

Luka Damjanović

**Utjecaj COVID-19 pandemije na nastanak
medikacijskih pogrešaka**

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2024.

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 doc. dr. sc. Nikice Mirošević Skvrce.

Sadržaj

1. UVOD	1
1.1. Utjecaj pandemije na dostupnost zdravstvene skrbi	1
1.2.1. Definicija medikacijske pogreške	3
1.2.2. Vrste medikacijskih pogrešaka	3
1.2.3. HALMED-ova baza podataka kao izvor informacija u analizi prijavljenih medikacijskih pogrešaka	5
1.2.4. Faktori koji utječu na pojavu medikacijskih pogrešaka	5
1.2.5. Utjecaj pandemije COVID-19 na broj medikacijskih pogrešaka	6
1.2.6. Pregled literature	7
2. OBRAZLOŽENJE TEME	10
3. MATERIJALI I METODE	11
4. REZULTATI	12
4.1. Ukupan broj prijava nuspojava i medikacijskih pogrešaka	12
4.2. Sociodemografski podaci pacijenata	13
4.3. Raspodjela suspektnih lijekova prema ATK klasifikaciji lijekova	15
4.4. Prijavitelji medikacijskih pogrešaka	16
4.5. Raspodjela nuspojava uzrokovanih medikacijskim pogreškama prema djelatnim tvarima	17
4.6. Ozbiljnost prijava medikacijskih pogrešaka i kriterij ozbiljnosti	19
4.7. Najčešći uzroci i posljedice medikacijskih pogrešaka	21
5. RASPRAVA	22
6. ZAKLJUČCI	27
7. LITERATURA	28
8. SAŽETAK/SUMMARY	31
8.1. Sažetak	31
8.2. Summary	31

1. UVOD

1.1. Utjecaj pandemije na dostupnost zdravstvene skrbi

Tijekom COVID-19 (engl. coronavirus disease of 2019) pandemije mnoga istraživanja su pokazala kako je zbog *lockdown*-a i sličnih mjera došlo do velike promjene u dostupnosti zdravstvene skrbi. Pacijenti koji nisu oboljeli od COVID-a su s liječnicima većinom komunicirali telefonski, dok se kontakt uživo izbjegavao (Rucinska and Nawrocki, 2022).

Zbog izvanrednog stanja mnogi pacijenti nisu imali mogućnost primiti potrebnu zdravstvenu skrb, npr. redovito cijepljenje ili intervencije koje bi produžile život pacijentima sa tumorom (Moynihan i sur., 2021).

Financijski i ljudski resursi bili su usmjereni na borbu s pandemijom, stoga su mnoge dijagnostičke usluge, kao i terapijske usluge, odgođene. Pojedine bolnice radile su isključivo s pacijentima oboljelima od COVID-19 (Rucinska and Nawrocki, 2022).

Prema istraživanju Svjetske Zdravstvene Organizacije poseban problem s dostupnosti zdravstvene skrbi tijekom pandemije dogodio se u ekonomski manje razvijenim zemljama (WHO, 2020).

No, također, mnogi pacijenti su bili pošteđeni krive ili nepotrebne zdravstvene skrbi koja je mogla izazvati štetu, kao što su primjerice nepotrebna upotreba prevelike količine lijekova. Smanjen je broj dijagnostičkih testova i obavljenih pregleda (medijalno smanjenje od -31,4 %). Smanjen je i broj preventivne i kurativne skrbi (medijalno -29.6%) pa je tako u Ujedinjenom Kraljevstvu došlo do pada broja djece koji su primili prvu dozu MMR cjepiva (McDonald i sur., 2020; Moynihan i sur., 2021).

Najveća promjena u broju pacijenata koji su zaprimljeni na odjel hitne pomoći se dogodila u populaciji mlađoj od deset godina (-72%), dok najveće smanjenje prema simptomu se odnosilo na abdominalnu bol (66000 manje prijema tjedno) u usporedbi s travnjem prethodne godine (Moynihan i sur., 2021).

Procjenjuje se da je u 2021. godini u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) odgođeno 22 miliona preventivnih pregleda za otkrivanje karcinoma, što je uzrokovalo pad broja dijagnoza

različitih karcinoma, ali i uzrokovalo otkrivanje istih u kasnijem stadiju (Rucinska and Nawrocki, 2022). Nasuprot tome, prema radu Williams i autora nije došlo do statistički značajnog pada u broju dijagnoza karcinoma (Williams i sur., 2020).

U Europi i Sjevernoj Americi je u prvoj godini pandemije zabilježen pad broja pacijenata koji su liječeni radioterapijom od 6-36% (Rucinska and Nawrocki, 2022). Zbog ovih činjenica, National Cancer Institute je predvidio dodatnih 10 000 smrtnih slučajeva uzrokovanih karcinomom u SAD-u u idućih 10 godina (Sharpless, 2020)

Istraživanje na 241 458 pacijenata u rasponu od 21-54 godina u Ujedinjenom Kraljevstvu pokazalo je smanjen broj novo postavljenih dijagnoza i propisanih lijekova (Williams i sur., 2020). Usporedba očekivanih i stvarnih prvih dijagnoza različitih bolesti u razdoblju od početka ožujka do kraja svibnja 2020. godine u Ujedinjenom kraljevstvu prikazana je u tablici 1.

	Expected cases, n (95% CI)	Observed cases, n	Percentage reduction in cases, % (95% CI)*
Type 2 diabetes	276 (185 to 382)	141	49.0% (23.8 to 63.1)
Metformin	331 (248 to 422)	213	35.7% (14.1 to 49.5)
Circulatory system disease	1054 (850 to 1286)	598	43.3% (29.6 to 53.5)
Aspirin 75 mg	301 (228 to 381)	213	29.3% (6.6 to 44.1)
Calcium channel blockers	558 (452 to 668)	359	35.6% (20.6 to 46.3)
ACEIs	518 (414 to 632)	249	52.0% (39.9 to 60.6)
Clopidogrel	265 (179 to 367)	148	44.2% (17.3 to 59.7)
Common mental health problems	2147 (1821 to 2489)	1073	50.0% (41.1 to 56.9)
SSRIs	737 (593 to 889)	449	39.1% (24.3 to 49.5)
Malignant cancer	194 (138 to 257)	163	16.0% (-18.1 to 36.6)

Expected numbers of first diagnoses and prescriptions were generated using negative binomial regression models. ACEIs=angiotensin-converting enzyme inhibitors. SSRIs=selective serotonin reuptake inhibitors. *Expected cases minus observed cases.

Table 2: Difference between the expected and observed number of first diagnoses or first prescriptions between March 1 and May 31, 2020

Tablica 1. Usporedba očekivanih i stvarnih prvih dijagnoza različitih bolesti u razdoblju od početka ožujka do kraja svibnja 2020. godine u Ujedinjenom kraljevstvu (Williams i sur., 2020)

1.2.1. Definicija medikacijske pogreške

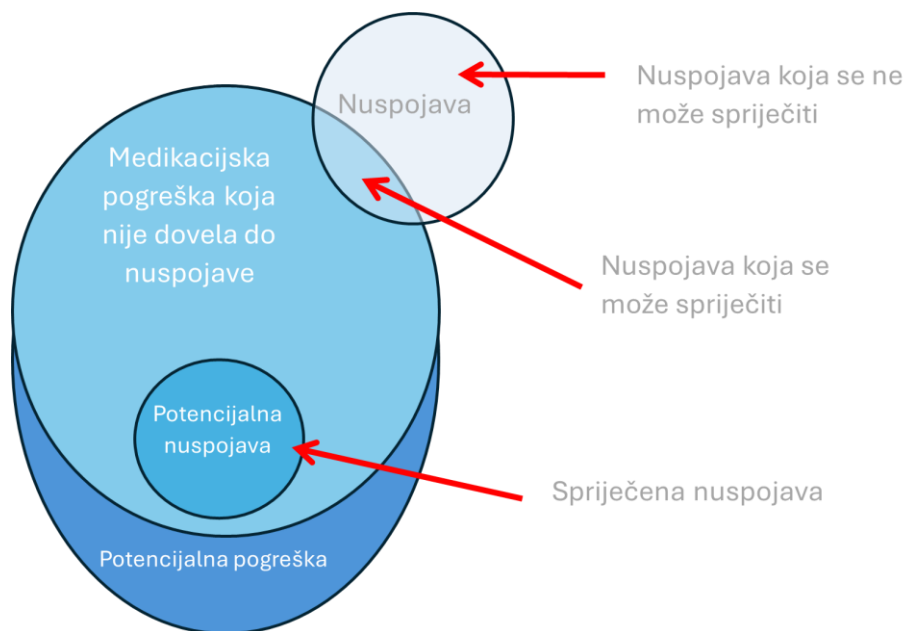
Medikacijska pogreška je nenamjeran propust u procesu korištenja lijeka koji čini ili ima potencijal načiniti štetu pacijentu.

Smatra se da se nuspojave lijeka, koje su uzrokovane medikacijskom pogreškom, mogu prevenirati (European Medicines Agency, 2015).

1.2.2. Vrste medikacijskih pogrešaka

Ne uzrokuju sve medikacijske pogreške štetu, ali mogu imati druge neželjene učinke ako uzmemo u obzir ekonomski utjecaj ili utjecaj na okoliš. Ako je medikacijska pogreška uočena i prekinuta prije nego što je došla do pacijenta, ona se smatra prekinutom i spriječen je neželjeni događaj.

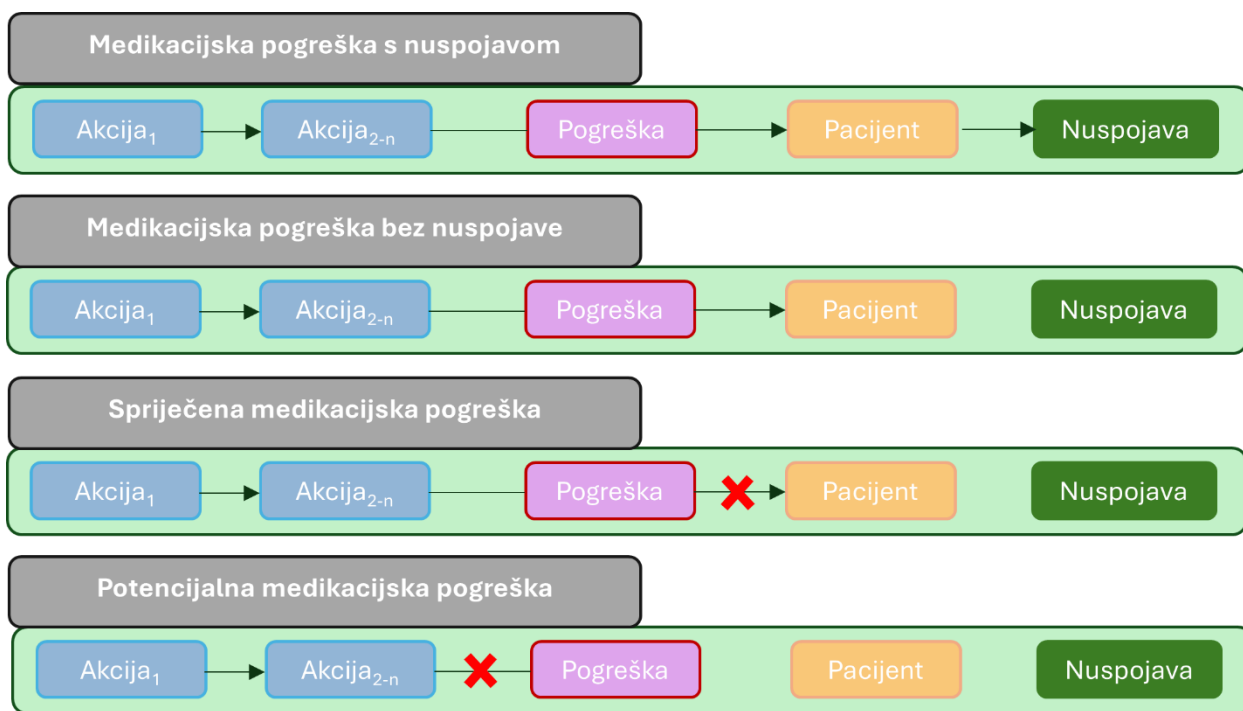
Navedene razlike su omogućile svrstavanje i definiranje korelacije između četiri kategorije medikacijskih pogrešaka i nastanka nuspojave, što je ilustrirano na slici 1 (European Medicines Agency, 2015).



Slika 1 Korelacija između medikacijskih pogreški i pojave nuspojave lijeka (European Medicines Agency, 2015)

Klasifikacija medikacijskih pogrešaka prema Europskoj agenciji za lijekove (European Medicines Agency, EMA) (European Medicines Agency, 2015) dijeli medikacijske pogreške u četiri kategorije prikazane na slici 2. Prema ovoj klasifikaciji postoji:

1. Medikacijska pogreška koja je dovela do nuspojave
2. Medikacijska pogreška koja je došla do pacijenta, ali nije uzrokovala nuspojavu
3. Medikacijska pogreška koja je uočena i spriječena pojava nuspojave kod pacijenta
4. Medikacijska pogreška koja je moguća, ali ne mora se dogoditi



Slika 2. Klasifikacija medikacijskih pogrešaka prema Europskoj agenciji za lijekove ovisno o prekidu lanca medikacijske pogreške (European Medicines Agency, 2015)

1.2.3. HALMED-ova baza podataka kao izvor informacija u analizi prijavljenih medikacijskih pogrešaka

Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) kao krovna agencija za prijavu nuspojava je kroz prijašnja istraživanja pokazala da njihova baza sadrži potrebne podatke za istraživanje prijavljenih medikacijskih pogrešaka.

Većina nuspojava se prijavljuje direktno HALMED-u od strane zdravstvenih djelatnika, ali i pacijenata. Podatke je moguće analizirati po različitim kriterijima i vremenskim razdobljima što se pokazalo izuzetno korisnim za proučavanje trendova prijave medikacijskih pogrešaka, ali i učestalosti određenih medikacijskih pogrešaka u različitim populacijama (Mirosevic Skvrce i sur., 2020, 2024))

1.2.4. Faktori koji utječu na pojavu medikacijskih pogrešaka

Mnoštvo je faktora koje utječu na povećan broj medikacijskih pogreški, s nekima se zdravstveni sustav suočava svakodnevno, dok se drugi javljaju povremeno. Europska agencija za lijekove jasno je definirala glavne faktore koji utječu na pojavu medikacijskih pogreški (European Medicines Agency, 2015):

- Faktor ljudske pogreške pacijenta ili zdravstvenog djelatnika kao što su ometenost, umor, problemi u komunikaciji (rukopis na receptima).
- Radni uvjeti kao što su radni prostor, manjak radne snage, preveliko opterećenje zdravstvenih radnika, rad u smjenama.
- Organizacijski problemi kao što su police zdravstvenog osiguranja, prijenos zdravstvene skrbi s jednog zdravstvenog djelatnika na drugog.
- Vanjski faktori izvan kontrole pacijenta i zdravstvenog djelatnika kao što su nedostatak lijekova, problemi s informatičkim sustavima.

Sve ovo su bitni faktori kako bi se mogla provesti analiza uzroka nastanka medikacijskih pogrešaka (European Medicines Agency, 2015).

1.2.5. Utjecaj pandemije COVID-19 na broj medikacijskih pogrešaka

Pandemija COVID-19 promijenila je način funkcioniranja gotovo cijelog zdravstvenog sustava, promijenio se način korištenja zdravstvene skrbi, stoga se zdravstveni sustav počeo suočavati sa mnoštvom novih izazova.

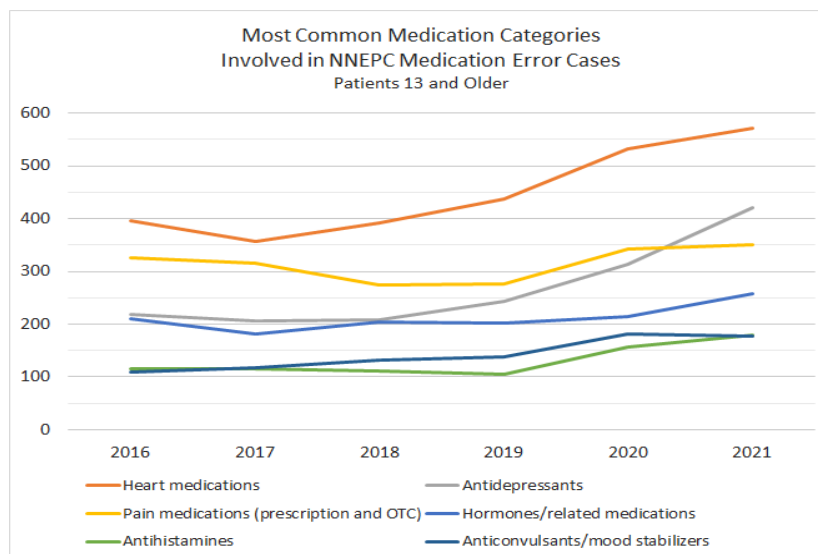
Zbog izvanrednih uvjeta i manjka dostupnosti zdravstvene skrbi, došlo je do „proširivanja“ uloga i obaveza određenih zdravstvenih djelatnika, bez odgovarajuće edukacije i pripreme. Također, dobivanje licenci za određene specijalizacije je bilo pojednostavljeno, prihvaćao se „rad na daljinu“ s pacijentima bez adekvatne infrastrukture (Al Meslamani, 2023). Istraživanje provedeno u suradnji s medicinskim sestrama utvrdilo je kako je njih 44.7% tijekom pandemije provodilo različite procedure bez adekvatne edukacije (Kakemam i sur., 2021).

Ovakve promjene u funkcioniranju sustava mogu dovesti do primjene neadekvatnih lijekova ili tehnologija zbog mobilizacije velikog broja nedovoljno iskusnih zdravstvenih djelatnika ili studenata medicine te povećanog radnog opterećenja, stresa i kompleksnosti kliničkih slučajeva (Al Meslamani, 2023).

Općenito, došlo je do povećanja broja medikacijskih pogrešaka kod svih pacijenata, neovisno o dobi. Uobičajene i najčešće medikacijske pogreške se odnose na uzimanje dvostruke doze lijeka ili propuštanje doze, zamjena lijeka s članom kućanstva ili kućnim ljubimcem.

Prema istraživanju Northern New England Poison Center tijekom 2021. godine došlo je do najvećeg povećanja broja medikacijskih pogrešaka pri korištenju antidepresiva i lijekova indiciranih za kardiovaskularne bolesti (Northern New England Poison Center, 2022).

Također, na slici 3 je vidljivo kako je došlo i do porasta broja medikacijskih pogrešaka u primjeni lijekova iz skupina antihistaminika, lijekova za endokrini sustav, antiepileptika, ali i paracetamola i lijekova za bolove.



Slika 3. Najčešće skupine lijekova uključenih u slučajeve medikacijskih pogreška za pacijente starije od 13 godina prema NNEPC (Northern New England Poison Center, 2022)

1.2.6. Pregled literature

Cilj mnogih istraživanja bio je istražiti porast medikacijskih pogreški tijekom pandemije, no malo je radova koji su detaljno analizirali i uspoređivali pojavu medikacijskih pogrešaka prije i tijekom COVID-19.

Istraživanja su utvrdila kako su liječnici, medicinske sestre i farmaceuti obavljali različite procedure bez adekvatne edukacije, povećao im se obujam posla, što je često dovodilo do burnout-a, ali i povećanog broja medikacijskih pogreški (Kakemam i sur., 2021; Al Meslamani, 2023; Melnyk i sur., 2023).

Kod COVID pacijenata u bolničkim uvjetima uočeno je da je najčešća medikacijska pogreška bila pogrešna doza, dok je u istraživanju iz 2015. godine to bila pogrešna frekvencija doziranja. Ova pojava se može povezati s preopterećenosti i burnout-om liječnika (Almazrou i sur., 2021).

Gras i ostali su u 2020. godini utvrdili da je u Francuskoj zaprimljeno dvostruko više prijava nuspojava nego za isto razdoblje prethodne godine kod primjene lijekova od strane pacijenata (self-medicated). Uočeno je i statistički značajno povećanje udjela medikacijskih pogreški u 2020. godini, sa 12.5% na 31.5%. Uočeno je i statistički značajan rast slučajnog izlaganja djeteta lijeku (Gras i sur., 2021)

Općenito, u pandemiji je zbog manjka radne snage, što zbog potrebe za izolacijom zaraženih zdravstvenih djelatnika, što zbog većeg obujma posla često dolazilo do dodatnog opterećenja radnika (dodatne smjene), što je moguće da je doprinijelo povećanju medikacijskih pogrešaka (Tejos i sur., 2020).

Uočeno je da su zdravstveni radnici bili podložniji anksioznosti, nesanicima, stresu i depresiji tijekom pandemije. Trećina zdravstvenih djelatnika anketiranih u Japanu, koji su radili s oboljelim pacijentima, imalo je simptome burnout-a (Matsuo i sur., 2020). Sličan je trend primijećen i kod medicinskih sestara u istraživanju provedenom u Iranu gdje je trećina medicinskih sestara koje su ispunile anketu iskusile veliki burnout tijekom pandemije (Kakemam i sur., 2021).

U istraživanju provedenom u Iranu najvažniji razlog zbog kojega medicinske sestre nisu prijavljivale medikacijske pogreške tijekom pandemije bio je strah od posljedica. Također, većina pogrešaka događala se u noćnim smjenama (Gilavand, Jafarian and Zarea, 2023).

Tijekom pandemije prema radu Macias Maroto i autora primijećen je trend smanjenog prijavljivanja (-60.7% u odnosu na razdoblje prije pandemije) nuspojava tijekom pandemije zbog nedostatka vremena zdravstvenih djelatnika (Macías Maroto i sur., 2022).

Tijekom pandemije ljekarnici su imali važnu ulogu u prevenciji pojave nuspojava, čak 90% predloženih intervencija je prihvaćeno. To pokazuje kako su ljekarnici važan dio multidisciplinarnoga tima koji može osigurati adekvatnu skrb pacijentu. Općenito, ljekarne su se tijekom pandemije pokazale kao dobro mjesto za informiranje pacijenata, zbog svoje telefonske dostupnosti također su bile i važan izvor informacija za zaražene pacijente. Istraživanja su pokazala i važnost ljekarnika prilikom ordiniranja terapije COVID-19 gdje su isti ispravljali pogrešne režime doziranja, pogrešne doze, neadekvatne lijekove te sprječavali interakcije (Ahmed i sur., 2022). Također, intervencije farmaceuta su bile prihvaćene i korištene i u intenzivnoj njezi u 59.3% pronađenih medikacijskih pogreški gerijatrijskih pacijenata u Francuskoj gdje je uočeno značajno povećanje broja nuspojava (Chappe i sur., 2022).

Tijekom pandemije dogodila se nestašica lijekova što je dovelo do upotrebe zamjenskih lijekova, ali i poteškoća s doziranjem. Takav slučaj je primijećen i u bolničkim ljekarnama s različitim oblicima mišićnih relaksansa te je stoga uveden poseban način komunikacije

spomenutog problema kako bi se izbjegle pogreške i zamjene pri upotrebi terapije (Bohand i sur., no date).

Poseban izazov dogodio se i u populaciji psihijatrijskih pacijenata pa je tako zabilježen slučaj pacijentice koja je odbila terapijsko praćenje litija zbog straha od zaraze. Također, mnogi sistemski lijekovi se metaboliziraju preko enzima CYP3A4, a kako su antivirusni lijekovi korišteni u terapiji COVID-19 inhibitori navedenog enzima, spomenuti su lijekovi bili kandidati za pojavu nuspojava zbog interakcija (Luykx i sur., 2020).

Tijekom pandemije se pojavio problem upotrebe antibiotika bez indikacije kod 72% pacijenata što može dovesti do povećanje antimikrobne rezistencije. Neodgovorna upotreba antibiotika je posebno problematična zbog već povećanog broja infekcija rezistentnim bakterijama (Strathdee, Davies and Marcelin, 2020).

Prema radu Mahomedradja i autora više od 90% post-COVID pacijenata koji su bili hospitalizirani nakon 3 mjeseca od hospitalizacije su imali barem jednu medikacijsku pogrešku u svojoj terapiji. Rizikom faktorom za nastanak ovih pogreški smatra se sama hospitalizacija pacijenata te pacijenti s kroničnom opstruktivnom bolesti pluća ili astmom (Mahomedradja i sur., 2022).

Tijekom pandemije su u nekim slučajevima korišteni lijekovi bez dovoljnih dokaza o njihovoj učinkovitosti (npr. hidroksiklorokin i azitromicin). Pri ovakvoj upotrebi lijekova potrebno je pratiti rizične faktore, nažalost samo je kod 59% pacijenata liječenih hidroksiklorokinom adekvatno praćeno produžavanje QT intervala (Smoke i sur., 2021).

2. OBRAZLOŽENJE TEME

Medikacijska pogreška je nenamjeran propust u procesu korištenja lijeka koja čini ili ima potencijal načiniti štetu pacijentu.

Zbog izvanrednih uvjeta koji su zahvatili cijeli svijet tijekom pandemije COVID-19, različite mjere prevencije širenja virusa, *lockdown*, smanjena dostupnost zdravstvene skrbi, strah od zaraze pa samim time i izbjegavanje traženja pomoći dodatno su utjecali na povećan broj medikacijskih pogrešaka. Tijekom pandemije povećano se koristio „rad na daljinu“ što je bilo izazovno obzirom na manjak infrastrukture za takav način liječenja. Preventivni pregledi se nisu obavljali, liječilo se na daljinu (preko telefona ili e-maila) te su zdravstveni sustav, pa tako i zdravstveni radnici bili opterećeni povećanim obujmom posla. Svi ovi uvjeti su rizični faktori za pojavu medikacijskih pogrešaka što se u ovom diplomskom radu i istraživalo (Al Meslamani, 2023).

Premda deficitarna, pregledom postojeće literature na temu medikacijskih pogrešaka za vrijeme pandemije COVID-19 zabilježen je porast broja medikacijskih pogrešaka u državama u kojima se analiza provodila (Northern New England Poison Center, 2022).

Stoga je cilj ovog diplomskog rada bio ispitati utjecaj pandemije na učestalost nastanka i karakteristike medikacijskih pogrešaka. Analizirane su i uspoređene prijave medikacijskih pogrešaka prijavljene Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) u razdoblju prije početka pandemije COVID-19, odnosno u razdoblju 1.1.2017.-31.12.2019. i tijekom pandemije COVID-19, odnosno u razdoblju 1.1.2020.-31.12.2022. Prijavljene medikacijske pogreške su obrađene po kategorijama kako bi se analizirao utjecaj pandemije na broj medikacijskih pogrešaka kod različitih populacija.

3. MATERIJALI I METODE

Provedeno je opservacijsko retrospektivno istraživanje u pacijenata starijih od 18 godina u razdoblju od siječnja 2017. do prosinca 2022. godine. Navedeno je razdoblje podijeljeno i analizirano kao dva zasebna razdoblja, razdoblje 1.1.2017.-31.12.2019. je analizirano kao razdoblje prije početka pandemije, dok je razdoblje 1.1.2020.-31.12.2022. analizirano kao razdoblje tijekom pandemije COVID-19.

Baza nuspojava HALMED pretražena je korištenjem standardne pretrage Standardised MedDRA Query (SMQ) prema regulatornom medicinskom rječniku Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) te su identificirani slučajevi u kojima je prijavljena medikacijska pogreška u spomenutom razdoblju. Iz analize su isključena cjepiva.

U Republici Hrvatskoj većina izvješća o nuspojavama izravno se prijavljuje HALMED-u od strane zdravstvenih djelatnika i osoba koje nisu zdravstveni djelatnici. Osim toga, HALMED redovito prima izvješća o sumnji na trovanje lijekovima od Instituta za medicinska istraživanja i medicinu rada (IMI) i nositelja odobrenja. Nuspojava je svaka štetna i neželjena reakcija na lijek. To uključuje i nuspojave koje nastaju kao posljedica predoziranja, primjene izvan uvjeta odobrenja ("off-label"), pogrešne primjene, zlouporabe, medikacijskih pogrešaka, kao i nuspojave koje nastaju zbog profesionalne izloženosti (European Medicines Agency, 2015).

Za potrebe ovog istraživanja korištena je sljedeća definicija medikacijske pogreške: Medikacijska pogreška je nenamjerna propust u procesu korištenja lijeka koji čini ili ima potencijal načiniti štetu pacijentu (European Medicines Agency, 2015).

Prijave medikacijskih pogrešaka su analizirane 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 vrstama medikacijskih pogrešaka.

Kriterij ozbiljnosti svrstava prijavljene medikacijske pogreške u 5 kategorija i to su smrt, stanje opasno po život, uzrokovan invaliditet/onesposobljenost, uzrokovana/produžena hospitalizacija, druga medicinski važna stanja. Sve prijavljene medikacijske pogreške, ako ne ispunjavaju uvjete ni za jednu od navedenih kategorija smatraju se neozbiljnim nuspojavama.

Uspoređeno je razdoblje prije pandemije s razdobljem tijekom pandemije kako bi se ispitaio utjecaj pandemije na učestalost i karakteristike medikacijskih pogrešaka.

Kategoričke varijable prije i tijekom pandemije uspoređene su hi kvadrat testom uz pomoć Microsoft Excela.

4. REZULTATI

4.1. Ukupan broj prijava nuspojava i medikacijskih pogrešaka

Agencija za lijekove i medicinske proizvode je u razdoblju prije pandemije zaprimila ukupno 12 349 prijava o nuspojavama lijekova od kojih se 1 297 (10,5 %) odnosilo na prijave medikacijskih pogrešaka. U razdoblju tijekom pandemije HALMED je zaprimio 12 391 prijavu nuspojave lijeka od kojih se 1 731 (13.97%) odnosilo na prijave medikacijskih pogrešaka.

Statističkom analizom prikupljenih podataka koristeći hi-kvadrat test utvrđeno je statistički značajno povećanje broja medikacijskih pogrešaka između razdoblja prije i tijekom pandemije ($p < 0.05$). Navedeni podatci prikazani su u Tablici 2.

	Prije pandemije	Tijekom pandemije
Ukupan broj MP (N)	1.297	1.731
Ukupan broj nuspojava (N)	12 349	12 391
% MP u broju nuspojava	10,50%	13,97%

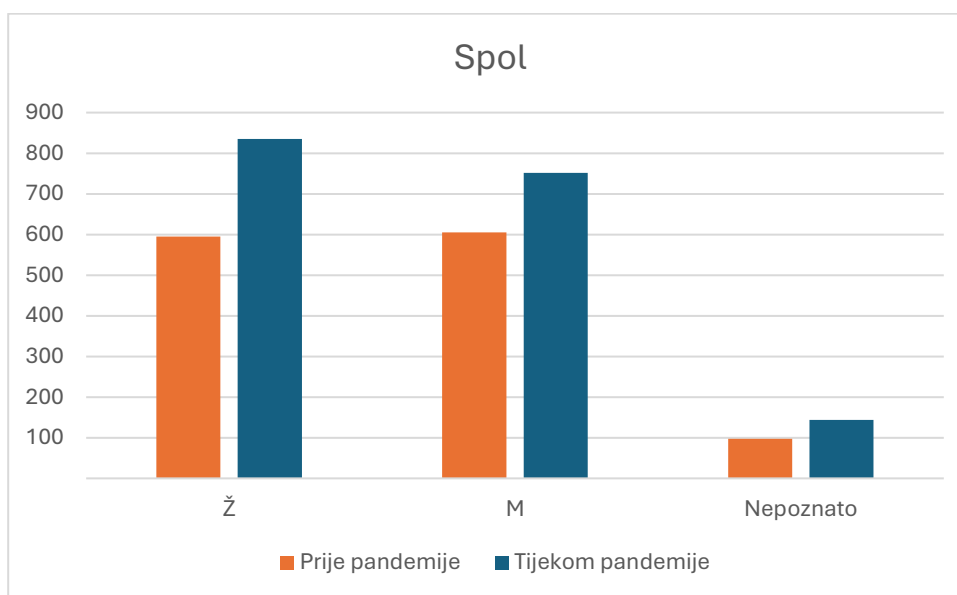
Tablica 2. Tablični prikaz medikacijskih pogrešaka prijavljenih Agenciji za lijekove i medicinske proizvode u razdoblju prije i tijekom pandemije

4.2. Sociodemografski podaci pacijenata

S obzirom na spol pacijenata u razdoblju prije pandemije, HALMED je zaprimio podjednak broj slučajeva medikacijskih pogrešaka kod žena i muškaraca (Ž: 595 (45,9%); M: 605 (45,6%); nepoznato 97 (7,5%))

S obzirom na spol pacijenata tijekom pandemije HALMED je zaprimio 835 (48,2%) prijava medikacijskih pogrešaka kod ženskih pacijenata, 752 (43,4%) prijava medikacijskih pogrešaka kod muških pacijenata te 144 (8,3%) prijava medikacijskih pogrešaka kod pacijenata nepoznatog spola.

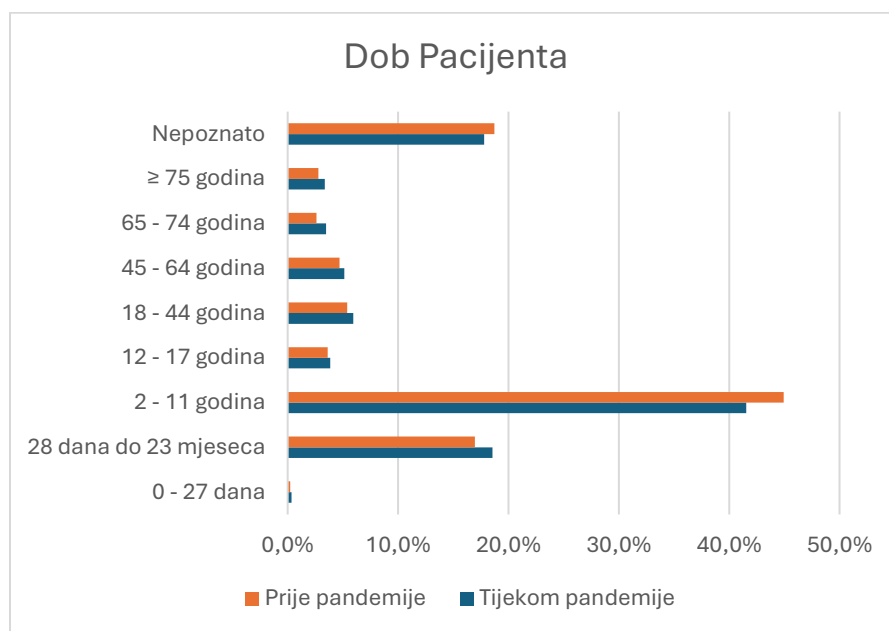
Statističkom analizom prikupljenih podataka, pomoću hi-kvadrat testa, nije utvrđena statistički značajna razlika u broju prijavljenih medikacijskih pogreški kod pacijenata muškog spola ($p=0,08$) u razdoblju prije i poslije pandemije. Prikupljeni podatci su prikazani grafički na Slici 4.



Slika 4 Raspodjela prijavljenih medikacijskih pogrešaka obzirom na spol u razdoblju prije pandemije i tijekom pandemije COVID-19

Na slici 5 je prikazana raspodjela broja medikacijskih pogrešaka prema dobi pacijenata. Najviše prijava u razdoblju prije, ali i tijekom pandemije bilo je u dobnoj skupini od 2 do 11

godina. Podatci su grafički prikazani na slici 5 te nije uočen trend češćeg pojavljivanja medikacijskih pogrešaka u određenoj dobnoj skupini u razdoblju prije i tijekom pandemije.



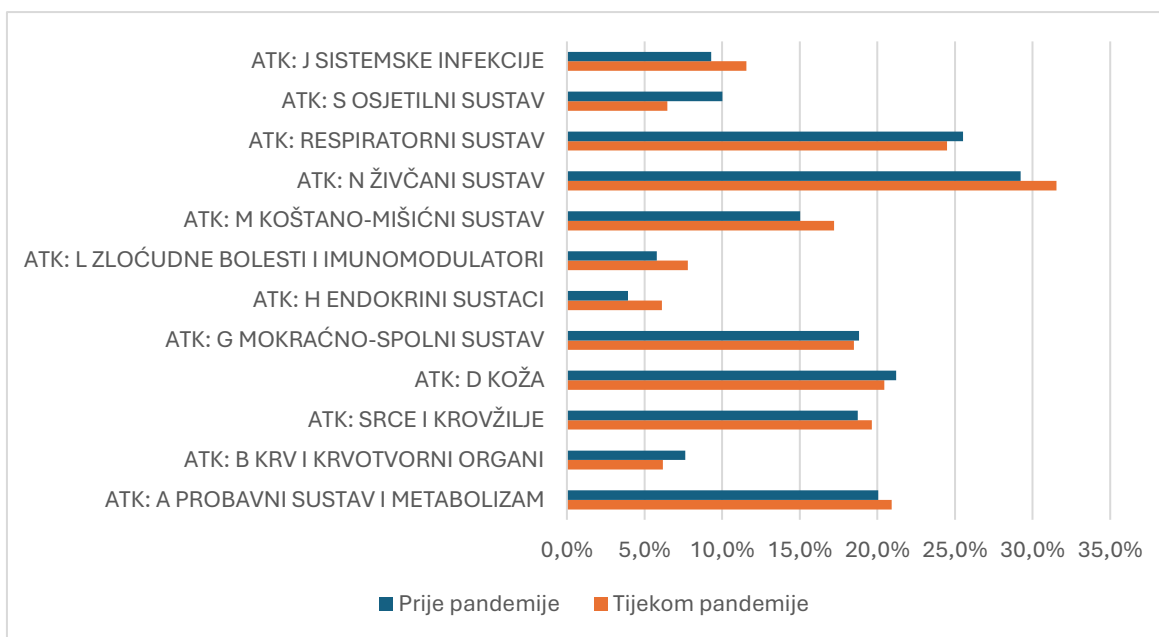
Slika 5 Raspodjela prijavljenih medikacijskih pogrešaka prema dobi pacijenta prije i tijekom pandemije COVID-19.

4.3. Raspodjela suspektnih lijekova prema ATK klasifikaciji lijekova

Prema prijavama medikacijskih pogrešaka prijavljenih HALMED-u u razdoblju prije pandemije medikacijske pogreške su najčešće bile prijavljene za lijekove koji djeluju na živčani sustav (ATK N; 29,2%, N=379), potom za lijekove koji djeluju na respiratorni sustav (ATK R; 25,5%, N=331), lijekove koji djeluju na kožu (ATK D; 21,2%, N=275) te lijekove koji djeluju na probavni sustav i metabolizam (ATK A; 20,0%, N=260).

Prema prijavama medikacijskih pogrešaka prijavljenih HALMED-u u razdoblju tijekom pandemije medikacijske pogreške su najčešće bile prijavljene za lijekove koji djeluju na živčani sustav (ATK N; 31,5%, N=546), a zatim za lijekove koji djeluju na respiratorni sustav (ATK R; 24,5%, N=424). Približno jednak broj prijava medikacijskih pogrešaka prijavljeno je kod lijekova koji djeluju na probavni sustav i metabolizam (ATK A; 20,9%, N=362) te kod lijekova koji djeluju na kožu (ATK D; 20,5%, N=354).

Cjelokupna raspodjela medikacijskih pogrešaka prema ATK klasifikaciji prikazana je grafički na slici 6.



Slika 6 Raspodjela prijavljenih medikacijskih pogrešaka obzirom na ATK klasifikaciju u razdoblju prije pandemije i tijekom pandemije COVID-19.

4.4. Prijavitelji medikacijskih pogrešaka

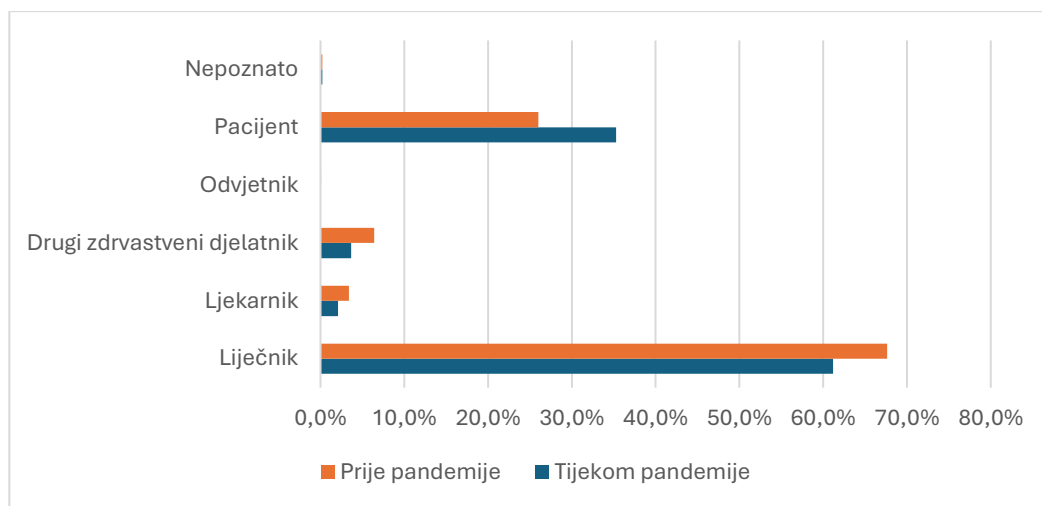
Usporedbom prijavitelja medikacijskih pogrešaka u ispitivanim razdobljima uočeno je da je značajno više medikacijskih pogrešaka bilo prijavljeno od strane pacijenata tijekom pandemije u odnosu na razdoblje prije pandemije ($p < 0.05$).

U razdoblju prije pandemije ukupno je 337 (26%) medikacijskih pogrešaka prijavljeno upravo od strane pacijenta ili ne-zdravstvenog djelatnika dok je u razdoblju tijekom pandemije zabilježeno 611 (35,3%) prijava od strane pacijenta ili ne-zdravstvenog djelatnika.

U razdoblju prije pandemije zabilježeno je 877 (67.6%) prijava od strane liječnika, 44 (3,4%) prijave medikacijskih pogrešaka od strane ljekarnika, 83 (6,4%) prijava od strane drugih zdravstvenih djelatnika, 1 (0,1%) prijava od strane odvjetnika, 3 (0,2%) prijave od strane osoba nepoznate kvalifikacije.

U razdoblju tijekom pandemije zabilježeno je 1059 (61,2%) prijava medikacijskih pogrešaka liječnika, 36 (2,1%) prijava od strane ljekarnika, 63 (3,6%) prijave od strane drugih zdravstvenih djelatnika, 4 (0,2%) prijave od strane osobe nepoznate kvalifikacije.

Ukupna raspodjela medikacijskih pogreški prema prijavitelju u razdoblju prije pandemije i tijekom pandemije COVID-19 prikazana je na slici 7.



Slika 7 Raspodjela medikacijskih pogrešaka prema prijavitelju u razdoblju prije pandemije i tijekom pandemije COVID-19.

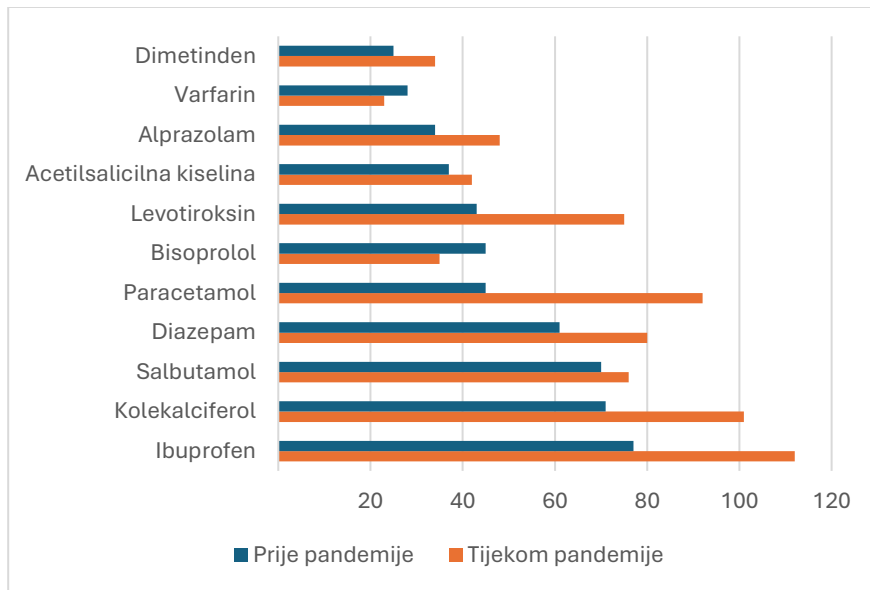
4.5. Raspodjela nuspojava uzrokovanih medikacijskim pogreškama prema djelatnim tvarima

Prijave medikacijskih pogrešaka obzirom na djelatnu tvar mogu se podijeliti na: suspektne (za koju se sumnja da je uzrokovala nuspojavu), u interakciji s drugom djelatnom tvari ili konkomitantne (dio terapije uz suspektan lijek).

Prema prijavama medikacijskih pogrešaka prijavljenih HALMED-u u razdoblju prije pandemije, obzirom na djelatnu tvar, medikacijske pogreške su najčešće uključivale ibuprofen (N=77), kolekalciferol (N=71), salbutamol (N=70), diazepam (N=61), paracetamol (N=45), bisoprolol (N=45), levotiroksin (N=43), acetilsalicilnu kiselinu (N=37), alprazolam (N=34). Manje od 30 prijavi zaprimljeno je za varfarin (N=28), ramipril (N=27), amoksicilin i klavulansku kiselinu (N=26), pantoprazol (N=26), dimentiden (N=25), zolpidem (N=25). Manje od 20 prijavi zaprimljeno je za klonazepam (N=19) te po 18 prijavi za cefiksim, ketoprofen, furosemid, atorvastatin.

Prema prijavama medikacijskih pogrešaka prijavljenih HALMED-u u razdoblju tijekom pandemije medikacijske pogreške su najčešće uključivale ibuprofen (N=112), kolekalciferol (N=101), salbutamol (N=76), diazepam (N=80), paracetamol (N=92), bisoprolol (N=35), levotiroksin (N=75), acetilsalicilnu kiselinu (N=42), alprazolam (N=48), dimentiden (N=34), diklofenak (N=31), pembrolizumab (N=34), pantoprazol (N=30). Manje od 30 prijavi zaprimljeno je za varfarin (N=23), amoksicilin i klavulansku kiselinu (N=25), zolpidem (N=24), metformin (N=28), atorvastatin (N=29), ketoprofen (N=26), klonazepam (N=28).

Na slici 8 prikazana je usporedba broja medikacijskih pogrešaka prijavljenih HALMED-u u razdobljima prije i tijekom pandemije za 10 lijekova s najviše zaprimljenih prijavi medikacijskih pogreški u analiziranim razdobljima.



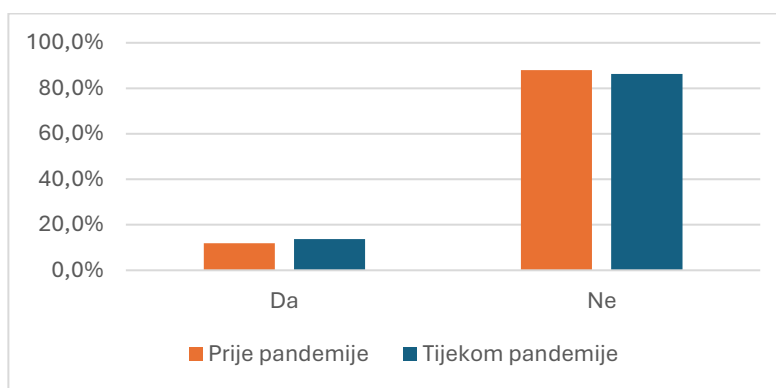
Slika 8 Raspodjela medikacijskih pogrešaka prema djelatnoj tvari u razdoblju prije pandemije i tijekom pandemije COVID-19 za 10 najčešće prijavljenih djelatnih tvari.

4.6. Ozbiljnost prijave medikacijskih pogrešaka i kriterij ozbiljnosti

U razdoblju prije pandemije HALMED je zaprimio 1297 prijava medikacijskih pogreški od čega ih je 154 (11,9%) ocijenjeno kao ozbiljno, 1142 (88,0 %) kao neozbiljne, dok je ozbiljnost 1 (0,1%) prijavljene medikacijske pogreške nepoznata.

U razdoblju tijekom pandemije HALMED je zaprimio 1731 prijavu medikacijskih pogreški od čega ih je 237 (13,7%) ocijenjeno kao ozbiljne, 1493 (86,3%) kao neozbiljne , dok je ozbiljnost 1 (0,1%) prijavljene medikacijske pogreške nepoznata.

Usprkos povećanju prijavljenih ozbiljnih medikacijskih pogrešaka (13,7 % vs 11,9 %), broj prijavljenih ozbiljnih medikacijskih pogrešaka nije se statistički značajno razlikovao prije i tijekom pandemije ($p=0.14$). Usporedba broja prijavljenih medikacijskih pogreški kategoriziranih po ozbiljnosti za analizirana razdoblja prikazana je grafički na slici 9.

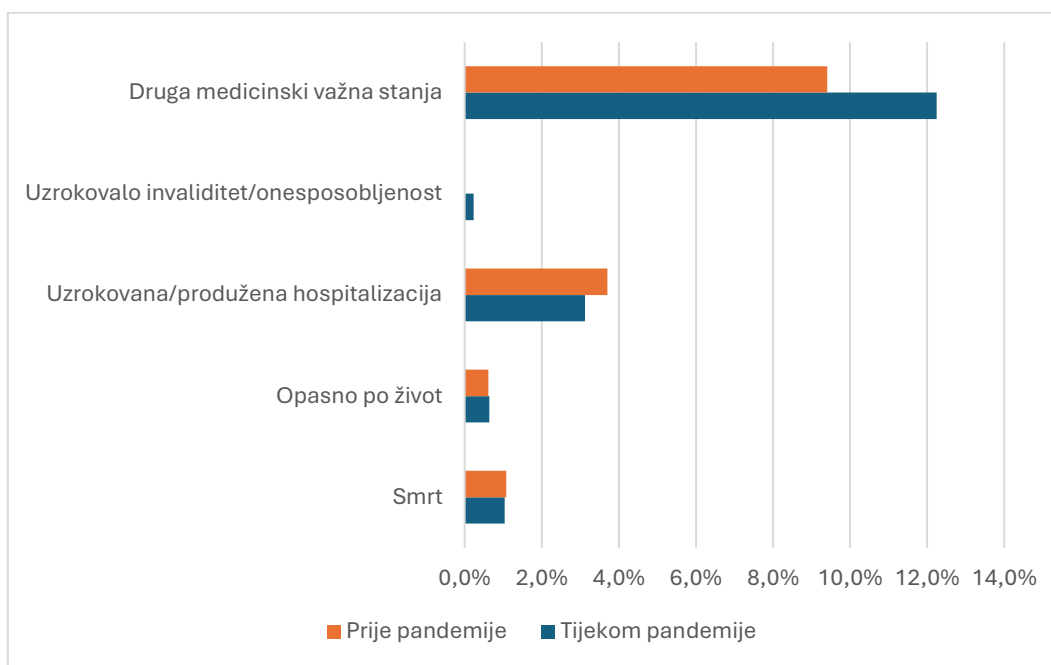


Slika 9 Raspodjela prijavljenih medikacijskih pogrešaka obzirom na ozbiljnost u razdoblju prije i tijekom pandemije COVID-19

U razdoblju prije pandemije prijavljeno je 14 nuspojava koje su uzrokovale smrt, 8 po život opasnih nuspojava, 48 nuspojava koje su uzrokovale ili produžile hospitalizaciju te 122 nuspojave koje su dovele do drugih medicinski važnih stanja.

U razdoblju tijekom pandemije prijavljeno je 18 nuspojava koje su uzrokovale smrt, 11 nuspojava opasnih po život, 54 nuspojave koje su uzrokovale ili produžile hospitalizaciju, 4 nuspojave koje su uzrokovale invaliditet/onesposobljenost te 212 nuspojave koje su dovele do drugih medicinski važnih stanja.

Na slici 10 grafički je prikazana razlika u broju prijavljenih nuspojava obzirom na kriterij ozbiljnosti za razdoblja prije i tijekom pandemije.

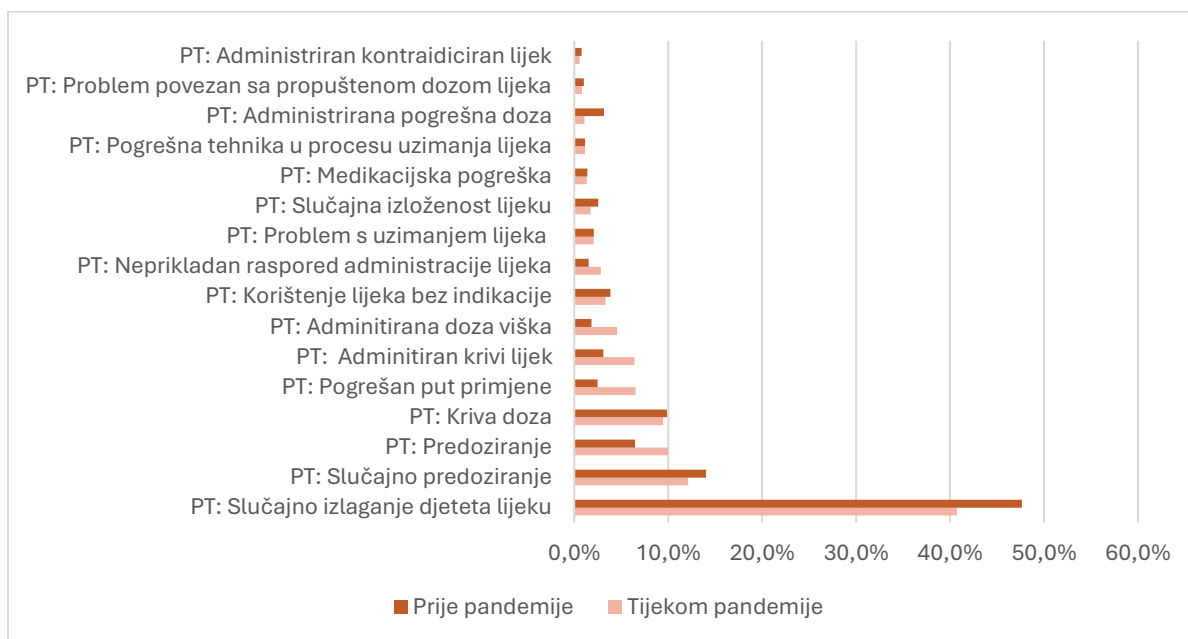


Slika 10 Raspodjela prijavljenih medikacijskih pogrešaka obzirom na kriterij ozbiljnosti u razdoblju prije i tijekom pandemije COVID-19

4.7. Najčešći uzroci i posljedice medikacijskih pogrešaka

U razdoblju prije pandemije prijavljeno je najviše medikacijskih pogreški povezanih sa slučajnim izlaganjem djeteta lijeku, ukupno 618 prijava (47,6%), zatim slijedi slučajno predoziranje s ukupno 182 prijave (14,0%), 128 (9,9%) primjena pogrešne doze, 84 (6,5%) prijave predoziranja, 50 (3,9%) prijava povezanih s uporabom lijeka u pogrešnoj indikaciji, 41 (3,2%) prijava povezana s administriranjem pogrešne doze, 24 prijave (1,9%) povezane s primjenom dodatne doze. Ostale prijave su se odnosile na manje od 3% prijavljenih medikacijskih pogreški.

U razdoblju tijekom pandemije prijavljeno je najviše medikacijskih pogreški povezanih sa slučajnim izlaganjem djeteta lijeku, ukupno 705 prijava (40,7%), zatim slijedi slučajno predoziranje s ukupno 210 prijava (12,1%), 173 (10,0%) prijave predoziranja, 164 (9,5%) primjena pogrešne doze, 113 (6,5%) prijava povezanih s pogrešnim putem primjene, 111 (6,4%) prijava povezanih s administriranjem krivog lijeka, 79 (4,6%) administriranih doza viška, 58 (3,4%) prijava povezanih s uporabom lijeka bez indikacije. Navedeni podatci prikazani su na Slici 11.



Slika 11 Raspodjela prijavljenih medikacijskih pogrešaka obzirom na uzrok medikacijskih pogrešaka prije i tijekom pandemije COVID-19

5. RASPRAVA

U istraživanju su analizirane i uspoređivane prijave nuspojava lijekova Agenciji za lijekove i medicinske proizvode zaprimljene u razdoblju prije COVID-19 pandemije i tijekom COVID-19 pandemije.

Northern New England Poison Center utvrdio je statistički značajan porast u broju medikacijskih pogrešaka tijekom pandemije COVID-19 kod odraslih pacijenata (*Northern New England Poison Center*, 2022). Gras i suradnici utvrdili su da se u Francuskoj pojavilo statistički značajno povećanje udjela medikacijskih pogreški u 2020. godini (sa 12.5% na 31.5%) (Grasi sur., 2021). Wysocki, Grabe i Meek u istraživanju provedenom u SAD-u korištenjem javno dostupnih podataka *Food and Drug Administration*-a (FDA) utvrdili su statistički značajno povećanje u broju medikacijskih pogrešaka u razdoblju tijekom pandemije COVID-19 (Wysocki, Grabe and Meek, 2022). Navedeni rezultati podudaraju se s rezultatima analize ovog diplomskog radu gdje je također utvrđen statistički značajan porast medikacijskih pogreški tijekom pandemije ($p < 0.05$). Općenito, u pandemiji je zbog manjka radne snage, što zbog potrebe za izolacijom zaraženih zdravstvenih djelatnika, što zbog većeg obujma posla često dolazilo do dodatnog opterećenja radnika (dodatne smjene), što je vjerojatno doprinijelo povećanju medikacijskih pogrešaka (Tejos i sur., 2020). Istraživanja su utvrdila kako su liječnici, medicinske sestre i farmaceuti obavljali različite zadatke bez odgovarajuće dodatne edukacije što je često dovodilo do *burnout*-a, a posljedično i do povećanog broja medikacijskih pogrešaka (Kakemam i sur., 2021; Al Meslamani, 2023; Melnyk i sur., 2023).

Prema Rucinska i Nawrocki utvrđeno je kako je tijekom pandemije došlo do velike promjene u dostupnosti zdravstvene skrbi. Pacijenti koji nisu oboljeli od COVID-a su s liječnicima većinom komunicirali telefonski, dok se kontakt uživo izbjegavao (Rucinska and Nawrocki, 2022). Analizom provedenom u ovom diplomskom radu uočeno je statistički značajno povećanje broja prijava od strane pacijenata ($p < 0.05$). Statistički značajno povećanje broja prijava od strane pacijenata tijekom pandemije COVID-19 može se objasniti manjom dostupnosti zdravstvene skrbi tijekom pandemije što je u skladu s navedenim istraživanjem. Manjem udjelu prijava od strane zdravstvenih djelatnika je mogući uzrok bio i *burnout* (Matsuo i sur., 2020; Kakemam i sur., 2021; Melnyk i sur., 2023) i strah od posljedica (Gilavand, Jafarian and Zarea, 2023).

Prema istraživanju ovog diplomskog rada, obzirom na spol, nije došlo do statistički značajnog povećanja u određenoj populaciji ($p=0.08$). Ovaj rezultat se slaže s rezultatima Chappe i autora prema kojima nije uočena statistički značajna razlika u potrebnim intervencijama farmaceuta zbog prisutnosti medikacijskih pogrešaka kod gerijatrijskih pacijentica ženskog spola ($p=0.845$) prije i tijekom pandemije (Chappe i sur., 2022). Iz navedenog se može zaključiti da spol pacijenta nije bio uzrok medikacijskih pogreški tijekom pandemije.

Obzirom na ATK klasifikaciju lijekova, prema istraživanju ovog diplomskog rada, u razdoblju prije pandemije najviše prijava zaprimljenih nuspojava bilo je povezano s lijekovima koji djeluju na živčani sustav, potom respiratorni sustav pa kod lijekova koji djeluju na kožu. Tijekom pandemije se raspored učestalosti po ATK klasifikaciji nešto promijenio pa su se na trećem mjestu po učestalosti medikacijskih pogreški našli lijekovi koji djeluju na probavni sustav i metabolizam, dok su prve dvije skupine po učestalosti ostale nepromijenjene. U skupinu lijekova koji djeluju na probavni sustav i metabolizam pripada i kolekalciferol. Obzirom da se kolekalciferol u obliku oralnih kapi uobičajeno koristi kao profilaksa u djece do 1. godine života (Hrvatski zavod za javno zdravstvo, 2020) moguće je zaključiti kako je zbog manjka praćenja novorođenčadi i edukacije roditelja moglo doći do više pogrešaka pri primjeni kolekalciferola obzirom da je i apsolutni broj prijavljenih medikacijskih pogrešaka povezanih s njim narastao tijekom pandemije.

Tri najzastupljenije skupine lijekova u kojima su pronađene medikacijske pogreške prema radu Gras i autora prije pandemije bili su analgetici, psiholeptici te nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL). Prva dva mjesta tijekom pandemije nisu se promijenila, ali su antibakterijski lijekovi za sistemsku upotrebu tijekom pandemije zauzeli treće mjesto po učestalosti prijavljenih medikacijskih pogreški (Gras i sur., 2021). Važno je napomenuti kako je rad Gras i autora promatrao razdoblje od 3 mjeseca za vrijeme prvog vala pandemije u Francuskoj u usporedbi s istim periodom prethodne godine te je fokus istraživanja bio na lijekovima koji su korišteni u samoliječenju te njihove interakcije. U radu Chappe i autora koji je analizirao gerijatrijsku populaciju najviše medikacijskih pogreški prije pandemije bilo je povezano s laksativima, dok je tijekom pandemije najviše bilo povezano s antiinfektivnim lijekovima (Chappe i sur., 2022). Rezultati studija objavljenih u literaturi se ne slažu s rezultatima ovog diplomskog rada te se

moгу objasniti različitom populacijom uključenom u ispitivanja. Obzirom na navedeno, rezultati nisu direktno usporedivi, ali je zanimljivo da su dvije skupine lijekova prema ATK klasifikaciji ostale nepromijenjene u oba rada što dovodi do zaključka da broj prijavljenih medikacijskih grešaka u određenim skupinama lijekova proporcionalno raste i u izvanrednim situacijama te je potreban poseban oprez pri propisivanju, izdavanju i upotrebi takvih lijekova. Važno je primijetiti kako je u oba rada došlo do učestalije prijave nuspojava antiinfektivnih lijekova tj. tijekom pandemije su prijave nuspojava povezanih s tim lijekovima bile među najčešće prijavljenim.

Ovakav trend povećane učestalosti prijave povezanih s antiinfektivnim lijekovima nije uočen u analizi ovog diplomskog rada što može značiti kako se ovakva promjena u učestalosti nuspojava nije odrazila na prijavljene medikacijske pogreške u cjelokupnoj populaciji koje su analizirane ovim radom. Prema radu *Northern New England Poison Center*-a uočeno je povećanje u medikacijskim pogreškama povezanim s antidepresivima i kardiovaskularnim lijekovima te su lijekovi iz te skupine bili najčešće uključeni u medikacijske pogreške (Northern New England Poison Center, 2022). Ovi rezultati se djelomično podudaraju s rezultatima našeg istaživanja jer su najčešće medikacijske pogreške bile povezane s lijekovima koji djeluju na živčani sustav te je kod njih uočeno povećanje. Lijekovi za kardiovaskularni sustav nisu bili među najčešćim lijekovima uključenim u medikacijske pogreške prema istraživanju ovog rada, ali je također uočeno povećanje prijave vezanih za njih.

Obzirom na djelatnu tvar, prema istraživanju ovog diplomskog rada, prije pandemije COVID-19 najučestalije prijave nuspojava bile su povezane s ibuprofenom, kolekalciferolom i salbutamolom, diazepamom te paracetamolom. Tijekom pandemije COVID-19 raspodjela prema djelatnoj tvari nije se značajno promijenila, ali je porastao broj prijave nuspojava za njih. Općenito, kako se ibuprofen, kolekalciferol i paracetamol često koriste u pedijatrijskoj populaciji očekivano je da će upravo s njima biti povezano najviše nuspojava obzirom da su se nuspojave najčešće pojavljivale u pedijatrijskoj populaciji. Tijekom pandemije došlo je do povećanja udjela prijavljenih nuspojava paracetamola, dok se udio prijave salbutamola smanjio što možemo objasniti poduzetim mjerama minimizacije od strane HALMED-a (Pavičić, 2023). Zanimljivo je što je u radu Gras i autora opažen smanjen broj prijave za NSAIL, dok to u ovom istraživanju

nije primijećeno, broj prijava je rastao proporcionalno drugim djelatnim tvarima (Gras *i sur.*, 2021).

Tijekom pandemije, prema istraživanju ovog diplomskog rada, prijavljene su nuspojave na lijekove za koje u razdoblju prije pandemije nije bilo nijedne prijave, pa je tako zaprimljeno 34 prijave za pembrolizumab, 31 prijava za diklofenak te 28 prijava za metformin. Ipak, za ramipril i furosemid nisu zabilježene prijave nuspojava tijekom pandemije, dok je u razdoblju prije pandemije zaprimljeno 27 prijava za ramipril i 18 prijava za furosemid. Mogući uzrok izostanka prijava za ramipril i furosemid je manjak dostupnosti zdravstvene skrbi, preventivnih pregleda pa samim time i dijagnoza kardiovaskularnih bolesti. Ovu hipotezu potvrđuje i rad Williamsa i autora prema kojemu je broj novih dijagnoza kardiovaskularnih bolesti smanjen za 43.3% što se može povezati s manje prijava nuspojava navedenih lijekova koji su uobičajeni dio terapije kardiovaskularnih bolesti. Također, prema radu Williamsa i autora smanjen je i broj dijagnoza za šećernu bolest tipa 2 (ŠBT2) za 49% što se ne slaže s našim rezultatima prema kojima je metformin jedan od lijekova za koje su prijavljene nuspojave tijekom pandemije, dok prije pandemije nije bilo prijava (Williams *i sur.*, 2020). Ipak, ovakvo neslaganje rezultata ne poništava u potpunosti navedenu hipotezu jer kardiovaskularne bolesti (npr. hipertenzija) često ne stvaraju tegobe u svakodnevnom funkcioniranju pacijenata dok ŠBT2 uzrokuju (učestalo mokrenje, žeđ i umor) i pacijenti u teoriji mogu biti skloniji potražiti pomoć.

Obzirom na ozbiljnost nuspojava prijavljenih HALMED-u, uočen je trend povećanja ozbiljnih medikacijskih pogreški koji nije dosegao statističku značajnost. Pri interpretaciji rezultata ozbiljnosti važno je uzeti u obzir kako je smanjenje broja prijava od strane zdravstvenih radnika moglo utjecati na prijavljivanje ozbiljnih nuspojava za koje je bila potrebna liječnička pomoć.

Obzirom na dob pacijenata, prema istraživanju ovog diplomskog rada, prije i tijekom pandemije COVID-19 učestalost medikacijskih pogrešaka po dobnim skupinama se nije promijenila. Najčešće su se događale u populaciji pacijenata u dobi od 2 do 11 godina, zatim u populaciji pacijenata u dobi 28 dana do 23 mjeseca. Uzrok većeg broja medikacijskih pogreški u dječjoj populaciji je nedostatak pedijatrijskih formulacija određenih lijekova, mala tjelesna težina, površina tijela te problem nemogućnosti izražavanja djeteta pri pojavi nuspojava (Gök and Yıldırım Sarı, 2016). Također, tekuće formulacije predstavljaju rizik za nastanak

medikacijskih pogreški ako se koristi neispravno sredstvo za doziranje lijeka, ali i može doći do slučajne zamjene formulacija lijeka zbog sličnosti u pakiranju (European Medicines Agency, 2015).

Najčešći uzroci prijavljenih nuspojava, prema istraživanju ovog diplomskog rada, bili su povezani sa slučajnim izlaganjem djeteta lijeku. Primijećeno je povećanje broja prijavljenih slučajeva povezanih sa slučajnim izlaganjem djeteta lijeku što se može prepisati povećanom vremenu koja su djeca provodila u kući, što se i slaže sa hipotezom i rezultatima Grasa i autora (Gras *i sur.*, 2021). Prema radu Omrčen utvrđeno je da medikacijska pogreška slučajnog izlaganja lijeka djetetu nastaje zbog „ostavljanja lijeka bez nadzora (ketoprofen i alopurinol, alprazolam), privlačnog okusa i mirisa lijeka (ibuprofen) ili bombonima (etinilestradiol i gestoden)“ (Omrčen, 2022).

Također, kompleksnost doziranja nekih lijekova kao što su kolekalciferol u obliku oralnih kapi i salbutamol otopina za atomizator su često uzroci medikacijskih pogrešaka u dječjoj populaciji. Uzrok medikacijskih pogreški pri primjeni salbutamola otopine za atomizator su pogrešno razumijevanje doze lijeka zbog vrlo malog volumena lijeka koji je potrebno primijeniti, zamjena lijekova zbog sličnosti u izgledu unutarnjeg pakiranja te dostupnost lijeka djeci (Pavičić, 2023).

U našem je istraživanju primijećeno povećanje određenog tipa pogrešaka tijekom pandemije COVID-19 kao što su pogrešan put primjene, upotreba dodatne doze, administriranje krivog lijeka, predoziranje. Ovo povećanje broja medikacijskih pogreški slaže se s podacima iz rada Hoeve i autora (Hoeve *i sur.*, 2021) koji su analizirali pisma zdravstvenim radnicima za 35 lijekova odobrenih centraliziranim postupkom (CP) poslanih zbog medikacijskih pogrešaka te su utvrdili da su pacijenti češće radili zamjenu lijeka s lijekom druge formulacije, s lijekom druge doze ili su uzimali drugi lijek, a tijekom pandemije, kako je zdravstvena skrb bila manje dostupna, pacijenti su češće sami primjenjivali lijek. Prema istraživanju Northern New England Poison Center-a najčešće medikacijske pogreške tijekom pandemije se odnose na primjenu dvostruke doze lijeka, primjenu pogrešne doze lijeka (zbog greški u mjerenju količine lijeka) i zamjenu lijeka s članom kućanstva (Northern New England Poison Center, 2022). Administriranje krivog lijeka se i u ovome istraživanju događalo upravo zbog zamjene lijeka s članom kućanstva. Kod COVID pacijenata u bolničkim uvjetima uočeno je da je najčešća medikacijska pogreška bila pogrešna doza, dok je u istraživanju iz 2015. godine to bila pogrešna frekvencija doziranja. Ova pojava se

može povezati s preopterećenosti i *burnout*-om liječnika (Almazrou i sur., 2021). Moguće je da je upravo ista pojava uzrokovala i povećan broj primjena pogrešnog lijeka u ovom istraživanju jer je uzorak obuhvaćao sve prijavljene medikacijske pogreške u razdoblju tijekom pandemije.

6. ZAKLJUČCI

Rezultati ukazuju na značajno povećanje broja medikacijskih pogrešaka tijekom pandemije, kao i na porast broja nuspojava prijavljenih od strane pacijenata što se može objasniti smanjenom dostupnošću zdravstvenih radnika i posljedičnom nemogućnosti savjetovanja pacijenata o ispravnom načinu primjene lijekova.

7. LITERATURA

Ahmed, A. *i sur.* (2022) 'Interventions and Impact of Pharmacist-Delivered Services for People Infected with COVID-19: A Systematic Review', *Healthcare (Basel, Switzerland)*, 10(9). Dostupno na: <https://doi.org/10.3390/HEALTHCARE10091630>.

Almazrou, D. *i sur.* (2021) 'Medication misadventures among COVID-19 patients in Saudi Arabia', *cureus.com* [Preprint]. Dostupno na: <https://doi.org/10.7759/cureus.15513>.

Bohand, X. *i sur.* (2021) 'Managing the risk of shortages and medication errors with curares during the COVID-19 pandemic: a hospital pharmacy experience'. Dostupno na: <https://doi.org/10.1136/ejhpharm-2020-002605>.

Chappe, M. *i sur.* (2022) 'Impact of the COVID-19 pandemic on drug-related problems and pharmacist interventions in geriatric acute care units', *Annales Pharmaceutiques Françaises*, 80(5), pp. 669–677. Dostupno na: <https://doi.org/10.1016/J.PHARMA.2021.12.006>.

European Medicines Agency (2015) *Good practice guide medication error recording coding reporting assessment*. Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/good-practice-guide-recording-coding-reporting-assessment-medication-errors_en.pdf (Pristupljeno: 6. 5. 2024.).

Gilavand, A., Jafarian, N. and Zarea, K. (2023) 'Evaluation of medication errors in nursing during the COVID-19 pandemic and their relationship with shift work at teaching hospitals: a cross-sectional study in Iran', *Frontiers in medicine*, 10. Dostupno na: <https://doi.org/10.3389/FMED.2023.1200686>.

Gök, D. and Yıldırım Sarı, H. (2016) 'Medication Errors and Reporting in Pediatrics', *Journal of Dr Behcet Uz Children s Hospital* [Preprint]. Dostupno na: <https://doi.org/10.5222/BUCHD.2016.165>.

Gras, M. *i sur.* (2021) 'Impact of the COVID-19 outbreak on the reporting of adverse drug reactions associated with self-medication', *Annales pharmaceutiques francaises*, 79(5), pp. 522–529. Dostupno na: <https://doi.org/10.1016/J.PHARMA.2021.02.003>.

Hoeve, C.E. *i sur.* (2021) 'Dissemination of Direct Healthcare Professional Communications on Medication Errors for Medicinal Products in the EU: An Explorative Study on Relevant Factors', *Drug Safety*, 44(1), pp. 73–82. Dostupno na: <https://doi.org/10.1007/s40264-020-00995-4>.

Hrvatski zavod za javno zdravstvo (2020) *Vitamin D i preporuke za nadomjesnu primjenu vitamina D od jeseni*. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/sluzba-zdravstvena-ekologija/vitamin-d-i-preporuke-za-nadomjesnu-primjenu-vitamina-d-od-jeseni/> (Pristupljeno: 22. 6. 2024.).

Kakemam, E. *i sur.* (2021) 'Burnout and its relationship to self-reported quality of patient care and adverse events during COVID-19: A cross-sectional online survey among nurses', *Journal of nursing management*, 29(7), pp. 1974–1982. Dostupno na: <https://doi.org/10.1111/JONM.13359>.

- Luykx, J.J. *i sur.* (2020) 'Safe and informed prescribing of psychotropic medication during the COVID-19 pandemic', *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, 217(3), pp. 471–474. Dostupno na: <https://doi.org/10.1192/BJP.2020.92>.
- Macías Maroto, M. *i sur.* (2022) '[Impact of the COVID-19 pandemic on patient safety incident and medication error reporting systems]', *Journal of healthcare quality research*, 37(6), pp. 397–407. Dostupno na: <https://doi.org/10.1016/J.JHQR.2022.03.003>.
- Mahomedradja, R.F. *i sur.* (2022) 'Prescribing errors in post - COVID-19 patients: prevalence, severity, and risk factors in patients visiting a post - COVID-19 outpatient clinic', *BMC Emergency Medicine*, 22(1), pp. 1–12. Dostupno na: <https://doi.org/10.1186/S12873-022-00588-7/FIGURES/2>.
- Matsuo, T. *i sur.* (2020) 'Prevalence of Health Care Worker Burnout During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic in Japan', *JAMA Network Open*, 3(8), pp. e2017271–e2017271. Dostupno na: <https://doi.org/10.1001/JAMANETWORKOPEN.2020.17271>.
- McDonald, H.I. *i sur.* (2020) 'Early impact of the COVID-19 pandemic and social distancing measures on routine childhood vaccinations in England, January to April 2020', *medRxiv*, p. 2020.05.07.20094557. Dostupno na: <https://doi.org/10.1101/2020.05.07.20094557>.
- Melnyk, B.M. *i sur.* (2023) 'The State of Health, Burnout, Healthy Behaviors, Workplace Wellness Support, and Concerns of Medication Errors in Pharmacists During the COVID-19 Pandemic', *Journal of occupational and environmental medicine*, 65(8), pp. 699–705. Dostupno na: <https://doi.org/10.1097/JOM.0000000000002889>.
- Al Meslamani, A.Z. (2023) 'Medication errors during a pandemic: what have we learnt?', *Expert opinion on drug safety*, 22(2), pp. 115–118. Dostupno na: <https://doi.org/10.1080/14740338.2023.2181954>.
- Mirosevic Skvrce, N. *i sur.* (2020) 'Adverse drug reactions that arise from the use of medicinal products outside the terms of the marketing authorisation', *Research in Social and Administrative Pharmacy*, 16(7), pp. 928–934. Dostupno na: <https://doi.org/10.1016/J.SAPHARM.2019.10.003>.
- Mirosevic Skvrce, N. *i sur.* (2024) 'Root cause analysis of medication errors of the most frequently involved active substances in paediatric patients', *Research in Social and Administrative Pharmacy*, 20(2), pp. 99–104. Dostupno na: <https://doi.org/10.1016/J.SAPHARM.2023.10.005>.
- Moynihan, R. *i sur.* (2021) 'Impact of COVID-19 pandemic on utilisation of healthcare services: a systematic review', *BMJ Open*, 11(3), p. e045343. Dostupno na: <https://doi.org/10.1136/BMJOPEN-2020-045343>.
- Northern New England Poison Center (2022) *Medication errors up during pandemic*. Dostupno na: <https://www.nnepc.org/regional-news/medication-errors-up-during-pandemic> (Pristupljeno: 9. 5. 2024.).

Omrčen, L. (2022) 'Medikacijske pogreške u pedijatrijskoj populaciji prijavljene Agenciji za lijekove i medicinske proizvode'. Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:442084> (Pristupljeno: 6. 5. 2024.).

Pavičić, M. (2023) *Učinkovitost mjera minimizacije rizika u sprečavanju medikacijskih pogrešaka primjenom salbutamola u pedijatrijskoj populaciji*. Dostupno na: <https://zir.nsk.hr/islandora/object/pharma:2910> (Pristupljeno: 4. 6. 2024.).

Rucinska, M. and Nawrocki, S. (2022) 'COVID-19 Pandemic: Impact on Cancer Patients', *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(19), p. 12470. Dostupno na: <https://doi.org/10.3390/IJERPH191912470>.

Sharpless, N.E. (2020) 'COVID-19 and cancer', *Science*, 368(6497), p. 1290. Dostupno na: <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.ABD3377>.

Smoke, S.M. *i sur.* (2021) 'Medication safety in a pandemic: A multicentre point prevalence study of QTc monitoring of hydroxychloroquine for COVID-19', *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 46(5), pp. 1308–1311. Dostupno na: <https://doi.org/10.1111/jcpt.13429>.

Strathdee, S.A., Davies, S.C. and Marcelin, J.R. (2020) 'Confronting antimicrobial resistance beyond the COVID-19 pandemic and the 2020 US election', *The Lancet*, 396(10257), pp. 1050–1053. Dostupno na: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32063-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32063-8).

Tejos, R. *i sur.* (2020) 'Avoiding a Second Wave of Medical Errors: The Importance of Human Factors in the Context of a Pandemic', *Aesthetic Plastic Surgery*. Springer, pp. 1926–1928. Dostupno na: <https://doi.org/10.1007/s00266-020-01868-y>.

WHO (2020) *Pulse survey on continuity of essential health services during the COVID-19 pandemic: interim report*. Dostupno na: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-EHS_continuity-survey-2020.1 (Pristupljeno: 5.5.2024.).

Williams, R. *i sur.* (2020) 'Diagnosis of physical and mental health conditions in primary care during the COVID-19 pandemic: a retrospective cohort study', *The Lancet Public Health*, 5(10), pp. e543–e550. Dostupno na: [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(20\)30201-2](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(20)30201-2).

Wysocki, V., Grabe, D. and Meek, P. (2022) 'SA44 Trends in Medication Error Reporting during the COVID-19 Pandemic: An Analysis of Faers Data, 2016 to 2021', *Value in Health*, 25(7), pp. S612–S613. Dostupno na: <https://doi.org/10.1016/j.jval.2022.04.1710>.

8. SAŽETAK/SUMMARY

8.1. Sažetak

Cilj ovog rada bio je ispitati utjecaj pandemije na učestalost nastanka i karakteristike medikacijskih pogrešaka.

Prijave medikacijskih pogrešaka su analizirane prema vrsti prijavitelja, dobi i spolu pacijenata, raspodjeli suspektnih lijekova prema ATK klasifikaciji, raspodjeli nuspojava prema djelatnim tvarima, ozbiljnosti prijava i njihovom kriteriju ozbiljnosti te prijavljenim vrstama medikacijskih pogrešaka.

Analizirano je ukupno 12 349 nuspojava prijavljenih prije pandemije (1.1.2017.-31.12.2019.) te 12 391 prijava tijekom pandemije(1.1.2020.-31.12.2022.). Rezultati upućuju na značajno povećanje broja medikacijskih pogrešaka tijekom pandemije, kao i na porast broja nuspojava prijavljenih od strane pacijenata, što se može objasniti smanjenom dostupnošću zdravstvenih radnika i posljedičnom nemogućnosti savjetovanja pacijenata o ispravnom načinu primjene lijekova.

8.2. Summary

The aim of this study was to examine the impact of the pandemic on the frequency and characteristics of medication errors.

Reports of medication errors were analyzed according to the type of reporter, the age and gender of patients, the distribution of suspect drugs according to ATC classification, the distribution of side effects according to active substances, the seriousness of reports and their seriousness criteria, and the reported types of medication errors.

A total of 12,349 side effects reported before the pandemic (January 1, 2017 - December 31, 2019) and 12,391 reports during the pandemic (January 1, 2020 - December 31, 2022) were analyzed. The results indicate a significant increase in the number of medication errors during the pandemic, as well as an increase in the number of side effects reported by patients, which can be explained by the reduced availability of healthcare workers and the consequent inability to advise patients on the proper use of medications.

Temeljna dokumentacijska kartica

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

Diplomski rad

Utjecaj COVID-19 pandemije na nastanak medikacijskih pogrešaka

Luka Damjanović

SAŽETAK

Cilj ovog rada bio je ispitati utjecaj pandemije na učestalost nastanka i karakteristike medikacijskih pogrešaka. Prijave medikacijskih pogrešaka su analizirane prema vrsti prijavitelja, dobi i spolu pacijenata, raspodjeli suspektnih lijekova prema ATK klasifikaciji, raspodjeli nuspojava prema djelatnim tvarima, ozbiljnosti prijava i njihovom kriteriju ozbiljnosti te prijavljenim vrstama medikacijskih pogrešaka. Analizirano je ukupno 12 349 nuspojava prijavljenih prije pandemije (1.1.2017.-31.12.2019.) te 12 391 prijava tijekom pandemije (1.1.2020.-31.12.2022.). Rezultati upućuju na značajno povećanje broja medikacijskih pogrešaka tijekom pandemije, kao i na porast broja nuspojava prijavljenih od strane pacijenata, što se može objasniti smanjenom dostupnošću zdravstvenih radnika i posljedičnom nemogućnosti savjetovanja pacijenata o ispravnom načinu primjene lijekova.

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

Rad sadrži: 32 stranice, 11 grafičkih prikaza, 2 tablice i 32 literaturna navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: Medikacijska pogreška, pandemija, COVID-19

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. Dubravka Vitali Čepo, *redoviti profesor Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Rad prihvaćen: srpanj 2024.

Basic documentation card

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

Diploma thesis

The Impact of the COVID-19 Pandemic on the Occurrence of Medication Errors

Luka Damjanović

SUMMARY

The aim of this study was to examine the impact of the pandemic on the frequency and characteristics of medication errors. Reports of medication errors were analyzed according to the type of reporter, the age and gender of patients, the distribution of suspect drugs according to ATC classification, the distribution of side effects according to active substances, the seriousness of reports and their seriousness criteria, and the reported types of medication errors. A total of 12,349 side effects reported before the pandemic (January 1, 2017 - December 31, 2019) and 12,391 reports during the pandemic (January 1, 2020 - December 31, 2022) were analyzed. The results indicate a significant increase in the number of medication errors during the pandemic, as well as an increase in the number of side effects reported by patients, which can be explained by the reduced availability of healthcare workers and the consequent inability to advise patients on the proper use of medications.

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

Thesis includes: 32 pages, 11 figures, 2 tables and 32 references. Original is in Croatian language.

Keywords: Medication error, pandemic, COVID-19

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. 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
Dubravka Vitali Čepo, Ph.D. Full Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: July 2024.