



**УНИВЕРЗИТЕТ ОДБРАНЕ**  
**МИНИСТАРСТВО ОДБРАНЕ РЕПУБЛИКЕ СРБИЈЕ**  
**МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ**  
**ВОЈНОМЕДИЦИНСКЕ АКАДЕМИЈЕ**

**Мр пх спец. Маја Станковић**

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

**ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА**

**Ментор: проф. др Немања Ранчић**

**БЕОГРАД, 2025. године**



**UNIVERSITY OF DEFENSE  
MINISTRY OF DEFENSE OF THE  
REPUBLIC OF SERBIA**

**MEDICAL FACULTY OF THE MILITARY MEDICAL  
ACADEMY**

**MSc spec. Maja Stanković**

**THE IMPACT OF THE IMPLEMENTATION OF INNOVATIVE IT TOOLS  
ON PRESCRIBING AND MINIMISATION THE RISK OF SERIOUS  
CARDIOVASCULAR ADVERSE REACTIONS OF SYSTEMIC  
DICLOFENAC FORMULATIONS IN OUTPATIENT SETTINGS**

**DOCTORAL DISSERTATION**

**Mentor: Assoc. Prof. Nemanja Rančić**

**BELGRADE, 2025**

## ИНДЕНТИФИКАЦИОНА СТРАНИЦА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Име и презиме:</b> Маја Станковић                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Наслов:</b> УТИЦАЈ ИМПЛЕМЕНТАЦИЈЕ ИНОВАТИВНИХ ИНФОРМАТИЧКИХ АЛАТКИ НА ПРОПИСИВАЊЕ И МИНИМИЗАЦИЈУ РИЗИКА ОД ИСПОЉАВАЊА ОЗБИЉНИХ КАРДИОВАСКУЛАРНИХ НЕЖЕЉЕНИХ ДЕЈСТАВА СИСТЕМСКИХ ФОРМУЛАЦИЈА ДИКЛОФЕНАКА У ПРИМАРНОЈ ЗДРАВСТВЕНОЈ ЗАШТИТИ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Установа где је рад израђен:</b> Војномедицинска академија, Београд                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Ментор, титула, име и презиме, звање, афилијација, ужа научна област:</b><br>проф. др Немања Ранчић, ванредни професор и виши научни сарадник, Медицински факултет Војномедицинске академије, Универзитет одбране у Београду; ужа научна област: Фармакологија и токсикологија                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Комисија за оцену теме и тезе:</b><br><ol style="list-style-type: none"><li>проф. др Силва Добрић, редовни професор у пензији, Медицински факултет Војномедицинске академије, Универзитет одбране у Београду; ужа научна област: Фармакологија и токсикологија, председник</li><li>проф. др Анета Бошковић, редовни професор, Медицински факултет, Универзитет Црне Горе у Подгорици; ужа научна област: Интерна медицина (кардиологија), члан</li><li>доц. др Немања Ранчић, доцент и виши научни сарадник; Медицински факултет Војномедицинске академије, Универзитет одбране у Београду; ужа научна област: Фармакологија и токсикологија, члан</li></ol>      |
| <b>Комисија за оцену готове докторске дисертације:</b><br><ol style="list-style-type: none"><li>проф. др Анета Перић, редовни професор, Медицински факултет Војномедицинске академије, Универзитет одбране у Београду; ужа научна област: Фармакологија и токсикологија, председник</li><li>доц. др Милена Пандрц, доцент, Медицински факултет Војномедицинске академије, Универзитет одбране у Београду; ужа научна област: Интерна медицина, подобласт: Кардиологија, члан</li><li>проф. др Анета Бошковић, редовни професор, Медицински факултет, Универзитет Црне Горе у Подгорици; ужа научна област: Интерна медицина, подобласт: Кардиологија, члан</li></ol> |

## ЗАХВАЛНИЦА

*Велику захвалност дугујем проф. др Силви Добрић и проф. др Немањи Ранчићу на снажној подршци током истраживачког рада, писања докторске дисертације и на пруженој експертизи током рада на пројекту "EU Collaborative grant scheme for innovative project ideas; Monitoring the prescription of diclofenac with the aim of optimisation of its safe use" у оквиру којег су реализована истраживања која су основ ове докторске дисертације.*

*Велико хвала Немањи Турковићу, Денису Рековићу, Светлани Раонић, Александри Јоксимовић и Жани Вукчевић, мојим дивним колегама, које су, свако у свом домену, помогли да се пројекат реализује у веома изазовном периоду за здравствени систем, током трајања COVID- 19 пандемије.*

*Велику захвалност дугујем партнеру на пројекту IT компанији MG SOFT, директору Горану Миљевићу, Милени Обрадовић, Ирени Јанковић, Радовану Секулићу и Ђуру Костићу на огромном разумијевању и када су моји захтјеви превазилазили оквир пројекта, гледајући шире на значај овог истраживања за развој здравственог система у Црној Гори. Најбољи могући мост између нас у стручном и техничком разумијевању је била дивна Лејла Рековић, инжењер у Фонду за здравствено осигурање са великим искуством у развоју здравствених информационих система, на чему сам јој бескрајно захвална.*

*Проф. др Анети Бошковић велико хвала на експертизи, сарадњи, подршци и подсјећању на то колико је битно да истрајем и завршим рад на докторској дисертацији.*

*Фармаковигиланца је суштина ове докторске дисертације, због чега у свакој прилици захваљујем Виоли Мацолић Шаринић и Никици Мирошевић Скврце, мојим фармаковигилантима у пуном смислу те ријечи, на пренијетом знању, спремности да помогну у сваком тренутку и на клику у мојој глави, који је био кључан за настанак идеје о теми ове дисертације.*

*На почетку и на крају, бескрајна захвалност мојим момцима Јовану, Вуку и Војину, мојим Ковачевићима и Станковићима - неисцрпном извору љубави, радости, среће, снаге и свега доброг.*

## САЖЕТАК

**Увод/Циљ.** Бројна истраживања су потврдила кардиоваскуларни (КВ) ризик примене диклофенака и била окидач за увођење мера минимизације ризика (ММР) од озбиљних нежељених дејстава овог лека. Циљ првог истраживања је био да се утврде обим и обрасци прописивања диклофенака болесницима са КВ болестима/ризиком од развоја КВ болести, које су уједно контраиндикације и мере опреза за прописивање диклофенака. Циљ другог истраживања је био да се утврди ефективност иновативне информатичке алатке (ИИА) у спровођењу ММР од примене диклофенака. **Методе.** Прво истраживање (ретроспективна студија употребе диклофенака) је истраживање прописивања диклофенака болесницима са КВ болестима/ ризиком од развоја КВ болести у периоду (01.01.2016–31.12.2020). Друго истраживање (регулаторна импакт студија) је кохортна студија са усађеном студијом случаја и контрола. Кохорта 1 испитаника су били болесници са КВ болестима/ризиком од развоја КВ болести којима је прописиван диклофенак једну годину пре и једну годину после имплементације ИИА. Кохорта 2 болесника су били болесници са истим дијагнозама којима диклофенак није прописиван пре имплементације ИИА, али јесте након имплементације (претходно *diclofenac-naive* болесници). Као извор података о болесницима коришћени су подаци из информационог система примарне здравствене заштите у Црној Гори. **Резултати.** Од укупног броја болесника којима је током 2016, 2017, 2018, 2019 и 2020. године био прописан диклофенак, њих 16%, 18%, 24%, 15% и 20%, имали су КВ болест/болест која представља фактор ризика од КВ болести. Највећи проценат (39,7%) болесника са контраиндикацијама за примену диклофенака имао је исхемијску болест срца, док је највећи проценат (77,4%) болесника са мерама опреза за прописивање диклофенака имао хипертензију. Након имплементације ИИА дошло је 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%). Прописивање диклофенака у кохорти 2 болесника је довело до повећања броја упута на специјалистичке нивое здравствене заштите за 27,33%, чиме је потврђен КВ ризик од примене диклофенака. **Закључак.** Захваљујући имплементацији ИИА дошло је до смањења прописивања диклофенака. Потребна су даља унапређења у циљу побољшања њене ефективности у минимизацији ризика од озбиљних нежељених дејстава диклофенака.

**Кључне речи:** диклофенак; мере минимизације ризика; кардиоваскуларне болести; примарна здравствена заштита; иновативна информатичка алатка; Црна Гора.

## ABSTRACT

**Introduction/Objective.** Numerous studies have confirmed the cardiovascular (CV) risk of diclofenac use and were the trigger for the introduction of risk minimization measures (RMMs) for serious adverse reactions of this medicine. The aim of the first study was to determine the extent and patterns of diclofenac prescribing to patients with CV diseases/risk of developing CV diseases, which are contraindications and precautions for its prescribing. The aim of the second study was to determine the effectiveness of the innovative digital tool (IDT) in implementing RMMs of diclofenac use. **Methods.** The first study (retrospective study of diclofenac use) is a study of diclofenac prescribing to patients with CV diseases/risk of developing CV diseases in the period (01.01.2016–31.12.2020). The second study (regulatory impact study) is a cohort study with an embedded case-control. Cohort 1 of patients were patients with CV diseases/risk of developing CV diseases who were prescribed diclofenac one year before and one year after implementation of the IDT. Cohort 2 of patients were patients with the same diagnoses who were not prescribed diclofenac before implementation of the IDT, but were prescribed after its implementation (previously *diclofenac-naïve* patients). Data from the primary health care information system in Montenegro were used as a source of patient data. **Results.** Of the total number of patients who were prescribed diclofenac in 2016, 2017, 2018, 2019 and 2020, 16%, 18%, 24%, 15% and 20% had CV disease/disease that is a risk factor for CV disease. The highest percentage (39, 7%) of patients with contraindications for diclofenac use had ischemic heart disease, while the highest percentage (77, 4%) of patients with precautions for prescribing diclofenac had hypertension. After implementation of the IDT, there was a decrease in the prescription of diclofenac in cohort 1 patients, in all CV diseases that are contraindications for its prescribing (in the range of 24, 32% - 55, 38%) and in all diseases that are risk factor for its prescribing (in the range of 22, 86% - 26, 32%). Prescribing diclofenac in cohort 2 patients led to an increase in the number of referrals to specialist levels of healthcare by 27, 33%, thus confirming the CV risk of diclofenac use. **Conclusion.** Implementation of the IDT resulted in decrease of diclofenac prescribing. Further improvements are needed to improve its effectiveness in minimizing the risk of serious adverse reactions of diclofenac.

**Key words:** diclofenac; risk minimisation measures; cardiovascular diseases; outpatient settings; innovative digital tool; Montenegro

## SADRŽAJ

|                                                                                                  |                                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| 1. УВОД.....                                                                                     | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| 1.1. Нежељена дејства лекова.....                                                                | 9                                   |
| 1.1.1. Дефиниција нежељеног дејства лека.....                                                    | 10                                  |
| 1.1.2. Класификација нежељених дејстава лекова .....                                             | 10                                  |
| 1.1.2.1. Класификација у односу на механизам настанка нежељеног дејства.....                     | 10                                  |
| 1.1.2.2. Класификација у односу на озбиљност нежељеног дејства.....                              | 11                                  |
| 1.1.2.3. Класификација у односу на учесталост испољавања нежељеног дејства .....                 | 12                                  |
| 1.1.2.4. Класификација у односу на место испољавања нежељеног дејства .....                      | 12                                  |
| 1.1.3. Фармакотерапијске групе лекова које најчешће изазивају нежељена дејства ...               | 14                                  |
| 1.2. Фармаковигиланца .....                                                                      | 16                                  |
| 1.2.1. Улога регулаторних тела у спровођењу фармаковигиланце .....                               | 16                                  |
| 1.2.1.1. Сарадња са осталим учесницима у систему фармаковигиланце .....                          | 16                                  |
| 1.2.1.2. Дигитализација у фармаковигиланци .....                                                 | 17                                  |
| 1.2.2. Методе и подаци који се користе у фармаковигиланци .....                                  | 18                                  |
| 1.2.3. Мере минимизације ризика .....                                                            | 20                                  |
| 1.2.3.1. Рутинске и додатне мере минимизације ризика.....                                        | 21                                  |
| 1.2.3.2. Примена дигиталних решења у спровођењу мера минимизације ризика .....                   | 22                                  |
| 1.2.3.3. Процена ефективности мера минимизације ризика.....                                      | 22                                  |
| 1.3. Нестероидни антиинфламаторни лекови .....                                                   | 24                                  |
| 1.3.1. Механизам дејства.....                                                                    | 24                                  |
| 1.3.2. Класификација.....                                                                        | 26                                  |
| 1.3.2.1 Класификација на основу хемијске структуре .....                                         | 26                                  |
| 1.3.2.2 Класификација на основу селективности за циклооксигеназу .....                           | 27                                  |
| 1.3.3. Индикације.....                                                                           | 27                                  |
| 1.3.4. Контраиндикације и интеракције .....                                                      | 27                                  |
| 1.3.5 Нежељена дејства .....                                                                     | 29                                  |
| 1.3.5.1. Механизам гастроинтестиналних нежељених дејстава.....                                   | 30                                  |
| 1.3.5.2 Механизам кардиоваскуларних нежељених дејстава .....                                     | 30                                  |
| 1.4. Диклофенак.....                                                                             | 31                                  |
| 1.4.1. Механизам дејства и индикације .....                                                      | 32                                  |
| 1.4.2. Кардиоваскуларни безбедносни профил диклофенака .....                                     | 33                                  |
| 1.4.3. Регулаторне мере у циљу минимизације кардиоваскуларног ризика од примене диклофенака..... | 37                                  |
| 1.4.4. Потрошња диклофенака .....                                                                | 39                                  |

|                                                                                                                                                                                     |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 1.5. Напроксен и ибупрофен .....                                                                                                                                                    | 40  |
| 2. ХИПОТЕЗЕ ИСТРАЖИВАЊА .....                                                                                                                                                       | 41  |
| 3. ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА .....                                                                                                                                                         | 42  |
| 4. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ .....                                                                                                                                                         | 43  |
| 4.1. Етички аспект истраживања.....                                                                                                                                                 | 43  |
| 4.2. Прво истраживање – студија употребе диклофенака .....                                                                                                                          | 43  |
| 4.3. Друго истраживање – импакт студија процене ефективности ММП .....                                                                                                              | 44  |
| 4.4. Снага студије и величина узорка .....                                                                                                                                          | 49  |
| 4.5. Статистичка обрада података.....                                                                                                                                               | 49  |
| 4.6. Значај истраживања .....                                                                                                                                                       | 49  |
| 5. РЕЗУЛТАТИ.....                                                                                                                                                                   | 51  |
| 5.1. Прописивање/потрошња диклофенака болесницима са КВ болестима/ ризиком од развоја КВ болести, на нивоу ПЗЗ у ЦГ, у петогодишњем временском периоду (01.01.2016-31.12.2020)..... | 51  |
| 5.2. Прописивање диклофенака болесницима са КВ болестима/ризиком од развоја КВ болести, пре и после имплементације ИИА на нивоу ИСПЗЗ.....                                          | 58  |
| 5.2.1. Потрошња диклофенака код болесника са КВ болестима/ризиком од развоја КВ болести, пре и после имплементације ИИА на нивоу ИСПЗЗ.....                                         | 64  |
| 5.3. Потрошња диклофенака у кохорти 2 болесника у односу на демографске податке (пол и старост) .....                                                                               | 66  |
| 5.4. Здравствени исходи прописивања диклофенака у кохорти 2 болесника после имплементације ИИА, у односу на дијагнозе које су контраиндикације за прописивање диклофенака .....     | 69  |
| 5.5. Здравствени исходи прописивања диклофенака после имплементације ИИА, мерено бројем упута на специјалистичке нивое здравствене заштите .....                                    | 69  |
| 5.6. Прописивање/потрошња напроксена и ибупрофена болесницима из кохорте 1 и кохорте 2, пре и после имплементације ИИА у ИСПЗЗ.....                                                 | 71  |
| 5.7. Израчунавање индекса изложености диклофенаку и процена повезаности индекса изложености диклофенаку са ризиком од испољавања КВ нежељених дејстава лека                         | 78  |
| 6. ДИСКУСИЈА.....                                                                                                                                                                   | 80  |
| 7. ЗАКЉУЧЦИ.....                                                                                                                                                                    | 93  |
| 8. ПРЕПОРУКЕ .....                                                                                                                                                                  | 94  |
| 9. ЛИТЕРАТУРА.....                                                                                                                                                                  | 95  |
| ПРИЛОГ .....                                                                                                                                                                        | 111 |

## 1. УВОД

### 1.1. Нежељена дејства лекова

Примена квалитетних, безбедних и ефикасних лекова је значајан сегмент пружања здравствене заштите у циљу превенције, дијагностиковања, лечења и рехабилитације оболелих (1).

Откриће, развој, ефикасна и безбедна примена лекова су продужили људски век, побољшали квалитет живота, смањили временски период проведен у болници и коначно спасили многе људске животе. Међутим, лекови могу изазвати и нежељена дејства. Нежељена дејства лекова представљају велики јавноздравствени проблем широм света. Према подацима из земаља Европске уније (ЕУ), процењује се да је 5% свих болничких пријема узроковано нежељеним дејствима лекова, да 5% болесника на болничком лечењу испољи нежељено дејство и да су нежељена дејства, по учесталости, пети узрок смрти у болничким условима. Такође, процењено је да је 197 000 смртних исхода годишње у земљама ЕУ, изазвано нежељеним дејствима лекова и да су укупни трошкови њиховог лечења 79 милијарди € (2). Ови подаци су указали на потребу доношења нове ЕУ регулативе о фармаковигиланци, науци о праћењу безбедности лекова, у циљу смањења здравственог и економског оптерећења нежељеним дејствима лекова. Један од циљева те нове регулативе је био увођење проактивног, уместо дотадашњег реактивног приступа у фармаковигиланци. Проактивни приступ је подразумевао рано препознавање и превенцију нежељених дејстава лекова увођењем обавезе подношење плана управљања ризиком, као обавезног дела документације за добијање дозволе за стављање лека у промет, и прикупљањем података о безбедности лекова спровођењем постауторизацијских студија безбедности, поред пријављивања индивидуалних случајева и периодичног извештавања о нежељеним дејствима лекова (2).

Бројна истраживања су спроведена у циљу утврђивања преваленце превентабилних нежељених дејстава, на различитим нивоима здравствене заштите. Систематско истраживање и мета-анализа које су спровели *Hodkinson* и сар. (3), у циљу квантификовања преваленце, тежине и типа превентабилних нежељених дејстава, су показали да је 1 од 30 болесника изложен нежељеним дејствима која су превентабилна и да су  $\frac{1}{4}$  од превентабилних нежељених дејстава, по врсти, тешка или животно угрожавајућа. У истраживању које су спровели *Farcas* и сар. (4) циљ је био утврдити превентабилност свих нежељених дејстава, прикупљених спонтаним пријављивањем и клиничким надзором, у два одељења интерне медицине. Нежељено дејство је сматрано превентабилним уколико је лек примењен код пацијента коме је контраиндикован за примену, уколико је лек примењен у неадекватној дози, у случају постојања клинички значајне интеракције, неадекватног прописивања лека сходно медицинском стању болесника, неадекватног праћења болесника, самолечења или непридржавања прописаној терапији. Резултати су показали да је 41% испољених нежељених дејстава било превентабилно, а да је од свих пријављених нежељених дејстава њих 86,4% припадало групи озбиљних нежељених дејстава.

Ови подаци указују на велики значај предузимања превентивних мера у смањењу ризика од испољавања нежељених дејстава лекова.

### 1.1.1. Дефиниција нежељеног дејства лека

Нежељено дејство лека је одговор на лек који је штетан и ненамераван (5). Ступање на снагу нове ЕУ регулативе о фармаковигиланци 2012. године (6–8), поред осталих промена, донело је и промене у дефиницији нежељеног дејства лека. Претходно важећа дефиниција нежељеног дејства лека (9) је подразумевала одговор на лек који је штетан и ненамераван, али који се дешава након примене доза које се уобичајено примењују код људи у циљу превенције, дијагнозе или лечења болести, или за побољшање, корекцију или модификацију физиолошких функција (тзв. дозе која су одобрене за примену у одобреним индикацијама за лек). У Црној Гори (ЦГ), на основу Закона о љековима којим се регулише област лекова у хуманој и ветеринарској медицини (10) важећа је дефиниција нежељеног дејства, која је важећа и у земљама ЕУ. Наиме, од 2012. године нежељено дејство лека подразумева сваки штетни и ненамеравани ефекат лека који се деси, не само након одобрене примене лека, тј примене лека у складу са дозволом за стављање лека у промет, већ и као резултат медицинске грешке, погрешне примене лека, предозирања, злоупотребе лека, неодобрене примене лека, тј. примене која није у складу са дозволом за лек (*eng. off-label*) и у случајевима професионалне изложености леку. Иако ова промена у приступу, могуће, мења систем пријављивања и надзора од стране регулаторних тела и произвођача лекова, у клиничкој пракси не би требало да утиче на приступ у управљању нежељеним дејствима лекова (11, 12).

### 1.1.2. Класификација нежељених дејстава лекова

Нежељена дејства лекова се могу класификовати на основу различитих критеријума. Класификације које су од највећег значаја у управљању нежељеним дејствима лекова су подела у односу на механизам настанка, учесталост, озбиљност, интензитет (тежину) и место испољавања (орган или систем органа на којима се нежељена дејства испољавају).

#### 1.1.2.1. Класификација у односу на механизам настанка нежељеног дејства

Прва класификација нежељених дејстава лекова у односу на механизам настанка нежељеног дејства је обухватила два типа нежељених дејстава: тип А (*eng. augmented*) – дозно зависна и предвидива нежељена дејства, која су последица повећања познатог фармаколошког ефекта лека и тип Б (*eng. bizarre*) – ретка и непредвидива нежељена дејства, независна од дозе лека, у чијем испољавању значајну улогу имају карактеристике болесника. Касније су придружена још два типа нежељених дејстава лекова у односу на механизам њиховог настанка: тип Ц (*eng. chronic*) – дозно и временски зависна нежељена дејства и тип Д (*eng. delayed*) – одложена нежељена дејства која се испољавају након одређеног времена од почетка примене лека. Тип Е нежељеног дејства (*eng. end of use*) која се испољавају након престанка примене лека и тип Ф (*eng. unexpected failure of therapy*) – неочекивани изостанак терапијског ефекта лека, представљају последња два типа у односу на механизам настанка нежељеног дејства (13).

У Табели 1 наведене су карактеристике, примери и начини лечења нежељених дејстава лекова са различитим механизмима настанка (13).

**Табела 1. Нежељена дејства лекова према механизму настанка (13)**

| Тип нежељеног дејства                                                     | Карактеристике                                                                                                  | Примери                                                                                                                                                                                                                                                  | Третирање                                                                             |
|---------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>А: Дозно зависна (појачана)</b>                                        | Честа<br>Повезана са фармаколошким дејством лека — појачан фармаколошки одговор<br>Предвидива<br>Ниска смртност | Сува уста након примене трицикличних антидепресива, респираторна депресија након примене опиоида, крварење након примене варфарина, серотонински синдром након примене ССРИ ( <i>eng. Selective Serotonin Reuptake Inhibitor</i> ), токсичност дигоксина | Смањити дозу или обуставити лек;<br>размотрити ефекте терапије у истовременој примени |
| <b>Б: Независна од дозе (бизарна)</b>                                     | Повремена<br>Нису повезана са фармаколошким дејством лека<br>Непредвидива<br>Висока смртност                    | Имунолошке реакције: анафилактичка реакција након примене пеницилина<br>Идиосинкретске реакције: малигна хипертермија након примене општих анестетика                                                                                                    | Прекинути лечење и избегавати у будућности                                            |
| <b>Ц: Дозно и временски зависна (хронична)</b>                            | Повремена<br>Повезана са кумулативном дозом                                                                     | Супресија хипоталамус-хипофиза-надбубрежне осовине кортикостероидима, остеонекроза вилице након примене бифосфоната                                                                                                                                      | Смањити дозу или прекинути лечење; прекидање лечења може бити продужено               |
| <b>Д: Временски зависна (одложена)</b>                                    | Повремена<br>Углавном дозно зависна<br>Иspoљавају се или постају видљива након одређеног времена примене лека   | Карциногеност<br>Тардивна дискинезија<br>Тератогеност<br>Леукопенија након примене ломустина                                                                                                                                                             | Често нерешива                                                                        |
| <b>Е: Нежељено дејство након прекида примене лека (крај примене лека)</b> | Повремена<br>Иspoљавају се након прекида примене лека                                                           | Синдром након обустављања терапије опиоидима или бензодиазепинима (нпр. несаница, анксиозност)                                                                                                                                                           | Поновно увођење лека и постепено укидање лека                                         |
| <b>Ф: Неочекивани неуспех терапије (неуспех)</b>                          | Честа<br>Дозно зависна<br>Често изазвана интеракцијама лекова                                                   | Недовољна доза оралног контрацептива када се истовремено примењује са индуктором ензима<br>Резистенција на антимикробне лекове                                                                                                                           | Повећати дозу<br>Размотрити ефекте истовремене терапије                               |

#### 1.1.2.2. Класификација у односу на озбиљност нежељеног дејства

У односу на озбиљност, нежељена дејства лекова се класификују као нежељена дејства која су озбиљна и нежељена дејства која нису озбиљна. Озбиљно нежељено дејство лека је нежељено дејство које има за последицу смрт, непосредну животну угроженост, болничко лечење, односно продужетак болничког лечења ако за тим није било потребе пре употребе лека, трајно или значајно оштећење или неспособност и конгениталне аномалије/дефект при рођењу (10). Медицинска процена нежељеног дејства треба да буде урађена у циљу доношења одлуке да ли и неке друге клиничке симптоме и

околности, поред наведених, треба сматрати озбиљним. С тим у вези Европска Агенција

за лекове (*eng. European Medicines Agency - EMA*) је учествовала у развоју листе клинички значајних стања (*eng. Important Medical Event – IME*) класификованих на основу медицинског речника за регулаторне послове (*eng. Medical Dictionary for Regulatory Activities - MedDRA*). Циљ ове листе је да олакша класификацију испољених и пријављених нежељених дејстава у погледу њихове озбиљности (12, 14). Институт за лекове и медицинска средства Црне Горе (*CInMED*) користи ИМЕ листу у процени озбиљности пријављених нежељених дејстава лекова (15).

### 1.1.2.3. Класификација у односу на учесталост испољавања нежељеног дејства

У поступку издавања дозволе за стављање лека у промет одобрава се Сажетак карактеристика лека (СКЛ), документ који је извор информација за здравствене раднике о безбедној и ефикасној примени лека. Овај документ се током животног циклуса лека допуњава новим информацијама, сходно новим научним сазнањима из постмаркетиншке фазе животног циклуса лека (5, 10). Структура СКЛ је дефинисана смерницама ЕМА којих се придржава и *CInMED*, у поступку одобравања стављања лека у промет (16). У тачки 4.8 СКЛ, која се односи на нежељена дејства лекова, иста су класификована према учесталости испољавања (Табела 2). Класификација нежељених дејстава према учесталости је дефинисана *MedDRA* Конвенцијом (17) (Табела 2).

**Табела 2.** Класификација нежељених дејстава лекова у односу на учесталост (17)

| <b>MedDRA Конвенција за учесталост нежељених дејстава лекова</b>         |
|--------------------------------------------------------------------------|
| <b>Веома често (<math>\geq 1/10</math>)</b>                              |
| <b>Често (<math>\geq 1/100</math> до <math>&lt; 1/10</math>)</b>         |
| <b>Повремено (<math>\geq 1/1\ 000</math> до <math>&lt; 1/100</math>)</b> |
| <b>Ретко (<math>\geq 1/10\ 000</math> до <math>&lt; 1/1\ 000</math>)</b> |
| <b>Веома ретко (<math>&lt; 1/10\ 000</math>)</b>                         |
| <b>Непознато (не може се проценити на основу доступних података)</b>     |

### 1.1.2.4. Класификација у односу на место испољавања нежељеног дејства

*MedDRA* Конвенцијом нежељена дејства су класификована и према органу/систему органа (*eng. System Organ Class – SOC*) на којима се могу испољити (Табела 3) (17).

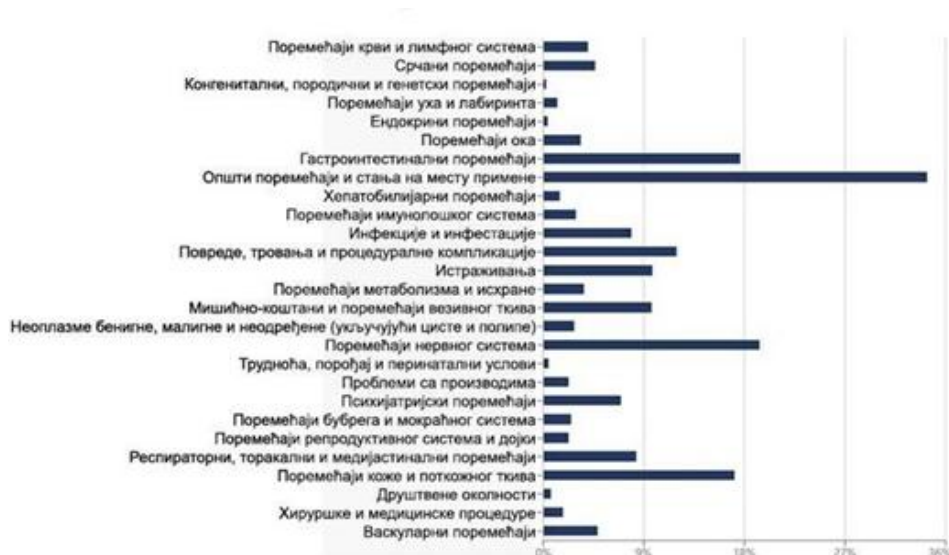
**Табела 3.** Класификација нежељених дејстава лекова у односу на место испољавања (17)

| <b>MedDRA SOC (eng.)</b>                                                   | <b>MedDRA орган/систем органа</b>                                   |
|----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| <i>Infections and infestations</i>                                         | Инфекције и инфестације                                             |
| <i>Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)</i> | Неоплазме бенигне, малигне и неодређене (укључујући цисте и полипе) |
| <i>Blood and lymphatic system disorders</i>                                | Поремећаји крви и лимфног система                                   |
| <i>Immune system disorders</i>                                             | Поремећаји имунолошког система                                      |
| <i>Endocrine disorders</i>                                                 | Ендокрини поремећаји                                                |
| <i>Metabolism and nutrition disorders</i>                                  | Поремећаји метаболизма и исхране                                    |
| <i>Psychiatric disorders</i>                                               | Психијатријски поремећаји                                           |

|                                                             |                                                     |
|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <i>Nervous system disorders</i>                             | Поремећаји нервног система                          |
| <i>Eye disorders</i>                                        | Поремећаји ока                                      |
| <i>Ear and labyrinth disorders</i>                          | Поремећаји уха и лабиринта                          |
| <i>Cardiac disorders</i>                                    | Срчани поремећаји                                   |
| <i>Vascular disorders</i>                                   | Васкуларни поремећаји                               |
| <i>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</i>      | Респираторни, торакални и медијастинални поремећаји |
| <i>Gastrointestinal disorders</i>                           | Гастроинтестинални поремећаји                       |
| <i>Hepatobiliary disorders</i>                              | Хепатобилијарни поремећаји                          |
| <i>Skin and subcutaneous tissue disorders</i>               | Поремећаји коже и поткожног ткива                   |
| <i>Musculoskeletal and connective tissue disorders</i>      | Мишићно-коштани и поремећаји везивног ткива         |
| <i>Renal and urinary disorders</i>                          | Поремећаји бубрега и мокраћног система              |
| <i>Pregnancy, puerperium and perinatal conditions</i>       | Трудноћа, порођај и перинатални услови              |
| <i>Reproductive system and breast disorders</i>             | Поремећаји репродуктивног система и дојки           |
| <i>Congenital, familial and genetic disorders</i>           | Конгенитални, породични и генетски поремећаји       |
| <i>General disorders and administration site conditions</i> | Општи поремећаји и стања на месту примене           |
| <i>Investigations</i>                                       | Истраживања                                         |
| <i>Injury, poisoning and procedural complications</i>       | Повреде, тровања и процедуралне компликације        |
| <i>Surgical and medical procedures</i>                      | Хируршке и медицинске процедуре                     |
| <i>Social circumstances</i>                                 | Друштвене околности                                 |
| <i>Product issues</i>                                       | Проблеми са производима                             |

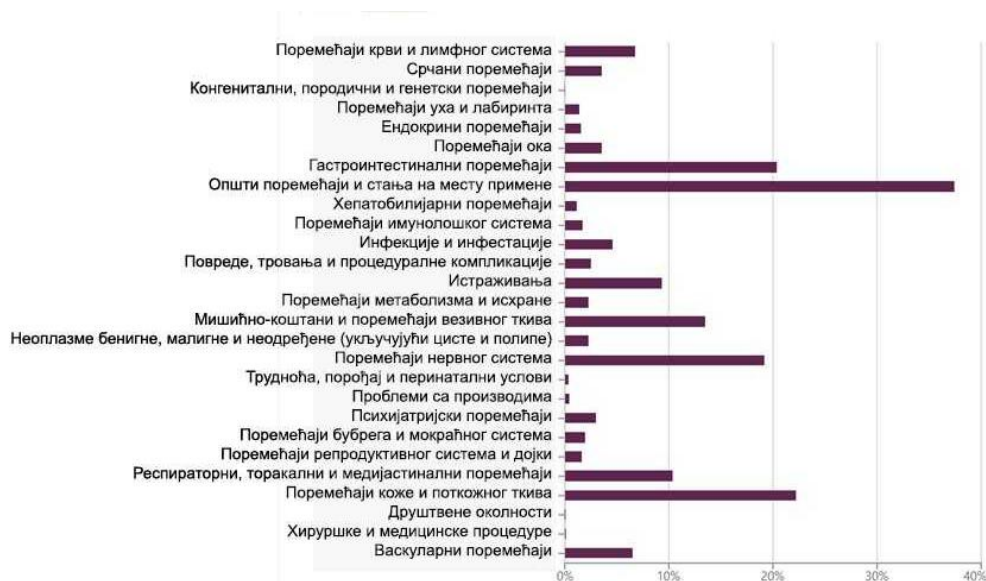
Колаборативни центар Светске здравствене организације (СЗО) за интернационално праћење безбедности лекова, који се налази у Упсали, Шведска (*eng. Uppsala Monitoring Centre – UMC*) је развио глобалну базу података о нежељеним дејствима лекова (*eng. Vigibase*). У овој бази се прикупљају и потом анализирају пријаве нежељених дејстава лекова које прослеђују државе - чланице СЗО Програма за интернационално праћење безбедности лекова (*eng. Programme for International Drug Monitoring – PIDM*), укључујући и ЦГ. Државе чланице овог Програма данас представљају 99% светске популације, што довољно говори о репрезентативности података који се налазе у *Vigibase*, а којима и *CInMED* има приступ (18).

У *Vigibase* се закључно са 16.01.2025, налази укупно 40 889 539 пријава нежељених дејстава лекова које су, почев од 1978. године, прослеђивале државе чланице *PIDM* (19). На Слици 1 се може видети да најчешће пријављивана нежељена дејства припадају категорији Општи поремећаји и стања на месту примене (34,3%), Поремећаји нервног система (19,3%), Гастроинтестинални поремећаји (17,6%), Поремећаји коже и поткожног ткива (17,1%) и категорији Повреде, тровања и процедуралне компликације (11,9%) (19).



Слика 1. Пријављена нежељена дејства у Vigibase, UMC (19)

На Слици 2 се може видети да у ЦГ највећи број пријављених нежељених дејстава такође припадају категорији Општи поремећаји и реакције на месту примене (37, 4%). Иза њих следе Поремећаји на нивоу коже и поткожног ткива (22,2%), Гастроинтестинални поремећаји (20,3%), Поремећаји нервног система (19,2%) и Поремећаји мишићно-коштаног и везивног ткива (13,5%) (19).

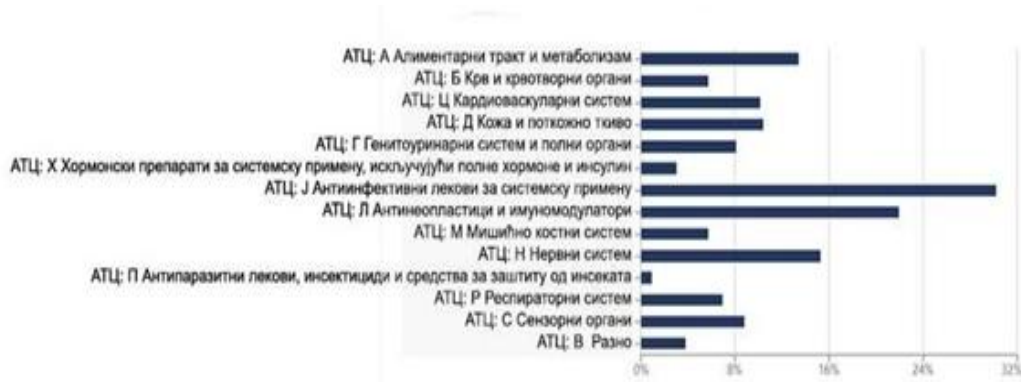


Слика 2. Пријављена нежељена дејства у ЦГ, Vigibase, UMC (19)

### 1.1.3. Фармакотерапијске групе лекова које најчешће изазивају нежељена дејства

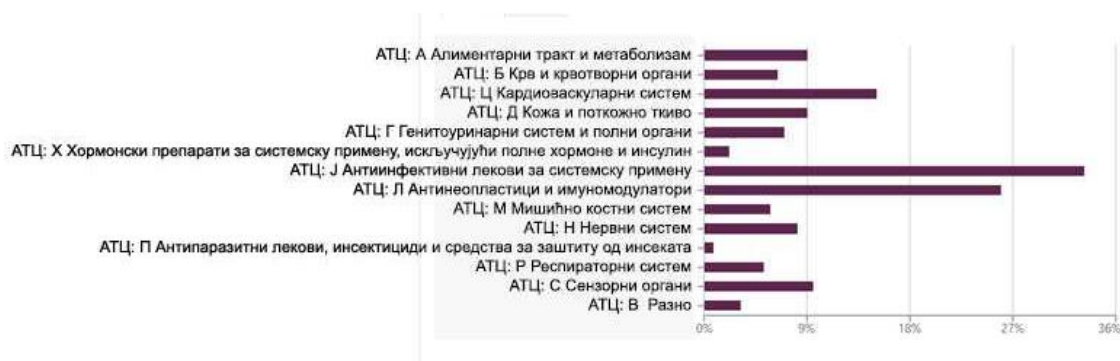
У истраживању које су спровели Schatz i sar. (13) наводи се да су фармакотерапијске групе лекова које најчешће изазивају нежељена дејства код одраслих: кортикостероиди, антиинфективни лекови, антикоагуланси, антинеопластици и имуносупресиви, кардиоваскуларни лекови, нестероидни антиинфламаторни лекови (НСАИЛ) и опијати. У педијатријској популацији антиинфективни лекови, лекови који делују на респираторни систем и вакцине су најчешћи узрочници нежељених дејстава.

На основу глобалних података из *Vigibase* (19), може се закључити да су нежељена дејства најчешће пријављивана за следеће фармакотерапијске групе лекова, класификоване према Анатомско-терапијско-хемијској (АТЦ) класификацији: АТЦ Ј – Антиинфективи за системску примену (30,2%), АТЦ Л – Антинеопластици и имуномодулатори (21,9%), АТЦ Н – Лекови који делују на нервни систем (15,3%), АТЦ А – Лекови који делују на алиментарни тракт и метаболизам (13,4%) и АТЦ Д – Лекови који делују на кожу (10,4%) (Слика 3).



**Слика 3.** Лекови са најчешће пријављеним нежељеним дејствима, *Vigibase*, UMC (19)

Према подацима из *Vigibase* (19) у ЦГ највећи број пријава нежељених дејстава се односи на лекове који припадају фармакотерапијским групама: АТЦ Ј – Антиинфективи за системску примену (33,2%), АТЦ Л – Антинеопластици и имуномодулатори (26 %), АТЦ Ц – Лекови који делују на кардиоваскуларни систем (15,1%), АТЦ С - Лекови који делују на сензорне органе (9,6%) АТЦ А – Лекови који делују на алиментарни тракт и метаболизам (9%) и АТЦ Д – Лекови који делују на кожу (9%) (Слика 4).



**Слика 4.** Лекови са најчешће пријављеним нежељеним дејствима у ЦГ, *Vigibase*, UMC (19)

Имајући у виду наведено, може се закључити да су подаци о фармакотерапијским групама лекова за које су најчешће пријављена нежељена дејства у свету и у ЦГ компарбилни.

## 1.2. Фармаковигиланца

Фармаковигиланца је научна дисциплина која обухвата активности које се односе на откривање, процену, разумевање и превенцију нежељених дејстава или неког другог проблема у вези са применом лека (Слика 5) (20, 21). У складу са овом општом дефиницијом фармаковигиланце, њени основни циљеви су превенција штете од нежељених дејстава код људи и промовисање безбедне и ефикасне примене лекова, посебно путем благовременог информисања о нежељеним дејствима лекова болесника, здравствених радника и јавности уопште (22). Фармаковигиланца је есенцијална компонента здравствених система. У већини земаља системи фармаковигиланце функционишу као дио јавног здравства и здравствених политика (23).



Слика 5. Циклус активности у фармаковигиланци, УМС (21)

### 1.2.1. Улога регулаторних тела у спровођењу фармаковигиланце

Законска регулатива у области лекова (5,10) прописује да регулаторна тела надлежна за област лекова морају успоставити и организовати систем фармаковигиланце у циљу заштите здравља људи, прикупљањем и проценом информација о безбедности примене лекова, као и осталих информација које могу да буду значајне за процену односа користи и ризика од примене лекова. Захваљујући систему фармаковигиланце, *CInMED*, током целог животног циклуса лека, разматра могућности за смањење и превенцију ризика од примене лекова и, уколико је потребно, предузима одређене мере. *CInMED* је надлежан и за информисање и едукацију о лековима и пружање информација од значаја за спровођење мера за рационално коришћење лекова (10).

#### 1.2.1.1. Сарадња са осталим учесницима у систему фармаковигиланце

Поред регулаторних тела и произвођач лека мора имати успостављен систем фармаковигиланце (5, 10). Здравствени радници који прописују, издају, припремају и примењују лекове и болесници, као корисници лекова су најзначајнији извори информација о њиховој безбедности за регулаторна тела и произвођаче лекова. Њихово

ангажовање је фундаментално у побољшању система фармаковигиланце и активностима минимизације ризика од примене лекова (24-28).

#### 1.2.1.2. Дигитализација у фармаковигиланци

Системи фармаковигиланце се у значајној мери ослањају на спонтано пријављивање нежељених дејстава лекова од стране здравствених радника и болесника (29–31). Такав систем је најлакше успоставити и одржавати, али исти има бројна ограничења, посебно у погледу података које пријава нежељеног дејства садржи, као и недовољног пријављивања од стране болесника и здравствених радника (32, 33). Осим тога, спонтаним пријављивањем се не може одредити учесталост нежељених дејстава, нити квантификовати или окарактерисати ризик од примене лека. Стога је постало неопходно увести нове методе у циљу бољег праћења безбедности лекова, тј. као извор информација, осим спонтаних пријава, користити и друге изворе (34). Један од извора су и базе података у здравственим установама (медицинске базе података). Оне су важан извор података о примени лекова у стварној клиничкој пракси, на основу чега се може закључити да ли је примена лека спроведена у складу са најновијим научним сазнањима.

У националној стратегији развоја дигиталног здравља у Црној Гори за период 2024–2028, коју је донело Министарство здравља (35), наводи се да је циљ искористити огроман потенцијал здравствених података као подршку медицинским истраживањима, у циљу унапређења здравља. Такође, циљ је унапредити безбедну примену лекова кроз систем провере интеракција, контраиндикација, нежељених дејстава и дозирања лека. У овој докторској дисертацији анализирана је ефективност иновативне информатичке алатке (ИИА), као дигиталне интервенције у спровођењу рутинских и додатних мера минимизације ризика од примене лека (ММР), која је имплементирана на нивоу прописивања диклофенака у домовима здравља, тј. на нивоу примарне здравствене заштите (ПЗЗ). У питању је иновативно решење уведено са циљем постизања веће ефикасности ММР у клиничкој пракси у односу на конвенционалне начине имплементације ММР (едукативни материјали у папирној форми, аудио и видео материјал, *web* материјал, тренинг програм) који се до здравствених радника и пацијената прослеђују лично, путем поште и/или мејла.

#### *Интеграција еСКЛ у Информациони систем примарне здравствене заштите (ИСПЗЗ)*

СКЛ је саставни дио дозволе за стављање лека у промет и доступан је здравственим радницима путем *web* страница регулаторних тела. Развој електронског (е) СКЛ представља предуслов његове интеграције у информационе системе здравствене заштите. У земљама ЕУ, тј. на нивоу ЕУ мреже регулаторних агенција за лекове, у току је процес разматрања интеграције СКЛ у информационе системе здравствене заштите, у циљу благовременог и објективног информисања здравствених радника о безбедносним информацијама које се односе на лекове које прописују и, коначно, бољих исхода прописане терапије. Ове активности на нивоу ЕУ регулаторне мреже (ЕМА и *Heads of Medicines Agencies - HMA*) су започете почетком 2020. године, али су због *COVID-19* пандемије одложене и поново започете у 2022. години (36, 37). Циљ је да се развију дигиталне технологије које ће подржати интеграцију различитих одељака СКЛ у здравствене информационе системе, што ће омогућити прописивачима лекова благовремену доступност најновијих, на научним доказима заснованих информација о њиховој безбедности. То је изазов за регулаторне органе у области лекова, за

прописиваче, ИТ компаније које учествују у креирању ових напредних система, доносиоце одлука и здравствени систем, уопште.

У земљама ЕУ и даље је присутан конвенционални начин информисања здравствених радника путем писма здравственим радницима (*eng. Dear Healthcare Professional Communication - DHPC*) (38). Недостатак таквог начина информисања је што представља једнократну интервенцију, уместо информације која је стално доступна здравственом раднику, у тренутку када треба да пропише/изда/примени лек болеснику.

У нашем истраживању захваљујући имплементацији ИИА на нивоу ИСПЗЗ, омогућено је да одређени одељци СКЛ диклофенака, уједно и делови писма здравственим радницима, постану интегрални дио ИСПЗЗ, и то на начин да не ометају рад лекару, у тренутку прописивања лека, а обезбеђују му значајне информације о његовој безбедности, у тренутку доношења одлуке да га пропише болеснику.

### 1.2.2. Методе и подаци који се користе у фармаковигиланци

ЕМА и НМА су заједничким активностима развиле каталог студија које су извор података о ефикасности и безбедности лекова у клиничкој пракси. Овај каталог представља репозиторијум мета података који се прикупљају у реалном времену. За регулаторна тела у области лекова, резултати ових студија су посебно значајни у доношењу одлука у вези са применом лекова, одлука о добијању дозволе за стављање лека у промет и одлука у вези са фармаковигиланцом (39-41). У циљу транспарентности у раду, у вези са протоколима ових студија и њиховим исходима, успостављена је посебна *web*-страница на којој се могу наћи подаци о овим студијама: <https://catalogues.ema.europa.eu/>

Од 2012. године, тј. године ступања на снагу нове ЕУ регулативе о фармаковигиланци, ЕМА је склопила уговоре са неколико научно-истраживачких институција, у циљу спровођења независних студија и прикупљања података о примени лекова у клиничкој пракси, у реалном времену, како би се на тај начин унапредило праћење безбедности и ефикасности лекова. Једна од тих студија је и студија "*Impact of EU label changes for systemic diclofenac products: post referral prescribing trends*" (40) у којој је истраживана ефективност рутинских и додатних ММР, које су биле исход арбитражног поступка спроведеног у ЕУ, на прописивање диклофенака у четири европске државе, док је у студији коју су спровели *Morales* и сар. (42) испитивана ефективност и утицај ММР, о којима су релевантни здравствени радници обавештени конвенционалним начином комуникације, путем *DHPC*, на прописивање диклофенака, код болесника са кардиоваскуларним (КВ) болестима.

Научни докази о безбедности лекова су често ограничени и непотпуни у тренутку њиховог одобравања за примену од стране регулаторних тела, имајући у виду ограничења клиничких испитивања. Она се, у првом реду, односе на демографске и клиничке карактеристике болесника укључених у клиничко испитивање, њихов број, трајање испитивања, због чега се не могу предвидети сва нежељена дејства која ће се испољити у стварној клиничкој пракси, укључујући и примену лекова код болесника са коморбидитетима, који примају и друге лекове, узимају одређену врсту хране и слично. Због ових разлога постмаркетиншко праћење лекова је неопходно у циљу прикупљања података о краткорочној и дугорочној безбедности и ефикасности лекова у реалној клиничкој пракси (*eng. Real World Data – RWD*), тј. у условима који су често били

критеријуми за искључивање болесника у рандомизованим клиничким испитивањима. *RWD* су неопходни у циљу генерисања доказа (*eng. Real World Evidence – RWE*) који су од значаја за доношење одлука о даљој примени лекова (43).

Постоји више дефиниција *RWD*. Једна од њих је да су то подаци о болесницима који се односе на њихово здравље, а који нису прикупљени у конвенционалним клиничким испитивањима, већ у рутинској клиничкој пракси. Извори ових података могу бити: медицинске базе података (електронски здравствени картони или историје болести), регистри болести, болесника и лекова, анкете, подаци из здравственог осигурања. У питању су извори података који се већ деценијама користе и често означавају као подаци за секундарну употребу/анализу, углавном за процену безбедности лека, управљање ризиком и као подршка одлучивању о односу користи и ризика од примене лекова. Подаци добијени на овај начин имају своје предности, али и ограничења (43).

Предности:

- Лонгитудинални су по природи, те омогућавају праћење истих пацијената у различитим временским периодима, што омогућава успостављање временске повезаности између посматраних параметара, што је од великог значаја у процени узрочно-последичне повезаности;
- Величина популације и број болесника у ризику (болесници без испитиваних догађаја на почетку студије) могу бити јасно дефинисани. Величина популације у ризику није доступна у систему спонтаног пријављивања нежељених дејстава, те ризик не може бити квантификован;
- Могуће је једноставније установити компарабилне групе болесника у циљу процене могуће повезаности између користи и ризика од лекова, у односу на клиничка испитивања;
- Иако подаци нису увек комплетни, медицинске базе података углавном садрже информације о могућим конфоундерима, попут демографских карактеристика, коморбидитета и лекова у истовременој примени;
- Велики број болесника у односу на клиничка испитивања и могућност дужег периода праћења, што омогућава идентификацију нежељених дејстава ретке учесталости;
- Подаци су репрезентативнији јер обухватају велику популацију која укључује и труднице, старије особе, децу, различите расне и етничке групе, као и могућност праћења ефеката нпр. *off label* примене лека и других начина примене лека;
- Подаци су углавном већ доступни, те истраживање може бити спроведено у значајно краћем временском периоду у односу на клиничка испитивања.

Медицинске базе података имају и своја ограничења. Ове базе података рутински постоје у здравственим установама, тј. нису креиране за потребе спровођења научних истраживања, те често не могу пружити одговоре на поједина истраживачка питања. Такође, валидност информација о изложености и исходу посматрања није идеална. Валидност информација треба проценити и побољшати поређењем информација из медицинских база података са подацима из других извора који се сматрају златним стандардом (44).

Узимајући у обзир ова ограничења, приликом планирања истраживања на *RWD* важно је укључити или консултовати институције које раде на развоју ових медицинских база података или који имају искуства у њиховом развоју и то током целог периода истраживања. На тај начин ће подаци из медицинских база података бити на адекватан начин искоришћени и интерпретирани (укључујући кодирања и дефинисања исхода), биће адекватан дизајн студије и методологија, што ће пружити одговор на истраживачка питања (44).

Институције које су доносиоци одлука које се односе на одобравање лекова, примену и стављање лекова на листе обавезног и осталих видова здравственог осигурања, треба да доносе одлуке на основу расположивих доказа. У циљу доношења најбоље одлуке, докази морају бити валидни и објективни. У случају да постоји субјективност, иста треба да буде препозната и узета у обзир приликом одлучивања (45). Дуги низ година рандомизоване клиничке студије (*eng. Randomized Clinical Trial - RCT*) су префериране као главни извор података о ефикасности лекова. И даље се сматрају златним стандардом у погледу дизајна истраживања чији је циљ генерисање доказа о ефикасности лекова (46). Ипак, значајно ограничење клиничких испитивања, која се спроведе у циљу прикупљања доказа о ефикасности лека у поступку одобравања (регистрација лека) је да се углавном укључују појединци који нису увек репрезентативни узорак популације која ће користити тај лек након његовог стављања у промет. Ово је довело до забринутости у погледу постојања значајне разлике између ефикасности и ефективности лека, када се исти нађе у широј, клиничкој примени која се разликује од услова у *RCT* (47). Још једно ограничење је што су *RCT* дизајниране на начин да обезбеђују довољну величину узорка за процену ефикасности лека, али не и за откривање нежељених дејстава ређе учесталости. Ова ограничења указују на то да су студије у којима се користе подаци прикупљени у реалном времену, у рутинској клиничкој пракси, неопходне у циљу прикупљања поузданих података о ефективности и безбедности лекова у постмаркетиншкој фази животног циклуса. *RWE* је доказ који потиче из анализе и прегледа *RWD*. Тако су извор података у истраживању *Morales* и сар. (42) биле валидиране популационе базе података у четири различите европске земље: Данска, Холандија, Велика Британија и Шкотска. У Данској је то био Регистар лекова који садржи податке о ванболничком прописивању лекова који омогућава повезивање изложености леку са болничким и ванболничким контактима и подацима о смртним исходима. Холандска *PHARMO* мрежа/база података садржи комбиноване податке из примарних и секундарних здравствених установа укључујући и базе података апотека у Холандији. Истраживачка база података клиничке праксе у Великој Британији *CPRD* садржи податке из ПЗЗ. Као извор података у Шкотској коришћен је информациони систем о прописивању лекова који има податке о лековима који се издају у апотекама, а који су повезани са демографским подацима, као и регистром за морбидитет и морталитет, за целу популацију Шкотске (48-53).

За потребе наших истраживања у оквиру ове докторске дисертације, *CInMED* је у сарадњи са ИТ компанијом, која одржава ИСПЗЗ у ЦГ, а у циљу истраживања употребе диклофенака у стварној клиничкој пракси, израдио фармакоепидемиолошку базу података о прописивању диклофенака, која ће детаљно бити описана у делу докторске дисертације „Материјал и методе“.

### 1.2.3. Мере минимизације ризика

ММР су једна од најзначајнијих интервенција у фармаковигиланци чији је циљ превенција или смањење испољавања нежељених дејстава изазваних леком или

смањење њихове озбиљности и утицаја на квалитет живота. Ове мере за сваки лек процењују и одобравају независна регулаторна тела у области лекова у циљу обезбеђивања позитивног односа корист/ризик и њихове безбедне примјене (54). ММР чине саставни (интегрални) дио Плана управљања ризиком (*eng. Risk Management Plan – RMP*), документа који је обавезан дио документације за добијање дозволе за стављање лека у промет. У овом документу је детаљно описан систем управљања ризиком са нагласком на управљање идентификованим и потенцијалним ризицима од примене лека (54).

Додатно, ММР могу бити уведене и касније, током постмаркетиншке фазе животног циклуса лека, као резултат исхода процене сигнала, процене периодичног извештаја о безбедности лека (*eng. Periodic Safety Update Report – PSUR*), процене завршног извештаја постауторизацијске студије о безбедности лека (*eng. Post Authorisation Safety Study – PASS*) или као исход арбитражног поступка (*eng. refferal*) који се може спровести за одређени лек/активну супстанцу/фармакотерапијску групу (54). Помоћ у разумевању и имплементацији регулативе ЕУ у ЦГ, земљи кандидату за чланство у ЕУ, је омогућена доношењем и публикавањем *GVP* смерница (*eng. Good Pharmacovigilance Practices – GVP*) које су јавно доступне на сајту ЕМА и од значаја су у раду *CInMED* на унапређењу система фармаковигиланце у ЦГ (55).

#### 1.2.3.1. Рутинске и додатне мере минимизације ризика

ММР могу бити рутинске и додатне. Рутинске ММР се спроводе за сваки лек, а односе се на информације о безбедности и ефикасности које су наведене у одговарајућим поглављима СКЛ (документ намењен здравственом раднику) и Упутства за лек (УзЛ) који је намењен болеснику. Рутинске ММР укључују и примену одговарајућег паковања лека, као и додељивање режима издавања, сходно безбедносном профилу лека. Додатне ММР се предлажу само када је њихово спровођење суштински значајно за безбедну примену лека, тј. када за поједине идентификоване ризике, спровођење само рутинских ММР није довољно да обезбеди безбедну примену лека. Оне обухватају различите врсте едукативних материјала, контролисани приступ леку, контролисану дистрибуцију, писмо здравственим радницима, програме превенције трудноће у случају тератогених/потенцијално тератогених лекова (38, 56).

Лекови за које се захтева спровођење додатних ММР, у циљу обезбеђивања њихове безбедне примене, идентификују се континуираним научним истраживањима и робустном проценом безбедносног профила током њиховог животног циклуса. Диклофенак је репрезентативан пример таквог лека. У питању је лек који има широко индикационо подручје и терапијску примену. Међутим, одређена медицинска стања, укључујући и КВ болести, представљају контраиндикације за његово прописивање. Додатно, у случају постојања одређених болести које су фактор ризика од развоја КВ болести, диклофенак се мора прописивати уз посебна упозорења и мере опреза. ЕМА је након неколико година опсежне процене безбедности диклофенака, 13.06.2013. године објавила научно мишљење, које је Европска комисија формално одобрила 25.09.2013. године. У одлуци Европске комисије се наводи да је КВ ризик од примене диклофенака сличан КВ ризику од примене селективних инхибитора циклооксигеназе 2 (*COX-2*) и да је неопходно спровести рутинске и додатне мере у циљу минимизације ризика од озбиљних нежељених КВ дејстава диклофенака. Рутинска ММР се односила на измене делова СКЛ који се односе на безбедност, начин примене и дозирање лека, док се додатна ММР односила на прослеђивање писма здравственим радницима. Овој мери се

прибегава у ситуацијама када се процени да је неопходна циљана комуникација према одређеној категорији здравствених радника (у зависности од лека и безбедносног ризика) у циљу њихове благовремене информисаности и предузимања мера у циљу минимизације ризика од примене лека (57–61).

#### **1.2.3.2. Примена дигиталних решења у спровођењу мера минимизације ризика**

Могућности да *DHPC* буде интегрални дио здравствених информационих система су предмет дискусије и на нивоу регулаторне мреже ЕУ. Дискусија је отворила врата примени дигиталних решења у бољој имплементацији ММР. У неколико држава ЕУ, додатне ММР у виду едукативних материјала и „чек-листи“ за прописиваче су интегрисани у здравствени информациони систем, али нису спроведена истраживања ефективности оваквог начина имплементација ММР. У појединим државама ЕУ искуства здравствених радника нису позитивна јер сматрају да их овај начин комуникације оптерећује током посла, као и да имају сумњу у клиничку релевантност тих информација које се углавном појављују током прописивања лекова. Потребна су додатна истраживања како би се пронашао оптималан начин интегрисања ове врсте регулаторних информација у здравствене информационе системе. Истраживања такође указују на то да је неопходна претходна едукација здравствених радника о ММР, њиховом значају за позитиван однос корист/ризик од примене лека, пре или паралелно са њиховом интеграцијом у здравствени информациони систем (56, 62).

Објављено је неколико радова о ефективности ММР, тј. утицају безбедносних информација, које су интегрални дио здравствених информационих система, на клиничку праксу и прописивање лекова. Углавном потичу из Сједињених Америчких Држава. *Portefield* и сар. (63) закључују, након прегледа здравствених исхода, да је имплементацијом безбедносних информација на нивоу прописивања лека значајно елиминисана могућност за испољавање медицинских грешака и да је превенирано више од 2 милиона нежељених дејстава годишње, од којих су 130 000 била животно угрожавајућа. Такође, показано је да је ризик од медицинских грешака у амбулантним условима смањен седам пута. Прописивање лекова на овај начин смањује грешке у прописивању и помаже здравственим радницима да донесу боље одлуке, тј. информисане одлуке о лековима које имају намеру прописати. Одлуке о прописивању лекова се доносе на основу информација из медицинске историје болесника и информација о лековима које пацијенти истовремено користе. Дакле, у питању је персонализована терапија. У закључку студије се наводи да су неопходна даља истраживања у циљу оптимизације дигиталних решења за имплементацију ММР.

ИИА, чија је ефективност процењивана у истраживању које је предмет ове докторске дисертације, повезује информације о примени лека из СКЛ за диклофенак са подацима садржаним у историјама болести болесника, чиме се помаже здравственим радницима у доношењу оптималне одлуке о прописивању диклофенака тим болесницима.

#### **1.2.3.3 Процена ефективности мера минимизације ризика**

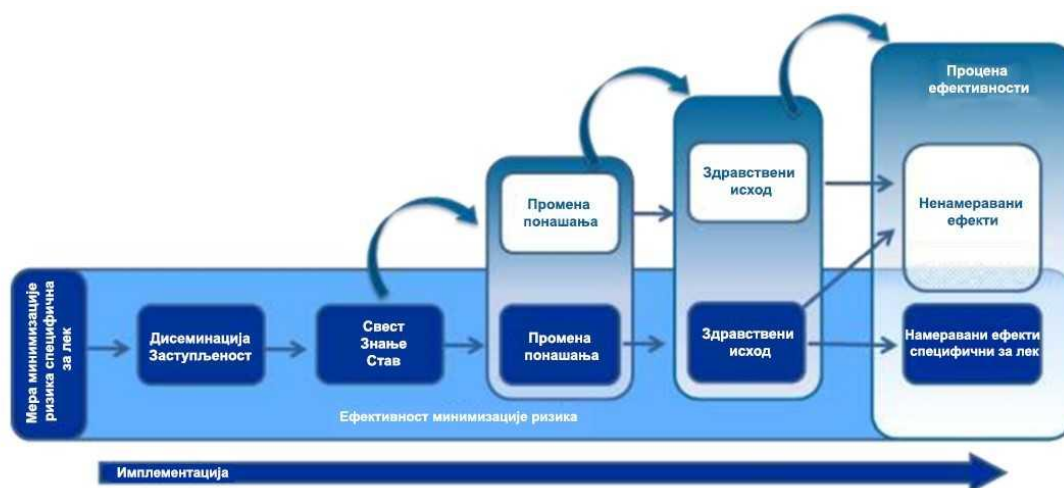
Регулатива у ЕУ и у ЦГ прописује обавезу процене ефективности ММР у клиничкој пракси, поред осталог и утицај уведених промена у безбедносним информацијама о лековима, као рутинских ММР, на даље прописивање и примену лекова на које се ММР односе (5 - 10). Циљ спровођења ММР је обезбеђивање позитивног односа корист/ризик у примени лека. По питању спровођења рутинских и додатних ММР значајно је напоменути да се *GVP* смерницом Модул XVI (рев 3), по први пут истиче

значај процене, не само намераваних, већ и ненамераваних исхода спроведених ММР (Табела 4, Слика 6) (56). Наиме, у GVP смерници Модул XVI (рев 3) (56) се наводи да спровођење ММР за један лек може довести до ограничења примене лека на који се ММР односе, али, истовремено, може довести до повећане употребе једног или више лекова са познатим и бољим безбедносним профилем, али и лекова са лошијим и мање познатим безбедносним профилем.

У истраживању које је предмет ове докторске дисертације, процењиван је, поред осталог и утицај уведене ММР која се односила на ограничење прописивања диклофенака болесницима са КВ болестима/ризиком од развоја КВ болести, на здравствене исходе (појаву КВ болести) и промене у прописивању безбеднијих терапијских алтернатива тим болесницима (напроксен, ибупрофен). Такав приступ је од великог значаја за разумевање не само регулаторног, већ и ширег утицаја које ММР имају на здравствени систем и јавно здравље.

**Табела 4. Ефекти регулаторних мера на примену лекова (56)**

| ЕФЕКАТ                                              | НАМЕРАВАНИ ЕФЕКАТ                                                                                                 | НЕМЕРАВАНИ ЕФЕКАТ                                                                                                                                                                           |
|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Замена терапије</b>                              | ММР препоручују да пацијенти користе алтернативну терапију                                                        | Пацијенти се пребацују на терапију која има неповољнији безбедносни профил                                                                                                                  |
| <b>Ефекат преливања</b><br>(eng. spill-over effect) | ММР препоручују да се лечење више не користи код одређене групе пацијената и да се пређе на алтернативну терапију | Лечење се ускраћује пацијентима који нису циљана категорија на коју се односе ММР тј. код којих се лечење може применити                                                                    |
| <b>Изостанак лечења</b>                             | ММР више не препоручују употребу лека у индикацијама у којима корист више не надмашује ризике                     | Код неких пацијената се не примењује алтернатива терапија, иако је доступна                                                                                                                 |
| <b>Одсуство адхеренце</b>                           | Није применљиво                                                                                                   | Циљана популација се не придржава ММР                                                                                                                                                       |
| <b>Додатно прописивање</b>                          | ММР препоручује употребу лека у циљаној популацији у комбинацији са другом терапијом (нпр. као превентивна мера)  | ММР више не препоручује употребу лека у циљаној популацији, али се лечење наставља и то у комбинацији са другим леком (нпр. за лечење нежељених дејстава) тј. препорука се не узима у обзир |



**Слика 6.** Процена ефективности ММР, која укључује мерење специфичних циљаних (намераваних) ефеката и релевантних не-циљаних (ненамераваних) ефеката повезаних са употребом лека, који је предмет испитивања, као и других лекова (56)

### 1.3. Нестероидни антиинфламаторни лекови

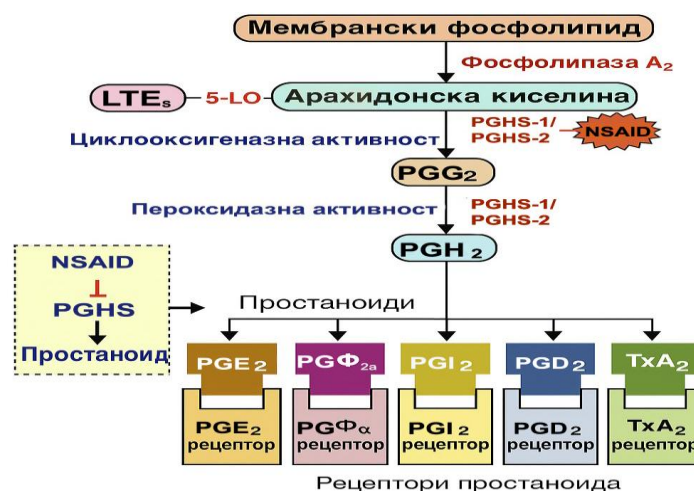
Због доказане ефикасности у смањењу бола и инфламације, врло распрострањених симптома повезаних са бројним патолошким стањима, лекови који припадају фармакотерапијској групи НСАИЛ су међу највише коришћеним лековима у свету (64). Бол представља велики јавноздравствени проблем (65-67). Хронична бол погађа у просеку 27% адултне популације у Европи (65) и више од 100 милиона одраслих особа у Сједињеним Америчким Државама (66). Нелечен акутни бол може бити повезан са повећаним ризиком од бројних здравствених последица (одложено зацељивање рана, дисфункција имунског система, КВ поремећаји као одговор на стрес, респираторни проблеми попут пнеумоније, итд) и развоја хроничног бола (68, 69). Хронични бол може негативно утицати на квалитет живота појединца, дневно функционисање, квалитет сна, интерперсоналне односе и радну продуктивност, што је све повезано и са значајним економским оптерећењем (70).

Међутим, НСАИЛ имају широк дијапазон могућих нежељених дејстава, од којих највећу забринутост, у смислу неповољних исхода, изазивају гастроинтестионална (ГИ) и КВ нежељена дејства (71). Због тога је потребно размотрити више фактора приликом одабира оптималог НСАИЛ за болесника, почев од селективности за две изоформе ензима циклооксигеназе ( $COX-1$  и  $COX-2$ ) чија инхибиција овим лековима је од кључног значаја за испољавање њихових фармаколошких ефеката, преко њихових фармакокинетских својства и, коначно, клиничко стање болесника, посебно у смислу ризика од испољавања озбиљних ГИ и КВ дејстава (72).

#### 1.3.1. Механизам дејства

$COX$ -зависни и  $COX$ -независни механизам дејства су најшире прихваћени механизми дејства НСАИЛ. Док се  $COX$ -зависни механизам дејства односи на инхибицију стварања простагноида (медијатори инфламације), други,  $COX$ -независни механизам дејства се односи на штетно деловање НСАИЛ на субцелуларном нивоу, првенствено на митохондрије. Ензими  $COX-1$  и  $COX-2$  (изоформе ензима) су најважније подручје деловања НСАИЛ. Предоминантно смештени у ендоплазматском ретикулуму,

идентични су у погледу дужине, са више од 600 аминокиселина у саставу (73). Главна разлика између COX -1 и COX -2 је замена аминокиселине изолеуцин на положају 523 у COX -1 аминокиселином валин у COX -2. COX -изоформе су катализатори биосинтезе простаноида, па инхибицијом COX од стране НСАИЛ, спречава се синтеза ових једињења (Слика 7) (74). Aktivno mesto oba enzima je na kraju hidrofobnog kanala. НСАИЛ спречавају приступ арахидонске киселине, која је супстрат за COX у овом каналу с последичном инхибицијом продукције простаноида (75–79).



**Слика 7.** Утицај НСАИЛ на COX -1/2 (PGHS-1/2) посредовану биосинтезу простаноида из арахидонске киселине. Стварање арахидонске киселине из фосфолипида плазматске мембране под дејством офосфолипазе A2. Поред простагландина (PG) и тромбксана (Tx) који настају захваљујући дејству PGHS изоформи, леукотриени (LTEs) су други имуномедијатори који се стварају под дејством ензима 5-липоксигеназе (5-LO). Сваки простаноид реагује на специфични рецептор, као што је приказано на слици (74)

Простаноиди су еикозаноиди. Главни еикозаноиди су простагландини (PGs), тромбксани (Tx), леукотриени (LTEs) и липоксини (LXs). PGs и Tx се заједнички зову проистаноидима (80). COX -1 је присутан у многим ћелијама и учествује у стварању заштитних простаноида који имају функцију у заштити гастричне слузнице, регулисању секреције желудачне киселине, хомеостазе и одржавању реналне функције. С друге стране, COX -2, коју индукују цитокини, митогени, ендотоксини и тумор-промотери, учествује у стварању простаноида током инфламације и канцерогенезе (81). COX -2 изоформа је, углавном, повезана са имунским ћелијама укључујући леукоците, макрофаге, као и фибробласте, хондроците, ендотелне и мезенгијалне ћелије (82, 83). Прикупљени докази указују на присуство COX -2 и у мозгу, плућима, тимусу, бубрезима, цревима, где такође учествује у продукцији простаноида (84). Поред изоформи ензима циклооксигеназе (COX -1 и COX -2) идентификована је и изоформа COX -3. COX -3 потиче од гена за COX -1 с разликом што садржи интрон 1 у својој mRNA. У истраживању у којем се упоређивала активност COX -3 код паса са активношћу COX -1 и COX -2 код миша, уочено је да је изоформа COX-3 селективно инхибирана од аналгетика/антипиретика, попут парацетамола, дипирона, антипирина, фенаcetина, и снажно инхибирана и од појединих НСАИЛ. Стога би инхибиција COX-3 могла представљати централни механизам аналгетског и антипиретског деловања ових лекова (85).

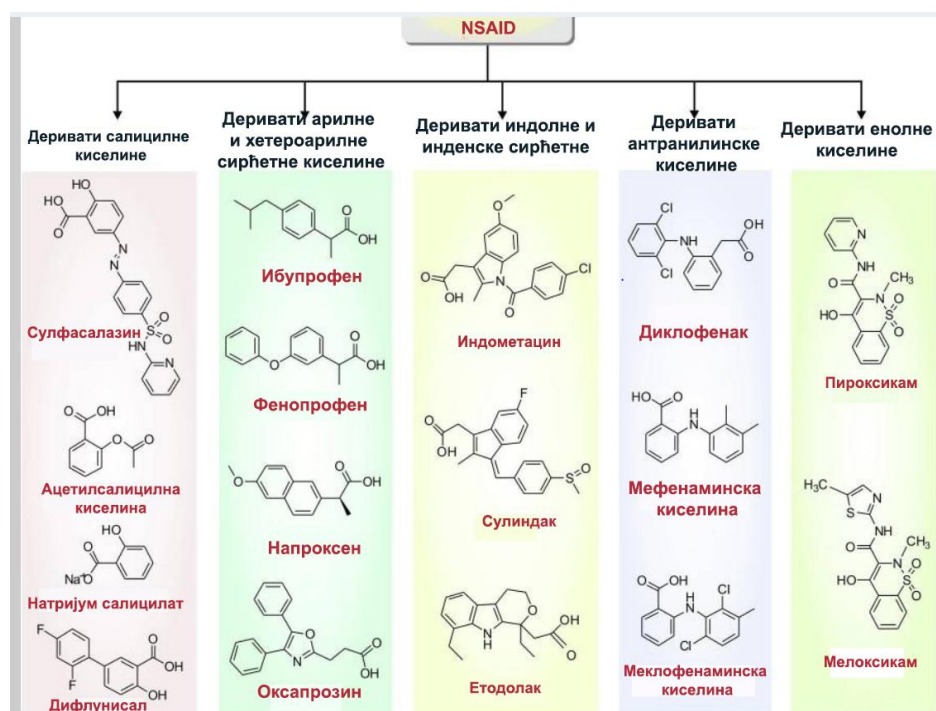
Простагландини имају кључну улогу у настајању инфламације. Њихова биосинтеза је значајно повећана у инфламацијом захваћеним ткивима и значајно доприносе развоју кардиналних знакова акутне инфламације, укључујући бол, оток и повишену температуру. Продукција простагландина зависи од активности COX ензима који доприносе стварању ауторегулаторних и хомеостатских простаноида и њиховом појачаном ослобађању током инфламације (86). Простагландини поред про-инфламаторног дејства доводе и до повећања телесне температуре, координисаним повећањем продукције и смањеним губитком топлоте (87). НСАИЛ инхибицијом COX ензима (слика 7) остварују антиинфламаторно, аналгетско и антипиретско деловање.

### 1.3.2. Класификација

Постоји више класификација НСАИЛ, а најчешће су класификације према хемијској структури и према механизму дејства који уједно говори и о селективности за одређену изоформу COX (73).

#### 1.3.2.1 Класификација на основу хемијске структуре

НСАИЛ се на основу хемијске структуре у ширем смислу деле на: салицилате, деривате арил и хетероарил сирћетне киселине, деривате индол/инден сирћетне киселине, деривате антралине киселине и деривате енолне киселине (оксиками). Хемијска структура типичног НСАИЛ се састоји од киселинске основе (карбоксилна, енолна киселина) која је повезана са планарном ароматичном функционалном групом (Слика 8) (74, 75).



Слика 8. Класификација НСАИЛ на основу хемијске структуре

### 1.3.2.2 Класификација на основу селективности за циклооксигеназу

Биоконверзија арахидонске киселине у инфламаторне простаноиде (простагландине и простациклине) је посредована COX (eng. cyclooxygenase/prostaglandin-endoperoxide synthase - PGHS) ензимима, углавном COX -1 и COX 2, који инхибирају НСАИЛ (74). На основу селективности у смислу инхибиције различитих COX изоформи, НСАИЛ се класификују у четири категорије: неселективни инхибитори COX -1 и COX -2, инхибитори COX -1 и COX -2 са преференцама за COX -2, снажни инхибитори COX -2 са слабом инхибицијом COX -1 и слаби инхибитори COX -1 и COX -2 (Табела 5) (74, 75).

**Табела 5.** Klasifikacija HCAИЛ na osnovu inhibicije COX (PGHS)

| Категорија                | Селективност за PGHS                 | Лекови                                         |
|---------------------------|--------------------------------------|------------------------------------------------|
| Категорија 1<br>напроксен | PGHS1 и PGHS2                        | индометацин, аспирин, диклофенак,<br>ибупрофен |
| Категорија 2<br>етодолак  | 5-50 пута већа селективност за PGHS2 | мелоксикам, целекоксиб, нимесулид,             |
| Категорија 3              | > 50 пута већа селективност за PGHS2 | NS -398                                        |
| Категорија 4<br>набуметон | ниска селективност за PGHS1 и PGHS2  | сулфасалазин, натријум салицилат,              |

### 1.3.3. Индикације

Захваљујући доказаном антиинфламаторном, антипиретском и аналгетском деловању, НСАИЛ су одобрени за примену у лечењу бола у мишићима, дисменореје, обољења зглобова (реуматоидни артритис, остеоартритис, анкилозирајући спондилитис, акутни гихт), акутних мишићно-коштаних поремећаја, као што су периартритис (нпр. смрзнуто раме), тендинитис, теносиновитис, бурзитис, пирексије, и у лечењу болних стања које су резултат трауме, укључујући фрактуре, бол у кичми, уганућа и истегнућа, дислокације, ортопедских, денталних и мањих хируршких интервенција (73, 88–90). Због великог интересовања за истраживање нових потенцијалних индикација за НСАИЛ, које би биле резултат механизма деловања, поред механизма посредованог COX, ови лекови се испитују у лечењу и других озбиљних здравствених проблема. Примена аспирина као кардиопротективног лека, може се сматрати класичним примером примене антиинфламаторног лека у лечењу и неинфламаторних болести, што је отворило пут потенцијалне примене НСАИЛ у лечењу и других болести, поред оних које су већ обухваћене њиховим, званично одобреним, индикационим подручјем (91, 92).

### 1.3.4. Контраиндикације и интеракције

Примена НСАИЛ је повезана са одређеним ризицима који се морају узети у обзир у циљу њихове што безбедније примене (91-93). Иако хемијски различити, врло су слични у погледу стања која представљају контраиндикације за њихову примену.

Следећа стања представљају контраиндикације за примену НСАИЛ:

- преосетљивост на активну супстанцу или на неку од помоћних супстанци у формулацији лека
- реакције преосетљивости приликом претходне примене НСАИЛ (астма, ангиоедем, уртикарија, ринитис)
- активна ГИ крварења или историја ГИ крварења изазваних претходном применом НСАИЛ
- активна или историја ГИ улцера, перфорација и крварења
- тешка срчана инсуфицијенција (*eng. New York Heart Association -NYHA IV*) (нпр. ибупрофен, напроксен, пироксикам, мефенаминска киселина)
- конгестивна срчана инсуфицијенција (*eng. New York Heart Association- NYHA II-IV*), исхемијска срчана болест, периферне артеријске и цереброваскуларне болести (нпр. диклофенак, коксиби)
- инсуфицијенција бубрега и инсуфицијенција јетре
- последњи триместар трудноће
- трудноћа (*npr. koksibi*)

Такође, НСАИЛ могу ступити у интеракције са великим бројем лекова који се истовремено примењују, што може резултирати и испољавањем нежељених дејстава (94, 95). Ове интеракције по механизму могу бити фармакокинетске, фармакодинамске, фармацеутске или непознатог механизма настанка. Клинички значајне интеракције НСАИЛ се углавном дешавају услед конкуренције НСАИЛ са другим лековима за места везивања на протеинима плазме (96).

Клинички најзначајније интеракције НСАИЛ су:

#### *Интеракције НСАИЛ и антихипертензива*

Истовремена примена НСАИЛ и антихипертензива је честа у клиничкој пракси. Ефикасност лекова који делују на реналне простагландине (нпр. фуросемид) или мењају њихове ефекте (остали диуретици или АЦЕ инхибитори) може бити смањена због инхибиције биосинтезе реналних простагландина применом НСАИЛ и повећане ретенције течности (97, 98). Поред ефекта на крвни притисак, истовремена примена НСАИЛ и антихипертензива може повећати и ризик од акутне инсуфицијенције бубрега, јер ове групе лекова различитим механизмима негативно утичу на функцију бубрега (99).

#### *Интеракције НСАИЛ и антикоагулантних лекова*

Истовремена примена НСАИЛ и антикоагулантних лекова (нпр. варфарин) може повећати ризик од ГИ крварења (100). Метаболизам S-варфарина, клинички најрелевантнијег изомера варфарина (101) се одвија посредством CYP2C9. НСАИЛ су, углавном, супстрати за CYP2C9 и, стога, могу појачати антикоагулантни ефекат варфарина успоравајући метаболизам S-варфарина (102). Додатно, НСАИЛ смањују стварање T<sub>x</sub> и показују антитромбоцитни ефекат, што може повећати склоност ка крварењу (74).

#### *Интеракције НСАИЛ и антидепресива*

Поједини антидепресиви су повезани са повећаним ризиком од крварења који се може додатно појачати истовременом применом са НСАИЛ. Тако нпр, истовремена примена селективних инхибитора поновног преузимања серотонина (*eng. Selective Serotonin*

*Reuptake Inhibitors* - SSRI) и НСАИЛ повећава ризик од крварења (103,104). Ризик од крварења се повећава различитим механизмима:

- обе групе лекова различитим механизмима инхибирају агрегацију и функцију тромбоцита (105, 106)
- фармакокинетском интеракцијом у којој поједини SSRI инхибирају CYP2C9, који је уједно и ензим одговоран за метаболизам НСАИЛ (107)
- независним механизмом којим SSRI повећавају ГИ крварење (нпр. повећањем секреције желудачне киселине) (108).

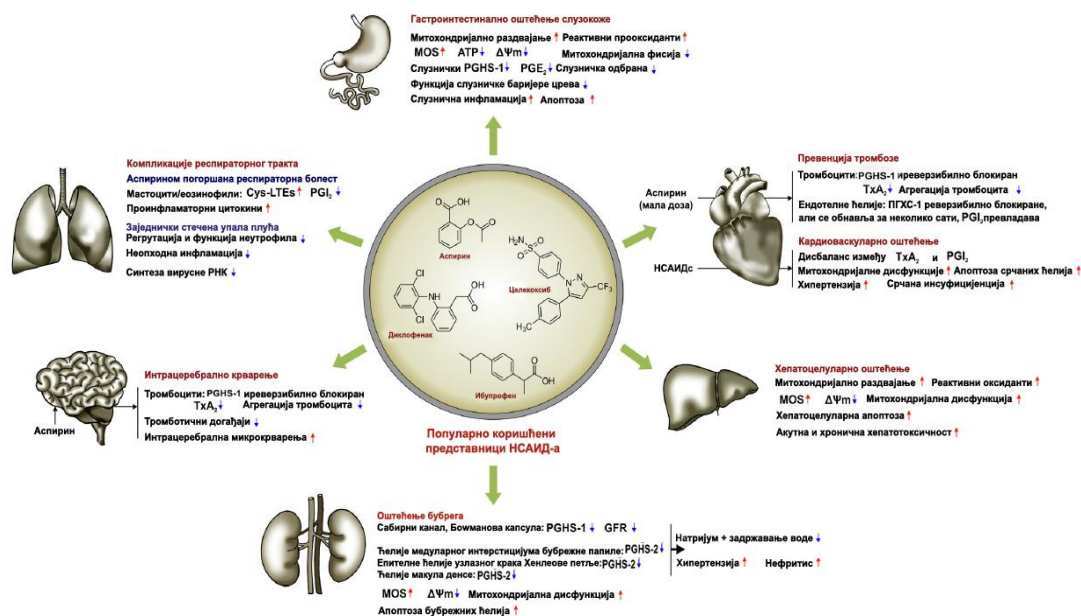
Трициклични антидепресиви такође повећавају ризик од ГИ крварења, али у значајно мањој мери у односу на SSRI (103).

### Интеракције НСАИЛ и алкохола

Узимање алкохола је независни фактор ризика од ГИ крварења који се повећава код болесника који узимају НСАИЛ. Ови адитивни ефекти могу бити последица директног токсичног деловања на мукозу желуца, развоја езофагеалних варикозитета и смањене синтезе фактора коагулације у хроничној алкохолној болести и циррози јетре (109, 110).

### 1.3.5 Нежељена дејства

Примена НСАИЛ је повезана са испољавањем бројних нежељених дејстава, од којих највећи клинички значај имају ГИ и КВ нежељена дејства (111). Поред ових нежељених дејстава, примена НСАИЛ доводи и до озбиљних нежељених дејстава на другим виталним органима – плућа, бубрези, мозак и јетра. На Слици 9 приказан је механизам настанка најзначајнијих нежељених дејстава НСАИЛ (74).



**Слика 9.** Дејство НСАИЛ на различите циљне органе. Дејство на велике органе укључујући желудац, танко црево, срце, јетру, бубрег, респираторни систем и мозак је углавном посредован PGHS зависном модулацијом простаноида и променом митохондријалног функционалног интегритета доводећи до митохондријалног оксидативног стреса (MOS), деполаризације митохондријалног трансмембранског потенцијала ( $\Delta\Psi_m$ ) и последично

ћелијске смрти. Ипак, у срцу, мале дозе аспирина испољавају кардиопротективно дејство путем антитромботичког ефекта.

Напомена: Стрелица на горе указује на повећање, стрелица на доле на смањење.

### 1.3.5.1. Механизам гастроинтестиналних нежељених дејстава

Примену НСАИЛ у лечењу хроничних инфламаторних стања значајно ограничава ризик од развоја озбиљних оштећења слузнице желуца. Лезије на желудачној слузници су примећене код болесника са реуматоидним артритисом који су били на терапији НСАИЛ (112, 113). У почетку је сматрано да конвенционални НСАИЛ, инхибицијом  $COX-1$ , спречавају настанак гастропротективних простагландина  $PGE_2$  и  $PGI_2$  и, на тај начин, доводе до оштећења слузнице желуца (114). Међутим, докази из бројних истраживања су указали и на улогу  $COX-2$  у функционисању слузнице желуца (115). Истраживање спроведено од стране *Coxib and Traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration*, које је укључило 124 514 испитаника на терапији различитим НСАИЛ, неселективним (напроксен, ибупрофен, диклофенак) и селективним (рофекоксиб, лумарикоксиб, еторикоксиб, валдекоксиб) је потврдило повећани ризик од компликација горњих партија GI тракта након примене свих испитиваних лекова (116). Поред поремећаја горњих делова GI тракта, поремећаји доњих делова GI тракта су једнако важан безбедносни ризик од примене НСАИЛ. Наиме, у последње време број хоспитализација изазваних НСАИЛ индукованим компликацијама доњих партија GI тракта је већи у односу на исти параметар код НСАИЛ индукованих компликација горњих партија GI тракта (117). Поремећаји доњих партија GI тракта, изазвани применом НСАИЛ, се углавном манифестују као сидеропенијска анемија, губитак протеина и хипоалбуминемија, поремећај варења и абдоминални бол (118). Данас је јасно да инхибиција  $COX$  није једини механизам GI токсичности НСАИЛ (Слика 9). Као могући механизми наводе се смањење отпорности мукозе GI тракта под дејством НСАИЛ на деловање, поред осталог, и хлороводоничне киселине (119), промена у функционисању митохондрија која доводи до појаве митохондријалног оксидативног стреса, деполаризације митохондријалног трансмембранског потенцијала, смањеног стварања АТП и последично смрти ћелије (120-128).

### 1.3.5.2 Механизам кардиоваскуларних нежељених дејстава

Због чињенице да су КВ болести један од главних узрока морбидитета и морталитета у свету, а да су НСАИЛ једна од највише прописиваних група лекова, у претходним деценијама је спроведен велики број истраживања у циљу утврђивања узрочно-последичне повезаности између примене НСАИЛ и појава КВ болести. Ризик од GI токсичности, као значајног идентификованог ризика примене НСАИЛ, био је окидач за развој НСАИЛ који су селективни инхибитори изоформе  $COX-2$  (129). Са развојем коксиба, као селективних инхибитора  $COX-2$ , већина истраживања је била усмерена на процену и потврду GI безбедности ових лекова. Међутим, истраживања *VIGOR* (eng. *the Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research*) и *APPROVE* (eng. *Adenomatous Polyp Prevention On Vioxx*), које су спровели *Garcia-Rodriguez* и сар. (130–132) су показала позитивну корелацију између повећане инхибиције  $COX-2$  и КВ токсичности. Битно је истаћи да су мета-анализе и кохортне студије доказале да и неселективни инхибитори  $COX$  имају КВ безбедносни ризик (133). Бројни патофизиолошки механизми су предложени као објашњење механизма КВ нежељених дејстава НСАИЛ (74). Инхибиција синтезе ендотелног кардиопротективног  $PGI_2$  који превенира тромбозу и

поремећај у физиолошком балансу између  $PGI_2$  и  $TxA_2$  је и даље доминантни механизам којим НСАИЛ могу изазвати КВ нежељена дејства (Слика 9) (134–136). Поред механизма инхибиције синтезе  $PGI_2$ , посредованог  $COX$ , патогенеза КВ нежељених дејстава НСАИЛ укључује и друге механизме, попут митохондријалног оксидативног стреса (*eng. mitochondrial oxidative stress - MOS*) (Слика 9). Ћелије миокарда су веома активне захваљујући АТП који се ствара у великим количинама у митохондријама тих ћелија. Инхибиција  $COX$  може довести до акумулације арахидонске киселине која повећава митохондријалну дисфункцију с последичним развојем апоптозе (137). У истраживању које су спровели Ghosh и сар. нађено је да диклофенак, неселективни НСАИЛ, индукује стварање реактивних кисеоничних врста (*eng. reactive oxygen species – ROS*), смањује протеазомалну активност и појачава апоптозу. Наиме, диклофенак доводи до апоптозе посредоване  $ROS$  разградњом митохондријалног комплекса III и падом митохондријалног мембранског потенцијала (137). Такође, доказано је да је инхибиција  $COX$  -2 изоензима повезана са ретенцијом течности и натријума што може довести до хипертензије и срчане инсуфицијенције (133).

#### 1.4. Диклофенак

Диклофенак, неселективни инхибитор  $COX$ , један је од најчешће прописиваних НСАИЛ који има аналгетско, антиинфламаторно и антипиретско дејство. Доказано је ефикасан у лечењу бројних акутних и хроничних болних и/или инфламаторних стања (138). Имајући у виду да се животни век људи продужава, стручњаци Америчког центра за контролу и превенцију болести (*eng. U.S. Centers for Disease Control and Prevention*) предвиђају да ће примена НСАИЛ још више порасти, услед повећане преваленце стања праћених болом и инфламацијом, карактеристичних за старију животну доб (инфламаторни и дегенеративни облици реуматизма). С обзиром да сви НСАИЛ изазивају широк дијапазон нежељених дејстава, пре свега ГИ, реналне и КВ компликације, за очекивати је да ће, услед повећане употребе ових лекова, доћи и до пораста учесталости њихових нежељених дејстава. Студије су показале да је 5-7% хоспитализација изазвано нежељеним дејствима лекова, од којих је 11–12% проузроковано неаспиринским НСАИЛ (139). Истраживање *Bhale-a* и сар. из 2013. године показало је да су нежељена дејства НСАИЛ разлог за 100 000 пријема на болничко лечење и 17 000 смртних исхода годишње, што је било праћено повећаним трошковима лечења (140). Према подацима Америчке агенције за здравствена истраживања и квалитет (*eng. U.S. Agency for Healthcare Research and Quality*), просечни трошкови хоспитализације због акутног инфаркта миокарда и конгестивне срчане инсуфицијенције, као последица примене НСАИЛ, износе 18 500 \$, односно 10 500 \$. Осим тога, акутна бубрежна инсуфицијенција, која се такође може испољити као последица примене НСАИЛ, може довести до скупих дијализних третмана (141).

Имајући ово у виду, последњих година велика пажња се поклања безбедносном профилу НСАИЛ, посебно НСАИЛ које, попут диклофенака, карактерише велика потрошња. Диклофенак је лек који се налази у промету у различитим фармацеутским облицима и јачинама за системску примену (капсуле и таблете са модификованим ослобађањем, обложене таблете, гастрорезистентне капсуле, гастрорезистентне таблете, раствори за ињекције, супозиторије, таблете са продуженим ослобађањем, филм таблете), и углавном се у свету, због безбедносног профила, прописује и издаје на лекарски рецепт. Све системске формулације диклофенака (у даљем тексту: диклофенак) које се налазе у промету у ЦГ имају режим издавања искључиво на

лекарски рецепт (142, 143). Диклофенак се годинама уназад налази на листи лекова који се у ЦГ финансирају из средстава обавезног здравственог осигурања, што је такође један од могућих разлога који доприносе широком прописивању диклофенака на нивоу ПЗЗ у ЦГ (144).

#### 1.4.1. Механизам дејства и индикације

Инхибиција биосинтезе простагландина, која је и експериментално доказана, се сматра основним механизмом дејства НСАИЛ, па тиме и диклофенака (Слика 10). Инхибиција биосинтезе простагландина је омогућена инхибицијом  $COX$  -1 и  $COX$  -2. Простагландини имају велику улогу у изазивању инфламације, бола и грознице. Диклофенак углавном подједнако инхибира  $COX$  -1 и  $COX$  -2, мада постоје докази из *in vitro* испитивања који указују на то да је диклофенак селективнији према  $COX$  -2, око четири пута више у односу на  $COX$  -1, што је значајно мање у односу на рофекоксиб (представник коксиба) који је око 20 пута селективнији према  $COX$  -2. Диклофенак је један од најефикаснијих инхибитора стварања  $PGE_2$ . Попут осталих НСАИЛ, блокира и стварање  $Tx$  (145,146).



Слика 10. Биосинтеза простагландина (147)

Главна индикација за прописивање диклофенака је ублажавање бола и инфламације различитог интензитета који су присутни у бројним медицинским стањима. Сходно томе, диклофенак се примењује у терапији (147):

- инфламаторних и дегенеративних облика реуматизма: реуматоидног артритиса, анкилозирајућег спондилитиса, остеоартритиса и спондилоартритиса, псоријатичне артропатије, синдрома болне кичме, ванзглобног реуматизма;
- акутних мишићно-скелетних поремећаја као што су периартритис (на пример „сврзнуто раме“), тендинитис, теносиновитис, бурзитис;
- других болних стања која настају као последица трауме, укључујући фрактуре, лумбални бол, истегнућа, уганућа, дислокације, ортопедске, стоматолошке и друге мање хируршке интервенције;

- посттравматског и постоперативног бола, инфламације или отицања, нпр. након стоматолошке или ортопедске хируршке интервенције;
- болних и/или инфламаторних стања у гинекологији, нпр. примарна дисменореја или аднекситис и менорагија;
- акутног гихта.

#### 1.4.2. Кардиоваскуларни безбедносни профил диклофенака

Проучавањем литературе о безбедности диклофенака може се закључити да је тема која се односи на КВ безбедност годинама у жижи интересовања стручне јавности. Упркос ретке учесталости озбиљних КВ нежељених дејстава у студијама у којима су испитивани НСАИЛ, детаљним прегледом рандомизованих, контролираних клиничких студија и опсервационих испитивања, доказан је повећан ризик од КВ нежељених дејстава код болесника који су на терапији диклофенаком. Наиме, *Bhala* и сар. (140) су у детаљној мета-анализи података из рандомизованих клиничких студија приказали процене ризика од великих КВ догађаја за диклофенак, у односу на плацебо. Велики КВ догађаји су се односили на нефатални инфаркт миокарда, нефатални мождани удар, или смрт узроковану васкуларним фактором. Учесталост ових догађаја је износила 1, 41 (95% CI: 1,12–1,78). Они су израчунали и величину годишњег апсолутног ризика у зависности од различите почетне вредности ризика. За 1000 болесника који су узимали диклофенак једну годину, а који су имали почетну вредност ризика 2% годишње, забележено је седам додатних великих нежељених КВ догађаја. За 1000 болесника који су узимали диклофенак једну годину, а који су имали почетну вредност ризика 0,5% годишње, забележена су два додатна велика КВ догађаја.

*Trelle* и сар. (148) су у детаљној мета-анализи приказали индиректну процену КВ нежељених дејстава диклофенака у поређењу са плацебом. Резултате (учесталост) су приказали одвојено за различита КВ нежељена дејства диклофенака: инфаркт миокарда 0,82 (95% CI: 0,29–2,20), мождани удар 2,86 (95% CI: 1,09–8,36) и КВ смрт 3,98 (95% CI 1,48–12,7).

*Kearney* и сар. (149) су вршили процену нежељених дејстава диклофенака, у поређењу са плацебом, за озбиљна КВ нежељена дејства (нефатални инфаркт миокарда, нефатални мождани удар, васкуларна смрт). Забележена учесталост је износила 1,63 (95% CI: 1,12–2,37).

Детаљни преглед опсервационих студија такође указује на повећан ризик од КВ нежељених дејстава код болесника који су на терапији диклофенаком, у поређењу са болесницима који нису на терапији диклофенаком и дат је у Табели 6.

**Табела 6.** Детаљни преглед опсервационих студија (узимање диклофенака Vs. неузимање диклофенака)

| Аутори <sup>референца</sup>         | Назив студије                                                                                                                 | Исход                                                        | Релативни ризик          |
|-------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|--------------------------|
| McGettigan и сар. <sup>150</sup>    | КВ ризик и инхибиција циклооксигеназе. Систематски преглед опсервационих студија селективних и неселективних инхибитора COX 2 | Озбиљни КВ догађаји                                          | 1,40 (95% CI: 1,16-1,70) |
| McGettigan и сар. <sup>151</sup>    | КВ ризик НСАИЛ: систематски преглед контролираних популационих опсервационих студија                                          | Велики КВ догађаји                                           | 1,40 (95% CI: 1,27-1,55) |
| Singh и сар. <sup>152</sup>         | НСАИЛ ризик од акутног инфаркта миокарда: мета анализа                                                                        | Акутни инфаркт миокарда                                      | 1,38 (95% CI: 1,22-1,57) |
| Varas-lorenzo и сар. <sup>153</sup> | НСАИЛ и ризик од можданог удара: систематски преглед опсервационих студија                                                    | Мождани удар (узимање диклофенака vs. неузимање диклофенака) | 1,20 (95% CI: 1,05-1,36) |

У следећим студијама испитиван је ризик од нежељених КВ дејстава диклофенака код болесника са постојећим КВ обољењима. Gislason и сар. (154) су испитивали ризик од КВ нежељених дејстава код болесника са установљеном срчаном инсуфицијенцијом. Студијска популација је преузета из базе података (регистра) у Данској. Подаци су се односили на временски период од 10 година. Укупно 107 092 болесника је било хоспитализовано због срчане инсуфицијенције и 36 354 болесника је након отпуста било на терапији најмање једним НСАИЛ. Забележен је следећи ризик за диклофенак у односу на неузимање било којег НСАИЛ:

- смрт: 2,08 (95% CI: 1,95–2,21)
- хоспитализација због срчане инсуфицијенције: 1,35 (95% CI: 1,24–1,48)
- хоспитализација због акутног инфаркта миокарда: 1,36 (95% CI: 1,12–1,64).

Gislason и сар. (155) су коришћењем исте базе података истраживали ризик од смрти и поновног инфаркта миокарда (након преживљеног првог инфаркта миокарда) у вези са применом НСАИЛ. У временском периоду од седам година од 58 432 болесника који су преживели први инфаркт миокарда, њих 6 193 је било на терапији диклофенаком. Забележен је следећи ризик за диклофенак у односу на неузимање било којег НСАИЛ.

- смрт: 2,40 (95% CI: 2,09–2,80)
- реинфракт: 1,54 (95% CI: 1,23–1,93).

*Schjerning Olsen* и сар. (156) су испитивали ризик од смрти и поновног инфаркта миокарда код болесника са претходним инфарктом миокарда, са фокусом на време до испољавања нежељеног дејства. Коришћена је база података (регистар) Данске са 83 677 болесника, од којих је 13.4% узимало диклофенак након инфаркта миокарда. Забележен је повећани ризик од смрти и инфаркта миокарда код болесника који су узимали диклофенак у поређењу са болесницима који нису били на терапији било којим НСАИЛ од самог почетка лечења, са највећим ризиком од 3,26 (95% CI: 2,57–3,86).

*Ray* и сар. (157) су испитивали болеснике који су били хоспитализовани због коронарне срчане болести и то анализом података о 48 566 болесника из *Saskatchewan-a* и истраживачких база података опште праксе. Забележено је да су болесници на терапији диклофенаком имали повећани ризик од озбиљних КВ болести/смрти од 1,38 (95% CI: 1,18–1,61) у поређењу са болесницима који нису били на терапији било којим НСАИЛ.

*Lamberts* и сар. (158) су испитивали болеснике који су узимали НСАИЛ после првог инфаркта миокарда коришћењем базе података (регистар) у Данској. Временски период од десет година је укључио 97 458 болесника, од којих је 2, 2% користило диклофенак. Забележено је да је диклофенак био повезан са повећаним морталитетом - ризик је износио 1,13 (95% CI: 1,04–1,20) у поређењу са болесницима који нису били на терапији било којим НСАИЛ.

Када се упоређује безбедност ниских, у односу на високе дозе диклофенака, студије показују да је ризик од озбиљних КВ нежељених дејстава у популацији болесника који су на терапији диклофенаком већи код болесника који узимају више дозе лека.

Резултати тих студија су приказани у Табели 7.

**Табела 7. КВ нежељена дејства диклофенака: однос примењене дозе и ризика од КВ нежељених дејстава**

| Аутори <sup>референца</sup>                   | Дневна доза диклофенака          | Релативни ризик                                      |
|-----------------------------------------------|----------------------------------|------------------------------------------------------|
| <i>Garcia Rodriguez</i> и сар. <sup>159</sup> | Ниска-средња доза<br>Висока доза | 1,51 (95% CI: 1,20–1,89)<br>1,80 (95% CI: 1,49–2,18) |
| <i>Van Staa</i> и сар. <sup>160</sup>         | < 150 mg<br>> 300 mg             | 1,13 (95% CI: 1,04–1,22)<br>2,03 (95% CI: 1,09–3,77) |
| <i>Gislason</i> и сар. <sup>154</sup>         | < 100 mg<br>> 100 mg             | 1,14 (95% CI: 0,91–1,43)<br>2,43 (95% CI: 1,74–3,40) |
| <i>Gislason</i> и сар. <sup>155</sup>         | < 100 mg<br>> 100 mg             | 1,27 (95% CI: 0,92–1,76)<br>1,89 (95% CI: 1,40–2,55) |
| <i>Fosbol</i> и сар. <sup>161</sup>           | < 100 mg<br>> 100 mg             | 0,96 (95% CI: 0,59–1,57)<br>2,01 (95% CI: 1,56–2,59) |

У складу са овим резултатима су и резултати студије коју су спровели *Hasford* и сар. (162). Они су спровели опсервациону кохортну студију која је испитивала безбедност краткорочне примене ниских доза диклофенака. У кохорти од 446 учесника праћених 19 дана, нико није пријавио озбиљно КВ нежељено дејство. Овај резултат иде у прилог безбедности краткорочне примене ниских доза диклофенака.

*Fosbol* и сар. (163) су испитивали КВ ризик повезан са применом НСАИЛ код здравих људи. Користили су базу података (регистар) Данске из које су изабрали појединце који пет година нису имали било који контакт са болничким установама и који нису користили озбиљнију фармакотерапију две године. Студијска популација је обухватила укупно 1 028 427 особа од којих је 44,7% пријавило најмање један рецепт за било који НСАИЛ. У овој ниско-ризичној популацији евидентиран је повећан ризик од коронарне смрти и нефаталног инфаркта миокарда који је износио 1,82 (95% CI: 1,43–2,33) код болесника који су били на терапији диклофенаком у поређењу са болесницима који нису били на терапији било којим НСАИЛ.

*Fosbol* и сар. (164) су, такође, испитивали и цереброваскуларни ризик од примене НСАИЛ у здравој популацији. Забележили су да је диклофенак био повезан са повећаним ризиком од можданог удара, али тај ризик није квантификован.

У циљу испитивања КВ ризика од започињања терапије диклофенаком у поређењу са започињањем терапије другим НСАИЛ/парацетамолом/без терапије НСАИЛ, *Schmidt* и сар. (165) су спровели 252 националне кохортне студије. Коришћени су подаци из данских популационих здравствених регистара за временски период од 1996. до 2016. године. Подобни за укључење у студију су били сви одрасли пацијенти без малигнитета, схизофреније, деменције или КВ болести, болести бубрега, јетре и улцерозне болести. Студија је коначно укључила 1,4 милиона болесника који су започели терапију диклофенаком, 3,9 милиона болесника који су започели терапију ибупрофеном, и мало више од 290 000 болесника који су започели терапију напроксеном, 764 781 болесника који су започели терапију парацетамолом и 1,3 милиона болесника који нису започели терапију било којим НСАИЛ. Пажња је била усмерена на ризик од развоја великих КВ нежељених догађаја, у року од 30 дана од започињања одговарајуће терапије. Резултати студија су показали да је број нежељених дејстава код болесника који су започели терапију диклофенаком повећан за:

- 50% у поређењу са болесницима који нису били на терапији било којим НСАИЛ (стопа учесталости 1,5; 95% CI: 1,4–1,7),
- 20% у поређењу са болесницима који су били на терапији парацетамолом или ибупрофеном (у оба случаја стопа учесталости: 1,2; 95% CI: 1,1–1,3),
- 30% у поређењу са болесницима који су били на терапији напроксеном (стопа учесталости 1,3; 95% CI: 1,1–1,5).

Додатно, у поређењу са болесницима који нису били на терапији било којим НСАИЛ, учесталост нежељеног КВ дејства за болеснике који су започели терапију диклофенаком је била повећана за сваку од компоненти комбинованог параметра праћења:

- 1,2 (1,1–1,4) за атријалну фибрилацију/flutter
- 1,6 (1,3–2,0) за исхемијски мождани удар
- 1,7 (1,4–2,0) за срчану инсуфицијенцију
- 1,9 (1,6–2,2) за инфаркт миокарда
- 1,7 (1,4–2,1) за срчану смрт.

Мада је релативни ризик од великих КВ догађаја био највиши код појединаца са ниским или умереним почетним ризиком (*diabetes mellitus*), апсолутни ризик је био највиши код појединаца са високим почетним ризиком (инфаркт миокарда или срчана инсуфицијенција). Аутори ове студије у закључку наводе да диклофенак има већи КВ ризик у поређењу са неузимањем овог лијека, са узимањем парацетамола, и било којег другог НСАИЛ. У погледу КВ ризика, они закључују да није оправдано започети терапију диклофенаком пре претходног узимања других НСАИЛ. Расположиви докази у погледу КВ безбедности диклофенака указују на мање повољан безбедносни ризик у

поређењу са осталим НСАИЛ, као што су напроксен и ибупрофен, тј да је КВ ризик од примене диклофенака сличан ризику од примене селективних COX -2 инхибитора (166).

Имајући у виду горе наведено, од великог је јавноздравственог значаја било истражити обим и обрасце прописивања диклофенака у ЦГ, тј. истражити да ли се и у којој мери прописује болесницима са КВ болестима/ризиком од развоја КВ болести, које су, уједно, контраиндикације, односно посебна упозорења/мере опреза за прописивање овог лека, као и које су здравствене последице/здравствени исходи прописивања диклофенака овим болесницима. Због тога, ова истраживања представљају главни предмет ове докторске дисертације.

#### **1.4.3. Регулаторне мере у циљу минимизације кардиоваскуларног ризика од примене диклофенака**

Претходно поменута епидемиолошка и клиничка испитивања о КВ ризицима од употребе НСАИЛ, укључујући диклофенак, су била предмет опсежне процене Комитета за лекове за хуману употребу ЕМА. Током 2006. године закључено је да повећање у апсолутном ризику од нежељених тромботичких догађаја не може бити искључено као класни ефекат НСАИЛ, посебно када се лекови из ове групе примењују у високим дозама и током дужег временског периода (167). Претходно, у 2004. години, ЕМА је иницирала арбитражни поступак на нивоу земаља ЕУ у циљу процене КВ безбедности селективних инхибитора COX -2. Као резултат овог поступка, ЕМА је донела препоруке које су формално одобрене 2005. године од стране Европске комисије. Препоруке су се односиле на увођење ММР од испољавања нежељених тромботичких догађаја коксима, и то у виду контраиндикација и посебних упозорења/мера опреза у СКЛ и УзЛ за све лекове из ове фармакотерапијске групе. Закључено је да КВ и цереброваскуларна нежељена дејства представљају значајан идентификовани ризик од примене коксима (168).

Након спроведених бројних клиничких и епидемиолошких испитивања, примећена је сличност диклофенака са коксима у погледу ризика од нежељених тромботичких догађаја.

Због тога је и тема КВ безбедности диклофенака, на захтјев Европске комисије, била предмет арбитражног поступка у земљама ЕУ, спроведеног од стране ЕМА. Најзначајнији исход арбитражног поступка, који је одлуком Европске комисије формализован 2013. године је доношење нових препорука у вези са применом диклофенака код болесника са установљеним КВ болестима/ болестима које представљају фактор ризика од развоја КВ болести. Наиме, закључено је да диклофенак има лошији профил КВ безбедности у односу на друге НСАИЛ, као што су нпр. напроксен и ибупрофен. Препоруке у вези са прописивањем диклофенака су интегрисане у одговарајуће одељке СКЛ (документ намењен здравственом раднику) и УзЛ (документ намењен болеснику) диклофенака. Препоруке су се односиле на увођење нових контраиндикација и посебних упозорења /мера опреза приликом прописивања диклофенака, као и на упозорење о повећаном ризику од нежељених тромботичких догађаја (мождани удар и инфаркт миокарда) након примене високих доза овог лека, у току дужег временског периода. С тим у вези препоручено је да лечење диклофенаком треба спроводити применом најниже ефикасне дозе, у најкраћем могућем временском периоду (57–60). Ове мере су, уједно, представљале рутинске ММР од примене диклофенака.

Додатна ММР, препоручена од ЕМА, формално одобрена од Европске комисије, се односила на проактивно обавештавање релеватних здравствених радника о рутинским ММР, тј. препорукама за безбедну примену диклофенака (61).

У закључку препоруке ЕМА се наводи да након опсежне процене КВ безбедности диклофенака, однос корист/ризик од примене овог лека остаје позитиван уколико се здравствени радници приликом прописивања, издавања и примене диклофенака придржавају информација из СКЛ и УзЛ, тј. уколико се спроведу у клиничкој пракси рутинске и додатне ММР за диклофенак (57–61).

Следећи ове препоруке, тадашња Агенција за лекове и медицинска средства Црне Горе, сада *CInMED*, одобрила је увођење нових информација о КВ безбедносном профилу диклофенака у СКЛ и УзЛ, аналогно информацијама о диклофенаку одобреним од Европске комисије (Табеле 8 и 9). Те информације су се односиле на конгестивну срчану инсуфицијенцију, исхемијску болест срца, периферну артеријска болест, цереброваскуларне болести као контраиндикације за прописивање диклофенака, док су хипертензија, хиперлипидемија и дијабетес мелитус, уједно и болести које су фактор ризика од развоја КВ болести, сврстане у посебна упозорења и мере опреза за прописивање диклофенака. Оне су, као исход арбитражног поступка, уврштене у СКЛ и УзЛ и представљају рутинске ММР од примене диклофенака (142, 169).

Додатно, *CInMED* је упутио писмо здравственим радницима са информацијама о најновијим, на научним доказима заснованим препорукама о безбедној примени диклофенака, као додатну ММР од примене овог лека (61). Рутинске и додатне ММР су у ЦГ имплементирани 2015. године.

**Табела 8. Одељци СКЛ који садрже нове безбедносне информације о примени диклофенака (142)**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Одељак 4.2 Дозирање и начин примене<br>Нежељена дејства се могу свести на најмању могућу меру коришћењем најмање ефективне дозе у најкраћем временском периоду неопходном за контролу симптома                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Одељак 4.3 Контраиндикације<br>Дијагностикована конгестивна срчана инсуфицијенција ( <i>NYHA II-IV</i> ), исхемијска болест срца, периферна артеријска болест и/или цереброваскуларна болест.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Одељак 4.4 Посебна упозорења и мере опреза при употреби лека<br>Пацијенти који имају значајне факторе ризика за настанак кардиоваскуларних догађаја (нпр. хипертензија, хиперлипидемија, дијабетес мелитус, пушење) терапију диклофенаком треба да започну тек након пажљиве процене. С обзиром да се кардиоваскуларни ризик може повећати са повећањем дозе и трајања терапије, диклофенак треба примењивати у најмањим ефективним дневним дозама у најкраћем временском периоду. Потребу пацијента за симптоматском терапијом, као и одговор на терапију, треба периодично поново процењивати. |
| Одељак 4.8 Нежељена дејства<br>Клиничка испитивања и епидемиолошки подаци доследно указују да употреба диклофенака, посебно у већим дозама (150 мг на дан) и у дужем временском периоду, повећава ризик од појаве артеријских тромботичких догађаја (на пример инфаркта миокарда или можданог удара) (видети делове 4.3 и 4.4).                                                                                                                                                                                                                                                                  |

**Табела 9. Одељци УзЛ који садрже нове безбедносне информације о примени диклофенака (169)**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Одељак 2 Шта треба да знате пре него што узмете лек који садржи диклофенак<br>Диклофенак не смеће користити:                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- уколико имате болест срца (нпр. ако сте имали срчани удар, имате ангину пекторис или запушење крвних судова срца);</li> <li>- уколико имате цереброваскуларну болест (нпр ако сте имали мождани удар или блажи мождани удар или имате проблема са циркулацијом у крвним судовима који снабдевају мозак);</li> </ul> |

- уколико имате болест периферних артерија (проблеми са циркулацијом крви у крвним судовима ногу и стопала);
  - уколико имате тешку срчану инсуфицијенцију (срчана слабост);
- Разговарајте са својим лекаром или фармацеутом пре него што узмете диклофенак:
- уколико имате дијабетес (шећерну болест);
  - уколико сте пушач;
  - уколико имате ангину пекторис, крвне угрушке, висок крвни притисак, повишене вредности холестерола и/или триглицерида;
- Нежељена дејства се могу свести на минимум, употребом најмање ефективне дозе у најкраћем могућем периоду.

#### 1.4.4. Потрошња диклофенака

У опсежној, вишегодишњој анализи података о безбедности диклофенака, *ЕМА* је закључила да су подаци о прописивању диклофенака у државама чланицама ЕУ и земљама трећег света, углавном недоступни и ограничени. Из тог разлога се нису могли донети поуздани закључци о стварној изложености болесника диклофенаку. Због тога је *ЕМА* препоручила да се у државама, у којима је диклофенак у промету, спроведу истраживања по дизајну студија употребе лека (eng. *Drug Utilisation Study – DUS*) у циљу прикупљања информација о обиму и обрасцима прописивања диклофенака, с посебном пажњом на популацију која узима овај лек (узраст, пол, присуство контраиндикација, примењена доза, дужина примене), а све у у циљу доношења ефективних ММР од озбиљних КВ нежељених дејстава диклофенака (57).

Додатни мотив за спровођење једне такве студије и у ЦГ је била висока потрошња диклофенака у ЦГ. Наиме, анализом извештаја о потрошњи лекова у ЦГ може се закључити да је потрошња диклофенака и након увођења мера од стране *CInMED* и даље висока, нпр. у 2020. години износила је 45,80 дневних дефинисаних доза (ДДД)/1000 становника/дан (170), док је, у исто време, потрошња диклофенака у Хрватској износила 11,63 ДДД/1000 становника/дан (171), а у Норвешкој, једној од земаља које се сматрају водећим у погледу рационалне употребе лекова 5,62 ДДД/1000 становника/дан (172). Сходно новим сазнањима о КВ безбедносном профилу диклофенака, висока потрошња диклофенака у ЦГ може представљати озбиљан јавноздравствени проблем.

У Табели 10 су дати компаративни подаци о потрошњи диклофенака и осталих НСАИЛ у ЦГ, Србији, Хрватској и Норвешкој за временски период 2010-2020. Може се приметити да је у Норвешкој од 2013. године (година када је Европска комисија формално одобрила увођење ММР за диклофенак) закључно са 2020. годином, ионако ниска потрошња диклофенака у односу на остале земље са којима је урађено поређење, готово двоструко смањена.

**Табела 10. Потрошња НСАИЛ и диклофенака (ДДД/1000становника/дан) у Црној Гори, Србији, Хрватској и Норвешкој у периоду 2010-2020\***

| Година | Црна Гора      |         | Србија           |         | Хрватска         |         | Норвешка         |         |
|--------|----------------|---------|------------------|---------|------------------|---------|------------------|---------|
|        | М (M01)        | M01AB05 | М (M01)          | M01AB05 | М (M01)          | M01AB05 | М (M01)          | M01AB05 |
| 2010   | 89,84<br>(n.a) | 46,38   | 49,19<br>(45,84) | 19,95   | 52,14<br>(42,43) | 14,01   | 58,89<br>(45,50) | 11,36   |
| 2011   | 92,78<br>(n.a) | 48,95   | 64,55<br>(60,57) | 34,66   | 50,74<br>(40,79) | 12,47   | 60,07<br>(46,75) | 11,43   |

|      |                 |       |                  |       |                  |       |                  |       |
|------|-----------------|-------|------------------|-------|------------------|-------|------------------|-------|
| 2012 | 92,94<br>(n.a)  | 46,74 | 60,38<br>(54,34) | 34,66 | 51,35<br>(41,59) | 13,17 | 57,93<br>(47,51) | 10,83 |
| 2013 | 66,62<br>(n.a)  | 40,99 | 62,58<br>(55,62) | 28,83 | 52,84<br>(43,27) | 12,82 | 57,97<br>(46,88) | 10,13 |
| 2014 | 65,30<br>(n.a)  | 40,22 | 70,50<br>(63,08) | 35,20 | 53,80<br>(44,87) | 12,16 | 56,99<br>(45,92) | 8,30  |
| 2015 | 101,98<br>(n.a) | 43,57 | 71,08<br>(62,77) | 31,09 | 56,91<br>(48,39) | 12,26 | 57,60<br>(47,05) | 7,96  |
| 2016 | 74,01<br>(n.a)  | 38,10 | 66,87<br>(58,26) | 25,24 | 61,70<br>(51,31) | 12,38 | 62,57<br>(47,48) | 7,25  |
| 2017 | 80,39<br>(n.a)  | 42,71 | 84,81<br>(76,72) | 40,43 | 65,82<br>(54,89) | 11,77 | 63,38<br>(48,50) | 6,85  |
| 2018 | 79,28<br>(n.a)  | 42,29 | 69,63<br>(59,45) | 20,99 | 72,93<br>(61,04) | 11,76 | 57,59<br>(47,32) | 6,31  |
| 2019 | 82,40<br>(n.a)  | 43,92 | 81,23<br>(69,78) | 28,56 | 77,81<br>(66,17) | 11,38 | 63,24<br>(47,96) | 5,92  |
| 2020 | 85,72<br>(n.a)  | 45,80 | n.a.             | n.a.  | 80,99<br>(67,95) | 11,63 | 65,03<br>(49,19) | 5,62  |

\*Подаци су преузети из публикација о потрошњи лекова који су јавно доступни на званичним сајтовима Агенција/Института за лекове у ЦГ, Норвешкој, Србији и Хрватској  
АТС М01 – антиинфламаторни и антиреуматски лекови; М01АВ05 – диклофенак

### 1.5. Напроксен и ибупрофен

Напроксен (АТЦ: М01АЕ02) и ибупрофен (АТЦ: М01АЕ01) спадају у НСАИЛ, деривате пропионске киселине. Захваљујући својим аналгетским, антиинфламаторним и антипиретским својствима, као и диклофенак имају широко индикационо подручје (173, 174).

У арбитражном поступку који ја спровела ЕМА, а који се односио на испитивање КВ безбедности диклофенака (57), испитивана је и безбедност ибупрофена и напроксена. У извјештају ЕМА о процени КВ безбедности диклофенака се наводи да сви расположиви докази из студија које су разматране у циљу доношења нових препорука о примени диклофенака, конзистентно упућују на мање повољан КВ ризик у случају диклофенака, у поређењу са напроксеном и ибупрофеном.

Након 2013. године, када је препорука ЕМА формализована одлуком Европске комисије, није било нових сазнања у погледу КВ безбедности напроксена, која би као резултат имале регулаторне одлуке у смислу ограничења његове примене у вези са КВ ризиком (175).

Након арбитражног поступка, који је спровела ЕМА у вези са КВ безбедношћу диклофенака (57), процена безбедности ибупрофена је у неколико наврата била предмет састанака Комитета ЕМА за фармаковигиланцу и процену ризика (eng. *Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee – PRAC*). С обзиром на доступне податке о *Kunis* синдрому из литературе и установљеној узрочно-последичној повезаности између ибупрофена и *Kunis* синдрома, на седници *CMDh* (eng. *Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralized Procedures – human*) у фебруару 2024. године је закључено да СКЛ и УзЛ за све лекове који садрже ибупрофен треба да буду допуњени новим информацијама које се односе на овај синдром. *Kunis* синдром је дефинисан као КВ обољење које се испољава секундарно као последица алергијске или реакције преосјетљивости. Владало је мишљење да је у питању ретко обољење, али данас се најчешће описује као узрок акутних коронарних догађаја код болесника без

претходне историје коронарне артеријске болести (176). Учесталост *Kunis* синдрома након примене ибупрофена је за сада непозната, тј. не може се са поузданошћу утврдити на основу расположивих података (177).

У земљама ЕУ је у 2014. години започет арбитражни поступак након забринутости да би високе дозе ибупрофена могле имати КВ ризик сличан оном од примене селективних *COX* -2 инхибитора. Научна анализа расположивих података, коју је спровео *PRAC*, је потврдила постојање малог ризика од инфаркта миокарда и možданог удара код болесника који узимају високе дозе ибупрофена ( $\geq 2\,400$  мг дневно). Ризик од примене високих доза ибупрофена је сличан ризику који је потврђен за друге НСАИЛ, укључујући диклофенак и *COX* -2 инхибиторе. За дозе ибупрофена до 1 200 мг дневно није забележено повећање КВ ризика.

У циљу минимизације КВ ризика, потребно је избежавати примену високих доза ибупрофена ( $\geq 2\,400$  мг дневно) код болесника са озбиљним КВ болестима попут срчане инсуфицијенције и циркулаторних болести и код болесника који су претходно имали инфаркт миокарда или možдани дар. Ове информације су уврштене у СКЛ и УзЛ за лекове који садрже ибупрофен као активну супстанцу (178).

Имајући у виду напред наведено, постављене су следеће:

## 2. ХИПОТЕЗЕ ИСТРАЖИВАЊА

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: М01А (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.

### 3. ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА

1. Утврдити обим и обрасце прописивања и потрошње диклофенака болесницима са КВ болестима/ризиком од развоја КВ болести (болести које су контраиндикација/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-naïve* 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-naïve* 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-naïve* 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-naïve*

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.

## 4. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

У циљу анализе прописивања/потрошње диклофенака у ПЗЗ ЦГ, која обухвата укупно 18 домова здравља на територији ЦГ, наше прво истраживање је, по дизајну, била студија употребе диклофенака (*DUS*) (179), док је друго истраживање била импакт студија пре/после имплементације ИИА (180,181).

### 4.1. Етички аспект истраживања

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 ЦГ 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 ЦГ.

**4.2. Прво истраживање – студија употребе диклофенака** је било истраживање прописивања/потрошње диклофенака болесницима са КВ болестима/ ризиком од развоја КВ болести, на нивоу ПЗЗ у ЦГ, у петогодишњем временском периоду (01.01.2016–31.12.2020).

#### *Врста студије*

Ово истраживање је била ретроспективна, национална студија употребе диклофенака на нивоу ПЗЗ, у петогодишњем временском периоду (01.01.2016–31.12.2020). У питању је временски период након ажурирања СКЛ и УзП подацима о КВ ризицима од системске примене диклофенака, које је *CInMED* одобрио 2015. године, у складу са препорукама *ЕМА*. Као извор података коришћени су подаци из ИСПЗЗ ЦГ. Спровођење ове врсте студија за диклофенак је препоручено од стране *ЕМА*, и то у свим државама у којима се овај лек налази у промету, у циљу утврђивања стварне изложености болесника диклофенаку, тј утврђивања обима и образаца прописивања овог лека, након нових научних сазнања о његовом КВ безбедносном профилу.

#### *Извор података*

Захваљујући *Data Warehouse (DW)* систему, који је по спецификацији *CInMED* направила ИТ компанија *MG SOFT* која одржава интегрални информациони систем здравства (ИИСЗ) у ЦГ, креирана је фармакоепидемиолошка база података на нивоу ПЗЗ ЦГ о прописивању диклофенака у горе наведеном периоду (01.01.2016–31.12.2020 године). ИСПЗЗ ЦГ је повезан са ИС Фонда за здравствено осигурање (ФЗО) ЦГ, тј. представља део ИИСЗ у ЦГ.

#### *Популација укључена у истраживање*

Студија је обухватила болеснике оба пола, старије од 18 година, који су на основу података из анамнезе (историје болести) у посматраном временском периоду од пет година, имали неку од КВ дијагноза које су контраиндикација/посебна упозорења или мера опреза за прописивање диклофенака. Извршено је мапирање дијагноза из историје болести болесника, кодираних по Међународној класификацији болести (МКБ) – 10. ревизија (eng. *International Classification of Diseases – ICD 10*) (182) са дијагнозама у СКЛ (контраиндикације и посебна упозорења/мере опреза) (142) које су кодиране у *MedDRA* (17) (Прилог дисертације).

Анализирани су следећи подаци из ИСПЗЗ ЦГ:

- 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.

**4.3. 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 након имплементације ИИА

#### *Врста студије*

Ово истраживање је била регулаторна импакт студија пре/после прописивања лека, тј. истраживање ефективности ИИА, имплементиране на нивоу ИСПЗЗ ЦГ у циљу минимизацији КВ ризика од примене диклофенака. 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 (Слика 11).



**Слика 11.** Схематски приказ импакт студије о употреби диклофенака једну годину пре и једну годину после имплементације ИИА у ИСПЗЗ ЦГ, као новог начина информисања о ММР од КВ нежељених дејстава диклофенака

#### Извор података

Подаци за ову студију су преузети из фармакоепидемиолошке базе података, тј. централног репозиторијума интегрисаних података о прописивању диклофенака који је, по спецификацији *CInMED*, направио *MG SOFT*.

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.

#### Популација укључена у истраживање

У ову студију су били укључени болесници оба пола, старији од 18 година, који су на основу података из анамнезе (историје болести) у посматраном временском периоду, имали неку од КВ дијагноза које су контраиндикација/посебно упозорење или мера опреза за прописивање диклофенака. Извршено је мапирање дијагноза из историје болести болесника, које су кодиране по МКБ, са дијагнозама у СКЛ (контраиндикације и посебна упозорења/мере опреза) које су кодиране у *MedDRA* (Прилог дисертације).

У ИСПЗЗ ЦГ, који лекари користе у свакодневном раду, могуће је вршити повезивање низа података, нпр. података из електронског картона болесника (медицински, демографски) са подацима о дијагнозама шифрираним у складу са шифарником МКБ – 10. ревизија (основна болест, коморбидитети), регистрованим лековима, итд. ИСПЗЗ ЦГ је у склопу овог истраживања иновиран, захваљујући имплементацији ИИА, тако да се приликом прописивања диклофенака аутоматски идентификују болесници којима је овај лек контраиндикуван или се мора примењивати уз посебна упозорења и мере опреза. Ово је постигнуто на начин што су у ИСПЗЗ уз дијагнозе болести, наведене у контраиндикацијама и мерама опреза за примену диклофенака из електронског картона болесника, софтверским решењем уграђени текстови из СКЛ, тако да лекар може, приликом прописивања диклофенака пацијентима с тим дијагнозама, користећи податке из електронског картона болесника из ИСПЗЗ ЦГ, видети упозорења тј. смернице за његово прописивање које су дате у наставку, у поглављу *Дефинисање порука упозорења (eng. pop-up messages)*.

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).

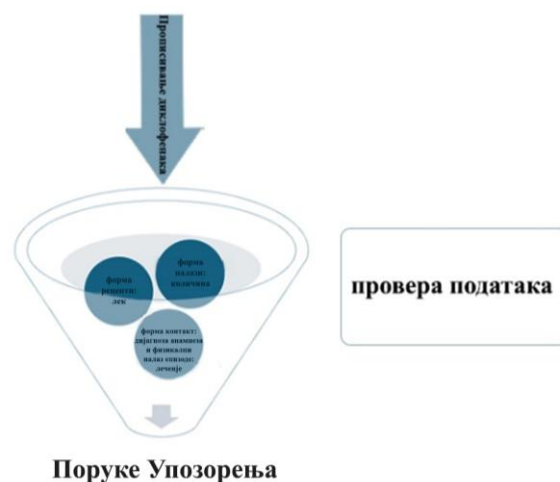
Потрошња лекова је анализирана на основу стандардне методологије СЗО засноване на броју ДДД/1000 становника/дан и АТЦ класификацији лекова ([https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index](https://www.whocc.no/atc_ddd_index)) (183).

Изложеност леку је процењена на основу индекса изложености (*eng. Exposure index – EI*), параметра који повезује јачину и дужину примене одређене системске формулације диклофенака и његове ДДД (*EI* (Јачина x дужина примјене лека)/ДДД) и представљаће број ДДД диклофенака који ће одређени болесник добијати у одређеном временском периоду.

Подаци који су укључени у анализу обухватили су податке из ИСПЗЗ ЦГ о прописивању диклофенака искључиво у државним домовима здравља.

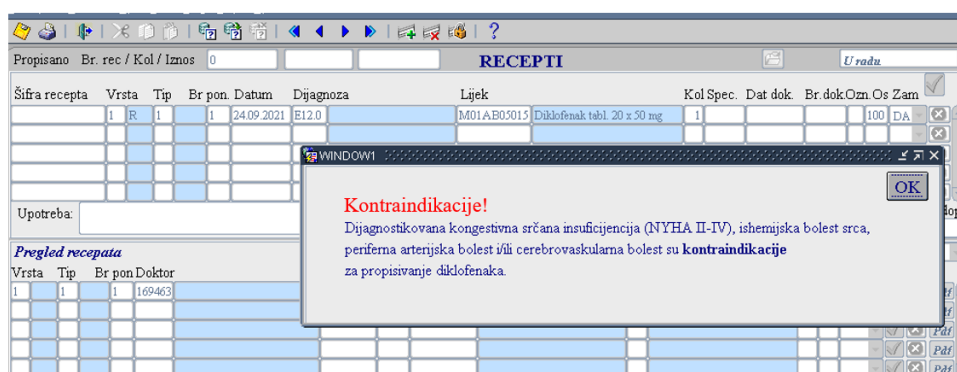
*Дефинисање порука упозорења (eng. pop-up messages) у ИСПЗЗ*

У ИСПЗЗ ЦГ за све болеснике доступни су подаци о прописаним лековима и подаци из историја болести (електронски здравствени картон). Захваљујући ИИА, одељци из СКЛ за диклофенак, који су од значаја за његову примену код пацијената са КВ болестима/болестима које представљају ризик од развоја КВ болести су постали интегрални дио ИСПЗЗ ЦГ, и то у виду упозорења која се појављују као *pop up messages* на екранима рачунара које лекари у ПЗЗ користе у свакодневном раду. Ове поруке упозорења о КВ ризику диклофенака су видљиве прописивачима у тренутку њихове намере да диклофенак пропишу ризичном болеснику. Ризичан болесник у овом истраживању је онај болесник који у својој историји болести има КВ болести/болести које представљају ризик за развој КВ болести, а које су уједно контраиндикације и посебна упозорења/мере опреза за прописивање диклофенака. Дакле, упарују се подаци из СКЛ диклофенака са дијагнозама из историје болести болесника (184,185) (Слике 12–16).



**Слика 12.** Начин контроле дијагноза и функционалност порука (pop-up messages) у ИСПЗЗ ЦГ (185)

Смисао садржаја порука упозорења је да пружи објективну, на научним доказима засновану информацију која ће помоћи прописивачу да донесе коначну одлуку о томе да ли прописати диклофенак болеснику, сходно информацијама из његовог медицинског картона. Дакле, у питању је концепт индивидуалне (персонализоване) терапије. Ове поруке могу бити трајно присутне у ИСПЗЗ ЦГ, што представља велику предност у односу на *DHPC* који се једном прослеђује прописивачу одређеног лека. Када је реч о болесницима који имају КВ болести/дијагнозе које су контраиндикација за прописивање диклофенака, на екрану се приликом покушаја његовог прописивања појављује порука следеће садржине.

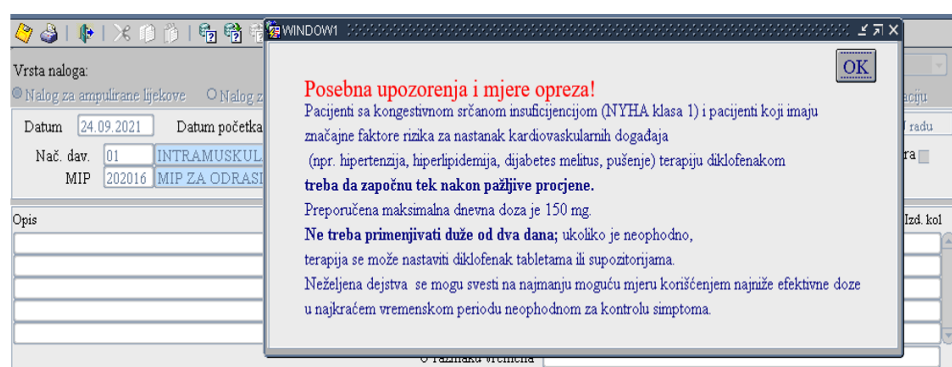


**Слика 13.** Поруке упозорења приликом покушаја прописивања диклофенака болесницима са КВ болестима/дијагнозама које су контраиндикација за његово прописивање (185)

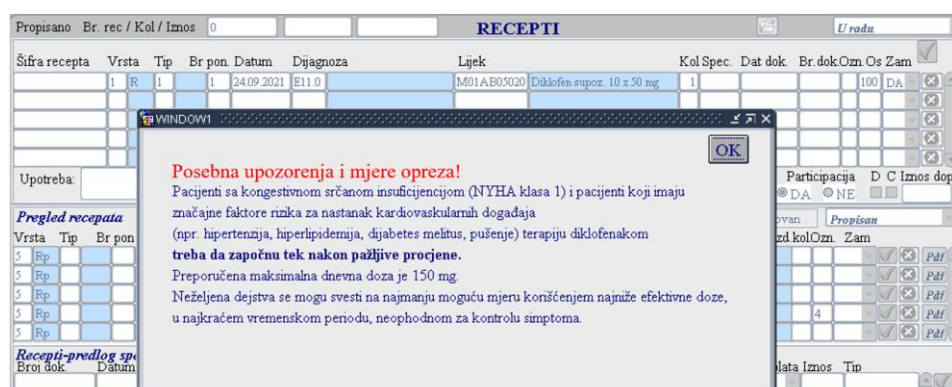
Када је реч о болесницима који имају дијагнозе које су посебна упозорења/мере опреза за прописивање диклофенака, на екрану се приликом покушаја прописивања лека појављује порука следеће садржине, у зависности од формулације диклофенака (орална, ректална, парентерална примена).



**Слика 14.** Поруке упозорења приликом покушаја прописивања оралних формулација диклофенака болесницима са КВ болестима/дијагнозама које представљају факторе ризика од развоја КВ болести (185)



**Слика 15.** Поруке упозорења приликом покушаја прописивања парентералних формулација диклофенака болесницима са КВ болестима/дијагнозама које представљају факторе ризика од развоја КВ болести (185)



**Слика 16.** Поруке упозорења приликом покушаја прописивања ректалних формулација диклофенака болесницима са КВ болестима/дијагнозама које представљају факторе ризика од развоја КВ болести (185)

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 (Број: 1-427/21-2450/3 од 29.09.2021. године).

#### 4.4. Снага студије и величина узорка

Да би се пронашла значајна разлика у стопи употребе диклофенака пре и после имплементације ИИА, као регулаторне мере коју је одобрио *CInMED*, на основу стандардних статистичких параметара (снага студије 80%, вероватноћа  $\alpha$  грешке 0,05, двострано тестирање) и података доступних за Енглеску (прописивање диклофенака уз присуство контраиндикације након увођења нових регулаторних мера је био мањи за 0,08%) (42), применом *Sign test* (једна група пре и после неке интервенције) уз коришћење програма *G\*Power 3.1*, израчуната је најмање потребна величина узорка од 312 болесника. Међутим, у нашим истраживањима укључен је значајно већи број болесника.

#### 4.5. Статистичка обрада података

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.

#### 4.6. Значај истраживања

Сprovedена истраживања имала су за циљ анализу података у вези са употребом диклофенака код болесника са КВ болестима/болестима које су фактор ризика од појаве КВ болести (болести које су контраиндикације/ посебна упозорења и мере опреза за прописивање диклофенака). Представљају велики искорак у приближавању препорука регулаторног тела у области лекова, у вези са њиховом рационалном

применом, терапијским протоколима у свакодневној клиничкој пракси, на нивоу ПЗЗ, на целокупној територији Црне Горе. Имплементацијом 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/примене диклофенака, лекар је информисан о разлозима зашто болеснику не смије бити прописан диклофенак, односно може бити прописан, али уз посебан опрез и праћење. Овакав начин подршке терапијском одлучивању (*Decision making*) до сада није био примењен нити у једном систему ПЗЗ, што му даје посебан значај. Поред тога, од значаја је што је овим истраживањем био обухваћен целокупни систем ПЗЗ једне државе, због чега истраживање спада у групу тзв. *national-based studies*, које се посебно вреднују у фармакоепидемиолошким студијама.

Предности базе података која је креирана за потребе овог истраживања, у циљу анализе обима и образаца прописивања диклофенака у ПЗЗ, не огледа се само у томе што је ИИА уједно и иновативан приступ у имплементацији ММР, већ и у томе, што се ради о алатки која је значајна за процену ефективности спроведених ММР, тј. представља одличну платформу за извођење студија употребе лека (*DUS*) у којима се могу пратити и здравствени исходи пацијената и закључивати о њиховој могућој повезаности са обрасцима примене одређеног лека.

Употребом ИИА, која је коришћена у овом истраживању, 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. Модел примењен код прописивања диклофенака ће бити модел који ће се применити на прописивање и других лекова за које ризик од неадекватног прописивања може имати озбиљне јавноздравствене последице.

За очекивати је да ће овај нови систем имплементације регулаторних мера у домену безбедности лекова, коришћењем савремених информатичких алатки (тзв. *machine learning*) допринети значајном смањењу ризика од испољавања озбиљних нежељених дејстава лекова и свих последица које она могу проузроковати (хоспитализација, инвалидитет, повећани трошкови лечења, смртни исход).

Истраживања која су део ове докторске дисертације су уједно и пилот истраживања у правцу унапређења постојећих база података у здравственим установама у Црној Гори, у сегменту праћења примене лекова након интервенција од стране надлежних институција за лекове и њихове припреме за будућа фармакоепидемиолошка истраживања. Већ поменут *DARWIN* пројекат не укључује само земље ЕУ што значи да би у блиској будућности медицинске базе података у Црној Гори могле бити дио *DARWIN* пројекта. Потребно је прилагодити се захтевима (мета подаци) и самим тим бити једна од база које су референтне за спровођење фармакоепидемиолошких истраживања. Циљ је да се захваљујући *RWD* (подаци у реалном времену) генеришу *RWE* (докази у реалном времену) који ће бити од помоћи регулаторним телима, произвођачима и истраживачима у унапређењу безбедности и рационалне употребе лекова, тј да пружају релевантне и валидне одговоре на специфична истраживачка питања.

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.

Дигитална интервенција на нивоу прописивања лека је нов, иновативан начин имплементације ММР, који може значајно смањити прописивање диклофенака у ПЗЗ код болесника са болестима које су контраиндикације/посебна упозорења и мере опреза за његову примену. У питању је пионирски корак у проналажењу оптималног начина за имплементацију ММР, са циљем позитивног утицаја на рационалније и безбедније прописивање лекова. На овај начин унапређује се здравље појединца, као и јавно здравље у целини. Додатно, унапређује се знање о безбедносном профилу лекова, у конкретном случају о озбиљним КВ ризицима примене системских формулација диклофенака.

## 5. РЕЗУЛТАТИ

### 5.1. Прописивање/потрошња диклофенака болесницима са КВ болестима/ ризиком од развоја КВ болести, на нивоу ПЗЗ у ЦГ, у петогодишњем временском периоду (01.01.2016-31.12.2020)

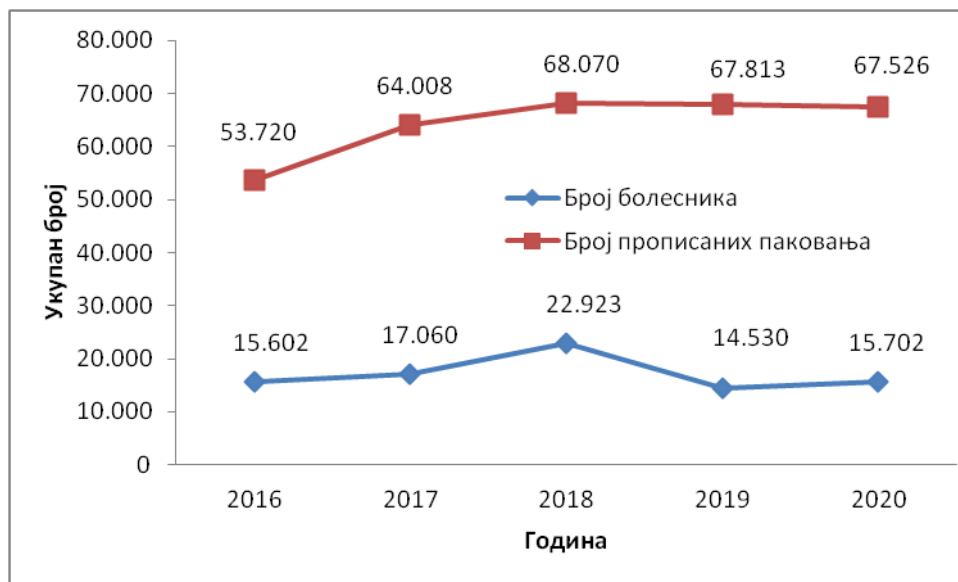
У посматраном петогодишњем временском периоду (01.01.2016–31.12.2020.) диклофенак је прописиван и болесницима са КВ болестима/ризиком од развоја КВ болести у анамнези, које уједно представљају контраиндикације или посебна упозорења/мере опреза за његово прописивање. Иако се укупан број болесника којима је био прописан диклофенак смањивао у том прериоду (са 94 269 у 2016. години на 79 168 болесника у 2020. години), тај тренд није уочен у случају болесника са КВ болестима/ ризиком од развоја КВ болести, код којих је, с изузетком 2019. године, постојао тренд повећања броја болесника, упркос постојању безбедносних ограничења за његову примену. У односу на укупан број болесника којима је током 2016., 2017., 2018., 2019.. и 2020. године био прописан диклофенак, њих 16%, 18%, 24%, 15% и 20%, редом, имали су КВ болест/ ризик од развоја КВ болести (Табела 11).

**Табела 11.** Укупан број болесника и број болесника са КВ болестима/ ризиком од развоја КВ болести (контраиндикације и посебна упозорења/мере опреза за примену диклофенака) којима је прописиван диклофенак, у периоду 2016-2020. година

| Година | Болесници на терапији диклофенаком, <i>n</i> | Болесници са КВ болестима/ ризиком од развоја КВ болести на терапији диклофенаком, <i>n</i> (%) |
|--------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2016   | 94 269                                       | 15 602 (16)                                                                                     |
| 2017   | 95 112                                       | 17 060 (18)                                                                                     |
| 2018   | 93 598                                       | 22 923 (24)                                                                                     |
| 2019   | 93 435                                       | 14 530 (15)                                                                                     |

|      |        |             |
|------|--------|-------------|
| 2020 | 79 168 | 15 702 (20) |
|------|--------|-------------|

У посматраном петогодишњем временском периоду, прописивање диклофенака болесницима са КВ болестима/ ризиком од развоја КВ болести, изражено на број прописаних паковања диклофенака, бележи тренд раста у прве три године (2016-2018), уз смањење прописивања у 2019. и 2020. години, у односу на 2018. годину (Слика 17).



**Слика 17.** Укупан број прописаних паковања диклофенака и број болесника са КВ болестима/ ризиком од развоја КВ болести (контраиндикације и посебна упозорења/мере опреза за примену диклофенака) којима је прописиван диклофенак, у периоду 2016-2020. година

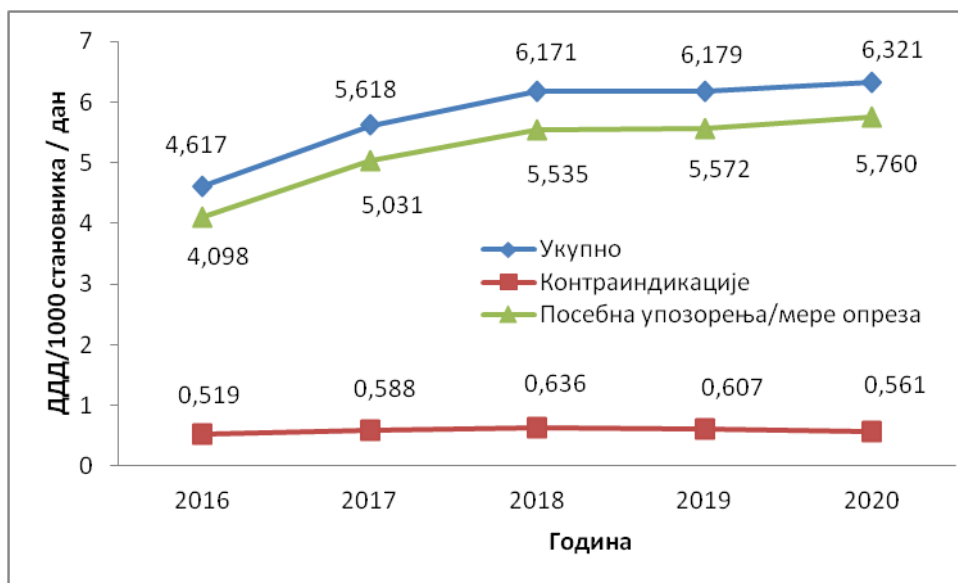
Од укупног броја болесника који су имали контраиндикације за прописивање диклофенака, највећи број (39,7%) је имао исхемијску болест срца, док је највећи број болесника којима се диклофенак могао прописати, али уз појачане мере опреза, имао хипертензију (77,4%) (Табела 12).

**Табела 12.** Укупан број болесника са КВ болестима/ ризиком од развоја КВ болести (контраиндикације и посебна упозорења/мере опреза за примену диклофенака) којима је прописиван диклофенак, у периоду 2016-2020. година, у односу на присутну болест (дијагнозу)

| Болест (дијагноза)                 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 | Укупно |
|------------------------------------|------|------|------|------|------|--------|
| <b>КВ болест</b>                   |      |      |      |      |      |        |
| Конгестивна срчана инсуфицијенција | 95   | 87   | 102  | 63   | 40   | 387    |

|                                                            |        |        |        |        |        |        |
|------------------------------------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Исхемијска срчана болест                                   | 753    | 785    | 1 004  | 619    | 569    | 3 730  |
| Остале срчане болести                                      | 507    | 488    | 597    | 369    | 330    | 2 291  |
| Болести артерија, артериола и капилара                     | 151    | 156    | 221    | 154    | 141    | 823    |
| Цереброваскуларна болест                                   | 371    | 390    | 529    | 374    | 364    | 2 028  |
| Болести срца плућног порекла и болести крвних судова плућа | 14     | 20     | 46     | 26     | 28     | 134    |
| <b>Болест— фактор ризика од КВ болести</b>                 |        |        |        |        |        |        |
| Хипертензија                                               | 10 561 | 11 713 | 15 836 | 10 025 | 11 013 | 59 148 |
| Хиперлипидемија                                            | 330    | 350    | 403    | 263    | 289    | 1 635  |
| Дијабетес мелитус                                          | 2 820  | 3 071  | 4 185  | 2 637  | 2 928  | 15 641 |
| Укупно                                                     | 15 602 | 17 060 | 22 923 | 14 530 | 15 702 | 85 817 |

Ако се анализира потрошња диклофенака код болесника са КВ болестима/ризиком од развоја КВ болести, изражено на број ДДД/1000 становника/дан, бележи се њен континуирани раст. Наиме, у посматраном временском периоду потрошња је повећана са 4,6 у 2016. години на 6,3 ДДД/1000 становника/дан, у 2020. години, што је пораст од 36,91% (Слика 18).



**Слика 18.** Укупна потрошња диклофенака код болесника са КВ болестима/ризиком од развоја КВ болести (контраиндикације и посебна упозорења/мере опреза за примену диклофенака) изражено као број ДДД/1000 становника/дан, у периоду 2016-2020. година

Потрошња диклофенака код КВ болесника, којима је примена овог лека контраиндикивана, у посматраном временском периоду прати тренд повећања његовог прописивања. Наиме, у периоду 2016-2018. приметан је раст потрошње диклофенака у овој групи болесника, док се у 2019. и 2020. бележи благи пад те потрошње. С друге стране, потрошња диклофенака код болесника са болестима које су фактор ризика од развоја КВ болести, којима диклофенак може бити прописан, али уз посебан опрез, бележи континуирани раст у посматраном временском периоду. Потрошња диклофенака код ових болесника бележи повећање са 4,1 у 2016. години на 5,8 у 2020. години, што је пораст од 41,5% (Слика 18).

Анализа потрошње диклофенака у односу на КВ болест/ ризик од развоја КВ болести такође показује да се овај лек, иако контраиндикиван, највише прописивао болесницима са исхемијском болести срца (просечно у току једне године 0,2372 ДДД/1000 становника/дан), док је међу болесницима са болестима које су фактор ризика од КВ болести а које захтевају појачане мере опреза за примену диклофенака, потрошња диклофенака била највећа код болесника са хипертензијом (просечно у току једне године 4,0123 ДДД/1000 становника/дан) (Табела 13).

**Табела 13.** Укупна потрошња диклофенака изражена на број ДДД/1000 становника/дан код болесника са КВ болестима/ ризиком од развоја КВ болести, у периоду 2016-2020. година, у односу на појединачне болести

| Болест (дијагноза)                                         | 2016   | 2017   | 2018   | 2019   | 2020   | Укупно  |
|------------------------------------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|---------|
| <b>КВ болест</b>                                           |        |        |        |        |        |         |
| Конгестивна срчана инсуфицијенција                         | 0,0313 | 0,0300 | 0,0283 | 0,0210 | 0,0181 | 0,1286  |
| Исхемијска срчана болест                                   | 0,2077 | 0,2457 | 0,2615 | 0,2466 | 0,2252 | 1,1867  |
| Остале срчане болести                                      | 0,1384 | 0,1487 | 0,1519 | 0,1336 | 0,1241 | 0,6966  |
| Болести артерија, артериола и капилара                     | 0,0384 | 0,0420 | 0,0471 | 0,0460 | 0,0487 | 0,2222  |
| Цереброваскуларна болест                                   | 0,1010 | 0,1175 | 0,1381 | 0,1485 | 0,1355 | 0,6407  |
| Болести срца плућног порекла и болести крвних судова плућа | 0,0026 | 0,0050 | 0,0112 | 0,0122 | 0,0115 | 0,0426  |
| <b>Болест- фактор ризика од КВ болести</b>                 |        |        |        |        |        |         |
| Хипертензија                                               | 3,1617 | 3,8670 | 4,2565 | 4,3121 | 4,4586 | 20,0613 |
| Хиперлипидемија                                            | 0,0873 | 0,0987 | 0,0966 | 0,0951 | 0,1004 | 0,4781  |
| Дијабетес мелитус                                          | 0,8434 | 1,0638 | 1,1797 | 1,1636 | 1,1994 | 5,4499  |

Ако се анализира потрошња диклофенака код болесника са КВ болестима, изражено на број ДДД/1000 становника/дан, у односу на начин примене системске формулације диклофенака (орално, парентерално, ректално), у посматраном временском периоду бележи се константан раст у потрошњи оралних формулација, пад у потрошњи парентералних формулација од 2017. године и константан пад у потрошњи ректалних формулација лека. Оралне формулације диклофенака чиниле су 98% укупне потрошње његових системских формулација (Табела 14).

**Табела 14.** Потрошња диклофенака изражена на број ДДД/1000 становника/дан код болесника са КВ болестима/ризиком од развоја КВ болести, током периода 2016-2020. година, у односу на начин примене системске формулације диклофенака

| Начин примене диклофенака | 2016  | 2017  | 2018  | 2019  | 2020  |
|---------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Орална формулација        | 4,523 | 5,520 | 6,079 | 6,091 | 6,262 |
| Парентерална формулација  | 0,090 | 0,095 | 0,091 | 0,086 | 0,060 |
| Ректална формулација      | 0,004 | 0,003 | 0,002 | 0,001 | 0,000 |

Анализа потрошње диклофенака у посматраном временском периоду, изражена на број прописаних паковања диклофенака болесницима са КВ болестима/ризиком од развоја КВ болести, указује на највећу потрошњу диклофенака код болесника са исхемијском болешћу срца (40,3%), осталим КВ болестима (25,8%) и цереброваскуларним болестима (19,2%), у групи болесника са КВ болестима које су контраиндикација за примену диклофенака (Табела 15), односно код болесника са хипертензијом (76,6%) и дијабетес мелитусом (21,5%), у групи болесника са болестима које захтевају посебна упозорења и мере опреза за прописивање диклофенака (Табела 16).

**Табела 15.** Број прописаних паковања диклофенака болесницима са КВ болестима које су контраиндикације за прописивање диклофенака, у различитим јачинама (дозама) и фармацеутским облицима (формулацијама) у периоду 2016-2020. година

| Болест (дијагноза)                 | Начин примене (доза) диклофенака |       |        |                      |               |        |
|------------------------------------|----------------------------------|-------|--------|----------------------|---------------|--------|
|                                    | Орална (мг)                      |       |        | Парентерална (мг/мл) | Ректална (мг) | Укупно |
|                                    | 50 мг                            | 75 мг | 100 мг | 75 мг/3 мл           | 50 мг         |        |
| Конгестивна срчана инсуфицијенција |                                  |       |        |                      |               |        |
| 2016                               | 4                                | 188   | 138    | 20                   | -             | 350    |
| 2017                               | 6                                | 204   | 100    | 44                   | -             | 354    |
| 2018                               | 5                                | 219   | 59     | 71                   | -             | 354    |
| 2019                               | -                                | 174   | 32     | 57                   | -             | 263    |
| 2020                               | -                                | 153   | 32     | 5                    | -             | 190    |

|                                                            |    |       |     |     |    |       |
|------------------------------------------------------------|----|-------|-----|-----|----|-------|
| <sup>1</sup> Исхемијска срчана болест                      |    |       |     |     |    |       |
| 2016                                                       | 58 | 1 298 | 820 | 275 | 8  | 2 459 |
| 2017                                                       | 76 | 1 710 | 763 | 339 | 10 | 2 898 |
| 2018                                                       | 36 | 2 189 | 420 | 329 | 9  | 2 983 |
| 2019                                                       | 2  | 2 026 | 445 | 297 | 1  | 2 771 |
| 2020                                                       | 1  | 1 978 | 295 | 98  | -  | 2 372 |
| Остале срчане болести                                      |    |       |     |     |    |       |
| 2016                                                       | 92 | 861   | 496 | 338 | 1  | 1 788 |
| 2017                                                       | 50 | 1 078 | 382 | 373 | -  | 1 883 |
| 2018                                                       | 28 | 1 269 | 211 | 381 | -  | 1 889 |
| 2019                                                       | 9  | 1 120 | 195 | 262 | 1  | 1 587 |
| 2020                                                       | 2  | 1 078 | 152 | 224 | -  | 1 456 |
| Болести артерија, артериола и капиlara                     |    |       |     |     |    |       |
| 2016                                                       | 6  | 289   | 64  | 241 | 1  | 601   |
| 2017                                                       | 15 | 322   | 68  | 172 | 1  | 578   |
| 2018                                                       | 3  | 370   | 56  | 227 | -  | 656   |
| 2019                                                       | -  | 325   | 99  | 199 | -  | 623   |
| 2020                                                       | 1  | 369   | 68  | 176 | 2  | 616   |
| <sup>2</sup> Цереброваскуларне болести                     |    |       |     |     |    |       |
| 2016                                                       | 24 | 525   | 272 | 338 | 6  | 1 165 |
| 2017                                                       | 22 | 673   | 264 | 297 | -  | 1 256 |
| 2018                                                       | 10 | 848   | 126 | 323 | -  | 1 307 |
| 2019                                                       | 1  | 896   | 216 | 346 | 1  | 1 460 |
| 2020                                                       | 1  | 828   | 173 | 233 | -  | 1 235 |
| Болести срца плућног порекла и болести крвних судова плућа |    |       |     |     |    |       |
| 2016                                                       | -  | 23    | 1   | 4   | -  | 28    |
| 2017                                                       | -  | 37    | 6   | 9   | -  | 52    |
| 2018                                                       | -  | 95    | 1   | 3   | -  | 99    |
| 2019                                                       | -  | 105   | 10  | -   | -  | 115   |
| 2020                                                       | -  | 99    | -   | -   | -  | 99    |

Напомена: Ректална формулација диклофенака за дијагнозу <sup>1</sup>исхемијска срчана болест укључује јачине диклофенака од 50 и 25мг, док за дијагнозу <sup>2</sup>цереброваскуларна болест укључује јачине (дозе) диклофенака од 12,5мг, 25мг и 50мг

**Табела 16.** Број прописаних паковања диклофенака болесницима са болестима које су ризик од развоја КВ болести (посебна упозорења и мере опреза) у различитим јачинама (дозама) и фармацеутским облицима (формулацијама) у периоду 2016-2020. година

| Болест<br>(дијагноза) | Начин примене (доза) диклофенака |        |        |                         |                          |        |
|-----------------------|----------------------------------|--------|--------|-------------------------|--------------------------|--------|
|                       | Орална (мг)                      |        |        | Парентерална<br>(мг/мл) | Ректална<br>(мг)         | Укупно |
|                       | 50 мг                            | 75 мг  | 100 мг | 75 мг/3 мл              | 12.5 мг,<br>25 мг, 50 мг |        |
| Хипертензија          |                                  |        |        |                         |                          |        |
| 2016                  | 971                              | 20 816 | 11 563 | 2 719                   | 137                      | 36 206 |
| 2017                  | 1042                             | 28 230 | 11 097 | 3 016                   | 104                      | 43 489 |
| 2018                  | 529                              | 35 487 | 7 635  | 2 748                   | 65                       | 46 464 |
| 2019                  | 183                              | 34 918 | 9 096  | 2 531                   | 57                       | 46 785 |
| 2020                  | 142                              | 38 028 | 7 414  | 1 735                   | 16                       | 47 335 |
| Хиперлипидемија       |                                  |        |        |                         |                          |        |
| 2016                  | 27                               | 556    | 342    | 70                      | 3                        | 998    |
| 2017                  | 36                               | 710    | 282    | 124                     | -                        | 1 152  |
| 2018                  | 10                               | 840    | 120    | 86                      | -                        | 1 056  |
| 2019                  | 2                                | 789    | 169    | 117                     | -                        | 1 077  |
| 2020                  | -                                | 864    | 149    | 90                      | -                        | 1 103  |
| Дијабетес<br>мелитус  |                                  |        |        |                         |                          |        |
| 2016                  | 250                              | 5 469  | 3 052  | 1 328                   | 26                       | 10 125 |
| 2017                  | 294                              | 7 816  | 2 901  | 1 326                   | 9                        | 12 346 |
| 2018                  | 151                              | 9 662  | 2 224  | 1 220                   | 5                        | 13 262 |
| 2019                  | 21                               | 9 274  | 2 520  | 1 314                   | 3                        | 13 132 |
| 2020                  | 54                               | 10 077 | 2 083  | 902                     | 4                        | 13 120 |

У посматраном временском периоду болесницима са КВ болестима које су контраиндикације за прописивање диклофенака, диклофенак је највише прописиван у фармацеутским облицима за оралну примену, и то 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. Удео

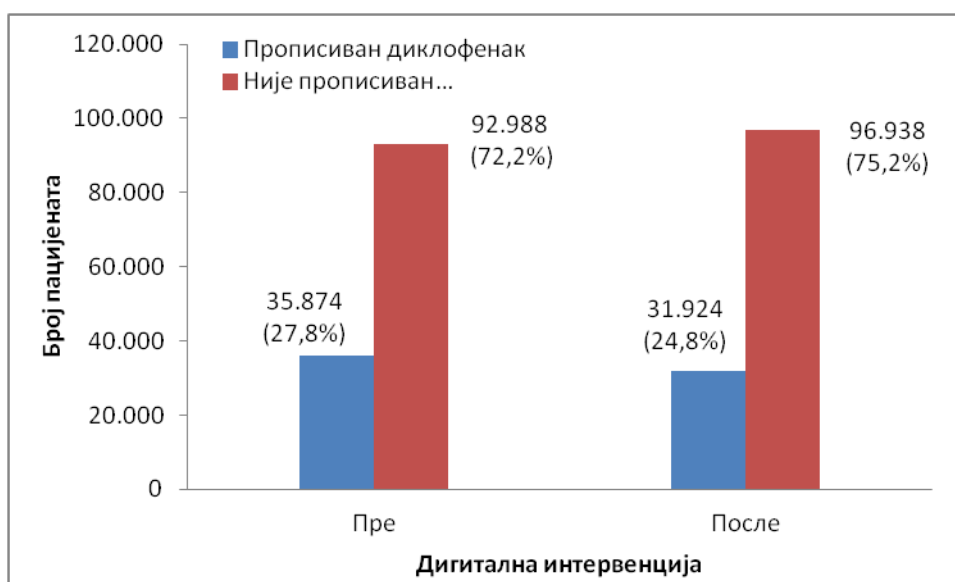
оралне формулације диклофенака у јачини од 100 мг, у односу на остале јачине и формулације лека, износио је 18,8% (Табела 15).

Слично горе наведеном, удио прописивање оралних формулација диклофенака у јачини од 75 мг и 100 мг, у односу на остале јачине и формулације лека, код болесника са ризиком од КВ болести износио је 70,7%, односно 21,1%. (Табела 16).

## 5.2. Прописивање диклофенака болесницима са КВ болестима/ризиком од развоја КВ болести, пре и после имплементације ИИА на нивоу ИСПЗЗ

Укупан број болесника са КВ болестима/ризиком од КВ болести, које су по подацима из СКЛ контраиндикације и посебна упозорења/мере опреза за прописивање диклофенака, на почетку периода праћења (04.10.2020. година) је био 128 862. У питању је велики број болесника (20.7% од укупног броја становника у Црној Гори), имајући у виду да је, према званичним подацима Управе за статистику ЦГ, укупан број становника у Црној Гори у 2020. години био 621 873 (186).

Након имплементације ИИА у ИСПЗЗ ЦГ, број болесника са КВ болестима/ ризик од КВ болести, којима је прописиван диклофенак, статистички је значајно смањен, са 27,8% на 24,8% (*McNemar test*,  $p < 0.001$ ). Такође, у периоду после имплементације ИИА, дошло је до повећања броја болесника са истим болестима којима није прописиван диклофенак, у односу на број болесника са истим болестима, којима није прописиван диклофенак у временском периоду пре имплементације ове дигиталне интервенције (Слика 19).



**Слика 19.** Укупан број болесника са КВ болестима/ризиком од развоја КВ болести којима јесте/није прописиван диклофенак годину дана пре и годину дана после имплементације ИИА

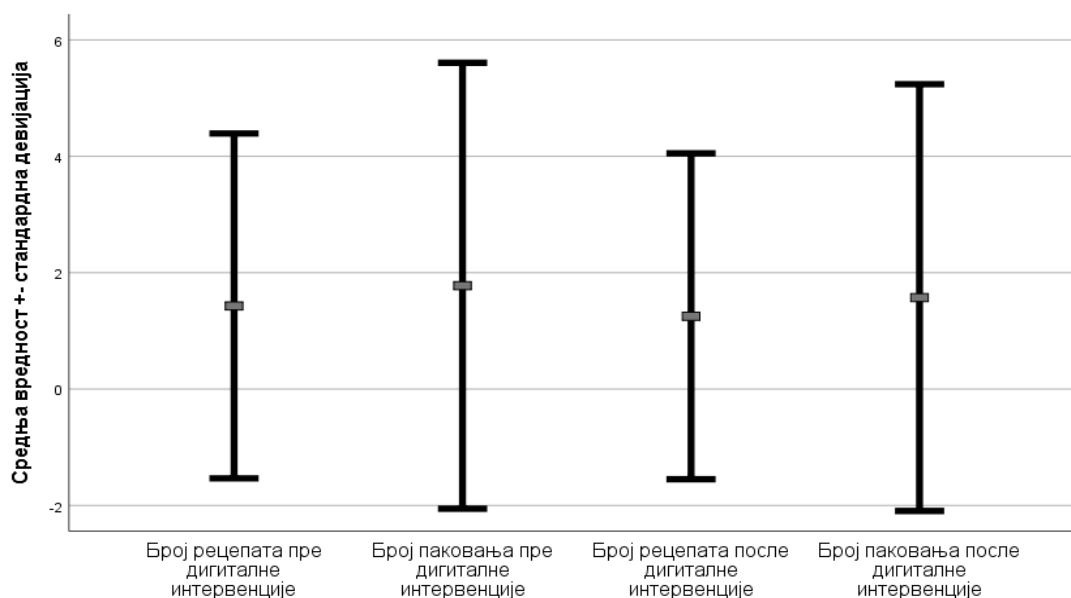
Ако се погледа Табела 17, може се видети да је диклофенак прописиван код 24 302 болесника и пре и после имплементације ИИА (кохорта 1), док код 11 572 болесника којима је диклофенак био прописан пре имплементације ИИА, исти није био прописиван у току једне године после имплементације ИИА. С друге стране, код 7 622 болесника којима диклофенак није био прописиван пре имплементације ИИА (тзв. диклофенак-*наиве* пацијенти), исти је био прописан после имплементације ИИА у ИСПЗЗ ЦГ (кохорта 2). Код 85 366 болесника којима диклофенак није био прописиван пре имплементације ИИА, исти није прописан ни после ове дигиталне интервенције.

**Табела 17.** Број болесника са КВ болестима/ризиком од КВ болести, којима јесте/није прописиван диклофенак годину дана пре и годину дана после имплементације ИИА

| Прописивање диклофенака пре имплементације ИИА | Прописивање диклофенака после имплементације ИИА |        |         | p вредност* |
|------------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------|---------|-------------|
|                                                | НЕ                                               | ДА     | Укупно  |             |
| НЕ                                             | 85 366                                           | 7 622  | 92 988  | < 0.001     |
| ДА                                             | 11 572                                           | 24 302 | 35 874  |             |
| Укупно                                         | 96 938                                           | 31 924 | 128 862 |             |

\* Wilcoxon Signed Ranks test

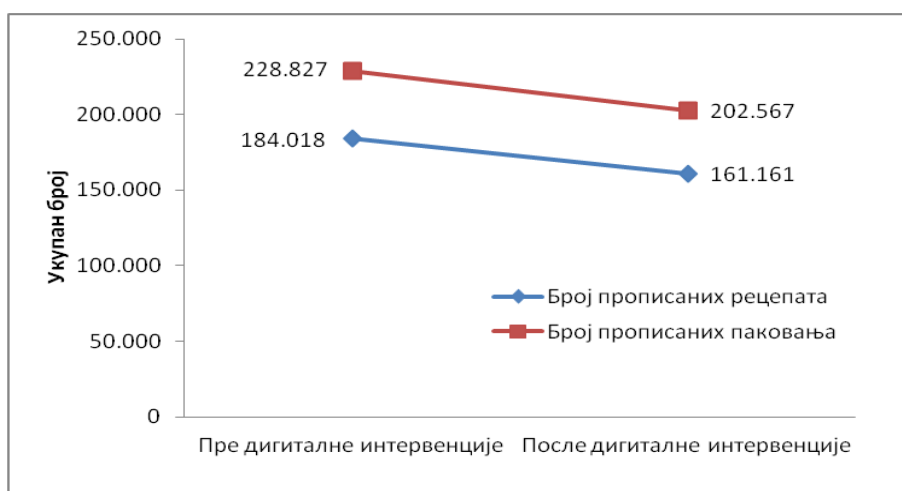
Ако погледамо број прописаних рецепата диклофенака, може се закључити да је он статистички значајно мањи након имплементације ИИА (Wilcoxon Signed Ranks test;  $p < 0,001$ ). У посматраном једногодишњем временском периоду пре имплементације ИИА, код 92 988 болесника није прописиван диклофенак, а остали су добијали један, па све до 31 рецепт за диклофенак. Број прописаних паковања (кутија) се кретао у опсегу од једне до 37 кутија диклофенака. Ако погледамо број прописаних кутија, може се закључити да је овај број статистички значајно мањи након имплементације ИИА у ИСПЗЗ ЦГ (Wilcoxon Signed Ranks test;  $p < 0,001$ ). После имплементације ИИА код 96 938 болесника диклофенак није прописиван, а остали су добијали од једног па све до 24 рецепта за диклофенак. С обзиром да су медијане и ИQR скоро нула у просеку, ако се прописивање изрази преко средње вредности и стандардне девијације, може се закључити да се број прописаних рецепата смањивао са 1,43 на 1,25, а број прописаних паковања са 1,78 на 1,57, што указује на смањење прописивања диклофенака код ових болесника (Слика 20).



**Слика 20.** Укупан број прописаних рецепата и паковања диклофенака код болесника са КВ болестима/ ризиком од развоја КВ болести, годину дана пре и годину дана после имплементације ИИА

Ако се посматрају болесници који су пре имплементације ИИА добијали диклофенак (кохорта 1), они су у просеку добијали 4 (2-8) рецепта и 5 (2-10) паковања диклофенака, а након имплементације ИИА 4 (2-7) рецепта и 5 (2-9) кутија лијека (Слика 20).

Укупан број прописаних рецепата диклофенака је смањен са 184 018 на 161 161, односно за 12,42%, док је број паковања смањен са 228 827 на 202 567, односно за 11,47% (Слика 21). Смањење у броју кутија је мање изражено у односу на број рецепата, што указује на могућу праксу прописивања већег броја паковања на једном рецепту за диклофенак.



**Слика 21.** Укупан број прописаних рецепата и паковања диклофенака код болесника са КВ болестима/ ризиком од КВ болести, годину дана пре и годину дана после имплементације ИИА

У кохорти 1 болесника коју чине болесници са КВ болестима/ризиком од КВ болести којима је диклофенак прописиван пре и после имплементације ИИА, смањење у прописивању диклофенака је било веће код болесника који су имали контраиндикације за прописивање диклофенака, у односу на болеснике са болестима које су посебна упозорења/мере опреза за његово прописивање (Табела 18).

**Табела 18.** Укупан број прописаних рецепата и паковања диклофенака у кохорти 1 болесника са КВ болестима/ризиком од развоја КВ болести, годину дана пре и годину дана после имплементације ИИА, у односу на КВ болести које су контраиндикација/посебна упозорења (мере опреза) за његову примену

| Болест (Дијагноза) болесника            | Прописивање диклофенака              |                                      | Смањење у прописивању диклофенака (%) |
|-----------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|
|                                         | Пре имплементације ИИА               | После имплементације ИИА             |                                       |
| Контраиндикација пре имплементације ИИА | 7 212 рецепата<br>9 007 паковања     | 4 768 рецепата<br>6 075 паковања     | 33,9% рецепата<br>32,5% паковања      |
| Упозорење/Опрез пре имплементације ИИА  | 176 633 рецепата<br>219 621 паковања | 134 799 рецепата<br>170 700 паковања | 23,7% рецепата<br>22,3% паковања      |
| Укупно                                  | 183 845 рецепата<br>228 628 паковања | 139 567 рецепата<br>176 775 паковања | 24,1% рецепата<br>22,7% паковања      |

У кохорти 2 болесника који су били *diclofenac-naïve* пре имплементације ИИА, а којима је диклофенак прописиван после имплементације ИИА, овај лек је више прописиван болесницима са болестима које су посебна упозорења/мере опреза за прописивање диклофенака у односу на болеснике са контраиндикацијама за његово прописивање (Табела 19). Узимајући у обзир укупан број болесника (Слика 19) може се закључити да је имплементација ИИА у ИСПЗЗ, као дигитална интервенција, утицала на одлуку лекара да пропише/не пропише диклофенак овим ризичним болесницима.

**Табела 19.** Укупан број прописаних рецепата и паковања диклофенака у кохорти 2 болесника (*diclofenac-naïve* болесници) са КВ болестима (контраиндикације)/ризиком од развоја КВ болести (мере опреза) годину дана после имплементације ИИА

| Дијагнозе болесника постављене пре имплементације ИИА | Прописивање диклофенака       |
|-------------------------------------------------------|-------------------------------|
| Контраиндикације                                      | 862 рецепата / 1 087 паковања |

|             |                                   |
|-------------|-----------------------------------|
| Мере опреза | 20 612 рецепата / 24 565 паковања |
| Укупно      | 21 474 рецепата / 25 652 паковања |

У кохорти 1 болесника са КВ болестима које су контраиндикације за његово прописивање, било је највише оних који су имали исхемијску болест срца, затим оних са осталим болестима срца, док су на трећем месту били болесници са цереброваскуларном болестима. Тим групама болесника диклофенак је пре имплементације ИИА био прописан на више од 1 000 рецепата. Када се посматрају само те три групе болесника, после имплементације ИИА смањење је било најизраженије у групи болесника са осталим болестима срца и цереброваскуларним болестима (око 39%, односно 38%), док је у групи са исхемијском болести срца смањење било око 30%. Од остале три групе болесника са дијагнозама које су такође контраиндикације за прописивање диклофенака, а којима је диклофенак био и пре, као и после ове дигиталне интервенције прописан на мање од 1 000 рецепата, највише смањење у прописивању је забележено у групи болесника са дијагнозом болести срца плућног порекла и болести крвних судова плућа (више од 50%), затим код оних са дијагнозом болести артерија, малих артерија и капилара (око 27%) и на крају код оних са дијагнозом конгестивна инсуфицијенција срца (око 24%). Интересантно је поменути да у групи болесника са конгестивном срчаном инсуфицијенцијом, смањење у броју паковања је било мање у односу на смањење броја рецепата. Наиме, код болесника са осталим дијагнозама, разлика у смањењу броја рецепата и паковања је износила 1-2%, док је код болесника са конгестивном срчаном инсуфицијенцијом та разлика око 5%. То значи да, иако је болесницима са конгестивном инсуфицијенцијом срца, после дигиталне интервенције било прописано у просеку за око 24% мање рецепата, очито да је на појединим рецептима било прописано више од једног паковања лека (Табела 20). После дигиталне интервенције, у кохорти 1 болесника којима је пре дигиталне интервенције прописиван диклофенак, а који су имали дијагнозе које захтевају мере опреза приликом прописивања диклофенака, дошло је до смањења у броју прописаних рецепата (око 23% код болесника са хипертензијом и хиперлипидемијом, око 26% код болесника са дијабетес мелитусом) и броју паковања диклофенака (21,5% код болесника са хипертензијом и хиперлипидемијом и 25% код болесника са дијабетес мелитусом) (Табела 20)

**Табела 20.** Укупан број прописаних рецепата и паковања диклофенака у кохорти 1 болесника са КВ болестима (контраиндикације)/ризиком од развоја КВ болести (мере опреза), годину дана пре и годину дана после имплементације ИИА, у односу на појединачне болести

| Дијагнозе болесника постављене пре имплементације ИИА |                                                            | Прописивање диклофенака            |                                   | Смањење у прописивању диклофенака (%) |
|-------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|
|                                                       |                                                            | Пре имплементације ИИА             | После имплементације ИИА          |                                       |
| Контраиндикације                                      | конгестивна срчана инсуфицијенција                         | 296 рецепата<br>391 паковања       | 224 рецепата<br>317 паковања      | 24,32 рецепата<br>18,93 паковања      |
|                                                       | исхемијска болест срца                                     | 3 108 рецепата<br>3 869 паковања   | 2 180 рецепата<br>2 798 паковања  | 29,86 рецепата<br>27,68 паковања      |
|                                                       | остале болести срца                                        | 1 776 рецепата<br>2 134 паковања   | 1 087 рецепата<br>1 330 паковања  | 38,79 рецепата<br>37,68 паковања      |
|                                                       | болести артерија, малих артерија и капилара                | 544 рецепата<br>722 паковања       | 395 рецепата<br>512 паковања      | 27,39 рецепата<br>29,09 паковања      |
|                                                       | цереброваскуларна болест                                   | 1 228 рецепата<br>1 552 паковања   | 766 рецепата<br>963 паковања      | 37,62 рецепата<br>37,95 паковања      |
|                                                       | болести срца плућног порекла и болести крвних судова плућа | 260 рецепата<br>339 паковања       | 116 рецепата<br>155 паковања      | 55,38 рецепата<br>54,28 паковања      |
| Мере опреза                                           | хипертензија                                               | 126128 рецепата<br>157244 паковања | 97292 рецепата<br>123447 паковања | 22,86 рецепата<br>21,49 паковања      |
|                                                       | хиперлипидемија                                            | 10 884 рецепата<br>13489 паковања  | 8 314 рецепата<br>10587 паковања  | 23,61 рецепата<br>21,51 паковања      |
|                                                       | дијабетес мелитус                                          | 39621 рецепата<br>48888 паковања   | 29193 рецепата<br>36666 паковања  | 26,32 рецепата<br>25 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. Резултати су приказани

посебно за болеснике са дијагнозама (контраиндикације/мере опреза за прописивање диклофенака) потврђеним после и пре дигиталне интервенције (Табела 21). Резултати указују на значајно мањи број прописаних рецепата/паковања диклофенака код обе групе болесника, у поређењу са болесницима којима је диклофенак прописиван и пре и након имплементације ИИА (кохорта 1).

Број прописаних рецепата/паковања је био мањи у групи болесника којима је након дигиталне интервенције установљена дијагноза која је контраиндикација/мера опреза за прописивање диклофенака.

**Табела 21.** Укупан број прописаних рецепата и паковања диклофенака у кохорти 2 болесника (diclofenac-наиве болесници ) са КВ болестима/ризиком од развоја КВ болести које су потврђене пре/после имплементације ИИА, у односу на контраиндикације/посебна упозорења (мере опреза)

| Дијагнозе пацијената |                                                                       | Прописивање диклофенака<br>(рецепти/паковања)                          |                                                                          |
|----------------------|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
|                      |                                                                       | Болесници са<br>дијагнозама<br>потврђеним пре<br>имплементације<br>ИИА | Болесници са<br>дијагнозама<br>потврђеним после<br>имплементације<br>ИИА |
| Контраиндикације     | конгестивна срчана<br>инсуфицијенција                                 | 2/2                                                                    | 1/1                                                                      |
|                      | исхемијска срчана<br>болест                                           | 331 / 406                                                              | 154 / 191                                                                |
|                      | остале срчане<br>болести                                              | 246 / 311                                                              | 170 / 213                                                                |
|                      | болести артерија,<br>малих артерија и<br>капилара                     | 77 / 99                                                                | 52 / 72                                                                  |
|                      | цереброваскуларна<br>болест                                           | 150 / 198                                                              | 94 / 116                                                                 |
|                      | болести срца<br>плућног поријекла и<br>болести крвних<br>судова плућа | 56 / 71                                                                | 31 / 33                                                                  |
| Посебна<br>упозорења | хипертензија                                                          | 14598 / 17 337                                                         | 12 236 / 14 492                                                          |
|                      | хиперлипидемија                                                       | 1 600 / 1 925                                                          | 505 / 625                                                                |
|                      | дијабетес мелитус                                                     | 4 414 / 5 303                                                          | 3 616 / 4 369                                                            |
|                      | Недостајуће<br>дијагнозе*                                             | -                                                                      | 4 615 / 5 540                                                            |

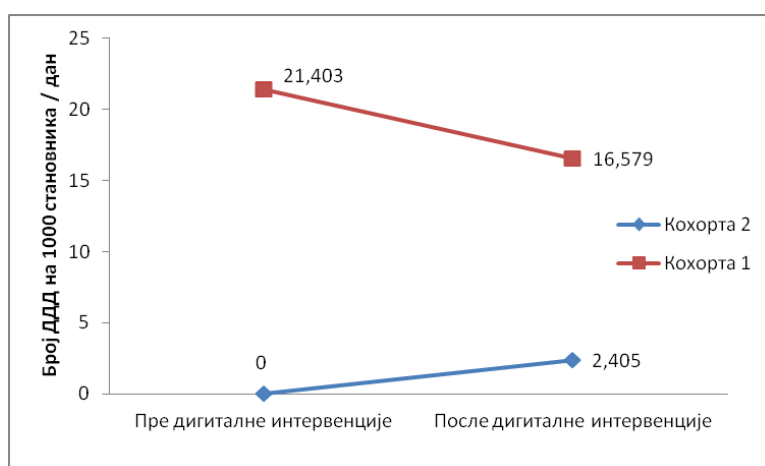
\* Ови подаци се односе на болеснике са болестима које су ризик од развоја КВ болести (посебна упозорења/мере опреза за прописивање диклофенака). Нема прецизних података о томе која је дијагноза у питању – хипертензија, хиперлипидемија, дијабетес мелитус) зато што болесници нису долазили на контролне прегледе на којима се уписује њихова коначна дијагноза

### 5.2.1. Потрошња диклофенака код болесника са КВ болестима/ризиком од развоја КВ болести, пре и после имплементације ИИА на нивоу ИСПЗЗ

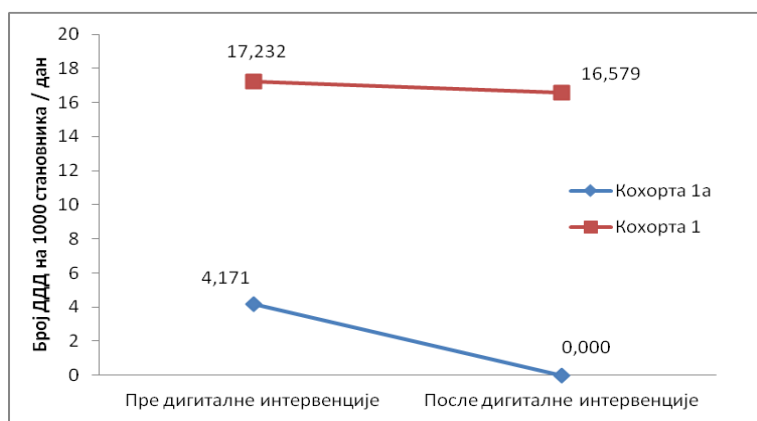
На Сликама 22 и 23 приказана је потрошња диклофенака у ДДД/1000 становника/дан у кохорти 1 и кохорти 2 болесника пре и после имплементације ИИА. Као што се може и видети на Слици 22, захваљујући имплементацији ИИА дошло је до смањења потрошње диклофенака у кохорти 1 болесника.

На основу потрошње диклофенака изражено у ДДД/1000 становника/дан у кохорти 2 болесника (2,405), може се закључити да су поруке упозорења у ИСПЗ3, имплементирание захваљујући ИИА ипак ограничиле прописивање диклофенака ризичним болесницима.

На основу резултата приказаних на Слици 23, који се односи на потрошњу диклофенака у кохорти 1, може се закључити да је захваљујући имплементацији ИИА прописивање диклофенака смањено, док је код одређеног броја болесника из ове кохорте прекинуто, тј ефекат имплементације ИИА је код ових болесника (кохорта 1а) стопроцентан.



**Слика 22.** Укупна потрошња диклофенака код болесника са КВ болестима/ризиком од развоја КВ болести у кохорти 1 и кохорти 2 болесника, изражено као број ДДД/1000становника/дан, пре и у после имплементације ИИА



**Слика 23.** Укупна потрошња диклофенака код болесника са КВ болестима/ризиком од КВ болести у кохорти 1 болесника, изражено као број ДДД/1000становника/дан, пре и у после имплементације ИИА

### 5.3. Потрошња диклофенака у кохорти 2 болесника у односу на демографске податке (пол и старост)

У наставку је дата детаљнија анализа потрошње диклофенака у кохорти 2 болесника (пре имплементације ИИА *diclofenac-naïve* болесници) којима је једну годину након имплементације ИИА прописиван диклофенак. Резултати су приказани с обзиром на њихове демографске карактеристике (пол и узраст) (Табела 22) и примењену формулацију диклофенака (Табела 23). Болесници су у односу на узраст подељени у три старосне категорије: 45-64, 65-74 и  $\geq 75$  година (у најмлађој посматраној групи, тзв. одрасле особе, није било болесника млађих од 45 година, због чега је ова година узета као доња граница за ову старосну групу).

**Табела 22.** Потрошња диклофенака у кохорти 2 болесника на основу демографских карактеристика (пол и старост) једну годину после имплементације ИИА

| Потрошња диклофенака     | Пол           |          |        | $p^*$ | Узраст (године) |       |           | $p^{**}$  |
|--------------------------|---------------|----------|--------|-------|-----------------|-------|-----------|-----------|
|                          | Сви болесници | Мушкарци | Жене   |       | 45-64           | 65-74 | $\geq 75$ |           |
| ДДД/1,000 становника/дан | 2,36          | 0,94     | 1,42   | 0,067 | 1,02            | 0,82  | 0,51      | $< 0,001$ |
| Број рецепата            | 20 361        | 8 080    | 12 281 | 0,119 | 9 008           | 7 033 | 4 320     | $< 0,001$ |
| Број паковања            | 24 401        | 9 727    | 14 674 | 0,056 | 10 603          | 8 472 | 5 326     | $< 0,001$ |

\*Mann-Whitney test; \*\*Kruskal-Wallis test

У кохорти 2 болесника 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 ( $\geq 75$  година).

Када се посматра прописивање формулација диклофенака у овој кохорти болесника, уочава се да је потрошња диклофенака у формулацијама за оралну примену била статистички значајно већа у односу на формулације за ректалну примену, док парентералне формулације нису ни биле прописиване (Табела 23).

**Табела 23.** Потрошња диклофенака у кохорти 2 болесника у односу на врсту системске формулације (начин примене) диклофенака

| Потрошња диклофенака                      | Орална формулација | Ректална формулација | $p$ вредност* |
|-------------------------------------------|--------------------|----------------------|---------------|
| Укупна потрошња у ДДД/1000 становника/дан | 2,35               | 0,004                | $< 0,001$     |
| Укупна потрошња у паковањима              | 24 226             | 175                  | $< 0,001$     |
| Укупан број рецепата                      | 20 204             | 157                  | $< 0,001$     |

*\*Mann-Whitney test*

У Табелама 24 и 25 дат је број болесника у кохорти 2, у односу на демографске карактеристике болесника (пол и старост) и дијагнозе (болести) које су КВ болести/ризик од развоја КВ болести.

**Табела 24.** Број болесника у кохорти 2, у односу на дијагнозе које су КВ болести/ризик од развоја КВ болести и пол болесника

| Болести (дијагнозе) болесника |                                                            | Пол      | Број болесника |
|-------------------------------|------------------------------------------------------------|----------|----------------|
| Контраиндикације              | Конгестивна срчана инсуфицијенција                         | Укупно   | 28             |
|                               |                                                            | Мушкарци | 16             |
|                               |                                                            | Жене     | 12             |
|                               | Исхемијска срчана болест                                   | Укупно   | 460            |
|                               |                                                            | Мушкарци | 235            |
|                               |                                                            | Жене     | 225            |
|                               | Друге срчане болести                                       | Укупно   | 277            |
|                               |                                                            | Мушкарци | 130            |
|                               |                                                            | Жене     | 147            |
|                               | Болести артерија, артериола и капилара                     | Укупно   | 158            |
|                               |                                                            | Мушкарци | 84             |
|                               |                                                            | Жене     | 74             |
|                               | Цереброваскуларне болести                                  | Укупно   | 211            |
|                               |                                                            | Мушкарци | 94             |
|                               |                                                            | Жене     | 117            |
|                               | Болести срца плућног порекла и болести крвних судова плућа | Укупно   | 39             |
|                               |                                                            | Мушкарци | 15             |
|                               |                                                            | Жене     | 24             |
| Мере опреза                   | Хипертензија                                               | Укупно   | 5 916          |
|                               |                                                            | Мушкарци | 2 258          |
|                               |                                                            | Жене     | 3 658          |
|                               | Хиперлипидемија                                            | Укупно   | 701            |
|                               |                                                            | Мушкарци | 253            |
|                               |                                                            | Жене     | 448            |
|                               | Дијабетес мелитус                                          | Укупно   | 1 510          |
|                               |                                                            | Мушкарци | 743            |
|                               |                                                            | Жене     | 767            |

Из података наведених у Табели 24, види се да је у кохорти 2 болесника (болесници којима пре имплементације ИИА у ИСППЗ у ЦГ није прописиван диклофенак, али јесте после имплементације ИИА), који су имали дијагнозу/КВ болест која је контраиндикација за примену диклофенака, лек највише прописиван болесницима са исхемијском болести срца (60,1%), док је код оних који су имали дијагнозу/ болест која

представља мере опреза за примену диклофенака, лек највише прописиван код оних са хипертензијом (72,8%).

Када се посматра прописивање диклофенака болесницима у кохорти 2, с обзиром на дијагнозе/КВ болести које су контраиндикација за његову примену и узраст болесника (Табела 25), уочава се да је лек најмање прописиван најстаријој групи ( $\geq 75$  година), изузев у случају болесника са конгестивном срчаном инсуфицијенцијом и другим болестима срца. С друге стране, када се посматрају болесници из ове кохорте који су имали дијагнозе/болести које представљају мере опреза за примену диклофенака, овај лек је у свим случајевима најмање прописиван управој овој најстаријој групи болесника.

**Табела 25.** Број болесника у кохорти 2, у односу на дијагнозе које су КВ болести/ризик од развоја КВ болести и старост болесника

| Болести (дијагнозе) болесника |                                                            | Узраст    | Број болесника | Укупно |
|-------------------------------|------------------------------------------------------------|-----------|----------------|--------|
| Контраиндикације              | Конгестивна срчана инсуфицијенција                         | 45-64     | 5              | 28     |
|                               |                                                            | 65-74     | 7              |        |
|                               |                                                            | $\geq 75$ | 16             |        |
|                               | Исхемијска срчана болест                                   | 45-64     | 196            | 460    |
|                               |                                                            | 65-74     | 166            |        |
|                               |                                                            | $\geq 75$ | 98             |        |
|                               | Друге срчане болести                                       | 45-64     | 37             | 277    |
|                               |                                                            | 65-74     | 86             |        |
|                               |                                                            | $\geq 75$ | 154            |        |
|                               | Болести артерија, артериола и капилара                     | 45-64     | 64             | 158    |
|                               |                                                            | 65-74     | 65             |        |
|                               |                                                            | $\geq 75$ | 29             |        |
|                               | Цереброваскуларне болести                                  | 45-64     | 81             | 211    |
|                               |                                                            | 65-74     | 73             |        |
|                               |                                                            | $\geq 75$ | 57             |        |
|                               | Болести срца плућног порекла и болести крвних судова плућа | 45-64     | 18             | 39     |
|                               |                                                            | 65-74     | 14             |        |
|                               |                                                            | $\geq 75$ | 7              |        |
| Мере опреза                   | Хипертензија                                               | 45-64     | 2 648          | 5 916  |
|                               |                                                            | 65-74     | 2 043          |        |
|                               |                                                            | $\geq 75$ | 1 225          |        |
|                               | Хиперлипидемија                                            | 45-64     | 442            | 701    |
|                               |                                                            | 65-74     | 198            |        |
|                               |                                                            | $\geq 75$ | 61             |        |
|                               | Дијабетес мелитус                                          | 45-64     | 623            | 1 510  |
|                               |                                                            | 65-74     | 597            |        |

|  |  |      |     |  |
|--|--|------|-----|--|
|  |  | ≥ 75 | 290 |  |
|--|--|------|-----|--|

#### 5.4. Здравствени исходи прописивања диклофенака у кохорти 2 болесника после имплементације ИИА, у односу на дијагнозе које су контраиндикације за прописивање диклофенака

У Табели 26 дат је број болесника у кохорти 2 са дијагнозама које су контраиндикације за прописивање диклофенака, пре и након увођења диклофенака у терапију. У питању су болесници којима пре имплементације ИИА није био прописиван диклофенак, али јесте након имплементације ИИА, упркос порукама упозорења у ИСПЗЗ.

**Табела 26.** Број болесника са дијагнозама које су контраиндикације за прописивање диклофенака у кохорти 2 болесника, пре и после имплементације ИИА

| Болести (дијагнозе) болесника                              | Број болесника пре прописивања диклофенака | Број болесника након прописивања диклофенака | Промена у броју болесника (%) |
|------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------|
| Конгестивна срчана инсуфицијенција                         | 28                                         | 36                                           | +28.57                        |
| Исхемијска срчана болест                                   | 460                                        | 509                                          | +10.65                        |
| Друге срчане болести                                       | 277                                        | 286                                          | +3.25                         |
| Болести артерија, артериола и капилара                     | 158                                        | 224                                          | +41.77                        |
| Цереброваскуларне болести                                  | 211                                        | 238                                          | +12.8                         |
| Болести срца плућног порекла и болести крвних судова плућа | 39                                         | 41                                           | +5.13                         |

Из података презентованих у Табели 26, произилази да је током једне године од почетка примене диклофенака у кохорти 2 болесника дошло до пораста 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.

#### 5.5. Здравствени исходи прописивања диклофенака после имплементације ИИА, мерено бројем упута на специјалистичке нивое здравствене заштите

У Табелама 27 и 28 су приказани резултати који указују на здравствене исходе, посматрано кроз број упута на више нивое специјалистичке здравствене заштите (интерна медицина, кардиологија, кардиохирургија, неурологија, неурохирургија), од лекара који прописује диклофенак на нивоу ПЗЗ. Резултати су приказани за обе

посматране кохорте болесника једну годину пре и једну годину после имплементације ИИА у ИСПЗЗ ЦГ.

**Табела 27.** Број упута на специјалистичке нивое здравствене заштите, пре и после имплементације ИИА, у кохорти 1 болесника

| Број упута              | Пре имплементације ИИА | После имплементације ИИА | <i>p</i> вредност *                  |
|-------------------------|------------------------|--------------------------|--------------------------------------|
| Медијана ( <i>IQR</i> ) | 1 (1-2)                | 1 (1-2)                  | < 0,001                              |
| Укупно                  | 21 100                 | 20 104                   | Смањење укупног броја упута за 4,72% |
| Интерна медицина        | 13 617                 | 7 705                    |                                      |
| Кардиохирургија         | 172                    | 0                        |                                      |
| Кардиологија            | 7 311                  | 0                        |                                      |
| Неурохирургија          | 0                      | 2 709                    |                                      |
| Неурологија             | 0                      | 9 690                    |                                      |

\*Mann-Whitney test

**Табела 28.** Број упута на више - специјалистичке нивое здравствене заштите, пре и после имплементације ИИА, у кохорти 2 болесника

| Број упута              | Пре имплементације ИИА | После имплементације ИИА | <i>P</i> вредност *                    |
|-------------------------|------------------------|--------------------------|----------------------------------------|
| Медијана ( <i>IQR</i> ) | 1 (1-2)                | 1 (1-2)                  | 0.172                                  |
| Укупно                  | 6 315                  | 8 041                    | Повећање укупног броја упута за 27,33% |
| Интерна медицина        | 2 259                  | 2 585                    |                                        |
| Кардиохирургија         | 50                     | 39                       |                                        |
| Кардиологија            | 2 545                  | 2 728                    |                                        |
| Неурохирургија          | 290                    | 703                      |                                        |
| Неурологија             | 1 171                  | 1 986                    |                                        |

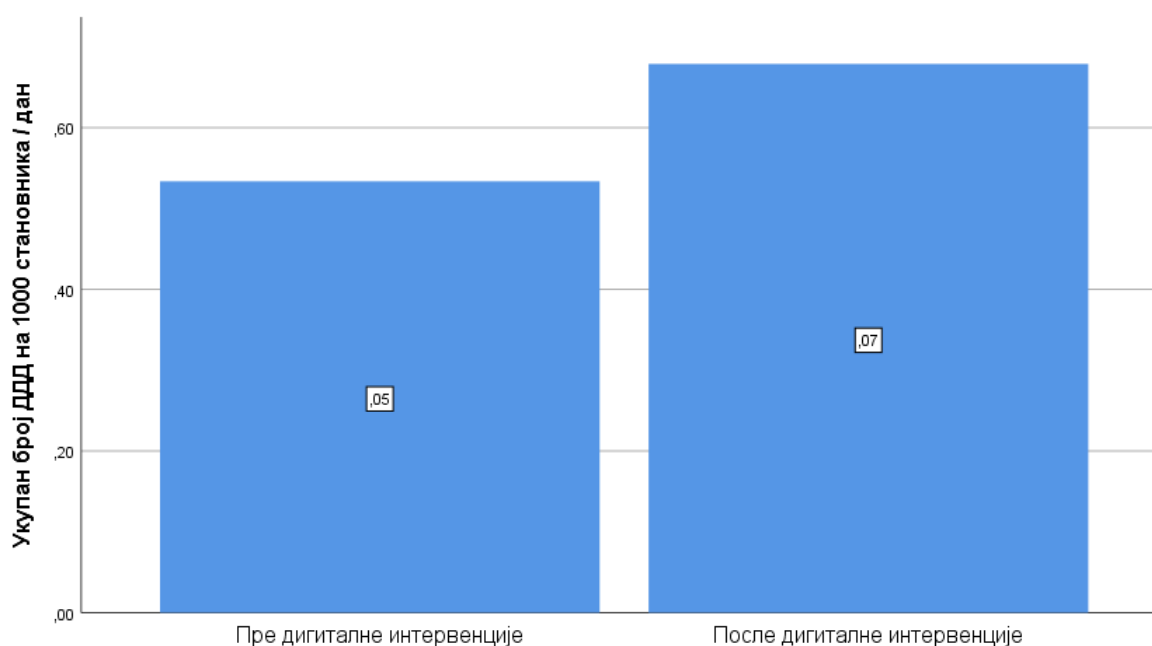
\*Mann-Whitney test

Као што се може видети из података приказаних у Табели 28, у кохорти 2 болесника (претходно *diclofenac-naïve* болесници), током једне године од почетка примене диклофенака дошло је до повећања броја упута на више, специјалистичке нивое здравствене заштите за 27,33%, али то повећање није достигло ниво статистичке

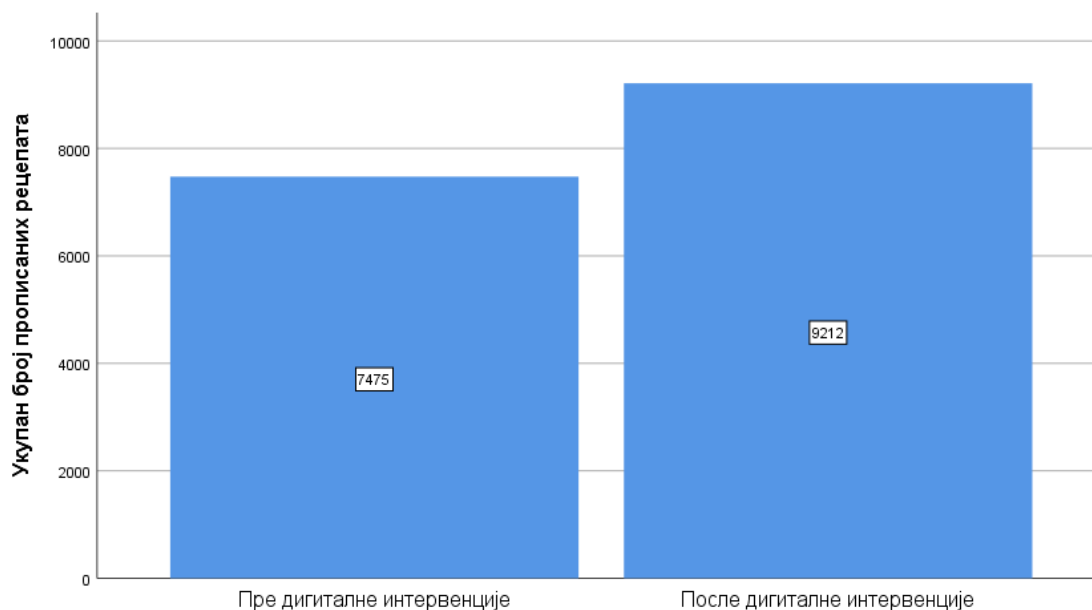
значајности. Највеће повећање броја упута било је за специјалистичке прегледе из области неурохирургије (за 142,4%), затим неурологије (за 69,6%), интерне медицине (за 14,4%) и кардиологија (за 7,2%), док је број упута за кардиохирургију опао за 62%.

#### 5.6. Прописивање/потрошња напроксена и ибупрофена болесницима из кохорте 1 и кохорте 2, пре и после имплементације ИИА у ИСПЗЗ

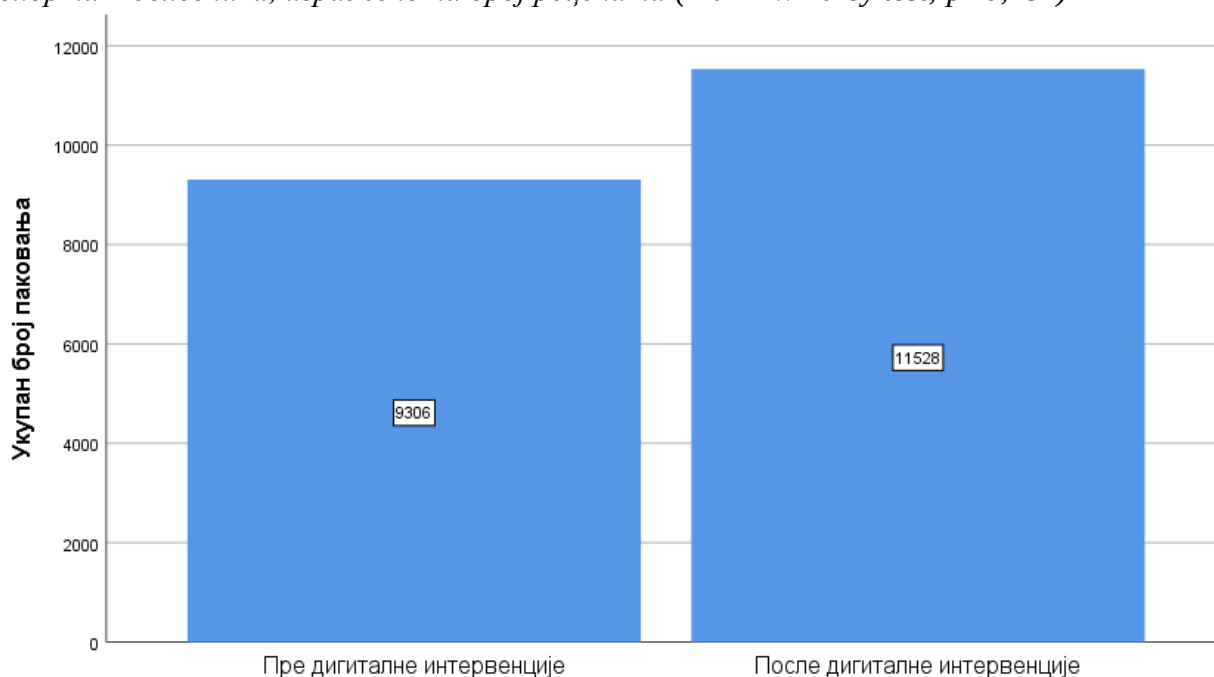
У кохорти 1 болесника, у којој је након имплементације ИИА дошло до смањења потрошње диклофенака, дошло је, очекивано, до повећања потрошње напроксена и ибупрофена, као терапијских алтернатива диклофенаку, са повољнијим КВ безбедносним профилем, изражено на ДДД/1000становника/дан, број рецепата и број паковања, али разлика није била статистички значајна (Слике 24 - 26).



**Слика 24.** Потрошња ибупрофена и напроксена пре и после имплементације ИИА, у кохорти 1 болесника, изражено на ДДД/1000становника/дан (Mann-Whitney test;  $p=0,198$ )



**Слика 25.** Потрошња ибупрофена и напроксена пре и после имплементације ИИА, у кохорти 1 болесника, изражено на број рецепата (Mann-Whitney test;  $p=0,787$ )



**Слика 26.** Потросња ибупрофена и напроксена пре и после имплементације ИИА, у кохорти 1 болесника, изражено на број паковања (Mann-Whitney test;  $p=0,909$ )

У Табелама 29-33 су дати резултати потрошње напроксена и ибупрофена (изражено у ДДД/1000 становника/дан, број рецепата и број паковања) у кохорти 1 болесника, пре и после имплементације ИИА у ИСПЗЗ, с обзиром на демографске карактеристике (пол и старост) болесника. Потрошња напроксена и ибупрофена је била већа код жена у односу на мушкарце, изражено на ДДД/1000 становника/дан, број рецепата и број паковања. Када је реч о животној доби, потрошња ибупрофена и напроксена је била највећа у категорији болесника старости 45-64 године а најмања у категорији болесника

$\geq 75$  година. После имплементације ИИА дошло је до пораста потрошње напроксена и ибупрофена у свим посматраним старосним групама.

**Табела 29.** Потрошња ибупрофена и напроксена пре и после имплементације ИИА, у кохорти 1 болесника мушког пола (Wilcoxon test,  $p < 0,001$ )

| Параметар                           | Пре имплементације ИИА | После имплементације ИИА | $p$ вредност |
|-------------------------------------|------------------------|--------------------------|--------------|
| Потрошња у ДДД/1000 становника/ дан | 0,176                  | 0,212                    | $<0,001$     |
| Број прописаних рецепата            | 2 527                  | 2 964                    | $<0,001$     |
| Број прописаних паковања            | 3 180                  | 3 672                    | $<0,001$     |

**Табела 30.** Потрошња ибупрофена и напроксена пре и после имплементације ИИА, у кохорти 1 болесника женског пола (Wilcoxon test,  $p < 0,001$ )

| Параметар                           | Пре имплементације ИИА | После имплементације ИИА | $p$ vrednost |
|-------------------------------------|------------------------|--------------------------|--------------|
| Потрошња у ДДД/1000 становника/ дан | 0,357                  | 0,467                    | $<0,001$     |
| Број прописаних рецепата            | 4 948                  | 6 248                    | $<0,001$     |
| Број прописаних паковања            | 6 126                  | 7 856                    | $<0,001$     |

**Табела 31.** Потрошња ибупрофена и напроксена пре и после имплементације ИИА, у кохорти 1 болесника старости 45-64 године (Wilcoxon test,  $p = 0,279$ )

| Кохорта 1                            | Пре имплементације ИИА | После имплементације ИИА | $p$ вредност |
|--------------------------------------|------------------------|--------------------------|--------------|
| Потрошња у ДДД/1000 становника / дан | 0,218                  | 0,279                    | 0,279        |
| Број прописаних рецепата             | 3 100                  | 3 870                    | 0,420        |
| Број прописаних паковања             | 3 841                  | 4 786                    | 0,626        |

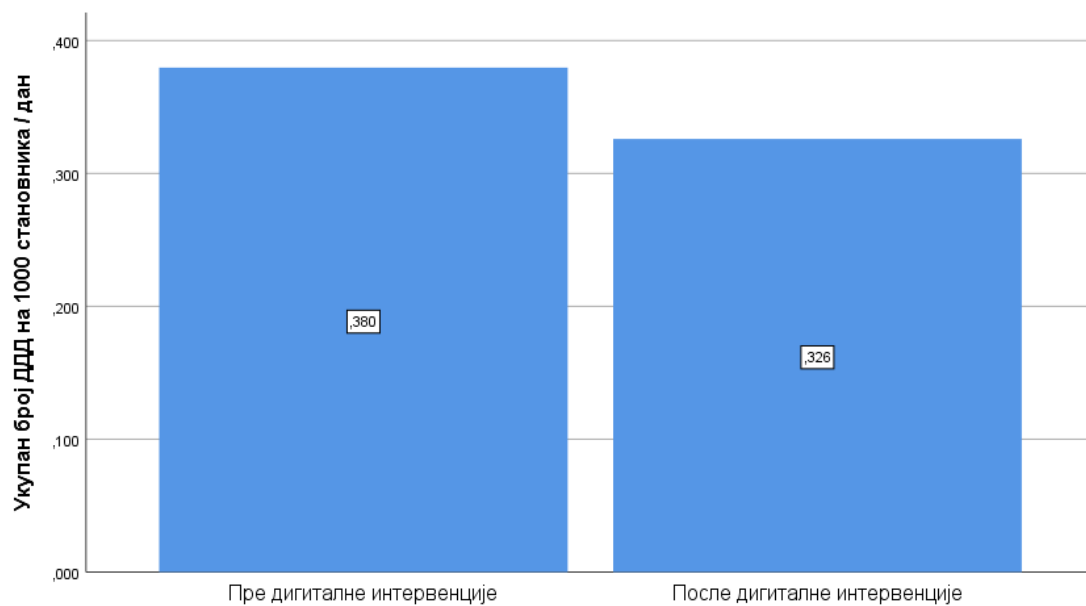
**Табела 32.** Потрошња ибупрофена и напроксена пре и после имплементације ИИА, у кохорти 1 болесника старости 65-74 године (Wilcoxon test,  $p = 0,120$ )

| Кохорта 1                                  | Пре<br>ИИА | имплементације | После имплементације ИИА | <i>p</i> вредност |
|--------------------------------------------|------------|----------------|--------------------------|-------------------|
| Потрошња у<br>ДДД/1000<br>становника / дан |            | 0,177          | 0,238                    | 0,120             |
| Број прописаних<br>рецепата                |            | 2 453          | 3 170                    | 0,639             |
| Број прописаних<br>паковања                |            | 3 052          | 3 996                    | 0,442             |

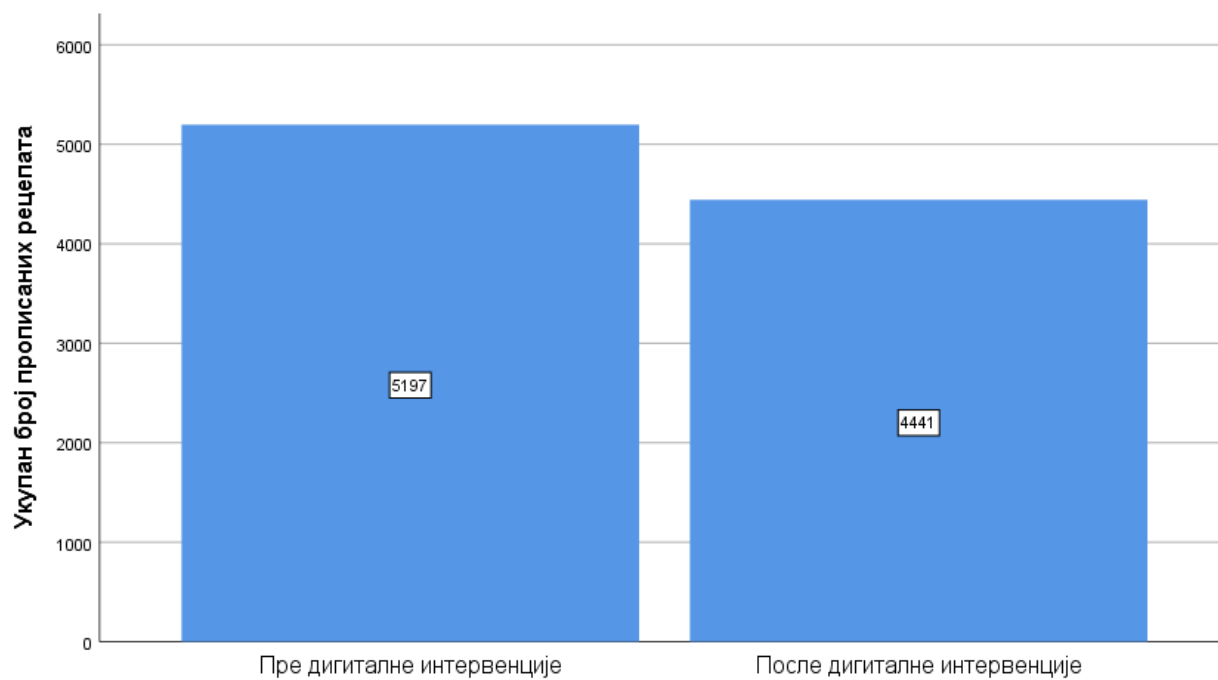
**Табела 33.** Потрошња ибупрофена и напроксена пре и после имплементације ИИА, у кохорти 1 болесника старости  $\geq 75$  (Wilcoxon test,  $p = 0,605$ )

| Параметар                                  | Пре<br>ИИА | имплементације | После имплементације ИИА | <i>p</i> вредност |
|--------------------------------------------|------------|----------------|--------------------------|-------------------|
| Потрошња у<br>ДДД/1000<br>становника / дан |            | 0,139          | 0,162                    | 0,605             |
| Број прописаних<br>рецепата                |            | 2 413          | 2 172                    | 0,352             |
| Број прописаних<br>паковања                |            | 1 922          | 2 746                    | 0,255             |

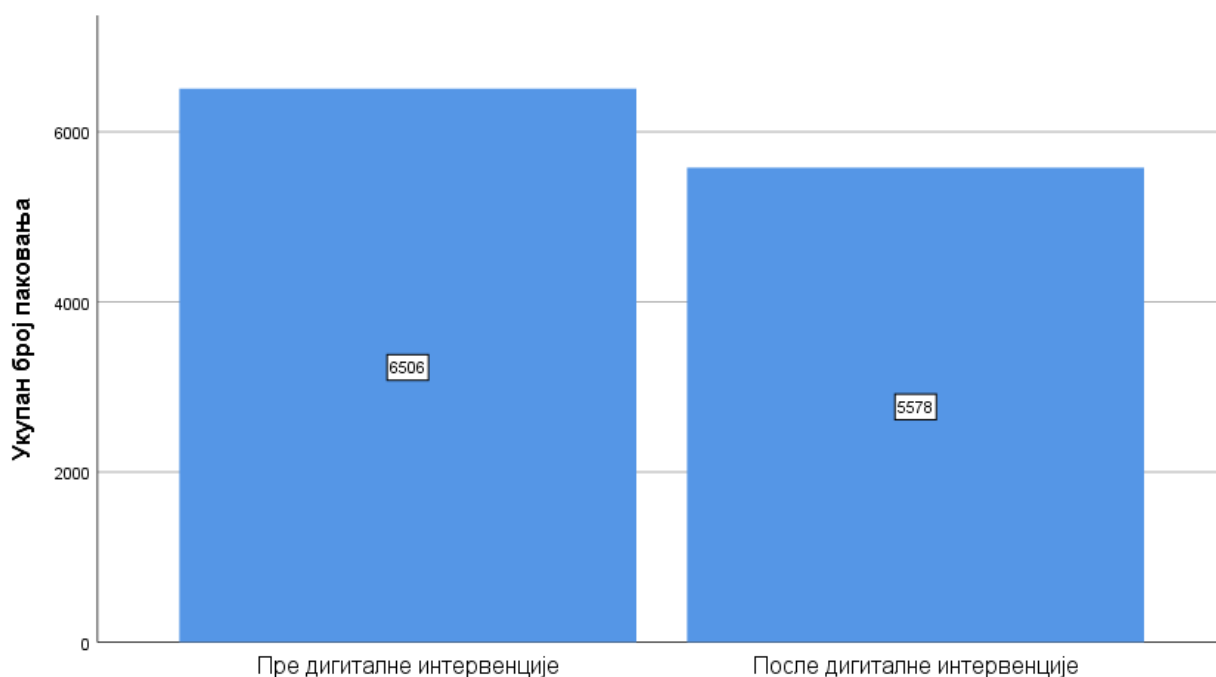
У кохорти 2 болесника који су пре имплементације ИИА били *diclofenac-naïve*, а којима је након имплементације ИИА диклофенак прописиван, након имплементације ИИА дошло је до статистички значајног смањења потрошње напроксена и ибупрофена, изражено у ДДД/1000становника/дан, броју рецепата и броју паковања (Слике 27-29). На основу ових података може се закључити да је одређеним болесницима који су пре имплементације ИИА били на терапији напроксеном и ибупрофеном, након имплементације ИИА започето прописивање диклофенака, упркос порукама упозорења, а обустављена терапија напроксеном и ибупрофеном.



**Слика 27.** Потрошња ибупрофена и напроксена пре и после имплементације ИИА, у кохорти 2 болесника, изражено на ДДД/1000становника/дан (Mann-Whitney test;  $p < 0,001$ )



**Слика 28** Потрошња ибупрофена и напроксена пре и после имплементације ИИА, у кохорти 2 болесника, изражено на број рецепата (Mann-Whitney test;  $p < 0,001$ )



**Слика 29** Потрошња ибупрофена и напроксена пре и после имплементације ИИА, у кохорти 2 болесника, изражено на број паковања (Mann-Whitney test;  $p < 0,001$ )

У Табелама 34 - 38 су дати резултати потрошње напроксена и ибупрофена (изражено у ДДД/1000 становника/дан, број рецепата и број паковања) у кохорти 2 болесника, пре и после имплементације ИИА у ИСПЗЗ, с обзиром на демографске карактеристике (пол и старост) болесника.

Смањење потрошње напроксена и ибупрофена после имплементације ИИА је било статистички значајно и код мушкараца и код жена, изражено у ДДД/1000 становника/дан, броју рецепата и броју паковања. Потрошња напроксена и ибупрофена је била већа код жена у односу на мушкарце, изражено на ДДД/1000 становника/дан, број рецепата и број паковања. Када је реч о животној доби, потрошња ибупрофена и напроксена је била највећа у категорији болесника узраста 45-64 године а најмања у категорији болесника  $\geq 75$  година. После имплементације ИИА дошло је до смањења потрошње напроксена и ибупрофена у свим посматраним старосним групама.

**Табела 34.** Потрошња ибупрофена и напроксена пре и после имплементације ИИА, у кохорти 2 болесника мушког пола (Wilcoxon test,  $p < 0,001$ )

| Параметар                            | Пре имплементације ИИА | После имплементације ИИА | $p$ vrednost |
|--------------------------------------|------------------------|--------------------------|--------------|
| Потрошња у ДДД/1000 становника / дан | 0,114                  | 0,098                    | $<0,001$     |
| Број прописаних рецепата             | 1 649                  | 1 429                    | $<0,001$     |
| Број прописаних паковања             | 2 015                  | 1 740                    | $<0,001$     |

**Табела 35.** Потрошња ибупрофена и напроксена пре и после имплементације ИИА, у кохорти 2 болесника женског пола (Wilcoxon test,  $p < 0,001$ )

| Параметар                            | Пре имплементације ИИА | После имплементације ИИА | p vrednost |
|--------------------------------------|------------------------|--------------------------|------------|
| Потрошња у ДДД/1000 становника / дан | 0,265                  | 0,227                    | <0,001     |
| Број прописаних рецепата             | 3 548                  | 3 012                    | <0,001     |
| Број прописаних паковања             | 4 491                  | 3 838                    | <0,001     |

**Табела 36.** Потрошња ибупрофена и напроксена пре и после имплементације ИИА, у кохорти 2 болесника старости 45-64 године (Wilcoxon test,  $p < 0,001$ )

| Параметар                            | Пре имплементације ИИА | После имплементације ИИА | p vrednost |
|--------------------------------------|------------------------|--------------------------|------------|
| Потрошња у ДДД/1000 становника / дан | 0,159                  | 0,141                    | <0,001     |
| Број прописаних рецепата             | 2 241                  | 1 952                    | <0,001     |
| Број прописаних паковања             | 2 754                  | 2 448                    | <0,001     |

**Табела 37.** Потрошња ибупрофена и напроксена пре и после имплементације ИИА, у кохорти 2 болесника старости 65-74 године (Wilcoxon test,  $p < 0,001$ )

| Параметар                            | Пре имплементације ИИА | После имплементације ИИА | p vrednost |
|--------------------------------------|------------------------|--------------------------|------------|
| Потрошња у ДДД/1000 становника / дан | 0,130                  | 0,110                    | <0,001     |
| Број прописаних рецепата             | 1 706                  | 1 491                    | <0,001     |
| Број прописаних паковања             | 2 136                  | 1 845                    | <0,001     |

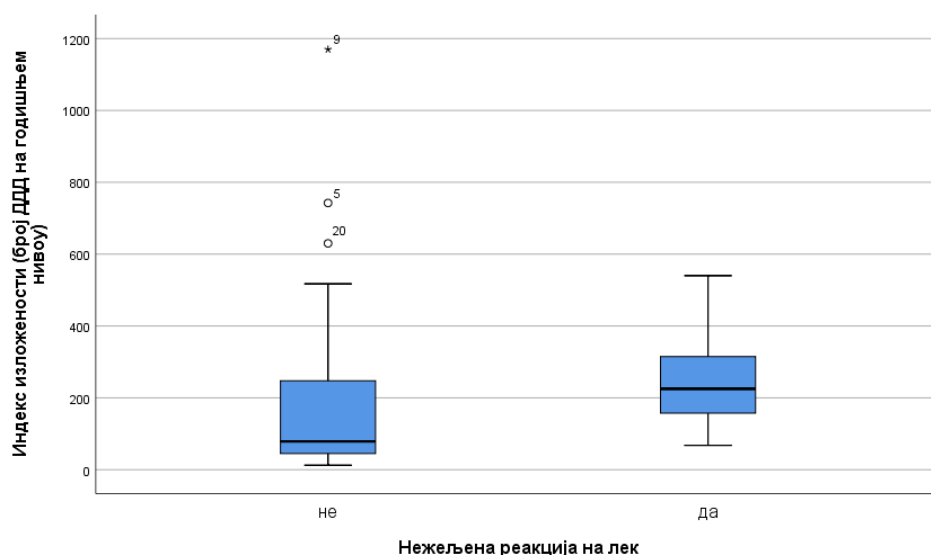
**Табела 38.** Потрошња ибупрофена и напроксена пре и после имплементације ИИА, у кохорти 2 болесника старости  $\geq 75$  година (Wilcoxon test,  $p < 0,001$ )

| Параметар                            | Пре имплементације ИИА | После имплементације ИИА | p vrednost |
|--------------------------------------|------------------------|--------------------------|------------|
| Потрошња у ДДД/1000 становника / дан | 0,092                  | 0,074                    | <0,001     |
| Број прописаних рецепата             | 1 250                  | 998                      | <0,001     |
| Број прописаних                      | 1 616                  | 1 285                    | <0,001     |

### 5.7. Израчунавање индекса изложености диклофенаку и процена повезаности индекса изложености диклофенаку са ризиком од испољавања КВ нежељених дејстава лека

Индекс изложености (eng. *Exposure Index* - *EI*) диклофенаку, као предиктор могућег испољавања његових нежељених КВ дејстава је израчунат за укупно 50 болесника који су упућени на више нивое специјалистичке здравствене заштите, под претпоставком да је разлог за то примењени диклофенак и његова испољена нежељена КВ дејства (Слика 30 и Табела 39).

Индекс изложености диклофенаку представља вредност добијену дељењем производа јачине (дозе) лека и времена примене лека у данима подељеног са ДДД диклофенака ( $EI = (\text{Јачина лека} \times \text{дужина примене лека}) / \text{ДДД}$ ). Другим речима, *EI* представља број ДДД диклофенака који ће одређени болесник добијати у одређеном временском периоду (1 година).



**Слика 30.** Индекс изложености диклофенаку као предиктор испољавања његових нежељених КВ дејстава, код болесника са/без упута на специјалистички ниво здравствене заштите

На основу података из Табеле 39 може се закључити да је вредност индекса изложености диклофенаку статистички значајно већа у групи болесника са испољеним КВ нежељеним дејствима диклофенака (упути за специјалистичко лечење).

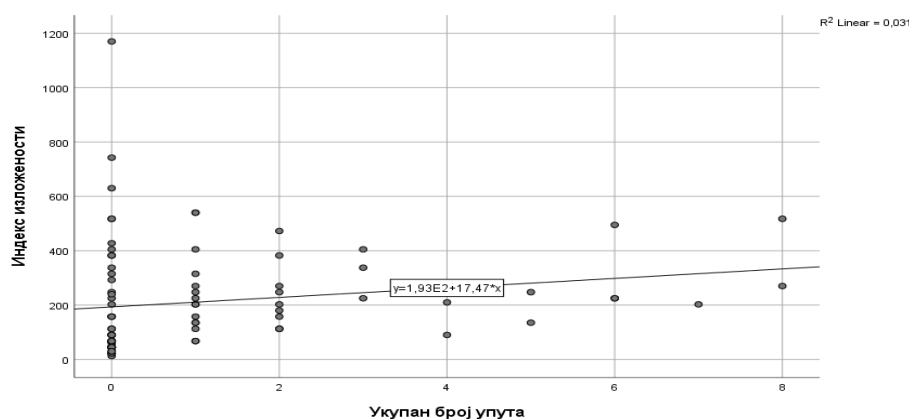
**Табела 39.** Индекс изложености (*EI*) диклофенаку и нежељена КВ дејства диклофенака

| <i>EI</i> | Група са КВ нежељеним дејствима | Група без КВ нежељених дејстава | <i>p</i> вредност* |
|-----------|---------------------------------|---------------------------------|--------------------|
|-----------|---------------------------------|---------------------------------|--------------------|

|  |                     |                   |         |
|--|---------------------|-------------------|---------|
|  | 225 (146,25-326,25) | 78,75 (45-258,75) | < 0,001 |
|--|---------------------|-------------------|---------|

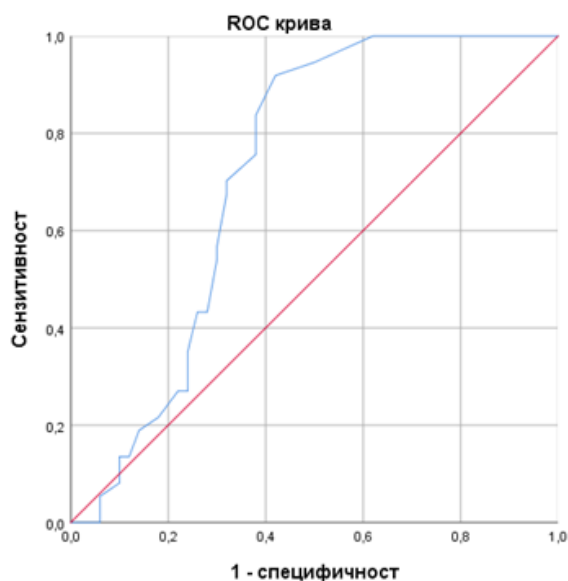
\*Mann-Whitney test

*Spiramn* корелација (Слика 31) је показала да постоји статистички значајна позитивна корелација између броја упута на специјалистичко лечење, као показатеља испољавања нежељених КВ дејстава диклофенака и индекса изложености диклофенаку ( $r=0,384$ ,  $p < 0,001$ ).



**Слика 31.** Однос укупног броја упута за специјалистичко лечење и индекса изложености диклофенаку

На основу *ROC* криве (Слика 32) види се да је гранична вредност за индекс изложености диклофенаку 101,25 ДДД на годишњем нивоу са сензитивношћу од 91,9% и специфичношћу од 58%, да се открије ризик од појаве нежељеног КВ дејства диклофенака (израженог као упут на специјалистичко лечење)



**Слика 32..** Сензитивност и специфичност индекса изложености диклофенаку

**Табела 40.** ROC анализа индекса изложености

| Површина испод криве | p вредност | 95% интервал поверења |               |
|----------------------|------------|-----------------------|---------------|
|                      |            | Доња граница          | Горња граница |
| 0,721                | 0,000      | 0,612                 | 0,830         |

## 6. ДИСКУСИЈА

Фармакоепидемиолошке студије пружају значајне информације о ефикасности, безбедности лекова и исходима лечења. У последње време, фармакоепидемиологија се све више примењује и у процени ефективности различитих интервенција које се примењују у системима здравствене заштите, у циљу њиховог унапређења, укључујући и интервенције које се уводе у циљу минимизације ризика од нежељених дејстава лекова. Фармакоепидемиологија је уједно и чврст научни ослонац у управљању ризиком и континуираној процени односа користи и ризика од примене лекова (187).

Медицинске базе података, укључујући базе података о прописивању лекова пружају одличну платформу за истраживања у фармакоепидемиологији и фармаковигиланци. Оне садрже структуриране информације о болесницима, њиховим медицинским, демографским карактеристикама, као и прописаним лековима. Континуирано унапређење ових база података, посебно у делу имплементације стандардизованих медицинских речника и хармонизованих система за кодирање медицинских дијагноза омогућава боље разумевање безбедности и ефикасности лекова који се примењују у рутинској клиничкој пракси (48 -53, 188). У ЕУ, ЕМА и НМА су носиоци *Big data* пројекта у којем се истражују капацитети и могућности база података у здравственим установама за спровођење истраживања о употреби лекова у клиничкој пракси. Ова врста студија је посебно значајна у истраживању утицаја и ефективности ММР у постмаркетиншкој фази животног циклуса лека. Пројекат којим се обједињују ове медицинске базе података се зове *DARWIN* пројекат (41). Да би здравствене базе података биле део овог пројекта а самим тим и адекватне за фармакоепидемиолошка *RWD* истраживања морају бити међусобно хармонизоване у погледу врсте података које садрже и ти подаци морају одговарати Листи мета података за *RWD*, а све у циљу генерисања *RWE* (188). Ефективнију употребу *RWD* и *RWE* у процесу доношењу одлука о лековима, од стране регулаторних тела може омогућити и мапирање медицинских података (дијагноза) кодираних по МКБ и медицинских података о безбедности лекова (индикације, контраиндикације, посебна упозорења и мере опреза, нежељена дејства) из СКЛ (документ намењен здравственом раднику) кодираних по *MedDRA*. Мапирање података између *MedDRA* и МКБ има потенцијал да унапреди пријављивање нежељених дејстава лекова која су у регистрима болести/болесника често описана као клиничка дијагноза кодирана према МКБ, квалитет података у системима који користе различите медицинске терминологије, размену података, анализу података који се односе на велики број болесника и интерпретацију података из различитих регистара. Поред регистара болести, и остали извори медицинских података, кодираних у МКБ (морталитетна и морбидитетна статистика, клиничка испитивања, опсервационе

студије, историје болести у здравственим базама података) могу бити кодирани у *MedDRA* термине и бити значајан извор података за фармакоепидемиолошка истраживања која се баве исходима лечења (190).

Стварање прописивачких и других врста медицинских база података, које би биле адекватне за фармакоепидемиолошка истраживања која генеришу поуздане доказе о безбедности и ефикасности лекова је и у развијеним земљама ЕУ у фази развоја. Наиме, циљеви који се постављају у овим истраживањима не могу бити увек постигнути због недовољно података, кратког периода праћења, неадекватног квалитета унетих података. Због тога је од велике важности постићи консензус о кључним елементима/подацима које ове базе података морају имати, како би могле дати поуздане одговоре на истраживачка питања, која се тичу образаца примене лека у одређеној популацији (189).

У ИСПЗЗ у ЦГ болести (дијагнозе) су кодиране на основу МКБ, док су болести (дијагнозе) у СКЛ кодиране на основу *MedDRA*. У истраживањима која су предмет ове докторске дисертације дијагнозе из СКЛ, које су уједно контраиндикације и мере опреза за прописивање диклофенака, кодиране у *MedDRA*, су мапиране са дијагнозама болесника, кодираним на основу МКБ.

Систем управљања ризиком у фармаковигиланци укључује активности и интервенције које се спроводе у циљу идентификације, карактеризације, превенције или минимизације ризика од примене лека, укључујући и процену њихове ефикасности у клиничкој пракси (54). Имплементација ММР је велики изазов за све учеснике у систему фармаковигиланце. Веома је мало истраживања у делу процене ефеката интервенција у фармаковигиланци на здравствене исходе болесника, што је кључна улога система фармаковигиланце у очувању здравља људи (187).

Циљеви процене ефикасности ММР су да истражи (62):

- У којој мери су ММР спроведене, односно стигле до циљане популације, у односу на план њиховог спровођења?
- Да ли су ММР резултирале унапређењем у знању и понашању циљане популације? Да ли су забележени неки други исходи ММР као резултат неких других знања и промена у понашању циљане популације?
- У којој мери су испуњени циљеви ММР у погледу унапређења здравља популације и у којем временском року? Да ли су забележени неки други здравствени исходи?

ММР се састоје од две компоненте: ММР поруке (информације) и алатке тј начина на који ће порука бити прослеђена. ММР порука је кључна информација о ризику лека и активностима које се морају предузети од стране здравствених радника или болесника у циљу минимизације ризика од примене лека. ММР алатка представља начин на који ће ММР порука бити прослеђена и/или контролисана у циљу њене оптималне имплементације, било да се ради о рутинској или додатној ММР (56). У земљама ЕУ урађено је неколико истраживања у циљу утврђивања ефикасности спроведених ММР. Једно од њих се односило на процену ефикасности писма здравственим радницима (*DHPC*) као додатне ММР у примени лекова. Резултати студије спроведене у Данској 2021. године указују да се препоруке о примени лекова које су садржане у *DHPC*, најчешће не узимају у обзир од стране здравствених радника приликом њиховог клиничког одлучивања о примени терапије код одређеног болесника, углавном због предрасуда и сумње у релевантност информација које су предмет писма. Наиме, лекари опште праксе у Данској, који су анкетирани током овог истраживања, нису узимали у обзир информације и препоруке из *DHPC* приликом клиничког одлучивања, јер су

унапред имали негативно мишљење и очекивања у вези са *DHPC*. Они сматрају да препоруке из писма немају или имају ограничену клиничку применљивост, да понекада имају комерцијални карактер, да нису компатибилне с клиничком праксом, да представљају пример тзв. "дефанзивне медицине" којом се сва одговорност и евентуална кривица у случају неуспеха терапије усмерава на здравствене раднике. У закључку студије се наводи да је у циљу боље ефективности *DHPC*, поред процене исхода имплементације тог писма, пажњу потребно циљано усмерити на стварне потребе прималаца *DHPC* и то у вези са садржајем и формом писма и начином његове дисеминације (191). Још једна студија из 2022. године, спроведена у Холандији у болничким условима, у којој су учествовали болнички фармацеути и лекари специјалисти, показала је да се информације из *DHPC*, а везано за клиничко одлучивање, узимају у обзир на индивидуалном нивоу или се о њима разматра на седницама болничких Комисија за лекове и то углавном када се разматра нова терапија, када се ажурирају/иновирају протоколи лечења или када се разматра терапија код болесника код којих су се испојиле нежељене реакције на одређени лек. У болницама у Холандији, углавном није стандардним оперативним процедурама дефинисано како се односити према информацијама које су предмет *DHPC* (192). Ова сазнања указују на чињеницу да *DHPC* често остане непровучан, а, уколико се и прочита, изостаје адекватна реакција у виду промена у одлучивању о терапији у клиничкој пракси. Углавном не постоји разумевање здравствених радника о томе да су рутинске и додатне ММР за одређени лек резултат научне процене података од стране регулаторних институција за лекове и да је имплементација додатних ММР у клиничкој пракси предуслов позитивног односа корист/ризик од примене лека тј да су од значаја за безбедност пацијената. Резултати истраживања су даље указали на потребу да *DHPC* буде интегрални дио здравственог информационог система на државном нивоу, како би имао релевантност за цели здравствени систем, не само за поједине здравствене раднике, тј да се садржај *DHPC* узме у обзир приликом доношења одлука о лечењу од стране свих здравствених радника, за које је садржај релевантан. *DHPC* који је интегрисан у здравствени информациони систем био би у сваком тренутку доступан здравственом раднику и то је велика предност у односу на уобичајене начине дисеминације *DHPC* (лично, поштом, факсом, мејлом).

Следећи препоруку *ЕМА*, која је формализована одлуком Европске комисије о потреби спровођења студије употребе диклофенака (*DUS*), у циљу прикупљања информација о обиму и обрасцима прописивања овог лека у клиничкој пракси (58), као једно од истраживања у оквиру ове докторске дисертације, спровели смо студију употребе диклофенака у ЦГ. Студије употребе лека дају информације о томе како се лек прописује и користи у рутинској клиничкој пракси, у великој популацији, која укључује старије особе, децу, труднице или болеснике са хепатичком или реналном инсуфицијенцијом. Ове студије се користе и у циљу процене ефективности регулаторне мере (нпр. ММР), одобрене од стране надлежне институције у области лекова, на прописивање/примену лека у свакодневной клиничкој пракси, како би се истражио однос између препоручене и актуелне клиничке праксе (179). Анализирани су подаци о прописивању диклофенака у ПЗЗ, у укупно осамнаест домова здравља у Црној Гори, у петогодишњем временском периоду (01.01.2016 -31.12.2020), периоду који је уследио након 2015. године, када су у ЦГ спроведене рутинске и додатне ММР за диклофенак, аналогно ММР које су спроведене у земљама ЕУ. Рутинске ММР су се односиле на измене СКЛ и УзЛ док се додатна ММР односила на прослеђивање *DHPC* релевантним здравственим радницима, конвенционалним начинима комуникације (пошта, лично, мејл, факс).

Циљна популација у овом истраживању су били болесници са КВ болестима/ ризиком од развоја КВ болести, који на основу информација из СКЛ и УзЛ имају контраиндикације и посебна упозорења/ мере опреза за прописивање диклофенака.

Ова студија је уједно и прва студија употребе лека спроведена у ЦГ, са циљем да се утврди да ли се у клиничкој пракси примењују регулаторне мере препоручене од *CInMED*, тј. да се, на примеру диклофенака, утврде разлике између препоручене и актуелне клиничке праксе у прописивању лекова у ЦГ.

Резултати нашег истраживања показују да је од укупног броја болесника којима је прописан диклофенак у 2016, 2017, 2018, 2019 и 2020 њих 16%, 18%, 24%, 15% и 20 %, имао неку од КВ болести/ризик од развоја КВ болести, које су уједно контраиндикације и посебна упозорења/мере опреза за прописивање диклофенака. У посматраном петогодишњем временском периоду потрошња диклофенака код болесника са КВ болестима/ризиком од развоја КВ болести је порасла за укупно 36, 9%, изражено на ДДД/1000 становника/дан. Највећи проценат болесника (39, 7%) који су имали дијагнозе које су контраиндикације за прописивање диклофенака је имало исхемијску болест срца, док је највећи проценат болесника (77, 4%) који су имали дијагнозе које су мере опреза за прописивање диклофенака, имало хипертензију. Поред исхемијске болести срца, болесници обухваћени овим истраживањем, имали су и друге КВ болести које су контраиндикација за примену диклофенака, углавном кардиомиопатије и цереброваскуларне болести (анеуризме, оклузије, хеморагије). Исхемијске срчане болести (*angina pectoris*, *infarctus myocardi*, *morbus cordis ischaemicus*, *cardiomyopathia ischaemica*) представљају озбиљна, клинички значајна стања која код болесника који узимају диклофенак могу довести до погоршања стања, повећања морбидитета, морталитета и повећања трошкова здравствене заштите услед неопходног збрињавања ових болесника (193). Од болести које захтевају посебне мере опреза приликом примене диклофенака, болесници су, поред хипертензије, најчешће имали дијабетес мелитус. Код ових болесника, потрошња диклофенака је порасла за 41, 5% и тај пораст је био континуиран од 2016. до 2020. године, док је код болесника са КВ болестима које су контраиндикације за прописивање диклофенака у 2019. и 2020. потрошња диклофенака била нешто нижа него у 2016, 2017. и 2018. години, али и даље неприхватљиво висока.

У истраживању је показано да су оралне формулације диклофенака и то у јачини (дозе) од 75 мг најчешће прописиване формулације диклофенака у ПЗЗ (63,7% и 70,7% у односу на остале системске формулације диклофенака и јачине овог лека код болесника са контраиндикацијама и посебним упозорењима/мерама опреза за прописивање диклофенака). Међутим, значајан удео (18,8% и 21,1% у односу на остале системске формулације диклофенака и јачине овог лека код болесника са контраиндикацијама, односно посебним упозорењима/мерама опреза за прописивање диклофенака) чине и оралне формулације диклофенака у јачини од 100 мг. Ово представља потенцијално фактор ризика за погоршање КВ болести, када се у узме у обзир да је на основу информација из СКЛ максимална дневна доза диклофенака 150 мг. У СКЛ диклофенака је наведено да се ризик од озбиљних нежељених дејстава лека може свести на најмању могућу меру применом најниже ефективне дозе, у најкраћем временском периоду неопходном за контролу стања за које је диклофенак прописан (142).

Предност овог истраживања огледа се у томе што је њиме обухваћен целокупни систем ПЗЗ у ЦГ, чиме се стекао потпун увид у обим и обрасце прописивања диклофенака на нивоу ПЗЗ, на којем се овај лек најчешће прописује. Међутим, ово истраживање је имало одређена ограничења. Наиме, истраживањем није обухваћен период пре

доношења ММР, као регулаторних мера од стране *CInMED*, које ограничавају употребу диклофенака код болесника са КВ болестима/ризиком од развоја КВ болести. Из тог разлога се не може закључити да ли добијени подаци о прописивању и потрошњи диклофенака у посматраном петогодишњем временском периоду након доношења ММР значе смањење или повећање у односу на временски период пре доношења ММР. ИСПЗЗ који је омогућио добијање података неопходних за анализу прописивања диклофенака ризичним болесницима, имплементиран је у све Домове здравља на територији ЦГ после 2015. године, због чега није било могуће добити те податке из претходних година. Међутим, имајући у виду да је већ годинама потрошња диклофенака у ЦГ изузетно висока, може се претпоставити да је и у периоду пре доношења ММР у вези са повећаним КВ ризиком од примене диклофенака, диклофенак био прописиван болесницима са КВ болестима/ризиком од развоја КВ болести у анамнези, у приближно истом обиму, могуће и више, него после доношења поменутих ММР. Додатно, једно од ограничења постојећег ИСПЗЗ је да у случају појединих дијагноза које су фактор ризика од развоја КВ болести, попут пушења, поуздани подаци о изложености болесника овом ризичном фактору који уједно представља и посебно упозорење/меру опреза за прописивање диклофенака, не могу бити добијени из ИСПЗЗ. Лекари углавном дијагнозу пушење уносе у текстуално поље, тј. не кодирају га као дијагнозу по МКБ, чиме се онемогућава статистичка анализа у овом делу. Стога је фокус овог истраживања био усмерен на остале дијагнозе, које су поред пушења, обухваћене упозорењима/мерама опреза за прописивање диклофенака (хиперлипидемија, хипертензија и дијабетес меллитус), а које су биле предмет ММР од примене диклофенака, препоручених од стране *ЕМА* и *CInMED*. Резултати овог истраживања које је спроведено у ЦГ, као и осталих, сличних истраживања употребе диклофенака, спроведених након доношења мера у ЕУ у циљу ограничавања његове примене због потврђеног КВ ризика, су указали на чињеницу да је у циљу ефективније минимизације ризика од испољавања озбиљних КВ нежељених дејстава диклофенака, потребно осмислити ефективнију алатку за имплементацију рутинских и додатних ММР. Резултати истраживања спроведеног у ЦГ су били окидач за имплементацију ИИА у ИСПЗЗ, као дигиталне интервенције у спровођењу ММР од нежељених КВ ризика од примене диклофенака. ИИА је имплементирана у ИСПЗЗ, на нивоу прописивања диклофенака. Имплементацијом ИИА омогућено је да лекар из ПЗЗ који намерава прописати диклофенак болеснику који има КВ болести/болести које представљају ризик од КВ болести у анамнези, буде упознат са могућим КВ ризицима од примене овог лека код тог болесника.

Највећа студија спроведена до сада у Европи, у којој су истраживани обим и обрасци прописивања диклофенака болесницима са КВ болестима/ризиком од развоја КВ болести, након имплементације рутинских и додатних ММР је била студија коју су спровели *Morales* и сар. (42). У складу са стратегијом *PRAC* о мерењу утицаја и ефективности различитих интервенција које се спроводе у фармаковигиланци (194), циљ ове студије је био да процени ефективност рутинских и додатних ММР на прописивање диклофенака у клиничкој пракси. Студија је спроведена у Холандији, Данској, Енглеској и Шкотској. У питању је била независна студија, финансирана од стране *ЕМА*, тј. реализована у склопу *the European Medicines Funding Framework (grant/award number EMA/2014/50/RE)* која је одобрила и протокол ове студије (195). У свим наведеним земљама, спровођење рутинских и додатних ММР је у клиничкој пракси резултирало смањеним прописивањем диклофенака. Резултати су показали да је дошло до значајног, непосредног (прва три месеца након увођења ММР) апсолутног смањења у прописивању диклофенака у свим земљама код болесника са исхемијском

болести срца, периферном артеријском болести и хиперлипидемијом, у Холандији, Енглеској и Шкотској код болесника са хипертензијом и дијабетесом, а у Енглеској и Шкотској код болесника са конгестивном срчаном инсуфицијенцијом и цереброваскуларном болести. У временском периоду након три месеца од доношења ЕМА препоруке (*post-intervention*) забележено је значајно смањење у прописивању диклофенака у Холандији код болесника са исхемијском болести срца, периферном артеријском болести, хипертензијом, хиперлипидемијом и дијабетесом, и у Шкотској код болесника са конгестивном срчаном инсуфицијенцијом исхемијском болести срца, периферном артеријском болести и хипертензијом. У Енглеској стопе прописивања диклофенака су постепено опадале, док су у Данској промене у вези са прописивачком праксом диклофенака биле више изражене након претходног извештаја ЕМА о КВ безбедносним ризицима од примене диклофенака, из 2012. године. У закључку ове студије аутори наводе да, мада је постигнуто значајно смањење у прописивању диклофенака, код одређених болесника са КВ болестима које су контраиндикације за његово прописивање, он се и даље прописује, у обиму који се разликује од земље до земље и у зависности од врсте контраиндикације. Разумевање узрока ових разлика би могло помоћи у дизајнирању будућих ефективнијих начина за спровођење ММР од примене лекова. Студија коју су спровели *Morales* и сар. је такође указала на то да контраиндикације и посебна упозорења/мере опреза за прописивање диклофенака нису имплементирани кроз клиничке протоколе у здравствене системе држава које су учествовале у овој студији.

Насупрот земљама које су биле предмет истраживања које су спровели *Morales* и сарадници, у Литванији је, у истом временском периоду, диклофенак био највише прописиван НСАИЛ. У 2016. години удио диклофенака у укупној потрошњи ове групе лекова је износио око 30.0% (196). Литванија је земља ЕУ за коју би препоруке ЕМА, формализоване одлуком Европске комисије, требало да буду обавезујуће. У временском периоду дугом једанаест година (2005-2016) потрошња лекова који припадају фармакотерапијским групама *N02B* (Други аналгетици и антипиретици) и *M01A* (Антиинфламаторни лекови и антиреуматици, нестероидни) повећана је у Литванији за 22.8%, од 58.37 у 2005. до 71.68 ДДД/1000становника/дан у 2016. години. У закључку ове студије се наводи да, упркос ограничењима у прописивању диклофенака које је препоручила ЕМА, потрошња диклофенака, као и *COX -2* инхибитора и пироксилама је и даље висока и бележи раст у посматраном периоду, док је потрошња безбеднијих терапијских алтернатива (парацетамол, напроксен) релативно ниска за разлику од Скандинавских земаља, у којима је приметан значајан тренд смањења потрошње диклофенака и пораст потрошње парацетамола, односно напроксена.

У Њемачкој је такође спроведена студија с циљем поређења прописивања диклофенака пре и након одлуке Европске комисије о ММР за диклофенак. Истраживање је укључило две кохорте болесника, обухваћених здравственим осигурањем на датум 01.01.2011. (кохорта 2011) и на датум 01.01.2014. (кохорта 2014) у једногодишњем периоду праћења. Резултати овог истраживања су показали да је прописивање диклофенака код болесника са дијагнозама које су нове КВ контраиндикације за прописивање диклофенака смањено за 33% (од 9.8% у 2011. години на 6.6% у 2014. години) код особа женског пола, односно за 31% (од 10.0% на 6.7%) код особа мушког пола. Удео болесника са новим КВ контраиндикацијама којима је био прописиван диклофенак је и даље био висок (више од једног на 10 болесника), па се у закључку студије наводи да постоји потреба за спровођењем интервенцијских студија на нивоу

прописивања овог лека у циљу даљег ограничавања његовог прописивања болесницима са КВ болестима/ризиком од развоја КВ болести. (197).

У Данској је спроведена студија у циљу истраживања могућности регистара о прописивању лекова у пружању поузданих података о употреби аспирина и осталих НСАИЛ, укључујући диклофенак. Закључено је да је употреба ниско дозних аспирина и неаспиринских НСАИЛ значајно варирала у периоду 1999 – 2012. Употреба COX -2 инхибитора је готово прекинута, диклофенака значајно смањена, а напроксена остала непромењена (188).

Горе наведена истраживања, од којих и истраживање спроведено у ЦГ, у циљу утврђивања ефективности ММР од примене диклофенака, спроведених конвенционалним начинима комуникације регулаторних органа у области лекова са здравственим радницима (лично, писмо, мејл, факс) су потврдила потребу за увођењем нових, дигиталних начина комуникације. У смерници ЕМА која се односи на ММР се наводи да је напредак информационих технологија отворио бројне могућности за дигиталну комуникацију о безбедносим информацијама о леку, попут комуникације путем нпр. *web* апликација, чиме се омогућава благовремено информисање циљне категорије здравствених радника о безбедности лекова које прописују, интеракција између болесника и здравствених радника, и остале предности у односу на конвенционалне начине њиховог информисања (56).

Узимајући у обзир резултате петогодишњег истраживања о употреби диклофенака у ЦГ и закључке о потреби за увођењем нових, ефективнијих алата за имплементацију ММР, спроведена је импакт студија, која је такође базирана на подацима из ИСПЗЗ у ЦГ. У импакт студији испитивана је ефективност дигиталне ИИА, имплементиране на нивоу прописивања диклофенака у ИСПЗЗ, на рационализацију прописивања диклофенака, сходно рутинским и додатним ММР за овај лијек. У питању је не само нов начин за имплементацију рутинских и додатних ММР, већ и алатка за мерење ефекта ММР на обим и обрасце прописивања диклофенака болесницима са КВ болестима/ ризиком од развоја КВ болести у анамнези. У стратегији PRAC о мерењу утицаја активности у фармаковигиланци (194), наводи се да регулаторна импакт истраживања треба примарно да буду усмерена на регулаторне мере од великог значаја за јавно здравље, узимајући у обзир природу, тежину и озбиљност ризика, као и величину популације која је изложена леку. Због чињенице да је диклофенак лек са потврђеним КВ ризиком, који је сличан ризику од примене селективних COX -2 инхибитора, а чија је укупна потрошња у Црној Гори значајно већа у односу на потрошњу у земљама региона и земљама ЕУ, увођење нове ИИА за имплементацију ММР на нивоу прописивања овог лека у ванболничким условима и провера њене ефективности је од националног значаја.

У импакт студију, која представља друго истраживање у оквиру ове докторске дисертације, биле су укључене две кохорте болесника. У кохорти 1 (болесници са КВ болестима/болестима које су ризик од развоја КВ болести) диклофенак је прописиван једну годину пре и једну годину после имплементације ИИА у ИИСПЗЗ, док су у кохорти 2 били болесници са КВ болестима/болестима које су ризик од развоја КВ болести којима није прописиван диклофенак једну годину пре имплементације ИИА у ИИСПЗЗ, али јесте једну годину после имплементације ИИА у ИСПЗЗ.

Резултати наше импакт студије показују да је захваљујући ИИА у кохорти 1 болесника дошло до значајног смањења у прописивању диклофенка с обзиром на све посматране дијагнозе, које су контраиндикације/посебна упозорења (мере опреза) за прописивање овог лека. Међутим, треба истаћи да се диклофенак и даље прописивао болесницима са

дијагнозама које су контраиндикације за његово прописивање, иако је у просеку број рецепата са диклофенаком после имплементације ИИА био за око 35,6% мањи у односу на број рецепата диклофенака пре имплементације ИИА. Овај резултат наводи на закључак да је у одсуству јасних КВ последица прописивања диклофенака, тј. недовођења у везу погоршања КВ болести са применом диклофенака код болесника који су имали ова стања пре увођења дигиталне интервенције, прописивање диклофенака по инерцији настављено, чак и код болесника са КВ болестима које су контраиндикације за примену лека.

Мање смањење у прописивању диклофенака (број рецепата диклофенака), у просеку за 24,3% код три подгрупе болесника са КВ болестима које су мере опреза за прописивање диклофенака (хипертензија, хиперлипидемија, дијабетес меллитус), у поређењу са болесницима са контраиндикацијама за прописивање диклофенака, било је и очекивано јер ове дијагнозе захтевају само појачане мере опреза приликом прописивања лека. Могуће објашњење за ове резултате је да болесници са дијагнозама које су посебна упозорења/мере опреза за прописивање диклофенака, којима је пре дигиталне интервенције прописиван диклофенак, нису искусили КВ нежељена дејства диклофенака у релативно кратком временском периоду посматрања током трајања студије, због чега су лекари, упркос порукама упозорења које су добијали кроз ИИСПЗЗ, наставили са прописивањем диклофенака.

Када је реч о кохорти 2 болесника, мањи број рецепата/паковања диклофенака је прописан након имплементације ИИА, у односу на болеснике са истим контраиндикацијама, којима је диклофенак прописиван и пре и након имплементације ИИА (кохорта 1 болесника). Ови резултати указују на могући опрез лекара, због недостатка искуства са применом диклофенака код таквих болесника, посебно узимајући у обзир информације у виду порука упозорења које се односе управо на ове болеснике (оне са КВ болестима које су контраиндикације за прописивање диклофенака). Нпр. у групи болесника са исхемијском болести срца у кохорти 1 болесника, диклофенак је после дигиталне интервенције био прописан на 2180 рецепата, док је у случају болесника из кохорте 2 са исхемијском болести срца установљеном пре дигиталне интервенције/ после дигиталне интервенције, број рецепата диклофенака износио 331, односно 154. Може се приметити да је прописивање диклофенака у кохорти 2 болесника било мање код болесника којима је КВ болест/болест која је фактор ризика од развоја КВ болести постављена после дигиталне интервенције. Међутим, и ови подаци показују да, упркос упозорењима добијених путем ИИА о КВ ризицима диклофенака, лекари прописују овај лек чак и болесницима код којих је његова примена контраиндикувана.

У погледу дијагноза које су контраиндикације за прописивање диклофенака, у кохорти 2 болесника, диклофенак је највише прописиван болесницима са исхемијском болести срца (38, 15%), осталим срчаним болестима – углавном кардиомиопатијом (21, 44%), и цереброваскуларним болестима (17, 84%). Када је реч о дијагнозама које су посебна упозорења/мере опреза за његово прописивање, диклофенак је најчешће прописиван болесницима са хипертензијом (71%).

Резултати наше студије указују на то да је диклофенак, генерално, више прописиван женама у односу на мушкарце и да је најчешће прописиван у старосној групи 45-64, потом у старосној групи 65-74 и најмање болесницима  $\geq 75$  година, што указује на то да лекари ипак воде рачуна приликом прописивања лекова са “ризичним” безбедносним профилем код најстаријих, уједно и највулнерабилнијих болесника.

С обзиром на КВ болести/дијагнозе које су контраиндикација за прописивање диклофенака, лек је више прописиван мушкарцима у односу на жене у болестима артерија, артериола и капилара, исхемијске срчане болести и конгестивне срчане инсуфицијенције, док је у погледу осталих дијагноза, диклофенак више прописиван женама у односу на мушкарце. Када је реч о болестима које су посебна упозорења/мере опреза, диклофенак је више прописиван женама у поређењу са мушкарцима у свим специфичним болестима - коморбидитетима (хипертензија, хиперлипидемија и дијабетес мелитус). Везано за животну доб и дијагнозе које су контраиндикације за прописивање диклофенака, диклофенак је најчешће прописиван болесницима старости 45-64 који су имали исхемијску срчану болест, цереброваскуларне болести, болести срца плућног поријекла и болести крвних судова плућа, болесницима старости 65-74 са болестима артерија, артериола и капилара, и болесницима старости  $\geq 75$  који су имали конгестивну срчану инсуфицијенцију и остале срчане болести. Када је реч о свим болестима које су посебна упозорења/мере опреза, диклофенак је највише прописиван у најмлађој посматраној старосној групи (45-64 година).

У осталим студијама је такође показано да се НСАИЛ чешће прописују женама у односу на мушкарце и чешће млађим старосним групама (198,199). У студији коју су спровели *Morales* и сар. (42) резултати су указали на чешће прописивање диклофенака женама у односу на мушкарце и да је смањење у прописивању диклофенака било најизраженије у старијој популацији.

У вези са полом болесника на терапији диклофенаком, може се претпоставити да је већа примена овог лека код жена последица веће преваленце реуматолошких болести и осталих болних стања у женској популацији, за које су НСАИЛ индиковани, што је потврђено у неколико студија (200-202). У неинтервенцијској ретроспективној кохортној студији у којој су испитивани обрасци употребе одабраних НСАИЛ, укључујући диклофенак, анализирани су подаци из медицинских база података у САД (*MarketScan*) и Велике Британије *Clinical Practice Research Datalink (CPRD)*. Циљ је био истражити демографске карактеристике и специфичне коморбидитете болесника који су на терапији НСАИЛ (198, 199). У обе посматране популације, употреба свих одабраних НСАИЛ је била већа код жена, у поређењу са мушкарцима, у свим посматраним старосним групама. У *MarketScan* популацији болесника који су били на терапији диклофенаком, било је 55.2% жена и 44.8% мушкараца, док је у *CPRD* популацији, овај однос био 51.7% жена у поређењу са 48.3% мушкараца. Везано за специфични тип коморбидитета пацијената на терапији диклофенаком, најзаступљенији су били циркулаторни поремећаји, исхемијска болест срца и цереброваскуларне болести (198,199).

Као што је напред наведено, на основу резултата нашег истраживања може се закључити да је диклофенак најмање прописиван у најстаријој посматраној популацији ( $\geq 75$  година), што је оправдано, узимајући у обзир да се ради о вулнерабилној популацији у погледу ризика и последица од испољавања нежељених дејстава. Претпоставка је да лекари који доносу одлуку да пропишу диклофенак код болесника са КВ болестима/болестима које су фактор ризика од појаве КВ болести ипак узимају у обзир старост болесника и прописују овај лек болесницима који припадају млађим старосним групама. Надаље, резултати наше студије који се односе на кохорту 2 болесника, показују да се диклофенак седам пута више прописивао болесницима који захтевају опрез у примени диклофенака у поређењу са болесницима којима је контраиндиковано прописати диклофенак. На основу тога се може закључити да је

имплементација ИИА значајно утицала на већи опрез лекара у прописивању диклофенака 'ризичним' болесницима, са КВ болестима које су контраиндикације за прописивање диклофенака.

Ипак, забрињава податак да се диклофенак и даље прописује болесницима са контраиндикацијама за његову примену и да је период од изложености диклофенаку у трајању од једне године, након имплементације ИИА, у претходно *diclofenac-naïve* болесника довео до повећања броја упута на више, специјалистичке нивое здравствене заштите због болести/стања која одговарају нежељеним КВ дејствима овог лека. Највеће повећање броја упута било је за специјалистичке прегледе из области неурохирургије (за 142, 4%), затим неурологије (за 69, 6%), интерне медицине (за 14, 4%) и кардиологије (за 7, 2%). Ови резултати кореспондирају са налазом о значајној позитивној корелацији између индекса изложености болесника диклофенаку и броја упута на више, специјалистичке нивое здравствене заштите који су узети као показатељ појаве нежељених КВ дејстава овог лека. На основу анализе ROC криве произилази да је гранична вредност за индекс изложености диклофенаку 101,25 ДДД на годишњем нивоу, са високом сензитивношћу (91,9%) и релативно добром специфичношћу (58%) да се открије ризик од појаве нежељеног КВ дејства диклофенака (израженог као упут на специјалистичко лечење). То значи да би се могло очекивати да ће код болесника током континуиране примене најмање 25 ДДД диклофенака, током три месеца, доћи до испољавања нежељеног КВ дејства које би захтевало упућивање на специјалистички ниво здравствене заштите. Додатно, на основу резултата изложености диклофенаку болесника из кохорте 2 (претходно *diclofenac-naïve*) у периоду од једне године након имплементације ИИА у ИСПЗЗ у ЦГ, потврђен је КВ ризик од примене диклофенака. Наиме, дошло до пораста броја болесника 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 болести и цереброваскуларним болестима износио је 10,65%, 28,57% и 12,8%, редом.

Велики број студија је спроведен у свету у циљу истраживања ризика од КВ нежељених дејстава диклофенака. У истраживању које су спровели Krum и сар. (203) процењивана је повезаност између вредности крвног притиска на почетку испитивања (*baseline*) и вредности крвног притиска током лечења диклофенаком или еторикоксибом. Главни параметар праћења је био потврђени тромботички КВ догађај. Остали параметри праћења су укључили: *all cause* смртност, КВ смртност, смртност изазвана конгестивном срчаном инсуфицијенцијом и учесталост конгестивне срчане инсуфицијенције. Резултати су показали да је почетна вредност систолног крвног притиска била статистички значајно повезана са већим ризиком од испољавања свих посматраних КВ догађаја ( $P < 0.001$ ). Није било статистички значајне разлике између еторикоксиба и диклофенака у погледу ризика од испољавања нежељених КВ догађаја, осим за ризик од потврђене конгестивне срчане инсуфицијенције, који је био значајно већи за еторикоксиб ( $P = 0.019$ ). У закључку студије се наводи да почетне вредности крвног притиска, не и промена у вредностима крвног притиска током њихове примене су биле значајно повезане са ризиком од нежељених тромботичких догађаја и диклофенака и еторикоксиба током 18 месеци трајања истраживања.

У анализи великог броја истраживања које су спровели Луа и сар. (204) анализирана је безбедност различитих НСАИЛ код болесника са различитим КВ болестима, дате су препоруке о њиховој употреби у различитим медицинским стањима и дискутовано је о

могућим терапијским алтернативама. Код болесника са коронарним артеријским болестима, већина доказа сугерише да НСАИЛ повећавају ризик од великих КВ догађаја У регистру од више од 58 000 болесника са прележаним инфарктом миокарда употреба НСАИЛ је била повезана са повећаном смртношћу и рекурентним инфарктом миокарда (205-207). Ибупрофен, диклофенак, рофекоксиб и целекоксиб су били повезани са 1.5-2. 8 пута већим ризиком од смрти и 1, 25-1, 63 пута већим ризиком од рекурентног инфаркта миокарда. Ризици примене COX -2 инхибитора и диклофенака су били слични. Примена високих доза (ибупрофен  $\geq 1$  200 мг, целекоксиб  $\geq 200$  мг, диклофенак  $\geq 100$  мг) је била повезана са већим ризиком од смрти не и рекурентног инфаркта миокарда (152, 204). У истраживању Gislason и сар. (154) у којем је истраживана дужина примене НСАИЛ и COX -2 инхибитора и ризик од смрти и рекурентног инфаркта миокарда резултати су показали да је овај ризик за напроксен значајан само уколико се примењује дуже од 90 дана, за разлику од ибупрофена за који је ризик био евидентан већ након 7-14 дана употребе и за диклофенак током целог периода истраживања.

Код болесника са установљеном срчаном инсуфицијенцијом, употреба НСАИЛ повећава ризик од клиничке декомпензације и смрти (206-209). Употреба НСАИЛ је повезана са скоро 10 пута већим ризиком од клиничке декомпензације (208) и употреба у недељи која је претходила хоспитализацији повећала је ризик од хоспитализације изазване срчаном инсуфицијенцијом скоро двоструко. Утицај употребе НСАИЛ на преживљавање, чини се да повећава ризик од смрти код болесника са срчаном инсуфицијенцијом најмање двоструко (209).

У нашој студији, имплементација ИИА у ИСПЗЗ у циљу ограничења прописивања диклофенака је у кохорти 1 (болесници који су пре и после имплементације ИИА примале диклофенак) довела до повећања потрошње напроксена и ибупрофена као безбеднијих НСАИЛ, у погледу ризика од КВ нежељених дејстава, уз истовремено смањење прописивања/потрошње диклофенка. Међутим, у кохорти 2 (болесници који пре имплементације ИИА нису били на терапији диклофенаком), дошло је до смањења прописивања/потрошње ибупрофена и напроксена, а увођења у терапију диклофенака, упркос упозорењу о његовим КВ нежељеним дејствима. Слично диклофенаку потрошња напроксена и ибупрофена је била већа код болесника женског пола, а везано за животну доб потрошња је била највећа у најмлађој посматраној старосној групи, 45-64 године.

Резултати горе наведеног истраживања медицинских база података *US MarketScan* и *UK CPRD* су указали на већу употребу конвенционалних НСАИЛ (напроксен, ибупрофен, диклофенак) у односу на селективне COX -2 инхибиторе (целекоксиб, еторикоксиб, мелоксикам), са изузетком веће употребе мелоксикама у популацији обухваћеној *US MarketScan* базом. Ибупрофен је био најчешће прописиван НСАИЛ према *US MarketScan* медицинској бази података са преваленцом употребе четири пута већом у односу на диклофенак и пет пута већом у односу на целекоксиб. Напроксен је био најчешће прописиван НСАИЛ међу болесницима обухваћених *UK CPRD* са преваленцом употребе 2,7 пута већом у односу на ибупрофен и 5 пута већом у односу на диклофенак. Обим употребе НСАИЛ је био различит у односу на животну доб. Према подацима из *US MarketScan* базе и ибупрофен и напроксен су били више коришћени у млађој популацији, док је употреба мелоксикама и целекоксиба била већа у старијој животnoj доби. С друге стране, према подацима *UK CPRD*, напроксен и диклофенак су више коришћени у популацији средњих година, док је употреба ибупрофена била већа код старијих од 65 година. У обе базе података, употреба свих испитиваних НСАИЛ је била већа код жена у односу на мушкарце и то у свим

старосним групама (198,199). Резултати ове студије су указали на значај континуираног унапређења комуникације са здравственим радницима и болесницима у циљу побољшања ефективности ММР и њиховог утицаја у рационализацији примене лекова. У ту сврху сугерисана је да се размотри и примена ефективних дигиталних решења. Континуирана едукација прописивача о ММР за диклофенак, као и за остале лекове са “ризичним” безбедносним профилем, би могла да помогне у превазилажењу овог проблема. Резултати напред поменуте студије са едукативним програмом, као интервенцијом у унапређењу имплементације ММР за НСАИЛ, која је спроведена у Норвешкој (210), иду у прилог овој тврдњи. Наиме, у студији спроведеној у два града у Норвешкој процењиван је утицај академске интервенције на прописивање диклофенака, напроксена и осталих НСАИЛ у ПЗЗ. Ова интервенција је подразумевала едукацију лекара на нивоу ПЗЗ од стране седам тренираних експерата (4 фармацеута и 3 консултанта на подручју клиничке фармакологије). Кључна порука едукације се односила на употребу напроксена као НСАИЛ првог избора и избјегавању СОХ-2 инхибитора и диклофенака, због КВ нежељених дејстава. Резултати су показали да је дошло до статистички значајног смањења у прописивању диклофенака у оба града за 16%, односно 18%. (210).

У истраживању које су спровели *Schmidt* и сар. (165) показано је да је број нежељених дејстава код болесника који су започели терапију диклофенаком повећан за 50% у поређењу са болесницима који нису били на терапији било којим НСАИЛ, за 20% у поређењу са болесницима који су били на терапији парацетамолом или ибупрофеном и за 30% у поређењу са болесницима који су били на терапији напроксеном. Додатно, у поређењу са болесницима који нису били на терапији било којим НСАИЛ, учесталост нежељеног КВ дејства за болеснике који су започели терапију диклофенаком је била повећана за сваку од компоненти комбинованог параметра праћења (атријална фибрилација/*flutter*, исхемијски мождани удар, срчана инсуфицијенција, инфаркт миокарда и срчана смрт).

У импакт истраживањима генеришу се докази о ефектима спроведених активности у фармаковигиланци, било да су они директни, индиректни, намеравани или ненамеравани. Приступ базиран на двоструким доказима у процени ефективности ММР, као регулаторне интервенције, комбинује квантитативно мерење обима имплементације МММ (индикатори процеса), са мерењем учесталости исхода од значаја (индикатори исхода) и то пре и после одређене регулаторне интервенције (180,181). Овај приступ је кључан у управљању ризиком од примене лека.

Велика предност нашег импакт истраживања је у приступу који је био базиран на двоструким доказима, доказима након спроведене процене индикатора процеса (прописивање диклофенака и напроксена и ибупрофена као безбеднијих терапијских алтернатива диклофенаку) и доказа након процене индикатора исхода (медицинске дијагнозе, упућивање на више, специјалистичке нивое здравствене заштите), пре и после регулаторне интервенције, односно имплементације ИИА у ИСПЗЗ. Предност спроведеног импакт истраживања се огледа и у чињеници да су она обухватила комплетан систем ПЗЗ у Црној Гори, месту најчешћег прописивања диклофенака, с обзиром на режим издавања – искључиво на лекарски рецепт. Додатно, у овом истраживању, електронски е-СКЛ, одобрен од *CInMED* је имплементиран у ИСПЗЗ који лекари користе у свакодневном раду. Захваљујући имплементираној ИИА, кључне информације о безбедности диклофенака из СКЛ су дате на увид лекарима у ПЗЗ за сваког болесника са дијагнозама које су контраиндикације и/или посебна упозорења/мере опреза за прописивање диклофенака. У земљама ЕУ, тј. на нивоу

регулаторне мреже ЕУ, тек је у току процес разматрања имплементације е-СКЛ у информационе системе здравствене заштите/прописивачке базе података (е-СКЛ). Циљ ове активности је благовремено и поуздано информисање здравствених радника о безбедносним информацијама за лекове које прописују.

Ове активности на нивоу регулаторне мреже ЕУ (*ЕМА* и *НМА*) су започете почетком 2020. године, али су због *COVID-19* пандемије одложене и поново недавно актуелизоване (36, 37).

Међутим, наша студија има и одређена ограничења. Ограничење наше импакт студије у којој су се параметри посматрања односили на прописивачку праксу је кратко трајање студије (једна година пре и једна година после имплементације ИИА у ИСПЗЗ). Додатно, студија је спроведена одмах након уведене ИИА, а познато је да промене у здравственој заштити, укључујући и промене у ставовима здравствених радника у смислу доношења одлука у вези прописивања лекова, захтевају време да би се имплементирани препоруке у потпуности разумеле и примениле у клиничкој пракси. Наиме, у складу са релевантном *ЕМА GVP* смерницом (56), иницијална процена ефективности ММР треба да буде урађена у периоду од 12-24 месеци након њиховог увођења како би се омогућило време за неопходне промене у здравственој заштити, а потом и у периоду од четири године након увођења ММР, у циљу процене ефективности и доношења коначног мишљења у поступку обнове дозволе за лек, која се разматра пет година након иницијалног одобрења (56). Додатно, студија је рађена у периоду *COVID-19* пандемије, што је такође могло имати утицај на њене резултате, узимајући у обзир оптерећеност послом лекара у ПЗЗ. Због тога је врло значајно спроводити истраживања у овој области и убудуће.

Врло је битно истаћи да су подаци о потрошњи диклофенака израчунати на основу података о прописаним, не и издатим лековима. Могуће је да се режим издавања диклофенака искључиво на лекарски рецепт у одређеним ситуацијама не примењује приликом издавања овог лека у апотеци, што све може довести до неадекватне процене стварне изложености диклофенаку у ЦГ.

Такође, постоји могућност да код одређених болесника дијагнозе које су контраиндикације /посебна упозорења/ мере опреза за прописивање диклофенака нису класификоване према МКБ већ да су наведене описно, и из тог разлога нису биле укључене у статистичку анализу. То је нпр. случај са дијагнозом пушење, која се чешће уноси од стране прописивача у текстуално поље, не и као МКБ дијагноза. За остале дијагнозе које су анализирани у нашем импакт истраживању, претпоставка је да то није случај, из разлога што кохорте болесника представљају значајан узорак, када се узме у обзир величина црногорске популације. Потребно је нагласити да је ово истраживање спроведено у време када је пандемија *COVID-19* била на врхунцу и када је здравствени систем у ЦГ, посебно ПЗЗ функционисао у врло отежаним условима. Ови услови су подразумевали и изостанак директног контакта болесника и лекара, самим тим и пружања објашњења болеснику о потреби престанка даљег узимања диклофенака у циљу минимизације ризика од озбиљних КВ нежељених дејстава. Ограничење ове студије је и што из етичких разлога није постојала кохорта болесника без уведене ИИА, тзв. "*no intervention cohort*", тако да није могуће поредити трендове у прописивању диклофенака у групама болесника с имплементираним/неимплементираним ИИА.

На тај начин било је немогуће измерити да ли је неки други фактор, осим ИИА, присутан у истом временском периоду праћења прописивања диклофенака, утицао на

његово прописивање. Из овог разлога промене у параметрима праћења (исходима) студије не могу бити у потпуности приписани ИИА. Међутим, ако се узме у обзир чињеница да током периода трајања студије није било несташица диклофенака, нити промене у статусу на листи лекова који се обезбеђују болесницима у ЦГ из средстава обавезног здравственог осигурања, претпоставка је да је управо имплементација ИИА значајно смањила прописивање диклофенака ризичним болесницима. У вези са порукама упозорења у ИСПЗЗ проблем може бити у превеликом броју порука које другим поводом, поред ових порука које се односе на диклофенак, добијају лекари у ПЗЗ. У таквој ситуацији лекари могу да не прочитају поруку и на тај начин пропусте значајну информацију везано за безбедност лека који прописују. Овај фактор је такође могао утицати на ефективност имплементације ИИА, мада нема доказа да је то и заиста био случај. Ограничења фармакоепидемиолошке базе података која је креирана за потребе овог истраживања су да није могуће поуздано утврдити тачну дијагнозу за коју је диклофенак прописан (примарна дијагноза), која би омогућила праћење дужине његове примене и коначног исхода, као и праћење исхода других болести које пацијент има. Исход код болесника је значајно пратити и утврдити, како би се проценио утицај лека као ризичног фактора на тај исход. То захтева време, када су одређени исходи у питању. Дакле, неопходно је унапредити медицинску базу података у Црној Гори да би она била до краја употребљива за фармакоепидемиолошка истраживања, која дају робустне доказе за континуирану процену односа користи и ризика од примене лека током његовог животног циклуса.

## 7. ЗАКЉУЧЦИ

- Годину дана после имплементације ИИА у ИСПЗЗ 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;
- Годину дана после имплементације ИИА у ИСПЗЗ 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;
- Годину дана после имплементације ИИА у ИСПЗЗ 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;
- Годину дана после имплементације ИИА у ИСПЗЗ 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 потврђен КВ ризик диклофенака;

- Годишину 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.

## 8. ПРЕПОРУКЕ

- Слична истраживања, у циљу оптимизације и рационализације фармакотерапије, могу укључити и друге лекове са значајним идентификованим безбедносним ризицима, као и све друге врсте различитих ММР/алатки за спровођење ММР од њихових нежељених дејстава. Кроз заједничка истраживања и сарадњу надлежних институција у области лекова и здравствених установа, може се постићи боља имплементација *CInMed* препорука у клиничкој пракси;
- Потребно је унапредити постојеће базе података у здравственим установама, посебно у делу адекватног уноса медицинских података и њиховог кодирања, у складу са медицинским речницима и класификацијама. Адекватне базе података могу пружити валидне податке који ће дати поуздане одговоре на истраживачка питања, чиме постају значајан извор доказа за доносиоце одлука у делу здравственог и економског одлучивања о употреби лекова;
- Ефективност постојећих ММР/алатки за спровођење ММР од нежељених дејстава лекова неопходно је побољшати кроз даља унапређења ИИА. Једна од могућности је да се увођењем нове ИИА скрене пажња прописивачима на постојање безбеднијих терапијских алтернатива, превентивних и дијагностичких мера, нпр у случају диклофенака лекова за повољнијим КВ безбедносним профилем као што су напроксен, ибупрофен и парацетамол;
- Оптимизоване базе података у Црној Гори би могле у будућности постати део *DARWIN* пројекта чији је циљ генерисање поузданих доказа о односу корист/ризик од примене лека, на основу података о ефикасности и безбедности, прикупљених у реалном времену. Ова база би се могла користити за спровођење постмаркетиншких студија безбедности лека и студија употребе лека. Податке би под строго дефинисаним и контролисаним условима могао да користи и произвођач лека на које се истраживање односи, с обзиром да и он има обавезу да континуирано прати ефикасност и безбедност лекова за које је одговоран. Како би ова база нашла ширу примену, могуће и ван Црне Горе и постала дио *DARWIN* пројекта потребно је да испуни све захтеве наведене у документу *List of metadata for the HMA-EMA Catalogues of real world data sources and studies* како би била релевантан извор података за доношење одлука о односу корист/ризик од примене лекова;
- Неопходна је континуирана едукација здравствених радника о безбедности примене лекова које прописују и значају спровођења рутинских и додатних ММР.

## 9. ЛИТЕРАТУРА

1. *Ministry of health*. The law on health care (Official Gazette of Montenegro 3/2016, 39/2016, 2/2017, 44/2018, 24/2019, 82/2020 i 8/2021) [Internet]. Montenegro: Ministry of health. 2021; [accessed 2024 April 20]. Available from: <https://www.gov.me/dokumenta/e489174f-41da-4ddb-826b-bb5a266e281e>
2. *Commission of the European Communities*. Commission staff working document accompanying document to the proposal for a regulation of the European parliament and of the Council. Summary of the Impact Assessment. [Internet]. Brussels. 2008; [accessed 2024 October 20]. Available from: [https://www.europarl.europa.eu/RegData/docs\\_autres\\_institutions/commission\\_europeenne/sec/2008/2671/COM\\_SEC\(2008\)2671\\_EN.pdf](https://www.europarl.europa.eu/RegData/docs_autres_institutions/commission_europeenne/sec/2008/2671/COM_SEC(2008)2671_EN.pdf)
3. *Hodkinson A, Tyler N, Ashcroft D. M., Keers R. N., Khan K, Phipps D, et al.* Preventable medication harm across health care settings: a systematic review and meta analysis. *BMC Med.* 2020; 18 (1): 313. <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01774-9>
4. *Farcas A, Bucsa C, Sinpetrean A, Leucuta D, Mogosan C, Dumitrascu D, et al.* Preventability analysis of adverse drug reactions detected in two internal medicine departments in Romania, *Intern Emerg Med.* 2014; 9(2):187-93. <https://doi.org/10.1007/s11739-012-0843-4>

5. *European Commission*. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council on the Community code relating to medicinal products for human use. [Internet]. Brussels, BE: European Commission; [accessed 2025 January 20]. Available from <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:02001L0083-20250101>
  
6. *European Commission*. Directive 2010/84/EU of the European Parliament and of the Council of 15 December 2010 amending as regards pharmacovigilance, Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use (Official Journal of the European Union. 348, 31.12.2010, 74-99) [Internet]. Brussels, BE: European Commission; [accessed 2023 November 10]. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:348:0074:0099:EN:PDF>
  
7. *European Commission*. Regulation 1235/2010 of the European Parliament and of the Council of 15 December 2010 amending, as regards pharmacovigilance of medicinal products for human use, Regulation 726/2004 and Regulation 1394/2007 (Official Journal of the European Union. 348, 31.12.2010, p. 1–16) [Internet]. Brussels, BE: European Commission; [accessed 2023 November 10]. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:348:0001:0016:EN:PDF>
  
8. *European Commission*. Commission Implementing Regulation 520/2012 of the European Parliament and of the Council of 19 June 2012, on the performance of pharmacovigilance activities provided for in Regulation 726/2004 of the European Parliament and of the Council and Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council (Official Journal of the European Union. 159, 20.06.2012, p. 5-25) [Internet]. Brussels, BE: European Commission; [accessed 2023 November 10]. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2012:159:0005:0025:EN:PDF>
  
9. *European Commission*. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council on the Community code relating to medicinal products for human use. [Internet]. Brussels, BE: European Commission; [accessed 2023 February 17]. Available from; <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2001:311:0067:0128:en:PDF>
  
10. *Institute for Medicines and Medical Devices*. Law on Medicines (Official Gazette of Montenegro 80/2020) [Internet]. Montenegro: Institute for Medicines and Medical Devices; [accessed 2023 November 20]. Available from: <https://cinmed.me/wp-content/uploads/2023/01/Law-on-medicines-Official-Gazette-of-Montenegro-080-20-unofficial-translation.pdf>
  
11. *Coleman J.J., Pontefract S.K.* Adverse drug reactions, Clin Med 2016; 16(5):481–485. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.16-5-481>
  
12. *European Medicines Agency (EMA)*. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Module VI – Collection, management and submission of reports of suspected adverse reactions to medicinal products (Rev. 2) [Internet]. Amsterdam, NL: European Medicines Agency; [accessed 2024 September 11]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-vi-collection-management-and-submission-reports-suspected-adverse-reactions-medicinal-products-rev-2\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-vi-collection-management-and-submission-reports-suspected-adverse-reactions-medicinal-products-rev-2_en.pdf)
  
13. *Schatz S.N., Robert J. Weber*. Adverse Drug Reactions. CNS/Pharmacy Practice PSAP 2015; <https://www.accp.com/docs/bookstore/psap/2015b2.samplechapter.pdf>
  
14. *Borja J., Donado E., Souto M.* Seriousness of adverse events: medical judgment is important. BMJ 2004; 329:1405. DOI: [10.1136/bmj.329.7479.1405](https://doi.org/10.1136/bmj.329.7479.1405)

15. *Institute for Medicines and Medical Devices*. List of serious adverse reactions. [Internet] Montenegro: Institute for Medicines and Medical Devices; [accessed 2025 January 25]. Available from: <https://cinmed.me/en/pharmacovigilance/list-of-serious-adverse-reactions/>
16. *European Medicines Agency*. Product-information (QRD) templates-Human. [Internet] Amsterdam, NL: European Medicines Agency; [accessed 2024 September 11]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/marketing-authorisation/product-information-requirements/product-information-qrd-templates-human>
17. *European Medicines Agency*. MedDRA frequency convention and system organ class database. [Internet] Amsterdam, NL: European Medicines Agency; [accessed 2024 September 11]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/template-form/qrd-product-information-annotated-template-english-version-104\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/template-form/qrd-product-information-annotated-template-english-version-104_en.pdf)
18. *Uppsala Monitoring Centre*. Accessing global data with Vigibase search services. [Internet] [accessed 2025 January 16]. Available from: <https://who-umc.org/vigibase-search-services/>
19. *Uppsala Monitoring Centre*. Analyse your data in VigiLyze. [Internet] [accessed 2025 January 16]. Available from: <https://who-umc.org/vigiverse/vigilyze/>
20. *World Health Organization*. The importance of pharmacovigilance: safety monitoring of medicinal products. [Internet] 2002 [accessed 2024 December 16]. Available from: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/42493/a75646.pdf?sequence=1>
21. *Uppsala Monitoring Centre*. PV Cycle. [Internet] [accessed 2025 February 26]. Available from: <https://who-umc.org/about-the-who-programme-for-international-drug-monitoring/pv-cycle/>
22. *European Medicines Agency*. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Annex I – Definitions (Rev 4) [Internet]. Amsterdam, NL: European Medicines Agency; [accessed 2024 April 15]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-annex-i-definitions-rev-4\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-annex-i-definitions-rev-4_en.pdf)
23. *Dixon T., Klika C.* Chapter 15 – Pharmacovigilance systems. *Clinical Pharmacy, Drug Information, Pharmacovigilance, Pharmacoeconomics and Clinical Research* 2019; 215-225. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814276-9.00015-5>
24. *Dal Pan, G.J.* Ongoing challenges in pharmacovigilance. *Drug Saf.* 2014; 37(1):1–8. <https://doi.org/10.1007/s40264-013-0123-x>
25. *Hugman B.* Shaking up culture and communication in PV. 2017; [V6] In book: *Pharmacovigilance*. 81-97. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-40400-4\\_9](https://doi.org/10.1007/978-3-319-40400-4_9)
26. *Donelan R., Walker S., Salek S.* Factors influencing quality decision-making: regulatory and pharmaceutical industry perspectives. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2015; 24(3):319–328. <https://doi.org/10.1002/pds.3752>
27. *Cluxton R.J., Li Z., Heaton P.C., Weiss S.R., Zuckerman I.H., Moomaw C.J. et al.* Impact of regulatory labeling for troglitazone and rosiglitazone on hepatic enzyme monitoring compliance: findings from the state of Ohio Medicaid program. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005; 14(1):1–9. <https://doi.org/10.1002/pds.1048>
28. *Council for international organizations of medical sciences*. Working group XI –Patient involvement 2022; [accessed 2025 January 11]. Available from: <https://cioms.ch/working-groups/working-group-xi-patient-involvement/>

29. Sharma M., Gupta S.K. Postmarketing surveillance. Textbook of pharmacovigilance. New Delhi: Jaypee Brothers 2011; p. 75–92. DOI: 10.5005/jp/books/11442
30. Alj L., Touzani M.D.W., Benkirane R., Edwards I.R., Soulaymani R. Detecting medication errors in pharmacovigilance database: Capacities and Limits. *Int J Risk Saf Med.* 2007; 19(4):187–94. <https://doi.org/10.3233/JRS-2007-415>
31. Harmark L., van Grootheest A.C. Pharmacovigilance: methods, recent developments and future perspectives. *Eur J Clin Pharmacol.* 2008; 64(8):743–52. DOI: [10.1007/s00228-008-0475-9](https://doi.org/10.1007/s00228-008-0475-9)
32. Hazell L., Shakir S.A.W. Underreporting of adverse Drug Reactions: a systematic review. *Drug Saf.* 2006; 29:385–96. <https://doi.org/10.2165/00002018-200629050-00003>
33. Olsson S., Pal S.N., Stergachis A., Couper M. Pharmacovigilance activities in 55 low and middle-income countries: a questionnaire-based analysis. *Drug Saf* 2010; 33(8): 689–703. DOI: 10.2165/11536390-000000000-00000.
34. Pal S.N., Duncombe C., Falzon D., Olsson S. WHO Strategy for Collecting Safety Data in Public Health Programmes: Complementing Spontaneous Reporting Systems. *Drug Saf* 2013; 36:75–81. <https://doi.org/10.1007/s40264-012-0014-6>
35. Ministarstvo zdravlja Crne Gore. Nacionalna strategija Ministarstva zdravlja Crne Gore o razvoju digitalnog zdravlja. [accessed 2025 January 11]. Available from: <file:///C:/Users/korisnik/Downloads/nacionalna-strategija-razvoja-digitalnog-zdravlja-za-period-2024-2028-1.pdf>
36. European Medicines Agency. Key principles for the use of electronic product information for EU medicines. [Internet]. Amsterdam, NL: European Medicines Agency. [accessed 2024 June 11]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/key-principles-use-electronic-product-information-eu-medicines>.
37. European Medicines Agency. Report of public consultation: “Electronic product information for human medicines in the EU”. [Internet]. Amsterdam, NL: European Medicines Agency. [accessed 2024 June 11]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/report-public-consultation-electronic-product-information-human-medicines-european-union-draft-key\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/report-public-consultation-electronic-product-information-human-medicines-european-union-draft-key_en.pdf)
38. European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP): Module XV – Safety Communication (Rev 1). [Internet]. Amsterdam, NL: European Medicines Agency. [accessed 2025 January 11]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/good-pharmacovigilance-practices>
39. European Medicines Agency. EMA Real World data Catalogue. [Internet]. Amsterdam, NL: European Medicines Agency [accessed 2025 January 11]. Available from: <https://catalogues.ema.europa.eu/>
40. European Medicines Agency. EMA Real World data Catalogue/Impact of EU label changes for systemic diclofenac products: post-referral prescribing trends. [Internet]. Amsterdam, NL: European Medicines Agency [accessed 2025 January 11]. Available from: <https://catalogues.ema.europa.eu/>
41. European Medicines Agency. Big data. [Internet]. Amsterdam, NL: European Medicines Agency [accessed 2025 January 11]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/how-we-work/big-data>.
42. Morales R.D., Morant S.V., MacDonald T.M., Hallas J., Ernst M.T., Pottegard A. et al. Impact of EU regulatory label changes for diclofenac in people with cardiovascular disease in four countries: Interrupted time series regression analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2020;1-12. <https://doi.org/10.1111/bcp.14478>

43. Council for international organizations of medical sciences. Real-world data and real-world evidence in regulatory decision making. Report of the CIOMS Working Group XIII. [accessed 2025 January 11]. Available from: <https://cioms.ch/publications/product/real-world-data-and-real-world-evidence-in-regulatory-decision-making/>
44. Hall G.C. Validation of death and suicide recording on the THIN UK primary care database. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2008;18(2):120-131. DOI: <https://doi.org/10.1002/pds.1686>
45. Smith Jervelund S., De Montgomery C.J. Nordic registry data: value, validity and future. *Scandinavian Journal of Public Health*. 2020; 48(1):1-4. <https://doi.org/10.1177/1403494819898573>
46. Greene J.A., Podolsky S.H. Reform, regulation, and pharmaceuticals—The Kefauver–Harris Amendments at 50. *The New England Journal of Medicine*. 2012;18;367(16). DOI: [10.1056/NEJMp1210007](https://doi.org/10.1056/NEJMp1210007)
47. Templeton A.J., Booth C.M., Tannock I.F. Informing patients about expected outcomes: the efficacy-effectiveness gap. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;20;38(15):1651-1654. DOI: [10.1200/JCO.19.02035](https://doi.org/10.1200/JCO.19.02035)
48. Schmidt M., Pedersen L., Sorensen H.T. The Danish civil registration system as a tool in epidemiology. *Eur J Epidemiol*. 2014; 29(8):541-549. <https://doi.org/10.1007/s10654-014-9930-3>
49. Schmidt M., Schmidt S.A., Sandegaard J.L., Ehrenstein V., Pedersen L., Sørensen H.T. The Danish National Patient Registry: a review of content, data quality, and research potential. *Clin Epidemiol*. 2015;7: 449-490. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S91125>
50. Pottegard A., Schmidt S.A., Wallach-Kildemoes H., Sørensen H.T., Hallas J., Schmidt M. Data resource profile: the Danish National Prescription Registry. *Int J Epidemiol*. 2017;1;46(3):798-798f. <https://doi.org/10.1093/ije/dyw213>
51. Kuiper J.G., Bakker M., Penning-van Beest J.A.F., Herings R.M.C. Existing Data Sources for Clinical Epidemiology: The PHARMO Database Network. *Clin Epidemiol*. 2020;12:415-422. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S247575>
52. Herrett E., Gallagher A.M., Bhaskaran K., Forbes H., Mathur R., van Staa T. et al. Data resource profile: clinical practice research datalink (CPRD). *Int J Epidemiol*. 2015; 44(3):827-836. <https://doi.org/10.1093/ije/dyv098>
53. Alvarez-Madrazo S., McTaggart S., Nangle C., Nicholson E., Bennie M. Data resource profile: the Scottish National Prescribing Information System (PIS). *Int J Epidemiol*. 2016; 45(3):714-715f. <https://doi.org/10.1093/ije/dyw060>
54. European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Module V – Risk management systems (Rev 2). [Internet]. Amsterdam, NL: European Medicines Agency [accessed 2025 February 25]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-module-v-risk-management-systems-rev-2\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-module-v-risk-management-systems-rev-2_en.pdf).
55. European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). [Internet]. Amsterdam, NL: European Medicines Agency [accessed 2025 January 11]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices>
56. European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Module XVI Risk minimisation measures (Rev 3) [Internet]. Amsterdam, NL: European Medicines Agency [accessed 2025 January 11]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-xvi-risk-minimisation-measures-rev-3\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-xvi-risk-minimisation-measures-rev-3_en.pdf)

57. *European Medicines Agency*. Assessment Report for diclofenac containing medicinal products (systemic formulations). Procedure under Article 31 of Directive 2001/83/EC resulting from pharmacovigilance data (EMA/H/A-31/1344). [Internet]. Amsterdam, NL: European Medicines Agency [accessed 2025 January 11]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/diclofenac-containing-medicines>
58. *European Medicines Agency*. New safety advice for diclofenac – New measures aim to minimise cardiovascular risks. [Internet]. Amsterdam, NL: European Medicines Agency [accessed 2025 January 11]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/diclofenac-containing-medicines>
59. *European Medicines Agency*. New safety advice for diclofenac – CMDh endorses PRAC recommendation. [Internet]. Amsterdam, NL: European Medicines Agency [accessed 2025 January 11]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/diclofenac-containing-medicines>
60. *European Medicines Agency*. Annex III Amendments to relevant sections of the summary of product characteristics and package leaflet. [Internet]. Amsterdam, NL: European Medicines Agency [accessed 2025 January 11]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/diclofenac-article-31-referral-annex-iii\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/diclofenac-article-31-referral-annex-iii_en.pdf)
61. *Institute for Medicines and Medical Devices*. Dear Healthcare Professional Communication on safe use of diclofenac. [Internet] Montenegro: Institute for Medicines and Medical Devices; [accessed 2025 January 11]. Available from: <https://cinmed.me/en/pharmacovigilance/direct-healthcare-professional-communication/>
62. *European Medicines Agency*. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP): Module XVI Addendum II – Methods for evaluating effectiveness of risk minimisation measures. [Internet] Amsterdam, NL: European Medicines Agency; [accessed 2025 January 11]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-xvi-addendum-ii-methods-evaluating-effectiveness-risk-minimisation-measures\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-xvi-addendum-ii-methods-evaluating-effectiveness-risk-minimisation-measures_en.pdf)
63. Porterfield A., Engelbert K., Coustasse A. Electronic Prescribing: Improving the Efficiency and Accuracy of Prescribing in the Ambulatory Care Setting. Perspectives in Health Information Management 2014. 11:1g. PMID: [PMCID: PMC3995494](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3995494/)
64. Ong C.K.S., Lirk P., Tan C.H., Seymour R.A.. An Evidence – based update on nonsteroidal anti-Inflammatory drugs, Clin Med Res. 2007; 5 (1): 19-34. DOI: <https://doi.org/10.3121/cmr.2007.69>
65. Reid K.J., Harker J., Bala M.M., Truyers C., Kellen E., Bekkering G.E. et.al. Epidemiology of chronic non-cancer pain in Europe: narrative review of prevalence, pain treatments and pain impact. Curr Med Res Opin. 2011; 27(2):449–462. <https://doi.org/10.1185/03007995.2010.545813>
66. *Institute of Medicine*. Committee on Advancing Pain Research, Care, and Education; Relieving Pain in America. Washington, DC, USA: National Academies Press. 2011; DOI: <https://doi.org/10.17226/13172>
67. Tsang A., Von Korff M., Lee S., Alonso J., Karam E., Angermeyer M.C. et al. Common chronic pain conditions in developed and developing countries: gender and age differences and comorbidity with depression-anxiety disorders. J Pain. 2008; 9(10): 883–891. DOI: [10.1016/j.jpain.2008.05.005](https://doi.org/10.1016/j.jpain.2008.05.005)
68. Leadley R.M., Armstrong N., Lee Y.C., Allen A., Kleijnen J. Chronic diseases in the European Union: the prevalence and health cost implications of chronic pain. J Pain Palliat Care Pharmacother. 2012; 26(4): 310–325. <https://doi.org/10.3109/15360288.2012.736933>
69. Ead H. Improving pain management for critically ill and injured patients. Dynamics. 2005;16 (3):26–31. PMID: 17725266

70. *Mc Carberg B.H., Nicholson B.D., Todd K.H., Palmer T., Penles L.* The impact of pain on quality of life and the unmet needs of pain management: results from pain sufferers and physicians participating in an Internet survey. *Am J Ther.* 2008; 15(4):312–320. DOI: [10.1097/MJT.0b013e31818164f2](https://doi.org/10.1097/MJT.0b013e31818164f2)
71. *Patrignani P., Tacconelli S., Bruno A., Sostres C., Lanas A.* Managing the adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2011; 4(5):605–621. <https://doi.org/10.1586/ecp.11.36>
72. *Brune K., Patrignani P.* New insights into the use of currently available non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Pain Res.* 2015 20:8:105-18. <https://doi.org/10.2147/JPR.S75160>
73. *Ghlichloo I., Gerriets V.* Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs). National Library of Medicine. 2023; PMID: 31613522
74. *Bindu S., Mazumder S., Bandyopadhyay U.* Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective. *Biochem Pharmacol.* 2020; 10; 180:114147. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.114147>
75. *Kowalski M.L., Makowska J.S.* Seven steps to the diagnosis of NSAIDs hypersensitivity: how to apply a new classification in real practice? *Allergy Asthma Immunol Res* 2015; 7 (4) 312-320, <https://doi.org/10.4168/aaair.2015.7.4.312>
76. *Warner T.D., Giuliano F., Vojnovic I., Bukasa A., Mitchell J.A., Vane J.R.* Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: a full in vitro analysis, *Proc Natl Acad Sci USA.* 1999; 96(13)7563–7568. <https://doi.org/10.1073/pnas.96.13.7563>
77. *Vane J.R., Bakhle Y.S., Botting R.M.* Cyclooxygenases 1 and 2. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 1998; 38: 97–120. <https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.38.1.97>
78. *Van.e J.R.* Introduction: mechanism of action of NSAIDs. *Br. J. Rheumatol.* 1996; 35(1)1–3. [https://doi.org/10.1093/rheumatology/35.suppl\\_1.1](https://doi.org/10.1093/rheumatology/35.suppl_1.1)
79. *Ghosh R., Alajbegovic A., Gomes A.V.* NSAIDs and Cardiovascular Diseases: Role of Reactive Oxygen Species, *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2015; <https://doi.org/10.1155/2015/536962>
80. *M.W. King.* Chapter 22: Lipids: The Eicosanoids: Prostaglandins, Leukotrienes, and Thromboxanes. Integrative medical biochemistry examination and board review. McGraw-Hill Education. 2014; <https://accesspharmacy.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1696&sectionid=111399082>
81. *Smyth E.M., Grosser T., Wang M., Yu Y., FitzGerald. G.A.* Prostanoids in health and disease, *J. Lipid. Res.* 2009; 50: 423–428. DOI: [10.1194/jlr.R800094-JLR200](https://doi.org/10.1194/jlr.R800094-JLR200)
82. *Gierse J.K., McDonald J.J., Hauser S.D., Rangwala S.H., Koboldt C.M., Seibert K.* A single amino acid difference between cyclooxygenase-1(COX-1) and-2(COX-2) reverses the selectivity of COX-2specific inhibitors. *J.Biol.Chem.* 1996; 271(26) 15810–15814. DOI: [10.1074/jbc.271.26.15810](https://doi.org/10.1074/jbc.271.26.15810)
83. *Rouzer C.A., Marnett L.J.* Cyclooxygenases: structural and functional insights, *J. Lipid Res.* 2009; 50: 29–34. DOI: [10.1194/jlr.R800042-JLR200](https://doi.org/10.1194/jlr.R800042-JLR200)

84. Kirkby N.S., Zaiss A.K., Urquhart P., Jiao J., Austin P.J., Al-Yamani M. et al. LC-MS/MS confirms that COX-1 drives vascular prostacyclin whilst gene expression pattern reveals non-vascular sites of COX-2 expression. *PLoS One* 2013; <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0069524>
85. Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KL, Evanson NK, Tomsik J, Elton TS et al. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002; 99(21):13926-31. doi: 10.1073/pnas.162468699
86. Ricciotti E., FitzGerald G.A. Prostaglandins and inflammation. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2011; 31(5): 986-1000. DOI: 10.1161/ATVBAHA.110.207449
87. A.S. Milton. Chapter 8 Prostaglandins and Fever. *Progress in Brain Research*. 1998; 115: 129-139. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(08\)62033-6](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(08)62033-6)
88. Yusoff M.D. Primary dysmenorrhea: Advances in Pathogenesis and Management. *Obstetrics & Gynecology* 2006;108(2):428-41. DOI: [10.1097/01.AOG.0000230214.26638.0c](https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000230214.26638.0c)
89. Shekelle P.G, Newberry S.J., FitzGerald J.D., Motala A., O'Hanlon C.E., Tariq A. et al. A Systematic Review in Support of an American College of Physicians Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med*. 2017;166(1): 37-51. <https://doi.org/10.7326/M16-0461>
90. Oyler D.R., Parli S.E., Bernard A.C., Chang P.K., Procter L.D., Harned M.E. Nonopioid management of acute pain associated with trauma: Focus on pharmacologic options. *J Trauma Acute Care Surg*. 2015; 79(3):475-83. DOI: [10.1097/TA.0000000000000755](https://doi.org/10.1097/TA.0000000000000755)
91. *Electronic Medicines Compendium*. Datapharm. [accessed 2025 January 11]. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc>
92. Pantziarka P., Sukhatme V., Bouche G., Meheus L., Sukhatme V.P. Repurposing Drugs in Oncology (ReDO)-diclofenac as an anti-cancer agent. *Ecancermedicalscience*. 2016; 10: 610. <https://doi.org/10.3332/ecancer.2016.610>
93. Wirth T., Lafforgue P., Pham T. NSAID: Current limits to prescription, *Joint Bone Spine*. 2024;91(4):105685. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2023.105685>
94. Risser A., Donovan D., Heintzman J., Page T. NSAID Prescribing Precautions. *Am Fam Physician*. 2009; 80(12):1371-1378. PMID: 20000300.
95. Moore N., Pollack C, Butkerait P. Adverse drug reactions and drug–drug interactions with over-the-counter NSAIDs. *Ther Clin Risk Manag*. 2015; 11:1061–1075. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S79135>
96. Freedman M.D. Drug interactions: classification and systematic approach. *Am J Ther*. 1995; 2(6):433–443. PMID: 11850688.
97. Weir M.R. Renal effects of nonselective NSAIDs and coxibs. *Cleve Clin J Med*. 2002; 69 Suppl 1:SI53–SI58. DOI: [10.3949/ccjm.69.suppl\\_1.si53](https://doi.org/10.3949/ccjm.69.suppl_1.si53)
98. Palmer R., Weiss R., Zusman R.M., Haig A., Flavin S., Mac Donald B. Effects of nabumetone, celecoxib, and ibuprofen on blood pressure control in hypertensive patients on angiotensin converting enzyme inhibitors. *Am J Hypertens*. 2003;16 (2):135–139. [https://doi.org/10.1016/S0895-7061\(02\)03203-X](https://doi.org/10.1016/S0895-7061(02)03203-X)

99. Lapi F., Azoulay L., Yin H., Nessim S.J., Suissa S. Concurrent use of diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers with non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: nested case-control study. *BMJ*. 2013; 346: e8525. <https://doi.org/10.1136/bmj.e8525>
100. Thijssen H.H., Soute B.A., Vervoort L.M., Claessens J.G. Paracetamol (acetaminophen) warfarin interaction: NAPQI, the toxic metabolite of paracetamol, is an inhibitor of enzymes in the vitamin K cycle. *Thromb Haemost*. 2004; 92(4):797–802. DOI: [10.1160/TH04-02-0109](https://doi.org/10.1160/TH04-02-0109)
101. Hirsh J., Dalen J.E., Anderson D.L., Poller L., Bussey H., Ansell J. *et al.* Oral anticoagulants: Mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest*. 2001;119 (1):8S–21S. DOI: [10.1378/chest.119.1\\_suppl.8s](https://doi.org/10.1378/chest.119.1_suppl.8s)
102. Mahé I., Bertrand N., Drouet L., Bal Dit Sollier C., Simoneau G., Mazoyer E. *et al.* Interaction between paracetamol and warfarin in patients: a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Haematologica*. 2006; 91(12):1621–1627. PMID: 17145598
103. De Abajo F.J., Rodríguez L.A., Montero D. Association between selective serotonin reuptake inhibitors and upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. *BMJ*. 1999; 319 (7217):1106–1109. <https://doi.org/10.1136/bmj.319.7217.1106>
104. De Jong J.C. F., van den Berg P.B., Tobi H., de Jong van den Berg L.T. W. Combined use of SSRIs and NSAIDs increases the risk of gastrointestinal adverse effects. *Br J Clin Pharmacol*. 2003; 55(6):591–595. <https://doi.org/10.1046/j.0306-5251.2002.01770.x>
105. Serebruany V.L. Selective serotonin reuptake inhibitors and increased bleeding risk: are we missing something? *Am J Med*. 2006; 119(2): 113–116. DOI: [10.1016/j.amjmed.2005.03.044](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.03.044)
106. Schafer A.I. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on platelet function and systemic hemostasis. *J Clin Pharmacol*. 1995; 35(3):209–219. <https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.1995.tb04050.x>
107. Zullino D.F., Khazaal Y. Increased risk of gastrointestinal adverse effects under SSRI/NSAID combination may be due to pharmacokinetic interactions. *Br J Clin Pharmacol*. 2005; 59(1):118–119. PMID: [15606451](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15606451/)
108. Andrade C., Sandarsh S., Chethan K.B., Nagesh K.S. Serotonin reuptake inhibitor antidepressants and abnormal bleeding: a review for clinicians and a reconsideration of mechanisms. *J Clin Psychiatry*. 2010; 71(12):1565–1575. DOI: [10.4088/JCP.09r05786blu](https://doi.org/10.4088/JCP.09r05786blu)
109. Kaufman D.W., Kelly J.P., Wiholm B.E., Andras L., Sheehan J.E.R.N, Koff R.S. *et al.* The risk of acute major upper gastrointestinal bleeding among users of aspirin and ibuprofen at various levels of alcohol consumption. *Am J Gastroenterol*. 1999; 94(11):3189–3196. DOI: [10.1111/j.1572-0241.1999.01517.x](https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.1999.01517.x)
110. Food and Drug Administration. HHS. Organ-specific warnings; internal analgesic, antipyretic, and antirheumatic drug products for over-the-counter human use; final monograph. Final rule. *Fed Regist*. 2009; 74(81):19385–19409. [accessed 2025 January 11]. Available from: <https://www.federalregister.gov/documents/2009/06/30/E9-15403/organ-specific-warnings-internal-analgesic-antipyretic-and-antirheumatic-drug-products-for>
111. Lo V., Meadows S.E., Saseen J. When should COX-2 selective NSAIDs be used for osteoarthritis and rheumatoid arthritis? *J Fam Pract* 2006; 55:260-262. PMID: 16510063

112. *Tsujimoto S., Mokuda S., Matoba K., Yamada A., Jouyama K., Murata Y. et al.* The prevalence of endoscopic gastric mucosal damage in patients with rheumatoid arthritis, PLoS ONE 13 (7) 2018; <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200023>
113. *Hamid S., Yakoob J., Jafri W., Islam S., Abid S., Islam M.* Frequency of NSAID induced peptic ulcer disease, J. Pak. Med. Assoc. 2006; 56(5) 218–222. PMID: 16767948
114. *Sinha M., Gautam L., Shukla P.K., Kaur P., Sharma S., Singh T.P.* Current perspectives in NSAID-induced gastropathy. Mediators of Inflammation. 2013; <https://doi.org/10.1155/2013/258209>
115. *Wallace J.L., Devchand. P.R.* Emerging roles for cyclooxygenase-2 in gastrointestinal mucosal defense. Br. J. Pharmacol. 2005; 145(3). 275–282. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0706201>
116. *Bhala N., Emberson J., Merhi A., Abramson S., Arber N., Baron J. A. et al.* Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomized trials, Lancet 2013; 382 (9894): 769–779.
117. *Sostres C., Gargallo C. J., Lanás A.* Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper and lower gastrointestinal mucosal damage. Arthritis Res. Ther. 2013; 15 (Suppl 3):S3. PMID: 24267289
118. *Shin S. J., Noh C.K., Lim S.G., Lee K.M., Lee K.J.* Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced enteropathy. Intest. Res. 2017; 15(4): 446–455. DOI: 10.5217/ir.2017.15.4.446
119. *Darling R.L., Romero J.J., Dial E.J., Akunda J.K., Langenbach R., Lichtenberger L.M.* The effects of aspirin on gastric mucosal integrity, surface hydrophobicity, and prostaglandin metabolism in cyclooxygenase knockout mice. Gastroenterology. 2004; 127(1). 94–104. DOI: 10.1053/j.gastro.2004.04.003
120. *Bjarnason I., Scarpignato C., Holmgren E., Olszewski M., Rainsford K. D., Lanás A.* Mechanisms of Damage to the Gastrointestinal Tract From Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs, Gastroenterology. 2018; 154(3). 500–514. DOI: [10.1053/j.gastro.2017.10.049](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.10.049)
121. *Sandoval-Acuna, C. Lopez-Alarcon C., Aliaga M.E., Speisky H.* Inhibition of mitochondrial complex I by various non-steroidal anti-inflammatory drugs and its protection by quercetin via a coenzyme Q-like action. Chem. Biol. Interact. 2012; 199(1) 18–28. DOI: [10.1016/j.cbi.2012.05.006](https://doi.org/10.1016/j.cbi.2012.05.006)
122. *Mazumder S., De R., Sarkar S., Siddiqui A. A., Saha S. J., Banerjee C. et al.* Selective scavenging of intra-mitochondrial superoxide corrects diclofenac induced mitochondrial dysfunction and gastric injury: A novel gastroprotective mechanism independent of gastric acid suppression. Biochem. Pharmacol. 2016; 121(1) 33–51. DOI: [10.1016/j.bcp.2016.09.027](https://doi.org/10.1016/j.bcp.2016.09.027)
123. *Somasundaram S., Rafi S., Hayllar J., Sigthorsson G., Jacob M., Price A.B. et al.* Mitochondrial damage: a possible mechanism of the “topical” phase of NSAID induced injury to the rat intestine. 1997; Gut 41(3). 344–353. DOI: [10.1136/gut.41.3.344](https://doi.org/10.1136/gut.41.3.344)
124. *Maity P., Bindu S., Dey S., Goyal M., Alam A., Pal C. et al.* Indomethacin, a non-steroidal anti-inflammatory drug, develops gastropathy by inducing reactive oxygen species-mediated mitochondrial pathology and associated apoptosis in gastric mucosa: a novel role of mitochondrial aconitase oxidation, J. Biol. Chem. 2009; 284(5). 3058–3068. DOI: [10.1074/jbc.M805329200](https://doi.org/10.1074/jbc.M805329200)
125. *Maity P., Bindu S., Dey S., Goyal M., Alam A., Pal C. et al.* Melatonin reduces indomethacin-induced gastric mucosal cell apoptosis by preventing mitochondrial oxidative stress and the activation

of mitochondrial pathway of apoptosis. *J. Pineal Res.* 2009; 46 (3).314–323. DOI: [10.1111/j.1600-079X.2009.00663.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2009.00663.x)

126. *Pal C., Bindu S., Dey S., Alam A., Goyal M., Iqbal M.S. et al.*  
Gallic acid prevents non steroidal anti-inflammatory drug-induced gastropathy in rat by blocking oxidative stress and apoptosis, *Free Radic. Biol. Med.* 2010. 49(2)258–267.  
<https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2010.04.013>

127. *Chattopadhyay I., Bandyopadhyay U., Biswas K., Maity P., Banerjee R. K.*  
Indomethacin inactivates gastric peroxidase to induce reactive-oxygen-mediated gastric mucosal injury and curcumin protects it by preventing peroxidase inactivation and scavenging reactive oxygen. *Free Radic. Biol. Med.* 2006; 40(8). 1397–1408.  
DOI:[10.1016/j.freeradbiomed.2005.12.016](https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2005.12.016)

128. *Biswas K., Bandyopadhyay U., Chattopadhyay I., Varadaraj A., Ali E., Banerjee R.K.* A novel antioxidant and antiapoptotic role of omeprazole to block gastric ulcer through scavenging of hydroxyl radical. *J.Biol.Chem.* 2003; 278(13). 10993–11001. DOI: [10.1074/jbc.M210328200](https://doi.org/10.1074/jbc.M210328200)

129. *Grosser T., Yu Y., Fitzgerald G. A.* Emotion recollected in tranquility: lessons learned from the COX-2saga. *Annu.Rev.Med.* 2010; 61:17–33. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-011209-153129>

130. *Salvo F., Antoniazzi S., Duong M., Molimard M., Bazin F., Fourrier-Reglat A. et al.*  
Cardiovascular events associated with the long term use of NSAIDs: a review of randomized controlled trials and observational studies. *Expert. Opin.Drug.Saf.* 2014;13(5): 573–585.  
<https://doi.org/10.1517/14740338.2014.907792>

131. *Pirlamarla P., Bond R.M.* FDA labeling of NSAIDs: Review of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in cardiovascular disease. *Trends Cardiovasc. Med.* 2016; 26(8). 675–680.  
<https://doi.org/10.1016/j.tcm.2016.04.011>

132. *Garcia Rodriguez L.A., Tacconelli S., Patrignani P.* Role of dose potency in the prediction of risk of myocardial infarction associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the general population. *J. Am. Coll. Cardiol.*2008; 52(20). 1628–1636. DOI: [10.1016/j.jacc.2008.08.041](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.08.041)

133. *Marsico F., Paolillo S., Filardi P. P.* NSAIDs and cardiovascular risk. *J Cardiovasc Med.* 2017;18:40-43. DOI: [10.2459/JCM.0000000000000443](https://doi.org/10.2459/JCM.0000000000000443)

134. *Ricciotti E., Castro C., Tang S.Y., Briggs W. T. E., West J.A., Malik D. et al.*  
Cyclooxygenase-2, Asymmetric Dimethylarginine and the Cardiovascular Hazard From Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs,.*Circulation.*2018; 138 (21) 2367–2378.  
<https://doi.org/10.1161/circulationaha.118.033540>

135. *Grosser T., Fries S., FitzGerald G.A.* Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2inhibition: therapeutic challenges and opportunities. *J.Clin. Invest.* 2006; 116(1). 4–15. <https://doi.org/10.1172/jci27291>

136. *Fosslien E.* Cardiovascular complications of non-steroidal antiinflammatory drugs. *Ann. Clin. Lab. Sci.* 2005; 35(4). 347–385. PMID: 16254252.

137. *Ghosh R., Goswami S. K., Feitoza L. F. B. B., Hammock B., Gomes A.V.* Diclofenac induces proteasome and mitochondrial dysfunction in murine cardiomyocytes and hearts. *Int. J. Cardiol.* 2016; 223. 923–935. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.08.233>

138. Davis J.S., Lee H.Y., Kim J., Advani S.M., Peng H.L., Banfield E. *et al.* Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in US adults: changes over time and by demographic. *Open heart*. 2017; 4(1). DOI: [10.1136/openhrt-2016-000550](https://doi.org/10.1136/openhrt-2016-000550)
139. Pirmohamed M., James S., Meakin S., Green C., Scott A.K., Walley T.J., *et al.* Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ Clinical Research*. 2004; 329(7456):15-19. <https://doi.org/10.1136/bmj.329.7456.15>
140. Bhala N., Emberson J., Mehi A., Abramson S., Arber N., Baron J. A., *et al.* Vascular and Upper Gastrointestinal Effects of Non-steroidal Antiinflammatory Drugs: Meta-Analyses of Individual Participant Data from Randomised Trials. *Lancet*. 2013; 382(9894):769-779. DOI: [10.1016/S0140-6736\(13\)60900-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60900-9)
141. Fine M. Quantifying the Impact of NSAID-Associated Adverse Events. *Am J Manag Care*. 2013;19 14):267-272. PMID: 24494609.
142. *Institute for Medicines and Medical Devices*. Register of medicines for human use. Summary of product characteristic. Diklofen, tablete sa produženim oslobađanjem, 100 mg, Galenika A.D. Srbija. [Internet]Montenegro: Institute for Medicines and Medical Devices; [accessed 2022 January 20]. Available from: <https://cinmed.me/>
143. *Institute for Medicines and Medical Devices*. Rulebook on the form and content of a prescription, criteria for classification of medicines, as well as the manner of prescribing and dispensing medicines (Official Gazette of Montenegro 34/2015, 36/2016 and 59/2017) [Internet]. Montenegro: Institute for Medicines and Medical Devices; [accessed 2022 August 10]. Available from: <https://cinmed.me/wpcontent/uploads/2023/01/Rulebookontheformandcontentofaprescriptioncriteriaforclassificationofmedicinesaswellasthemannerofprescribinganddispensingmedicines.pdf>
144. *Health Insurance Fund*. List of Medicines reimbursed by Health Insurance Fund of Montenegro. [Internet]. Montenegro: Health Insurance Fund;[accessed 2024 November 10]. Available from: <https://fzocg.me/>
145. Gan T. J. Diclofenac: an update on its mechanism of action and safety profile. *Curr Med Res Opin*. 2010;26(7):1715-31. DOI: [10.1185/03007995.2010.486301](https://doi.org/10.1185/03007995.2010.486301)
146. Grosser T., Fries S., FitzGerald G.A. Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: therapeutic challenges and opportunities. *J Clin Invest*. 2006; 116(1):15-31. DOI: [10.1172/JCI27291](https://doi.org/10.1172/JCI27291)
147. *Institute for Medicines and Medical Devices*. Register of medicines for human use. Summary of product characteristics, Diklofen, tablete sa produženim oslobađanjem, 100 mg, Galenika A.D. Srbija. [Internet]Montenegro: Institute for Medicines and Medical Devices; 2022 [accessed 2022 January 20]. Available from: <https://cinmed.me/humani-lijekovi/humani-lijek/?id=2387>
148. Trelle S., Reichenbach S., Wandel S., Hildebrand P., Tschannen B., Villiger P.M., *et al.* Cardiovascular safety of non-steroidal antiinflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ* 2011; 342:c7086. DOI: [10.1136/bmj.c7086](https://doi.org/10.1136/bmj.c7086)
149. Kearney P.M., Baigent C., Godwin J., Halls H., Emberson J.R., Patrono C. Do selective cyclooxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2006; 332(7553):1302-8. DOI: [10.1136/bmj.332.7553.1302](https://doi.org/10.1136/bmj.332.7553.1302)

150. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2. *JAMA*. 2006;296(13):1633-44. DOI: [10.1001/jama.296.13.jrv60011](https://doi.org/10.1001/jama.296.13.jrv60011)
151. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies. *PLoS Med*. 2011; 8(9):e1001098. DOI: [10.1371/journal.pmed.1001098](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001098)
152. Singh G., Wu O., Langhorne P., Madhok R. Risk of acute myocardial infarction with nonselective non-steroidal anti-inflammatory drugs: a meta-analysis. *Arthritis Res Ther* 2006; 8(5):R153. <https://doi.org/10.1186/ar2047>
153. Varas-Lorenzo C., Riera-Guardia N., Calingaert B., Castellsague J., Pariente A., Scotti L., et al. Stroke risk and NSAIDs: a systematic review of observational studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2011; 20(12):1225-36. DOI: [10.1002/pds.2227](https://doi.org/10.1002/pds.2227)
154. Gislason G.H., Rasmussen J.N., Abildstrom S.Z., Schramm T.K., Hansen M.L., Fosbol E.L., et al. Increased mortality and cardiovascular morbidity associated with use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in chronic heart failure. *Arch Intern Med*. 2009; 169(2):141-9. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2008.525>
155. Gislason G.H., Jacobsen S., Rasmussen J.N., Rasmussen S., Buch P., Friberg J., et al. Risk of death or reinfarction associated with the use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs after acute myocardial infarction. *Circulation* 2006; 113(25):2906-13. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.106.616219>
156. Schjerning Olsen A.M., Fosbol E.L., Lindhardsen J., Folke F., Charlot M., Selmer C., et al. Duration of treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and impact on risk of death and recurrent myocardial infarction in patients with prior myocardial infarction: a nationwide cohort study. *Circulation* 2011; 123(20):2226-35. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.110.004671>
157. Ray W.A., Varas-Lorenzo C., Chung C.P., Castellsague J., Murray K.T., Stein C.M., et al. Cardiovascular risks of nonsteroidal antiinflammatory drugs in patients after hospitalization for serious coronary heart disease. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2009; 2(3):155-63. DOI: [10.1161/CIRCOUTCOMES.108.805689](https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.108.805689)
158. Lamberts M., Fosbol E.L., Olsen A.M., Hansen M.L., Folke F., Kristensen S.L., et al. Ongoing treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs at time of admission is associated with poorer prognosis in patients with first-time acute myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2013;168(2):832-7. DOI: [10.1016/j.ijcard.2012.10.004](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.10.004)
159. Garcia Rodriguez L.A., Tacconelli S., Patrignani P. Role of dose potency in the prediction of risk of myocardial infarction associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the general population. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52(20):1628-36. DOI: [10.1016/j.jacc.2008.08.041](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.08.041)
160. Van Staa T.P., Rietbrock S., Setakis E., Leufkens H.G. Does the varied use of NSAIDs explain the differences in the risk of myocardial infarction? *J Intern Med*. 2008; 264(5):481-92. DOI: [10.1111/j.1365-2796.2008.01991.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2008.01991.x)
161. Fosbol E.L., Folke F., Jacobsen S., Rasmussen J.N., Sorensen R., Schramm T.K., et al. Cause-specific cardiovascular risk associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs among healthy individuals. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010; 3(4):395-405. <https://doi.org/10.1161/circoutcomes.109.861104>

162. Hasford J., Moore N., Hoyer K. Safety and usage pattern of low-dose diclofenac when used as an over-the-counter medication: results of an observational cohort study in a community based pharmacy setting. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2004; 42(8):415-22. <https://doi.org/10.5414/cpp42415>
163. Fosbol E.L., Gislason G.H., Jacobsen S., Folke F., Hansen M.L., Schramm T.K., et al. Risk of myocardial infarction and death associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) among healthy individuals: a nationwide cohort study. *Clin Pharmacol Ther* 2009; 85(2):190-7. <https://doi.org/10.1038/clpt.2008.204>
164. Fosbol E.L., Schjerning Olsen A.M., Olesen J.B., Andersson C., Kober L., Torp-Pedersen C., et al. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs among healthy people and specific cerebrovascular safety. *Int J Stroke* 2014; 9(7):943-45. <https://doi.org/10.1111/j.1747-4949.2012.00863.x>
165. Schmidt M., Sørensen H.T., Pedersen L. Diclofenac use and cardiovascular risks: series of nationwide cohort studies. *BMJ*. 2018; 362:k3426. <https://doi.org/10.1136/bmj.k3426>
166. Cannon C.P., Curtis S.P., FitzGerald G.A., Krum H., Kaur A., Bolognese J.A., et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet*. 2006; 368(9549):1771-1781. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(06\)69666-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(06)69666-9)
167. European Medicines Agency. European Medicines Agency review concludes positive benefit-risk balance for non-selective NSAIDs. [Internet]. Amsterdam, NL: European Medicines Agency. 2006; [accessed 202024 March 11]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/european-medicines-agency-review-concludes-positive-benefit-risk-balance-non-selective-nsaids>
168. European Medicines Agency. EMA CHMP opinion for all products containing celecoxib, etoricoxib, lumiracoxib, parecoxib and valdecoxib following an article 31 referral. [Internet]. Amsterdam, NL: European Medicines Agency. 2005; [accessed 202024 March 11]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/opinion-following-article-31-referral-all-medicinal-products-containing-celecoxib-etoricoxib-lumiracoxib-parecoxib-and-valdecoxib-international-non-proprietary-name-inn-celecoxib-background\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/opinion-following-article-31-referral-all-medicinal-products-containing-celecoxib-etoricoxib-lumiracoxib-parecoxib-and-valdecoxib-international-non-proprietary-name-inn-celecoxib-background_en.pdf)
169. Institute for Medicines and Medical Devices. Register of medicines for human use. Patient leaflet. Diklofen, tablete sa produženim oslobađanjem, 100 mg, Galenika A.D. Srbija. [Internet]Montenegro: Institute for Medicines and Medical Devices; [accessed 2022 January 20]. Available from: <https://cinmed.me/>
170. Institute for Medicines and Medical Devices. Reports on medical consumption. [Internet]Montenegro: Institute for Medicines and Medical Devices;[accessed 2022 May 5]. Available from: <https://cinmed.me/en/humane-medicines/consumption-of-medicines/>
171. Agency for Medicinal Products and Medical Devices of Croatia. Drug Utilisation Reports. [Internet] Croatia: Agency for Medicinal Products and Medical Devices of Croatia. [accessed 2022 May 5]. Available from: <https://halmed.hr/en/Promet-proizvodnja-i-inspekcija/Promet/Potrosnja-lijekova/Izvjescja-o-prometu-lijekova/>
172. Norwegian Institute of Public Health .Drug Consumption in Norway 2016-2020, Data from Norwegian Drug Wholesales Statistics and the Norwegian Prescription Database. [accessed 2022 May 5]. Available from: <https://www.fhi.no/en/publ/2021/drug-consumption-in-norway-2016-2020/>
173. Institute for Medicines and Medical Devices. Register of medicines for human use. Summary of product characteristics. Naproxen Tablets BP 500 mg. [Internet] United Kingdom: Electronic Medicines Compendium. [accessed 2022 January 20]. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc>

174. *Institute for Medicines and Medical Devices*. Register of medicines for human use. Summary of product characteristics. Brufen 400 mg tablets. [Internet] United Kingdom: Electronic Medicines Compendium. [accessed 2022 January 20]. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/6713/smpc.%20Accessed%2015%20July%202023>
175. *European Medicines Agency*. PRAC Meetings. [Internet]. Amsterdam, NL: European Medicines Agency.2025; [accessed 2025 March 18]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/committees/pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac>
176. *Rodriguez-Ruiz C., Puig-Carrion G., Delgado-Nieves A., Lopez-Candales A.* Kounis Syndrome: A more commonly encountered cause of acute coronary syndrome. *Heart Views*. 2019; (3):122-125. [https://doi.org/10.4103/heartviews.heartviews\\_43\\_19](https://doi.org/10.4103/heartviews.heartviews_43_19)
177. *European Medicines Agency*. PSUSA/00001711/202307 – periodic safety update report single assessment. [Internet]. Amsterdam, NL: European Medicines Agency.2025; [accessed 2025 May 18]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/ibuprofen-pseudoephedrine-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information-timetable-implementation-psusa-00001711-202307\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/ibuprofen-pseudoephedrine-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information-timetable-implementation-psusa-00001711-202307_en.pdf)
178. *European Medicines Agency*. Updated advice on use of high-dose ibuprofen. [Internet]. Amsterdam, NL: European Medicines Agency.2025; [accessed 2025 May 18]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/updated-advice-use-high-dose-ibuprofen>
179. *European Medicines Agency*. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Module VIII – Post-authorisation safety studies (Rev 3) [Internet]. Amsterdam, NL: European Medicines Agency. 2017; [accessed 2021 December 20]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-viii-post-authorisation-safety-studies-rev-3\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-viii-post-authorisation-safety-studies-rev-3_en.pdf)
180. *European Medicines Agency*. The European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCePP) Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology (Revision 11) [Internet]. Amsterdam, NL: European Medicines Agency. 2010; [Accessed 2023 July 15]. Available from: [https://encepp.europa.eu/document/download/f6e403a6-8033-4c22-a5ff-195ba3666299\\_en?filename=01.ENCePPMethodsGuideRev.11.pdf](https://encepp.europa.eu/document/download/f6e403a6-8033-4c22-a5ff-195ba3666299_en?filename=01.ENCePPMethodsGuideRev.11.pdf)
181. *European Medicines Agency*. The European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCePP) Annex 2 to the Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology/ Methods for pharmacovigilance impact research. [Internet]. Amsterdam, NL: European Medicines Agency.2010; [Accessed 2023 July 15]. Available from: [https://encepp.europa.eu/document/download/f6e403a6-8033-4c22-a5ff-195ba3666299\\_en?filename=01.ENCePPMethodsGuideRev.11.pdf](https://encepp.europa.eu/document/download/f6e403a6-8033-4c22-a5ff-195ba3666299_en?filename=01.ENCePPMethodsGuideRev.11.pdf)
182. *World Health Organization*. International Classification of Diseases (ICD) 10th Revision [Internet]. Geneva, CH: World Health Organization. 2019; [accessed on 2024 May 19]. Available from: <https://icd.who.int/browse10/2019/en>
183. *World Health Organization* WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2016 [Internet]. Oslo, NO: Norwegian Institute of Public Health. 2016; [accessed on 2023 May 19]. Available from: [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/)
184. *Institute for Medicines and Medical Devices*. Project Report" Business Intelligence tools for data analysis of prescribed medicines", IPA Project "Collaborative grant scheme for innovative project ideas - Monitoring the prescription of diclofenac with the aim of optimisation of its safe use"
185. *Institute for Medicines and Medical Devices*. Project Report" Description of possibilities to setup rules and controls in PHCIS"), IPA Project "Collaborative grant scheme for innovative project ideas - Monitoring the prescription of diclofenac with the aim of optimisation of its safe use".

186. *Statistical Office of Montenegro*. Metadata/Surveys and data collections/Demographic and social statistics. [Internet]Montenegro: 2020; [accessed on 2024 May 30]. Available from: <https://monstat.org/cg/page.php?id=48&pageid=48>
187. *International Society for Pharmacoepidemiology*. Guidelines for Good Pharmacoepidemiology Practices (GPP). ISPE. 2015; [accessed on 2024 June 30]. Available from: <https://www.pharmacoepi.org/resources/policies/guidelines-08027/>
188. Schmidt M., Hallas J., Friis S. Potential of prescription registries to capture individual-level use of aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Denmark: trends in utilization 1999-2012. *Clin Epidemiol* 2014; 6: 155–68. <https://doi.org/10.2147/clep.s59156>
189. *European Medicines Agency*. List of metadata for the HMA-EMA Catalogues of real-world data sources and studies. ) [Internet]. Amsterdam, NL: European Medicines Agency. [Accessed 2023 July 15]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/list-metadata-real-world-data-catalogues\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/list-metadata-real-world-data-catalogues_en.pdf)
190. *World Health Organization*. ICD-10 to MedDRA Mapping Conventions.2023; [accessed on 2023 November 30]. Available from: [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/classification/icd/icd-10/icd-10-to-meddra-mapping-conventions.pdf?sfvrsn=1b36c13b\\_1](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/classification/icd/icd-10/icd-10-to-meddra-mapping-conventions.pdf?sfvrsn=1b36c13b_1)
191. Møllebæk M., Kaae S. Why do general practitioners disregard direct to healthcare professional communication? A user-oriented evaluation to improve drug safety communication. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2021; 128:463–471. <https://doi.org/10.1111/bcpt.13516>
192. de Vries E., Bakker E., Francisca R.D.G., Croonen S., Denig P., Mol P.G.M. Handling of New Drug Safety Information in the Dutch Hospital Setting: A Mixed Methods Approach; *Drug Safety*. 2022; 45:369–378. <https://doi.org/10.1007/s40264-022-01149-4>
193. *European Medicines Agency (EMA)*. Important Medical Event List [Internet]. Amsterdam, NL: European Medicines Agency; [accessed 2022 August 10]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/pharmacovigilance/eudravigilance/eudravigilance-system-overview>
194. *European Medicines Agency*. PRAC Strategy on Measuring the Impact of Pharmacovigilance activities (Revision 2). 2022; [accessed 2023 June 11]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/prac-strategy-measuring-impact-pharmacovigilance-activities\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/prac-strategy-measuring-impact-pharmacovigilance-activities_en.pdf).
195. *European Medicines Agency*. Impact of EU label changes for systematic diclofenac products: post-referral prescribing trends, Final study protocol, University of Dundee Led Consortium.[https://catalogues.ema.europa.eu/sites/default/files/document\\_files/final%20Study%20Protocol%20Diclofenac\\_130318%20%28002%29.pdf](https://catalogues.ema.europa.eu/sites/default/files/document_files/final%20Study%20Protocol%20Diclofenac_130318%20%28002%29.pdf)
196. Kasciūškevičiūtė S., Gumbrevičius G., Vendzelytė A., Ščiupokas A., Petrikonis K., Kaduševičius E. Impact of the World Health Organization pain treatment guidelines and the European medicines agency safety recommendations on nonsteroidal anti-inflammatory drug use in Lithuania: an observational study. *Medicina (Kaunas)* 2018; 54(2): 30. <https://doi.org/10.3390/medicina54020030>
197. Scholle O., Kollhorst B., Haug U. Are prescribers not aware of cardiovascular contraindications for diclofenac? A claims data analysis. *J Intern Med*. 2020; <https://doi.org/10.1111/joim.12990>
198. *European Medicines Agency (EMA)*. Usage Patterns of Selected Systemic NSAIDs (including Diclofenac): A Retrospective Cohort Study [Internet]. Amsterdam, NL: European Medicines Agency; 2015 [accessed 2024 May 25]. Available from: <https://catalogues.ema.europa.eu/node/1437/administrative-details>

199. *European Medicines Agency (EMA)*. Usage Patterns of Selected Systemic NSAIDs (including Diclofenac): A Retrospective Cohort Study [Internet]. Amsterdam, NL: European Medicines Agency; 2015 [accessed 2024 May 25]. Available from: [https://catalogues.ema.europa.eu/sites/default/files/document\\_files/vol458a2001--legacy-clinical-study-report-redacted.pdf](https://catalogues.ema.europa.eu/sites/default/files/document_files/vol458a2001--legacy-clinical-study-report-redacted.pdf)
200. *Dominick KL, Ahern FM, Gold CH, Heller DA*. Gender differences in NSAID use among older adults with osteoarthritis. *Ann Pharmacother* 2003; 37(11): 1566–71.
201. *Mauvais-Jarvis F, Merz NB, Barnes PJ, Brinton RD, Carrero J-J, DeMeo DL, et al*. Sex and gender: modifiers of health, disease and medicine. *Lancet* 2020; 396(10250): 565–82.
202. *Barnabe C, Bessette L, Flanagan C, Leclercq S, Steiman A, Kalache F, et al*. Sex differences in pain scores and localization in inflammatory arthritis: a systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol* 2012; 39(6): 1221–30.
203. *Krum H, Swergold G, Gammaitoni A, et al*. Blood pressure and cardiovascular outcomes in patients taking non steroidal antiinflammatory drugs. *Cardiovasc Ther.* 2012; <https://doi.org/10.1111/j.1755-5922.2011.00283.x>
204. *Ilya D.M., Wright S. S., Lose J. M., Tefft B. J., Gicci J. D., Reed B.N*. Safety of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs in Patients with Cardiovascular Disease. *Pharmacotherapy* 2015; 35 (5): 520-535, <https://doi.org/10.1002/phar.1584>
205. *Olsen AM, Fosbol EL, Lindhardsen J, et al*. Long-term cardiovascular risk of nonsteroidal anti-inflammatory drug use according to time passed after first-time myocardial infarction: a nationwide cohort study. *Circulation* 2012; 16: 1955–63.
206. *Feenstra J., Heerdink E.R., Grobbee D.E., Stricker B.H*. Association of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with first occurrence of heart failure and with relapsing heart failure: the Rotterdam Study. *Arch Intern Med* 2002; 3: 265–70.
207. *Page J, Henry D*. Consumption of NSAIDs and the development of congestive heart failure in elderly patients: an under recognized public health problem. *Arch Intern Med* 2000; 6: 777–84.
208. *Hudson M., Richard H., Pilote L*. Differences in outcomes of patients with congestive heart failure prescribed celecoxib, rofecoxib, or non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based study. *BMJ* 2005; 7504: 1370.
209. *Mamdani M., Juurlink D.N., Lee D.S., et al*. Cyclo-oxygenase-2 inhibitors versus non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and congestive heart failure outcomes in elderly patients: a population-based cohort study. *Lancet* 2004; 9423: 1751–6.
210. *Langaas HC, Hurley E, Dyrkorn R, Spigset O*. Effectiveness of an academic detailing intervention in primary care on the prescribing of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Eur J Clin Pharmacol* 2019; 75(4): 577-86.

## ПРИЛОГ

**Листа дијагноза (МКВ класификација) које су контраиндиковане за прописивање диклофенака:**

### **МКВ-10: I20**

Дијагноза: Стезање у грудима

Латински назив: *Angina pectoris*

**МКВ-10: I21**

Дијагноза: Акутан инфаркт (изумирање ткива) срца

Латински назив: *Infarctus myocardii acutus*

**МКВ-10: I22**

Дијагноза: Поновљен акутни инфаркт срца

Латински назив: *Infarctus myocardii recidivus acutus*

**МКВ-10: I23**

Дијагноза: Акутна компликација после акутног инфаркта срца

Латински назив: *Complicatio acuta post infarctum cordis acutum*

**МКВ-10: I24**

Дијагноза: Друге акутне исхемијске болести срца

Латински назив: *Morbi cordis ishaemici acuti alli*

**МКВ-10: I25**

Дијагноза: Хронична исхемијска болест срца

Латински назив: *Morbus cordis ischaemicus chronicus*

**МКВ-10: I26**

Дијагноза: Зачепљење крвних судова плућа

Латински назив: *Embolia pulmonis*

**МКВ-10: I27**

Дијагноза: Друге болести срца плућног порекла

Латински назив: *Morbi cordis pulmonales alii*

**МКВ-10: I28**

Дијагноза: Друге болести крвних судова плућа

Латински назив: *Morbi vasorum pulmonis alii*

**МКВ-10: I42**

Дијагноза: Обољења срчаног мишића

Латински назив: *Cardiomyopathia*

**МКВ-10: I43**

Дијагноза: Обољење мишића срца у другим болестима

Латински назив: *Cardiomyopathia in morbis aliis*

**МКВ-10: I50**

Дијагноза: Недовољна функција срца

Латински назив: *Insufficiencia cordis*

**МКВ-10: I60**

Дијагноза: Крварење испод паучинасте мoжданице

Латински назив: *Haemorrhagia subarachnoidalis*

**МКВ-10: I61**

Дијагноза: Крварење у мозгу

Латински назив: *Haemorrhagia cerebri*

**МКВ-10: I62**

Дијагноза: Друго нетрауматско крварење у мозгу

Латински назив: *Haemorrhagia intracranialis non traumatica, alia*

**МКВ-10: I63**

Дијагноза: Инфаркт мозга-изумирање ткива мозга

Латински назив: *Infarctus cerebri*

**МКВ-10: I64**

Дијагноза: Апоплексија – мoждана кап, неозначена као крварења или инфаркт мозга

Латински назив: *Apoplexia cerebri ut haemorrhagia sive infarctus non specificata*

**МКВ-10: I65**

Дијагноза: Запушење преможданих артерија и сужење преможданих артерија без инфаркта мозга

Латински назив: *Occlusio arteriae praecerebralis et stenosis arteriae praecerebralis sine infarctus cerebri*

**МКВ-10: I66**

Дијагноза: Запушење артерије мозга и сужење артерије мозга без инфаркта мозга

Латински назив: *Occlusio arteriae cerebri et stenosis arteriae cerebri sine infarctu*

**МКВ-10: I67**

Дијагноза: Друге болести крвних судова мозга

Латински назив: *Morbi cerebrovasculares alli*

**МКВ-10: I68**

Дијагноза: Болест крвних судова мозга у другим болестима

Латински назив: *Morbi cerebrovasculares in morbis aliis*

**МКВ-10: I69**

Дијагноза: Последице болести крвних судова мозга

Латински назив: *Sequelaе morbi cerebrovascularis*

**МКВ-10: I70**

Дијагноза: Атеросклероза – закрчење великих крвних судова

Латински назив: *Atherosclerosis*

**МКВ-10: I71**

Дијагноза: Анеуризма - ограничено проширење срчанице и расцијеп срчанице

Латински назив: *Aneurysma aortae et dissectio aortae*

**МКВ-10: I72**

Дијагноза: Анеуризме других крвних судова

Латински назив: *Aneurysmata alia*

**МКВ-10: I73**

Дијагноза: Друге болести периферних крвних судова

Латински назив: *Morbi vasorum periphericorum alii*

**МКВ-10: I74**

Дијагноза: Зачепљење артерије и стварање крвног угрушка у артеријама

Латински назив: *Embolia arteriarum et thrombosis arteriarum*

**МКВ-10: I77**

Дијагноза: Друге болести артерија и малих артерија

Латински назив: *Morbi arteriales et arteriolares alli*

**МКВ-10: I79**

Дијагноза: Болести артерија, малих артерија и капилара у другим болестима

Латински назив: *Morbi arteriales, arteriolares et capillares in morbis aliis*

**Листа дијагноза (МКВ класификација) за које постоји посебан опрез приликом прописивања диклофенака:**

**МКВ-10: I10**

Дијагноза: Повишен крвни притисак, непознатог поријекла

Латински назив: *Hypertensio arterialis essentialis (primaria)*

**МКВ-10: I11**

Дијагноза: Болест срца узрокована повишеним крвним притиском

Латински назив: *Morbus cordis hypertensivus*

**МКВ-10: I12**

Дијагноза: Повишен крвни притисак бубрежног поријекла

Латински назив: *Morbus renalis hypertensivus*

**МКВ-10: I13**

Дијагноза: Болест срца и болест бубрега узрокована повишеним крвним притиском

Латински назив: *Morbus cordis et morbus renis hypertensivus*

**МКВ-10: I15**

Дијагноза: Секундарно повишен крвни притисак

Латински назив: *Hypertensio arterialis, secundaria*

**МКВ-10: E10**

Дијагноза: Шећерна болест, инсулин завистан облик

Латински пријевод: *Diabetes mellitus ab insulino dependens*

**МКВ-10: E11**

Дијагноза: Шећерна болест, инсулин независан облик

Латински пријевод: *Diabetes mellitus ad insulino independens*

**МКВ-10: E12**

Дијагноза: Шећерна болест код потхрањености

Латински пријевод: *Diabetes mellitus malnutritionalis*

**МКВ-10: E13**

Дијагноза: Друга означена шећерна болест

Латински пријевод: *Diabetes mellitus alius, specificatus*

**МКВ-10: E14**

Дијагноза: Шећерна болест, неозначена

Латински пријевод: *Diabetes mellitus, non specificatus*

**МКВ-10: E78**

Дијагноза: Поремећаји метаболизма масти и други поремећаји масти у крви

Латински пријевод: *Disordines metabolismi lipoproteiniet lipidaemiae alii*