

**NASTAVNO-NAUČNOM VEĆU  
UNIVERZITETA U BEOGRADU - FARMACEUTSKOG FAKULTETA**

Nastavno-naučno veće Farmaceutskog fakulteta, na sednici održanoj 04.03.2021. godine, imenovalo je Komisiju za ocenu završene doktorske disertacije pod nazivom „Procena zdravstvenih rizika u primeni supstitucione terapije tokom nestašica lekova“, kandidata Mr ph. spec. Nenad Miljković, u sastavu:

- Dr sc. Branislava Miljković - mentor rada, redovni profesor, Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet
- 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

Posle izvršene analize priložene doktorske disertacije, članovi Komisije podnose Nastavno-naučnom veću Farmaceutskog fakulteta u Beogradu sledeći:

**I Z V E Š T A J**

**A. SADRŽAJ DOKTORSKE DISERTACIJE**

Doktorska disertacija je napisana na 235 strana kucanog teksta formata A4, fontom *Times New Roman*, veličine 12 i jednostrukim proredom. Sadrži 54 tabele, 27 slika i 441 literaturni navod. Sadržaj teze je izložen u sledećim poglavljima: Uvodna razmatranja (44 strana), Ciljevi istraživanja (1 strana), Metodologija istraživanja (6 strana), Rezultati istraživanja (112 strana), Diskusija (36 strana), Zaključak (2 strane) i Literatura (34 strane). Na početku doktorske disertacije je priložen sažetak/*abstract*, a na kraju se nalaze prilozi (ukupno 7), kratka biografija kandidata, i potpisane izjave kandidata o autorstvu, istovetnosti štampane i elektronske verzije i korišćenju doktorske disertacije.

Poglavlje **Uvodna razmatranja** sastoji se iz tri dela sa osvrtom na (1) nestašice lekova, (2) terapijsku supstituciju, i (3) zdravstvene rizike u toku upravljanja nestašicama. U prvom delu uvoda opisan je globalni fenomen nestašica lekova, uz prikaz najčešćih uzroka nestašica, grupisanih u predvidljive i nepredvidljive. U okviru nepredvidljivih uzroka predstavljeni su problemi u proizvodnji lekova, nedostatku sirovina i ambalaže, neusklađenost sa regulatornim standardima, neočekivana povećana potražnja za lekovima, prekid u isporuci lekova, iznenadno ukidanje proizvodne lokacije, prirodne nepogode i epidemije. Predvidljivi uzroci nestašica prikazani su kroz planiranu obustavu proizvodnje, ograničenost proizvodnih kapaciteta, uvođenje kvota u distribuciji leka, kao i isticanje patentne zaštite. Predstavljene su i grupe lekova najčešće pogođene nestašicom poput preparata za parenteralnu ishranu,

anestetika, analgetika, antiinfektivnih, kardiovaskularnih, hematoloških i onkoloških lekova. Istaknuti su i problemi sa kojim se suočavaju zdravstveni radnici tokom upravljanja nestašicama, u vidu nemogućnosti da svojim pacijentima pruže propisanu terapiju, primene manje efikasne terapije uz neadekvatni monitoring pacijenata nakon terapijske supstitucije, potpuni prekid ili odlaganje terapije, duži boravak pacijenata u bolnici i pojave učestalih medicinskih grešaka povezanih sa primenom alternative. Prikazano je i finansijsko opterećenje nestašicama lekova u vidu nabavke skupljih alternativa, kao i troškova bolnica povezanih sa upravljanjem neželjenim događajima uzrokovanim dugotrajnim nestašicama. Stoga se u ovom potpoglavlju navode i modaliteti upravljanja nestašicama od strane zdravstvenih radnika kroz uspostavljanje multidisciplinarnе saradnje, određivanja liste alternativnih lekova u zdravstvenoj ustanovi, prioritizacije u primeni lekova i poboljšane komunikacije među zdravstvenim radnicima i sa pacijentima. Drugi deo uvoda posvećen je detaljnom pojašnjenju koncepta terapijske supstitucije, koji predstavlja zamenu terapije onom koja nije propisana od strane propisivača u smislu promene doze, farmaceutsko-tehnološke formulacije, farmakokinetikog profila i same aktivne supstance, a kao način da se prevaziđe nestašica leka. Doktorand je pregledom literature, objedinio i prikazao preduslove za sprovođenje terapijske supstitucije. Istaknuti su ključni aspekti u sprovođenju bezbedne terapijske supstitucije, koja se zasniva na potpunom pristupu zdravstvenih radnika podacima o pacijentu, uključujući demografske, kliničke, kao i laboratorijske podatke potrebne za monitoring pacijenta. Kao najznačajniji preduslov za sprovođenje adekvatne terapijske supstitucije istaknuta je neophodnost uvođenja kompjuterizovanog naloga lekara (*Computerized Physician Order Entry, CPOE*), koji omogućuje sakupljanje, strukturiranje i upravljanje podacima od značaja za terapijsku supstituciju u zdravstvenim ustanovama, te potpunu modifikaciju proskripcije lekara u skladu sa terapijskom supstitucijom odobrenom od strane Komisije za lekove (*Drug and Therapeutics Committee, DTC*). Kao lekovi za koje se najčešće sprovodi terapijska supstitucija, predviđena internim bolničkim protkolima, prikazani su lekovi visokog zdravstvenog rizika, lekovi koji se u velikom obimu koriste u zdravstvenoj ustanovi, kao i skuplji lekovi, poput antiinfektivnih lekova, analgetika, lekova za centralni nervni sistem, kardiovaskularnih i lekova za gastrointestinalni sistem. Naglašena je i neophodnost da se način razmene informacija o alternativni među zdravstvenim radnicima, kao i forma propisivanja, izdavanja i primene lekova registrovanih kroz bolnički informacioni sistem standardizuje. Pored podrške u vidu informacionih tehnologija, potrebno je da se lekovi obeležavaju na način koji omogućava zdravstvenim radnicima potpun i jasan uvid u naziv i koncentraciju leka, režim doziranja i farmaceutsko-tehnološki oblik, tokom supstitucije, izdavanja i primene leka. Kroz kontrolisan pristup lekovima visokog rizika na bolničkim 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 tokom terapijske supstitucije, do kojih dolazi prilikom rastvaranja i primene lekova, posebno onih koji zahtevaju kontrolisane uslove za rekonstituciju. U trećem delu uvodnih razmatranja, prikazani su zdravstveni rizici povezani sa upravljanjem nestašicama lekova, poput nemogućnosti da se pacijentu obezbedi terapija i/ili da se pacijentu ordinira odgovarajuća terapija, što vodi medicinskim greškama i direktno utiče na terapijske ishode, uvođenjem manje efikasne i bezbedne terapije. U okviru predstavljanja zdravstvenih rizika, koji proizilaze iz terapijske supstitucije, kao vida upravljanja nestašicama, predstavljeni su rizici u pogledu promene u propisivanju, izdavanju i načinu primene alternative u odnosu na početnu terapiju, što dovodi do medicinskih grešaka. 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. Dalje, u slučaju da alternativna terapija nije unapred određena za pojedine grupe lekova, nedovoljna upoznatost zdravstvenih radnika sa primenom

leka može imati nesagledive posledice po pacijenta. Posebno je naglašen izazov u terapijskoj supstituciji, koji predstavlja vremenski razmak između trenutka kada dođe do nestašice i trenutka kada je alternativna terapija dostupna za primenu. Dat je prikaz modela upravljanja zdravstvenim rizicima kroz njihovu identifikaciju na osnovu procene dostupnih podataka, koji ukazuju na postojanje rizika. U okviru ovih razmatranja predstavljen je način ekstrakcije podataka potrebnih za identifikaciju rizika putem bolničkih sistema za prijavu incidenata u sprovođenju zdravstvene zaštite (*Critical Incidence Reporting System, CIRS*), rezultata upitnika o bezbednosti primene zdravstvene zaštite u zdravstvenoj ustanovi, rezultata kliničkih odita i inspeksijskih kontrola regulatornih tela, kao i na osnovu dokumentovanih iskustava zdravstvenih radnika i pacijenata. Značajan deo ovog potpoglavlja predstavlja i opis trijaže zdravstvenih rizika kroz identifikaciju nivoa rizika zasnovanog na terapijskoj indikaciji, dostupnosti alternativa, proceni verovatnoće nestašice leka; te planiranja i implementacije mera za kontrolu zdravstvenog rizika od očekivanih nestašica lekova a na osnovu definisanog nivoa prioriteta rizika. U zavisnosti od toga da li se u zdravstvenoj ustanovi zdravstveni rizici procenjuju na osnovu registrovanih grešaka/incidenata ili predviđanjem zdravstvenih rizika, predstavljen je retrospektivni/reaktivni ili prospektivni/proaktivni vid upravljanja zdravstvenim rizicima. Prikazana je zdravstvena analiza vrste i ishoda greške (*Healthcare Failure Mode and Effect Analysis, HFMEA*) kao proaktivni vid kontrole rizika, kojom se na sistematičan način uz dokumentovanje svih radnih procesa, podprocesa, i rangiranje grešaka (*Failure Mode, FM*) i uzroka grešaka (*Failure Mode Cause, FMC*) prikupljaju podaci o mogućim zdravstvenim rizicima, te predlažu korektivne mere za njihovu kontrolu. Pored proaktivnog, prikazan je i reaktivan vid upravljanja zdravstvenim rizicima, na osnovu analize kritičnih incidenata do kojih je došlo u pružanju zdravstvene zaštite (*Critical Incidence Reporting System, CIRS*), kao i analize 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 uspostaviti mere za poboljšanje bezbednosti i sigurnosti pacijenta.

**Ciljevi istraživanja** su jasno definisani – procena iskustva i ograničenja u upravljanju zdravstvenim rizicima kod nestašica lekova na sekundarnom i tercijarnom nivou zdravstvene zaštite, kao i procena stepena/obima razmene podataka o identifikovanim zdravstvenim rizicima između svih učesnika u zdravstvenom sistemu. Dalje, cilj je bila i identifikacija radnih procesa i podprocesa koji uključuju supstituciju antibiotiske terapije u toku nestašica. Takođe, imajući u vidu heterogenost zdravstvenih rizika, kao i posledica do kojih dovode, vršeno je 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. U cilju procene značaja korektivnih mera u pogledu smanjenje zdravstvenih rizika i njihovog uticaja na terapijske ishode vršena je analiza uticaja koji imaju na smanjenje zdravstvenih rizika, poput rizika od primene neadekvatne terapije pacijentu, odsustva terapijskog monitoringa pacijenta nakon supstitucije, neodogovarajućeg pristupa/transfera podataka o nestašicama antibiotika u izabranim bolnicama, uključenim u *HFMEA* studiju.

U poglavlju **Metodologija istraživanja** opisan je dizajn istraživanja i način regrutovanja ispitanika i zdravstvenih ustanova, putem istraživačke mreža za proučavanje nestašica lekova u Evropi (*European Cooperation in Science and Technology, e-COST Action CA15105*) i Evropskog udruženja bolničkih farmaceuta (*European Association of Hospital Pharmacists, EAHP*). U okviru prve faze istraživanja, a na osnovu upitnika od 38 otvorenih i semistrukturiranih pitanja, podeljenih u tri segmenta, u okviru prvog prikupljeni su podaci vezani za poznavanje koncepta prospektivne procene zdravstvenih rizika kao metodologije i izvorima informisanja vezanih za primenu procene zdravstvenog rizika. U okviru drugog

segmenta upitnika prikupljane su informacije vezane za aspekte praktične primene prospektivne procene rizika u svakodnevnom radu zdravstvenih radnika, uočene zdravstvene rizike i komunikaciju ishoda procene sa ostalim učesnicima u finansiranju, organizovanju i pružanju zdravstvene zaštite, uključujući i regulatorna tela. Treći segment upitnika omogućio je uvid u primenjene metode analize rizika i njihov uticaj na smanjenje zdravstvenih rizika, kao i prioritizaciju pacijenata tokom terapijske supstitucije. Druga faza istraživanja u vidu detaljnog intervjua od 25 pitanja, grupisanih u istovetne segmente, kao i kod upitnika, sprovedena je u cilju detaljnijeg uvida o zdravstvenim rizicima sa kojima se zdravstveni radnici suočavaju pri upravljanju nestašicama lekova, te izazovima i uspešnosti u upravljanju nestašicama lekova. U cilju određivanja i rangiranja zdravstvenih rizika, povezanih sa radnim procesima i podprocesima, koji utiču na bezbednost i efikasnost terapije u toku supstitucije antimikrobne terapije tokom nestašica lekova, kao treća faza istraživanja, sprovedena je HFMEA u šest evropskih univerzitetskih bolnica iz mreže zemalja učesnica *COST Action 15105*: opštoj univerzitetskoj bolnici „*Allgemeinen Krankenhaus der Stadt Wien (AKH Wien)*“, Beč, Austrija (B-AU); opštoj univerzitetskoj bolnici Luven, Luven, Belgija (B-BE); opštoj univerzitetskoj bolnici „*Jorgos Papanikolau*“, Solun, Grčka (B-GR); opštoj univerzitetskoj bolnici „*Tomislav Bardek*“, Koprivnica, Hrvatska (B-HR); Institutu za ortopediju Banjica, Beograd, Srbija (B-SR); opštoj univerzitetskoj bolnici „*Infanta Sofia*“, Madrid, Španija (B-ŠP). Detaljno je prikazan postupak identifikacije zdravstvenih rizika kroz definisanje radnih procesa i podprocesa povezanih sa terapijskom supstitucijom; određivanje povezanosti procesa sa zdravstvenim rizicima; definisanje potencijalnih FM i FMC povezanih sa rizicima; rangiranje-hazard analiza FM i FMC ; predlog korektivnih mera za prevenciju FM; ponovno rangiranje-hazard analiza FMC u odnosu na primenjene korektivne mere, te procena redukcije rizika.

U nastavku poglavlja, pojašnjene su i definisane aktivnosti povezane sa ekstrakcijom i obradom podataka dobijenih u svakoj od faza istraživanja. U delu Statistička obrada podataka su navedene korišćene statističke metode, zavisno od prirode podataka, uključujući i parametarske i neparametarske testove. Deskriptivna i statistička obrada podataka izvršena je na Katedri za farmakokinetiku i kliničku farmaciju Farmaceutskog fakulteta Univerziteta u Beogradu i Katedri za kliničku farmakologiju i farmakoterapiju Katoličkog univerziteta u Luvenu. Kvantitativna analiza sprovedena je putem *Microsoft Office Excel 2010* i *IBM SPSS (ver 22.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) Statistics®*. *NVivo (QSR International Pty Ltd. 2012)* softver je korišćen za kvalitativnu analizu podataka dobijenih iz transkripata intervjua putem „*framework analize*“, nakon „*open-coded*“ kodiranja transkripata intervjua, naknadno grupisanih u „*coding tree*“, te importovanih u *NVivo*. Rezultati su prikazani tabelarno i grafički. Grafički prikazi dobijeni su u programu *Microsoft Office Excel* ili *SPSS*.

U poglavlju **Rezultati istraživanja** prikazani su originalni rezultati dobijeni u okviru ove doktorske disertacije. Rezultati su prikazani kroz 46 tabela i 18 slika, u okviru tri potpoglavlja koji odgovaraju fazama istraživanja, definisanim i prikazanim u okviru poglavlja Metodologija istraživanja. U 13 tabela predstavljeni su rezultati dobijeni na osnovu upitnika koje je popunilo 34 ispitanika iz 24 od ukupno 28 zemalja učesnica *COST Action 15105*, dok su u 3 tabele i na 1 slici predstavljeni rezultati detaljnog intervjua 17 bolničkih farmaceuta. U preostalih 30 tabela i 15 slika navedeni su najznačajniji rezultati o zdravstvenim rizicima, grešakama, uzrocima grešaka i posledicama do kojih dovode tokom supstitucije antimikrobne terapije, kao i predloženim korektivnim merama za njihovo smanjenje u šest evropskih univerzitetskih bolnica u Austriji, Belgiji, Grčkoj, Hrvatskoj, Srbiji i Španiji.

U poglavlju **Diskusija** predstavljena je uporedna analiza rezultata disertacije sa dostupnim literaturnim podacima. U okviru ovog poglavlja predstavljena su i ograničenja sprovedene studije, kao i mogućnosti za buduća istraživanja u ovoj oblasti.

Na kraju doktorske disertacije navedeni su najznačajniji **Zaključci** koji proizilaze iz rezultata istraživanja i njihove analize.

Poglavljje **Literatura** sadrži spisak od 441 reference koje su korišćene u doktorskoj disertaciji, citiranih vankuverskim stilom.

## B. OPIS POSTIGNUTIH REZULTATA

U okviru prve faze istraživanja posvećene cilju procene prakse i ograničenja u upravljanju zdravstvenim rizicima kod nestašica lekova na sekundarnom i tercijarnom nivou zdravstvene zaštite, 34 zdravstvena radnika iz 25 zemalja Evropske Unije (EU) i 9 zemalja van EU je popunilo upitnik. Najveći broj ispitanika su bolnički farmaceuti (67,6%), koji sprovode zdravstvenu delatnost u zemljama u čijim bolničkim apotekama je manje od 5 farmaceuta (64,7%), odnosno gde je broj bolničkih farmaceuta izražen na populaciju od 100.000 manji od 5 (44,1%). Više od polovine (52,9%) ispitanika je upoznato sa koracima u proceni rizika, dok njih 61,8% poznaje i procedure procene koja se može primeniti tokom upravljanja nestašicama. Najzastupljenije metodologije u proceni su *FMEA* (26,4%), *RCA* (23,5%), a potom *HFMEA* i analiza hazarda/opasnosti i kritičnih kontrolnih tačaka (*Hazard Analysis and Critical Control Points, HACCP*) po 14,7%. Primena procene zdravstvenih rizika u svakodnevnom radu je registrovana kod 44,1% ispitanika, pri čemu se procena sprovodi najčešće u bolničkoj apoteci (26,5%). Više od trećine (35,3%) ispitanika procenu rizika sprovodi u okviru multidisciplinarnih timova, gde su najzastupljeniji lekari (20,6%), odgovorna lica iz službe za nabavke lekova i medicinskih sredstava (20,6%), farmaceuti (17,6), medicinske sestre/tehničari (11,8%) i predstavnici *DTC* (5,9%).

Terapijske grupe lekova za koje se sprovodi procena zdravstvenih rizika tokom nestašica su antibiotici (20,6%), imunoglobulini (14,7%), onkološki lekovi (11,8%), derivati krvi (11,8%), vakcine (11,8%), insulini (5,9%), dok se za procenu kod oralnih antikoagulansa, diuretika, nutritivnih rastvora, adrenalina, antihipertenziva i anestetika izjasnilo po 2,9% ispitanika. Procena zdravstvenih rizika se najčešće sprovodi za lekove koji se primenjuju intravenskim putem, poput antibiotika, derivata krvi, kardiotonika, kateholamina, antagonista neuromuskularne blokade, antifibrinolitika, onkoloških lekova, opioidnih analgetika, diuretika, antipsihotika i elektrolita.

Najveći broj ispitanika (35,3%) je upoznat sa zvaničnim publikacijama o primeni procene zdravstvenog rizika u nacionalnim okvirima, kao i aktivnostima nevladinog sektora u ovoj oblasti, dok je manje ispitanika (14,8%) upoznato sa zakonskim aktima koji definišu primenu procene rizika kod nestašica. Ispitanici iz Bosne i Hercegovine, Danske, Finske, Francuske, Mađarske, Srbije i Švajcarske naveli su zakonske akte koji regulišu obavezu prijavljivanja nestašica kao i minimalnih zaliha lekova za prevazilaženje nestašica u zavisnosti od kritičnosti leka. I pored toga što prema ispitanicima, u najvećem broju zemalja ne postoji postojeća legislativa koja reguliše procenu zdravstvenih rizika tokom nestašica, predstavljene su brojne inicijative za primenu procene rizika. Inicijative se odnose na centralizovano elektronsko prijavljivanje nestašica u Austriji; formiranje multidisciplinarnе grupe za upravljanje nestašicama humanog albumina i imunoglobulina na nacionalnom nivou u Belgiji; formiranje regulatornog okvira za saradnju svih zainteresovanih strana u

finansiranju, organizovanju i sprovođenju zdravstvene zaštite tokom nestašica u Irskoj; razvoja jasnih kriterijuma za procenu zdravstvenih rizika usled nestašica od strane Nacionalnog instituta za farmaciju i ishranu (NIPN) u Mađarskoj, kao i razvoja algoritma za procenu zdravstvenih rizika u bolnici u Hajldebergu, Nemačka. Predstavljena je i inicijativa za uspostavljanje standarda za upravljanje nestašicama, uključujući i terapijsku supstituciju u Velikoj Britaniji.

Ispitanici su se među dodatnim strategijama za upravljanje nestašicama na nivou zdravstvene ustanove izjasnili za redovnu procenu i obnavljanje zaliha lekova u skladu sa situacijom na tržištu lekova; sveobuhvatno informisanje svih zdravstvenih radnika o aspektima terapijske supstitucije u cilju smanjenja mogućih neželjenih reakcija na alternative; sprovođenje terapijske supstitucije alternativama sa čijom su primenom zdravstveni radnici dobro upoznati, kao i procenom prikladnosti supstitucije u skladu sa kliničkim indikacijama i hitnosti primene kod pacijenta. Pored strategija na nivou zdravstvene ustanove, ispitanici su predložili i strategije za primenu na nacionalnom nivou poput sprovođenja centralizovanih javnih nabavki na osnovu kriterijuma spremnosti za prevazilaženje nestašica od strane ponuđača; regionalne redistribucije lekova u skladu sa prioritnim nestašicama i dostupnim alternativama; povećanja rezervi lekova uz veću dostupnost generičkih lekova; uvođenje obaveznih zaliha lekova kod farmaceutske industrije i veletrgovlja.

Manje od jedne trećine (29,4%) ispitanika je sprovodilo procenu zdravstvenih rizika kao sastavni deo procedura na radnom mestu, dok je njih 17,6% razmenjivalo podatke vezane za ishod procene sa farmaceutskom industrijom, nacionalnim fondom zdravstvenog osiguranja i ministarstvom zdravlja. Samo 8,8% ispitanika smatra komunikaciju koju zdravstveni radnici ostvaruju sa zvaničnim institucijama dvosmernom. Visok procenat ispitanika (85,3%) se izjasnio da je procena zdravstvenih rizika korisna strategija za upravljanje nestašicama lekova, dok je njih 44,1% u prošlosti uspešno prevazilazilo nestašice putem procene.

Najčešći zdravstveni rizici, koje su zdravstveni radnici prepoznali tokom upravljanja nestašicama su bili vezani za dostupnost alternative, neadekvatan transfer podataka o dostupnim alternativama među zdravstvenim radnicima, kao i za sprovođenje terapijske supstitucije. U samoj primeni terapijske supstitucije, indentifikovani su zdravstveni rizici poput neodgovarajuće prioritizacije kod primene dostupne terapije, davanje neadekvatnih preporuka vezanih za primenu alternative zdravstvenim radnicima, te uvođenje u terapiju nedostupnih alternativa. Dalje su ispitanici identifikovali zdravstvene rizike poput supstitucije koja ne odgovara kliničkim potrebama pacijenta, učestale medicinske greške i neželjene događaje nakon primene alternative, primenu alternative u neodgovarajućoj koncentraciji i režimu doziranja, kao i nepoznavanje adekvatnog načina pripreme i primene alternativne terapije i dupliranje terapije nakon ponovnog uvođenja inicijalne terapije uz alternativnu.

Ispitanici su kao uspeh u upravljanju nestašicama prospektivnom procenom zdravstvenih rizika okarakterisali pre svega efikasniju razmenu informacija o karakteristikama nestašice u pogledu uzroka, trajanja nestašica i načina za njihovo prevazilaženje. 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. Ispitanici su se izjasnili da se uspešno upravljanje nestašicama ogleda i kroz sprovođenje efikasnije nabavke lekova, uvođenjem kriterijuma procene zdravstvenog rizika od strane proizvođača i distributera lekova u pogledu izvora i zavisnosti od samo jednog proizvođača/dobavljača aktivnih principa (*Active Pharmaceutical Ingredient, API*). Prevazilaženje nestašice koje za prioritet ima kliničke potrebe pacijenta, hitnost u primeni alternative, i pravovremeno sagledavanje profila neželjenih reakcija na lek

je od posebnog značaja kod vulnerabilnih grupa pacijenata, kod kojih bi nestašica izazvala ozbiljno pogoršanje zdravlja usled potpunog prekida ili znatnog odlaganja početka terapije.

Broj sprovedenih procena zdravstvenog rizika bio je veći kod ispitanika kojima je obezbeđeno upravljanje nestašicama u okviru multidisciplinarnih timova sa većim brojem članova; koji primenjuju procenu zdravstvenih rizika u svakodnevnoj praksi, te čije procedure za upravljanje nestašicama sadrže kao sastavni/integrisani deo i procenu zdravstvenih rizika primenjenu paralelno sa drugim strategijama za upravljanje ( $p < 0,05$ ). Ispitanici koji su bili 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 zdravstvenih rizika tokom upravljanja nestašicama u godini koja je prethodila istraživanju ( $p < 0,05$ ). Nije uočena statistički značajna razlika u pogledu geografskih razlika između ispitanika u primeni procene zdravstvenog rizika, uključujući i ukupni broj bolničkih farmaceuta izražen u odnosu na bolnicu i populaciju od 100.000 u zemljama iz kojih dolaze ispitanici ( $p > 0,05$ ).

Druga faza istraživanja uključila je podatke dobijene kroz detaljni intervju sproveden sa 17 farmaceuta i 1 farmakologom, predstavnika 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 je radilo 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*). Većina bolničkih farmaceuta je radila u bolnicama sa manje od 500 kreveta. Skoro tri petine (58,1%) ispitanika je smatralo da je uzrok nestašica u zdravstvenoj ustanovi u kojoj rade povezan sa problemima u nabavci lekova.

Nakon sprovedenog kodiranja svih transkripata intervjuisanih bolničkih farmaceuta, ustanovljeno je drvo kodova (*coding tree*) sa ukupno 6 kodova i 12 pod-kodova. Grupisani kodovi odnosili su se prevashodno na izvore informacija o metodologiji sprovođenja procene zdravstvenog rizika, neophodnim podacima za njenu primenu, kao i iskustvu i izazovima u primeni procene zdravstvenih rizika u terapijskoj supstituciji. Ispitanici su pod finalnom fazom procene zdravstvenih rizika, kao najznačajniju smatrali komunikaciju ishoda procene, kako interno u samoj zdravstvenoj ustanovi, tako i eksterno sa svim učesnicima u finansiranju, organizovanju i pružanju zdravstvene zaštite.

Ispitanici su naglasili neophodnost da svi dostupni vodiči/referentna dokumenta za procenu zdravstvenih rizika treba da budu objektivni, tačni i jasni. Takođe, ispitanici su naglasili da s obzirom na ograničenja u pogledu finansijskih i ljudskih resursa, sprovođenje vremenski zahtevne procene zdravstvenih rizika, treba ograničiti samo na terapijske supstitucije kod kojih ne postoje generičke alternative. Vremenska ograničenja i poteškoće u formiranju multidisciplinarnih timova u procesu sprovođenja procene zdravstvenih rizika predstavljaju najznačajnija ograničenja za njeno sprovođenje.

Ispitanici smatraju da procena zdravstvenih rizika treba da bude sprovedena na nezavisan način i na opšte dobro pacijenata kroz sistematičan i standardizovan način, ne samo da bi se prevazišli trenutni terapijski problemi vezani za nestašice, već i da bi se prevenirali/umanjili budući problemi, kao i omogućilo sticanje znanja i veština potrebnih zdravstvenim radnicima da bi mogli efikasnije da reaguju na naredne nestašice lekova. Ispitanici posebno naglašavaju nedostatak pristupa elektronskim bazama podataka o

lekovima, kao i primenu *CPOE* u sprovođenju procene zdravstvenih rizika. Potreba za IT podrškom, je prepoznata od strane ispitanika, kao esencijalna za procenu rizika i diseminaciju ishoda procene. 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 opšte kulture procene zdravstvenih rizika u zdravstvenom sistemu.

Većina ispitanika je sprovodila internu komunikaciju o zdravstvenim rizicima vezanim za terapijsku supstituciju uzrokovanu nestašicom, između zaposlenih putem intraneta, elektronske pošte, sistema *CPOE* i putem telefonskog razgovora. Dalje, većina ispitanika smatra navedene vidove razmene informacija nedovoljno efikasnim.

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

Prema ispitanicima, 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 nezavisno od nivoa zdravstvene zaštite.

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.

Istraživanje je pokazalo 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 je predstavljala zdravstveni rizik nakon sprovedene supstitucije. Posebno je bila istaknuta nepravilna terapijska supstitucija antibiotika, zasnovana isključivo na dostupnosti pojedinih alternativa, koja može rezultirati pogoršanjem terapijskih ishoda, pa i povećanjem antimikrobne rezistencije. Ispitanici su naglasili 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 su naglasili da ni pacijenti nisu u potpunosti informisani o alternativnoj terapiji, što može uticati na adherencu pacijenta. Poseban zdravstveni rizik koji prema ispitanicima proizilazi iz primene alternativne terapije je taj što zdravstveni radnici nisu uvek u potpunosti upoznati sa načinom primene alternative. To se najčešće dešavalo nakon hitnog uvoza leka 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.



U trećoj fazi istraživanja u šest evropskih univerzitetskih bolnica u Austriji, Belgiji, Grčkoj, Hrvatskoj, Srbiji i Španiji identifikovano je ukupno 74 greške (*FM*), od kojih 53 hazard skora (*HS*) iznad 8. U B-BE, je registrovan najveći broj *FM* ( $n=5$ ) po podprocesu u okviru upravljanja nestašicama. 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-HR ( $n=12$ ) i B-GR ( $n=11$ ), dok je najniži broj u B-AU i B-BE. Ovi *FM* su vodili identifikaciji 38 *FMC* sa *HS* iznad 8 u B-HR. Najveći broj *FMC* uočen je u B-HR 46 (28,2%), a najniži u B-ŠP 16 (9,8%). U B-HR je primećen najveći kumulativni *HS FMC* (kumulativni skor=404), dok je u B-AU uočen najniži kumulativni *HS FMC* (kumulativni skor=131).

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. 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, kompatibilnosti leka sa rastvaračima i stabilnosti gotovih rastvora. Nemogućnost pravovremenog pristupa podacima o karakteristikama nestašice pojedinih lekova u B-BE uzrokuje neprilagođavanje zaliha lekova u skladu sa 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. U B-AU smatraju da greške i uzroci visokog *HS*, koji se odnose na nepohranjivanje aktuelnih podataka o nestašicama i terapijskim alternativama u bolnički informacioni 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 adekvatnih informacija.

Poređenjem ozbiljnosti uzroka grešaka između bolnica pre sprovedenih korektivnih mera, *Kruskal-Wallis* test pokazuje da postoje značajne razlike u ozbiljnosti između B-AU i B-GR ( $p<0,05$ ). Značajna razlika utvrđena je i poređenjem ozbiljnosti grešaka u B-AU, B-BE, B-GR, B-ŠP i B-SR u odnosu na nivo ozbiljnosti u B-HR ( $p<0,001$ ). Poređenjem medijalnih vrednosti skorova verovatnoće uzroka grešaka (*FMC*) *Kruskal-Wallis* testom između bolnica pre korektivnih mera, uočena je statistička značajnost ( $p<0,001$ ). *Post-hoc* testom je pokazano da se verovatnoća uzroka greške u B-GR značajno razlikuje u odnosu na B-HR, B-BE i B-SR ( $p<0,05$ ). *Kruskal-Wallis* test je takođe pokazao statistički značajne razlike ( $p<0,001$ ) između ukupnog *HS* uzroka grešaka (*FMC*) između bolnica pre korektivnih akcija, dok je *post-hoc* test pokazao da se ukupan *HS* grešaka pre sprovođenja korektivnih mera značajno 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 ( $p<0,05$ ).

Nakon sprovedenih korektivnih mera, *Kruskal-Wallis* testom je identifikovana statistički značajna razlika između medijalnih vrednosti ozbiljnosti i verovatnoće uzroka grešaka (*FMC*) između svih bolnica ( $p<0,001$ ). *Post-hoc* test je pokazao da se ozbiljnost uzroka grešaka (*FMC*) značajno razlikovala između B-HR u odnosu na B-AU, B-BE, B-GR, B-ŠP i B-SR ( $p<0,001$ ), dok se verovatnoća uzroka grešaka značajno razlikovala između B-

SR i B-ŠP ( $p < 0,05$ ), kao i između B-HR i B-GR ( $p < 0,001$ ). Poređenjem medijalnih vrednosti ukupnog *HS* uzroka grešaka (*FMC*) između bolnica nakon sprovođenja korektivnih mera, uočena je statistička značajnost ( $p < 0,001$ ), da bi *post-hoc* test pokazao da se vrednost ukupnog *HS* nakon sprovedenih korektivnih mera značajno razlikovala između B-SR u odnosu na B-HR i B-GR ( $p < 0,001$ ), kao i između B-HR i B-BE ( $p < 0,001$ )

U svim bolnicama uključenim u *HFMEA*, predložene korektivne mere vodile su redukciji *HS* od 25% do 83%. U B-AU i B-BE među korektivnim merama su dominirale mere tipa-kontrola, dok su u B-GR, B-ŠP i B-SR korektivne mere tipa-eliminacija bile više zastupljene. Uvođenje strukturirane komunikacije među zdravstvenim radnicima i elektronskog propisivanja lekova vodilo je 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. Najmanje smanjenje *HS* od 25% postiglo se uvođenjem efikasnijeg sprovođenja radnih zadataka među zdravstvenim radnicima, kao i duplom kontrolom informacija pohranjenih u bolnički informacioni sistem o dostupnosti antimikrobne terapije u okviru *FM* vezanog za odloženo pohranjivanje podataka o dostupnoj alternativnoj terapiji u bolnički informacioni sistem.

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.

Proaktivno praćenje nestašica antibiotika i komunikacija između svih zainteresovanih strana u finansiranju, organizovano sprovođenje zdravstvene zaštite, kao i naknadno praćenje statusa nestašice lekova smanjilo je *HS* za 83,3% u B-BE kada se posmatraju *FM* povezani sa pristupom pravovremenoj informaciji o odgovarajućoj antibiotskoj alternativni u kontaktu sa veletrgovačima i farmaceutskom industrijom, kao i razmatranje specifičnosti potreba za antimikrobnom terapijom pojedinih subpopulacija pacijenata. Neodgovarajuća kontrola i uvid u zalihe antibiotika na bolničkim odeljenjima, predstavlja *FM* čiji se *HS* smanjio za 66,7% nakon primene Standardnih operativnih procedura (SOP) za redovnu proveru zaliha lekova, kao i uvođenja sigurnosnog limita u zalihama za pojedine lekove, kako bi se ostvario nesmetan kontinuitet u terapiji pacijenata. Najmanje smanjenje *HS* od 25% je identifikovano 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*).

U B-HR se efikasnijim upravljanjem radnim vremenom od strane zdravstvenih radnika došlo do smanjenja *HS* od 75% u okviru *FM* povezanog sa odsustvom razmatranja neželjenih reakcija na lek tokom terapijske supstitucije, usled nedostatka vremena. Uvođenjem verifikovanog prenosa podataka koji prate terapijsku supstituciju u vidu informacija o načinu primene alternative, stabilnosti gotovih rastvora i kompatibilnosti sa rastvaračima došlo je do smanjenja *HS* za 66,7% čime se omogućio pravovremen prenos informacija među zdravstvenim radnicima, kako bi se terapijska supstitucija u potpunosti bezbedno sproveda. Veća uključenost zdravstvenih radnika u razmatranju spektra dejstva alternativne antimikrobne terapije je vodila smanjenju *HS* od 66,6%, posebno u pogledu sprovođenja isključivo empirijske antimikrobne terapije. Manje smanjenje *HS* od 25% je bilo prisutno pri primeni korektivnih mera koje su se odnosile na detaljniju procenu Sažetka karakteristika leka pre terapijske supstitucije, kako bi se u potpunosti procenio režim doziranja, kao i kod primene elektronskog propisivanja lekova, te IT podržanog prenosa

podataka o načinu primene antibiotika. 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 prevazilažen je 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 je vodilo smanjenju *HS* od 25%.

U B-GR je smanjenje *HS* od 75%, u okviru *FM* povezanih sa neodgovarajućom interpretacijom podataka o antibiotskoj terapiji, ostvareno uvođenjem softverske podrške u pristupu podacima o lekovima zdravstvenim radnicima kroz elektronske baze podataka o svim karakteristikama leka analogno zvaničnom Sažetku karakteristika leka. Najveće smanjenje *HS* od 83,3% u pogledu sprovođenja sveobuhvatne analize farmakoekonomske (FE) podesnosti terapije u okviru terapijske supstitucije je realizovano 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. Intenziviranjem multidisciplinarnе saradnje među zdravstvenim radnicima došlo je do smanjenja *HS* za 66,7% i na taj način je prevaziđeno interprofesionalno nerazumevanje koje je vodilo nedgovarajućoj komunikaciji među zdravstvenim radnicima na dnevnom nivou a u vezi sprovođenja terapijske supstitucije. Najmanje smanjenje *HS* od 33,3% kod *FM* vezanog za neodgovarajuću/pogrešno sprovedenu proveru zdravstvenog kartona pacijenta prilikom terapijske supstitucije odnosilo se na 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.

U B-ŠP je smanjenje *HS* identifikovanih *FMC*, primenom korektivnih mera dostiglo 50%. Najveće smanjenje od 62,5% za *HS* povezan sa nemogućnošću aktivnog monitoringa pacijenta od strane zdravstvenih radnika tokom terapijske supstitucije, postignuto je uvođenjem softverski podržane provere laboratorijskih parametara renalne i hepatične funkcije u kontinuitetu kod svih pacijenata u odnosu na primenjenu terapijsku supstituciju. Nešto manje smanjenje *HS* od 33,3% odnosilo 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 predupredile greške (*FM*) vezane za formiranje neodgovarajuće bolničke liste dostupnih alternativnih antibiotskih opcija.

Kreiranjem SOP za sprovođenje terapijske supstitucije je u B-SR došlo do smanjenja *HS* za 75% i 77,8%, u okviru *FMC* vezanih za rutinsku praksu zdravstvenih radnika da se ne razmatra potreba za utvrđivanjem potencijalnih alergija pacijenta na alternativni lek pre terapijske supstitucije, odnosno da se ne smatra prioritonom obavezom proveravanja novonastalih interakcija lekova neposredno pre ili nakon sprovedene terapijske supstitucije. Pored toga, omogućavanjem zdravstvenim radnicima elektronskog pristupa bazama podataka o lekovima, došlo je do umanjenja *HS* za 66,7% što je omogućilo efikasniji pregled potencijalnih interakcija lekova pre sprovedene supstitucije antibiotika. SOP za sprovođenje terapijske supstitucije je takođe smanjio *HS* za 66,7% i to u situacijama kada se efikasnost alternativne terapije u odnosu na inicijalnu ne razmatra zbog nedostatka vremena i toga što se ne smatra prioritonom aktivnošću u svakodnevnom radu zdravstvenih radnika.

## C. UPOREDNA ANALIZA REZULTATA DOKTORSKE DISERTACIJE SA

### PODACIMA IZ LITERATURE

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 disproportciju 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.[1, 2]

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. 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.[3] 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*, a u 13% sistematična analiza incidenata, dok se u više od 30% bolnica još ni ne razmatra uvođenje procene zdravstvenih rizika.[4] 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.[5-13] 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.[7, 14]

Procena zdravstvenih rizika se kod 26,5% ispitanika sprovodila u bolničkoj apoteci. U skladu sa preporukama [15, 16] za upravljanje nestašicama lekova, 12 (35,2%) ispitanika je primenjivalo 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.[15-18] 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 prioritete potrebe pacijenata.[15-17, 19] Najzastupljeniji članovi tima su prema ispitanicima bili lekari (20,6%), lica odgovorna za nabavku lekova i medicinskih sredstava (20,6%) 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.[15]

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.[20] Poput ispitanika u našem istraživanju, i *Rider* smatra da upravo lekari, farmaceuti i medicinske sestre/tehničari imaju ključnu ulogu u terapijskoj supstituciji kao odgovor na nestašicu.[20] 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 u smislu terapijskih ishoda, koje pacijent ima nakon terapijske supstitucije.[20]

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.[21-24] Ispitanici su naglašavali 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.[25] 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.[15, 23]

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 Evropske agencije za lekove (*European Medicines Agency, EMA*) upućenih zainteresovanim stranama u zdravstvenom sistemu, uključujući nacionalna regulatorna tela da poboljšaju komunikaciju i efikasnije razmenjuju podatke o nestašicama kako bi se njima lakše upravljalo.[26]

Ispitanici su u okviru doktorskog istraživanja ukazali 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 (koje svojim farmaceutima pruža pravovremene informacije o nestašicama lekova, njihovim uzrocima, trajanju i potencijalnim alternativama putem *Farmanco* veb sajta (*The Royal Dutch Pharmacists Association, KNMP*)).[27] 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 informacijama 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.[3]

Doktorsko istraživanje je ukazalo 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 su najčešće sprovodili

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 sprovodila i za kardiotonike, kateholamine, antagoniste neurokomuskularne blokade, antifibrinolitike, diuretike i antipsihotike, koji svi iziskuju intravensku primenu. Ovakva lista lekova za koju se sprovodi procena zdravstvenog rizika je u skladu sa nedavnim istraživanjem koje je svela *Acosta* i saradnici, prema kojem globalne nestašice lekova koji se primenjuju u intenzivnoj nezi, a posebno antibiotika i onkoloških lekova predstavljaju značajne zdravstvene rizike.[3] Terapijska supstitucija lekova koji spasavaju život (*life-saving medicines*) usled nestašica može biti praćena primenom alternativa sa većom incidencijom neželjenih efekata i niskom vrednošću terapijskoj indeksa.[28] Iz tog razloga, mnoge baze podataka o nestašicama, poput one formirane od strane Australijske uprave za lekove (*Therapeutics Goods Administration, 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.[29]

Rezultati doktorskog istraživanja su pokazali da su ispitanici 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. Nacionalna agencija za sigurnost pacijenata (*The National Patient Safety Agency, NPSA*) u Velikoj Britaniji 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 metodološku pomoć u cilju sprovođenja brze reakcije i iznalaženja načina za upravljanje nestašicom.[30] Ispitanici su u okviru doktorskog istraživanja istakli 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 sprovodila na prospektivan, proaktivan i preventivan način u odnosu na reaktivan i retrospektivan, kojim se zdravstveni rizici uočavaju nakon prouzrokovanih posledica.[31]

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.[32] Razmatranje zdravstvenih rizika u postojećoj evropskoj zakonskoj regulativi, ne odnosi se na zdravstvene rizike do kojih dolazi neposredno pre ili nakon sprovedene terapijske supstitucije.[26, 33] Sprovođenjem detaljne procene zdravstvenih rizika na proaktivan, prospektivan i preventivan način moguće je pravovremeno identifikovati zdravstvene rizike koji ugrožavaju bezbednost pacijenta u odnosu na retrospektivne i reaktivne vidove procene.[7]

Iako inicijative za uključivanje svih zainteresovanih strana u sprovođenju zdravstvene zaštite vezane za upravljanje nestašicama putem procene zdravstvenih rizika postoje [34], 23 (67,6%) ispitanika nije bilo upućeno u njihovu primenu u Evropi. Više od 80% ispitanika se izjasnilo da 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.[35]

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 prema rezultatima doktorskog istraživanja. 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 predstavljaju zdravstvene rizike sa nesagledivim posledicama, poput stvaranja zaliha lekova u bolnicama koje ne odgovaraju realnim potrebama, ili nepostojanja zaliha lekova najčešće pogođenih nestašicama.[15]

U slučaju da se alternativna terapija obezbedi, istraživanje je pokazalo 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 lekove koji nisu dostupni za primenu u bolnici, te na taj način ugrožavaju terapijske ishode. Netačni podaci o načinu rekonstitucije leka, izboru odgovorajućeg rastvarača za lekove koji se primenjuju intravenski, stabilnosti rastvora dodatno dovode do zdravstvenih rizika, koji utiču na kasniji tok supstitucije.[36] Uočeno je 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.[17, 19]

Doktorsko istraživanje je pokazalo da su ispitanici sprovedi 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 multidisciplinarnе 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.[15] 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.[16, 37-39]

Rezultati doktorskog istraživanja su pokazali da je broj sprovedenih procedura procene zdravstvenog rizika značajnije veći kod ispitanika koji su detaljno upoznati sa konceptom same procene ( $p < 0,001$ ), ili proceduru primenjuju u svakodnevnom radu ( $p < 0,05$ ). Učestalost sprovođenja procene zdravstvenog rizika u nestašicama na godišnjem nivou je statistički značajno veća ukoliko je sama procena rizika integrisana u procedure upravljanja nestašicama na radnom mestu ( $p < 0,001$ ) ili ukoliko se primenjuje zajedno sa nekom od drugih strategija za upravljanje nestašicama ( $p < 0,05$ ). 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. [28, 40]

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 Irska agencija za lekove (*Health Products Regulatory Authority, HPRA*) kroz „*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.[17, 41, 42]

Postojanjem definisanog procesa za upravljanje nestašicama lekova, učesnici u finansiranju, organizovanju 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.[15] 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.[43, 44] Strukturiran i definisan pristup u upravljanju nestašicama pruža mogućnost da zdravstveni radnici sagledaju koristi koje supstitucija predstavlja za individualnog ili grupu pacijenata, kao i društvo u celini.[38, 45]

Bolnički farmaceuti su putem detaljnog intervjua u drugoj fazi doktorskog istraživanja, jednoglasno podržali potrebu za širom saradnjom svih ključnih učesnika u finansiranju, organizovanju 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 SAD, Australije, Kanade, kako bi se predupredili uzroci nestašica, kao i umanjili njihovi efekti po zdravlje pacijenata.[15, 46]

Zdravstveni radnici su izrazili i posebnu zabrinutost zbog činjenice da regulatorna tela ne pružaju podršku u pogledu upravljanja i ublažavanja posledica nestašica lekova.[47, 48] 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.[31] 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.[49] Slično je i u pogledu promovisanja aktivnosti koje uključuju procenu zdravstvenih rizika kod nestašica u evropskim okvirima u cilju ublažavanja njihovih posledica, koja se ne sprovodi na adekvatan način iako potreba i svest o tome postoji među zdravstvenim radnicima.[31]

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.[15] Nasuprot tome, većina bolničkih farmaceuta je u detaljnom 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. 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.[15] 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.[15, 46, 50] 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.[29]

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 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.[15, 41, 42, 46]

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.[51-55] 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.[15]

Nedostatak vremena i finansijskih resursa su ključne prepreke prema mišljenju većine 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.[46] 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.[56, 57]

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 rešenje vide formiranje svojevrsnog informacionog čvorišta „hub”, gde bi ključni učesnici u snabdevanju lekovima pohranjivali podatke o potencijalnim nestašicama, koje bi potom bile dostupne kako nacionalnim regulatornim telima, tako i zdravstvenim radnicima za dalju razmenu i analizu. Putem informacionog čvorišta, moguće je pravovremeno detektovati, predvideti i upravljati nestašicama.[48] 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.[58-64]

Jedan od najznačajnijih aspekata procene zdravstvenih rizika prema bolničkim farmaceutima (ispitanicima) je komunikacija između zdravstvenih radnika i svih zainteresovanih strana u finansiranju, organizaciji 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.[65] Ispitanici naglašavaju potrebu za prospektivnom procenom rizika, u odnosu na reaktivan vid procene koju predviđaju vodiči *EMA* za upravljanje nestašicama.[42] Proaktivan pristup u proceni zdravstvenih rizika i ublažavanju posledica nestašica, predviđen od strane Američke uprave za hranu i lekove (*Food and Drug Administration, 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.[46] 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.[46] 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 međunarodnim vodičima.[15, 46, 66, 67] Neophodno je pružiti dodatnu informaciju, koja prati terapijsku supstituciju kako bi se izbegla svaka vrsta zdravstvenih rizika do koga dolazi usled nestašica, a koja 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, informacije ovog tipa se redovno ažuriraju u skladu sa trenutnom situacijom, dostupnim alternativama i preporukama regulatornih tela.[15, 29, 50, 66, 68] 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.[22, 46, 69] 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.[46]

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.[44, 70] Istraživanja svakodnevne prakse u zdravstvenim ustanovama ukazuju 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.[33, 71]

Prema rezultatima *HFMEA* sprovedene u 6 evropskih univerzitetskih bolnica u okviru treće faze doktorskog istraživanja, samo u B-ŠP postoji tim za upravljanje nestašicama lekova, što je u skladu sa aktivnostima i preporukama Španskog udruženja bolničkih farmaceuta (*the Spanish Society of Hospital Pharmacy, SAFH*), koje kao udruženje bolničkih farmaceuta podstiče bolničke farmaceute da upravljanje nestašicama sprovode na strukturiran način kroz multidisciplinarnu saradnju.[72] 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 je suprotno preporukama međunarodnih udruženja farmaceuta.[15, 41]

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 učestvovala u istraživanju, koji se kreće od 0,45 na 100 bolesničkih postelja u B-SR do 2,96 u B-ŠP, zadatak upravljanja nestašicama je uglavnom poveren bolničkim farmaceutima. Ovakvi podaci su u skladu sa rezultatima prethodno opisanim u literaturi, koji ukazuju na veliko opterećenje farmaceuta čije radno vreme i angažman prevazilazi potrebne radne kapacitete da bi se svim nestašicama uspešno upravljalo.[1, 21] Dalje, rezultati doktorskog istraživanja su pokazali da suprotno preporukama međunarodnih udruženja i regulatornih tela [15, 17, 41, 73] ni u jednoj od bolnica nije uspostavljen protokol koji definiše način kako se sprovodi terapijska supstitucija i drugi vidovi upravljanja nestašicama. Samo u B-BE, *HFMEA* tim je potvrdio da je ovakav protokol u izradi, što je bilo i očekivano s obzirom da u Belgiji postoji radna grupa na nacionalnom nivou koja koordiniše upravljanjem nestašicama kroz saradnju bolničkih farmaceuta, farmaceutske industrije, veletrgovine i regulatornih tela [34].

U pet od šest bolnica uključenih u *HFMEA*, zdravstveni radnici smatraju da je pristup validnim podacima o trajanju nestašice i dostupnosti alternativa inicijalni korak u rešavanju/upravljanju nestašicama. U skladu sa *Bochenek* i saradnicima pristup takvim informacijama zavisi od zemlje u kojoj se javlja nestašica.[74] U Austriji, Belgiji, Grčkoj i Španiji, nacionalna regulatorna tela za lekove odgovorna su za kreiranje baza podataka o nestašicama, dok se u Hrvatskoj i Srbiji, takve baze koordiniraju od strane nacionalnih fondova za zdravstveno osiguranje. Uprkos postojanju baza podataka, rezultati doktorskog istraživanja pokazuju da su *FM* sa *HS* preko 8 u bolnicama B-AU, B-BE i B-ŠP upravo posledica neažuriranih podataka o nestašicama, te nemogućnosti da zdravstveni radnici brzo pristupe i razmene informacije o nestašicama. Sprovođenje adekvatne terapijske supstitucije je na taj način otežano ukoliko baza dostupnih alternativa putem bolničkog informacionog sistema nije ažurirana i nije u skladu sa realnim stanjem zaliha lekova u zdravstvenoj ustanovi. Nedostatak podatka o alternativnoj terapiji može da ugrozi i odloži terapiju pacijenta, a samim tim i ugrozi zdravstveno stanje pacijenta i očekivane terapijske ishode, posebno u situacijama kada je neophodno hitno primeniti terapiju, kao u jedinicama intenzivne nege ili tamo gde se pruža hitna medicinska pomoć.[16] U skladu sa vodičima nacionalne zdravstvene službe u Velikoj Britaniji (*National Health Services, 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.[73]

Doktorsko istraživanje je takođe pokazalo da u svih 6 bolnica u kojima je sprovedena *HFMEA* 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. Neintegrisanost *CPOE* u bolnički informacioni sistem povećava učestalost medicinskih grešaka u zdravstvenim ustanovama [75, 76] i u skladu je sa rezultatima istraživanja *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.[77] Problem sa bolničkim informacionim sistemima je značajan i za monitoring pacijenta, koji je nemoguće sprovesti bez konstantog uvida u pohranjene kliničke i laboratorijske parametre pacijenta.[76]

U prikazanom doktorskom istraživanju procena podataka o supstitucionoj terapiji nije sledila standardizovan proces u zdravstvenim ustanovama, što doprinosi varijabilnosti i mogućnosti za pogrešnu interpretaciju informacija o alternativni.[16] *HFMEA* je ukazala na to da zdravstveni radnici često nisu u potpunosti upoznati sa načinom primene alternativne terapije, ili im je onemogućen pun pristup informacijama o karakteristikama leka, kako bi sprovedli adekvatnu terapijsku supstituciju. To se pre svega ogleda u tome što su se identifikovani *FM* u sprovođenju terapijske supstitucije odnosili na mogućnost neodgovarajućeg doziranja leka i primene pogrešnog leka zbog sličnosti u nazivu, pakovanju ili jačini (*look-a-like/sound-a-like*) sa drugim lekovima, što su i prethodna istraživanja potvrdila.[78] 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.[78, 79] Nepostojanje zvaničnog prevoda Sažetka karakteristika leka 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. [78, 79] Pored navedenih *HFMEA* ukazuje i na rizike poput etičkih pitanja kod 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. [78]

Nakon terapijske supstitucije, treba sprovesti monitoring pacijenta, jer alternativna terapija nije uvek i najoptimalnija za dalji tok lečenja pacijenta.[14] 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.[80]

„Nedostatak vremena“ predstavlja ključni *FMC* u više od pola podprocesa 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.[29, 73] Dragoceno vreme zdravstvenih radnika, treba usmeriti ka manjem broju procena vezanih za kritične lekove za životno ugrožene pacijente za koje ne postoji odgovarajuća alternativa.[16, 81] Prema istraživanju *EAHP*, kao i *De Weerd* i saradnika, upravljanje nestašicama lekova najčešće je povereno bolničkim farmaceutima, koji posvećuju značajan deo svog radnog vremena pokušavajući da prevaziđu nestašice.[21] Nedostatak vremena je povezan i sa drugim uzrocima *FM*, poput neodgovarajućeg pristupa informacijama o nestašicama usled kojeg zdravstveni radnici koriste neuporedivo više vremena u odnosu na svoje kolege, koje do tih podataka dolaze na brži, definisan i strukturiran način.[21]

Pored nedostatka vremena „nedostatak zdravstvenih radnika“ predstavlja još jedan od uzročnika mnogobrojnih *FM*, pri čemu je posebno izražen u B-SR i B-HR, gde čini 33% ključnih *FM*, jer je primetan problem sa manjim brojem zaposlenih. Ovakvi podaci su očekivani i potvrđuju globalne trendove, prikazane u izveštaju SZO gde se predviđa globalni nedostatak zdravstvenih radnika od 18 miliona do 2030. godine.[82] Prema međunarodnom udruženju farmaceuta (*FIP*), disproporcije u dostupnosti zdravstvenih radnika u zdravstvenim sistemima širom Evrope, povećavaju zdravstvene rizike i ugrožavaju sigurnost i bezbednost pacijenta.[82] 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 sveobuhvatna procena kliničkog statusa, kao i bezbednost pacijenta tokom uvođenja odgovarajuće antibiotske alternative. Neodgovarajuće upravljanje lekovima, dodatno otežava mogućnost da zdravstveni radnici procene individualne potrebe pacijenta tokom nestašice lekova.[22] 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 pogođenih nestašicama, a koji se koriste na odeljenjima intenzivne nege.[22, 28, 40, 83] 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.[15]

U doktorskom istraživanju je pokazana statistička značajnost u pogledu razlike ozbiljnosti *FMC* koja se uočava između B-HR u odnosu na B-AU, B-BE, B-GR, B-SR i B-ŠP. Više vrednosti za ozbiljnost *FMC* u B-HR ukazuju na percepciju zdravstvenih radnika o posledicama koje nestašice imaju po terapijske ishode u B-HR. Ozbiljnost *FMC* se može dovesti 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 *DTC* i drugih sručnih kolegijuma, tako i komunikacije sa ostalim učesnicima u upravljanju nestašicama izvan bolnice.[15] 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.[84]

Doktorand je u sprovedenom istraživanju uočio statističku značajnost u razlici između ozbiljnosti *FMC* u B-GR u odnosu na 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 adherencu pacijenta u svetlu primene drugačije doze, režima doziranja ili efikasnosti terapije.[41, 50, 66] 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*.

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 sprovedu, 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.[1]

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 istraživačke i konsultantske kuće (*Economist Intelligence Unit, EIU*) iz Velike Britanije, 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.[85] U B-BE, komunikacija između zdravstvenih radnika je strukturirana i sprovodi se kako u okviru *DTC*, 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.[86-88]

Kombinacijom parametara verovatnoće i ozbiljnosti *FMC*, ukupni *HS* u B-GR se značajno razlikovao u odnosu na *HS* u B-AU, B-BE, B-SR, B-ŠP kao i u 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 omoguće procenu terapijskog efekta, kao i klinički status pacijenta.[89] Pored ograničenog

pristupa podacima o pacijentu putem bolničkog informacionog sistema, nedostatak podataka o karakteristikama leka 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.[89]

I nakon sprovedenih korektivnih mera, pokazana je statistički značajna razlika u ozbiljnosti *FMC* u B-HR u odnosu na B-AU, B-BE, B-GR, B-ŠP ( $p < 0,001$ ) i B-SR ( $p < 0,05$ ). Predložene korektivne mere su pre svega uticale na smanjenje verovatnoće, ali ne i ozbiljnosti *FMC*, što se može povezati 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*. 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.[15] 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.[15]

U B-SR se nakon sprovedenih korektivnih mera, verovatnoća *FMC* značajno razlikuje u odnosu na B-HR, B-GR i B-ŠP. Uvođenjem 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 primenu magistralnih/galenskih lekova predstavlja način na koji je moguće prevazići nestašicu i sprečiti prekid ili odlaganje terapije, te na taj način i smanjiti verovatnoću *FMC*. [90]

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 SOP i povećanjem svesti zdravstvenih radnika o značaju procene zdravstvenih 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.[35] 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 pacijenta, pun pristup podacima o leku u vidu podataka o dozi, režimu doziranja, indikacijama i načinu primene leka u okviru Sažetka karakteristika leka, od značaja je za prevenciju medicinskih greški do kojih može doći tokom terapijske supstitucije.[91] Značajnost u razlici 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.[92-95] 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.[78, 79, 96]

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 upućivanja zahteva za idavanje leka bolničkoj apoteci, posebno kada su antibiotici dostupni u ograničenim količinama ili su potpuno nedostupni.[16] 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.[16, 97] Ovakve smernice treba da budu dostupne na način da zdravstveni radnici ne moraju da sprovede dodatne literaturne preglede tokom kliničkog odlučivanja o terapijskim alterantivama.[16, 97] 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*).[79]

Pored mera kontrole rizika koje se odnose na procese unutar same zdravstvene ustanove, u doktorskom istraživanju je poput istraživanja sprovedenih u bolnicama u Velikoj Britaniji, prepoznata i potreba za efikasnijom eksternom komunikacijom sa veledrogerijama, farmaceutskom industrijom i nacionalnim regulatornim telima, što je u B-BE smanjilo *HS FMC* za 83,3%. [78] 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.[78, 98] 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.[99] U SAD, Kanadi i Australiji, za razliku od evropskih zemalja, postoje vodiči za upravljanje nestašicama lekova koji se primenjuju kako u farmaceutskoj industriji, tako i u zdravstvenim ustanovama.[14, 15, 33, 100] Pored toga, u navedenim zemljama postoji i praksa da su zdravstvenim radnicima dostupne aktuelne informacije o trenutnim nestašicama lekova, koje se redovno osvežavaju i omogućuju i pregled terapijskih alternativa za svaki lek koji je pogođen nestašicom.[81, 100] 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.[101]

Prema *HFMEA* u B-GR i B-SR je uočeno da se *HS FMC* smanjuje do 75%, strukturiranim pristupom u sprovođenju procedura provere 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.[17, 73] 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 pacjenta.[15, 50] 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 sa čime zdravstveni radnici često nisu upoznati.[78, 79]

U B-GR i B-HR posebno je naglašen značaj multidisciplinarnе saradnje tokom donošenja odluke o modalitetima terapijske supstitucije, gde se putem korektivnih mera tipa „kontrola“ 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.[78] 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.[15, 16, 51] 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.[78] 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-HR, B-GR i B-SR koja dovodi do smanjenja *HS FMC* do 66,7%. [78, 79]

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.[78, 96] 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.[78, 96] 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. 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 inicijalnu terapiju uvedenu pre nestašice lekova.[78, 79]

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 tipa, koju pacijent nastavlja da prima na primarnom nivou zdravstvene zaštite.[102]

## LITERATURA

1. Miljković N, Batista A, Polidori P, Kohl S, Horák P. Results of EAHP's 2019 Medicines Shortages Survey. *European journal of hospital pharmacy : science and practice.* (2020) Jul;27:202-8.
2. 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](https://ec.europa.eu/health/archive/ph_systems/docs/ev_20080617_rd03_en.pdf) [Accessed December 23rd 2020].
3. Acosta A, Vanegas EP, Rovira J, Godman B, Bochenek T. Medicine Shortages: Gaps Between Countries and Global Perspectives. *Front Pharmacol.* (2019);10:763.
4. 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 Gesundheitswes.* (2016);114:28-38.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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].
15. 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.

16. 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.
17. 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].
18. 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 December 23rd 2020].
19. Chiozza ML, Ponzetti C. FMEA: a model for reducing medical errors. *Clin Chim Acta*. (2009) Jun;404:75-8.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. Pauwels K, Simoens S, Casteels M, Huys I. Insights into European drug shortages: a survey of hospital pharmacists. *PloS one*. (2015);10:e0119322.
25. European Association of Hospital Pharmacists (EAHP). EAHP's 2014 medicines shortages report (2014) [https://www.eahp.eu/sites/default/files/shortages\\_report05online.pdf](https://www.eahp.eu/sites/default/files/shortages_report05online.pdf) [Accessed December 23rd 2020].
26. 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].
27. The Royal Dutch Pharmacists Association (KNMP). Shortages overview <https://farmanco.knmp.nl/geneesmiddel/> [Accessed December 23rd 2020].
28. 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.
29. 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].
30. 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].
31. 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.

32. 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.
33. 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](https://store.pda.org/TableOfContents/TR68_TOC.pdf) [Accessed January 20th 2021].
34. 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](https://www.famhp.be/en/news/limited_availability_of_intravenous_immunoglobulins_recommendations_to_the_attention_of) [Accessed December 23rd 2020].
35. 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](https://ww2.health.wa.gov.au/~/_/media/Files/Corporate/general%20documents/Quality/PDF/Clinical_risk_man_guidelines_wa.ashx) [Accessed December 23rd 2020].
36. 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].
37. Rosoff PM. Unpredictable drug shortages: an ethical framework for short-term rationing in hospitals. *The American journal of bioethics* : AJOB. (2012);12:1-9.
38. 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.
39. 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.
40. Paparella SF. Drug shortages in the emergency department: managing a threat to patient safety. *J Emerg Nurs.* (2012) Sep;38:466-9.
41. 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].
42. 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].
43. Lipworth W, Kerridge I. Why drug shortages are an ethical issue. *The Australasian medical journal.* (2013) Nov 30;6:556-9.
44. Char DS, Magnus D. Ethics of Disclosure Regarding Drug Shortages That Affect Patient Care. *Anesthesia and analgesia.* (2015) Aug;121:262-3.
45. 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.
46. 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].
47. 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.
48. 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.

49. 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.
50. 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].
51. 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.
52. 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.
53. World Health Organization (WHO). Antimicrobial Resistance (2018) <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance> [Accessed January 20th 2021].
54. 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.
55. Hofer U. The cost of antimicrobial resistance. *Nature reviews Microbiology*. (2019) Jan;17:3.
56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. 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.
61. 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.
62. 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.
63. 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.
64. 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].

65. 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.
66. 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].
67. European Medicines Agency (EMA). Resources for issuing treatment recommendation during shortages of medicinal products (2013) [Accessed February 15th 2021].
68. 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].
69. 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].
70. 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.
71. 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].
72. Spanish society of hospital pharmacists (SEFH). Recomendaciones para la prevencion de errores de medicacion (2000) [https://www.sefh.es/normas/errores\\_meditacion.pdf](https://www.sefh.es/normas/errores_meditacion.pdf) [Accessed February 15th 2021].
73. 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].
74. 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.
75. Teich JM, Merchia PR, Schmitz 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.
76. Bailey TC, Troy McMullin S. Using information systems technology to improve antibiotic prescribing. *Crit Care Med*. (2001) Apr;29:N87-91.
77. Klerings I, Weinhandl AS, Thaler KJ. Information overload in healthcare: too much of a good thing? *Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes*. (2015);109:285-90.
78. 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].
79. Elyse AM, Erin RF, Linda ST. Drug Shortages: Process for Evaluating Impact on Patient Safety. *Hospital pharmacy*. (2011);46:943-51.
80. 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.

81. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Drug shortages (2018) <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/DrugShortages/default.htm> [Accessed December 23rd 2020].
82. 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].
83. 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].
84. 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.
85. 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].
86. 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.
87. 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.
88. 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.
89. 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].
90. 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](https://nasemso.org/wp-content/uploads/DrugShortageOptionsPaper_final_01Jan13.pdf) [Accessed January 20th 2021].
91. 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.
92. 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.
93. Weller TM, Jamieson CE. The expanding role of the antibiotic pharmacist. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. (2004) Aug;54:295-8.
94. 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.
95. 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.

96. Institute for Safe Medication Practices Canada. Canadian Failure Mode and Effects Analysis Framework: Proactively Assessing Risk in Healthcare (2012) [Accessed December 23rd 2020].
97. 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.
98. 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].
99. 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](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].
100. 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].
101. 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].
102. 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].

## D. OBJAVLJENI I SAOPŠTENI REZULTATI KOJI ČINE SASTAVNI DEO

### DOKTORSKE DISERTACIJE

Rezultati dobijeni u okviru ove doktorske disertacije do sada su objavljeni u tri rada u časopisima koji su na SCI listi (tri rada kategorije M21), kao i u formi saopštenja na međunarodnim (dva saopštenja) i domaćim (jedno saopštenje) naučnim skupovima štampanih u izvodu. Podaci o publikovanim radovima dati su u nastavku.

#### Vrhunski međunarodni časopis (M21)

1. **Miljković N**, Godman B, Kovačević M, Polidori P, Tzimis L, Hoppe-Tichy T, Saar M, Antofie I, Horvath L, De Rijdt T, Vida RG, Kkolou E, Preece D, Tubić B, Peppard J, Martinez A, Yubero CG, Haddad R, Rajinac D, Zelić P, Jenzer H, Tartar F, Gitler G, Jeske M, Davidescu M, Beraud G, Kuruc-Poje D, Haag KS, Fischer H, Sviestina I, Ljubojević G, Markestad A, Vujić-Aleksić V, Nežić L, Crkvenčić A, Linnolahti J, Ašanin B, Duborija-Kovačević N, Bochenek T, Huys I and Miljković B. (2020) Prospective Risk Assessment of Medicine Shortages in Europe and Israel: Findings and Implications. *Frontiers in Pharmacology* 11:357. doi: 10.3389/fphar.2020.00357
2. **Miljković N**, Godman B, van Overbeeke E, Kovačević M, Tsiakitzis K, Apatsidou A, Nikopoulou A, Garcia Yubero C, Portillo Horcajada L, Stemer G, Kuruc-Poje D, De Rijdt T, Bochenek T, Huys I and Miljković B. (2020) Risks in Antibiotic Substitution



following Medicine Shortage: An Healthcare Failure Mode and Effect Analysis of Six European Hospitals. *Frontiers in Medicine*, doi: 10.3389/fmed.2020.00157

3. **Miljković N.**, van Overbeeke E, Godman B, Kovačević M, Anastasi A, Bochenek T, Huys I and Miljković B (2020) Practical Implications From European Hospital Pharmacists on Prospective Risk Assessment for Medicine Shortages. *Front. Med.* 7:407. doi: 10.3389/fmed.2020.00407

#### **Saopštenja sa međunarodnih skupova štampana u izvodu (M34)**

1. **Miljković N.** Coping with medicine shortages: different pathways-one goal. ASHP Midyear 2019 Clinical Meeting & Exhibition, Decembar 8-12, 2019, Las Vegas, USA. Book of abstracts, p.49.
2. **Miljković N.** Prospektivna procena rizika u procesu upravljanja nestašicama lekova. 3. Kongres farmaceuta Crne Gore sa međunarodnim učešćem, 9-12 Maj, 2019, Bečići, Crna Gora. Zbornik sažetaka. p.70.

#### **Predavanja na skupovima međunarodnog značaja**

1. **Miljković N.** La gestione complessa delle carenze dei farmaci: l'esperienza internazionale. 39. SIFO National Congress, 29 November -2 December, 2018, Napoli, Italia. p.70.
2. **Miljković N.** Medicines Shortages – Causation and Approaches to Improvements, The Clinical Needs, EAHP Academy Seminar, 19-21 October, 2018, Warsaw, Poland. Pristup: <https://www.eahp.eu/events/academy/academy-seminar-2018-warsaw-poland/Learning-objectivesS1>
3. **Miljković N.** Carenza dei farmaci salvavita: bisogni clinici e strategie risolutive – Analisi dei rischi. SIFO Corso residenziale di aggiornamento a carattere nazionale. Carenze di farmaci: rischio clinico e responsabilità. 27 June, 2019, Bari, Italia.
4. **Miljković N.** COST Action CA15105 European Medicines Shortages Network- Addressing Supply Problems to Patients (Medicines Shortages). 26 March, 2021, Final Teleconference. Prospective Risk Assessment Use in Overcoming Medicine Shortages.
5. **Miljković N.** Prevention, response plans and risk assessment. Zooming in on solutions webinar. 27 October 2020. Pristup: <https://accessmedicine.eu/wp-content/uploads/2020/12/Zooming-in-on-solutions-event-series-summary.pdf>

#### **Predavanja na skupovima nacionalnog značaja**

1. **Miljković N.** Upravljanje nestašicama lekova u Evropi. 3. novembar 2020. Privredna komora Srbije, Beograd. Pristup: [https://api.pks.rs/storage/assets/Privredna\\_komora\\_Srbije\\_30\\_10\\_2020\\_Public.pdf](https://api.pks.rs/storage/assets/Privredna_komora_Srbije_30_10_2020_Public.pdf)

## Saopštenje sa skupa nacionalnog značaja štampano u izvodu (M64)

1. **Miljković N**, Tsiakitzis K, Garcia Yubero C, Miljković B. Zdravstvena analiza vrste i ishoda greške - healthcare failure mode and effect analysis (HFMEA) primenjena na proces supstitucije antibiotske terapije tokom nestašice lekova. VII kongres farmaceuta Srbije sa međunarodnim učešćem 10-14. oktobar 2018. Beograd. Zbornik sažetaka; *Arhiv za farmaciju* 68:121-122.

## E. ZAKLJUČAK - OBRAZLOŽENJE NAUČNOG DOPRINOSA DOKTORSKE DISERTACIJE

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. 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, koje predstavljaju značajan javnozdravstveni problem i prepreku u pružanju zdravstvene zaštite i odgovarajuće terapije pacijentu. I pored toga što nestašice lekova svakodnevno utiču na zdravlje pacijenata, jedinstven i sveobuhvatan pristup za uspešno upravljanje nestašicama još nije definisan. Rezultati ove doktorske disertacije 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 pacijenta tokom lečenja na svim nivoima zdravstvene zaštite.

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

I pored toga što su zdravstveni radnici svesni važnosti prospektivne procene zdravstvenih rizika, kao modaliteta u upravljanju nestašicama lekova u Evropi, oni su jednoglasni u tome da ne postoji adekvatna zakonska regulativa, kao i pristup odgovarajućim informacijama o nestašicama od značaja za samu primenu procene zdravstvenih rizika. 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. Istraživanjem je identifikovano odsustvo strukturiranosti u primeni procene zdravstvenih rizika, kao i njene integracije u interne procedure u zdravstvenim ustanovama, što značajno umanjuje mogućnost da se poboljša postizanje optimalnih terapijskih ishoda tokom upravljanja nestašicama lekova. Otežan pristup podacima o karakteristikama nestašice, neodgovarajuća komunikacija između zdravstvenih radnika u okviru zdravstvene ustanove, te nemogućnost preveniranja neželjenih reakcija na alternativnu terapiju usled nedostatka odgovarajućeg monitoringa pacijenta dodatno otežavaju procenu zdravstvenih rizika.

Značajan rezultat doktorske disertacije ukazuje na češću primenu procene zdravstvenih rizika u zdravstvenim ustanovama u kojima je procena integrisana u procedure upravljanja nestašicama; primenjuje se zajedno sa drugim strategijama za upravljanje nestašicama u svakodnevnom radu zdravstvenih radnika. U savremenim zdravstvenim sistemima, procena zdravstvenog rizika je od presudnog značaja za očuvanje sigurnosti pacijenta u toku primene lekova. Procena se odnosi na sve radne procese u bolnici, uključujući i one koji se odnose na propisivanje i primenu terapije u okolnostima nestašice.

Detaljni intervju bolničkih farmaceuta u drugoj fazi istraživanja ukazao je na nedostatke u pogledu vremenskog okvira u kojem informacije o nestašicama pristižu zdravstvenim radnicima, kao i njihovog kvaliteta, što je neophodno za prospektivan vid procene zdravstvenih rizika. Takođe, bolnički farmaceuti smatraju da se ishodi procene zdravstvenih rizika, uzrokovanih nestašicama lekova, ne razmenjuju adekvatno kako interno na nivou zdravstvene ustanove, tako i eksterno na nivou svih zainteresovanih strana, koje učestvuju u finansiranju, organizaciji i pružanju zdravstvene zaštite pacijenata. Istraživanje dalje 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 riziku od nestašica pojedinih lekova, posebno onih koji se koriste za očuvanje i održavanje života pacijenta u jedinicama 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.

Putem *HFMEA* sprovedene u 6 evropskih univerzitetskih bolnica razvijena je lista preporuka koje olakšavaju primenu procene zdravstvenih rizika u zdravstvenim ustanovama i smanjuju ozbiljnost i verovatnoću uzroka koji dovode do grešaka u sprovođenju terapijske supstitucije tokom nestašica lekova. Ukazano je na potrebu da se IT podrška u potpunosti integriše u sve korake upravljanja nestašicama kroz objedinjenu baza podataka o lekovima pogođenim nestašicama, te opcijama za generičku i terapijsku supstituciju usklađenu protokolima pod okriljem *DTC*, kao i uz praćenje laboratorijskih parametara, koji bi omogućili i kontinuirani monitoring pacijenata po supstituciji. Takođe, 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.

Rezultatima završnog dela istraživanja ukazano je na neophodnost da se uspostave jasni vodiči 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.

## F. PROVERA ORIGINALNOSTI DOKTORSKE DISERTACIJE

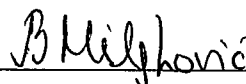
Korišćenjem programa *iThenticate* u Univerzitetnoj biblioteci Svetozar Marković, Beograd završena je provera originalnosti doktorske disertacije. Dobijena vrednost za *Similarity index* iznosi 2% i ovaj stepen podudarnosti posledica je podudarnosti ličnih imena, citata, reči korišćenih u opisu metodologije, naziva lekova, uobičajenih fraza koje se koriste u opisu rezultata istraživanja (npr. Tabela), kao i publikovanih rezultata doktorandovih istraživanja, koji su proistekli iz rezultata ove doktorske disertacije, što je u skladu sa članom 9. Pravilnika. Shodno tome, može se izvesti zaključak da je priložena doktorska disertacija kandidata mag. farm. spec. Nenad Miljkovića originalno naučno delo.

## G. MIŠLJENJE I PREDLOG KOMISIJE

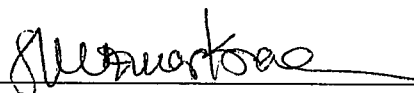
Doktorska disertacija pod nazivom „Procena zdravstvenih rizika u primeni supstitucione terapije tokom nestašica lekova“, čija je izrada odobrena na sednici Veća naučnih oblasti medicinskih nauka na Univerzitetu u Beogradu održanoj 20.10.2020. godine, kandidata mag. farm. spec. Nenada Miljkovića, po svom sadržaju i formi, kvalitetno napisanom uvodnom delu, jasno postavljenim istraživačkim ciljevima, odgovarajućoj metodologiji prema primenjenom dizajnu studije, iznetim rezultatima rada, razložnoj diskusiji, i dobro formulisanim zaključcima, ispunjava sve kriterijume adekvatno napisanog naučnog dela. Može se konstatovati da je kandidat uspešno ostvario postavljene ciljeve, što je potkrepljeno objavljivanjem rezultata disertacije u vrhunskim međunarodnim časopisima. Komisija, stoga, sa zadovoljstvom predlaže Nastavno-naučnom veću Univerziteta u Beogradu – Farmaceutskog fakulteta da prihvati pozitivan izveštaj o izrađenoj doktorskoj disertaciji pod nazivom „Procena zdravstvenih rizika u primeni supstitucione terapije tokom nestašica lekova“, i kandidatu mag. farm. spec. Nenadu Miljkoviću odobri javnu odbranu doktorske disertacije po dobijanju saglasnosti Veća naučnih oblasti medicinskih nauka Univerziteta u Beogradu.

Beograd, 29.03.2021. godine

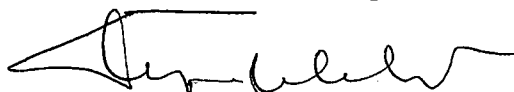
Članovi Komisije



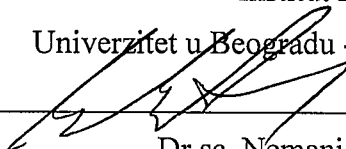
dr sc. Branislava Miljković, redovni profesor  
Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet, mentor



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

