

Medikacijske pogreške u pedijatrijskoj populaciji prijavljene Agenciji za lijekove i medicinske proizvode

Omrčen, Lana

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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:442084>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-13**



Repository / Repozitorij:

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



Lana Omrčen

**Medikacijske pogreške u pedijatrijskoj populaciji
prijavljene Agenciji za lijekove i medicinske
proizvode**

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2022.

Ovaj diplomski rad je prijavljen na kolegiju Klinička farmacija s farmakoterapijom Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen u Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) pod stručnim vodstvom izv. prof. dr. sc. Ive Mucalo i nasl. doc. dr. sc. Nikice Mirošević Skvrce.

Zahvaljujem svojim dragim mentoricama izv. prof. dr. sc. Ivi Mucalo i nasl. doc. dr. sc. Nikici Mirošević Skvrce na uloženom trudu, strpljenju i vremenu pri izradi ovog diplomskog rada. Hvala mojim prijateljima, posebno Ani, Dori i Cvrtki – zajedno zatvaramo još jedno poglavlje života i pišemo novo.

Veliko hvala Nenadu na ljubavi i podršci.

Najveće hvala mami i tati, bez vas kao oslonce ništa ne bi bilo moguće.

Glavnu posvetu ovog rada dajem mlađem bratu Luki.

Uz vas su sve moje želje stvarnost.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Pedijatrijska populacija (kinetika i dinamika općenito)	1
1.1.1. Farmakokinetika u djece	1
1.1.2. Farmakodinamika u djece	2
1.2 Farmakovigilancija	4
1.2.1. Medikacijske pogreške	4
1.3. Pregled literature na temu medikacijskih pogrešaka	7
2. OBRAZLOŽENJE TEME	8
3. MATERIJALI I METODE	9
5. REZULTATI I RASPRAVA	11
4.1. Rezultati	11
4.1.1. Prijavitelji medikacijskih pogrešaka u pedijatrijskog populaciji	12
4.1.2. Dob i spol pacijenta	13
4.1.3. Raspodjela suspektnih lijekova prema ATK klasifikaciji lijekova	14
4.1.4. Raspodjela nuspojava uzrokovanih medikacijskim pogreškama prema djelatnim tvarima	16
4.1.5. Ozbiljnost prijavljenih sumnji na nuspojave medikacijskih pogrešaka i kriterij ozbiljnosti	18
4.1.6. Najčešći uzroci i nuspojave medikacijskih pogrešaka u djece	19
4.2 RASPRAVA	23
5. ZAKLJUČCI	28
6. LITERATURA	29
7. SAŽETAK	33
7.1. Sažetak	33
7.2. Summary	33
Temeljna dokumentacijska kartica	2

1. UVOD

1.1. Pedijatrijska populacija (kinetika i dinamika općenito)

Djeca su ranjiva na pogreške u liječenju zbog unutarnjih čimbenika, kao što su anatomske i fiziološke karakteristike različite od odraslih ljudi.

Jedno od područja zabrinutosti u pedijatriji je pronalazak optimalne doze lijekova za djecu. Režim doziranja ne može se temeljiti samo na tjelesnoj težini i površini ekstrapolanih iz podataka odraslih. Bioraspoloživost, farmakokinetika, farmakodinamika, djelotvornost i sigurnosni profil značajno se razlikuju između različitih uzrasta djece i odraslih pacijenata. Stoga je važno razlikovati različite dobne skupine djece koje čine: nedonošće (do 37. tjedna gestacije), novorođenče (od 0 do 28 dana), dojenče (do 1. godine života), malo dijete (od 1. do 6. godine života), školsko dijete (od 6. do 12. godine) te adolescenti (od 12. do 18. godine). Svaka od navedenih dobnih skupina razlikuje se ne samo u dobi već i u funkciji organa i njihovom stadiju razvijenosti (Nahata i Taketomo, 2020).

1.1.1. Farmakokinetika u djece

Značajan iskorak napravljen je u području pedijatrijske farmakokinetike u protekla dva desetljeća. Mnogo je načina primjene lijekova u novorođenčadi, dojenčadi, djece i adolescenata. Najčešća ruta je ekstravaskularna kroz gastrointestinalni trakt, kožu ili kroz pluća (van der Anker i sur., 2018).

Razvojne karakteristike djece mogu značajno utjecati na **apsorpciju** lijekova. Po rođenju djeteta pH želuca je neutralan, a do treće godine života stvaranje želučane kiseline doseže kapacitete odraslih ljudi, stoga je apsorpcija kiselih lijekova (pr. Penicilin G) veća nego u odraslih. Uz to, pražnjenje želuca je sporije do šestog mjeseca starosti djeteta kao i ukupna brzina apsorpcija. Apsorpcija lijekova u tankom crijevu također može biti promijenjena zbog nepravilne peristaltike tankog crijeva (Lovrić, 2012).

Rektalna apsorpcija je čest izbor primjene kod djece zbog lakog korištenja i velike iskoristivosti djelatne tvari. Lokalni pH rektuma djece je alkalniji za razliku od neutralnog pH odraslih, a apsorpcija se događa kroz hemoroidalne vene (Fernandez, 2011).

Topikalna apsorpcija je pojačana u djece zbog tanjeg rožnatog sloja kože, a također je i veći omjer površine tijela i tjelesne težine nego u odraslih ljudi. Sistemska toksičnost je moguća kod perkutane primjene lijekova u djece (pr. lidokain i kortikosteroidi do prve godine života) (Lovrić, 2012).

Raspodjela lijekova razlikuje se kod djece i odraslih u vezanju proteina i raspodjeli vode po odjeljcima. Vezanje lijekova za proteine manje je kod novorođenčeta nego kod odraslih, niže su vrijednosti albumina i afiniteta fetalnog hemoglobina za lijekove. Udio vode u djece je do 75% tjelesne težine, dok je u odraslih do 55%, dok je udio masnog tkiva nizak (do 15% tjelesne mase djeteta). Navedena svojstva utječu na volumen distribucije lijekova koji se raspodjeljuju u tjelesnoj tekućini, a veći volumen raspodjele u djece znači da će biti manje vršne koncentracije lijeka u krvi (Lovrić, 2012).

Najbitniji organ za **metabolizam** lijekova u tijelu su jetra. Hepatički klirens ovisi o protoku krvi kroz jetru koji je smanjen i enzimima za metabolizam lijekova koji su još nerazvijeni u djece, a dosežu kapacitet odraslih oko prve godine života. Metabolizam lijekova dijeli se na fazu I koju obilježavaju reakcije oksidacije enzimima citokroma P450 i fazu II u kojoj su karakteristične reakcije konjugacije s molekulama topljivim u vodi. Po porodu raste vrijednost izoenzima CYP4A7 te je prevladavajući enzim za metabolizam u prvom razdoblju djetetova života, a do odrasle dobi skoro nestaje. CYP3A4 kao najvažniji izoenzim za metabolizam lijekova u odrasloj dobi kreće se razvijati nakon rođenja, a u prvih mjeseca dana djetetova života doseže tek 30-40% aktivnosti odraslih ljudi (Fernandez, 2011).

Eliminacija lijekova pretežno se odvija u bubrezima. Proces sazrijevanja bubrega od rođenja povezan je s produljenim sazrijevanjem tubula i tubularnog lučenja, porastom protoka krvi kroz tubule te učinkovitošću filtracije. Potrebno je do godine dana starosti da funkcija bubrega dosegne učinak odraslih ljudi. Lijekovi kojima eliminacija ovisi o bubrezima, izlučuju se sporo u prvim tjednima života (Lovrić, 2012).

1.1.2. Farmakodinamika u djece

Farmakodinamika u pedijatrijskoj populaciji je za razliku od farmakokinetike još uvijek slabo istraženo područje. Dokazane su razlike u sazrijevanju neurotransmitera kao što su serotonin i norepinefrin, ali i receptora GABA i glutamatnog receptora. Kod dojenčadi je povećani rizik od hepatotoksičnosti uzrokovane primjenom valproične kiseline, kao i povećan rizik bradikardije i depresije disanja kod primjene opioidnih analgetika. Djeca do druge godine života su kod primjene metoklopramida pod rizikom od razvoja akutnih distoničnih reakcija, a

adolescenti su podložniji debljanju pri primjeni atipičnih antipsihotika (van der Anker i sur., 2018). Autor Mulla je u svom radu pregledao temu razvojne farmakodinamike te je ustanovio da je glavni problem u manjku informacija to što nedostaju prikladni modeli životinja koji bi se fiziološki usporedili s ljudima u razvoju (Mulla, 2010).

1.2 Farmakovigilancija

Farmakovigilancija je prema Zakonu o lijekovima skup aktivnosti vezanih za otkrivanje, procjenu, razumijevanje, prevenciju i postupanje u slučaju nuspojava lijekova kao i novih zapažanja o škodljivosti primjene istih (<https://www.zakon.hr/z/399/Zakon-o-lijekovima>). Izvori informacija za učinkovitu farmakovigilanciju uključuju prijave iz kliničkih i epidemioloških studija, spontane nuspojave, medicinske literature, registara, informacije od farmaceutske industrije i drugih regulatornih tijela kao što je Institut za medicinska istraživanja (IMI). Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) i IMI započeli su suradnju 7. ožujka 2016. godine te je dogovoreno da će Agencija zaprimljene sumnje na trovanja obrađivati kao sumnje na nuspojave (<https://www.halmed.hr/Lijekovi/Za-pacijente/Novosti-o-sigurnoj-primjeni-lijekova/2016/HALMED-i-IMI-zapoceli-formalnu-suradnju-na-podrucju-pracenja-predoziranja-lijekovima/1502>).

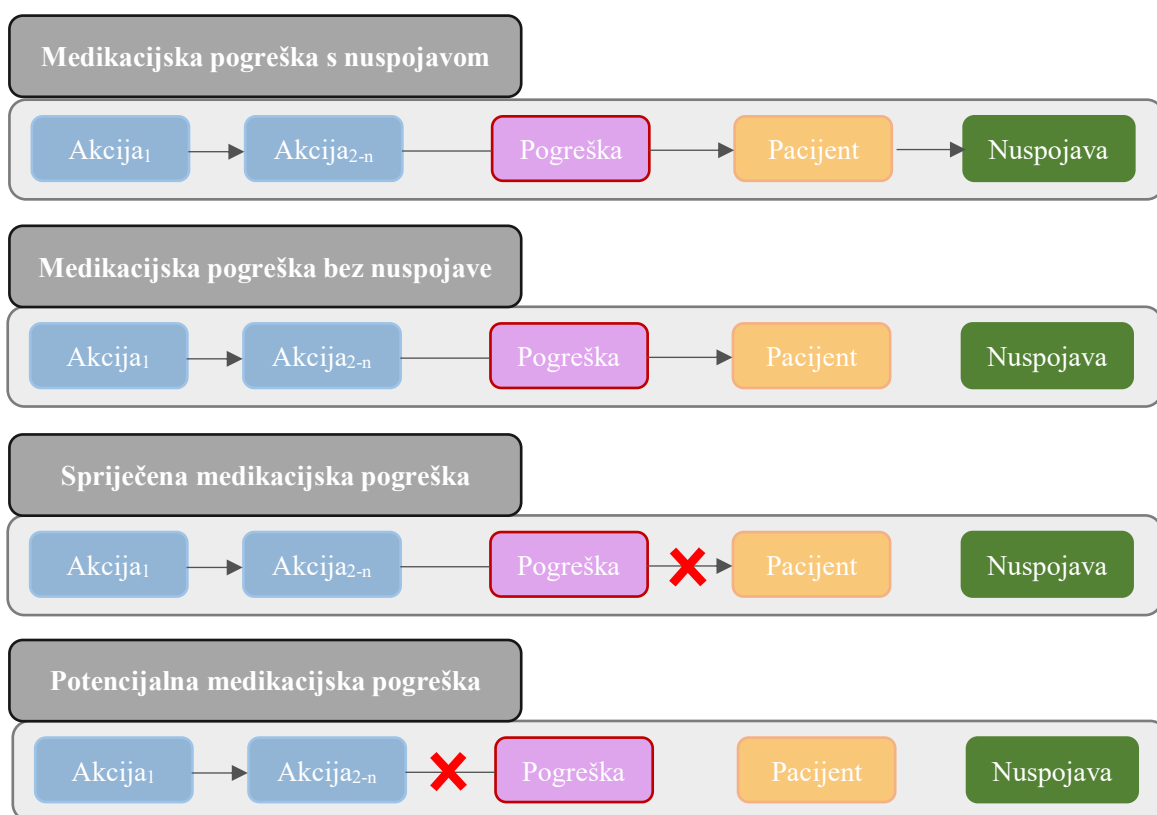
Nuspojava je svaka štetna i neželjena reakcija na lijek bez obzira na dozu, a pojam uključuje nuspojave kao posljedice predoziranja (*overdose*), primjene izvan odobrene indikacije (*Off-label*), pogrešne primjene (*misuse*), zlouporabe (*abuse*), medikacijske pogreške ili profesionalne izloženosti (<https://www.halmed.hr/Farmakovigilancija/Sto-je-farmakovigilancija/Pojmovi/>). Predoziranje podrazumijeva primjenu doze lijeka odjednom ili kumulativno iznad maksimalne preporučene doze. Primjena lijeka izvan odobrene indikacije je namjerna uporaba medicinskih proizvoda za medicinske potrebe, ali s drugim indikacijama, grupom pacijenata ili rutom administracije od navedenih u Sažetku opisa svojstava lijekova. Pogrešna primjena je namjerna i neprimjerena primjena lijeka izvan uvjeta odobrenja, ali u medicinske svrhe. Zlouporaba je svaka namjerna uporaba medicinskih proizvoda izvan odobrenja u nemedicinske svrhe.

1.2.1. Medikacijske pogreške

Medikacijska pogreška je slučajna greška u primjeni lijeka u terapiji koja uzrokuje ili ima potencijal uzrokovati štetu pacijentu. Važno je naglasiti da su one posljedica ljudske greške, a ne neučinkovitosti lijekova.

Medikacijske pogreške se prema Europskoj agenciji za lijekove (*European Medicines Agency, EMA*) klasificiraju u se u četiri kategorije prikazane na slici 1. Prva je medikacijska

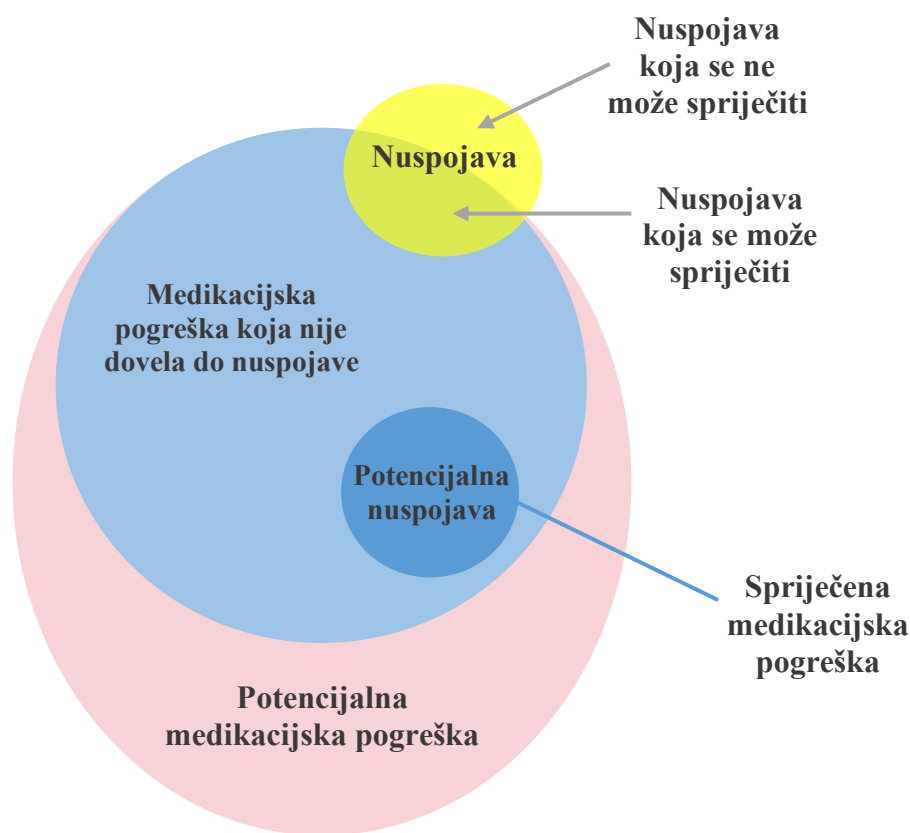
pogreška koje je dovela do nuspojave (*medication error with harm*) te je uzrokovala štetu i neželjeni učinak pacijentu. Druga je medikacijska pogreška koja je također došla do pacijenta, ali nije uzrokovala nuspojavu (*medication error without harm*). Treća kategorija je greška koje je uočena na vrijeme te nije došla do pacijenta (*intercepted medication error*), ali još uvijek predstavlja problem. Zadnja i u najširem smislu kategorija je potencijalna medikacijska pogreška (*potential medication error*) koja postoji u teoriji, ali se ne mora dogoditi, pr. moguće krivo preračunavanje doze iz mg/kg u mL/kg ili zamjena proizvoda sa sličnim imenom (https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/good-practice-guide-recording-coding-reporting-assessment-medication-errors_en.pdf).



Slika 1. Klasifikacija medikacijskih pogrešaka prema Europskoj agenciji za lijekove ovisno o prekidu lanca medikacijske pogreške.

Postoji definirana korelacija između četiri kategorija medikacijskih pogrešaka s mogućim nastankom nuspojave i njihovim sprječavanjima navedeno u dijagramu na slici 2. U najširem smislu postoje potencijalne greške koji se mogu dogoditi i prepoznate su, ali ne mora značiti da do njih dolazi. Međutim, u takve propuste spadaju i medikacijske pogreške koje nisu dovele do nuspojave, a prepoznate su (svjetlo plavi krug). Za razliku od njih, nuspojava koja je

posljedica medikacijske pogreške mogla se je spriječiti jer uklanjanjem greške nestaje i njezina posljedica. Za razliku od nuspojava navedenih u Sažetku o svojstvima koje se generalno ne mogu spriječiti. Potencijalne greške nazivamo one koje su otkrivene na vrijeme te su poduzete akcije da ih se spriječi. (https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/good-practice-guide-recording-coding-reporting-assessment-medication-errors_en.pdf)



Slika 2. Korelacija nuspojava i četiri kategorije medikacijskih pogrešaka (https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/good-practice-guide-recording-coding-reporting-assessment-medication-errors_en.pdf)

1.3. Pregled literature na temu medikacijskih pogrešaka

Medikacijske pogreške u pedijatrijskoj populaciji globalni su problem na temu kojeg se otvaraju mnoge diskusije i rješenja. Najviše grešaka događa se kod administracije tekućih pripravaka, pogotovo onih gdje roditelji sami trebaju razrijediti lijek, nisu dovoljno educirani o doziranju istih ili koriste krive dozirne alate (Chen, 2013.). Provedeno istraživanje u UK i Saudijskoj Arabiji kaže da je 67% problema vezanih za korištenje lijekova bilo upravo u doziranju (Rashed i sur. 2013).

Provedena je studija na Tajvanu gdje je samo 2% roditelja uspjelo točno ponoviti pripremu antimikrobnog lijeka nakon čitanja upute, dok je 74% roditelja uspješno ponovilo izradu nakon uputa „licem u lice“ te grafičkih edukacijskih materijala. (Hu i sur., 2013)

Studija provedena u Francuskoj usporedila je medikacijske pogreške kod djece i odraslih iz bolnice i spontano prijavljenih njihovom odsjeku za prikupljanje medikacijskih pogrešaka u sklopu agenciji za lijekove. Otkrili su obrazac ponavljanja grešaka kod primjene antibakterijskih lijekova za sistemsku primjenu, specifično kod izračuna doze lijeka i to značajno više kod pedijatrijske populacije. Ostale skupine lijekova gdje se pojavljuju učestale greške su analgetici, perfuzijske otopine i otopine za povećanje volumena krvi. (Azar i sur., 2021).

Iako je većina grešaka nastala ljudskom pogreškom, jedna meta analiza je potvrdila da i kompjutersko propisivanje lijekova ima mana. Glavni problemi javili su se u obliku (1) nedostatka upozorenja o intervalima doziranja specifičnim za određene indikacije, ali i o (2) neprikladnim upozorenjima za premale doze za kompjuteru nepoznate indikacije. Također, (3) došlo je do lažno pozitivnih i negativnih upozorenja kod netočnih imena i jačina lijekova, puta primjene te formulacije. Javljale su se greške kod padajućih izbornika (4) kada se slučajno izabrala kriva opcija ili (5) gdje se doktori nisu mogli izraziti jer nije bilo željene opcije, što je potrebno kod propisivanja za pedijatrijsku populaciju gdje se često koristi off-label primjena lijeka (Tolley i sur., 2018).

2. OBRAZLOŽENJE TEME

Medikacijske pogreške su nenamjerne greške u propisivanju, skladištenju, izdavanju, pripremi ili primjeni lijekova koje su uzrokovale ili su mogle uzrokovati nuspojave.

Djeca mogu biti češće izložena medikacijskim pogreškama zbog nedostatka pedijatrijskih formulacija nekih lijekova te zbog razvojnih karakteristika kao što su tjelesna površina i težina. Osim toga, mala djeca ne mogu izraziti sumnju na nuspojavu lijeka što dodatno otežava utvrđivanje uzročno posljedične veze između medikacijske pogreške i nuspojave. Stoga je prevencija medikacijskih pogrešaka u liječenju pedijatrijske populaciji od posebne važnosti (Gok i sur. 2016).

Prilikom pregleda dostupne literature uočen je velik broj radova na temu medikacijskih pogrešaka u hospitalizirane djece, a zanemariv broj spontano prijavljenih nuspojava nacionalnim agencijama za lijekove. Vanbolnička primjena lijekova uvelike se razlikuje od bolničke po vrsti lijekova, farmaceutskim oblicima istih te educiranosti odgovorne osobe o primjeni lijekova za djecu. Stoga je od iznimne važnosti provođenje dodatnih istraživanja na temu primjene lijekova u pedijatrijskoj dobi.

Cilj ovog diplomskog rada je analizirati prijave medikacijskih pogrešaka u djece prijavljene Agenciji za lijekove i medicinske proizvode do 31. prosinca 2021. Potrebno je povećati svijest o problemu neispravnog korištenja lijekova u dječjoj populaciji, a samim time i smanjiti njihovu učestalost.

3. MATERIJALI I METODE

U ovom diplomskom radu analizirane su prijave na medikacijske pogreške u pedijatrijskoj populaciji prijavljene Odsjeku za farmakovigilanciju i racionalnu farmakoterapiju HALMED-a. Obuhvaćene su sve prijave koji su uključile pojam PT (*Preferred Terms*) koji pripada SMQ (*Standardised MedDRA Queries*) Medication errors (SMQ – Broad) za osobe mlađe od 18 godina, a koje su poslone u svjetsku bazu nuspojava Vigibase do 31.12.2021. Podaci su obrađeni deskriptivnom metodom u programu Excel Microsoft Officea. Prikupljeni podaci nisu sadržavali osobne podatke pacijenata.

Prijave medikacijskih pogrešaka u pedijatrijskoj populaciji analizirane su prema vrsti prijavitelja, dobi i spolu pacijenata, raspodjeli suspektnih lijekova prema ATK klasifikaciji, raspodjeli nuspojava prema djelatnim tvarima, ozbiljnosti prijave i njihovom kriteriju ozbiljnosti te prijavljenim medikacijskim pogreškama i nuspojavama. Također su detaljno analizirani slučajevi medikacijskih pogrešaka djelatnih tvari za koje je prijavljeno više od 10 slučajeva kako bi se utvrdili uzroci nastanka medikacijske pogreške.

Zaprimljene sumnje na medikacijske pogreške unose se u VigiFlow u kojem se kreira pojedinačna sigurnosna prijava (*ICSRs – individual case safety reports*), potom se šalje u bazu nuspojava Europske unije (*Eudravigilance*) i bazu svjetske zdravstvene organizacije (*WHO – World health organisation*) (<https://www.who-umc.org/vigibase/vigibase/>) te nositeljima odobrenja u skladu sa zahtjevima europske smjernice *Guideline on good pharmacovigilance practices: Module VI – Management and reporting of adverse reactions to medicinal products*. Pri obradi prijava u VigiFlow-u nuspojave se kodiraju univerzalnim pojmovima Medicinskog rječnika za regulatorne poslove (MedDRA – Medical Dictionary Regulatory Activities). MedDRA pridružuje navedene pojmove u 27 klasa organskih sustava (SOC – System Organ Class) čiji su prijevodi dostupni na stranici HALMED-a (<https://www.halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Novosti/2007/Preporuke-o-nacinu-navodenja-nuspojava-prema-ucestalosti-CIOMS-III-i-klasifikaciji-nuspojava-prema-organskim-sustavima-MedDRA-i/27/>).

Sve se prijave sumnji na nuspojave dijele na ozbiljne i neozbiljne prema Pravilniku o farmakovigilanciji (https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013_07_83_1797.html). Ozbiljnim prijavama se smatraju one koje su dovele do: smrti, po život opasnog stanja, hospitalizacije ili produljenja istog, invaliditeta i/ili onesposobljenosti, razvoja prirođene anomalije ili ostalih medicinski važnih stanja (*IME – Important medical events*) nabrojanih na

poveznici (<https://www.halmed.hr/Farmakovigilancija/Lista-ozbiljnih-nuspojava/>). Neozbiljne nuspojave smatraju se one koje ne zadovoljavaju navedene kriterije.

5. REZULTATI I RASPRAVA

4.1. Rezultati

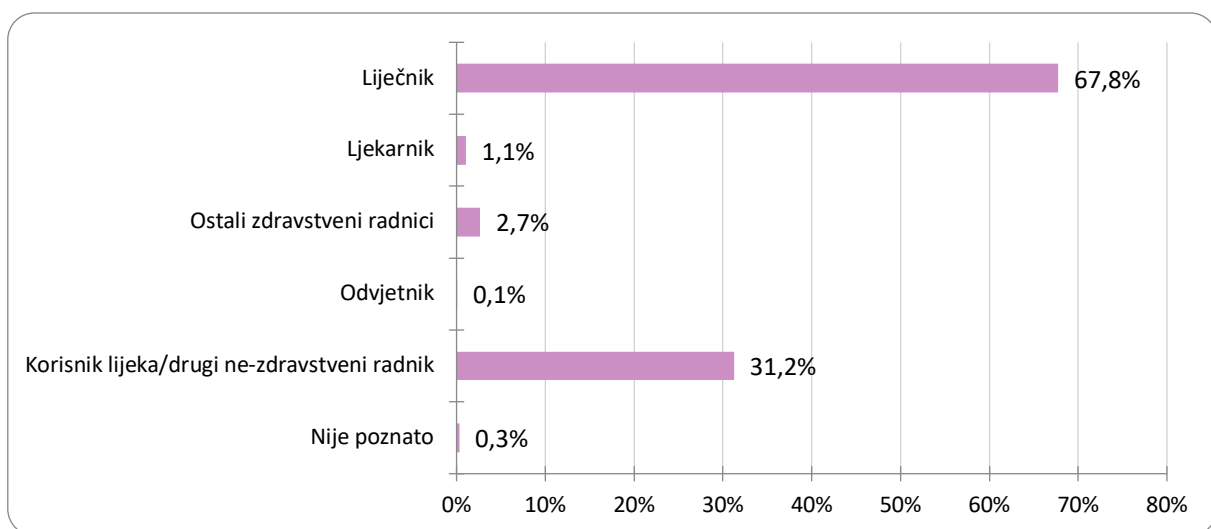
Agencija za lijekove i medicinske proizvode je do 31.12.2021. godine zaprimila 1 610 prijava medikacijskih pogrešaka vezanih za pedijatrijsku populaciju. Od ukupno zaprimljenih 8 375 prijava za mlađe od 18 godina, medikacijske pogreške čini 19% ukupnih prijava. Kronološki gledano, 2010. i 2011. zaprimljena je po jedna prijava medikacijskih pogrešaka u djece svake godine, a u razdoblju do 2015. godine njihov ukupni broj je svega 28. Značajni skok u broju prijava bilježi se u 2016. godini (N=147) te se taj trend nastavlja kroz iduću godinu (2017. je zaprimljeno i obrađeno 343 prijave). Godine 2018. zabilježen je blagi pad broja prijava medikacijskih pogrešaka kod djece (N=232), ali broj prijava dalje raste te 2019. broji 299 prijava, a 2020. rekordnih 354. Zaključno s 2021. godinom, broj prijavljenih medikacijskih pogrešaka u pedijatrijskoj populaciji opet pada na 205 (Tablica 1).

Tablica 1. Raspodjela broja prijavljenih medikacijskih pogrešaka u pedijatrijskog populaciji u razdoblju od 2010. do 2021. godine.

Godina	Broj prijava	Postotak
2010	1	0,1%
2011	1	0,1%
2012	2	0,1%
2013	6	0,4%
2014	9	0,6%
2015	11	0,7%
2016	147	9,1%
2017	343	21,3%
2018	232	14,4%
2019	299	18,6%
2020	354	22,0%
2021	205	12,7%

4.1.1. Prijavitelji medikacijskih pogrešaka u pedijatrijskog populaciji

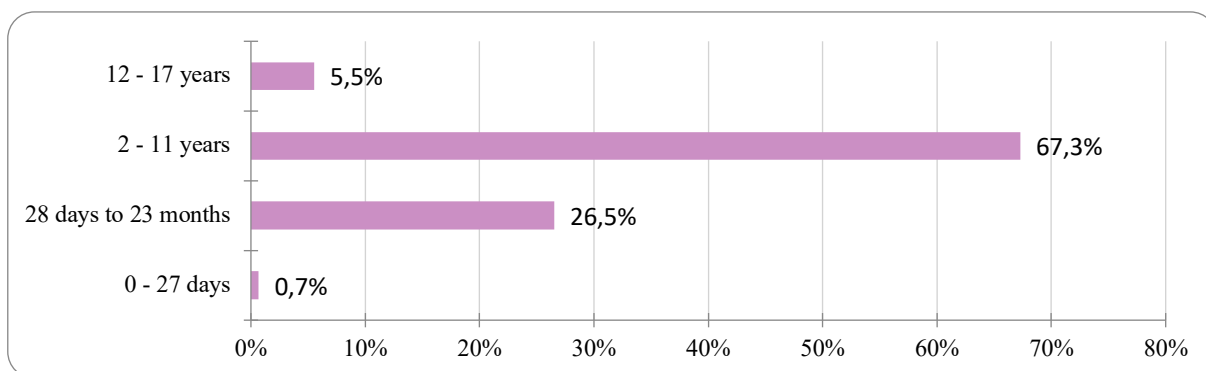
Prijavitelji medikacijskih pogrešaka u najvećoj su mjeri liječnici koji su prijavili 1 091 prijavu (67,8%). S druge strane, ljekarnici kao najdostupniji zdravstveni radnici prijavili su samo 17 medikacijskih pogrešaka vezanih za dječju dob što čini svega 1,1%. Ostali zdravstveni radnici poslali su 2,7% ukupnih prijava. Trećina prijava (31,2%) odnosi se na same pacijente ili druge ne-zdravstvene radnike koji su sudjelovali u prijavljivanju medikacijskih pogrešaka u pedijatrijskoj populaciji. Jednu prijavu (0,1%) prijavio je odvjetnik, a za pet prijava (0,3%) nije poznat izvor (Slika 3).



Slika 3. Udio prijava medikacijskih pogrešaka u pedijatrijskog populaciji kroz period od 2010. do kraja 2021. godine

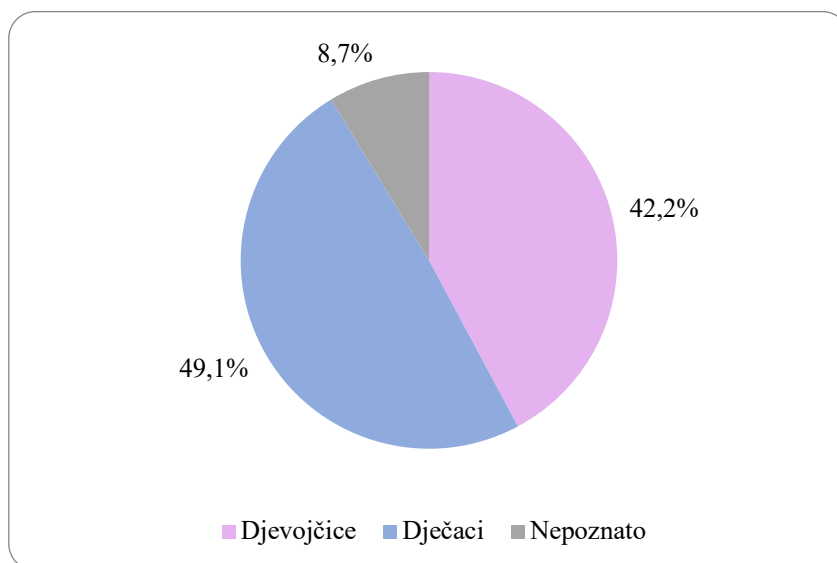
4.1.2. Dob i spol pacijenta

Najviše prijava medikacijskih pogrešaka s obzirom na dob maloljetnika bilo je u djece između dvije i jedanaest godina (sveukupno 1 083 prijave što čini 67,3% ukupnih slučajeva). Djeca starosti između 28 dana i 23 mjeseca čine 26,5% prijava, odnosno 427 slučajeva. Prijava koje se odnose na adolescente bilo je 89 (5,5%). Najmanji postotak prijava (0,7%) bio je za novorođenčad do 28 dana (Slika 4.).



Slika 4. Udio medikacijskih pogrešaka prema dobi pacijenata

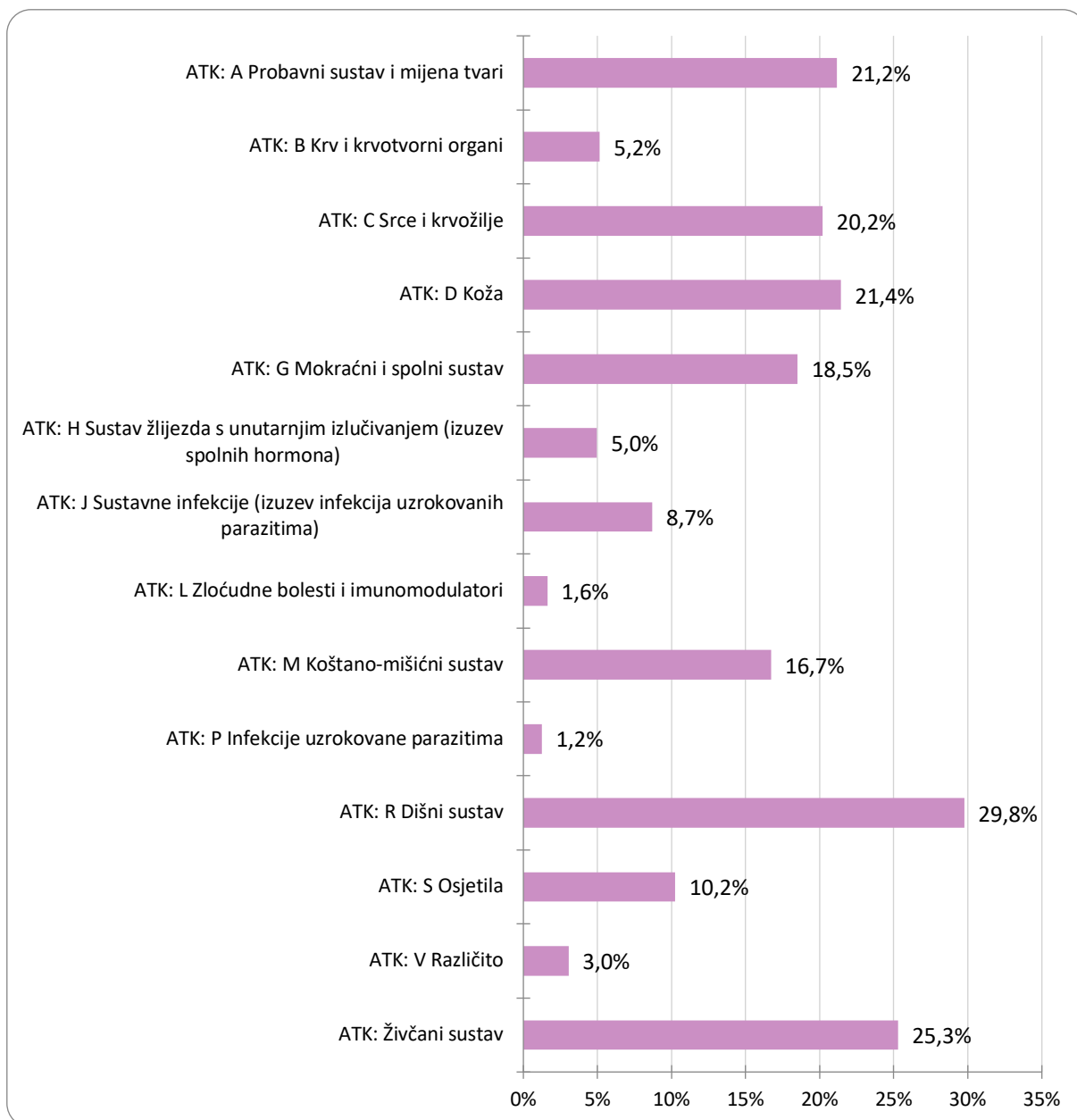
S obzirom na spol pacijenata, većinu čine muška djeca (49,1%), dok su medikacijske pogreške kod djevojčica iznosile 42,2%. Neke prijave nisu imale naveden spol djeteta stoga su označene kao “Nepoznato” (8,7%) (Slika 5).



Slika 5. Udio medikacijskih pogrešaka s obzirom na spol djece

4.1.3. Raspodjela suspektnih lijekova prema ATK klasifikaciji lijekova

Prema ATK klasifikaciji lijekova medikacijske pogreške najčešće su bile uključene kod lijekova koji djeluju na respiratorni sustav (ATK R; 29,8%, N=479), a zatim na živčani sustav (ATK N; 25,3%, N=407). Približno podjednako pogrešaka bilo je zastupljeno kod lijekova koji djeluju na kožu (ATK D; 21,4%, N=345) i probavni sustav i metabolizam (ATK A; 21,2%, N=341). Odmah nakon slijede lijekovi s djelovanjem na srce i krvožilje (ATK C; 20,2%, N=325) te mokraćni i spolni sustav (ATK G; 18,5%; N=298) pa koštano-mišićni sustav (ATK M; 16,7%, N=269). Manje medikacijskih pogrešaka dogodilo se kod lijekova koji djeluju na osjetila (ATK S; 10,2%, N=165) i sustavne infekcije (ATK J; 8,7%; N=140). Najmanje zastupljenih medikacijskih pogrešaka u pedijatrijskog populaciji zabilježeno je kod lijekova koji djeluju na krv i krvotvorne organe (ATK B; 5,2%, N=83) te lijekovi koji djeluju na sustav žlijezdi s unutarnjim izlučivanjem (ATK H; 5,0%, N=80). Kategorije lijekova koje djeluju na različite sustave, zloćudne bolesti i imunomodulatore te infekcije uzrokovane parazitima bilježe manje od 5% prijava (Slika 6.).



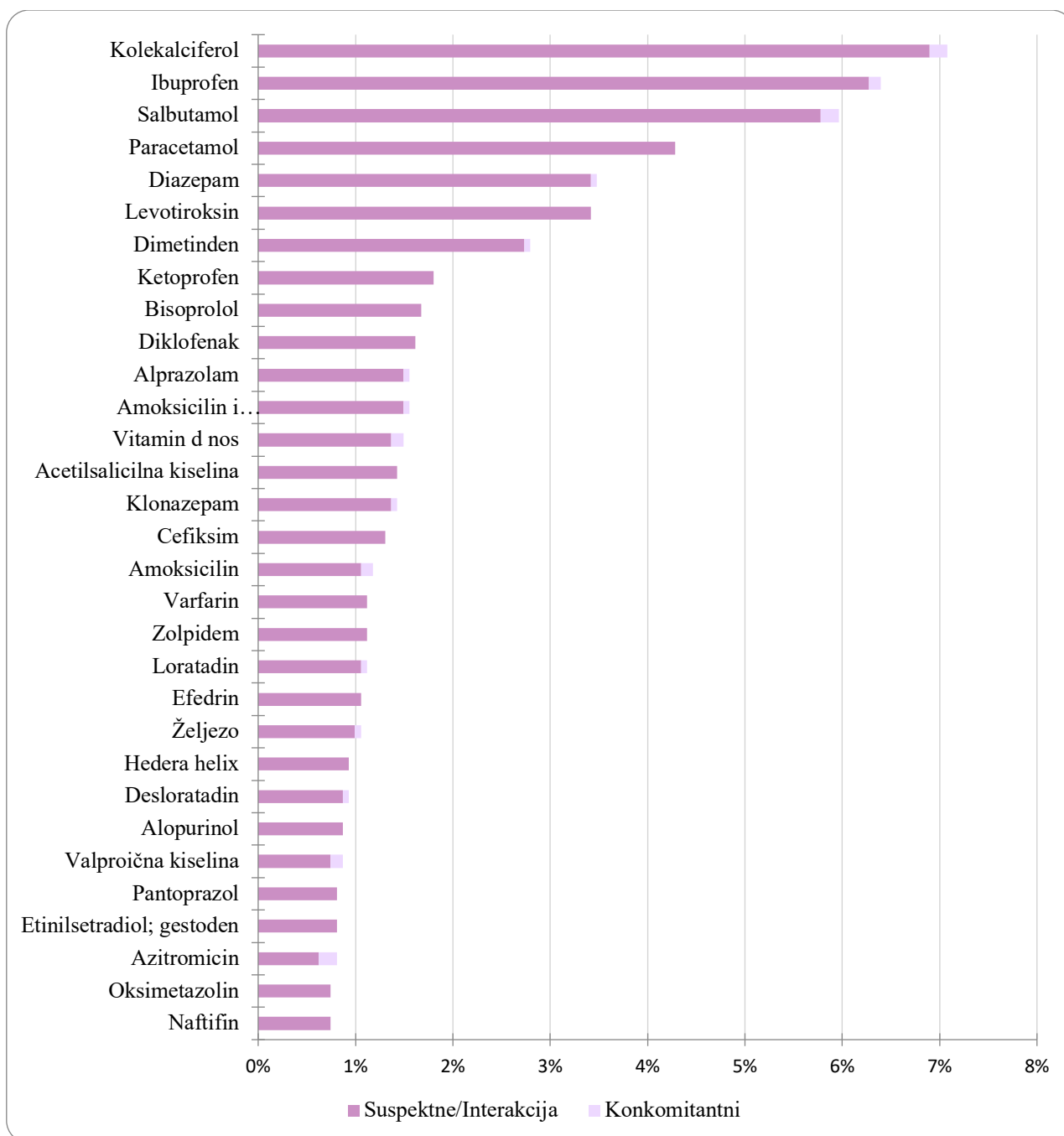
Slika 6. Raspodjela lijekova prema ATK klasifikaciji.

4.1.4. Raspodjela nuspojava uzrokovanih medikacijskim pogreškama prema djelatnim tvarima

Tablica 3. prikazuje raspodjelu nuspojava uzrokovanih medikacijskim pogreškama kod djece za trideset najčešće prijavljenih djelatnih tvari koje mogu biti: suspektne (za koju se sumnja da je uzrokovala nuspojavu), u interakciji s drugom djelatnom tvari ili konkomitantne (dio terapije uz suspektni lijek). Najveći broj zabilježenih prijava ima vitamin D prijavljen kao djelatna tvar kolekalciferol (N=114) i kao neodređeni oblik (N=22). Nakon njega, najčešće korištene djelatne tvari kod kojih je dolazilo do medikacijskih pogrešaka su ibuprofen (N=103) i salbutamol (N=96). Idući po broju prijava slijede paracetamol (N=69), diazepam (N=56), levotiroksin (N=55) te dimetinden (N=45).

Od ukupnog broja zabilježenih nuspojava na medikacijske pogreške manje od 30 slučajeva imali su ketoprofen (N=29), bisoprolol (N=27) i diklofenak (N=26). Podjednak broj prijava zaprimljen je za alprazolam i amoksicilin s klavulanskom kiselinom (N=25) te acetilsalicilna kiselina i klonazepam (N=23). Cefiksim ima zabilježenih dvadeset i jednu prijavu, dok amoksicilin njih devetnaest. Osamnaest prijava zabilježeno je za varfarin, zolpidem i loratadin, a sedamnaest za efedrin i željezo.

Manje od 1% prijava činili su Hedera helix, desloratadin, alopurinol, valproična kiselina, pantoprazol, etinilestradiol i gestoden te azitromicin, okismetazolin i naftifin (Slika 7.).



Slika 7. Raspodjela nuspojava prema djelatnim tvarima

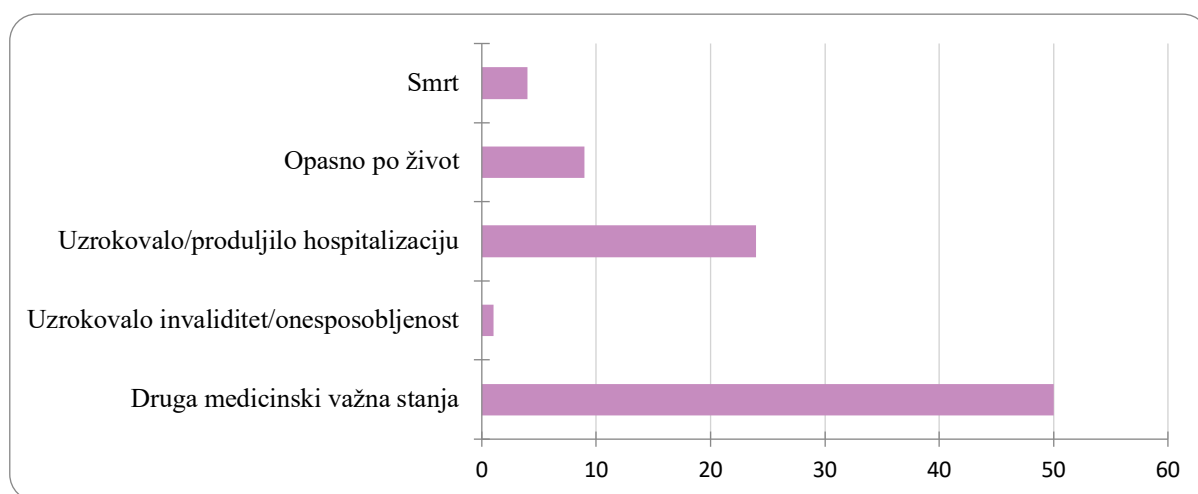
4.1.5. Ozbiljnost prijavljenih sumnji na nuspojave medikacijskih pogrešaka i kriterij ozbiljnosti

Tablica 2. prikazuje raspodjelu udjela zaprimljenih nuspojava uzrokovanih medikacijskim pogreškama u pedijatrijskog populaciji prema ozbiljnosti. Od ukupnih 1 610 prijava većina ih je ocijenjena kao neozbiljne (1 538 prijava), dok ih je 70 ozbiljnih. Za dvije prijave nije moguća ocjena ozbiljnosti stoga su označene kao Nepoznato.

Tablica 2. Raspodjela medikacijskih pogrešaka prema ozbiljnosti

Ozbiljna prijava	Broj	Postotak
Da	70	4,3%
Ne	1.538	95,5%
Nepoznato	2	0,1%

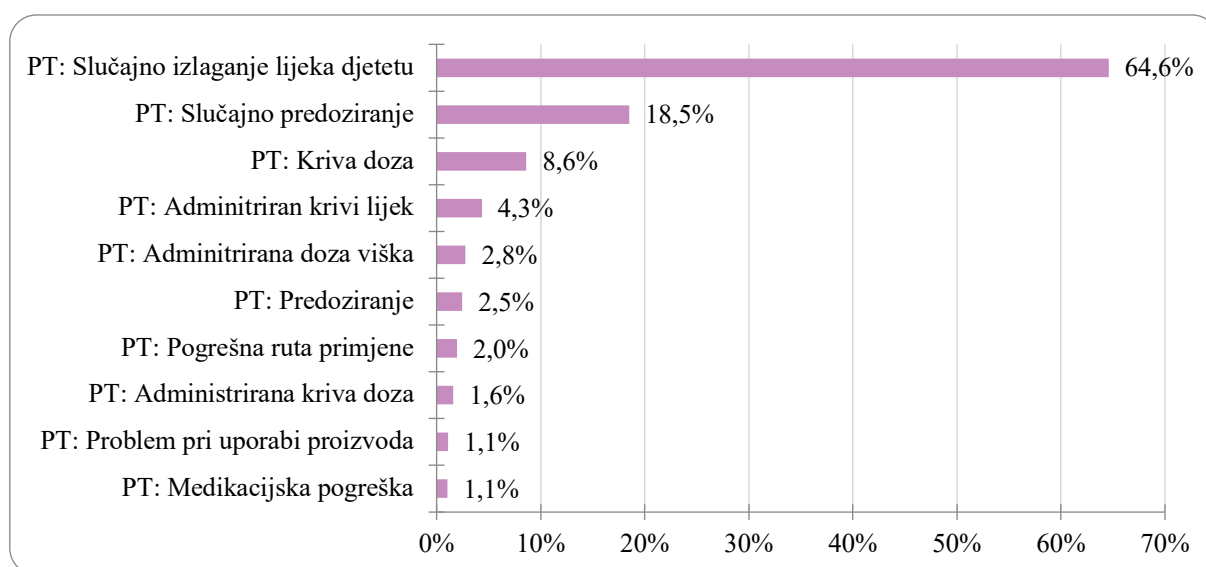
Kriterij ozbiljnosti svrstava ozbiljne prijave u pet kategorija, a jedna prijava može imati dodijeljena više kriterija ozbiljnosti. Najviše prijava spada u kategoriju Ostala medicinski važna stanja (50 prijava) i Uzrokovalo/produžilo hospitalizaciju (24 prijave). Devet prijava označeno je kao Opasno po život, četiri su dovele do Smrtnog ishoda, a jedna do Onesposobljenja (Slika 8.).



Slika 8. Raspodjela ozbiljnih prijavi medikacijskih pogrešaka po kriteriju ozbiljnosti

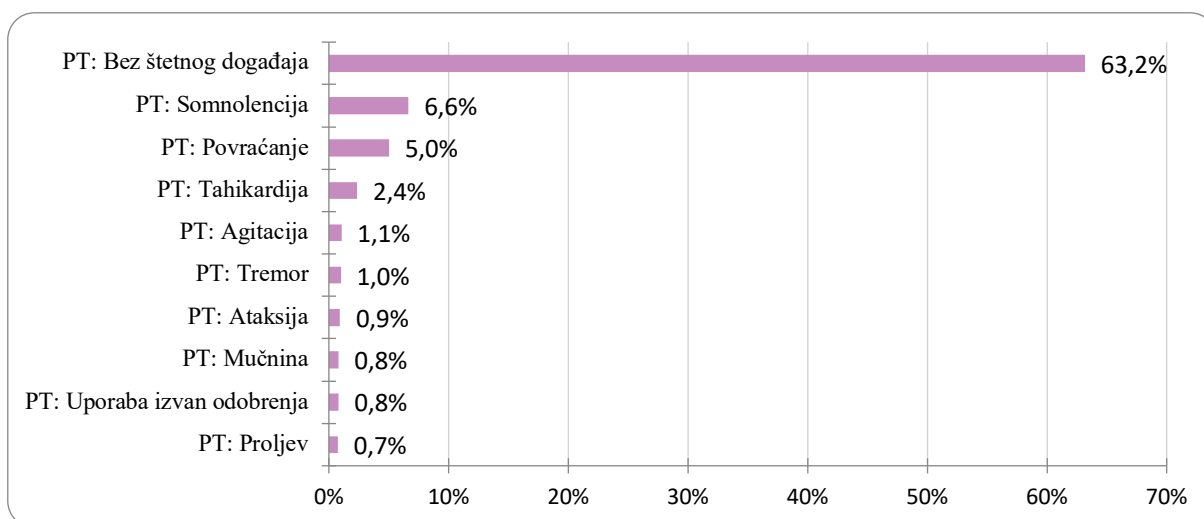
4.1.6. Najčešći uzroci i nuspojave medikacijskih pogrešaka u djece

Zaprimljeni slučajevi analizirani su na temelju najčešćih uzroka medikacijskih pogrešaka i nuspojava prijavljenih uz njih. Najzastupljenija medikacijska pogreška je slučajno izlaganje lijeka djetetu i čini 64,4% ukupnih prijava. Slučajno predoziranje zastupljeno je u 18,5% slučajeva, dok kriva doza predstavlja 8,6%. Greške u administriranju krivog lijeka iznose 4,3%, a administrirana je doza viška u postotku od 2,8%. Predoziranje je zastupljeno u 2,5% slučajeva, dok je 2% prijava i manje činilo: pogrešna ruta primjene, administrirana kriva doza, problem pri uporabi proizvoda i medikacijska pogreška (Slika 9.).



Slika 9. Udio najčešćih uzroka medikacijskih pogrešaka u djece.

Ovim radom analizirani su i najčešće nuspojave prijavljene kao posljedica medikacijskih pogrešaka. Važno za prikazati je da više od polovice prijava nije dovelo do štetnog događaja, odnosno nuspojave (63,7%). Uporaba izvan odobrenja prijavljena je u 0,8% slučajeva. Najčešće nuspojave uzrokovane medikacijskim pogreškama u pedijatrijskoj populaciji su: somnolencija (6,6%), povraćanje (5,0%), tahikardija (2,4%), agitacija (1,1%), tremor (1,0%), ataksija (0,9%), mučnina (0,8%) i proljev (0,7%) (Slika 10.).



Slika 10. Najčešće nuspojave uzrokovane medikacijskim pogreškama u pedijatrijskoj populaciji

Tablica 3. Broj slučajeva i najvažniji uzroci medikacijskih pogrešaka djelatnih tvari za koje je prijavljeno više od 10 slučajeva u djece (Omrčen i sur. 2022).

Djelatna tvar	Broj slučajeva	Najvažniji uzroci medikacijske pogreške
Kolekalciferol	133	Primjena pogrešnog lijeka/ pogrešne doze lijeka/ pogrešan put primjene lijeka zbog sličnosti primarnog pakiranja i formulacije (pripravci sa željezom, simetikon, naftifin i salbutamol).
Ibuprofen	101	Preoziranje zbog primjene dodatne doze/a jer propisana doza nije djelovala. Primjena krive doze lijeka zbog nerazumijevanja uputa/zaboravljivosti. Zamjena doziranja različitih jačina lijeka (svaka 4 h primijenjen Brufen sirup 40 mg/ml sirup u dozi od 2,5 ml koja je bila propisana za sirup od 20 mg/kg.).
Salbutamol	93	Preoziranje dozom 10 puta većom od propisane zbog potrebe primjene vrlo male količine i pogrešnog razumijevanja roditelja (npr. umjesto doze od 0,2 ml primijenjena je doza od 2 ml, umjesto doze od 0,3 ml primijenjena je doza od 3 ml). Primjena pogrešnog lijeka/pogrešne doze lijeka/pogrešan put primjene zbog sličnosti primarnog pakiranja i formulacije (zamjena s kapima kolekalciferola).
Paracetamol	69	Zamjena čepića paracetamola za djecu s čepićima za odrasle zbog sličnog izgleda primarnog i sekundarnog pakiranja čepića za odrasle i čepića za djecu. Primjena krive doze lijeka od strane roditelje zbog nerazumijevanja uputa - razmak između doza je bio prekratak, dana previsoka doza s obzirom na dob. Pogreške propisivanja Paracetamola 10 mg/ml,

		otopine za infuziju zbog zamjene miligrama i mililitara što dovelo do predoziranja.
Levotiroksin	55	Primjena pogrešnog lijeka (zamjena s paracetamolom,) zbog sličnosti primarnog i sekundarnog pakiranja. Primjena pogrešne doze lijeka zbog sličnosti primarnog i sekundarnog pakiranja različitih jačina lijekova.
Dimetinden	44	Primjena krive doze lijeka od strane roditelja zbog nerazumijevanja uputa (roditelji dali ukupnu dnevnu dozu Fenistil kapi nekoliko puta na dan). Primjena pogrešnog lijeka zbog sličnosti primarnog pakiranja i formulacije (zamjena s Bisolvon kapima).
Bisoprolol	27	Primjena pogrešnog lijeka - slučajna zamjena s lijekom protiv povraćanja.
Amoksisilin klavulanska kiselina	i 24	Primjena pogrešne doze od strane roditelja zbog nerazumijevanja uputa: primjena duple doze, prekratak razmak između dvije doze. Pogrešno propisana doza lijeka (pogreška u izražavanju prema tjelesnoj težini). Pogreška pri izdavanju: izdana pogrešna formulacija lijeka (tablete umjesto sirupa) što je dovelo do predoziranja. Neprikladno skladištenje oralne suspenzije: nije čuvana u hladnjaku nakon razrjeđivanja.
Klonazepam	22	Medicinska sestra zabunom dala terapiju drugog djeteta (zamjena s Rivotrilom). Zabunom data kriva doza lijeka (veća od propisane). Predoziranje zbog primjene veće doze kada je dijete samo primjenjivalo lijek.
Cefiksim	21	Greška u doziranju zbog nejasne upute: kod primjene oralne suspenzije u djece mlađe od 6 mjeseci jedina uputa je dnevna doza od 8 mg/kg što je teško izračunati s obzirom da se primjenjuju mililitri (jedno jednomjesečno dijete umjesto 0,6 ml dobilo 11,6 ml, a drugo umjesto 2 ml dobilo 10 ml).
Amoksisilin	17	Roditelji davali duplu dozu zbog nerazumijevanja uputa i zbog neprikladnog dozatora: propisana doza 6,5 ml, a odmjerna žlica u originalnom pakiranju je graduirana na 1,25 ml, 2,5 ml i 5 ml. Pogrešna priprema lijeka: u ljekarni razrijedili sirup do pola te prema uputama ljekarnika roditelji su trebali razrijediti sirup do kraja kod kuće, ali to nisu učinili te je došlo do predoziranja.
Loratadin	17	Pogrešna primjena lijeka zbog primjene veće doze kada je dijete samo primjenjivalo lijek.
Željezo	16	Pogrešno doziranje lijeka jer nije korišten dozatora iz originalnog pakiranja.
Desloratadin	14	Primjena dvostruke doze zbog nerazumijevanja upute.

Valproična kiselina	12	<p>Primjena neprimjerenog farmaceutskog oblika za dijete (s cerebralnom paralizom i ne može gutati tablete - zbog čega su se tablete mrvile iako nije u skladu s odobrenim informacijama o lijeku).</p> <p>Nekontrolirana terapija (primjena terapije koja se trebala ukinuti).</p> <p>Do pogrešnog doziranja došlo prilikom prelaska s doze od 50 mg/ml na dozu od 300 mg/ml.</p> <p>Zamjena doziranja između sirupa i kapi koji su dostupni putem interventnog uvoza.</p>
Pantoprazol	13	<p>Predoziranje kada je dijete samo primjenjivalo lijek.</p> <p>Lomljenje želučano otporne tablete zbog nedostupnosti primjerene formulacije.</p>
Azitromicin	10	<p>Pogreška u intervalu doziranja: azitromicin se dozira svakih 24 h, dok se većina ostalih antibiotika dozira svakih 12 h. U nekoliko prijavljenih slučajeva roditelji su dozirali azitromicin svakih 12 h.</p> <p>Pogreška u pripremi lijeka: krivo razrjeđivanje je dovelo do predoziranja (u ljekarni data kriva doza fiziološke otopine za razrjeđenje sirupa).</p> <p>Primijenjena dvostruka doza od propisane doze zbog nerazumijevanja uputa.</p>
Naftifin	11	<p>Primjena pogrešnog lijeka (zamjena bočice vitamina D s bočicom Exoderila) zbog sličnosti primarnog i sekundarnog pakiranja te formulacije.</p>
Efedrin Oksimetazolin	17 12	<p>Roditelju nije dovoljno jasno objašnjeno doziranje lijeka što je dovelo do predoziranja.</p>
Diazepam (55), ketoprofen (29), diklofenak (26), alprazolam (24), acetil salicilna kiselina (23), varfarin (18), zolpidem (18), Hedera helix (15), alopurinol (14), etinilestradiol i gestoden (13)	248	<p>Medikacijska pogreška zbog slučajnog izlaganja lijeka djetetu.</p> <p>Dijete se igralo s lijekom.</p> <p>Lijek je ostavljen bez nadzora (ketoprofen i alopurinol, alprazolam).</p> <p>Privlačan okus i miris lijeka. Šareno pakiranje lijeka.</p> <p>Otopljene granule lijeka u vodi nalikuju soku (ibuprofen).</p> <p>Tablete nalikuju bombonima (etinilestradiol i gestoden).</p>

4.2 RASPRAVA

Agencija za lijekove i medicinske proizvode je do 31. prosinca 2021. zaprimila i obradila ukupno 1 610 slučajeva medikacijskih pogrešaka u pedijatrijskog populaciji. Baza nuspojava HALMED-a je zaključno s 31.12.2021. sadržavala ukupno 8 375 prijava za pacijente mlađe od 18 godina što medikacijske pogreške u dječjoj populaciji čini 19,22% (<https://www.halmed.hr/Farmakovigilancija/Izvjesca-o-nuspojavama/>).

Njihov je ukupni broj do 2015. bio svega trideset, a važna prekretnica u broju prijava vidljiva je nakon 7. ožujka 2016. godine kada je Agencija potpisala suradnju s Institutom za medicinska istraživanja i medicinu rada kada je dogovoreno da će IMI redovito prosljeđivati zaprimljene sumnje na trovanja lijekovima HALMED-u koje će se obrađivati kao sumnje na nuspojave (<https://www.halmed.hr/Lijekovi/Za-pacijente/Novosti-o-sigurnoj-primjeni-lijekova/2016/HALMED-i-IMI-zapoceli-formalnu-suradnju-na-podrucju-pracenja-predoziranja-lijekovima/1502>). Stoga je od 2016. zabilježen rast koji traje i danas, a broji stotine prijava godišnje. Najviše je zaprimljeno 2017. (343) i 2020. (354) godine.

Najznačajniji izvor prijava medikacijskih pogrešaka HALMED-u su pozivi IMI-u kako bi se dobio savjet vezano za liječenje otrovanja. Prijavitelji medikacijskih pogrešaka u prijavama prijavljenih HALMED-u kod djece bili su u najvećoj mjeri liječnici (67,8%) i korisnici lijeka ili drugi ne-zdravstveni radnici (31,2%) budući da su oni najčešći pozivatelji Centra za otrovanja (CKO) prema objavljenim Izvješćima IMI-a (od 2007.-2015. godine) (<https://www.imi.hr/hr/jedinica/centar-za-kontrolu-otrovanja/>). Ljekarnici nisu česti prijavitelji medikacijskih pogrešaka HALMED-u te čine samo 1,1% svih prijava, dok su drugi zdravstveni radnici prijavili 2,7% prijava. Uzimajući u obzir dostupnu literaturu na temu medikacijskih pogrešaka u pedijatrijskoj populaciji, u najvećoj mjeri su prijavitelji liječnici, medicinske sestre i drugo medicinsko osoblje budući da je većina istraživanja provedena u bolnicama uključivala hospitaliziranu djecu (Manias i sur., 2014.; Baraki i sur., 2018). Studije koje su provele analizu medikacijskih pogrešaka u djece od strane nacionalnih agencija za lijekove u Francuskoj i Koreji nisu navele udio najčešćih prijavitelja (Azar i sur., 2021; Woo i sur., 2015).

Demografska analiza pacijenata ukazuje da je nešto više medikacijskih pogrešaka bilo kod dječaka (49,1%) u odnosu na žensku djecu (42,2%). Dobna skupina najpodložnija medikacijskim pogreškama je između dvije i jedanaest godina (67,3%). Djeca starosti između 28 dana i 23 mjeseca čine 26,5% prijava. Ista je statistika potvrđena i u studiji autora Ozdemir i suradnika u kojoj je medijan dobi djece koja su najviše bila podložna medikacijskim pogreškama u bolnicama bio 42 mjeseca, pri čemu su najčešće pogođeni također bili dječaci,

kao i u studiji iz 2018. godine autora Barakija gdje su promatrali hospitaliziranu djecu u dobi od 1 do 14 godina, a najčešće medikacijske greške su pogodile djecu starosti od 25 mjeseci (Ozdemir i sur. 2021; Baraki i sur., 2018).

Prema ATK klasifikaciji lijekova pet najzastupljenijih skupina koje su dovele do medikacijskih pogrešaka su sljedeće: ATK R – lijekovi s djelovanjem na sustav dišnih organa, ATK N – lijekovi s djelovanjem na živčani sustav, ATK D – lijekovi s djelovanjem na kožu, ATK S – lijekovi s djelovanjem na osjetila i ATK C – lijekovi s djelovanjem na srce i krvožilje.

Prema Hrvatskom zavodu za javno zdravstvo (HZJZ-u) najčešće bolesti djece su bolesti s djelovanjem na dišni sustav i osipne bolesti (<https://www.hzjz.hr/aktualnosti/najcesce-bolesti-skolske-djece/>), stoga ne iznenađuje činjenica da su se lijekovi iz skupina ATK R i ATK D bili najprimjenjivaniji u našoj studiji. U drugu najzastupljeniju ATK skupinu spadaju lijekovi s djelovanjem na živčani sustav (ATK N) iako se oni ne primjenjuju često u pedijatrijskog populaciji, ali su često predmet slučajnog izlaganja djetetu. Usprkos tome, najčešće korišteni lijek iz ATK N skupine je paracetamol koji je široko zastupljen u dječjoj populaciji. Skupina koja se često pojavljivala u prijavama medikacijskih pogrešaka kod pedijatrijske populacije je ATK A – Lijekovi s djelovanjem na probavni sustav i mijenu tvari kojima pripada kolekalciferol, djelatna tvar s najviše prijava. Uspoređujući sa studijom provedenom u Francuskoj od strane nacionalne agencije za lijekove, od ukupnih 1 541 pedijatrijskih slučajeva medikacijskih pogrešaka najviše su zastupljeni bili lijekovi iz ATK J (lijekovi za liječenje sustavnih infekcija, izuzev infekcija uzrokovanih parazitima; N=546), ATK N (lijekovi s djelovanjem na živčani sustav; N=186), ATK D (lijekovi s djelovanjem na kožu; N=109) te ATK G (lijekovi s djelovanjem na mokraćni sustav i spolni hormoni; N=154) (Azar i sur., 2021) što je samo djelomično u skladu s rezultatima naše studije. Veliku razliku čine medikacijske pogreške na cjepiva koja su ušla u njihovu statistiku, stoga je ATK J skupina na prvom mjestu. Lijekovi s djelovanjem na živčani sustav i lijekovi s djelovanjem na kožu dijele isto mjesto kao i rezultati ovog diplomskog rada.

Djelatna tvar koja je u najvećoj mjeri izazvala medikacijske pogreške u pedijatrijskoj populaciji je vitamin D u obliku oralnih kapi prijavljen kao kolekalciferol i neodređeni oblik. Uvriježena je profilaktička primjena vitamina D u Republici Hrvatskoj za svu djecu tijekom prve godine života u dozi od 400 IU dnevno (<https://www.hzjz.hr/sluzba-zdravstvena-ekologija/vitamin-d-i-preporuke-za-nadomjesnu-primjenu-vitamina-d-od-jeseni/>), stoga ne iznenađuje podatak da je upravo ta djelatna tvar izazvala najviše medikacijskih pogrešaka u djece. Uz vitamin D kao farmaceutski oblik oralnih kapi, u istoj formulaciji se primjenjuje i dimentiden. Salbutamol se također nalazi u obliku kapi, ali kao otopina za atomizator te je treća

po učestalosti medikacijskih pogrešaka kod djece zbog komplicirane primjene. Otopina za atomizator se za djecu do 12 godina u dozi od 0,5 mL razrjeđuje sa sterilnom fiziološkom otopinom do ukupnog volumena od 2,5 mL te se inhalira u atomizatoru (https://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/SPC_UP-I-530-09-16-02-71.pdf), stoga su česte medikacijske pogreške upravo u pripremi otopine za atomizaciju. Ostala upotreba tekućih farmaceutskih oblika (sirupa, oralnih suspenzija i prašaka za oralnu suspenziju) dovela je do velikog broja medikacijskih pogrešaka. Među najčešćima se nalaze paracetamol, amoksicilin i klavulanska kiselina, cefiksim, amoksicilin, loratadin, željezo, Hedera helix, desloratadin te azitromicin. Takvi se rezultati podudaraju s radom autora Chena pri čemu se najviše grešaka u primjeni događa upravo kod tekućih farmaceutskih pripravaka u pedijatrijskoj populaciji (Chen, 2013.). S druge strane, rezultati se uvelike razlikuje od one provedene u Francuskoj na temu usporedbe medikacijskih pogrešaka u bolnici i izvan nje. U vanbolničkoj primjeni je u najvećoj mjeri dolazilo do medikacijskih pogrešaka pri uporabi cjepiva (25,7%) koji se u statistici ovog rada ne pojavljuju što se može objasniti činjenicom da je najveći broj zaprimljenih prijavi dolazio od strane IMI-ja koji je zaprimao sumnje na trovanja lijekovima te ih potom prosljeđivao HALMED-u. Idući po redu u njihovoj studiji su antibiotici za sistemsku primjenu (10,4%) te analgetici (7,7%) što je po statistici slično našim rezultatima. Za razliku od bolničke primjene gdje se najviše griješilo u primjeni antibakterijskih lijekova za sistemsku primjenu, analgetika, perfuzijskih otopina i otopina za povećanje volumena krvi te psiholeptika. Bolnička primjena lijekova se razlikuje od vanbolničke po lijekovima i farmaceutskim oblicima koji se daju te educiranosti osobe koje daje lijek, stoga se greške ne bi trebale uspoređivati (Azar i sur., 2021).

Analgetici i antipiretici koji se primjenjuju u obliku supozitorija među kojima se nalaze ibuprofen, paracetamol i diklofenak, čest su izbor farmaceutske formulacije u pedijatrijskoj populaciji zbog jednostavnosti korištenja, brzine djelovanja i izbjegavanja prvog prolaska lijeka kroz jetru (Fernandez, 2011). Prema tablici 3 analizirane su greške u primjeni navedenih lijekova u vidu slučajnog izlaganja lijeka djetetu (ketoprofen i diklofenak) te primjena pogrešne doze lijeka zbog sličnosti primarnog i sekundarnog pakiranja različitih jačina lijekova (čepići paracetamola).

Djelatne tvari primjenom kojih su nastale medikacijske pogreške u dječjoj populaciji, a nisu indicirane za tu dob su: diazepam, ketoprofen, bisoprolol, alprazolam, acetilsalicilna kiselina (preporuka primjene od 16. godine), zolpidem (nije indiciarno za mlađe od 12 godina), pantoprazol, etinilestradiol i gestoden te naftifin (<https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza->

lijekova/) te je do njihove upotrebe došlo zbog slučajne izloženosti lijeka djetetu ili off-label primjene pod nadzorom liječnika.

Od ukupno 1 610 prijavljenih medikacijskih pogrešaka u djece samo ih je 70 ocijenjeno kao ozbiljne prijave koje se dalje kategoriziraju po kriteriju ozbiljnosti prema *Pravilniku o farmakovigilanciji* (https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013_07_83_1797.html). Druga medicinski važna stanja je najčešća kategorija, a do smrtnog ishoda je došlo u čak četiri slučaja.

Reakcije na djelatne tvari uzrokovane medikacijskim pogreškama kod djece ukazuju da se najveći broj slučajeva dogodio zbog slučajnog izlaganja djeteta lijeku (čak 64,6%). Uz to, najviše je prijava slučajnog predoziranja (18,5%) i nespecificiranog predoziranja (2,5%), a u nešto manje slučajeva je primjena krive doze lijeka (8,6%). Literatura na temu medikacijskih pogrešaka najčešće je vezana za primjenu lijekova u bolnicama, kao i izvan njih ukazuje na to da je većina medikacijskih pogrešaka dovela do predoziranja (Manias i sur., 2014.; Woo i sur. 2015).

Medikacijske pogreške mogu dovesti do nastanka nuspojave ali i ne moraju. Analizom je utvrđeno da medikacijske pogreške u pedijatrijskoj populaciji u 63,2% slučajeva nisu dovele do nuspojave. Isti rezultati dobiveni su u studiji u Koreji gdje većina spontano prijavljenih medikacijskih pogrešaka u djece nije dovela do nuspojave (Woo, 2015). Reakcije koje su se pojavljivale u velikoj mjeri su gastrointestinalne (povraćanje, mučnina, proljev) te su kao takve nuspojave i simptomi predoziranja većine analiziranih djelatnih tvari, dok su reakcije tahikardije, agitacije i tremora tipični simptomi otrovanja salbutamolom. Tahikardija se kao nuspojave i simptom predoziranja može pojaviti i kod upotrebe levotiroksina. Somnolencija, ataksija i agitacija su prema Sažetku opisa svojstava lijekova simptomi predoziranja i nuspojave lijekova s djelovanjem na centralni živčani sustav (diazepam, alprazolam, klonazepam, zolpidem) (<https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/>).

Detaljnijom analizom uzroka nastanka medikacijskih pogrešaka iz tablice 3 utvrđeno je da medikacijska pogreška slučajnog izlaganja lijeka djetetu nastaje zbog ostavljanja lijeka bez nadzora (ketoprofen i alopurinol, alprazolam), privlačnog okusa i mirisa lijeka koji nalikuju soku (ibuprofen) ili bombonima (etinilestradiol i gestoden). Usporedno s analizom pedijatrijskih medikacijskih pogrešaka iz Koreje, slučajno izlaganje lijeka djetetu nalazi se tek na 4. mjestu najčešćih grešaka s incidencijom od samo 8,1%. Najzastupljenije greške su slučajno predoziranje (24,6%) i nedovoljno doziranje (21,2%) (Woo i sur. 2015).

Drugi najčešći problem je primjena krive doze tekućih farmaceutskih oblika zbog nerazumijevanja upute od strane roditelja (salbutamol, dimetiden, trovalentno željezo,

amoksicilin i klavulanska kiselina, amoksicilin, azitromicin, paracetamol). Provedena je studija autora Hu i suradnika na Tajvanu u kojoj je otkriveno da samo 2% roditelja može uspješno ponoviti pripremu antimikrobnog lijeka za djecu nakon čitanja upute, a 74% roditelja uspjelo je točno reproducirati primjenu lijeka nakon uputa „licem u lice“ (Hu i sur., 2013). Uz to, problemi se javljaju pri doziranju uzrokovani zabunom između miligrama (mg) i mililitra (ml) (doziranje cefiksim sirupa). Navedeni problem se podudara sa studijom autora Rashed i suradnika koja je dokazala da je 67% problema vezanih za korištenje lijekova upravo u doziranju (Rashed i sur. 2013). Greške pri doziranju tekućih pripravaka događaju se i zbog korištenja krivog dozatora kao u slučaju s oralnom otopinom trovalentnog željeza. Probleme pri uporabi krivih dozirnih alata jedan je od glavnih problema u studiji autora Chena (Chen, 2013.).

Također su se događale primjena pogrešne doze lijeka zbog sličnosti primarnog i sekundarnog pakiranja različitih jačina lijekova (čepići paracetamola ili tablete levotiroksina), kao i primjene pogrešnog lijeka zbog sličnosti primarnog i sekundarnog pakiranja lijeka (kolekalciferol s dimentidenom, simetikonom, naftifinom ili bromheksidinom). Provedena je studija 2013. koja je identificirala problem roditeljskog neznanja o izboru ispravnog lijeka. U hipotetskom scenariju samo je 21,9% roditelja izabralo točan lijek, a ukupno je samo 7,7% znalo objasniti zašto je taj lijek ispravan (Yin i sur. 2013). Druga studija navodi da 30% odraslih ljudi ne zna točno interpretirati primarno i sekundarno pakiranje lijeka (Baiely i sur., 2009).

5. ZAKLJUČCI

Ovim diplomskim radom analizirano je 1 610 prijava na medikacijske pogreške prijavljene Agenciji za lijekove i medicinske proizvode do 31. prosinca 2021. godine što čini 19,22% ukupnih prijava za mlade od 18 godina.

Broj prijava medikacijskih pogrešaka u djece iz godine u godinu raste, a njihov glavni izvor su pozivi liječnika i drugih korisnika lijeka Centru za otrovanja. Analizirani rezultati takve vrste prijavljivanja grešaka ukazuju na probleme slučajnog izlaganja lijeka djetetu, predoziranja i krivog doziranja lijeka. U Hrvatskoj još uvijek nije razvijena praksa spontanog prijavljivanja medikacijskih pogrešaka kao sumnji na nuspojave stoga nemamo podatke o problemu poddoziranja lijekova kao ni informacije o krivoj primjeni cjepiva i lijekova koji se upotrebljavaju u bolnicama.

Djelatne tvari s najviše prijavljenih medikacijskih pogrešaka u djece su vitamin D prijavljen kao neodređeni oblik i kao kolekalciferol, ibuprofen, salbutamol i paracetamol te je za te lijekove potreban dodatan oprez pri propisivanju, izdavanju, pripremi i primjeni.

Iako većina medikacijskih pogrešaka nije dovela do nuspojava, sprječavanjem medikacijskih pogrešaka bi se prevenirale nastale nuspojave kao što su somnolencija, povraćanje, tahikardija, agitacija, tremor, ataksija, mučnina i proljev.

Analizom uzroka medikacijskih pogrešaka kod djece utvrđeno je da je glavna metoda za njihovo sprječavanje držanje lijeka podalje od dohvata djece. Uz to, potreban je poseban oprez u primjeni lijekova različitih jačina iste formulacije kao i istodobna primjena različitih lijekova sličnog primarnog i sekundarnog pakiranja. Nadalje, pažnju treba usmjeriti kod primjene jako male doze lijekova te kod lijekova koji zahtijevaju složeno razrjeđivanje.

Podizanje svijesti o problemu je najbolja prevencija za budućnost, stoga će rezultati ovog diplomskog rada nadopuniti postojeće informacije i dokaze o medikacijskim pogreškama u pedijatrijskoj populaciji te doprinijeti smanjenju učestalosti istih.

6. LITERATURA

1. About VigiBase, <https://www.who-umc.org/vigibase/vigibase/>, pristupljeno 10.06.2022.
2. Azar C, Allue D, Valnet-Rabier MB, Chouchana L, Rocher F, Durand D, Grene-Lerouge N, Seleh N, Maison P (2021). Patterns of medication errors involving pediatric population reported to the French Medication Error Guichet. *PHARMACY PRACTICE-GRANADA* (Vol. 19, Issue 2, Article number 2360) <https://www.pharmacypractice.org/index.php/pp/article/download/2360/922>
3. Bailey SC, Pandit AU, Yin S, Federman A, Davis TC, Parker RM, Wolf MS (2009). Predictors of misunderstanding pediatric liquid medication instructions. *Family Medicine*, (Vol. 41, Issue 10, pp 715-721)
4. Baraki Z, Abay M, Tsegay L, Garensa H, Kebede A, Teklay H (2018). Medication administration error and contributing factors among pediatric inpatient in public hospitals of Tigray, northern Ethiopia. *BMC PEDIATRICS* (Vol 18, iss 321). <https://www-webofscience-com.ezproxy.nsk.hr/wos/woscc/full-record/WOS:000447191600001>
5. Baza lijekova, <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/> pristupljeno 16.05.2022.
6. Belela ASC, Pedreira MDG, Peterlini MAS. (2011) Medication errors in Pediatrics. *REVISTA BRASILEIRA DE ENFERMAGEM* (Vol. 64, Issue 3, pp. 563-569) <https://www.scielo.br/j/reben/a/k4qR8H5MqLpV9qXYW9yZvdH/?format=pdf&lang=pt>
7. Chen C.J. (2013). Medication Errors in Pediatrics. *PEDIATRICS AND NEONATOLOGY* (Vol. 54, Issue 1, pp. 3-4) [https://www.pediatr-neonatology.com/article/S1875-9572\(12\)00229-X/fulltext](https://www.pediatr-neonatology.com/article/S1875-9572(12)00229-X/fulltext)
8. Gok D, Yildirim Sari H. (2016) Medication errors and reporting in pediatrics. *IZMIR DR BEHCET UZ COCUK HASTANESI DERGISI* (Vol. 6, Issue 3, pp. 165-173) <https://www-webofscience-com.ezproxy.nsk.hr/wos/woscc/full-record/WOS:000392950600001>
9. Good practice guide on recording, coding, reporting and assessment of medication errors, 2015., <https://1library.net/document/q747gmnq-good-practice-recording-coding-reporting-assessment-medication-errors.html>, pristupljeno 16.05.2022.

10. HALMED i IMI započeli formalnu suradnju na području praćenja predoziranja lijekovima, 2016., <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Za-pacijente/Novosti-o-sigurnoj-primjeni-lijekova/2016/HALMED-i-IMI-zapoceli-formalnu-suradnju-na-podrucju-pracenja-predoziiranja-lijekovima/1502>, pristupljeno 17.05.2022.
11. Hu H, Wu Lin FL, Hu FC, Yang HY, Lin SW, Shen LJ. Effectiveness of education programs about oral antibiotic suspensions in pediatric outpatient services. *Pediatr Neonatol* 2013;54:34e42
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1875957212001635>
12. Izvješća, 2021., <https://www.halmed.hr/Farmakovigilancija/Izvjesca-o-nuspojagama/> pristupljeno 29.05.2022.
13. Lista ozbiljnih nuspojava, <https://www.halmed.hr/Farmakovigilancija/Lista-ozbiljnih-nuspojava/> pristupljeno 1.5.2022.
14. Lovrić M. (2012.). OSOBITOSTI INDIVIDUALIZACIJE TERAPIJE U DJECE. *Paediatr Croat* (Vol 56, supl 1, pp. 182-185)
https://www.hpps.com.hr/sites/default/files/Dokumenti/2012/pdf/dok_34.pdf
15. Manias, E, Kinney S, Cranswick N, Williams A. (2014.). Medication errors in hospitalised children. *Journal of Paediatrics and Child Health* (50(1):71-7)
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jpc.12412>
16. Mulla H. (2010). Understanding developmental pharmacodynamics: Importance for drug development and clinical practice. *Pediatr Drugs*. (Vol 12, pp. 223–233)
<https://link.springer.com/article/10.2165/11319220-000000000-00000>
17. Nahata M.C., & Taketomo C (2020). Pediatrics: general topics in pediatric pharmacotherapy. DiPiro J.T., & Yee G.C., & Posey L, & Haines S.T., & Nolin T.D., & Ellingrod V(Eds.), *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, 11e*. McGraw Hill.
<https://accesspharmacy.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2577§ionid=237535356>
18. Najčešće bolesti školske djece, 2018., <https://www.hzjz.hr/aktualnosti/najcesce-bolesti-skolske-djece/> pristupljeno 29.05.2022.
19. 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.

20. Ozdemir N, Kara E, Buyukcam A, Aykac K, Celiker A, Demirkan K, Kara A. (2021) Evaluation of medication errors in pediatric patients using antibiotics. *TURKISH JOURNAL OF PEDIATRICS* (Vol. 63, Issue 6, Page 970-977)
21. Pacardi C. (2021.) Nuspojave u osoba starije životne dobi koje nastaju primjenom lijekova izvan uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet
22. Pojmovi, <https://www.halmed.hr/Farmakovigilancija/Sto-je-farmakovigilancija/Pojmovi/>, pristupljeno 15.05.2022.
23. Pravilnik o farmakovigilanciji, 2013, Zagreb, Narodne novine, broj 76 (NN/76/13), https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013_07_83_1797.html, pristupljeno 1.5.2022.
24. Preporuke o načinu navođenja nuspojava prema učestalosti (CIOMS III) i klasifikaciji nuspojava prema organskim sustavima (MedDRA-i), 2007., <https://www.halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Novosti/2007/Preporuke-o-nacinu-navodenja-nuspojava-prema-ucestalosti-CIOMS-III-i-klasifikaciji-nuspojava-prema-organskim-sustavima-MedDRA-i/27/> pristupljeno: 14.04.2022.
25. Rashed AN, Neubert A, Alhamdan H, Tomlin S, Alazmi A, Adnan A, Wilton L, Wong ICK. (2013). Drug-related problems found in children attending an emergency department in Saudi Arabia and in the United Kingdom. *International Journal of Clinical Pharmacy* (Vol 35, pp 327-331) <https://link.springer.com/article/10.1007/s11096-013-9758-z>
26. Sažetak opisa svojstava lijekova, https://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/SPC_UP-I-530-09-16-02-71.pdf, pristupljeno 14.05.2022.
27. Tolley CL, Forde NE, Coffey KL, SittigDF, Ash JS, Husband AK, Bates DW, Slight SP. (2018) Factors contributing to medication errors made when using computerized order entry in pediatrics: a systematic review. *JOURNAL OF THE AMERICAN MEDICAL INFORMATICS ASSOCIATION* (Vol. 25, Issue 5, Page 575-584) <https://www-webofscience-com.ezproxy.nsk.hr/wos/woscc/full-record/WOS:000434113200017>
28. Van der Anker J, Reed MD, Allegart K, Kearns GL. (2018). Developmental Changes in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *The Journal of Clinical Pharmacology* (Vol 58, Issue S10, pp. S10-S25)
29. Vitamin D i preporuke za nadomjesnu primjenu vitamina D od jeseni, 2020., <https://www.hzjz.hr/sluzba-zdravstvena-ekologija/vitamin-d-i-preporuke-za-nadomjesnu-primjenu-vitamina-d-od-jeseni/> pristupljeno 29.05.2022.

30. Woo Y, Kim HE, Chung S, Park BJ (2015). Pediatric Medication Error Reports in Korea Adverse Event Reporting System Database, 1989-2012: Comparing with Adult Reports. JOURNAL OF KOREAN MEDICAL SCIENCE (Vol 30, Iss 4, pp 371-377)
<https://www-webofscience-com.ezproxy.nsk.hr/wos/woscc/full-record/WOS:000351763400005>
31. Yin HS, Mendelsohn AL, Nagin, P, van Schaick L, Cerra ME, Dreyer BP (2013). Use of active ingredient information for low socioeconomic status parents' decision-making regarding cough and cold medications: Role of health literacy. Academic Pediatrics (vol 13, Issue 3, pp 229-235)
32. Zakon o lijekovima, 2018, Zagreb, Narodne novine, broj 76 (NN 76/13, 90/14, 100/18),
<https://www.zakon.hr/z/399/Zakon-o-lijekovima>, pristupljeno: 16.05.2022.

7. SAŽETAK

7.1. Sažetak

Medikacijske pogreške su nenamjerne greške u propisivanju, čuvanju, izdavanju, pripremi i primjeni lijekova u kliničkoj praksi koje su uzrokovale ili imaju potencijal uzrokovati nuspojave. Pedijatrijska populacija je posebno osjetljiva na takve greške s obzirom na nedostatak prikladnih farmaceutskih formulacija za djecu, složenosti doziranja istih te s obzirom na različitu farmakokinetiku, farmakodinamiku, djelotvornost i sigurnosni profil u odnosu na odrasle pacijenata. Cilj ovog rada bio je analizirati medikacijske pogreške za sve mlađe od 18 godina prijavljene Agenciji za lijekove i medicinske proizvode do 31. prosinca 2021. godine te podignuti svijest o neispravnom korištenju lijekova. Zaprimiteljne prijave medikacijskih pogrešaka analizirane su prema vrsti prijavitelja, dobi i spolu pacijenata, raspodjeli suspektnih lijekova prema ATK klasifikaciji, raspodjeli nuspojava prema djelatnim tvarima, ozbiljnosti prijave i njihovom kriteriju ozbiljnosti te prijavljenim medikacijskim pogreškama i nuspojavama. Dobiveni rezultati ovog diplomskog rada nadopunit će postojeće informacije i dokaze o medikacijskim pogreškama u pedijatrijskoj populaciji te doprinijeti smanjenju učestalosti istih.

7.2. Summary

Medication error is unintended error in the prescribing, dispensing or administration of a medicinal product in clinical practice that can cause or has potential to cause harm. Pediatric population is particularly vulnerable to such errors due to lack of suitable pharmaceutical formulations for children, the complexity of dosing medications and different pharmacokinetics, pharmacodynamics, efficacy and safety profile compared to adult patients. The aim of this study was to analyze medication errors for all under 18 years of age reported to the Agency for Medicinal Products and Medical Devices by 31 December 2021 and to raise awareness about the misuse of medicines. The received reports of medication errors were analyzed according to the type of applicant, age and sex of patients, distribution of suspected drugs according to ATK classification, distribution of side effects according to suspected ingredient, seriousness of reports and their seriousness criteria, and reported medication errors and side effects. The obtained results of this thesis supplement the existing information and evidence of medication errors in the pediatric population and contribute to reducing their frequency

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 PRIJAVLJENE AGENCIJI ZA LIJEKOVE I MEDICINSKE PROIZVODE

Lana Omrčen

SAŽETAK

Medikacijske pogreške su nenamjerne greške u propisivanju, čuvanju, izdavanju, pripremi i primjeni lijekova u kliničkoj praksi koje su uzrokovale ili imaju potencijal uzrokovati nuspojave. Pedijatrijska populacija je posebno osjetljiva na takve greške s obzirom na nedostatak prikladnih farmaceutskih formulacija za djecu, složenosti doziranja istih te s obzirom na različitu farmakokinetiku, farmakodinamiku, djelotvornost i sigurnosni profil u odnosu na odrasle pacijenta. Cilj ovog rada bio je analizirati medikacijske pogreške za sve mlađe od 18 godina prijavljene Agenciji za lijekove i medicinske proizvode do 31. prosinca 2021. godine te podignuti svijest o neispravnom korištenju lijekova. Zaprimiteljne prijave medikacijskih pogrešaka analizirane su prema vrsti prijavitelja, dobi i spolu pacijenta, raspodjeli suspektnih lijekova prema ATK klasifikaciji, raspodjeli nuspojava prema djelatnim tvarima, ozbiljnosti prijave i njihovom kriteriju ozbiljnosti te prijavljenim medikacijskim pogreškama i nuspojavama. Dobiveni rezultati ovog diplomskog rada nadopunit će postojeće informacije i dokaze o medikacijskim pogreškama u pedijatrijskoj populaciji te doprinijeti smanjenju učestalosti istih.

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

Rad sadrži: 30 stranica, 10 grafičkih prikaza, 3 tablica i 32 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: Medikacijske pogreške, pedijatrijska populacija, djeca

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-Rojecky, *redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Rad prihvaćen: srpanj 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 PEDIATRIC POPULATION REPORTED TO AGENCY FOR MEDICINAL PRODUCTS AND MEDICAL DEVICES

Lana Omrčen

SUMMARY

Medication error is unintended error in the prescribing, dispensing or administration of a medicinal product in clinical practice that can cause or has potential to cause harm. Pediatric population is particularly vulnerable to such errors due to lack of suitable pharmaceutical formulations for children, the complexity of dosing medications and different pharmacokinetics, pharmacodynamics, efficacy and safety profile compared to adult patients. The aim of this study was to analyze medication errors for all under 18 years of age reported to the Agency for Medicinal Products and Medical Devices by 31 December 2021 and to raise awareness about the misuse of medicines. The received reports of medication errors were analyzed according to the type of applicant, age and sex of patients, distribution of suspected drugs according to ATK classification, distribution of side effects according to suspected ingredient, seriousness of reports and their seriousness criteria, and reported medication errors and side effects. The obtained results of this thesis supplement the existing information and evidence of medication errors in the pediatric population and contribute to reducing their frequency.

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

Thesis includes: 30 pages, 10 figures, 3 tables and 32 references. Original is in Croatian language.

Keywords: Medication errors, pediatrics, children

Mentor: **Iva Mucalo, Ph.D.** *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Nikica Mirošević Skvrce, Ph.D. *Title Assistant Professor, Head Advisor for Pharmacovigilance and Rational Pharmacotherapy*; HALMED – Agency for Medicinal Products and Medical Devices Croatia

Reviewers: **Iva Mucalo, Ph.D.** *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Nikica Mirošević Skvrce, Ph.D. *Title Assistant Professor, Head Advisor for Pharmacovigilance and Rational Pharmacotherapy*; HALMED – Agency for Medicinal Products and Medical Devices Croatia
Lidija Bach-Rojecky, Ph.D. *Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: July 2022.