

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ МЕДИЦИНСКОГ ФАКУЛТЕТА ВМА УНИВЕРЗИТЕТА ОДБРАНЕ

Одлуком бр. 4484-61 од 06.10.2025. године на 136. седници Наставно-научног већа Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду одржаној 26.09. 2025. године именована је Комисија за оцену завршне докторске дисертације под насловом:

"УТИЦАЈ ИМПЛЕМЕНТАЦИЈЕ ИНОВАТИВНИХ ИНФОРМАТИЧКИХ АЛАТКИ НА ПРОПИСИВАЊЕ И МИНИМИЗАЦИЈУ РИЗИКА ОД ИСПОЉАВАЊА ОЗБИЉНИХ КАРДИОВАСКУЛАРНИХ НЕЖЕЉЕНИХ ДЕЈСТАВА СИСТЕМСКИХ ФОРМУЛАЦИЈА ДИКЛОФЕНАКА У ПРИМАРНОЈ ЗДРАВСТВЕНОЈ ЗАШТИТИ"

кандидата мр пх спец. Маје Станковић, Институт за лекове и медицинска средства Црне Горе (CInMED).

Ментор: проф. др Немања Ранчић, Катедра за фармаколошке науке Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду.

Комисија за оцену завршне докторске дисертације именована је у саставу:

1. вс доц. др Милена Пандрић, доцент, Медицински факултет ВМА Универзитета одбране у Београду, ужа научна област: Интерна медицина, подобласт: Кардиологија, председник комисије,
2. проф. др Јанко Самарџић, ванредни професор, Медицински факултет Универзитета у Београду, ужа научна област: Фармакологија, клиничка фармакологија и токсикологија, члан комисије, и
3. проф. др Анета Бошковић, редовни професор, Медицински факултет Универзитета Црне Горе у Подгорици, ужа научна област: Интерна медицина, подобласт: Кардиологија, члан комисије.

На основу анализе приложене докторске дисертације, комисија за оцену завршеног докторског рада једногласно подноси Наставно-научном већу Медицинског факултета Универзитета одбране у Београду следећи

ИЗВЕШТАЈ

А) Приказ садржаја докторске дисертације

Докторска дисертација је написана на 113 страна. Подељена је на следећа поглавља: увод (32 стране), хипотезе истраживања (1 страна), циљеви истраживања (1 страна), материјал и методе (8 страна), резултати (29 страна), дискусија (13 страна), закључци и препоруке (2 стране), литература (16 страна) и прилог (3 стране). Увод је илустрован са 10 слика и у њему је наведено 10 табела. Поглавље материјал и методе је илустровано са 6 слика. Резултати су документовани са 30 табела и 16 слика. У дисертацији су цитирани подаци из 210 референци. У прилогу се налази листа релевантних медицинских дијагноза које су биле предмет истраживања у овој докторској дисертацији. Рад по структури има све елементе докторске дисертације.

У приложеној докторској дисертацији фокус је на истраживању утицаја иновативних информатичких алатки (ИИА), имплементираних у информационом систему примарне здравствене заштите (ИСПЗЗ), на прописивање и минимизацију ризика од испољавања озбиљних кардиоваскуларних (КВ) нежељених дејстава системских формулација диклофенака (у даљем тексту: диклофенак).

У поглављу "Увод" кандидат Станковић наводи најзначајније аспекте нежељених дејстава лекова уопште (нова дефиниција, класификација у односу на механизам настанка нежељеног дејства, озбиљност, учесталост, место испољавања нежељеног дејства и фармакотерапијске групе лекова које најчешће изазивају нежељена дејства). У истом поглављу кандидат Станковић описује кључне аспекте система фармаковигиланце са фокусом на рутинске и додатне мере минимизације ризика (ММР) од нежељених дејстава лекова и значај примене ИИА у циљу унапређења њихове ефективности, веће примене у клиничкој пракси која ће коначно примену лекова учинити безбеднијом. У наставку кандидат пише о фармакотерапијској групи "Нестероидни антиинфламаторни лекови" (НСАИЛ), њиховом механизму дејства, класификацији на основу хемијске структуре и селективности за циклооксигеназу, индикацијама, контраиндикацијама, интеракцијама и нежељеним дејствима, што је увод у причу о диклофенаку као значајном представнику ове групе лекова и ризицима његове системске примене, с акцентом на КВ ризике. Детаљно су описане рутинске и додатне ММР од КВ нежељених дејстава диклофенака које су препоручене од регулаторних институција за лекове земаља чланица Европске уније и формално одобрене од Европске комисије 2013. године. Исте мере су препоручене од Института за лекове и медицинска средства Црне Горе (CInMED), као надлежне институције за квалитет, безбедност и ефикасност лекова у Црној Гори (ЦГ). Рутинске ММР су подразумевале нове контраиндикације, посебна упозорења и мере опреза за прописивање диклофенака у сажетку карактеристика лека (СКЛ), документу који је одобрен од CInMED а који је намењен здравственим радницима који прописују, издају и примењују диклофенак. Додатне ММР су подразумевале проактивно обавештавање релевантних здравствених радника у ЦГ путем писма здравственим радницима о новим научним сазнањима о КВ нежељеним дејствима диклофенака, која су имплементирана у сажетку карактеристика за овај лек. На крају овог поглавља Станковић наводи податке о потрошњи диклофенака, који сврставају ЦГ у земље са високом потрошњом диклофенака, у односу на потрошњу напроксена и ибупрофена као безбеднијих терапијских алтернатива диклофенаку у погледу ризика од озбиљних КВ нежељених дејстава, у поређењу са земљама региона и земљама Европске уније.

На основу наведеног, Станковић је поставила следеће хипотезе:

1. Имплементација ИИА у ИСПЗЗ, као новог начина имплементације ММР од нежељених КВ дејстава диклофенака, код болесника са КВ дијагнозама које представљају контраиндикације и посебна упозорења/мере опреза за прописивање диклофенака, а којима је пре имплементације ИИА прописиван диклофенак (кохорта 1), имаће за последицу:

а) смањење прописивања/потрошње диклофенака;

б) повећање прописивања/потрошње других, безбеднијих НСАИЛ, из исте фармаколошко-терапијске подгрупе као диклофенак, АТЦ: M01A (напроксен, ибупрофен);

в) смањење упућивања болесника са дијагнозама које представљају контраиндикације и посебна упозорења/мере опреза за прописивање диклофенака на више, специјалистичке нивое здравствене заштите.

2. Имплементација ИИА у ИСПЗЗ, код болесника са дијагнозама које представљају контраиндикације и посебна упозорења/ мере опреза за прописивање диклофенака, а којима пре имплементације ИИА није прописиван диклофенак (*diclofenac-naïve* болесници – кохорта 2), имаће за последицу:

- а) непрописивање диклофенака, посебно болесницима старије животне доби који су у највећем ризику од испољавања озбиљних КВ нежељених дејстава диклофенака;
- б) повећање прописивања/потрошње других, безбеднијих НСАИЛ из исте фармаколошко-терапијске подгрупе, АТЦ: М01А (напроксен, ибупрофен);
- в) у случају прописивања диклофенака повећање заступљености КВ болести које представљају контраиндикације које се могу довести у везу са применом диклофенака;
- г) у случају прописивања диклофенака повећање упућивања болесника са дијагнозама које представљају контраиндикације и посебна упозорења/мере опреза за прописивање диклофенака на више, специјалистичке нивое здравствене заштите.

3. Присуство дијагноза које представљају контраиндикације за прописивање диклофенака, а уједно и могућа нежељена КВ дејства диклофенака, биће у позитивној корелацији са индексом (степеном) изложености овом леку.

У циљу провере постављених хипотеза, кандидат Станковић дефинише следеће циљеве истраживања:

1. Утврдити обим и обрасце прописивања и потрошње диклофенака болесницима са КВ болестима/ризиком од развоја КВ болести (болести које су контраиндикације/мере опреза за прописивање диклофенака) у ПЗЗ ЦГ, за временски период 01.01.2016 - 31.12.2020. тј. након 2015. године, када су у ЦГ имплементиране рутинске и додатне ММР за диклофенак. Шире гледано, циљ је утврдити да ли се у клиничкој пракси примењују уобичајене регулаторне ММР препоручене од стране CInMED, тј да се на примеру диклофенака утврде разлике између препоручене и актуелне клиничке праксе у прописивању лекова у ЦГ;
2. Извршити анализу прописивања/потрошње диклофенака годину дана пре и годину дана после имплементације ИИА у ИСПЗЗ ЦГ (датум имплементације: 04.10.2021) код болесника са КВ болестима/ ризиком од развоја КВ којима је диклофенак прописиван пре имплементације ИИА – кохорта 1;
3. Извршити анализу прописивања/потрошње диклофенака годину дана после имплементације ИИА у ИСПЗЗ ЦГ код болесника са КВ болестима/ ризиком од развоја КВ којима диклофенак није прописиван пре имплементације ИИА (претходно *diclofenac-naive* болесници) – кохорта 2;
4. Извршити анализу прописивања/потрошње диклофенака у ПЗЗ, у односу на старост, пол болесника и присутну болест која представља контраиндикацију за примену диклофенака, годину дана после имплементације ИИА у ИСПЗЗ ЦГ, код болесника којима диклофенак није прописиван пре имплементације ИИА (претходно *diclofenac-naive* болесници) – кохорта 2;
5. Извршити анализу прописивања/потрошње напроксена и ибупрофена, као безбеднијих алтернатива диклофенаку, годину дана пре и годину дана после имплементације ИИА у ИСПЗЗ ЦГ, код болесника са КВ болестима/ ризиком од развоја КВ болести којима је диклофенак прописиван пре имплементације ИИА – кохорта 1, као и код болесника којима диклофенак није прописиван пре имплементације ИИА (претходно *diclofenac-naive* болесници) – кохорта 2;
6. Извршити анализу заступљености КВ нежељених дејстава диклофенака, тј. болести које представљају контраиндикације за његову примену, годину дана пре и годину дана после имплементације ИИА у ИСПЗЗ ЦГ, код болесника који су били *diclofenac-naive* пре

имплементације ИИА – кохорта 2, а којима је диклофенак прописиван након имплементације ове ММР, као и анализу њиховог упућивања на више, специјалистичке нивое здравствене заштите током годину дана од почетка примене диклофенака;

7. Извршити процену изложености болесника диклофенаку са израчунавањем индекса изложености, као и узрочно-последичне повезаности индекса изложености диклофенаку и ризика од појаве његових нежељених КВ дејстава.

У поглављу "Материјал и методе" кандидат Станковић описује дизајн спроведених истраживања:

Прво истраживање – ретроспективна студија употребе диклофенака је било истраживање прописивања/потрошње диклофенака болесницима са КВ болестима/ ризиком од развоја КВ болести, на нивоу ПЗЗ у Црној Гори, у петогодишњем временском периоду (01.01.2016–31.12.2020). Као извор података о болесницима коришћени су подаци из ИСПЗЗ.

Анализирани су следећи подаци:

- укупан број болесника којима је прописиван диклофенак;
- укупан број болесника којима је прописиван диклофенак, а који имају следеће болести које су контраиндикације за прописивање диклофенака: конгестивна срчана инсуфицијенција, исхемијска срчана болест, периферна артеријска болест и цереброваскуларна болест;
- укупан број болесника којима је прописиван диклофенак, а који имају следеће болести које су посебна упозорења/мере опреза за прописивање диклофенака: хипертензија, хиперлипидемија и дијабетес мелитус;
- сви лекови који садрже диклофенак као активну супстанцу, у различитим јачинама, фармацеутском облику и путу примене, у циљу израчунавања потрошње диклофенака.

Друго истраживање – импакт студија процене ефективности ММР на основу прописивања/потрошње диклофенака болесницима са КВ болестима/ризиком од развоја КВ болести, на нивоу ПЗЗ у ЦГ, једну годину пре и једну годину после имплементације ИИА. Студија је дизајнирана као кохортна студија са усађеном студијом случаја и контрола. Прва кохорта испитаника су били болесници са КВ дијагнозама које су контраиндикације и посебна упозорења/мере опреза за прописивање диклофенака, а којима је прописиван диклофенак једну годину пре и једну годину после имплементације ИИА у ИСПЗЗ ЦГ. Ови болесници су представљали групу случајева (кохорта 1). Они су компарирани са контролном групом коју су чинили болесници са КВ дијагнозама које су контраиндикације и посебна упозорења/мере опреза за прописивање диклофенака, којима није прописиван диклофенак пре имплементације ИИА, али јесте након њене имплементације (претходно *diclofenac-naïve* болесници) – кохорта 2. Истраживањем су били обухваћени подаци из ИСПЗЗ ЦГ за једногодишњи период од 04.10.2020. до 04.10.2021. (период пре имплементације ИИА у ИСПЗЗ ЦГ), као и за једногодишњи период од 04.10.2021. до 04.10.2022. године (период после имплементације ИИА у ИСПЗЗ ЦГ). ИИА је у ИСПЗЗ ЦГ имплементирана 04.10.2021.

Захваљујући ИИА извршено је мапирање дијагноза из историје болести болесника, које су кодиране по МКБ-10. ревизија (листа наведена у прилогу дисертације), са дијагнозама у СКЛ (контраиндикације и посебна упозорења/мере опреза) које су кодиране у MedDRA (медицински речник за регулаторне послове). Додатно, захваљујући имплементацији ИИА, омогућено је да се приликом покушаја прописивања диклофенака од лекара у ПЗЗ, аутоматски идентификују болесници којима је овај лек контраиндикован или се мора примењивати уз посебна упозорења и мере опреза. Ово је постигнуто на начин што су у ИСПЗЗ уз дијагнозе

болести које су контраиндикације и мере опреза за прописивање диклофенака из електронског картона болесника, софтверским решењем уграђени текстови из СКЛ, тако да лекар може, приликом прописивања диклофенака пацијентима с тим дијагнозама видети упозорења тј. смернице за његово прописивање. Садржај порука упозорења се разликује у зависности од тога да ли болесник у анамнези има дијагнозе које су контраиндикације или посебна упозорења/мере опреза за прописивање диклофенака и у зависности од формулације диклофенака који се прописује (орална, парентерална, ректална). Увођење порука упозорења у ИСПЗЗ ЦГ је захтевало његову надоградњу, што је формално одобрено од Министарства здравља ЦГ, као надлежне институције у ЦГ за унапређење здравственог информационог система.

За потребе овог истраживања анализирани су следећи подаци из ИСПЗЗ ЦГ:

- подаци о дијагнози/ама болесника којима се прописује диклофенак (медицински картон болесника), а које су контраиндикације и посебна упозорења/мере опреза за прописивање диклофенака
- подаци о прописивању диклофенака једну годину пре и једну годину после имплементације ИИА
- подаци о заштићеном називу лека (диклофенак), фармацеутском облику, јачини (доза) и путу примене
- подаци о полу и узрасту болесника (старосне групе: 18-64, 65-74, старији од 75)
- подаци о прописивању напроксена и ибупрофена као КВ безбеднијих терапијских алтернатива диклофенаку, једну годину пре и једну годину после имплементације ИИА
- подаци о заштићеном називу лека (напроксен, ибупрофен), фармацеутском облику, јачини (доза) и путу примене
- подаци о дијагнозама (КВ нежељеним дејствима) које могу бити повезана са применом диклофенака
- подаци о упућивању на више нивое специјалистичке здравствене заштите болесника код којих дође до појаве КВ нежељених дејстава, која би могла бити повезана са применом диклофенака.

Подаци су анализирани за обе кохорте (група случајева – кохорта 1 и контролна група- кохорта 2).

Потрошња лекова је анализирана на основу стандардне методологије СЗО засноване на броју ДДД/1000 становника/дан и АТЦ класификацији лекова (https://www.whocc.no/atc_ddd_index) (183).

Одлука Етичког одбора није применљива за истраживања која су предмет ове докторске дисертације. У овим истраживањима анализирани су кумулативни подаци о прописивању диклофенака, без личних података о болесницима, чак ни на нивоу иницијала. Болесници нису могли бити идентификовани и у том смислу бити кандидати за потписивање информисаног пристанка пре укључивања у истраживања. Дозвола за коришћење медицинских података болесника (историје болести) из информационог система ПЗЗ Црне Горе је добијена од Фонда за здравствено осигурање (број сагласности: 04-2294, од 04.06.2020) у складу са националним прописима о коришћењу података из ИС ПЗЗ Црне Горе.

Статистичка анализа података је урађена у статистичком програму, IBM SPSS version 26.0. Атрибутивне варијабле су представљене у облику фреквенци, а статистичка значајност тестирана хи-квадрат тестом. Континуалне варијабле су представљене у облику средње вредности и стандардне девијације, односно медијане са интеркварталним распоном у зависности од расподеле података тестираних Kolmogorov-Smirnov test. Значајност разлике

континуалних варијабли је тестирана Student t test за (не) зависне узроке или Mann-Whitney или Wilcoxon test, као и батеријом тестова ANOVA и непараметарским алтернативама, Kruskal-Wallis или Friedman test. Корелација је тестирана Pearson или Spearman корелацијом. Анализе су процењене на нивоу статистичке значајности од $p < 0,05$.

Израчунавања индекса изложености леку извршено је из укупне количине примењеног лека током одређеног временског периода (производ броја кутија, број таблета по кутији и броја милиграма у једној фармацеутској формулацији, чиме се добија укупна изложеност изражена у милиграмима), при чему је добијени производ подељен вредношћу ДДД за диклофенак, како би се добио укупан број ДДД које је болесник добио. Индекс изложености, изражен преко кумулативног броја ДДД је одређиван само код болесника који су добијали диклофенак као хроничну терапију, најмање током два узастопна месеца. На основу ROC (eng. receiver operating characteristic) анализе израчуната је гранична вредност овог индекса са сензитивношћу и специфичношћу за појаву КВ нежељених дејстава диклофенака, што је омогућило процену ризика од КВ нежељених дејстава које су контраиндикације за прописивање и примену диклофенака кад болесник добије одређену количину лека.

У поглављу "Резултати" Станковић детаљно и систематично приказује резултате из спроведених истраживања користећи табеле и слике уз јасан осврт и тумачење приказаних резултата.

У поглављу "Дискусија" адекватно су описани добијени резултати докторске дисертације уз упоредни приказ података из релевантне литературе.

У поглављу "Закључци" сажето су приказана најважнија сазнања проистекла из резултата истраживања. У поглављу "Препоруке" кандидат на основу резултата истраживања предлаже даља унапређења медицинских база података у здравственим установама у ЦГ, везано за тип и валидност података које треба да садрже, како би биле спремне за спровођење фармакоепидемиолошких студија, чији би резултати били релевантни за доносиоце одлука у делу здравственог и економског одлучивања о употреби лекова;

Б) Кратак опис постигнутих резултата

У поглављу "Резултати" Станковић одвојено приказује резултата два спроведена истраживања.

Резултати првог истраживања прописивања диклофенака у ПЗЗ болесницима са КВ болестима/ризицима од развоја КВ болести које су уједно контраиндикације и мере опреза за прописивање диклофенака, у петогодишњем временском периоду, након 2015. године када су у ЦГ спроведене ММР за диклофенак, показују да је од укупног броја болесника којима је током 2016, 2017, 2018, 2019 и 2020. године био прописан диклофенак, њих 16%, 18%, 24%, 15% и 20%, редом, имало КВ болест/болест која представља фактор ризика од КВ болести. Од укупног броја болесника који су имали контраиндикације за прописивање диклофенака, највећи број (39, 7%) је имао исхемијску болест срца, док је највећи број болесника којима се диклофенак могао прописати, али уз појачане мере опреза, имао хипертензију (77, 4%). Потрошња диклофенака приказана бројем ДДД/1000 становника/дан у посматраном петогодишњем периоду бележи континуирани раст, од 4,6 у 2016. години на 6,3 ДДД/1000 становника/дан у 2020. години, што је пораст од 36,91%.

Континуирани раст потрошње је забележен код обе групе болесника, код болесника са КВ болестима које су контраиндикације за прописивање диклофенака и код болесника са болестима које су фактор ризика за развој КВ болести. Потрошња диклофенака приказана бројем ДДД/1000 становника/дан, у односу на начин примене диклофенака показује да оралне

формулације диклофенака чине 98% укупне потрошње диклофенака у поређењу са ректалним и парентералним формулацијама. У посматраном временском периоду болесницима са КВ болестима које су контраиндикације за прописивање диклофенака, диклофенак је највише прописиван у јачини од 75 мг (63,7% у односу на остале системске формулације и јачине диклофенака). Међутим, диклофенак је прописиван и у јачини од 100 мг, што у случају да га болесници узимају два пута дневно прекорачује максимално дозвољену дневну дозу диклофенака од 150 мг.

Резултати другог истраживања прописивања диклофенака болесницима са КВ болестима/ризицима од развоја КВ болести који су уједно контраиндикације и мере опреза за прописивање диклофенака, пре и после имплементације ИИА на нивоу ИСПЗЗ, показују да је након имплементације ИИА дошло до смањења у прописивању диклофенака у кохорти 1 болесника и то у свим КВ болестима које су контраиндикације за прописивање диклофенака (у распону од 24,32% - 55,38%) и у свим болестима које су фактор ризика за прописивање диклофенака (у распону од 22,86% - 26,32%). Број рецепата и паковања диклофенака је био статистички значајно мањи након имплементације ИИА (*Wilcoxon Signed Ranks test*; $p < 0,001$). У кохорти 1 болесника највеће смањење у прописивању диклофенака, након имплементације ИИА је забележено код болесника са контраиндикацијама за прописивање диклофенака (33,9% рецепата, 32,5% паковања), док је код болесника са факторима ризика за развој КВ болести смањење у прописивању диклофенака, након имплементације ИИА износило 23,7% рецепата и 22,3% паковања.

Након имплементације ИИА, прописивање диклофенака у кохорти 2 болесника је било значајно смањено у поређењу са болесницима са истим болестима којима је диклофенак прописиван пре ове дигиталне интервенције.

Кохорта 2 болесника којима је прописиван диклофенак након имплементације ИИА (претходно *diclofenac naive* болесници) је детаљније анализирана у односу на демографске карактеристике (пол и старост). Диклофенак је више прописиван женама у односу на мушкарце, премда та разлика није достигла ниво статистичке значајности. С обзиром на старост болесника, овај лек је највише прописиван код старосне групе од 45-64 године, а најмање код настарије групе болесника (≥ 75 година) и та разлика је била статистички значајна.

Прописивање диклофенака у кохорти 2 болесника, којима пре имплементације ИИА није прописиван диклофенак је резултирало повећањем броја упута на специјалистичке нивое здравствене заштите за 27,33%, чиме је потврђен КВ ризик од примене диклофенака. Такође, везано за здравствене исходе прописивања диклофенака у кохорти 2 болесника, забележен је пораст броја оних са КВ болестима које су контраиндикација за његову примену. Највећи пораст забележен је код болесника са болестима артерија, артериола и капилара (41,77%), а најмање код оних са дијагнозом 'Друге срчане болести' (3,25%). Пораст броја болесника са исхемијском болести срца, конгестивном срчаном инсуфицијенцијом и цереброваскуларним болестима износио је 10,65%, 28,57% и 12,8%, редом.

Као резултат смањеног прописивања диклофенака у кохорти 1 након имплементације ИИА дошло је до повећања прописивања напроксена и ибупрофена, док је у кохорти 2 болесника код којих је започело прописивање диклофенака након имплементације ИИА дошло до смањења прописивања напроксена и ибупрофена.

На крају приказани су резултати који се односе на параметар индекс изложености диклофенаку као предиктору испољавања КВ нежељених дејстава диклофенака. Вредност индекса изложености диклофенаку је статистички значајно била већа у групи болесника који

су упућени на више нивое специјалистичке здравствене заштите, под претпоставком да је разлог за то примењени диклофенак и његова испољена КВ нежељена дејства.

В) Упоредна анализа резултата докторске дисертације са резултатима из литературе

У поглављу "Дискусија" кандидат резултате спроведених истраживања у овире дисертације сагледава у односу на досадашња сазнања и најновију релевантну литературу у областима фармакоепидемиологије, фармаковигиланце, медицинских база података, мера минимизације ризика и алата који се примењују у циљу њихове веће ефективности у превенцији озбиљних здравствених исхода изазваних применом лекова. Највећа предност истраживања кандидата Станковић се огледа у томе што је примењен приступ базиран на двоструким доказима у процени ефективности ММР, којима се комбинује квантитативно мерење обима имплементације ММР (индикатори процеса), са мерењем учесталости исхода од значаја (индикатори исхода) и то пре и после одређене регулаторне интервенције. Овај приступ је кључан у управљању ризиком од примене лека. Индикатори процеса у овом истраживању су се односили на прописивање диклофенака, напроксена и ибупрофена док су се индикатори исхода односили на медицинске дијагнозе и упућивања на више, специјалистичке нивое здравствене заштите. У односу на постављене хипотезе кандидат закључује да:

- Гдину дана после имплементације ИИА у ИИСПЗЗ у ЦГ дошло је до значајног смањења у прописивању/потрошњи диклофенака код болесника који имају контраиндикације и посебна упозорења/мере опреза за прописивање диклофенака. Смањење је било значајно у обе посматране кохорте болесника;
- Гдину дана после имплементације ИИА у ИИСПЗЗ у ЦГ дошло је до повећања прописивања напроксена и ибупрофена у кохорти 1 болесника, док је у кохорти 2 болесника дошло до смањења њиховог прописивања;
- Гдину дана после имплементације ИИА у ИИСПЗЗ у ЦГ дошло је до смањеног упућивања болесника из кохорте 1 на специјалистичке прегледе због болести које би могле бити последица нежељених КВ дејстава диклофенака;
- Гдину дана после имплементације ИИА у ИИСПЗЗ у ЦГ дошло је до повећања броја упута болесника из кохорте 2 на специјалистичке прегледе због болести које би могле бити последица нежељених КВ дејстава диклофенака, чиме је потрђен КВ ризик диклофенака;
- Гдину дана после имплементације ИИА у ИИСПЗЗ у ЦГ, код болесника из кохорте 2 дошло је до повећања броја болесника са дијагнозама КВ болести које су могле бити последица нежељених КВ дејстава диклофенака;
- Индекс изложености диклофенаку је био значајно већи у групи болесника који су упућивани на више, специјалистичке нивое здравствене заштите и био је у позитивној, статистички значајној корелацији са бројем упута за специјалистичке прегледе због болести које би могле бити последица нежељених КВ дејстава диклофенака.

Г) Објављени радови из докторске дисертације

Stanković M, Turković N, Dobrić S, Rančić N. Consumption of diclofenac and health outcomes in outpatients with or at high risk for cardiovascular diseases in Montenegro after implementation of the innovative risk minimization digital tool. Vojnosanit Pregl 2025; 82(9): 575-584. M23

Stankovic M, Turković N, Dobrić S, Rančić N. Evaluation of diclofenac utilization patterns before and after digital risk minimization intervention in outpatient settings in Montenegro. *Drugs & Therapy Perspectives*, 2024, 40:90-100. <https://doi.org/10.1007/s40267-024-01049-w>
Electronic ISSN 179-1977 Print ISSN 1172-0360

Stanković M, Turković N, Dobrić S, Rančić N. Prescription patterns of diclofenac in patients with cardiovascular diseases or at high risk for cardiovascular diseases at primary health care level in Montenegro: retrospective, national, drug utilization study. *Vojnosanit Pregl* 2023; 80(9): 778-788. M23

Д) Предлог Комисије

Комисија не захтева корекције рукописа докторске дисертације кандидата Маје Станковић

Ђ) Закључак

Кандидат Маја Станковић испуњава све услове који обухватају написану докторску дисертацију и објављене радове из резултата ове дисертације, у којима је први аутор (три рада). Два рада су објављена у часопису M23.

Докторска дисертација "УТИЦАЈ ИМПЛЕМЕНТАЦИЈЕ ИНОВАТИВНИХ ИНФОРМАТИЧКИХ АЛАТКИ НА ПРОПИСИВАЊЕ И МИНИМИЗАЦИЈУ РИЗИКА ОД ИСПОЉАВАЊА ОЗБИЉНИХ КАРДИОВАСКУЛАРНИХ НЕЖЕЉЕНИХ ДЕЈСТАВА СИСТЕМСКИХ ФОРМУЛАЦИЈА ДИКЛОФЕНАКА У ПРИМАРНОЈ ЗДРАВСТВЕНОЈ ЗАШТИТИ" представља оригинални и актуелни рад из области фармакоепидемиологије, фармаковигиланце и мера минимизације ризика од примене лекова коришћењем иновативних информатичких технологија. Истраживања су спроведена у складу са најновијим смерницама за спровођење фармакоепидемиолошких студија у делу процене ефективности спроведених мера минимизације ризика. Ова дисертација даје значајан допринос у сагледавању значаја медицинских база података у здравственим установама као значајних извора података о обрасцима прописивања лекова у рутинској клиничкој пракси, што представља добру платформу у осмишљавању ефективних савремених информатичких решења у циљу оптимизовања прописивања и примене лекова. Истовремено представља велики искорак у приближавању препорука регулаторног тела у области лекова, у вези са њиховом рационалном применом терапијским протоколима који се примењују у свакодневној клиничкој пракси. Имплементација порука упозорења у ИСПЗЗ ЦГ, код сваког појединачног болесника са дијагнозом/дијагнозама које су контраиндикације, односно за које постоји посебно упозорење и мера опреза приликом прописивања диклофенака обезбеђује подршку терапијском одлучивању (*Decision making*).

Имплементацијом ИИА у ИСПЗЗ (тзв. *machine learning*), развијен је нови систем информисања здравствених радника - прописивача лекова о безбедносним ризицима њихове примене, чиме се омогућава ефективнија минимизација ризика од испољавања озбиљних нежељених дејстава лекова (хоспитализација, инвалидитет, повећани трошкови лечења, смртни исход). Модел примењен код прописивања диклофенака може бити модел који ће се применити на прописивање и других лекова за које ризик од неадекватног прописивања може имати озбиљне јавноздравствене последице.

Велики допринос овог истраживања представља и увођење индекса изложености, новог параметра који може послужити као вредан индикатор (предиктор) могућег испољавања нежељених дејстава лекова, као што је диклофенак, код којих су иста резултат примењене дозе и дужине примене. Одређивање вредности овог параметра који с великом вероватноћом указује на ту могућност биће од велике помоћи у процени ризика од нежељених дејстава при

примени лека. Индекс изложености, може, у будућности, представљати и значајан параметар у процени безбедности нових лекова током њиховог претклиничког и клиничког развоја, као што су то, тренутно, терапијски индекс и терапијска ширина лека.

На основу свега наведеног Комисија закључује да докторска дисертација кандидата Маје Станковић испуњава све предвиђене академске критеријуме и да даје значајан допринос проучавањима у области фармакоепидемиологије и фармаковигиланце. С обзиром да кандидат испуњава све законом предвиђене услове за одбрану докторске дисертације, комисија једногласно предлаже Одбору за докторске студије и научно-истраживачку делатност Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду да извештај прихвати и предложи Наставно-научном већу Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду да овај рад прихвати као завршену докторску дисертацију кандидата Маје Станковић и одобри јавну одбрану.

У Београду, _____ 2025. године

Чланови Комисије:

1. в.с доц. др Милена Пандрц, доцент, Медицински факултет ВМА Универзитета одбране у Београду - председник комисије;

Milena Pandrc

2. проф. др Јанко Самарцић, ванредни професор, Медицински факултет Универзитета у Београду – члан комисије

JS

3. проф. др Анета Бошковић, редовни професор, Медицински факултет Универзитета Црне Горе у Подгорици – члан комисије.

A. Boskovic

