

# Stavovi zaposlenika ljekarne o prijavljivanju sumnje na nuspojave lijeka

---

**Petrić, Mia**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2022**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:957670>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-26**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**KEMIJSKO-TEHNOLOŠKI FAKULTET**  
**I**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Mia Petrić**

**STAVOVI ZAPOSLENIKA LJEKARNE O PRIJAVLJIVANJU SUMNJE NA  
NUSPOJAVE LIJEKA**

**Diplomski rad**

**Akademska godina:**  
**2021./2022.**

**Mentor:**  
**doc. dr. sc. Josipa Bukić**

**Split, rujan 2022.**

**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**KEMIJSKO-TEHNOLOŠKI FAKULTET**  
**I**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Mia Petrić**

**STAVOVI ZAPOSLENIKA LJEKARNE O PRIJAVLJIVANJU SUMNJE NA  
NUSPOJAVE LIJEKA**

**Diplomski rad**

**Akademska godina:**  
**2021./2022.**

**Mentor:**  
**doc. dr. sc. Josipa Bukić**

**Split, rujan 2022.**

## TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

DIPLOMSKI RAD

**Kemijsko-tehnološki fakultet i Medicinski fakultet**  
**Integrirani preddiplomski i diplomski studij Farmacija**  
**Sveučilište u Splitu, Republika Hrvatska**

**Znanstveno područje:** Biomedicinske znanosti

**Znanstveno polje:** Farmacija

**Tema rada:** prihvaćena je na 74. sjednici Vijeća studija Farmacija te potvrđena na 21. sjednici fakultetskog vijeća Kemijsko tehnološkog fakulteta i 14. sjednici fakultetskog vijeća Medicinskog fakulteta

**Mentor:** doc. dr. sc. Josipa Bukić

### STAVOVI ZAPOSLENIKA LJEKARNKE O PRIJAVLJIVANJU SUMNJE NA NUSPOJAVE LIJEKA

Mia Petrić, broj indeksa: 231

#### Sažetak

**Cilj:** Ispitati osnovna znanja o farmakovigilanciji, stavove i praksu zaposlenika ljekarne o procesu prijavljivanja sumnji na nuspojave lijekova u Republici Hrvatskoj.

**Materijal i metode:** U istraživanju su sudjelovali farmaceutski tehničari, magistri farmacije, magistri farmacije na specijalističkom studiju, magistri farmacije s doktoratom znanosti te magistri farmacije sa specijalizacijom. Stavovi i znanja zaposlenika ljekarne su ispitani anketnim upitnikom koji je sadržavao 28 pitanja podijeljenih u 3 dijela, a korišten je prevedeni alat istraživanja Raymond Li i suradnika.

**Rezultati:** U istraživanju je sudjelovalo ukupno 158 ispitanika iz cijele Republike Hrvatske. Većina ispitanika bila su ženskog spola, a više od pola (72,8 %) ispitanika bilo je mlađe od 40 godina. Gotovo trećina ispitanika nikada nije prijavila sumnju na nuspojavu lijeka. Statistički značajna razlika pronađena je između magistara farmacije i farmaceutskih tehničara koji nikada nisu prijavili nijednu sumnju na nuspojavu lijeka te u znanju definicije štetnih događaja. Ukupno 18,6 % magistara nikada nije prijavilo nuspojavu, u usporedbi sa 65,6 % farmaceutskih tehničara,  $p < 0,001$ , a definiciju štetnog događaja znalo je 24,1 % magistara naspram 7,0 % tehničara,  $p = 0,032$ . Najmanji udio ispitanika, 31,0 %, je prepoznao definiciju štetnog događaja te hepatotoksičnost kao najčešći razlog povlačenja lijeka s tržišta, koje je prepoznalo samo 35,4 % ispitanika. Gotovo svi ispitanici, 96,8 % i 95,6 %, prepoznali su da se sve nuspojave bez obzira na ozbiljnost moraju prijaviti te da i zdravstveni djelatnici i potrošači prijavljuju nuspojave. Farmaceuti su se češće u potpunosti slagali s tvrdnjom da je prijavljivanje sumnji na nuspojave lijekova dio ljekarničke skrbi te da bi svi članovi tima trebali prijavljivati sumnje, u usporedbi s farmaceutskim tehničarima. Farmaceutski tehničari su izrazili manje zadovoljstvo svojom razinom znanja o prijavljivanju nuspojava, u usporedbi s magistrima farmacije.

**Zaključak:** Istraživanjem je utvrđeno da stopa prijavljivanja sumnji na nuspojave lijekova od strane zaposlenika ljekarni u Hrvatskoj nije visoka iako većina ispitanika zna da imaju profesionalnu obvezu i smatra da posjeduje odgovarajuće znanje i obuku o farmakovigilanciji. Na temelju dobivenih rezultata može se zaključiti da je potrebno uložiti dodatani napor u edukaciju i motivaciju zdravstvenih djelatnika s obzirom na to da gotovo jedna trećina ispitanika ne prijavljuje sumnje na nuspojave lijekova.

**Ključne riječi:** farmacija, magistar farmacije, farmaceutski tehničar, nuspojave, farmakovigilancija

**Rad sadrži:** 42 stranice, 1 slika, 2 tablice i 57 literaturnih referenci

**Jezik izvornika:** hrvatski

**Sastav Povjerenstva za obranu:**

1. doc. dr. sc. Doris Rušić

2. prof. dr. sc. Tina Tičinović Kurir

3. doc. dr. sc. Josipa Bukić

**Datum obrane:** 16.09.2022.

**Rad je u tiskanom i elektroničkom (pdf format) obliku pohranjen u Knjižnici Medicinskog fakulteta Split, Šoltanska 2**

## BASIC DOCUMENTATION CARD

GRADUATE THESIS

Faculty of Chemistry and Technology and School of Medicine  
Integrated Undergraduate and Graduate Study of Pharmacy  
University of Split, Croatia

**Scientific area:** Biomedical sciences

**Scientific field:** Pharmacy

**Thesis subject:** was approved by Council Undergraduate and Graduate Study of Pharmacy, no.74 as well as by Faculty Council of Faculty of Chemistry and Technology, session no. 21 and Faculty Council of School of Medicine, session no. 14

**Mentor:** Asst. prof. Josipa Bukić, MPharm, PhD

### PHARMACY PRACTITIONERS ATTITUDES OF ADVERSE DRUG REACTION REPORTING

Mia Petrić, index number: 231

#### Summary

**Objectives:** To determine the basic knowledge of pharmacovigilance, the attitudes and practices of pharmacy practitioners regarding the process of adverse drug reaction reporting in the Republic of Croatia.

**Material and methods:** Pharmaceutical technicians, masters of pharmacy, masters of pharmacy on specialist studies, masters of pharmacy with a doctorate and masters of pharmacy with specialization participated in the research. The attitudes and knowledge of pharmacy practitioners were examined by a survey which contained 28 questions divided into 3 parts for the preparation of which previously published questionnaire was used (Raymond Li et al). After collecting the data from the survey, a statistical analysis was performed.

**Results:** A total of 158 pharmacy practitioners from the entire Republic of Croatia participated in the research. Most of pharmacy practitioners were female, and more than half (72.8%) of the respondents were under 40 years of age. Almost a third of the pharmacy practitioners never reported an adverse drug reaction. Two statistically significant differences were found between masters of pharmacy and pharmacy technicians who never reported any suspicion of a drug side effect and in the knowledge of the definition of adverse events. Overall, 18.6% of masters never reported an adverse event, compared to 65.6% of pharmacy technicians,  $p < 0.001$ , and the definition of an adverse event was known by 24.1% of masters vs. 7.0% of technicians,  $p = 0.032$ . The smallest share of pharmacy practitioners, 31.0%, recognized the definition of an adverse event and hepatotoxicity as the most common reason for removing a drug from the market, which was recognized by only 35.4% of pharmacy practitioners. Almost all pharmacy practitioners, 96.8% and 95.6%, recognized that all adverse drug reaction must be reported and that both health professionals and consumers report adverse drug reaction. Pharmacists were more likely to fully agree with the statement that reporting adverse drug reaction is part of pharmacy care and that all team members should report adverse drug reaction, compared to pharmacy technicians. Pharmacy technicians expressed less satisfaction with their level of knowledge about adverse drug reaction reporting, compared to masters of pharmacy.

**Conclusions:** The research found that the rate of adverse drug reaction reporting by pharmacy practitioners in Croatia is not high, although the majority of respondents know that they have a professional obligation and believe that they have adequate knowledge and training on pharmacovigilance. Based on the obtained results, it can be concluded that it is necessary to invest additional effort in the education and motivation of healthcare professionals, considering that almost one third of pharmacy practitioners do not report adverse drug reaction.

**Key words:** pharmacy, master of pharmacy, pharmacy technician, adverse drug reaction, pharmacovigilance

**Thesis contains:** 42 pages, 1 figure, 2 tables and 57 references

**Original in:** Croatian

#### Defense committee:

1. Asst. prof. Doris Rušić, MPharm, PhD
2. Assoc. prof. Tina Tičinović Kurir, MD, PhD
3. Asst. prof. Josipa Bukić, MPharm, PhD

#### Defense date:

**Printed and electronic (pdf format) version of thesis is deposited in** Library of School of Medicine, Šoltanska 2.

## SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. Farmakovigilancija i nuspojave lijekova.....	2
1.2. Povijest farmakovigilancije .....	3
1.3. Klasifikacija nuspojava .....	4
1.4. Prijavljivanje sumnje na nuspojavu lijeka .....	5
1.5. Mobilne aplikacije i sigurnost lijekova .....	6
1.6. Edukacija studenata o farmakovigilanciji .....	7
1.7. Edukacija zdravstvenih djelatnika o farmakovigilanciji .....	8
2. CILJ ISTRAŽIVANJA.....	10
3. MATERIJALI I METODE.....	12
4. REZULTATI.....	14
5. RASPRAVA.....	18
6. ZAKLJUČAK .....	21
7. LITERATURA.....	23
8. SAŽETAK .....	30
9. SUMMARY .....	32
10. ŽIVOTOPIS .....	35

## ZAHVALA

*Zahvaljujem svojoj mentorici, doc. dr. sc. Josipi Bukić na stručnom vodstvu, nesebičnoj pomoći i strpljivosti pri izradi ovog diplomskog rada.*

*Hvala Dori što je svojim iskrenim prijateljstvom napravila ovih pet predivnih godina nezaboravljivim.*

*Najveće hvala mojoj obitelji, prvenstveno mami Fani i tati Siniši! Hvala vam na bezgraničnoj ljubavi, toplim riječima i bezuvjetnoj podršci tijekom svih lijepih, a i onih malo manje lijepih perioda studiranja. Veliko hvala što ste svojim vjerovanjem u mene i kad sama nisam vjerovala, bili moj „najjači vjetar u leđa“. Pružili ste mi mogućnost da ispunim svoje dječje snove zato je rad vaš koliko i moj!*

*Posebnu zahvalu ostavljam mom Viktoru bez čije podrške i ljubavi ovaj moj uspjeh ne bi bio potpun.*

## **1. UVOD**



## 1.1. Farmakovigilancija i nuspojave lijekova

Riječ farmakovigilancija nastala je kombinacijom dviju riječi, „*pharmakon*“ - lijek te latinskog glagola „*vigilare*“ - stražariti (1). Prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije (SZO), farmakovigilancija predstavlja znanost i aktivnosti koje se odnose na otkrivanje, procjenu, razumijevanje, prevenciju i postupanje u slučaju nuspojava lijekova kao i novih saznanja o škodljivosti primjene lijekova (2).

Prikupljanje i prijavljivanje sumnji na nuspojave lijekova počinje od samih početnih faza procesa razvoja lijekova do kliničkih ispitivanja te se lijekovi kontinuirano nadziru nakon stavljanja u promet. Nakon što se lijek registrira i stavi na tržište diljem svijeta, za praćenje sigurnost lijekova sustavi zdravstvene skrbi uvelike se oslanjaju na spontano prijavljivanje sumnji na nuspojave lijekova. Spontanom prijavljivanjem sumnji na nuspojave lijekova se omogućuje regulatornim agencijama, kao što je Agencija za lijekove i medicinske proizvode, da identificiraju nuspojave koje nisu zabilježene tijekom kliničkog ispitivanja. Nekad pravovremena identifikacija ozbiljnih nuspojava može spasiti ljudski život (3).

Farmaceuti imaju vitalnu ulogu u svakom koraku procesa farmakovigilancije, koji može spriječiti bolesnike od podvrgavanja nepotrebnim postupcima ili uzimanja neopravdanih lijekova. Osim očuvanja sigurnosti i kvalitete života bolesnika, farmakovigilancija može predstavljati uštedu za bolesnika i zdravstvenu ustanovu. Prijavom poznatih ili sumnjivih nuspojava, farmaceuti, drugi zdravstveni djelatnici i bolesnici mogu pomoći u prepoznavanju štetnosti lijekova, što može dovesti do pojačanja regulatorne kontrole ili čak povlačenja lijekova koji nemaju povoljan omjer koristi i rizika (4,5).

Nuspojava lijeka je svaka neželjena ili štetna reakcija koja se javlja nakon primjene lijeka ili kombinacije lijekova. Pod nuspojavu lijeka spadaju i posljedice uzrokovane primjenom izvan uvjeta odobrenja, predoziranjem ili profesionalnom izloženošću. Nuspojave obično zahtijevaju prekid primjene lijeka ili korigiranje doze (6).

Nuspojave lijekova izravno utječu na kvalitetu života pacijenta, povjerenje u zdravstveni sustav i duljinu boravka u bolnici, a neuspjeh u identificiranju nuspojava može dovesti do nepotrebnih pretraga, potencijalno štetiti bolesniku i povećati financijski teret javnog zdravstva (7).

Prema podacima Agencije za hranu i lijekove (FDA), broj izvješća o ozbiljnim nuspojavama stalno raste svake godine, što dovodi do povećanja incidencije ukupnih ozbiljnih nuspojava za 2,6 puta u razdoblju od 2006. do 2014. godine. Prethodne studije ukazuju da su

neželjeni učinci lijekova jedan od najčešćih uzroka hospitalizacije, pri čemu je otprilike 5 % do 10 % ukupnog broja hospitalizacija uzrokovano njima (8).

Kako stanovništvo stari, prevalencija kroničnih bolesti sve više raste te zahtjeva sve širu potrebnu medikamentoznu terapiju. To pridonosi sve većoj prevalenciji polifarmacije koja pridonosi visokom riziku od ozbiljnih nuspojava uključujući fatalne događaje.

## 1.2. Povijest farmakovigilancije

Povijest farmakovigilancije započela je 1848. godine, kada je pacijentica iz Winlatona, sjeveroistočna Engleska, imala rutinsku opću anesteziju prije tretmana uraslog nokta. S obzirom na to da je kloroform imao blaže gastrointestinalne nuspojave od etera, uveden je u kliničku praksu godinu dana ranije od strane profesora primaljstva u Edinburghu, James Simpson-a. Nažalost, umrla je tijekom anestezije, vjerojatno od ventrikularne fibrilacije. Zbog stalne zabrinutosti javnosti i struke o sigurnosti anestezije, časopis „The Lancet“ je osnovao povjerenstvo koje je pozvalo britanske liječnike da prijave smrtnu slučajevima povezane s anestezijom (8).

Velika promjena europske farmakovigilancije se dogodila 1961. godine nakon tragedije talidomida. Talidomid je prvi put stavljen na tržište kao sedativ i korišten je u liječenju mučnine kod trudnica. U roku od nekoliko godina od raširene upotrebe talidomida u Europi, Australiji i Japanu, oko 10 000 djece rođeno je s fukomelijom, što je dovelo do zabrane talidomida u većini zemalja 1961. godine. Uz anomalije smanjenja udova, drugi učinci koji su kasnije pripisani talidomidu uključivali su kongenitalnu srčanu bolest, malformacije unutarnjeg i vanjskog uha i očne abnormalnosti. Navedena tragedija je također u fokus stavila važnost rigoroznog i relevantnog testiranja lijekova prije njihovog uvođenja na tržište (9,10).

### 1.3. Klasifikacija nuspojava

Nuspojave se tradicionalno klasificiraju u dvije skupine, nuspojave tipa A i tipa B (11). Nuspojave tipa A, ponekad se nazivaju pojačanim reakcijama, ovisne su o dozi i predvidljive na temelju farmakologije lijeka. Povezane su s visokim morbiditetom i niskim mortalitetom. Nuspojave tipa B, bizarne reakcije, su idiosinkratične i ne mogu se predvidjeti na temelju farmakologije te su povezane s niskim morbiditetom i visokom smrtnošću (12).

Ne uklapaju se sve nuspojave u kategorije tipa A i tipa B, stoga su razvijene dodatne kategorije. To uključuje nuspojave tipa C, kronične, povezane su s dozom i vremenom uzimanja (primjer je analgetska nefropatija pri dugotrajnom uzimanju nesteroidnih protuupalnih lijekova), nuspojave tipa D, odgođene (primjer je rascjep nepca zbog benzodiazepina u prvom trimestru, fokomelija zbog talidomida), nuspojave tipa E, učinci naglog prekida terapije (primjer je hipertenzija nakon naglog prestanka uzimanja antihipertenziva, infarkt miokarda nakon prekida dugotrajne terapije beta-blokatorima) te nuspojave tipa F, koje predstavljaju neočekivan neuspjeh terapije (13).

Na osjetljivost na nuspojave utječu dob, spol, stanja bolesti, trudnoća, etnička pripadnost i polifarmacija (14).

#### 1.4. Prijavljivanje sumnje na nuspojavu lijeka

U najboljem položaju za prijavljivanje sumnji na nuspojavu lijeka su zdravstveni djelatnici; ljekarnici, liječnici, stomatolozi, medicinske sestre i drugi (16,17). Prijavljivanje sumnji na nuspojavu lijeka je profesionalna, zakonska i moralna odgovornost svakog zdravstvenog djelatnika, čak i kada sama povezanost nuspojave i određenog lijeka nije u potpunosti sigurna (18,19). Neke nuspojave imaju slične ili identične fiziološke i patološke putove nastajanja kao bolesti, stoga je ponekad teško razaznati samu nuspojavu od simptoma bolesti. Potrebno je prijaviti svaku sumnju na nuspojavu kao i onu koja je nastala interakcijom dvaju lijekova ili lijeka s hranom (20,21). Također, prijavu je potrebno izvršiti i kod nuspojava uzrokovanih predoziranje ili medikacijskim pogreškama te u slučaju neispravnosti ili nedjelotvornosti određenog lijeka (22).

U Hrvatskoj se sumnja na nuspojavu lijeka može prijaviti putem: on-line prijave, mobilne aplikacije, sustava OpeN za zdravstvene radnike ili obrasca za prijavu sumnje na nuspojavu koji je dostupan na web-stranici Agencije za lijekove i medicinske proizvode (23). Neovisno o putu primjene, pri prijavi sumnje na nuspojavu lijeka potrebno je ispuniti obrazac koji se sastoji od sljedećih dijelova: podaci o korisniku lijeka, reakciji/simptomu, o lijekovima (sumnjivi lijek i istovremena primjena drugih lijekova) te podaci o prijavitelju. Svaka prijavljena sumnja na nuspojavu lijeka se prosljeđuje nositelju odobrenja za stavljanje lijeka u promet uz zaštitu podataka o prijavitelju (24). Jednom godišnje, Agencija za lijekove i medicinske proizvode dostavlja popis prijavitelja Hrvatskoj ljekarničkoj komori i Hrvatskoj liječničkoj komori, a zatim se svaka prijava sumnje na nuspojavu lijeka boduje s 0,5 bodova.

Posljednjih je godina sudjelovanje bolesnika postalo sve važnije u kontekstu farmakovigilancije. Izravna prijava sumnje na nuspojavu lijeka od strane bolesnika jedan je od najzastupljenijih načina putem kojeg mogu biti uključeni bolesnici. Prethodne studije istaknule su važnost i posebnost takvog izvještavanja te zaključile da uvelike pomaže u praćenju sigurnosti lijekova, jer se izvješća bolesnika ne odnose samo na lijekove na recept, već i na lijekove bez recepta (OTC) i neautorizirane proizvode kao što su biljni, makrobiotički i drugi proizvodi koji nisu prijavljeni od strane zdravstvenih radnika (25,26).

U slučajevima kada se proizvodnja lijekova ili cjepiva provodi ubrzano, spontano prijavljivanje igra ključnu ulogu u pružanju znanstvenih dokaza sigurnosti. Važnost i potreba prijavljivanja neželjenih djelovanja lijeka posebno se istakla nedavno prilikom korištenja novorazvijenih cjepiva protiv bolesti COVID-19. Pandemija COVID-19 dovela je do potrebe za brzim razvojem i odobrenjem cjepiva koje je uzrokovalo opću zabrinutost zdravstvenih

radnika i javnosti u vezi sa sigurnošću i djelotvornošću cjepiva. Poticanje spontanog prijavljivanja može pomoći u povećanju dostupnih podataka o novim lijekovima te tako povećati povjerenje zdravstvenih radnika i javnosti pri korištenju takvih proizvoda (27).

Prijava neželjenih učinaka lijekova od strane bolesnika ima mnoge prednosti nad prijavljivanjem od strane zdravstvenih radnika. Na primjer, bolesnici mogu pružiti detaljnije informacije o nuspojavama na temelju vlastitog iskustva te informacije o djelovanju okolišnih čimbenika na pojavu nuspojava, što može pomoći u boljem razumijevanju bolesnikovog iskustva nuspojava te njihovom utjecaju na svakodnevni život pojedinca. Globalno, više od 40 zemalja omogućilo je prijavu sumnje na nuspojavu u bolesnika ili potrošača u svoje planove i razvoj farmakovigilancije (28,29).

### 1.5. Mobilne aplikacije i sigurnost lijekova

S obzirom na to da je u svim državama diljem svijeta uočena mala aktivnost i zdravstvenih djelatnika i pacijenata u prijavljivanju nuspojava, sve više država omogućava prijavljivanje sumnji na nuspojave lijekova putem Internet obrazaca ili putem mobilne aplikacije. S obzirom na to da su aplikacije u većini država relativno nedavno uvedene, potpuni utjecaj mobilnih aplikacija na porast prijavljivanja sumnji na nuspojave lijekova moći će se razmotriti u narednih par godina. Niže su navedene neke od aplikacija razvijene u različitim dijelovima svijeta, s ciljem povećanja prijave nuspojava.

Sveučilište u Chicagu je razvilo mobilnu aplikaciju za prijavu sumnji na nuspojave lijekova s ciljem da se poveća broj prijave sumnji na nuspojave lijekova među zdravstvenim radnicima, samo na odjelu za anesteziju i intenzivnu skrb. Rezultati ovog američkog istraživanja su pokazali da su mjesečne stope prijavljivanja sumnji na nuspojave lijekova od strane zdravstvenih djelatnika porasle s  $15,3 \pm 7,0$  i  $17,3 \pm 6,0$  na  $27,9 \pm 7,0$  u trećem razdoblju ( $p = 0,00435$ ), rezultati su prikazani kao srednja vrijednost i standardna devijacija. Štoviše, većina (57 %) prijava sumnji na nuspojave lijekova tijekom posljednjeg promatranog perioda je prijavljena putem mobilne aplikacije, na temelju čega su autori zaključili da je uvođenje mobilne aplikacije zdravstvenim radnicima omogućilo lakše prijavljivanje sumnji na nuspojave lijekova te povećalo mjesečne stope prijavljivanja na odjelu za anesteziju i intenzivnu skrb američke bolnice (30).

Američka agencija za hranu i lijekove (FDA) u suradnji s Dječjom bolnicom Boston je omogućila besplatnu Apple i Android mobilnu aplikaciju tzv. *MedWatcher*, koja omogućuje zdravstvenim radnicima, ali i pacijentima prijavu sumnji na nuspojave lijekova. Navedena

aplikacija omogućuje prijavu sumnji na nuspojave lijekova, cjepiva i medicinskih uređaja, uz prilaganje fotografija. Osim toga, mobilna aplikacija svojim korisnicima pruža najnovija ažuriranja o sigurnoj upotrebi lijekova (31). Slično je i Centar za farmakovigilanciju Sveučilišta u Toulouseu, u Francuskoj, u siječnju 2015. godine razvio VigiBIP®, besplatnu mobilnu aplikaciju, dostupnu za preuzimanje putem Android ili Apple trgovine. Ova aplikacija također omogućava bolesnicima učitavanje fotografija potencijalnih nuspojava, npr. kožnih reakcija (32).

Mobilne aplikacije za prijavljivanje nuspojava također se razvijaju i implementiraju na području Europe. Projekt Europske unije u 2015. godini imao je za cilj razviti digitalne alate za podršku farmakovigilancije i podizanje svijesti o sigurnosti pacijenata. U okviru ovog projekta mobilna aplikacija za prijavu nuspojava predstavljena je u Velikoj Britaniji, Nizozemskoj i Hrvatskoj. Aplikacije su pokrenute u srpnju 2015., siječnju 2016. i svibnju 2016. godine. Od uvođenja aplikacije do 31. prosinca 2017. putem ove mobilne aplikacije prijavljeno je ukupno 838 nuspojava, od čega 505 čine nuspojave Ujedinjenog Kraljevstva, 173 Nizozemske i 160 Hrvatske. Zanimljivo je da su preuzimanja aplikacija bila češća preko *Apple storea* u odnosu na Android store, osim u Hrvatskoj (33).

## 1.6. Edukacija studenata o farmakovigilanciji

S ciljem podizanja svijesti o važnosti prijavljivanja sumnji na nuspojave lijekova sve više sveučilišta sa studijima iz područja biomedicine implementira edukaciju o farmakovigilanciji na formalnoj razini obrazovanja. Edukacija o farmakovigilanciji i prijavljivanje sumnji na nuspojave lijekova važne su kompetencije koje bi studenti zdravstvenih znanosti trebali razviti prije završetka studija i ulaska u kliničku praksu (34). Glavni cilj farmakovigilancije je povećati sigurnost bolesnika i podržati programe javnog zdravstva pružanjem pouzdanih informacija za učinkovitu procjenu omjera koristi i rizika određenih lijekova i cjepiva (35). S obzirom na to da je prijava nuspojava lijeka jedan od pokazatelja kvalitete zdravstvene skrbi, svi zdravstveni radnici bi trebali prijavljivati sumnje na nuspojave lijeka kao dio svoje svakodnevne kliničke prakse (36).

Prethodne studije pokazale su da je edukacija farmakovigilancije kroz obrazovne programe značajno poboljšala rezultate znanja i stavove zdravstvenih djelatnika te olakšala prijavu sumnji na nuspojave lijekova (37). Unatoč tome, često se kao problem ističe proces

pretvorbe teorijskog znanja o farmakovigilanciji u praksu. Rezultati istraživanja pokazali su da navedeni proces nije uvijek adekvatan te da bi se praksa prijavljivanja mogla dodatno poboljšati olakšanjem pristupa obrascima za prijavu sumnji na nuspojavu lijekova i korištenjem jednostavnijih metoda za prijavu, poput elektroničkog prijavljivanja (38). Općenito, zdravstveni radnici će znatno rjeđe prijaviti nuspojave lijekova ako su već od prije dobro poznate ili ako nisu kategorizirane kao ozbiljne (39).

S obzirom na navedeno, potrebno je ulagati dodatan napor i sredstva u pravilnu edukaciju zdravstvenih djelatnika i studenata kako bi se osiguralo pravilno korištenje farmakovigilancije u svakodnevnom radu. Međutim, uvođenje edukacije o farmakovigilanciji u sveučilišne studijske programe iz područja biomedicine u većini je zemalja svijeta tek u fazi formiranja (40,41). Edukacija o farmakovigilanciji budućih zdravstvenih djelatnika na razini studijskih programa trebala bi se temeljiti na tri ključna dijela farmakovigilancije: svijest, znanje i prijavljivanje (42). Prethodna relevantna istraživanja pokazala su da su namjere studenata da prijave nuspojave lijekova i njihovi stavovi o prijavljivanju sumnje na nuspojave lijeka bili pozitivni, iako je većina studenata smatrala da se osjećaju nedovoljno pripremljenima za prijavu same sumnje na nuspojave lijeka (43). Štoviše, čak ni studenti medicine koji su imali iskustva s kliničkim rotacijama i radom s bolesnicima nisu sami prijavili nuspojave na lijekove (44). Unatoč brojnim edukacijskim aktivnostima i drugim inicijativama usmjerenim na povećanje korištenja farmakovigilancije u praksi, nedovoljno prijavljivanje sumnji na nuspojave od strane zdravstvenih djelatnika ostaje problem (45).

### 1.7. Edukacija zdravstvenih djelatnika o farmakovigilanciji

Od iznimne je važnosti za javno zdravstvo da svi zdravstveni djelatnici znaju što prijaviti, kako prijaviti i gdje prijaviti sve vezano uz sumnju na neželjeni učinak lijeka. Aktivno sudjelovanje zdravstvenih radnika u programu farmakovigilancije može uvelike poboljšati praćenje sigurnosti lijeka i poboljšati sustav izvješćivanja (46).

Budući da se mnoge ozbiljne nuspojave javljaju u bolnicama ili mogu dovesti do hospitalizacije, bolnički farmaceuti imaju važnu ulogu u prijavljivanju nuspojava. Istovremeno, većina novih lijekova prvo će se koristiti u bolnicama (47), stoga je istraživanje o znanju, stavu i praksi bolničkih ljekarnika u procesu prijavljivanja nuspojava posebno važno. Stav farmaceuta smatra se ključnim za prijavu nuspojava, s obzirom na to da pozitivan stav može potaknuti pravovremeno prijavljivanje nuspojava (48). Većina farmaceuta slaže se da je prijavljivanje nuspojava dio njihove odgovornosti. Iako među većinom farmaceuta nema značajnih razlike u

njihovim stavovima prema prijavljivanju nuspojava, farmaceuti mlađi od 35 godina imaju nešto niže pozitivne stavove prema prijavljivanju nuspojava. To može biti povezano s novim i relativno kratkim radnim stažom zaposlenika. S obzirom na to da su farmaceuti koji duže rade bili više izloženi većom pojavom neželjenih učinaka lijekova na poslu, oni bolje razumiju moguću štetu koju neželjeni učinci lijeka mogu uzrokovati bolesnicima (49).

Iako je edukacija o farmakovigilanciji ponuđena zdravstvenim djelatnicima kao dio njihove kontinuirane medicinske edukacije, manjak znanja i vještina je i dalje jedan od tri najčešća razloga neprijavlivanja sumnji na nuspojave lijekova (50). Primjer važnosti edukacije o farmakovigilanciji je pokazan u brojnim studijama gdje su zdravstveni djelatnici rješavali upitnike, temeljene na znanju, stavovima i praksi o farmakovigilanciji, prije i nakon održane edukacije. Rezultati dobiveni upitnikom prije održane edukacije su bili jako niski, dok su rezultati dobiveni nakon edukacije značajno porasli (51). Također, brojne prethodne studije su pokazale kako edukacije o farmakovigilanciji, poput radionica, značajno doprinose znanju i stavovima zdravstvenih djelatnika. Značajnu ulogu u olakšavanju prijave sumnje na nuspojavu lijeka čine programi koji su bodovani u sklopu kontinuirane medicinske edukacije. Također je pokazano da je manje vjerojatno da će zdravstveni djelatnici prijaviti nuspojave lijeka ako su već dobro poznate. Stoga je potrebna dodatna edukacija za podizanje svijesti o prijavljivanju nuspojava lijekova (52).



## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Cilj ovog istraživanja je ispitati osnovna znanja o farmakovigilanciji, stavove i praksu zaposlenika ljekarne o procesu prijavljivanja sumnji na nuspojave lijekova u Republici Hrvatskoj.

### **3. MATERIJALI I METODE**

Ispitanici uključeni u ovo istraživanje su farmaceutski tehničari, magistri farmacije, magistri farmacije na specijalističkom studiju, magistri farmacije s doktoratom znanosti te magistri farmacije sa specijalizacijom te se provelo presječno istraživanje. U istraživanju je korišten anketni upitnik, poslan u ljekarne tijekom rujna 2022. godine. Obradeni podaci prikupljeni su online putem *Google Forms* obrasca čija poveznica je prosljeđena zaposlenicima ljekarne na područje Hrvatske uz pomoć mentorice i međusobnim dijeljenjem. Istraživanje je prethodno odobreno od strane Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu. Anketni upitnik korišten u ovom istraživanju prevedeni je alat istraživanja Raymond Li i suradnika (53).

Anketni upitnik se sastoji od tri dijela te sadrži ukupno 28 pitanja, a za njegovo ispunjavanje potrebno je 5-10 minuta. Prvi dio se sastoji od 8 pitanja te obuhvaća prikupljanje sociodemografskih podataka kao što su spol, dob, godine radnog iskustva, kvalifikacije, mjesto stjecanja diplome, područje rada, primjena lijekova u kroničnoj terapiji te broj prijavljenih nuspojava. Drugi je dio činio 6 pitanja koja imaju u cilju ispitati znanje o farmakovigilanciji i prijavljivanju nuspojava, ponuđeno je više odgovora, od kojih je samo jedan točan. Uključivao je poznavanje definicija farmakovigilancije i nuspojave, primjera štetnog događaja te faze kliničkog ispitivanje istog, tipove nuspojava, koje sumnje na nuspojavu lijeka je potrebno prijaviti i tko iste može prijaviti te najčešći sigurnosni razlog za povlačenje lijeka s tržišta.

Treći dio upitnika sastoji se od ukupno 14 pitanja, od čega 12 pitanja koriste Likertovu skalu od 5 stupnjeva (1 – u potpunosti se ne slažem, 2 – djelomično se ne slažem, 3 – niti se slažem niti se ne slažem, 4 – djelomično se slažem, 5 – u potpunosti se slažem). U navedenim pitanjima se utvrđuju stavovi i praksa zaposlenika ljekarne o prijavljivanju svih tipova nuspojava, obvezi prijavljivanja nuspojava za sve zdravstvene djelatnike, utjecaju nagrada na praksu prijavljivanja sumnji na nuspojave lijekova te utjecaj cjepiva za SARS-CoV 2 pandemiju u povećanju svijesti o važnosti prijave nuspojava. Preostala 2 pitanja iz trećeg dijela upitnika obuhvaćaju učestalost susretanja zaposlenika ljekarne s nuspojavama u bolesnika te najčešću korištenu metodu pri prijavi sumnje na nuspojavu lijeka Agenciji za lijekove i medicinske proizvode.

Rezultati anketnog istraživanja su prikazani kao cijeli brojevi i postotci, odnosno kao medijan i interkvartilni raspon (IKR). Statistička analiza uključivala je hi-kvadrat test i Kruskal Wallis test, a korišten je program MedCalc ver. 11.5.1.0 for Windows (MedCalc Software, Ostend, Belgium). Statistička značajnost postavljena na p manje od 0,05.

## **4. REZULTATI**

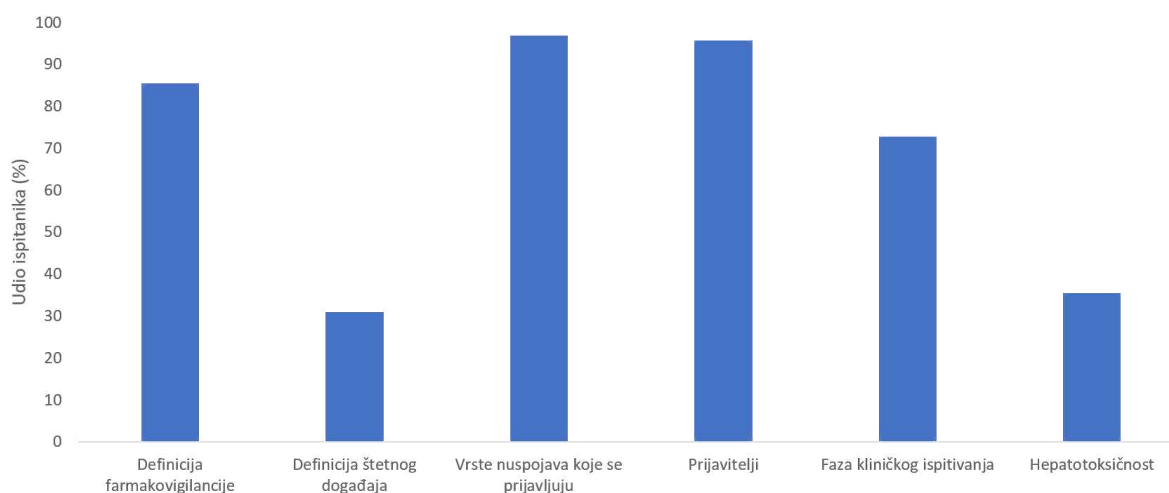
U istraživanju je sudjelovalo ukupno 158 ispitanika iz cijele Republike Hrvatske. Demografske karakteristike ovih ispitanika prikazane su u Tablici 1. Većina ispitanika bili su ženskog spola, a više od pola (72,8 %) ispitanika bilo je mlađe od 40 godina. Gotovo trećina ispitanika nikada nije prijavila sumnju na nuspojavu lijeka.

Tablica 1. Demografske karakteristike ispitanika

Karakteristika	N (%)
<b>Spol</b>	
Žensko	134 (84,8)
Muško	24 (15,2)
<b>Dobne skupine</b>	
18-30	58 (36,7)
31-40	57 (36,1)
41-50	33 (20,9)
51-60	7 (4,4)
61-70	3 (1,9)
<b>Obrazovanje</b>	
Magistar farmacije	106 (67,1)
Specijalistički studij	11 (7,0)
Specijalizacija	6 (3,8)
Doktorski studij	6 (3,8)
Farmaceutski tehničar	29 (18,4)
<b>Ustanova</b>	
Privatna ljekarna	113 (63,2)
Ljekarna u vlasništvu lokalne samouprave	27 (17,1)
Ostalo	18 (29,7)
<b>Broj prijavljenih nuspojava</b>	
0	43 (27,2)
Manje od 5	58 (36,7)
5-15	40 (25,3)
16-30	10 (6,3)
Više od 30	7 (4,4)

Podaci su prikazani kao cijeli brojevi (postotci).

Statistički značajna razlika pronađena je između magistara farmacije i farmaceutskih tehničara koji nikada nisu prijavili nijednu sumnju na nuspojavu lijeka. Ukupno, 18,6 % magistara nikada nije prijavilo nuspojavu, u usporedbi sa 65,6 % farmaceutskih tehničara,  $p < 0,001$ . Na Slici 1. prikazan je udio ispitanika koji su točno odgovorili na pitanja o općim pojmovima farmakovigilancije. Najmanji udio ispitanika, 31,0 %, prepoznao je definiciju štetnog događaja te hepatotoksičnost kao najčešći razlog povlačenja lijeka s tržišta, koje je prepoznalo samo 35,4 % ispitanika. Gotovo svi ispitanici, 96,8 % i 95,6 %, prepoznali su da se sve nuspojave bez obzira na ozbiljnost moraju prijaviti te da i zdravstveni djelatnici i potrošači prijavljuju nuspojave.



Slika 1. Znanje ljekarnika i farmaceutskih tehničara o općim pojmovima farmakovigilancije

Statistički značajna razlika između magistara farmacije i farmaceutskih tehničara pronađena je jedino u znanju definicije štetnih događaja, 24,1 % magistara naspram 7,0 % tehničara,  $p = 0,032$ .

Stavovi magistara farmacije i farmaceutskih tehničara o farmakovigilanciji prikazani su u Tablici 2. Farmaceuti su se češće u potpunosti slagali s tvrdnjom da je prijavljivanje sumnji na nuspojave lijekova dio ljekarničke skrbi te da bi svi članovi tima trebali prijavljivati sumnje, u usporedbi s farmaceutskim tehničarima. Farmaceutski tehničari su izrazili manje zadovoljstvo svojom razinom znanja o prijavljivanju nuspojave, u usporedbi s magistrima farmacije.

Tablica 2. Stavovi magistara farmacije i farmaceutskih tehničara o farmakovigilanciji

Stav	Magistri farmacije	Farmaceutski tehničari	p*
Prijavljivanje nuspojava je dio ljekarničke skrbi	5 (4-5)	4 (4-5)	0,046
Prijavljivanje nuspojava bi trebalo biti obvezno za sve članove ljekarničkog tima	5 (4-5)	4 (4-5)	0,026
Imam dovoljno znanja o prijavljivanju nuspojava	4 (4-5)	3 (2-4)	<0,001
Smatram da nije potrebno prijavljivati nuspojave biljnih lijekova	1 (1-2)	2 (1-2)	0,586
Smatram da nema potrebe prijavljivati dobro poznate nuspojave	2 (1-3)	2 (2-3)	0,753

\*Kruskal-Wallis test

Rezultati su prikazani kao medijan (interkvartilni raspon)



## **5. RASPRAVA**

U našem istraživanju je uočeno da čak 27,2 % ispitanika nikada nije prijavilo sumnju na nuspojavu lijeka. Problem s malom aktivnosti zdravstvenih djelatnika u području sudjelovanja u aktivnostima farmakovigilancije prepoznat je na globalnoj razini te se za novoodobrene lijekove i lijekove koji su još uvijek pod praćenjem zbog uočenih sigurnosnih problema, danas u svijetu koriste alati umjetne inteligencije, kako bi se otkrili mogući po život opasni učinci ove skupine lijekova (54).

Treba naglasiti da se svijest o važnosti farmakovigilancije u javnosti, ali i među zdravstvenim djelatnicima, podigla u zadnje dvije godine, upravo zbog praćenja sigurnosti novoodobrenih cjepiva za koronavirus. Iako su svi zdravstveni djelatnici imali mogućnost sudjelovanja u različitim projektima vezanim za praćenje sigurnosti ovih cjepiva, iz naših rezultata se može zaključiti da određeni dio zdravstvenih djelatnika i dalje nije prijavljivanje sumnji na nuspojave lijekova (ili cjepiva) uveo u svoj svakodnevni rad u ljekarničkoj praksi. S obzirom na to da trećina ispitanika ne prijavljuje sumnje na nuspojave lijekova, može se smatrati da su potrebne dodatne edukacije i javnozdravstvene kampanje iz područja farmakovigilancije (55).

Očekivani rezultati pronađeni su u broju prijavljenih sumnji na nuspojave lijekova, odnosno u razlici u broju magistara farmacije i farmaceutskih tehničara koji nikada nisu prijavili sumnju na nuspojavu lijeka. S obzirom na to da su u našem istraživanju tehničari izrazili stav da nisu zadovoljni svojom razinom edukacije o farmakovigilanciji, postoji mogućnost da nisu upućeni u sam način prijavljivanja sumnji na nuspojave lijekova u Republici Hrvatskoj. Zanimljivo je pak da nije pronađena značajnost u razlici znanja osnovnih pojmova iz farmakovigilancije između magistara farmacije i farmaceutskih tehničara. Prijašnja istraživanja su pokazala više razine znanja u magistara farmacije te je moguće da su naši rezultati posljedica malog broja uključenih farmaceutskih tehničara (56,57).

Određena ograničenja postoje i u ovome istraživanju. Prvo ograničenje koje treba naglasiti je mali broj ispitanika, posebice farmaceutskih tehničara. Iako je udio farmaceutskih tehničara u ovome istraživanju mali, ovo je među prvim istraživanjima koje uključuje farmaceutske tehničare u problem farmakovigilancije. Naime, prema planu nacрта novog Zakona o ljekarništvu, farmaceutski tehničari Republike Hrvatske će također imati Odobrenje za samostalan rad farmaceutskog tehničara te će za obnovu ovog Odobrenja morati prikupljati bodove, u određenom vremenskom periodu, sudjelovanjem na edukacijama ili prijavljivanjem sumnji na nuspojave lijekova. Zbog navedenog je za očekivati da će se u budućnosti povećati broj prijave sumnji za nuspojave lijekova od strane farmaceutskih tehničara, jer će se povećati i njihove razine znanja o ovoj tematici.

Drugo ograničenje je anketni upitnik, koji se u ovome istraživanju ispunjavao putem osobnog računala ili mobilnog uređaja te postoji mogućnost da su ispitanici provjeravali odgovore tijekom ispunjavanja ankete. Unatoč tome, može se smatrati da je i samo provođenje ovog istraživanja osvijestilo ljekarnike i tehničare o farmakovigilanciji, ali i o postojanju mobilne aplikacije te da će u nadolazećem periodu biti uočen povećan broj prijavi sumnji na nuspojave lijekova od njihove strane.

## **6. ZAKLJUČAK**

Istraživanjem je utvrđeno da stopa prijavljivanja nuspojava od strane zaposlenika ljekarni u Hrvatskoj nije visoka iako većina ispitanika zna da imaju profesionalnu obvezu i smatra da posjeduje odgovarajuće znanje i obuku o farmakovigilanciji. Na temelju dobivenih rezultata može se zaključiti da je potrebno uložiti dodatan napor u edukaciju i motivaciju zdravstvenih djelatnika s obzirom na to da gotovo jedna trećina ispitanika ne prijavljuje sumnje na nuspojave lijekova.

## **7. LITERATURA**

1. SciencePharma [Internet]. A history of pharmacovigilance. [citirano 2. rujna 2022.]. Dostupno na: <https://www.sciencepharma.com/news/a-history-of-pharmacovigilance,p2024564122>.
2. Svjetska zdravstvena organizacija [Internet]. Pharmacovigilance. [citirano 2. rujna 2022.]. Dostupno na: <https://www.who.int/teams/regulation-prequalification/regulation-and-safety/pharmacovigilance>.
3. Beninger P, Ibara MA. Pharmacovigilance and Biomedical Informatics: A Model for Future Development. *Clin Ther.* 2016;38:2514-25.
4. Peters T, Soanes N, Abbas M, Ahmad J, Delumeau JC, Herrero-Martinez E i sur. Effective Pharmacovigilance System Development: EFPIA-IPVG Consensus Recommendations. *Drug Saf.* 2021;44:17-28.
5. Islam MA, Al-Karasneh AF, Naqvi AA, AlShayban DM, Al-Hayek F, Al-Badrani S i sur. Public Awareness about Medicine Information, Safety, and Adverse Drug Reaction (ADR) Reporting in Dammam, Saudi Arabia. *Pharmacy (Basel).* 2020;8:222.
6. Patton K, Borshoff DC. Adverse drug reactions. *Anaesthesia.* 2018;73 Suppl 1:76-84.
7. Montané E, Santemas J. Adverse drug reactions. *Reacciones adversas a medicamentos. Med Clin (Barc).* 2020;154:178-84.
8. Jo HG, Jeong K, Ryu JY, Park S, Choi YS, Kwack WG i sur. Fatal Events Associated with Adverse Drug Reactions in the Korean National Pharmacovigilance Database. *J Pers Med.* 2021;12:5.
9. Fornasier G, Francescon S, Leone R, Baldo P. An historical overview over Pharmacovigilance. *Int J Clin Pharm.* 2018;40:744-7.
10. Caron J, Rochoy M, Gaboriau L, Gautier S. The history of pharmacovigilance. *Therapie.* 2016;71:129-34.
11. Coleman JJ, Pontefract SK. Adverse drug reactions. *Clin Med (Lond).* 2016;16:481-5.
12. Iasella CJ, Johnson HJ, Dunn MA. Adverse Drug Reactions: Type A (Intrinsic) or Type B (Idiosyncratic). *Clin Liver Dis.* 2017;21:73-87.
13. Böhm R, Proksch E, Schwarz T, Cascorbi I. Drug Hypersensitivity. *Dtsch Arztebl Int.* 2018;115:501-12.
14. Doña I, Blanca-López N, Torres MJ, García-Campos J, García-Núñez I, Gómez F i sur. Drug hypersensitivity reactions: response patterns, drug involved, and temporal variations in a large series of patients. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2012;22:363-71.

15. Lan T, Wang H, Li X, Yin H, Shao D, Jiang Y i sur. The effect of clinical pharmacists' intervention in adverse drug reaction reporting: a retrospective analysis with a 9-year interrupted time series. *BMC Health Serv Res.* 2022;22:925.
16. Nicol C, Moulis F, Bondon-Guitton E, Durrieu G, Montastruc JL, Bagheri H. Does spontaneous adverse drug reactions' reporting differ between different reporters? A study in Toulouse Pharmacovigilance Centre. *Therapie.* 2019;74:521-5.
17. Cullen DJ, Bates DW, Small SD, Cooper JB, Nemeskal AR, Leape LL. The incident reporting system does not detect adverse drug events: a problem for quality improvement. *Jt Comm J Qual Improv.* 1995;21:541-8.
18. Portanova J, Murray N, Mower J, Subramanian D, Cohen T. aer2vec: Distributed Representations of Adverse Event Reporting System Data as a Means to Identify Drug/Side-Effect Associations. *AMIA Annu Symp Proc.* 2020;2019:717-26.
19. Sartor O. Adverse Event Reporting in Clinical Trials: Time to Include Duration as Well as Severity. *Oncologist.* 2018;23:1.
20. López-Valverde L, Domènech È, Roguera M, Gich I, Farré M, Rodrigo C i sur. Spontaneous Reporting of Adverse Drug Reactions in a Pediatric Population in a Tertiary Hospital. *J Clin Med.* 2021;10:5531.
21. Vigneshwaran E., Harichandana V., Sadiq M.M.J., Alavudeen S.S., Khan N.A., Ahmed T. Knowledge, Attitude and Practice of Community Pharmacists towards Adverse Drug Reactions Reporting. *J. Young Pharm.* 2020;12:75–80.
22. Bahlol M, Bushell M, Khojah HMJ, Dewey RS. Spontaneous adverse drug reaction reporting by community pharmacists: preparedness and barriers. *Saudi Pharm J.* 2022;30:1052-9.
23. Glamočlija U, Tubić B, Kondža M, Zolak A, Grubiša N. Adverse drug reaction reporting and development of pharmacovigilance systems in Bosnia and Herzegovina, Croatia, Serbia, and Montenegro: a retrospective pharmacoepidemiological study. *Croat Med J.* 2018;59:124-31.
24. de Vries ST, Denig P, Andrić A, Dimov Di, Giusti M, Ptaszynska-Neophytou A i sur. Motives to Report Adverse Drug Reactions to the National Agency: A Survey Study among Healthcare Professionals and Patients in Croatia, The Netherlands, and the UK. *Drug Saf.* 2021;44:1073-83.
25. van Hoof M, Chinchilla K, Härmark L, Matos C, Inácio P, van Hunsel F. Factors Contributing to Best Practices for Patient Involvement in Pharmacovigilance in Europe: A Stakeholder Analysis. *Drug Saf.* 2022;1-16.



26. Weigmann K. Consumer reporting of adverse drug reactions: Systems that allow patients to report side effects of the drugs they are taking have yielded valuable information for improving drugs safety and health care. *EMBO Rep.* 2016;17:949-52.
27. Curtolo E, Szijj JV, Camilleri L, Serracino-Inglott A, Azzopardi LM. Development, validation and evaluation of learning activities to support the reporting of adverse drug reactions during the COVID-19 pandemic. *Pharm Educ.* 2022;22:515-22.
28. Januskiene J, Segec A, Slattery J, Genov G, Plueschke K, Kurz X i sur. What are the patients' and health care professionals' understanding and behaviors towards adverse drug reaction reporting and additional monitoring?. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2021;30:334-41.
29. Paudyal V, Al-Hamid A, Bowen M, Hadi MA, Hasan SS, Jalal Z i sur. Interventions to improve spontaneous adverse drug reaction reporting by healthcare professionals and patients: systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf.* 2020;19:1173-91.
30. Rubin DS, Pesyna C, Jakubczyk S, Liao C, Tung A. Introduction of a Mobile Adverse Event Reporting System Is Associated With Participation in Adverse Event Reporting. *Am J Med Qual.* 2019;34:30-5.
31. The Food and Drug Administration [Internet]. Medical device safety. [citirano 2. rujna 2022.]. Dostupno na: <https://www.fda.gov/medical-devices/medical-device-safety>.
32. Montastruc F, Bagheri H, Lacroix I, Damase-Michel C, Chebane L, Rousseau V i sur. Adverse Drug Reaction Reports Received Through the Mobile App, VigiBIP®: A Comparison with Classical Methods of Reporting. *Drug Saf.* 2018;41:511-4.
33. Pierce CE, de Vries ST, Bodin-Parssinen S, Härmark L, Tregunno P, Lewis DJ i sur. Recommendations on the Use of Mobile Applications for the Collection and Communication of Pharmaceutical Product Safety Information: Lessons from IMI WEB-RADR. *Drug Saf.* 2019;42:477-89.
34. Seselja Perisin A, Bukic J, Rusic D, Leskur D, Bozic J, Mihanovic A i sur. Teaching Pharmacovigilance to Healthcare Students: Identifying Gaps and Opportunities for Improvement. *Pharmacy (Basel).* 2021;9:147.
35. Wang N, Chen Y, Ren B, Xiang Y, Zhao N, Zhan X i sur. A cross-sectional study: comparison of public perceptions of adverse drug reaction reporting and monitoring in eastern and western China. *BMC Health Serv Res.* 2022;22:318.
36. Hu W, Tao Y, Lu Y, Gao S, Wang X, Li W i sur. Knowledge, Attitude and Practice of Hospital Pharmacists in Central China Towards Adverse Drug Reaction Reporting: A Multicenter Cross-Sectional Study. *Front Pharmacol.* 2022;13:823944.

37. Hussain R, Hassali MA, Hashmi F, Akram T. Exploring healthcare professionals' knowledge, attitude, and practices towards pharmacovigilance: a cross-sectional survey. *J Pharm Policy Pract.* 2021;14:5.
38. Abu Farha R, Abu Hammour K, Rizik M, Aljanabi R, Alsakran L. Effect of educational intervention on healthcare providers knowledge and perception towards pharmacovigilance: A tertiary teaching hospital experience. *Saudi Pharm J.* 2018;26:611-6.
39. Khan Z, Karatas Y, Martins MAP, Jamshed S, Rahman H. Knowledge, attitude, practice and barriers towards pharmacovigilance and adverse drug reactions reporting among healthcare professionals in Turkey: a systematic review. *Curr Med Res Opin.* 2022;38:145-54.
40. Hartman J, Härmark L, van Puijenbroek E. A global view of undergraduate education in pharmacovigilance. *Eur J Clin Pharmacol.* 2017;73:891-9.
41. Herrera Comoglio R. Undergraduate and postgraduate pharmacovigilance education: A proposal for appropriate curriculum content. *Br J Clin Pharmacol.* 2020;86:779-90.
42. Alwhaibi M, Alhindi G, Alshamrani M, Essa MB, A Al Aoolo N, Alhawassi TM. Pharmacovigilance in healthcare education: students' knowledge, attitude and perception: a cross-sectional study in Saudi Arabia. *BMC Med Educ.* 2020;20:210.
43. Živanović D, Mijatović Jovin V, Javorac J, Kvirgić S, Rašković A, Stojkov S i sur. Measuring pharmacovigilance knowledge and attitudes among healthcare sciences students: development and validation of a universal questionnaire. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2022;26:1196-214.
44. Reumerman M, Tichelaar J, Piersma B, Richir MC, van Agtmael MA. Urgent need to modernize pharmacovigilance education in healthcare curricula: review of the literature. *Eur J Clin Pharmacol.* 2018;74:1235-48.
45. Shrestha S, Sharma S, Bhasima R, Kunwor P, Adhikari B, Sapkota B. Impact of an educational intervention on pharmacovigilance knowledge and attitudes among health professionals in a Nepal cancer hospital. *BMC Med Educ.* 2020;20:179.
46. Jha N, Rathore DS, Shankar PR, Bhandary S, Pandit RB, Gyawali S. Effect of an educational intervention on knowledge and attitude regarding pharmacovigilance and consumer pharmacovigilance among community pharmacists in Lalitpur district, Nepal. *BMC Res Notes.* 2017;10:4.

47. Shah R, Parajuli SB, Pokharel S. Knowledge of Adverse Drug Reactions Reporting among Doctors and Nurses in a Tertiary Care Hospital: A Descriptive Cross-sectional Study. *JNMA J Nepal Med Assoc.* 2021;59:22-5.
48. Nabi N, Rehman S. A study on knowledge, attitude and practices among healthcare professionals regarding the adverse drug reaction monitoring and reporting at a tertiary care teaching hospital. *Bangladesh J Med Sci.* 2022;21:648-5.
49. Ali M.D., Ahmad A., Hassan Y.A.M., Ghosn S.A., Banu N., Alzahrani M.G. Community Pharmacist's Knowledge, Practice and Barrier towards Reporting of Adverse Drug Reactions in Dammam, Saudi Arabia: A Cross-Sectional Survey Based Study. *J. Young Pharm.* 2020;12:81-5.
50. Ibrahim DM, Shawki MA, Soleyman MH, Sabri NA. Pharmacovigilance education to healthcare professionals: Will it affect their performance in reporting adverse drug reactions?. *Int J Clin Pract.* 2021;75:14731.
51. Güner MD, Ekmekci PE. Healthcare professionals' pharmacovigilance knowledge and adverse drug reaction reporting behavior and factors determining the reporting rates. *J Drug Assess.* 2019;8:13-20.
52. Ganesan S, Sandhiya S, Reddy KC, Subrahmanyam DK, Adithan C. The Impact of the Educational Intervention on Knowledge, Attitude, and Practice of Pharmacovigilance toward Adverse Drug Reactions Reporting among Health-care Professionals in a Tertiary Care Hospital in South India. *J Nat Sci Biol Med.* 2017;8:203-9.
53. Li R, Curtain C, Bereznicki L, Zaidi STR. Community pharmacists' knowledge and perspectives of reporting adverse drug reactions in Australia: a cross-sectional survey. *Int J Clin Pharm.* 2018;40:878-89.
54. Li R, Curtis K, Zaidi ST, Van C, Castelino R. A new paradigm in adverse drug reaction reporting: consolidating the evidence for an intervention to improve reporting. *Expert Opin Drug Saf.* 2022;1-12. doi:10.1080/14740338.2022.2118712.
55. Rudolph A, Mitchell J, Barrett J. Global safety monitoring of COVID-19 vaccines: how pharmacovigilance rose to the challenge. *Ther Adv Drug Saf.* 2022;13:204-9.
56. Al-Worafi YM, Kassab YW, Alseragi WM, Almutairi AD, Ahmed A, Ming MC i sur. Pharmacovigilance and adverse drug reaction reporting: a perspective of community pharmacists and pharmacy technicians in Sana'a, Yemen. *Ther Clin Risk Manag.* 2017;13:1175-81.

57. Laven A, Schmitz K, Franzen WH. Reporting adverse drug reactions: contribution, knowledge and perception of German pharmacy professionals. *Int J Clin Pharm.* 2018;40(4):842-51.

## **8. SAŽETAK**

**Cilj:** Ispitati osnovna znanja o farmakovigilanciji, stavove i praksu zaposlenika ljekarne o procesu prijavljivanja sumnji na nuspojave lijekova u Republici Hrvatskoj.

**Materijali i metode:** U istraživanju su sudjelovali farmaceutski tehničari, magistri farmacije, magistri farmacije na specijalističkom studiju, magistri farmacije s doktoratom znanosti te magistri farmacije sa specijalizacijom. Stavovi i znanja zaposlenika ljekarne su ispitani anketnim upitnikom koji je sadržavao 28 pitanja podijeljenih u 3 dijela, a korišten je prevedeni alat istraživanja Raymond Li i suradnika.

**Rezultati:** U istraživanju je sudjelovalo ukupno 158 ispitanika iz cijele Republike Hrvatske. Većina ispitanika bile su ženskog spola, a više od pola (72,8%) ispitanika bilo je mlađe od 40 godina. Gotovo trećina ispitanika nikada nije prijavila sumnju na nuspojavu lijeka.

Statistički značajna razlika pronađena je između magistara farmacije i farmaceutskih tehničara koji nikada nisu prijavili nijednu sumnju na nuspojavu lijeka te u znanju definicije štetnih događaja. Ukupno, 18,6% magistara nikada nije prijavilo nuspojavu, u usporedbi sa 65,6% farmaceutskih tehničara,  $p < 0,001$ , a definiciju štetnog događaja znalo je 24,1% magistara naspram 7,0% tehničara,  $p = 0,032$ . Najmanji udio ispitanika, 31,0%, je prepoznao definiciju štetnog događaja te hepatotoksičnost kao najčešći razlog povlačenja lijeka s tržišta, koje je prepoznalo samo 35,4% ispitanika. Gotovo svi ispitanici, 96,8% i 95,6%, prepoznali su da se sve nuspojave bez obzira na ozbiljnost moraju prijaviti te da i zdravstveni djelatnici i potrošači prijavljuju nuspojave.

Farmaceuti su se češće u potpunosti slagali s tvrdnjom da je prijavljivanje sumnji na nuspojave lijekova dio ljekarničke skrbi te da bi svi članovi tima trebali prijavljivati sumnje, u usporedbi s farmaceutskim tehničarima. Farmaceutski tehničari su izrazili manje zadovoljstvo svojom razinom znanja o prijavljivanju nuspojava, u usporedbi s magistrima farmacije.

**Zaključak:** Istraživanjem je utvrđeno da stopa prijavljivanja sumnji na nuspojave lijekova od strane zaposlenika ljekarni u Hrvatskoj nije visoka iako većina ispitanika zna da imaju profesionalnu obvezu i smatra da posjeduje odgovarajuće znanje i obuku o farmakovigilanciji. Na temelju dobivenih rezultata može se zaključiti da je potrebno uložiti dodatani napor u edukaciju i motivaciju zdravstvenih djelatnika s obzirom na to da gotovo jedna trećina ispitanika ne prijavljuje sumnje na nuspojave lijekova.

## **9. SUMMARY**

**Diploma Thesis Title:** Pharmacy practitioners attitudes of adverse drug reaction reporting.

**Objectives:** To determine the basic knowledge of pharmacovigilance, the attitudes and practices of pharmacy practitioners regarding the process of adverse drug reaction reporting in the Republic of Croatia.

**Respondents and methods:** Pharmaceutical technicians, masters of pharmacy, masters of pharmacy on specialist studies, masters of pharmacy with a doctorate and masters of pharmacy with specialization participated in the research. The attitudes and knowledge of pharmacy practitioners were examined by a survey which contained 28 questions divided into 3 parts for the preparation of which previously published questionnaire was used (Raymond Li et al). After collecting the data from the survey, a statistical analysis was performed.

**Results:** A total of 158 pharmacy practitioners from the entire Republic of Croatia participated in the research. Most of pharmacy practitioners were female, and more than half (72.8%) of the respondents were under 40 years of age. Almost a third of the pharmacy practitioners never reported an adverse drug reaction. Two statistically significant differences were found between masters of pharmacy and pharmacy technicians who never reported any suspicion of a drug side effect and in the knowledge of the definition of adverse events. Overall, 18.6% of masters never reported an adverse event, compared to 65.6% of pharmacy technicians,  $p < 0.001$ , and the definition of an adverse event was known by 24.1% of masters vs. 7.0% of technicians,  $p = 0.032$ . The smallest share of pharmacy practitioners, 31.0%, recognized the definition of an adverse event and hepatotoxicity as the most common reason for removing a drug from the market, which was recognized by only 35.4% of pharmacy practitioners. Almost all pharmacy practitioners, 96.8% and 95.6%, recognized that all adverse drug reaction must be reported and that both health professionals and consumers report adverse drug reaction. Pharmacists were more likely to fully agree with the statement that reporting adverse drug reaction is part of pharmacy care and that all team members should report adverse drug reaction, compared to pharmacy technicians. Pharmacy technicians expressed less satisfaction with their level of knowledge about adverse drug reaction reporting, compared to masters of pharmacy.

**Conclusions:** The research found that the rate of adverse drug reaction reporting by pharmacy practitioners in Croatia is not high, although the majority of respondents know that they have a professional obligation and believe that they have adequate knowledge and training on pharmacovigilance. Based on the obtained results, it can be concluded that it is necessary to



invest additional effort in the education and motivation of healthcare professionals, considering that almost one third of pharmacy practitioners do not report adverse drug reaction.

## **10. ŽIVOTOPIS**

#### OSOBNI PODATCI:

- Ime i prezime: Mia Petrić
- Datum i mjesto rođenja: 28. veljače 1998. godine, Split, Hrvatska
- Državljanstvo: hrvatsko
- E-adresa: mia.petric3@gmail.com

#### OBRAZOVANJE:

- 2004. – 2012. Osnovna škola "Bol"
- 2012. – 2016. Srednja škola "Bol", smjer: opća gimnazija
- 2016. – 2017. Prehrambeno-biotehnološki fakultet, preddiplomski studij nutricionizma
- 2017. – 2022. Medicinski fakultet i Kemijsko-tehnološki fakultet u Splitu, integrirani preddiplomski i diplomski studij farmacije

#### AKTIVNOSTI:

- povjerenica za humanitarne akcije splitske podružnice Udruge studenata farmacije i medicinske biokemije Hrvatske (akademska godina 2019./2020)
- predsjednica splitske podružnice Udruge studenata farmacije i medicinske biokemije Hrvatske (akademska godina 2020./2021., akademska godina 2021./2022.)
- članica fakultetskog vijeća Medicinskog fakulteta u Split-u (akademska godina 2020./2021., akademska godina 2021./2022.)
- članica studentskog zbora Medicinskog fakulteta u Split-u (akademska godina 2020./2021., akademska godina 2021./2022.)
- organizator humanitarne akcije za udrugu "Betlehem" i udrugu "Inicijativa 40 dana za Život"
- organizator humanitarne akcije „Mali poklon za veliki osmijeh“ za dječji dom „Maestral“

#### Radno iskustvo:

- 23.2.2022. - 26.8.2022. Stručno osposobljavanje u Ljekarnama Splitsko-dalmatinske županije, ljekarna Trstenik
- 15.1.2022. – 01.2.2022. Galenski laboratorij, Ljekarna Splitsko-dalmatinske županije

#### Vještine i nagrade:

- vozačka dozvola B kategorije, voditelj brodice B kategorije
- 2016. nagrada Summa cum laude, Srednja škola "Bol" (Nagrada najboljem učeniku završnog razreda koji je svojim učenjem i radom kroz četiri godine doprinio ugledu škole.)