F(1)b Nedostatak vremena	HS9
A(1)c Nedostatak interprofesionalne komunikacije	HS9			C(1)c Nije deo svakodnevne prakse	HS9	D(1)c Nema svesti među zaposlenima o potrebi za sprovođenjem procene	HS12			F(1)c Ne smatra se prioritetnom aktivnošću	HS9
Ishod A(1) Suboptimalna terapija, neodgovarajuća terapija		Ishod B(1) Neodgovarajuća primena antibiotika, režim doziranja nije individualizovan, više neželjenih reakcija/događaja, suboptimalna terapija, duži boravak u bolnici, viši troškovi terapije, više radnih sati zaposlenih		Ishod: C(1) Efikasnost AB terapije drugačija od očekivane, duže trajanje manje efikasne terapije, viši troškovi terapije		Ishod D(1) Smrt, životno ugrožavajući događaj zbog alergije na alternativu		Ishod E(1) Povećani rizik od neželjenih reakcija na alterantivu, povećana toksičnost terapije, opasnost po život		Ishod F(1) Može doći do interakcija lekova opasnih po život, moguć smrtni ishod pacijenta	

AB - antibiotska; HS - hazard score

Tabela 4.22 Prikaz rezultata *HFMEA* u B-SR (nastavak)

Podproces A		Podproces B		Podproces C		Podproces D		Podproces E		Podproces F	
A(2) Pregled antibakterijskog spektra dejstva alternative nije adekvatno sproveden		B(2) Informacije o režimu doziranja pogrešno interpretirane		C(2) Procena efikasnosti alternative u odnosu na inicijalnu antibiotsku terapiju nije adekvatno sprovedena		D(2) Potencijalne alergije pacijenta nisu adekvatno procenjene		E(2) Potreba za dodatnim monitoringom nije adekvatno procenjena		F(2) Pregled potencijalnih interakcija nije adekvatno sproveden pre uvođenja alternative	
A(2)a Nedostupna odgovarajuća literatura o AB spektru alternative	HS8	B(2)a Loš kvalitet informacija	HS6	C(2)a Informacije o efikasnosti alternative nisu adekvatno interpretirane	HS6	D(2)b Podaci nisu pohranjeni uopšte	HS8	E(2)a Bez pristupa informacijama o potrebi za dodatnim monitoringom nakon uvođenja alternative, zastarela literatura	HS6	F(2)a Bez pristupa informacijama o interakcijama lekova	HS9
A(2)b Dostupne samo zastarele informacije o AB spektru dejstva alternative	HS4	B(2)b Loša interprofesionalna komunikacija	HS9	C(2)b Bez pristupa referentnim dokumentima o efikasnosti leka	HS6	D(2)c Podaci nisu dostupni u elektronskoj formi	HS8	E(2)b Pristup zastarelim podacima/samo podacima u pisanoj formi	HS6	F(2)b Pristup samo zastarelim/podacima koji nisu u elektronskom formatu	HS9
A(2)c Dostupni samo delimični podaci o AB spektru dejstva alternative	HS12									F(2)c Bez elektronskog integrisanog online softvera za proveru interakcija	HS9
Ishod A(2) Nedogovarajući zdravstveni ishodi, neefikasna terapija, suboptimalna terapija, duži boravak u bolnici, viši troškovi lečenja u bolnici		Ishod B(2) Lek nije adekvatno primenjen, povećanje toksičnih/neželjenih reakcija na lek, ciljana C_{max} nije postignuta, očekivani zdravstveni ishod odložen		Ishod C(2) Nisu razmotreni svi aspekti primene alternative, uključujući dužinu trajanja terapije, povećanjem ili smanjenjem doze alternative u odnosu na inicijalnu terapiju		Ishod D(2) Smrt, stanja opasna po život pacijenta kao rezultat alergije pacijenta na alternativnu terapiju		Ishod E(2) Neodgovarajući monitoring pacijenta, viši troškovi lečenja pacijenta zbog prevazilaženja neželjenih reakcija na lek, veći rizik od nepravremenog uočavanja mogućnosti za neželjenu reakciju na lek, pogoršanje zdravlja pacijenta		Ishod F(2) Može doći do interakcija lekova opasnih po život, sa potencijalno smrtnim ishodom	

AB - antibiotska; C_{max} - maksimalna koncentracija; HS - hazard score

4.3.7 Podprocesi, *FM* i *FMC* u terapijskoj supstituciji usled nestašice antibiotika u B-ŠP

U B-ŠP terapijska supstitucija započinje proverom dostupnih alternativa u bolničkom IT sistemu, gde se ujedno proverava i antibakterijski spektar dejstva, profil neželjenih reakcija na leka, način primene, a sve u skladu sa kliničkim iskustvom zdravstvenih radnika, međusobnom razmenom informacija i naknadnom supervizijom pacijenta na alternativnoj terapiji (Tabela 4.23).

Mogućnost da se ne odabere i ne propiše odgovarajuća alternativna terapija *FM* A(3), je u B-ŠP uzrokovana prevashodno „nedostatkom vremena koje je na raspolaganju zdravstvenim radnicima“, *FMC* A(3)a, *HS* 12 (Tabela 4.23). S druge strane, procena načina primene alternativne terapije u odnosu na inicijalnu ne sprovodi se redovno kada nastupi nestašica, već „samo u slučaju da se započinje sa primenom antibiotika koji ranije nije nikada bio u primeni na odeljenjima“ u B-ŠP, *FMC* C(1)b, *HS* 12 (Tabela 4.23). Zdravstveni radnici u B-ŠP su nekada samo delimično svesni potrebe za terapijskom supstitucijom, *FM* D(2), usled „predrasuda i prethodno utemeljenih percepcija o profesionalnim zadacima pojedinih zdravstvenih radnika, kao na primer lekara, koji samo propisuju terapiju i očekuju od drugih zdravstvenih radnika da se pozabave traganjem za odgovarajućom terapijskom supstitucijom, te načinom primene alternative“, *FMC* D(2)d, *HS* 12 (Tabela 4.23)

Tabela 4.23 Prikaz rezultata *HFMEA* u B-ŠP

Podproces A		Podproces B	Podproces C		Podproces D		Podproces E	
Izbor alternative iz dostupnih opcija putem bolničkog informacionog sistema zasnovanog na antibakterijskom spektru dejstva, profilu neželjenih reakcija na lek i ekspertizi lekara		Validacija zdravstvenog kartona pacijenta putem bolničkog IT sistema pre nego se uvede alternativna terapija	Provera načina primene alternative koja treba da se uvede		Razmena informacija o alternativni između zdravstvenih radnika		Supervizija pacijenata na novouvedenoj alternativnoj terapiji	
A(1) Lista dostupnih alternativa putem bolničkog informacionog sistema nije ažurirana prema dužini trajanja postojećih nestašica	HS9		C(1) Procena načina primene alternative nije sprovedena u slučaju nestašica, sprovodi se samo za lekove koji se prvi put uvode u bolničku listu lekova.	HS8	D(1) Zdravstveni radnici koji nisu direktno uključeni u propisivanje terapije nisu upoznati sa terapijskom supstitucijom	HS8	E(2) Monitoring pacijenta nakon uvođenja alternative nije adekvatno sproveden od strane farmaceuta	HS9
A(1)a Osoba odgovorna za pohranjivanje podataka u bolnički informacioni sistem nije adekvatno informisana o nestašicama lekova	HS9		C(1)a Ne smatra se potrebnim uzimajući u obzir rutinsku/standardnu praksu od strane iskusnijih zdravstvenih radnika	HS8	D(1)a Nedostatak vremena farmaceuta da pruži informacija o alternativni u odgovarajućem vremenskom periodu	HS8	E(2)a Bolnički informacioni sistem ne omogućuje aktivni monitoring pacijenta putem laboratorijskih parametara (funkcija jetre i bubrega), farmaceut nije u mogućnosti da sprovodi monitoring pacijenata i proveri funkciju jetre i bubrega tokom terapije	HS8
			C(1)b Mlađi zdravstveni radnici nisu u potpunosti upoznati sa načinom primene lekova posebno tokom letnjeg perioda godišnjih odmora	HS12	D(1)b Informisanje zdravstvenih radnika o terapijskoj supstituciji kroz zvanične kanale informisanja ne smatra se uvek prioritonom	HS8	E(2)b Nedostatak vremena E(2)c Nedostatak znanja	HS8 HS8
Ishod A(1) Zasterala lista lekova pogodnih nestašicom/dostupnih alternativa, što može da utiče na finalnu odluku o alternativni			Ishod C(1) Alternativa nije adekvatno primenjena, veći rizik od fizičkih inkompatibilija tokom primene leka, veći rizik od neželjenih reakcija na lek			Ishod D(1) Zdravstveni radnici ne pružaju adekvatnu terapiju u smislu dužine terapije, supervizije pacijenta (pacijenti sa komorbiditetima i specijalnim potrebama)		Ishod E(2) Povećana verovatnoća za razvoj neželjenih reakcija na lek zbog odsustva monitoringa (funkcija jetre i bubrega nije adekvatno nadgledana) koji je trebalo da se sprovede nakon uvođenja alternative

HS - hazard score; IT – informaciona tehnologija

Tabela 4.23 Prikaz rezultata *HFMEA* u B-ŠP (nastavak)

Podproces A		Podproces B	Podproces C	Podproces D		Podproces E
A(3) Adekvatna alternativa nije izabrana pravilno	HS8			D(2) Zdravstveni radnici delimično upoznati sa terapijskom supstitucijom	HS9	
A(3)a Nedostatak vremena	HS12			D(2)a Zdravstveni radnici pasivno informisani o nestašicama lekova i dostupnim alternativama putem bolničkog informacionog sistema	HS8	
				D(2)b Kliničari ne propisuju terapiju putem bolničkog informacionog sistema.	HS8	
				D(2)c Odsustvo efikasne komunikacije u apoteci	HS8	
				D(2)d Interprofesionalna komunikacija bazirana na pretpostavljenoj ulozi (lekari propisuju terapiju i očekuju da se ostale kolege bave alternativama)	HS12	
Ishod A(3) Terapija pacijenta nije optimalna, nedogovarajući terapijski ishodi pacijenta				Ishod D(2) Monitoring pacijenta se ne sprovodi u potpunosti tokom terapije, pacijent nije adekvatno lečen, odložena prva doza leka sa odgovarajućim posledicama		

HS - hazard score

4.3.8 Kvalitativni uporedni pregled terapijske supstitucije u bolnicama uključenim u HFMEA

U svim bolnicama, osim u B-GR, proces antibiotske supstitucije započinje sa procenom dostupnih alternativa (Slika 4.4). U B-AU i B-BE, ova procena se sprovodi u skladu sa zvaničnim podacima dostupnim putem nacionalnih baza podataka o nestašicama lekova. U B-ŠP, procena dostupnih alternativnih opcija za antibiotsku terapiju se sprovodi putem dostupne baze podataka nestašica na nacionalnom nivou, kao i kontakata sa proizvođačima/veleprodajom, pre nego što se dobijene informacije pohrane u bolnički informatički sistem. U B-AU, do podataka o alternativama se dolazi na osnovu pisane i usmene komunikacije sa farmaceutskim kućama i veleprodajom. Zdravstveni radnici u B-HR i B-SR posebnu pažnju posvećuju proceni spektra antibiotskog dejstva tokom inicijalnog razmatranja alternative. U B-GR, procena dostupnih alternativa predstavlja treći korak u odabiru terapije za pacijenta, nakon sprovedene opsežne procene zdravstvenog profila i kliničkog statusa pacijenta, kao i spektra dejstva antibiotika.

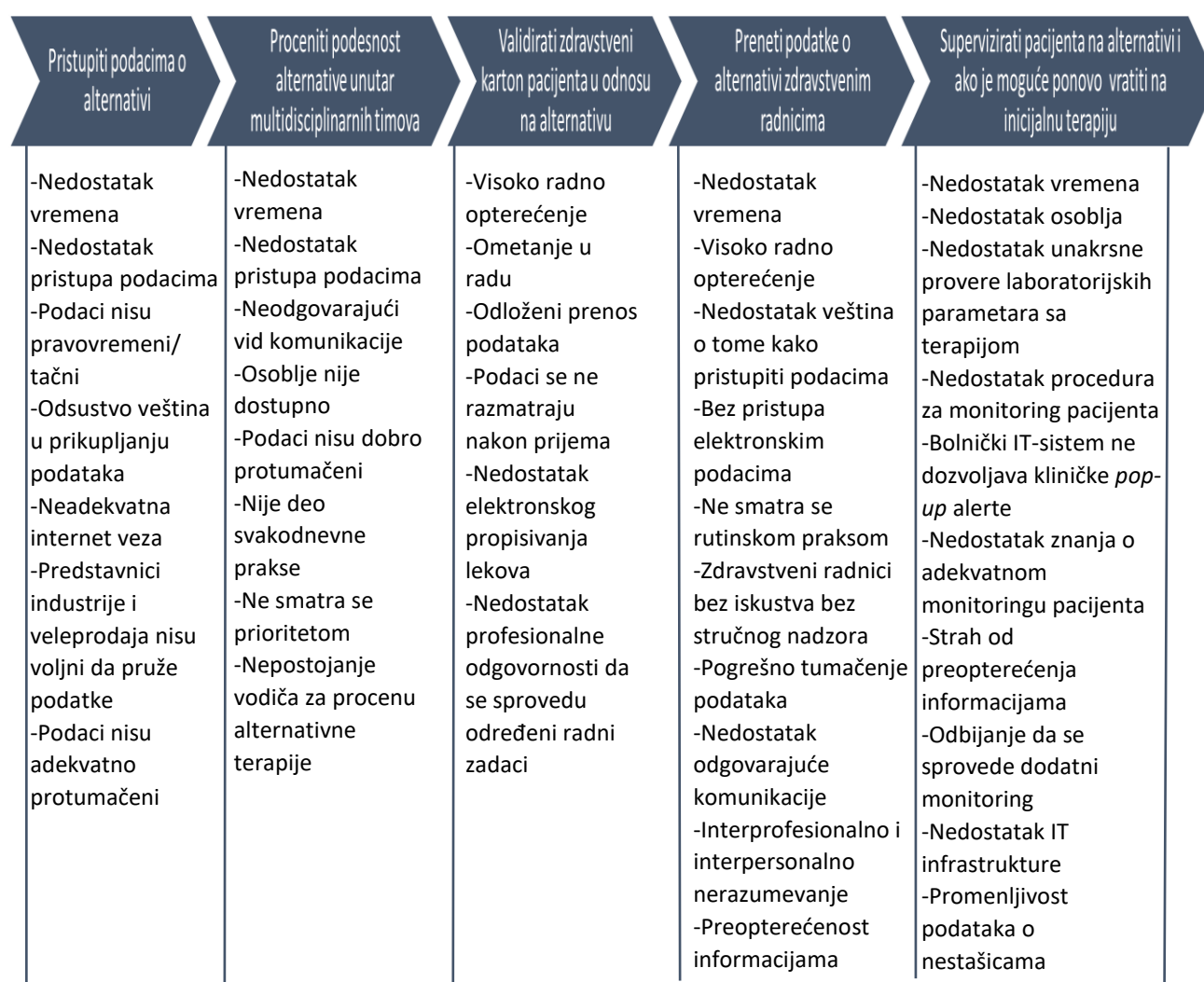
Nakon procene dostupnosti alternativne antibiotske terapije, zdravstveni radnici u B-AU, B-BE, B-HR, B-SR i B-ŠP proveravaju zdravstvene kartone pacijenata unutar multidisciplinarnih timova radi procene kliničkog stanja pacijenta. Zdravstveni radnici u B-HR i B-SR upoređuju način primene leka/antibiotika (doziranje), kao i način rekonstituisanja leka, te stabilnosti gotovog rastvora u odnosu na inicijalnu antibiotsku terapiju kao sastavni deo u odlučivanju o uvođenju alternativne antibiotske terapije. U B-BE, prethodno navedeni aspekti primene antibiotske terapije se procenjuju unutar Komisije za lekove. U B-AU, sličan vid procene se sprovodi bilo putem pismene ili usmene komunikacije u odnosu na složenost kliničkog stanja pacijenta, u cilju postizanja finalne odluke, koja se potom prosleđuje svim zdravstvenim radnicima. U B-AU i B-BE, ovakav vid donošenja odluka i komunikacije je neophodan pre uspostavljanja preporuka o zameni antibiotske terapije, koja se potom pohranjuje u okviru bolničkog informatičkog sistema. U B-AU i B-ŠP, preporuke o alternativnoj antibiotskoj terapiji se naknadno prenose svim zdravstvenim radnicima u bolnici. U B-HR i B-SR, transfer podataka o terapiji upućen zdravstvenim radnicima se procesuiru samo nakon procene profila neželjenih dejstava antibiotika i prisutnih alergija pacijenta. U B-HR, se podaci o zameni antibiotske terapije pružaju ne samo zdravstvenim radnicima, već i pacijentima. Potreba za dodatnim monitoringom pacijenata nakon promene antibiotske terapije je takođe sastavni deo razmatranja u toku terapijske supstitucije u B-BE, B-HR, B-SR i B-ŠP.



Slika 4.4 Dijagram kodiran bojama na osnovu sličnosti u karakteristikama podprocessa identifikovanih putem *HFMEA* u bolnicama

Procena podataka o alternativnoj terapiji

Procena dostupnosti alternativa se u B-AU i B-BE proverava putem nacionalnih baza podataka o nestašicama, ili putem baza kreiranih i ažuriranih na nivou zdravstvene ustanove uz pomoć direktne komunikacije sa veleprodajom i predstavnicima farmaceutske industrije u B-AU, B-HR, B-SR i B-ŠP. FM povezani sa podprocesima, prisutni u svim bolnicama, koje su učestvovala u studiji su “nesinhronizovanost podataka o dostupnim alternativama i bolničkog informacionog sistema putem kojeg se antibiotici propisuju i izdaju”. HFMEA timovi su zaključili da je ta “nesinhronizovanost” posledica “nedostatka vremena”, “neodgovarajuće online/internet podrške”, “odsustvo kompetencija zdravstvenih radnika da efikasno dođu do tražene informacije” ili “pristup netačnim, nepravovremenim ili pogrešnim/neodgovarajuće prosleđenim informacijama” usled odsustva volje proizvođača ili veleprodaja da dostave odgovarajuće podatke o dostupnosti lekova (Slika 4.5).



Slika 4.5 Pregled uzroka grešaka po ključnim podprocesima tokom terapijske supstitucije

Procena podesnosti alternativne terapije unutar multidisciplinarnih timova

Nakon prikupljanja podataka o dostupnim terapijskim opcijama/alternativama u B-AU i B-BE, razmatra se podesnost terapijske supstitucije putem struktuiranog procesa razmene podataka o antibiotskim alternativama sa lekarima i ostalim zdravstvenim radnicima uključenim u upravljanje nestašicama lekova kroz redovne sastanke Komisije za lekove ili putem telefonskih razgovora/razmene *e-mail*-a u zavisnosti od kliničkog statusa pacijenta (Slika 4.4). Ipak, odobrenje alternativne terapije u B-AU se često ne postiže usled “neodogarajuće komunikacije između bolničkog farmaceuta i drugih zdravstvenih radnika” ili zbog “nedostatka vremena” (Slika 4.5). Usled “neodgovarajućih podataka o dostupnosti antibiotske alternative”, procena zdravstvenog rizika po pacijenta se ne sprovodi u potpunosti, te je na taj način nekompletna u pogledu izbora odgovarajuće alternative za pacijenta u B-BE. U B-HR i B-GR, “zdravstveni radnici koji su uključeni u proces odobravanja i usvajanja alternativne terapije nisu uvek dostupni za savetovanje”, te način primene i doziranje alternative se ponekad ne interpretiraju pravilno (Slika 4.5). U B-GR “nedostatak jasne informacije i načina da se implementiraju procedure/vodiči za procenu zamenske antibiotske terapije” sprečavaju odgovarajuću interpretaciju podataka o supstitucionoj terapiji (Slika 4.5). U B-ŠP procena alternative postaje neuspešna kada se sprovodi od strane “zdravstvenih radnika koji ne poseduju odgovarajuće kliničko iskustvo ili se smatraju mlađim zdravstvenim radnicima” (dok su na primer stariji/iskusniji zdravstveni radnici odsutni), procena supstitucione antibiotske terapije je neuspešna takođe iz razloga što se “ne smatra sastavnim delom svakodnevne prakse” ili usled “nedostatka vremena” (Slika 4.5). U B-SR, procena i upoređivanje efikasnosti alternativne terapije u odnosu na inicijalnu često je onemogućena “nedostatkom pristupa podacima”, ili usled pojave “odsustva upoređivanja efikasnosti terapijskih opcija jer se takvi postupci ne smatraju prioritetnom aktivnošću” (Slika 4.5).

Validacija podataka iz zdravstvenog kartona pacijenta u odnosu na uvedenu alteranitivnu terapiju

U svim *HFMEA* bolnicama, bolnički farmaceuti sprovode više aktivnosti unutar podprocesa koji su povezani sa pregledom podataka o terapiji pacijenta, kao i o kliničkom statusu pacijenta. Ova vrsta procene podataka uključuje procenu potencijalnih alergija kod pacijenta, vremena koje je potrebno za nastanak terapijskog efekta novouvedene alternativne terapije, kao i procenu potencijalnih novonastalih lek-lek interakcija nakon uvođenja alternative. *FM* koji se javljaju u okviru navedenih podprocesa nastaju usled “nedostatka vremena”, “velikog opterećenja radnim zadacima”, praćenih “stalnim prekidima u sprovođenju radnih zadataka”, ili “zavisnošću od pristupa podacima o antibioticima - “*data dependency*” u B-AU i B-BE. “Nedostatak iskustva i znanja u pogledu efikasne procene podataka”, kao i “limitarani/ograničeni pristup elektronskim bazama podataka” su dodatni uzroci *FM* do kojih najčešće dolazi usled toga što “iskusni zdravstveni radnici u svakodnevnom radnim zadacima ne sprovode rutinski inkorporiranu procenu i promenu antibiotske terapije uzrokovane nestašicama”, pored “neinformisanosti zdravstvenih radnika sa manje iskustva o postojećim nestašicama”.

Transfer podataka o alternativama zdravstvenim radnicima uključenim u terapiju pacijenta

Nakon obrade podataka o dostupnoj antibiotskoj terapiji, te validaciji zdravstvenog kartona pacijenta, informacija o zameni antibiotika se pohranjuje u bolnički informacijski sistem putem kojeg se vrši propisivanje i izdavanje antibiotika, i prosleđuje zdravstvenim radnicima. Ipak, prenos informacija se ponekad ne sprovodi pravilno ili je odložen. Razlog neodgovarajućeg prenosa informacija je “veliko opterećenje radnim zadacima” povezano sa “prekidom u sprovođenju radnih zadataka” ili “neodgovarajućom razmenom informacija, te neselektivnim opterećenjem velikim brojem informacija koje nisu relevantne za zdravstvene radnike”, kao što je primećeno u B-AU (Slika 4.5). Ponekad, “učestale promene u dostupnosti pojedinih antibiotika čini veoma teškim da se omogući kontinuiran protok tačnih informacija” kao što je uočeno u B-BE, što je dodatno komplikovano i pojavom “neredovne procene zaliha antibiotika na odeljenjima, koja se ne smatra obaveznim dnevnim radnim zadatkom” (Slika 4.5). “Medicinska sestra/tehničar u B-BE često nije u mogućnosti da razume informacije” koje dostavljaju bolnički farmaceuti o alternativnoj antibiotskoj terapiji ili “ne obraća pažnju na pomenute informacije” (Slika 4.5). U B-HR i B-SR, “nedostatak vremena” i “nedostatak odgovarajućeg načina komuniciranja/razmene informacija” može usporiti protok podataka o alternativnoj antibiotskoj terapiji. U B-GR, *FM* povezane sa razmenom podataka obično se dešavaju u poslednjoj fazi substitucije antibiotske terapije, i često su uzrokovani “interprofesionalnim i interpersonalnim nerazumevanjem” ili “odsustvom ustanovljenog sistema kvaliteta koji bi definisao odgovarajuće puteve komunikacije” (Slika 4.5). U B-ŠP, jedna od važnijih *FM* se odnosi na neinformisanost ili pogrešnu informisanost zdravstvenih radnika, koji nisu direktno uključeni u propisivanje antibiotske terapije. To je posledica toga što neki lekari „ne propisuju terapiju putem elektronskog propisivanja“ (Slika 4.5). Iz tog razloga, lekari „nisu svesni trenutnih nestašica i očekuju ili predlažu da drugi zdravstveni radnici upravljaju nestašicama lekova ili smatraju da nestašice nisu u domenu njihove odgovornosti“. Čak i oni zdravstveni radnici, koji koriste elektronsko propisivanje, ukoliko koriste druge dostupne opcije za propisivanje terapije u vidu „slobodnog teksta-*free text option*“, nisu u potpunosti informisani o tome da antibiotik koji upravo propisuju nije dostupan, odnosno da je u nestašici.

Monitoring pacijenata na alternativnoj terapiji i ponovo uvođenje inicijalne terapije

U B-HR, B-ŠP i B-SR, monitoring pacijenata nakon uvođenja alternativne antibiotske terapije se ne sprovodi na odgovarajući način usled “odsustva podrške bolničkog IT sistema”. Na primer, u B-ŠP “laboratorijski podaci se ne mogu automatski unakrsno proveriti za pacijente koji su na supstitucionoj antibiotskoj terapiji”, te “ne postoje automatski alerti u bolničkom IT sistemu koji ukazuju na klinički značajne situacije za praćenje pacijenta” (Slika 4.5). “Nedostatak vremena i znanja” uzrokuje neadekvatan monitoring pacijenta u B-HR i B-SR, dok se u B-HR i “nedostatak zdravstvenog kadra i odsustvo SOP za monitoring” smatra uzročnikom *FM* koji se odnosi na odsustvo monitoringa pacijenta (Slika 4.5). U B-BE, se monitoring pacijenta i naknadno ponovno uvođenje izvorne antimikrobne terapije ne sprovodi adekvatno zbog “nedostatka vremena i podataka o nestašicama” koje se menjaju na dnevnoj bazi (Slika 4.5). “Strah od preteranog informisanja zdravstvenih radnika-*over alerting*” može doprineti odbojnosti među zdravstvenim radnicima da prate razmenu *e-mail*-ova i proveravaju dostupnost antibiotika, što dodatno doprinosi mogućnosti da se monitoring pacijenta ne sprovede na odgovarajući način (Slika 4.5).

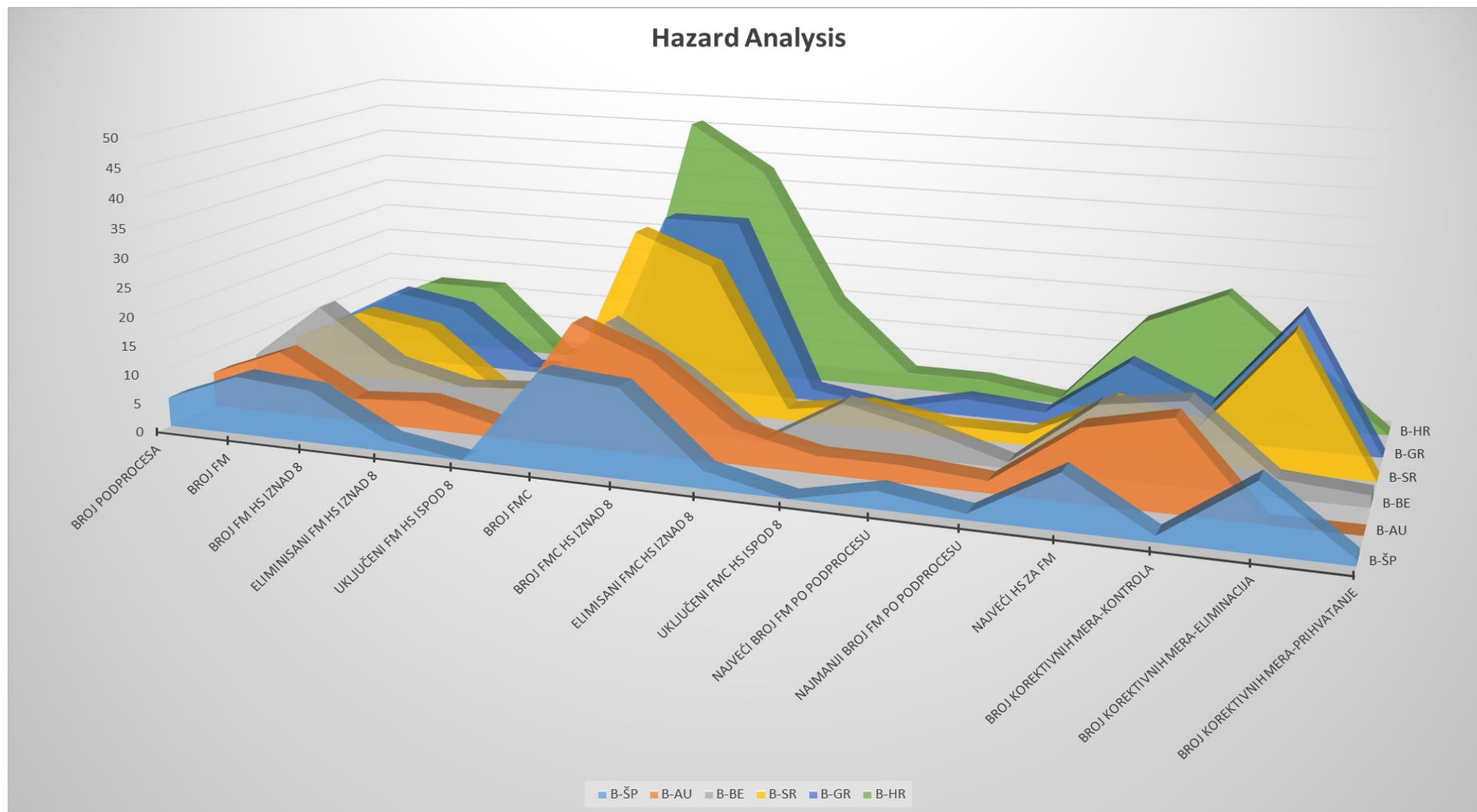
4.3.9 Kvantitativni rezultati HFMEA

U B-BE, je registrovan najveći broj *FM* (n=5) po podprocesu. Takođe u B-BE je dokumentovan i najveći ukupan broj *FM* (n=16), dok je najniži broj u B-ŠP (n=10). Najveći broj *FM* sa *HS* iznad 8 je registrovan u B-GR (n=11) i B-HR (n=12), dok je najniži broj primećen u B-AU i B-BE (Tabela 4.24; Slika 4.6). Ovi *FM* su vodili identifikaciji 38 *FMC* sa *HS* iznad 8 u B-HR. U B-HR, *FM* sa najvišim *HS* od 16 se odnosi na “informacije o alternativni nisu prenete”, kao i “dodatni monitoring pacijenta nakon susptitucije nije sproveden” (Tabela 4.24; Slika 4.6). U B-AU, pet *FM* sa *HS* iznad 8 je uklonjeno iz analize na osnovu metodološkog drveta za odlučivanje i zaključka *HFMEA* tima o tome da postoje efikasne kontrolne mere u odnosu na očekivane hazarde/greške/*FM*. Petnaest *FMC* je uklonjeno iz analize na osnovu iste metodologije u B-HR. *FM* i *FMC* sa *HS* ispod 8 su uglavnom uključeni u dalju analizu u B-AU i B-BE. Najveći broj *FMC* je uočen u B-HR (n=46), a najniži u B-ŠP (n=16). U B-HR je primećen najveći kumulativni *HS FMC* (kumulativni skor=404), dok je u B-AU uočen najniži kumulativni skor (kumulativni skor=131) (Tabela 4.24; Slika 4.6). Lista *FM* visokog skora u svim *HFMEA* bolnicama je prikazana u Tabeli 4.25. Istraživački *HFMEA* timovi su se uglavnom opredelili za korektivne mere tipa-kontrole (n=22 u B-HR) i tipa-eliminacija (n=23 u B-GR i B-SR).

Tabela 4.24 Uporedni prikaz rezultata *HFMEA* po bolnicama

Karakteristike	Bolnice						Medijana [IQR]
	B-AU	B-BE	B-GR	B-HR	B-SR	B-ŠP	
Broj podprocessa	6	6	6	6	6	5	6 [5,75-6]
Broj grešaka (<i>FM</i>)	11	16	13	12	12	10	12 [10,75-13,75]
Broj grešaka (<i>FM</i>) <i>HS</i> > 8	4	7	11	12	10	9	9.5 [6,25-11,25]
Broj grešaka isključenih iz dalje <i>HFMEA</i> (uključujući i skor > 8)	5	4	1	/	/	2	3 [1,25-4,75]
Broj grešaka uključenih u dalju <i>HFMEA</i> i pored skora < 8	2	5	1	/	2	/	2 [1,25-4,25]
Broj uzroka grešaka (<i>FMC</i>)	21	18	31	46	31	16	26 [17,50-34,75]
Broj uzroka grešaka (<i>FMC</i>) <i>HS</i> > 8	16	10	31	38	26	15	21 [13,75-32,75]
Broj uzroka grešaka isključenih iz dalje <i>HFMEA</i> (uključujući i skor > 8)	6	/	2	15	2	3	3 [2-10,5]
Broj uzroka grešaka uključenih u dalju <i>HFMEA</i> i pored <i>HS</i> < 8	3	8	/	3	4	/	3,5 [3-7]
Najveći broj grešaka u podprocesu	3	5	3	3	2	3	3 [2,75-3,5]
Najmanju broj grešaka u podprocesu	2	1	2	1	2	1	1,5 [1-2]
Najviši skor za grešku (<i>FM</i>)	12	12	12	16	9	9	12 [9-13]
Kumulativni <i>FMC HS</i>	131	129	348	404	262	126	196,5 [128,25-362]
Broj korektivnih mera tipa KONTROLA	15	14	6	22	6	1	10 [4,75-16,75]
Broj korektivnih mera tipa ELIMINACIJA	/	3	23	11	23	11	11 [7-23]
Broj korektivnih mera tipa PRIHVATANJE	/	2	/	/	/	1	1,5 [0,75-4,25]

FM – failure mode-greška; *FMC* – failure mode cause-uzrok greške; *HFMEA* – Healthcare Failure Mode and Effect Analysis; IQR – interkvartilni opseg (interquartile range)



Slika 4.6 Grafički uporedni prikaz rezultata *HFMEA* po bolnicama

FM sa najvišim hazard skorom u bolnicama

U svim bolnicama u kojima je sprovedena *HFMEA*, greške *najvišeg HS* vrednosti 9, 12 i 16 odnosile su se na pristup i prenos informacija o nestašicama lekova, kao i načina kako pristupiti terapijskoj supstituciji (Tabela 4.25). S druge strane u B-AU i B-HR, članovi *HFMEA* timova su ukazali na mogućnost grešaka vezanih za pojavu da zdravstveni radnici ne sprovedu pregled dostupnih podataka o leku koji je u nestašici, kao i same alternative, u pogledu načina primene leka, režima doziranja, rekonstitucije, kompatibilnost leka sa rastvaračima i stabilnosti gotovih rastvora (Tabela 4.25). Nemogućnost pravovremenog pristupa podacima o karakteristikama nestašice pojedinih lekova u B-BE uzrokuje neprilagođavanje zaliha lekova aktuelnim nestašicama, kako u bolničkoj apoteci, tako i na bolničkim odeljenjima. Od posebnog značaja u B-HR, B-SR i B-ŠP su i greške vezane za praćenje pacijenta nakon sprovedene terapijske supstitucije, u pogledu ispoljavanja neželjenih reakcija na lek, efikasnosti samog leka i brzine postizanja željenog terapijskog ishoda kod pacijenta. U B-ŠP članovi *HFMEA* tima su izdvojili greške povezane sa nedostacima IT sistema, koji onemogućavaju zdravstvenim radnicima direktan uvid u alternativne terapijske opcije, i mogućnosti za monitoring pacijenta. Jedna od najznačajnijih grešaka u sprovođenju terapijske supstitucije je i nepotpun pregled zdravstvenog kartona pacijenta B-GR i B-ŠP, koji se odnosi na procenu zdravstvenog stanja i kliničkih parametara kod pacijenta od značaja za terapijsku supstituciju (Tabela 4.25). U B-AU smatraju da greške i uzroci visokog *HS*, koji se odnose na nepohranjivanje aktuelnih podataka o nestašicama i terapijskim alternativama u bolnički informacijski sistem, imaju presudan uticaj na postizanje optimalnih terapijskih ishoda, jer rezultiraju i drugim greškama poput uvođenja neodgovarajuće alternativne terapije od strane zdravstvenih radnika u nedostatku informacija (Tabela 4.25).

Tabela 4.25 Greške visokog hazard skora u bolnicama koje su učestvovalе u *HFMEA*

Bolnica	<i>FM</i> visokog hazard skora (delovi odgovora ispitanika)	Verovatnoća	Ozbiljnost	<i>HS</i>
B-AU	“neadekvatna provera podataka o nestašicama”	3	3	9
	“odobrenje za uvođenje odgovarajuće alternative nije postignuto”	3	3	9
	“informacija o nestašici nije pohranjena u deo informacionog sistema za propisivanje lekova”	3	3	9
	“dodatni podaci o alternativnoj terapiji nisu na odgovarajući način obrađeni od strane zdravstvenih radnika”	3	3	9
B-BE	“bez pristupa pravovremenoj informaciji o nestašici”	3	4	12
	“pogrešan vid komunikacije”	3	3	9
	“prilagođavanje zaliha nije pravovremeno sprovedeno”	3	3	9
B-GR	“podaci o zdravstvenom stanju pacijenta nisu provereni”	4	3	12
	“podaci o zdravstvenom stanju pacijenta provereni su na neodgovarajući način”	3	4	12
	“nije proveren način primene alternative”	4	3	12
	“informacija o načinu primene alternative nije prosleđena zdravstvenim radnicima”	3	4	12
	“odsustvo odgovarajuće komunikacije među zdravstvenim radnicima”	3	4	12
	“komunikacija sa zdravstvenim radnicima koji nisu direktno uključeni u sprovođenje terapije pacijenta”	3	4	12

FM – failure mode; *HFMEA* - Healthcare Failure Mode and Effect Analysis; *HS* – hazard score

Tabela 4.25 Greške visokog hazard skora u bolnicama koje su učestvovalе u *HFMEA* (nastavak)

Bolnica	<i>FM</i> visokog hazard skora (delovi odgovora ispitanika)	Verovatnoća	Ozbiljnost	<i>HS</i>
B-HR	“profil neželjenih reakcija na alternativu nije uopšte razmotren”	3	4	12
	“profil neželjenih reakcija na alternativu nije razmotren na vreme”	4	3	12
	“informacija o alternativu nije razmenjena sa zdravstvenim radnicima”	4	4	16
	“dodatni monitoring pacijenta nije sproveden”	4	4	16
	“dodatni monitoring pacijenta sproveden je delimično”	4	3	12
B-SR	“nije sproveden pregled antimikrobne aktivnosti alternative”	3	3	9
	“nije sproveden pregled podataka o dozi, načinu primene i stabilnosti alternativne terapije”	3	3	9
	“nije razmotrena potreba za dodatnim monitoringom”	3	3	9
B-ŠP	“u bolničkom informacionom sistemu nisu pravovremeno pohranjene informacije o dostupnim alternativama”	3	3	9
	“provera zdravstvenog kartona pacijenta nije sprovedena pre terapijske supstitucije”	3	3	9
	“Zdravstveni radnici delimično obavešteni o terapijskoj supstituciji”	3	3	9
	“monitoring se ne sprovodi na odgovarajući način nakon terapijske supstitucije”	3	3	9

FM – failure mode; *HFMEA* - Healthcare Failure Mode and Effect Analysis; *HS* – hazard score

4.3.10 Uticaj primene korektivnih mera na karakteristike *FMC* u bolnicama koje su učestvovalе u *HFMEA*

Medijalna vrednost ozbiljnosti i verovatnoće *FMC*, kao i vrednost *HS* pre i posle korektivnih akcija sa ukupnim opsegom vrednosti u svakoj bolnici su prikazane u Tabelama 4.26-4.31. Primenom korektivnih mera predloženih od strane multidisciplinarnih *HFMEA* timova je u B-AU, B-BE i B-ŠP uočeno da nije došlo do značajne promene u ozbiljnosti *FMC* ($p > 0,005$) (Tabela 4.26, 4.27, 4.31), dok je do značajne promene ozbiljnosti *FMC* došlo u B-HR, B-GR i B-SR ($p < 0,005$) (Tabela 4.28, 4.29, 4.30). Verovatnoća *FMC* pre i posle primene korektivnih mera se značajno razlikovala u svim bolnicama uključenim u istraživanje ($p < 0,005$) (Tabela 4.26-4.31). Ukupni *HS FMC* se takođe značajno razlikuju u B-AU, B-BE, B-GR, B-HR, B-SR i B-ŠP kada se uporede vrednosti pre i nakon predloženih korektivnih mera ($p < 0,001$), Tabela 4.26-4.31.

Tabela 4.26 Uticaj korektivnih mera na vrednost hazard skora u B-AU

Rangovi^a				
		N	Srednji rang	Zbir rangova
Ozbiljnost nakon korektivne mere - Ozbiljnost pre korektivne mere	Negativni rangovi	0 ^b	,00	,00
	Pozitivni rangovi	0 ^c	,00	,00
	Nepromenjeni rangovi	16 ^d		
	Ukupno	16		
Verovatnoća nakon korektivne mere - Verovatnoća pre korektivne mere	Negativni rangovi	12 ^e	6,50	78,00
	Pozitivni rangovi	0 ^f	,00	,00
	Nepromenjeni rangovi	4 ^g		
	Ukupno	16		
Hazard skor nakon korektivne mere - Hazard skor pre korektivne mere	Negativni rangovi	12 ^h	6,50	78,00
	Pozitivni rangovi	0 ⁱ	,00	,00
	Nepromenjeni rangovi	4 ^j		
	Ukupno	16		

a. B-AU

b. Ozbiljnost nakon korektivne mere < Ozbiljnost pre korektivne mere

c. Ozbiljnost nakon korektivne mere > Ozbiljnost pre korektivne mere

d. Ozbiljnost nakon korektivne mere = Ozbiljnost pre korektivne mere

e. Verovatnoća nakon korektivne mere < Verovatnoća pre korektivne mere

f. Verovatnoća nakon korektivne mere > Verovatnoća pre korektivne mere

g. Verovatnoća nakon korektivne mere = Verovatnoća pre korektivne mere

h. Hazard skor nakon korektivne mere < Hazard skor pre korektivne mere

i. Hazard skor nakon korektivne mere > Hazard skor pre korektivne mere

j. Hazard skor nakon korektivne mere = Hazard skor pre korektivne mere

Test statistika^{a,b}

	Ozbiljnost nakon korektivne mere - Ozbiljnost pre korektivne mere	Verovatnoća nakon korektivne mere - Verovatnoća pre korektivne mere	Hazard skor nakon korektivne mere - Hazard skor pre korektivne mere
Z	0,000 ^c	-3,126 ^d	-3,115 ^c
p-vrednost dvostrana	1,000	,002	,002

a. B-AU

b. *Wilcoxon Signed* test rangova

c. Zbir negativnih rangova jednak je zbiru pozitivnih rangova.

d. Bazirano na pozitivnim rangovima.

B-AU- opšta univerzitetska bolnica „Allgemeinen Krankenhaus der Stadt Wien (AKH Wien)“, Beč, Austrija

Tabela 4.27 Uticaj korektivnih mera na vrednost hazard skora u B-BE

Rangovi^a				
		N	Srednji rang	Zbir rangova
Ozbiljnost nakon korektivne mere - Ozbiljnost pre korektivne mere	Negativni rangovi	2 ^b	2,50	5,00
	Pozitivni rangovi	1 ^c	1,00	1,00
	Nepromenjeni rangovi	15 ^d		
	Ukupno	18		
Verovatnoća nakon korektivne mere - Verovatnoća pre korektivne mere	Negativni rangovi	13 ^e	7,00	91,00
	Pozitivni rangovi	0 ^f	,00	,00
	Nepromenjeni rangovi	5 ^g		
	Ukupno	18		
Hazard skor nakon korektivne mere - Hazard skor pre korektivne mere	Negativni rangovi	13 ^h	7,00	91,00
	Pozitivni rangovi	0 ⁱ	,00	,00
	Nepromenjeni rangovi	5 ^j		
	Ukupno	18		
a. B-BE				
b. Ozbiljnost nakon korektivne mere < Ozbiljnost pre korektivne mere				
c. Ozbiljnost nakon korektivne mere > Ozbiljnost pre korektivne mere				
d. Ozbiljnost nakon korektivne mere = Ozbiljnost pre korektivne mere				
e. Verovatnoća nakon korektivne mere < Verovatnoća pre korektivne mere				
f. Verovatnoća nakon korektivne mere > Verovatnoća pre korektivne mere				
g. Verovatnoća nakon korektivne mere = Verovatnoća pre korektivne mere				
h. Hazard skor nakon korektivne mere < Hazard skor pre korektivne mere				
i. Hazard skor nakon korektivne mere > Hazard skor pre korektivne mere				
j. Hazard skor nakon korektivne mere = Hazard skor pre korektivne mere				
Test statistika^{a,b}				
	Ozbiljnost nakon korektivne mere - Ozbiljnost pre korektivne mere	Verovatnoća nakon korektivne mere - Verovatnoća pre korektivne mere	Hazard skor nakon korektivne mere - Hazard skor pre korektivne mere	
Z	-1,089 ^c	-3,358 ^c	-3,210 ^c	
p-vrednost dvostrana	,276	,001	,001	
a. B-BE				
b. <i>Wilcoxon Signed</i> test rangova				
c. Bazirano na pozitivnim rangovima.				

B-BE- opšta univerzitetska bolnica Luven, Luven, Belgija

Tabela 4.28 Uticaj korektivnih mera na vrednost hazard skora u B-GR

Rangovi^a				
		N	Srednji rang	Zbir rangova
Ozbiljnost nakon korektivne mere - Ozbiljnost pre korektivne mere	Negativni rangovi	9 ^b	5,00	45,00
	Pozitivni rangovi	0 ^c	,00	,00
	Nepromenjeni rangovi	20 ^d		
	Ukupno	29		
Verovatnoća nakon korektivne mere - Verovatnoća pre korektivne mere	Negativni rangovi	29 ^e	15,00	435,00
	Pozitivni rangovi	0 ^f	,00	,00
	Nepromenjeni rangovi	0 ^g		
	Ukupno	29		
Hazard skor nakon korektivne mere - Hazard skor pre korektivne mere	Negativni rangovi	29 ^h	15,00	435,00
	Pozitivni rangovi	0 ⁱ	,00	,00
	Nepromenjeni rangovi	0 ^j		
	Ukupno	29		
a. B-GR				
b. Ozbiljnost nakon korektivne mere < Ozbiljnost pre korektivne mere				
c. Ozbiljnost nakon korektivne mere > Ozbiljnost pre korektivne mere				
d. Ozbiljnost nakon korektivne mere = Ozbiljnost pre korektivne mere				
e. Verovatnoća nakon korektivne mere < Verovatnoća pre korektivne mere				
f. Verovatnoća nakon korektivne mere > Verovatnoća pre korektivne mere				
g. Verovatnoća nakon korektivne mere = Verovatnoća pre korektivne mere				
h. Hazard skor nakon korektivne mere < Hazard skor pre korektivne mere				
i. Hazard skor nakon korektivne mere > Hazard skor pre korektivne mere				
j. Hazard skor nakon korektivne mere = Hazard skor pre korektivne mere				
Test statistika^{a,b}				
	Ozbiljnost nakon korektivne mere - Ozbiljnost pre korektivne mere	Verovatnoća nakon korektivne mere - Verovatnoća pre korektivne mere	Hazard skor nakon korektivne mere - Hazard skor pre korektivne mere	
Z	-3,000 ^c	-4,824 ^c	-4,737 ^c	
p-vrednost dvostrana	,003	,000	,000	
a. B-GR				
b. <i>Wilcoxon Signed</i> test rangova				
c. Bazirano na pozitivnim rangovima.				

B-GR- opšta univerzitetska bolnica „Jorgos Papanikolau“, Solun, Grčka

Tabela 4.29 Uticaj korektivnih mera na vrednost hazard skora u B-HR

Rangovi^a				
		N	Srednji rang	Zbir rangova
Ozbiljnost nakon korektivne mere - Ozbiljnost pre korektivne mere	Negativni rangovi	10 ^b	5,50	55,00
	Pozitivni rangovi	0 ^c	,00	,00
	Nepromenjeni rangovi	26 ^d		
	Ukupno	36		
Verovatnoća nakon korektivne mere - Verovatnoća pre korektivne mere	Negativni rangovi	26 ^e	13,50	351,00
	Pozitivni rangovi	0 ^f	,00	,00
	Nepromenjeni rangovi	10 ^g		
	Ukupno	36		
Hazard skor nakon korektivne mere - Hazard skor pre korektivne mere	Negativni rangovi	35 ^h	18,00	630,00
	Pozitivni rangovi	0 ⁱ	,00	,00
	Nepromenjeni rangovi	1 ^j		
	Ukupno	36		
a. B-HR				
b. Ozbiljnost nakon korektivne mere < Ozbiljnost pre korektivne mere				
c. Ozbiljnost nakon korektivne mere > Ozbiljnost pre korektivne mere				
d. Ozbiljnost nakon korektivne mere = Ozbiljnost pre korektivne mere				
e. Verovatnoća nakon korektivne mere < Verovatnoća pre korektivne mere				
f. Verovatnoća nakon korektivne mere > Verovatnoća pre korektivne mere				
g. Verovatnoća nakon korektivne mere = Verovatnoća pre korektivne mere				
h. Hazard skor nakon korektivne mere < Hazard skor pre korektivne mere				
i. Hazard skor nakon korektivne mere > Hazard skor pre korektivne mere				
j. Hazard skor nakon korektivne mere = Hazard skor pre korektivne mere				
Test statistika^{a,b}				
	Ozbiljnost nakon korektivne mere - Ozbiljnost pre korektivne mere	Verovatnoća nakon korektivne mere - Verovatnoća pre korektivne mere	Hazard skor nakon korektivne mere - Hazard skor pre korektivne mere	
Z	-3,162 ^c	-4,685 ^c	-5,252 ^c	
p-vrednost dvostrana	,002	,000	,000	
a. B-HR				
b. <i>Wilcoxon Signed</i> test rangova				
c. Bazirano na pozitivnim rangovima.				

B-HR- opšta univerzitetska bolnica „Tomislav Bardek“, Koprivnica, Hrvatska

Tabela 4.30 Uticaj korektivnih mera na vrednost hazard skora u B-SR

Rangovi^a				
		N	Srednji rang	Zbir rangova
Ozbiljnost nakon korektivne mere - Ozbiljnost pre korektivne mere	Negativni rangovi	8 ^b	4,50	36,00
	Pozitivni rangovi	0 ^c	,00	,00
	Nepromenjeni rangovi	21 ^d		
	Ukupno	29		
Verovatnoća nakon korektivne mere - Verovatnoća pre korektivne mere	Negativni rangovi	29 ^e	15,00	435,00
	Pozitivni rangovi	0 ^f	,00	,00
	Nepromenjeni rangovi	0 ^g		
	Ukupno	29		
Hazard skor nakon korektivne mere - Hazard skor pre korektivne mere	Negativni rangovi	29 ^h	15,00	435,00
	Pozitivni rangovi	0 ⁱ	,00	,00
	Nepromenjeni rangovi	0 ^j		
	Ukupno	29		
a. B-SR				
b. Ozbiljnost nakon korektivne mere < Ozbiljnost pre korektivne mere				
c. Ozbiljnost nakon korektivne mere > Ozbiljnost pre korektivne mere				
d. Ozbiljnost nakon korektivne mere = Ozbiljnost pre korektivne mere				
e. Verovatnoća nakon korektivne mere < Verovatnoća pre korektivne mere				
f. Verovatnoća nakon korektivne mere > Verovatnoća pre korektivne mere				
g. Verovatnoća nakon korektivne mere = Verovatnoća pre korektivne mere				
h. Hazard skor nakon korektivne mere < Hazard skor pre korektivne mere				
i. Hazard skor nakon korektivne mere > Hazard skor pre korektivne mere				
j. Hazard skor nakon korektivne mere = Hazard skor pre korektivne mere				
Test statistika^{a,b}				
	Ozbiljnost nakon korektivne mere - Ozbiljnost pre korektivne mere	Verovatnoća nakon korektivne mere - Verovatnoća pre korektivne mere	Hazard skor nakon korektivne mere - Hazard skor pre korektivne mere	
Z	-2,828 ^c	-4,852 ^c	-4,805 ^c	
p-vrednost dvostrana	,005	,000	,000	
a. B-SR				
b. <i>Wilcoxon Signed</i> test rangova				
c. Bazirano na pozitivnim rangovima.				

B-SR- Institut za ortopediju Banjica, Beograd, Srbija

Tabela 4.31 Uticaj korektivnih mera na vrednost hazard skora u B-ŠP

Rangovi^a				
		N	Srednji rang	Zbir rangova
Ozbiljnost nakon korektivne mere - Ozbiljnost pre korektivne mere	Negativni rangovi	1 ^b	1,00	1,00
	Pozitivni rangovi	0 ^c	,00	,00
	Nepromenjeni rangovi	13 ^d		
	Ukupno	14		
Verovatnoća nakon korektivne mere - Verovatnoća pre korektivne mere	Negativni rangovi	14 ^e	7,50	105,00
	Pozitivni rangovi	0 ^f	,00	,00
	Nepromenjeni rangovi	0 ^g		
	Ukupno	14		
Hazard skor nakon korektivne mere - Hazard skor pre korektivne mere	Negativni rangovi	14 ^h	7,50	105,00
	Pozitivni rangovi	0 ⁱ	,00	,00
	Nepromenjeni rangovi	0 ^j		
	Ukupno	14		
a. B-ŠP				
b. Ozbiljnost nakon korektivne mere < Ozbiljnost pre korektivne mere				
c. Ozbiljnost nakon korektivne mere > Ozbiljnost pre korektivne mere				
d. Ozbiljnost nakon korektivne mere = Ozbiljnost pre korektivne mere				
e. Verovatnoća nakon korektivne mere < Verovatnoća pre korektivne mere				
f. Verovatnoća nakon korektivne mere > Verovatnoća pre korektivne mere				
g. Verovatnoća nakon korektivne mere = Verovatnoća pre korektivne mere				
h. Hazard skor nakon korektivne mere < Hazard skor pre korektivne mere				
i. Hazard skor nakon korektivne mere > Hazard skor pre korektivne mere				
j. Hazard skor nakon korektivne mere = Hazard skor pre korektivne mere				
Test statistika^{a,b}				
	Ozbiljnost nakon korektivne mere - Ozbiljnost pre korektivne mere	Verovatnoća nakon korektivne mere - Verovatnoća pre korektivne mere	Hazard skor nakon korektivne mere - Hazard skor pre korektivne mere	
Z	-1,000 ^c	-3,416 ^c	-3,370 ^c	
p-vrednost dvostrana	,317	,001	,001	
a. B-ŠP				
b. Wilcoxon Signed test rangova				
c. Bazirano na pozitivnim rangovima.				

B-ŠP- opšta univerzitetska bolnica „Infanta Sofia“, Madrid, Španija

Uporedni prikaz razlika ozbiljnosti, verovatnoće i ukupnog *HS* pre i posle korektivnih mera u B-AU, B-BE, B-GR, B-HR, B-SR i B-ŠP je prikazan u Tabeli 4.32.

Tabela 4.32 Karakteristike uzroka greške (*FMC*): ozbiljnost, verovatnoća i hazard skor (*HS*) pre i posle korektivnih mera

Bolnica	Medijana skora ozbiljnosti [<i>IQR</i>], (totalni opseg)			Medijana skora verovatnoće [<i>IQR</i>], (totalni opseg)			Medijana hazard skora [<i>IQR</i>], (totalni opseg)		
	Pre KM	Posle KM	p-vrednost ^a	Pre KM	Posle KM	p-vrednost ^a	Pre KM	Posle KM	p-vrednost ^a
B-AU	3 [2,25-3], (2-3)	3 [2,25-3], (2-3)	n.a.	3 [2,25-4], (1-4)	2 [1-2,75], (1-4)	0,002	8,5 [6,5-9], (3-12)	6 [3-6], (2-9)	0,002
B-BE	3 [2,75-3], (2-4)	3 [2-3], (1-4)	0,276	3 [1,75-4], (1-4)	1,5 [1-2,25], (1-3)	0,001	8 [5,5-9], (3-12)	4 [3-6], (2-9)	0,001
B-GR	3 [3-4], (2-4)	3 [2,5-4], (2-4)	<0,001	4 [3-4], (3-4)	2 [2-2], (1-2)	<0,001	12 [12-12], (8-16)	6 [4-8], (2-8)	<0,001
B-HR	4 [4-4], (4-4)	4 [3-4], (3-4)	0,002	3 [2-4], (1-4)	2 [1-2], (1-3)	<0,001	12 [8-16], (4-16)	6 [4-8], (3-12)	<0,001
B-SR	3 [3-3], (3-4)	3 [3-3], (2-3)	0,005	3 [3-3], (2-4)	1 [1-1], (1-2)	<0,001	9 [9-9], (6-12)	3 [3-3], (2-6)	<0,001
B-ŠP	3 [2-3,25], (2-4)	3 [2-3], (2-4)	0,317	4 [2,75-4], (2-4)	2 [1,75-2], (1-2)	0,001	8 [8-9,75], (8-12)	4 [4-6], (3-6)	0,001
Total	3 [3-4], (2-4)	3 [3-4], (1-4)	<0,001	3 [2-4], (1-4)	2 [1-2], (1-4)	<0,001	9 [8-12], (3-16)	4 [3-6], (2-12)	<0,001

^a p-vrednost procenjena primenom *Wilcoxon Signed* testa rangova; *IQR*-interkvartilni opseg (*interquartile range*); *KM*- korektivne mere

Prema rezultatima *Kruskal Wallis* testa ozbiljnost, verovatnoća i ukupni *HS FMC*, pre i posle korektivnih mera se značajno razlikuju i između svih bolnica ($p < 0,005$; Tabela 4.33).

Tabela 4.33 Uporedna analiza ozbiljnosti, verovatnoće i vrednosti hazard skora (*HS*) uzroka greške (*FMC*) u odnosu na bolnice uključene u *HFMEA*

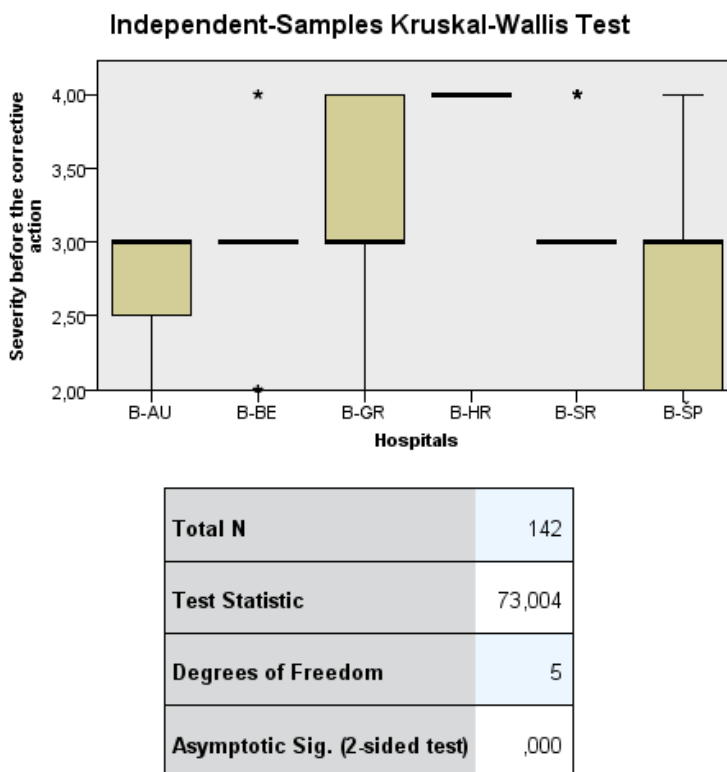
<i>HS</i>		Bolnica							p-vrednost ^b
		B-AU	B-BE	B-GR	B-HR	B-SR	B-ŠP		
Ozbiljnost	Pre KM	Srednji rang	39,25	47,39	77,09	112,50	60,36	45,43	<0,001
		Medijana [IQR]	3 [2,25-3]	3 [2,75-3]	3 [3-4]	4 [4-4]	3 [3-3]	3 [2-3,25]	
	Posle KM	Srednji rang	51,63	55,72	72,05	105,89	58,88	51,07	<0,001
		Medijana [IQR]	3 [2,25-3]	3 [2-3]	3 [2,5-4]	4 [3-4]	3 [3-3]	3 [2-3]	
Verovatnoća	Pre KM	Srednji rang	73,13	56,83	94,24	61,99	59,86	89,96	0,001
		Medijana [IQR]	3 [2,25-4]	3 [1,75-4]	4 [3-4]	3 [2-4]	3 [3-3]	4 [2,75-4]	
	Posle KM	Srednji rang	75,69	70,08	85,93	79,50	42,14	78,89	<0,001
		Medijana [IQR]	2 [1-2,75]	1,5 [1-2,25]	2 [2-2]	2 [1-2]	1 [1-1]	2 [1,75-2]	
Hazard skor	Pre KM	Srednji rang	51,16	39,17	101,36	83,22	65,91	55,89	<0,001
		Medijana [IQR]	8,5 [6,5-9]	8 [5,5-9]	12 [12-12]	12 [8-16]	9 [9-9]	8 [8-9,75]	
	Posle KM	Srednji rang	66,75	55,56	88,48	96,14	37,83	68,64	<0,001
		Medijana [IQR]	6 [3-6]	4 [3-6]	6 [4-8]	6 [4-8]	3 [3-3]	4 [4-6]	

^b p-vrednost procenjena primenom *Kruskal Wallis* testa za procenu razlike zavisnih varijabli između zemalja; *HFMEA* – *Healthcare Failure Mode nad Effect Analysis*; IQR-interkvartilni opseg (*interquartile range*); KM- korektivne mere

4.3.11 Usporedni pregled ozbiljnosti, verovatnoće i ukupnog hazard skora uzroka grešaka (*FMC*) pre i nakon korektivnih mera

Ozbiljnost uzroka grešaka (FMC) pre sprovođenja korektivnih mera

Slika 4.7 prikazuje rezultate *Kruskal-Wallis* testa za poređenje medijalnih vrednosti skorova ozbiljnosti uzroka grešaka (*FMC*) između bolnica pre korektivnih mera, gde se uočava postojanje statistički značajne razlike ($p < 0,001$). U nastavku, na Slici 4.8 dat je prikaz rezultata *post-hoc* testa kojim se utvrđuje između kojih konkretno bolnica postoji razlika u ozbiljnosti između uzroka grešaka. Analiza ozbiljnosti uzroka grešaka poređenjem između bolnica pre sprovedenih korektivnih mera pokazuje da postoje značajne razlike u nivou ozbiljnosti grešaka u skladu sa rangiranjem skorova prema *HFMEA* timovima između B-AU i B-GR ($p < 0,05$). Značajna razlika utvrđena je poređenjem ozbiljnosti grešaka u B-AU, B-BE, B-GR, B-ŠP i B-SR u odnosu na nivo ozbiljnosti u B-HR ($p < 0,001$) (Tabela 4.34 i Slika 4.8). Na slici, je i grafički prikazana statistički značajnija razlika između bolnica u pogledu ozbiljnosti grešaka žutom linijom i žutim poljem u tabeli.



1. The test statistic is adjusted for ties.

Slika 4.7 Usporedni prikaz medijalnih vrednosti skorova ozbiljnosti uzroka grešaka (*FMC*) između bolnica pre korektivnih mera[§]

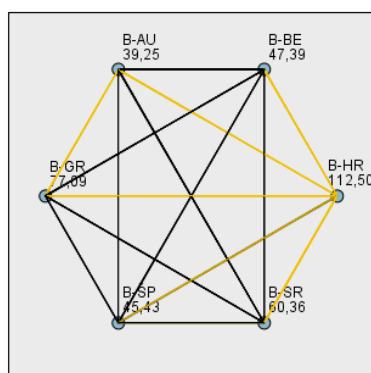
[§]horizontalna zadebljala linija predstavlja medijanu ozbiljnosti; žuto polje označava granice interkvartilnog opsega (donja linija je na 25% percentilu a gornja na 75% percentilu); vertikalne linije označavaju granice ukupnog opsega

Tabela 4.34 Uporedni pregled ozbiljnosti uzroka grešaka (*FMC*) u bolnicama pre korektivnih mera

Sample1-Sample2	Test Statistic	Std. Error	Std. Test Statistic	Sig.	Adj.Sig.
B-AU-B-ŠP	-6,179	13,655	-,452	,651	1,000
B-AU-B-BE	-8,139	12,820	-,635	,526	1,000
B-AU-B-SR	-21,112	11,620	-1,817	,069	1,000
B-AU-B-GR	-37,836	11,620	-3,256	,001	,017
B-AU-B-HR	-73,250	11,211	-6,534	,000	,000
B-ŠP-B-BE	1,960	13,296	,147	,883	1,000
B-ŠP-B-SR	14,933	12,143	1,230	,219	1,000
B-ŠP-B-GR	31,658	12,143	2,607	,009	,137
B-ŠP-B-HR	67,071	11,752	5,707	,000	,000
B-BE-B-SR	-12,973	11,196	-1,159	,247	1,000
B-BE-B-GR	-29,697	11,196	-2,652	,008	,120
B-BE-B-HR	-65,111	10,771	-6,045	,000	,000
B-SR-B-GR	16,724	9,799	1,707	,088	1,000
B-SR-B-HR	52,138	9,310	5,600	,000	,000
B-GR-B-HR	-35,414	9,310	-3,804	,000	,002

Each row tests the null hypothesis that the Sample 1 and Sample 2 distributions are the same. Asymptotic significances (2-sided tests) are displayed. The significance level is ,05.

Pairwise Comparisons of Hospitals

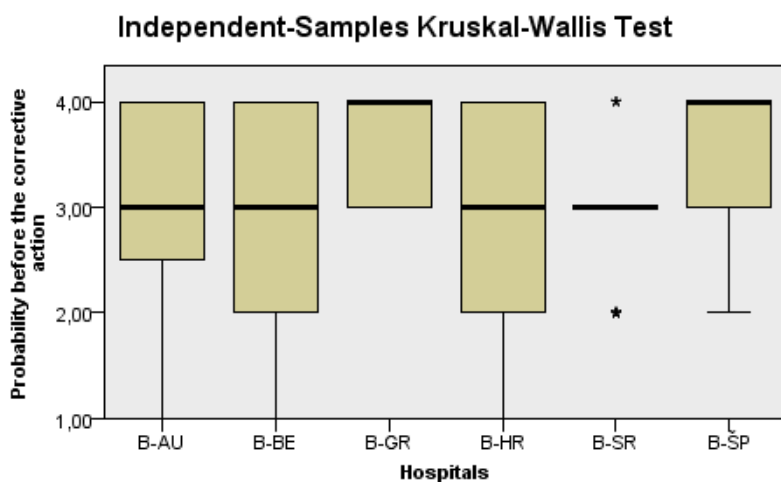


Each node shows the sample average rank of Hospitals.

Slika 4.8 Prikaz višestrukog poređenja ozbiljnosti uzroka grešaka (*FMC*) u bolnicama pre korektivnih mera (žutom linijom označene statistički značajne razlike)

Verovatnoća uzroka grešaka (FMC) pre sprovođenja korektivnih mera

Slika 4.9 prikazuje rezultate *Kruskal-Wallis* testa za poređenje medijalnih vrednosti skorova verovatnoće uzroka grešaka (*FMC*) između bolnica pre korektivnih mera, gde se uočava postojanje statistički značajne razlike ($p < 0,001$). U nastavku, na Slici 4.10 dat je prikaz rezultata *post-hoc* testa kojim se utvrđuje između kojih konkretno bolnica postoji razlika u verovatnoći između uzroka grešaka. Verovatnoća uzroka greške se značajno razlikuje između u slučaju B-GR u odnosu na B-BE, B-HR i B-SR ($p < 0,005$), (Tabela 4.35, Slika 4.10). Na slici, je i grafički prikazana statistički značajnija razlika između bolnica u pogledu verovatnoće uzroka grešaka žutom linijom i žutim poljem u tabeli.



Total N	142
Test Statistic	20,581
Degrees of Freedom	5
Asymptotic Sig. (2-sided test)	,001

1. The test statistic is adjusted for ties.

Slika 4.9 Upporedni prikaz medijalnih vrednosti verovatnoće uzroka grešaka (*FMC*) između bolnica pre korektivnih mera[§]

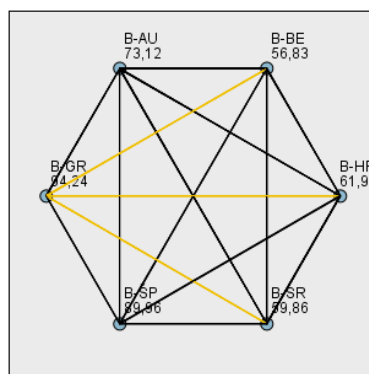
[§]horizontalna zadebljala linija predstavlja medijanu verovatnoće; žuto polje označava granice interkvartilnog opsega (donja linija je na 25% percentilu a gornja na 75% percentilu); vertikalne linije označavaju granice ukupnog opsega

Tabela 4.35 Uporedni pregled verovatnoće uzroka grešaka (*FMC*) u bolnicama pre korektivnih mera

Sample1-Sample2	Test Statistic	Std. Error	Std. Test Statistic	Sig.	Adj.Sig.
B-BE-B-SR	-3,029	11,621	-,261	,794	1,000
B-BE-B-HR	-5,153	11,180	-,461	,645	1,000
B-BE-B-AU	16,292	13,307	1,224	,221	1,000
B-BE-B-ŠP	-33,131	13,801	-2,401	,016	,246
B-BE-B-GR	-37,408	11,621	-3,219	,001	,019
B-SR-B-HR	2,124	9,664	,220	,826	1,000
B-SR-B-AU	13,263	12,061	1,100	,271	1,000
B-SR-B-ŠP	-30,102	12,604	-2,388	,017	,254
B-SR-B-GR	34,379	10,171	3,380	,001	,011
B-HR-B-AU	11,139	11,637	,957	,338	1,000
B-HR-B-ŠP	-27,978	12,199	-2,294	,022	,327
B-HR-B-GR	32,255	9,664	3,338	,001	,013
B-AU-B-ŠP	-16,839	14,174	-1,188	,235	1,000
B-AU-B-GR	-21,116	12,061	-1,751	,080	1,000
B-ŠP-B-GR	4,277	12,604	,339	,734	1,000

Each row tests the null hypothesis that the Sample 1 and Sample 2 distributions are the same. Asymptotic significances (2-sided tests) are displayed. The significance level is ,05.

Pairwise Comparisons of Hospitals

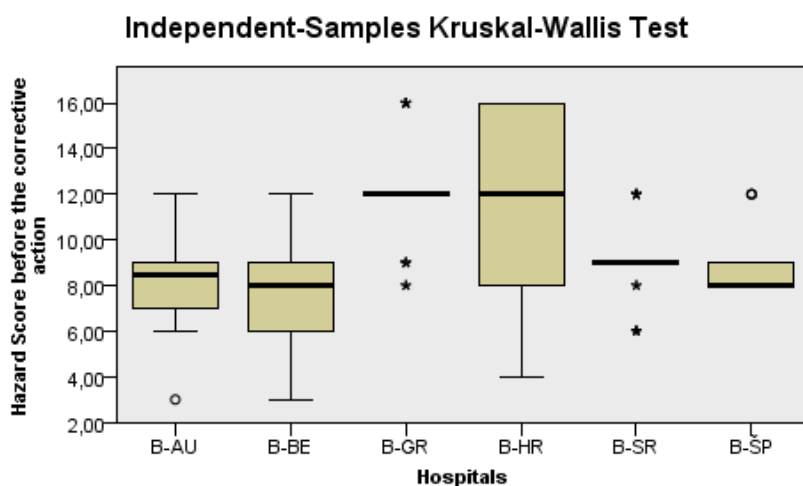


Each node shows the sample average rank of Hospitals.

Slika 4.10 Prikaz višestrukog poređenja verovatnoće uzroka grešaka (*FMC*) u bolnicama pre korektivnih mera (žutom linijom označene statistički značajne razlike)

Ukupan hazard skor uzroka grešaka (FMC) pre sprovođenja korektivnih mera

Slika 4.11 prikazuje rezultate *Kruskal-Wallis* testa za poređenje medijalnih vrednosti ukupnog *HS* uzroka grešaka (*FMC*) između bolnica pre korektivnih mera, gde se uočava postojanje statistički značajne razlike ($p < 0,001$). U nastavku, na Slici 4.12 dat je prikaz rezultata *post-hoc* testa kojim se utvrđuje između kojih konkretno bolnica postoji razlika u ukupnom *HS* između uzroka grešaka. Ukupan *HS* grešaka pre sprovođenja korektivnih mera značajno se razlikuje između B-GR u odnosu na B-AU, B-BE i B-ŠP ($p < 0,001$), kao i B-SR ($p < 0,05$). Slično je i za B-HR u odnosu na B-BE ($p < 0,05$), (Tabela 4.36, Slika 4.12). Na slici, je i grafički prikazana statistički značajnija razlika između bolnica u pogledu ukupnog *HS* uzroka grešaka, žutom linijom i žutim poljem u tabeli.



Total N	142
Test Statistic	37,694
Degrees of Freedom	5
Asymptotic Sig. (2-sided test)	,000

1. The test statistic is adjusted for ties.

Slika 4.11 Uporedni prikaz medijalnih vrednosti ukupnog hazard skora (*HS*) uzroka grešaka (*FMC*) između bolnica pre korektivnih mera[§]

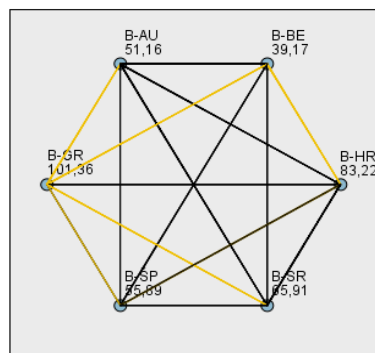
[§]horizontalna zadebljala linija predstavlja medijanu hazard skora (*HS*); žuto polje označava granice interkvartilnog opsega (donja linija je na 25% percentilu a gornja na 75% percentilu); vertikalne linije označavaju granice ukupnog opsega

Tablea 4.36 Upporedni pregled ukupnog hazard skora (*HS*) uzroka grešaka (*FMC*) u bolnicama pre korektivnih mera

Sample1-Sample2	Test Statistic	Std. Error	Std. Test Statistic	Sig.	Adj.Sig.
B-BE-B-AU	11,990	13,772	,871	,384	1,000
B-BE-B-ŠP	-16,726	14,284	-1,171	,242	1,000
B-BE-B-SR	-26,747	12,028	-2,224	,026	,392
B-BE-B-HR	-44,056	11,571	-3,807	,000	,002
B-BE-B-GR	-62,195	12,028	-5,171	,000	,000
B-AU-B-ŠP	-4,737	14,669	-,323	,747	1,000
B-AU-B-SR	-14,758	12,483	-1,182	,237	1,000
B-AU-B-HR	-32,066	12,044	-2,663	,008	,116
B-AU-B-GR	-50,206	12,483	-4,022	,000	,001
B-ŠP-B-SR	10,021	13,045	,768	,442	1,000
B-ŠP-B-HR	27,329	12,625	2,165	,030	,456
B-ŠP-B-GR	45,469	13,045	3,486	,000	,007
B-SR-B-HR	17,308	10,002	1,731	,084	1,000
B-SR-B-GR	35,448	10,526	3,368	,001	,011
B-HR-B-GR	18,140	10,002	1,814	,070	1,000

Each row tests the null hypothesis that the Sample 1 and Sample 2 distributions are the same. Asymptotic significances (2-sided tests) are displayed. The significance level is ,05.

Pairwise Comparisons of Hospitals

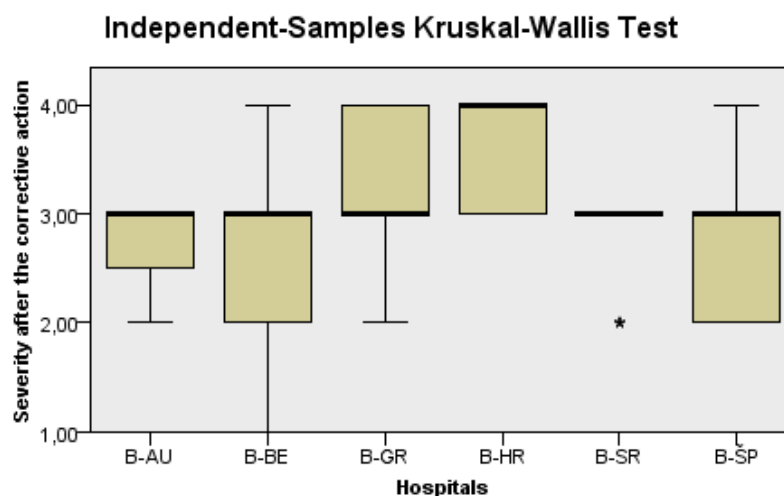


Each node shows the sample average rank of Hospitals.

Slika 4.12 Prikaz višestrukog poređenja ukupnog hazard skora (*HS*) uzroka grešaka (*FMC*) u bolnicama pre korektivnih mera (žutom linijom označene statistički značajne razlike)

Ozbiljnost uzroka grešaka (FMC) nakon sprovođenja korektivnih mera

Slika 4.13 prikazuje rezultate *Kruskal-Wallis* testa za poređenje medijalnih vrednosti ozbiljnosti uzroka grešaka (*FMC*) između bolnica nakon sprovođenja korektivnih mera, gde se uočava postojanje statistički značajne razlike ($p < 0,001$). U nastavku, na Slici 4.14 dat je prikaz rezultata *post-hoc* testa kojim se utvrđuje između kojih konkretno bolnica postoji razlika u ozbiljnosti između uzroka grešaka. Nakon sprovedenih korektivnih mera, ozbiljnost grešaka se značajno razlikovala između B-HR u odnosu na B-AU, B-BE, B-GR, B-SR i B-ŠP ($p < 0,001$) (Tabela 4.37, Slika 4.14). Na slici, je i grafički prikazana statistički značajnija razlika između bolnica u pogledu nivoa ozbiljnosti uzroka grešaka žutom linijom i žutim poljem u tabeli.



Total N	142
Test Statistic	45,800
Degrees of Freedom	5
Asymptotic Sig. (2-sided test)	,000

1. The test statistic is adjusted for ties.

Slika 4.13 Uporedni prikaz medijalnih vrednosti ozbiljnosti uzroka grešaka (*FMC*) između bolnica nakon sprovođenja korektivnih mera[§]

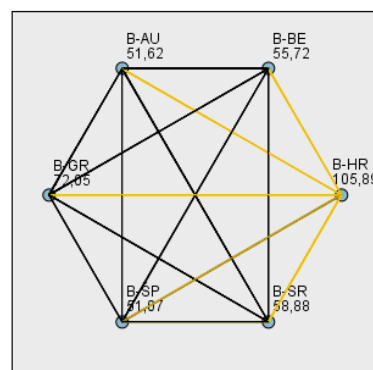
[§]horizontalna zadebljala linija predstavlja medijanu ozbiljnosti; žuto polje označava granice interkvartilnog opsega (donja linija je na 25% percentilu a gornja na 75% percentilu); vertikalne linije označavaju granice ukupnog opsega

Tabela 4.37 Uporedni pregled ozbiljnosti uzroka grešaka (*FMC*) u bolnicama nakon sprovođenja korektivnih mera

Sample1-Sample2	Test Statistic	Std. Error	Std. Test Statistic	Sig.	Adj.Sig.
B-ŠP-B-AU	,554	13,664	,041	,968	1,000
B-ŠP-B-BE	4,651	13,305	,350	,727	1,000
B-ŠP-B-SR	7,808	12,151	,643	,520	1,000
B-ŠP-B-GR	20,980	12,151	1,727	,084	1,000
B-ŠP-B-HR	54,817	11,760	4,661	,000	,000
B-AU-B-BE	-4,097	12,828	-,319	,749	1,000
B-AU-B-SR	-7,254	11,627	-,624	,533	1,000
B-AU-B-GR	-20,427	11,627	-1,757	,079	1,000
B-AU-B-HR	-54,264	11,218	-4,837	,000	,000
B-BE-B-SR	-3,157	11,203	-,282	,778	1,000
B-BE-B-GR	-16,330	11,203	-1,458	,145	1,000
B-BE-B-HR	-50,167	10,778	-4,655	,000	,000
B-SR-B-GR	13,172	9,805	1,343	,179	1,000
B-SR-B-HR	47,010	9,316	5,046	,000	,000
B-GR-B-HR	-33,837	9,316	-3,632	,000	,004

Each row tests the null hypothesis that the Sample 1 and Sample 2 distributions are the same. Asymptotic significances (2-sided tests) are displayed. The significance level is ,05.

Pairwise Comparisons of Hospitals

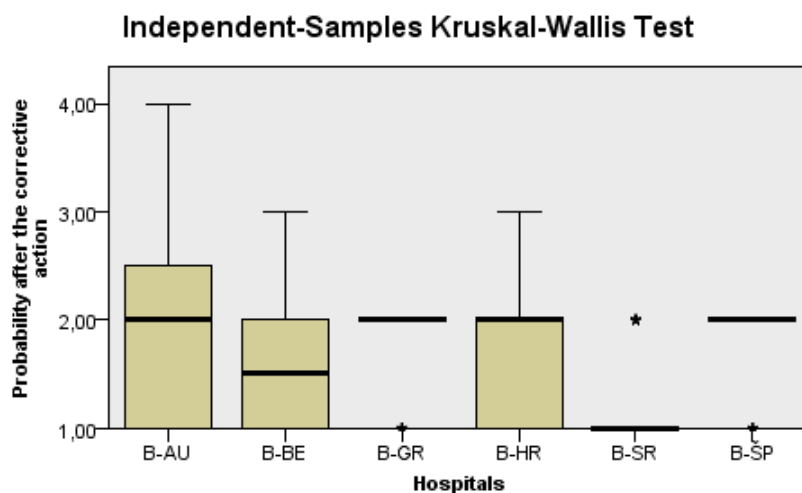


Each node shows the sample average rank of Hospitals.

Slika 4.14 Prikaz višestrukog poređenja ozbiljnosti uzroka grešaka (*FMC*) u bolnicama nakon sprovođenja korektivnih mera (žutom linijom označene statistički značajne razlike)

Verovatnoća uzroka grešaka (FMC) nakon sprovođenja korektivnih mera

Slika 4.15 prikazuje rezultate *Kruskal-Wallis* testa za poređenje medijalnih vrednosti verovatnoće uzroka grešaka (*FMC*) između bolnica nakon sprovođenja korektivnih akcija, gde se uočava postojanje statistički značajne razlike ($p < 0,001$). U nastavku, na Slici 4.16 dat je prikaz rezultata *post-hoc* testa kojim se utvrđuje između kojih konkretno bolnica postoji razlika u verovatnoći između uzroka grešaka. Promena u verovatnoći uzroka grešaka značajno se razlikuje kada se uporedi B-SR u odnosu na B-ŠP ($p < 0,05$), kao i B-GR i B-HR ($p < 0,001$) (Tabela 4.38, Slika 4.16). Na slici je i grafički prikazana statistički značajna razlika između bolnica u pogledu verovatnoće uzroka grešaka žutom linijom i žutim poljem u tabeli.



Total N	142
Test Statistic	24,975
Degrees of Freedom	5
Asymptotic Sig. (2-sided test)	,000

1. The test statistic is adjusted for ties.

Slika 4.15 Upporedni prikaz medijalnih vrednosti verovatnoće uzroka grešaka (*FMC*) između bolnica nakon sprovođenja korektivnih mera[§]

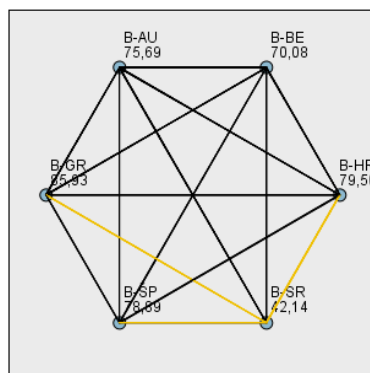
[§]horizontalna zadebljala linija predstavlja medijanu verovatnoće; žuto polje označava granice interkvartilnog opsega (donja linija je na 25% percentilu a gornja na 75% percentilu); vertikalne linije označavaju granice ukupnog opsega

Tabela 4.38 Usporedni pregled verovatnoće uzroka grešaka (*FMC*) u bolnicama nakon sprovođenja korektivnih mera

Sample1-Sample2	Test Statistic	Std. Error	Std. Test Statistic	Sig.	Adj.Sig.
B-SR-B-BE	27,945	11,141	2,508	,012	,182
B-SR-B-AU	33,550	11,562	2,902	,004	,056
B-SR-B-ŠP	-36,755	12,083	-3,042	,002	,035
B-SR-B-HR	37,362	9,264	4,033	,000	,001
B-SR-B-GR	43,793	9,750	4,492	,000	,000
B-BE-B-AU	5,604	12,757	,439	,660	1,000
B-BE-B-ŠP	-8,810	13,230	-.666	,506	1,000
B-BE-B-HR	-9,417	10,718	-.879	,380	1,000
B-BE-B-GR	-15,848	11,141	-1,423	,155	1,000
B-AU-B-ŠP	-3,205	13,587	-.236	,814	1,000
B-AU-B-HR	-3,812	11,155	-.342	,733	1,000
B-AU-B-GR	-10,244	11,562	-.886	,376	1,000
B-ŠP-B-HR	,607	11,694	,052	,959	1,000
B-ŠP-B-GR	7,038	12,083	,582	,560	1,000
B-HR-B-GR	6,431	9,264	,694	,488	1,000

Each row tests the null hypothesis that the Sample 1 and Sample 2 distributions are the same. Asymptotic significances (2-sided tests) are displayed. The significance level is ,05.

Pairwise Comparisons of Hospitals

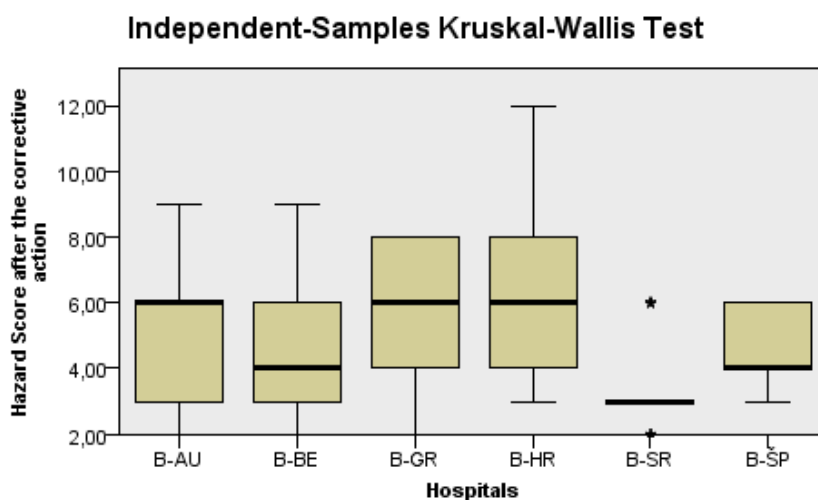


Each node shows the sample average rank of Hospitals.

Slika 4.16 Prikaz višestrukog poređenja verovatnoće uzroka grešaka (*FMC*) u bolnicama nakon sprovođenja korektivnih mera (žutom linijom označene statistički značajne razlike)

Ukupan hazard skor uzroka grešaka (FMC) nakon sprovođenja korektivnih mera

Slika 4.17 prikazuje rezultate *Kruskal-Wallis* testa za poređenje medijalnih vrednosti ukupnog *HS* uzroka grešaka (*FMC*) između bolnica nakon sprovođenja korektivnih mera, gde se uočava postojanje statistički značajne razlike ($p < 0,001$). U nastavku, na Slici 4.18 dat je prikaz rezultata *post-hoc* testa kojim se utvrđuje između kojih konkretno bolnica postoji razlika između uzroka grešaka u pogledu ukupnog *HS* nakon sprovođenja korektivnih mera. Vrednost ukupnog *HS* se nakon sprovedenih korektivnih mera značajno razlikovala između B-SR u odnosu na B-GR i B-HR ($p < 0,001$), kao i između B-BE i B-HR ($p < 0,001$) (Tabela 4.39, Slika 4.18). Na slici je i grafički prikazana statistički značajna razlika između bolnica u pogledu ukupnog *HS* grešaka žutom linijom i žutim poljem u tabeli.



Total N	142
Test Statistic	42,476
Degrees of Freedom	5
Asymptotic Sig. (2-sided test)	,000

1. The test statistic is adjusted for ties.

Slika 4.17 Uporedni prikaz medijalnih vrednosti ukupnog hazard skora (*HS*) uzroka grešaka (*FMC*) između bolnica nakon sprovođenja korektivnih mera[§]

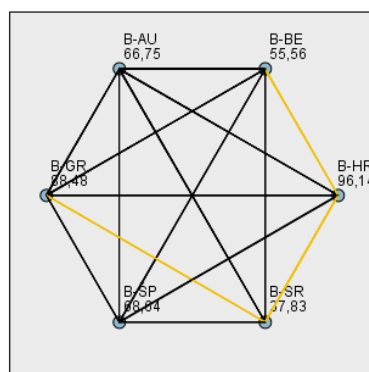
[§]horizontalna zadebljala linija predstavlja medijanu hazard skora (*HS*); žuto polje označava granice interkvartilnog opsega (donja linija je na 25% percentilu a gornja na 75% percentilu); vertikalne linije označavaju granice ukupnog opsega

Tabela 4.39 Uporedni pregled ukupnog hazard skora (*HS*) uzroka grešaka (*FMC*) u bolnicama nakon sprovođenja korektivnih mera

Sample1-Sample2	Test Statistic	Std. Error	Std. Test Statistic	Sig.	Adj.Sig.
B-SR-B-BE	17,728	12,019	1,475	,140	1,000
B-SR-B-AU	28,922	12,474	2,319	,020	,306
B-SR-B-ŠP	-30,815	13,036	-2,364	,018	,271
B-SR-B-GR	50,655	10,519	4,815	,000	,000
B-SR-B-HR	58,311	9,995	5,834	,000	,000
B-BE-B-AU	11,194	13,763	,813	,416	1,000
B-BE-B-ŠP	-13,087	14,274	-,917	,359	1,000
B-BE-B-GR	-32,927	12,019	-2,740	,006	,092
B-BE-B-HR	-40,583	11,563	-3,510	,000	,007
B-AU-B-ŠP	-1,893	14,659	-,129	,897	1,000
B-AU-B-GR	-21,733	12,474	-1,742	,081	1,000
B-AU-B-HR	-29,389	12,035	-2,442	,015	,219
B-ŠP-B-GR	19,840	13,036	1,522	,128	1,000
B-ŠP-B-HR	27,496	12,616	2,179	,029	,440
B-GR-B-HR	-7,656	9,995	-,766	,444	1,000

Each row tests the null hypothesis that the Sample 1 and Sample 2 distributions are the same. Asymptotic significances (2-sided tests) are displayed. The significance level is ,05.

Pairwise Comparisons of Hospitals



Each node shows the sample average rank of Hospitals.

Slika 4.18 Prikaz višestrukog poređenja ukupnog hazard skora (*HS*) uzroka grešaka (*FMC*) u bolnicama nakon sprovođenja korektivnih mera (žutom linijom označene statistički značajne razlike)

4.3.12 Uticaj korektivnih mera na vrednost hazard skora (*HS*) uzroka grešaka (*FMC*) u bolnicama uključenim u *HFMEA*

U svim bolnicama uključenim u *HFMEA*, predložene korektivne mere vodile su smanjenju *HS* od 25% do 83% (Tabele 4.40-4.45). U B-AU i B-BE među korektivnim merama dominiraju mere tipa-kontrola (Tabela 4.40 i Tabela 4.41), dok su u B-GR, B-SR i B-ŠP korektivne mere tipa-eliminacija više zastupljene (Tabele 4.43-4.45). Uvođenje strukturirane komunikacije među zdravstvenim radnicima i elektronskog propisivanja lekova vodi smanjenju *HS* od 66,7% i 75% u B-AU u okviru *FM*, koji se odnose na nemogućnost propisivanja, odobrenja i izdavanja alternativne antimikrobne terapije (Tabela 4.40). Najmanje smanjenje *HS* od 25% postiže se uvođenjem efikasnijeg sprovođenja radnih zadataka među zdravstvenim radnicima, kao i duplom kontrolom informacija pohranjenih u bolnički informacijski sistem o dostupnosti antimikrobne terapije u okviru *FM* vezanog za odloženo pohranjivanje podataka o dostupnoj alternativnoj terapiji u bolnički informacijski sistem (Tabela 4.40).

Proaktivno praćenje nestašica antibiotika i komunikacija između svih zainteresovanih strana u finansiranju, organizovanu i sprovođenju zdravstvene zaštite, kao i naknadno praćenje statusa nestašice lekova smanjuje *HS* za 83,3% u B-BE kada se posmatraju *FM* povezan sa pristupom pravovremenoj informaciji o odgovarajućoj antibiotskoj alternativni u kontaktu sa veldrogerijama i farmaceutskom industrijom, kao i razmatranje specifičnosti potreba za antimikrobnom terapijom pojedinih subpopulacija pacijenata (Tabela 4.41). Neodgovarajuća kontrola i uvid u zalihe antibiotika na bolničkim odeljenjima, predstavlja *FM* čiji se *HS* smanjuje za 66,7% ukoliko se primene SOP za redovnu proveru zaliha lekova, kao i uvođenje sigurnosnog limita za pojedine lekove, kako bi se ostvario nesmetan kontinuitet u terapiji pacijenata (Tabela 4.41). Najmanje smanjenje *HS* od 25% se javlja kod primene korektivnih mera koje imaju za cilj da se pacijentu ponovo uvede inicijalna antimikrobna terapija kada postane dostupna i to putem uvođenja SOP koji definiše odgovornost pojedinih zdravstvenih radnika za proveru dostupnosti i plasiranje takvih informacija svim zdravstvenim radnicima, kao i iznalaženje novih vidova komunikacije i diseminacije podataka, na primer putem mobilnih aplikacija (*whatsapp*) (Tabela 4.41).

Tabela 4.40 Kvalitativno-kvantitativni prikaz smanjenja hazard skora (*HS*) baziranog na primeni korektivnih mera u B-AU

Greška (FM)	Uzrok greške (FMC)	O	V	HS	Korektivne mere-kontrola (K); eliminacija (E); prihvatanje (P)	O	V	HS	Smanjenje HS (%)
B(1) Nepotpuna provera dostupnosti alternative kod proizvođača lekova/veledrogerija	B(1)a Nedostatak znanja zdravstvenih radnika zaposlenih u bolničkoj apoteci	3	2	6	SOP za usavršavanje u oblasti obrade podataka (K)	3	1	3	50
C(1) Nemogućnost da se odobri odgovarajuća alternativa od strane propisivača	C(1)a Nedostatak vremena	3	3	9	Proceniti distribuciju radnih zadataka (K)	3	1	3	66,7
	C(1)b Pogrešan vid komunikacije između zdravstvenih radnika	3	3	9	SOP za strukturirani vid komunikacije (K)	3	1	3	66,7
	C(1)c Pogrešno informisanje farmaceuta/lekara	3	2	6	Dupla kontrola pružene informacije zdravstvenim radnicima (K)	3	1	3	50
D(2) Odloženo je pohranjivanje informacije u bolnički informacijski sistem	D(2)a Nedostatak vremena	2	4	8	Efikasnije sprovođenje radnih zadataka (K)	2	3	6	25
	D(2)b Prekid u izvršenju radnog zadatka	2	4	8	Dupla kontrola pružene informacije zdravstvenim radnicima (K)	2	3	6	25

B-AU-opšta univerzitetska bolnica „Allgemeinen Krankenhaus der Stadt Wien (AKH Wien)“, Beč, Austrija; *HS*-hazard score; *O*-ozbiljnost; *SOP*-standardna operativna procedura; *V*-verovatnoća

Tabela 4.40 Kvalitativno-kvantitativni prikaz smanjenja hazard skora (*HS*) baziranog na primeni korektivnih mera u B-AU (nastavak)

Greška (<i>FM</i>)	Uzrok greške (<i>FMC</i>)	O	V	HS	Korektivne mere- kontrola (K); eliminacija (E); prihvatanje (P)	O	V	HS	Smanjenje <i>HS</i> (%)
D(3) Informacija nije pohranjena u bolnički informacioni sistem	D(3)b Nedostatak vremena	3	3	9	Efikasnije sprovođenje radnih zadataka (K)	3	2	6	33,3
	D(3)c Visoko radno opterećenje	3	3	9	Redistribucija radnih zadataka (K)	3	2	6	33,3
E(3) Dodatne inofrmacije o nestašici leka nisu dobro obrađene/obrađene bez razumevanja zdravstvenih radnika	E(3)a Preopterećenost informacijama	3	4	12	Korišćenje ograničenog broja informacija (K)	3	2	6	50
	E(3)b Elektronska pošta nije pravovremeno pročitana	3	4	12	Korišćenje izabranog vida informisanja koji odgovara potrebi zdravstvenih radnika (K)	3	2	6	50
F(1) Predložena dostupna alternativa nije propisana pacijentu	F(1)a Greške u „prepisivanju“ podataka o leku koji se primenjuje pacijentu kod papirnog propisivanja od strane propisivača	2	4	8	Uvođenje elektronskog propisivanja terapije (K)	2	1	2	75
	F(1)b Lekar nije informisan o alternativi/nije prioritet da dođe do informacije	3	3	9	Uvođenje elektronskog propisivanja terapije (K)	3	1	3	66,7

B-AU-opšta univerzitetska bolnica „*Allgemeinen Krankenhaus der Stadt Wien (AKH Wien)*“, Beč, Austrija; *HS*-hazard score; O-ozbiljnost; SOP-standardna operativna procedura; V-verovatnoća

Tabela 4.41 Kvalitativno-kvantitativni prikaz smanjenja hazard skora (*HS*) baziranog na primeni korektivnih mera u B-BE

Greška (FM)	Uzrok greške (FMC)	O	V	HS	Korektivne mere-kontrola (K); eliminacija (E); prihvatanje (P)	O	V	HS	Smanjenje HS (%)
A(1) Nedobijanje pravovremene informacije o nestašicama	A(1)a Proizvođač lekova/veleprodaja ne žele da pruže tačnu informaciju na vreme	3	4	12	Proaktivno praćenje potencijalnih nestašica na dnevnoj bazi (K)	1	2	2	83,3
A(2) Dobijanje pogrešne informacije o nestašicama	A(2) Proizvođač lekova/veleprodaja ne pružaju adekvatnu informaciju o nestašici	3	3	9	Unaprediti komunikaciju sa proizvođačima lekova/veleprodajom na proaktivan način (K)	3	2	6	33,3
B(2) Pogrešan vid komunikacije o alternativni	B(2)a Proizvođač lekova/veleprodaja izbegavaju određene forme komunikacije	3	3	9	Unaprediti komunikaciju sa proizvođačima lekova/veleprodajom na proaktivan način obostrano prihvatljiv (K)	3	2	6	33,3
C(1) Specifičnost terapijskih potreba jednog ili grupe pacijenata nije razmotrena prilikom izbora alternative	C(1)a Informacije o karakteristikama leka dobijene od strane proizvođača nisu potpune	3	4	12	Unaprediti komunikaciju sa proizvođačima lekova /veleprodajom na proaktivan način obostrano prihvatljiv (K)	1	2	2	83,3
	C(1)b Informacije o alternativni nisu adekvatno interpretirane	3	2	6	SOP za analizu/evaluaciju podataka od strane KUA (K)	3	1	3	50
	C(1)c Nekompletna procena svih terapijskih opcija koje mogu biti u nestašici	3	2	6	SOP za analizu/evaluaciju podataka od strane KUA (K)	3	1	3	50

B-BE-opšta univerzitetska bolnica Luven, Luven, Belgija; *HS-hazard score*; KUA-Komisija za upravljanje antibioticima; O-ozbiljnost; SOP-standardna operativna procedura; V-verovatnoća

Tabela 4.41 Kvalitativno-kvantitativni prikaz smanjenja hazard skora (*HS*) baziranog na primeni korektivnih mera u B-BE (nastavak)

Greška (<i>FM</i>)	Uzrok greške (<i>FMC</i>)	O	V	<i>HS</i>	Korektivne mere-kontrola (K); eliminacija (E); prihvatanje (P)	O	V	<i>HS</i>	Smanjenje <i>HS</i> (%)
D(2) Lekovi nisu dostupni pravovremeno nakon odluke KUA	D(2)a Administrativne i zakonske barijere oko hitnog uvoza leka	2	3	6	Olakšan uvoz lekova podržan nacionalnom zdravstvenom politikom (K)	2	2	4	33,3
D(3) Neznavljanje zaliha lekova na bolničkim odeljenjima	D(3)a Nepostojanje sigurnosnih zaliha lekova na odeljenjima	3	3	9	SOP za kontrolu zaliha leka na odeljenjima čim postane dostupan (K)	3	1	3	66,7
E(1) Informacije o alternativni nisu pohranjene u bolnički informacioni sistem	E(1)a Informacija nije uopšte dostupna zdravstvenim radnicima koji pohranjuju podatke u bolnički informacioni sistem povezan sa <i>CPOE</i> sistemom	3	2	6	Kreirati <i>check</i> listu za procenu informacija i pohranjivanje podataka (E)	4	1	4	33,3

B-BE-opšta univerzitetska bolnica Luven, Luven, Belgija; *HS*-hazard score; *CPOE*-computerized physician order entry; KUA-Komisija za upravljanje antibioticima; O-ozbiljnost; SOP-standardna operativna procedura; V-verovatnoća

Tabela 4.41 Kvalitativno-kvantitativni prikaz smanjenja hazard skora (*HS*) baziranog na primeni korektivnih mera u B-BE (nastavak)

Greška (<i>FM</i>)	Uzrok greške (<i>FMC</i>)	O	V	<i>HS</i>	Korektivne mere-kontrola (K); eliminacija (E); prihvatanje (P)	O	V	<i>HS</i>	Smanjenje <i>HS</i> * (%)
E(3) Informacija o alternativni nije dobro analizirana	E(3)a Medicinska sestra/tehničar nije razumeo/ nije fokusiran na pisanu informaciju o alternativni	4	2	8	Uvesti proceduru o dobijanju povratne informacije od strane glavnih medicinskih sestara/tehničara o razumljivosti informacije o alternativni (K)	4	1	4	50
F(1) Inicijalna terapija nije ponovo uvedena	F(1)a Podatak o ponovnoj dostupnosti ne postoji	2	4	8	Opredeliti zdravstvene radnike zadužene za ažuriranje informacija o dostupnosti leka (K)	2	3	6	25
	F(1)b Nedostatak vremena da se pohrani informacija o ponovnoj dostupnosti	2	4	8	Uvesti procenu efikasnosti u sprovođenju radnih zadataka putem SOP (K)	2	3	6	25
	F(1)c Strah od preteranog alarmiranja zdravstvenih radnika	2	4	8	Pronaći lako dostupne vidove informisanja zdravstvenih radnika poput <i>whatsapp</i> grupa (K)	2	3	6	25

B-BE-opšta univerzitetska bolnica Luven, Luven, Belgija; *HS-hazard score*; O-ozbiljnost; SOP-standardna operativna procedura; V-verovatnoća

U B-GR se smanjenje *HS* od 75% vezano za neodgovarajuću interpretaciju podataka o antibiotskoj terapiji ostvaruje uvođenjem softverske podrške u pristupu podacima o lekovima zdravstvenim radnicima kroz elektronske baze podataka o svim karakteristikama leka analogno zvaničnom *SmPC* (Tabela 4.42). Najveće smanjenje *HS* od 83,3% u pogledu sprovođenja sveobuhvatne analize FE podesnosti terapije u okviru terapijske supstitucije se ostvaruje uvođenjem SOP o proceni FE aspekata antibiotske terapije kako bi se izbeglo propisivanje terapije na osnovu ličnih predubeđenja zdravstvenih radnika ne uzimajući u obzir principe racionalne farmakoterapije (Tabela 4.42). Intenziviranjem multidisciplinarnе saradnje među zdravstvenim radnicima moguće je smanjiti *HS* za 66,7% i na taj način prevazići interprofesionalno nerazumevanje koje vodi nedgovarajućoj komunikaciji među zdravstvenim radnicima na dnevnom nivou a u vezi sprovođenja terapijske supstitucije (Tabela 4.42). Najmanje smanjenje *HS* od 33,3% kod *FM* vezanog za neodgovarajuću/pogrešno sprovedenu proveru zdravstvenog kartona pacijenta prilikom terapijske supstitucije podrazumeva primenu korektivnih mera u vidu povećanja broja zdravstvenih radnika, omogućavanja elektronski podržanog pristupa zdravstvenim podacima o pacijentu, efikasnijeg upravljanja vremenom u svakodnevnom radu i sprovođenja redovnih kliničkih odita (Tabela 4.42).

U B-HR *FM* povezan sa nerazmatranjem neželjenih reakcija na lek tokom terapijske supstitucije, usled nedostatka vremena, prevazilazi se efikasnijim upravljanjem radnim vremenom od strane zdravstvenih radnika što dovodi do smanjenju *HS* od 75% (Tabela 4.43). Uvođenje verifikovanog prenosa podataka koji prate terapijsku supstituciju u vidu informacija o načinu primene alternative, stabilnosti gotovih rastvora i kompatibilnosti sa rastvaračima smanjuju *HS* za 66,7% i na taj način omogućuju zdravstvenim radnicima da se prenos informacija sprovede pravovremeno i u potpunosti kako bi se terapijska supstitucija bezbedno sprovedla. Veća uključenost zdravstvenih radnika u razmatranju spektra dejstva alternativne antimikrobne terapije vodi smanjenju *HS* od 66,6%, posebno u pogledu sprovođenja isključivo empirijske antimikrobne terapije (Tabela 4.43). Manje smanjenje *HS* od 25% je prisutno pri primeni korektivnih mera koje se odnose na detaljniju procenu *SmPC* pre terapijske supstitucije, kako bi se sprovedla potpuna procena režima doziranja, kao i kod primene elektronskog propisivanja lekova, te IT podržanog prenosa podataka o načinu primene antibiotika (Tabela 4.43). Odsustvo dodatnog monitoringa pacijenta nakon terapijske supstitucije zbog urgentnog transfera/prijema pacijenta bez odgovarajućih podataka o terapiji, kao i nedostatak zdravstvenih radnika koji bi sprovodili monitoring u B-HR se prevazilazi korektivnim merama u vidu uvođenja “pop-up”alerta o razmatranju monitoringa, povećavanjem broja zdravstvenih radnika i uvođenjem bolje komunikacije između primarnog i sekundarnog nivoa zdravstvene zaštite, što vodi smanjenju *HS* od 25% (Tabela 4.43).

Tabela 4.42 Kvalitativno-kvantitativni prikaz smanjenja hazard skora (*HS*) baziranog na primeni korektivnih mera u B-GR

Greška (FM)	Uzrok greške (FMC)	O	V	HS	Korektivne mere-kontrola (K); eliminacija (E); prihvatanje (P)	O	V	HS	Smanjenje HS (%)
A(1) Zdravstveni karton pacijenta nije analiziran	A(1)a Nedostatak vremena zdravstvenih radnika	4	3	12	Efikasno upravljanje radnim procesima (E)	4	2	8	33,3
	A(1)b Nema pristupa zdravstvenom kartonu pacijenta	4	3	12	Obezbediti IT podržan pristup zdravstvenom kartonu pacijenta (E)	4	2	8	33,3
	A(1)c Nedostatak zdravstvenih radnika	4	3	12	Reorganizovati radna mesta i povećati broj zdravstvenih radnika (E)	4	2	8	33,3
A(2) Procena zdravstvenog kartona pacijenta sprovedena na neodgovarajući način	A(2)a Neodgovarajuće veštine i znanja zdravstvenih radnika o proceni zdravstvenog kartona pacijenta	4	4	16	Obezbediti usavršavanje zdravstvenih radnika u vezi interpretacije zdravstvenog kartona pacijenta (E)	4	2	8	50
	A(2)b Ne postoje procedure kako proceniti zdravstveni karton pacijenta	4	4	16	SOP za procenu zdravstvenog kartona pacijenta (K)	4	2	8	50
	A(2)c Zdravstveni radnici ne žele da pruže podatke o zdravstvenom stanju pacijenta drugim zdravstvenim radnicima	4	3	12	Sprovođenje redovnih internih kliničkih odita (E)	4	2	8	33,3

B-GR-opšta univerzitetska bolnica „Jorgos Papanikolau“, Solun, Grčka; *HS*-hazard score; IT-informaciona tehnologija; O-ozbiljnost; SOP-standardna operativna procedura; V-verovatnoća

Tabela 4.42 Kvalitativno-kvantitativni prikaz smanjenja hazard skora (*HS*) baziranog na primeni korektivnih mera u B-GR (nastavak)

Greška (FM)	Uzrok greške (FMC)	O	V	HS	Korektivne mere-kontrola (K); eliminacija (E); prihvatanje (P)	O	V	HS	Smanjenje HS (%)
B(2) SmPC alternative nije detaljno interpretiran	B(2)a Nedostatak vremena zdravstvenih radnika	4	4	16	Efikasno upravljanje radnim zadacima (E)	4	2	8	50
	B(2)b Bez pristupa bazama podataka sa <i>SmPC</i>	4	4	16	Obezbediti odgovarajuću IT podršku u bolničkoj apoteci i na odeljenju (E)	3	2	6	62,5
	B(2)c Bez softverske podrške za prikaz karaktertistika lekova	3	4	12	Obezbediti softver poput <i>LexiComp</i> -a ili <i>PIM-Check</i> (E)	3	1	3	75
C(2) Pregled dostupnih alternativa je delimično sproveden	C(2)a Nedostatak vremena zdravstvenih radnika	3	3	12	Racionalno upravljanje radnim procesima (E)	3	2	6	50
	C(2)b Ne postoje odgovarajuće smernice o tome koga je potrebno kontaktirati za tačne podatke o dostupnosti alternativa	3	3	12	SOP koji uključuje odgovornog farmaceuta i način prikupljanja informacija o dostupnim alternativama (E)	3	2	6	50
	C(2)d Neodgovarajući eksterni izvor informacija o dostupnosti alternativa	3	3	9	Obezbediti informatička čvorišta sa pouzdanim podacima o dostupnosti alternativa (K)	3	2	6	33,3
	C(2)e Stanje zaliha lekova na odeljenjima se ne proverava	3	4	9	Efikasno upravljanje zalihama lekova na odeljenjima (E)	3	1	3	66,7

B-GR-opšta univerzitetska bolnica „Jorgos Papanikolau“, Solun, Grčka; *HS*-hazard score; IT-informaciona tehnologija; *PIM*-Potentially Inappropriate Medication; O-ozbiljnost; SOP-standardna operativna procedura; *SmPC*-Summary of Product Characteristics; V-verovatnoća

Tabela 4.42 Kvalitativno-kvantitativni prikaz smanjenja hazard skora (*HS*) baziranog na primeni korektivnih mera u B-GR (nastavak)

Greška (<i>FM</i>)	Uzrok greške (<i>FMC</i>)	Korektivne mere-kontrola (K); eliminacija (E); prihvatanje (P)			Smanjenje <i>HS</i> (%)				
		O	V	<i>HS</i>					
D(1) Način primene predložene alternative nije razmotren	D(1)a Zdravstveni radnici nisu upoznati sa primenom alternative i značajem načina primene u odnosu na FK profil leka	4	4	12	Interni klinički odit procedura primene leka na bolničkom odeljenju (E)	4	2	8	33,3
D(2) Informacija o načinu primene alternative nije prenetu zdravstvenim radnicima	D(2)a Nedostatak odgovarajuće komunikacije između zdravstvenih radnika	3	4	12	Obezbediti odgovarajuće usavršavanje za strukturirani vid komunikacije između zdravstvenih radnika (E)	3	2	6	50
	D(2)b Nedostatak IT podrške	3	4	12	Uvesti odgovarajuću IT podršku u bolnici (E)	3	2	6	50
E(1) FE aspekt primene alternative nije razmotren	E(1)a Nedostatak podataka za odgovarajuću FE analizu	3	3	12	Obezbediti pristup svim podacima od značaja za adekvatnu FE analizu (E)	2	2	4	66,7
	E(1)b Lična predstava zdravstvenih radnika o tome koliko je terapijska supstitucija odgovarajuća	3	3	12	Sveobuhvatni SOP za proces odlučivanja o terapijskoj supstituciji koja uvažava sve aspekte terapije (E)	2	1	2	83,3
E(2) Neodgovarajuća FE evaluacija	E(2)a Neodgovarajući podaci potrebni za FE analizu	4	3	12	Usavršavanje za zdravstvene radnike iz oblasti FE analiza (E)	3	2	6	50
	E(2)c Neadekvatne veštine u sprovođenju FE analize	4	4	12	Omogućiti jasne smernice/vodiče za sprovođenje FE analiza (E)	3	2	6	50
	E(2)d Neodgovarajuća metodologija za FE analizu	4	4	12	Omogućiti jasne smernice/vodiče za sprovođenje FE analiza (E)	3	2	6	50

B-GR-opšta univerzitetska bolnica „Jorgos Papanikolau“, Solun, Grčka; FE- farmakoekonomski; FK-farmakokinetički; *HS*-hazard score; IT-informaciona tehnologija; O-ozbiljnost; SOP- standardna operativna procedura; V-verovatnoća

Tabela 4.42 Kvalitativno-kvantitativni prikaz smanjenja hazard skora (*HS*) baziranog na primeni korektivnih mera u B-GR (nastavak)

Greška (FM)	Uzrok greške (FMC)	O	V	HS	Korektivne mere-kontrola (K); eliminacija (E); prihvatanje (P)	O	V	HS	Smanjenje HS (%)
F(1) Ne postoje adekvatni kanali komunikacije između zdravstvenih radnika	F(1)a Nivo interpersonalnih kontakata zdravstvenih radnika	2	4	8	Bolje upravljanje ljudskim resursima (K)	2	2	4	50
	F(1)b Inter-profesionalno nerazumevanje među zdravstvenim radnicima	3	4	12	Intenzivirati multidisciplinarnu saradnju (E)	2	2	4	66,7
	F(1)c Nedostatak liderstva među zdravstvenim radnicima	3	3	12	Omogućiti usavršavanje među zdravstvenim radnicima fokusirano na veštine upravljanja i preuzimanja profesionalne odgovornosti (E)	3	2	6	50
F(2) Protokol za efikasan način komuniciranja među zdravstvenim radnicima nije dostupan	F(2)a Ne postoji uspostavljen interni/eksterni sistem kvaliteta koji se odnosi na način i veštine komunikacije	2	3	8	Protokol koji definiše način komunikacije zdravstvenih radnika u skladu sa standardima u pružanju zdravstvene zaštite (E)	2	2	4	50
F(3) Komunikacija sa zdravstvenim radnicima koji nisu direktno upućeni u terapiju pacijenta	F(3)a Nema uspostavljene hijerarhijske strukture između zdravstvenih radnika	3	4	9	Jasno definisani hijerarhijski organigrami sa jasno definisanim opisom poslova i radnih zaduženja/odgovornosti zaposlenih (K)	2	2	4	55,6
	F(3)b Lične preferencije zdravstvenih radnika za komunikaciju sa određenim zdravstvenim radnicima	3	4	9	Obezbediti usavršavanje iz oblasti veština komunikacije (E)	2	2	4	55,6

B-GR-opšta univerzitetska bolnica „Jorgos Papanikolau“, Solun, Grčka; *HS*-hazard score; O-ozbiljnost; V-verovatnoća

Tabela 4.43 Kvalitativno-kvantitativni prikaz smanjenja hazard skora (*HS*) baziranog na primeni korektivnih mera u B-HR

Greška (FM)	Uzrok greške (FMC)	O	V	HS	Korektivne mere-kontrola (K); eliminacija (E); prihvatanje (P)	O	V	HS	Smanjenje HS (%)
A(1) Nije sprovedena procena AB spektra dejstva alternative	A(1)a Samo se razmatra empirijska terapija	4	3	12	Edukacija zdravstvenih radnika o potrebi terapije zasnovane na jasnim indikacijama (K)	4	1	4	66,7
A(2) AB spektar dejstva nije uzet u obzir u terapijskoj supstituciji	A(2)a Nedostatak zdravstvenih radnika tokom vikenda	4	3	12	SOP za procenu terapijskih opcija uz IT podršku (K)	4	2	8	33,3
	A(2)b Mali izbor dostupnih lekova	4	2	8	Sprovesti analizu, proširiti listu dostupnih lekova i povećati zalihe lekova (K)	3	2	6	25
B(1) Procena režima doziranja alternative nije sprovedena	B(1)b <i>SmPC</i> alternative nije adekvatno interpretiran	4	1	4	Uvesti SOP za procenu podataka o alternativni u toku supstitucije (K)	3	1	3	25
C(1) Primena leka nije pravilno sprovedena u smislu puta primene, načina rastvaranja i kompatibilnosti sa rastvaračima	C(1)b Nedostatak iskustva zdravstvenih radnika	4	2	8	Uvesti SOP za mlade osoblje u smislu supervizije od iskusnijih kolega (E)	4	1	4	50
	C(1)d Interprofesionalni transfer informacija nije sproveden adekvatno	4	3	12	Uvesti IT podržan verifikovan prenos informacija između zdravstvenih radnika (K)	4	1	4	66,7

AB-antibiotiski; B-HR-opšta univerzitetska bolnica „Tomislav Bardek“, Koprivnica, Hrvatska; *HS*-hazard score; IT- informacijska tehnologija; O- ozbiljnost; *SmPC*-*Summary of Product Characteristics*; SOP-standardna operativna procedura; V-verovatnoća

Tabela 4.43 Kvalitativno-kvantitativni prikaz smanjenja hazard skora (*HS*) baziranog na primeni korektivnih mera u B-HR (nastavak)

Greška (<i>FM</i>)	Uzrok greške (<i>FMC</i>)	O	V	<i>HS</i>	Korektivne mere-kontrola (K); eliminacija (E); prihvatanje (P)	O	V	<i>HS</i>	Smanjenje <i>HS</i> (%)
C(2) Procena načina primene i rekonstitucije leka nije razmotrena	C(2)a <i>SmPC</i> leka nedovoljno jasan	4	1	4	IT podržan transfer podataka o leku i elektronsko propisivanje leka (E)	3	1	3	25
	C(2)b <i>SmPC</i> leka nije detaljno proučen	4	1	4	IT podržan transfer podataka o leku i elektronsko propisivanje leka (E)	3	1	3	25
	C(2)c <i>SmPC</i> nije dostupan na vreme	4	2	8	Omogućiti IT podržan pristup podacima o načinu primene leka (E)	4	1	4	50
	C(2)d Informacija o načinu pripreme/rastvaranju nije poslata zdravstvenim radnicima na vreme	4	3	12	Omogućiti IT podržan pristup podacima o načinu primene leka (E)	3	2	6	50
	C(2)e Nedostatak svesti o potrebi procene informacija	4	4	16	Kontinuirana edukacija o potrebi za procenom podataka (K)	4	3	12	25
D(1) Neželjene reakcije na alternativnu terapiju nisu razmotrene	D(1)a Nedostatak vremena	4	4	16	Efikasno upravljanje radnim vremenom (K)	4	1	4	75
	D(1)d Pritisak na poslu	4	4	16	Razvijanje strategija za upravljanje stresom na poslu (K)	4	3	12	25
	D(1)e Nedostatak odgovornosti	4	3	12	Povećana supervizija mlađeg osoblja od strane iskusnijih zdravstvenih radnika (E)	4	2	8	33,3
D(2) Profil neželjenih reakcija na lek samo delimično evaluiran	D(2)a Procena profila neželjenih reakcija na alternativnu terapiju se ne smatra prioritetom	4	2	8	Edukacija o važnosti evaluacije ovog tipa u terapijskoj supstituciji (K)	4	1	4	50
	D(2)b Procena profila neželjenih reakcija na alternativnu terapiju se ne smatra prioritetom	4	2	8	Edukacija o važnosti evaluacije ovog tipa u terapijskoj supstituciji (K)	4	1	4	50

B-HR-opšta univerzitetska bolnica „Tomislav Bardek“, Koprivnica, Hrvatska; *HS*-hazard score; IT-informaciona tehnologija; O-ozbiljnost; *SmPC*-*Summary of Product Characteristics*; V-verovatnoća

Tabela 4.43 Kvalitativno-kvantitativni prikaz smanjenja hazard skora (*HS*) baziranog na primeni korektivnih mera u B-HR (nastavak)

Greška (<i>FM</i>)	Uzrok greške (<i>FMC</i>)	O	V	<i>HS</i>	Korektivne mere-kontrola (K); Korektivna eliminacija (E); prihvatanje (P)	O	V	<i>HS</i>	Smanjenje <i>HS</i> (%)
D(3) Procena neželjenih reakcija na alternativu nije sprovedena	D(3)a Pacijent ne prijavljuje neželjene reakcije na lek	4	4	16	Povećati oprez zdravstvenih radnika koji će pratiti pacijenta (K)	4	3	12	25
	D(3)b Medicinska sestra/tehničar ne obraća pažnju na neželjene reakcije na alternativnu terapiju	4	2	8	Uvesti „signalni sistem“ koji omogućava medicinskoj sestri/tehničaru da može lakše da uoči potencijalne neželjene reakcije na lek (E)	4	1	4	50
	D(3)c Zdravstveni radnici međusobno ne razmenjuju informacije vezane za neželjene reakcije na lek	4	4	16	IT podržan sistem komunikacije među zdravstvenim radnicima (E)	4	2	8	50
E(1) Informacije o alternativni nisu prenesene zdravstvenim radnicima	E(1)a Nedostatak kompetencija u komunikaciji zdravstvenih radnika	4	3	12	Edukacija o veštinama komunikacije (E)	4	2	8	33,3
	E(1)b Nedostatak kompetencija u komunikaciji zdravstvenih radnika	4	3	12	Potvrda putem elektronske pošte; <i>viber</i> ili <i>whatsapp</i> grupe (E)	4	2	8	33,3
E(2) Informacije o alternativni samo delimično prenesene zdravstvenim radnicima	E(2)a Nedostatak vremena	4	2	8	Povećati broj osoblja (K)	3	2	6	25
	E(2)b Nedostatak zdravstvenih radnika	4	2	8	Povećati broj osoblja (K)	4	1	4	50
	E(2)c Umor zdravstvenih radnika	4	4	16	Povećati broj zaposlenih uz planiranje soba za odmor i relaksaciju (K)	4	2	8	50
	E(2)d Preopterećenost raznim vidovima komunikacije (telefon non-stop zvoni)	4	4	16	Elektronska komunikacija umesto telefona, određena osoba za prikupljanje informacija na odeljenju, <i>whatsapp</i> ili <i>viber</i> grupe (K)	4	3	12	25

B-HR-opšta univerzitetska bolnica „Tomislav Bardek“, Koprivnica, Hrvatska; *HS*-hazard score; IT-informaciona tehnologija; O-ozbiljnost; V-verovatnoća

Tabela 4.43 Kvalitativno-kvantitativni prikaz smanjenja hazard skora (*HS*) baziranog na primeni korektivnih mera u B-HR (nastavak)

Greška (<i>FM</i>)	Uzrok greške (<i>FMC</i>)	O	V	<i>HS</i>	Korektivne mere-kontrola (K); eliminacija (E); prihvatanje (P)	O	V	<i>HS</i>	Smanjenje <i>HS</i> (%)
F(1) Dodatni monitoring pacijenta nije sproveden	F(1)a Urgentni transfer pacijenta	4	4	16	Uvesti <i>pop-up</i> alert da se proveri da li su svi podaci o pacijentu provereni (K)	4	3	12	25
	F(1)b Urgentni prijem pacijenta bez dodatnih podataka o zdravstvenom statusu pacijenta i potrebi za dodatnim monitoringom	4	4	16	Sprovesti bolju povezanost zdravstvenih podataka o pacijentu sa primarnog u odnosu na sekundarni nivo zdravstvene zaštite (K)	4	3	12	25
	F(1)c Nedostatak zdravstvenih radnika	4	2	8	Povećati broj osoblja (K)	3	2	6	25
	F(1)d Nepostojanje SOP za monitoring pacijenta	4	4	16	Uvesti SOP o obaveznom monitoringu nakon terapijske supstitucije kod nestašica (E)	4	2	8	50
F(2) Dodatni monitoring pacijenta je sproveden delimično	F(2)b Fragmentisana informacija potrebna za monitoring pacijenta	4	3	12	Integracija svih zdravstvenih podataka o pacijentu u okviru bolničkog informacionog sistema (K)	4	2	8	33,3
	F(2)d Umor zdravstvenih radnika sa gubitkom fokusa tokom monitoringa	4	4	16	Povećanje broja osoblja uz uvođenje <i>check</i> lista o sprovođenju monitoringa (K)	4	2	8	50

B-HR-opšta univerzitetska bolnica „Tomislav Bardek“, Koprivnica, Hrvatska; *HS*-hazard score; O-ozbiljnost; SOP-standardna operativna procedura; V-verovatnoća

U B-SR se kreiranjem SOP za sprovođenje terapijske supstitucije smanjuje *HS* za 75% i 77,8% i na taj način sprečavaju *FMC* u vidu rutinske prakse zdravstvenih radnika u kojoj se ne razmatra potreba za utvrđivanjem potencijalnih alergija pacijenta na alternativni lek pre terapijske supstitucije, te se ne smatra prioritetnom obaveza proveravanja novonastalih interakcija lekova neposredno pre ili nakon sprovedene terapijske supstitucije (Tabela 4.44). Pored toga, omogućavanjem zdravstvenim radnicima elektronskog pristupa bazama podataka o lekovima, umanjuje se *HS* za 66,7% i na taj način omogućuje efikasniji pregled potencijalnih interakcija lekova pre sprovedene supstitucije antibiotika (Tabela 4.44). SOP za sprovođenje terapijske supstitucije takođe umanjuje *HS* za 66,7% i u situacijama kada se efikasnost alternativne terapije u odnosu na inicijalnu ne razmatra zbog nedostatka vremena i toga što se ne smatra prioritetnom aktivnošću kod zdravstvenih radnika u svakodnevnoj praksi (Tabela 4.44).

Tabela 4.44 Kvalitativno-kvantitativni prikaz smanjenja hazard skora (*HS*) baziranog na primeni korektivnih mera u B-SR

Greška (FM)	Uzrok greške (FMC)	O	V	HS	Korektivne mere-kontrola (K); eliminacija (E); prihvatanje (P)	O	V	HS	Smanjenje HS (%)
A(1) Pregled AB spektra dejstva alternative nije sproveden	A(1)a Nedostatak vremena zdravstvenih radnika	3	3	9	Efikasno upravljanje radnim zadacima (K)	3	1	3	66,7
	A(1)b Nedostatak zdravstvenih radnika	3	4	12	Prioritizacija radnih zadataka kod zdravstvenih radnika (K)	3	2	6	50
	A(1)c Nedostatak interprofesionalne komunikacije	3	3	9	Usavršavanje zdravstvenih radnika iz oblasti efikasnih vidova komunikacije (K)	3	2	6	33,3
A(2) Pregled AB spektra dejstva nije adekvatno sproveden	A(2)a Bez pristupa odgovarajućim bazama podataka	3	3	9	Obezbediti pristup ažuriranim podacima o terapiji (E)	3	1	3	66,7
	A(2)b Bez pristupa <i>SmPC</i>	3	4	12	Obezbediti pristup <i>SmPC</i> u elektronskoj ili papirnoj formi gde god je to potrebno (E)	3	1	3	75
	A(2)c Nedostatak interprofesionalne komunikacije	3	3	9	Usavršavanje zdravstvenih radnika iz oblasti efikasnih komunikacionih veština (K)	3	2	6	33,3
B(1) Pregled informacija o režimu doziranja, stabilnosti, načinu primene alternative nije adekvatno sproveden	B(1)a Ne smatra se prioritonom aktivnošću	3	3	9	SOP za terapijsku supstituciju (K)	3	1	3	66,7
	B(1)b Nedostatak vremena zdravstvenih radnika	3	3	9	Efikasnije upravljanje radnim procesima i izvršenjima radnih zadataka (K)	3	2	6	33,3

AB-antibiotski; B-SR- Institut za ortopediju Banjica, Beograd, Srbija; *HS*-hazard score; O-ozbiljnost; SOP-standardna operativna procedura; *SmPC*-*Summary of Product Characteristics*; V-verovatnoća

Tabela 4.44 Kvalitativno-kvantitativni prikaz smanjenja hazard skora (*HS*) baziranog na primeni korektivnih mera u B-SR (nastavak)

Greška (FM)	Uzrok greške (FMC)	O	V	HS	Korektivne mere-kontrola (K); eliminacija (E); prihvatanje (P)	O	V	HS	Smanjenje HS (%)
B(2) Informacije o režimu doziranja su pogrešno interpretirane od zdravstvenih radnika	B(2)a Loš kvalitet pružene informacije	3	2	6	Obezbediti kvalitetne podatke o karakteristikama leka (E)	2	1	2	66,7
	B(2)b Interprofesionalna komunikacija na niskom nivou	3	3	9	Usvajanje tehnika (komunikacionih veština) od strane zdravstvenih radnika za efikasnijom komunikacijom (K)	3	1	3	66,7
C(1) Procena efikasnosti alternative u odnosu na inicijalnu terapiju nije sprovedena	C(1)a Nedostatak vremena zdravstvenih radnika	3	3	9	Efikasnije upravljanje radnim zadacima (K)	3	1	3	66,7
	C(1)b Ne smatra se prioritetnom aktivnošću	3	3	9	SOP za terapijsku supstituciju (K)	3	1	3	66,7
	C(1)c Nije deo svakodnevne prakse	3	3	9	SOP za terapijsku supstituciju (K)	3	1	3	66,7
C(2) Procena efikasnosti alternative u odnosu na inicijalnu terapiju nije adekvatno sprovedena	C(2)b Bez pristupa referentnim dokumentima o efikasnosti dostupnih terapijskih opcija	3	2	6	Obezbediti pristup elektronskim bazama podataka o svim terapijskim opcijama (E)	3	1	3	50

B-SR- Institut za ortopediju Banjica, Beograd, Srbija; *HS-hazard score*; O-ozbiljnost; SOP-standardna operativna procedura; V-verovatnoća

Tabela 4.44 Kvalitativno-kvantitativni prikaz smanjenja hazard skora (*HS*) baziranog na primeni korektivnih mera u B-SR (nastavak)

Greška (FM)	Uzrok greške (FMC)	O	V	HS	Korektivne mere-kontrola (K); eliminacija (E); prihvatanje (P)	O	V	HS	Smanjenje HS (%)
D(1) Pregled potencijalnih alergija pacijenta na alternativu nije sproveden	D(1)a Nedostatak vremena zdravstvenih radnika	4	3	12	Efikasnije upravljanje radnim zadacima (K)	3	2	6	50
	D(1)b Nije deo radne procedure	4	3	12	SOP za terapijsku supstituciju (K)	3	1	3	75
	D(1)c Nedostatak svesti zdravstvenih radnika o značaju prospektivne provere	4	3	12	Edukacija o potrebi provere potencijalnih alergija pacijenta (K)	3	2	6	50
D(2) Pregled potencijalnih alergija pacijenta na alternativu nije adekvatno sproveden	D(2)b Informacije o alergijama nisu pravilno unete u zdravstveni karton pacijenta	4	2	8	SOP za vođenje i praćenje zdravstvene dokumentacije pacijenta, uključujući i alergije pacijenta (E)	3	1	3	62,5
	D(2)c Informacija o alergijama pacijenta je u potpunosti izostavljena iz zdravstvenog kartona pacijenta	4	2	8	SOP za vođenje i praćenje zdravstvene dokumentacije pacijenta, uključujući i alergije pacijenta (E)	3	1	3	62,5
E(1) Potreba za dodatnim monitoringom kod terapijske supstitucije nije sprovedena	E(1)a Nedostatak vremena zdravstvenih radnika	3	3	9	Efikasnije sprovođenje radnih zadataka (K)	3	1	3	66,7
	E(1)b Ne smatra se rutinskom praksom	3	3	9	SOP za terapijsku supstituciju (K)	3	1	3	66,7

B-SR- Institut za ortopediju Banjica, Beograd, Srbija; *HS-hazard score*; O-ozbiljnost; SOP-standardna operativna procedura; V-verovatnoća

Tabela 4.44 Kvalitativno-kvantitativni prikaz smanjenja hazard skora (*HS*) baziranog na primeni korektivnih mera u B-SR (nastavak)

Greška (<i>FM</i>)	Uzrok greške (<i>FMC</i>)	O	V	<i>HS</i>	Korektivne mere-kontrola (<i>K</i>); eliminacija (<i>E</i>); prihvatanje (<i>P</i>)	O	V	<i>HS</i>	Smanjenje <i>HS</i> (%)
E(2) Potreba za dodatnim monitoringom kod terapijske supstitucije nije adekvatno sprovedena	E(2)a Bez pristupa podacima o leku koji su od značaja za procenu potrebe za dodatnim monitoringom pacijenta	3	2	6	Obezbediti pristup elektronskim bazama podataka o lekovima (<i>K</i>)	3	1	3	50
	E(2)b Pristup samo zastarelim podacima o lekovima (papirna forma)	3	2	6	Obezbediti pristup elektronskim bazama podataka o lekovima (<i>K</i>)	3	1	3	50
F(1) Pregled potencijalnih novonastalih interakcija lekova nakon terapijske supstitucije nije sproveden	F(1)a Nije deo rutinske prakse zdravstvenih radnika	3	3	9	SOP za terapijsku supstituciju (<i>K</i>)	2	1	2	77,8
	F(1)b Nedostatak vremena zdravstvenih radnika	3	3	9	Efikasnije upravljanje radnim zadacima (<i>K</i>)	3	1	3	66,7
	F(1)c Ne smatra se prioritarnom aktivnošću	3	3	9	SOP za terapijsku supstituciju (<i>K</i>)	2	1	2	77,8
F(2) Pregled potencijalnih novonastalih interakcija lekova nakon terapijske supstitucije nije adekvatno sproveden	F(2)a Bez softverske podrške za praćenje interakcija lekova	3	3	9	Obezbediti pristup elektronskim bazama podataka o lekovima (<i>K</i>)	3	1	3	66,7
	F(2)b Pristup samo zastarelim podacima o leku (papirna forma)	3	3	9	Obezbediti pristup elektronskim bazama podataka o lekovima (<i>K</i>)	3	1	3	66,7
	F(2)c Bez pristupa elektronski podržanoj aplikaciji za automatsku proveru mogućih interakcija lekova	3	3	9	Integrirati softver za proveru interakcija lekova sa bolničkim informacionim sistemom (<i>K</i>)	3	1	3	66,7

B-SR- Institut za ortopediju Banjica, Beograd, Srbija; *HS*-hazard score; O-ozbiljnost; SOP-standardna operativna procedura; V-verovatnoća

U B-ŠP u najvećem broju slučajeva, smanjenje *HS* identifikovanih *FMC* primenom korektivnih mera je 50% (Tabela 4.45) Najveće smanjenje od 62,5% za *HS* povezan sa nemogućnošću aktivnog monitoringa pacijenta od strane zdravstvenih radnika tokom terapijske supstitucije, postiže se uvođenjem softverski podržane provere laboratorijskih parametara renalne i hepatične funkcije u kontinuitetu kod svih pacijenata u odnosu na primenjenu terapijsku supstituciju (Tabela 4.45). Nešto manje smanjenje *HS* od 33,3% odnosi se na primenu korektivne mere u vidu SOP kojim se definiše način kako se zdravstveni radnik informiše o nestašicama, kako bi se informacija o dostupnim alternativama pohranila u bolnički informacioni sistem i na taj način predupredila *FM* o neodgovarajućoj bolničkoj listi dostupnih alternativnih antibiotskih opcija (Tabela 4.45).

Tabela 4.45 Kvalitativno-kvantitativni prikaz smanjenja hazard skora (*HS*) baziranog na primeni korektivnih mera u B-ŠP

Greška (FM)	Uzrok greške (FMC)	O	V	HS	Korektivne mere-kontrola (K); eliminacija (E); prihvatanje (P)	O	V	HS	Smanjenje HS (%)
A(1) Lista alternativa nije pravovremeno dostupna preko bolničkog informacionog sistema	A(1)a Zdravstveni radnik odgovoran za pohranjivanje podataka u bolnički informacioni sistem nije u potpunosti informisan o nestašicama	3	3	9	SOP za kontinuirano pružanje podataka zdravstvenim radnicima o nestašicama (E)	3	2	6	33,3
A(3) Odgovarajuća alternativa nije izabrana za pacijenta	A(3)a Nedostatak vremena zdravstvenih radnika	3	4	12	Odrediti vremenske okvire za efikasno sprovođenje radnih zadataka (P)	3	2	6	50
C(1) Pregled načina primene alternativa se ne sprovodi u terapijskoj supstituciji	C(1)a Ne smatra se rutinskom/standardnom praksom od strane iskusnijih zdravstvenih radnika	2	4	8	Obezbediti IT podršku sa odgovarajućim informacijama koji se odnose na primenu leka automatski kod svake primene leka (K)	2	2	4	50
	C(1)b Manje iskusni zdravstveni radnici nisu svesni svih aspekata terapijske primene leka, posebno u letnjim mesecima godišnjih odmora kada su iskusniji zdravstveni radnici odsutni	3	4	12	Obezbediti kontinuiranu 24/7 superviziju manje iskusnih zdravstvenih radnika od strane iskusnijih uz centralnu pripremu svih lekova u bolničkoj apoteci (E)	3	2	6	50
D(1) Zdravstveni radnici koji nisu direktno uključeni u propisivanje terapije nisu svesni terapijske supstitucije	D(1)a Nedostatak vremena da se pravovremeno pruži informacija zdravstvenim radnicima	2	4	8	Omogućiti efikasnije vidove komunikacije za zdravstvene radnike (E)	2	2	4	50
	D(1)b Obaveštavanje svih zdravstvenih radnika uključenih u zdravstvenu zaštitu pacijenta o terapijskoj supstituciji putem zvaničnih kanala komunikacije se ne smatra uvek prioritonom aktivnošću	2	4	8	SOP za automatsko obaveštavanje zdravstvenih radnika o terapijskoj supstituciji putem bolničkog informacionog sistema (E)	2	2	4	50

B-ŠP- opšta univerzitetska bolnica „Infanta Sofía“, Madrid, Španija; *HS*-hazard score; IT-informaciona tehnologija; O-ozbiljnost; SOP-standardna operativna procedura; V-verovatnoća

Tabela 4.45 Kvalitativno-kvantitativni prikaz smanjenja hazard skora (*HS*) baziranog na primeni korektivnih mera u B-ŠP (nastavak)

Greška (<i>FM</i>)	Uzrok greške (<i>FMC</i>)	O	V	<i>HS</i>	Korektivne mere-kontrola (K); eliminacija (E); prihvatanje (P)	O	V	<i>HS</i>	Smanjenje <i>HS</i> (%)
D(2) Zdravstveni radnici delimično upoznati sa terapijskom supstitucijom	D(2)a Zdravstveni radnici pasivno informisani o nestašici leka i dostupnim alternativama putem bolničkog informacionog sistema	2	4	8	Obavezni aktivni alerti u bolničkom IT sistemu (E)	2	2	4	50
	D(2)b Propisivači ne propisuju terapiju elektronski kao što je predviđeno	2	4	8	Onemogućiti propisivaču da propisuje terapiju na bilo koji drugi način koji ne uključuje elektronsko propisivanje leka (E)	2	2	4	50
	D(2)c Interna komunikacija u bolničkoj apoteci se ne sprovodi na efikasan način	2	4	8	SOP za internu komunikaciju zdravstvenih radnika (E)	2	2	4	50
	D(2)d Komunikacija između zaposlenih se sprovodi na osnovu predrasuda zasnovanih na podrazumevanoj ulozi lekara da propisuje i ostalih da dođu do leka i da ga primene pacijentu	3	4	12	Edukacija zdravstvenih radnika u pogledu ostvarivanja bližih interprofesionalnih kontakata (E)	3	2	6	50
E(2) Farmaceut ne sprovodi monitoring pacijenta nakon terapijske supstitucije na adekvatan način	E(2)a Bolnički IT sistem ne podržava aktivni monitoring (renalni i hepatski parametri nisu dostupni i ne prate se za sve pacijente) već samo za one sa već prisutnom renalnom ili hepatskom insuficijencijom	4	2	8	Obezbediti IT podršku koja omogućava unakrsnu proveru renalnih i hepatskih parametara i propisane terapije koju farmaceut može kontinuirano da prati (E)	3	1	3	62,5
	E(2)b Nedostatak vremena zdravstvenih radnika	4	2	8	Prioritizacija radnih zadataka, definisanje liste lekova gde je neophodno sprovoditi kontinuirani monitoring (E)	4	1	4	50
	E(2)c Nedostatak znanja zdravstvenih radnika	4	2	8	Usavršavanje iz oblasti pravovremenog praćenja određenih parametara od značaja kod terapijske supstitucije (E)	4	1	4	50

B-ŠP- opšta univerzitetska bolnica „*Infanta Sofia*“, Madrid, Španija; *HS*-hazard score; IT-informaciona tehnologija; O-ozbiljnost; SOP-standardna operativna procedura; V-verovatnoća

U B-AU neke od korektivnih mera nisu dovele do smanjenja *HS*, u pogledu preraspodele radnih zadataka između zdravstvenih radnika i duple kontrole pristiglih podataka o nestašicama u cilju njihovog pravilnog i pravovremenog unosa u bolnički informacijski sistem, kako bi svi zdravstveni radnici bili upozntai sa dostupnim antibioticima, te kako bi se odgovarajući lekovi propisali i izdali bolničkim odeljenjima (Tabela 4.46). Ni uvođenje elektronskog propisivanja ne smanjuje *HS* povezan sa praksom nekih zdravstvenih radnika da se za informaciju o lekovima pogodnim nestašicom, kao i dostupnim alternativama pobrine neko drugi od kolega, kako bi odgovarajuća terapija bila dostupna za propisivanje (Tabela 4.46).

U B-BE, *HFMEA* pokazuje da dodatni monitoring pacijenta nakon uvođenja alternativne antibiotske terapije ne bi bio olakšan ni uvođenjem zdravstvenih usluga koje pruža druga klinika, odnosno laboratorija, kao i ni kontinuiranim podsećanjem zdravstvenih radnika da sprovedu monitoring u vidu “*pop-up*” alerta u okviru *CPOE*, što pokazuje odsustvo smanjenja *HS*. Slično je i sa mogućnošću plasiranja pogrešne informacije o primeni alternative u bolnički informacijski sistem, čiji se *HS* ne smanjuje uvođenjem duple kontrole od strane zdravstvenih radnika koji podatke pohranjuju u bolnički informacijski sistem (Tabela 4.46). Sprovođenje prospektivne analize mogućih nestašica na osnovu stanja tržišta ne umanjuje *HS* vezan za odsustvo razmatranja/predviđanja nestašica a sa tim i racionalnije primene zaliha lekova na bolničkim odeljenjima u skladu sa postojećim nestašicama lekova (Tabela 4.46).

Tabela 4.46 Kvalitativni prikaz korektivnih mera koje nisu dovele do smanjenja hazard skora (*HS*) u bolnicama uključenim u *HFMEA*

Bolnica	Greška (<i>FM</i>)	Uzrok greške (<i>FMC</i>)	O	V	<i>HS</i>	Korektivne mere-kontrola (K); eliminacija (E); prihvatanje (P)	O	V	<i>HS</i>
B-AU	D(2) Odloženo pohranjivanje informacija u bolnički informacioni sisteme	D(2)c Predugo čekanje zdravstvenih radnika na informaciju	2	4	8	Redistribucija radnih zadataka (K)	2	4	8
	D(3) Informacija nije pohranjena u bolnički IT sistem	D(3)d Prekid u izvršenju radnog zadatka	3	3	9	Dupla kontrola pružene informacije (K)	3	3	9
	F(1) Predložena dostupna alternativa nije propisana pacijentu	F(1)c Oslanjanje na druge zdravstvene radnike da dođu do informacije	3	1	3	Uvođenje elektronskog propisivanja terapije (K)	3	1	3

B-AU- opšta univerzitetska bolnica „Allgemeinen Krankenhaus der Stadt Wien (AKH Wien)“, Beč, Austrija; *HFMEA-Healthcare Failure mode and Effect Analysis*; IT-informacione tehnologije; O-ozbiljnost; V-verovatnoća

Tabela 4.46 Kvalitativni prikaz korektivnih mera koje nisu dovele do smanjenja *HS* u bolnicama koje su učestvovalе u *HFMEA* (nastavak)

Bolnica	Greška (<i>FM</i>)	Uzrok greške (<i>FMC</i>)	O	V	<i>HS</i>	Korektivne mere-kontrola (K); eliminacija (E); prihvatanje (P)	O	V	<i>HS</i>
B-BE	D(1) Neracionalno upravljanje lekovima na odeljenjima	D(1)a Odsustvo razmatranja/predviđanja mogućih nestašica	3	3	9	Sprovesti prospektivne analize mogućih nestašica na osnovu stanja tržišta (P)	3	3	9
	E(2) Informacija o primeni alternative prosleđena zdravstvenim radnicima nije tačna/odgovarajuća	E(2)a Informacija pogrešno interpretirana pre slanja, greške u unosu/prepisu informacije	4	1	4	Uvesti duplu kontrolu pisane informacije od strane dva zdravstvena radnika (E)	4	1	4
	E(5) Informacija o dodatnom monitoringu nakon terapijske supstitucije nije adekvatno preneta zdravstvenim radnicima	E(5)a Lekari nisu svesni potrebe za <i>TDM</i>	3	1	3	Uvesti duplu proveru od strane zdravstvenih radnika za potrebnim <i>TDM</i> (K)	3	1	3
		E(5)b Nema mogućnosti za <i>TDM</i>	3	1	3	Proveriti mogućnost da se <i>TDM</i> sprovede u drugoj ustanovi (P)	3	1	3
		E(5)c Zdravstveni radnici zaboravili na mogućnost <i>TDM</i>	3	1	3	Kreirati <i>pop-up</i> alert u okviru <i>CPOE</i> ili poster na odeljenjima o potrebi za <i>TDM</i> (K)	3	1	3

B-BE- Opšta univerzitetska bolnica Luven, Belgija; *CPOE*- Computerized Physician Order Entry; *HFMEA*-Healthcare Failure mode and Effect Analysis; *HS*-hazard score; O-ozbiljnost; *TDM*-therapeutic drug monitoring; V-verovatnoća

5 DISKUSIJA

Kao sastavni deo sprovedenog istraživanja izvršena je detaljna analiza trenutne prakse u Evropi među bolničkim farmaceutima, putem upitnika i detaljnog intervjua, u pogledu primene procene zdravstvenih rizika u terapijskoj supstituciji, uzrokovanoj nestašicama lekova. Procenom načina sprovođenja, postojećih ograničenja i potrebnih uslova za realizaciju procene zdravstvenih rizika u toku terapijske supstitucije u bolnicama moguće je unaprediti terapijske ishode i bezbednost pacijenta tokom sve učestalijih nestašica lekova.

Treća faza istraživanja prikazanog u poglavlju Metodologija, omogućila je da se kvalitativno-kvantitativno ispitivanje zdravstvenih rizika, njihovih uzroka i ishoda vezanih za terapijsku supstituciju nastavi u šest univerzitetskih bolnica u Evropi u okviru *HFMEA*. Shodno rezultatima prikupljenim u sve tri faze istraživanja i u poglavlju Diskusija, će se razmatranje navedenih rezultata sprovesti u okviru svake od faza pojedinačno.

5.1 Procena zdravstvenih rizika u terapijskoj supstituciji tokom upravljanja nestašicama lekova

Uzimajući u obzir da je istraživanje sprovedeno među učesnicima istraživačke mreže *COST Action 15105* gde većinu predstavljaju bolnički farmaceuti, te da je upitnik distribuiran i pri *EAHP*, većinu od 67,6% ispitanika čine upravo bolnički farmaceuti.[177, 210] Najveći broj bolničkih farmaceuta koji su odgovorili na upitnik u prvoj fazi istraživanja, te pokazali povećano interesovanje u oblasti sprovođenja procene zdravstvenih rizika vezanih za nestašice lekova, kao i načina upravljanja i prevazilaženja nestašica, su iz jugoistočne (55,8%) i centralne (17,6%) Evrope. Takvo interesovanje je u skladu sa učestalim nestašicama koje posebno pogađaju ovaj region Evrope u kojem su cene lekova niže, što podstiče njihov izvoz u druge evropske zemlje gde postižu daleko više cene.[75]

Veći broj ispitanika je iz bolničkih apoteka gde je zaposleno manje od pet farmaceuta (64,7%), kao i iz onih zemalja gde je ukupan broj bolničkih farmaceuta izražen na populaciju od 100.000 stanovnika manji od pet (44,7%). Ovakvi rezultati reflektuju i disproporciju koja postoji u broju bolničkih farmaceuta u Evropi, gde je u Španiji, Poljskoj, Nemačkoj, Italiji i Velikoj Britaniji 85% ukupnog broja bolničkih farmaceuta u Evropi, dok je ostalih 15% bolničkih farmaceuta raspoređeno u čak 20 zemalja, među kojima su i zemlje jugoistočne Evrope, iz kojih je većina ispitanika, izloženih velikom pritisku tokom upravljanja nestašicama.[21, 356]

Varijabilnost u primeni procene zdravstvenog rizika ogleda se u poznavanju metodologije procene i njene primene u zdravstvenim ustanovama tokom nestašica lekova. Dok je 61,8% ispitanika upoznato sa procenom rizika kao strategijom u upravljanju nestašicama lekova, njih 52,9% poznaje korake u proceni zdravstvenog rizika, dok ih 44,1% primenjuje u svakodnevnom radu. Niži procenat zdravstvenih radnika koji procenjuju zdravstveni rizik ogleda se i u činjenici da se 29,4% ispitanika iz 9 zemalja (Belgije, Bosne i Hercegovine, Francuske, Finske, Irske, Nemačke, Norveške, Rumunije i Švajcarske) izjasnilo da su procedure procene zdravstvenih rizika integrisane u protokol za upravljanje nestašicama. Prema *Acosta* i saradnicima interesovanje za strategije u proceni zdravstvenog rizika tokom nestašica lekova je u porastu posebno u pogledu analize postojećih modaliteta i nacionalnih regulatornih okvira koji definišu prospektivan vid kontrole i procene zdravstvenih rizika.[66] Ipak, procena zdravstvenih rizika u ovom kontekstu ne uključuje rizike koji počivaju na terapijskoj supstituciji uzrokovanoj nestašicama. Istraživanje o upravljanju zdravstvenim rizicima u kliničkom okruženju, sprovedeno u okviru zdravstvenog sistema Nemačke,

pokazuje značajnu varijabilnost u primeni metodologija za upravljanje zdravstvenim rizicima, gde se kao dva najčešće zastupljena modaliteta za procenu zdravstvenih rizika u 14% bolnica primenjuje *FMEA*, u 13% sistematična analiza incidenata, dok se u više od 30% bolnica još ni ne razmatra uvođenje procene zdravstvenih rizika.[357] Studija sprovedena u bolničkoj apoteci u Španiji, bazirana na *FMEA*, nije uključila zdravstvene rizike do kojih dolazi tokom nestašica lekova, njihovog upravljanja i terapijske supstitucije.[306] Iako se noviji vodiči za upravljanje nestašicama odnose i na procenu zdravstvenih rizika, do kojih dolazi kako zbog problema u proizvodnji i distribuciji lekova, tako i zbog uvođenja alternativnih terapijskih opcija [180, 289, 290, 358], potrebno je dodatno raditi na unapređenju svesti o značaju prospektivne procene zdravstvenih rizika među zdravstvenim radnicima, posebno u oblasti nestašica lekova, kako bi se sprečili njihovi štetni efekti po zdravlje pacijenata. Prospektivna procena rizika pruža mogućnost zdravstvenim ustanovama da umesto da reaguju na propuste koji su se već desili tokom pružanja zdravstvene zaštite, identifikuju unapred nedostatke i slabosti vezane za procese koje treba unaprediti tako da bi se umanjila mogućnost greške i neželjenih zdravstvenih ishoda.[296]

Zdravstveni radnici iz pet zemalja (Finska, Grčka, Hrvatska, Irska, Rumunija) prijavljuju procenu zdravstvenih rizika empirijskim putem, a ne samo na osnovu definisanih i strukturiranih procedura što dodatno ukazuje na to da zdravstveni radnici u kliničkom okruženju na osnovu svojih znanja, iskustva i kompetencija razmatraju zdravstvene rizike tokom terapijske supstitucije. Ovakvi rezultati su u suprotnosti sa aktuelnim vodičima za upravljanje nestašicama, koji kao integralni deo sadrže i segment koji se odnosi na neophodnost strukturne procene zdravstvenih rizika i uticaja nestašica određenih grupa lekova na zdravlje pacijenta.[20, 92, 275, 348, 359] Ispitanici iz Izraela i Velike Britanije nisu upoznati sa konceptom procene zdravstvenog rizika kod nestašica lekova i pored postojanja smernica za upravljanje rizicima na nacionalnom nivou. Ministarstvo zdravlja Izraela je donelo protokol za zdravstvene radnike, kao i uvoznike lekova o primeni procene zdravstvenog rizika i terapijskoj supstituciji u zdravstvenim ustanovama, posebno u situacijama kada ne postoji dostupna generička alternativa [72], dok Nacionalni zdravstveni sistem (*National Health Service, NHS*) u Velikoj Britaniji preporučuje jedinstvenu procenu zdravstvenog rizika za sve ustanove sekundarnog i tercijarnog nivoa zdravstvene zaštite, kako bi se izbegla serija pojedinačnih procena za iste terapijske probleme izazvane nestašicama sa kojima se suočavaju zdravstveni radnici tokom supstitucije.[20]

Koncept procene zdravstvenih rizika u zdravstvenim ustanovama, kao i u bolničkim apotekama nije dovoljno zastupljen u oblasti upravljanja nestašicama lekova kroz terapijsku supstituciju. Istraživanja pokazuju da se procena zdravstvenih rizika sprovodi više u cilju kontrole automatizacije radnih procesa u bolničkoj apoteci, magistralne izrade lekove, rastvaranja citostatika, kao i propisivanja i izdavanja lekova.[297-305] Procena zdravstvenih rizika koja prethodi terapijskoj supstituciji uzrokovanoj nestašicom leka bazira se na tačnim i pravovremenim podacima o nestašici, znanju i veštini zdravstvenih radnika da prevaziđu nestašicu, kao i primeni odgovarajuće metodologije za sprovođenje procene.[278, 298] Ispitanici iz Mađarske i Grčke, iako nisu u potpunosti upoznati sa konceptom procene zdravstvenog rizika, poznaju korake koji prate identifikaciju, evaluaciju, dokumentovanje i pregled zdravstvenih rizika u svakodnevnom radu. Manje od četvrtine (23,5%) ispitanika, iz šest zemalja (Danska, Bosna i Hercegovina, Francuska, Hrvatska, Slovenija, Srbija) su upoznati sa *RCA* kao metodologijom za upravljanje nestašicama i procenu zdravstvenih rizika, dok 12 (35,2%) ispitanika iz 9 zemalja (Belgija, Bosna i Hercegovina, Danska, Irska, Italija, Nemačka, Rumunija, Španija, Švajcarska) poznaje *FMEA* uključujući i oblik prilagođen zdravstvu *HFMEA*. Prema *Bonnabry* i saradnicima [298] primena *RCA* kao retrospektivne metodologije u upravljanju nestašicama je limitirana, s obzirom da se *RCA* primenjuje na učestale i predvidljive zdravstvene incidente/greške, što ne odgovara nestašicama lekova, koje su često nepredvidljive, sa nesagledivim, često fatalnim posledicama po terapijski

ishod, kao i različite incidence.[298] Terapijska supstitucija predstavlja neizbežan segment u upravljanju nestašicama lekova, te je primena prospektivne metodologije, poput *FMEA* u proceni zdravstvenih rizika povezanih sa uvođenjem alternativne terapije, zastupljenija među zdravstvenim radnicima, posebno nakon 2002. godine, kada je *FMEA*, kao metodologija prilagođena za potrebe zdravstva u vidu (*HFMEA*).[278, 296, 334] U zdravstvu, *HFMEA* je već našla primenu u oblasti procene zdravstvenih rizika u procesima kontrole sigurnosti procesa sterilizacije hirurških instrumenata, te intravenske primene lekova.[309, 360, 361] Kroz prospektivnu identifikaciju zdravstvenih rizika, moguće je obezbediti da zdravstveni radnici pravovremeno reaguju kada nestašica nastane. Na taj način bi terapijske alternative bile uspostavljene unapred, posebno za lekove koji se primenjuju u jedinicama intenzivne nege, kako bi zdravstveni radnici bili u mogućnosti da brzo reaguju ukoliko neki od kritičnih lekova bude pogođen nestašicom i na taj način spasi život pacijentu.[173]

Procena zdravstvenih rizika se kod 26,5% ispitanika sprovodi u bolničkoj apoteci. U skladu sa preporukama [92, 122] za upravljanje nestašicama lekova, 12 (35,2%) ispitanika primenjuje procenu zdravstvenog rizika u okviru tročlanih ili četvoročlanih multidisciplinarnih timova, u cilju racionalizacije resursa i obezbeđivanja terapije svima kojima je potrebna, i čije zdravstveno stanje iziskuje prioritizaciju u primeni postojećih zaliha određenih grupa lekova.[92, 122, 348, 362] Kao rezultat toga, zdravstveni radnici su u mogućnosti da udruženim snagama razmotre alternativne terapijske opcije, kreiraju vodiče za terapijsku supstituciju i promovišu raspodelu dostupnih lekova uzimajući u obzir prioritetne potrebe pacijenata.[92, 122, 313, 348] Najzastupljeniji članovi tima su prema ispitanicima lekari (20,6%), lica odgovorna za nabavku lekova i medicinskih sredstava (20,6%) i farmaceuti (17,6%), kao i medicinske sestre/tehničari (11,8%). Sastav multidisciplinarnog tima za upravljanje nestašicama, predložen od strane ispitanika, odgovora uložiti tima koji upravlja nestašicama i učestvuje u predlaganju terapijskih opcija, sprovođenju korektivnih mera i procedura koje je neophodno implementirati u zdravstvenoj ustanovi kako bi se ublažile posledice nestašica.[92] Ispitanici iz Belgije i Finske, naglašavaju da je potrebno da u multidisciplinarnom timu budu i predstavnici menadžmenta (uprave) bolnice, kao i odgovorne osobe za kontrolu i unapređenje kvaliteta zdravstvene zaštite. Njihovo učestvovanje u multidisciplinarnom radu omogućava da se odluke i protokoli o upravljanju nestašicama lekova, donetih nakon procene zdravstvenih rizika, sprovedu i u delo tokom nestašica.[210] Odgovornost timova je i delegiranje zdravstvenih radnika koji bi bili zaduženi za prikupljanje podataka o lekovima pogođenih nestašicom, razmatranje mogućnosti za terapijsku supstituciju, prioritizaciju pacijenata i modifikaciju bolničkog informacionog sistema, kako bi se propisivanje i izdavanje alternativne terapije efikasno sprovelo uz kontinuirani monitoring pacijenta.[92] U skladu sa strategijama za upravljanje nestašicama, *Rider* i saradnici smatraju da svaki od članova multidisciplinarnog tima ima posebnu ulogu u informisanju i edukovanju zdravstvenih radnika o akcionom planu za upravljanje nestašicama.[83] Poput ispitanika u našem istraživanju, i *Rider* i saradnici smatraju da upravo lekari, farmaceuti i medicinske sestre/tehničari imaju ključni ulogu u terapijskoj supstituciji kao odgovor na nestašicu.[83] Lekari kroz propisivanje alternativne terapije, farmaceuti kroz procenu uticaja terapijske supstitucije na terapijski ishod i bezbednost pacijenta tokom primene terapije i medicinske sestre/tehničari kroz prilagođavanje radnih procesa supstitucije koja se sprovodi na bolničkom odeljenju, praćenje neželjenih reakcija na alternativu, te procene očekivanja, koje pacijent ima od terapijske supstitucije.[83] Ispitanici iz Danske, Hrvatske, Irske, Italije, Norveške i Švajcarske posebno naglašavaju potrebu da se tokom procene zdravstvenih rizika analiziraju terapijski ishodi koji svaki zdravstveni rizik nosi, te njihova kritičnost po zdravlje pacijenta, i potreba za prioritizacijom zdravstvenih rizika uz predlog korektivnih mera za kontrolu istih. Potrebno je kreirati i listu lekova sa svim kliničkim posledicama do kojih može doći ako navedeni

lekovi nisu dostupni pacijentu, a na osnovu koje bi zdravstveni radnici mogli da sprovedu preventivne aktivnosti.

Kako ispitanici na različite načine upravljaju nestašicama, bilo je i očekivano da se vremenski okviri za njihovo uspešno upravljanje putem procene zdravstvenih rizika kreću između 1 do 2 sata, kao što je u Grčkoj do čak 20 sati nedeljno kao što je u Mađarskoj. Literaturni podaci potvrđuju ovu varijabilnost, kao i to da bolnički farmaceuti ulažu značajne napore i vreme u cilju uspešnog upravljanja nestašicama.[32, 62, 108, 187] Ispitanici naglašavaju da vremensko ograničenje u sprovođenju procene zdravstvenih rizika i dalje predstavlja izazov za kreiranje mera za upravljanje nestašicama. U evropskim okvirima, vreme potrebno za upravljanje nestašicama kreće se između 1 do više od 15 sati nedeljno.[30] Ipak, uzimajući u obzir ograničenja u dostupnim podacima o tome koliko tačno vremena zdravstveni radnici provode u okviru pojedinačnih faza upravljanja nestašicama, uključujući i procenu zdravstvenih rizika, ovakve procene se više odnose na (sve faze) celokupno upravljanje nestašicama a ne samo na procenu zdravstvenih rizika usled terapijske supstitucije.[92, 108] Prema ispitanicima iz Austrije, Hrvatske, Nemačke i Srbije uz prethodno navedena kako vremenska tako i finansijska ograničenja, smatra se da uspostavljanje mera za upravljanje nestašicama u svakodnevnoj praksi i dalje predstavlja izazov za zdravstvene radnike.

Priroda i razmena informacija u sprovođenju procene zdravstvenog rizika

Prema 27 (81,8%) ispitanika, nakon sprovedene procene zdravstvenih rizika, ishodi procene se najčešće ne razmenjuju sa ostalim učesnicima u upravljanju nestašicama u okviru sistema zdravstvene zaštite i postoji značajno odsustvo komunikacije i razmene podataka o nestašicama bilo unutar ili između zemalja. Ovakvi rezultati nisu u skladu sa preporukama EMA upućenih zainteresovanim stranama u zdravstvenom sistemu, uključujući nacionalna regulatorna tela da poboljšaju komunikaciju i podatke o nestašicama razmenjuju, kako bi se njima lakše upravljalo.[96] Postoji potreba da se zdravstveni radnici više uključe u kreiranje strategija za upravljanje nestašicama, kako za efikasnu razmenu informacija potrebnih za sprovođenje procene zdravstvenih rizika, tako i za samu procenu, čime bi se uspešno odgovorilo na izazove koje sa sobom nosi terapijska supstitucija tokom upravljanja nestašicama. Ministarstvo zdravlja u Francuskoj smatra da je razmena informacija o nestašicama lekova ključna u novoj strategiji u borbi protiv nestašica uzimajući u obzir pravo i pacijenata i zdravstvenih radnika na pravovremenu i transparentnu informaciju o nestašicama lekova.[363]

Visok odziv ispitanika na upitnik ukazuje na kontinuirani problem nestašica lekova, posebno na zdravstvene rizike sa kojima se suočavaju prilikom terapijske supstitucije, poput doziranja, načina primene i rekonstitucije alternativne terapije, stabilnosti i profila neželjenih efekata alternativne terapije. Ispitanici uočavaju potrebu za uključivanjem procene zdravstvenog rizika i kritičnosti leka u razvoj vodiča za upravljanje nestašicama, kojim bi se umanjila verovatnoća za nepovoljne zdravstvene ishode kod pacijenata. Ispitanici posebno ukazuju na to da do informacije o nestašicama od strane proizvođača i maloprodaje, dolaze kasno, što otežava uspešno prevazilaženje nestašica. Nedavni primer, kontaminacije valsartana i ranitidina sa n-nitrozodimentilaminom (NDMA) je pokazao kako se naglo generiše nestašica lekova sa nepredvidivim posledicama, te kako je neophodno da zdravstveni radnici budu pravovremeno i detaljnije informisani o nestašicama, kako bi mogli njima bolje da upravljaju.[26, 170] Kroz razmenu informacija o mogućnostima za terapijsku supstituciju zdravstveni radnici su u mogućnosti da efikasno reaguju na nestašice.[223] Ipak, samo postojanje baza podataka o nestašicama lekova nije jedini uslov potreban za sprovođenje procene zdravstvenih rizika, na šta ukazuju i odgovori ispitanika iz Danske,

Estonije, Francuske, Grčke, Mađarske, Izraela i Velike Britanije, u čijim zemljama i pored postojanja baza podataka, zdravstveni radnici nisu u potpunosti upućeni u koncept procene i upravljanja zdravstvenim rizicima tokom terapijske supstitucije.

Drugi izazov za procenu zdravstvenog rizika, predstavlja priroda podataka koje kliničari koriste, i koji često nisu u elektronskom formatu, te ih je prema ispitanicima, potrebno digitalizovati, da bi se analize procene zdravstvenih rizika efikasno sprovele u potpunosti. To se ogleda i u preporukama *FDA* iz *SAD*, koja smatra da je neophodno uskladiti elektronske zdravstvene podatke pacijenta unutar bolničkih informacionih sistema kako bi se olakšalo upravljanje nestašicama.[51] Posebno se naglašava potreba da se svi bolnički terapijski protokoli usklade sa realnim podacima o nestašicama, te omoguće adekvatnu terapijsku supstituciju gde god je to moguće.[51]

Ispitanici ukazuju na to da je za adekvatnu terapijsku supstituciju, neophodno da podaci o vrsti, dužini trajanja nestašice i potencijalnim alternativama budu lako dostupni, tako da se mogu pohraniti u bazu podataka bolničkih informacionih sistema, što se retko primenjuje u praksi. Ovakvi stavovi su u skladu sa preporukama Holandskog kraljevskog udruženja farmaceuta (koji svojim farmaceutima pružaju pravovremene informacije o nestašicama lekova, njihovim uzrocima, trajanju i potencijalnim alternativama putem *Farmanco* veb sajta (*The Royal Dutch Pharmacists Association, KNMP*)).[364] Na ovaj način zdravstveni radnici, dobijaju podršku u pristupu i razmeni informacija o nestašicama lekova, tokom terapijske supstitucije (*Farmanco*). Za razliku od baza podataka o nestašicama lekova u Australiji, Kanadi i *SAD*, koje se redovno dopunjuju i pružaju podršku zdravstvenim radnicima, sistemi za prijavljivanje nestašica u Evropi pored svoje heterogenosti se i ne ažuriraju redovno i ne sadrže dodatne podatke o mogućim terapijskim alternativama, kao ni kliničke smernice za zdravstvene radnike o njihovoj primeni.[66]

Prema standardima za upravljanje nestašicama u bolnicama u Velikoj Britaniji, neophodno je da bolnice sarađuju kako bi se preraspodelile zalihe lekova i odgovorilo potrebama pacijenata.[20] Takođe, neophodno je da bolnice zajedno sprovode procenu zdravstvenih rizika i kreiranje preporuka za terapijsku supstituciju, kako bi se izbeglo dupliranje procene, koje iziskuje kako ljudske tako i finansijske resurse u svakoj bolnici. Ono što *NHS* posebno smatra značajnim je da osoba odgovorna za upravljanje nestašicom u bolnici treba da bude u potpunosti informisana o prirodi nestašice, kako bi se izbegle kratkoročne mere za prevazilaženje nestašice, koje mogu da ugroze dugoročno upravljanje nestašicom, poput situacija, kada se terapijskom supstitucijom jednog leka iscrpljuju zalihe drugih lekova, koji mogu biti od značaja za supstituciju lekova pogođenih dugoročnim nestašicama.[20] Na taj način se izbegava i nagomilavanje lekova povezano sa očekivanom nestašicom, te generisanje narednih veštački izazvanih nestašica.[20]

„Kritični“ lekovi za koje se najčešće sprovodi procena zdravstvenog rizika

Istraživanje koje je sprovedeno ukazuje na značaj koji ima kreiranje liste lekova najčešće pogođenih nestašicama u zdravstvenoj ustanovi, kao i sagledavanje zdravstvenih rizika do kojih dolazi kada nestašice lekova iz ove grupe nastupe. Ispitanici najčešće sprovode procenu zdravstvenih rizika za antibiotike (20,6%), imunoglobuline (14,7%), onkološke lekove (11,8%), derivate krvi (11,8%) i vakcine (11,8%). Pored antibiotika, citostatika i derivata krvi, procena zdravstvenih rizika se prema ispitanicima sprovodi i za kardiotonike, katecholamine, antagoniste neuromuskularne blokade, antifibrinolitičke, diuretike i antipsihotike, koji svi iziskuju intravensku primenu. Ovakva lista lekova je u skladu sa nedavnim istraživanjem koje su sprovodili *Acosta* i saradnici, prema kojem globalne nestašice lekova koji se primenjuju u intenzivnoj nezi, a posebno antibiotika i onkoloških lekova predstavljaju značajne zdravstvene rizike.[66] Terapijska supstitucija lekova koji spasavaju život (*life-saving medicines*) usled nestašica može biti propraćena

primenom alternativa sa većom incidencom neželjenih efekata i niskom vrednošću terapijskoj indeksa.[58] Iz tog razloga, mnoge baze podataka o nestašicama, poput one formirane od strane TGA, sadrže kao sastavni deo i segment posvećen aspektima supstitucije tokom nestašica kritičnih lekova, odnosno lekova sa kritičnim uticajem po zdravstvene ishode, među kojima su najčešće lekovi koji se primenjuju u jedinicima intenzivne nege, koji su sve češće pogođeni nestašicama.[365]

Pored navedenih lekova procena zdravstvenih rizika se sprovodi i za druge lekove za koje ispitanici smatraju da mogu imati kritičan uticaj na terapijski ishod u slučaju nestašice, a koji se primenjuju subkutano, poput antidijabetika i vakcina, ili peroralno poput antagonista angiotenzin II receptora. Procena kritičnosti se prema kriterijuma za klasifikaciju kritičnosti leka za ljudsku upotrebu zasniva na terapijskoj primeni i dostupnosti alternativa.[180] Naše istraživanje pokazuje da bolnički farmaceuti i sprovode procenu zdravstvenih rizika za lekove koji su sastavni deo redovne terapije ili se primenjuju u prevenciji bolesti, koje mogu ugroziti život, posebno u hitnim situacijama ili situacijama kada narušavanje kontinuiteta u terapiji može da uzrokuje nesagledive zdravstvene posledice po pacijenta ili fatalni ishod.[180]

Lekovi za koje ispitanici sprovode procenu zdravstvenih rizika obuhvataju i diuretike, nutritivne rastvore, adrenalin, antihipertenzive i anestetike što ukazuje na to da se kritičnim mogu smatirati sve nestašice za koje se proceni da u okviru zdravstvene ustanove mogu dovesti do ozbiljnih posledica po terapijske ishode i bezbednost i sigurnost pacijenta. Tako se i prema protokolu za nestašice koji od februara 2019. godine sprovodi NHS u Velikoj Britaniji (*Serious Shortages Protocole, SSP*), sve nestašice za koje ne postoji odgovarajuća alternativna terapija koja odgovara potrebama subpopulacije pacijenata, poput promene antiepileptika kod pacijenata sa epilepsijom, smatraju ozbiljnim/kritičnim i podležu zakonskoj regulativi koja propisuje odgovarajuću terapijsku supstituciju sprovedenu od strane lekara i farmaceuta.[267] Kanadsko udruženje farmaceuta u svom vodiču za upravljanje nestašica, takođe razmatra kritičnost leka tokom nestašica i predlaže tri nivoa kritičnosti u zavisnosti od vremenskog perioda tokom kojeg je moguće odložiti terapiju tokom razmatranja terapijske susptitucije.[278]

Zakonski i proceduralni okviri za sprovođenje procene zdravstvenih rizika u terapijskoj supstituciji usled nestašice lekova

Rezultati istraživanja ukazuju da je 5 (14,7%) ispitanika iz Bosne i Hercegovine, Finske, Mađarske, Srbije i Švajcarske upoznato sa dokumentima koja se odnose na analizu upravljanja nestašicama lekova putem procene zdravstvenih rizika, te da je isti broj njih upoznat sa zakonskom legislativom u nacionalnim okvirima, koja definiše procenu zdravstvenih rizika kod nestašica lekova u pogledu terapijske supstitucije. Više od jedne desetine (11,8%) ispitanika iz Austrije, Belgije, Bosne i Hercegovine i Rumunije je upoznato sa zakonskim aktima koji određuju područje procene zdravstvenih rizika, za koje se očekuje primena u budućnosti, dok je njih 7 (20,6%) iz Belgije, Bosne i Hercegovine, Danske, Irske, Italije i Rumunije upoznato i sa inicijativama u cilju primene procene zdravstvenih rizika. Odsustvo značajnijeg udela odgovora ispitanika o zakonski podržanom regulisanju nestašica nije u skladu sa rastućim interesovanjem za prospektivno upravljanje zdravstvenim rizicima u nacionalnim okvirima koje prema Acosta i saradnicima dobija na značaju pre svega zbog mogućnosti da se unapred predvide i zdravstveni rizici i predlože rešenja za situacije sve učestalijih nestašica lekova.[66]

Prema 26 (76,4%) ispitanika uvođenje legislative koja treba da reguliše procenu zdravstvenih rizika kod nestašica lekova nije u izgledu ni u doglednoj budućnosti. Ovakvi rezultati potvrđuju potrebu za uspostavljanjem legislative koja bi omogućila zdravstvenim radnicima da spovode obaveznu, definisanu i strukturiranu procenu zdravstvenih rizika, posebno kada je

ugrožena bezbednost pacijenata, tokom nestašica lekova.[296] Razmatranje zdravstvenih rizika u postojećoj evropskoj zakonskoj regulativi, ne odnosi se na zdravstvene rizike do kojih dolazi neposredno pre ili nakon sprovedene terapijske supstitucije.[96, 208] Sprovedenjem detaljne procene zdravstvenih rizika na proaktivan, prospektivan i preventivan način moguće je pravovremeno identifikovati zdravstvene rizike koji ugrožavaju sigurnost i bezbednost pacijenta u odnosu na retrospektivne i reaktivne vidove procene.[298]

Primenom Evropske direktive 2001/83/EC, određuje se obaveza *MAH* u zemljama *EU* da obezbedi kontinuitet u snabdevanju lekovima, način komunikacije i razmene informacija o modalitetima prevazilaženja nestašica, uzrokovanih problemima u proizvodnji, kvalitetom leka i ograničenim kapacitetom u proizvodnji.[94] Procena zdravstvenih rizika u Bosni i Hercegovini i Srbiji sadržana u Zakonu o lekovima i medicinskim sredstvima ograničena je na aspekt zaštite bezbednosti i sigurnosti pacijenta kada nestašica nastupi, bez definisanja procedura kako se procena zdravstvenih rizika praktično sprovodi.[340, 345] Dekret koji je usvojila Francuska vlada jula 2016. godine, detaljnije definiše načine kako se procenom zdravstvenih rizika u toku terapijske supstitucije štiti pacijent, i obezbeđuje optimalni terapijski ishod.[343] U Finskoj, zakonska regulativa ima za cilj da se procenom zdravstvenih rizika, uspostave minimalne zalihe lekova, čijom nestašicom bi došlo do ozbiljnog narušavanja zdravlja pacijenata a skladu sa kriterijumima *EMA* za klasifikaciju lekova za humanu upotrebu od kritičnog zdravstvenog značaja.[180]

Iako inicijative za uključivanje svih zainteresovanih strana u sprovođenju zdravstvene zaštite vezane za upravljanje nestašicama putem procene zdravstvenih rizika postoje, 23 (67,6%) ispitanika nije upućeno u njihovu primenu u Evropi. Više od 80% ispitanika nije upoznato sa bilo kakvim dokumentom koji objašnjava/opisuje kako se može smanjiti uticaj nestašica lekova, i smatra da je neophodno poboljšati diseminaciju i primenu inicijativa za upravljanje nestašicama lekova. Prema iskustvima u zdravstvenim sistemima širom sveta, da bi se to postiglo, nije dovoljno samo kreirati i uspostaviti baze za prijavu nestašica lekova, već i primeniti principe bazirane na upravljanju rizicima koji odgovaraju specifičnim karakteristikama okruženja u kojim se procene zdravstvenih rizika sprovode na prospektivan način.[283]

Rezultati istraživanja upućuju na to da procena rizika nije integrisana u procese upravljanja nestašicama lekova. Iz tog razloga, potrebno je omogućiti izradu legislative i olakšati rad zdravstvenih radnika u pogledu primene procene zdravstvenih rizika, kako bi se sprovedila na prospektivan, proaktivan i preventivan način u odnosu na reaktivan i retrospektivan, kojim se zdravstveni rizici uočavaju nakon prouzrokovanih posledica.[210]

Samo se jedan od ispitanika u svojim odgovorima u okviru rezultata istraživanja poziva na dokumenta koja je *EMA* objavila 2013. godine kao preporuke za zdravstvene radnike u procesu upravljanja nestašicama lekova, što ukazuje na to da se zdravstveni radnici ne vode *EMA* preporukama ili ih ne koriste u meri u kojoj bi trebalo. Iako, navedeni vodiči ne omogućavaju procenu zdravstvenih rizika na nivou pacijenta, ipak pružaju osnove za procenu kritičnosti leka na osnovu potencijalnih posledica po zdravlje pacijenta usled nestašice, što je *EMA* i dodatno razvila u vodiču publikovanom tri godine kasnije.[180] Ispitanici nisu upoznati ni sa listom indikatora rizika za nestašice koje je *EMA* izdala 2015. godine posebno se fokusirajući na aspekte proizvodnje i kvaliteta lekova.[179] *EMA* treba da intenzivira napore i poboljša svoju strategiju komunikacije sa svim zainteresovanim stranama u sprovođenju zdravstvene zaštite, kako bi i dokumenta koja priprema i publikuje našla svoju primenu među zdravstvenim radnicima, koji bi i trebalo da ih primenjuju u svakodnevnoj praksi. *EMA* bi u saradnji sa evropskim udruženjima zdravstvenih radnika bila u prilici da bolje promovise i sprovede diseminaciju svih vodiča koje je izradila, i na taj način olakša upravljanje nestašicama lekova. Sudeći po rezultatima našeg istraživanja, ispitanici su jednoglasni u tome da procena rizika nema efekta na terapijske ishode i efikasnost u upravljanju nestašicama, ako se sprovodi bez podrške nacionalnih regulatornih tela, kao i podrške profesionalne

javnosti, te je stoga još značajnija uloga *EMA* u regulisanju procene zdravstvenih rizika u terapijskoj supstituciji u Evropi.

Zdravstveni radnici iz Belgije, Irske, Italije, Crne Gore i Rumunije su poznati sa inicijativama sprovedenim od strane regulatornih tela, kao i udruženja zdravstvenih radnika u cilju promocije procene zdravstvenih rizika u okviru protokola za upravljanje nestašicama i unapređenja kvaliteta zdravstvene zaštite u zdravstvenim ustanovama. Ovakva zapažanja slede i aktivnosti *KNMP* koje je omogućilo da se sve informacije o nestašicama, poput uzroka nestašice, trajanja nestašice i potencijalnih alternativa, dobijenih od strane farmaceuta i distributera/proizvođača lekova pohranjuju u jedinstvenoj bazi odataka, *Farmanco*.^[364] Prema *Bochenek* i saradnicima, zajedničkim aktivnostima kroz inicijative tipa „*top-down*“ i „*bottom-up*“ u kojima su sa jedne strane regulatorna tela a sa druge udruženja zdravstvenih radnika i pacijenata, nastoji se da se ukaže na značaj procene zdravstvenih rizika, te sprovođenje u delo mehanizama kojim se umanjuju zdravstveni rizici i prevazilaze nestašice.^[49]

Inicijative za primenu procene zdravstvenog rizika i dodatne strategije za upravljanje nestašicama lekova

U nedostatku zakonske regulative, u mnogim evropskim zemljama su pokrenute inicijative za procenu zdravstvenih rizika usled nestašica lekova od strane ključnih učesnika u organizaciji, finansiranju i sprovođenju zdravstvene zaštite kako bi se prevazišle i umanjile posledice nestašica.^[49] Inicijative se najviše odnose na aktivno prijavljivanje nestašica, kao u Austriji ^[346], koje omogućuje pristup pravovremenim informacijama o nestašici, što daje mogućnost da zdravstveni radnici na vreme reaguju i sagledaju rizik kako od same nestašice, tako i od uvođenja alternativnih terapijskih opcija.^[278, 366] Drugi vid inicijativa, je formiranje radnih grupa za nestašice na nacionalnom nivou, koje se sastoje od predstavnika koji učestvuju u finansiranju, organizovanju i pružanju zdravstvene zaštite pacijentu, u zemljama poput Belgije i Danske ^[347], što je i u skladu sa preporukama evropskih regulatornih tela i udruženja pacijenata.^[274, 348, 367] Na ovaj način se omogućuje da se na nacionalnom nivou organizuje kako nabavka lekova pogodnih učestalim nestašicama, tako i koordinira odgovor na potencijalnu nestašicu leka u svim zdravstvenim ustanovama putem jedinstvene procene zdravstvenog rizika.^[20] U Velikoj Britaniji i Irskoj, usvajanje praktičnih vodiča za upravljanje nestašicama, kao i definisanje aktivnosti nosilaca dozvola za stavljanje leka u promet, omogućava procenu zdravstvenog rizika na koordinisan način, te brzu implementaciju rezultata procene.^[20, 348] Osim inicijativa na nacionalnom nivou, postoje i inicijative na lokalnom nivou same zdravstvene ustanove, poput razvoja algoritma za procenu zdravstvenih rizika usled nestašica lekova u bolnici u Hajdelbergu, gde se procenjuje kritičnosti leka i modaliteti terapijske supstitucije.^[368] Inicijative u Švajcarskoj i Mađarskoj su pre svega usmerene ka proizvođačima lekova, gde se podstiče proaktivniji pristup u proceni zdravstvenih rizika tokom nestašica lekova, usmeren na obezbeđivanje nivoa kvaliteta lekova tokom proizvodnje, kao i jasne smernice o proceni zdravstvenih rizika kada nestašica nastupi.^[350, 353]

Prema ispitanicima, osim procene zdravstvenih rizika kao osnovne strategije u upravljanju nestašicama lekova, primenjuju se i dodatne strategije kako na nivou zdravstvene ustanove, tako i na nacionalnom/međunarodnom nivou. Poboljšanje informisanja zdravstvenih radnika o nestašicama, korišćenje alternativa sa čijom primenom su zdravstveni radnici dobro upoznati, kao i redovan uvid u postojeće zalihe lekova kako na bolničkim odeljenjima tako na nivou cele zdravstvene ustanove preporuke su i za upravljanje nestašicama u bolnicama u Velikoj Britaniji.^[20]

Ispitanici navode i mogućnost sprovođenja nacionalnih javnih nabavki lekova, uz obezbeđivanje rezervi lekova, procene zdravstvenog rizika i preusmeravanje lekova između

zdravstvenih ustanova u skladu sa potrebama pacijenata, kao mehanizme koji se sprovode na nacionalnom nivou od strane nacionalne zdravstvene službe u Velikoj Britaniji.[366] Povećanje broja dostupnih generičkih lekova kao i uvođenje obaveznih rezervi lekova od strane farmaceutske industrije kako bi se izbegla proizvodnja tek kada se uoči potreba za određenim lekom („*just in time production*“ tip proizvodnje) neophodan je vid za uspešno prevazilaženje nestašica prema ispitanicima što je slično stavu francuskog udruženja pacijenata koje insistira na većem angažmanu farmaceutske industrije kako bi se sprečile nestašice lekova.[274]

Struktura i proces procene zdravstvenih rizika putem trijaže rizicima

Dok 85,3% ispitanika smatra procenu zdravstvenih rizika korisnom kod upravljanja nestašicama, tek 29,4% primenjuje procenu zdravstvenih rizika kao sastavni deo protokola za upravljanje nestašicama. Postojanje protokola za procenu zdravstvenih rizika omogućava zdravstvenim radnicima da na osnovu individualnog profila pacijenta, te njegovih kliničkih potreba i komorbiditeta, sprovode adekvatnu procenu zdravstvenih rizika. U skladu sa *ASHP* preporukama, u svakoj zdravstvenoj ustanovi, neophodno je sprovesti prospektivnu analizu uticaja koji nestašice lekova mogu imati na radne procese u bolničkoj apoteci, kao i posledice u pogledu terapijskih ishoda pacijenta.[92] Pacijenti moraju da budu pod nadzorom zdravstvenih radnika, tako da se terapijska supstitucija sprovede adekvatno i pravovremeno te da se svi zdravstveni rizici, poput mogućnosti za razvoj neželjenih reakcija na lek i pogoršanja zdravstvenog stanja pacijenta razmotre prilikom odlučivanja o terapijskoj alternativi.[55, 154]

Većina ispitanika smatra da se procena rizika u većini slučajeva sprovodi više u procesu nabavke lekova, a manje u terapijskoj supstituciji koordinisanoj od strane Komisije za lekove. *ASHP* s druge strane, posebno naglašava potrebu da bolnički farmaceuti sprovode analize postojećih zaliha lekova u svetlu dužine nestašice lekova, kao i trendova/parametara u korišćenju pojedinih grupa lekova, uključujući i procenu uticaja nestašica na terapijske ishode kroz procenu zdravstvenog rizika.[92] Jedan od razloga za ovu pojavu je što se pod procenom terapijskih opcija često ne podrazumeva procena zdravstvenih rizika u bolnicama u Evropi. *ASHP* takođe predviđa da grupe zdravstvenih radnika opredeljenje za upravljanje nestašicama procenjuju trenutne nestašice, ali i predviđaju buduće, kroz primenu analize tipa simulacije višestrukih scenarija što pomaže boljem upravljanju nestašica kroz povećanje spremnosti zdravstvenih radnika za svaku od nestašica.[92]

S obzirom na nepredvidljivost nestašica, te zdravstvenih rizika do kojih mogu dovesti, *RCA* kao metodologija koju ispitanici prepoznaju u upravljanju nestašicama, ne predstavlja podesnu metodologiju za njihovu procenu, jer se kao metodologija pre svega primenjuje na učestale incidente/rizike/greške, koji poprimaju izvestan obrazac u dešavanju, što nije uvek slučaj i u nestašicama. Stoga, retrospektivne metode analize rizika nisu podesne za greške koji imaju malu i sporadičnu incidencu javljanja ili ih je teško predvideti što je upravo slučaj sa zdravstvenim rizicima koje određuje vrsta i dužina trajanje nestašica lekova.[298] Procenjivati rizik tek nakon što je došlo do ispoljavanja greške je u potpunosti neprihvatljivo, jer nepovoljan terapijski ishod kod pacijenta može imati fatalne posledice po pacijenta.[298] U skladu sa navedenim, prospektivna metodologija u upravljanju zdravstvenim rizicima, postaje sve zastupljenija među zdravstvenim radnicima, a posebno od 2002. godine kada je *FMEA*, ranije primenjivana dominantno u avio industriji, transformisana u *HFMEA*, specijalno osmišljenoj za primenu u zdravstvu.[296] Iskustva u primeni *HFMEA*, već su zapažena u oblasti sterilizacije hirurških instrumenata, kao i intravenske primene lekova.[309, 360, 361] Upitnik je pokazao da 35,2% ispitanika preferiraju prospektivnu metodologiju procene rizika u odnosu na 26,4% koji su se izjasnili za retrospektivnu metodu. Ispitanici ukazuju na to da postoji potreba za jasnim smernicama o tome kako proceniti rizike, jer

procena pomaže prioritizaciju kako kliničkih potreba pacijenta, tako i sam proces terapijske supstitucije posebno onda kada je neophodno sprovesti. Kroz proaktivno (prospektivno) otkrivanje zdravstvenih rizika, do kojih može doći kao posledica nestašica lekova, zdravstveni radnici su u mogućnosti da uspostave planove/protokole za terapijsku supstituciju unapred. Ovakva vrsta procene posebno je značajna za lekove koji se primenjuju na intenzivnoj nezi, gde je potrebno proceniti uticaj nestašice na zdravstvene ishode, izbeći medicinske greške i brzo predložiti mere za efikasno upravljanje nestašicom.[61, 68, 133] Terapijska supstitucija sa sobom nosi zdravstvene rizike, sa kojima treba biti jasno upoznat pre same nestašice leka, odnosno pre nego što je supstitucija sprovedena, posebno kada podaci o alternativni i potrebi za dodatnim monitoringom pacijenta nisu prikazani u okviru većine baza podataka o nestašicama.[181] Ispitanici naglašavaju da je procena zdravstvenih rizika od posebnog značaja za lekove za intenzivnu negu ili za lekove koji se koriste za terapiju kritičnih stanja. Kritičnost leka se uspostavlja na osnovu podataka o dostupnosti alternativa, indikacijama za primenu i karakteristikama populacije pacijenata u zdravstvenoj ustanovi. Ovakvu vrstu procena posebno treba uvrstiti u postupak nabavke lekova i na taj način kreirati dodatnu kontrolu u vidu sigurnosnih zaliha lekova, čija bi nestašica predstavljala „najveći“ rizik po sprovođenje zdravstvene zaštite u jednoj zdravstvenoj ustanovi.[92]

Ispitanici su u svojim odgovorima u prvoj fazi istraživanja pružili podatke o nekim od postojećih vodiča za upravljanje nestašicama u Evropi i Izraelu. U Izraelu, Ministarstvo zdravlja je izdalo protokol prema kome zdravstveni radnici, uprave bolnica, uvoznici lekova treba da sprovedu procenu zdravstvenih rizika u cilju predlaganja alternativnih vidova terapije, u slučaju da ne postoji generička zamena.[72] U skladu sa Odeljenjem za zdravlje i socijalnu zaštitu pri *NHS*, procena zdravstvenih rizika se preporučuje za procese nabavke na nacionalnom nivou, da bi se izbegle pojedinačne, lokalno sprovedene procene rizika u potencijalnim nestašicama lekova. [20] S druge strane, Nacionalna Agencija za sigurnost pacijenata u Velikoj Britaniji (*National Patient Safety Agency, NPSA*) je izdala takozvani vodič za brzo reagovanje na zdravstvene rizike, koji nastupaju kada je pacijentu onemogućen pristup terapiji. U vodiču se posebno razmatra uticaj na zdravlje pacijenta, koji može imati prekid terapije određenom grupom lekova u definisanom vremenskom intervalu, te pruža mogućnost zdravstvenim radnicima da prevaziđu nestašice terapijskom supstitucijom i na taj način preveniraju nepovoljne zdravstvene ishode za pacijente.[369] Postojeći vodiči za upravljanje nestašicama, izdati od strane udruženja farmaceuta Australije, *SAD* kao i *EMA*, bazirani su dominantno na proceni rizika pre svega u domenu proizvodnje i distribucije lekova dok su u manjoj meri usmereni i na potencijalne zdravstvene rizike do kojih može doći nakon uvođenja alternativne terapije.[92, 95, 275]

Zdravstveni rizici kod nestašica lekova

Postoji više rizika do kojih dolazi usled nestašica lekova. Oni se mogu podeliti na dve posebne kategorije: 1) rizik od nastanka nestašice (na primer odsustvo pristupa terapiji usled nestašice nekog leka); 2) zdravstveni rizik kao posledica nedostupnosti terapije i terapijske supstitucije (na primer rizik od primene neodgovarajuće alternative). Prva vrsta rizika je u literaturi detaljnije obrađena, posebno sa regulatornog aspekta, koji se odnosi na modalitete kojim farmaceutska industrija prevenira nestašice povezane sa problemima u proizvodnji lekova.(14)

Ispitanici su se putem upitnika izjasnili da je najveći broj zdravstvenih rizika povezan sa primenom terapijske supstitucije. Zdravstveni radnici su se posebno suočili sa rizicima povezanim sa problemima u sprovođenju terapijske supstitucije. Rekonstitucija leka, način primene leka, režim doziranja, stabilnost farmaceutsko-tehnološkog oblika, kao i profil neželjenih dejstava leka predstavlja izazov u sprovođenju terapijske supstitucije i postizanju optimalnih terapijskih ishoda kod pacijenta. Ispitanici su jednoglasni u tome da je procena zdravstvenih rizika od značaja posebno

kod lekova koji su kritični (*critical medicines*) u pogledu zdravstvenih posledica po pacijenta po otpočinjanju nestašice, te je izrada kliničkih protokola od značaja da se umanje zdravstveni rizici i neodgovarajući terapijski ishodi do kojih dolazi zbog prekida ili odlaganja terapije. *NPSA* je razvila vodič koji pokazuje da je moguće ukazati unapred na faktore, koji doprinose zdravstvenim rizicima u određenim grupama lekova, do kojih dolazi usled odlaganja terapije u određenom vremenskom okviru, te na taj način olakšava rad zdravstvenih radnika i pruža im metodološka pomoć u cilju sprovođenja brze reakcije i iznalaženja načina za upravljanje nestašicom.[70]

Ispitanici uočavaju da je nemogućnost pristupa tačnoj informaciji o dostupnosti alternativa tokom nestašica lekova, a u cilju terapijske supstitucije, jedan je od prvih vidova zdravstvenih rizika sa kojim se suočavaju zdravstveni radnici. Odsustvo pravovremenih obaveštenja o tome, zašto je došlo do nestašice i kada će lek biti dostupan, odnosno koje od alternativa su na raspolaganju zdravstvenim radnicima, dovodi do serije posledica na nivou zdravstvene ustanove, koje sve predstavljaju zdravstvene rizike sa nesagledivim posledicama, poput stvaranja zaliha lekova u bolnicama koje ne odgovaraju realnim potrebama, ili nepostojanja zaliha lekova najčešće pogođenih nestašicama.[92] Zavisnost od samo jednog globalnog proizvođača *API*, čini farmaceutsku industriju fragilnom na bilo koji poremećaj u proizvodnji *API*, što se najbolje vidi iz primera nestašice rezervnog antibiotika piperacilina sa tazobaktamom, lekom koji je doživeo globalnu nestašicu, koja je u SAD trajala skoro pet godina, a samim tim i ugrozila zdravlje pacijenata lečenih na intenzivnoj nezi u zdravstvenim ustanovama širom sveta.[22] Osim prekida u proizvodnji lekova zbog nestašice *API*, proizvodnja može da bude obustavljena i zbog pristupstva onečišćenja, poput nitrozamina, koji se našao u valsartanu, kod više proizvođača *API* i doveo do globalne nestašice antagonistu angiotenzin II receptora.[26, 170] Nagli prekid u dostupnosti lekova, uzrokovan poremećajem na globalnom tržištu *API*, predstavlja još veći zdravstveni rizik po pacijente, ukoliko ne postoji adekvatna alternativna terapijska zamena, kada je neophodno omogućiti jasne smernice na nacionalnom nivou kako sprovestu supstituciju.[72] Zdravstveni rizici na nivou dostupnosti alternative uključuju i mogućnost finansijskih ograničenja u nabavci alternativne terapije znatno skuplje od inicijalne terapije, koja prevazilazi budžet zdravstvenih ustanova i ugrožava mogućnost za prevazilaženje nestašice lekova sa najvećim zdravstvenim rizikom.[120] U potrazi za alternativom, ispitanici navode da pribegavaju i interventnom uvozu lekova, kako na nacionalnom tako i na nivou zdravstvene ustanove, što uslovljava druge zdravstvene rizike, poput nemogućnosti da se lek uveze na vreme, ili se uveze sa neodgovarajućom prpratnom dokumentacijom koja onemogućuje uvid u karakteristike leka, prisustvo ekscipijena koji ne odgovaraju specifičnostima primene populaciji pacijenata, poput pedijatrijske, ili se pak sažetak karakteristika leka dostavlja na jezicima koji nisu razumljivi u zemlji gde je uvoz izvršen.[370]

U slučaju da se alternativna terapija obezbedi, zdravstveni radnici su saglasni da na nivou zdravstvene ustanove dolazi do drugih zdravstvenih rizika, u toku pripreme sprovođenja same supstitucije. U nekim zdravstvenim ustanovama preporuke za terapijsku supstituciju ili uopšte ne postoje, ili uključuju i lekove koji nisu dostupni za primenu u bolnici, te na taj način ugrožavaju terapijske ishode. Netačni podaci o načinu rekonstitucije leka, izboru odgovarajućeg rastvarača za lekove koji se primenjuju intravenski, stabilnosti rastvora dodatno dovode do zdravstvenih rizika, koji utiču na kasniji tok supstitucije.[115] U ovom istraživanju je uočeno da zdravstveni radnici u slučaju neobaveštenosti o nestašicama i mogućnostima za terapijsku supstituciju, sprovode i neadekvatnu prioritizaciju pacijenata u pogledu nastavka ili započinjanja terapije u skladu sa njihovim kliničkim potrebama, etičkim i organizacionim aspektima, što predstavlja dodatne zdravstvene rizike i nije u skladu sa preporukama za optimizaciju terapijskih ishoda tokom nestašica.[313, 348] U bolnicama u Belgiji, u kojima se bezbednost pacijenta obezbeđuje i putem „*bed-side*“ skeniranja lekova, priprema za terapijsku supstituciju se zasniva i na dostupnosti lekova u pakovanju koje može da se skenira pored bolesničke postelje, što predstavlja poseban izazov, te

odavno usložnjava sprovođenje zdravstvene zaštite na odeljenjima, a time predstavlja i dodatne zdravstvene rizike za sprovođenje bezbedne terapije.[371]

I tokom same terapijske supstitucije, postoje zdravstveni rizici, koji uključuju mogućnost nastanka medicinske greške usled primene alternativnog leka u neodgovarajućoj koncentraciji, farmaceutsko-tehnološkom obliku, pogrešnog režima doziranja leka, ili pojave zamene jednog leka drugim zbog „look-a-like/sound-a-like“ pojave.[223] Učestale nestašice morfina koje vode terapijskoj supstituciji hidromorfonom, uzrokuju zdravstvene rizike povezane sa primenom veće doze hidromorfona nego što je predviđeno, na osnovu prethodno primenjene doze morfina, što ugrožava bezbednost terapije pacijenta.[61] Prema ispitanicima, zdravstveni rizici u sprovođenju terapijske supstitucije su od posebnog značaja na jedinicama intenzivne nege, gde navedeni rizici ostavljaju nesagledive zdravstvene posledice, poput onih kod primene neodgovarajuće doze metoheksitala umesto propofola, sa smrtnim ishodom pacijenta.[46] Neadekvatno sprovedena terapijska supstitucija propofola u vidu sedacija pacijenata benzodiazepinom, dovodi do zdravstvenih rizika poput postoperativne nauzeje sa povraćanjem, agitacije i njihovog dužeg boravka na intenzivnoj nezi.[46] Primeri nekroze tkiva pacijenta, kod zamene propofola tiopentalom, pokazuju kako se zdravstveni rizici ne uočavaju pravovremeno pre same supstitucije, tokom koje je neophodno sagledati i mogućnost kontraindikacija za primenu određenih alternativnih vidova terapije, poput kontraindikovane primene barbiturata kod pacijenata sa porfirijom ili alergijom na barbiturate a u nestašici propofola.[372] Mogućnost za razvoj neželjenih reakcija na alternativnu terapiju predstavlja posebnu grupu zdravstvenih rizika za pacijenta, gde se poput zamene propofola etomidatom, verovatnoća za spazam larinksa, kašalj i nevoljne pokrete povećava sa 10% na 50%.[372]

Kao najzastupljenije među ispitanicima, nestašice antibiotika koje predstavljaju i globalni izazov, dovode do zdravstvenih rizika uzrokovanih neodgovarajućim izborom antibiotika u odnosu na potrebe pacijenta, karakteristike leka i osetljivosti mikrobiološkog soja.[373] Tako se na primeru karbapenema, uočava čitav spektar zdravstvenih rizika, ukoliko se supstitucija sprovede cefalosporinima, poput nepravovremenog uočavanja nepokrivenosti gram „+“ ili gram „-“ sojeva, razvoja multirezistentnih sojeva bakterija, lošijih terapijskih ishoda, više stope smrtnosti i učestalih nozokomijalnih infekcija kod pacijenata.[374] Zamena jednog drugim antibiotikom podrazumeva i proveru zdravstvenog rizika od nastanka klostridijalne infekcije, posebno kod starijih pacijenata i pacijenata na kombinovanoj antibiotskoj terapiji, rizika od ispoljavanja neželjenih reakcija usled toksičnosti antibiotika, poput ototoksičnosti i poremećaja vestibularnog aparata kod zamene gentamicina tobramicinom, amikacinom ili streptomycinom [374], nefrotoksičnosti prilikom supstitucije aciklovira cidofovirom.[375] Slično je i sa procenom zdravstvenih rizika prilikom primene linezolida, kao alternative vankomicinu što može dovesti do mijelosupresije, optičke i periferne neuropatije kod pacijenta.[375]

Prilikom donošenja odluke o terapijskoj supstituciji, neophodno je sagledati i zdravstvene rizike povezane sa potpunom nemogućnošću supstitucije leka, poput flumazenila za pacijente u jedinicama intenzivne nege, kada se sprovodi prioritizacija pacijenata i primena flumazenila samo kod onih pacijenata kojima je neophodna mehanička ventilacija.[376] Ispitanici u istraživanju naglašavaju da terapijska supstitucija podrazumeva i razmatranje načina primene alternative kao kod supstitucije opioidnih analgetika, gde se peroralnom primenom leka može prebroditi nestašica parenteralnih formi, uzimajući u obzir potrebe pacijenta i željene terapijske ishode.[372] I pre nego se odluka za terapijsku supstituciju donese, neophodno je razmotriti potrebe za terapijskim monitoringom leka (*Therapeutic Drug Monitoring, TDM*), i uslove u zdravstvenoj ustanovi za njegovo sprovođenje, posebno kod uvođenja streptomicina i vankomicina u terapiju.[374] Osim aspekta stvaranja multirezistentnih sojeva u zdravstvenom okruženju, neophodno je sagledati i dužinu trajanja terapijske supstitucije, što u nekim slučajevima predstavlja dodatni zdravstveni rizik

za pacijente, poput primene ceftarolina kao alternative vankomicinu u periodu dužem od dve do tri nedelje, kada se kod pacijenata razvija neutropenija.[375]

Identifikacija zdravstvenih rizika pri terapijskoj supstituciji u jedinicima intenzivne nege je od posebnog značaja, jer terapijski ishodi do kojih dovode mogu biti fatalni po pacijente.[58] Terapijska supstitucija sukcinilholina rokuronijumom dovodi do zdravstvenih rizika poput manje efikasne relaksacije mišića, produžene paralize mišića, suboptimalne intubacije pacijenta, i komplikacija u sprovođenju hirurške procedure.[58] Na osnovu zapažanja ispitanika, faktor „vremena“ u kojem se obezbeđuje terapijska supstitucija, igra ključnu ulogu u zbrinjavanju pacijenata na intenzivnoj nezi. Tako na primer, antibiotska supstitucija koja se često sprovodi u urgentnim situacijama, kada je važno što pre biti upoznat sa postojećom nestašicom, može da dovede do veće incidence medinskih greški kada nema dovoljno vremena da se razmotre svi aspekti primene supstitucione terapije.[61, 68, 133]

Zdravstveni rizici u terapijskoj supstituciji, podrazumevaju i rizike, koji proizilaze iz načina na koji se sprovodi magistralna izrada lekova u nestašici, poput izračunavanja potrebne koncentracije leka u rastvoru, moguće mikrobiološke kontaminacije preparata u zavisnosti od uslova izrade leka, neadekvatnog obeležavanja izrađenog leka, koje unosi zabunu kod zdravstvenih radnika prilikom primene leka.[58] Višekratnom primenom sterilnih rastvora većeg volumena za grupu pacijenata, tokom koje se narušava sterilnost rastvora leka, dolazi i do zdravstvenog rizika prenosa transmisivnih bolesti, poput širenja hepatitisa C među grupom pacijenata kod kojih je primenjen propofol iz iste bočice većeg volumena tokom trajanja nestašice propofola (u volumenu od 20 ml) u SAD.[58]

Nezavisno od toga u kojoj meri su nestašice predvidive ili ne, neophodno je da zdravstveni radnici budu spremni za nestašice i procene niz značajnih zdravstvenih rizika do kojih može doći kao posledica nestašice leka kroz upravljanje zdravstvenim rizicima.[13, 20, 27, 92, 204, 273, 274, 280] Prekidi u proizvodnji i transportu lekova nastaju kao posledica promena na ekonomskom tržištu, zakonskih ograničenja i propisa, kao i problema vezanih za kvalitet lekova. Problemi u proizvodnji lekova su nekada nepredvidivi bilo da se radi o proizvodnji na lokalnom ili globalnom nivou, posebno kada jedan proizvođač obezbeđuje API prema više proizvođača lekova/nosilaca dozvole za stavljanje leka u promet.[14] Nasuprot tome, očekivani prekidi u proizvodnji lekova, ograničeni kapacitet i konsolidacija-udruživanje više proizvođača koje prati farmaceutska industriju, su predvidivi faktori koji mogu dovesti do nestašice i kojima je moguće uspešnije upravljati.[94] Svi ovi faktori doprinose da nestašice ugrožavaju sigurnost pacijenta, terapijske ishode i doprinose zdravstvenim rizicima kada pacijent ne dobije terapiju ili odgovarajuću alternativu u toku nestašice.[27] Zdravstveni rizici do kojih može doći kao posledica nestašice, treba da budu analizirani unapred kako bi se obezbedila sigurnost terapije pacijenta i optimizacija terapijskih ishoda u toku trajanja nestašice.

Karakterizacija rezultata upravljanja nestašicama lekova kroz prospektivnu procenu rizika

Sprovedeno istraživanje pokazuje da 15 (44,1%) ispitanika uspešno upravlja nestašicama putem procene zdravstvenih rizika, dok njih 33 (87,9%) smatra procenu korisnom metodologijom za upravljanje nestašicama. Ovakva zapažanja bolničkih farmaceuta su u skladu sa preporukama o prospektivnom upravljanju nestašicama i obezbeđivanja optimalnih terapijskih ishoda kroz procenu zdravstvenih rizika.[278, 295] Ključnim uspehom u proceni zdravstvenih rizika vezanih za terapijsku supstituciju tokom nestašice lekova, ispitanici smatraju efikasnu razmenu informacija o terapiji na nivou zdravstvene ustanove i bolju upoznatost sa sigurnosnim profilom alternativne terapije, efikasnu nabavku, distribuciju i redistribuciju lekova kako bi se supstitucija što uspešnije realizovala, uvažavanje perspektive pacijenta o nestašicama u pogledu dužine lečenja, optimalnosti

terapijskih ishoda i mogućnosti za ispoljavanje neželjenih reakcija na lek. Ovakvi rezultati su u skladu sa preporukama *FDA* izveštaja o nestašicama koje naglašavaju da je za uspešno prevazilaženje nestašica, neophodna detaljnija karakterizacija nestašica, detaljniji prikaz uticaja koje nestašice ostvaruju na zdravlje pacijenata, transparentijom i efikasnijim prenosom informacija o nestašicama i uvođenjem strategija koje umanjuju zdravstvene rizike, putem procene i upravljanja zdravstvenim rizicima.[51] Značaj komunikacije u upravljanju nestašicama, uključujući i vid terapijske supstitucije u pogledu doze, načina primene, *API*, farmaceutske tehnologije oblika, farmakološke grupe, kao i mehanizma dejstva lekova u cilju što uspešnijeg prevazilaženja nestašice igra ključnu ulogu u skladu sa Nacionalnim protokolom za upravljanje nestašicama u Australiji i Irskoj.[286, 348]

Ispitanici u istraživanju ukazuju na to da uspešno prevazilaženje nestašice podrazumeva očuvanje bezbednosti pacijenata, koju ne narušava ni prioritizacija pacijenata sprovedena na osnovu kliničkih potreba pacijenata, kao ni karakteristike alternativne terapije u pogledu profila neželjenih reakcija na lek. Stoga je neophodno sprovesti procenu zdravstvenih rizika pre terapijske supstitucije, što su i preporuke Kanadskog udruženja farmaceuta, koje se odnose prvenstveno na razmatranje potrebe za praćenjem parametara kako za procenu terapijskog efekta alternative, tako i mogućnosti za otkrivanje eventualnih neželjenih efekata na lek.[278]

Naše istraživanje pokazuje i značaj planiranja kako u nabavci lekova, procene kapaciteta dobavljača i proizvođača lekova za snabdevanje lekovima, tako i u samoj zdravstvenoj ustanovi gde se planiranje pre svega odnosi na formiranje interne liste lekova, kataloga nestašica, i načina komunikacije sa propisivačem terapije. Na isti način i *ASHP* u svojim preporukama naglašava potrebu da se upravljanje nestašicama u zdravstvenim ustanovama bazira na odgovarajućem sistemu nabavke, planiranju zaliha, uspostavljanju i sprovođenju procedura za odobravanje alternativne terapije, proceni etičkih aspekata u prioritizaciji pacijenata, kroz procenu radnih procesa, načina na koji se propisuje terapija, i procenjuje uticaj koji nestašica ima na zdravlje pacijenata.[92]

Više od dve petine (44,1%) ispitanika smatra da je uspešno upravljalo nestašicama lekova kroz procenu zdravstvenih rizika, dok njih 85,3% smatra da je procena rizika korisna za upravljanje nestašicama. Većina ispitanika deli mišljenje da je najveći uspeh u upravljanju nestašicom da se izbegne izlaganje pacijenta svim sledstvenim zdravstvenim rizicima. U cilju provere da li je naneta bilo kakva šteta po zdravlje pacijenta kao posledica nestašice leka, neophodno je i važno uvesti sisteme putem kojih bi bilo moguće dosledno, pravovremeno i pouzdano zabeležiti svaki uticaj koji nestašica ima po terapijske ishode, kao i kreirati protokole za upravljanje nestašicama.[348] Protokoli bi trebalo da budu zasnovani i na smernicama za potencijalnu alternativnu terapiju, koja bi mogla biti primenjena kada dođe do nestašice određenih grupa lekova. Priroda svake nestašice je drugačija i zahteva drugačiji pristup prilikom definisanja modaliteta putem kojih zdravstveni radnici mogu da ublaže posledice nestašica.[348]

Ispitanici su kroz istraživanje, kao merom uspeha u upravljanju nestašicama, naglasili uspostavljanje efikasne komunikacije među svim zainteresovanim stranama u upravljanju nestašicama, odnosno onima koji su odgovorni za proizvodnju i distribuciju lekova, kao i onih koji su odgovorni za organizaciju, finansiranje i pružanje zdravstvene zaštite. Značaj komunikacije prepoznaju i *TGA* i *HPRA* „*multistakeholder*“ protokol u kojem se naglašava potreba za zajedničkim participiranjem svih zainteresovanih strana, gde su zdravstveni radnici od posebnog značaja za rano i pravovremeno sprovođenje procene zdravstvenog rizika, uspostavljanja plana za rešavanje nestašice, odnosno identifikaciju alternativnih lekova na osnovu pravovremenih informacija.[181, 275, 348]

U skladu sa uspešnim prevazilaženjem nestašica, koje ispitanici pre svega vide u pristupu dovoljnom broju alternativa, kroz odgovorno sprovođenje javnih nabavki lekova, u skladu je sa

preporukama evropskog udruženja veleprodajera (*the European Healthcare Distribution Association, GIRP*), koji insistira da se obezbedi kontinuiran pristup lekovima, kroz postojanje sigurnosnih zaliha kako od strane veleprodajera, tako i od strane proizvođača lekova.[377] Ovo istraživanje pokazuje potrebu zdravstvenih radnika da se putem efikasnije komunikacije kako unutar zdravstvenih ustanova tako i sa dobavljačima i proizvođačima lekova, omogući adekvatno upravljanje nestašicama i terapijska supstitucija. Slično stanovište deli i evropsko udruženje farmaceuta iz primarne zdravstvene zaštite (*Pharmaceutical Group of the European Union, PGEU*), sa stanovišta farmaceuta zaposlenih u javnim apotekama, kojim se jasno zahteva da se kompetencije farmaceuta, kao zdravstvenih radnika kontinuirano izloženih rešavanju nestašica lekova prošire na taj način kako bi svoje znanje i veštine mogli da iskoriste na najbolji način tokom terapijske supstitucije u saradnji sa propisivačima.[33]

Značaj primene procene zdravstvenog rizika kao načina upravljanja nestašicama lekova

Istraživanje pokazuje da su ispitanici sprovedli učestalije procene zdravstvenih rizika kod nestašica, ukoliko je u multidisciplinarnom timu za upravljanje nestašicama, bilo više članova ($p < 0,05$). Upravljanje nestašicama prema preporukama *ASHP* uključuje multidisciplinarnim timove koji mogu efikasnije da sprovedu sveobuhvatnu procenu svih aspekata terapijske supstitucije, i pratećih zdravstvenih rizika, kao i da prioritizuju distribuciju lekova, onima kojima su najpotrebniji.[92] Neophodno je da članovi tima budu sačinjeni od predstavnika bolničkih odeljenja, bolničke apoteke, sestrinskog kadra, socijalnog radnika, kao i predstavnika pacijenata.[378] Članovi tima u zdravstvenoj ustanovi treba da budu unapred određeni, kako bi reagovali odmah čim nestašica nastupi ili pripremili plan za nestašicu.[122, 378] Značaj multidisciplinarnog tima je u tome što zdravstveni radnici različitih disciplina procenjuju karakteristike pacijenta, i razmatraju kliničke podatke od značaja za odluku u vezi eventualne prioritizacije i racionalizacije lekova u zdravstvenoj ustanovi.[122, 189, 378, 379] Multidisciplinarni timovi omogućavaju i etičko razmatranje terapijskih opcija u toku nestašica lekova putem pravovremenog kreiranja etičkih protokola, koji pomažu da se izbegnu stresne situacije odlučivanja o terapijskoj supstituciji u poslednjem trenutku kraj bolesničke postelje, već postepeno uzimajući u obzir sveobuhvatno zdravstveno stanje pacijenta pre donošenja odluka o terapiji.[78, 190, 378, 379]

Rezultati istraživanja ukazuju na to da je kod ispitanika kod kojih je procena zdravstvenih rizika integrisana u procedure upravljanja nestašicama, više njih češće primenjivalo procenu zdravstvenih rizika u svakodnevnom radu ($p < 0,001$). Slično je i sa ispitanicima koji procenu rizika primenjuju u svakodnevnom radu ili zajedno sa nekom od drugih strategija za upravljanje nestašicama ($p < 0,005$). U savremenim zdravstvenim sistemima, procena zdravstvenog rizika je od presudnog značaja za očuvanje bezbednosti pacijenta u toku primene lekova.[301] Procena se odnosi na sve radne procese u bolnici, uključujući i one koji uključuju propisivanje i primenu terapije u okolnostima nestašice.[20] Rezultati ovog istraživanja potvrđuju značaj toga da zdravstveni radnici mogu da primenjuju procedure procene zdravstvenih rizika sa kojima su upoznati u svom svakodnevnom radu, što doprinosi povećanju bezbednosti i većoj kontroli zdravstvenih rizika do kojih dolazi prilikom terapijske supstitucije.[20, 27, 348, 380]

I pored većeg broja inicijativa na globalnom nivou za unapređenje upravljanja nestašicama lekova putem procene zdravstvenih rizika, prema mišljenju 23 (65,7 %) ispitanika, i literaturnim podacima kojima imaju pristup, čini se da to nije slučaj i u Evropi. Godinu dana uoči sprovedenog istraživanja, bolnički farmaceuti iz Bosne i Hercegovine, Francuske, Hrvatske, Kipra i Letonije, nisu sprovodili procenu zdravstvenih rizika u toku upravljanja nestašicama i terapijske supstitucije, što potvrđuje da koncept procene zdravstvenih rizika nije još u potpunosti zastupljen u

svakodnevnom radu zdravstvenih radnika već ih bolnički farmaceuti sprovode na neformalan način poput ispitanika iz Austrije, Estonije, Nemačke i Mađarske. Ispitanici najčešće nisu svesni ni jednog dokumenta koji opisuje primenu procene zdravstvenih rizika u oblasti nestašica u nacionalnim okvirima, dok njih 30 (85,7%) nije upoznato ni sa jednom od publikacija koja opisuje modalitete kojim je moguće smanjiti uticaj nestašica lekova na terapijske ishode. Ovakvi rezultati ukazuju na činjenicu da inicijative za upravljanje nestašicama ne treba da budu zastupljene samo na kreiranju i uspostavljanju sistema za prikupljanje podataka o nestašicama, već i na prospektivnom upravljanju rizicima u skladu sa karakteristikama zdravstvenog sistema.[66]

Većina ispitanika smatra da je prevencija štetnih zdravstvenih ishoda glavni rezultat uspešno sprovedenog upravljanja nestašicama. U cilju praćenja i procene uticaja koji nestašice ostvaruju na zdravlje pacijenta, neophodno je kreirati vodiče za upravljanje nestašicama, koji omogućuju sledljivost procedura terapijske supstitucije i dokumentovanje svih parametara koji karakterišu nestašice.[92]

Ukoliko je procena zdravstvenog rizika sastavni deo procedura za upravljanje nestašica i primenjuje se u svakodnevnom radu, broj sprovedenih procena zdravstvenog rizika je značajno veći u zdravstvenoj ustanovi prema rezultatima našeg istraživanja. Postojanjem definisanog procesa za upravljanje nestašicama lekova, učesnici u organizovanju, finansiranju i pružanju zdravstvene zaštite su u mogućnosti da se bolje adaptiraju na trenutne nestašice, kao i da identifikuju i koriste na optimalan način terapijske alternative.[92] Procedure omogućavaju da se u kompleksnim situacijama, terapijska supstitucija sprovede na način baziran na dokazima, koji neće dovesti do nepoverenja između pacijenata i zdravstvenih radnika koji pružaju zdravstvenu zaštitu.[381, 382] Strukturiran i definisan pristup u upravljanju nestašicama pruža mogućnost da zdravstveni radnici sagledaju benefite koji supstitucija ima za individualnog ili grupu pacijenata, kao i društvo u celini.[78, 189]

Istraživanje takođe pokazuje da je broj sprovedenih procedura procene zdravstvenog rizika značajnije veći kod ispitanika koji su detaljno upoznati sa konceptom same procene, i proceduru primenjuju u svakodnevnom radu ($p < 0,001$ i $p < 0,005$). Ovakvi rezultati istraživanja potvrđuju neophodnost povećanja svesti o potrebi za procenom zdravstvenog rizika u zdravstvenim ustanovama, ne samo kao teorijskog koncepta, već kao preko potrebnog alata, koji olakšava rad u kriznim situacijama, poput hitnih terapijskih supstitucija izazvanih nestašicama, uz kontinuirano praćenje sigurnosti i bezbednosti pacijenta. [58, 383] Upravljanje nestašicama, predstavlja upravljanje izazovima u terapijskoj supstituciji, koja zahteva da zdravstvene ustanove na prospektivan način sagledaju potrebe pacijenata, donesu kliničke i etičke protokole za supstituciju, pre nego dođe do nestašice.[382] Svaka zdravstvena ustanova u zavisnosti od terapijskih grupa lekova koji se dominantno koriste u ustanovi i njihove primene, u obavezi je da prilagodi protokole, poput onih koji se odnose na racionalnu primenu antimikrobnih i onkoloških lekova, kao dve grupe lekova najčešće pogođenih nestašicama.[78, 122, 189, 384] Svi protokoli treba da budu u skladu sa principima transparentnosti, relevantnosti situacije u kojoj se primenjuju, neophodnosti u primeni tokom nestašica, kao i pravičnosti kako u odnosu na pacijenta tako i na zdravstvene radnike koji propisuju i primenjuju terapiju.[78, 378, 384] Ovakvi principi su u skladu sa fundamentalnim principima pravičnosti i sprečavanja narušavanja zdravlja pacijenata, koji su našli primenu u mnogim vodičima za upravljanje nestašicama putem racionalizacije dostupnih resursa.[78, 189, 378, 385]

Nije uočena značajna razlika u broju primenjenih procedura procene rizika među ispitanicima u odnosu na karakteristike poput geografskog položaja bolnice u Evropi, kao i broja zaposlenih bolničkih farmaceuta, što potvrđuje izazove sa kojima se suočavaju svi bolnički farmaceuti u Evropi, nezavisno od stepena razvijenosti, načina organizacije zdravstvenog sistema, kadrovske popunjenosti i upravljanja nestašicama lekova.[21, 356]

5.2 Upravljanje nestašicama lekova kroz terapijsku supstituciju i procenu zdravstvenog rizika u bolničkoj apoteci

Bolnički farmaceuti su u detaljnom intervjuu pružili dodatni uvid u globalni fenomen nestašica i njihova iskustva u upravljanju nestašicama. Posebno je naglašena neophodnost da se ublaže posledice nestašica u pogledu odlaganja ili prekidanja terapije, te uvođenja manje efikasnih alternativa koje utiču na terapijske ishode i predstavljaju dodatno finansijsko opterećenje po zdravstveni sistem.[386]

Zajedničko delovanje svih zainteresovanih strana u cilju usvajanja procene zdravstvenih rizika u terapijskoj supstituciji tokom nestašica lekova

Bolnički farmaceuti su putem detaljnog intervjua jednoglasno podržali potrebu za širom saradnjom svih ključnih učesnika u organizovanju, finansiranju i pružanju zdravstvene zaštite, uključujući i proizvođače i distributere lekova, u cilju efikasnijeg upravljanja nestašicama u budućnosti. Jedan od segmenta saradnje odnosi se na uvođenje procene zdravstvenih rizika u svakodnevnu praksu zdravstvenih radnika u skladu sa dostupnim vodičima za upravljanje nestašicama iz Australije, Kanade i SAD, kako bi se predupredili uzroci nestašica, kao i umanjili njihovi efekti po zdravlje pacijenata.[51, 92] Potreba za prospektivnom procenom zdravstvenih rizika, prema ispitanicima je od posebnog značaja, jer dostupne informacije o nestašicama nisu pravovremene i tačne. S druge strane, bolnički farmaceuti najčešće dobijaju saznanja o nestašicama od strane veleprodaja i proizvođača lekova u trenutku kada je već kasno za uspešno prevazilaženje nestašica, uključujući i terapijsku supstituciju. Izraženo odsustvo razmene informacija o nestašicama između učesnika u pružanju zdravstvene zaštite, regulatornih tela, proizvođača lekova i veleprodaja kako u samim zemljama ispitanika, tako i između zemalja je u suprotnosti sa preporukama EMA namenjenih nacionalnim regulatornim telima i svim zainteresovanim stranama u cilju upravljanja nestašicama.[96]

I pored činjenice da je zakonom predviđeno pravovremeno informisanje o nastupajućim nestašicama lekova, takve informacije često nisu dostupne svim zainteresovanim stranama u pravom trenutku.[181, 182] Zdravstveni radnici naglašavaju potrebu za sistemom ranog upozoravanja o potencijalnim nestašicama kao ključnim u pogledu pravovremenog reagovanja na izazove povezane sa prevazilaženjem nestašica.[4] Putem proaktivnog i sveobuhvatnog vida komunikacije o nestašicama između učesnika u snabdevanju lekovima, regulatornih tela i zdravstvenih radnika, moguće je efikasnije upravljati nestašicama.[386]

Zdravstveni radnici izražavaju i posebnu zabrinutost zbog činjenice da regulatorna tela ne pružaju podršku u pogledu upravljanja i ublažavanja posledica nestašica lekova.[37, 75] Ovo odsustvo usaglašenosti u načinu na koji se reaguje na nestašice širom Evrope, ogleda se i u tome kako se sprovodi procena zdravstvenih rizika tokom nestašica u nekim evropskim zemljama za određene grupe lekova, poput onih koji spašavaju život. Istraživanja o pristupima koje evropske zemlje zauzimaju u pogledu upravljanja nestašicama su još uvek u začetku. Shodno tome, a u skladu sa poslednjim istraživanjima, zdravstveni radnici sprovode procenu zdravstvenih rizika u odsustvu postojanja šire strategije donete bilo od strane nacionalnih zakonodavnih tela ili nevladinog sektora kao vida upravljanja nestašicama.[210] Iako je EAHP još u 2014. u evropskim smernicama za bolničku farmaciju naglasio potrebu za postojanjem planova za prevazilaženje nepredviđenih situacija uključujući i nestašice lekova, kreiranje takvih planova u evropskim bolnicama ne predstavlja uobičajenu praksu.[387] Slično je i u pogledu promovisanja aktivnosti

koje uključuju procenu zdravstvenih rizika kod nestašica u evropskim okvirima u cilju ublažavanja njihovih posledica, koje se ne sprovodi na adekvatan način iako potreba i svest o tome postoji među zdravstvenim radnicima.[210]

Detaljni intervju sproveden sa bolničkim farmaceutima, dugogodišnjeg profesionalnog iskustva, predstavnicima većine zemalja Evrope, upućuje na nepoznavanje serije dokumenata koje je *EMA* izdala u prethodnim godinama u cilju upravljanja nestašicama lekova, posebno iz razloga što se u njima ne nalaze ni instrukcije, ni pojašnjenja o tome kako se procena zdravstvenih rizika može sprovesti od strane zdravstvenih radnika, na prospektivan način, ne uzimajući u obzir samo reaktivno sagledavanje nestašica.[96, 181] Ispitanici smatraju da ne poseduju ni veštine ni znanje potrebno za sprovođenje procene rizika, pri čemu ističu potrebu za njegovom primenom u budućnosti u svakodnevnom radu.

Uobičajeno je da se procena zdravstvenih rizika, kao koncept koji pruža veću spremnost na nestašice i ublažavanje njihovog efekta sprovodi od strane proizvođača lekova, posebno u pogledu procene kvaliteta tokom proizvodnog procesa.[208] S druge strane, Komisija za procenu zdravstvenih rizika i farmakovigilancu (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC*), u skladu sa svojom misijom predviđa šire angažovanje svih zainteresovanih strana u sprovođenju zdravstvene zaštite, kako bi se osigurala zaštita i promocija javnog zdravlja.[388] Drugim rečima, procena zdravstvenih rizika tokom nestašica lekova je od javnozdravstvenog značaja. Zdravstveni radnici, uključujući i bolničke farmaceute, koji učestvuju u radu nacionalnih regulatornih tela, uključujući i *PRAC*, pod nadležnošću *EMA*, bi trebalo da poseduju veštine i znanja potrebne za procenu zdravstvenih rizika, kao i razmene ishoda procene sa svim zainteresovanim stranama.[389] Uloga nacionalnih regulatornih tela i *EMA* je da koordinišu razmenu podataka, sprovođenje dobre prakse u proceni zdravstvenih rizika, razvoj strategija za primenu procene rizika, sve u cilju bezbedne primene lekova unutar zdravstvenih sistema širom Evrope.[390] *EMA* ima posebnu ulogu u formiranju ekspertskih grupa u kojima su i zdravstveni radnici, a koje bi bile odgovorne za kreiranje vodiča i pružanje saveta zdravstvenim radnicima pre svega usmerenih na sigurnost u primeni lekova, koja se odnosi i na situacije tokom nestašica lekova.[390]

Potreba za struktuiranom procenom zdravstvenih rizika

Prema *ASHP* vodiču za upravljanje nestašicama, bolnički farmaceuti sprovode procene dostupnih zaliha lekova u odnosu na učestalost primene lekova u bolnici, kao i očekivanu dužinu nestašica a sve u cilju procene uticaja, koji nestašice mogu imati na terapijske ishode, što predstavlja elemente procene zdravstvenog rizika.[92] Nasuprot tome, većina bolničkih farmaceuta je u intervjuu navela, da se procena zdravstvenih rizika u bolnicama sprovodi više u okviru procesa nabavke lekova nego tokom terapijske supstitucije, što je pod nadležnošću internih komisija za lekove. Bolnički farmaceuti su saglasni da procenu terapijskih opcija često ne karakteriše i procena zdravstvenih rizika u evropskim bolnicama. Ipak, zdravstveni radnici kroz radne grupe oformljene pri bolnicama za upravljanje nestašicama, procenjuju trenutnu situaciju nestašica, predviđaju buduće nestašice, kao i potencijal da prevaziđu nestašice i budu bolje pripremljeni za buduće nestašice.[92] Bolnički farmaceuti smatraju da procena zdravstvenih rizika pomaže pri prioritizaciji kako samih potreba pacijenata, tako i lekova koje treba brzo supstituisati u kritičnim situacijama, što zahteva postojanje jasnih smernica na nacionalnom nivou koje objašnjavaju samu procenu zdravstvenih rizika.[51, 92, 290]

Ovakva vrsta procene posebno je neophodna za kritične-esencijalne lekove u skladu sa smernicama koje naglašavaju važnost razmene podataka o nestašicama sa značajnim potencijalom po terapijske ishode, te sprovođenjem mera za upravljanje ovakvim nestašicama.[365] Prospektivna procena zdravstvenih rizika prema ispitanicima pravoremeno ukazuje na probleme vezane za

nemogućnost tumačenja Sažetka karakteristika lekova (*Summaries of Product Characteristics, SmPC*), tokom terapijske supstitucije, što može voditi neadekvatnoj primeni alternativne terapije, te značajno naškoditi zdravlju pacijenta. Poseban aspekt u proceni *SmPC* je prema bolničkim farmaceutima, poput rezultata dobijenih putem upitnika iz prve faze istraživanja, i sagledavanje ekscipijenasa u terapijskim alternativama, koji mogu da ukažu na njihovu neprikladnost u primeni na primer u pedijatrijskoj populaciji ili drugim osetljivim grupama pacijenata. Zdravstveni rizik do kojeg dovodi terapijska supstitucija u nestašicama lekova, treba da bude prepoznat pre nego nestašica nastupi, odnosno pre izdavanja alternativne terapije, što uglavnom nije slučaj sa većinom baza podataka o nestašicama, gde ovaj vid informacije o alternativama nije dostupan.[51, 92, 181, 275] Bolnički farmaceuti naglašavaju da je procena zdravstvenih rizika ključna za kritične lekove ili lekove koji se primenjuju kod pacijenata u kritičnom stanju. Kritičnost leka se uspostavlja na osnovu dostupnosti alternativa, indikacije i karakteristika populacije pacijenata u određenoj zdravstvenoj ustanovi. Procena kritičnosti leka stoga je značajan aspekt koji treba uzeti u obzir tokom procesa javnih nabavki lekova i kreiranja sigurnosnih zaliha lekova, koji nose “najviši” sigurnosni rizik po pacijente.

Zdravstveni rizici povezani sa uvođenjem supstitucione terapije u toku nestašica lekova

U sve tri faze istraživanja pokazalo se da zdravstveni radnici često nisu u potpunosti upoznati sa načinom primene alternativne terapije, koju inače ne primenjuju često ili im je onemogućen pun pristup informacijama o karakteristikama leka, kako bi sproveli terapijsku supstituciju pravilno. Prema *HFMEA* sprovedenoj u bolnicama u Velikoj Britaniji, jedan od ključnih zdravstvenih rizika u terapijskoj supstituciji je da zdravstveni radnici podrazumevaju da se alternativni lek primenjuje isto kao i lek koji nije dostupan na tržištu.[154, 391] To se pre svega ogleda u tome što su identifikovani *FM* u sprovođenju terapijske supstitucije odnose na mogućnost neodgovarajućeg doziranja leka i sličnosti u pakovanju sa drugim lekovima već prisutnim u bolnicama ali drugog farmakološkog dejstva.[391] Takođe, alternativna terapija se često koristi van indikacionog područja, ili se koriste lekovi koji još nisu registrovani u zemlji primene, a za koje ne postoje detaljne informacije o primeni za određeno indikaciono područje kod pacijenta kod kog je obustavljena terapija lekom koji više nije dostupan.[154, 391] Nepostojanje zvaničnog prevoda *SmPC* za zdravstvene radnike na maternji jezik u zemlji gde se lek primenjuje takođe predstavlja dodatni rizik i otežava pravovremenu primenu supstitucione terapije, jer priloženi tekst o karakteristikama leka nije razumljiv zdravstvenim radnicima i može biti pogrešno interpretiran. [154, 391]

Istraživanje pokazuje da zdravstveni radnici uočavaju i zdravstvene rizike vezane za neodgovarajuće doziranje prilikom terapijske supstitucije kao i mogućnost neuočavanja novih lek-lek interakcija. Primećeno je da učestalo predoziranje ili subdoziranje pacijenta nastaje kao posledica drugačijeg načina rekonstitucije alternativne terapije, i razlika u dostupnim dozama i režimu doziranja u odnosu na inicijalnu terapiju primenjenu pre nestašice.[391] Pored navedenih *HFMEA* metoda dokumentuje i rizike poput etičkih pitanja u smislu prioritizacije pacijenata u pogledu dostupnosti alternativne terapije u odnosu na karakteristike pacijenta, kao što su godište, tip oboljenja, pridružene bolesti, i stadijum bolesti, odnosno neodložnosti primene supstitucione terapije.[391]

Poseban vid zdravstvenih rizika je prema ispitanicima izbor alternativne terapije tokom nestašica zasnovan samo na dostupnosti alternativa, koja u slučaju antibiotske supstitucije može dovesti ne samo do manje optimalnih terapijskih ishoda, već i do porasta antimikrobne rezistencije, što je i deo globalnog zdravstvenog izazova.[22, 392-395] Pored neodgovarajuće informisanosti zdravstvenih radnika, istraživanje pokazuje da značajni zdravstveni rizik u terapijskoj supstituciji

igra i upoznatost samog pacijenta sa nestašicom i sprovedenim merama kako bi se sprovela terapijska supstitucija. Pacijent ima pravo da bude upoznat sa svim aspektima terapijske supstitucije, posebno kada je pacijent već duže vremena na određenoj terapiji i kada uvođenjem alterantive može da dođe do promene u terapijskom odgovoru, ili kada se očekuje odlaganje ili prekid terapije.[92]

Izazovi i ograničenja tokom procene zdravstvenih rizika

Nedostatak vremena i finansijskih resursa su ključne prepreke po većini bolničkih farmaceuta kada se govori o nivou implementacije procene zdravstvenih rizika u bolnicama. To potvrđuje i nedostatak publikacija koje karakterišu i kvantifikuju uticaj koji nestašice ostvaruju na svakodnevni rad zdravstvenih radnika, terapijske ishode i ekonomske posledice u prevazilaženju nestašica.[51] Bolnički farmaceuti smatraju da nedostatak kako odgovarajuće literature, tako i ograničen broj eksperata u oblasti procene zdravstvenih rizika, predstavljaju dodatni izazov za promenu načina razmišljanja i ustaljene prakse zdravstvenih radnika, koju svakodnevno sprovode u zdravstvenim ustanovama. Bolje poznavanje koncepta unapređenja sigurnosti pacijenta, od strane zdravstvenih radnika, koje utiče i na optimalnije terapijske ishode utiče na stavove, verovanja i vrednosti zdravstvenih radnika koji se reflektuju na njihov profesionalni rad.[396, 397] Nepostojanje digitalizovanih sistema putem kojih se pohranjuju podaci o nestašicama u bolnicama, predstavlja ograničavajući faktor za procenu zdravstvenih rizika, jer je prvo neophodno sprovesti digitalizaciju podataka najčešće u papirnom obliku, što predstavlja poseban izazov, jer iziskuje dodatno vreme, kao i preciznost u prenosu podataka, pre sprovođenja procene zdravstvenih rizika.

Poboljšanje komunikacije između svih zainteresovanih strana tokom procene zdravstvenih rizika

Bolnički farmaceuti smatraju da je neophodno obezbediti pravovremenu i tačnu informaciju o nestašicama kako bi se uspešno prevazišle nestašice. Da bi se to sprovelo, ispitanici kao jedinu opciju vide formiranje svojevrsnog informacionog čvorišta „hub”, gde bi akteri ključni za snabdevanje lekovima pohranjivali podatke o potencijalnim nestašicama, koje bi potom bile dostupne kako nacionalnim regulatornim telima, tako i zdravstvenim radnicima za dalju razmenu u analizu. Putem informacionog čvorišta, moguće je pravovremeno detektovati, predvideti i upravljati nestašicama.[37] Ovakav vid razmene informacija povećava sigurnost pacijenta i poboljšava način upravljanja nestašicama. Na isti način unapređuje se primena i efikasnost propisane terapije nezavisno od toga da li se radi o lekovima koji su svakodnevno u upotrebi ili novijim lekovima.[398-404]

Jedan od najznačajnijih aspekata procene zdravstvenih rizika prema bolničkim farmaceutima (ispitanicima) je komunikacija između zdravstvenih radnika i svih zainteresovanih strana u organiziciji, finansiranju i pružanju zdravstvene zaštite tokom upravljanja nestašicama, koja pokazuje varijabilnost u odnosu na zemlju ispitanika. Komisije za lekove i radne grupe za upravljanje nestašicama lekova u okviru zdravstvenih ustanova su od esencijalnog značaja za efikasnu razmenu informacija i kontinuirano praćenje nestašica, te izbegavanje korišćenja zastarelih podataka o lekovima pogođenim nestašicom.[405] Ispitanici naglašavaju potrebu za prospektivnom procenom rizika, u odnosu na reaktivan vid procene koji predviđaju vodiči EMA za upravljanje nestašicama.[181] Proaktivan pristup u proceni zdravstvenih rizika i ublažavanju posledica nestašica, predviđen od strane SAD FDA, omogućuje pravovremenu komunikaciju i razmenu podataka o dostupnim lekovima uz pohranjivanje informacija u bolnički informacioni sistem u skladu sa predviđenom terapijskom supstitucijom, odgovarajuće obeležavanje i pakovanje lekova

kako bi se što efikasnije prevazišle postojeće i očekivane nestašice lekova.[51] U cilju upoznavanja svih zaposlenih u zdravstvenoj ustanovi sa vidovima upravljanja nestašicama, terapijski vodiči treba da budu usklađeni sa predviđenim terapijskim supstitucijama, kao i eventualnim promenama u izboru terapijskih opcija, kako bi se odgovorilo na nestašice.[51] Ispitanici smatraju da procena zdravstvenih rizika sprovedena u zdravstvenoj ustanovi u cilju upravljanja nestašicama i terapijske supstitucije ne predstavlja efikasan vid upravljanja, ako nije podržana od strane regulatornih tela i udruženja zdravstvenih radnika.

Pored samog sprovođenja procene zdravstvenih rizika, ispitanici smatraju ključnom razmenu ishoda procene i efikasnu komunikaciju između svih zainteresovanih strana, kako bi se ovakva strategija upravljanja nestašicama usvojila, a u skladu sa mnogobrojnim međunarodnim vodičima.[51, 92, 178, 380] Neophodno je pružiti dodatnu informaciju, koja prati terapijsku supstituciju kako bi se izbegla svaka vrsta zdravstvenih rizika do koga dolazi usled nestašica, a koji uključuje i podatke o trajanju terapijske supstitucije, potrebnoj dozi alternativnog leka da se postigne odgovarajući terapijski ishod u odnosu na inicijalnu terapiju. Prema vodičima iz Australije i SAD, ovakva vrsta saveta se redovno osvežava u skladu sa trenutnom situacijom, dostupnim alternativama i preporukama regulatornih tela.[26, 92, 290, 365, 380] Ovakav vid aktivnosti je neophodan kako bi se odgovorilo na nedoumice sa kojima se zdravstveni radnici suočavaju posebno kada je u pitanju odlaganje ili potpuna obustava terapije, ili kada je neophodno primeniti suboptimalnu i manje bezbednu terapiju posebno kod onkoloških ili pacijenata u intenzivnoj nezi gde se sprovodi terapijska supstitucija anestetika i antibiotika.[51, 52, 62] Ispitanici smatraju da je bolja koordinacija aktivnosti i razmena informacija o nestašicama između nacionalnih regulatornih tela, proizvođača i distributera lekova, kao i zdravstvenih ustanova ključna u uspešnom prevazilaženju nestašica. Takve rezultate potvrđuju i aktivnosti *FDA* vezane za uvođenje legislative koja definiše obavezu proizvođača lekova za pravovremeno pružanje detaljnih i ažuriranih podataka o nestašicama svim zainteresovanim stranama, koje učestvuju u finansiranju, organizovanju i pružanju zdravstvene zaštite.[51]

Istraživanje ukazuje na to da ishodi procene zdravstvenih rizika tokom nestašica lekova, a usled terapijske supstitucije, treba da budu dostupni svim zainteresovanim stranama u sprovođenju zdravstvene zaštite, kao i pacijentima, na odgovarajući način uzimajući u obzir sve nedoumice i zabrinutost koju pacijent ima. Na taj način bi se omogućio bolji pristup informacijama kako zdravstvenim radnicima tako i pacijentima. Pacijenta najčešće zanima, kada će lek pogođen nestašicom biti ponovo dostupan, kako bi se izbeglo prekidanje lečenja ili uvođenje manje efikasne terapije.[128, 382] Istraživanja svakodnevne prakse u zdravstvenim ustanovama ukazuju na to da se prilikom otpusta iz bolnice, u otpusnoj listi najčešće ne navode informacije/sugestije za terapijsku supstituciju lekova ukoliko oni nisu dostupni zbog nestašice, a lečenje je potrebno odmah započeti ili nastaviti na primarnom nivou zdravstvene zaštite, što može da uzrokuje dodatne zdravstvene rizike.[208, 406]

5.3 Procena zdravstvenih rizika u supstituciji antimikrobne terapije usled nestašica lekova u šest evropskih univerzitetskih bolnica

Karakteristike bolnica koje su učestvovalе u sprovođenju HFMEA

Sprovođenje upitnika i detaljnog intervjua među bolničkim farmaceutima pružilo je mogućnost za bolje razumevanje koncepta procene zdravstvenih rizika u okviru upravljanja nestašicama lekova, kao i trenutnih izazova i ograničenja sa kojima se suočavaju. Treća faza istraživanja je omogućila da se na primeru antimikrobne terapijske supstitucije prouzrokovane nestašicom antibiotika procene aspekti primene *HFMEA* u šest zdravstvenih ustanova u Evropi.

Istraživanje je obuhvatilo bolnice iz zapadne, centralne i jugoistočne Evrope sa većim i manjim brojem bolesničkih postelja, što pruža uvid u aspekte primene *HFMEA* u zdravstvenom okruženju različitih karakteristika. Ono što je zajedničko za svih šest zdravstvenih centara je da pripadaju grupi univerzitetskih bolnica. Samo u B-ŠP, postoji tim za upravljanje nestašicama lekova, što je u skladu sa aktivnostima i preporukama španskog društva bolničkih farmaceuta (*Spanish Society of Hospital Pharmacists, SEFH*), koji kao udruženje podstiče bolničke farmaceute da upravljanje nestašicama sprovode na strukturiran način kroz multidisciplinarnu saradnju.[407] Ipak, odsustvo radnih grupa za nestašice u drugim bolnicama iz *HFMEA* studije ukazuje na to da se i dalje nestašice prevazilaze na način koji nije unapred definisan i koji ne obezbeđuje transparentnost u radu i efikasnu komunikaciju među zdravstvenim radnicima, što preporuke udruženja farmaceuta naglašavaju kao osnovni način za uspešno prevazilaženje nestašica.[92, 275]

U svim bolnicama osim u B-HR, postoji odgovorni farmaceut koji učestvuje u svakodnevnom rešavanju problema prouzrokovanih nestašicama, poput održavanja kontinuiteta terapije i obezbeđivanja optimalnih terapijskih ishoda kod pacijenta. I pored malog broja bolničkih farmaceuta u bolnicama koje su učestvovalе u istraživanju, koji se kreće od 0,45 na 100 bolesničkih postelja u B-SR do 2,96 u B-ŠP, zadatak upravljanja je uglavnom poveren bolničkim farmaceutima. Ovakvi podaci su u skladu sa prethodno objavljenim istraživanjima koja ukazuju na veliko opterećenje farmaceuta čije radno vreme i angažman prevazilazi potrebne radne kapacitete da bi se svim nestašicama uspešno upravljalo.[21, 187]

Suprotno preporukama međunarodnih udruženja i regulatornih tela [20, 92, 275, 348] ni u jednoj od bolnica nije uspostavljen protokol koji definiše način kako se sprovodi terapijska supstitucija i drugi vidovi upravljanje nestašicama. Samo u B-BE, *HFMEA* tim je potvrdio da je ovakav protokol u izradi. S obzirom da u Belgiji postoji radna grupa na nacionalnom nivou koja koordiniše upravljanjem nestašicama kroz saradnju bolničkih farmaceuta, farmaceutske industrije, veldrogerija i regulatornih tela [347], ne iznenađuje činjenica da i bolnički farmaceuti u B-BE slede primenu preporuka kroz definisan protokol sa kojim bi bili upoznati svi zdravstveni radnici.

Prisustvo Komisije za lekove u svakoj od bolnica uključenih u *HFMEA*, ukazuje na to da se multidisciplinarnim radom pristupa svim terapijskim izazovima sa kojima se zdravstveni radnici svakodnevno suočavaju. U B-AU, B-BE, Komisija za lekove ima značajno mesto u odobravanju i sprovođenju terapijske supstitucije tokom nestašica. Takva zapažanja su u skladu sa preporukama *ASHP*, gde se Komisija za lekove smatra koordinacionim telom koje razmatra načine na koje se može pristupiti nestašicama i obezbediti kontinuitet u terapiji pacijenta.[92, 122]

Razmena informacija tokom terapijske supstitucije

U šest univerzitetskih bolnica, koje su učestvovala u *HFMEA*, identifikovano je 74 *FM*. Prema *DeRosier* metodologiji, 53 *FM* su postigla *HS* preko 8, predstavljajući one *FM* koje treba kontrolirati zbog zdravstvenih rizika koji predstavljaju po pacijente-“*sufficient likelihood to warrant that it be controlled*”.[296, 334] *HFMEA* timovi su posvetili posebnu pažnju *FM* koji se javljaju usled „nedostatka pravovremene informacije o nestašicama antibiotika“ (*HS* 12 u B-BE) ili „neodgovarajuće obrade pristigle informacije o nestašici“ (*HS* 9 u B-AU). Sprovođenje adekvatne terapijske supstitucije je otežano ukoliko baza dostupnih alternativa putem bolničkog informacionog sistema nije ažurirana i nije u skladu sa realnim zalihama lekova u zdravstvenoj ustanovi. Nedostatak podataka o alternativnoj terapiji može da ugrozi i odloži terapiju pacijenta, a sami tim i ugrozi zdravstveno stanje pacijenta i očekivane zdravstvene ishode, posebno u situacijama kada je neophodno hitno primeniti terapiju, kao u jedinicama intenzivne nege ili tamo gde se pruža hitna medicinska pomoć.[122]

U pet od šest bolnica uključenih u *HFMEA*, zdravstveni radnici smatraju da je pristup validnim podacima o trajanju nestašice o dostupnosti alternativa inicijalni korak u rešavanju/upravljanju nestašicama. U skladu sa istraživanjem *Bochenek* i saradnika pristup takvim informacijama zavisi od zemlje u kojoj se javlja nestašica.[49] U Austriji, Belgiji, Španiji i Grčkoj, regulatorna nacionalna tela za lekove odgovorna su za kreiranje baza podataka o nestašicama, dok se u Srbiji i Hrvatskoj, takve baze kordiniraju od strane nacionalnih fondova za zdravstveno osiguranje. Uprkos postojanju baza podataka, naše istraživanje pokazuje da se *FM* u bolnicama B-AU, B-BE i B-ŠP javljaju usled neažuriranih podataka o nestašicama, te nemogućnosti da zdravstveni radnici brzo pristupe i razmene informacijama o nestašicama. Prema istraživanju *EMA* sprovedenom 2015. godine, prijavljivanje nestašica je deo nacionalne zakonske regulative u 21 od tada 28 zemalja članica EU, što ukazuje na to da prijavljivanje nestašica i dalje nije obavezno u mnogim evropskim zemljama što ograničava i pristup tačnim podacima o nestašicama.[95] U zemljama gde prijavljivanje postoji sa propratnim bazama podataka o trenutnim nestašicama, informacije nisu potpune, bez smernica o mogućoj alternativnoj terapiji.[181]

„Otežana razmena i transfer podataka o nestašici antibiotika putem bolničkih informacionih sistema“, prisutna je u većini bolnica (*FM HS* 9 u B-AU, B-GR i B-ŠP, *FM HS* 16 u B-HR), što je neophodno prevazići u budućnosti radi boljeg upravljanja nestašicama. Osnovni razlog za pravovremenu razmenu podataka o potencijalnim i tekućim nestašicama antibiotika, je u tome što terapijska supstitucija u određenim kliničkim situacijama, mora da nastupi brzo, kao na primer u jedinicama intenzivne nege. Unapred ustanovljeni vodiči o primeni antibiotske terapije pomažu racionalniju i restriktivniju primenu antibiotika, koja omogućuje i prioritizaciju pacijenata u zavisnosti od kliničkog stanja.[122] Jasan sistem odlučivanja o antimikrobnoj terapiji baziran na direktnoj komunikaciji između Komisije za lekove i bolničke apoteke, kao u B-BE može doprineti efikasnijoj prioritizaciju pacijenata i primeni protokola o terapijskoj supstituciji.[58] Zdravstveni radnici treba da budu obučeni kako da koriste protokole i kako da sprovedu prioritizaciju pacijenata kada to kliničke okolnosti nalažu.[207]

Nedostatak pravovremene i direktne komunikacije o nestašicama predstavlja jednu od osnovnih barijera u upravljanju nestašicama antibiotika.[2, 92] *FM* vezani za neadekvatnu razmenu informacija su postigli *HS* preko 9 u bolnicama B-BE, B-GR i B-ŠP, što zbog karakteristika bolničkih informacionih sistema, što zbog visokog radnog opterećenja zaposlenih i nedostatka kadra u bolnicama. U B-BE, *FM* vezan za prenos podataka o nestašici antibiotika, *HS* 9, dovodi i do neodgovarajućeg zadržavanja zaliha antibiotika na odeljenjskim satelitskim apotekama.

Procena prikladnosti supstitucije antimikrobne terapije

Komisije za lekove u B-AU i B-BE nadziru proces terapijske supstitucije i na taj način obezbeđuju multidisciplinarni pristup u proceni pacijenata u svim terapijskim aspektima i specifičnostima koja određena klinička stanja nose sa sobom. Multidisciplinarnе komisije igraju značajnu ulogu u donošenju odluka o propisivanju antibiotske terapije u okviru zdravstvene ustanove.[92] U B-BE podkomisija zadužena isključivo za upravljanje antibioticima (*antimicrobial stewardship*) podrobno analizira sve aspekte supstitucije antibiotske terapije kod pojedinih grupa pacijenata i bolesti. Kroz upravljanje antibioticima, moguće je razmentiti informacije o supstitucionoj terapiji u cilju bolje koordinisane zdravstvene zaštite i povećanja sigurnosti pacijenata.[122, 128]

Naše istraživanje je pokazalo da procena podataka o supstitucionoj terapiji nije sledila standardizovan proces u zdravstvenim ustanovama uključenim u ispitivanje, što doprinosi tome da se informacije o načinu primene alternative ne razmenjuju adekvatno, te pogrešno interpretiraju.[122] U B-HR i B-SR, potencijalna alternativa se uvodi nakon strukturirane procene karakteristika mikrobiološkog soja koji treba tretirati i antibiotskog spektra dejstva alternative. Ipak, neadekvatni pristup podacima o dostupnosti alternative, doprinosi nemogućnosti da se pravovremeno proceni antibiotski spektar leka (*FM HS 9* u B-SR), te neadekvatnoj proceni profila neželjenog dejstva alternative (*FM HS 12* u B-HR).

„Interprofesionalna i interpersonalna neodgovarajuća komunikacija“ se kao *FM* javlja kada pojedini zdravstveni radnici smatraju da uloga koju imaju u zdravstvenom sistemu ne podrazumeva upravljanje nestašicama lekova što je primetno u 3 *FM* u B-AU i B-GR. U B-GR, nemogućnost pristupa podacima o pacijentu u toku odlučivanja o terapijskoj supstituciji može nastati usled „odsustva volje zdravstvenih radnika da taj pristup omoguće i pruže više informacija o pacijentu“ bolničkom farmaceutu. Ukoliko podaci o načinu rekonstitucije i primene leka nisu u potpunosti uneti u bolnički informacioni sistem, to predstavlja izazov za zdravstvene radnike koji imaju manje kliničkog iskustva u sprovođenju terapijskog plana, kako je primećeno u B-ŠP. Prema *Griffith* i saradnici (2012), farmaceuti koji su odgovorni za upravljanje antibioticima moraju da sprovedu pregled lekova (*medicine review*) u cilju pronalaska odgovarajuće antibiotske supstitucione terapije ukoliko u dostupnim vodičima nema sugestija o tome kako izabrati optimalnu zamenu za postojeću antibiotsku terapiju.[122] Ovakvu vrstu procene sprovode i multidisciplinarni timovi, koji procenjuju dostupne antibiogramе u zdravstvenim ustanovama i određuju i empirijsku antimikrobnu terapiju kada je to potrebno.[408]

Validacija zdravstvenog kartona pacijenta predstavlja jedan od šest podprocesa u upravljanju nestašicama u svih šest bolnica uključenih u istraživanje, koji igra značajnu ulogu u proceni prikladnosti terapije. *HFMEA* je pokazala brojne *FMC* u okviru ovog podprocesa, što ukazuje na odsustvo jasnih uputstava o tome kako sprovesti validaciju zdravstvenog kartona pacijenta, kao sastavnog dela terapijske supstitucije. Nepotpuno validirani zdravstveni kartoni pacijenata doprineli su *FM* vrednosti preko 8 u B-GR, B-HR i B-SR zbog neodgovarajućeg razmatranja kliničkog statusa pacijenta u toku terapijske supstitucije. Većina *FM* je direktno ili indirektno povezana sa „nedostatkom elektronskog propisivanja“, što predstavlja glavnu prepreku u efikasnoj proceni podataka o pacijentu i obezbeđivanju bezbedne terapijske supstitucije. Kompjuterizovani sistemi za propisivanje lekova, poput *CPOE* omogućuju umanjeње medicinskih grešaka i proces propisivanja lekova čine sigurnijim prema ranije sprovedenim *HFMEA*. [312]

Monitoring i komunikacija sa pacijentom tokom nestašice lekova

Nakon terapijske supstitucije, treba sprovesti monitoring pacijenta, jer alternativna terapija nije uvek i najoptimalnija za pacijenta.[278] Monitoring pacijenata se redovno sprovodi u B-BE (osim u slučaju vanrednog vremenskog ograničenja). U B-HR, B-SR i B-ŠP, nedostatak osoblja, IT podrške i dostupnog softvera za obradu laboratorijskih podataka za unakrsnu proveru parametara onemogućava redovan monitoring pacijenata. U cilju sprovođenja efikasnog monitoringa i evaluacije zdravstvenih ishoda pacijenata nakon terapijske supstitucije, neophodno je sprovesti programe upravljanja antibioticima baziranih na elektronski vođenim zdravstvenim kartonima pacijenata, kako bi se eventualne korektivne mere u terapiji sprovele pravovremeno.[409] Korektivne mere nije potrebno primenjivati ako je pacijent kontinuirano pod monitoringom od strane zdravstvenog radnika tokom terapijske supstitucije, koja omogućava kontinuirano praćenje efikasnosti novouvedene terapijske opcije.[409]

HFMEA ukazuje na potrebu za strategijama u cilju prevazilaženja nestašica ne samo kroz efikasniju razmenu podataka, već i bolji monitoring pacijenata. Nakon uvođenja alternativne antibiotske terapije, identifikovani su *FM* visokih *HS* vezanih za nedostatak monitoringa pacijenata (*HS* 9 u B-ŠP i B-SR, *HS* 16 u B-HR). U B-ŠP je uočeno da u toku propisivanja supstitucione antimikrobne terapije nije moguće sprovesti automatsku proveru renalnih i hepatičkih laboratorijskih parametara u okviru pregleda zdravstvenog kartona pacijenta, kao i naknadnog redovnog kontinuiranog monitoringa pacijenta tokom terapije. Na taj način bi se pravovremeno uočila mogućnost za ispoljavanje neželjenih reakcija na alternativnu terapiju, kao i procenila efikasnost sprovedene terapijske supstitucije u odnosu na inicijalnu terapiju.[278]

Istraživanja o nestašicama lekova pokazuju da analiza baza podataka o nestašicama lekova ne predstavlja najznačajniji aspekt u boljem razumevanju nestašica, već i karakterizacija uticaja koji nestašice imaju na sigurnost i zdravstvene ishode pacijenata putem kontinuiranog monitoringa nakon sprovedene supstitucije.[66] *Gundlapalli* i saradnici smatraju da je neophodno ustanoviti nove modalitete upravljanja nestašicama lekova, koji treba da odgovore i na izazove poput nedovoljnog broja podataka u stručnoj literaturi o kliničkom uticaju koju nestašice antibiotika imaju na terapiju pacijenata.[120] U tom smislu, terapijska supstitucija treba da bude sprovedena u skladu sa iskustvima zdravstvenih radnika zasnovanim na objedinjenim podacima koji prikazuju nivo uticaja nestašica na terapijske ishode, kao i potencijalna rešenja za prevazilaženje nestašicama.[120, 122]

FMC koji se odnosi na „nedovoljnu kompetentnost u komunikacionim veštinama među zdravstvenim radnicima“ *HS* 8 u B-HR, predstavlja barijeru u direktnoj komunikaciji/diskusiji aspekata nestašica antibiotika sa pacijentima. Pacijenti takođe ne pokazuju u potpunosti volju da budu upoznati o karakteristikama svoje terapije. Takođe, lekari/farmaceuti ne prenose efikasno informacije prilikom odlučivanja o supstitucionoj terapiji pacijentima. Ovakva zapažanja iz istraživanja su u suprotnosti sa preporukama da pacijenti treba da budu informisani o potencijalnim zdravstvenim rizicima do kojih može doći upotrebom alternativa manje efikasnosti i veće toksičnosti, kada klinička situacija dopušta ovakvu vrstu komunikacije sa pacijentom.[382]

Nedostatak zdravstvenog osoblja i vremena kao ključni FMC povezani sa podprocesima u antibiotskoj supstituciji

„Nedostatak vremena“ predstavlja ključni *FMC* u više od pola potprocesa vezanih za antibiotsku supstituciju u B-AU, B-GR, B-HR, B-SR i B-ŠP. Svi *HFMEA* timovi su bili jednoglasni da je procena zdravstvenih rizika radi postizanja optimalnih terapijskih ishoda nakon sprovedene terapijske supstitucije iziskuje vreme koje zdravstvenim radnicima nije na raspolaganju u dovoljnoj meri. Takva percepcija zdravstvenih radnika proizilazi pre svega iz ubeđenja da je neophodno sprovesti višestruke procene zdravstvenih rizika na velikoj grupi lekova. Suština procene zdravstvenih rizika prema međunarodnim vodičima za upravljanje nestašicama je u tome da se procena ne sprovodi na svim lekovima koji se primenjuju u bolnici, već na izabranoj grupi lekova, koji poseduju najveći zdravstveni rizik ukoliko nestašica nastupi.[20, 365] Dragoceno vreme zdravstvenih radnika, treba usmeriti ka manjem broju procena vezanih za kritične lekove za životno ugrožene pacijente za koje ne postoji odgovarajuća alternativa.[122, 167] Prema istraživanju *EAHP*, kao i *De Weerd* i saradnika, upravljanje nestašicama lekova najčešće je povereno bolničkim farmaceutima, koji posvećuje značajan deo svog radnog vremena pokušavajući da prevaziđu nestašice.[187] Nedostatak vremena je povezan i sa drugim uzrocima *FM*, poput neodgovarajućeg pristupa informacijama o nestašicama. Zdravstveni radnici na taj način koriste neuporedivo više vremena u odnosu na svoje kolege, koje do tih podataka dolaze na brži, definisan i strukturiran način.[187]

Vreme je ključni faktor u propisivanju lekova. *Griffith* i saradnici smatraju da bilo kakvo odlaganje u sprovođenju terapije i zdravstvene zaštite pacijenta, vodi značajnim rizicima u pogledu sigurnosti pacijenta u svakom narednom koraku sprovođenja antibiotske terapije.[55] Kada propisivač terapije nije upoznat sa alternativom zbog nedostatka vremena, to može negativno uticati na kasnije korake u primeni antibiotika, u pogledu poznavanja odgovarajućeg režima doziranja supstitucione terapije, kao i kontraindikacija za njenu primenu.[58] Kliničari iz tog razloga treba da budu obučeni da omoguće propisivanje efikasne terapije, posebno kada prioritizuju pacijente, kako bi se omogućio pravovremen početak terapije bez nepotrebnog odlaganja.[122] Kod pacijenata sa nozokomijalnim infekcijama (na primer, pneumonija, generalizovane infekcije, sepsa), pravovremena antimikrobna supstituciona terapija može značajno da smanji rizik od mortaliteta pacijenta.[55, 410-418] Iz tog razloga, za optimalnu antimikrobnu terapiju, koja je od posebnog značaja zbog postojanja velikog broja multirezistentnih sojeva, senzitivnih samo na manji broj antibiotika, vreme kada se započinje i sprovodi terapija igra ključnu ulogu.[55]

Pored nedostatka vremena, „nedostatak zdravstvenih radnika“ predstavlja još jedan od uzročnika mnogobrojnih *FM*, pri čemu je posebno izražen u B-HR i B-SR, gde čini 4/12 (33%) ključnih *FM*, jer je primetan problem sa manjim brojem zaposlenih. Ovakvi podaci prate globalne trendove, prikazane u izveštaju SZO gde se predviđa globalni nedostatak zdravstvenih radnika od 18 miliona do 2030. godine.[419] Nedostatak osoblja je takođe primetan i u B-AU, B-GR i B-ŠP, kao bolnicama u kojima je zaposlen znatno veći broj zdravstvenih radnika. Usled „nedostatka vremena“ i „prioritizacije radnih zadataka“, zdravstveni radnici ne percipiraju „procenu podesnosti antibiotske supstitucione terapije“ kao prioritet u „svakodnevnoj praksi“ (B-GR, B-HR, B-SR i B-ŠP). Na ovaj način može biti ugrožena i sveoubuhvatna procena kliničkog statusa, kao i sigurnost pacijenta tokom uvođenja odgovarajuće antibiotske alternative. Neodgovarajuće upravljanje lekovima, dodatno otežava mogućnost da zdravstveni radnici procene individualne potrebe pacijenta tokom nestašice lekova.[62] Kada je broj zdravstvenih radnika nedovoljan a vreme ograničeno, mogućnost uvođenja odgovarajuće antibiotske alternative je takođe ograničena/smanjena. Iz tog razloga, neophodno je unapred uspostaviti listu alternativne terapije za kritične lekove, često pogođene nestašicama, a koji se koriste na odeljenjima intenzivne nege.[25,

58, 62, 383] Kada se vrši terapijska supstitucija, neophodno je da eventualne procene i izračunavanja potrebne doze leka sprovede iskusni bolnički farmaceuti.[92]

Nemogućnost pristupa pouzdanim podacima o karakteristikama nestašica, kao i veština da se tim podacima upravlja na odgovarajući način tokom prevazilaženja nestašica, dodatno opterećuje malobrojne zdravstvene radnike sa ograničenim vremenom na raspolaganju, i predstavlja još jednu grupu značajnih *FMC*. Prema *Bochenek* i saradnicima i podacima *EMA* [49, 181], pristup podacima o nestašicama je varijabilan, uključujući i zemlje u kojima je *HFMEA* sprovedena. I pored postojanja javno dostupnih baza podataka o nestašicama različitog formata u Austriji, Belgiji, Grčkoj, Hrvatskoj i Španiji, uključujući i antibiotike koji su nedostupni u bolnicama, često podaci nisu pravovremeno ažurirani i ne sadrže sve detalje poput očekivane dužine trajanja, razloge za nestašicu i potencijalne terapijske opcije za prevazilaženje nestašice.[181, 386] Baze podataka, povezane sa sistemom prijavljivanja nestašica se u Srbiji zasnivaju na pasivnom prijavljivanju u bolnicama od strane bolničkog farmaceuta, bez ikakve povrtane informacije o statusu nestašica, od strane Republičkog fonda za zdravstveno osiguranje (RFZO), koji je i kreator aplikacije za prijavljivanje i ima uvid u centralnu bazu podataka o nestašicama u celoj zemlji.[386] Podaci sa zvanično javno dostupnih baza podataka se proveravaju u B-AU i B-BE, najčešće u kontaktu sa predstavnicima farmaceutske industrije, veleprodaja i regulatornih tela. Ovakav vid inicijative zdravstvenih radnika je u skladu sa istraživanjem *Bochenek* i saradnika, gde je uočen veći broj *bottom-up* inicijativa u svetu organizovanih od strane samih zdravstvenih radnika kako da dođu do što preciznije informacije o nestašici da bi bili u mogućnosti da pruže što optimalniju terapijsku supstituciju za svakog pacijenta tokom nestašice.[49]

Problem sa kojim se suočavaju zdravstveni radnici su i odsustvo volje farmaceutske industrije i veleprodaja da obezbede tačne i pravovremene podatke o nestašicama.[187] Na taj način dodatno se otežava položaj i bolničkih farmaceuta koji su onemogućeni da sprovedu objektivnu i na tačnim podacima zasnovanu procenu zdravstvenih rizika kod pacijenta.

Informatička podrška u svakodnevnom radu u bolnicama tokom terapijske supstitucije

HFMEA sprovedena u 6 univerzitetski bolnica pokazuje da ne postoji mogućnost da se informacije o nestašicama adekvatno pohrane u bolnički informacioni sistem, što uz odsustvo *CPOE* predstavlja dodatne zdravstvene rizike u terapijskoj supstituciji tokom nestašica. Odsustvo *CPOE* povećava učestalost medicinskih grešaka u zdravstvenim ustanovama [258, 259] i u skladu je sa rezultatima *HFMEA* prema kojem zdravstveni radnici otežano razmenjuju podatke o nestašicama kada je dostupno samo „papirno“, odnosno propisivanje terapije koje nije podržano u elektronskom formatu, ili kada se informacije razmenjuju samo putem elektronske pošte, koju ne čitaju svi zdravstveni radnici, usled zamora i preopterećenja informacijama.[420] U nekim zdravstvenim ustanovama se prospektivna procena zdravstvenih rizika ne smatra rutinskom i potrebnom praksom, što dodatno otežava interprofesionalnu i interpersonalnu razmenu podataka o nestašicama i nedoumicama koje bolnički farmaceut ima kada izdaje lek i savetuje zdravstvene radnike ili pacijente o primeni leka, a lekar propiše i primeni određeni lek kod pacijenta tokom trajanja nestašice.[92]

Problem sa bolničkim informatičkim sistemima je značajan i za monitoring pacijenta, koji je nemoguće sprovести bez konstantog uvida u laboratorijske parametre pacijenta.[259] *HFMEA* tim is B-ŠP je posebno naglasio potrebu za usavršavanjem informacionog sistema, koji datira iz 2008. godine i spada u najnovije u odnosu na ostalih pet bolnica koje su učestvovala u istraživanju. Potrebno je unaprediti praćenje laboratorijskih parametara kod svih pacijenata koji podležu terapijskoj supstituciji a ne samo onih koji na prijemu u bolnicu pokazuju znakove renalne i/ili hepatične insuficijencije. Takvo unapređenje bi omogućilo zdravstvenim radnicima brzu proveru

laboratorijskih parametara putem redovnog monitoringa pacijenta u odnosu na inicijalnu ili alternativnu antimikrobnu terapiju pacijentu, ne samo u jedinicama intenzivne nege, već kod svih pacijenata gde je terapijska supstitucija od presudnog značaja za ishode lečenja uzimajući u obzir klinički status pacijenta a u skladu sa *ASHP* preporukama.[92, 383]

Prikaz FM sa najvećim hazard skorom po bolnicama iz HFMEA studije

U B-AU, *FM* najvišeg *HS* odnosili su se na način pristupa informacijama o nestašicama i njihovog pohranjivanja u bolnički informatički sistem putem kojeg se antibiotici propisuju, izdaju i administriraju. Navedeni *FM* su od značaja za bezbednost pacijenta tokom primene terapije. Prema *ASHP*, upravo pristup neodgovarajućim podacima o terapiji, tokom nestašica u pogledu toga kako se lek primenjuje (režim doziranja), rekonstituiše, kakav je profil neželjenih dejstava leka, može dovesti do medicinskih grešaka.[92] *HFMEA* posebno ukazuje da se u B-AU dodatne informacije o alternativnoj antimikrobnoj terapiji ne obrađuju adekvatno od strane zdravstvenih radnika, što je još jedan od razloga za visok *HS* pripadajućim *FM*, kao i pojavu da se ne postigne odobrenje odgovarajuće alternative od strane propisivača. Način na koji se donose odluke o formiranju liste alternativnih lekova nije odgovarajući, a od posebnog je značaja kada nestašica leka nastupi i kada treba primeniti lek pacijentima kod kojih postoje dodatni zdravstveni rizici od nagle promene terapije zbog složenosti njihovih zdravstvenih potreba i kliničkog stanja.[154] U skladu sa vodičima *NHS* za upravljanje nestašicama, zdravstveni radnici treba da imaju potpuni pristup podacima o nestašicama, poput trajanja nestašica i dostupnih alternativa, kako bi procenili potencijalni zdravstveni rizik kako zbog prekida terapije, tako zbog uvođenja alternativne terapije.[20]

HFMEA tim u B-BE je najveći skor dodelio onim *FM* koji se odnose na pravovremenost informacije koju bolnički farmaceut dobija, kao i na način na koji se dalja komunikacija o leku pogodnom nestašicom obrađuje i prenosi u zdravstvenoj ustanovi. Način na koji se informacija o supstitucionoj terapiji prenosi među zdravstvenim radnicima, a koji podrazumeva adekvatno i pravovremeno obaveštenje svih koji učestvuju u lečenju pacijenta o dozi, režimu doziranja, rekonstituciji i primeni alternativnog leka. Pored toga, uočeno je da sličnosti u pakovanju i signiranju lekova, mogu dovesti do dodatnih zdravstvenih rizika, ukoliko dođe do uvođenja alternativnog leka, koji je slično obeležen kao lek potpunog drugog farmakološkog dejstva ili istog dejstva ali druge koncentracije o čemu zdravstveno osoblje treba dodatno obavestiti.[154] U zavisnosti od toga koliko dobro su zdravstveni radnici upoznati sa trenutnom situacijom o nestašicama, zavisi i ažuriranje bolničkih odeljenskih satelitskih apoteka, što se u B-BE smatra od esencijalnog značaja kako bi se lek primenio odmah nakon propisivanja, bilo da je u pitanju inicijalna ili alternativna terapija. Predloženo ažuriranje je u skladu sa *ASHP* preporukama, gde se naglašava da je redovna procena stanja satelitskih apoteka od važnosti za pravovremenu reakciju na nestašice.[92] Primena antimikrobne terapije je od posebnog značaja u jedinicama intenzivne nege, gde je neophodno da se antibiotik primeni odmah kada je to potrebno u odgovarajućoj dozi.[22, 409] Ukoliko je podatak o nestašici leka kasno prosleđen, odnosno terapijska supstitucija sprovedena odloženo, razmere zdravstvenog rizika su velike, što *HFMEA* i potvrđuje visokom vrednošću *HS*. Ovakav podatak je u skladu sa značajem koji se pridaje prospektivnoj proceni zdravstvenih rizika kod antimikrobne supstitucije posebno kada je terapiju potrebno primeniti odmah.[122, 154] Upravljanje nestašicama lekova je složeno i zahteva spremnost zdravstvenog osoblja da brzo reaguje kada nestašica nastupi, uključujući i postojanje kontrolnih lista-„*check list*“ koje pomažu u efikasnijem načinu rešavanja nestašice leka.[154] Istraživanja pokazuju da u SAD, 35% ustanova ne poseduje implementirane sisteme, koji služe za rešavanje nestašica lekova, dok je 33% ustanova imalo neki od događaja gde je sigurnost pacijenta bila ugrožena usled nestašice lekova.[154] U Evropi, istraživanje ovakve vrste nije dostupno.

U B-HR, fokus je na onim *FM HS* iznad 8, koji se odnose na procenu podataka o alternativnoj terapiji. To se pre svega odnosi na potpunu evaluaciju profila neželjenih dejstava alternativne terapije, kao i na potrebu za dodatnim monitoringom pacijenta nakon terapijske supstitucije. Monitoring pacijenta nakon terapijske supstitucije je od posebnog značaja iz razloga što je potrebno pratiti efikasnost terapije i postizanje optimalnog terapijskog shoda u vremenskom periodu u odnosu na prekid inicijalne terapije, uzimajući u obzir potrebno vreme da se postigne efektivna koncentracija leka u serumu pacijenta.[278] Slična razmatranja se odnose i na period ponovnog uvođenja inicijalne terapije ukoliko postane dostupna pre završetka celokupnog ciklusa lečenja pacijenta.[278] *FM HS* iznad 8, vezan za odsustvo prenosa informacija o nestašici ukazuje na značaj koji adekvatan prenos svih podataka o nestašici ima na određivanje načina na koji će se pristupiti antibiotskoj supstituciji, posebno u uslovima primene u jedinicama intenzivne nege gde prema protokolima treba što pre odlučiti da li zadržati prethodnu, uvesti novu ili sprovesti kombinovati antimikrobnu terapiju.[173]

U B-GR, *FM* visokog *HS* su vezani za pristupanje i obradu podataka o pacijentu u formatu pisanog/elektronskog zdravstvenog kartona. Ukoliko taj pristup nije omogućen, povećava se mogućnost za medicinsku grešku, kao i grešku u „prepisivanju“ (*transcribing error*) propisane terapije, koja može da prođe višestruke izmene usled nestašice određenog antibiotika.[258, 259] S druge strane, bez *CPOE* i drugih vidova komunikacije među zdravstvenim radnicima odgovornim za propisivanje i primenu terapije, postoji mogućnost da se razmena informacija ne samo sprovodi na neodgovarajući način, već i sa zdravstvenim radnicima koji nisu direktno uključeni u sprovođenje terapije pacijenta.[421] To se odnosi na odgovarajući unos podataka o alternativnim terapijskim opcijama u bazu podataka zdravstvene ustanove u kojoj će se lek primenjivati, što se odnosi na sve informatičke sisteme administriranja u bolnici, uključujući *CPOE*, automatizovane sisteme za skladištenje i izdavanje lekova, sisteme za skeniranje lekova na mestu primene leka- „*Point of Care Barcode Scanning*“.[154]

Slično *FM* visokog *HS* u B-BE, B-GR i B-HR i u B-ŠP se javlja nemogućnost da se podaci o alternativnoj antimikrobnoj terapiji nađu pohranjeni u bolničkom informacionom sistemu, i time se onemogućavaju zdravstveni radnici da se pravovremeno informišu o mogućnostima za terapijsku supstituciju i neophodnosti za dodatnim monitoringom pacijenta. Sistem propisivanja leka nije usklađen, sa bazom podataka lekova koji su dostupni u zdravstvenoj ustanovi, te propisivač ne zna koji lek, u kojoj dozi i u kojem obliku je na raspolaganju, i na taj način može propisati neodgovarajući lek i tako odložiti započinjanje terapije.[154] Ukoliko se ne sprovede provera svih podataka iz zdravstvenog kartona pacijenta, postoji mogućnost da se terapijska supstitucija sprovede na način koji nije baziran na svim aspektima koje je potrebno razmotriti prilikom prioritizovanja pacijenata i procene zdravstvenog rizika.[20, 382]

U B-SR, *FM* visokog *HS* se odnose na neadekvatnu analizu antimikrobnog spektra dejstva i načina primene alternativne u odnosu na inicijalnu terapiju. Rastuća antimikrobna rezistencija u globalnim okvirima posebno upozorava na značaj pravilnog izbora alternativnog antibiotika kod nestašica, jer nekritična primena antibiotika šireg spektra dejstva, ne samo da opterećuje budžet bolnice, već može da ima i dalekosežne posledice na lečenje većeg broja pacijenata u bolnici smanjenjem osetljivosti lokalnih sojeva i izazivanjem učestalih klostridijalnih infekcija i generisanjem multirezistentnih sojeva.[22, 141, 373, 374] U B-SR je naglašeno i da se *FM* odnose na potrebu za dodatnim monitoringom pacijenta i procenom profila neželjenih reakcija na alternativu koja se često prenebregne, a koji je potrebno sprovesti unapred, kako bi se obezbedilo postizanje optimalnih terapijskih ishoda.[92, 122, 275]

Uporedni prikaz karakteristika uzroka greške (FMC) (verovatnoća, ozbiljnost i vrednost ukupnog hazard skora (HS)) u odnosu na bolnice uključene u HFMEA

Razlike u karakteristikama *FMC*, poput verovatnoće i ozbiljnosti u odnosu na zdravstvene posledice do kojih dovode, uočavaju se između bolnica uključenih u *HFMEA*, posmatrano u odnosu na period pre i nakon sprovedenih korektivnih mera. Značajna razlika u pogledu ozbiljnost *FMC* se uočava između B-HR u odnosu na B-AU, B-BE, B-GR, B-SR i B-ŠP. U B-HR su *FMC* dodeljene više vrednosti za ozbiljnost, što ukazuje na percepciju posledica koje nestašice imaju po terapijske ishode u B-HR. Ozbiljnost *FMC* dovodi se u vezu sa činjenicom da u B-HR ne postoji bolnički farmaceut odgovoran za upravljanje nestašicama, za razliku od svih drugih bolnica uključenih u *HFMEA* gde jedan od bolničkih farmaceuta koordinira aktivnostima za ublažavanje posledica nestašica. Prema *ASHP* vodiču, određivanje odgovorne osobe za upravljanje nestašicama, ključno je za implementaciju i monitoring svih mera za upravljanje nestašicama, a posebno organizacionih aspekata i efikasne komunikacije, kako u okviru zdravstvene ustanove unutar Komisije za lekove i drugih stručnih kolegijuma, tako i komunikacije sa ostalim učesnicima u upravljanju nestašicama izvan bolnice.[92] Upravo odeljenja za farmaceutsku zdravstvenu delatnost treba da preuzmu vodeću ulogu u razvoju i implementaciji strategija koje za cilj imaju bezbednu i efikasnu primenu terapijskih alternativa zajedno sa pripremom planova za slučaj nepredviđenih situacija koje podrazumevaju duže nestašice lekova.[422]

Uočena je značajno viša ozbiljnost *FMC* u B-GR u odnosu na tim u B-AU ($p < 0,001$). Uvidom u prirodu *FMC* u B-AU, ustanovljeno je da se oni pre svega odnose na probleme u sprovođenju već precizno definisanih i ustanovljenih procedura za upravljanje nestašicama zbog nedostatka kadra i vremena. Nasuprot tome, u B-GR, *FMC* se odnose na nepostojanje procedura koje definišu odgovorne zdravstvene radnike za obradu podataka o nestašicama, put interne komunikacije o modalitetima prevazilaženja nestašica, kao i manjak osnovnih veština i znanja o tome kako proceniti zdravstvene podatke o pacijentu, kao i podatke o dostupnim lekovima, kako bi se što pre došlo do rešenja za nestašicu. Neophodno je da zdravstveni radnici u procesu upravljanja nestašicama, a posebno terapijske supstitucije, svojim znanjem, iskustvom i veštinama, omoguće da se procena terapijskih opcija sprovede na način koji omogućava da se zdravstveni rizici svedu na minimum, i da se sagledaju svi aspekti prelaska na alternativne vidove terapije u pogledu efikasnosti terapije i aspekata vezanih za komplikaciju pacijenta u svetlu primene drugačije doze, režima doziranja ili efikasnosti terapije.[275, 290, 380] Stoga, ne iznenađuje činjenica da je upravo u B-GR prepoznat nedostatak strukturiranog pristupa kako u terapijskoj supstituciji, tako i sveukupnoj obradi podataka o nestašicama, koji povećavaju ozbiljnost *FMC*. Definisane procedure koje uključuju saradnju svih zdravstvenih radnika unutar stručnih komisija u cilju održavanja kontinuiteta terapije putem odobravanja i sprovođenja terapijske supstitucije u toku trajanja nestašica lekova predstavljaju prioritet, kojim se omogućuje prevazilaženje nestašice uz umanjenje zdravstvenih rizika i očuvanje ljudskih i finansijskih resursa.[92]

I nakon sprovedenih korektivnih mera, ozbiljnost *FMC* u B-HR se značajno razlikovala u odnosu na B-AU, B-BE, B-GR i B-ŠP ($p < 0,001$) i B-SR ($p < 0,005$). Predložene korektivne mere su pre svega uticale na smanjenje verovatnoće, ali ne i ozbiljnosti *FMC*, što se povezuje sa percepcijom *HFMEA* tima da u uslovima u kojima se sprovodi terapijska supstitucija u B-HR, ni primenom korektivnih mera nije moguće značajnije smanjiti ozbiljnost posledica mogućih *FMC*. Razlika u ozbiljnosti *FMC* kako pre tako i nakon sprovedenih korektivnih mera u B-HR u odnosu na druge bolnice je povezana sa manjim brojem lekara i bolničkih farmaceuta izraženih na 100 bolesničkih ležajeva u B-HR u odnosu na sve druge bolnice osim B-SR. U nedostatku zdravstvenih radnika, znatno je teže upravljati nestašicama, ublažavati njihove posledice, sprovesti terapijsku

supstituciju, monitoring pacijenta i sve ostale mere kako bi se omogućio kontinuitet u terapiji.[92] Prema *FIP*, disproporcije u dostupnosti zdravstvenih radnika u zdravstvenim sistemima širom Evrope, povećavaju zdravstvene rizike i ugrožavaju sigurnost i bezbednost pacijenta.[419]

U B-AU, B-BE i B-ŠP je ozbiljnost *FMC* i inicijalno niža u odnosu na B-HR u skladu sa uspostavljenim procedurama za upravljanje nestašicama, gde se većina *FMC* odnosi na nedostatak vremena i zdravstvenih radnika da te procedure sprovede, te odsustvom pristupa informacijama o nestašicama, kako internim u zdravstvenoj ustanovi, tako i eksternim koje dolaze od snabdevača lekovima. Rezultati *HFMEA* u B-HR su u skladu sa nedavnim *EAHP* istraživanjem o nestašicama iz 2019. godine koje potvrđuje brojne probleme sa kojima se suočavaju bolnički farmaceuti tokom pristupa portalima za prikupljanje i diseminaciju podataka o aktulnim nestašicama, za koje u 70% slučajeva smatraju da ne odgovaraju realnoj situaciji sa nestašicama.[21] Korektivne mere tipa eliminacije u B-GR, koje se pre svega odnose na uspostavljanje organizacione strukture u zdravstvenoj ustanovi u cilju efikasnijeg pristupa u rešavanju nestašica, imaju značajniji uticaj na pad verovatnoće *FMC* u odnosu na B-HR, što je u skladu sa preporukama *ASHP*. Preporuke se pre svega odnose na fazni pristup u rešavanju nestašica i sprovođenju terapijske supstitucije, koji zahteva koordinisan rad zdravstvenih radnika u prevazilaženju izazova u sprovođenju zdravstvene zaštite i iznalaženja terapijskih alternativa.[92] S druge strane, razlika u *HS* između B-HR i B-SR nakon predloženih korektivnih mera je i u uspostavljanju sveobuhvatnih SOP za sprovođenje terapijske supstitucije u B-SR u odnosu na B-HR, što je prema *ASHP* osnovni deo plana za reagovanje na nestašice, uključujući procenu zdravstvenih rizika i koordinaciju informacijama o nestašicama.[92]

Verovatnoća *FMC* se značajno razlikovala u B-GR u odnosu na B-BE, B-HR i B-SR. Potpuno odsustvo pristupa podacima iz zdravstvenog kartona pacijenta, razmene informacija između zdravstvenih radnika o pacijentu, kao i jasne organizacione strukture i odgovornosti zdravstvenih radnika kada je u pitanju upravljanje nestašicama u B-GR povećava mogućnost da dođe do greške u sprovođenju terapijske supstitucije sa nesagledivim posledicama po pacijenta. Prema izveštaju istraživačkog centra iz Velike Britanije (*Economist Intelligence Unit, EIU*), zdravstveni radnici često nisu svesni postojanja nestašice, kao ni mogućnosti za supstituciju, što uz otežanu komunikaciju dalje doprinosi ozbiljnosti *FMC* i utiče na kontinuitet terapije.[423] U B-BE, komunikacija između zdravstvenih radnika je strukturirana i sprovodi se kako u okviru Komisije za lekove, tako i radne grupe za nestašice. Takođe, pristup podacima o lekovima iako limitiran u smislu kvaliteta i formata podataka, postoji u B-HR i B-SR, dok je u B-GR dodatno otežan zbog postojećeg disfunkcionalnog bolničkog informacionog sistema što doprinosi većoj verovatnoći *FMC*. Postojanje standardizovanih procedura za izdavanje lekova, uključujući i validaciju proskripcije lekara od strane farmaceuta zasnovanu na znanju i odgovarajućem pristupu informacijama, osnovni je preduslov za smanjenje mogućnosti medicinske greške prilikom primene terapije.[424-426]

U B-SR se nakon sprovedenih korektivnih mera, verovatnoća *FMC* značajno razlikuje u odnosu na B-HR, B-GR i B-ŠP. Uvođenje procedure za terapijsku supstituciju, kao i pregled elektronskih podataka o pacijentu, smanjuje verovatnoću *FMC* prema *HFMEA* timu u B-SR. Strukturiran pristup zasnovan na pouzdanim podacima i definisanom sistemu donošenja odluka, koji pomaže upravljanju nestašicama i primeni optimalne terapije, kroz supstituciju ili magistralnu/galensku primenu lekova predstavlja način na koji je moguće prevazići nestašicu i sprečiti prekid ili odlaganje terapije te na taj način i smanjiti verovatnoću *FMC*.[173]

Kombinacijom parametara verovatnoće i ozbiljnosti *FMC*, ukupni *HS* je u B-GR ostvario znatno više vrednosti, koja se značajno razlikovala u odnosu na B-AU, B-BE, B-ŠP i B-SR kao i kod B-HR u odnosu na B-BE ($p < 0,001$). U B-GR, *FMC* okarakterisane sa najvišim *HS* od 16, odnosile su se na nekompetentnost zdravstvenih radnika za procenu podataka iz zdravstvenog

kartona pacijenta, te nemogućnost da se ove informacije razmene između zdravstvenih radnika putem IT infrastrukture, u cilju što brže reakcije na nestašicu leka. Primena odgovarajuće terapije podrazumeva da zdravstveni radnici imaju pristup demografskim i kliničkim informacijama o pacijentu poput godišta, telesne mase, podatke o alergijama, prethodne dijagnoze, kao i podatke povezane sa monitoringom pacijenata poput laboratorijskih parametara, koji mogu da omogućće procenu terapijskog efekta, kao i klinički status pacijenta.[272] Pored ograničenog pristupa podacima o pacijentu putem bolničkog informacionog sistema, nedostatak podataka o karakteristikama leka (*SmPC*) takođe predstavlja *FMC* visokog *HS* u B-GR u odnosu na druge bolnice iz *HFMEA* studije. Interne bolničke liste lekova treba da budu zasnovane na informacijama o lekovima koje su odmah dostupne i bazirane na poslednjim referentnim podacima integrisanim u terapijske protokole i sve procedure koje bolnički farmaceuti sprovode na odeljenjima a u vezi primene lekova.[272]

Vrednost ukupnog *HS* se nakon sprovedenih korektivnih mera značajno razlikovala između B-SR u odnosu na B-GR i B-HR ($p < 0,001$), kao i između B-BE i B-HR ($p < 0,001$). Korektivne mere specifične za B-SR odnose se pre svega na upravljanje vremenom i radnim zadacima, uspostavljanju procedura i povećanjem svesti zdravstvenih radnika o proceni rizika. Ovakve mere odgovaraju prvoj fazi u proceni zdravstvenih rizika, koja se odnosi na procenu konteksta u kojem se procenjuju rizici u smislu organizacione, finansijske, operativne, zakonodavne i političke dimenzije okruženja u kojem se sprovodi zdravstvena zaštita.[283] Značajno smanjenje ukupnog *HS* ogleda se i u tome što se korektivnim merama predviđa bolji pristup informacijama o lekovima u elektronskom obliku. U cilju povećanja bezbednosti i sigurnosti pacijenta, pun pristup podacima o leku u vidu podataka o dozi, režimu doziranja, indikacijama i načinu primene leka u okviru *SmPC*, od značaja je za prevenciju medicinskih greški do kojih može doći tokom terapijske supstitucije.[427] Razlika između *ukupnog HS* u B-HR u odnosu na B-BE nakon primene korektivnih mera je očekivana uzimajući u obzir značajnu razliku u broju zdravstvenih radnika u B-BE u odnosu na B-HR, kao i vodiče za upravljanje nestašicama koji su već u izradi u B-BE koordinisani od strane farmaceuta zaduženog za nestašice, što nije slučaj sa B-HR. U cilju prevencije medicinskih grešaka i osiguranja bezbednosti pacijenata tokom sve učestalijih nestašica lekova, preporuke su da u zdravstvenim ustanovama, pored osoba odgovornih za upravljanje nestašicama, postoji i tim koji se sastoji od farmaceuta, lekara i zdravstvenih ekonomista, koji za zadatak imaju optimizaciju terapijskih protokola i prospektivni monitoring nestašica kako bi unapred kreirali plan za upravljanje postojećim zalihama lekova.[428-431]

Mere za kontrolu i smanjenje zdravstvenih rizika tokom procesa upravljanja nestašicama lekova

HFMEA timovi su saglasni da je neophodno primeniti korektivne mere u bolnicama radi uspešnijeg upravljanja nestašicama, uključujući i terapijsku supstituciju. Korektivne mere tipa „kontrola“ predloženih u B-AU i B-BE pre svega se odnose na sam pristup i obradu informacija o nestašicama kako u eksternoj komunikaciji sa zainteresovanim stranama u proizvodnji i distribuciji lekova, tako i u okviru interne komunikacije pri primeni lekova u zdravstvenoj ustanovi. Procedure razmene informacija o dostupnoj terapiji i pacijentu između farmaceuta, lekara i medicinskih tehničara, treba da olakšaju efikasno i pravovremeno donošenje odluka o supstitucionoj terapiji, što podrazumeva i učešće zdravstvenih rukovodilaca koji moraju biti upoznati sa procesom terapijske supstitucije i sa finansijskog aspekta što je od značaja za održivost sprovođenja zdravstvene zaštite.[391] Postojanjem definisanog sveobuhvatnog postupka procene zdravstvenih rizika na nivou zdravstvene ustanove moguće je smanjiti i kontrolisati rizike koji se javljaju kada nastupi nestašica lekova.[295] Na taj način se zdravstveni rizici, povezani sa uvođenjem alternativne

terapije za pojedine grupe lekova, unapred određuju zajedno sa predlogom mera za efikasno smanjenje prethodno pomenutih rizika.[154, 295, 391]

Postizanje efikasne razmene informacija o nestašicama je ključno, kako bi se nestašicama bolje upravljalo u bolnicama. Jedan od načina da se to postigne, poput korektivne mere u B-AU i B-BE je uspostavljanje mreže zdravstvenih radnika, koji na osnovu SOP učestvuju kako u propisivanju terapije, tako i u izdavanju, primeni i praćenju antibiotske terapije na bolničkim odeljenjima, što smanjuje *HS FMC* za 66,7%. Svi zdravstveni radnici bi trebalo da budu obavešteni o nestašicama pre samog propisivanja antimikrobne terapije i pre slanja zahteva za idavanje leka bolničkoj apoteci, posebno kada su antibiotici dostupni u ograničenim količinama ili su potpuno nedostupni.[122] Svako obaveštenje o nestašicama, treba da bude dostupno na mestu primene leka (*point-of-care*), da sadrži i podatke o eventualnoj supstitucionoj terapiji, uključujući i indikacije za primenu leka.[122, 133] Ovakve smernice treba da budu dostupne na način da zdravstveni radnici ne moraju da sprovede dodatne literaturne preglede tokom kliničkog odlučivanja o terapijskim alternativama.[122, 133] Proces odlučivanja o antibiotskoj terapiji takođe može da bude jasno sproveden i putem takozvanih kontrolnih lista (*check-list*) da bi se omogućila konzistenost u supstituciji antibiotika, posebno u pogledu podataka o doziranju antibiotika, načina primene, i ostalih nedoumica koje zdravstveni radnici mogu imati zbog sličnosti antibiotika (*look-alike/sound-alike*).[154]

Pored mera kontrole rizika koje se odnose na procese unutar same zdravstvene ustanove, naše istraživanje poput sličnih sprovedenih u bolnicama u Velikoj Britaniji, prepoznaje i potrebu za efikasnijom eksternom komunikacijom, posebno sa veledrogerijama, farmaceutskom industrijom i nacionalnim regulatornim telima, što u B-BE smanjuje *HS FMC* za 83,3%.[391] Izazovi kod komunikacije sa industrijom ogledaju se i u tome što ne postoji jasno definisana procedura o tome kako se dobijena informacija obrađuje i prenosi unutar zdravstvene ustanove, što može značajno usporiti i sam proces uspešnog i efikasnog određivanja alternativne terapije.[391, 432] Na nivou EU, ne postoji harmonizovan pristup u upravljanju nestašicama lekova, već je EU Direktivom definisala obaveze zemalja članica EU da obezbede lekove svojim građanima, ali ne i način na koji treba umanjiti zdravstvene rizike po zdravlje pacijenata uzrokovane nestašicama.[182] U Australiji, Kanadi i SAD, za razliku od evropskih zemalja, postoje vodiči za upravljanje nestašicama lekova koji se primenjuju kako u farmaceutskoj industriji, tako i u zdravstvenim ustanovama.[92, 208, 278, 286] Pored toga, u navedenim zemljama postoji i praksa da su zdravstvenim radnicima dostupne aktuelne informacije o trenutnim nestašicama lekova, koje se redovno ažuriraju i omogućavaju i pregled terapijskih alternativa za svaki lek koji je pogođen nestašicom.[167, 286] To nije slučaj sa zemljama EU, gde se na zvaničnom sajtu *EMA* informacije o nestašicama lekova ne ažuriraju redovno, a samim tim i ne odgovaraju realnoj situaciji nestašica koje pogađaju zemlje EU.[168]

Prema *HFMEA* u B-SR i B-GR je uočeno da se *HS FMC* smanjuje do 75%, strukturiranim pristupom u razmatranju potencijalnih alergija pacijenta na alternativni lek, kao i pojave novonastalih lek-lek interakcija sa već postojećom terapijom kroz elektronski pristup bazama podataka o lekovima. Takav vid procene zdravstvenih rizika, kroz razmatranje svih kliničkih aspekata uvođenja terapije pacijentu sastavni je deo i vodiča za upravljanje nestašicama u Irskoj i Velikoj Britaniji.[20, 348] Pored toga, izbegavanjem donošenja odluka o terapijskoj supstituciji, baziranih samo na subjektivnoj proceni zdravstvenih radnika u B-GR, moguće je smanjiti *HS FMC* za 83%. Ovakve mere se sastoje u primeni edukativnih programa za unapređenje veština zdravstvenih radnika u pogledu upravljanja nestašicama antibiotika, uvođenje internih SOP i unapređenja komunikacije među zaposlenima a u vezi procene odgovarajuće alternativne terapije za pacijenta.[92, 290] Korišćenjem rezultata *HFMEA*, moguće je kreirati procedure, koje se mogu primeniti u praksi, a u cilju smanjenja zdravstvenih rizika koji najčešće nastaje kada je lek koji nije dostupan, moguće nabaviti od strane drugog proizvođača u drugoj koncentraciji i farmaceutsko-

tehnološkom obliku. Poseban rizik predstavlja to, što zdravstveni radnici nisu često upoznati sa alternativnim lekovima, u smislu njihove koncentracije i načina primene.[154, 391]

U B-HR i B-GR posebno je naglašen značaj multidisciplinarnе saradnje tokom donošenja odluke o modalitetima terapijske supstitucije, gde se putem korektivnih mera tipа „kontrolа“ i „eliminacija“ *HS* identifikovanih *FMC* smanjuje od 60% do 75%. Planovi za uspešno upravljanje zdravstvenim rizicima uključuju prethodno sproveden pregled potencijalnih terapijskih alternativa, neregistrovanih lekova, te potrebe za povećanjem rezervi određenih grupa lekova na nivou zdravstvene ustanove, uzimajući u obzir prostorna i finansijska ograničenja.[391] Multidisciplinarnom saradnjom moguće je raspodeliti odgovornost za određene segmente u okviru procesa upravljanja nestašicama lekova, kao i definisati način donošenja odluke o terapijskoj supstituciji u pogledu prikladnosti antibiotika, oseljivosti mikrobiološkog soja i evaluacije kliničkog stanja pacijenta.[22, 92, 122] Pored efikasnije komunikacije unutar timova koji se bave rešavanjem nestašica lekova, informacija o supstitucionoj terapiji se prenosi pre svega osoblju direktno uključenom u lečenje pacijenta, i ako to uslovi dozvoljavaju i pacijentima i njihovim staraocima.[391] Jedan od načina da se komunikacija učini još efikasnijom, je postojanje definisane procedure o tome kako se pisana i elektronska razmena informacija među zaposlenima sprovodi, što je jedna od najčešćih korektivnih mera predloženih u B-GR, B-HR i B-SR koja dovodi do smanjenja *HS FMC* do 66,7%. [154, 391]

Korektivna mera uvođenja elektronskog propisivanja terapije u B-AU smanjuje *HS* povezanih *FMC* za 75%, što je u skladu sa preporukama Kanadskog instituta za bezbednu primenu lekova (*the Institute for Safe Medication Practices Canada, ISMP Canada*) i *HFMEA* istraživanja sprovedenih u bolnicama u Velikoj Britaniji, gde se posebno ističe važnost prospektivnog obaveštavanja lekara i medicinskih tehničara o očekivanoj nestašici leka, njenom trajanju i dostupnim alternativama ili pisanim putem ili automatski kroz sistem koji podržava elektronsko propisivanje terapije.[295, 391] Na taj način se lekari upoznaju sa nestašicom leka odmah po propisivanju terapije, i u mogućnosti su da pravovremeno odlučuju o alternativnim terapijskim opcijama. Takođe, unutar odeljenja za farmaceutsku zdravstvenu delatnost, osim programa za elektronsko propisivanje terapije, informaciju o nestašicama lekova, moguće je razmeniti i putem informacionog sistema za kontrolu zaliha.[295, 391] Jedan od načina za minimizaciju rizika, do koga se došlo primenom *HFMEA* metode u Velikoj Britaniji i SAD je kreiranje kontrolne liste „*checklist*“ alternativnih lekova, koje treba razmotriti za upotrebu u bolnici dok nestašice lekova traju.[154, 391] Pored kontrolne liste lekova, zdravstvene ustanove su u obavezi da kreiraju i slede procedure koje definišu pravilno signiranje, pakovanje i proveru kvaliteta lekova koji se koriste kao zamena za početnu terapiju ustanovljenu pre nestašice lekova. Na osnovu kontrolne liste lekova, moguće je formalno ustanoviti procedure za zamenu određenih lekova, kao i proces kliničkog odita nakon njihovog uvođenja u terapiju pacijenata.[154, 391]

Neke od korektivnih mera predloženih u okviru *HFMEA* u B-AU i B-BE nisu dovele do smanjenja *HS FMC*. Tako se ni redistribucijom radnih zadataka zdravstvenih radnika, pa ni uvođenjem *CPOE* u B-AU i duplom kontrolom podataka o leku prosleđenih zdravstvenim radnicima u B-AU i B-BE, ne mogu preduprediti zdravstveni rizici uzrokovani neadekvatnom informacijom o dostupnim lekovima, osim ukoliko se zdravstveni radnici aktivno ne uključe u samu interpretaciju podataka. To je od posebnog značaja za adekvatan prenos informacija o alternativnoj terapiji, kako bi se pacijentu, pri otpustu sa bolničkog lečenja, propisala terapija koja je dostupna, a koja se primenjuje i po napuštanju zdravstvene ustanove sekundarnog i tercijarnog tipа, koju pacijent nastavlja da prima na primarnom nivou zdravstvene zaštite.[433]

Ograničenja studije i potencijal za naredna istraživanja

I pored namere da se u okviru istraživanja prikaže sveobuhvatna perspektiva u primeni procene zdravstvenih rizika kod terapijske supstitucije u nestašici lekova u Evropi, postoje ograničenja koja treba razmotriti prilikom interpretacije rezultata svih faza istraživanja. Jedno od ograničenja je nemogućnost uspostavljanja čvrstih zaključaka na osnovu sprovedenog upitnika, s obzirom na način regrutovanja ispitanika i reprezentativnosti uzorka.[434] Većina ispitanika su bolnički farmaceuti, članovi *EAHP* i *COST Action 15105*, što ograničava primenjivost zaključaka istraživanja na ostale zdravstvene radnike i učesnike u organizovanju i pružanju zdravstvene zaštite tokom upravljanja nestašicama, a koji nisu bili zastupljeni u ovom istraživanju. Još jedno od ograničenja studije je u tome, što istraživanje nije obuhvatilo procenu zdravstvenih rizika kod supstitucije pojedinačnih grupa lekova, osim antibiotika, jer je fokus istraživanja bio na uočavanju ukupnih zdravstvenih rizika kod procesa terapijske supstitucije uzrokovane nestašicom. Iako je prilikom interpretacije rezultata korišćena dostupna literatura i postojeći vodiči za upravljanje nestašicama, nije moguće isključiti pristrasnost u istraživanju posredstvom interpretacije odgovora ispitanika, baziranih na ličnom znanju i iskustvu o tome kako upravljaju nestašicama.

Primena *HFMEA* u zdravstvenim ustanovama od strane multidisciplinarnih timova bazirana je na subjektivnoj proceni svakog od članova tima o potencijalnim zdravstvenim rizicima, mogućim grešakama i njihovim uzrocima do kojih dolazi u toku terapijske supstitucije, posebno u smislu dodeljivanja vrednosti *HS* svakom od *FM* i *FMC*. [435] Takođe, primena metodološkog drveta za odlučivanje u procesu *HFMEA* je često kompleksna za razumevanje i sprovođenje prilikom eliminacije određenih *FM* i *FMC*. [436] S obzirom da su članovi tima putem konsenzusa donosili odluke o izradi dijagrama procesa, potprocesa uključenih u terapijsku supstituciju, kao i dodeljivanja *HS* pripadajućim *FM* i *FMC*, omogućena je objektivnija procena sveukupnog upravljanja nestašicama. Sve radne sesije *HFMEA* su koordinisane od strane vođe istraživanja u cilju smanjivanja varijabilnosti, kako u sprovođenju metodologije istraživanja, tako i u pogledu interpretacije rezultata. Iako nije moguće uopštavanje rezultata *HFMEA* sprovedene u jednoj bolnici u odnosu na druge, ovo istraživanje ipak pruža uvid u mnogobrojne sličnosti u identifikovanim zdravstvenim rizicima, *FM* i *FMC* do kojih dolazi tokom upravljanja nestašicama među bolnicama i pored specifičnosti koje posebno karakterišu svaku zdravstvenu ustanovu.

Sve zdravstvene ustanove u kojima je *HFMEA* sprovedena su univerzitetske bolnice, koje su u izvesnoj meri u mogućnosti da na drugačiji način upravljaju nestašicama, u odnosu na bolnice koje nisu deo univerzitetske mreže. Istraživanja ukazuju da su univerzitetske bolnice efikasnije u sprovođenju kvalitetnije zdravstvene zaštite u odnosu na druge bolnice.[437] Stoga, rezultate ovog istraživanja treba interpretirati u svetlu mogućnosti da zdravstveni radnici iz univerzitetskih bolnica poseduju veštine i iskustvo koje doprinosi boljim terapijskim ishodima pacijenata u procesu upravljanja nestašicama.[438] Takođe, specifičnosti u organizaciji rada, korišćenju zdravstvenih tehnologija i dostupnom zdravstvenom kadru može da utiče na nivo zdravstvene zaštite pacijenta.[439] Iz tog razloga, nije u potpunosti moguće ekstrapolisati uspešnost u postizanju terapijskih ishoda i zadovoljstva pacijenta u pogledu prikladnosti i efikasnosti terapije, kod univerzitetskih bolnica iz našeg istraživanja u odnosu na druge opšte bolnice.[440, 441]

Jedno od ograničenja istraživanja je odsustvo predstavnika pacijenata u okviru *HFMEA*, što iz analize isključuje njihovu percepciju nestašica i načina na koji oni sagledavaju u kojoj meri se nestašicama više ili manje uspešno upravlja tokom terapijske supstitucije. U *HFMEA* je razmotrena samo hipotetična primena korektivnih mera za smanjenje zdravstvenih rizika i ispoljavanje grešaka u izabranim bolnicama, te je neophodno da se smanjenje rizika i stvarni uticaj koje primena mera ima u praksi u redukciji rizika ispita u nekom od narednih istraživanja. I pored svih ograničenja, ovo istraživanje pokazuje da *HFMEA* pomaže u sagledavanju postojećih, kao i budućih

zdravstvenih rizika do kojih dolazi u bolnicama tokom upravljanja nestašicama u toku terapijske supstitucije, i kao takva obezbeđuje da se greške u odabiru i primeni alternative redukuju, a pacijentu omogući kontinirana i bezbedna terapija.

6 ZAKLJUČAK

Rezultati istraživanja ukazuju na potrebu za širim angažovanjem svih zainteresovanih strana u sprovođenju zdravstvene zaštite u cilju iznalaženja što optimalnijeg načina za upravljanje nestašicama, kao značajnog segmenta u očuvanju sigurnosti terapije pacijenta tokom lečenja na svim nivoima zdravstvene zaštite.

I pored toga što su zdravstveni radnici svesni prospektivne procene zdravstvenih rizika, oni su jednoglasni u tome da ne postoji adekvatna zakonska regulativa, kao i pristup odgovarajućim informacijama koje bi omogućile primenu procene zdravstvenih rizika, i ukazale na značaj takve procene po celokupni zdravstveni sistem u pogledu upravljanja nestašicama lekova u Evropi.

Koncept procene zdravstvenih rizika tokom nestašica lekova nije još rasprostranjen u bolničkim apotekama u meri u kojoj se primenjuje u drugim oblastima zdravstvene zaštite pacijenta, poput magistralne izrade lekova, primene automatizacije u skladištenju i izdavanju lekova te aspektima pripreme totalne parenteralne ishrane.

Istraživanje ukazuje da ne postoji struktuiranost u primeni procene zdravstvenih rizika, te njena integrisanost u interne procedure u zdravstvenim ustanovama, što značajno umanjuje mogućnosti procene zdravstvenih rizika kojom bi se poboljšalo postizanje optimalnih terapijskih ishoda tokom upravljanja nestašicama lekova. Primena protokola za procenu zdravstvenih rizika bi omogućila kontinuirano usavršavanje zdravstvenih radnika iz ove oblasti kroz svakodnevni rad.

Terapijska supstitucija prema ispitanicima nosi najveće zdravstvene rizike kada nastupi nestašica lekova. Kroz prospektivnu identifikaciju i detaljno sagledavanje potencijalnih zdravstvenih rizika, njihove ozbiljnosti i verovatnoće, zdravstveni radnici su u mogućnosti da njima efikasnije upravljaju.

Bolnički farmaceuti smatraju da se ishodi procene zdravstvenih rizika, uzrokovani nestašicama lekova, ne razmatraju i ne razmenjuju na nivou svih zainteresovanih strana, koji učestvuju u finansiranju, organizaciji i pružanju zdravstvene zaštite pacijenata. Neophodno je unaprediti komunikaciju između zdravstvenih radnika, regulatornih tela, proizvođača lekova i veleprodaja u cilju koordinisanih i harmonizovanih aktivnosti, koje bi za cilj imale jedinstven pristup u efikasnijem upravljanju zdravstvenim rizicima.

Detaljni intervju bolničkih farmaceuta u drugoj fazi istraživanja ukazao je na značajan nedostatak u pogledu neadekvatnog vremenskog okvira u kojem informacije o nestašicama pristižu, kao i njihovog kvaliteta, što je neophodno za prospektivan vid procene zdravstvenih rizika.

Istraživanje pokazuje da zdravstveni radnici najčešće primenjuju procenu zdravstvenih rizika tokom nestašica imunglobulina, derivata krvi/krvnih produkata, onkoloških lekova, antibiotika, oralnih antikoagulanasa, diuretika i antihipertenziva. Procenom i dodeljivanjem određenog nivoa rizika od nestašica pojedinih lekova, posebno onih koji se koriste za očuvanje i održavanje života pacijenta u jedinicima intenzivne nege, gde nestašica ima „kritičan“ uticaj na terapijske ishode, moguće je uz kreiranje plana mera za prevazilaženje nestašice, preduprediti neželjene terapijske ishode i osigurati kontinuitet u lečenju pacijenta tokom nestašice.

Prospektivna procena zdravstvenih rizika ne omogućuje samo da se rizici na sistematičan način pravovremeno identifikuju, već utiče i na opštu kulturu zdravstvenih radnika o bezbednosti terapije pacijenta tokom pružanja zdravstvene zaštite i primene terapije, koja im omogućava da aktivno upravljaju zdravstvenim rizicima i preveniraju neželjene događaje.

Istraživanje je pokazalo da se u zdravstvenim ustanovama sa više zaposlenih u bolničkoj apoteci procena zdravstvenih rizika primenjuje češće u odnosu na one ustanove sa manje bolničkih farmaceuta. Pored investiranja u zdravstveni kadar, neophodno je obezbediti i veću IT podršku u sprovođenju procene zdravstvenih rizika, koja bi olakšala primenu preventivnih strategija putem

objedinjenih baza podataka o lekovima pogođenim nestašicama, te opcijama za generičku i terapijsku supstituciju usklađenu protokolima pod okriljem Komisije za lekove.

HFMEA u šest evropskih bolnica omogućila je uvid u zdravstvene rizike tokom terapijske supstitucije antibiotika tokom nestašica. *HFMEA* je potvrdila odsustvo strukturiranog pristupa u proceni zdravstvenih rizika, otežan pristup podacima o karakteristikama nestašice, neodgovarajuću komunikaciju između zdravstvenih radnika u okviru zdravstvene ustanove, te nemogućnost preveniranja neželjenih reakcija na alternativnu terapiju usled nedostatka odgovarajućeg monitoringa pacijenta.

HFMEA je rezultirala nizom preporuka koje olakšavaju primenu procene zdravstvenih rizika u bolnicama i smanjuju ozbiljnost i verovatnoću uzroka koji dovode do grešaka u sprovođenju zdravstvene zaštite. Ukazano je na potrebu da se IT podrška u potpunosti integriše u sve korake upravljanja nestašicama, a posebno u pogledu terapijske supstitucije, te razmene dragocenih informacija koje je potrebno obezbediti zdravstvenim radnicima pre uvođenja alternativne antimikrobne terapije, kao i kontinuiranog monitoringa pacijenata po supstituciju.

Neophodno je uspostaviti jasne vodiče za upravljanje nestašicama na nivou zdravstvene ustanove koji bi pomogli zdravstvenim radnicima da brže sprovedu procenu zdravstvenih rizika, pravovremeno reaguju na sve učestalije nestašice i razmotre finansijske i kliničke izazove u supstituciji.

Iako je nestašice lekova teško predvideti, upravljanje nestašicama je efikasnije i brže uz postojanje pisanih procedura koje definišu način uvođenja supstitucione terapije, kao i put razmene informacija o alternativnoj terapiji među zdravstvenim radnicima, a posebno onima koji učestvuju u donošenju odluke o terapiji i njenoj primeni.

7 LITERATURA

1. Gray A, Manasse HR, Jr. Shortages of medicines: a complex global challenge. *Bull World Health Organ.* (2012) Mar 1;90:158-A.
2. Fox ER, Sweet BV, Jensen V. Drug shortages: a complex health care crisis. *Mayo Clin Proc.* (2014) Mar;89:361-73.
3. Bogaert P, Bochenek T, Prokop A, Pilc A. A Qualitative Approach to a Better Understanding of the Problems Underlying Drug Shortages, as Viewed from Belgian, French and the European Union's Perspectives. *PloS one.* (2015);10:e0125691-e.
4. Pauwels K, Huys I, Casteels M, Simoens S. Drug shortages in European countries: a trade-off between market attractiveness and cost containment? *BMC Health Services Research.* (2014) 2014/09/26;14:438.
5. Yang C, Wu L, Cai W, Zhu W, Shen Q, Li Z, et al. Current Situation, Determinants, and Solutions to Drug Shortages in Shaanxi Province, China: A Qualitative Study. *PloS one.* (2016);11:e0165183.
6. Morris S. Medicine shortages in Australia - what are we doing about them? *Australian prescriber.* (2018) Oct;41:136-7.
7. Bauters T, Claus BO, Norga K, Huys I, Simoens S, Laureys G. Chemotherapy drug shortages in paediatric oncology: A 14-year single-centre experience in Belgium. *Journal of oncology pharmacy practice : official publication of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners.* (2016) Dec;22:766-70.
8. World Health Organization (WHO). Medicines shortages: global approaches to addressing shortages of essential medicines in health systems (2016) <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331028> [Accessed December 23rd 2020].
9. Lynas K. Patient care and health compromised by drug shortages in Canada: Survey of physicians and pharmacists. *Canadian pharmacists journal : CPJ = Revue des pharmaciens du Canada : RPC.* (2013) Mar;146:67-8.
10. Quilty S. Medicines shortages in Australia-the reality. *The Australasian medical journal.* (2014);7:240-2.
11. Chen SI, Fox ER, Hall MK, Ross JS, Bucholz EM, Krumholz HM, et al. Despite Federal Legislation, Shortages Of Drugs Used In Acute Care Settings Remain Persistent And Prolonged. *Health affairs (Project Hope).* (2016) May 1;35:798-804.
12. Rosa MB, Reis AM, Perini E. Drug shortage: a public health problem. *Cadernos de saude publica.* (2016) Oct 20;32:e00086916.
13. De Weerd E, Simoens S, Casteels M, Huys I. Clinical, Economic and Policy Implications of Drug Shortages in the European Union. *Applied health economics and health policy.* (2017) Aug;15:441-5.
14. The Economist Intelligence Unit. Addressing medicine shortages in Europe: Taking a concerted approach to drive action on economic, manufacturing and regulatory factors

- (2017) <http://graphics.eiu.com/upload/topic-pages/medicine-shortages/Addressing-medicine-shortages-in-Europe-EIU.pdf> [Accessed February 15th 2021].
15. World Health Organization (WHO). Medication Without Harm-WHO Global Patient Safety Challenge (2017) <https://www.who.int/patientsafety/medication-safety/medication-without-harm-brochure/en/> [Accessed January 20th 2021].
 16. McLaughlin M, Kotis D, Thomson K, Harrison M, Fennessy G, Postelnick M, et al. Effects on patient care caused by drug shortages: a survey. *J Manag Care Pharm.* (2013) Nov-Dec;19:783-8.
 17. American Society of Health System Pharmacists (ASHP). Drug Shortages Summit [meeting report] (2014) <https://www.ashp.org/-/media/assets/drug-shortages/docs/drug-shortages-nov-2017-shortage-meeting-report.ashx> [Accessed February 15th 2021].
 18. The Society of Hospital Pharmacists of Australia. Medicine shortages in Australia A snapshot of shortages in Australian hospitals (2017) [Accessed February 15th 2021].
 19. Videau M, Lebel D, Bussi eres JF. Drug shortages in Canada: Data for 2016-2017 and perspectives on the problem. *Annales pharmaceutiques francaises.* (2019) May;77:205-11.
 20. Root T. NHS Specialist Pharmacy Service: Best Practice Standards for managing medicine shortages in NHS hospitals (2018) <https://www.sps.nhs.uk/wp-content/uploads/2018/11/Best-Practice-Standards-for-managing-Medicines-Shortages-in-Secondary-Care-in-England-final-.pdf>. [Accessed December 23rd 2020].
 21. Miljkovi  N, Batista A, Polidori P, Kohl S, Hor ak P. Results of EAHP's 2019 Medicines Shortages Survey. *European journal of hospital pharmacy : science and practice.* (2020) Jul;27:202-8.
 22. Quadri F, Mazer-Amirshahi M, Fox ER, Hawley KL, Pines JM, Zocchi MS, et al. Antibacterial drug shortages from 2001 to 2013: implications for clinical practice. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* (2015) Jun 15;60:1737-42.
 23. Schweitzer SO. How the US Food and Drug Administration can solve the prescription drug shortage problem. *American journal of public health.* (2013) May;103:e10-4.
 24. The White House. Office of the Press Secretary. Fact Sheet: Obama Administration Takes Action to Reduce Prescription Drug Shortages in the U.S. (2011) <https://obamawhitehouse.archives.gov/the-press-office/2011/10/31/fact-sheet-obama-administration-takes-action-reduce-prescription-drug-sh#:~:text=A%20small%20number%20of%20drugs,going%20from%2061%20to%20178.> [Accessed December 23rd 2020].
 25. American Society of Health System Pharmacists (ASHP). Drug Shortages Statistics (2019) <https://www.ashp.org/Drug-Shortages/Shortage-Resources/Drug-Shortages-Statistics> [Accessed February 15th 2021].
 26. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Current and Resolved Drug Shortages and Discontinuations Reported to FDA-Temporary Importation of Bupivacaine Hydrochloride Injection, Ampules to Address Supply Shortage (2019) <https://www.fda.gov/media/130659/download> [Accessed December 23rd 2020].

27. Phuong JM, Penm J, Chaar B, Oldfield LD, Moles R. The impacts of medication shortages on patient outcomes: A scoping review. *PloS one*. (2019);14:e0215837.
28. Benhabib A, Ioughlissen S, Ratignier-Carbonneil C, Maison P. The French reporting system for drug shortages: description and trends from 2012 to 2018: an observational retrospective study. *BMJ open*. (2020) Mar 4;10:e034033.
29. Miljković N, Gibbons N, Batista A, Fitzpatrick RW, Underhill J, Horák P. Results of EAHP's 2018 Survey on Medicines Shortages. *European journal of hospital pharmacy : science and practice*. (2019) Mar;26:60-5.
30. European Association of Hospital Pharmacists (EAHP). EAHP's 2014 medicines shortages report (2014) https://www.eahp.eu/sites/default/files/shortages_report05online.pdf [Accessed December 23rd 2020].
31. Cherny N, Sullivan R, Torode J, Saar M, Eniu A. ESMO European Consortium Study on the availability, out-of-pocket costs and accessibility of antineoplastic medicines in Europe. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. (2016) Aug;27:1423-43.
32. Pauwels K, Simoens S, Casteels M, Huys I. Insights into European drug shortages: a survey of hospital pharmacists. *PloS one*. (2015);10:e0119322.
33. Pharmaceutical Group of the European Union (PGEU). Position Paper on Medicine Shortages (2019) <https://www.pgeu.eu/publications/position-paper-on-medicine-shortages/> [Accessed February 15th 2021].
34. Agenzia Italiana del Farmaco. List of Current Medicines Shortages (2018) http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/elenco-medicinali-carenti_09.05.2018.pdf [Accessed December 23rd 2020].
35. Le Parisien. Pénurie inédite de médicaments vitaux en France (2018) <https://www.leparisien.fr/societe/penurie-inedite-de-medicaments-vitaux-en-france-27-02-2018-7582320.php> [Accessed December 23rd 2020].
36. The Economist Intelligence Unit. Cancer medicines shortages in Europe, Policy recommendations to prevent and manage shortages (2017) <https://www.eiu.com/graphics/marketing/pdf/ESMO-Cancer-medicines-shortages.pdf> [Accessed January 20th 2021].
37. Postma DJ, De Smet PAGM, Gispens-de Wied CC, Leufkens HGM, Mantel-Teeuwisse AK. Drug Shortages From the Perspectives of Authorities and Pharmacy Practice in the Netherlands: An Observational Study. *Frontiers in Pharmacology*. (2018) 2018-October-31;9.
38. Sonnek FC FR, Price R, Hollak C, Haerry D, Hoyez F, Timmis O, Marschang S, Svaracite J. Common position between patients', consumers, and healthcare professionals' organisations involved in the activities of the European Medicines Agency on Supply Shortages of Medicines. (2014).
39. Krisl JC, Fortier CR, Taber DJ. Disruptions in the supply of medications used in transplantation: implications and management strategies for the transplant clinician. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. (2013) Jan;13:20-30.

40. Bocquet F, Degrossat-Théas A, Peigné J, Paubel P. The new regulatory tools of the 2016 Health Law to fight drug shortages in France. *Health policy (Amsterdam, Netherlands)*. (2017) May;121:471-6.
41. Vail E, Gershengorn HB, Hua M, Walkey AJ, Rubenfeld G, Wunsch H. Association Between US Norepinephrine Shortage and Mortality Among Patients With Septic Shock. *JAMA*. (2017);317:1433-42.
42. McCartney M. Margaret McCartney: Daily drug shortages place avoidable pressure on primary care. *BMJ (Clinical research ed)*. (2015) May 11;350:h2514.
43. Iacobucci G. Drug shortages cost NHS £38m in November. *BMJ (Clinical research ed)*. (2017) Dec 20;359:j5883.
44. Malone C, Acheson JR, Hinds JD, McComiskey MH. Uterotonics for Non-emergent Caesarean Section: Protocol Change During UK-Licensed Drug Shortage. *The Ulster medical journal*. (2016) Sep;85:174-7.
45. Institute for Safe Medication Practices (ISMP). ISMP survey on drug shortages for hospital pharmacy directors or their designees only (2017) <https://www.ismp.org/resources/drug-shortages-continue-compromise-patient-care> [Accessed December 23rd 2020].
46. Institute for Safe Medication Practices (ISMP). A shortage of everything except errors: Harm associated with drug shortages (2012) www.ismp.org/resources/shortage-everythingexcept-errors-harm-associateddrug-shortages [Accessed December 23rd 2020].
47. Koba M. The U.S. has a drug shortage — and people are dying (2015) <http://fortune.com/2015/01/06/the-u-s-has-a-drug-shortage-and-people-are-dying/> [Accessed December 23rd 2020].
48. Fink S. Drug shortages forcing hard decisions on rationing treatments (2016) <https://www.nytimes.com/2016/01/29/us/drug-shortages-forcing-hard-decisions-on-rationing-treatments.html> [Accessed February 15th 2021].
49. Bochenek T, Abilova V, Alkan A, Asanin B, de Miguel Beriain I, Besovic Z, et al. Systemic Measures and Legislative and Organizational Frameworks Aimed at Preventing or Mitigating Drug Shortages in 28 European and Western Asian Countries. *Front Pharmacol*. (2017);8:942.
50. Institute for Safe Medication Practices (ISMP). Drug shortages threaten patient safety (2010) www.ismp.org/resources/drug-shortagesthreaten-patient-safety [Accessed December 23rd 2020].
51. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Drug Shortages: Root Causes and Potential Solutions (2019) <https://www.fda.gov/media/131130/download> [Accessed December 23rd 2020].
52. Pharmaceutical Group of the European Union (PGEU). PGEU survey on medicine shortages 2019 (2020) <https://www.pgeu.eu/wp-content/uploads/2019/03/PGEU-Medicine-Shortages-Survey-Results-2019.pdf> [Accessed February 15th 2021].
53. Baumer AM, Clark AM, Witmer DR, Geize SB, Vermeulen LC, Deffenbaugh JH. National survey of the impact of drug shortages in acute care hospitals. *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists*. (2004) Oct 1;61:2015-22.

54. International Federation of Pharmacists (FIP). FIP statement of policy on medicine shortages (2020) <https://www.fip.org/file/4786> [Accessed January 20th 2021].
55. Griffith MM, Gross AE, Sutton SH, Bolon MK, Esterly JS, Patel JA, et al. The impact of anti-infective drug shortages on hospitals in the United States: trends and causes. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. (2012) Mar 1;54:684-91.
56. Hawley KL, Mazer-Amirshahi M, Zocchi MS, Fox ER, Pines JM. Longitudinal Trends in U.S. Drug Shortages for Medications Used in Emergency Departments (2001-2014). *Academic emergency medicine : official journal of the Society for Academic Emergency Medicine*. (2016) Jan;23:63-9.
57. Mazer-Amirshahi M, Goyal M, Umar SA, Fox ER, Zocchi M, Hawley KL, et al. U.S. drug shortages for medications used in adult critical care (2001-2016). *Journal of critical care*. (2017) Oct;41:283-8.
58. Mazer-Amirshahi M, Pourmand A, Singer S, Pines JM, van den Anker J. Critical drug shortages: implications for emergency medicine. *Academic emergency medicine : official journal of the Society for Academic Emergency Medicine*. (2014) Jun;21:704-11.
59. Berger JE. The effect of drug shortages on a pharmacy benefit (2012) https://www.pharmacytimes.com/publications/ajpb/2012/AJPB_JanFeb2012/The-Effect-of-Drug-Shortages-on-a-Pharmacy-Benefit [Accessed February 15th 2021].
60. The IMS Institute for Healthcare Informatics. Drug Shortages: A closer look at products, suppliers and volume volatility (2011) <http://eyeonfda.com/wp-content/uploads/2011/11/IMS-IHI-Drug-Shortages-Report-Final.pdf> [Accessed February 15th 2021].
61. Institute for Safe Medication Practices (ISMP). Drug shortages: national survey reveals high level of frustration, low level of safety (2010) <https://www.ismp.org/resources/special-issue-drug-shortages-national-survey-reveals-high-level-frustration-low-level> [Accessed December 23rd 2020].
62. Miljković N, Gibbons N, Batista A, Fitzpatrick RW, Underhill J, Horák P. Results of EAHP's 2018 Survey on Medicines Shortages *European Journal of Hospital Pharmacy*. *European Journal of Hospital Pharmacy*. (2019);26:60-5.
63. Nurse-Findlay S, Taylor MM, Savage M, Mello MB, Saliyou S, Lavayen M, et al. Shortages of benzathine penicillin for prevention of mother-to-child transmission of syphilis: An evaluation from multi-country surveys and stakeholder interviews. *PLoS medicine*. (2017) Dec;14:e1002473.
64. GMP Compliance. Explosion of an API Manufacturing Site: Supply of Medicinal Products Endangered (2017) <https://www.gmp-compliance.org/gmp-news/explosion-of-an-api-manufacturing-site-supply-of-medicinal-products-endangered>. [Accessed February 15th 2021].
65. Pulcini C, Bush K, Craig WA, Frimodt-Møller N, Grayson ML, Mouton JW, et al. Forgotten antibiotics: an inventory in Europe, the United States, Canada, and Australia. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. (2012) Jan 15;54:268-74.

66. Acosta A, Vanegas EP, Rovira J, Godman B, Bochenek T. Medicine Shortages: Gaps Between Countries and Global Perspectives. *Front Pharmacol.* (2019);10:763.
67. The South American Institute of Government in Health (ISAGS). Situation of Essential Medicines at Risk of Supply Shortage with Emphasis on South American Countries (2017) <http://isags-unasur.org/en/publicacao/situation-of-essential-medicines-at-risk-of-supply-shortage-with-emphasis-on-south-american-countries-2/>. [Accessed January 20th 2021].
68. McBride A, Holle LM, Westendorf C, Sidebottom M, Griffith N, Muller RJ, et al. National survey on the effect of oncology drug shortages on cancer care. *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists.* (2013) Apr 1;70:609-17.
69. Mendez MN, Gibbs L, Jacobs RA, McCulloch CE, Winston L, Guglielmo BJ. Impact of a piperacillin-tazobactam shortage on antimicrobial prescribing and the rate of vancomycin-resistant enterococci and *Clostridium difficile* infections. *Pharmacotherapy.* (2006) Jan;26:61-7.
70. Pluss-Suard C, Pannatier A, Ruffieux C, Kronenberg A, Muhlemann K, Zanetti G. Changes in the use of broad-spectrum antibiotics after cefepime shortage: a time series analysis. *Antimicrobial agents and chemotherapy.* (2012) Feb;56:989-94.
71. Hall R, Bryson GL, Flowerdew G, Neilipovitz D, Grabowski-Comeau A, Turgeon AF, et al. Drug shortages in Canadian anesthesia: a national survey. *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie.* (2013) 2013/06/01;60:539-51.
72. Schwartzberg E, Ainbinder D, Vishkauzan A, Gamzu R. Drug shortages in Israel: regulatory perspectives, challenges and solutions. *Isr J Health Policy Res.* (2017);6:17.
73. Caulder CR, Mehta B, Bookstaver PB, Sims LD, Stevenson B. Impact of Drug Shortages on Health System Pharmacies in the Southeastern United States. *Hospital pharmacy.* (2015) Apr;50:279-86.
74. Becker DJ, Talwar S, Levy BP, Thorn M, Roitman J, Blum RH, et al. Impact of oncology drug shortages on patient therapy: unplanned treatment changes. *Journal of oncology practice.* (2013) Jul;9:e122-8.
75. De Weerd E, Simoens S, Hombroeckx L, Casteels M, Huys I. Causes of drug shortages in the legal pharmaceutical framework. *Regul Toxicol Pharmacol.* (2015) Mar;71:251-8.
76. Gulbis BE, Ruiz MC, Denktas AE. The impact of drug shortages on the pharmacy, nursing, and medical staff's ability to effectively care for critically ill patients. *Critical care nursing quarterly.* (2013) Oct-Dec;36:400-6.
77. Gupta DK, Huang SM. Drug shortages in the United States: a critical evaluation of root causes and the need for action. *Clinical pharmacology and therapeutics.* (2013) Feb;93:133-5.
78. Jagsi R, Spence R, Rathmell WK, Bradbury A, Peppercorn J, Grubbs S, et al. Ethical considerations for the clinical oncologist in an era of oncology drug shortages. *The oncologist.* (2014) Feb;19:186-92.
79. Kaposy C. Drugs, money, and power: the Canadian drug shortage. *Journal of bioethical inquiry.* (2014) Mar;11:85-9.

80. Norwegian Institute of Public Health. WHO—ATC/DDD Index (2018) https://www.whocc.no/atc_ddd_index/. [Accessed January 20th 2021].
81. Setayesh S, Mackey TK. Addressing the impact of economic sanctions on Iranian drug shortages in the joint comprehensive plan of action: promoting access to medicines and health diplomacy. *Globalization and health*. (2016) Jun 8;12:31.
82. Pulcini C, Beovic B, Béraud G, Carlet J, Cars O, Howard P, et al. Ensuring universal access to old antibiotics: a critical but neglected priority. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. (2017) Sep;23:590-2.
83. Rider AE, Templet DJ, Daley MJ, Shuman C, Smith LV. Clinical dilemmas and a review of strategies to manage drug shortages. *J Pharm Pract*. (2013) Jun;26:183-91.
84. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Strategic Plan for Preventing and Mitigating Drug Shortages (2013) <https://www.fda.gov/media/86907/download> [Accessed December 23rd 2020].
85. French national agency of medicine and health product safety. Valsartan-Contexte (2018) [https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Valsartan/Valsartan/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Valsartan/Valsartan/(offset)/0) [Accessed January 20th 2021].
86. Reed BN, Fox ER, Konig M, Jackevicius CA, Masoudi FA, Rabinstein AA, et al. The impact of drug shortages on patients with cardiovascular disease: causes, consequences, and a call to action. *American heart journal*. (2016) May;175:130-41.
87. Parsons HM, Schmidt S, Karnad AB, Liang Y, Pugh MJ, Fox ER. Association Between the Number of Suppliers for Critical Antineoplastics and Drug Shortages: Implications for Future Drug Shortages and Treatment. *Journal of oncology practice*. (2016) Mar;12:e289-98, 49-50.
88. De Weerd E, Simoens S, Casteels M, Huys I. Toward a European definition for a drug shortage: a qualitative study. *Front Pharmacol*. (2015);6:253.
89. Barlas S. Manufacturers and hospitals spar over drug shortage reporting: FDA proposal seeks to improve early warning system. *P & T : a peer-reviewed journal for formulary management*. (2014) Mar;39:152-215.
90. Di Giorgio D, Scrofina G, Scognamiglio B, Di Carluccio N, Tulimiero R, Pietrosanto A, et al. Tackling distribution-related shortages of medicines: An Italian case study evaluated in the European Union framework. *Medicine Access @ Point of Care*. (2019);3:2399202619856859.
91. World Health Organization (WHO). Medicines shortages: global approaches to addressing shortages of essential medicines in health systems (2016) http://www.who.int/medicines/publications/druginformation/WHO_DI_30-2_Medicines.pdf [Accessed January 20th 2021].
92. Fox ER, McLaughlin MM. ASHP guidelines on managing drug product shortages. *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists*. (2018) Nov 1;75:1742-50.
93. World Health Organization (WHO). Meeting Report: Technical Definitions of Shortages and Stockouts of Medicines and Vaccines (2017)

- https://www.who.int/medicines/areas/access/Meeting_report_October_Shortages.pdf?ua=1
[Accessed January 20th 2021].
94. The European Association of Euro-Pharmaceutical Companies (EAEPC) by Birgli. An Evaluation of Medicines Shortages in Europe with a more in-depth review of these in France, Greece, Poland, Spain, and the United Kingdom (2013) https://www.eaepc.org/images/An_evaluation_of_medicines_shortages_in_Europe_.pdf
[Accessed February 15th 2021].
95. European Medicines Agency (EMA). Developing a proactive approach to the prevention of medicines shortages due to manufacturing and quality problems (2016) http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2016/01/WC500200281.pdf. [Accessed February 15th 2021].
96. European Medicines Agency (EMA). Guidance on detection and notification of shortages of medicinal products for Marketing Authorisation Holders (MAHs) in the Union (EEA) (2019) [Accessed February 15th 2021].
97. International Pharmaceutical Federation (FIP). FIP addressing global medicines shortages (2016) <https://www.fip.org/Medicines-shortages> [Accessed December 23rd 2020].
98. Government of Canada. Drug Shortages in Canada (2018) <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/drug-shortages.html> [Accessed January 20th 2021].
99. Dutch Government. Ministry of Health Welfare and Sport. Report by the Working Party Drug Shortages in the Netherlands (2017) <https://www.government.nl/documents/reports/2017/03/30/report-by-the-working-party-drug-shortages-in-the-netherlands> [Accessed December 23rd 2020].
100. Holcombe B, Mattox TW, Plogsted S. Drug Shortages: Effect on Parenteral Nutrition Therapy. Nutrition in clinical practice : official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. (2018) Feb;33:53-61.
101. Kweder SL, Dill S. Drug shortages: the cycle of quantity and quality. Clinical pharmacology and therapeutics. (2013) Mar;93:245-51.
102. Mori J, Hasui K, Tanimoto T, Matsumura T, Kami M. Drug Shortages After the Eastern Japan Earthquake: Experiences in a Tertiary Referral Center. Drug Information Journal. (2012);46:607-10.
103. Walker J, Chaar BB, Vera N, Pillai AS, Lim JS, Bero L, et al. Medicine shortages in Fiji: A qualitative exploration of stakeholders' views. PloS one. (2017);12:e0178429.
104. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Drug Shortages Infographic (2017) <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/DrugShortages/UCM441583.pdf>
[Accessed December 23rd 2020].
105. Tan YX, Moles RJ, Chaar BB. Medicine shortages in Australia: causes, impact and management strategies in the community setting. International journal of clinical pharmacy. (2016) Oct;38:1133-41.
106. European Commission. Guidelines on the optimal and rational supply of medicines to avoid shortages during the COVID-19 outbreak (2020) <https://eur-lex.europa.eu/legal->

- content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:52020XC0408(03)&from=EN [Accessed February 15th 2021].
107. Heiskanen K, Ahonen R, Kanerva R, Karttunen P, Timonen J. The reasons behind medicine shortages from the perspective of pharmaceutical companies and pharmaceutical wholesalers in Finland. *PloS one*. (2017);12:e0179479.
 108. Kaakeh R, Sweet BV, Reilly C, Bush C, DeLoach S, Higgins B, et al. Impact of drug shortages on U.S. health systems. *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists*. (2011) Oct 1;68:1811-9.
 109. Ventola CL. The drug shortage crisis in the United States: causes, impact, and management strategies. *P & T : a peer-reviewed journal for formulary management*. (2011);36:740-57.
 110. Goldsack JC, Reilly C, Bush C, McElligott S, Bristol MN, Motanya UN, et al. Impact of shortages of injectable oncology drugs on patient care. *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists*. (2014) Apr 1;71:571-8.
 111. European Medicines Agency (EMA). Reflection paper on medicinal product supply shortages caused by manufacturing/Good Manufacturing Practice Compliance problems (2012) https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/reflection-paper-medicinal-product-supply-shortages-caused-manufacturing/good-manufacturing-practice-compliance-problems_en.pdf [Accessed February 15th 2021].
 112. Gogineni K, Shuman KL, Emanuel EJ. Survey of oncologists about shortages of cancer drugs. *The New England journal of medicine*. (2013) Dec 19;369:2463-4.
 113. Kehl KL, Gray SW, Kim B, Kahn KL, Haggstrom D, Roudier M, et al. Oncologists' experiences with drug shortages. *Journal of oncology practice*. (2015) Mar;11:e154-62.
 114. Salazar EG, Bernhardt MB, Li Y, Aplenc R, Adamson PC. The impact of chemotherapy shortages on COG and local clinical trials: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatric blood & cancer*. (2015) Jun;62:940-4.
 115. Institute for Safe Medication Practices (ISMP). Drug Shortages Continue to Compromise Patient Care (2018) <https://www.ismp.org/resources/drug-shortages-continue-compromise-patient-care> [Accessed December 23rd 2020].
 116. Havrilesky LJ, Garfield CF, Barnett JC, Cohn DE. Economic impact of paclitaxel shortage in patients with newly diagnosed ovarian cancer. *Gynecologic oncology*. (2012) Jun;125:631-4.
 117. Strausbaugh LJ, Jernigan DB, Liedtke LA. National shortages of antimicrobial agents: results of 2 surveys from the Infectious Diseases Society of America Emerging Infections Network. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. (2001) Nov 1;33:1495-501.
 118. Davis C, Javid PJ, Horslen S. Selenium deficiency in pediatric patients with intestinal failure as a consequence of drug shortage. *JPEN Journal of parenteral and enteral nutrition*. (2014) Jan;38:115-8.

119. Hanson C, Thoene M, Wagner J, Collier D, Lecci K, Anderson-Berry A. Parenteral nutrition additive shortages: the short-term, long-term and potential epigenetic implications in premature and hospitalized infants. *Nutrients*. (2012) Dec 7;4:1977-88.
120. Gundlapalli AV, Beekmann SE, Graham DR, Polgreen PM, Members of the Emerging Infections N. Antimicrobial Agent Shortages: The New Norm for Infectious Diseases Physicians. *Open forum infectious diseases*. (2018);5:ofy068-ofy.
121. Stockwell S. Norepinephrine Shortage Led to Increased Deaths from Septic Shock. *Am J Nurs*. (2017) 2017/07/;117:15.
122. Griffith MM, Patel JA, Sutton SH, Bolon MK, Esterly JS, Gross AE, et al. Prospective approach to managing antimicrobial drug shortages. *Infection control and hospital epidemiology*. (2012) Jul;33:745-52.
123. Gould IM. Coping with antibiotic resistance: the impending crisis. *Int J Antimicrob Agents*. (2010) Nov;36 Suppl 3:S1-2.
124. Falagas ME, Tansarli GS, Karageorgopoulos DE, Vardakas KZ. Deaths attributable to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. *Emerging infectious diseases*. (2014);20:1170-5.
125. Spellberg B, Shlaes D. Prioritized current unmet needs for antibacterial therapies. *Clinical pharmacology and therapeutics*. (2014) Aug;96:151-3.
126. World Health Organization (WHO). Antimicrobial resistance: global report on surveillance (2014)
https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112642/9789241564748_eng.pdf;jsessionid=F379BD56706DF7DB6ED323BBA57379F8?sequence=1 [Accessed January 20th 2021].
127. Jakovljevic M, Al ahdab S, Jurisevic M, Mouselli S. Antibiotic Resistance in Syria: A Local Problem Turns Into a Global Threat. *Frontiers in Public Health*. (2018) 2018-August-02;6.
128. Griffith MM, Pentoney Z, Scheetz MH. Antimicrobial drug shortages: a crisis amidst the epidemic and the need for antimicrobial stewardship efforts to lessen the effects. *Pharmacotherapy*. (2012) Aug;32:665-7.
129. Griffith M, Postelnick M, Scheetz M. Antimicrobial stewardship programs: methods of operation and suggested outcomes. *Expert review of anti-infective therapy*. (2012) Jan;10:63-73.
130. Lazarini FM, Barbosa DA. Educational intervention in Primary Care for the prevention of congenital syphilis. *Revista latino-americana de enfermagem*. (2017) Jan 30;25:e2845.
131. Decamp M, Joffe S, Fernandez CV, Faden RR, Unguru Y. Chemotherapy drug shortages in pediatric oncology: a consensus statement. *Pediatrics*. (2014) Mar;133:e716-24.
132. Berger JL, Smith A, Zorn KK, Sukumvanich P, Olawaiye AB, Kelley J, et al. Outcomes analysis of an alternative formulation of PEGylated liposomal doxorubicin in recurrent epithelial ovarian carcinoma during the drug shortage era. *OncoTargets and therapy*. (2014);7:1409-13.
133. Gundlapalli AV, Beekmann SE, Graham DR, Polgreen PM. Perspectives and concerns regarding antimicrobial agent shortages among infectious disease specialists. *Diagn Microbiol Infect Dis*. (2013) Mar;75:256-9.

134. Abdelrahman AA, Saad AA, Sabry NA, Farid SF. Perceptions of Egyptian physicians about drug shortage during political disturbances: Survey in Greater Cairo. *Bulletin of Faculty of Pharmacy, Cairo University*. (2016) 2016/12/01/;54:191-6.
135. Nickel RS, Keller F, Bergsagel J, Cooper T, Daves M, Sabnis H, et al. Mitoxantrone as a substitute for daunorubicin during induction in newly diagnosed lymphoblastic leukemia and lymphoma. *Pediatric blood & cancer*. (2014) May;61:810-4.
136. Trifilio S, Zhou Z, Mehta J, Czerniak C, Pi J, Greenberg D, et al. Idarubicin appears equivalent to dose-intense daunorubicin for remission induction in patients with acute myeloid leukemia. *Leukemia research*. (2013) Aug;37:868-71.
137. Dilworth TJ, Ibrahim OM, Mercier RC. Impact of an intravenous trimethoprim/sulfamethoxazole shortage on treatment outcomes among HIV-infected patients with *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. *Journal of managed care & specialty pharmacy*. (2014) Dec;20:1246-54.
138. Romito B, Stone J, Ning N, Yin C, Llano EM, Liu J, et al. How Drug Shortages Affect Clinical Care: The Case of the Surgical Anesthetic Propofol. *Hospital pharmacy*. (2015) Oct;50:798-805.
139. Cho S, Bales J, Tran TK, Korab G, Khandelwal N, Joffe AM. Effects of 14 Versus 21 Days of Nimodipine Therapy on Neurological Outcomes in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Patients. *The Annals of pharmacotherapy*. (2016) Sep;50:718-24.
140. McLaughlin MM, Skoglund E, Pentoney Z, Scheetz MH. Developing a Method for Reporting Patient Harm Due to Antimicrobial Shortages. *Infectious diseases and therapy*. (2014);3:349-55.
141. Gross AE, Johannes RS, Gupta V, Tabak YP, Srinivasan A, Bleasdale SC. The Effect of a Piperacillin/Tazobactam Shortage on Antimicrobial Prescribing and *Clostridium difficile* Risk in 88 US Medical Centers. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. (2017) Aug 15;65:613-8.
142. Duan F, Wang EQ, Lam MG, Abdelmaksoud MH, Louie JD, Hwang GL, et al. Superselective Chemoembolization of HCC: Comparison of Short-term Safety and Efficacy between Drug-eluting LC Beads, QuadraSpheres, and Conventional Ethiodized Oil Emulsion. *Radiology*. (2016) Feb;278:612-21.
143. Lukmanji S, Sauro KM, Josephson CB, Altura KC, Wiebe S, Jetté N. A longitudinal cohort study on the impact of the clobazam shortage on patients with epilepsy. *Epilepsia*. (2018) Feb;59:468-78.
144. McLaughlin MM, Sutton SH, Jensen AO, Esterly JS. Use of High-Dose Oral Valacyclovir During an Intravenous Acyclovir Shortage: A Retrospective Analysis of Tolerability and Drug Shortage Management. *Infectious diseases and therapy*. (2017) Jun;6:259-64.
145. Shah S, Theodossiades J, Chapman K, Murdoch I. Impact of supply problems of preservative-free glaucoma medications on patients and hospital staff. *Ophthalmic & physiological optics : the journal of the British College of Ophthalmic Opticians (Optometrists)*. (2015) Mar;35:236-41.

146. Meloni ST, Chaplin B, Idoko J, Agbaji O, Akanmu S, Imade G, et al. Drug resistance patterns following pharmacy stock shortage in Nigerian Antiretroviral Treatment Program. *AIDS Research and Therapy*. (2017) 2017/10/13;14:58.
147. Yan LD, Chirwa C, Chi BH, Bosomprah S, Sindano N, Mwanza M, et al. Hypertension management in rural primary care facilities in Zambia: a mixed methods study. *BMC Health Serv Res*. (2017) Feb 3;17:111.
148. Ladha KS, Nanji KC, Pierce E, Poon KT, Hyder JA. The Impact of a Shortage of Pharmacy-Prepared Ephedrine Syringes on Intraoperative Medication Use. *Anesthesia and analgesia*. (2015) Aug;121:404-9.
149. Goldblatt J, Fletcher JM, McGill J, Szer J, Wilson M. Enzyme replacement therapy "drug holiday": results from an unexpected shortage of an orphan drug supply in Australia. *Blood cells, molecules & diseases*. (2011) Jan 15;46:107-10.
150. AlRuthia YS, AlKofide H, AlAjmi R, Balkhi B, Alghamdi A, AlNasser A, et al. Drug shortages in large hospitals in Riyadh: a cross-sectional study. *Annals of Saudi medicine*. (2017) Sep-Oct;37:375-85.
151. Roberts R, Ruthazer R, Chi A, Grover A, Newman M, Bhat S, et al. Impact of a national propofol shortage on duration of mechanical ventilation at an academic medical center. *Crit Care Med*. (2012) Feb;40:406-11.
152. Fox ER, Tyler LS. Managing drug shortages: seven years' experience at one health system. *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists*. (2003) Feb 1;60:245-53.
153. Fox ER, Tyler LS. Potential Association between Drug Shortages and High-Cost Medications. *Pharmacotherapy*. (2017) Jan;37:36-42.
154. Elyse AM, Erin RF, Linda ST. Drug Shortages: Process for Evaluating Impact on Patient Safety. *Hospital pharmacy*. (2011);46:943-51.
155. Institute for Safe Medication Practices (ISMP). Gray market, black heart: Pharmaceutical gray market finds a disturbing niche during the drug shortage crisis (2011) [Accessed December 23rd 2020].
156. U.S. Department of Health and Human Services. Office of the Assistant Secretary for Planning and Evaluation. ASPE Issue Brief: Economic Analysis of the Causes of Drug Shortages. (2011) <http://aspe.hhs.gov/sp/reports/2011/DrugShortages/ib.shtml>. [Accessed January 20th 2021].
157. Hayes MS, Ward MA, Slabaugh SL, Xu Y. Lessons from the leucovorin shortages between 2009 and 2012 in a medicare advantage population: where do we go from here? *American health & drug benefits*. (2014) Aug;7:264-70.
158. Dave CV, Pawar A, Fox ER, Brill G, Kesselheim AS. Predictors of Drug Shortages and Association with Generic Drug Prices: A Retrospective Cohort Study. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. (2018) Nov;21:1286-90.
159. Hernandez I, Sampathkumar S, Good CB, Kesselheim AS, Shrank WH. Changes in Drug Pricing After Drug Shortages in the United States. *Annals of internal medicine*. (2019) Jan 1;170:74-6.

160. The National Opinion Research Center (NORC) at the University of Chicago. Recent Trends in Hospital Drug Spending and Manufacturer Shortages (2019) <https://www.aha.org/system/files/2019-01/aha-drug-pricing-study-report-01152019.pdf> [Accessed January 20th 2021].
161. Kacik A. Drug shortages drain at least \$359M from health systems (2019) <https://www.modernhealthcare.com/finance/drug-shortages-drain-least-359m-health-systems> [Accessed January 20th 2021].
162. Weil A. Drug Shortages Cost U.S. Care Providers at Least \$200 Million Annually, Pose Patient Safety Risks, Research Suggests (2011) <https://www.fiercehealthcare.com/it/drug-shortages-cost-u-s-care-providers-at-least-200-million-annually-pose-patient-safety-risks> [Accessed December 23rd 2020].
163. Metzger ML, Billett A, Link MP. The impact of drug shortages on children with cancer--the example of mechlorethamine. *The New England journal of medicine*. (2012) Dec 27;367:2461-3.
164. World Health Organisation (WHO). Medicines and health products (2018) <http://www.who.int/healthsystems/topics/medicines/en/> [Accessed December 23rd 2020].
165. European Healthcare Distribution Association (GIRP). Medicine shortages in Europe and their impact on patients: A Reflection Paper (2018) https://girp.eu/sites/default/files/documents/girp_medicine_shortages_reflection_paper.pdf [Accessed February 15th 2021].
166. the European Parliament and the Council of the European Union. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use (2001) https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_consol_2012/dir_2001_83_cons_2012_en.pdf [Accessed February 15th 2021].
167. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Drug shortages (2018) <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/DrugShortages/default.htm> [Accessed December 23rd 2020].
168. European Medicines Agency (EMA). Shortages catalogue (2020) <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/medicine-shortages/shortages-catalogue> [Accessed February 15th 2021].
169. Drug Shortages Canada. Drug shortages homepage (2020) <https://www.drugshortagescanada.ca/> [Accessed January 20th 2021].
170. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Frequently asked questions about shortages (2020) <https://www.fda.gov/drugs/drug-shortages/frequently-asked-questions-about-drug-shortages> [Accessed December 23rd 2020].
171. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Guide à destination des exploitants pour l'élaboration des bilans trimestriels à transmettre à l'ANSM (2017) <http://dev4-afssaps-marche2017.integra.fr/afssaps/S-informer/Informations-de-securite-Ruptures-de-stock-des-medicaments/Guide-a-destination-des-exploitants-pour-l-elaboration-des-bilans-trimestriels-a-transmettre-a-l-ANSM> [Accessed January 20th 2021].

-
172. Government of Canada. Information on Drug Shortages (2017) <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/drug-shortages/information-drug-shortages.html> [Accessed January 20th 2021].
 173. Association of State and Territorial Health Officials (ASTHO). Coping with and mitigating the effects of shortages of emergency medications (2012) https://nasemso.org/wp-content/uploads/DrugShortageOptionsPaper_final_01Jan13.pdf [Accessed January 20th 2021].
 174. McCarthy M. FDA reveals new initiatives to deal with drug shortages. *BMJ (Clinical research ed)*. (2013) Nov 4;347:f6646.
 175. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Permanent Discontinuance or Interruption in Manufacturing of Certain Drug or Biological Products. Final rule (2015) <https://www.fda.gov/media/93220/download> [Accessed December 23rd 2020].
 176. European Medicines Agency (EMA). EU regulatory network reflection paper on the availability of authorised medicinal products for human and veterinary use (2018) http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/HMA_joint/00-About_HMA/03-Working_Groups/TF_Availability/2018_08_TF_AAM_Reflection_paper_on_the_availability_of_authorised_medicinal_products_for_human_and_veterinary_use.pdf [Accessed February 15th 2021].
 177. The European Cooperation in Science and Technology (COST). European Medicines Shortages Research Network—addressing supply problems to patients (Medicines Shortages) (2018) <http://www.medicinesshortages.eu/> [Accessed January 20th 2021].
 178. European Medicines Agency (EMA). Resources for issuing treatment recommendation during shortages of medicinal products (2013) [Accessed February 15th 2021].
 179. European Medicines Agency (EMA). Risk indicators for Shortages (Manufacturing and Quality) (2015) [Accessed February 15th 2021].
 180. European Medicines Agency (EMA). Criteria for classification of critical medicinal products for human and veterinary use (2016) https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/criteria-classification-critical-medicinal-products_en.pdf [Accessed February 15th 2021].
 181. European Medicines Agency (EMA). Good practice guidance for communication to the public on medicines' availability issues. Recommendations for EU national competent authorities and EMA to ensure adequate public information (2019) [Accessed February 15th 2021].
 182. The European Parliament and the Council of the European Union. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal product for human use (2001) https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_consol_2012/dir_2001_83_cons_2012_en.pdf [Accessed February 15th 2021].
 183. French Government. Decree 2012-1096 of September 2012 on the supply of medicines for human use (2012) [Accessed January 20th 2021].

184. French Government. Act No 2016-41 of the 26th January 2016 on the modernization of the French healthcare system (2016) [Accessed January 20th 2021].
185. French Government. Ministerial order of July 27th 2016 listing the therapeutic classes comprising medicinal products of major therapeutic interest mentioned in article L. 5121-31 of the public health code (2016) [Accessed January 20th 2021].
186. World Health Organisation (WHO). Addressing the global shortage of, and access to, medicines and vaccines (2018) https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB142/B142_13-en.pdf [Accessed December 23rd 2020].
187. De Weerd E, De Rijdt T, Simoens S, Casteels M, Huys I. Time spent by Belgian hospital pharmacists on supply disruptions and drug shortages: An exploratory study. *PloS one*. (2017);12:e0174556.
188. Institute for Safe Medication Practices Canada. The systems approach to quality assurance for pharmacy practice: a framework for mitigating risk (2012) https://abpharmacy.ca/sites/default/files/QAFramework_web.pdf [Accessed January 20th 2021].
189. Beck JC, Smith LD, Gordon BG, Garrett JR. An ethical framework for responding to drug shortages in pediatric oncology. *Pediatric blood & cancer*. (2015) Jun;62:931-4.
190. Unguru Y, Fernandez CV, Bernhardt B, Berg S, Pyke-Grimm K, Woodman C, et al. An Ethical Framework for Allocating Scarce Life-Saving Chemotherapy and Supportive Care Drugs for Childhood Cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. (2016) Jun;108:djv392.
191. Acipayam C, Sezgin G, Bayram İ, Yılmaz S, Özkan A, Tuncel DA, et al. Treatment of Wilms tumor using carboplatin compared to therapy without carboplatin. *Pediatric blood & cancer*. (2014) Sep;61:1578-83.
192. Chuang VT, Suno M. Levoleucovorin as replacement for leucovorin in cancer treatment. *The Annals of pharmacotherapy*. (2012) Oct;46:1349-57.
193. Morgan KP, Snavely AC, Wind LS, Buie LW, Grilley-Olson J, Walko CM, et al. Rates of Renal Toxicity in Cancer Patients Receiving Cisplatin With and Without Mannitol. *The Annals of pharmacotherapy*. (2014) Jul;48:863-9.
194. Patel S, Liedtke M, Ngo D, Medeiros BC. A single-center experience of the nationwide daunorubicin shortage: substitution with doxorubicin in adult acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia & lymphoma*. (2013) Oct;54:2231-5.
195. Shank BR, Seung AH, Kinsman K, Newman MJ, Donehower RC, Burton B. Effects of the leucovorin shortage: Pilot study investigating cost, efficacy, and toxicity comparison of low fixed-dose versus body surface area-adjusted leucovorin dosing in patients with resectable colon or metastatic colorectal cancer. *Journal of oncology pharmacy practice : official publication of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners*. (2017) Apr;23:163-72.
196. Smith JA, Costales AB, Jaffari M, Urbauer DL, Frumovitz M, Kutac CK, et al. Is it equivalent? Evaluation of the clinical activity of single agent Lipodox® compared to single agent Doxil® in ovarian cancer treatment. *Journal of oncology pharmacy practice : official*

- publication of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners. (2016) Aug;22:599-604.
197. Morrison A. Drug Supply Disruptions (2011) https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/Drug_Supply_Disruptions_es-18_e.pdf [Accessed January 20th 2021].
 198. Golembiewski J. Drug shortages in the perioperative setting: causes, impact, and strategies. *Journal of perianesthesia nursing : official journal of the American Society of PeriAnesthesia Nurses*. (2012) Aug;27:286-92.
 199. McLaughlin MM, Skoglund EW. Drug shortages and patient safety: an overview of essential information for the infusion nurse. *Journal of infusion nursing : the official publication of the Infusion Nurses Society*. (2015) May-Jun;38:205-8.
 200. Gabrielli A, Layon NT, Bones HL, Layon AJ. The Tragedy of the Commons - Drug Shortages and Our Patients' Health. *The American journal of medicine*. (2016) Dec;129:1237-8.
 201. McKeever AE, Bloch JR, Bratic A. Drug shortages and the burden of access to care: a critical issue affecting patients with cancer. *Clinical journal of oncology nursing*. (2013) Oct;17:490-5.
 202. Bible JR, Evans DC, Payne B, Mostafavifar L. Impact of drug shortages on patients receiving parenteral nutrition after laparotomy. *JPEN Journal of parenteral and enteral nutrition*. (2014) Nov;38:65S-71S.
 203. Butterfield L, Cash J, Pham K. Drug shortages and implications for pediatric patients. *The journal of pediatric pharmacology and therapeutics : JPPT : the official journal of PPAG*. (2015) Mar-Apr;20:149-52.
 204. Rinaldi F, de Denus S, Nguyen A, Nattel S, Bussièrès JF. Drug Shortages: Patients and Health Care Providers Are All Drawing the Short Straw. *The Canadian journal of cardiology*. (2017) Feb;33:283-6.
 205. Alsheikh M, Seoane-Vazquez E, Rittenhouse B, Fox ER, Fanikos J. A Comparison of Drug Shortages in the Hospital Setting in the United States and Saudi Arabia: An Exploratory Analysis. *Hospital pharmacy*. (2016) May;51:370-5.
 206. Thoma BN, Li J, McDaniel CM, Wordell CJ, Cavarocchi N, Pizzi LT. Clinical and economic impact of substituting dexmedetomidine for propofol due to a US drug shortage: examination of coronary artery bypass graft patients at an urban medical centre. *PharmacoEconomics*. (2014) Feb;32:149-57.
 207. Tyler LS, Cole SW, May JR, Millares M, Valentino MA, Vermeulen LC, Jr., et al. ASHP guidelines on the pharmacy and therapeutics committee and the formulary system. *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists*. (2008) Jul 1;65:1272-83.
 208. Parenteral Drug Association (PDA). Risk-Based Approach for Prevention and Management of Drug Shortages. Technical Report No. 68 (2014) https://store.pda.org/TableOfContents/TR68_TOC.pdf [Accessed January 20th 2021].
 209. Politico. Europe comes up short on drug supplies. France has Joined the Netherlands in Pushing for an EU-Wide Approach to Stopping Drug Shortages (2019)

- <https://www.politico.eu/article/europe-still-coming-up-short-on-drug-supplies/> [Accessed January 20th 2021].
210. Miljković N, Godman B, Kovačević M, Polidori P, Tzimis L, Hoppe-Tichy T, et al. Prospective Risk Assessment of Medicine Shortages in Europe and Israel: Findings and Implications. *Front Pharmacol.* (2020);11:357.
 211. Schellack N, Bronkhorst E, Coetzee R, Godman B, Gous AGS, Kolman S, et al. SASOCP position statement on the pharmacist's role in antibiotic stewardship 2018. 2018. (2018) 2018-03-31;33:8.
 212. Mashaba TP, Matlala M, Godman B, Meyer JC. Implementation and monitoring of decisions by pharmacy and therapeutics committees in South African public sector hospitals. *Expert review of clinical pharmacology.* (2019) Feb;12:159-68.
 213. Matlala M, Gous AG, Godman B, Meyer JC. Structure and activities of pharmacy and therapeutics committees among public hospitals in South Africa; findings and implications. *Expert review of clinical pharmacology.* (2017) Nov;10:1273-80.
 214. Department of Health. Republic of South Africa. Policy for Classifying Medicines into Therapeutic Classes for Purposes of Therapeutic Interchange (2017) <http://196.15.225.13/index.php/national-essential-medicine-list-committee-nemlc?download=3307:therapeutic-interchange-policy-final>. [Accessed January 20th 2021].
 215. Chigome AK, Matlala M, Godman B, Meyer JC. Availability and Use of Therapeutic Interchange Policies in Managing Antimicrobial Shortages among South African Public Sector Hospitals; Findings and Implications. *Antibiotics (Basel, Switzerland).* (2019) Dec 20;9.
 216. Mills EJ, Gardner D, Thorlund K, Briel M, Bryan S, Hutton B, et al. A users' guide to understanding therapeutic substitutions. *Journal of clinical epidemiology.* (2014) Mar;67:305-13.
 217. International Federation of Pharmacists (FIP). FIP statement of policy- Pharmacist's authority in pharmaceutical product selection: therapeutic interchange and substitution (2018) <https://www.fip.org/file/2086> [Accessed January 20th 2021].
 218. The American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association (ACCF/AHA). ACCF/AHA 2011 Health Policy Statement on Therapeutic Interchange and Substitution, A Report of the American College of Cardiology Foundation
Clinical Quality Committee (2011)
<https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIR.0b013e31822d97d5> [Accessed January 20th 2021].
 219. American Society of Health System Pharmacy (ASHP). Principles of a sound drug formulary system. 2006 (2011) <https://www.ashp.org/-/media/assets/policy-guidelines/docs/endorsed-documents/endorsed-documents-principles-sound-drug-formulary-system.ashx> [Accessed February 15th 2021].
 220. Alloway RR, Isaacs R, Lake K, Hoyer P, First R, Helderman H, et al. Report of the American Society of Transplantation conference on immunosuppressive drugs and the use of generic immunosuppressants. *American journal of transplantation : official journal of the*

- American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons. (2003) Oct;3:1211-5.
221. Federal Trade Commission. Authorized Generic Drugs: Short-Term Effects and Long-Term Impact (2011) <https://www.ftc.gov/sites/default/files/documents/reports/authorized-generic-drugs-short-term-effects-and-long-term-impact-report-federal-trade-commission/authorized-generic-drugs-short-term-effects-and-long-term-impact-report-federal-trade-commission.pdf> [Accessed January 20th 2021].
222. The Federal Assembly of the Swiss Confederation. Federal Act on Medicinal Products and Medical Devices (2000) <https://www.admin.ch/opc/en/classified-compilation/20002716/201901010000/812.21.pdf> [Accessed January 20th 2021].
223. Gray T, Bertch K, Galt K, Gonyeau M, Karpiuk E, Oyen L, et al. Guidelines for therapeutic interchange-2004. *Pharmacotherapy*. (2005) Nov;25:1666-80.
224. Academy of Managed Care Pharmacy. Therapeutic interchange. 2003 (2003) http://www.amcp.org/amcp.ark?p_AA46FF1F. [Accessed January 20th 2021].
225. American Medical Association. Report 2 of the Council on Science and Public Health (A-04): impact of drug formularies and therapeutic interchange on health outcomes. 2004 (2004) <https://www.ama-assn.org/sites/ama-assn.org/files/corp/media-browser/public/about-ama/councils/Council%20Reports/council-on-science-public-health/a16-csaph2.pdf> [Accessed January 20th 2021].
226. American College of Physicians. Therapeutic substitution and formulary systems. *Annals of internal medicine*. (1990) Jul 15;113:160-3.
227. Oandasan I DAD, Zwarenstein M, Barker K, Purden M, Beaulieu MD, Reeves S, Nasmith L, Bosco C, Ginsburg L, Tregunno D., Interdisciplinary education for collaborative, patient-centred practice research and findings report (2004) http://catalogue.iugm.qc.ca/GEIDEFile/interdiscipline.PDF?Archive=194662491284&File=Interdiscipline_PDF [Accessed December 23rd 2020].
228. Doering PL, McCormick WC, Klapp DL, Russell WL. Therapeutic substitution and the hospital formulary system. *American journal of hospital pharmacy*. (1981) Dec;38:1949-51.
229. Kereiakes DJ, Willerson JT. Therapeutic substitution: guilty until proven innocent. *Circulation*. (2003) Nov 25;108:2611-2.
230. Furberg CD, Psaty BM. Should evidence-based proof of drug efficacy be extrapolated to a "class of agents"? *Circulation*. (2003) Nov 25;108:2608-10.
231. McAlister FA, Laupacis A, Wells GA, Sackett DL. Users' Guides to the Medical Literature: XIX. Applying clinical trial results B. Guidelines for determining whether a drug is exerting (more than) a class effect. *JAMA*. (1999) Oct 13;282:1371-7.
232. Cua YM, Kripalani S. Medication use in the transition from hospital to home. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore*. (2008) Feb;37:136-6.
233. Schneeweiss S, Maclure M, Dormuth CR, Glynn RJ, Canning C, Avorn J. A therapeutic substitution policy for proton pump inhibitors: clinical and economic consequences. *Clinical pharmacology and therapeutics*. (2006) Apr;79:379-88.

234. Kripalani S, Jackson AT, Schnipper JL, Coleman EA. Promoting effective transitions of care at hospital discharge: a review of key issues for hospitalists. *Journal of hospital medicine.* (2007) Sep;2:314-23.
235. Wang JS, Fogerty RL, Horwitz LI. Effect of therapeutic interchange on medication reconciliation during hospitalization and upon discharge in a geriatric population. *PloS one.* (2017);12:e0186075.
236. Schachtner JM, Guharoy R, Medicis JJ, Newman N, Speizer R. Prevalence and cost savings of therapeutic interchange among U.S. hospitals. *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists.* (2002) Mar 15;59:529-33.
237. Pedersen CA, Schneider PJ, Scheckelhoff DJ. ASHP national survey of pharmacy practice in hospital settings: prescribing and transcribing--2010. *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists.* (2011) Apr 15;68:669-88.
238. Chong PH. Lack of therapeutic interchangeability of HMG-CoA reductase inhibitors. *The Annals of pharmacotherapy.* (2002) Dec;36:1907-17.
239. Himmel W, Tabache M, Kochen MM. What happens to long-term medication when general practice patients are referred to hospital? *European journal of clinical pharmacology.* (1996);50:253-7.
240. Amidon PB, Jankovich R, Stoukides CA, Kaul AF. Proton pump inhibitor therapy: preliminary results of a therapeutic interchange program. *The American journal of managed care.* (2000) May;6:593-601.
241. Usher-Smith J, Ramsbottom T, Pearmain H, Kirby M. Evaluation of the clinical outcomes of switching patients from atorvastatin to simvastatin and losartan to candesartan in a primary care setting: 2 years on. *International journal of clinical practice.* (2008) Mar;62:480-4.
242. Taylor AJ, Grace K, Swiecki J, Hyatt R, Gibbs H, Sheikh M, et al. Lipid-lowering efficacy, safety, and costs of a large-scale therapeutic statin formulary conversion program. *Pharmacotherapy.* (2001) Sep;21:1130-9.
243. Galt KA, Sodorff MM, Galt M, Lambrecht J. Impact of hospital based therapeutic interchange program on patient's medication access and use after discharge. *P and T.* (2001) Jan 1;26:151-61.
244. Korman L, Borysiuk L. Replacing lovastatin with pravastatin: effect on serum lipids and costs. *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists.* (1995) May 15;52:1078-82.
245. Glaholt S, Hayes GL, Wisniewski CS. Evaluation of discharge medication orders following automatic therapeutic substitution of commonly exchanged drug classes. *P & T : a peer-reviewed journal for formulary management.* (2014) Apr;39:267-77.
246. Ziaieian B, Araujo KL, Van Ness PH, Horwitz LI. Medication reconciliation accuracy and patient understanding of intended medication changes on hospital discharge. *Journal of general internal medicine.* (2012) Nov;27:1513-20.

247. Schnipper JL, Kirwin JL, Cotugno MC, Wahlstrom SA, Brown BA, Tarvin E, et al. Role of pharmacist counseling in preventing adverse drug events after hospitalization. *Archives of internal medicine*. (2006) Mar 13;166:565-71.
248. Grimes TC, Duggan CA, Delaney TP, Graham IM, Conlon KC, Deasy E, et al. Medication details documented on hospital discharge: cross-sectional observational study of factors associated with medication non-reconciliation. *British journal of clinical pharmacology*. (2011) Mar;71:449-57.
249. Vira T, Colquhoun M, Etchells E. Reconcilable differences: correcting medication errors at hospital admission and discharge. *Quality & safety in health care*. (2006) Apr;15:122-6.
250. Wong JD, Bajcar JM, Wong GG, Alibhai SM, Huh JH, Cesta A, et al. Medication reconciliation at hospital discharge: evaluating discrepancies. *The Annals of pharmacotherapy*. (2008) Oct;42:1373-9.
251. The University of Toledo. Medical Center. Therapeutic drug substitution (2019) <https://www.utoledo.edu/policies/utmc/administrative/pdfs/3364-100-70-05.pdf> [Accessed January 20th 2021].
252. The American Heart Association. The American Stroke Association. American Heart Association/American Stroke Association Statement on Drug Formularies (2015) https://www.heart.org/idc/groups/heart-public/@wcm/@adv/documents/downloadable/ucm_435977.pdf. [Accessed January 20th 2021].
253. National Association of Boards of Pharmacy. Report of the Task Force on Therapeutic Interchange (1993) https://nabp.pharmacy/wp-content/uploads/2016/07/TF_Therapeutic_Interchange.pdf. [Accessed January 20th 2021].
254. Academy of Managed Care Pharmacy. Therapeutic interchange (2012) <http://www.amcp.org/WorkArea/DownloadAsset.aspx?id=18745>. [Accessed January 20th 2021].
255. Holmes DR, Jr., Becker JA, Granger CB, Limacher MC, Page RL, 2nd, Sila C. ACCF/AHA 2011 health policy statement on therapeutic interchange and substitution: a report of the American College of Cardiology Foundation Clinical Quality Committee. *Circulation*. (2011) Sep 13;124:1290-310.
256. National Consumers League. Common therapeutic drug substitutions (2009) http://www.nclnet.org/common_therapeutic_drug_substitutions. [Accessed January 20th 2021].
257. Moran M. Assembly responds to Arkansas law on “therapeutic substitution” (2016) <https://psychnews.psychiatryonline.org/doi/full/10.1176/appi.pn.2016.PP8a2>. [Accessed January 20th 2021].
258. Teich JM, Merchia PR, Schmiz JL, Kuperman GJ, Spurr CD, Bates DW. Effects of computerized physician order entry on prescribing practices. *Archives of internal medicine*. (2000) Oct 9;160:2741-7.
259. Bailey TC, Troy McMullin S. Using information systems technology to improve antibiotic prescribing. *Crit Care Med*. (2001) Apr;29:N87-91.

-
260. Heiner CR. Communicating about therapeutic interchange. *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists*. (1996) Nov 1;53:2568-70.
261. Carroll NV. Therapeutic interchange in community pharmacies in Virginia. *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists*. (2000) May 1;57:882-6.
262. Goldwater SH, Milkovich G, Morrison AJ, Jr., Lindgren B. Comparison of therapeutic interchange with standard educational tools for influencing fluoroquinolone prescribing. *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists*. (2001) Sep 15;58:1740-5.
263. Shane R. Strategic management of pharmaceutical expenses. *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists*. (2001) Mar 1;58:406-9.
264. Halley HJ. Approaches to drug therapy, formulary, and pathway management in a large community hospital. *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists*. (2000) Nov 15;57 Suppl 3:S17-21.
265. Hekster YA. Target drug programs and medication use evaluation. *Pharmacotherapy*. (2000) Oct;20:322S-6S.
266. Nelson KM. Improving ambulatory care through therapeutic interchange. *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists*. (1999) Jul 1;56:1307.
267. Pharmaceutical Services Negotiating Committee (PSNC). PSNC Briefing 023/19: Serious Shortage Protocols (SSPs) – a guide for community pharmacy teams (2019) <https://psnc.org.uk/wp-content/uploads/2019/08/PSNC-Briefing-023.19-Serious-Shortage-Protocols-FINAL-PUBLISHED-v2.0.pdf> [Accessed January 20th 2021].
268. Sodorff MM, Galt KA, Galt MA. Pharmacists' perceptions of a therapeutic-interchange program. *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists*. (2000) May 15;57:999-1000.
269. Scroccaro G. Formulary Management. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. (2000);20:317S-21S.
270. Skledar SJ, Hess MM. Implementation of a drug-use and disease-state management program. *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists*. (2000) Dec 15;57 Suppl 4:S23-9.
271. The College of Pharmacists of Manitoba. Proposal: Therapeutic substitutions by pharmacists in Manitoba (2019) <https://cphm.ca/wp-content/uploads/Resource-Library/Guidelines/Guide-to-Pharmacy-Practice-Final.pdf> [Accessed January 20th 2021].
272. American Hospital Association. Health Research & Educational Trust. The Institute for Safe Medication Practices. Pathways for Medication Safety - Strategies for Leadership (electronic book) (2002) [Accessed January 20th 2021].
273. Iyengar S, Tay-Teo K, Vogler S, Beyer P, Wiktor S, de Joncheere K, et al. Prices, Costs, and Affordability of New Medicines for Hepatitis C in 30 Countries: An Economic Analysis. *PLoS medicine*. (2016) May;13:e1002032.

274. France Assos Santé. Pénuries de médicaments et de vaccins (2018) [Accessed.
275. Australian Government Department of Health. Therapeutic Goods Administration (TGA). Management and Communication of Medicine Shortages in Australia- A new protocol (2018) [Accessed December 23rd 2020].
276. MacDonald EA, Fox ER, Tyler LS. Drug Shortages: Process for Evaluating Impact on Patient Safety. *Hospital pharmacy*. (2011);46:943-51.
277. O'Donnell JT, Vogenberg FR. Drug shortages pose problems for p&t committees in accountable care organizations. *P & T : a peer-reviewed journal for formulary management*. (2013);38:404-6.
278. Canadian Pharmacists Association. Drug Shortages A Guide for Assessment and Patient Management (2010) <https://www.pharmacists.ca/cpha-ca/assets/File/cpha-on-the-issues/DrugShortagesGuide.pdf> [Accessed December 23rd 2020].
279. World Health Organization (WHO). Patient Safety-Making healthcare safer (2017) <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255507/WHO-HIS-SDS-2017.11-eng.pdf> [Accessed January 20th 2021].
280. The Australian Council on Healthcare Standards (ACHS). Risk Management and Quality Improvement Handbook EQUIPNational Resource (2013) https://www.achsi.org/media/69283/risk_management_and_quality_improvement_handbook_july_2013.pdf [Accessed December 23rd 2020].
281. Institute for Safe Medication Practices Canada. Failure Mode and Effects Analysis (FMEA) (2006) <https://www.ismp-canada.org/fmea.htm> [Accessed January 20th 2021].
282. Marx DA, Slonim AD. Assessing patient safety risk before the injury occurs: an introduction to sociotechnical probabilistic risk modelling in health care. *Quality & safety in health care*. (2003) Dec;12 Suppl 2:ii33-8.
283. Government of Western Australia. Department of Health. Clinical Risk Management Guidelines for the Western Australian Health System (2005) https://ww2.health.wa.gov.au/~/_/media/Files/Corporate/general%20documents/Quality/PDF/Clinical_risk_man_guidelines_wa.ashx [Accessed December 23rd 2020].
284. Kaya GK, Ward JR, Clarkson PJ. A framework to support risk assessment in hospitals. *International journal for quality in health care : journal of the International Society for Quality in Health Care*. (2019) Jun 1;31:393-401.
285. Ward, Clarkson P, Buckle P, Berman J, Lim R, Jun GT, editors. *Prospective hazard analysis: tailoring prospective methods to a healthcare context* 2010.
286. Australian Government Department of Health. Therapeutics Goods Administration (TGA). Medicines Shortages Information- The Protocol (2014) <https://www.tga.gov.au/book/medicine-shortages-information-website> [Accessed December 23rd 2020].
287. European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA). European Generic medicines Association (EGA). Association of the European Self-Medication Industry (AESGP). Plasma Protein Therapeutics Association (PPTA). Quality and manufacturing driven supply disruptions industry communication principles to authorities- An industry collaborative contribution to the EMA (European Medicines Agency) initiative

- to provide European Union patients with continuous access to medicines (2014) <https://www.fdanews.com/ext/resources/files/01-15/01-15-EU-Supply.pdf?1520292636> [Accessed February 15th 2021].
288. The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Quality Guideline Q9: Quality Risk Management; International Conference on Harmonisation: 2005 (2005) https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q9/Step_4/Q9_Guideline.pdf [Accessed February 15th 2021].
289. Australian Government Department of Health. Therapeutic Goods Administration (TGA). Management and communication of medicine shortages and discontinuations in Australia - Appendix 1 (2020) <https://www.tga.gov.au/book-page/appendix-1-medicines-watch-list> [Accessed December 23rd 2020].
290. Australian Government Department of Health. Therapeutic Goods Administration (TGA). Management and communication of medicine shortages and discontinuations in Australia-Steps: report, manage and communicate (2020) <https://www.tga.gov.au/book-page/steps-report-manage-and-communicate> [Accessed December 23rd 2020].
291. Sherman H, Castro G, Fletcher M, Hatlie M, Hibbert P, Jakob R, et al. Towards an International Classification for Patient Safety: the conceptual framework. *International journal for quality in health care : journal of the International Society for Quality in Health Care.* (2009) Feb;21:2-8.
292. Musson D HR. Team Training and Resource Management in Health Care: Current Issues and Future Directions (2004) https://www.researchgate.net/profile/David-Musson/publication/255600195_Team_Training_and_Resource_Management_in_Health_Care_Current_Issues_and_Future_Directions/links/560c092608aea68653d34ffd/Team-Training-and-Resource-Management-in-Health-Care-Current-Issues-and-Future-Directions.pdf [Accessed January 20th 2021].
293. Aktionsbündnis Patientensicherheit e.V. Requirements on Clinical Risk Management Systems in Hospitals (2017) <https://www.aps-ev.de/wp-content/uploads/2017/03/Clinical-Risk-Management-Systems-1.pdf> [Accessed February 15th 2021].
294. Musazzi UM, Di Giorgio D, Minghetti P. New regulatory strategies to manage medicines shortages in Europe. *International journal of pharmaceutics.* (2020) Apr 15;579:119171.
295. Institute for Safe Medication Practices Canada. Canadian Failure Mode and Effects Analysis Framework: Proactively Assessing Risk in Healthcare (2012) [Accessed January 20th 2021].
296. DeRosier J, Stalhandske E, Bagian JP, Nudell T. Using Health Care Failure Mode and Effect Analysis™: The VA National Center for Patient Safety's Prospective Risk Analysis System. *The Joint Commission journal on quality improvement.* (2002);28.
297. McNally KM, Page MA, Sunderland VB. Failure-mode and effects analysis in improving a drug distribution system. *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists.* (1997) Jan 15;54:171-7.
298. Bonnabry P, Cingria L, Sadeghipour F, Ing H, Fonzo-Christe C, Pfister RE. Use of a systematic risk analysis method to improve safety in the production of paediatric parenteral nutrition solutions. *Quality & safety in health care.* (2005) Apr;14:93-8.

299. van Tilburg CM, Leistikow IP, Rademaker CM, Bierings MB, van Dijk AT. Health Care Failure Mode and Effect Analysis: a useful proactive risk analysis in a pediatric oncology ward. *Quality & safety in health care.* (2006) Feb;15:58-63.
300. Nickerson T, Jenkins M, Greenall J. Using ISMP Canada's framework for failure mode and effects analysis: a tale of two FMEAs. *Healthc Q.* (2008);11:40-6.
301. Rodriguez-Gonzalez CG, Martin-Barbero ML, Herranz-Alonso A, Durango-Limarquez MI, Hernandez-Sampelayo P, Sanjurjo-Saez M. Use of failure mode, effect and criticality analysis to improve safety in the medication administration process. *J Eval Clin Pract.* (2015) Aug;21:549-59.
302. Cheng CH, Chou CJ, Wang PC, Lin HY, Kao CL, Su CT. Applying HFMEA to prevent chemotherapy errors. *J Med Syst.* (2012) Jun;36:1543-51.
303. Apkon M, Leonard J, Probst L, DeLizio L, Vitale R. Design of a safer approach to intravenous drug infusions: failure mode effects analysis. *Quality & safety in health care.* (2004) Aug;13:265-71.
304. Sheridan-Leos N, Schulmeister L, Hartranft S. Failure mode and effect analysis: a technique to prevent chemotherapy errors. *Clinical journal of oncology nursing.* (2006) Jun;10:393-8.
305. Li G, Xu B, He RX, Zhang SX. Using Healthcare Failure Mode and Effect Analysis to Reduce Intravenous Chemotherapy Errors in Chinese Hospitalized Patients. *Cancer Nurs.* (2017) Mar/Apr;40:88-93.
306. Castro Vida MA, Martinez de la Plata JE, Morales-Molina JA, Perez Lazaro JJ, Acosta Robles P. Identification and prioritisation of risks in a hospital pharmacy using healthcare failure mode and effect analysis. *European journal of hospital pharmacy : science and practice.* (2019) Mar;26:66-72.
307. Burgmeier J. Failure mode and effect analysis: an application in reducing risk in blood transfusion. *The Joint Commission journal on quality improvement.* (2002) Jun;28:331-9.
308. Ciofi degli Atti M, Paolini V, Cavallin M, Corsetti T, Locatelli F, Trucco P, et al. Proactive evaluation of clinical risk: a FMECA analysis in pediatric chemotherapy. *Annali di igiene : medicina preventiva e di comunita.* (2013) Jan-Feb;25:15-21.
309. Kurgat E, Weru I, Wata D, Godman B, Baker A, Guantai A. Proactive risk assessment of vincristine use process in a teaching and referral hospital in Kenya and the implications. *Journal of Oncology Pharmacy Practice.* (2019) 09/02;26:107815521986943.
310. DeRosier JM, Hansemann BK, Smith-Wheelock MW, Bagian JP. Using proactive risk assessment (HFMEA) to improve patient safety and quality associated with intraocular lens selection and implantation in cataract surgery. *Jt Comm J Qual Patient Saf.* (2019);45:680-5.
311. Khare RK, Nannicelli AP, Powell ES, Seivert NP, Adams JG, Holl JL. Use of risk assessment analysis by failure mode, effects, and criticality to reduce door-to-balloon time. *Annals of emergency medicine.* (2013);62:388-98.
312. Bonnabry P, Despont-Gros C, Grauser D, Casez P, Despond M, Pugin D, et al. A risk analysis method to evaluate the impact of a computerized provider order entry system on patient safety. *Journal of the American Medical Informatics Association : JAMIA.* (2008) Jul-Aug;15:453-60.

313. Chiozza ML, Ponzetti C. FMEA: a model for reducing medical errors. *Clin Chim Acta*. (2009) Jun;404:75-8.
314. Clarkson J. Should the NHS adopt a new system for predicting possible risks to patient safety? (2010) <https://www.greenstreet.co.uk/wp-content/uploads/2018/12/Should-the-NHS-adopt-a-new-system-for-predicting-possible-risks-to-patient-safety.pdf> [Accessed February 15th 2021].
315. Pronovost P, Needham D, Berenholtz S, Sinopoli D, Chu H, Cosgrove S, et al. An intervention to decrease catheter-related bloodstream infections in the ICU. *The New England journal of medicine*. (2006) Dec 28;355:2725-32.
316. Mathews SC, Sutcliffe KM, Garrett MR, Pronovost PJ, Paine L. A framework for operationalizing risk: A practical approach to patient safety. *Journal of healthcare risk management : the journal of the American Society for Healthcare Risk Management*. (2018) Jul;38:38-46.
317. Sujan M, Spurgeon P, Cooke M, Weale A, Debenham P, Cross S. The development of safety cases for healthcare services: Practical experiences, opportunities and challenges. *Reliability Engineering & System Safety*. (2015) 2015/08/01;140:200-7.
318. Vincent C AR. Safer Healthcare: Strategies for the Real World (2016) <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2F978-3-319-25559-0.pdf> [Accessed December 23rd 2020].
319. Vincent C, Amalberti R. Safety in healthcare is a moving target. *BMJ quality & safety*. (2015) Sep;24:539-40.
320. Cecil E, Bottle A, Esmail A, Wilkinson S, Vincent C, Aylin PP. Investigating the association of alerts from a national mortality surveillance system with subsequent hospital mortality in England: an interrupted time series analysis. *BMJ quality & safety*. (2018) Dec;27:965-73.
321. McElroy LM, Khorzad R, Rowe TA, Abecassis ZA, Apley DW, Barnard C, et al. Fault Tree Analysis. *American journal of medical quality : the official journal of the American College of Medical Quality*. (2017) Jan/Feb;32:80-6.
322. Mitchell I, Schuster A, Smith K, Pronovost P, Wu A. Patient safety incident reporting: a qualitative study of thoughts and perceptions of experts 15 years after 'To Err is Human'. *BMJ quality & safety*. (2016) Feb;25:92-9.
323. Simsekler MCE, Ward JR, Clarkson PJ. Design for patient safety: a systems-based risk identification framework. *Ergonomics*. (2018) Aug;61:1046-64.
324. Sujan MA, Habli I, Kelly TP, Günemann A, Pozzi S, Johnson CW. How can health care organisations make and justify decisions about risk reduction? Lessons from a cross-industry review and a health care stakeholder consensus development process. *Reliability Engineering & System Safety*. (2017) 2017/05/01;161:1-11.
325. Eidesen K, Sollid SJM, Aven T. Risk assessment in critical care medicine: a tool to assess patient safety. *Journal of Risk Research*. (2009) 2009/06/01;12:281-94.
326. Card AJ, Ward JR, Clarkson PJ. Trust-level risk evaluation and risk control guidance in the NHS East of England. *Risk analysis : an official publication of the Society for Risk Analysis*. (2014) Aug;34:1469-81.

-
327. National Patient Safety Agency (NPSA). Risk Assessment Programme Overview (2006) <http://www.williamsprimarycare.co.uk/uploads/RiskAssesmentoverview.pdf> [Accessed December 23rd 2020].
328. Illingworth J. Continuous improvement of patient safety: the case for change in the NHS (2015) <https://www.health.org.uk/publications/continuous-improvement-of-patient-safety> [Accessed December 23rd 2020].
329. Sujan MA, Habli I, Kelly TP, Pozzi S, Johnson CW. Should healthcare providers do safety cases? Lessons from a cross-industry review of safety case practices. *Safety Science*. (2016);84:181-9.
330. Sujan MA. Managing the patient safety risks of bottom-up health information technology innovations: Recommendations for healthcare providers. *BMJ Health & Care Informatics*. (2018);25:7-13.
331. Card AJ, Ward J, Clarkson PJ. Successful risk assessment may not always lead to successful risk control: A systematic literature review of risk control after root cause analysis. *Journal of healthcare risk management : the journal of the American Society for Healthcare Risk Management*. (2012);31:6-12.
332. Wears RL. Risky business. *Annals of emergency medicine*. (2014) Aug;64:137-9.
333. Paine LA, Holzmueller CG, Elliott R, Kasda E, Pronovost PJ, Weaver SJ, et al. Latent risk assessment tool for health care leaders. *Journal of healthcare risk management : the journal of the American Society for Healthcare Risk Management*. (2018) Oct;38:36-46.
334. DeRosier J, Stalhandske E. Center for healthcare engineering & patient safety, University of Michigan. Proactive Risk Assessment Healthcare Failure Mode Effect Analysis Process A cognitive aid and guidebook for the HFMEA process. (2017).
335. Yin RK. Case study research, design and methods. 3 ed: Thousand Oaks: Sage; 2003.
336. QSR International Pty Ltd. NVivo Qualitative Data Analysis Software. 10 ed 2012.
337. Ritchie J, Spencer, L. "Qualitative data analysis for applied policy research," in *The Qualitative Researcher's Companion*: London: Sage Publications; 2002.
338. Gale NK, Heath G, Cameron E, Rashid S, Redwood S. Using the framework method for the analysis of qualitative data in multi-disciplinary health research. *BMC Med Res Methodol*. (2013) Sep 18;13:117.
339. Horak P, Underhill J, Batista A, Amann S, Gibbons N. EAHP European Statements Survey 2017, focusing on sections 2 (Selection, Procurement and Distribution), 5 (Patient Safety and Quality Assurance) and 6 (Education and Research). *European journal of hospital pharmacy : science and practice*. (2018) Sep;25:237-44.
340. Government of Bosnia and Herzegovina. Medicinal Products and Medical Devices Act (2008) http://www.almbih.gov.ba/en/doc/regulative/medicinal_products_and_medical_devices_act.pdf [Accessed December 23rd 2020].
341. Danish Medicines Agency. Alvorlige forsyningsvanskeligheder for lægemidler (2018) <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/godkendelse/kontrol-og-inspektion/alvorlige-forsyningsvanskeligheder/#> [Accessed December 23rd 2020].

-
342. The Finish Medicines Agency (FIMEA). The Act on Obligatory Storages (979/2008), section 4 (2008) <http://www.finlex.fi/fi/laki/ajantasa/2008/20080979> [Accessed December 23rd 2020].
343. Le Gouvernement français. Décret n° 2016-993 relatif à la lutte contre les ruptures d'approvisionnement de médicaments (2016) <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000032922434&categorieLien=id> [Accessed December 23rd 2020].
344. Government of Hungary. Act XCV of 2005 on Medicinal Products for Human Use and on the Amendment of Other Regulations Related to Medicinal Products (2005) https://www.ogyei.gov.hu/elorelathato_gyogyszerhiany_bejelentese/ [Accessed December 23rd 2020].
345. The Official Gazette of the Republic of Serbia. Law on medicines and medical devices. Government of the Republic of Serbia (2010). <https://www.alims.gov.rs/eng/files/2012/10/Law-on-Medicines-and-Medical-Devices-teacher2010.pdf> [Accessed February 15th 2021].
346. The Austrian Agency for Health and Food Safety (AGES). Presentation of the new electronic reporting system (2018) <https://www.ages.at/service/ages-akademie/programm-detail/kalender/detail/event/lieferengpaesse-vorstellung-des-neuen-elektronischen-meldewesens-termin-verschoben/> [Accessed February 15th 2021].
347. Federal agency for medicines and health products (FAMHP). Limited availability of intravenous immunoglobulins: recommendations to the attention of hospital pharmacists and the physician-specialists within hospitals where there is an availability problem (2019) https://www.famhp.be/en/news/limited_availability_of_intravenous_immunoglobulins_recommendations_to_the_attention_of [Accessed December 23rd 2020].
348. Health Products Regulatory Authority (HPRA). Medicines Product Shortages. A framework for a multi-stakeholder approach to handling shortages of human medicinal products (2018) <https://www.hpra.ie/docs/default-source/publications-forms/guidance-documents/adv-g0020-medicines-shortages-framework-v2.pdf?sfvrsn=4> [Accessed December 23rd 2020].
349. Republic of Cyprus. Department of Labour Inspection. The Safety and Health at Work legislation Basic Law (2020) <http://www.mlsi.gov.cy/mlsi/dli/dliup.nsf/All/B76DABA1AACE7705C2257E28001EB553?> [Accessed December 23rd 2020].
350. National Institute of Pharmacy and Nutrition (NIPN). Reporting foreseeable drug shortages (2013) https://www.ogyei.gov.hu/elorelathato_gyogyszerhiany_bejelentese/ [Accessed December 23rd 2020].
351. Green K H-TT. Umgang mit Arzneimittellieferengpässen. . Krankenhauspharmazie (2013);34:88–91.
352. National Authority of Quality Management in Health (ANMCS). Organizational and strategic management (2015) <https://anmcs.gov.ro/web/wp-content/uploads/2015/07/First-reference.pdf> [Accessed December 23rd 2020].
353. The Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S). Assessment of quality risk management implementation. (2012) <https://picscheme.org/docview/3451> [Accessed December 23rd 2020].

-
354. Miljković N, van Overbeeke E, Godman B, Kovačević M, Anastasi A, Bochenek T, et al. Practical Implications From European Hospital Pharmacists on Prospective Risk Assessment for Medicine Shortages. *Frontiers in Medicine*. (2020) 2020-August-05;7.
355. Miljković N, Godman B, van Overbeeke E, Kovačević M, Tsiakitzis K, Apatsidou A, et al. Risks in Antibiotic Substitution Following Medicine Shortage: A Health-Care Failure Mode and Effect Analysis of Six European Hospitals. *Frontiers in Medicine*. (2020) 2020-May-12;7.
356. Surugue J, Vulto AG. The hospital pharmacist: your stakeholder for in-hospital medication safety! (2006) https://ec.europa.eu/health/archive/ph_systems/docs/ev_20080617_rd03_en.pdf [Accessed December 23rd 2020].
357. Manser T, Frings J, Heuser G, Mc Dermott F. The German clinical risk management survey for hospitals: Implementation levels and areas for improvement in 2015. *Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes*. (2016);114:28-38.
358. The Society of Hospital Pharmacists of Australia (SHPA). Medicine Shortages in Australia A Snapshot of Shortages in Australian Hospitals (2017) https://www.shpa.org.au/sites/default/files/uploaded-content/website-content/shpa_medicines_shortages_in_australia_report_june_2017.pdf [Accessed December 23rd 2020].
359. Department of Health and Social Care. Government of the United Kingdom. NHS. New DHSC reporting requirements for medicine shortages and discontinuations (2019) https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/783659/dhsc-reporting-requirements-for-medicine-shortages-and-discontinuations.pdf [Accessed December 23rd 2020].
360. Wetterneck TB, Skibinski, K., Schroeder, M., Roberts, T. L., & Carayon, P. Challenges with the Performance of Failure Mode and Effects Analysis in Healthcare Organizations: An IV Medication Administration HFMEATM. . Proceedings of the Human Factors and Ergonomics Society Annual Meeting. (2004);48:1708-12.
361. Linkin DR, Sausman C, Santos L, Lyons C, Fox C, Aumiller L, et al. Applicability of Healthcare Failure Mode and Effects Analysis to healthcare epidemiology: evaluation of the sterilization and use of surgical instruments. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. (2005) Oct 1;41:1014-9.
362. Ordre des pharmaciens du Quebec. Recommendations of the Working Committee on Drug Shortages. Drug Shortage A public health issue that demands a coordinated response (2012) [Accessed February 15th 2021].
363. Le Gouvernement française. La ministre des Solidarités et de la Santé. Lutter contre les pénuries et améliorer la disponibilité des médicaments en France, Feuille de route 2019-2022 (2019) https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/31142_dicom_pe_nurie_de_me_dicamentsv8.pdf [Accessed December 23rd 2020].
364. The Royal Dutch Pharmacists Association (KNMP). Shortages overview <https://farmanco.knmp.nl/geneesmiddel/> [Accessed December 23rd 2020].

-
365. Australian Government Department of Health. Therapeutic Goods Administration (TGA). Medicine Shortages Information Initiative, Critical medicine shortages and other information (2020) <https://apps.tga.gov.au/prod/MSI/search> [Accessed December 23rd 2020].
366. Department of Health and Social Care. Government of the United Kingdom. NHS. A guide to managing medicines supply and shortages (2019) <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2019/11/a-guide-to-managing-medicines-supply-and-shortages-2.pdf> [Accessed December 23rd 2020].
367. European Public Health Alliance (EPHA). EPHA position on medicine shortages in Europe (2020) <https://epha.org/wp-content/uploads/2020/04/epha-a2m-medicine-shortages-position.pdf> [Accessed February 15th 2021].
368. Green K, Hoppe-Tichy T. Dealing with drug supply bottlenecks-Suggestion for a recommendation for action (2013) <https://www.krankenhauspharmazie.de/heftarchiv/2013/02/vorschlag-fur-eine-handlungsempfehlung.html> [Accessed December 23rd 2020].
369. UK Medicines Information. National Patient Safety Agency (NPSA). Rapid Response Report: Reducing Harm from omitted and delayed medicines in hospital A tool to support local implementation (2010) [Accessed December 23rd 2020].
370. American Pharmaceutical Review. Drug shortages and excipient opportunities: a parenteral excipient market analysis (2016) <https://www.americanpharmaceuticalreview.com/Featured-Articles/182921-Drug-Shortages-and-Excipient-Opportunities-A-Parenteral-Excipient-Market-Analysis/> [Accessed December 23rd 2020].
371. European Association of Hospital Pharmacists (EAHP), GS1, University Hospital Leuven. A high level meeting on reducing medication error in hospitals: Making bedside scanning a systematic reality across Europe (2013) [https://www.eahp.eu/sites/default/files/files/Report%20of%20bedside%20scanning%20meeting\(1\).pdf](https://www.eahp.eu/sites/default/files/files/Report%20of%20bedside%20scanning%20meeting(1).pdf) [Accessed December 23rd 2020].
372. The Association of Anaesthetists. National Essential Anaesthesia Drug List (NEADL) (2015) <https://www.evidence.nhs.uk/document?id=1837229&returnUrl=Search%3Fps%3D40%26q%3DAnaesthesia&q=Anaesthesia> [Accessed December 23rd 2020].
373. Duke antimicrobial stewardship outreach network (DASON). Drug Shortages: Focus on Piperacillin/Tazobactam (Zosyn™) (2015) https://dicon.medicine.duke.edu/sites/default/files/may_2015-dason_newsletter-pip-tazo_drug_shortage_5_6_15_final_dja.pdf [Accessed December 23rd 2020].
374. Valiquette L, Laupland KB. Antimicrobial shortages: Another hurdle for clinicians. The Canadian journal of infectious diseases & medical microbiology = Journal canadien des maladies infectieuses et de la microbiologie medicale. (2015) Mar-Apr;26:67-8.
375. Muscillo N. Antimicrobial shortages-Role of the Clinical Excellence Commission (2017) https://www.cec.health.nsw.gov.au/_data/assets/pdf_file/0008/383093/Antimicrobial-Shortages-Role-of-the-CEC-Nina-Muscillo.pdf [Accessed December 23rd 2020].

-
376. Covenant health. Pharmacy services. Flumazenil injection shortage (2017) <https://medicalstaff.covenanthealth.ca/news-events/current-advisories-alerts/drug-advisories/2017/october/2017-10-02-flumazenil-injection-shortage> [Accessed December 23rd 2020].
377. European Healthcare Distribution Association (GIRP). Recommendations on ways to address medicines shortages (2020) http://girp.eu/sites/default/files/documents/recommendations_on_ways_to_address_shortages_0.pdf [Accessed February 15th 2021].
378. Rosoff PM. Unpredictable drug shortages: an ethical framework for short-term rationing in hospitals. *The American journal of bioethics : AJOB.* (2012);12:1-9.
379. Flynn J, Chubbs K, Gladney-Martin S, Singleton R, Pullman D. Triage in times of drug shortage. *Healthcare management forum.* (2015) Sep;28:202-5.
380. Australian Government Department of Health. Therapeutic Goods Administration (TGA). Management and communication of medicine shortages and discontinuations in Australia (2020) <https://www.tga.gov.au/book-page/appendix-1-medicines-watch-list> [Accessed December 23rd 2020].
381. Lipworth W, Kerridge I. Why drug shortages are an ethical issue. *The Australasian medical journal.* (2013) Nov 30;6:556-9.
382. Char DS, Magnus D. Ethics of Disclosure Regarding Drug Shortages That Affect Patient Care. *Anesthesia and analgesia.* (2015) Aug;121:262-3.
383. Paparella SF. Drug shortages in the emergency department: managing a threat to patient safety. *J Emerg Nurs.* (2012) Sep;38:466-9.
384. Valgus J, Singer EA, Berry SR, Rathmell WK. Ethical challenges: managing oncology drug shortages. *Journal of oncology practice.* (2013) Mar;9:e21-3.
385. Daniels N. Accountability for reasonableness. *BMJ (Clinical research ed).* (2000);321:1300-1.
386. European Association of Hospital Pharmacists (EAHP). EAHP medicine shortages report: medicines shortages in the hospital sector-prevalence, nature and impact on patient care (2019) https://www.eahp.eu/sites/default/files/eahp_2019_medicines_shortages_report.pdf [Accessed December 23rd 2020].
387. Horák P, Underhill J, Batista A, Amann S, Gibbons N. EAHP European Statements Survey 2017, focusing on sections 2 (Selection, Procurement and Distribution), 5 (Patient Safety and Quality Assurance) and 6 (Education and Research). *European Journal of Hospital Pharmacy.* (2018);25:237-44.
388. European Medicines Agency (EMA). Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) is the European Medicines Agency's (EMA) Committee Responsible for Assessing and Monitoring the Safety of Human Medicines (2020) <https://www.ema.europa.eu/en/committees/pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac> [Accessed February 15th 2021].
389. Arlett P, Portier G, de Lisa R, Blake K, Wathion N, Dogne JM, et al. Proactively managing the risk of marketed drugs: experience with the EMA Pharmacovigilance Risk Assessment Committee. *Nature reviews Drug discovery.* (2014) May;13:395-7.

-
390. European Medicines Agency (EMA). The European Regulatory System for Medicines -A Consistent Approach to Medicines Regulation across the European Union (2016) https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/european-regulatory-system-medicines-european-medicines-agency-consistent-approach-medicines_en.pdf [Accessed February 15th 2021].
391. Cousins D, Evans M, Wind K. Managing risks arising from medicine shortages in NHS hospitals (2012) <https://www.pharmaceutical-journal.com/news-and-analysis/managing-risks-arising-from-medicine-shortages-in-nhs-hospitals/11106440.article?firstPass=false> [Accessed December 23rd 2020].
392. Boucher HW, Bakken JS, Murray BE. The United Nations and the Urgent Need for Coordinated Global Action in the Fight Against Antimicrobial Resistance. *Annals of internal medicine.* (2016) Dec 6;165:812-3.
393. World Health Organization (WHO). Antimicrobial Resistance (2018) <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance> [Accessed January 20th 2021].
394. Tornimbene B, Eremin S, Escher M, Griskeviciene J, Manglani S, Pessoa-Silva CL. WHO Global Antimicrobial Resistance Surveillance System early implementation 2016-17. *The Lancet Infectious diseases.* (2018) Mar;18:241-2.
395. Hofer U. The cost of antimicrobial resistance. *Nature reviews Microbiology.* (2019) Jan;17:3.
396. Weaver SJ, Lubomksi LH, Wilson RF, Pfoh ER, Martinez KA, Dy SM. Promoting a culture of safety as a patient safety strategy: a systematic review. *Annals of internal medicine.* (2013) Mar 5;158:369-74.
397. Mardon RE, Khanna K, Sorra J, Dyer N, Famolaro T. Exploring relationships between hospital patient safety culture and adverse events. *Journal of patient safety.* (2010) Dec;6:226-32.
398. Pontes C, Zara C, Torrent-Farnell J, Obach M, Nadal C, Vella-Bonanno P, et al. Time to Review Authorisation and Funding for New Cancer Medicines in Europe? Inferences from the Case of Olaratumab. *Applied health economics and health policy.* (2020) Feb;18:5-16.
399. Godman B, Malmström RE, Diogene E, Gray A, Jayathissa S, Timoney A, et al. Are new models needed to optimize the utilization of new medicines to sustain healthcare systems? Expert review of clinical pharmacology. (2015) Jan;8:77-94.
400. Godman B, Malmström RE, Diogene E, Jayathissa S, McTaggart S, Cars T, et al. Dabigatran - a continuing exemplar case history demonstrating the need for comprehensive models to optimize the utilization of new drugs. *Front Pharmacol.* (2014);5:109.
401. Moon JC, Godman B, Petzold M, Alvarez-Madrado S, Bennett K, Bishop I, et al. Different initiatives across Europe to enhance losartan utilization post generics: impact and implications. *Front Pharmacol.* (2014);5:219.
402. Godman B, Wettermark B, van Woerkom M, Fraeyman J, Alvarez-Madrado S, Berg C, et al. Multiple policies to enhance prescribing efficiency for established medicines in Europe with a particular focus on demand-side measures: findings and future implications. *Front Pharmacol.* (2014);5:106.

403. Ferrario A, Kanavos P. Dealing with uncertainty and high prices of new medicines: a comparative analysis of the use of managed entry agreements in Belgium, England, the Netherlands and Sweden. *Social science & medicine* (1982). (2015) Jan;124:39-47.
404. Ferrario A, Kanavos P. Managed Entry Agreements for Pharmaceuticals: the European Experience (2013) <http://eprints.lse.ac.uk/id/eprint/50513> [Accessed December 23rd 2020].
405. Zohar D, Livne Y, Tenne-Gazit O, Admi H, Donchin Y. Healthcare climate: A framework for measuring and improving patient safety*. *Critical Care Medicine*. (2007);35:1312-7.
406. Pharmaceutical Group of the European Union (PGEU). Medicines shortages is a global public health problem. The evidence and case for action (2012) <https://www.pgeu.eu/en/policy/20:medicine-shortages.html> [Accessed February 15th 2021].
407. Spanish society of hospital pharmacists (SEFH). Recomendaciones para la prevencion de errores de medicacion (2000) https://www.sefh.es/normas/errores_medicacion.pdf [Accessed February 15th 2021].
408. Kuper KM, Boles DM, Mohr JF, Wanger A. Antimicrobial susceptibility testing: a primer for clinicians. *Pharmacotherapy*. (2009) Nov;29:1326-43.
409. Hsueh K, Reyes M, Krekel T, Casabar E, Ritchie DJ, Jafarzadeh SR, et al. Effective Antibiotic Conservation by Emergency Antimicrobial Stewardship During a Drug Shortage. *Infection control and hospital epidemiology*. (2017) Mar;38:356-9.
410. Iregui M, Ward S, Sherman G, Fraser VJ, Kollef MH. Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *Chest*. (2002) Jul;122:262-8.
411. Kang CI, Kim SH, Kim HB, Park SW, Choe YJ, Oh MD, et al. Pseudomonas aeruginosa bacteremia: risk factors for mortality and influence of delayed receipt of effective antimicrobial therapy on clinical outcome. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. (2003) Sep 15;37:745-51.
412. Houck PM, Bratzler DW, Nsa W, Ma A, Bartlett JG. Timing of antibiotic administration and outcomes for Medicare patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Archives of internal medicine*. (2004) Mar 22;164:637-44.
413. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med*. (2006) Jun;34:1589-96.
414. Lodise TP, Jr., Patel N, Kwa A, Graves J, Furuno JP, Graffunder E, et al. Predictors of 30-day mortality among patients with Pseudomonas aeruginosa bloodstream infections: impact of delayed appropriate antibiotic selection. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. (2007) Oct;51:3510-5.
415. Morelli P, Vinci A, Galetto L, Magon G, Maniaci V, Banfi G. FMECA methodology applied to two pathways in an orthopaedic hospital in Milan. *J Prev Med Hyg*. (2007);48:54-9.
416. Patel GP, Simon D, Scheetz M, Crank CW, Lodise T, Patel N. The effect of time to antifungal therapy on mortality in Candidemia associated septic shock. *American journal of therapeutics*. (2009) Nov-Dec;16:508-11.
417. Marchaim D, Kaye KS, Fowler VG, Anderson DJ, Chawla V, Golan Y, et al. Case-control study to identify factors associated with mortality among patients with methicillin-resistant

- Staphylococcus aureus bacteraemia. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.* (2010) Jun;16:747-52.
418. Spellberg B, Blaser M, Guidos RJ, Boucher HW, Bradley JS, Eisenstein BI, et al. Combating antimicrobial resistance: policy recommendations to save lives. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* (2011) May;52 Suppl 5:S397-428.
419. World Health Organisation (WHO). *Global Strategy on Human Resources for Health: Workforce 2030* (2016) <https://www.who.int/hrh/resources/globstrathrh-2030/en/> [Accessed January 20th 2021].
420. Klerings I, Weinhandl AS, Thaler KJ. Information overload in healthcare: too much of a good thing? *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes.* (2015);109:285-90.
421. Aita M, Belvedere O, De Carlo E, Deroma L, De Pauli F, Gurrieri L, et al. Chemotherapy prescribing errors: an observational study on the role of information technology and computerized physician order entry systems. *BMC Health Serv Res.* (2013) Dec 17;13:522.
422. Schrand LM, Troester TS, Ballas ZK, Mutnick A, Ross MB. Experience briefs: Preparing for drug shortages: One teaching hospital's approach to the IVIG shortage. *Formulary (Cleveland, Ohio).* (2001) 01/01;36:52-9.
423. The Economist Intelligence Unit. *Addressing medicine shortages in Europe Taking a concerted approach to drive action on economic, manufacturing and regulatory factors* (2017) <http://graphics.eiu.com/upload/topic-pages/medicine-shortages/Addressing-medicine-shortages-in-Europe-EIU.pdf> [Accessed February 15th 2021].
424. Young D. Shortage of pharmacists may have contributed to patient's death. *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists.* (2002) Nov 1;59:2042, 4-5.
425. Bond CA, Raehl CL, Franke T. Clinical pharmacy services, hospital pharmacy staffing, and medication errors in United States hospitals. *Pharmacotherapy.* (2002) Feb;22:134-47.
426. Buurma H, De Smet PA, Leufkens HG, Egberts AC. Evaluation of the clinical value of pharmacists' modifications of prescription errors. *British journal of clinical pharmacology.* (2004) Nov;58:503-11.
427. Hoeve CE, Francisca RDC, Zomerdijk I, Sturkenboom M, Straus S. Description of the Risk Management of Medication Errors for Centrally Authorised Products in the European Union. *Drug safety.* (2020) Jan;43:45-55.
428. Owens RC, Jr., Shorr AF, Deschambeault AL. Antimicrobial stewardship: shepherding precious resources. *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists.* (2009) Jun 15;66:S15-22.
429. Weller TM, Jamieson CE. The expanding role of the antibiotic pharmacist. *The Journal of antimicrobial chemotherapy.* (2004) Aug;54:295-8.
430. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, Jr., Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, et al. *Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial*

- stewardship. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. (2007) Jan 15;44:159-77.
431. Eggertson L. Continuing drug shortages affect North American patients. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. (2010) Dec 14;182:E811-2.
432. Barron K. Medicines shortages are not improving and it is time to find practical solutions (2011) <https://www.pharmaceutical-journal.com/opinion/comment/medicines-shortages-are-not-improving-and-it-is-time-to-find-practical-solutions/11090863.article> [Accessed December 23rd 2020].
433. World Health Organisation (WHO). Medication Without Harm-WHO Global Patient Safety Challenge (2017) <https://www.who.int/patientsafety/medication-safety/medication-without-harm-brochure/en/> [Accessed January 20th 2021].
434. Banerjee AK, Zomerdijk IM, Wooder S, Ingate S, Mayall SJ. Post-approval evaluation of effectiveness of risk minimisation: methods, challenges and interpretation. *Drug safety*. (2014) Jan;37:33-42.
435. Faiella G, Parand A, Franklin BD, Chana P, Cesarelli M, Stanton NA, et al. Expanding healthcare failure mode and effect analysis: A composite proactive risk analysis approach. *Reliability Engineering & System Safety*. (2018) 2018/01/01/;169:117-26.
436. Habraken MM, Van der Schaaf TW, Leistikow IP, Reijnders-Thijssen PM. Prospective risk analysis of health care processes: a systematic evaluation of the use of HFMEA in Dutch health care. *Ergonomics*. (2009) Jul;52:809-19.
437. Hod R, Maimon O, Zimlichman E. The Relationships between Hospital Service Quality and Operational Efficiency: an Alternative Model. *Econ Outcome Res Open Access*. (2016);2.
438. Burke LG, Frakt AB, Khullar D, Orav EJ, Jha AK. Association Between Teaching Status and Mortality in US Hospitals. *JAMA*. (2017);317:2105-13.
439. Ayanian JZ, Weissman JS. Teaching hospitals and quality of care: a review of the literature. *The Milbank quarterly*. (2002);80:569-93, v.
440. Messina DJ, Scotti DJ, Ganey R, Zipp GP. The relationship between patient satisfaction and inpatient admissions across teaching and nonteaching hospitals. *Journal of healthcare management / American College of Healthcare Executives*. (2009) May-Jun;54:177-89; discussion 89-90.
441. Nuti S, Grillo Ruggieri T, Podetti S. Do university hospitals perform better than general hospitals? A comparative analysis among Italian regions. *BMJ open*. (2016) Aug 9;6:e011426.

8 PRILOZI

Prilog 1. Lista skraćenica i oznaka

AB	antibiotski
ACE	<i>angiotenzin-konvertujući enzim</i>
ACCF	<i>American College of Cardiology Foundation</i>
ACCP	<i>American College of Clinical Pharmacy</i>
AGES	<i>The Austrian Agency for Health and Food Safety</i>
AHA	<i>American Heart Association</i>
AHA	<i>the American Hospital Association</i>
AIFA	<i>Agencia Italiana del Farmaco</i>
AKH Wien	<i>Allgemeinen Krankenhaus der Stadt Wien</i>
ANSM	<i>Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé</i>
API	<i>Active Pharmaceutical Ingredient</i>
ASHP	<i>American Society of Health System Pharmacists</i>
ASTHO	<i>Association of State and Territorial Health Officials</i>
ATC	Anatomsko-terapijsko-hemijska klasifikacija
B-AU	Opšta univerzitetska bolnica „ <i>Allgemeinen Krankenhaus der Stadt Wien</i> “, Beč, Austrija
B-BE	Opšta univerzitetska bolnica Luven, Luven, Belgija
B-GR	Opšta univerzitetska bolnica „ <i>Jorgos Papanikolau</i> “, Solun, Grčka
B-HR	Opšta univerzitetska bolnica „ <i>Tomislav Bardek</i> “, Koprivnica, Hrvatska
B-SR	Institut za ortopediju Banjica, Beograd, Srbija
B-ŠP	Opšta univerzitetska bolnica „ <i>Infanta Sofia</i> “, Madrid, Španija
CIRS	<i>Critical Incidents Reporting System</i>
CNS	Centralni nervni sistem
COX	enzim ciklooksigenaza
CPA	<i>Canadian Pharmacists Association</i>
CPOE	<i>Computerized Physician Order Entry</i>
DTC	<i>Drug and Therapeutics Committee</i>
EAHP	<i>European Association of Hospital Pharmacists</i>
e-COST	<i>European Cooperation in Science and Technology</i>

<i>EMA</i>	<i>European Medicines Agency</i>
<i>ER</i>	<i>Emergency Room</i>
<i>ERA</i>	<i>Error and Risk Analysis</i>
<i>ESOP</i>	<i>European Society of Oncology Pharmacy</i>
<i>FAH</i>	<i>The Federation of American Hospitals</i>
<i>FDA</i>	<i>Food and Drug Administration</i>
<i>FE</i>	farmakoeekonomski
<i>FK</i>	farmakokinetski
<i>FIP</i>	<i>the International Pharmaceutical Federation</i>
<i>FM</i>	<i>Failure Mode</i>
<i>FMC</i>	<i>Failure Mode Cause</i>
<i>FMEA</i>	<i>Failure Mode and Effect Analysis</i>
<i>FTA</i>	<i>Fault Tree Analysis</i>
<i>FTE</i>	<i>Full Time Equivalent</i>
<i>GIRP</i>	<i>Groupement International de la Répartition Pharmaceutique-The European Healthcare Distribution Association</i>
<i>HACCP</i>	<i>Hazard Analysis and Critical Control Points</i>
<i>HAS</i>	<i>Haute Autorité de santé</i>
<i>HFMEA</i>	<i>Healthcare Failure Mode and Effect Analysis</i>
<i>HMA</i>	<i>Head of Medicines Agency</i>
<i>HMG-CoA</i>	3-hidroksi-3-metil-glutaril-CoA
<i>HPRA</i>	<i>the Health Products Regulatory Authority</i>
<i>HS</i>	<i>Hazard Score</i>
<i>5-HT3</i>	<i>5-hydroxytryptamine</i>
<i>IMS</i>	<i>Intercontinental Marketing Statistics Institute for healthcare informatics</i>
<i>IQR</i>	Interkvartilni opseg (interquartile range)
<i>IR</i>	<i>Incident Reporting</i>
<i>ISMP</i>	<i>Institute for Safe Medication Practices</i>
<i>IT</i>	Informacione tehnologije
<i>i.v.</i>	intravenski
<i>KNMP</i>	<i>the Royal Dutch Pharmacists Association</i>
<i>LHRH</i>	<i>Luteinising hormone-releasing hormone</i>
<i>LMIC</i>	<i>Low and Middle Income Countries</i>

<i>MAH</i>	<i>Marketing Authorization Holder</i>
<i>NHS</i>	<i>National Health Services</i>
<i>NIPN</i>	<i>National Institute of Pharmacy and Nutrition</i>
<i>NIPH</i>	<i>Norwegian Institute of Public Health</i>
<i>NPSA</i>	<i>National Patient Safety Agency</i>
NSAIL	nesteroidni antiinflamatorni lek
<i>PDA</i>	<i>Parenteral Drug Association</i>
<i>PGEU</i>	<i>Pharmaceutical Group of the European Union</i>
<i>PRAC</i>	<i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i>
<i>RCA</i>	<i>Root Cause Analysis</i>
RFZO	Republički fond za zdravstveno osiguranje
SAD	Sjedinjene Američke Države
<i>SEFH</i>	<i>Spanish Society of Hospital Pharmacists</i>
<i>SmPC</i>	Sažetak karakteristika leka (<i>Summary of Product Characteristics</i>)
<i>SSP</i>	<i>Serious Shortages Protocol</i>
<i>SSRI</i>	<i>selektivni inhibitori preuzimanja serotonina (selective serotonin reuptake inhibitor)</i>
SOP	standardne operativne procedure
SZO	Svetska zdravstvena organizacija
TDM	<i>terapijsko praćenje lekova (therapeutic drug monitoring)</i>
UAT	Upravljanje antimikrobnom terapijom
<i>UUDIS</i>	<i>the University of Utah's Drug Information Service</i>
<i>VA's NCPS</i>	<i>Veteran Affairs National Center for Patient Safety</i>

Prilog 2. Spisak tabela

Tabela 1.1 Uzroci nestašica lekova	-	6
Tabela 1.2 Lekovi za koje se najčešće sprovodi terapijska supstitucija prema ACCP	-	24
Tabela 1.3 Primer rangiranja zdravstvenog rizika usled nestašice leka u skladu sa PDA preporukama	-	31
Tabela 1.4 Elementi zdravstvenog rizika koji se primenjuju u trijaži rizicima	-	32
Tabela 1.5 Primeri nivoa zdravstvenog rizika dodeljenih određenim lekovima na osnovu terapijske primene i dostupnosti alternativne terapije	-	34
Tabela 1.6 Primeri strategija za kontrolu zdravstvenog rizika prema PDA preporukama	-	35
Tabela 1.7 Pregled pitanja vezanih za svaki korak u proceni zdravstvenih rizika	-	41
Tabela 3.1 Matriks za dodeljivanje bročane vrednosti hazardu na osnovu ozbiljnosti i verovatnoće	-	48
Tabela 4.1 Karakteristike ispitanika iz faze 1 istraživanja (N=34)	-	53
Tabela 4.2 Poznavanje koncepta procene zdravstvenih rizika kod nestašica lekova	-	54
Tabela 4.3 Praktični aspekti procene zdravstvenih rizika u zdravstvenoj ustanovi	-	55
Tabela 4.4 Terapijske grupe lekova za koje se sprovodi procena zdravstvenih rizika tokom nestašica u odnosu na zemlju ispitanika	-	57
Tabela 4.5 Lekovi za koje ispitanici sprovode procenu zdravstvenih rizika u kontekstu nestašica lekova u odnosu na način primene	-	58
Tabela 4.6 Zakonski preduslovi za sprovođenje procene zdravstvenih rizika u zemljama ispitanika	-	59
Tabela 4.7 Zakonska regulativa vezana za primenu procene zdravstvenih rizika kod nestašica	-	61

Tabela 4.8 Inicijative za primenu procene zdravstvenog rizika kod nestašica lekova	-	63
Tabela 4.9 Dodatne strategije za upravljanje nestašicama lekova	-	65
Tabela 4.10 Aspekti implementacije i komunikacije u proceni zdravstvenih rizika tokom nestašica lekova	-	66
Tabela 4.11 Pregled zdravstvenih rizika identifikovanih tokom procene rizika kod nestašice lekova	-	69
Tabela 4.12 Karakterizacija rezultata upravljanja nestašicama lekova kroz prospektivnu procenu zdravstvenih rizika	-	71
Tabela 4.13 Procene zdravstvenih rizika u odnosu na karakteristike ispitanika	-	72
Tabela 4.14 Karakteristike bolnica i aktuelnih nestašica	-	75
Tabela 4.15 Kodovi i pod-kodovi bazirani na transkriptu intervjuja bolničkih farmaceuta	-	76
Tabela 4.16 Izazovi i rešenja za prevazilaženje barijera u primeni procene zdravstvenih rizika kod nestašica lekova	-	83
Tabela 4.17 Karakteristike bolnica koje su učestvovalе u <i>HFMEA</i>	-	86
Tabela 4.18 Prikaz rezultata <i>HFMEA</i> u B-AU	-	88
Tabela 4.19 Prikaz rezultata <i>HFMEA</i> u B-BE	-	91
Tabela 4.20 Prikaz rezultata <i>HFMEA</i> u B-GR	-	94
Tabela 4.21 Prikaz rezultata <i>HFMEA</i> u B-HR	-	99
Tabela 4.22 Prikaz rezultata <i>HFMEA</i> u B-SR	-	103
Tabela 4.23 Prikaz rezultata <i>HFMEA</i> u B-ŠP	-	106
Tabela 4.24 Usporedni prikaz rezultata <i>HFMEA</i> po bolnicama	-	113
Tabela 4.25 Greške visokog hazard skora u bolnicama koje su učestvovalе u <i>HFMEA</i>	-	116

Tabela 4.26 Uticaj korektivnih mera na vrednost hazard skora (<i>HS</i>) u B-AU	-	118
Tabela 4.27 Uticaj korektivnih mera na vrednost hazard skora (<i>HS</i>) u B-BE	-	119
Tabela 4.28 Uticaj korektivnih mera na vrednost hazard skora (<i>HS</i>) u B-GR	-	120
Tabela 4.29 Uticaj korektivnih mera na vrednost hazard skora (<i>HS</i>) u B-HR	-	121
Tabela 4.30 Uticaj korektivnih mera na vrednost hazard skora (<i>HS</i>) u B-SR	-	122
Tabela 4.31 Uticaj korektivnih mera na vrednost hazard skora (<i>HS</i>) u B-ŠP	-	123
Tabela 4.32 Karakteristike uzroka greške (<i>FMC</i>) ozbiljnost, verovatnoća i hazard skor (<i>HS</i>) pre i posle korektivnih mera	-	124
Tabela 4.33 Uporedna analiza ozbiljnosti, verovatnoće i vrednosti hazard skora (<i>HS</i>) u odnosu na bolnice uključene u <i>HFMEA</i>	-	125
Tabela 4.34 Uporedni pregled ozbiljnosti uzroka grešaka (<i>FMC</i>) u bolnicama pre korektivnih mera	-	127
Tabela 4.35 Uporedni pregled verovatnoće uzroka grešaka (<i>FMC</i>) u bolnicama pre korektivnih mera	-	129
Tabela 4.36 Uporedni pregled ukupnog hazard skora (<i>HS</i>) uzroka grešaka (<i>FMC</i>) u bolnicama pre korektivnih mera	-	131
Tabela 4.37 Uporedni pregled ozbiljnosti uzroka grešaka (<i>FMC</i>) u bolnicama nakon sprovođenja korektivnih mera	-	133
Tabela 4.38 Uporedni pregled verovatnoće uzroka grešaka (<i>FMC</i>) u bolnicama nakon sprovođenja korektivnih mera	-	135
Tabela 4.39 Uporedni pregled ukupnog hazard skora (<i>HS</i>) uzroka grešaka (<i>FMC</i>) u bolnicama nakon sprovođenja korektivnih mera	-	137
Tabela 4.40 Kvalitativno-kvantitativni prikaz smanjenja hazard skora (<i>HS</i>) baziranog na primeni korektivnih mera u B-AU	-	139
Tabela 4.41 Kvalitativno-kvantitativni prikaz smanjenja hazard skora (<i>HS</i>) baziranog na primeni korektivnih mera u B-BE	-	141
Tabela 4.42 Kvalitativno-kvantitativni prikaz smanjenja hazard skora (<i>HS</i>) baziranog na primeni korektivnih mera u B-GR	-	145

Tabela 4.43 Kvalitativno-kvantitativni prikaz smanjenja hazard skora (<i>HS</i>) baziranog na primeni korektivnih mera u B-HR	-	149
Tabela 4.44 Kvalitativno-kvantitativni prikaz smanjenja hazard skora (<i>HS</i>) baziranog na primeni korektivnih mera u B-SR	-	154
Tabela 4.45 Kvalitativno-kvantitativni prikaz smanjenja hazard skora (<i>HS</i>) baziranog na primeni korektivnih mera u B-ŠP	-	159
Tabela 4.46 Kvalitativni prikaz korektivnih mera koje nisu dovele do smanjenja hazard skora (<i>HS</i>) u bolnicama uključenim u <i>HFMEA</i>	-	162

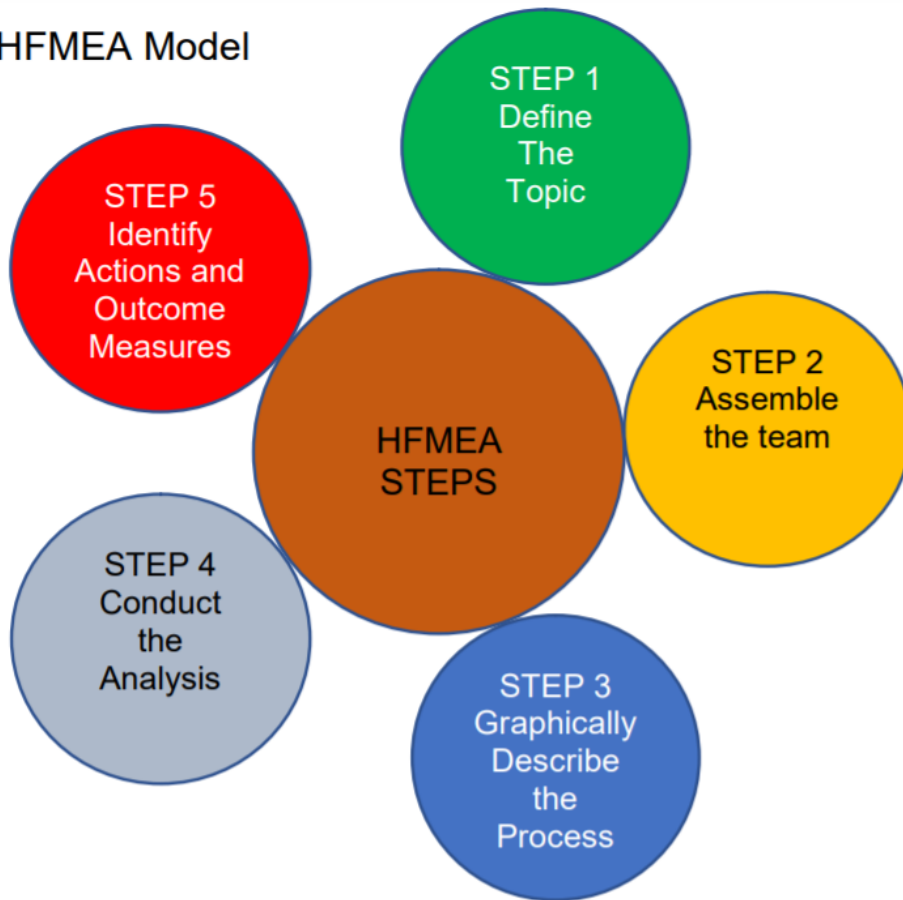
Prilog 3. Spisak slika

Slika 1.1 Fazni pristup u u upravljanju nestašicama lekova- pripremna faza	-	14
Slika 1.2 Fazni pristup u u upravljanju nestašicama lekova-faza procene	-	15
Slika 1.3 Fazni pristup u upravljanju nestašicama lekova-faza primene u nepredviđenim situacijama	-	16
Slika 1.4 Klinički procesi između zdravstvenih radnika koji pružaju zdravstvenu uslugu i pacijenata vezanu za propisivanje, izdavanje i primenu lekova	-	28
Slika 1.5 Model procene rizika	-	29
Slika 1.6 Terminologija rizika prema <i>ISO / IEC Guides 51 and 73</i>	-	30
Slika 1.7 Konceptualni okvir za procenu zdravstvenih rizika prema međunarodnoj klasifikaciji za sigurnost pacijenta	-	37
Slika 1.8 Upravljanje zdravstvenim rizicima u koracima	-	44
Slika 3.1 Metodološko stablo za odlučivanje o značaju greške/uzroka greške	-	49
Slika 4.1 Proces sve tri faze istraživanja	-	52
Slika 4.2 Broj članova multidisciplinarnog tima koji se bavi procenom zdravstvenog rizika u zdravstvenim ustanovama	-	56
Slika 4.3 Barijere u svakodnevnoj praksi koje prate primenu procene zdravstvenih rizika	-	81
Slika 4.4 Dijagram kodiran bojama na osnovu sličnosti u karakteristikama podprocesa identifikovanih putem <i>HFMEA</i> u bolnicama	-	109
Slika 4.5 Pregled uzroka grešaka po ključnim podprocesima tokom terapijske supstitucije	-	110
Slika 4.6 Grafički uporedni prikaz rezultata <i>HFMEA</i> po bolnicama	-	114

Slika 4.7 Uporedni prikaz medijalnih vrednosti skorova ozbiljnosti uzroka grešaka (<i>FMC</i>) između bolnica pre korektivnih akcija	-	126
Slika 4.8 Prikaz višestrukog poređenja ozbiljnosti uzroka grešaka (<i>FMC</i>) u bolnicama pre korektivnih mera	-	127
Slika 4.9 Uporedni prikaz medijalnih vrednosti verovatnoće uzroka grešaka (<i>FMC</i>) između bolnica pre korektivnih akcija	-	128
Slika 4.10 Prikaz višestrukog poređenja verovatnoće uzroka grešaka (<i>FMC</i>) u bolnicama pre korektivnih mera	-	129
Slika 4.11 Uporedni prikaz medijalnih vrednosti ukupnog hazard skora (<i>HS</i>) uzroka grešaka (<i>FMC</i>) između bolnica pre korektivnih mera	-	130
Slika 4.12 Prikaz višestrukog poređenja ukupnog hazard skora (<i>HS</i>) uzroka grešaka (<i>FMC</i>) u bolnicama pre korektivnih mera	-	131
Slika 4.13 Uporedni prikaz medijalnih vrednosti ozbiljnosti uzroka grešaka (<i>FMC</i>) između bolnica nakon sprovođenja korektivnih akcija	-	132
Slika 4.14 Prikaz višestrukog poređenja ozbiljnosti uzroka grešaka (<i>FMC</i>) u bolnicama nakon sprovođenja korektivnih mera	-	133
Slika 4.15 Uporedni prikaz medijalnih vrednosti verovatnoće uzroka grešaka (<i>FMC</i>) između bolnica nakon sprovođenja korektivnih akcija	-	134
Slika 4.16 Prikaz višestrukog poređenja verovatnoće uzroka grešaka (<i>FMC</i>) u bolnicama nakon sprovođenja korektivnih mera	-	135
Slika 4.17 Uporedni prikaz medijalnih vrednosti ukupnog hazard skora (<i>HS</i>) uzroka grešaka (<i>FMC</i>) između bolnica nakon sprovođenja korektivnih akcija	-	136
Slika 4.18 Prikaz višestrukog poređenja ukupnog hazard skora (<i>HS</i>) uzroka grešaka (<i>FMC</i>) u bolnicama nakon sprovođenja korektivnih mera	-	137

Prilog 4. Grafički prikaz sprovođenja *HFMEA* prema *De Rosier* metodologiji

HFMEA Model



Prilog 5. Radni obrazac za unos grešaka i uzroka grešaka tokom sprovođenja *HFMEA* prema *De Rosier* metodologiji

HFMEA Subprocess step name and title													
Failure Mode: First Evaluate failure mode before determining potential causes	Potential Causes	HFMEA Step 4 - Hazard Analysis			Decision Tree Analysis					HFMEA Step 5 - Identify Actions and Outcomes			
		Severity	Probability	Haz. Score	Single Point Weakness?	Existing Control Measure?	Detectability	Proceed?	Action Type (Control, Accept, Eliminate)	Actions or Rationale for Stopping	Outcome Measure	Person Responsible	Management Concurrence
	→												

Prilog 6. Određivanje ozbiljnosti za svaku grešku i uzrok greške prema *De Rosier* metodologiji

	Patient Outcome	Visitor Outcome	Staff Outcome	Equipment or Facility
Catastrophic Event (4)	^{a, b} Death, major permanent loss of function, suicide, rape, hemolytic transfusion reaction, surgery or procedure on the wrong patient or wrong body part	Death; or hospitalization of 3 or more visitors	A death or hospitalization of 3 or more staff	Damage equal to or more than \$250,000. Any fire that grows larger than an incipient stage
Major Event (3)	^a Permanent lessening of bodily function, disfigurement, surgical intervention, increased length of stay or level of care for 3 or more patients	Hospitalization of 1-2 visitors	Hospitalization of 1-2 staff, 3 or more staff with lost time or restricted duty injuries/illnesses	^c Damage equal to or more than \$100,000.
Moderate Event (2)	Increased length of stay or increased level of care for 1 or 2 patients	Evaluation and treatment for 1-2 visitors (less than hospitalization)	Medical expenses, lost time or restricted duty injuries or illness for 1-2 staff	Damage more than \$10,000 but less than \$100,000. A fire at incipient stage or smaller
Minor Event (1)	No injury, nor increased length of stay nor increased level of care	Visitor evaluated (no treatment or treatment refused)	First aid only (no lost time, restricted duty injuries or illnesses)	^{c, d} Damage less than \$10,000. Loss of utility system with no adverse outcome.

Prilog 7. Određivanje verovatnoće za svaku grešku i uzrok greške prema *De Rosier* metodologiji

HFMEA Probability Ratings
Frequent Event (4) Likely to occur immediately or within a short period (may happen several times in one year)
Occasional Event (3) Probably will occur (may happen several times in 1 to 2 years)
Uncommon Event (2) Possible to occur (may happen sometime in 2 to 5 years)
Remote Event (1) Unlikely to occur (may happen sometime in 5 to 30 years)

9 BIOGRAFIJA

Nenad Miljković je rođen 15.04.1978. godine u Beogradu, R. Srbija. Pohađao V beogradsku gimnaziju, prirodno-matematički smer. Farmaceutski fakultet Univerziteta u Beogradu upisao školske 1997/98. godine, a diplomirao jula 2004. godine. Na Institutu za ortopediju Banjica radi od 2005. godine, gde je i Načelnik Odeljenja za farmaceutsku zdravstvenu delatnost od 2017. godine. U 2010. godini postaje stipendista Evropske Komisije u okviru programa poslediplomskih studija *Erazmus Mundus*-Evropsko javno zdravlje na Univerzitetu Šefild u Velikoj Britaniji i Univerzitetu Sorbonne Paris Cité u Francuskoj, na osnovu koga stiče diplomu *Master of European Public Health*. Zdravstvenu specijalizaciju iz kliničke farmacije na Farmaceutskom fakultetu, Univerziteta u Beogradu završava decembra 2014. godine. Doktorske akademske studije - modul farmakokinetika i klinička farmacija upisuje školske 2016/17. godine na Farmaceutskom fakultetu, Univerzitet u Beogradu.

Kao delegat Sekcije za bolničku farmaciju pri Evropskom udruženju bolničkih farmaceuta (*EAHP*) u toku 2017. godine izabran je za *EAHP* Direktora za profesionalni razvoj a od oktobra 2020. godine postaje Direktor finansija *EAHP*. Od 2016. godine je izabran za stručnog nadzornika za proveru kvaliteta stručnog rada iz oblasti kliničke farmacije pri Farmaceutskoj komori Srbije, a od 2018. i za Predsednika sekcije za bolničku farmaciju pri Savezu farmaceutskih udruženja Srbije (*SFUS*).

U periodu 2011-2012. godine uključen je u realizaciju projekta, čiji je nosilac *Institute Albert Bonniot*, Inserm U823, Grenoble, Francuska, pri epidemiološkom istraživačkom timu iz oblasti procene urinarnih biomarkera za procenu izloženosti aerozagađenjima u trudnica *EDEN* kohortna studija. Od 2012. do 2016. godine uključen je u projekat pod nazivom *Global Public Health Certificate Programme*, od strane *Drexel* Univerziteta u Filadelfiji – u okviru modula globalno javno zdravlje.

Pohađao je program razmene i usavršavanja zdravstvenih radnika u okviru programa Evropske federacije bolnica (*HOPE*) usmerenog na razvoj kompetencija zdravstvenih radnika na klinikama *HMC- Haaglanden Medisch Centrum* i *Bronovo* u Holandiji 2015. godine i usavršavanje u oblasti kliničke farmacije na klinici *Antoine Béchère* u Parizu 2016. godine pod mentorstvom André Rieutord. U 2016. godini ispred Instituta za ortopediju Banjica postaje vođa radne grupe 3 za procenu kliničkih potreba pacijenata tokom nestašica lekova u okviru projekta *European Cooperation in Science and Technology (COST) Action 15105- European Medicine Shortages Research Network*, finansirane u okviru EU programa Horizon 2020. U 2020. godini, postaje finalista *International Medis Awards* u kategoriji farmacija, a od 2021. godine član Naučnog odbora pri konzorcijumu *IMMUNION (Improving Immunisation Cooperation in the European Union)*.

Do sada je objavio 12 radova u međunarodnim časopisima i ukupno 3 saopštenja.

10 IZJAVE

Izjave o autorstvu

Име и презиме аутора Ненад В. Миљковић

Број индекса 38/2016

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

Процена здравствених ризика у примени супституционе терапије током несташица лекова

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да дисертација у целини ни у деловима није била предложена за стицање друге дипломе према студијским програмима других високошколских установа;
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио/ла интелектуалну својину других лица.

Потпис аутора

У Београду, _____

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора Ненад В. Миљковић

Број индекса 38/2016

Студијски програм Фармакокинетика и клиничка фармација

Наслов рада Процена здравствених ризика у примени супституционе терапије током несташица лекова

Ментор проф. др Бранислава Миљковић

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла ради похрањивања у **Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског назива доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

Потпис аутора

У Београду, _____

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

Процена здравствених ризика у примени супституционе терапије током несташница лекова

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду и доступну у отвореном приступу могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство (CC BY)

2. Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)

3. Ауторство – некомерцијално – без прерада (CC BY-NC-ND)

4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)

5. Ауторство – без прерада (CC BY-ND)

6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених

лиценци. Кратак опис лиценци је саставни део ове изјаве.)

Потпис аутора

У Београду, _____

1. **Ауторство.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце, чак и у комерцијалне сврхе. Ово је најслободнија од свих лиценци.

2. **Ауторство – некомерцијално.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела.

3. **Ауторство – некомерцијално – без прерада.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела. У односу на све остале лиценце, овом лиценцом се ограничава највећи обим права коришћења дела.

4. **Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада.

5. **Ауторство – без прерада.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела.

6. **Ауторство – делити под истим условима.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада. Слична је софтверским лиценцама, односно лиценцама отвореног кода.