

# Medikacijske pogreške u pedijatrijskoj populaciji

---

**Barić, Josipa**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2022**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:846363>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-03**



*Repository / Repozitorij:*

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



**Josipa Barić**

# **Medikacijske pogreške u pedijatrijskoj populaciji**

## **DIPLOMSKI RAD**

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2022.

Ovaj diplomski rad je prijavljen na Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen u Centru za primijenjenu farmaciju pod stručnim vodstvom izv. prof. dr. sc. Ive Mucalo i nasl. doc.dr.sc. Nikice Mirošević Skvrce.

# Sadržaj

1. UVOD.....	1
1.1. MEDIKACIJSKE POGREŠKE .....	2
1.2. PEDIJATRIJSKA POPULACIJA .....	6
2. OBRAZLOŽENJE TEME .....	11
3. MATERIJALI I METODE .....	12
4. REZULTATI I RASPRAVA.....	13
4.1. SPECIFIČNOST FARMAKOKINETIKE KOD DJECE.....	13
4.1.1. APSORPCIJA .....	13
4.1.2. DISTRIBUCIJA .....	17
4.1.3. METABOLIZAM .....	18
4.1.4. ELIMINACIJA .....	21
4.2. KLASIFIKACIJA MEDIKACIJSKIH POGREŠAKA U LITERATURI.....	23
4.3. RIZIČNI ČIMBENICI MEDIKACIJSKIH POGREŠAKA .....	26
4.3.1. RIZIČNI ČIMBENICI U PEDIJATRIJSKOJ POPULACIJI.....	28
4.4. VRSTE MEDIKACIJSKIH POGREŠAKA U PEDIJATRIJI .....	28
4.4.1. MEDIKACIJSKE POGREŠKE KOD HOSPITALIZIRANE DJECE.....	29
4.4.2. MEDIKACIJSKE POGREŠKE KOD IZVANBOLNIČKE (AMBULANTNE) DJECE ...	34
4.4.3. MEDIKACIJSKE POGREŠKE KOD PEDIJATRIJSKE POPULACIJE U REPUBLICI HRVATSKOJ .....	40
4.5. PREVENCIJA MEDIKACIJSKIH POGREŠAKA U PEDIJATRIJSKOJ POPULACIJI.....	42
4.5.1. KLINIČKA ISPITIVANJA U PEDIJATRIJI U SVRHU SMANJENJA MEDIKACIJSKIH POGREŠAKA.....	43
4.5.2. PREVENCIJA MEDIKACIJSKIH POGREŠAKA U BOLNIČKIM PEDIJATRIJSKIM ODJELIMA .....	44
4.5.3. PREVENCIJA MEDIKACIJSKIH POGREŠAKA U IZVANBOLNIČKIH PEDIJATRIJSKIH PACIJENATA .....	47
5. ZAKLJUČAK.....	52
6. POPIS KRATICA .....	54
7. LITERATURA .....	55
8. SAŽETAK.....	64

# 1.UVOD

Sigurna primjena lijekova smatra se temeljem za očuvanje pacijentove sigurnosti (Airaksinen i sur., 2007). Mnogo neželjenih i štetnih odgovora na lijek proizlazi upravo iz nepravilne primjene lijekova koji su propisani u terapiji. Medikacijske pogreške smanjuju povjerenje pacijenta u zdravstveni sustav, produljuju ili uzrokuju hospitalizaciju te povećavaju troškove zdravstvenih usluga. Stoga su pogreške povezane s primjenom lijekova veliki teret za javno zdravstvo. Liječenjem se treba ostvariti željeni terapijski učinak koji će pacijentu omogućiti kvalitetniji način života. Međutim, pogreškama koje se pojavljuju u različitim razinama medikacijskog ciklusa ugrožava se sigurnost pacijenta. Medikacijske pogreške mogu se razviti kada pacijent prima zdravstvene usluge preventivne, dijagnostičke, kurativne ili rehabilitacijske svrhe ([https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/good-practice-guide-recording-coding-reporting-assessment-medication-errors\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/good-practice-guide-recording-coding-reporting-assessment-medication-errors_en.pdf)).

Stručno povjerenstvo za farmaceutska pitanja (Committee of Experts on Pharmaceutical Questions) koje se nalazi u okviru europskog koncila (engl. The Council of Europe) je 2003.godine uvidjelo potrebu za osnivanjem Stručne skupine za sigurnu primjenu lijekova (Expert Group on Safe Medication Practices) (Airaksinen i sur., 2007). Zadatak skupine bio je proučiti sigurnost pacijenta u europskoj zdravstvenoj zaštiti te odrediti preporuke koje će omogućiti minimizaciju rizika od nuspojava i neželjenih štetnih događaja. Izvješće Stručne skupine za sigurnu primjenu lijekova iz 2006. godine prikazalo je podatke o učestalosti medikacijskih pogrešaka. Europa i Sjedinjene Američke Države (SAD) imaju podjednak mortalitet i morbiditet koji je posljedica pogrešaka u medikacijskom ciklusu. Nekoliko studija provedenih u više europskih zemalja pokazuju kako 6-12% hospitaliziranih pacijenata proživi barem jedan štetni događaj te je 10-38% tih događaja vezano uz primjenu lijeka (Airaksinen i sur., 2007). Nadalje, 30-40% tih pogrešaka vezano je uz medikacijske pogreške, dakle one koje su se mogle izbjeći. Studije o štetnim događajima koji su se mogli spriječiti u primarnoj zdravstvenoj zaštiti i koji uzrokuju prijem u bolnicu, pokazale su da je između 0,9% i 4,7% svih bolničkih prijema na odjele interne medicine i intenzivne njege uzrokovano medikacijskom pogreškom (Airaksinen i sur., 2007). Prema podacima Europske agencije za lijekove (engl. European Medicine Agency, EMA) procijenjeno je da se 18,7- 56% svih neželjenih štetnih događaja među hospitaliziranim pacijentima dogodi zbog pogrešaka u primjeni lijekova koje je moguće spriječiti

([https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/good-practice-guide-recording-coding-reporting-assessment-medication-errors\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/good-practice-guide-recording-coding-reporting-assessment-medication-errors_en.pdf)).

Medikacijske pogreške mogu se javiti kod pacijenata neovisno o njihovoj životnoj dobi. Tako se mogu pojaviti kod odraslih, kod osoba starije životne dobi, ali i u pedijatrijskoj populaciji. Gariel i suradnici ispitivali su učestalost medikacijskih pogrešaka kod hospitalizirane djece (Gariel i sur., 2018.). Utvrdili su da je u 2,6% slučajeva zabilježena barem jedna pogreška (1 na 38 slučajeva). Najčešći uzrok su bile netočne doze i razrjeđivanja kod primjene opioidnih lijekova i antibiotika (Gariel i sur., 2018.). Impicciatore i suradnici istražili su da se pogreške kod hospitalizirane djece javljaju u 9,5% slučajeva, a 12% od toga su bile ozbiljne reakcije na lijekove (Impicciatore i sur., 2001.). U 2% slučajeva djeca su bila primljena u bolnicu zbog nuspojava, dok je 39% od tih slučajeva bilo opasno po život. Kod izvanbolničke djece incidencija nuspojava bila je 1,4% (Impicciatore i sur., 2001.). Na temelju ovih podataka nedvojbeno je da zdravstveni sustav treba osvijestiti problem pojave štetnih i neželjenih reakcija zbog kojih nastaju medikacijske pogreške kod hospitaliziranih pacijenata i pacijenata koji su dio primarne zdravstvene zaštite.

## 1.1 MEDIKACIJSKE POGREŠKE

Ne postoji konsenzus oko definicije medikacijske pogreške lijeka. Sustavnim pregledom literature pronađeno je 26 različitih terminologija korištenih za definiranje medikacijske pogreške (Lisby i sur., 2010).

Medikacijska pogreška je nenamjerna pogreška u medikacijskom ciklusu (propisivanju, distribuciji, pripremi i primjeni) koja dovodi do razvoja štete za pacijenta ili ima potencijal uzrokovati štetu ([https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-product-population-specific-considerations-iv\\_en-0.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-product-population-specific-considerations-iv_en-0.pdf) ; Hughes i Blegen, 2008). The National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention (NCCMERP) definira pojam medikacijske pogreške kao svaki događaj koji se može spriječiti, a koji može uzrokovati ili dovesti do neprikladne uporabe lijekova ili štete za pacijenta dok je lijek pod kontrolom zdravstvenog djelatnika, pacijenta ili potrošača. Takvi događaji mogu biti povezani s profesionalnom praksom, proizvodima za zdravstvenu njegu, postupcima i sustavima, uključujući propisivanje, komunikaciju o narudžbi, označavanje proizvoda, pakiranje i nomenklaturu, sastavljanje, izdavanje, distribuciju, administraciju, obrazovanje, praćenje i upotrebu ([www.nccmerp.org](http://www.nccmerp.org)). Po

definiciji, medikacijska pogreška proizlazi iz upotrebe lijeka izvan okvira odobrenja za stavljanje lijeka u promet te može uzrokovati nuspojave.

Nuspojava (*Adverse drug reaction, ADR*) je neželjni i štetan odgovor na lijek. Nastaje zbog upotrebe lijeka unutar okvira odobrenja za stavljanje lijeka u promet, zbog upotrebe lijeka izvan okvira odobrenja ili zbog profesionalne izloženosti. Upotreba lijeka izvan okvira odobrenja za stavljanje lijeka u promet obuhvaća predoziranje (*overuse*), pogrešnu primjenu lijeka (*misuse*), zloupotrebu lijeka (*abuse*), primjenu lijeka izvan odobrene indikacije (*off-label*) te medikacijske pogreške (*medication errors*)

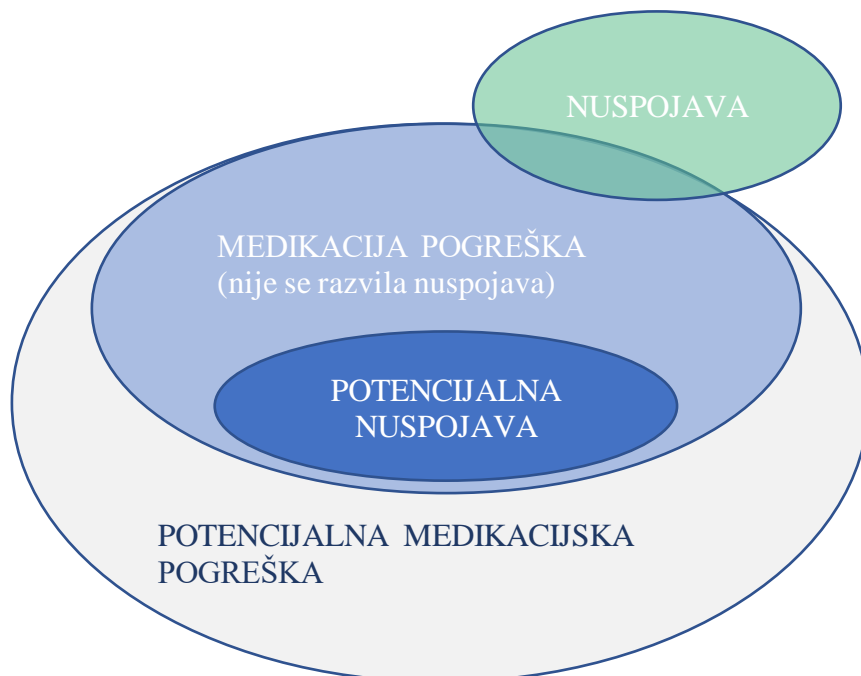
([https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-product-population-specific-considerations-iv\\_en-0.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-product-population-specific-considerations-iv_en-0.pdf)).

Pojam koji je sličan nuspojavi no po definiciji se razlikuje jest neželjeni štetni događaj.

Neželjeni štetni događaj (*Adverse drug event, ADE*) je svaka neželjena medicinska pojava koja se pojavljuje kod pacijenta ili sudionika u kliničkim ispitivanjima koji je primio određenu dozu lijeka, a sama ne mora nužno biti povezana s primjenom tog lijeka. Odnosno, ne mora nužno postojati uzročno posljedična veza između lijeka i neželjene pojave.

Primjerice, to su nenamjerni i nepovoljni znakovi (neobični laboratorijski nalazi), simptomi ili bolesti koje se pojavljuju u vrijeme primjene lijeka, iako lijekovi nisu uzrokovali te promjene ([https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/good-practice-guide-recording-coding-reporting-assessment-medication-errors\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/good-practice-guide-recording-coding-reporting-assessment-medication-errors_en.pdf)).

Pri primjeni terapije pacijent je izložen potencijalnim medikacijskim pogreškama što znači da postoji mogućnost razvoja medikacijske pogreške. To je pogreška koja nastaje propustom u medikacijskom ciklusu koja se može dogoditi iz niza razloga (nesporazumi, krivo doziranje lijeka, krivi put primjene i sl.)([https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/good-practice-guide-risk-minimisation-prevention-medication-errors\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/good-practice-guide-risk-minimisation-prevention-medication-errors_en.pdf)). Medikacijska pogreška ne mora nužno ugroziti život pacijenta te je moguće da prođe neopaženo (bez razvoja nuspojave). Potencijalna nuspojava ukazuje na medikacijsku pogrešku koja se mogla dogoditi, međutim, spriječena je. Nuspojava jest neželjena reakcija na lijek. Nuspojave lijekova koje su poznate i navedene su u Sažetku opisa svojstava lijeka su one koje nije moguće spriječiti te postoji određena vjerojatnost da će se razviti kod nekih pacijenata. Drugi oblik nuspojave je onaj koji nastaje kao posljedica medikacijske pogreške koja nije spriječena i uzrokovala je neželjenu reakciju u organizmu pacijenta.



Slika 1. Odnos između medikacijske pogreške i nuspojave. Preuzeto iz:

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/good-practice-guide-recording-coding-reporting-assessment-medication-errors\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/good-practice-guide-recording-coding-reporting-assessment-medication-errors_en.pdf)

Prema Europskoj agenciji za lijekove, medikacijske pogreške se dijele u četiri osnovne skupine kako bi se olakšalo razumijevanje procesa prijave, kodiranja i procjene prijavljenih pogrešaka u liječenju. Nazivi tih skupina su: medikacijske pogreške koje su dovele do nuspojave, medikacijske pogreške koje nisu dovele do nuspojave, spriječene medikacijske pogreške i potencijalne medikacijske pogreške.

Medikacijska pogreška koja je dovela do nuspojave (engl. *medication error with harm*) jest pogreška u medikacijskom ciklusu koja nije spriječena, a mogla se spriječiti. Pacijent je razvio neželjeni i štetni odgovor na lijek.

Medikacijska pogreška koja nije dovela do nuspojave (engl. *medication error without harm*) jest pogreška koja se dogodila, međutim nije uzrokovala nuspojavu kod pacijenta.

Spriječene medikacijske pogreške (engl. *intercepted medication error*) predstavljaju pogreške koje su prekinute u određenom trenutku medikacijskog ciklusa. Intervencijom je spriječeno da medikacijska pogreška dođe do pacijenta. U farmakovigilancijske svrhe se spriječene medikacijske pogreške nazivaju još i „near miss“. Primjerice, pacijent je na bolničkom liječenju gdje prima parenteralni pripravak. Pripremljena terapija za pacijenta zahtjeva izračun



potrebne doze lijeka te je moguće da se potkrade greška u preračunavanju. Međutim netko od zdravstvenog osoblja prepoznaje pogrešku te je ispravlja. Tako je medikacijska pogreška spriječena i nije stigla do pacijenta.

Potencijalne medikacijske pogreške (engl. *potential medication error*) podrazumijevaju prepoznavanje raznih okolnosti koje mogu uzrokovati medikacijsku pogrešku, bez obzira na pacijenta koji može i ne mora biti uključen. Pojam se odnosi na moguće pogreške koje se događaju u medikacijskom ciklusu, uključujući propisivanje, pripremu, distribuciju i primjenu lijeka, pod utjecajem zdravstvenog djelatnika (doktora, magistra farmacije, medicinskih sestara i tehničara i sl.) ili pacijenta ([https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/good-practice-guide-recording-coding-reporting-assessment-medication-errors\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/good-practice-guide-recording-coding-reporting-assessment-medication-errors_en.pdf)). Kako bi se potencijalne medikacijske pogreške mogle prevenirati i zaustaviti, važno je zabilježiti u kojim situacijama se one najčešće pojavljuju. Primjerice, kada ljekarnik prepozna da su dva lijeka vrlo sličnih naziva te se lako mogu zamijeniti u komunikaciji ili na nečitko pisanim receptima. Drugi primjer je kada se lijekovi iz opravdanih razloga mijenjaju, a doziranja nisu ista (mg/ml, mg/dozi) te je tada važno da se terapijska doza točno preračuna.

Godine 1996. je NCC MERP usvojio klasifikaciju medikacijskih pogrešaka ovisno o težini posljedica (engl. Medication Error Index). U svrhu klasifikacije u obzir su se uzimali čimbenici kao što su je li pogreška stigla do pacijenta, je li se razvila nuspojava te koliko je teško pacijent nastradao. Postoji devet kategorija označenih slovima od A do I. Kategorija A označava okolnosti koje mogu dovesti do medikacijske pogreške, no pogreška se nije dogodila. Kategorija I označava situaciju s tragičnim ishodom gdje se medikacijska pogreška dogodila te je dospjela do pacijenta i uzrokovala je smrt. Kategorije B-D označavaju pojavu medikacijske pogreške koje nisu štetno utjecale na pacijentovo zdravlje, dok su klase E-H narušile zdravlje bolesnika (privremeno ili trajno oštećenje te produljenje hospitalizacije) ([www.nccmerp.org](http://www.nccmerp.org)).

Vijeće NCC MERP je potaknulo da se indeks koristi u svim okruženjima zdravstvene skrbi. Institute for Safe Medication Practices (ISMP) je također prihvatio podjelu medikacijskih pogrešaka u devet kategorija kako bi se terminologija standardizirala.

## 1.2. PEDIJATRIJSKA POPULACIJA

Pedijatrija je grana medicine koja se bavi djetetom od njegovoga rođenja do navršениh 18 godina života. Glavna zadaća pedijatrije je zaštititi zdravlje i prevenirati bolesti djeteta, pravovremeno prepoznati i liječiti bolesti te nadzirati razvojni put djeteta ([www.enciklopedija.hr](http://www.enciklopedija.hr)). Dojenčad i djeca su daleko drugačiji od odraslih u smislu društvene, psihosocijalne, bihevioralne i medicinske perspektive (Kearns i sur., 2003.).

Ljudski rast nije linearan proces. Promjene u sastavu tijela i funkciji organa povezane s dobi su dinamične i mogu biti neskladne tijekom prvog desetljeća života. Pojednostavljeni pristupi doziranja nisu prikladni za individualiziranje doza lijeka tijekom djetinjstva. Kroz povijest su se za određivanje doza lijekova koristile formule poput Young-ove i Clark-ove, gdje se kao parametar koristila doza lijeka potrebna za liječenje odrasle osobe. Danas se doze prilagođavaju ovisno o tjelesnoj masi ili površini tijela. Takve smjernice izračunavanja doze su valjane za akutne terapije. Kad se radi o dugotrajnom liječenju, važno je terapiju održavanja prilagoditi ovisno o individualnom razvoju organizma pacijenta. Pružanje sigurne i učinkovite terapije za djecu zahtijeva temeljno razumijevanje i integraciju uloge ontogeneze. Znanje o normalnom rastu i razvoju povećalo se u posljednjih nekoliko desetljeća. Priznanje, da razvojne promjene duboko utječu na odgovore na lijekove, povećava svijest o potrebi za prilagodbom doza ovisno o dobi (Kearns i sur., 2003.). Uloga pedijatrije vrlo je složena jer spektar pacijenata o kojima skrbi je vrlo šarolik uzimajući u obzir sve dobne skupine. Prema International Council for Harmonisation (ICH) smjernicama, pedijatrijska populacija dijeli se prema godinama života u sljedeće skupine: prijevremeno rođena novorođenčad (nedonošče), novorođenče, dojenče, dijete (malo dijete, školsko dijete) i adolescent ([https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-product-population-specific-considerations-iv\\_en-0.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-product-population-specific-considerations-iv_en-0.pdf).)

*Tablica 1.* Podjela pedijatrijske populacije s obzirom na dob

Nazivi za pedijatrijsku populaciju ovisno o dobi	Godine života
Nedonošče	Od dana rođenja do očekavnog dana poroda plus 27 dana
Novorođenče	Od rođenja do 28. dana
Dojenče	Od 1. mjeseca do 23. mjeseca (do 2. godine)

Dijete (malo dijete, školsko dijete)	Od 2.godine do 6.godine, od 6. do 11. godine
Adolescent	Od 12. do 18. godine života

Kronološka dob samostalno ne može poslužiti kao prikladna kategorijska odrednica za definiranje najprikladnije terapije. Prije više od 100 godina dr. Abraham Jacobi, otac američke pedijatrije, prepoznao je važnost i potrebu za farmakoterapijom primjerenom dobi kada je napisao: „Pedijatrija se ne bavi minijaturnim muškarcima i ženama, sa smanjenim dozama i istom klasom bolesti u manjim tijelima, ali... ima svoj neovisni raspon i horizont.“

(Halpern, 1988. ; Kearns i sur., 2003.). Pedijatrijska populacija ne predstavlja odrasle u malome. Nije dovoljno samo smanjiti dozu lijeka ovisno o dobi kako bi se mogao primijeniti za dijete, što bi laički izgledalo kao jedno konstruktivno rješenje.

U pedijatrijskoj populaciji postoje vrlo različiti obrasci farmakokinetike (koja proučava kretanje lijeka kroz organizam-što organizam čini lijeku) i farmakodinamike (koja proučava način na koji lijek utječe na organizam-što lijek čini organizmu) koji ovisno o razvoju pacijenta daju drugačije odgovore na lijekove.

Čimbenici koji objašnjavaju razliku u odgovoru na primijenjeni lijek (ali nisu ograničeni samo na ove razloge) su:

- 1) promjene u fiziologiji tijekom rasta i razvoja (ontogeneza), koje mogu dovesti do različitih farmakodinamičkih i farmakokinetičkih parametara u pedijatrijskih ispitanika koji utječu na sigurnosni profil lijeka
- 2) nezrelost nekih organskih sustava (npr. koža, dišni putovi, bubrezi, jetra, gastrointestinalni sustav, moždanu i krvno-moždanu barijeru, imunološki sustav, kosti, transporteri lijekova) koji mogu povećati osjetljivost na nuspojave i njihove posljedice
- 3) brza promjena tjelesne mase (poseban oprez je potreban u kroničnim terapijama u kojima doza lijeka ovisi o masi pacijenta)

([https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-product-population-specific-considerations-iv\\_en-0.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-product-population-specific-considerations-iv_en-0.pdf))

Poznavanje navedenih čimbenika (fiziologije, razvoja organa, promjene tjelesne mase) i patofiziologije pedijatrijskog pacijenta posebno je važno kako bi se farmakoterapija mogla prilagoditi individualnim potrebama djeteta.

Varijacije u apsorpciji lijekova iz gastrointestinalnog trakta, mjesta primjene intramuskularne injekcije ili mjesta aplikacije pripravka na koži važne su u pedijatrijskih bolesnika, osobito za nedonošćad i novorođenčad. Brzina i opseg razvoja funkcije organa te distribucija, metabolizam i eliminacija razlikuju se između pedijatrijskih i odraslih pacijenata kao i među pedijatrijskim dobnim skupinama. Kroz povijest je nedostatak podataka o važnim farmakokinetičkim i farmakodinamičkim razlikama doveo do nekoliko katastrofalnih situacija. Među njima se ističu sindrom sive bebe uzorkovan antibiotikom kloramfenikolom, fokomelija od talidomida i kernikterus od terapije sulfonamidom. Sindrom sive bebe prvi je put zabilježen kod dvoje umrlih novorođenčadi nakon prekomjernih doza kloramfenikola (100-300 mg/kg/dan) koje nezrela jetra nije uspjela metabolizirati. Serumske koncentracije kloramfenikola neposredno prije smrti bile su 75 i 100 mcg/mL. Bolesnici sa sindromom sive bebe obično imaju nadutost trbuha, povraćanje, proljev, karakterističnu sivu boju, respiratorni stres, hipotenziju i progresivni šok. Takvi fatalni slučajevi potaknuli su podizanje svijesti o poznavanju pravilne kliničke farmakokinetike u svrhu optimizacije terapije lijekovima (Nahata i Taketomo, 2020). U kliničkim studijama opaženo je da lijekovi koji se metaboliziraju u jetri ponekad zahtijevaju veće doze lijeka za pedijatrijsku populaciju negoli za odrasle. Metabolizam lijekova i klirens znatno je povećan kod djece mlađe od 10 godina (1.-9. godine). Lijekovi poput karbamazepina i fenitoina tako zahtijevaju veće doze kada se primjenjuju u pedijatriji (Kearns i sur., 2003.).

Mnogo je parametara koje treba uzeti u obzir kada se odrađuje prikladna terapija za dijete. Lijekovi koji se široko propisuju za novorođenčad, dojenčad i djecu često nisu dostupni u prikladnim dozirnima oblicima. Primjerice, lijekovi poput amiodarona, baklofena i kaptoprila prerađuju se u tekući oblik za novorođenčad i djecu koja ne mogu gutati tablete i kapsule. Injekcijski oblici aminofilina, metilprednizolona, morfij i fenobarbital se razrjeđuju za precizno mjerenje malih doza za novorođenčad i dojenčad. Doze lijekova, učestalost primjene, sami farmaceutski oblik lijeka te način primjene zahtijevaju korekcije kako bi bili prikladni, potentni i sigurni za djetetovu terapiju. Proces upotrebe lijekova u pedijatriji složen je i podložan pogreškama zbog višestrukih koraka potrebnih za izračunavanje, provjeru, pripremu i davanje lijekova (Nahata i Taketomo, 2020).

Zbog ograničene dostupnosti lijekova s odobrenom pedijatrijskom indikacijom i/ili s farmaceutskim oblikom primjerenim dobi, djeca se smatraju terapijskom siročadi. Off-label upotreba ili upotreba lijeka izvan okvira odobrenja za stavljanje lijeka u promet označava

situacije u kojima se lijek namjerno koristi u medicinske svrhe koje nisu u skladu s uvjetima i odredbama odobrenja. Relevantni slučajevi su gdje je uporaba lijeka indicirana samo za odrasle, ali se ipak koristi u pedijatrijskih osoba (moguće s drugom dozom, drugačijim načinom primjene i/ili za liječenje određene pedijatrije stanje) ili kada postoji pedijatrijska indikacija koja je ograničena na neke pedijatrijske dobne podskupine, ali se proizvod također koristi u drugim dobnim podskupinama (npr. lijek je indiciran samo u adolescenata, ali se koristi i kod male djece). Takva uporaba izvan dopuštenja može izložiti pedijatrijske pacijente povećanom riziku od medikacijskih pogreška kao i nuspojavama ([https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-product-population-specific-considerations-iv\\_en-0.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-product-population-specific-considerations-iv_en-0.pdf).) Posljedice takvih pogrešaka u liječenju mogu biti i puno ozbiljnije osobito u najranjivijim pedijatrijskim dobnim podskupinama kao što su novorođenčad.

U jednoj pedijatrijskoj bolnici promatrana stopa od potencijalno opasne medikacijske pogreške u propisivanju bila je tri puta veća od stope uočene u identično dizajniranoj studiji kod odraslih (Kaufmann i sur., 2012). U studiji provedenoj u Engleskoj među 34 liječnika, više od polovice je dalo netočne odgovore kada su ih pitali o odgovarajućoj dozi adrenalina (epinefrina) za asistolu kod djeteta (Kozer i sur., 2004). Stopa pogreške raste u svakoj situaciji skrbi koja zahtijeva brzinu i veliki broj recepata. U hitnoj pedijatriji, deseterostruko odstupanje, koje odgovara 1000% preporučene doze, uočeno je u prosjeku u jednom od svakih 766 recepata, iako su mjere za minimizaciju pogrešaka uvedene (elektronički sustav izdavanja na recept, standardizirana priprema lijekova). U prospektivnoj studiji, jedan od svaka 32 recepta u hitnoj pedijatriji sadržavao je deseterostruko pogrešku tijekom simulirane reanimacije (Kaufmann i sur., 2012).

U jednoj studiji bolnici za tercijarnu njegu sa 631 krevetom koja se nalazi u Albanyju u New Yorku te ima pedijatrijske odjele. Medikacijske pogreške su najčešće uključivale pedijatrijsku populaciju (69,5%) u usporedbi s odraslima (30,5%). Pogreške u pedijatriji dovele su do predoziranja u 56,1% slučajeva i subdoziranja u 43,9% slučajeva (Lesar, 1998). Druga studija pokazuje da je 10% djece liječene na odjelu hitne pomoći bilo podvrgnuto medikacijskim pogreškama u liječenju (Kozer i sur., 2002). Podatci o medikacijskim pogreškama izvan bolničkog sustava su vrlo rijetki jer prolaze neopaženo, ukoliko se nije dogodila ozbiljna nuspojava.

Mnoga istraživanja ukazuju na veličinu problema medikacijskih pogrešaka u pedijatrijskoj populaciji. Medicinski institut SAD-a je 2000. godine objavio knjigu „To Err is Human: Building a Safer Health System“. Knjiga objašnjava problematiku medikacijskih pogrešaka (posebno kod specifičnih dobnih skupina) te opisuje načine koji mogu pomoći u prevenciji istih. Svjetska zdravstvena organizacija (*World Health Organisation - WHO*) je 2016. godine objavila publikaciju „Medication errors“ u kojoj su opisani uzroci medikacijskih pogrešaka i važnost prevencije pogrešaka koje se mogu spriječiti. Europska agencija za lijekove u svojim dokumentima objašnjava vrste medikacijskih pogrešaka u pedijatrijskoj populaciji te izdaje smjernice po kojima bi se minimizirala učestalost istih. Značajnu studiju, koja detaljno opisuje kako specifičan razvoj dječjeg organizma predstavlja rizik za medikacijske pogreške, objavili su Fernandez i suradnici (2011.). U studiji je objašnjeno da kod djece postoji razlika u procesu apsorpcije lijekova, zbog pH želuca i gastričnog pražnjenja, distribucije lijekova, proteina plazme, metabolizma lijekova, enzima i njihovog sazrijevanja te eliminacije te postupnog razvoja bubrega i njihove funkcije. Manias i suradnici su 2014. proveli veliku studiju u kojoj su predstavili problematiku medikacijskih pogrešaka u bolničkim uvjetima čime je pronađeno da su najčešće pogreške bile predoziranje ili izostavljanje doze, a lijekovi koji su bili dio pogrešaka analgetici i antiinfektivi. Zaključuju da su se pogreške događale zbog preopterećenosti zdravstvenog osoblja. Kako bi se dobio jasniji uvid u učestalost medikacijskih pogrešaka u izvanbolničkoj pedijatriji, Mohr i suradnici su proveli ispitivanje 2005. godine kojim su našli da se 70 % pedijatrijske skrbi odvija u izvanbolničkim uvjetima. Najveći broj pogrešaka dogodio se u medikacijskom ciklusu tijekom propisivanja i primjene lijeka, zatim u procesu komunikacije zdravstvenog djelatnika i pacijenta.

## 2. OBRAZLOŽENJE TEME

Pedijatrijska populacija je iznimno složena, raznolika i specifična. Zbog rasta i sazrijevanja, osjetljivost pedijatrijskih bolesnika bitno se razlikuje od odraslih. Nezrelost organskih sustava kod djece (kože, jetre, bubrega i drugih) može uzrokovati kompleksnije i opasnije nuspojave lijekova u odnosu na odrasle ukoliko se dogodi medikacijska pogreška. Pedijatrijska populacija je heterogena skupina pacijenata stoga i unutar pedijatrijske populacije postoje razlike u odgovoru na medikacijske pogreške (primjerice, organizam adolescenta je sličniji odrasloj osobi nego novorođenčetu pa će njegov organizam lakše kompenzirati pogrešku). Kako bi terapija bila odgovarajuća za svaku dob pedijatrijskog pacijenta, potrebna je prilagodba, a svaka prilagodba nosi sa sobom rizik od medikacijske pogreške. ([https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-product-population-specific-considerations-iv\\_en-0.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-product-population-specific-considerations-iv_en-0.pdf)).

Pregledom dostupne literature uočeno je kako postoji veliki broj rizičnih čimbenika poput specifične dobi pacijenta, velikog broja lijekova u terapiji, komunikacije između zdravstvenog osoblja i pacijenta, preračunavanja doza lijekova i drugih, uključenih u proces propisivanja, pripreme i primjene farmakoterapije za pedijatrijske pacijente, a svaki od njih može biti potencijalni izvor medikacijske pogreške. U svrhu minimizacije medikacijskih pogrešaka velike svjetske organizacije, WHO i EMA, objavljuju dokumente u kojima objašnjavanju u kojim situacijama treba biti posebno oprezan kod pedijatrijske populacije. No, medikacijske pogreške su i dalje prisutne u farmakoterapiji pedijatrijske populacije, najčešće zbog krivog doziranja ili krive jačine lijeka. Važno je zdravstvenim djelatnicima i skrbnicima predočiti u kojim se situacijama mogu dogoditi pogreške kako bi se one lakše mogle predvidjeti i prevenirati. Cilj ovog rada je opisati medikacijske pogreške kojima su djeca izložena te navesti načine na koje se medikacijske pogreške mogu prevenirati.

### 3. MATERIJALI I METODE

U izradi ovog diplomskog rada korišteni su znanstveni radovi utemeljeni na dokazima koji su objavljeni u znanstvenim časopisima, koji su dostupni u bazama podataka kao što su Medline, Pub Med, Science Direct, Scopus, Web of Science Core collection i Google Scholar te pojedini udžbenici i knjige. Izvor informacija su bili dokumenti sa službene stranice Europske Agencije za Lijekove. Uz navedeno, korišteni su i sažetci opisa svojstava pojedinih lijekova sa službene stranice Hrvatske agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) za koje je pronađeno da su često bili dio medikacijskih pogrešaka.

Ključne riječi korištene u pretraživanju su:

- medication error, children, pediatric inpatient, outpatient, risk factor, prevention of medication error, pharmacovigilance legislation

Pretraživanje provedeno u razdoblju: prosinac 2021.- lipanj 2022.



## 4. REZULTATI I RASPRAVA

### 4.1. SPECIFIČNOST FARMAKOKINETIKE KOD DJECE

Farmakokinetika se bavi onim što organizam čini lijeku. Proučava kretanje lijeka u, kroz i iz organizma, analizira tijek apsorpcije, distribuciju, metabolizam i eliminaciju. Kako bi lijek bio djelotvoran i siguran mora se dosegnuti ciljna koncentracija lijeka odnosno lijek mora biti unutar terapijskog raspona. Dostizanjem i održavanjem terapijske koncentracije lijeka u plazmi ostvaruje se željeni učinak uz minimalne nuspojave. Neki farmakokinetički parametri kao što su klirens, volumen distribucije i bioraspoloživost vezani su uz dob što utječe na dozu i interval doziranja potrebnih za održavanje terapijskih koncentracija (Fernandez i sur., 2011). Djeca su posebno izložena riziku medikacijskih pogrešaka zbog specifičnosti organizma koji zahtjeva prilagođene doze za dostizanje terapijskih koncentracija lijekova, no farmakokinetičke studije osigurale su značajan doprinos u racionalizaciji i sigurnosti terapije (Crom, 1994). Spoznaje o farmakokinetičkim principima i razvoj tehnologije ispitivanja lijekova bili su ključni u unaprijeđenju terapije u pedijatriji. Farmakokinetika je pomogla u otkrivanju i rasvjetljavanju mehanizma brojnih lijekova i interakcija lijek-bolest te lijek-organizam, usavršavanju specifičnih pedijatrijskih doza mnogih lijekova kao i individualizaciji terapije (Crom, 1994).

Pedijatrijska populacija ima vrlo mali volumen krvi i malu tjelesnu masu u odnosu na odrasle (Darrow i sur., 1928), zbog čega ne može dobro akumulirati medikacijske pogreške, što zatim može rezultirati teškim posljedicama, čak i fatalnim ishodima (Koren, 1997). Primjena farmakokinetičkog znanja o pedijatrijskim skupinama pacijenata i razumijevanje procesa sazrijevanja u kontinuirano promjenjivom organizmu u svakoj dobnoj skupini, od nedonoščadi do adolescencije (Tablica 1.), ima za zadaću zaštititi pedijatrijskog pacijenta od medikacijskih pogrešaka koje se javljaju zbog nepravilne farmakoterapije.

#### 4.1.1. APSORPCIJA

Postoje različiti načini primjene lijekova kod djece, ali kao i kod odraslih, najčešće uključuju ekstravaskularne puteve. Terapijsko sredstvo koje se primjenjuje bilo kojim ekstravaskularnim putem mora prevladati kemijske, fizičke, mehaničke i biološke barijere kako bi se apsorbiralo. Razvojne promjene u apsorpcijskim površinama, posebice gastrointestinalnom traktu, mogu utjecati na stopu i opseg bioraspoloživosti lijeka (Fernandez

i sur., 2011). Promjena doze na temelju apsorpcije ovisi o putu apsorpcije, fizikalno-kemijskim svojstvima lijeka i dobi djeteta (Bartelink i sur., 2006).

#### 4.1.1.1. ORALNA APSORPCIJA

Većina lijekova u pedijatrijskoj populaciji primjenjuje se oralnim putem (Lovrić, 2012).

Glavna dva parametra koja utječu na apsorpciju lijekova iz gastrointestinalnog trakta su pH vrijednost želuca (lučenje želučane kiseline) i vrijeme pražnjenja želuca.

Pri rođenju, pH vrijednost je neutralna (6-8), zatim pada na približno 1-3 unutar prva 24 h nakon rođenja, a kasnije se postupno vraća u neutralnost do 10. dana života. Opet polako opada sve dok ne dosegne vrijednosti za odrasle. Do dobi od tri godine, količina izlučene želučane kiseline po kilogramu tjelesne mase slična je količini koja se izlučuje u odraslih, čime se postiže ista pH vrijednost. Ovakve promjene nisu karakteristične za nedonoščad, za koje se čini da imaju malo ili nimalo slobodne kiseline tijekom prvih 14 dana života. Različite vrijednosti želučane kiseline utjecat će na otapanje i apsorpciju lijeka ovisno o fizikalno-kemijskim svojstvima lijekova. Kiseli lijekovi poput penicilina, amoksicilina, eritromicina i drugi učinkovitije se apsorbiraju kada se oralno primjenjuju u novorođenčadi i dojenčadi nego u odraslih kao posljedica povećane vrijednosti pH želuca. Stoga je važno prilagoditi doze penicilina i cefalosporina koji se obično koriste za liječenje infekcija u pedijatrijskih bolesnika (Butler i sur., 1994). Lijekovi koji su slabe kiseline primjerice fenitoin i fenobarbital će se apsorbirati slabije te će biti potrebne veće doze lijeka da se postigne terapijska koncentracija. Bazični lijekovi se apsorbiraju brže kod djece nego u odraslih (Fernandez i sur., 2011).

U zdravih odraslih osoba pražnjenje želuca je dvofazno, nakon brzog pražnjenja (10-20 min) tj. prve faze slijedi eksponencijalno sporija faza. U nedonoščadi pražnjenje želuca je sporo i linearno. Lijekovi s primarnom apsorpcijom u želucu mogu se apsorbirati opsežnije zbog dužeg zadržavanja u želucu. Za lijekove koji se apsorbiraju u tankom crijevu učinak je također promijenjen zbog peristaltike koja može biti nepravilna ili usporena (Lovrić, 2012).

Ubrzana peristaltika, zbog npr. proljeva, smanjuje stupanj apsorpcije lijeka. Brzina pražnjenja želuca približava se vrijednostima odraslih unutar prvih 6-8 mjeseci života. Očekivalo bi se da lijekovi imaju poboljšanu apsorpciju kod dojenčadi, zbog produljenog kontakta sa sluznicom probavnog sustava zbog usporenog pražnjenja želuca. Međutim, podaci ukazuju na suprotno. Neki lijekovi, uključujući amoksicilin, rifampin i kloramfenikol, pokazuju odgođenu i nepotpunu apsorpciju u novorođenčadi i dojenčadi (Fernandez i sur., 2011). Kako dojenčad raste, peristaltika postaje brža pa se neki lijekovi slabije apsorbiraju (npr. teofilin).

Uz glavna dva faktora apsorpcije, pH želuca i gastično pražnjenje, postoje i mnogi drugi faktori. Primjerice, nezrelost gušterače i nerazvijena aktivnost žući što utječe na oslabljenu apsorpciju vitamina topljivih u mastima (vitamina D i E). Nakon nekoliko mjeseci dojenčad postaje sposobna učinkovito apsorbirati spojeve topljive u mastima zbog sazrijevanja žučnih soli. Bioraspoloživost nekih lijekova je pod utjecajem metabolizma (hidrolize i redukcije) crijevne mikroflore, koja razlikuje se u dojenčadi, djece i odraslih, što također zahtjeva procjenu prihvatljive doze nekog lijeka (Fernandez i sur., 2011).

BUKALNA APSORPCIJA podrazumijeva apsorpciju između desni i obraza. Poseban je oblik apsorpcije jer se zaobilazi prvi prolazak lijeka kroz jetru i apsorpcija se odvija brzo.

#### 4.1.1.2. TRANSDERMALNA APSORPCIJA

Dva glavna čimbenika određuju brzinu i količinu transdermalne apsorpcije. Debljina epidermalnog orožnjelog sloja kože (stratum corneum) čija je debljina obrnuto proporcionalna apsorpciji pripravka i stanje hidratacije kože koje izravno utječe na apsorpciju. Djeca, također, imaju veću površinu tijela u odnosu na masu, što može uzrokovati pretjeranu apsorpciju pripravaka nanesenih na kožu novorođenčadi i male dojenčadi. Podaci iz in vivo studije ukazuju na inverznu korelaciju između propusnosti i gestacijske dobi. Stopa propusnosti kože je 3-4 puta veća kod novorođenčadi u odnosu na odraslu osobu. Hidrogel teofilina je korišten za liječenje apneje u novorođenčadi, što pokazuje adekvatne koncentracije u plazmi do tri mjeseca života, nakon čega se apsorpcija smanjuje (Fernandez i sur., 2011). Sistemska toksičnost može se vidjeti kod transdermalne primjene pojedinih lijekova, primjerice lidokaina i kortikosteroida tijekom prvih 8-12 mjeseci (Kearns i sur., 2000). Nakon prve godine života, transdermalna primjena postaje korisniji način primjene lijekova jer se formira orožnjeli sloj kože. Pedijatrijska populacija pati od nedostatka odobrenih transdermalnih formulacija, što je nedostatak koji nosi značajan rizik od medikacijskih pogrešaka te prekomjernog izlaganja lijekovima neprikladne doze preko nepotpuno formirane kožne barijere (Begoña Delgado-Charro i H. Guy, 2014).

#### 4.1.1.3. SUBKUTANA APSORPCIJA

Lijek koji se daje subkutano, injecira se ispod epiderme i derme te neposredno iznad mišića, dakle u potkožno masno tkivo. Potkožne injekcije su dobar način isporuke lijekova koji bi se inače apsorbirali presporo ili bi postali neučinkoviti ako se daju alternativnim putevima. Potkožna primjena se rutinski koristi kod djece za davanje širokog spektra farmakološki

aktivnih tvari uključujući cjepiva, antikoagulanse, analgetike, inzulin, hormon rasta i druge. Uobičajena mjesta subkutane primjene su ona gdje se nalazi više masnog tkiva (trbuh, bedra i nadlaktice). Tradicionalno, potkožne injekcije su davane pod kutom od 45 stupnjeva u kožu, kako bi se izbjegla nenamjerna intramuskularna primjena. Uvođenjem kraćih igala, injekcija su se počele primjenjivati pod kutom od 90 stupnjeva u podignuti nabor kože. Povećanje sadržaja masti u organizmu započinje između 5. i 10. godine života, zatim se kod dječaka ponovno smanjuje, a kod djevojčica raste kroz pubertet (djevojčice tako imaju gotovo duplo više masnog tkiva) (Crom, 1994). Razina masnog tkiva je manja u pedijatrijskoj populaciji u odnosu na odrasle te zato treba biti oprezan sa subkutanom primjenom lijekova (Cocoman i Barron, 2008). Masno tkivo novorođenčeta može sadržavati čak 57% vode i 35% lipida, dok se vrijednosti odraslih približavaju 26,3% vode, odnosno 71,7% lipida (Kearns, 2000).

#### 4.1.1.4. INTRAMUSKULARNA APSORPCIJA

Bioraspoloživost lijekova nakon intramuskularne injekcije ovisi o prokrvljenosti područja gdje je injekcija primijenjena, brzini prodiranja lijeka kroz kapilarni endotel i volumenu distribucije (Vd). Nedovoljne mišićne kontrakcije u nedonoščadi u usporedbi sa starijom djecom i odraslima također mogu utjecati na smanjenu apsorpciju lijeka s mjesta primjene. Nekoliko fizioloških čimbenika razlikuje novorođenčad od starije djece i odraslih; smanjenje dotoka krvi u mišiće, što prilično varira tijekom prva 2-3 tjedna života, manje mišićne mase i povećani postotak vode po jedinici mišićne mase (Kearns, 2000). Intramuskularna primjena lijekova je nepouzdana u novorođenčadi, a farmakokinetika je nepredvidiva, iako za lijekove kao što su aminoglikozidi i ampicilin, vrijeme potrebno za postizanje vršne koncentracije je usporedivo za dojenčad, djecu i odrasle kada se primjenjuju intramuskularno (Fernandez i sur., 2011). Učinak ovih čimbenika na apsorpciju lijeka nemoguće je predvidjeti; za fenobarbital je bilo prijavljeno da se brzo apsorbira, dok apsorpcija diazepama može biti odgođena. Stoga se intramuskularno doziranje rijetko koristi u novorođenčadi, osim u hitnim slučajevima ili kada je mjesto IV nedostupno (Nahata i Taketomo, 2020).

#### 4.1.1.5. REKTALNA APSORPCIJA

Rektalna primjena je koristan put kada pacijent ne može uzimati lijekove na usta (ukoliko povraća ili nije pri svijesti) ili kada je otežana intravenska primjena (kod epileptičkih napadaja). Rektalno područje je malo, ali dobro vaskularizirano, a apsorpcija se odvija kroz gornje, srednje i donje hemoroidne vene. Rektalni put se ne mijenja mnogo sazrijevanjem.

Lokalni pH rektuma je blizu neutralnog u odraslih, ali alkaln u većine djece. Učinak prvog prolaza kroz jetru može imati određeni učinak na bioraspoloživost rektalno primijenjenih lijekova. Dok se lijekovi koji se primjenjuju nisko u rektum isporučuju sustavno prije prolaska kroz jetru, lijekovi koji se daju visoko u rektum nošeni su izravno u jetru te su podložni metabolizmu i enterohepatičkoj cirkulaciji. Ovisno o mjestu apsorpcije u rektumu, očekuje se da će bioraspoloživost varirati kod novorođenčadi, dojenčadi, djece i odraslih. Apsorpcija kod male djece može biti nepredvidiva zbog istiskivanja čepića. Ketoprofen ima sličnu apsorpciju u djece i odraslih nakon rektalne primjene (Kokki i sur., 2003). Pokazano je produljeno vrijeme apsorpcije paracetamola u nedonoščadi u usporedbi s novorođenčadi, vjerojatno zbog razlika u rektalnoj temperaturi. Bioraspoloživost paracetamola se smanjuje s godinama, vjerojatno zbog povećanja učinka prvog prolaska kroz jetru i sazrijevanja jetrenih enzima (Fernandez i sur., 2011).

#### 4.1.2. DISTRIBUCIJA

Nakon apsorpcije, lijek se raspoređuje u različite dijelove tijela u skladu s njegovim fizikalno-kemijskim svojstvima, kao što su veličina molekule, konstanta ionizacije i relativna topljivost u vodi ili lipidima. Nekoliko procesa uključenih u distribuciju lijekova jasno se razlikuje kod novorođenčadi i dojenčadi u usporedbi s odraslima. Parametri uključujući vezanje na proteine plazme i raspodjela vode po odjeljcima kontinuirano se mijenjaju tijekom prvih godina života, što utječe na distribuciju lijekova (Fernandez i sur., 2011).

##### 4.1.2.1. VEZANJE ZA PROTEINE PLAZME

Vezivanje lijekova na proteine plazme ovisi o količini dostupnih veznih proteina, broju dostupnih veznih mjesta, konstanti afiniteta lijeka za protein i prisutnosti patofizioloških stanja ili endogenih spojeva koji mogu promijeniti interakciju lijek - vezni protein. Općenito, kiseli lijekovi se uglavnom vežu na albumin, dok se bazični lijekovi vežu na globuline,  $\alpha$ 1 - kiseli glikoprotein (AAG) i lipoproteine.

Nevezana frakcija lijeka veća je u novorođenčadi i dojenčadi iz više razloga. Prvo, koncentracija veznih proteina je manja kod djece nego kod odraslih. Koncentracija AAG-a, niska je pri rođenju, raste tijekom prve godine kako bi dosegla vrijednosti kao kod odraslih. Proteini su, također, kvalitativno različiti i općenito imaju niži kapacitet vezivanja, osobito u novorođenčadi. Nadalje, fiziološki i patološki porast koncentracije bilirubina i slobodnih

masnih kiselina u plazmi često je prisutan u neonatalnom razdoblju. Povećane koncentracije neesterificiranih masnih kiselina smanjuju vezanje lijeka, kao što se događa i povećanjem razine bilirubina i drugih endogenih tvari koje se kompetitivno vežu za albumin (Fernandez i sur., 2011). Niža koncentracija AAG-a u novorođenčadi i dojenčadi vjerojatno je razlog za smanjeno vezanje sufentanila na proteine u tim dobnim skupinama u usporedbi s onim u starije djece ili odraslih (slobodna frakcija sufentanil je 20% u novorođenčadi u usporedbi s 12% u dojenčadi i 8% u djece i odraslih) (Meistelman i sur., 1990).

#### 4.1.2.2. RASPODJELA VODE PO ODJELJCIMA

U vrlo male dojenčadi, ukupna tjelesna voda je visoka (80-90% tjelesne mase), dok je sadržaj masnoće nizak (10-15% tjelesne mase). Količina ukupne tjelesne vode smanjuje se do dvanaeste godine života na 55-60% kao što je u odrasloj dobi. Sadržaj izvanstanične vode je oko 45% u novorođenčadi, a posebno je velik u novorođenčadi s niskom porođajnom masom, u usporedbi s 20% izvanstanične vode u odrasloj dobi. Veći volumen distribucije kod novorođenčadi i djece za lijekove topljive u vodi znači da će za jednake doze lijeka (prema tjelesnoj masi) vršne koncentracije lijeka u krvi biti niže kod djece nego kod odraslih. Dječji organizam tako zahtjeva veće doze lijekova topljivih u vodi kao što su gentamicin (0,48 L/kg u novorođenčadi i 0,20 L/kg u odraslih) (Nahata i Taketomo, 2020), linezolid, fenobarbital ili propofol (Kataria i sur., 1994) te niže doze za lijekovi topljive u mastima kao što je diazepam (Fernandez i sur., 2011). Studije su pokazale da je volumen distribucije tobramicina veći u nedonoščadi i smanjuje se s povećanjem gestacijske dobi i porođajne mase dojenčadi (Nahata i sur., 1984).

#### 4.1.3. METABOLIZAM

Kod dojenčadi, djece i adolescenata, razvojne varijacije u metabolizmu lijekova povezane su s dobi, spolom, sazrijevanjem i genetskom konstitucijom (Kearns, 2000). Jetra je kvantitativno najvažniji organ za metabolizam lijekova. Ona čini 5% tjelesne mase pri rođenju, ali samo 2% u odraslih (Benedetti i sur., 2007). Hepatički klirens ovisi o nekoliko čimbenika uključujući protok krvi, aktivnosti jetrenih enzima (unutarnji metabolizam), transportni sustav i vezanje proteina plazme. Metabolizam lijekova je znatno sporiji u dojenčadi nego u starije djece i odraslih jer su protok krvi i enzimi koji metaboliziraju lijek smanjeni. Vrijednosti kao kod odraslih dostižu se oko prve godine života. Primarni cilj metabolizma lijekova je

transformacija lijekova u tvari topljive u vodi kako bi se olakšalo njihovo izlučivanje, najčešće urinom (Crom, 1994). Proces se događa prvenstveno u hepatocitima jetre. Drugi cilj je da metaboliti koji nastaju budu neaktivni i relativno neotrovni, međutim ponekad mogu biti izvor toksičnih učinaka.

Mehanizmi metabolizma lijekova klasificirani su u fazu I, uključujući strukturnu promjenu molekule lijeka i reakcije faze II, koje se sastoje od konjugacije s drugom molekulom često bolje topljivom u vodi (Fernandez i sur., 2011). U fazu II spadaju glukuronidacija i sulfokonjugacija. Obje faze sazrijevaju tijekom pedijatrijskog razdoblja. Neki metabolički putovi su aktivniji u djece nego u odraslih. To može rezultirati različitim metaboličkim profilima lijekova u djece i odraslih (Crom, 1994).

Reakcije faze I su oksidacija, redukcija i hidroliza. Oksidativne reakcije su najviše važne i često, iako ne nužno, ovisne o citokromu P450 (CYP). Ostali enzimi koji sudjeluju u fazama oksidacije su flavin-monooksigenaze, monoaminoksidaze, prostaglandin H sintaze i drugi (Benedetti i sur., 2006). Iz do sada prikupljenih informacija čini se da na reakcije faze II, iako su ponekad smanjene, starost ne utječe u velikoj mjeri (Benedetti i sur., 2007). Različiti kapacitet za metabolizam lijekova u djece može rezultirati višim ili nižim razinama lijeka u plazmi od onih postignutih u odraslih (McLeod i sur., 1992). Postoje primjeri terapijskih sredstava koja se pretvaraju u metabolite u dječjem organizmu, koji nisu normalno prisutni kod odraslih. Takvi metaboliti mogu biti odgovorni za dio djelotvornosti i/ili toksičnost uočene pri primjeni lijekova kod djece. Primjerice, proizvodnja kofeina u novorođenčadi koja prima terapiju teofilina. U većini slučajeva, razlike između djece i odraslih su u omjera metabolita u odnosu na izvorni lijek, a ne u novom metabolitu jedinstvenom za pedijatrijsku populaciju, kao u nekoliko izuzetaka. Pedijatrijska populacija eksplicira jednaku paletu enzima kao odrasla populacija, no količina enzima može biti različita (Benedetti i sur., 2007).

#### 4.1.3.1. CITOKROM P450 (CYP) ENZIMI

Superporodica izoenzima CYP sastoji se od preko 50 proteina, većinom smještenih u lipofilnim membranama glatkog endoplazmatskog retikuluma jetre. Ukupni sadržaj citokroma P450 u fetalnoj jetri je između 30% i 60% vrijednosti odraslih i približava se vrijednostima odrasle osobe do 10. godine života (de Wildt i sur., 2003 navedeno u Fernandez i sur., 2011). Obitelj CYP enzima 1-4 uglavnom su uključene u metabolizam ksenobiotika, dok su druge obitelji CYP uglavnom uključene u metabolizam endogenih supstrata (Benedetti i sur., 2007). Razvoj metaboličkog puta i djelotvornosti enzima citokrom P450 progresivno se povećava

tijekom prvih 6. mjeseci do godinu dana života. Neki enzimi čak prelaze vrijednosti odrasle osobe u dobi od 1. do 9. godine života. Kroz doba adolescencije enzimi poprimaju djelotvornost kao kod odrasle populacije.

U fetusu se nalazi enzim CYP3A7 kojemu se količina smanjuje ubrzo nakon poroda (Lacroix i sur., 1997).

Kod novorođenčeta se unutar nekoliko sati od rođenja počinju razvijati enzimi CYP 2E1 (Vieira i sur., 1996) i CYP2D6 (Treluyer i sur., 1991). Enzim CYP 2E1 značajan je za metabolizam etanola i paracetamola. Predstavlja 40% vrijednosti odraslih tijekom prve godine života i dostiže vrijednosti za odrasle u dobi od 1-10 godina (Fernandez i sur., 2011). Enzim CYP 2D6 doprinosi metabolizmu brojnih klasa lijekova, kao što su triciklički i netriciklički antidepressivi, beta-blokatori, antiaritmici, kodein, kaptopril i ondansetron. Povećanje ekspresije proteina CYP2D6 pronađeno je tijekom prvog postnatalnog tjedna. Doze lijekova koji se pretežno metaboliziraju putem CYP2D6 u novorođenčadi se moraju smanjiti. Polimorfizam enzima CYP2D6 je poznat i može biti izražen kod djece (Benedetti i sur., 2007).

Enzim CYP 2D6 metabolizira kodein procesom O-demetilacije pri čemu nastaje aktivni oblik lijeka, a to je morfin. Ima analgetički učinak i koristi se kao lijek protiv suhoga kašlja. Problem nastaje ako majka dojilja uzima kodein te je ujedno brzi metabolizator. Tada se u majčinom mlijeku nalazi morfin u većoj količini od očekivane, što može uzrokovati teške nuspojave kod dojenčadi. Simptomi poput jake pospanosti, zbunjenosti i plitkog disanja u nekim slučajevima mogu završiti fatalno. Osobe koje su identificirane kao CYP2D6 brzi ili spori metabolizatori trebaju koristiti drugi analgetik kako bi se izbjegao rizik od teške toksičnosti ili nedovoljna pretvorba u aktivni oblik uz terapijske doze kodeina (Dean, 2017).

Uz to se počinje razvijati CYP 3A4 koji unutar mjesec dana dosegne 30-40% aktivnosti odrasle osobe (Lacroix i sur., 1997). Najzastupljeniji je citokrom u ljudskoj jetri. Bitan je za metabolizam steroidnih hormona nadbubrežne i za metabolizam više od 50% lijekova, uključujući ciklosporin, trakrolimus, cisaprid, midazolam, fentanil, lidokain, nifedipin, indinavir, verapamil. Na primjer, klirens intravenskog midazolama, supstrata CYP3A4, značajno je niži u novorođenčadi nego u dojenčadi u dobi od >3 mjeseca. Njegova bioraspoloživost nakon oralne primjene je povećana u nedonoščadi u usporedbi s onom kod odraslih kao rezultat niske aktivnosti CYP3A u crijevima (de Wildt i sur., 2002).

CYP 1A2 je enzim koji se posljednji počinje eksprimirati u novorođenčeta u razdoblju od 1. do 3. mjeseca (Lovrić 2012; Johnson, 2003). Enzim je uključen u metabolizam aromatskih amina, paracetamola, imipramina, fenacetina, varfarina, kofeina i teofilina. Koncentracija



metabolita teofilina povećava se na 50% više od vrijednosti za odrasle do pete godine života i smanjuje se na vrijednosti za odrasle do 15. godine (Björkman, 2005). Za postizanje ekvivalentnih ciljanih koncentracija u plazmi, predviđa se da će doze (u miligramama/kilogramu) lijekova koji se metaboliziraju putem CYP1A2 trebati smanjiti za približno 50% u novorođenčadi. Djeci u dobi od 2-10 godina mogu biti potrebne doze približno 50% veće od odraslih i adolescentima će trebati doze slične onima koje su propisane za odrasle (Fernandez i sur., 2011).

#### 4.1.4. ELIMINACIJA

Izlučivanje lijekova putem bubrega ovisi o tri procesa: glomerularnoj filtraciji (GFR), tubularnoj sekreciji i reapsorpciji. Oni ovisе o bubrežnoj krvi i protoku bubrežne plazme, koji se povećavaju s godinama kao rezultat povećanja minutnog volumena srca i smanjenja perifernih vaskularnih otpornost. Pri rođenju, bubrežni protok krvi je samo 5-6% minutnog volumena srca, 15-25% do jedne godine života i dostiže vrijednosti za odrasle u drugoj godini.

Tijekom neonatalnog razdoblja eliminacija mnogih lijekova koji se izlučuju urinom, primjerice klormafenikol, analgetici i drugi, ograničena je nezrelošću glomerularne filtracije i bubrežne tubularne sekrecije (Nahata i Taketomo, 2020). Međutim, slična ili veća stopa eliminacije iz plazme nego u odraslih opažena je u kasnoj dojenačkoj dobi i/ili u djetinjstvu za mnoge lijekove uključujući digoksin, fenitoin, karbamazepin, levetiracetam, diazoksid, klindamicin, cimetidin, klorfeniramin i cetirizin. Stoga, veće doze ovih lijekova (mg/kg) potrebne su u djece kako bi se postigle jednake koncentracije u plazmi kao u odrasle osobe (Fernandez i sur., 2011).

##### 4.1.4.1. GLOMERULARNA FILTRACIJA

Glomerularna filtracija odražava funkciju bubrega što se odnosi na sposobnost izlučivanja štetnih tvari, regulacije elektrolita i acido-bazne ravnoteže, regulacije krvnog tlaka i slično. Za određivanje glomerularne filtracije često korišteni marker je kreatinin. On se povećava od rođenja tijekom prva dva tjedna života, a vrijednosti kao kod odraslih postižu se za šest mjeseci od rođenja. Nedonoščad ima sporiji porast GFR-a tijekom prvih tjedana života.

Tablica 2. Razvoj klirensa kreatinina u odnosu na dob pacijenta

DOB	KLIRENS KREATININA (ml/min/m <sup>2</sup> )
Nedonoščad	5-12
Novorođenčad	10-30
Dojenčad u 6. mjesecu	73
Odrasli	73

#### 4.1.4.2. TUBULARNA SEKRECIJA

Tubularna sekrecija može biti veća u djece i tinejdžera nego kod odraslih osoba. Kada su bubrežni tubularni mehanizmi važni u eliminaciji lijeka, tada stopa razvoja glomerularne filtracije i tubularne sekrecije može imati promjenjive i složene učinke na klirens lijeka. Na primjer, vrijednosti bubrežnog klirensa dojenčadi za određeni lijek mogu premašiti vrijednosti za odrasle. Suprotno postojećim podacima za odrasle, bubrežni klirens imipenema u jednom istraživanju bio je 1,95 puta veći od procijenjenog klirensa kreatinina, što ukazuje na značajnu tubularnu sekreciju imipenema u djece (Jacobs i sur., 1984). U slučaju digoksina, bubrežna tubularna sekrecija također igra važnu ulogu u izlučivanju lijeka u djece i adolescenata nego kod odraslih (Linday i sur., 1981); dakle, inhibicija bubrežne tubularne sekrecije putem spojevi kao što je amiodaron mogu uzrokovati porast koncentracije digoksina u serumu djece (Koren i sur., 1984).

Specifična farmakokinetika predstavlja značajan izazov u medikacijskom ciklusu (propisivanju, pripremi, distribuciji i primjeni lijeka) u pedijatrijskoj populaciji. Procesi farmakokinetike (apsorpcija, distribucija, metabolizam i eliminacija) razlikuju se, u većoj ili manjoj mjeri, u odnosu na odrasle. Odstupanja ovise o dobi djeteta, a dob djeteta utječe na masu tijela, razvoj organa, volumenu vode u organizmu i volumen krvi. Treba obratiti pažnju i na fizikalno-kemijska svojstva lijekova. Genetika te kronične ili trenutne bolesti koje dijete ima također mogu promijeniti djelotvornost lijeka. Način primjene lijeka utječe na uspješnost apsorpcije, ovisno o tome koliko je pojedinac dio tijela razvijen u određenoj dobi djeteta. Doziranje lijeka mora biti pomno određeno s obzirom na razvoj organizma, što se odnosi na proteine plazme, volumenu distribucije, razvoj jetrenih enzima i bubrežnu funkciju. Poznavanje svih ovih posebnosti dječjeg organizma upućuje zdravstvene djelatnike na parametre koje trebaju provjeriti prilikom pripreme farmakoterapije za pedijatrijskog

pacijenta kako bi se spriječile medikacijske pogreške. Obraćanje pažnje na sve parametre farmakokinetike mogući je način kako bi se pogreške u medikacijskom ciklusu mogle svesti na minimum, ukoliko se primjena lijekova prilagođava prema saznanjima o razvoju dječjeg organizma. Jedan od načina jest praćenje terapijske doze lijeka kod hospitaliziranih pedijatrijskih pacijenata zbog velike osjetljivosti i male tolerancije njihovog organizma na pogreške.

## 4.2. KLASIFIKACIJA MEDIKACIJSKIH POGREŠAKA U LITERaturi

Klasifikacija medikacijskih pogrešaka u literaturi je prikazana na različite načine, ovisno o tome kako se pristupi problemu medikacijske pogreške. Primjerice, može se pratiti u kojem dijelu medikacijskog ciklusa se pogreška dogodila (propisivanje, priprema, distribucija i primjena), kako je lijek primijenjen (predoziranje, subdoziranje, pogrešan interval doziranja i sl.) te koliko je klinički značajna pogreška (koliko je pacijent bio ugrožen).

The National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention je medikacijske pogreške klasificirao u 9 kategorija (od A do I) ovisno o tome jesu li pogreške stigle do pacijenta i kakva je težina ishoda pogreške. Dakle, u prvi plan se stavlja pacijent te se prati koliko je pacijent ispaštao zbog pogreške.

Podjela medikacijskih pogrešaka prema NCC MERP -u:

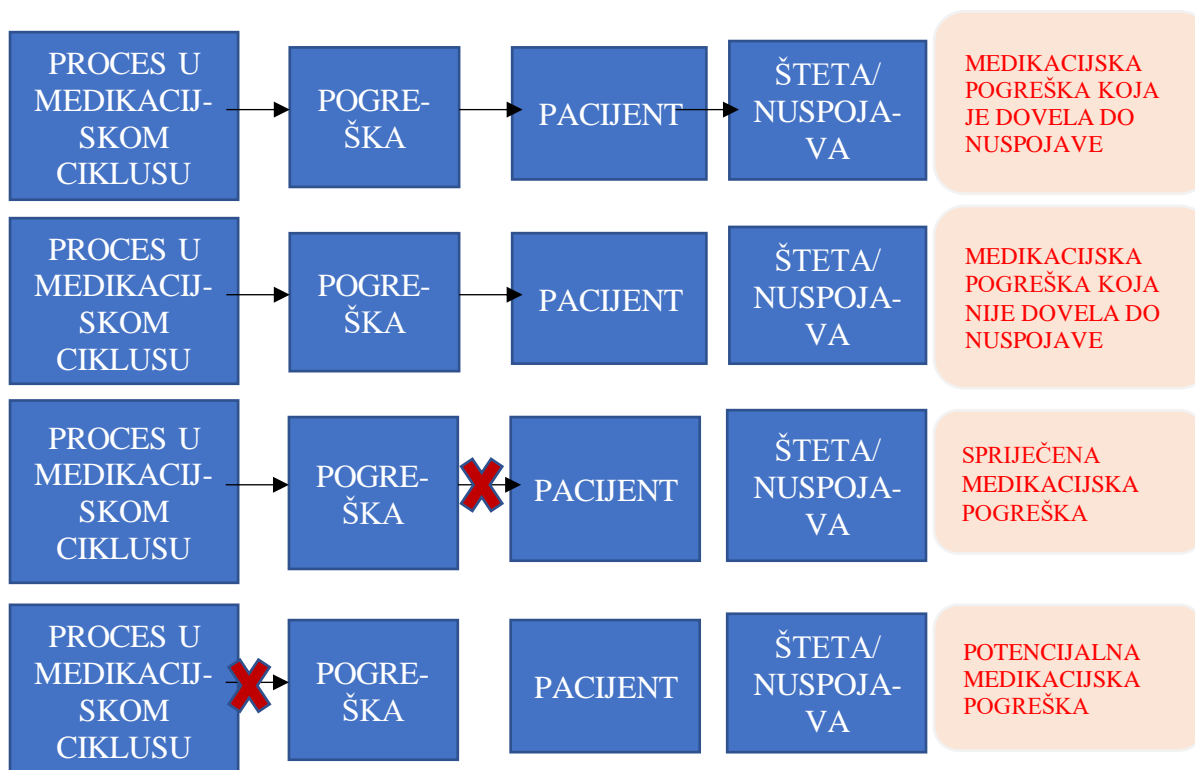
A – nema medikacijske pogreške

B – D – medikacijska pogreška se dogodila, no nema štetnog događaja (nema oštećenja pacijentovog organizma)

E – H – medikacijska pogreška se dogodila, razvio se i štetni događaj (razvilo se oštećenje)

I – medikacijska pogreška koja je uzrokovala smrt

Europska agencija za lijekove podijelila je medikacijske pogreške u 4 kategorije. Svrha je olakšati kodiranje, izvješćivanje i procjenu medikacijske pogreške u liječenju na temelju činjeničnih informacija koje su zapisane u prijavljenom slučaju. Razlika treba biti jasna između pogrešaka u liječenju koje su izazvale nuspojave, pogreške u liječenju bez štete, presretnute pogreške u liječenju i potencijalne pogreške u liječenju ovisno o tome gdje se dogodio prekid u lancu događaja koji dovode do pogreške kao što je prikazano na slici 2.



Slika 2. Podjela medikacijskih pogrešaka prema Europskoj agenciji za lijekove. Preuzeto iz : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/good-practice-guide-recording-coding-reporting-assessment-medication-errors\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/good-practice-guide-recording-coding-reporting-assessment-medication-errors_en.pdf)

Prema Aronsonu objašnjeno je kako je klasifikacija medikacijskih pogrešaka najbolji način za njihovo shvaćanje i za pronalazak načina kako ih izbjeći (Aronson, 2009). Klasifikacija može biti kontekstualna, modalna ili psihološka. Kontekstualna klasifikacija prati okolnosti u kojima se medikacijska pogreška dogodila, a to su određeno vrijeme i mjesto, koji je lijek korišten te jesu li u medikacijski ciklus bili uključeni zdravstveni djelatnici ili laici. Modalna klasifikacija ispituje načine kako dolazi do pogrešaka (na primjer propust, ponavljanje ili zamjena). Aronson smatra da prednost ima psihološka klasifikacija jer ona nastoji objasniti uzrok događaja, a ne samo opisati što se dogodilo (Aronson, 2009). Nedostatak ove klasifikacije je da se koncentrira na čovjeka, a ne na izvore grešaka.

Psihološka klasifikacija dijeli medikacijske pogreške u četiri kategorije:

- Pogreške temeljene na znanju (zbog nedostatka znanja – *engl. mistakes*) - primjerice, davanje penicilina, bez da je utvrđeno je li pacijent alergičan. Nedovoljno dobro proučene informacije o pacijentu koji dobiva lijek, problemi u komunikaciji među osobljem i poteškoće u pristupu odgovarajućim informacijama o doziranju lijekova pridonijeli su pogreškama u propisivanju na temelju znanja (Nichols i sur., 2008).
- Pogreške temeljene na pravilima (korištenje lošeg pravila ili pogrešna primjena dobrog pravila) - na primjer, ubrizgavanje diklofenaka u bočnu stranu bedra, a ne u stražnjicu koje se događa zbog nedovoljne edukacije zdravstvenih djelatnika.
- Pogreške temeljene na radnji (*engl. slips*) – primjerice, uzimanje krive bočice s police jer djelatne tvari imaju sličan naziv (zamjena bočice koja sadrži diazepam s bočicom koja sadrži diltiazem).
- Pogreške temeljene na pamćenju (zvane propusti – *engl. lapses*) — primjerice, davanje penicilina pacijentu za kojega se zna da je alergičan, ali je ta činjenica zaboravljena.

Pogreške temeljene na znanju i pravilima svrstavaju se u pogreške koje nastaju zbog nedovoljne pripreme zdravstvenog djelatnika, pri tome misleći na nedovoljnu edukaciju. Zdravstveni djelatnik na temelju svojih znanja treba napraviti učinkovit i siguran terapijski plan. Postoje situacije u kojima pružatelj zdravstvene zaštite nije dobro upoznat s lijekom s kojim se susreće u terapiji ili nije dovoljno dobro proučio stanje pacijenta i zbog toga ne može uvijek prepoznati potrebu za intervencijom. Pogreške temeljene na radnji i pamćenju više se odnose na iskustvo i vještinu rada jer je potrebno pripremljeni učinkovit i siguran terapijski plan izvesti bez medikacijske pogreške.

Sve četiri navedene vrste pogrešaka nazivaju se aktivnim pogreškama (Aronson, 2009). Aktivne pogreške nastaju u procesu medikacijskog ciklusa. Postoje i latentne medikacijske pogreške koje nastaju na razini pripreme i opremanja preparata za tržište. Takve pogreške odnose se na sličnosti zaštićenih naziva lijekova (npr. Leponex-klozapin i Ceporex-cefaleksin), sličnosti ambalaže (kapi koje se koriste u pedijatriji, npr. primarni spremnik kapi vitamina D i primarni spremnik kapi simetikona) ili nedovoljno jasnog označavanja koncentracije, načina primjene i slično (Bačić-Vrca i sur., 2004).

Američka udruga bolničkih ljekarnika (*engl. American Society of Health-System Pharmacists, AHSP*) izdala je 1982. godine smjernice u kojima su opisali podjelu medikacijskih pogrešaka koje se javljaju u različitim stadijima medikacijskog ciklusa. To su pogreške u propisivanju lijeka (neracionalno, neprikladno neučinkovito propisivanje te neispravan odabir lijeka s

obzirom na dozu, oblik, nuspojavu i sl.), pogreške propusta (zaboravljena primjena lijeka), pogreška neprikladnosti doze lijeka, pogrešan interval doziranja lijeka, pogrešno vrijeme doziranja, pogrešan put primjene lijeka, pogreška neprikladnosti farmaceutskog oblika (ako se uzme drugačiji oblik od onoga koji je propisan), pogreška u pripremi lijeka (pogrešno preračunavanje doze i pogrešna izrada, suspenzija se ne protrese prije primjene i sl.), pogreška u primjeni lijeka (lijek se dao krivom pacijentu), netočna administracija lijeka (točan farmaceutski oblik je primijenjen krivom tehnikom), pogreška neispravnosti lijeka (lijek s isteklim roka valjanosti ili lijek koji je promijenio svojstva zbog nepravilnog skladištenja) i drugi (ASHP, 1982). Slična podjela opisana je u članku Aronsona i sur., gdje se još spominju pogreške u izdavanju formulacije (pogrešan lijek, pogrešna formulacija, pogrešna etiketa) i pogreške u receptu (pogrešno napisan recept).

#### 4.3. RIZIČNI ČIMBENICI MEDIKACIJSKIH POGREŠAKA

Svaka medikacijska pogreška koja je prijavljena mjerodavnim institucijama predstavlja slučaj iz kojega se može izvući pouka za daljnji rad u zdravstvenom sustavu. Ipak, teško je objektivno prikazati kolika je incidencija medikacijskih pogrešaka zbog razlika u njihovoj kategorizaciji, neujednačenim definicijama te načinima prijave i praćenja pogrešaka.

Posljedično tome, Američka udruga bolničkih ljekarnika (American Society of Health-System Pharmacists, AHSP) objavila je popis rizičnih faktora koji mogu uzrokovati medikacijske pogreške. Cilj popisa je pomoći zdravstvenim djelatnicima u prepoznavanju situacija koje dovode do medikacijskih pogrešaka kako bi se onda mogle lakše prevenirati.

Rizični faktori odnose se na pacijente, zdravstvene djelatnike, okolnosti rada, vrstu lijeka te organizaciju sustava zdravstvene zaštite. Izvješće Nacionalne agencije za sigurnost pacijenata (The National Patient Safety Agency) Velike Britanije prepoznaje da većina pogrešaka nije bila rezultat nepromišljenog ponašanja pružatelja zdravstvenih usluga, nego se dogodila kao posljedica brzine i složenosti ciklusa primjene lijeka (Williams, 2007).

Rizični faktori prema AHSP-u su:

- veliki broj lijekova po bolesniku u primarnoj i sekundarnoj zdravstvenoj zaštiti
- specifične potrebe pacijenata na određenim odjelima – pedijatrijski pacijenti, onkološki bolesnici, gerijatrija
- ostali rizici vezani uz pacijenta – osobnost, pismenost i jezična barijera (WHO, 2016)

- rizici vezani uz zdravstvene djelatnike - neiskusno i nedovoljno osposobljeno osoblje, preopterećenost i umor osoblja (pogreške ovisne o smjenama - popodnevna i noćna smjena), slaba komunikacija među zdravstvenim djelatnicima, nečitki rukopisi, usmeno određivanje terapije
- stupanj potrebnog preračunavanja farmakoterapije
- rizici vezani uz lijek i pakiranja- vrsta (lijekovi uske terapijske širine) i oblik lijeka (parenteralni pripravci), nejasno obilježavanje i pakiranje lijeka, čuvanje lijeka
- rizici vezani uz okolnosti u kojima se radi- osvjetljenost prostora, buka, prekidanje kontinuiteta posla
- sustav raspodjele lijekova u bolnici (prednost slaganja jedinične terapije)
- nedostatak pravila i standardizacije postupaka u medikacijskom ciklusu te slabo funkcioniranje nadzornih povjerenstava (Bačić-Vrca i sur., 2004)

Camire i suradnici (2009) objavili su rad u kojemu navode rizične faktore zapažene u jedinici intenzivne njege. Podijeljeni su s obzirom na koju komponentu zdravstvenog sustava se odnose. Navedeni rizični faktori slični su kao na popisu kojeg je objavila Američka udruga bolničkih ljekarnika. Ozbiljnost pacijentove bolesti je rizični faktor koji može utjecati na razvoj medikacijske pogreške, posebno ako zahtjeva intenzivnu njegu ili ima zatajenje organa (Valentin i sur., 2006). Kada se pacijent primi na odjel intenzivne njege, liječnici mogu izmijeniti primarnu farmakoterapiju. Promjena terapije dogodi se kod 94% pacijenata (Pronovost i sur., 2003). Po otpuštanju s odjela, sekundarna propisana terapija, koju pacijent dobije u bolnici, treba se prilagoditi primarnoj kako bi se izbjegle duplikacije ili kontraindikacije. Usklađivanje primarne i sekundarne terapije jest rizični faktor koji može dovesti do medikacijskih pogrešaka ukoliko se ne provede kvalitetno i sustavno. Potreba za sedacijom i mehaničkom ventilacijom je izvor moguće pogreške jer oba procesa zahtijevaju pripremu pacijenta kao i pripremu farmakoterapije odnosno uređaja. Potencijalna opasnost koja se veže uz mehaničke ventilacije je neispravan uređaj (Beckmann i sur., 2003). Dob pacijenta, također, uvjetuje posebnu pripremu farmakoterapije, dijagnostičkih postupaka i aparata koji se smiju primijeniti. Vrlo zahtjevni uvjeti rada su značajan izvor rizika za razvoj medikacijske pogreške. Česte promjene osoblja te primopredaje skrbi, noćne smjene, omjer pacijenata i medicinskog osoblja, tempo rada, korištenje novih tehnologija i tretmana i mnogi drugi rizici pojavljuju u jedinicama intenzivne njege (Camire i sur., 2009).

Pregledom literature utvrđeno je kako je društvo svjesno rizičnih čimbenika koji se prožimaju kroz medikacijski ciklus od samog početka, odnosno, od propisivanja lijeka nakon

postavljanja dijagnoze pa sve do primjene propisane farmakoterapije. Pacijenti se liječe u bolnicama, ali i u ustanovama primarne zdravstvene zaštite (opća / dentalna / školska i adolescenska medicina, ljekarne i dr.), u vrtićima, u domovima za stare i nemoćne te u vlastitim domovima. U nekima od ovih ustanova nema zdravstvenih djelatnika koji bi nadzirali primjenu farmakoterapije, što je dodatni rizični faktor u razvoju medikacijskih pogrešaka.

#### 4.3.1. RIZIČNI ČIMBENICI U PEDIJATRIJSKOJ POPULACIJI

Pedijatrijska populacija prednjači u izazovima prilagodbe procesa liječenja. Rizični čimbenici navedeni na popisu AHSP-a i oni koje su izdvojili Camire i suradnici (poglavlje 4.3.) odnose se na sveobuhvatnu populaciju, pa tako i na pedijatriju. Oni utječu na složenost medikacijskog ciklusa. Glavni izazovi u pedijatriji su dob djeteta, farmakokinetika organizma, suradljivost, komunikacija s roditeljima, preračunavanje doza lijekova, problemi s neprikladnim farmaceutskim oblicima, primjena lijekova off-label, mali broj publikacija i smjernica koje se odnose na djecu te liječenje bez nadroza pedijatra. Ovi izazovi predstavljaju rizične situacije iz kojih se mogu razviti medikacijske pogreške.

Djeca s kroničnim bolestima i većim brojem lijekova u terapiji podložniji su medikacijskim pogreškama (Neuspiel i sur., 2013).

Rizični čimbenici ugrožavaju sigurnost liječenja u svim okruženjima uključujući ambulante, bolnice, hitnu službu, a posebno kućnom liječenju jer roditelji nemaju iskustva u administraciji terapije stoga je veća vjerojatnost da će se razviti pogreška. Dječji organizam je vrlo osjetljiv na nepravilnu farmakoterapiju zbog nepotpune razvijenosti zbog čega i najmanja pogreška može biti kobna.

#### 4.4. VRSTE MEDIKACIJSKIH POGREŠAKA U PEDIJATRIJI

Medikacijske pogreške su među najčešćim liječničkim pogreškama, a studije su pokazale da je pedijatrijska populacija posebno ranjiva (Kahn i Abramson, 2019). Pogreške se mogu pojaviti tijekom bilo kojeg koraka u procesu liječenja, a prvenstveno se mogu pripisati netočnim dozama. U studiji u kojoj je upotrijebljeno 101.022 lijekova u dvije dječje bolnice, ukupno je identificirano 479 pogrešnih narudžbi lijekova, od kojih je 27 predstavljalo potencijalno smrtonosne pogreške u propisivanju. Učestalost pogrešaka bila je slična u objema dječjim bolnicama, iznosila je 4,9 i 4,5 pogreška na 1000 narudžbi lijekova. Stopa pogreške na 100 dana bolničkog liječenja bila je veća u pedijatrijskim jedinicama intenzivne



njege nego na pedijatrijskom odjelu ili jedinicama intenzivne njege novorođenčadi, a autori studije to pripisuju većoj heterogenosti zbrinutih pacijenata u pedijatrijskoj jedinici intenzivne njege te širokom rasponu lijekova i doza koje se koriste. U četverogodišnjoj prospektivnoj studiji, prijavljeno je 315 medikacijskih pogrešaka koje su rezultirale nuspojavama od 2.147 primjena lijekova u odjelima neonatalne i pedijatrijske intenzivne njege. Učestalost jatrogenih ozljeda bilo koje vrste zbog pogreške u liječenju bila je 3,1 posto – jedan ozljeda na svaka 33 prijema na intenzivnu njegu (Folli i sur., 1987; Kohn i sur., 2000). Unatoč tome što veliki broj medikacijskih pogrešaka prođe neopaženo, bez kliničkog značaja (Bačić-Vrca i sur., 2004), iz navedenih istraživanja se može zaključiti da su medikacijske pogreške prisutne u praksi te da mogu ozbiljno narušiti zdravlje pacijenta. Pogreške u liječenju pogađaju pedijatrijske bolesnike u ambulantnim, u bolničkim uvjetima, kao i u kućnom okruženju. Medikacijske pogreške u izvanbolničkom sustavu (ambulantnom i kućnom okruženju) mogu proći neopaženo jer pacijent nije pod nadzorom zdravstvenog osoblja, posebno ukoliko se ne razviju nuspojave. Zbog manjeg broja prijava medikacijskih pogrešaka u izvanbolničkom okruženju u odnosu na bolničko, u Americi je pokrenut program pod nazivom „Učenje iz pogrešaka u ambulatnoj pedijatriji“ (Learning from Errors in Ambulatory Pediatrics), koji omogućuje bolji uvid u medikacijske pogreške u izvanbolničkih pacijenata. Institut za medicinu je 1999. godine objavio statistički podatak da medikacijske pogreške uzrokuju više smrtnih slučajeva od nesreća u motornim vozilima, raka dojke ili AIDS-a - tri uzroka koji privlače mnogo više pažnje javnosti. Više ljudi godišnje umire od medikacijskih pogrešaka u liječenju nego od ozljeda na radnom mjestu. Financijski trošak, ljudska tragedija i liječnička pogreška lako uzdižu medikacijske pogreške u vrh hitnih, široko rasprostranjenih javnih problema (Kohn i sur., 2000).

#### 4.4.1. MEDIKACIJSKE POGREŠKE KOD HOSPITALIZIRANE DJECE

U pedijatrijskom bolničkom okruženju, medikacijske pogreške su često prijavljivane (Neuspiel i sur., 2013). Stope pogrešaka u liječenju hospitalizirane djece znatno variraju zbog raznolikih okruženja u kojima se provode studije te zbog različitih metoda prikupljanja podataka. Glavni uzroci pogrešaka u liječenju pedijatrijskih pacijenata nastaju zbog nedostataka standardiziranih protokola i procedura, manjkavosti znanja, pogrešaka u preračunavanju i zbog nedostatka komunikacije (Manias i sur., 2014).

Manias i suradnici (2014) proveli su istraživanje u australskoj dječjoj bolnici gdje su proučavali pogreške u liječenju koje su prijavljene internetskoj ustanovi za incidente u australskoj dječjoj bolnici u razdoblju od 4 godine. U tom razdoblju prijavljene su 2753

medikacijske pogreške, što se može prevesti kao 6,57 medikacijskih pogrešaka na 1000 bolno opskrbnih dana. Djeca pogođena medikacijskom pogreškom bila su u dobi od novorođenčeta do 27 godina s medijanom dobi od 3,0 godine. Odrasli preko 18 godina, koji su se liječili u toj bolnici, nastavili su svoje liječenje i nakon punoljetnosti. Međutim, to nije utjecalo na rezultate ispitivanja jer je samo 12 pacijenata bilo starije od 19 godina. Ženska djeca činila su 44,4% svih pogreške u liječenju (n = 1223). Pogreške su se najčešće događale obično u sljedećim okruženjima: medicinskoj jedinici (n = 473, 17,2%), kirurškoj jedinici (n = 443, 16,1%) i jedinici intenzivne njege (n = 338, 12,3%). Tablica 3 prikazuje glavne medikacijske pogreške koje su prijavljene u bolnici.

*Tablica 3.* Vrste najčešćih medikacijskih pogrešaka koje su se dogodile u australskoj dječjoj bolnici u razdoblju od 4 godine (preuzeto i prilagođeno iz Manias i sur., 2014)

Vrsta medikacijske pogreške	Udio pogreške (%)	Osoblje koje je najčešće sudjelovalo u medikacijskoj pogrešci	Najčešći lijekovi koji su bili dio medikacijske pogreške
Predoziranje	21	Doktori	Analgetici, antiinfektivi, antikoagulansi
Izostavljanje doze	12,4	Medicinske sestre/tehničari	Antiinfektivi, analgetici
Kriva tehnika primjene lijeka	11,8	Medicinske sestre/tehničari	Analgetici, lijekovi za kardiovaskularni sustav
Administracija krivoga lijeka	9,2	Medicinske sestre/tehničari	Elektrolitski i drugi tekući pripravci, analgetici i antiinfektivi
Dodatna doza lijeka	6,4	Medicinske sestre/tehničari	Cjepiva, analgetici, antiinfektivi

Krivo vrijeme primjene lijeka	6,2	Medicinske sestre/tehničari	Antiinfektivi, analgetici, lijekovi za kardiovaskularni sustav
Poddoziranje	4,0	Doktori	Analgetici, antiinfektivi, antikoagulansi
Kriva jačina lijeka	4,5	Medicinske sestre/tehničari	Elektrolitski i drugi tekući pripravci, analgetici i antiinfektivi
Interakcija među lijekovima	3,1	Medicinske sestre/tehničari	Antiinfektivi, analgetici, parenteralna prehrana

Lijekovi koji su najčešće bili dio pogrešaka su analgetici, kao što su opiodi i paracetamol, i antiinfektivi, kao što su penicilini i gentamicin. Analgetici i lijekovi za kardiovaskularni sustav, koji se primjenjuju kao intravenski adrenergični agensi, često su bili uključeni u tehničke greške zbog kretanja pacijenata (n = 929, 33,7%). Podjela pogrešaka prema NCC MERP klasifikaciji omogućuje lakšu obradu podataka. U ispitivanju je zapisana jedna pogreška koja je klasificirana kao F kategorija. Medicinska sestra dala je krivu jačinu heparina (umjesto 1000ij/ml dijete dobilo 5000ij/mj) te je pogreška mogla biti fatalna. Dijete je primilo tako veliku količinu heparina, da je bio potreban antidot (protamin sulfat). Medikacijske pogreške su se najčešće ponavljale zbog ljudskog faktora što može biti smanjena učinkovitost zdravstvenog osoblja (zbog umora ili stresa), pogrešno pročitane ili nepročitane narudžbe lijeka, nejasne komunikacije među zdravstvenim djelatnicima ili s pacijentom.

Bilo je pogrešaka koje su stigle do pedijatrijskog pacijenta pa je bilo potrebno praćenje kako bi se potvrdilo je li se razvila nuspojava (n = 1519, 55,2%), a bilo je pogrešaka koje su se prepoznale prije nego su stigle do pacijenta, tzv. spriječene medikacijske pogreške (n = 749, 27,2%). U 219 (8%) slučajeva medikacijskih pogrešaka dogodilo se da su djeca ili članovi

obitelji upozorili zdravstvene djelatnike na pogrešku prije negoli su zdravstveni djelatnici bili svjesni situacije. Preko 50% prijavljenih medikacijskih pogrešaka prijavili su medicinski tehničari tj. medicinske sestre, a ostalo su prijavljivali farmaceuti i liječnici.

Istraživanja o medikacijskim pogreškama provodila su se i u Europi, primjerice u Švedskoj, Francuskoj, Španjolskoj, Ujedinjenom kraljevstvu, budući da je zadnjih nekoliko desetljeća prepoznato da su pogreške u liječenju postale uzrok jatrogenih bolesti u bolničkih pacijenata, posebno u specifičnih dobnim skupinama u koje se ubrajaju i pedijatrijski pacijenti.

Ross i suradnici (2000.) proučavali su pojavnost medikacijskih pogrešaka u dječjoj škotskoj bolnici (*Royal Hospital for Sick Children*) u gradu Glasgow i njenoj susjednoj ustanovi-jedinici intenzivne njege za novorođenčad. Bolnica je jedna od najvećih pedijatrijskih bolnica u UK sa 303 bolnička kreveta. Postoji i hitna pedijatrijska služba koja godišnje primi 34 000 slučajeva i rodilište s 3600 porođaja. godina. Pridružena jedinica za novorođenčad ima 28 krevetića. Sustav prijavljivanja medikacijskih pogrešaka uspostavljen je 1994. godine. U istraživanju su obrađene medikacijske pogreške prijavljene do 1999. godine. Najviše grešaka, njih 115 (59%), dogodilo se u medicinskim odjelima. Manji postotak pogrešaka dogodio se na kirurškom odjelu 25 (13%) te ukupno 53 (27%) na odjelima intenzivnoj njege za novorođenčad odnosno pedijatriju. Medicinske sestre i tehničari prijavili su najviše pogrešaka (115; 59%). Time se odražava činjenica da su za administraciju lijekova većinom odgovorni medicinski tehničari i sestre. Medicinsko osoblje odgovorno je za 41 (21%) pogrešku. Ljekarničko osoblje je odgovorno za 39 (20%) pogrešaka. Većina pogrešaka, 130 (67%), dogodila se unatoč dvostrukim provjerama. Tablica 4 pokazuje najčešće medikacijske pogreške koje su prijavljene u dječjoj škotskoj bolnici.

Tablica 4. Prikaz najčešćih medikacijskih pogrešaka u škotskoj dječjoj bolnici (*Royal Hospital for Sick Children*)

Medikacijska pogreška	Broj (udio) pogrešaka
Netočna brzina intravenske infuzije	32 (15,8)
Primijenjena netočna doza	30 (14,8)
Primijenjena dodatna doza	28 (13,8)
Izostavljena doza	25 (12,3)
Administracija pogrešnog lijeka	25 (12,3)
Netočna intravenska koncentracija	21 (10,3)
Pogreška u označavanju	20 (9,9)

Veliki broj lijekova koji su se koristili intravenski uzrokovali su medikacijsku pogrešku (109 od 195 pogrešaka). Intravenski korišteni lijekovi su antibiotici/antivirusni lijekovi 48 (44), parenteralna prehrana/intravenske tekućine 18 (16,5), citostatska terapija 11 (10.1), inotropi 6 (5,5), morfij 5 (4.6), steroidi 5 (4.6) i drugi. Pogreške pri uzimanju oralnih lijekova dogodile su se u 66 (34%) slučajeva, dok su ostale rute iznosile 20 (10%). Petnaest (8%) incidenata uključivalo je deseterostruko pogreške, od kojih se pet dogodilo zbog pogrešnog izračuna doze unatoč jasnom propisivanju. Medicinsko osoblje je procjenjivalo težinu medikacijskih pogrešaka. U 96 % slučajeva, pogreška nije uzrokovala tešku štetu za pacijenta. Ozbiljne medikacijske pogreške su nastale zbog prevelike koncentracije citostatskog lijeka i zbog krive brzine infuzije sedativa. Nije bilo slučajeva dugotrajnog morbiditeta ili smrtnosti.

Mnogi bolnički odjeli su spomenuti u prethodnim istraživanjima, od medicinskih odjela i intenzivnih do kirurških odjela. Hospitalizirani pacijenti mogu biti i na odjelu anesteziologije. Gariel i suradnici (2018.) proučavali su medikacijske pogreške koje se javljaju na odjelu anesteziologije u jednoj francuskoj pedijatrijskoj bolnici kako bi se utvrdila stopa i priroda pogrešaka u liječenju bolesnika dječje dobi. U studiju je bilo uključeno 1400 djece s prosjekom od 5 godina. Sve pogreške dogodile su se u operacijskim salama gdje su se lijekovi primjenjivali intravenski, osim jedne koja se dogodila u sobi za oporavak. Prijavljeno je svega 40 medikacijskih pogrešaka. Najčešće vrste pogrešaka koje su se dogodile na odjelu anesteziologije bile su netočno doziranje lijekova u 27 slučajeva (67,5%), propuštena primjena lijeka u 5 slučajeva (12,5%) i zamjena lijekova u 4 slučaja (10%). Neadekvatna komunikacija tj. nedostatak komunikacije između kliničara te nesklad u razumijevanju informacija koje je liječnik dao usmeno, a koje su vezane uz lijek, uzrokovala je 20% medikacijskih pogrešaka. Lobaugh i suradnici također su proučavali učestalost medikacijskih pogrešaka na odjelima anesteziologije nakon što je uvedena inicijativa Wake Up Safe čiji je cilj bio smanjiti pogreške u medikacijskom ciklusu. Analizirali su 276 prijavljenih pogrešaka pri čemu su najčešće medikacijske pogreške bile primjena pogrešne doze lijeka (84 slučaja), propisana pogrešna doza lijeka (42 slučaja), zamjena šprica (49 slučajeva) te duplikacije terapije ili izostavljena terapija. Prema NCC MERP klasifikaciji pogrešaka, najveći broj pogrešaka bio je C kategorije (pogreška je došla do pacijenta, ali nije uzrokovala nuspojave). Pregledom dostupne literature može se utvrditi da se medikacijske pogreške pojavljuju u procesu bolničkog liječenja pedijatrijske populacije. Rizični faktori koji su glavni okidači medikacijskih pogrešaka su vrlo slični u svim bolničkim odjelima. Najčešće se govori o ljudskim faktorima kojima je podložno zdravstveno osoblje, a to su umor, iscrpljenost, stresne situacije i užurbanost u radu. Nejasna komunikacija može uzrokovati medikacijske pogreške,

a medicinske sestre i tehničari su dio osoblja koji uglavnom daje terapiju pedijatrijskim pacijentima stoga se smatraju osobama preko kojih se medikacijske pogreške najčešće događaju. U većini istraživanja potvrđeno je da je najzastupljenija medikacijska pogreška u bolničkom liječenju administracija krive doze lijeka (predoziranje). Lijekovi koji su najčešće bili dio medikacijske pogreške su opiodi i antibiotici. Izostavljanje lijeka iz terapije je medikacijska pogreška koja je druga po zastupljenosti. No, ona se u nekim slučajevima ne gleda kao pogreška nego pravilan postupak temeljen na iskustvu zdravstvenog osoblja (npr. ukoliko medicinska sestra ne primijeni inzulin pacijentu koji nije puno pojeo te su poduzete mjere da se provjeri stanje i potrebe pacijenta). Takav primjer opisan je u istraživanju koje su u Švedskoj proveli Björkstén i suradnici 2016. godine. Prema NCC MERP klasifikaciji, bolničke medikacijske pogreške dijele se u nekoliko skupina: pogreške koje nisu došle do pacijenta, pogreške koje su došle do pacijenta i nisu uzrokovale nuspojave i pogreške koje su se dogodile te su zahtjevale praćenje stanja pacijenta. Međutim, pogreške koje su životno ugrožavajuće gotovo da se ne događaju.

#### 4.4.2. MEDIKACIJSKE POGREŠKE KOD IZVANBOLNIČKE (AMBULANTNE) DJECE

Izvanbolničko pedijatrijsko liječenje podrazumijeva pružanje zdravstvene usluge vezane uz borbu protiv akutne bolesti, njegu kronične bolesti ili prevenciju razvoja bolesti (sistematski pregledi). Mohr i suradnici procijenili su da se 70 posto pedijatrijske skrbi provodi u ambulantnim uvjetima. Studije koje su proučavale sigurnost odraslih pacijenata u ambulantama, utvrdile su da se medikacijske greške događaju te da mogu uzrokovati potrebu za hospitalizacijom ili hitnim ambulantnim postupkom, što uzrokuje dodatni zdravstveni trošak (Friedman i sur., 2007). Međutim, pogreške u pedijatrijskim ambulantama nisu potpuno istražene te su istraživači suočeni sa značajnim nedostatkom objavljenih istraživanja o prirodi, učestalosti i uzrocima ambulantnih pedijatrijskih pogrešaka.

Studija koju je provela Američka akademija obiteljskih liječnika (engl. *American Academy of Family Physicians -AAFP*) potvrđuje pojavu pogrešaka u izvanbolničkoj pedijatrijskoj skrbi. Od grešaka koje se pojavljuju u ordinacijama obiteljske medicine, njih 17,5 posto dogodilo se tijekom liječenja djece mlađe od 14 godina, dok je 5 posto pogrešaka izravno potaknulo prijem u bolnicu (Mohr i sur., 2005).

Mnogi lijekovi koji se koriste za djecu nisu podvrgnuti evaluaciji kako bi se osigurali prihvatljivi standardi za optimalnu dozu, sigurnost i učinkovitost. Kao rezultat toga, većina djece primljene na bolničke odjele prima lijekove izvan odobrenja (off-label) ili lijekove koji nemaju indikaciju za uporabu u dječjoj populaciji, no nije poznato koliko se to često događa. (Gavrilov i sur., 2000).

Kako bi se dobio bolji uvid u medikacijske pogreške u pedijatriji, pokrenuta je studija „Učenje iz pogrešaka u ambulantnoj pedijatriji“ (Learning from Errors in Ambulatory Pediatrics (LEAP)). Pokrenula ju je Agencija za zdravstvena istraživanja i kvalitetu (Agency for Healthcare Research and Quality, AHRQ) kao dio Centra za obrazovanje i istraživanje terapije (Center for Education and Research on Therapeutics, CERT) Sveučilišta Sjeverne Karoline (UNC), u suradnji s Društvom za dječju radijacijsku onkologiju (Pediatric Research in Office Settings, PROS) Američke akademije za pedijatriju (American Academy of Pediatrics, AAP) (Mohr i sur., 2005). Bilo je potrebno razviti sustav prijavljivanja medikacijskih pogrešaka i tako je nastala nova internetska platforma. Od prijavljenih izvješća, eliminirana su ona koja su prijavila neke trivijalne pogreške (beznačajne pravopisne pogreške ili one koje su odmah bile ispravljene te nisu došle do pacijenta). Kroz tromjesečno ispitivanje prijavljeno je 147 medikacijskih pogrešaka. Podijeljene su u nekoliko skupina, jedna skupina predstavlja medicinske domene u kojima su se dogodile medikacijske pogreške (medikacijski ciklus, administracija, preventivna medicina, komunikacija s pacijentom i sl.), a druga pobliže opisuje pogreške koje su se dogodile u medikacijskom ciklusu. Najviše medikacijskih pogrešaka bilo je u domeni medikacijskog ciklusa (ciklusa koji se odnosi na put lijeka do pacijenta) pogreške su se dogodile u 38% slučajeva, zatim administracijske pogreške (32%), pogreške u preventivnoj medicini (15%), pogreške u dijagnostici (13%) te komunikacija s pacijentima odnosno skrbnicima pacijenata (8%). Tablica 5 pokazuje primjere medikacijskih pogrešaka koje su se dogodile u pojedinim medicinskim domenama. Liječnici su prijavili najveći broj pogrešaka (55%). Roditelji su prijavili čak 15% pogrešaka, zatim medicinske sestre/tehničari 13%, a farmaceuti svega 4%.

*Tablica 5.* Prikaz primjera prijavljenih medikacijskih pogrešaka tijekom studije „Učenje iz pogrešaka u ambulantnoj pedijatriji“, podijeljene prema medicinskim domenama

Medicinska domena (postotak učestalosti medikacijskih pogrešaka)	Primjer prijavljene medikacijske pogreške
--	---

Medikacijski ciklus (38%):	
-lijekovi	-POGREŠNO PROPISIVANJE LIJEKA- Dječak od 6 godina, u terapiji ima 5 različitih lijekova koje je propisao psihijatar za poremećaj ponašanja. Liječnik mu je propisao antibiotik za bronhitis koji ulazi u interakciju s psihijatrijskim lijekom. -POGREŠNA PRIMJENA LIJEKA- pacijentu propisano ½ tablete, majka protumačila da se uzima jedna tableta prije spavanja
Komunikacija s pacijentom/ skrbnikom (8%)	-PRIMJENA POGREŠNOG FARMACEUTSKOG OBLIKA- pedijatrijski neurolog promijenio je lijek iz tekućeg u kapsularni oblik antikonvulziva. Majka je pogrešno shvatila upute te je oba farmaceutska oblika lijeka davala djetetu tjedan dana. Dijete je razvilo nuspojave (zamagljen vid, mucanje i ataksija).-
Administracijske pogreške (32%)	-u sustav uveden netočan datum idućeg pregleda
Preventivna medicina (15%)	-dojenče od 4 mjeseca je dobilo cjepivo protiv hepatitisa B (2 mjeseca prerano)

Ova studija predstavljala je pilot projekt i zbog toga je ovo početni uvid u realnu situaciju u zdravstvenom sustavu koji se brine za pedijatrijsku populaciju.

U Americi je provedena još nekoliko studija vezanih uz medikacijske pogreške u izvanbolničkih pedijatrijskih pacijenata. McPhillips i suradnici u ispitivanje su uključili 1933 djece koja su primila nove recepte preko automatiziranih ljekarničkih podataka iz 3 organizacije za održavanje zdravlja (*health maintenance organizations*). Dvije ustanove su imale sustav papirnatih recepata, a jedna je izdavala elektroničke recepte, što na kraju nije pokazalo prednost u prevenciji pogrešaka. U ovoj studiji su medikacijske pogreške definirali



samo kao pogreške u doziranju lijekova (predoziranje ili subdoziranje). Iz podataka koje su prikupili, utvrđeno je da se kod 15% (280) pacijenata dogodila medikacijska pogreška. Od tih 280 prijava, 147 (8%) ih je bilo predozirano, a 133 (7%) je primilo premalu dozu. Pogreške u doziranju bile su češće (33%) u djece tjelesne mase manje od 35 kg. Među djecom mlađom od 4 godine, 20% je iskusilo pogreške u doziranju, dok su se pogreške kod starije djece (4-12 godina) pojavile u 13% slučajeva. Pacijenti koji su imali više od 5 lijekova u terapiji, bili su više izloženi medikacijskim pogreškama. Lijekovi koji su uzrokovali najviše pogrešaka su analgetici i antibiotici. Analgetici su bili predozirani u 15% slučajeva, a subdozirani lijekovi su bili antiepileptici (20%). Najveću zabrinutost u ovoj studiji izazvala su predoziranja analgeticima iako nije navedeno koji su to analgetici bili korišteni. Naime, analgetici često mogu uzrokovati teške nuspojave, a mogu izazvati i fatalne ishode. Pri tome je najranjivija skupina (djeca do 4 godine) bila izložena ovoj pogrešci (McPhillips i sur., 2005).

Kako se osvijestilo da se medikacijske pogreške događaju kod izvanbolničke pedijatrijske populacije, istraživanja su nastavljena u tom smjeru. Kaushal i suradnici (2010.) su proveli prospektivnu kohortnu studiju u pedijatrijskih bolesnika u šest ambulanti u Massachusettsu gdje je identificirano 1205 medikacijskih pogrešaka s minimalnim potencijalom štete i 464 pogrešaka koje nisu niti stigle do djeteta, ili su stigle, ali nisu uzrokovale nikakvu nuspojavu. Od pogrešaka s minimalnim potencijalom štete, 94% je pronađeno pregledom recepta, a 6% je pronađeno anketom. Spriječene medikacijske pogreške i one koje nisu uzrokovale nuspojave otkrivene su pregledom recepata (58%), a 42% je pronađeno anketom. Od 1782 pacijenta, 57% doživjelo je barem jednu pogrešku. Među 2259 recepata, 57% je imalo barem jednu pogrešku. Najviše medikacijskih pogrešaka dogodilo se na razini naručivanja lijekova, zatim u fazi primjene tj. administracije lijeka. Devedeset četiri posto od 1205 pogrešaka u liječenju i 60% od 464 pogrešaka, koje su spriječene ili bez nuspojave, dogodilo se u fazi naručivanja. Pogreške tijekom administracije predstavljale su 5 posto, odnosno 23 posto. Tablica 6 pokazuje vrste medikacijskih pogrešaka koje su se najčešće ponavljale.

*Tablica 6.* Prikaz vrsta medikacijskih pogrešaka u ispitivanju provedenom u 6 pedijatrijskih ambulanti u Massachusettsu

Medikacijske pogreške s minimalnim potencijalnim štetama	Broj pogrešaka (udio pogreške)
Neprikladna kratica u propisivanju lijeka	357 (30)
Neprikladan put primjene	231 (19)

Neprikladna količina lijeka izdana	205 (17)
Pitanja načina primjene lijeka	177 (15)
Problem jačine lijeka	121 (10)
Problem doziranja	107 (8.9)
Spriječene medikacijske pogreške i one koje nisu uzrokovale nuspojave	
Problem doziranja	136 (29)
Problem učestalosti uzimanja lijeka	59(13)
Problem jačine lijeka	50(11)
Problem trajanja terapije	50(11)

Najznačajniji lijekovi u medikacijskim pogreškama bili su penicilin i njegovi derivati (42%), zatim bronhodilatatori (5%) i steroidni lijekovi- ukupno 7% (topikalni i oralni oblici). Tri posto pogrešaka bilo je vezano uz ibuprofen (Kaushal i sur., 2010).

Jedna europska studija okarakterizirala je medikacijske pogreške koje su se dogodile u pedijatrijskoj populaciji te su prijavljene na francusku platformu (French Medication Error Guichet). Tijekom razdoblja od 2013. do 2017. prijavljena je 1541 medikacijska pogreška u izvanbolničkoj pedijatrijskoj populaciji pri čemu su medikacijske pogreške podijeljene u nekoliko kategorija. Ovisno o ATK (anatomsko-terapijsko-kemijskoj) klasifikaciji, lijekovi koji su najčešće bili dio medikacijske pogreške uključivali su cjepiva (25%), antibakterijske lijekove (10,4%), analgetike (7,7%) te antiseptike i dezinficijense (7,2%). Dio medikacijskog ciklusa u kojemu se dogodilo najviše grešaka je administracija tj. primjena lijeka, a najviše oralna primjena. Tablica 7 prikazuje najčešće tipove medikacijskih pogrešaka.

Tablica 7. Prikaz vrsta najčešćih medikacijskih pogrešaka koje su se dogodile u pedijatriji i prijavljene su francuskoj platformi (French Medication Error Guichet) u razdoblju 2013.-2017.

Vrsta medikacijske pogreške	Udio (%)
Pogrešan farmaceutski oblik lijeka	28,9
Pogrešna doza	35,7
Lijek s istekom roka trajanja, pokvaren ili loše očuvan	10,2
Pogrešna tehnika primjene lijeka	8,7

Najznačajnija medikacijska pogreška u pedijatrijskoj populaciji bila je krivo doziranje lijekova, što je potvrđeno i drugim studijama. Primjerice, u Irskoj je postotak krivog doziranja kod izvanbolničkih pacijenata 62,5%, a gotovo sve pogreške nastaju zbog nepravilne administracije, u smislu krive doze, načina primjene, krivog lijeka, krivog vremena doziranja i sl. (Azar i sur., 2021 prema Cassidy i sur., 2011).

Zbog razlika u dizajnu studija provedenih u ambulantnim uvjetima, podatci nisu sažimani, već su samo predočeni rezultati svake pojedine studije.

Bez obzira na ograničenu količinu podataka koji dokumentiraju pogreške i štete u pedijatrijskim ambulancama, postoji razlog vjerovati da pružanje sigurne pedijatrijske skrbi predstavlja jedinstveni izazov. Zbog svoje ograničene sposobnosti komuniciranja, djeca ne mogu uvijek ukazati na nuspojave koje se mogu razviti kao posljedica medikacijske pogreške, tako da mnoge od njih prođu nezapaženo i neprijavljeno. Lijekovi su poseban izvor brige za pedijatrijske bolesnike zbog prilagodbi doza na temelju mase ili površine tijela. Specifični rizici koje nosi ambulantno liječenje su potreba za brzim izračunom doze, roditeljska administracija lijekova, čija će točnost primjene ovisiti o komunikaciji između liječnika i roditelja. Kada se govori o ambulantnom liječenju značajnu ulogu imaju i farmaceuti, čija je zadaća razrjeđivati zalihe lijekova (primjerice priprema antibiotskog sirupa od praškastog oblika) kako bi se dobila prikladna doza potrebna pedijatrijskom pacijentu. Medikacijske pogreške koje prate izvanbolničke pedijatrijske pacijente imaju raspon od onih koje ne uzrokuju štetu, do onih koje će zahtijevati hospitalizaciju. Pogreška koja dovede do ozljede može utjecati na razvoj i životni tok djeteta.

Posebna vrsta izvanbolničkih medikacijskih pogrešaka jesu pogreške koje se događaju u domovima u kojima djeca stanuju. Pretpostavka je da roditelj, odnosno zakonski skrbnik, omogućuje administraciju lijeka tj. daju djeci lijekove i tako ima bitnu ulogu u primjeni farmakoterapije kada dijete nije u zdravstvenoj ustanovi. Oni trebaju naučiti dozirati lijek za dijete prema uputama zdravstvenog djelatnika. Problem se dogodi ukoliko dođe do nesporazuma u komunikaciji, kada zdravstveni djelatnik objašnjava primjenu lijeka. Često roditelj, odnosno skrbnik, nije zdravstvene struke pa je to dodatni rizik od razvoja medikacijske pogreške. Provedeno je istraživanje medikacijskih pogrešaka u domovima djece s kroničnim bolestima u Massachusettsu. U 52 kućna posjeta, otkrivena je 61 pogreška u liječenju, uključujući 31 s potencijalom štetom djeteta i 9 koje su razvile nuspojavu.

Nuspojave su se često događale kada roditelji nisu ispunili ono što piše na receptima ili nisu primijenili pravilnu dozu zbog problema u komunikaciji. Primjerice, roditeljima je rečeno da povećaju dozu antiepileptika zbog čestih napadaja. Roditelji nisu razumjeli, posljedično nisu povećali dozu te su se napadaji nastavljali. Problem može biti i jezična barijera. Na primjer, obitelj govori samo španjolski i posjet se odvija na španjolskom. No, etikete na primarnoj i sekundarnoj ambalaži lijeka su na engleskom. Roditelji ne mogu pročitati upute za lijek te ga krivo primjenjuju. Pogreške koje ranije nisu bile prijavljene u literaturi uključivale su neuspjehe u komunikaciji između dva roditelja kod kuće što je dovelo do pogrešaka u primjeni i poteškoća u pripremi lijeka za primjenu. 95% roditelja koji nisu koristili alate za podršku (npr. alarme, podsjetnike) za korištenje lijekova kod kuće imalo je pogrešku u usporedbi s 44% onih koji su koristili podršku. Kućne posjete otkrile su dotad neopisane vrste ambulantnih pogrešaka (Walsh i sur., 2011).

#### 4.4.3. MEDIKACIJSKE POGREŠKE KOD PEDIJATRIJSKE POPULACIJE U REPUBLICI HRVATSKOJ

Tema medikacijskih pogrešaka u dječjoj populaciji nije pomno istražena u Hrvatskoj. Proučavajući stranu literaturu, koja ukazuju na učestalost pogrešaka, dalo se naslutiti kako se medikacijske pogreške događaju i u Hrvatskoj. Stoga je Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) 2016. godine sklopila dogovor s Institutom za medicinska istraživanja i medicinu rada te su sve prijave trovanja ili krive upotrebe lijekova proslijeđene HALMED-u u svrhu obrade podataka. Podatci su se skupljali približno 5 godina, zaključno s 31.12.2021. Istraživanje je bilo usmjereno samo na dječju populaciju. Prijavljeni slučajevi medikacijskih pogreška analizirani su prema spolu i dobi pacijenta. Ukoliko je djelatna tvar lijekova imala preko 10 prijava medikacijskih pogrešaka takvi su se slučajevi detaljno obrađivali. Cilj je bio provesti root cause analysis odnosno analizu u kojoj će se utvrditi najčešći uzroci nastanka medikacijskih pogrešaka za sve djelatne tvari koje su imale više od 10 prijava. Najčešće medikacijske pogreške dodatno su analizirane prema vrsti medikacijske pogreške te ATK skupini djelatne tvari (Omrčen i sur., 2022).

Baza nuspojava HALMED-a je na dan 31.12.2021. sadržavala 8 375 prijava za pacijente mlađe od 18 godina. Od toga se 1 610 prijava odnosilo na slučajeve medikacijskih pogrešaka u djece. Medikacijske pogreške za najčešće djelatne tvari najviše su prijavljene u dobnoj

skupini od 2 do 11 godina (67%) te za dječake (53%). Ukupno se 912 (57%) slučajeva odnosilo na djelatne za koje je prijavljeno više od 10 slučajeva medikacijskih pogrešaka u djece. Takvi slučajevi detaljno su analizirani kako bi se utvrdili uzroci medikacijskih pogrešaka (Omrčen i sur., 2022).

Najčešće prijavljene medikacijske pogreške bile su slučajna izloženost i predoziranje.

Djelatne tvari koje su najčešće uzrokovale medikacijske pogreške pripadale su sljedećim ATK skupinama: lijekovi s učinkom na probavni sustav i mijenu tvari (ATK skupina A), lijekovi koji djeluju na krv i krvotvorne organe (ATK skupina B), lijekovi koji djeluju na kardiovaskularni sustav (ATK skupina C), lijekovi za liječenje sustavnih infekcija (ATK skupina J), lijekovi koji djeluju na koštano-mišićni sustav (ATK skupina M), lijekovi koji djeluju na živčani sustav (ATK skupina N), lijekovi koji djeluju na respiratorni sustav (ATK skupina R). Prvih pet najčešće prijavljenih djelatnih tvari bile su: kolekalciferol, ibuprofen, salbutamol, paracetamol i diazepam (Omrčen i sur., 2022).

Glavni uzrok koji je dovodio do medikacijskih pogrešaka jest slučajna izloženost lijeku (accidental exposure). Lijekovi su ostavljeni izvan nadzora roditelja tj. skrbnika. U takvoj situaciji dijete iz radoznalosti uzme lijek te ga konzumira, što u nekim situacijama može imati ozbiljne posljedice koje dovode do hospitalizacije. Primjeri lijekova koji su bili izvan nadzora odrasle osobe su diazepam, ketoprofen, acetilsalicilna kiselina, bisoprolol, alprazolam, varfarin, valproat i drugi. Privlačno pakiranje i primamljiv okus lijeka bili su dodatni poticaj da dijete samo uzme lijek, primjerice: Hedera helix sirup, ibuprofen, acetilsalicilna kiselina, paracetamol sirup (Omrčen i sur., 2022).

Pogreške u liječenju mogu se pojaviti kada je roditelj odgovoran za primjenu lijeka na recept ili bez recepta u izvanbolničkim pedijatrijskim uvjetima, odnosno u domu. Pogrešna interpretacija načina primjene lijekova i pogreške u doziranju dvije su vrste pogrešaka u administraciji lijekova, a nastaju zbog nejasne komunikacije sa zdravstvenim djelatnikom. Zdravstvena pismenost može igrati važnu ulogu u sposobnosti roditelja da sigurno upravljaju djetetovim režimom uzimanja lijekova. U kućnoj primjeni lijekova, roditelji često odrede krivu dozu za administraciju, a to se događalo za ove djelatne tvari: salbutamol, dimetiden, trovalentno željezo, amoksicilin i klavulanska kiselina, amoksicilin, azitromicin, paracetamol. Kada oba roditelja podijele obavezu davanja lijeka djetetu, događalo se da je dnevnu dozu prvo dao jedan roditelj, a kasnije i drugi, ne znajući da je dijete već dobilo lijek. Tako se povećava rizik predoziranja djeteta.

Za lijek valproat događalo se da su roditelji primijenili krivu dozu lijeka nakon što se promijenila terapija. U jednom slučaju su djetetu koje ima cerebralnu paralizu propisane

tablete, iako ih dijete ne može progutati. Roditelji su ih na vlastitu inicijativu mrvili, iako u sažetku opisa svojstava lijeka piše da se ne smiju mrviti. Ovakav scenarij opisuje medikacijsku pogrešku u administraciji (pogrešan način primjene lijeka) i propisivanju (pogrešan farmaceutski oblik lijeka).

Zamjena jačina lijekova za lijekove iste formulacije (ibuprofen sirup, zamjena čepića paracetamola) događala se zbog sličnosti sekundarnog pakiranja. Zamjena lijekova zbog sličnosti u izgledu primarnih pakiranja i zbog istog farmaceutskog oblika, najviše se događala s vitaminom D. Umjesto vitamina D primjenjivali su se naftifin, simetikon, salbutamol, dimetinden ili bromheksidin. Sve ove djelatne tvari su istog farmaceutskog oblika kao vitamin D (kapi). Vitamin D se kod djece obično dozira u svega nekoliko kapi dnevno (2-3 kapi), dok se primjerice simetikon daje u većoj količini (do 25 kapi) pa može doći do predoziranja. Kod dječje populacije problem je nedostatka prikladnih formulacija. Tablete pantoprazola su želučanootporne te se kao takve ne smiju lomiti jer gube svoj učinak. Ipak, roditelji su ih lomili kako bi dobili odgovarajuću dozu lijeka. Medikacijska pogreška u doziranju može nastati ukoliko se ne koristi dozator priložen u sekundarnom pakiranju lijeka. Dozator koji je drugačiji od priloženog može povećati rizik od administracije krive doze lijeka.

Ukupno 19% svih spontano prijavljenih slučajeva HALMED-u u pacijenata mlađih od 18 godina odnosilo se na medikacijske pogreške što upućuje na važnost poznavanja uzroka medikacijskih pogrešaka kako bi se iste mogle spriječiti (Omrčen i sur., 2022).

#### 4.5. PREVENCIJA MEDIKACIJSKIH POGREŠAKA U PEDIJATRIJSKOJ POPULACIJI

Pregledom literature utvrđeno je kako se medikacijske pogreške u pedijatrijskoj populaciji događaju u svim zdravstvenim sustavima, kako u Sjedinjenim Američkim Državama, tako i u Europi. Procijenjeno je kako su 18.7% - 56% svih nepoželjnih događaja u hospitaliziranih pacijenata posljedica medikacijskih pogrešaka koje se mogu spriječiti (Von Laue i sur., 2003). U primarnoj zdravstvenoj zaštiti, štetni događaji su uzrokovani pogreškama u propisivanju i administraciji ili nepoštivanjem terapije. Medikacijske pogreške su vjerojatno češće nego u bolničkim uvjetima jer je konzumacija lijekova veća i bez nadzora zdravstvenog osoblja, iako su informacije oskudnije. Europske istraživačke studije o medikacijskim pogreškama koje se događaju u primarnoj zdravstvenoj zaštiti pokazale su da te pogreške uzrokuju 0,9% - 4,7% svih bolničkih prijema na odjele interne medicine i intenzivne njege (Airaksinen i sur., 2007).

Razumijevanje gdje i kako se pojavljuju medikacijske pogreške u liječenju u pedijatrijskoj populaciji može pomoći u podizanju svijesti o potencijalnim i stvarnim pogreškama u liječenju. Takvo znanje može pridonijeti razvoju strategija za prevenciju medikacijskih pogrešaka i poboljšanje kvalitete zdravstvene skrbi pedijatrijskih bolesnika.

Odbor stručnjaka Vijeća Europe za farmaceutska pitanja osnovao je Stručnu skupinu za sigurnu primjenu lijekova 2003. godine. Stručna skupina je imala zadatak proučiti načine sigurne primjene lijekova i pripremiti preporuke za sprječavanje štetnih događaja uzrokovanih medikacijskim pogreškama u liječenju u europskom zdravstvenom sustavu. Postoji nekoliko važnih komponenti koje bi pomogle da se medikacijske pogreške počnu prevenirati:

- predstaviti ih kao javnozdravstveni problem kako bi čitava populacija postala više svjesna problematike

- objavljivanje smjernica za smanjenje medikacijskih pogrešaka u svim procesima sustava primjene lijekova, u bolničkoj i u ambulantnoj skrbi. Smjernice bi se trebale temeljiti na izvješćivanju, analizi i aktivnom učenju iz pogrešaka u liječenju i na već preporučenim strategijama utemeljenim na dokazima

- pomoći europskim zdravstvenim tijelima, vladama i regulatornim agencijama, farmaceutskim tvrtkama, organizacijama, zdravstvenim profesionalcima i pacijentima da prepoznaju načine sigurne primjenu lijekova

- poticati razvoj sigurne prakse uzimanja lijekova (Airaksinen i sur., 2007).

#### 4.5.1. KLINIČKA ISPITIVANJA U PEDIJATRIJI U SVRHU SMANJENJA MEDIKACIJSKIH POGREŠAKA

Kroz povijest su klinička ispitivanja na djeci bila strogo zabranjena. Vrlo mali broj lijekova bio je registriran za pedijatrijsku populaciju. Zbog toga je za mnoge lijekove u Sažetku opisa svojstava lijeka navedeno da nije primjeren za pedijatrijsku populaciju. Unatoč tome, jasno je da pedijatrijska populacija ima potrebu za lijekovima. Off-label upotreba postala je praksa jer nije bilo drugog načina da se neke dječje bolesti izliječe jer lijekovi nisu bili registrirani za djecu. Upotreba lijeka izvan okvira odobrenja za stavljanje lijeka u promet nosila je sa sobom rizike koji su ugrožavali pedijatrijske pacijente.

Cilj europskog pedijatrijskog zakonodavstva je osigurati visokokvalitetna pedijatrijska klinička istraživanja, kako bi povećali dostupnost odobrenih lijekova koji su prikladni za djecu i kako bi pružili bolje informacije o lijekovima.

Europska uredba o lijekovima za pedijatrijsku uporabu stupila je na snagu 26. siječnja 2007. godine. Uredba je donijela radikalnu promjenu u Europskoj uniji u smislu poticanja razvoja lijekova za pedijatrijske dobne skupine i poboljšanja dostupnosti informacija o primjeni lijekova u djece. Tvrtke moraju proučavati lijekove u pedijatrijskoj populaciji i razvijati formulacije primjerene dječjoj dobi. Kao nagradu ili poticaj za provođenje ovih studija, tvrtke će imati pravo na proširenja patentne zaštite i tržišne isključivosti. Uredbom se uspostavlja europska mreža pedijatrijskih kliničkih ispitivanja. Povjerenstvo za pedijatriju, sa sjedištem u Europskoj agenciji za lijekove (*EMA*), odgovorno je za usuglašavanje plana pedijatrijskih istraživanja (*PIP*) s farmaceutskim industrijama. Svrha *PIP*-a je opisati klinička ispitivanja i druge mjere potrebne za ispitivanje određenog lijeka u pedijatrijskoj populaciji. Svi lijekovi odobreni za pedijatrijsku upotrebu bit će označeni novim simbolom na naljepnici pakiranja (Dunne, 2007).

Nordenmalm i suradnici (2018.) proveli su istraživanje o korisnosti uvođenja kliničkih ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji. U razdoblju 2004. – 2006. centralno je odobreno 20 novih lijekova i 10 novih indikacija za pedijatrijsku primjenu u usporedbi s 26 novih lijekova i 37 novih indikacija u razdoblju 2012. – 2014. Broj lijekova s novim farmaceutskim oblikom ili jačinom za primjenu u djece bio je petnaest u razdoblju 2004.-2014. Došlo je do velikog povećanja broja proizvoda kojima su izmijenjeni Sažeci opisa svojstava lijeka.

Odobranjem provođenja kliničkih ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji, povećan je broj lijekova koji su registrirani za djecu. Lijekovi se u industriji pripremaju za primjenu kod pedijatrijskih pacijenata. Formulacije i doze lijekova su tako prilagođene djeci na temelju ispitivanja koja su provedena. Originalna pakiranja lijekova koja imaju unaprijed pripremljene doze te su prilagođene formulacije za pedijatrijsku populaciju uvelike smanjuju rizike od medikacijskih pogrešaka.

#### 4.5.2. PREVENCIJA MEDIKACIJSKIH POGREŠAKA U BOLNIČKIM PEDIJATRIJSKIM ODJELIMA

Prevenција medikacijskih pogrešaka u bolnicama vrlo je važna kako bi se pacijenti osjećali sigurnije kada su pod kontrolom zdravstvenog osoblja. Postoje mnogi načini na koje se medikacijske pogreške mogu spriječiti i s njima trebaju biti upoznati svi oni koji u bolnicama dolaze u kontakt s lijekovima koji se onda primjenjuju pedijatrijskim pacijentima. Iz literature



se dalo zaključiti kako su medikacijske pogreške višestruko češće u pedijatrijskim bolnicama u odnosu na bolnice za odrasle (Wimmer i sur., 2015).

U Njemačkoj je provedeno istraživanje u kojemu je dokazano da 10% bolničkih pedijatrijskih pacijenata doživi jednu ili nekoliko štetnih događaja uslijed medikacijskih pogrešaka.

Ispitivanje koje su proveli Fortescue i suradnici pokazalo je da su 3 temeljne promjene važne za smanjenje medikacijskih pogrešaka u pedijatrijskoj populaciji:

- računalni unos liječničkih naloga sa sustavom za podršku kliničkom odlučivanju
- klinički farmaceuti na pojedinom bolničkom odjelu
- poboljšanje komunikacije među liječnicima, medicinskim sestrama i farmaceutima

Poseban sustav koji je zamijenio pisanje papirnatih recepata i tako smanjio utjecaj liječnikovog rukopisa na medikacijske pogreške je kompjuterizirani unos liječničkih naloga (Computerized physician order entry - CPOE).

Kompjuterizirani unos liječničkih naloga glavna je komponenta kliničkog informacijskog sustava koji liječnicima omogućuje da unose narudžbe izravno u računalo za elektroničku obradu (Camiré i sur., 2009). Na pedijatrijskim odjelima CPOE je koristan jer ima pedijatrijski kalkulator doze na temelju mase i osigurane su provjere doza lijekova, upozorenja o pogrešnoj dozi, generirana su upozorenja o lijek-lijek interakciji i upozorenja o alergijama.

Postoje studije koje dokazuju povoljan utjecaj CPOE na sigurnost pacijenata. Shulman i suradnici (2005.) izvijestili su o pogreškama prije i nakon uvođenja kompjuteriziranog unosa liječničkog naloga u 22-krevetnoj jedinici intenzivne njege. Farmaceut je prospektivno identificirao pogreške tijekom pregleda recepata kroz 26 dana prikupljanja podataka. Nakon uvođenja kompjuteriziranog unosa liječničkog naloga, udio recepata s greškama smanjen je sa 6,7% na 4,8%. Druga studija izvijestila je o 2 kirurške jedinice intenzivnog liječenja, jednoj u kojoj su se koristili papirnati recepti i drugoj koja je bila informatički opremljena. Broj pogrešaka na receptu bio je znatno manji u jedinici koja je koristila kompjuterizirani unos (Colpaert i sur., 2006).

U Indiji je provedena inicijativa pod nazivom The Philips Digital Healthcare Conclave 2018. u cilju razvoja digitalne tehnologije za oblikovanje i poboljšanje zdravstvenih usluga.

Nacionalni centar za informatiku (engl. The National Informatics Centre) pokrenuo je program e-Bolnica. Pacijenti se mogu registrirati u e-Bolnici kako bi mogli pristupiti svojim elektroničkim zdravstvenim kartonima, dok liječnici mogu koristiti sustav podrške u kliničkom odlučivanju kako bi dobili savjete o donošenju odluka vezano uz skrb za pacijenta,

e-Bolnica, također, poboljšava upravljanje digitalnim receptima pomažući minimizaciji grešaka u receptima (Iyer, 2018).

Farmaceuti su stručnjaci za lijekove koji mogu uvelike doprinijeti liječničkom timu u bolnicama. Upoznati su s potrebom računanja prikladne doze te izrade prikladnog farmaceutskog oblika. Njihovo znanje također može koristiti kako bi se uočile interakcije među lijekovima te moguće kontraindikacije s obzirom na postojeća oboljenja pedijatrijskog pacijenta. Specijalisti kliničke farmacije svojim kompetencijama mogu pravovremeno prepoznati i spriječiti medikacijske pogreške. Klinički farmaceut može svojim prijedlozima o promjeni terapije potaknuti liječnički tim na promjenu. Takva intervencija može omogućiti brži i kvalitetniji oporavak, čime se smanjuje broj dana u bolnici. Takve intervencije vraćaju pacijentima i njihovim roditeljima vjeru u zdravstveni sustav.

Radno vrijeme zdravstvenog osoblja može biti rizični čimbenik nastanka medikacijskih pogrešaka pa tako i komponenta koja se treba promijeniti kako bi se pogreške prevenirale. Na medicinskom osoblju je veliki pritisak. Stresne situacije prisutne u svakom trenutku njihove smjene su opterećenje za organizam, što znatno utječe na razlučivanje i donošenje odluka. Provedena je jedna studija koja je potvrdila kako zdravstveni djelatnici koji rade više sati tjedno imaju veću tendenciju da će uzrokovati neku pogrešku (Camire i sur., 2009).

Vjerojatnost razvoja pogreške povećavala se s dužim radnim vremenom te je bila tri puta veća kada su medicinske sestre radile smjene od 12,5 sati ili dulje. Prekovremeni rad povećao je izgleda da se napravi barem jedna pogreška, bez obzira na to koliko je smjena prvobitno bila zakazana. Većina pogrešaka koje su se dogodile, odnosile su se na primjenu lijekova. Odnos medikacijskih pogrešaka i radnog vremena, uključujući prekovremeni rad, nisu bili pod utjecajem dobi zdravstvenog djelatnika, vrste bolničke jedinice ili veličine bolnica (Carlton i Blegen, 2006). Svaka bolnica bi trebala imati primjeren broj medicinskog osoblja ovisno o broju ljudi koji pripadaju pojedinoj bolnici. Tako bi se smanjio pritisak na zdravstvene djelatnike te bi se izbjegla potreba prekovremenog rada koji je rizik za razvoj medikacijskih pogrešaka.

Bolnički pacijenti imaju veliki broj lijekova u terapiji. Tijekom boravka u bolnici pacijenti često dobiju dopunu već postojeće farmakoterapije, no primarna terapija prije prijema u bolnicu i sekundarna koja je dobivena u bolnici često nisu koordinirane.

Usklađivanje lijekova je formalni proces uspostavljanja i dokumentiranja dosljednog, konačnog popisa lijekova tijekom prijelaza liječenja te ispravljanja bilo kakvih neslaganja. Povećana odstupanja u liječenju pri otpustu povezana su s povećanim brojem propisanih lijekova, naglašavajući potrebu rješavanja polifarmacije kao prijetnje zdravlju pacijenata

(WHO, 2016). Provođenjem kvalitetnog procesa usklađivanja lijekova smanjuju se mogućnosti duplikacija ili kontraindikacija lijekova pa tako i medikacijskih pogrešaka, što je posebno važno za pedijatrijsku populaciju.

Pogreške u liječenju ponekad se mogu pripisati slaboj suradnji i komunikaciji među liječnicima, medicinskim sestrama/tehničarima i farmaceutima. Važno je provoditi kontinuirane medicinske edukacije. Dokazano je kako interaktivne kontinuirane medicinske edukacije koje potiču aktivnost sudionika i pružaju priliku za vježbanje vještina mogu utjecati na promjenu u profesionalnoj praksi te na rezultate zdravstvene skrbi (Davis i sur., 1999). Veliki je interes iskazan za programe učenja koji se temelje na simulaciji (Human-simulation-based learning) kako bi se spriječile pogreške u liječenju. Za poboljšanje znanja, vještina i stavova kod propisivača, medicinskih sestara i farmaceutskog osoblja, ove metode omogućuju obuku bez izravnog uključivanja pacijenata. Najbolje prakse za simulaciju za pružatelje zdravstvenih usluga još nisu definirane. Izvedba programa ovisi o sposobnosti odražavanja stvarnost i o stručnom vođenju. Različita iskustva pomažu u identificiranju ključnih elemenata potrebnih za učinkovit program učenja.

Studije su potvrdile da je simulacija učinkovitija od didaktičkog učenja u svrhu smanjenja pogrešaka. Pravilno regulirana simulacija dobar je način osposobljavanja osoblja za događaje koji se događaju samo iznimno, kao i u standardnim dnevnim aktivnostima. Integracijom ljudskih čimbenika, čini se da je simulacija učinkovita u prevenciji jatrogenih rizika povezanih s pogreškama, ako je program dobro osmišljen (Sarfati i sur., 2019).

Kako bi se što bolje provodilo usklađivanje lijekova, potrebno je konstantno educirati zdravstveno osoblje. Poboljšanjem znanja, lakše bi se snalazili u primjeni novih smjernica, izračunima prikladne doze, izradi potrebnih farmaceutskih oblika, donošenju odluka o farmakoterapiji te bi mogli bolje prepoznati rizične čimbenike medikacijskih pogrešaka pa ih i prevenirati.

#### 4.5.3 PREVENCIJA MEDIKACIJSKIH POGREŠAKA U IZVANBOLNIČKIH PEDIJATRIJSKIH PACIJENATA

Brojne studije su istraživale načine za poboljšanje kvalitete pružanja zdravstvene skrbi u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Kvalitetna zdravstvena skrb proizlazi iz dobre suradnje liječnika i roditelja jer izvanbolnički pedijatrijski pacijenti nisu uvijek pod nadzorom

zdravstvenog osoblja. Roditelji tj. skrbnici su često osobe koje primjenjuju lijekove djeci. Stoga je od iznimne važnosti da liječnici pomognu roditeljima u svladavanju tehnika primjene lijekova. Pogreške u primjeni koje se događaju u kući su uobičajene, osobito kada se koriste tekući pripravci i kada dijete ima više lijekova u terapiji; djeca s kroničnim stanjima su više pogođena. Roditelji i drugi njegovatelji s niskom zdravstvenom pismenošću ili ograničenim razumijevanjem stručnog jezika su pod većim rizikom od pogrešaka u primjeni lijekova za djecu. Primjerice, roditelj razumije španjolski, a liječnik govori engleski. Zabuna može nastati zbog korištenja engleskog jezika na receptu. Ako liječnik napiše uputu jednom dnevno (engl. „once a day“), obitelj koja razumije španjolski može pogrešno protumačiti "jednom" (engl. „once“) kao "11" (španjolski „once“), što rezultira ozbiljnom predoziranjem.

Često se dogode pogreške u doziranju (subdoziranje i predoziranje), pogreške u učestalosti primjene lijeka (uključujući propuštene doze) ili trajanju terapije, primjeni netočnih lijekova ili formulacije, pogrešan način primjene, nepravilna priprema ili skladištenje te korištenje lijekova s isteklim rokom trajanja. Razni čimbenici potiču nastajanje pogrešaka, primjerice, zbunjujuće mjerne jedinice i pribor za doziranje tekućih lijekova, uključenost više od jednog njegovatelja i spomenute zdravstvena pismenost i jezične barijere.

Postoje razne preporuke za smanjenje učestalost medikacijskih pogrešaka u primjeni lijekova kod pedijatrije. Odnose se na lijekove za koje je potreban liječnički recept, ali i za lijekove bez recepta, odnosno, OTC (over the counter) lijekove. Zdravstveni djelatnici trebaju upozoriti roditelje da bezreceptni lijekovi (over the counter, OTC) nisu bezopasni i da se moraju adekvatno koristiti, inače mogu uzrokovati nuspojave. Potrebno je uvijek pratiti upute za doziranje na temelju mase ili dobi djeteta, kako bi se izbjegla kriva doza. Roditeljima trebaju naglasiti ukoliko dijete ima neku kroničnu terapiju jer se tako mogu izbjeći potencijalne interakcije ili duplikacije receptnih i bezreceptnih lijekova.

Liječnici primarne zdravstvene zaštite trebaju imati određeno radno vrijeme te se trebaju izbjegavati prekovremeni sati. Tako će se osigurati da su koncentrirani na svoj posao i da mogu bez pogrešaka provjeravati farmakoterapiju, određivati koji će se lijekovi uvesti, izračunati prikladnu dozu i odrediti intervale doziranja. Komunikacija s roditeljima će također biti lakša ukoliko liječnici nisu pod pritiskom zbog prekomjernog posla i prekovremenih sati. Liječnici primarne zdravstvene zaštite trebaju se držati posebnih pravila propisivanja recepata koji bi trebali biti jasni i čitki. Recepti za lijekove trebaju biti jednostavno napisani. Potrebno je izbjegavati kratice koje bi zbunile roditelja ili farmaceuta koji izdaje lijek. Treba paziti na pisanje brojki, osobito decimalnih brojeva.

Zajedničko povjerenstvo (*The Joint Commission*), neprofitna zdravstvena organizacija u Americi koja nastoji kontinuirano poboljšavati zdravstvenu skrb (bolničku i ambulantnu skrb) za javnost, izdala je preporuke za pisanje decimalnih brojeva - korištenje vodećih nula (npr. 0.X), a izbjegavanje pratećih nula (npr. X.0) i zbunjujućih kratica. Pretvaranjem mjernih jedinica mogu se dobiti doze koje nisu izražene kao cijeli brojevi (3,9ml), no zbog jednostavnosti primjene doze bi se trebale zaokružiti (4ml) ukoliko nije riječ o lijeku uske terapijske širine (Yin i sur., 2021).

Propisivanje lijekova mora se provoditi tako da se prethodne terapije, ukoliko ih pedijatrijski pacijent ima, pomno prouče, u svrhu boljeg usklađivanja stare i nove terapije. Usklađivanje terapija će smanjiti mogućnost medikacijskih pogrešaka. Pružatelj usluga, odnosno liječnik, može pojednostaviti režim uzimanja lijekova izbjegavanjem propisivanja lijekova koji nisu neophodni te prestankom propisivanja ili ukidanjem nepotrebnih lijekova.

Ljekarnici su zadnji kontakt roditelja sa zdravstvenim djelatnikom prije nego li daju lijek djetetu. Odgovornost ljekarnika je da finalnom komunikacijom s roditeljima još jednom pojasni primjenu svih lijekova u terapiji. Bez obzira na to što roditelji možda kažu da znaju kako treba uzimati lijek, potrebno je ponoviti postupak primjene i dozu koja se mora primijeniti kako bi propisana terapija bila sigurna i djelotvorna za dijete. Ljekarnikova zadaća je provjeriti doze ovisno o masi djeteta, provjeriti kakav je dozator priložen uz lijek i odgovara li propisanoj dozi. Događa se da je lijek propisan u kapima, a u ljekarnama postoji oblik koji se dozira u mililitrima te nema kalibrirane kapaljke. Ukoliko na pakiranju nije naveden podatak odnosa kapi i mililitara onda je potrebno javiti se liječniku da provjeri i izmjeni način doziranja lijeka. Ukoliko je moguće preračunati količinu lijeka koja se treba dozirati, važno je tu promjenu naglasiti roditeljima kako ne bi došlo do zabune. Pedijatrijska populacija zahtjeva posebnu pažnju kod doziranja lijekova te je zadaća svakog farmaceuta da prije izdavanja lijeka provjeri doziranje, kako se ne bi dogodilo da je dijete subdozirano (primjerice, ako je pretilo dijete) ili predozirano s obzirom na dob ili masu. Ako je liječnik namjerno propisao dozu koja nije uobičajena to treba naglasiti uskličnikom i potpisom.

Upotreba ljekarničkog softvera za podršku sigurne prakse izdavanja lijekova i upotreba standardiziranog formulara, koji ograničava broj dostupnih koncentracija lijekova za djecu, predloženi su kao načini za smanjenje mogućnosti pogreške u farmaceutskom izdavanju i pogreške u primjeni lijekova. Američka agencija za hranu i lijekove (*Food and Drug Administration-FDA*) pokrenula je inicijativu (*Standardize 4 Safety*), koju vodi Američko udruženje bolničkih ljekarnika. Inicijativa nastoji stvoriti nacionalne standarde oko koncentracija lijekova za intravenske i oralne lijekove kako bi se smanjio rizik od pogrešaka u

liječenju (Yin i sur., 2021). Udruženje se složilo kako bi se svi oralni tekući pripravci trebali propisivati u mililitrima. Recepti na kojima je doziranje opisano kao velika ili mala žličica trebaju se promijeniti. Ljekarnici koji izdaju lijekove, trebaju takvo doziranje u žlicama prevesti u mililitre i pružiti roditeljima adekvatne dozatore za lijekove ([www.ncdpd.org](http://www.ncdpd.org)). Zdravstvena pismenost odnosi se na sposobnost pojedinca da čita, razumije i primjeni dobivene informacije od zdravstvenih djelatnika u svrhu sigurnog i djelotvornog korištenja lijekova. Postoje načini koji mogu olakšati roditeljima način primjene terapije.

Korištenje jasnih uputa za učestalost uzimanja lijeka (npr. jutro, podne, večer i prije spavanja) umjesto da se kaže nekoliko puta dnevno (npr. 2 ili 3 puta dnevno), olakšat će razumljivost upute. Valja naglasiti da se lijek uvijek dozira uz dozator koji je dobiven uz lijek ili kojega je ljekarnik preporučio kako bi se smanjila mogućnost razvoja medikacijske pogreške tijekom administracije. U pedijatrijskoj populaciji najčešće se preporučuje upotreba šprica. Dobro je dati špricu koja je dovoljno velika za propisanu dozu, dok se trebaju izbjegavati preveliki dozatori (npr. ako je doza 4ml izdat će se šprica od 5ml, a ne od 10ml ili veća), jer se tako smanjuje mogućnost predoziranja. Treba uvijek naglasiti put primjene. Ukoliko dijete ima upalu uha i dobije antibiotski tekući pripravak, treba naglasiti da se on uzima oralno, a ne u uho.

Pojedini lijekovi zbog svojih fizikalno-kemijskih svojstava mogu predstavljati poseban rizik od medikacijskih pogrešaka. To su lijekovi vrlo uske terapijske širine, lijekovi protiv gripe i prehlade koji nisu pogodni za sve pedijatrijske dobne skupine, lijekovi koji zahtijevaju posebnu pripremu (npr. otapanje), lijekovi koji se koriste za istu indikaciju no daju se različite doze (paracetamol i ibuprofen) (Yin i sur.,2021). Pružatelji zdravstvene usluge moraju biti svjesni takvih lijekova te posebno upozoriti roditelje na moguće rizike.

Upotreba piktograma doziranja kao dijela pisanih uputa, koje roditelj dobiva od zdravstvenog djelatnika, pokazalo se obećavajućom strategijom za poboljšanje razumijevanja odgovarajuće doze koju roditelj treba primijeniti. Piktogrami vizualno ilustriraju količinu lijeka koju treba dati uz preporučeni dozator. U jednoj studiji, istraživači su otkrili više od peterostrukog smanjenja pogrešaka u doziranju uz korištenje intervencije zasnovane na piktogramskim uputama za lijekove kao dopuna usmenom savjetovanju pružatelja usluga (Yin i sur., 2021). Pružatelji zdravstvenih usluga trebaju se kontinuirano educirati kako bi mogli pružati adekvatne savjete i upute za farmakoterapiju. Profesionalne organizacije trebale bi izraditi obrazovne module za promicanje sigurne primjene lijekova kod kuće i uključiti roditelje u edukacije kao dio kontinuiranog medicinskog obrazovanja i mogućnosti održavanja certifikacije.

Tržište lijekova je veliko i potrebno je kontinuirano pratiti novosti. Financiranje istraživanja za nove načine potpore sigurne kućne primjene lijekova, uključujući strategije za procjenu i potporu odgovarajućeg doziranja, te poboljšati praćenje lijekova i povratne informacije, omogućili bi smanjenje medikacijskih pogrešaka. Takva istraživanja osigurala bi zdravstvenom osoblju i roditeljima da budu upućeni u najnovije izmjene na tržištu lijekova. Pedijatrijska populacija bi bila sigurnija i medikacijske pogreške bi se mogle lakše prevenirati.

## 5.ZAKLJUČAK

U ovom diplomskom radu proučena je problematika medikacijskih pogrešaka u najranjivijoj skupini pacijenata – u pedijatriji. Na temelju dostupne literature zaključeno je sljedeće:

- Griješiti je ljudski i jasno je da se ponekad u liječenju dogode medikacijske pogreške.
- Medikacijske pogreške karakteristične su za svaku ljudsku dob, no posebno ranjive skupine su više izložene zbog svojih specifičnih potreba. Pedijatrijska populacija zahtjeva posebne uvjete u medikacijskom ciklusu jer imaju potpuno drugačiju farmakokinetiku i farmakodinamiku od odraslih osoba. Razlike u apsorpciji, distribuciji, metabolizmu i eliminaciji nastaju zbog toga što djeca nemaju zrele sve organske sustave te se oni polako razvijaju kroz djetinjstvo. Najranjivija skupina u pedijatrijskoj populaciji su novorođenčad jer je organizam u novorođenčadi najslabije razvijen, njihova masa i volumen krvi su najmanji i zbog toga teško mogu kompenzirati i najmanju pogrešku. Kako bi farmakoterapija bila učinkovita i sigurna, postoji potreba za prilagođavanjem doza i načina primjene lijekova. Bilo kakva izmjena u farmakoterapiji predstavlja rizik za razvoj medikacijske pogreške.
- Najčešća medikacijska pogreška je bila krivo doziranje lijekova, odnosno predoziranje. Druge pogreške su uključivale primjenu krivoga lijeka, pogrešan način primjene, pogrešnu učestalost primjene lijeka ili propuštenu dozu i interakcije među lijekovima.
- Zdravstveni sustav se susreće sa značajnim problemom medikacijskih pogrešaka, a to dokazuju brojna znanstvena istraživanja. Pogreške se događaju u bolnicama, u ambulantama i privatnim domovima gdje su roditelji/skrbnici odgovorni za pravilnu primjenu farmakoterapije.
- Lijekovi koji su uključeni u pogreške su u većini istraživanja bili analgetici i antibiotici.



- Važan aspekt sigurne i učinkovite primjene lijekova je osvijestiti gdje nastaju pogreške u liječenju, koje su njihove karakteristike, kako bi se uspješno provele preventivne strategije. Svi rizični čimbenici trebaju se svesti na minimum.
- Zdravstveni djelatnici su najvažnija karika koja može minimizirati medikacijske pogreške. Stoga je važno da se zdravstvenim djelatnicima osiguraju stimulativni radni uvjeti (dobro opremljene bolnice i ambulante, edukacije za usavršavanje stručnog znanja, dovoljno medicinskog osoblja). Zdravstveni djelatnici trebaju razvijati komunikacijske vještine kako bi mogli konkretno i jasno pacijentima pružiti upute za farmakoterapiju.
- Ukoliko se medikacijska pogreška ipak dogodi, treba se prijaviti nadležnim regulatornim tijelima budući da na taj način zdravstveni sustav ima uvid u pogreške koje se događaju i može uočiti signale ukoliko se neka pogreška opetovano ponavlja. Pažljivi pregled pogrešaka ističe mnoge prilike za promjene u medikacijskom ciklusu u svrhu prevencije medikacijskih pogrešaka koje mogu ugroziti život pedijatrijskog pacijenta.

## 6. POPIS KRATICA

AAG -  $\alpha$ 1-kiseli glikoprotein

AAFP - Američka akademija obiteljskih liječnika (*American Academy of Family Physicians*)

AAP - Američke akademije za pedijatriju

ADE - Adverse drug event

ADR - Adverse drug reaction

AHRQ - Agencija za zdravstvena istraživanja i kvalitetu

AHSP - Američka udruga bolničkih ljekarnika (*American Society of Health-System Pharmacists*)

ATK - anatomsko-terapijsko-kemijska klasifikacija

CERT - Centra za obrazovanje i istraživanje terapije

CPOE - Kompjuterizirani unos liječničkih naloga (*Computerized physician order entry*)

CYP – citokrom P450

EMA – Europska agencija za lijekove

FDA – Američka agencija za hranu i lijekove

GFR – glomerularna filtracija

HALMED - Hrvatske agencije za lijekove i medicinske proizvode

ICH - International Council for Harmonisation

ICSR – Sigurnosno izvješće o pojedinačnom slučaju

LEAP - Učenje iz pogrešaka u ambulantnoj pedijatriji (*Learning from Errors in Ambulatory Pediatrics*)

NCCMERP - The National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention

NPSA - Nacionalna agencija za sigurnost pacijenata

NRLS - Nacionalni sustav izvješćivanja i učenja

OTC – bezreceptni lijekovi (*over the counter*)

PICU - pedijatrijska jedinica intenzivne njege (*engl. pediatric intensive care units*)

PROS - Društvom za dječju radijacijsku onkologiju

PSUR – periodično izvješće o neškodljivosti lijeka

UNC - Sveučilišta Sjeverne Karoline

WHO – Svjetska zdravstvena organizacija

## 7. LITERATURA

- About medication errors [www.nccmerp.org](http://www.nccmerp.org) Pristupljeno: 11.4.2022. Dostupno na: <https://www.nccmerp.org/about-medication-errors#:~:text=The%20Council%20defines%20a%20%22medication,professional%2C%20patient%2C%20or%20consumer.>
- Airaksinen, M., Otero, M.J., Schmitt, E., Cousins, D., Gustafsen, I., Hartmann, M., Lyftingsmo, S., Muff, P., Thors, C.E. and Vlcek, J., 2007. Creation of a better medication safety culture in Europe: building up safe medication practices.
- Aronson, J.K., 2009. Medication errors: what they are, how they happen, and how to avoid them. *QJM: An International Journal of Medicine*, 102(8), pp.513-521.
- ASHP standard definition of a medication error, *American Journal of Hospital Pharmacy*, Volume 39, Issue 2, 1 February 1982, Page 321. Pristupljeno 26.3.2022. Dostupno na: <https://doi.org/10.1093/ajhp/39.2.321>
- Azar, C., Allué, D., Valnet-Rabier, M.B., Chouchana, L., Rocher, F., Durand, D., Grené-Lerouge, N., Saleh, N. and Maison, P., 2021. Patterns of medication errors involving pediatric population reported to the French Medication Error Guichet. *Pharmacy Practice (Granada)*, 19(2).
- Bartelink, I.H., Rademaker, C., Schobben, A.F. and Van Den Anker, J.N., 2006. Guidelines on paediatric dosing on the basis of developmental physiology and pharmacokinetic considerations. *Clinical pharmacokinetics*, 45(11), pp.1077-1097.
- Beckmann, U., Bohringer, C., Carless, R., Gillies, D.M., Runciman, W.B., Wu, A.W. and Pronovost, P., 2003. Evaluation of two methods for quality improvement in intensive care: facilitated incident monitoring and retrospective medical chart review. *Critical care medicine*, 31(4), pp.1006-1011.
- BegoñaDelgado-Charro M., Richard H.Guy, 2014. Effective use of transdermal drug delivery in children [Advanced Drug Delivery Reviews Volume 73](#), Pages 63-82
- Benedetti, M.S., Whomsley, R. and Canning, M., 2007. Drug metabolism in the paediatric population and in the elderly. *Drug discovery today*, 12(15-16), pp.599-610.
- Björkman S. (2005). Prediction of drug disposition in infants and children by means of physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modelling: theophylline and midazolam as model drugs. *British journal of clinical pharmacology*, 59(6), 691–704. pristupljeno 26.3.2022. dostupno na: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2004.02225.x>

Björkstén, K.S., Bergqvist, M., Andersén-Karlsson, E., Benson, L. and Ulfvarson, J., 2016. Medication errors as malpractice-a qualitative content analysis of 585 medication errors by nurses in Sweden. *BMC health services research*, 16(1), pp.1-8.

Butler, D.R., Kuhn, R.J. and Chandler, M.H., 1994. Pharmacokinetics of anti-infective agents in paediatric patients. *Clinical pharmacokinetics*, 26(5), pp.374-395.

Camiré, E., Moyon, E., & Stelfox, H. T., 2009. Medication errors in critical care: risk factors, prevention and disclosure, *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*, 180(9), 936–943. Pristupljeno 26.3.2022. Dostupno na: <https://doi.org/10.1503/cmaj.080869>

Carlton, G. and Blegen, M.A., 2006. Medication-related errors: a literature review of incidence and antecedents. *Annual review of nursing research*, 24, p.19.

Cassidy, N., Duggan, E., Williams, D.J. and Tracey, J.A., 2011. The epidemiology and type of medication errors reported to the National Poisons Information Centre of Ireland. *Clinical toxicology*, 49(6), pp.485-491.

Cocoman, A. and Barron, C., 2008. Administering subcutaneous injections to children: what does the evidence say?. *Journal of Children's and Young People's Nursing*, 2(2), pp.84-89.

Colpaert, K., Claus, B., Somers, A., Vandewoude, K., Robays, H. and Decruyenaere, J., 2006. Impact of computerized physician order entry on medication prescription errors in the intensive care unit: a controlled cross-sectional trial. *Critical Care*, 10(1), pp.1-9.

Creation of a better medication safety culture in Europe: Building up safe medication practices Expert Group on Safe Medication Practices

Crom, W.R., 1994. Pharmacokinetics in the child. *Environmental Health Perspectives*, 102(suppl 11), pp.111-117.

Darrow, D.C., Soule, H.C. and Buckman, T.E., 1928. Blood volume in normal infants and children. *The Journal of Clinical Investigation*, 5(2), pp.243-258

Davis, D., O'Brien, M.A.T., Freemantle, N., Wolf, F.M., Mazmanian, P. and Taylor-Vaisey, A., 1999. Impact of formal continuing medical education: do conferences, workshops, rounds, and other traditional continuing education activities change physician behavior or health care outcomes?. *Jama*, 282(9), pp.867-874.

de Wildt, S., Johnson, T. and Choonara, I., 2003. The effect of age on drug metabolism. *Paediatric and Perinatal Drug Therapy*, 5(3), pp.101-106.

- De Wildt, S.N., Kearns, G.L., Hop, W.C.J., Murry, D.J., Abdel-Rahman, S.M. and Van Den Anker, J.N., 2002. Pharmacokinetics and metabolism of oral midazolam in preterm infants. *British journal of clinical pharmacology*, 53(4), pp.390-392.
- Dean, L., 2017. Codeine therapy and CYP2D6 genotype
- Dunne, J., 2007. The European Regulation on medicines for paediatric use. *Paediatric respiratory reviews*, 8(2), pp.177-183.
- Ernest, T.B., Elder, D.P., Martini, L.G., Roberts, M. and Ford, J.L., 2007. Developing paediatric medicines: identifying the needs and recognizing the challenges. *Journal of pharmacy and pharmacology*, 59(8), pp.1043-1055.
- Fernandez, E., Perez, R., Hernandez, A., Tejada, P., Arteta, M. and Ramos, J.T., 2011. Factors and mechanisms for pharmacokinetic differences between pediatric population and adults. *Pharmaceutics*, 3(1), pp.53-72.
- Folli, H.L., Poole, R.L., Benitz, W.E. and Russo, J.C., 1987. Medication error prevention by clinical pharmacists in two children's hospitals. *Pediatrics*, 79(5), pp.718-722.
- Fortescue, E.B., Kaushal, R., Landrigan, C.P., McKenna, K.J., Clapp, M.D., Federico, F., Goldmann, D.A. and Bates, D.W., 2003. Prioritizing strategies for preventing medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. *Pediatrics*, 111(4), pp.722-729.
- Friedman, A.L., Geoghegan, S.R., Sowers, N.M., Kulkarni, S. and Formica, R.N., 2007. Medication errors in the outpatient setting: classification and root cause analysis. *Archives of Surgery*, 142(3), pp.278-283.
- Gariel, C., Cogniat, B., Desgranges, F.P., Chassard, D. and Bouvet, L., 2018. Incidence, characteristics, and predictive factors for medication errors in paediatric anaesthesia: a prospective incident monitoring study. *British Journal of Anaesthesia*, 120(3), pp.563-570.
- Gariel, C., Cogniat, B., Desgranges, F.P., Chassard, D. and Bouvet, L., 2018. Incidence, characteristics, and predictive factors for medication errors in paediatric anaesthesia: a prospective incident monitoring study. *British Journal of Anaesthesia*, 120(3), pp.563-570.
- Gavrilov, V., Lifshitz, M., Levy, J. and Gorodischer, R., 2000. Unlicensed and off-label medication use in a general pediatrics ambulatory hospital unit in Israel. *The Israel Medical Association journal: IMAJ*, 2(8), pp.595-597.
- Ghaleb, M.A., Barber, N., Franklin, B.D., Yeung, V.W., Khaki, Z.F. and Wong, I.C., 2006. Systematic review of medication errors in pediatric patients. *Annals of Pharmacotherapy*, 40(10), pp.1766-1776.

Good practice guide on recording, coding, reporting and assessment of medication errors.

Pristupljeno 12.2.2022. Dostupno na:

([https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/good-practice-guide-recording-coding-reporting-assessment-medication-errors\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/good-practice-guide-recording-coding-reporting-assessment-medication-errors_en.pdf))

Good practice guide on risk minimisation and prevention of medication errors.

Pristupljeno 12.2.2022. Dostupno na:

([https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/good-practice-guide-risk-minimisation-prevention-medication-errors\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/good-practice-guide-risk-minimisation-prevention-medication-errors_en.pdf))

Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Pristupljeno 12.2.2022. Dostupno

na: ([https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-product-population-specific-considerations-iv\\_en-0.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-product-population-specific-considerations-iv_en-0.pdf))

Halpern, S.A., 1988. *American pediatrics: The social dynamics of professionalism, 1880-1980*. Univ of California Press. Pristupljeno 12.2.2022. Dostupno na:

[https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/full/2009\\_10\\_125\\_3091.html](https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/full/2009_10_125_3091.html)

Hughes, R.G. and Blegen, M.A., 2008. Medication administration safety. *Patient safety and quality: An evidence-based handbook for nurses*

Impicciatore, P., Choonara, I., Clarkson, A., Provasi, D., Pandolfini, C. and Bonati, M., 2001. Incidence of adverse drug reactions in paediatric in/out-patients: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *British journal of clinical pharmacology*, 52(1), pp.77-83.

Impicciatore, P., Choonara, I., Clarkson, A., Provasi, D., Pandolfini, C. and Bonati, M., 2001. Incidence of adverse drug reactions in paediatric in/out-patients: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *British journal of clinical pharmacology*, 52(1), pp.77-83.

Iyer Sangeetha, 2018., 11 Unique tech solutions that are transforming India's healthcare, Clarivate. Pristupljeno 25.7.2022. dostupno na: <https://clarivate.com/blog/11-unique-tech-solutions-transforming-indias-healthcare/>

Jacobs, R.F., Kearns, G.L., Brown, A.L., Trang, J.M. and Kluza, R.B., 1984. Renal clearance of imipenem in children. *European journal of clinical microbiology*, 3(5), pp.471-474.

Johnson, T.N., 2003. The development of drug metabolising enzymes and their influence on the susceptibility to adverse drug reactions in children. *Toxicology*, 192(1), pp.37-48.

Kahn S, Abramson EL, 2019. What is new in paediatric medication safety? *Archives of Disease in Childhood* , 104, pp596-599

Kataria, B.K., Ved, S.A., Nicodemus, H.F., Hoy, G.R., Lea, D., Dubois, M.Y., Mandema, J.W. and Shafer, S.L., 1994. The pharmacokinetics of propofol in children using three different data analysis approaches. *Anesthesiology*, 80(1), pp.104-122.

Kaufmann, J., Laschat, M. and Wappler, F., 2012. Medication errors in pediatric emergencies: a systematic analysis. *Deutsches Ärzteblatt International*, 109(38), p.609.

Kaushal, R., Bates, D.W., Landrigan, C., McKenna, K.J., Clapp, M.D., Federico, F. and Goldmann, D.A., 2001. Medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. *Jama*, 285(16), pp.2114-2120.

Kaushal, R., Goldmann, D.A., Keohane, C.A., Abramson, E.L., Woolf, S., Yoon, C., Zigmont, K. and Bates, D.W., 2010. Medication errors in paediatric outpatients. *Quality and Safety in Health Care*, 19(6), pp.e30-e30.

Kearns GL., 2000. Impact of developmental pharmacology on pediatric study design: overcoming the challenges. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 106(3), pp 128-138

Kearns, G.L., 2000. Impact of developmental pharmacology on pediatric study design: overcoming the challenges. *Journal of allergy and clinical immunology*, 106(3), pp.S128-S138.

Kearns, G.L., Abdel-Rahman, S.M., Alander, S.W., Blowey, D.L., Leeder, J.S. and Kauffman, R.E., 2003. Developmental pharmacology—drug disposition, action, and therapy in infants and children. *New England Journal of Medicine*, 349(12), pp.1157-1167.

Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS, 2000. Institute of Medicine (US) Committee on Quality of Health Care in America. *To Err is Human: Building a Safer Health System*, Washington (DC): National Academies Press (US)

Kokki, H., Karvinen, M. and Suhonen, P., 2003. Pharmacokinetics of intravenous and rectal ketoprofen in young children. *Clinical pharmacokinetics*, 42(4), pp.373-379.

Koren, G., 1997. Therapeutic drug monitoring principles in the neonate. *Clinical chemistry*, 43(1), pp.222-227.

Koren, G., Hesslein, P.S. and MacLeod, S.M., 1984. Digoxin toxicity associated with amiodarone therapy in children. *The Journal of pediatrics*, 104(3), pp.467-470.

Kozer, E., Scolnik, D., Keays, T., Shi, K., Luk, T. and Koren, G., 2002. Large errors in the dosing of medications for children. *New England Journal of Medicine*, 346(15), pp.1175-1176.

- Kozer, E., Scolnik, D., Macpherson, A., Keays, T., Shi, K., Luk, T. and Koren, G., 2002. Variables associated with medication errors in pediatric emergency medicine. *Pediatrics*, 110(4), pp.737-742.
- Kozer, E., Seto, W., Verjee, Z., Parshuram, C., Khattak, S., Koren, G. and Jarvis, D.A., 2004. Prospective observational study on the incidence of medication errors during simulated resuscitation in a paediatric emergency department. *Bmj*, 329(7478), p.1321.
- Lacroix, D., Sonnier, M., Moncion, A., Cheron, G., Cresteil, T., 1997. Expression of CYP3A in the human liver - Evidence that the shift between CYP3A7 and CYP3A4 occurs immediately after birth, *European Journal of Biochemistry*
- Lesar, T.S., 1998. Errors in the use of medication dosage equations. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, 152(4), pp.340-344.
- Lindsay, L.A., Engle, M.A. and Reidenberg, M.M., 1981. Maturation and renal digoxin clearance. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 30(6), pp.735-738.
- Lisby, M., Nielsen, L.P., Brock, B. and Mainz, J., 2010. How are medication errors defined? A systematic literature review of definitions and characteristics. *International Journal for Quality in Health Care*, 22(6), pp.507-518.
- Lobaugh, L.M., Martin, L.D., Schleelein, L.E., Tyler, D.C. and Litman, R.S., 2017. Medication errors in pediatric anesthesia: a report from the wake up safe quality improvement initiative. *Anesthesia & Analgesia*, 125(3), pp.936-942.
- Manias, E., Kinney, S., Cranswick, N. and Williams, A., 2014. Medication errors in hospitalised children. *Journal of paediatrics and child health*, 50(1), pp.71-77.
- McLeod, H.L., Relling, M.V., Crom, W.R., Silverstein, K., Groom, S., Rodman, J.H., Rivera, G.K., Crist, W.M. and Evans, W.E., 1992. Disposition of antineoplastic agents in the very young child. *The British journal of cancer. Supplement*, 18, p.S23.
- McPhillips, H.A., Stille, C.J., Smith, D., Hecht, J., Pearson, J., Stull, J., DeBellis, K., Andrade, S., Miller, M., Kaushal, R. and Gurwitz, J., 2005. Potential medication dosing errors in outpatient pediatrics. *The Journal of pediatrics*, 147(6), pp.761-767.
- Meistelman, C., Benhamou, D., Barre, J., Levron, J.C., Mahe, V., Mazoit, X. and Ecoffey, C., 1990. Effects of age on plasma protein binding of sufentanil. *Anesthesiology*, 72(3), pp.470-473.
- Mila Lovrić, 2012. Osobitosti individualizacije terapije u djece *Paediatrica Croatica*, 56 (1), pp182-185



Mohr, J.J., Lannon, C.M., Thoma, K.A., Woods, D., Slora, E.J., Wasserman, R.C. and Uhring, L., 2005. Learning from errors in ambulatory pediatrics. *Advances in patient safety: from research to implementation*, 1, pp.355-368.

Nahata MC, Powell DA, Durrell DE, Miller MC, Glazer JP., 1984. Effect of gestational age and birth weight on tobramycin kinetics in newborn infants. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 14(1), pp 59-65

Nahata MC, Taketomo C., 2020. *Pediatrics: General Topics in Pediatric Pharmacotherapy*. U: *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, 11e. DiPiro JT, Yee GC, Posey L, Haines ST, Nolin TD, Ellingrod V, urednici, Mc Graw-Hill, Poglavlje e19

National Council for Prescription Drug Programs. NCPDP Recommendations And Guidance for Standardizing the Dosing Designations on Prescription Container Labels of Oral Liquid Medications. 2014. Pristupljeno 12.2.2022. Dostupno na:

<https://ncpdp.org/NCPDP/media/pdf/WhitePaper/DosingDesignations-OralLiquid-MedicationLabels.pdf>

Neuspiel, D.R. and Taylor, M.M., 2013. Reducing the risk of harm from medication errors in children. *Health Services Insights*, 6, pp.HSI-S10454.

Nichols, P., Copeland, T.S., Craib, I.A., Hopkins, P. and Bruce, D.G., 2008. Learning from error: identifying contributory causes of medication errors in an Australian hospital. *Medical Journal of Australia*, 188(5), pp.276-279.

Nordenmalm, S., Tomasi, P. and Pallidis, C., 2018. More medicines for children: impact of the EU paediatric regulation. *Archives of disease in childhood*, 103(6), pp.557-564.

Omrčen L., Barić J., De Lai E., Šnajcer N., Mucalo I., Mirošević Skvrce N., 2022., Uzroci najčešće prijavljenih medikacijskih pogrešaka u djece, 3. hrvatski kongres KLINIČKE FARMACIJE, 101.-103.

Pedijatrija. *Hrvatska enciklopedija, mrežno izdanje*. Leksikografski zavod Miroslav Krleža, 2021. Pristupljeno 12.2.2022. Dostupno na:

<http://www.enciklopedija.hr/Natuknica.aspx?ID=47286>

Pronovost, P., Weast, B., Schwarz, M., Wyskiel, R.M., Prow, D., Milanovich, S.N., Berenholtz, S., Dorman, T. and Lipsett, P., 2003. Medication reconciliation: a practical tool to reduce the risk of medication errors. *Journal of critical care*, 18(4), pp.201-205.

- Ross, L.M., Wallace, J. and Paton, J.Y., 2000. Medication errors in a paediatric teaching hospital in the UK: five years operational experience. *Archives of disease in childhood*, 83(6), pp.492-497.
- Sarfati, L., Ranchon, F., Vantard, N., Schwiertz, V., Larbre, V., Parat, S., Faudel, A. and Rioufol, C., 2019. Human-simulation-based learning to prevent medication error: A systematic review. *Journal of evaluation in clinical practice*, 25(1), pp.11-20.
- Shulman, R., Singer, M., Goldstone, J. and Bellingan, G., 2005. Medication errors: a prospective cohort study of hand-written and computerised physician order entry in the intensive care unit. *Critical Care*, 9(5), pp.1-6.
- Strolin Benedetti, M., Whomsley, R. and Baltes, E., 2006. Involvement of enzymes other than CYPs in the oxidative metabolism of xenobiotics. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*, 2(6), pp.895-921.
- TRELUYER, J.M., JACQZ-AIGRAIN, E., ALVAREZ, F. and CRESTEIL, T., 1991. Expression of CYP2D6 in developing human liver. *European Journal of Biochemistry*, 202(2), pp.583-588.
- Valentin, A., Capuzzo, M., Guidet, B., Moreno, R.P., Dolanski, L., Bauer, P. and Metnitz, P.G., 2006. Patient safety in intensive care: results from the multinational Sentinel Events Evaluation (SEE) study. *Intensive care medicine*, 32(10), pp.1591-1598.
- Vieira, I., Sonnier, M., Cresteil, T., 1996. Developmental expression of CYP2E1 in the human liver Hypermethylation control of gene expression during the neonatal period *European Journal of Biochemistry*
- Von Laue, N.C., Schwappach, D.L. and Koeck, C.M., 2003. The epidemiology of preventable adverse drug events: a review of the literature. *Wiener Klinische Wochenschrift*, 115(12), pp.407-415.
- Walsh, K.E., Mazor, K.M., Stille, C.J., Torres, I., Wagner, J.L., Moretti, J., Chysna, K., Stine, C.D., Usmani, G.N. and Gurwitz, J.H., 2011. Medication errors in the homes of children with chronic conditions. *Archives of disease in childhood*, 96(6), pp.581-586.
- Williams, D.J., 2007. Medication errors. *Journal-Royal College of Physicians of Edinburgh*, 37(4), p.343.
- Wimmer, S., Neubert, A. and Rascher, W., 2015. The safety of drug therapy in children. *Deutsches Ärzteblatt International*, 112(46), p.781.
- Wong, I.C., Ghaleb, M.A., Franklin, B.D. and Barber, N., 2004. Incidence and nature of dosing errors in paediatric medications. *Drug safety*, 27(9), pp.661-670.
- World Health Organization, 2016. Medication errors.

Yin, H.S., Neuspiel, D.R., Paul, I.M., Franklin, W., Tieder, J.S., Adirim, T., Alvarez, F., Brown, J.M., Bundy, D.G., Ferguson, L.E. and Gleeson, S.P., 2021. Preventing home medication administration errors. *Pediatrics*, 148(6).

## 8. SAŽETAK

Medikacijske pogreške su nenamjerne pogreške u medikacijskom ciklusu (propisivanje, distribucija, priprema i primjena lijekova) koje se mogu spriječiti. Ukoliko se ne spriječe uzrokuju štetu ili imaju tendenciju stvaranja štete u organizmu pacijenta. Posebno ranjiva skupina pacijenata koja je osjetljiva na medikacijske pogreške jest pedijatrijska populacija, koja zahtjeva prilagodbu farmakoterapije (prilagodba doziranja, načina primjene, učestalosti doziranja i dr.). Svaka prilagodba je mogući rizik od pogreške. Medikacijske pogreške predstavljaju veliki teret za javno zdravlje. Postoji potreba za minimiziranjem rizika i prevencijom pogrešaka kroz postojeća regulatorna tijela (EMA, HALMED).

Cilj ovog istraživanja je bio opisati razloge osjetljivosti pedijatrijskih pacijenata, vrste medikacijske pogreške koje se događaju i predstaviti načine minimizacije pogrešaka u medikacijskom ciklusu u pedijatrijskoj populaciji.

U izradu rada korišteni su znanstveni radovi utemeljeni na dokazima koji su objavljeni u znanstvenim časopisima, dostupnima u bazama podataka Medline, Pub Med, Science Direct, Scopus i Google Scholar.

Rezultati su pokazali kako je pedijatrijska populacija osjetljiva zbog nezrelosti organizma te razlika u apsorpciji, distribuciji, metabolizmu i eliminaciji u odnosu na odraslu osobu.

Pogreške se događaju u bolnicama, u ambulantama i privatnim domovima gdje su roditelji/skrbnici odgovorni za pravilnu primjenu farmakoterapije. Najčešće medikacijske pogreške bile su: primjena pogrešne doze lijekova i primjena krivoga lijeka. Većinom nisu bile životno ugrožavajuće. Prevencija je moguća ukoliko se medikacijske pogreške budu prijavljivale, ako se zdravstvenim djelatnicima omoguće stimulativni uvjeti rada i ako se roditeljima/skrbnicima precizno objasni primjena terapije.

# Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu  
Farmaceutsko-biokemijski fakultet  
Studij: Farmacija  
Centar za primijenjenu farmaciju  
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

## MEDIKACIJSKE POGREŠKE U PEDIJATRIJSKOJ POPULACIJI

*Josipa Barić*

### SAŽETAK

Medikacijske pogreške su nenamjerne pogreške u medikacijskom ciklusu (propisivanje, distribucija, priprema i primjena lijekova) koje se mogu spriječiti. Ukoliko se ne spriječe uzrokuju štetu ili imaju tendenciju stvaranja štete u organizmu pacijenta. Posebno ranjiva skupina pacijenata koja je osjetljiva na medikacijske pogreške jest pedijatrijska populacija, koja zahtjeva prilagodbu farmakoterapije (prilagodba doziranja, načina primjene, učestalosti doziranja i dr.). Svaka prilagodba je mogući rizik od pogreške. Medikacijske pogreške predstavljaju veliki teret za javno zdravlje. Postoji potreba za minimiziranjem rizika i prevencijom pogrešaka kroz postojeća regulatorna tijela (EMA, HALMED).

Cilj ovog istraživanja je bio opisati razloge osjetljivosti pedijatrijskih pacijenata, vrste medikacijske pogreške koje se događaju i predstaviti načine minimizacije pogrešaka u medikacijskom ciklusu u pedijatrijskoj populaciji.

U izradu rada korišteni su znanstveni radovi utemeljeni na dokazima koji su objavljeni u znanstvenim časopisima, dostupnima u bazama podataka Medline, Pub Med, Science Direct, Scopus i Google Scholar.

Rezultati su pokazali kako je pedijatrijska populacija osjetljiva zbog nezrelosti organizma te razlika u apsorpciji, distribuciji, metabolizmu i eliminaciji u odnosu na odraslu osobu. Pogreške se događaju u bolnicama, u ambulantama i privatnim domovima gdje su roditelji/skrbnici odgovorni za pravilnu primjenu farmakoterapije. Najčešće medikacijske pogreške bile su: primjena pogrešne doze lijekova i primjena krivoga lijeka. Većinom nisu bile životno ugrožavajuće. Prevencija je moguća ukoliko se medikacijske pogreške budu prijavljivale, ako se zdravstvenim djelatnicima omogućuje stimulativni uvjeti rada i ako se roditeljima/skrbnicima precizno objasni primjena terapije.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 68 stranica, 2 grafičkih prikaza, 7 tablica i 92 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: Medikacijske pogreške, djeca, bolnički i izvanbolnički pacijenti, štetni događaji, rizični faktori, prevencija medikacijskih pogrešaka

Mentor: **Dr. sc. Iva Mucalo**, *izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*  
**Dr. sc. Nikica Mirošević Skvrce**, *naslovni docent, Glavni koordinator za nova sigurnosna pitanja u Odsjeku za farmakovigilanciju i racionalnu farmakoterapiju, HALMED- Agencija za lijekove i medicinske proizvode*

Ocjenjivači: **Dr. sc. Iva Mucalo**, *izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*  
**Dr. sc. Nikica Mirošević Skvrce**, *naslovni docent, Glavni koordinator za nova sigurnosna pitanja u Odsjeku za farmakovigilanciju i racionalnu farmakoterapiju, HALMED- Agencija za lijekove i medicinske proizvode*  
**Dr. sc. Lidija Bach Rojcky**, *redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Rad prihvaćen: kolovoz, 2022.

## Basic documentation card

University of Zagreb  
Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
Study: Pharmacy  
Centre for Applied Pharmacy  
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

### *MEDICATION ERRORS IN PAEDIATRIC POPULATION*

*Josipa Barić*

#### **SUMMARY**

Medication errors are unintentional mistakes in the medication cycle (prescription, distribution, preparation and administration) that can be prevented. If they are not prevented, they cause damage or have a tendency to cause damage in the patient's body. A particularly vulnerable group of patients who are sensitive to medication errors is the pediatric population, which requires adjustment of pharmacotherapy (adjustment of dosage, method of administration, frequency of dosing, etc.). Any adjustment is a possible risk of error. Medication errors represent a major burden on public health. There is a need to minimize risks and prevent errors through existing regulatory bodies (EMA, HALMED).

The aim of this research was to describe the reasons for the sensitivity of pediatric patients, the types of medication errors that occur, and to present ways of minimizing errors in the medication cycle in the pediatric population. Scientific papers based on evidence published in scientific journals, available in Medline, Pub Med, Science Direct, Scopus and Google Scholar databases were used in the preparation of the paper.

The results showed that the pediatric population is sensitive due to the immaturity of the organism and differences in absorption, distribution, metabolism and elimination compared to adults. Errors occur in hospitals, clinics and private homes where parents/caregivers are responsible for the correct use of pharmacotherapy. The most common medication errors were: administration of the wrong dose of medication and administration of the wrong medication. Most of them were not life-threatening. Prevention is possible if medication errors are reported, if health professionals are provided with stimulating working conditions and if the application of therapy is explained precisely to parents/caregivers.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 68 pages, 2 figures, 7 tables and 92 references. Original is in Croatian language.

**Keywords:** medication error, children, pediatric inpatient, outpatient, adverse events, risk factor, prevention of medication error

**Mentor:** **Iva Mucalo, Ph.D.** Associate Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Nikica Mirošević Skvrce Ph.D.** Titular assistant professor, Chief coordinator for new safety issues in the Department of Pharmacovigilance and Rational Pharmacotherapy, HALMED - Agency for Medicinal Products and Medical Devices of Croatia

**Reviewers:** **Iva Mucalo, Ph.D.** Associate Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Nikica Mirošević Skvrce, Ph.D.** Titular assistant professor, Chief coordinator for new safety issues in the Department of Pharmacovigilance and Rational Pharmacotherapy, HALMED - Agency for Medicinal Products and Medical Devices of Croatia

**Lidija Bach Rojcky, Ph.D.** *Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: August 2022.