



UNIVERZITET U NOVOM SADU

MEDICINSKI FAKULTET

Javno zdravlje



Procena znanja i stavova o farmakovigilanci u populaciji studenata zdravstvenih nauka u Vojvodini

doktorska disertacija

Mentor:

Doc. dr sc. Vesna Mijatović Jovin

Kandidat:

Asist. msr Dejan Živanović

Novi Sad, 2022. godine

КЉУЧНА ДОКУМЕНТАЦИЈСКА ИНФОРМАЦИЈА¹

Врста рада:	Докторска дисертација
Име и презиме аутора:	Дејан Живановић
Ментор (титула, име, презиме, звање, институција)	Др сци. мед. Весна Мијатовић Јовин, доцент Катедра за фармакологију, токсикологију и клиничку фармакологију Медицински факултет Нови Сад, Универзитет у Новом Саду
Наслов рада:	Процена знања и ставова о фармаковигиланци у популацији студената здравствених наука у Војводини
Језик публикације (писмо):	Српски (латиница)
Физички опис рада:	Унети број: Страница: 151 Поглавља: 11 Референци: 240 Табела: 57 Слика: 0 Графикона: 15 Прилога: 4
Научна област:	Медицинске науке
Ужа научна област (научна дисциплина):	Јавно здравље
Кључне речи / предметна одредница:	фармаковигиланца; лековима изазване нуспојаве и нежељене реакције; знање о здрављу, ставови, пракса; студенти; анкете и упитници
Резиме на језику рада:	УВОД: Светска здравствена организација дефинише фармаковигиланцу као “скуп активности које се односе на прикупљање, откривање, процену, разумевање и превенцију нежељених реакција на лек, као и других проблема у вези са леком”, а њен крајњи циљ је заштита јавног здравља. Стварањем услова за организовано и систематично праћење потенцијалних нежељених реакција, фармаковигиланца представља есенцијалну активност у регулаторном систему лекова, омогућавајући рану детекцију неочекиваних, одложених и/или тешких нежељених реакција на све препарате и средства која се користе у превентивној и клиничкој медицини. Осим потпунијег дефинисања безбедносног профила лека, један од главних циљева постмаркетиншког праћења и пријављивања нежељених реакција на лекове (НРЛ) је и прецизније дефинисање односа користи и потенцијалних ризика примене неког лека у пракси, што у крајњој мери увек води ка унапређењу једног од важних аспеката јавног здравља – безбедности пацијента у процесу лечења. Едукација о фармаковигиланци и придружним активностима су важне компетенције које студенти здравствених

¹ Аутор докторске дисертације потписао је и приложио следеће Обрасце:

5б – Изјава о ауторству;

5в – Изјава о истоветности штапане и електронске верзије и о личним подацима;

5г – Изјава о коришћењу.

Ове Изјаве се чувају на факултету у штапаном и електронском облику и не кориче се са тезом.

	<p>наука треба да усвоје пре него што дипломирају и почну да се баве клиничком праксом. Имајући то у виду, циљ ове студије је био да се применом новоразвијеног и валидираног упитника процене знања и ставови о фармаковигиланци у популацији студената здравствених наука у АП Војводини, Србија. МЕТОДЕ: Од фебруара до јула 2021. године је спроведена опсервациона студија пресека међу студентима медицине, стоматологије, фармације и здравствене неге на три факултета који образују будуће здравствене раднике у АП Војводини. Новоразвијени троделни Упитник за процену знања и ставова о фармаковигиланци за студенте здравствених наука, УПЗСФВ (I - Упитник о социодемографским карактеристикама испитаника, II - Тест знања о фармаковигиланци за студенте здравствених наука, ТЗФВ и III - Упитник за процену ставова студената здравствених наука, УСФВ) је путем Google Forms платформе добровољно и анонимно попунило укупно 242 студената здравствених наука, од којих је 211 испунило критеријум за укључивање у студију. РЕЗУЛТАТИ: Након спроведене ајтем анализе, шест питања је искључено из ТЗФВ-а. Вредност ординалне алфе коначне верзије ТЗФВ са 14 ајтема је била добра ($\alpha_{rd} = 0,83$), као и остали статистички показатељи поузданости. Тестирање поузданости УСФВ је такође показало одличне перформансе ове секције упитника: $\alpha_{rd} = 0,91$, за обе УСФВ субскеале. Просечан остварени ТЗФВ скор је износио $M=9,14$ ($SD=2,65$; $Me=10$), у опсегу 0-14. Тестирањем је утврђено да су сви испитаници статистички значајно знали више од 50% тачних одговора у тесту, а највиши просечни остварени ТЗФВ скор је регистрован код студената интегрисаних студија медицине ($M=9,96$; $SD=1,81$; $Me=10$). Када су у питању ставови испитаника о фармаковигиланци, просечни скор добијен на ПСФВ субскеали која се односи на општи став о фармаковигиланци је износио $M=31,98$ ($SD=3,68$; $Me=33$), у опсегу 7-35. Просечан скор на ПСНРЛ субскеали која се односи на спремност испитаника да учествују у активностима фармаковигиланце је износио $M=43,12$ ($SD=10,63$; $Me=45$), у опсегу 13-65. Највиши ПСФВ скор су остварили студенти основних академских студија здравствене неге ($M=32,84$; $SD=2,59$; $Me=34$), док је највиши ПСНРЛ скор регистрован међу студентима интегрисаних студија медицине ($M=46,69$; $SD=8,03$; $Me=47,5$). ЗАКЉУЧЦИ: Развијен је и исцрпно статистички валидиран први универзалан, методолошки коректно и прецизно осмишљен и научно заснован упитник са два психометријска инструмента, који се без додатних прилагођавања може користити за процену знања и ставова о фармаковигиланци код студената свих студијских програма из области здравствених наука. Испитаници у посматраном узорку су показали висок ниво знања о фармаковигиланци, остваривши просечни скор који износи 65,29% од максималног могућег. Истовремено, истраживањем је утврђено да у испитиваној популацији преовлађују врло позитивни општи ставови према фармаковигиланци, али да испитаници у просеку само благо нагињу позитивнијим ставовима према пријављивању нежељених реакција на лекове у будућој пракси.</p>
Датум прихватања теме од стране надлежног већа:	14. септембар 2021. године
Датум одбране: (Попуњава одговарајућа служба)	
Чланови комисије: (титула, име, презиме, звање, институција)	Председник: Члан: Члан: Члан:
Напомена:	

KEY WORD DOCUMENTATION²

Document type:	Doctoral dissertation
Author:	Dejan Živanović
Supervisor (title, first name, last name, position, institution)	Vesna Mijatović Jovin, MD, PhD, assistant professor Department of Pharmacology, Toxicology and Clinical Pharmacology Faculty of Medicine Novi Sad, University of Novi Sad
Thesis title:	Assessment of pharmacovigilance knowledge and attitudes in the population of health sciences students of Vojvodina
Language of text (script):	Serbian language (latin)
Physical description:	Number of: Pages: 151 Chapters: 11 References: 240 Tables: 57 Illustrations: 0 Graphs: 15 Appendices: 4
Scientific field:	Medical Sciences
Scientific subfield (scientific discipline):	Public Health
Subject, Key words:	Pharmacovigilance; Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions; Health Knowledge, Attitudes, Practice; Students; Surveys and Questionnaires
Abstract in English language:	INTRODUCTION: Pharmacovigilance is defined by the World Health Organization as "a set of activities related to the collection, detection, assessment, understanding, and prevention of adverse drug reactions and other drug-related problems", with protecting public health as its ultimate goal. By creating conditions for organized and systematic monitoring of potential adverse reactions, pharmacovigilance is an essential activity in the regulatory system of drugs that allows early detection of unexpected, delayed, and/or severe adverse reactions to all preparations and agents used in preventive and clinical medicine. In addition to more fully defining the safety profile of a drug, one of the main goals of post-marketing monitoring and reporting of adverse drug reactions (ADRs) is to more precisely define the benefits and potential risks of a drug in practice, which ultimately leads to the improvement of one of the important aspects of public health - patient safety in the medical treatment process. Pharmacovigilance and related activities education are important competencies that healthcare sciences students should adopt before completing their studies and engaging in clinical practice. Considering this, the aim of this study was to

² The author of doctoral dissertation has signed the following Statements:

56 – Statement on the authority,

5b – Statement that the printed and e-version of doctoral dissertation are identical and about personal data,

5r – Statement on copyright licenses.

The paper and e-versions of Statements are held at the faculty and are not included into the printed thesis.

	<p>assess pharmacovigilance knowledge and attitudes in a population of health sciences students in AP Vojvodina, Serbia, using a newly developed and validated questionnaire. METHODS: From February to July 2021, an observational cross-sectional study was conducted among students of medicine, dentistry, pharmacy, and nursing science at three faculties that educate future health professionals in Vojvodina. The newly developed three-part Questionnaire for Assessing Knowledge and Attitudes About Pharmacovigilance for Students of Healthcare Sciences, PVKAQ (I <i>Demographic data section</i>, II <i>Pharmacovigilance Knowledge test</i>, PVKT, and III <i>Pharmacovigilance Attitude Questionnaire</i>, PVAQ), was voluntarily and anonymously completed by a total of 242 health sciences students via the <i>Google Forms</i> platform, with 211 meeting the inclusion criteria for the study. RESULTS: After an item analysis, six questions were excluded from the PVKT. The final version of PVKT with 14 items had a good ordinal alpha value ($\alpha_{ord} = 0.83$), as were other statistical indicators of reliability. PVAQ reliability testing also showed excellent performance of this section of the questionnaire: $\alpha_{ord} = 0.91$ for both USFV subscales. The achieved average PVKT score was $M = 9.14$ ($SD = 2.65$; $Me = 10$), in the range of 0-14. Results of statistical testing showed that all respondents knew significantly more than 50% of the correct answers in the test, and the highest average PVKT score was achieved among students of integrated studies of medicine ($M = 9.96$; $SD = 1.81$; $Me = 10$). In contexts of respondents' attitudes toward pharmacovigilance, the average score on the PAPV subscale related to general attitude toward pharmacovigilance was $M = 31.98$ ($SD = 3.68$; $Me = 33$), in the range of 7–35. The average score on the PAADR subscale related to the willingness of the subjects to participate in pharmacovigilance activities was $M = 43.12$ ($SD = 10.63$; $Me = 45$), in the range of 13-65. The highest PAPV score was achieved by students of basic academic studies of nursing science ($M = 32.84$; $SD = 2.59$; $Me = 34$), while the highest PAADR score was registered among students of integrated studies of medicine ($M = 46.69$; $SD = 8.03$; $Me = 47.5$). CONCLUSIONS: The first universal, methodologically correct, precisely designed, and scientifically based questionnaire with two psychometric instruments was developed and thoroughly statistically validated, which can be used to assess knowledge and attitudes about pharmacovigilance among students from all healthcare sciences study programs without any additional adjustments. Respondents in the observed sample demonstrated a high level of pharmacovigilance knowledge, with an average score of 65.29% of the maximum possible. At the same time, the research found that very positive general attitudes towards pharmacovigilance prevailed in the examined population, but that respondents only slightly tended to have more positive attitudes toward reporting adverse drug reactions in future practice.</p>
Accepted on Scientific Board on:	September 14 th , 2021
Defended: (Filled by the faculty service)	
Thesis Defend Board: (title, first name, last name, position, institution)	President: Member: Member: Member:
Note:	

ZAHVALNICA

Beskrajno se zahvaljujem mentoru, doc. dr Vesni Mijatović Jovin, na strpljenju, razumevanju, dobronamernim sugestijama i pomoći pri izradi ove doktorske disertacije. I ovoga puta, izuzetno veliku zahvalnost dugujem prof. dr Svetlani Kvirgić koja moj rad prati još od master studija, i koja mi je i pri izradi ove disertacije nesebično priskakala u pomoć dragocenim savetima nebrojeno puta. Veliko hvala na strpljenju, pruženoj pomoći i savetima i mojim kolegama i saradnicima, asist. dr Jovanu Javorcu i doc. dr Svetlani Stojkov, kao i prof. dr Isidori Samojlik, prof. dr Aleksandru Raškoviću i prof. dr Bojanu Janičiću koji su me podržali kad god je to bilo potrebno. Takođe, i ovom prilikom želim da zahvalim na strpljenju i pomoći u rešavanju problema tehničke prirode dipl. Ing. Nebojši Milutinoviću, ali i prof. dr Snežani Brkić, prof. dr Nataši Jovanović Lješević i prof. dr Jovu Kolaru koji su mi omogućili sprovođenje ovog istraživanja na fakultetima kojima upravljaju. Bez nesebične pomoći svih ovih dragih ljudi, moj put do završetka doktorske disertacije bi svakako bio mnogo teži.

I na kraju, ovu disertaciju želim da posvetim mojim roditeljima Mariji i Bratislavu, koji nisu dočekali da budu pored mene u ovom važnom trenutku, iako su to silno želeli. Ipak, siguran sam da je bezgranična i neuništiva ljubav moje majke pomogla u čudesnom rešavanju brojnih neverovatnih i nepredvidivih problema na ovom mom putu, kako je na odlasku i obećala. I znam da je i njihova radost u ovom trenutku velika poput neba!

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1 Farmakovigilanca – definicija i istorijski osvrt	1
1.2 Neželjene reakcije na lekove	4
1.3 Pravno-regulatorni, etički i motivacioni aspekti prijavljivanja neželjenih reakcija na lekove	8
1.4 Javnozdravstveni aspekti farmakovigilance.....	13
1.5 Farmakoepidemiološka analiza aktivnosti farmakovigilance u Srbiji (2010-2019.)	15
1.5.1 Učestalost i karakter registrovanih neželjenih reakcija na COVID-19 vakcine u Srbiji	31
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	34
3. RADNE HIPOTEZE.....	34
4. MATERIJAL I METODE.....	35
4.1 Metod istraživanja	35
4.2 Instrument istraživanja	36
4.2.1 Upitnik o sociodemografskim karakteristikama ispitanika	36
4.2.2 Test znanja o farmakovigilanci za studente zdravstvenih nauka (TZFV).....	37
4.2.3 Upitnik za procenu stavova studenata zdravstvenih nauka o farmakovigilanci (USFV)	37
4.3 Veličina i konstrukcija uzorka	38
4.3.1 Kriterijum za uključivanje ispitanika u studiju.....	39
4.4 Statistička obrada podataka	40
4.5 Etički aspekti istraživanja	41
5. REZULTATI	42
5.1 Sociodemografske karakteristike ispitanika	42
5.2 Validacija upitnika.....	46
5.2.1 Validacija Testa znanja o farmakovigilanci za studente zdravstvenih nauka (TZFV)	46
5.2.2 Frekvencije odgovora ispitanika na pitanja u TZFV.....	51
5.2.3 Validacija Upitnika za procenu stavova studenata zdravstvenih nauka o farmakovigilanci (USFV)	58
5.2.4 Frekvencije odgovora ispitanika na pitanja u USFV	63

5.2.5 Korelacije TZFV, NSNRL i PSFV sa drugim merama	74
5.3 Razlike na osnovu pripadnosti fakultetu	76
5.3.1 Test znanja o farmakovigilanci za studente zdravstvenih nauka (TZFV).....	76
5.3.2 USFV subskala Pozitivni stavovi prema prijavljivanju NRL (PSNRL)	78
5.3.3 USFV subskala Pozitivni stavovi prema farmakovigilanci (PSFV)	79
5.4 Razlike na osnovu pripadnosti studijskom programu.....	80
5.4.1 Test znanja o farmakovigilanci za studente zdravstvenih nauka (TZFV).....	81
5.4.2 USFV subskala Pozitivni stavovi prema prijavljivanju NRL (PSNRL)	82
5.4.3 USFV subskala <i>Pozitivni stavovi prema farmakovigilanci</i> (PSFV).....	84
6. DISKUSIJA	86
7. ZAKLJUČCI	104
8. PREPORUKE ZA PRAKSU	107
9. LITERATURA.....	109
10. SPISAK SKRAĆENICA	137
11. PRILOZI	139
11.1 Prilog 1 – Upitnik za procenu znanja i stavova o farmakovigilanci za studente zdravstvenih nauka, UPZSFV (preambula sa informisanim pristankom).....	139
11.1.1 Prilog 1a – Upitnik o sociodemografskim karakteristikama ispitanika	140
11.1.2 Prilog 1b – Test znanja o farmakovigilanci za studente zdravstvenih nauka (TZFV)	142
11.1.3 Prilog 1c – Upitnik za procenu stavova studenata zdravstvenih nauka o farmakovigilanci (USFV)	146
BIOGRAFIJA KANDIDATA	151

1. UVOD

1.1 Farmakovigilanca – definicija i istorijski osvrt

Svetska zdravstvena organizacija (eng. *World Health Organization*, WHO) definiše farmakovigilancu (gr. *Pharmakon* – lek; lat. *Vigilia* – bdenje, budnost) kao “nauku i aktivnosti koje se odnose na otkrivanje, procenu, razumevanje i sprečavanje neželjenih efekata, ili bilo kojih drugih mogućih problema u vezi sa lekovima” (1,2). Slična definicija je data i u *Pravilniku o načinu prijavljivanja, prikupljanja i praćenja neželjenih reakcija na lekove Republike Srbije* u kome se navodi da farmakovigilanca predstavlja “skup aktivnosti koje se odnose na prikupljanje, otkrivanje, procenu, razumevanje i prevenciju neželjenih reakcija na lek, kao i drugih problema u vezi sa lekom” (3). Izvršni organ Evropske Unije (EU), Evropska agencija za lekove (eng. *European Medicines Agency*, EMA) navodi da je farmakovigilanca “proces i nauka praćenja bezbednosti lekova, i preduzimanje mera za smanjenje rizika i povećanje koristi od lekova”, ističući da su međunarodni sistemi za farmakovigilancu usmereni na praćenje odnosa rizika i koristi primene lekova, kao i poboljšanje bezbednosti pacijenata i kvaliteta njihovog života (4,5). Aktivnosti praćenja neželjenih reakcija se u ovom smislu ne odnose samo na lekove, već i na pomoćna lekovita sredstva (biljni lekovi i suplementi), krv i krvne produkte, biološku terapiju, vakcine, kao i sva medicinska sredstva (6-8). Osim toga, savremena farmakovigilanca uključuje i pitanja u vezi sa primenom substandardnih lekova, greškama u medikaciji, nedostatkom izveštaja o efikasnosti određenog leka ili medicinskog proizvoda, upotrebom lekova za neodobrene indikacije, indikacije koje nisu naučno zasnovane i drugim vrstama zloupotrebe lekova, slučajevima akutnog, hroničnog, suicidalnog i zadesnog trovanja, procenom mortaliteta u vezi sa primenom lekova, kao i neželjenim interakcijama lekova sa hemijskim supstancama, drugim lekovima i hranom (1).

Istorija farmakovigilance započela je pre više od 170 godina, kada je mlada devojka sa severa Engleske 1848. godine umrla nakon primene hloroforma u cilju postizanja opšte anestezije za ekstirpaciju nokta na prstu stopala. I pored preduzetih napora, neposredan uzrok smrti nije otkriven, a pretpostavlja se da je pacijentkinja umrla od smrtonosne aritmije ili plućne aspiracije. Nakon ove i drugih smrti koje su povezivane sa opštom anestezijom, *The*

Lancet Journal osniva komisiju u cilju rešavanja rastućeg problema tog doba, sačinjenu od lekara iz Ujedinjenog Kraljevstva i britanskih kolonija, sa zadatkom da izveste javnost o smrtnim slučajevima koji su bili prouzrokovani primenom tadašnjih opštih anestetika. Rezultati rada ove komisije su objavljeni u pomenutom časopisu 1893. godine (4,9,10). Počeci savremene farmakovigilance se vezuju za dobro poznatu "talidomidsku tragediju" (11-13), koja se dogodila početkom '60-ih godina prošlog veka u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD). *Talidomid* je lek koji je često bio prepisivan trudnicama u cilju regulisanja nesanice i smanjenja mučnine i povraćanja, što je rezultiralo rađanjem između 10.000 i 15.000 dece sa teškim deformitetima ekstremiteta (fokomelija), kao posledice *in utero* izloženosti pomenutom leku. Ovaj tragičan događaj je bio povod da mnoge države sveta oforme nacionalne programe za praćenje neželjenih reakcija na lekove (NRL), a Agencija za hranu i lekove SAD (eng. *Food and Drug Administration Agency*, FDA) je čak uspela da uvede pravilo da se od sponzora planiranog istraživanja leka zahteva sprovođenje testiranja u cilju utvrđivanja relativne bezbednosti leka pre nego što započnu klinička ispitivanja o njegovoj farmakološkoj efikasnosti (14). Osnivanjem Međunarodnog društva za farmakoepidemiologiju (eng. *International Society of Pharmacoepidemiology*, ISPE) 1984. godine i Evropskog društva za farmakovigilancu (eng. *European Society of Pharmacovigilance*, ESOP, kasnije *International Society of Pharmacometrics*, ISoP) 1992. godine, započelo je i formalno uvođenje farmakovigilance u istraživački i akademski svet, kao i sve veća integracija aktivnosti farmakovigilance u kliničku praksu. Istovremeno, pojavili su se i specijalizovani medicinski časopisi koji su objavljivali istraživanja iz oblasti farmakovigilance, a mnoge zemlje u svetu su primenile sisteme aktivnog nadzora kako bi dopunile konvencionalne metode praćenja lekova (1).

Stvaranjem uslova za organizovano i sistematično praćenje potencijalnih neželjenih reakcija, farmakovigilanca danas predstavlja esencijalnu aktivnost u regulatornom sistemu lekova jedne države koja omogućava ranu detekciju neočekivanih, odloženih i/ili teških neželjenih reakcija na sve preparate i sredstva koja se koriste u preventivnoj i kliničkoj medicini. Istovremeno, definisanjem povećanja bezbednosti pacijenta kao osnovne svrhe prijavljivanja neželjenih reakcija na lekove, dobro osmišljen nacionalni sistem

farmakovigilance ostvaruje i svoj krajnji cilj – zaštitu javnog zdravlja (15,16). Savremena farmakovigilanca podržava sigurnu i svrsishodnu upotrebu lekova putem promocije otkrivanja prethodno nepoznatih neželjenih efekata i interakcija i/ili povećanja učestalosti poznatih neželjenih efekata leka, identifikacije faktora rizika za razvoj neželjenih efekata, kao i procene kvantitativnih aspekata primene lekova (17). WHO u svojim dokumentima definiše i specifične ciljeve savremene farmakovigilance, koji uključuju:

1. unapređenje zdravstvene zaštite i bezbednosti pacijenata u vezi sa upotrebom lekova i medicinskih sredstava;
2. unapređenje javnozdravstvenih aspekata primene lekova i medicinskih sredstava;
3. doprinos proceni odnosa koristi, štetnosti, efikasnosti i rizika primene lekova i medicinskih sredstava,
4. promociju bezbedne, racionalne i efikasne farmakoterapije, uključujući i tzv. *cost-benefit* aspekt;
5. promociju edukacije i kliničke obuke u oblasti farmakovigilance u cilju razumevanja njene važnosti i nužnosti;
6. dostupnost informacija javnosti (1,18).

Pre stavljanja leka u promet, informacije o njegovoj bezbednosti su ograničene isključivo na rezultate pretkliničkih i kliničkih istraživanja koja se sprovode u uslovima koji ne moraju nužno u potpunosti odražavati one u kojima će lek biti primenjivan u kliničkoj praksi. Nakon stavljanja u promet, lek postaje dostupan heterogenoj populaciji pacijenata, a iskustva pokazuju da se odložene NRL, one koje se retko javljaju, kao i one koja su u vezi sa njegovom dugotrajnom primenom, mogu uočiti tek u ovoj, postregistracionoj (postmarketinškoj) fazi praćenja bezbednosti leka (2,19,20). Prijavljivanje NRL je osnovni metod postmarketinškog praćenja leka koji dovodi do novih saznanja o njegovom bezbednosnom profilu (6,21). Bez obzira na različitosti u prevalenci pojedinih neželjenih dejstava koje nastaju kao rezultat pomenute heterogenosti globalne populacije (specifičnost javljanja i ispoljavanja oboljenja, genetske karakteristike, način ishrane i, konačno, praksa i način propisivanja lekova u nekoj zemlji), sve države su u obavezi da organizuju sistem praćenja bezbednosti lekova u prometu (11,12,14). Praćenjem leka u postregistracionom periodu se unapređuje kvalitet dostupnih

informacija o datom leku i omogućava vršenje dopuna i izmena *Uputstva za pacijenta* (sadrži informacije o doziranju, načinu primene, indikacijama, kontraindikacijama, upozorenjima, neophodnim merama opreza i mogućim neželjenim dejstvima), kao i *Sažetka karakteristika leka* (eng. *Summary of Product Characteristics, SmPC*), osnovnog sredstva nacionalnih agencija za lekove i medicinska sredstva, namenjenog pre svega zdravstvenim radnicima u cilju pružanja neophodnih informacija o rizicima terapijske primene lekova (22,23). Osim potpunijeg definisanja bezbednosnog profila leka, jedan od glavnih ciljeva postmarketinškog praćenja i prijavljivanja NRL je i preciznije definisanje odnosa koristi i potencijalnih rizika primene nekog leka u praksi, što u krajnjoj meri uvek vodi ka unapređenju jednog od važnih aspekata javnog zdravlja – bezbednosti pacijenta u procesu lečenja (24,25).

1.2 Neželjene reakcije na lekove

Objektivno posmatrano, ne postoji nijedan lek za koji se može tvrditi da je u potpunosti bezbedan (7,22). Primena bilo kog leka uvek nosi sa sobom i rizik od pojave manje ili više značajnih, odnosno izraženih neželjenih dejstava - svih onih efekata koji se mogu javiti u toku terapijske primene nekog preparata, ali nemaju terapijsku svrhu (6,26). „Neželjena reakcija na lek je svaka štetna i nenamerno izazvana reakcija na lek koja se pojavila posle primene uobičajene doze leka kod ljudi ili životinja (u svrhu lečenja, sprečavanja bolesti, postavljanja dijagnoze, obnove, poboljšanja ili promene fiziološke funkcije), ili pri primeni bilo koje doze leka u toku kliničkog ispitivanja“ (3). Prema osnovnoj podeli, sve NRL mogu biti *očekivane* (one koja predstavljaju deo tzv. “farmakološkog profila” leka koji je otkriven tokom pretkliničkog i kliničkog ispitivanja i opisane u *Sažetku karakteristika leka*), ili *neočekivane* (dejstva čija priroda, težina i ishodi nisu poznati i opisani u *Sažetku karakteristika leka*, odnosno brošuri za istraživača, kada su u pitanju lekovi koji se koriste u kliničkim ispitivanjima) (3,6,27).

U humanoj farmakologiji, klasifikacija lekova se vrši na osnovu njihovih specifičnih efekata na ljudski organizam. Međutim, ni u jednom trenutku se ne sme izgubiti iz vida činjenica da nijedan lek ne prouzrokuje samo jedan, specifični efekat, jer i ne postoji nijedna supstanca

koja se vezuje samo za jedan receptorni molekul. I u slučaju kada bi rezultati pretkliničkih i kliničkih ispitivanja pokazali da se određeni lek može vezati samo za određeni tip receptora u organizmu, i dalje bi ostala mogućnost njegovog vezivanja i za druge receptore usled farmakokinetičkih i biohemijskih promena nakon primene, ali i individualnih specifičnosti organizma svakog pojedinačnog pacijenta. Zbog toga, stav većine savremenih farmakologa je da svi lekovi deluju samo selektivno, zbog čega se i koriste u praktičnoj medicini na osnovu rezultata procene u farmakološkim istraživanjima, ali ne i specifično, što iziskuje da se tokom kliničke primene mora računati na dve vrste dejstava svakog leka: *terapijska* (ona koja su željena i povoljna) i *neželjena* (koja mogu biti i toksična, ili prouzrokovati smrt pacijenta) (6,28). Istraživanja su pokazala da do nastanka NRL može doći zbog brojnih uzroka, uključujući:

- neselektivnost dejstva lekova – istovremeno “preklapanje” više tipova receptora za koje se isti lek vezuje, ali i činjenica da jedan tip receptora za koji se neki lek vezuje ne postoji samo u bolesnom, nego i u zdravim tkivima u kojima se takođe ispoljava njegovo dejstvo koje je u tom slučaju neželjeno;
- izmenjenu farmakokinetiku leka koja najčešće nastaje kod akutnih i hroničnih oboljenja jetre i bubrega (neadekvatna mogućnost ili nemogućnost metabolisanja i eliminacije leka iz organizma mogu biti značajan uzrok pojave NRL);
- neželjene interakcije između lekova – NRL mogu biti negativna posledica uzajamnog dejstva različitih lekova tokom njihove istovremene terapijske primene u lečenju istog oboljenja (polifarmacija);
- individualne fiziološke i patofiziološke karakteristike pacijentovog organizma: uzrast, postojanje komorbiditeta, alergijska diateza (rana ili kasna imunološka preosetljivost na pojedine lekove), genetski faktori (urođene enzimopatije koje su čest uzrok kvalitativno promenjenog reagovanja na neke lekove), promene u organizmu usled pušenja, hronične zloupotrebe alkohola i dr.;
- stalnu ili povremenu zloupotrebu lekova (namerna prekomerna upotreba leka praćena štetnim fizičkim ili psihofizičkim efektima);

- neodobrenu primenu lekova u prometu za terapijske indikacije, u dozi ili na način koji nisu navedeni u *Sažetku karakteristika leka*, odnosno koji nisu odobreni;
- greške zdravstvenog osoblja i/ili samog bolesnika u primeni terapije – NRL se smatraju najčešćim jatrogenim poremećajima zdravlja, bilo da nastaju kao posledica preskripcije neadekvatnog leka, ordinirane ili primenjene neadekvatne doze leka (najčešća greška u praksi), neadekvatnog načina i/ili puta primene leka, odnosno neracionalne dostupnosti lekova u apotekama (6,28-37).

Istraživanja pokazuju da su neželjene reakcije na lekove u praksi često posledica relativnog ili apsolutnog predoziranja lekova, izuzimajući pritom učestalost reakcija koje su nezavisne od veličine primenjene doze (alergija, idiosinkrazija). Apsolutno predoziranje leka predstavlja grubu profesionalnu grešku koja podrazumeva preskripciju ili neposrednu primenu doze koja je veća od maksimalno dozvoljene terapijske doze, najčešće usled neznanja ili nepažnje zdravstvenog radnika. Nasuprot apsolutnom, kod relativnog predoziranja je primenjena terapijska doza leka koja zbog određenih specifičnosti pacijentovog organizma (pol, uzrast, telesna masa, oštećena funkcija jetre i bubrega, itd.) postaje prevelika, manifestujući se najčešće neželjeno pojačanim, sistemskim ili dejstvom leka i na druge organe. Od veličine primenjene doze često zavisi i stepen nastalog oštećenja pojedinih organa i/ili njihove funkcije, a većina njih se može smanjiti ili u potpunosti izbeći individualnim prilagođavanjem ili smanjivanjem terapijske doze leka koji je primenjen samo ukoliko za to postoji jasna indikacija (38-40).

Svakako treba napomenuti da je i frekvencija javljanja pojedinih NRL veoma različita, na osnovu čega se sve ove reakcije mogu klasifikovati u nekoliko grupa, i to kao *veoma česte* (javljaju se kod više od 10% pacijenata), *česte* (1-10% pacijenata), *povremene* (0,1-1% pacijenata), *retke* (0,01-0,1% pacijenata) ili *veoma retke* (javljaju se kod manje od 0,01% pacijenata kod kojih je primenjen lek) (41-43).

U odnosu na mehanizam nastanka, sve NRL se mogu podeliti na:

- *reakcije tipa A*, tzv. dozno-zavisna neželjena dejstva lekova koja se u vremenskom smislu jasno mogu dovesti u vezu sa uzimanjem određenog leka, otkrivena tokom

kliničkih ispitivanja, i koja najčešće nestaju sa prekidanjem primene leka; učestalost svih dozno-zavisnih NRL se može značajno smanjiti ili čak i u potpunosti eliminisati individualnim prilagođavanjem doze leka aktuelnim zdravstvenim potrebama pacijenta;

- *reakcije tipa B*, koje ne zavise od primenjene doze leka i obično spadaju u grupu retkih reakcija; ove reakcije na lek su obično neočekivane, često nije moguće jasno utvrditi mehanizam nastanka i uzročno-posledičnu povezanost nastale reakcije, ali je faktor vremena uzimanja aktuelan i kod ovog tipa NRL – obično su u pitanju alergijske, pseudoalergijske ili idiosinkrazijske reakcije koje nastaju duže ili kraće vreme nakon primene leka; u velikom broju slučajeva se pretpostavlja da su ove reakcije posledica individualnih osobina bolesnika, zbog čega se većina njih i otkriva u postmarketinškoj fazi praćenja leka;
- *reakcije tipa C* se odnose na fenomen povećane učestalosti “spontanog javljanja” neke bolesti u opštoj populaciji koja se potencijalno može opisati kao pojava NRL nakon dugog latentnog perioda, ali je mehanizam nastanka ovih poremećaja zdravlja često nejasan i zahteva dodatna ispitivanja bezbednosti leka;
- *reakcije tipa D* predstavljaju odložene, najčešće teške neželjene reakcije na primenjeni lek (kancerogeno, teratogeno i druga teška neželjena dejstva) (7,44).

Od svih NRL čija je pojava uočena bilo u kliničkoj, bilo u postmarketinškoj fazi praćenja bezbednosti lekova, u 10 najčešćih se mogu ubrojati (u opadajućem nizu): nauzeja, somnolencija, dijareja, povraćanje, pojava ospe po koži, poremećaji srčanog ritma, pojava svraba, različite neprijatne manifestacije na mestu parenteralne primene leka, hiperkalijemija i medikamentozna groznica (6,28).

“Ozbiljna neželjena reakcija je štetna i nenamerno izazvana reakcija na lek koja ima za posledicu smrt, neposrednu životnu ugroženost, trajno ili teško oštećenje, odnosno invalidnost, bolničko lečenje ili produžetak postojećeg bolničkog lečenja, kongenitalne anomalije, odnosno defekt otkriven po rođenju, ili drugo medicinski značajno stanje” (3). Literaturni izvori navode i 10 potencijalno najopasnijih neželjenih reakcija na lekove, i to (u opadajućem nizu): teške poremećaje srčanog ritma, toksično dejstvo određenih lekova na

kostnu srž, depresiju centralnog nervnog sistema, edem pluća, različite forme krvarenja, oštećenje bubrežne funkcije, hiperkalijemiju, hipotenziju, poremećaje ravnoteže vode i elektrolita i hipokalijemiju sa posledičnim poremećajima (6,28). Međutim, kada je reč o težini potencijalnih neželjenih dejstava lekova, i dalje se u literaturi kao najteža navode mutageni potencijal leka (naročito hemijska mutagenost, tj. sposobnost leka da dovede do nastanka trajnih promena osnovne razvojne ćelije i posledično izmeni genotip potomaka), teratogenost (sposobnost leka da prouzrokuje poremećaj u intrauterinom rastu i razvoju ploda i posledične kongenitalne malformacije, čak i bez interakcije sa genetskim materijalom koja je neophodan uslov za mutagenezu) i karcinogenost (potencijal leka da prouzrokuje malignu alteraciju ćelija i razvoj malignih bolesti) (11,12,45-48).

1.3 Pravno-regulatorni, etički i motivacioni aspekti prijavljivanja neželjenih reakcija na lekove

“Sistem farmakovigilance treba da omogući detekciju bezbednosnih signala, identifikaciju rizika, njihovu karakterizaciju, procenu, minimizaciju, komunikaciju i prevenciju u cilju obezbeđivanja najboljeg mogućeg odnosa koristi i rizika leka u svakodnevnoj praksi, kao i promocije racionalne i bezbedne farmakoterapije” (22). Upravo zbog toga, aktivnosti monitoringa i prijavljivanja neželjenih reakcija na lekove se danas smatraju važnim faktorom procene efikasnosti zdravstvenog sistema jedne države, zakonski su regulisane u svim zemljama sveta, i sprovode se pod nadzorom nacionalnih institucija za praćenje i registrovanje neželjenih reakcija na lekove koje se formiraju u okviru nadležnog ministarstva zdravlja.

Aktivnosti praćenja neželjenih reakcija na lekove imaju dugu tradiciju u Republici Srbiji i zemljama u okruženju. Sistem farmakovigilance u SFR Jugoslaviji je bio dobro organizovan i pouzdan, o čemu svedoči i činjenica da je ova zemlja aktivno učestvovala u Programu Svetske zdravstvene organizacije za međunarodni nadzor nad lekovima (eng. *World Health Organization (WHO) Programme for International Drug Monitoring*) još od 1974. godine. Primena ovog programa je započela davne 1968. godine, s jasnim ciljem identifikacije

najranijih mogućih signala farmakovigilance (49). Čak i danas, četiri “nove” države koje su bile u sastavu Jugoslavije (Srbija, Hrvatska, Crna Gora i Bosna i Hercegovina) još uvek imaju slične nacionalne propise kojima se regulišu aktivnosti farmakovigilance. O tome svedoče i slično formulisani godišnji izveštaji o monitoringu i prijavljivanju NRL Srbije, Hrvatske i Crne Gore, koji su javno dostupni na sajtovima nacionalnih agencija za lekove i medicinske proizvode, dok javni uvid u izveštaje iz Bosne i Hercegovine još uvek nije moguć (50). U današnjoj Srbiji, postregistracioni nadzor nad NRL sprovodi nacionalna Agencija za lekove i medicinska sredstva Republike Srbije (ALIMS), koja sve organizovane aktivnosti u cilju jačanja sistema farmakovigilance i regulatornog sistema lekova sprovodi preko Nacionalnog centra za farmakovigilancu. Agencija prikuplja, obrađuje, procenjuje i pruža podatke o neželjenim reakcijama na lekove i, u skladu sa državnim *Pravilnikom o načinu prijavljivanja, prikupljanja i praćenja neželjenih reakcija na lekove*, prati sam proces prikupljanja ovih informacija. Takođe, ALIMS vrši obradu i procenu dobijenih podataka o registrovanim neželjenim reakcijama, pre svega u cilju zaštite javnog zdravlja, ali i da bi proverene informacije o NRL bile dostupne zdravstvenim radnicima i široj javnosti, ukoliko se za tim ukaže potreba (22).

Razvoj informacionih tehnologija i globalna digitalizacija su omogućili da sam postupak prijavljivanja neželjenih reakcija na lekove bude krajnje pojednostavljen u savremenom integrisanom sistemu zdravstvene zaštite, a u cilju jačanja nacionalnih sistema farmakovigilance i povećanja nivoa njihove efikasnosti. Osim telefonom, poštom i faksom, danas je prijave sumnji na neželjene reakcije na lekove moguće brzo i jednostavno dostaviti elektronskim putem, kao i putem posebno kreiranih aplikacija koje su sve prisutnije na sajtovima nacionalnih agencija za lekove i medicinska sredstva, pa i ALIMS-a. “Bezbednosni izveštaj o pojedinačnom slučaju neželjenih reakcija (eng. *Individual Case Safety report*, ICSR) je dokument koji sadrži najviše mogućih podataka o pojedinačnom slučaju, dobijenih iz primarnog izvora prijave jedne ili više neželjenih reakcija pri primeni jednog ili više lekova kod jednog pacijenta, i u čijoj izradi se koristi *Medicinski rečnik za regulatorne poslove* (MedDRA)” (3). Prijava ICSR se dostavlja na standardizovanom međunarodnom CIOMS-I obrascu (51), izdatom 1990. godine od strane radne grupe Veća internacionalnih organizacija za medicinske nauke (eng. *The Council for International Organizations of Medical Sciences*,

CIOMS). Izuzetno, pomenutim pravilnikom je predviđeno da zdravstveni radnik može i telefonom obavestiti ALIMIS u slučaju ozbiljne ili neočekivane neželjene reakcije na lek, ali nakon telefonskog obaveštavanja, sumnju na NRL mora dostaviti i na predviđenom obrascu. Minimalan standardizovan sadržaj prijave neželjene reakcije na lek uključuje podatke o izveštaču, pacijentu kojeg je moguće identifikovati (inicijali, godina rođenja i pol), zaštićenom nazivu leka za koji se sumnja da je uzrokovao neželjenu reakciju i, konačno, opis same neželjene reakcije na lek (3,22).

Sve prijave NRL koje zadovoljavaju stroge kriterijume za unos u nacionalnu bazu podataka se prosleđuju i u *VigiBase*, globalnu bazu podataka o farmakovigilanci, koju pod rukovodstvom WHO vodi Međunarodni kolaborativni centar za praćenje neželjenih reakcija na lekove u Upsali, Švedska (eng. *The Uppsala Monitoring Centre*, UMC). Danas više od 80 zemalja članica iz svih delova sveta aktivno doprinosi uvećanju sume dostupnih informacija u *VigiBase*-u, dostavljanjem bezbednosnih izveštaja o pojedinačnom slučaju neželjenih reakcija (ICSR). Globalni sistem farmakovigilance uključuje ICH E2B kompatibilne ICSR baze podataka (Međunarodno veće za usklađivanje tehničkih zahteva za lekove za humanu upotrebu, eng. *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*, ICH), zatim Rečnike lekova WHO (eng. *WHO Drug Dictionaries*, WHO-DD i WHO-DDE format), Listu medicinske terminologije za neželjene reakcije na lekove (eng. *WHO Adverse Reaction Terminology*, WHO-ART), Međunarodnu klasifikaciju bolesti (eng. *International Classification of Diseases*, ICD), kao i Medicinski rečnik za regulatorne poslove (eng. *Medical Dictionary for Regulatory Activities*, MedDRA). Svaki ICSR izveštaj koji je u *VigiBase* dostavio bilo koji od nacionalnih centara za farmakovigilancu se proverava prema unapred definisanim kriterijumima kvaliteta. Nakon predaje, unesene vrednosti iz izveštaja se analiziraju i proveravaju na osnovu referentnih klasifikacija u tablicama pretraživanja koje sadrže dozvoljene vrednosti podataka (49).

Poslednjih godina sve se više stavlja akcenat i na važnost tzv. *spontanog prijavljivanja* NRL koji podržava i Svetska zdravstvena organizacija kroz programe promocije zdravlja u javnozdravstvenim kampanjama širom sveta. Prema važećim zakonskim odredbama i dokumentima WHO, spontano prijavljivanje podrazumeva dobrovoljno prijavljivanje

neželjenih reakcija na lekove u prometu koje su se ispoljile u toku procesa lečenja pacijenata, a mogu ga vršiti zdravstvene ustanove, zdravstveni radnici, ali i pacijenti koji poslednjih godina dobijaju sve značajnije mesto u aktivnostima farmakovigilance. Na ovaj način se omogućava otkrivanje nepoznatih NRL, ali i objektivnije sagledavanje učestalosti i ozbiljnosti neželjenih reakcija leka koje su poznate, što aktivno doprinosi ostvarivanju bazičnog cilja farmakovigilance – maksimalno bezbednoj primeni lekova i medicinskih sredstava (52,53).

Pacijenti o svim sumnjama na neželjene reakcije na lekove uvek treba da obaveste ordinirajućeg lekara ili drugog zdravstvenog radnika koji im je pružio zdravstvenu uslugu (stomatolog, medicinska sestra, farmaceut), koji će sumnju dalje prosediti Agenciji. Takođe, pacijenti mogu i samostalno, direktno dostaviti ALIMS-u sumnju na neželjene reakcije na lekove koji se nalaze u prometu u Republici Srbiji pisanim putem (poštom ili elektronski – imejlom, odnosno putem aplikacije na veb sajtu ALIMS-a). Osim pacijenta lično, neželjenu reakciju na lek može da prijavi i roditelj ili staratelj, odnosno zakonski zastupnik maloletnog, onespособljenog ili duševno obolelog lica (3,22).

Konačno, očekivano je da u aktivnostima farmakovigilance najvažniju ulogu i najveći broj aktivnosti ostvaruju zdravstveni radnici. Prijavljivanje neželjenih reakcija na lekove je etička, profesionalna i zakonom regulisana obaveza svih zdravstvenih radnika koji učestvuju u preskripciji, pripremi, primeni ili distribuciji lekova u okviru službi primarne, sekundarne ili tercijarne zdravstvene zaštite - lekara, stomatologa, medicinskih sestara i farmaceuta, pre svih (54-56). Međutim, u Srbiji je evidentna nedovoljna angažovanost zdravstvenih radnika u prijavljivanju neželjenih reakcija na lekove, i pored toga što su brojne studije pokazale da efikasnost i uspeh nacionalnog programa postregistracionog praćenja bezbednosti lekova u najvećoj meri zavisi od aktivne participacije zdravstvenih radnika u ranom prepoznavanju i prijavljivanju NRL. Zahvaljujući svojoj profesionalnoj poziciji u procesu primene lekova, zdravstveni radnici uglavnom imaju objektivno dobre mogućnosti da rano uoče, identifikuju i prijave nastale neželjne reakcije, ali je u praksi ova važna profesionalna aktivnost često zanemarena. Uvidom u godišnje izveštaje ALIMS-a, može se uočiti da su najmanje zastupljene upravo prijave sumnji na NRL koje zdravstveni radnici direktno upućuju Nacionalnom centru za farmakovigilancu. Svetska zdravstvene organizacija već dugi niz godina upozorava na

globalni problem nedovoljnog prijavljivanja neželjenih reakcija na lekove (eng. *ADRs Underreporting Problem*) (1,18), koji je uočen ne samo u nerazvijenim i zemljama u razvoju, već i državama sa visoko razvijenim i inače veoma efikasnim sistemima zdravstvene zaštite.

Osim toga, izveštaji ALIMIS-a ukazuju i na nejednaku zastupljenost profila zdravstvenih profesionalaca koji prijavljuju NRL – najčešće su to lekari (oko 70% prijava) ili farmaceuti (nešto manje od 30% prijava). I pored poznate činjenice da medicinske sestre neposredno učestvuju u procesu primene lekova, podaci o prijavljivanju uočenih neželjenih reakcija od strane ovog profila zdravstvenih stručnjaka ne postoje u izveštajima, iako u zemljama sa najrazvijenijim sistemima zdravstvene zaštite sestrinska praksa predstavlja izuzetno važan izvor informacija o NRL (57-61).

Pretraživanjem literaturnih izvora, uočava se nedostatak domaćih studija koje su bavile istraživanjem motivacije, znanja i stavova zdravstvenih radnika ili studenata zdravstvenih nauka o farmakovigilanci. Autori studija koje su sprovedene u drugim zemljama Evrope i sveta, kao potencijalne razloge za nedovoljno učestvovanje zdravstvenih radnika u aktivnostima farmakovigilance ističu prezauzetost svakodnevnim profesionalnim obavezama, sve izraženiju opterećenost zdravstvenih radnika različitim, često bespotrebno složenim administrativnim procedurama, fokusiranje zdravstvenih radnika samo na one NRL koje se registruju tokom trajanja hospitalnog lečenja pacijenta, osećanje neprijatnosti ili straha od osude zbog prijavljivanja onih NRL koje su potencijalno mogle biti sprečene, osećanje stida i/ili krivice zbog učinjenog profesionalnog propusta (česta pojava kod zdravstvenih radnika sa kraćim profesionalnim iskustvom i početnika), kao i nedostatak motivacije i novčane stimulacije za ovu vrstu profesionalne aktivnosti (62-65). Istražujući hepatotoksičnost lekova na osnovu prijavljenih neželjenih reakcija, Petronijević i sar. su u svojoj studiji iz 2011. godine ukazali na urgentnu potrebu za povećanjem efikasnosti aktivnosti monitoringa i prijavljivanja NRL u nacionalnom sistemu farmakovigilance Srbije, kao i unapređenja stručne i interprofesionalne komunikacije u upravljanju rizicima primene lekova. Kao razloge za nedosledno prijavljivanje NRL u Srbiji, autori su identifikovali nedostatak znanja o značaju i nepoznavanje procedure prijavljivanja NRL, usmerenost zdravstvenih radnika samo na one neželjene reakcije leka koje su već poznate i ranije opisane, kao i nesigurnost u pogledu

uočavanja i razumevanja uzročno-posledične veze između primene određenog leka i nastale reakcije (66). Zbog svega navedenog, istraživači u svetu sve češće ukazuju na važnost sticanja neophodnih znanja o farmakovigilanci već tokom studija zdravstvenih nauka (medicine, stomatologije, zdravstvene nege, farmacije i srodnih nauka), kao i formiranju pozitivnih stavova o prijavljivanju neželjenih reakcija na lekove kod svih profila budućih zdravstvenih radnika koji će neposredno ili posredno učestvovati u kompleksnom procesu primene lekova i praćenju efekata primenjene farmakoterapije (67-71).

1.4 Javnozdravstveni aspekti farmakovigilance

Neželjene reakcije na lekove su ne samo klinički, već i jedan od vodećih javnozdravstvenih problema na globalnom nivou (72-74). Konačno, kako je ranije navedeno, krajnji cilj svih aktivnosti u okviru nacionalnih i međunarodnom sistemu farmakovigilance je zaštita i unapređenje javnog zdravlja. Međutim, uprkos sve evidentnijem napretku farmakovigilance i međunarodne stručne komunikacije u ovoj oblasti, globalno javnozdravstveno opterećenje usled neželjenih reakcija na lekove je i dalje na visokom nivou (1,22,24). Istraživanja već godinama ukazuju da tretman neželjenih reakcija na lekove pruzrokuje dodatne finansijske troškove u zdravstvenim sistemima širom sveta, a u mnogim zemljama ovi troškovi ostaju prikriveni jer se i dalje ne obračunavaju, niti prikazuju izdvojeno od ostalih troškova zdravstvene zaštite stanovništva. Iako živimo u vremenu koje karakteriše napredak informacionih tehnologija i globalno visoka dostupnost informacija različite vrste, veliki broj osoba u svetu i dalje ima poteškoća u razumevanju uputstava za korišćenje lekova i medicinskih proizvoda ili im te informacije zbog brojnih razloga nisu dostupne, što predstavlja važan doprinoseći faktor nastanka neželjenih reakcija na lekove i jasno ukazuje na socio-političke, ekonomske i kulturološke aspekte bezbednosnog profila lekova (75-78). Javnozdravstveni značaj praćenja i prijavljivanja NRL potkrepljuju i rezultati brojnih studija o bezbednosti lekova u prometu čiji rezultati potvrđuju da su ove reakcije neposredni uzrok oko 5% hospitalizacija na globalnom nivou, jedan od 10 najčešćih uzroka smrti u svetu, kao i značajan razlog već pomenutih dodatnih ekonomskih troškova u sprovođenju zdravstvene

zaštite stanovništva (79-81). Globalna opterećenost sistema zdravstvene zaštite neželjenim reakcijama na lekove je višedecenijski problem koji nije lako rešiti čak ni u zemljama sa visoko efikasnim i razvijenim zdravstvenim sistemima. U prilog tome govore i rezultati sistematskog pregleda iz sada već davne 1998. godine, u kom je u meta-analizom obuhvaćeno 39 prospektivnih studija iz severnoameričkih bolnica i utvrđeno da su neželjene reakcije na lekove četvrti do šesti vodeći uzrok smrti u SAD (82). Nekoliko godina kasnije, i ekstrapolacija podataka iz prospektivne studije koja je sprovedena u Velikoj Britaniji sugeriše da u bilo kom trenutku čak sedam bolnica kapaciteta 800 postelja može biti popunjeno pacijentima starijim od 16 godina koji su hospitalizovani zbog neželjenih reakcija na lekove (26). Nažalost, gotovo dve decenije nakon pomenutih istraživanja, rezultati brojnih studija govore u prilog činjenici da je bezbednost upotrebe lekova i dalje jedan od najvećih javnozdravstvenih problema u svetu (83-88).

Istraživanja su potvrdila da zdravstvenovaspitne intervencije i programi promocije zdravlja mogu značajno uticati na smanjenje učestalosti NRL i racionalniju upotrebu lekova u opštoj populaciji, naročito preparata iz grupa koje se često zloupotrebljavaju i/ili neracionalno propisuju (antibiotici, sedativi, hipnotici) (89-93). S druge strane, opstanak i efikasnost programa promocije zdravlja koji su zasnovani na racionalnoj upotrebi lekova direktno zavise od stepena razvijenosti lokalnog i globalnog sistema farmakovigilance. Mnogi programi promocije zdravlja su osmišljeni u cilju prevencije zaraznih bolesti ili poboljšanja zdravstvenog stanja i kvaliteta života obolelih, i uključuju upotrebu lekova i drugih supstanci koje mogu imati dejstvo na ljudski organizam u cilju profilakse (vakcine, antibiotici, antiparazitarni lekovi), terapije (antimalarici, tuberkulostatici) ili eradikacije različitih oboljenja (terapijski program za eradikaciju poliomijelitisa i lepre, primena insekticida, larvicida i drugih supstanci za kontrolu vektora zaraznih bolesti) (94-97). Integracija farmakovigilance u javnozdravstvene programe je jedan od imperativa savremenog integrisanog sistema zdravstvene zaštite, a javnozdravstveni model farmakovigilance mora biti istovremeno pouzdan i rigorozan, ali i fleksibilan, kako bi bio primenljiv ne samo u zemljama sa razvijenim sistemima farmakovigilance i javnog zdravlja, već i u nerazvijenim i zemljama u razvoju (24).

Konačno, treba istaknuti i da povremeno javljanje javnozdravstvenih kriza poput epidemija ili pandemija zaraznih bolesti neminovno utiče na razvoj i efikasnost sistema farmakovigilance, naročito kada su u pitanju do tada nepoznate zarazne bolesti, oboljenja koja se karakterišu visokom kontagioznošću bolesnika, ona za koje ne postoji efikasan način prevencije i/ili lečenja, ili koja se retko i neočekivano javljaju. Nedavna pojava tzv. novog korona virusa krajem 2019. godine u kineskom gradu Vuhanu (eng. *Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2*), za nekoliko meseci je prouzrokovala najveću javnozdravstvenu krizu savremenog doba, pandemiju bolesti COVID-19 koja je zahvatila gotovo sve zemlje sveta (98,99). Visok stepen kontagioznosti ovog oboljenja koje se prenosi kapljičnim putem, kompleksnost kliničke slike i nepredvidiv klinički tok sa čestim pojavom brojnih komplikacija od strane različitih organskih sistema, veoma brzo je doveo do kolapsa čak i najrazvijenijih zdravstvenih sistema i velikog opterećenja zdravstvenih radnika, neosporno utičući i na njihovu efikasnost u aktivnostima farmakovigilance. Poseban izazov u još uvek aktuelnoj pandemijskoj situaciji je svakako prepoznavanje, monitoring i prijavljivanje neželjenih reakcija na COVID-19 vakcine i nove lekove koji se koriste u tretmanu ovog oboljenja, opšteprisutna samomedikacija i polifarmacija, diferencijalna dijagnostika u smislu mogućnosti razlikovanja neželjenih reakcija od simptoma bolesti, nedostatak vremena za obavljanje aktivnosti farmakovigilance, često nedovoljno profesionalno iskustvo angažovanog zdravstvenog osoblja, ali i objektivno globalno "zanemarivanje" lečenja drugih oboljenja usled usmeravanja fokusa na prevenciju i lečenje COVID-19 bolesti. Sve navedeno se svakako odražava i na ukupne mogućnosti za monitoring i registrovanje neželjenih reakcija na druge lekove, a samim tim i na globalni sistem farmakovigilance (100-105).

1.5 Farmakoepidemiološka analiza aktivnosti farmakovigilance u Srbiji (2010-2019.)

U periodu od 2010. do 2019. godine, u Republici Srbiji je registrovano ukupno 10.795 slučajeva neželjenih reakcija na lekove (106-115) (Tabela A). Na godišnjem nivou, srpskoj Nacionalnoj agenciji za lekove se prosečno prijavi približno 1.080 slučajeva NRL, odnosno nešto više od 150 prijavi na milion stanovnika. Od 2012. godine, ukupan broj prijavljenih

slučajeva NRL u Srbiji je ujednačen i ne pokazuje veće fluktuacije na godišnjem nivou (izuzetak je samo 2017. godina, kada je ukupan broj prijava bio sličniji onom na početku navedenog perioda). Uvidom u dostupne godišnje izveštaje ALIMIS-a, zapaža se da je najveći broj prijavljenih slučajeva NRL registrovan u 2019. godini, odnosno za 60,2% više u odnosu na 2010. godinu. I pored stalnih napora koje ALIMIS ulaže u smislu poboljšanja aktivnosti farmakovigilance u Srbiji, sa značajnim povećanjem od 174 prijave slučajeva NRL u 2019. godini na milion stanovnika (ukupno 1.251), Srbija se tek nedavno približila cifri od 200 prijave na milion stanovnika koju je WHO postavila kao standard za dobro razvijen nacionalni sistem farmakovigilance. Da bi u Srbiji bio dostignut pomenuti standard, potrebno je da se u jednoj kalendarskoj godini prijavi oko 1.500 slučajeva NRL (115).

Tabela A. Prikaz prijavljenih slučajeva NRL u Republici Srbiji u periodu 2010-2019.

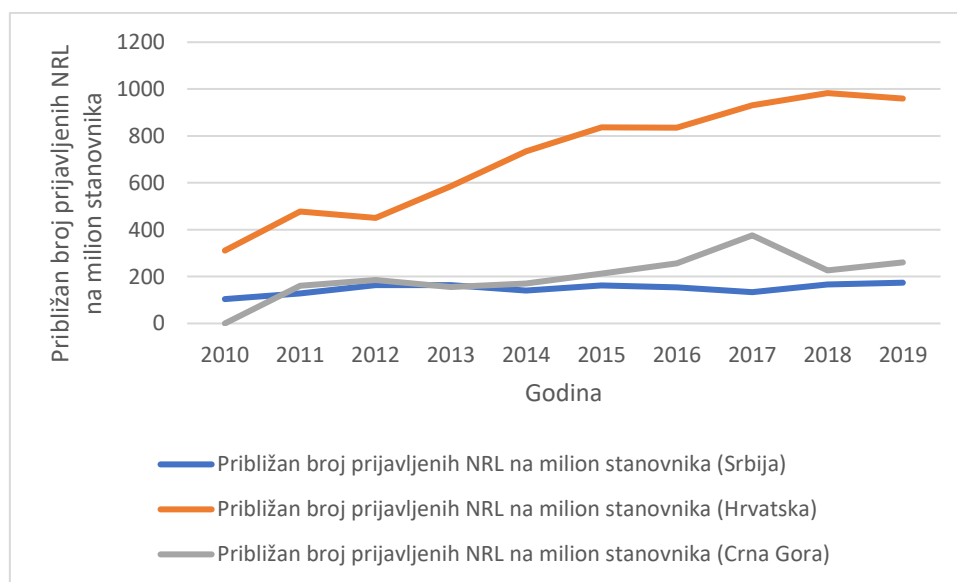
Godina	Ukupan broj prijavljenih slučajeva NRL	Približan broj prijavljenih slučajeva NRL na milion stanovnika*
2010.	781	104
2011.	962	128
2012.	1179	164
2013.	1173	163
2014.	1016	141
2015.	1170	162
2016.	1105	154
2017.	964	134
2018.	1194	166
2019.	1251	174

*Za period 2010-2011. korišćen je podatak o broju stanovnika u Republici Srbiji od 7,5 miliona (prema popisu stanovništva iz 2002), a za period 2012-2019. podatak o 7,2 miliona stanovnika (prema popisu stanovništva iz 2011. godine)

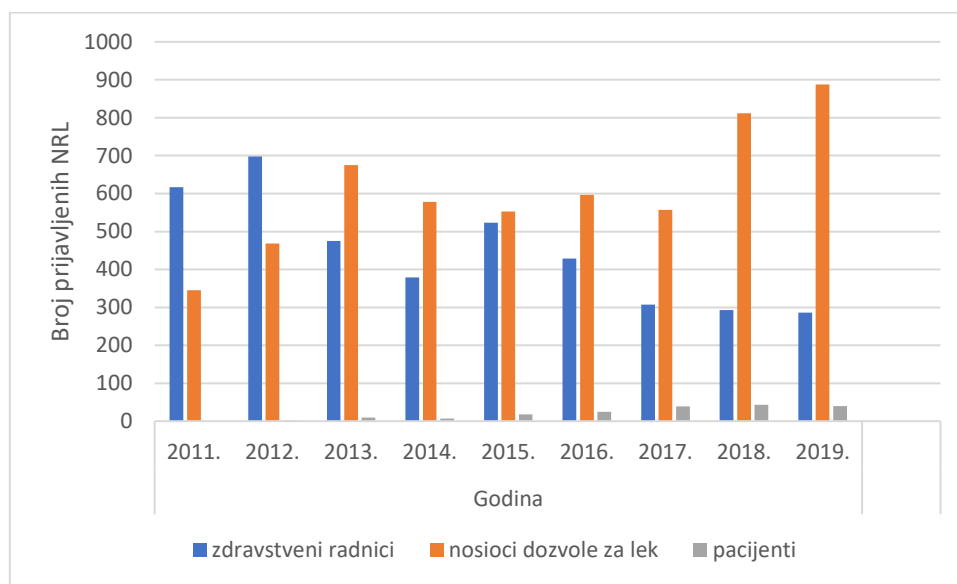
Poređenja radi, u Hrvatskoj koja je takođe “nasledila” pozitivnu jugoslovensku regulativu u oblasti aktivnosti farmakovigilance, ovaj standard je dostignut pre gotovo dve decenije, a ukupan broj prijavljenih slučajeva NRL od strane Hrvatske Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) u 2019. godini je iznosio čak 960 na milion stanovnika (116-125). Istovremeno, i prema zvaničnim izveštajima Agencije za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore (CALIMS) (126-135), ova zemlja je tokom 2019. godine prosledila u *Vigibase* više od 260 prijave NRL na milion stanovnika, čime je takođe zadovoljila pomenuti standard. Uporedni prikaz informacija o broju prijavljenih slučajeva NRL na milion stanovnika u analiziranom periodu u Srbiji, Hrvatskoj i Crnoj Gori je dat u Grafikonu A.

Najveći broj prijava NRL upućenih Nacionalnom centru za farmakovigilancu u Srbiji već duži niz godina potiče od nosilaca dozvole za promet leka u zemlji, dok je broj direktnih prijava upućenih od strane zdravstvenih radnika uglavnom manji, odnosno značajno manji, kada govorimo o prijavljivanju NRL od strane pacijenata (Grafikon B). Osetno povećanje broja prijavljenih slučajeva NRL od strane nosilaca dozvole za lekove u odnosu na zdravstvene radnike je svakako očekivano, i predstavlja opšteprisutni trend u poslednjoj deceniji među zemljama članicama Evropske unije, kao i ostalim zemljama sveta sa dobro razvijenim sistemima farmakovigilance (SAD, Kanada, Australija) (115,136,137).

Grafikon A – Uporedni prikaz prijavljenih NRL na milion stanovnika u Srbiji, Hrvatskoj i Crnoj Gori*



*Proračun urađen na osnovu javno dostupnih zvaničnih populacionih podataka nacionalnih zavoda za statistiku Srbije, Hrvatske i Crne Gore

Grafikon B – Struktura NRL izveštaja u Republici Srbiji u periodu 2010-2019.*

*Informacije za 2010. godinu nisu dostupne

Prema državnom *Pravilniku o načinu prijavljivanja, prikupljanja i praćenja neželjenih reakcija na lekove Republike Srbije* (3), nosilac dozvole za promet leka je u zakonskoj obavezi da organizuje kontinuirano praćenje neželjenih reakcija na lekove, ali i da uspostavi, održava i unapređuje odgovarajući sistem farmakovigilance koji omogućava efikasno praćenje i nadzor nad primenom jednog ili više lekova za koje poseduje dozvolu u Republici Srbiji, kao i da organizuje i sprovede zakonom definisane mere u ovoj oblasti, ukoliko se za tim ukaže potreba.

Zakonsko regulisanje obaveza nosilaca dozvola za promet lekova je rezultiralo značajnim povećanjem učešća farmaceutskih kompanija u aktivnostima farmakovigilance u Srbiji od 2012. godine. U periodu pre formulisanja i usvajanja pomenutog Pravilnika iz 2011. godine, učešće nosilaca dozvola za lekove u aktivnostima farmakovigilance u našoj zemlji gotovo da nije ni postojalo, ili je bilo beznačajno malo. Primera radi, u 2011. godini, farmaceutske kompanije su u Republici Srbiji prijavile svega 13 slučajeva NRL (*GlaxoSmithKline* – GSK 11, i *Sanofi Aventis* dve NRL), dok je u 2010. godini bio prijavljen ukupno jedan slučaj NRL od strane nosilaca dozvola za lekove (*Sanofi Aventis*) (106,107). Koliko je ovaj napredak značajan za razvoj sistema farmakovigilance u Srbiji, može se

razumeti i na osnovu godišnjih izveštaja crnogorskog CALIMS-a, koji u izveštaju za 2019. godinu i dalje upozorava na nedopustivo mali broj prijavljenih NRL od strane nosilaca dozvola za lekove, i pored zakonskih propisa koji ih na to obavezuju (135). Aktivna participacija nosilaca dozvole za lek u aktivnostima monitoringa i prijavljivanja neželjenih reakcija na lekove u prometu svakako značajno doprinosi povećanju efikasnosti nacionalnog sistema farmakovigilance u Srbiji, i donekle se može objasniti pozitivnim pooštavanjem zakonskih propisa koji zahtevaju visok stepen angažovanja proizvođača u postmarketinškom praćenju dejstva i bezbednosti lekova. U Tabeli B su prikazane farmaceutske kompanije sa najvećim učešćem u ukupnom broju prijavljenih neželjenih reakcija na lekove (izuzimajući vakcine) u Republici Srbiji u periodu 2012-2019. godine.

Tabela B – Učešće farmaceutskih kompanija u aktivnostima farmakovigilance u Republici Srbiji u periodu 2012-2019.*

Godina	2012.	2013.	2014.	2015.	2016.	2017.	2018.	2019.
Kompanija	Roche 74 (18.18%)	Roche 146 (22.50%)	Roche 161 (26.92%)	Bayer 113 (20.85%)	Merck 74 (12.96%)	Sandoz 123 (22.65%)	Boehringer Ingelheim 72 (11.92%)	Boehringer Ingelheim 123 (14.27%)
	Janssen 44 (10.81%)	Pfizer 139 (21.42%)	Bayer 90 (15.05%)	Roche 62 (11.44%)	Bayer 68 (11.91%)	Roche 63 (11.60%)	Sandoz 61 (10.10%)	Roche 112 (12.99%)
	Novartis 43 (10.57%)	Bayer 61 (9.40%)	Novartis 62 (10.37%)	GSK 41 (7.56%)	Roche 66 (11.56%)	Bayer 57 (11.05%)	Novartis 59 (9.77%)	Pfizer 64 (7.42%)
	Bayer 40 (9.83%)	Merck 35 (5.39%)	Sandoz 37 (6.19%)	Richter Gedeon 38 (7.01%)	Pfizer 52 (9.11%)	Novartis 51 (9.39%)	Roche 53 (8.77%)	Merck 63 (7.31%)
	GSK 36 (8.85%)	AstraZeneca 34 (5.24%)	Pfizer 35 (5.85%)	Pfizer 36 (6.64%)	Astellas 41 (7.18%)	Janssen 32 (5.89%)	Bayer 41 (6.79%)	Novartis 54 (6.26%)

*Ne uključujući vakcine

Treba pomenuti da se osim povećanja učešća farmaceutskih kompanija u aktivnostima farmakovigilance, od 2015. godine u Srbiji registruje i osetnija participacija korisnika zdravstvene zaštite u prijavljivanju NRL (Grafikon B), ali i dalje samo u nacionalnom kontekstu. Ilustracije radi, dok je u našoj zemlji pomenute godine ukupno 18 pacijenata prijavilo slučaj pojave neželjenih reakcija na primenjenu terapiju (1,5% od ukupnog broja prijave), HALMED iste godine registruje čak 495 prijavljenih slučajeva NRL od strane pacijenata u Hrvatskoj, odnosno 12,7% od ukupnog broja primljenih prijava (111,121).

Kada je reč o direktnom prijavljivanju neželjenih reakcija ALIMS-u od strane zdravstvenih radnika u Srbiji, informacije o uočenim NRL su tokom analiziranog desetogodišnjeg perioda najčešće dostavljane poštom. U svetu i zemljama u okruženju već duže vreme je jasno uočljiva tendencija da se prijavljivanje NRL vrši elektronskim putem, pre svega zbog jednostavnosti postupka prijave, većeg stepena efiksanosti i pouzdanosti takvog načina slanja informacija, kao i lakše obrade podataka, kako na lokalnom, tako i na globalnom nivou. Na kraju analiziranog perioda, u 2019. godini, čak 41,3% izveštaja o uočenim slučajevima pojave neželjenih reakcija na lekove i medicinska sredstva je dostavljeno putem pošte, elektronskom poštom 33,9%, dok je postojeću *on-line* aplikaciju za dostavljanje izveštaja o NRL koja je dostupna na veb sajtu ALIMS-a iskoristilo svega 14% zdravstvenih radnika u Srbiji (115). U isto vreme, hrvatski HALMED beleži porast prijava slučajeva NRL elektronskim putem (putem *on-line* ili mobilne aplikacije) za 14,9% u odnosu na 2018. godinu, uz istovremeno smanjenje broja prijava dostavljenih poštom za čak 19,9% u odnosu na 2018. godinu (124,125). Pored već pomenutih, prednosti elektronskog prijavljivanja NRL uključuju i direktan unos podataka u nacionalnu bazu informacija, čime se smanjuje mogućnost greške prouzrokovane ljudskim faktorom prilikom ručnog unosa podataka, dok je i vreme potrebno za obradu prijave evidentno kraće. Još jedan pozitivan primer u smislu jačanja nacionalnog sistema farmakovigilance je i implementacija *OPeN projekta* od strane HALMED-a. Završetkom ovog projekta, hrvatska nacionalna agencija za lekove će automatizovati prikupljanje farmakovigilancijskih podataka iz različitih kliničkih informacionih sistema i omogućiti objedinjavanje podataka u hrvatskoj nacionalnoj bazi informacija o

uočenim NRL, čime će se istovremeno unaprediti i klinička praksa, i javnozdravstveni sistem ove zemlje (138).

Interesantno je napomenuti da godišnji izveštaji ALIMS-a govore u prilog tome da pacijenti mnogo češće koriste *on-line* aplikaciju za prijavljivanje NRL u odnosu na zdravstvene radnike. Od trenutka kada je ova aplikacija postala dostupna na veb sajtu nacionalne Agencije za lekove i medicinska sredstva, zastupljenost ovakvog načina prijavljivanja je sve veća među korisnicima zdravstvene zaštite u Srbiji, pa je 2019. godine iznosila čak 87,5% - neuporedivo više u odnosu na pacijente koji su za dostavljanje prijave koristili poštu (10%) ili elektronsku poštu (2,5%) (115). Konačno, na osnovu navedenog se stiče utisak da osnovnu prepreku u povećanju efikasnosti elektronskog prijavljivanja NRL u Srbiji predstavlja nedovoljna informisanost o ovom načinu dostavljanja informacija o neželjenim dejstvima lekova, a u prilog ovoj tvrdnji govore i rezultati nedavno sprovedenog pilot-istraživanja među studentima Medicinskog fakulteta Univerziteta u Novom Sadu (139). Naime, i pored utvrđenog zadovoljavajućeg nivoa znanja o farmakovigilanci i njenom javnozdravstvenom i kliničkom značaju, studenti medicine, farmacije, stomatologije i zdravstvene nege ovog fakulteta su u velikom broju naveli da nisu u dovoljnoj meri upoznati sa načinom i mogućnostima dostavljanja izveštaja o uočenim NRL.

Od 2010-2019. godine, najveći broj prijavljenih slučajeva NRL u Srbiji se odnosio na osobe ženskog pola, i taj trend je uočljiv tokom celog posmatranog perioda (Tabela C), ali u različitim uzrasnim grupama stanovništva; u izveštajima ALIMS-a je uočljiv i različit način uzrasne periodizacije, a poslednja je u upotrebi od 2016. godine (Tabela D). Veća učestalost NRL u ženskoj populaciji se beleži i u zemljama u okruženju, a pripadnost ženskom polu se često navodi i u literaturnim izvorima kao faktor rizika za nastanak različitih formi NRL. Kao potencijalne razloge za veću osetljivost žena na primenu lekova, autori u različitim studijama navode veću učestalost polifarmacije, specifičan uticaj estrogena na farmakodinamske i farmakokinetičke osobine leka, kao i fiziološke osobenosti organizma žene: telesnu kompoziciju, distribuciju plazme i tkiva, enzimsku aktivnost, potencijale izlučivanja i produženi gastrointestinalni tranzit (140-142). Međutim, analizom podataka iz više od 18 miliona izveštaja o neželjenim reakcijama koji su upućeni od strane 131 zemlje članice i

uključeni u *Vigibase*, utvrđeno je da izveštaji za muškarce češće uključuju ozbiljne i fatalne neželjene reakcije na lekove, u odnosu na dostavljene izveštaje za osobe ženskog pola (143).

Tabela C - Polna distribucija prijavljenih slučajeva NRL u Srbiji u periodu 2010-2019.

Pol	Godina									
	2010.	2011.	2012.	2013.	2014.	2015.	2016.	2017.	2018.	2019.
Ženski (%)	55,17	62,42	59,59	66,00	58,39	57,90	53,10	57,25	53,65	54,78
Muški (%)	43,31	35,71	37,76	34,00	33,37	37,83	40,91	40,86	44,68	43,33
Nepoznato (%)	1,52	1,87	2,65	-	8,24	4,27	5,99	1,89	1,67	1,89

Tabela D - Uzasna opseg kod prijavljenih slučajeva NRL u Srbiji u periodu 2010-2019.

Uzasna grupa (grupe)	Godina									
	2010.	2011.	2012.	2013.	2014.	2015.	2016.	2017.	2018.	2019.
						51-60	41-64	41-64	41-64	41-64
						61-70	18-40	18-40	65-74	65-74
	18-59	16-69	16-69	61-70	61-70	≤10	65-74	65-74	18-40	18-40

Pri analizi i interpretaciji podataka iz izveštaja, *jedna prijava* se uvek razmatra kao *jedan slučaj* pojave neželjenih reakcija na lek koji se odnosi na *jednog bolesnika*, zbog čega ista prijava može da sadrži ne samo jednu, već često i više uočenih NRL za koje postoji sumnja da su neposrednim ili posrednim putem prouzrokovane primenom jednog ili više lekova kod istog pacijenta. Upravo zbog toga, i ukupan broj registrovanih pojedinačnih neželjenih reakcija na lekove, kao i ukupan broj lekova pod sumnjom, uglavnom je veći od ukupnog broja dostavljenih prijava. Pri unosu u nacionalnu bazu podataka, svaka neželjena reakcija koja se prijavljuje mora biti kodirana primenom međunarodno prihvaćenog Medicinskog rečnika za regulatorne poslove, MedDRA (115).

Prijavljene NRL u Srbiji između 2010. i 2019. godine se u velikoj meri podudaraju sa onima koje su u literaturi uvršćene u deset najčešćih (6). Na osnovu analize godišnjih izveštaja ALIMS-a, najčešće prijavljivana neželjena reakcija na lekove u ovom periodu je bio eritem (817 slučajeva), a zatim slede: različite forme osipa (710 slučajeva), otoci (606 slučajeva), groznica (577 slučajeva), reakcije na mestu primene leka i nauzeja (551 slučajeva,

oba), urtikarija (530 slučajeva), svrab (516 slučajeva), dijareja (455 slučajeva) i glavobolja (399 slučajeva).

Veći deo nabrojanih neželjenih reakcija se već godinama u kontinuitetu prijavljuju u većem broju u Srbiji. U suštini, u prijavama se uglavnom navode reakcije koje se lako uočavaju, jasno su vremenski povezane sa primenom određenog leka (javljaju se ubrzo nakon početka primene i/ili nestaju ubrzo po prestanku primene leka), i često kratkotrajno, ali značajno umanjuju kvalitet života pacijenata, iako se regulatorno ne svrstavaju u ozbiljne NRL. SOC klasifikacija (eng. *System Organ Class* - SOC), odnosno pripadnost prijavljenih reakcija MedDRA klasama sistema organa i njihov broj u periodu 2010-2019. je prikazan u Tabeli E, dok su najčešće prijavljivane NRL u pomenutom periodu prikazane na Grafikonu C.

Tabela E – Distribucija prijavljenih NRL u Srbiji u periodu 2010-2019. (*System Organ Class*, SOC classification) *

NRL (SOC classification)	Godina									
	2010.	2011.	2012.	2013.	2014.**	2015.	2016.	2017.	2018.	2019.
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	341 [§]	423 [§]	512 [§]		398 [§]	426 [§]	370	421	640 [§]	549 [§]
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	238	370	448		369	342	417 [§]	328	359	350
Gastrointestinalni poremećaji	190	251	291		254	325	250	769 [§]	353	273
Poremećaji nervnog sistema	134	201	225		184	195	156	215	220	220
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	76	119	167		128	140	98	211	153	287
Ispitivanja	-	-	-		-	105	145	102	189	166
Psihijatrijski poremećaji	80	97	138		85	74	73	169	97	85
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	11	35	45		68	64	76	124	86	87
Poremećaji imunskog sistema	-	13	27		58	64	59	53	34	36
Vaskularni poremećaji	21	19	27		74	64	53	42	74	115
Poremećaji krvi i limfnog sistema	75	78	95		78	60	80	66	77	112
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije	-	-	-		48	59	96	81	101	102

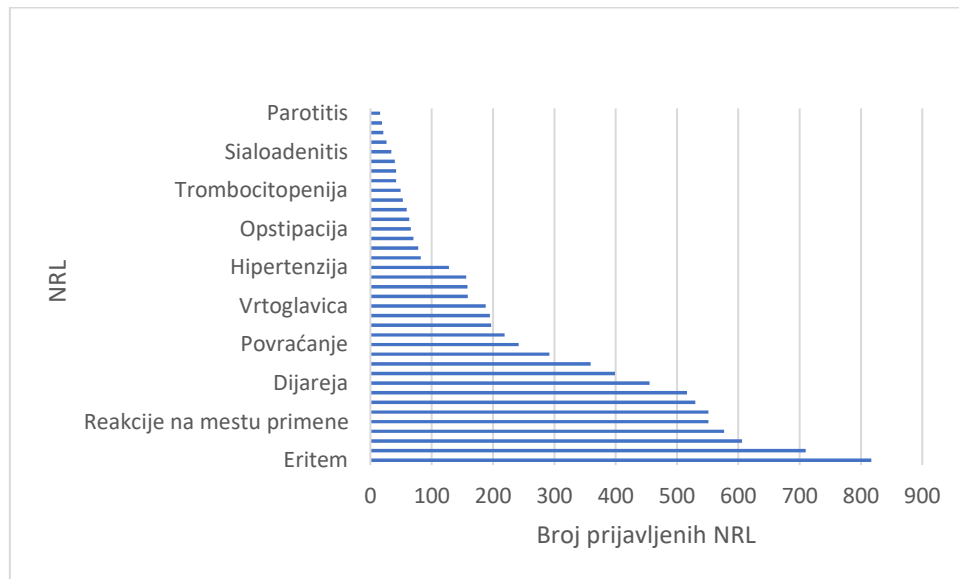
informacije nisu dostupne

Infekcije i infestacije	-	-	-	74	53	133	69	83	88
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	14	23	23	35	51	47	28	27	39
Kardiološki poremećaji	57	102	120	61	50	43	54	73	65
Poremećaji metabolizma i ishrane	37	14	37	39	47	26	36	40	62
Poremećaji oka	19	20	23	52	37	45	46	48	51
Neoplazme, benigne, maligne i neodređene	9	9	16	19	32	52	35	60	117
Poremećaji uha i labirinta	9	10	18	19	25	20	18	20	28
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	31	40	59	28	17	29	24	27	22
Problemi sa proizvodom	-	-	-	-	16	27	12	18	12
Endokrini poremećaji	8	10	47	6	11	7	5	5	13
Hepatobilijarni poremećaji	31	14	21	16	11	12	9	12	22
Trudnoća, puerperijum i perinatalna stanja	12	4	24	6	7	2	3	6	1
Hirurške i medicinske procedure	-	-	-	1	4	2	1	1	5
Kongenitalni, familijarni i genetski poremećaji	-	-	-	1	3	2	2	2	2
Socijalne okolnosti	-	-	-	1	3	1	3	1	1
Drugo	14	20	48	-	-	-	-	-	-
** Ukupno:	1406	1872	2411	2238	2285	2321	2929	2806	2910

* Uključujući vakcine

** Revidirana SOC classification

§ Najzastupljenije NRL

Grafikon C – Najčešće prijavljivane NRL u Srbiji u periodu 2010-2019.*

*Uključujući vakcine

U prilog prisutnosti problema nedovoljnog i neefikasnog prijavljivanja NRL u Srbiji svakako govori i činjenica da u nekim od analiziranih godišnjih izveštaja nema podataka o registrovanju neželjenih reakcija koje se ubrajaju u najčešće, pa tako 2017. godine ALIMS-u nije prijavljen nijedan slučaj reakcije na mestu primene leka i urtikarije, 2012. godine nijedan slučaj malaksalosti, kao i nijedan slučaj povraćanja kao neželjene reakcije na primenu leka u 2017. i 2019. godini. Imajući u vidu objektivnu učestalost ovih reakcija koja se navodi u relevantnoj literaturi, njihovu prisutnost u godišnjim izveštajima zemalja u regionu koje su postigle WHO standard efikasnosti sistema farmakovigilance i, konačno, registrovan broj navedenih NRL u izveštajima za prethodne ili naredne godine u Srbiji, ovaj podatak svakako više ukazuje na nedovoljnu participaciju zdravstvenih radnika u aktivnostima farmakovigilance, nego na objektivnu mogućnost potpunog izostanka navedenih reakcija u jednoj kalendarskoj godini. Daljom analizom podataka objavljenih u izveštajima ALIMS-a, uočava se da su pojedine NRL izolovano prijavljivane samo u pojedinim godišnjim izveštajima (neke od njih čak i ne u zanemarljivom broju), iako ih u ostalim izveštajima nema (2010. godine - 34 slučaja sialoadenitisa i 16 slučajeva parotitisa, 2011. godine - 26 slučajeva asfiksije, 2014. godine - 21 slučaj tremora i 19 slučajeva somnolencije, 2015. godine - 42

slučaja hipoglikemije, 2016. godine – 42 slučaja infekcije i 2017. godine – 66 slučajeva opstipacije i 40 slučajeva insomnije), što se najverovatnije može dovesti u vezu sa kliničkim ispitivanjima određenih lekova, uz napomenu da od 2010. do 2014. godine nijedan slučaj NRL nije prijavljen kao reakcija u kliničkom ispitivanju nekog leka. Za ovakve, izolovane slučajeve NRL koje nisu uobičajene, svakako bi bilo važno naznačiti u izveštaju da li se odnose na isti lek i istu formulaciju, da li su prijavljene od strane istog nosioca dozvole za lek ili su prijavljene od strane zdravstvenih radnika i/ili pacijenata (korisnika leka) iz iste ili različitih zdravstvenih ustanova, kao i da li su prijavljene tokom kliničkog ispitivanja novog leka/nove farmaceutске formulacije leka, ili se radi o leku koji je već u prometu, u već primenjivanoj farmaceutskoj formulaciji. Naznačivanje pomenutih važnih informacija o leku koji je izazvao neuobičajenu, ili do tada neregistrovanu neželjenu reakciju je već dugi niz godina pozitivna praksa u izveštavanju o NRL u zemljama sa razvijenim sistemom farmakovigilance, jer samo na taj način informacije o izolovanim slučajevima neuobičajenih NRL zaista i mogu biti korisne javnosti i zdravstvenim radnicima koji ih propisuju, primenjuju ili izdaju za upotrebu. Primera radi, HALMED je u izveštaju za 2020. godinu upozorio javnost da je primljen veći broj prijavi sumnji na NRL za novu formulaciju leka *Euthyrox*[®] (144), sa detaljnom listom registrovanih reakcija.

U izveštajima ALIMS-a je u analiziranom periodu registrovan veoma mali broj NRL koje su u literaturi označene kao potencijalno najopasnije (6): od 2010-2019. godine, zabeleženo je svega 195 slučajeva različitih formi krvarenja usled primene lekova, 82 slučaja poremećaja srčanog ritma i 59 slučajeva izražene hipotenzije koja je izazvana primenom leka. Međutim, i ovaj podatak svakako treba uzeti s rezervom, imajući u vidu već navedene probleme u sprovođenju aktivnosti farmakovigilance u Srbiji. Ono što se pokazalo kao dobra praksa u aktivnostima nadzora i prijavljivanja NRL u svetu je uključivanje izveštaja o broju prijavi koje su ispunjavale najmanje jedan kriterijum prema kom će se konkretna neželjena reakcija smatrati ozbiljnom: neposredno izazivanje smrti korisnika leka ili medicinskog sredstva, neposredno ugrožavanje života korisnika leka, javljanje potrebe za hospitalizacijom ili njenim produženjem usled primene leka ili medicinskog sredstva, izazivanje trajne i/ili teške onesposobljenosti korisnika leka ili medicinskog sredstva, izazivanje urođene mane ili

anomalije novorođenčeta čija je majka bila korisnik leka u trudnoći, ili uzrokovanje drugog medicinski značajnog ozbiljnog stanja (6,144). Ozbiljnim neželjenim reakcijama se takođe smatraju i one koje su navedene u *Important Medical Events List*, i svrstavaju se u poslednji navedeni kriterijum za razmatranje neke NRL kao potencijalno ozbiljne, odnosno u kategoriju medicinski značajnih ozbiljnih stanja (145).

U nastavku, u Tabeli F je prikazana zastupljenost pojedinačnih grupa lekova pod sumnjom da su izazvali NRL u periodu 2010-2019. godine u Srbiji (isključujući vakcine), označenih tako od strane inicijalnog izveštača. Kao i u svetu, pregled grupa suspektnih lekova se u godišnjim izveštajima ALIMIS-a navodi prema ATC klasifikaciji (eng. *Anatomical Therapeutic Chemical Classification*, odnosno *ATC classification of drugs*), međunarodno prihvaćenoj klasifikaciji lekova koju je oformila WHO. Na osnovu terapijske indikacije, WHO dodeljuje jedinstveni ATC kod svim aktivnim supstancama koje su sadržane u lekovima u prometu (146-148).

Tabela F – Lekovi pod sumnjom u Srbiji u periodu 2010-2019. (ATC classification)*

ATC grupa	Godina										Ukupno:
	2010.	2011.	2012.	2013.	2014.	2015.	2016.	2017.	2018.	2019.	
A Alimentarni trakt i metabolizam	30	40	47	46	33	154	80	55	97	95	677
B Krv i krvotvorni organi	25	36	32	29	74	155	89	92	112	131	775
C Kardiovaskularni sistem	71	175[§]	184	152	105	145	101	116	148	175	1372
D Koža i potkožno tkivo	3	4	2	6	43	24	20	11	9	4	126
G Genitourinarni sistem i polni hormoni	25	33	48	49	105	98	46	46	31	40	521
H Hormonski preparati za sistemsku upotrebu, isključujući polne hormone i insuline	17	20	21	5	17	15	52	29	23	25	224
J Antibiotici za sistemsku primenu	98[§]	152	167	158	114	191	206	215	455[§]	287	2043
L Antineoplastici and imunomodulatori	83	113	165	361[§]	341[§]	323[§]	447[§]	315[§]	268	516[§]	2932
M Mišićno-koštani sistem	37	55	77	71	113	55	40	41	56	45	590
N Nervni sistem	92	121	204[§]	144	173	123	123	190	96	123	1389

P Antiparazitni proizvodi, insekticidi i sredstva za zaštitu od insekata	-	-	-	1	10	4	5	3	4	0	27
R Respiratorni sistem	30	55	3	26	36	46	35	49	101	170	551
S Senzorni organi (lekovi koji deluju na oko i uho)	3	2	43	10	29	7	5	3	3	9	114
V Drugo	32	35	6	14	52	19	41	11	36	25	271
Ukupno:	546	841	1032	1032	1245	1359	1290	1179	1408	1645	11577

* Isključujući vakcine

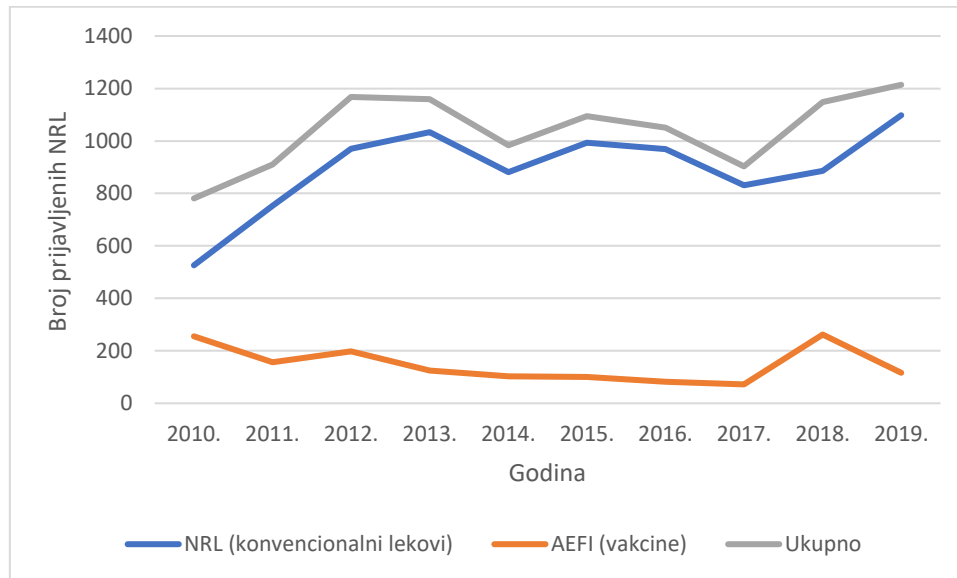
§ Najveći broj prijava za lekove pod sumnjom u datoj godini

Pregledom podataka iz tabele F, uočava se da su lekovi iz grupe L (*Antineoplastici i imunomodulatori*) najzastupljenija ATC grupa lekova pod sumnjom od 2013. do 2019. godine, sa izuzetkom 2018, kada je bila druga po zastupljenosti. Uzimajući u obzir prevalenciju malignih bolesti u našoj zemlji i poznatu specifičnost bezbednosnog profila lekova L grupe koji podrazumeva očekivanu pojavu brojnih NRL, najveća zastupljenost prijavljenih sumnji na lekove iz ove grupe se može smatrati očekivanom. Lekovi iz L grupe su već godinama na samom vrhu liste suspektnih lekova i u zemljama u okruženju, ali ne i u svetu (125,135,143,149,150). U Hrvatskoj, HALMED u 2019. godini registruje 1.242, a u poslednjem izveštaju iz 2020. godine čak 1.451 suspektan lek iz L grupe (125,144), dok se u našoj zemlji u isto vreme registruje 516, odnosno 414 suspektnih preparata iz pomenute grupe. Poslednjih godina i CALIMS u svojim godišnjim izveštajima beleži povećanje broja suspektnih lekova iz ove ATC grupe, što autori ovih izveštaja objašnjavaju edukacijom lekara koji ih propisuju i ukupnim povećanjem svesti zdravstvenih radnika o značaju prijavljivanja neželjenih dejstava na ove lekove (135). Nakon L grupe, po ukupnom broju suspektnih lekova u posmatranom periodu sledi J grupa (*Antibiotici za sistemsku primenu*), koja je 2018. godine bila čak i najzastupljenija u izveštaju ALIMS-a. Globalno poznati i višedecenijski problem neracionalne upotrebe antibiotika nije mimoišao ni Srbiju u kojoj su zdravstvene vlasti poslednjih godina značajno pooštrile propise u vezi sa kliničkom primenom, propisivanjem i prodajom antibiotika, prvenstveno sa ciljem racionalizacije upotrebe i slobodne prodaje lekova iz ove grupe (151-154). Iako je broj dostavljenih prijava ALIMS-u u vezi sa primenom antibiotika, kao i broj prijavljenih suspektnih lekova iz ove grupe iz godine u godinu sve veći, poređenjem

podataka iz domaćih izveštaja sa onima koji se navode u izveštajima zemalja u okruženju, objektivno bi bilo očekivati da je njihov broj značajno veći, zbog čega se opravdano može posumnjati i da su strogi zakonski propisi doveli do (ne)namernog prikrivanja i neobjektivnog prikazivanja stvarnog broja nastalih NRL u vezi sa primenom antibiotika, naročito onih koje nisu životno ugrožavajuće. Poređenja radi, u 2019. godini u Srbiji su registrovane NRL na 287 suspektih lekova iz J grupe, a u Hrvatskoj gotovo trostruko više – 779. Na kraju, ne treba izostaviti i da poslednjih godina ALIMS registruje veći broj prijavi na lekove iz ATC grupe C (treća po zastupljenosti u 2018. i 2019. godini), kao i u grupi R u kojoj je od 2018. godine uočljiv povećan broj suspektih lekova, i koja se 2019. godine prvi put našla među četiri najzastupljenije ATC grupe (114,115).

Prema važećim međunarodnim preporukama, u godišnjim izveštajima nacionalnih centara za farmakovigilancu se uvek odvojeno prikazuju neželjene reakcije na vakcine od reakcija na konvencionalne lekove. Razumljivo, ukupan broj registrovanih neželjenih reakcija na vakcine (eng. *Adverse Events Following Immunization*, AEFI) je uvek i u svim zemljama sveta očekivano manji u odnosu na broj prijavljenih reakcija na konvencionalne lekove, pa je i struktura prijavljenih NRL u Srbiji u skladu sa tom činjenicom. Kada je reč o prijavljenim AEFI, najveći broj njih već godinama u ALIMS iz zdravstvenih ustanova prosleđuje Institut za javno zdravlje Srbije “Dr Milan Jovanović Batut”, koji sa epidemiološkog stanovišta zajedno sa nacionalnom Agencijom za lekove i medicinska sredstva prati bezbednost primene vakcina koje se nalaze u prometu u Republici Srbiji. U periodu 2010-2019., ukupan broj adekvatno prijavljenih AEFI je značajno varirao (72-198), sa dva neuobičajena skoka u 2010. godini (255 slučajeva) i 2018. godini (262). Udeo neželjenih reakcija na vakcine (AEFI) u ukupnom broju prijavljenih slučajeva NRL koji su zadovoljili kriterijume za uključivanje u *Vigibase* u periodu 2010-2019. godine je prikazan na grafikonu D.

Grafikon D – Udeo neželjenih reakcija na vakcine (AEFI) u ukupnom broju prijavljenih NRL u Srbiji u periodu 2010-2019.



Uzimajući u obzir višegodišnju globalnu vakcinalnu krizu koja pretila da ugrozi vakcinaciju kao jednu od najvažnijih preventivnih zdravstvenih mera i okosnicu mnogih javnozdravstvenih kampanja i programa promocije zdravlja, dostupnost prijavljenih AEFI i uvid u njihovu učestalost, kao i karakter i stepen ozbiljnosti nastalih reakcija, danas predstavlja izuzetno važno sredstvo u borbi protiv antivakcinalnog pokreta širom sveta, pa i u Srbiji. Razvojem informacionih tehnologija i njihovom dostupnošću, došlo je i do globalizacije antivakcinalnog pokreta, čiji pripadnici često putem društvenih mreža plasiraju neproverene ili netačne informacije o vakcinama i njihovom navodno štetnom uticaju na zdravlje ljudi, šireći na taj način iracionalan strah od vakcinacije i potencijalno mogućih AEFI (155,156). Imajući to u vidu, Lombardi i sar. su 2019. sprovedli istraživanje sa ciljem utvrđivanja determinanti neželjenih reakcija na vakcine u opštoj populaciji, pre svega u smislu utvrđivanja njihove učestalosti, mogućnosti prevencije i definisanja prediktora ozbiljnosti potencijalnih reakcija, naročito u dečjem uzrastu. Nakon analize dobijenih rezultata, autori studije su zaključili da je učestalost AEFI u opštoj populaciji bila veoma niska; uprkos tvrdnjama antivakcinalnog pokreta, najveći broj registrovanih neželjenih reakcija na vakcine

nije imao ozbiljan karakter, a istovremena primena vakcina je bila bezbedna za pacijente, ne povećavajući rizik od nastanka ozbiljnih AEFI, naročito ne kod zdrave dece (157).

1.5.1 Učestalost i karakter registrovanih neželjenih reakcija na COVID-19 vakcine u Srbiji

Značaj pomenute studije koju su sproveli Lombardi i sar. 2019. godine, kao i niza sličnih studija (158-161), možda se najbolje može sagledati u kontekstu aktuelne SARS-CoV-2 pandemije, koja je u poslednje dve godine izazvala globalnu javnozdravstvenu krizu, ne izuzimajući gotovo nijedan geografski region sveta (99,162). Uz mnoštvo različitih problema koji obuhvataju sve tri dimenzije zdravlja, milione smrtnih ishoda usled komplikacija COVID-19 bolesti širom sveta, društvene i ekonomske posledice nesagledivih razmera, globalno i neočekivano brzo širenje ovog zaraznog oboljenja će ostati upamćeno i po pojavi tzv. *Infodemije* (163). Pod ovim pojmom podrazumeva se problem brzog protoka, dostupnosti i zloupotrebe velikog broja pogrešno interpretiranih i lažnih informacija o ovoj teškoj bolesti nepredvidivog kliničkog toka i ishoda, a naročito onih koje su u vezi sa primenom opštih mera prevencije, terapijskim protokolima i, možda u najvećoj meri, bezbednošću dostupnih COVID-19 vakcina (163-166). Čak i više nego u regularnoj javnozdravstvenoj situaciji, farmakovigilanca u krizi ovakvih razmera mora da bude najvažniji i najpouzdaniji izvor svih informacija i edukacije o sigurnosti lekova i vakcina, podjednako za pripadnike opšte populacije, obolele i, naročito, za zdravstvene radnike (99,167,168). Osim toga, globalna kriza izazvana COVID-19 pandemijom je očekivano izazvala pojavu mnogobrojnih etičkih dilema u javnosti i stručnim krugovima, naročito u sferi imunizacije i farmakoterapije koja se primenjuje u lečenju ovog oboljenja, ali i politizaciju i druge vrste zloupotreba različitih aspekata pandemije, pa i onih koji se neposredno tiču zdravlja. Sve navedeno još više obavezuje zdravstvene radnike na edukaciju za efikasno sprovođenje aktivnosti farmakovigilance, kao i podizanje svesti u opštoj populaciji o značaju spontanog prijavljivanja neželjenih reakcija i dostupnosti informacija iz oblasti farmakovigilance (169-173).

U nastojanjima da se u opštoj populaciji što brže i efikasnije razvije zadovoljavajući nivo kolektivnog imuniteta, a na osnovu preporuke zdravstvenih stručnjaka iz Kriznog štaba

za suzbijanje bolesti COVID-19 Vlade Republike Srbije i preporuka WHO (99), Ministarstvo zdravlja Republike Srbije među prvima u svetu započinje sprovođenje masovne imunizacije stanovništva protiv zarazne bolesti COVID-19 u januaru 2021. godine, samo oko godinu dana nakon što je prvi slučaj SARS-CoV-2 infekcije zabeležen u kineskom gradu Vuhanu (174). Vakcinacija je sprovedena sa četiri preparata različite formulacije i stepena efikasnosti (175), odobrenih od strane nacionalne Agencije za lekove i medicinska sredstva: prvo vakcinama *Comirnaty*[®] (proizvođač *Pfizer - BioNTech*, Nemačka/SAD) i *Vero Cell*[®], *inactivated* (proizvođač *Sinopharm*, Kina), a ubrzo i druge dve vakcine koje su se pojavile na svetskom tržištu, *Sputnik V*[®] (proizvođač *NCEM Gamaleya*, Rusija) i *Covishield/Vaxzevria*[®] (proizvođač *Oxford – AstraZeneca*, Velika Britanija/Švedska). Deset meseci kasnije, u Srbiji dozvolu za upotrebu dobija i peta, mRNA 1273 COVID-19 vakcina američkog proizvođača *Moderna*, i pored toga što je odziv na imunizaciju u opštoj populaciji od samog početka bio nezadovoljavajući. Nažalost, pomenuta *Infodemija* nije zaobišla ni Srbiju, pa i pored rane dostupnosti vakcina i izuzetnog truda ALIMS-a da pravovremeno pruži sve neophodne informacije o njihovoj bezbednosti, gotovo godinu dana od započinjanja masovne imunizacije većinu obolelih od COVID-19 koji su hospitalizovani u jedinicama intenzivne nege i dalje čine nevakcinisane osobe (99).

Od samog početka masovne imunizacije, prijave sumnji na AEFI potencijalno izazvane primenom COVID-19 vakcina primaju i prate ALIMS i Institut za javno zdravlje Srbije "Dr Milan Jovanović Batut". Srpskoj nacionalnoj Agenciji za lekove i medicinska sredstva je u periodu od 24.12.2020. do 28.06.2021. godine prijavljeno ukupno 1.017 slučajeva neželjenih reakcija na vakcine protiv bolesti COVID-19. Od ukupnog broja prijavljenih slučajeva, zdravstveni radnici su prijavili 589, pacijenti 300 neželjenih reakcija, a farmaceutske kompanije su prosledile 128 prijava. Detaljan prikaz broja prijavljenih neželjenih reakcija na registrovane COVID-19 vakcine je prikazan u Tabeli G. Najveći broj registrovanih AEFI su očekivane i odnose se na lokalne reakcije na mestu aplikacije vakcine (bola, otok i crvenilo), a zatim slede sistemske reakcije kao što su povišena telesna temperatura, bol u mišićima, bol u zglobovima, drhtavica, malaksalost/slabost, glavobolja i mučnina. Među prijavljenim slučajevima više je bilo prijava neželjenih reakcija kod osoba ženskog pola, a najzastupljenije su bile kod osoba

starosti 45-64 godina. Sve navedene reakcije su prolazile za nekoliko dana, spontano ili uz primenu antipiretika ili analgetika, što se odnosi na sve četiri vakcine koje su se u pomenutom periodu primenjivale u Republici Srbiji.

Tabela G – Ukupan broj registrovanih AEFI na COVID-19 vakcine u Srbiji*

Zaštićen naziv	Proizvođač	Registrovano AEFI
Comirnaty®	Pfizer/BioNTech, Deutschland/USA	368
Vero Cell®, inactivated	Sinopharm, China	326
Sputnik V®	NCEM Gamaleya, Russia	175
Covishield / Vaxzevria®	Oxford/AstraZeneca, UK/Sweden	148 [§]
Ukupno:		1017

* Od 24.12.2020 – 28.06.2021. god.

[§]Covishield®: 145

Zaključno sa 25.05.2021. godine, ALIMIS-u je od strane Instituta za javno zdravlje Srbije "Dr Milan Jovanović Batut" dostavljeno ukupno devet *Zaključaka stručnog tima o utvrđenoj teškoj neželjenoj reakciji posle imunizacije* u vezi sa primenom COVID-19 vakcina, i to: limfadenitis sa reaktivnim flebitisom, suprafascijalni hematoma, anafilaktoidna reakcija, urtikarija, trnjenje jezika, trnjenje usana, nelagoda u predelu larinksa i GBS (*Guillain-Barre syndrome*) nakon primene Pfizer - BioNTech COVID-19 vakcine (*Comirnaty*®), dva slučaja alergijske reakcije nakon primene Sinopharm COVID-19 vakcine (*Vero Cell*®, *inactivated*), jedan slučaj alergijske reakcije nakon primene Oxford – AstraZeneca (*Covishield*®) vakcine, kao i jedan slučaj povišene telesne temperature, parestezija i disestezija nakon primene vakcine Gam-COVID-Vac (*Sputnik V*®), komponenta I. U jednom prijavljenom slučaju ispoljavanja flebitisa i tromboflebitisa mesec dana nakon primene prve doze *Covishield*® vakcine, Nacionalni stručni tim nije mogao ni da potvrdi, niti da odbaci uzročno-posledičnu povezanost nastalih poremećaja sa primenom vakcine (99).

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

1. Razviti i validirati upitnik za procenu znanja i stavova studenata zdravstvenih nauka o farmakovigilanci
2. Proceniti ukupan nivo znanja studenata zdravstvenih nauka o farmakovigilanci
3. Proceniti stavove studenata zdravstvenih nauka o farmakovigilanci
4. Utvrditi postojanje i vrstu korelacije između nivoa znanja i stavova studenata zdravstvenih nauka o farmakovigilanci
5. Proceniti i uporediti nivo znanja i stavove o farmakovigilanci kod studenata različitih studijskih programa

3. RADNE HIPOTEZE

1. Upitnik pokazuje visok stepen pouzdanosti na osnovu rezultata merenja unutrašnje konzistencije
2. Ukupan prosečni skor na testu znanja ukazuje na srednji nivo znanja studenata zdravstvenih nauka o farmakovigilanci
3. Među studentima zdravstvenih nauka statistički značajno preovlađuju pozitivni stavovi o farmakovigilanci
4. Postoji statistički značajna pozitivna korelacija između nivoa znanja i stavova studenata zdravstvenih nauka o farmakovigilanci
5. Postoje statistički značajne razlike u nivou znanja i stavovima o farmakovigilanci kod studenata različitih studijskih programa

4. MATERIJAL I METODE

4.1 Metod istraživanja

Ovo istraživanje je sprovedeno kao opservaciona studija preseka, odnosno sve varijable od značaja su merene i procenjivane u jednoj vremenskoj tački, bez eksperimentalne manipulacije. *On-line* istraživanje je sprovedeno u periodu februar-jul 2021. godine, i u njemu su učestvovali studenti tri visokoškolske ustanove u AP Vojvodini, akreditovane za izvođenje relevantnih studijskih programa iz oblasti zdravstvenih nauka od strane Ministarstva za prosvetu, nauku i tehnološki razvoj Republike Srbije, i to:

- Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu, Hajduk Veljkova 3, 21000 Novi Sad, Srbija (integrisane akademske studije medicine, stomatologije i farmacije, osnovne akademske i osnovne strukovne studije zdravstvene nege);
- Farmaceutski fakultet Univerziteta „Privredna akademija“, Trg mladenaca 5, 21000 Novi Sad, Srbija (integrisane akademske studije farmacije i osnovne strukovne studije zdravstvene nege);
- Stomatološki fakultet Univerziteta „Privredna akademija“, Žarka Zrenjanina 179, 26000 Pančevo, Srbija (integrisane akademske studije stomatologije).

Prikupljanje podataka je sprovedeno putem platforme *Google Forms*. Link za upitnik je distribuiran ispitanicima putem zvaničnih stranica sva tri fakulteta na društvenim mrežama. U cilju postizanja što je moguće više stope responzivnosti, preko studentske službe sva tri fakulteta je elektronskom poštom dostavljen link za popunjavanje upitnika svim potencijalnim ispitanicima koji ispunjavaju kriterijum za uključivanje u studiju, odnosno studentima koji su odslušali nastavu iz relevantnih nastavnih predmeta.

U svakom segmentu istraživanja obezbeđena je anonimnost i zaštita ličnih podataka ispitanika. Svi lični podaci koji su dobijeni u ovom istraživanju su tretirani kao poverljive informacije, i u njih je imao uvid samo istraživački tim. Učesnici u istraživanju nisu, niti će u budućnosti biti navedeni imenom i prezimenom ni u ovom rukopisu, niti u bilo kom drugom izveštaju ili publikaciji koji uključuju rezultate ovog istraživanja. Pisani izveštaji i publikacije o

rezultatima istraživanja sadrže, i u budućnosti će sadržati isključivo informacije i rezultate koji se odnose na grupu ispitanika, a ne individualne informacije i rezultate. Svi prikupljeni podaci i rezultati sprovedene analize su korišćene i koristiće se isključivo u naučnoistraživačke svrhe. Ispitanici su bili detaljno informisani o svrsi i toku istraživanja u informisanom pristanku koji je uključen u preambulu upitnika (**Prilog 1**), a obavezujućim klikom na predviđeno polje u preambuli, svaki ispitanik je pre pristupanja popunjavanju upitnika potvrdio da je upoznat sa ciljem i uslovima istraživanja, kao i da dobrovoljno pristupa popunjavanju upitnika. Ispitanici su po sopstvenom nahođenju mogli da istupe iz studije u svakom trenutku i bez ikakvih posledica, što je takođe bilo jasno naznačeno u tekstu informisanog pristanka.

4.2 Instrument istraživanja

Za potrebe ove studije je konstruisan strukturisani trodelni *Upitnik za procenu znanja i stavova o farmakovigilanci za studente zdravstvenih nauka* (UPZSFV), baziran na informacijama i rezultatima istraživanja iz prethodnih relevantnih studija, sadržajima silabusa relevantnih predmeta iz grupe farmakoloških nauka koji su uključeni u nastavne kurikulume studijskih programa koji se realizuju na tri visokoškolske ustanove koje su bile uključene u studiju, i uz konsultaciju sa ekspertima iz oblasti farmakologije, socijalne medicine, psihologije i primenjene statistike. Upitnik se sastoji od tri zasebne sekcije, i to: *Upitnika o sociodemografskim karakteristikama ispitanika*, *Testa znanja o farmakovigilanci* (TZFV) i *Upitnika za procenu stavova prema farmakovigilanci* (USFV).

4.2.1 Upitnik o sociodemografskim karakteristikama ispitanika

Upitnik o sociodemografskim karakteristikama ispitanika (**Prilog 1a**) je dizajniran od strane istraživača, i sastoji se od osam pitanja koja se odnose na opšte informacije i informacije o ispitanicima koje mogu biti od značaja za studiju, a u vezi su sa studijskim programom, godinom studija, položenim relevantnim ispitima i ostvarenim uspehom izraženim u formi dobijene ocene na ispitu, ostvarene prosečne ocene tokom studija, kao i eventualnim profesionalnim iskustvom u zdravstvenoj struci. Upitnik o sociodemografskim

karakteristikama ispitanika nema specifičan ključ za bodovanje, već su za interpretaciju prikupljenih informacija od ispitanika korišćene adekvatne statističke interpretacije.

4.2.2 Test znanja o farmakovigilanci za studente zdravstvenih nauka (TZFV)

Druga sekcija konstruisanog upitnika je *Test znanja o farmakovigilanci za studente zdravstvenih nauka*, TZFV (**Prilog 1b**) koji se sastoji od pitanja višestrukog izbora o značajnim pojmovima iz oblasti farmakovigilance. U prvobitnoj verziji upitnik se sastojao od 20 pitanja o neželjenim reakcijama na lekove, javnozdravstvenom značaju bezbedne primene lekova, legislativi kojom je zakonski uređena ova oblast profesionalne delatnosti zdravstvenih radnika, kao i drugim značajnim aspektima monitoringa i prijavljivanja neželjenih reakcija na lekove i medicinska sredstva. Pitanja u testu znanja su kreirana i odabrana na način koji omogućava univerzalnu primenu testa kod svih studenata zdravstvenih nauka, bez obzira na studijski program koji pohađaju, jer se odnosi na bazična znanja iz ove oblasti koja treba da usvoje svi budući zdravstveni profesionalci koji će učestvovati u procesu primene lekova.

Od prvobitnih 20 ajtema u testu, statističkim testiranjem je utvrđeno da šest nema zadovoljavajuća faktorska opterećenja, zbog čega je odlučeno da budu ekstrahovani iz testa, tako da konačna, validirana verzija TZFV sadrži ukupno 14 pitanja. Za svako pitanje koje je uključeno u TZFV je ponuđeno četiri odgovora od kojih je samo jedan tačan (tačni odgovori su navedeni u *Italic* fontu – **Prilog 1b**). U cilju pojednostavljenja analize i interpretacije dobijenih rezultata, test je skorovan binarno: 1 (jedan) bod za svaki tačan, odnosno 0 (nula) za svaki netačan odgovor. U konačnoj verziji, raspon sumacionog skora iznosi 0-14, sa skorom 7 označenim kao prosečna težina testa. Ostvareni skor koji je niži od vrednosti 7 je interpretiran kao niži nivo znanja o farmakovigilanci, skor 7 kao zadovoljavajući (srednji) nivo, dok je ostvareni skor viši od ove vrednosti interpretiran kao viši nivo znanja ispitanika. Test znanja o farmakovigilanci (TZFV) je dizajniran od strane istraživača.

4.2.3 Upitnik za procenu stavova studenata zdravstvenih nauka o farmakovigilanci (USFV)

Treća sekcija konstruisanog upitnika je *Upitnik za procenu stavova studenata zdravstvenih nauka o farmakovigilanci*, UZFV (**Prilog 1c**). Ovaj upitnik se sastoji od 20 tvrdnji koje se odnose na potencijalne stavove ispitanika u vezi sa farmakovigilancom i prijavljivanjem

neželjenih reakcija na lekove. UZFV je konstruisan tako da odabirom jednog od ponuđenih odgovora na petostepenoj Likertovoj skali za svaku navedenu tvrdnju u upitniku (1 - *uopšte se ne slažem*, 2 – *uglavnom se ne slažem*, 3 – *niti se ne slažem, niti se slažem*, 4 – *uglavnom se slažem*, 5 – *u potpunosti se slažem*), ispitanik treba da označi stepen slaganja ili neslaganja sa navedenom tvrdnjom. Ajtemi u UZFV su podeljeni u dve subskele:

1. *Pozitivni stavovi prema prijavljivanju NRL*, PSNRL obuhvata 13 ajtema u USFV (12, 13, 16, 11, 8, 10, 14, 19, 9, 15, 17, 4 i 20); minimalni sumacioni skor na ovoj subskali je 13, a maksimalni 65; s obzirom da su ajtemi u PSNRL subskali reflektovani tako da viši skor na ajtemu označava negativnije stavove prema različitim aspektima aktivnosti prijavljivanja NRL, više vrednosti ostvarenog ukupnog skora ujedno označavaju i negativnije stavove ispitanika prema prijavljivanju NRL;
2. *Pozitivni stavovi prema farmakovigilanci*, PSFV obuhvata sedam ajtema u USFV 6, 7, 2, 3, 5, 1 i 18); minimalni sumacioni skor na ovoj subskali je 7, a maksimalni 35; s obzirom da su ajtemi u PSFV subskali reflektovani tako da viši skor na ajtemu označava pozitivnije stavove prema različitim aspektima farmakovigilance, više vrednosti ostvarenog ukupnog skora ujedno označavaju i pozitivnije stavove ispitanika prema farmakovigilanci.

4.3 Veličina i konstrukcija uzorka

Iako je prvobitno bilo planirano sprovođenje pilot *on-line* studije u cilju validacije upitnika na uzorku ispitanika sačinjenom od studenata četiri studijska programa Medicinskog fakulteta Univerziteta u Novom Sadu (medicina, stomatologija, farmacija i zdravstvena nega), zbog slabog odziva potencijalnih ispitanika je odlučeno da se validacija sprovede na ukupnom uzorku ispitanika. Ukupan uzorak ispitanika u studiji su činili studenti Medicinskog fakulteta Univerziteta u Novom Sadu, kao i studenti Farmaceutskog i Stomatološkog fakulteta

Univerziteta „Privredna akademija“u Novom Sadu koji su dobrovoljno pristupili *on-line* popunjavanju upitnika koji je bio postavljen na *Google Forms* platformi.

Navedene visokoškolske ustanove obrazuju ukupno četiri profila budućih zdravstvenih radnika koji su posredno ili neposredno uključeni u proces primene lekova i medicinskih sredstava u profesionalnoj praksi (medicina, stomatologija, farmacija, zdravstvena nega). Zastupljenost ispitanika sa pojedinih fakulteta u ukupnom uzorku je bila proporcionalna ukupnom broju studenata koji se školuju na pomenutim fakultetima. Zastupljenost ispitanika u uzorku u odnosu na studijski program je takođe bila proporcionalna ukupnom broju studenata koji pohađaju pomenute studijske programe, zbog čega su u ukupnom uzorku bili najzastupljeniji studenti medicine (približno 40%), zatim stomatologije i farmacije (približno po 25% ispitanika za oba studijska programa), dok je zbirna zastupljenost studenata osnovnih akademskih i osnovnih strukovnih studija zdravstvene nege iznosila približno 10%.

Veličina uzorka je izračunata programskim paketom G*Power3.1.9.7 za sledeće parametre: greška α (lažno pozitivna studija) = 0,05; greška β (lažno negativna studija) = 0,20; snaga studije 80%. Utvrđena minimalna veličina uzorka za jednosmernu analizu varijanse sa četiri grupe ispitanika i efekat srednje veličine ($f=0,25$) je iznosila $n=180$, dok je utvrđena minimalna veličina uzorka za jednosmernu analizu varijanse sa četiri grupe ispitanika i efekat male veličine ($f=0,10$) iznosila $n=1.096$. Budući da je prilikom izrade plana studije i bio očekivan efekat srednje veličine, minimalna veličina uzorka $n=180$ je prihvaćena kao objektivno dovoljna za realizaciju istraživanja, sa planom da se ostvarena snaga testova koji nisu dali statistički značajne rezultate proceni post-hoc analizom snage.

4.3.1 Kriterijum za uključivanje ispitanika u studiju

Kriterijum za uključivanje ispitanika u istraživanje je bio položen ispit iz najmanje jednog predmeta koji su relevantni za znanja i stavove studenata o farmakovigilanci. U zavisnosti od studijskog programa, godine studija koju aktuelno pohađaju i nastavnog plana i programa na svakom pojedinačnom fakultetu koji je uključen u studiju, ispitanici su potencijalno mogli da slušaju i polože ispit iz najmanje jednog relevantnog predmeta:

- *Opšta farmakologija* (studenti medicine, stomatologije, farmacije)
- *Specijalna farmakologija* (studenti medicine, stomatologije, farmacije)
- *Farmakoterapija* (studenti farmacije)
- *Farmakologija i toksikologija* (studenti farmacije, zdravstvene nege)
- *Klinička farmakologija* (studenti medicine)
- *Farmakologija sa toksikologijom* (studenti stomatologije)
- *Osnovi farmakoterapije* (studenti zdravstvene nege)
- *Klinička farmacija* (studenti farmacije)
- *Neurofarmakologija* (studenti farmacije)
- *Interakcije i neželjeni efekti lekova* (studenti farmacije)

4.4 Statistička obrada podataka

Sve analize su rađene u R programskom jeziku i okruženju za statistička izračunavanja (R Core Team, 2019). Vrednosti dobijene statističkom analizom su prikazane grafički i/ili tabelarno. Numerička obeležja su prikazana u formi srednjih vrednosti i mera varijabilnosti, a atributivna obeležja upotrebom frekvencija i procenata. U analizi su prikazani sledeći deskriptivni statistički pokazatelji: aritmetička sredina, standardna devijacija, standardna greška aritmetičke sredine, skjunis (zakošenost distribucije), kurtozis (spljoštenost distribucije), medijana, interkvartilni opseg, frekvencije, procentualna zastupljenost. Statistički značajnim su smatrane vrednosti nivoa značajnosti $p < 0,05$. Analiza je obuhvatila sledeća statistička testiranja:

- za utvrđivanje normalnosti distribucije korišćen je univarijantni Shapiro-Wilk test i konsultovane vrednosti skjunisa i kurtozisa;
- za utvrđivanje dimenzionalnosti testova i upitnika je korišćena eksplorativna faktorska analiza na matricama tetrahoričkih ili polihoričkih korelacija, u zavisnosti od toga da li su stavke testa skorovane binarno, ili se radilo o ordinalno skorovanim politomnim stavkama (petostepena skala Likertovog tipa);

- za utvrđivanje povezanosti između varijabli čija distribucija odstupa od normalne, korišćen je Spearmanov koeficijent rang korelacije;
- za utvrđivanje razlika na varijablama čija distribucija odstupa od normalne, korišćena je neparametrijska zamena za analizu varijanse, Kruskal-Wallisov test sume rangova;
- za post-hoc poređenja po parovima korišćen je Wilcoxonov test sume rangova uz Benjamini & Holm („fdr“) korekciju za višestruka poređenja;
- za utvrđivanje pouzdanosti testa korišćen je ordinalni alpha koeficijent (α_{ord} – Cronbach-ova alpha bazirana na matricama tetrahoričkih ili polihoričkih korelacija), Guttman-ova lambda 6 (λ_6) koeficijent pouzdanosti zasnovan na Guttman-ovoj image teoriji, kao i koeficijent omega (ω), baziran na faktorskom modelu;
- za procenu homogenosti instrumenata, osim faktorske analize je korišćena i prosečna interajtemska korelacija (h_1).

4.5 Etički aspekti istraživanja

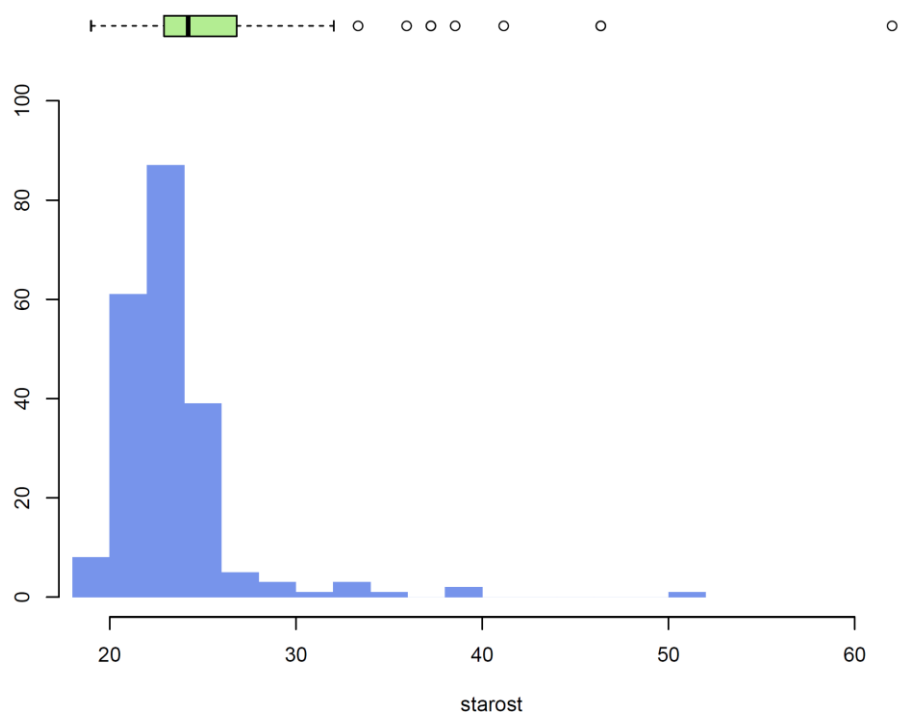
Sprovođenje istraživanja je odobreno rešenjem Etičke komisije Medicinskog fakulteta Univerziteta u Novom Sadu (rešenje br. 01-39/279/1 od 20.11.2020. godine), a pisana saglasnost je dobijena i od strane dekana Medicinskog fakulteta Univerziteta u Novom Sadu (rešenje br. 01/55 od 14.01.2021. godine), Farmaceutskog fakulteta Univerziteta “Privredna akademija” u Novom Sadu, kao i Stomatološkog fakulteta Univerziteta “Privredna akademija” u Novom Sadu (rešenje br. 31/2-2021 od 20.01.2021. godine). Saglasnost za sprovođenje ovog istraživanja u cilju izrade doktorske disertacije pod nazivom “Procena znanja i stavova o farmakovigilanci u populaciji studenata zdravstvenih nauka u Vojvodini” je dobijena i od Senata Univerziteta u Novom Sadu, što je potvrđeno rešenjem Nastavno-naučnog veća Medicinskog fakulteta Univerziteta u Novom Sadu, rešenje br. 05-14/34-2021/11 (35-2021/4-4.1) od 14.09.2021. godine.

5. REZULTATI

Prikupljanje podataka je sprovedeno od februara do jula 2021. godine. U ovom periodu, ukupno 242 potencijalnih ispitanika je dobrovoljno pristupilo popunjavanju upitnika putem platforme *Google Forms*. Budući da njih 31 nije ispunilo uslov za uključivanje u studiju, konačnom statističkom obradom podataka u ovom istraživanju su obuhvaćeni odgovori ukupno 211 studenata zdravstvenih nauka iz AP Vojvodine, Srbija.

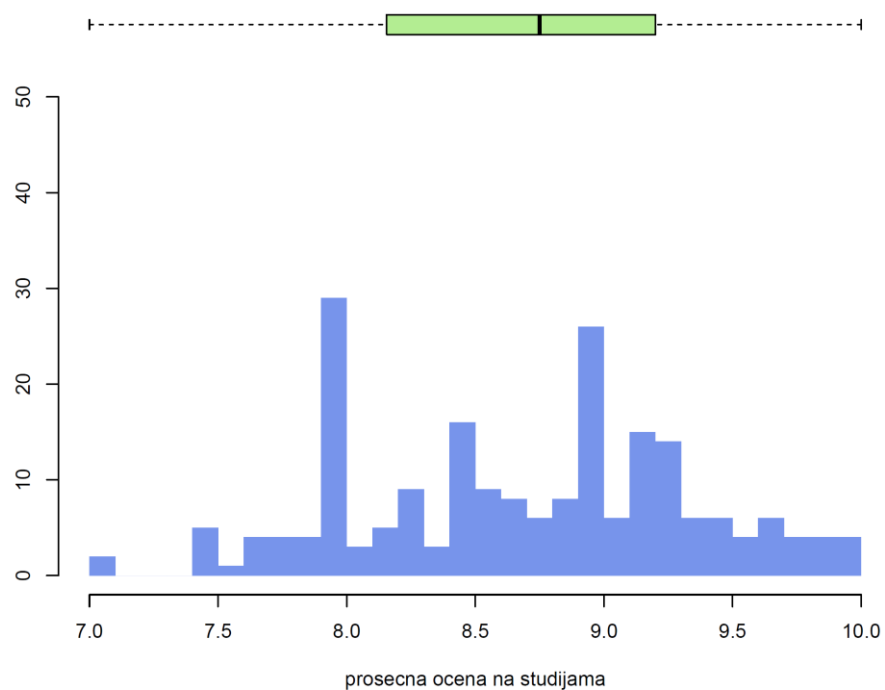
5.1 Sociodemografske karakteristike ispitanika

Od ukupnog broja ispitanika, 79,15% (167/211) su bile osobe ženskog, a 20,85% (44/211) osobe muškog pola. Prosečna starost ispitanika u ovom uzorku je bila $Mst=23,84$ godine ($SD=3,48$, $Me=23$), a distribucija starosti je pozitivno zakošena (**Grafikon 1**).



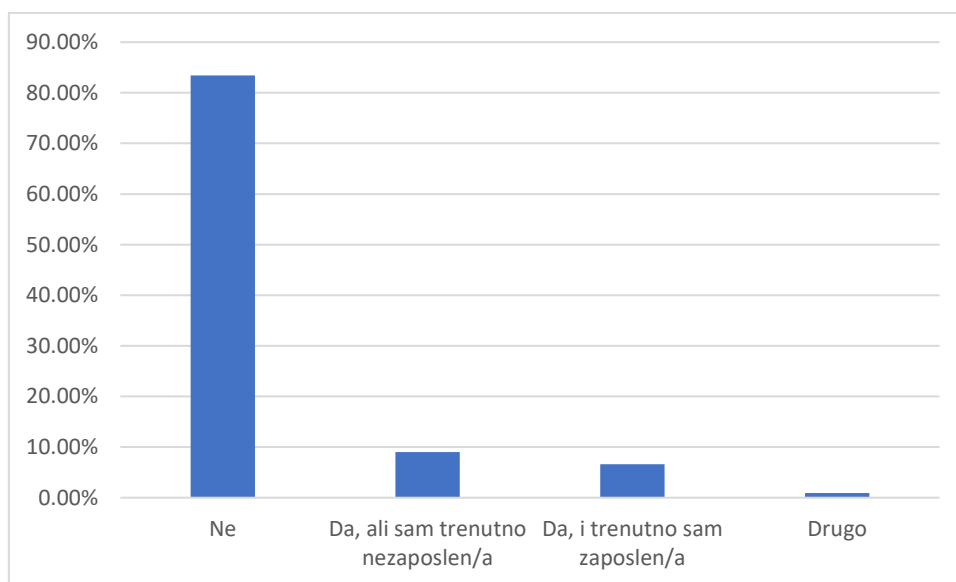
Grafikon 1. Histogram i kutijasti dijagram distribucije starosti ispitanika

U ispitivanom uzorku su bili najbrojniji studenti Medicinskog fakulteta Univerziteta u Novom Sadu (144/211; 68,25%), zatim studenti Stomatološkog fakulteta Univerziteta Privredna akademija u Novom Sadu, sa sedištem u Pančevu (39/211; 18,8%), dok je najmanje bilo studenata Farmaceutskog fakulteta Univerziteta Privredna akademija u Novom Sadu (28/211; 13,27%). Prema studijskom programu koji pohađaju, najzastupljeniji su bili studenti integrisanih akademskih studija medicine (37%), zatim integrisanih akademskih studija stomatologije (27%), integrisanih akademskih studija farmacije (19,9%), dok su studenti zdravstvene nege bili najmanje zastupljeni u uzorku (9% ispitanika koji pohađaju osnovne akademske, i 7,1% ispitanika koji pohađaju osnovne strukovne studije zdravstvene nege, ukupno 16,1%). Prosečna ocena ispitanika na studijama je bila $M_o=8,71$ ($SD=0,64$, $Me=8,75$), a distribucija polimodalna (**Grafikon 2**).



Grafikon 2. Histogram i kutijasti dijagram distribucije prosečne ocene ispitanika tokom studija

Od ispita iz predmeta koji su relevantni za posedovanje znanja o aktivnostima farmakovigilance, a samim tim i za ovo istraživanje, gotovo tri četvrtine ispitanika u uzorku (155/211; 73,46%) je položilo *Opštu farmakologiju*, više od polovine (123/211; 58,29%) *Specijalnu farmakologiju*, a zatim slede ispitanici koji su položili ispit iz predmeta *Farmakoterapija* (52/211; 24,64%) i *Farmakologija sa toksikologijom* (51/211; 24,17%). U odnosu na navedene, ispite iz ostalih predmeta koji su označeni kao relevantni za ovo istraživanje (*Klinička farmakologija*, *Farmakologija i toksikologija*, *Osnovi farmakoterapije*, *Klinička farmacija*, *Neurofarmakologija* i *Interakcije i neželjeni efekti lekova*) je položio relativno mali broj ispitanika. Od ukupnog broja ispitanika, njih 83,41% (176/211) nema radno iskustvo u zdravstvenoj zaštiti (**Grafikon 3**). Detaljni podaci o sociodemografskoj strukturi i karakteristikama uzorka koje su relevantne za ovo istraživanje su date u **Tabeli 1**.



Grafikon 3. Prethodno profesionalno iskustvo ispitanika u zdravstvu

Tabela 1. Sociodemografska struktura ispitanika

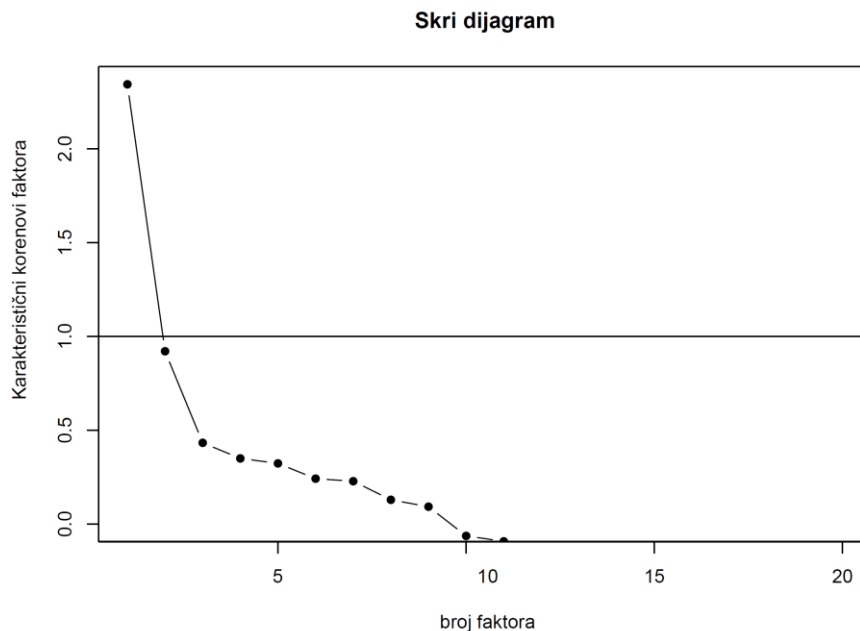
Varijabla	n	%
Pol		
Ženski	167	79,15
Muški	44	20,85
Fakultet		
Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu	144	68,25
Stomatološki fakultet Pančevo, Univerzitet „Privredna akademija“ u Novom Sadu	39	18,48
Farmaceutski fakultet Novi Sad, Univerzitet „Privredna akademija“ u Novom Sadu	28	13,27
Studijski program		
Integrirane akademske studije medicine	78	37,0
Integrirane akademske studije stomatologije	57	27,0
Integrirane akademske studije farmacije	42	19,9
Osnovne akademske studije zdravstvene nege	19	9,0
Osnovne strukovne studije zdravstvene nege	15	7,1
Prethodno profesionalno iskustvo u zdravstvu		
Ne	176	83,41
Da, ali sam trenutno nezaposlen/a	19	9,00
Da, i trenutno sam zaposlen/a	14	6,64
Drugo	2	0,95
Položen ispit iz relevantnih predmeta		
Opšta farmakologija	155	73,46
Specijalna farmakologija	123	58,29
Farmakoterapija	52	24,64
Farmakologija sa toksikologijom	51	24,17
Klinička farmakologija	32	15,17
Farmakologija i toksikologija	26	12,32
Osnovi farmakoterapije	26	12,32
Klinička farmacija	22	10,43
Neurofarmakologija	10	4,74
Interakcije i neželjeni efekti lekova	8	3,79

5.2 Validacija upitnika

5.2.1 Validacija Testa znanja o farmakovigilanci za studente zdravstvenih nauka (TZFV)

U prvobitnoj verziji, *Test znanja o farmakovigilanci za studente zdravstvenih nauka* (TZFV) se sastojao od 20 pitanja sa višestrukim izborom. Za svako postavljeno pitanje je ponuđeno četiri odgovora, od kojih je samo jedan tačan. Test je skorovan binarno, pri čemu je tačan odgovor nosio 1 (jedan), a netačan odgovor 0 (nula) bodova.

Homogenost i konstrukt validnost TZFV je ispitana faktorskom analizom. Kao metod ekstrakcije primenjena je metoda glavnih osa na matrici tetrahoričkih korelacija. Broj faktora koji bi trebalo zadržati je određen primenom nekoliko različitih statističkih kriterijuma koji, međutim, nisu dali jednoznačne rezultate. U paralelnoj analizi (176,177) je predloženo rešenje sa osam faktora, ali takvo rešenje je odbačeno kao neadekvatno u smislu prevelikog broja faktora u odnosu na broj ajtema (stavki) u testu. S obzirom da je potrebno najmanje tri varijable (ajtema) da bi faktor bio definisan, u konkretnom upitniku toliki broj faktora nije imao kriterijumsko uporište. Daljom analizom je utvrđeno da se ni ostali kriterijumi nisu slagali u broju faktora koje bi trebalo zadržati: kriterijum vrlo jednostavne strukture 1 (eng. *Very Simple Structure 1*, VSS1) preporučivao je dva faktora, kriterijum vrlo jednostavne strukture 2 (eng. *Very Simple Structure 2*, VSS2) tri faktora, dok je Velicerov MAP kriterijum (eng. *Minimum Average Partial Criterion*) preporučivao jedan faktor, kao i Bejzov kriterijum informativnosti (eng. *Bayes Information Criterion*, BIC) i Guttman-Kajzerov kriterijum jediničnog korena (178). Cattellov Skri dijagram preporučivao je dva faktora, pri čemu je prvi faktor objašnjavao 2,5 više varijanse nego drugi (**Grafikon 4**). Ovaj odnos ukazivao je na jednodimenzionalnost skale, iako nešto niži od uobičajenog kriterijuma (3:1). S obzirom na ovaj nalaz, ali i činjenicu da su tri kriterijuma upućivala da se radi o jednodimenzionalnom instrumentu, odlučeno je da se izoluje jedan faktor i instrument tretira kao jednodimenzionalan.



Grafikon 4. Skri dijagram za *Test znanja o farmakovigilanci za studente zdravstvenih nauka, TZFV*

Utvrđeni Kaiser-Mayer-Olkinov (KMO) koeficijent za skalu je bio zadovoljavajući i iznosio je $KMO=0,69$; granica prihvatljivosti za ovaj koeficijent je 0,60 - što je i bliži gornjoj graničnoj vrednosti (gornja granična vrednost za KMO iznosi 1), to je i veća homogenost mernog instrumenta i veća verovatnoća izolovanja manjeg broja značajnih, interpretabilnih faktora. Bartletov test sferičnosti dao je statistički značajan rezultat ($\chi^2(190), 519.5028$; $p < 0,001$), što ukazuje da su vandijagonalni elementi u matrici interkorelacija stavki statistički značajno različiti od vrednosti 0 (nula), čime se ujedno potvrđuje opravdanost primene faktorske analize. U **Tabeli 2** su prikazani deskriptivni pokazatelji za ajteme (stavke) u testu znanja o farmakovigilanci za studente zdravstvenih nauka, TZFV.

Tabela 2. Deskriptivni pokazatelji za ajteme TZFV

Ajtem	M	SD	Medijana	Trimovana M	Skjunis	Kurtozis	SG
01	0,77	0,42	1	0,84	-1,29	-0,34	0,03
02	0,59	0,49	1	0,61	-0,35	-1,88	0,03
03	0,89	0,32	1	0,98	-2,42	3,85	0,02
04	0,87	0,33	1	0,96	-2,21	2,91	0,02
05	0,36	0,48	0	0,33	0,58	-1,67	0,03
06	0,89	0,32	1	0,98	-2,42	3,85	0,02
07	0,49	0,50	0	0,49	0,03	-2,01	0,03
08	0,56	0,50	1	0,57	-0,24	-1,95	0,03
09	0,84	0,36	1	0,93	-1,88	1,54	0,03
10	0,61	0,49	1	0,64	-0,45	-1,80	0,03
11	0,36	0,48	0	0,32	0,60	-1,65	0,03
12	0,84	0,36	1	0,93	-1,88	1,54	0,03
13	0,66	0,47	1	0,70	-0,69	-1,54	0,03
14	0,68	0,47	1	0,72	-0,76	-1,44	0,03
15	0,72	0,45	1	0,78	-0,98	-1,05	0,03
16	0,34	0,47	0	0,30	0,69	-1,54	0,03
17	0,14	0,35	0	0,05	2,03	2,15	0,02
18	0,50	0,50	1	0,50	-0,01	-2,01	0,03
19	0,53	0,50	1	0,54	-0,12	-1,99	0,03
20	0,47	0,50	0	0,47	0,10	-2,00	0,03

Legenda: M – aritmetička sredina, SD – standardna devijacija, Trimovana M – aritmetička sredina kada se ukloni 2,5% najviših i 2,5% najnižih rezultata, SG – standardna greška aritmetičke sredine

Na osnovu aritmetičkih sredina ajtemskih skorova ispitanika, može se zaključiti da davanje tačnog odgovora na najveći broj pitanja u TZFV nije bio suviše težak zadatak za ovaj uzorak ispitanika. Ispitanicima je bilo najteže da izaberu tačan odgovor na pitanje 17 (*Primena registrovanog leka na način, kod indikacija i/ili u dozi koji nisu navedeni u sažetku karakteristika leka, u farmakovigilanci se označava kao:*); na ovo pitanje je tačan odgovor dalo samo 17% ispitanika. U teža pitanja se mogu svrstati i pitanje 16 (*Prilikom prijave neželjene reakcije na lek, minimum podataka koje treba dostaviti o pacijentu uključuje:*), na koje je tačno odgovorilo 34% ispitanika, kao i pitanje 5 (*U praktičnom smislu, farmakovigilanca podrazumeva otkrivanje i praćenje neželjenih reakcija na lekove u:*), sa 36% datih tačnih odgovora.

S obzirom da su varijable u TZFV binarnog tipa, kao i da deo njih značajno odstupa od normalne distribucije (skjunis i kurtozis su izvan opsega -2-2), odlučeno je da se eksplorativna faktorska analiza uradi na matrici tetrahoričkih korelacija. Izolovani faktor objašnjavao je 22% varijanse testa. Od ukupno 20 TZFV ajtema u prvobitnoj verziji testa, utvrđeno je da šest

ajtema (10, 15, 17, 18, 19 i 20) nema zadovoljavajuća faktorska opterećenja (>0,30), zbog čega je odlučeno da budu ekstrahovani iz testa (Tabela 3).

Tabela 3. Faktorska opterećenja ajtema TZFV u jednofaktorskom rešenju

R.B.	Ajtem	Opterećenje
06	U zakonskom smislu, pojam "neželjena reakcija na lek" uključuje svaku štetnu i nenamerno izazvanu reakciju na lek koja se pojavila pri primeni:	0,894
03	Nacionalno regulatorno telo za praćenje neželjenih reakcija na lekove u Republici Srbiji je:	0,780
04	Prijavljivanje sumnje na neželjenu reakciju leka je profesionalna obaveza:	0,715
09	Smrt, neposrednu životnu ugroženost pacijenta, trajno ili teško oštećenje koje nastane kao posledica primene leka treba prijaviti kao:	0,638
07	Ukoliko se na ambalaži nekog leka nalazi simbol obrnutog crnog trougla, to znači da:	0,578
13	Spontano prijavljivanje podrazumeva dobrovoljno prijavljivanje neželjenih reakcija na lekove koji se nalaze u prometu, i to od strane:	0,530
11	Hitne bezbednosne mere u slučaju novootkrivene ozbiljne neželjene reakcije na lek NE uključuju:	0,476
01	Osnovna svrha farmakovigilance je:	0,419
14	Osim neželjenih reakcija na lekove, nacionalnom centru za farmakovigilancu se mogu prijaviti i:	0,411
16	U kontekstu farmakovigilance, termin "novi lek" se odnosi na lek koji je:	0,374
12	Prema važećim zakonskim odredbama u Republici Srbiji, ozbiljnu neželjenu reakciju na lek treba prijaviti regulatornom telu:	0,369
08	Prema Nacionalnom pravilniku o farmakovigilanci, "neočekivana neželjena reakcija" je reakcija na lek:	0,357
02	Krajnji cilj farmakovigilance je:	0,353
05	U praktičnom smislu, farmakovigilanca podrazumeva otkrivanje i praćenje neželjenih reakcija na lekove u:	0,352
20	Jedinstvena, globalna elektronska baza neželjenih reakcija na lekove koju je oformila Svetska zdravstvena organizacija (SZO/WHO), naziva se:	0,286
19	Obavezno prijavljivanje neželjenih reakcija na lek podrazumeva:	0,270
10	U skladu sa regulatornim principima Evropske unije, status dodatnog praćenja u Republici Srbiji uvek dobijaju sledeće kategorije lekova:	0,208
15	Zdravstveni radnik može da prijavi neželjenu reakciju na lek:	0,193
18	Prilikom prijave neželjene reakcije na lek, minimum podataka koje treba dostaviti o pacijentu uključuje:	0,061
17	Primena registrovanog leka na način, kod indikacija i/ili u dozi koji nisu navedeni u sažetku karakteristika leka, u farmakovigilanci se označava kao:	-0,012

Stavke koje su predložene za isključivanje iz testa znanja su uvrštene u zasebnu faktorsku analizu sa zadatim jednim faktorom. Međutim, ni na ovaj način za njih nije dobijeno prihvatljivo rešenje, budući da je samo jedan od navedenih ajtema imao zadovoljavajuće

faktorsko opterećenje na zadatom faktoru. Na osnovu ovakvog nalaza, zaključuje se da ekstrahovane stavke nemaju poseban predmet merenja, čime je opravdana odluka o njihovom isključivanju iz TZFV. Nakon isključivanja pomenutih šest stavki, KMO na preostalom skupu od 14 ajtema je značajno porastao i iznosio $KMO=0,73$. Kako je KMO, između ostalog, i mera reprezentativnosti skupa ajtema za domen koji oni mere, može se zaključiti da ovaj test ima zadovoljavajuću reprezentativnost. Mere reprezentativnosti za zadržane stavke su takođe bile zadovoljavajuće, i kretale su se u opsegu 0,61-0,80.

Pouzdanost TZFV je zadovoljavajuća, izračunata kao ordinalna alfa (Cronbachova alfa na matrici tetrahoričkih korelacija), i iznosi $\alpha_{ord}=0,83$. Daljim testiranjem, zadovoljavajuća vrednost je utvrđena i za koeficijent koji se bazira na Guttmanovoj Image teoriji, i iznosi $\lambda_6=0,87$. Takođe, i za koeficijent pouzdanosti zasnovan na faktorskoj analizi (179) je utvrđena zadovoljavajuća vrednost, $\omega=0,74$.

Diskriminativnost ajtema kretala se u opsegu 0,3-0,8, a prosečna diskriminativnost ajtema izračunata preko Fisherove Z transformacije iznosila je 0,5; oba nalaza su u okviru preporučenih vrednosti diskriminativnosti za ajteme. Prosečna interajtemska korelacija nalazi se u preporučenom opsegu (0,2-0,5), i iznosi $h_1=0,26$. Vrednost prosečne interajtemske korelacije se često koristi kao pokazatelj homogenosti, a ovakav nalaz potkrepljuje tezu da je TZFV suštinski jednodimenzionalan.

Raspon mogućih skorova na TZFV je 0-14. Prosečan TZFV skor koji su ispitanici ostvarili u ovom istraživanju iznosi $M=9,14$ ($SD=2,65$; $Me=10$), što ukazuje da odabir tačnih odgovora u TZFV nije bio previše težak zadatak za ovaj uzorak ispitanika. Takođe, utvrđeno je postojanje značajne i niske rang korelacije između ostvarenih skorova ispitanika na TZFV i prosečne ocene tokom studija ($\rho(211)=0,22$; $p<0,05$). Imajući u vidu raspon mogućeg skora (0-14), skor 7 je označen kao prosečna težina testa. Da bi se utvrdilo da li je prosečan ostvareni skor viši od ove vrednosti, primenjena je neparametrijska zamena za t-test, jednosmerni Wilcoxonov test ekvivalentnih parova i utvrđeno postojanje statistički značajne razlike ($V=17478$; $p<0,001$), što pokazuje da su ispitanici statistički značajno znali više od 50% tačnih odgovora u TZFV (skor 7).

5.2.2 Frekvencije odgovora ispitanika na pitanja u TZFV

Frekvencije odgovora ispitanika na pojedinačna pitanja u *Testu znanja o farmakovigilanci za studente zdravstvenih nauka (TZFV)* su date u nastavku.

Na pitanje *Osnovna svrha farmakovigilance je*: tačno je odgovorilo 77,3% (163/211) ispitanika. Jedan od netačnih odgovora je odabralo ukupno 22,7% (48/211) studenata u ispitivanom uzorku (Tabela 4).

Tabela 4. TZFV_01 Osnovna svrha farmakovigilance je:

	frekvencija	%	% validnih	kumulativni %
validni identifikovanje učestalosti pojave neželjenih dejstava lekova	41	19,4	19,4	19,4
otkrivanje, razumevanje i prevencija neželjenih reakcija na lekove*	163	77,3	77,3	96,7
ograničavanje prekomernog registrovanja novih lekova	4	1,9	1,9	98,6
analiza opravdanosti primene određenih lekova u nacionalnoj medicinskoj i farmaceutskoj praksi	3	1,4	1,4	100,0
ukupno	211	100,0	100,0	

*tačan odgovor

Na pitanje *Krajnji cilj farmakovigilance je*: tačno je odgovorilo 58,8% (124/211) ispitanika. Jedan od netačnih odgovora je odabralo ukupno 41,2% (87/211) studenata u ispitivanom uzorku (Tabela 5).

Tabela 5. TZFV_02 Krajnji cilj farmakovigilance je:

	frekvencija	%	% validnih	kumulativni %
validni omogućavanje bezbedne samomedikacije pacijenata	69	32,7	32,7	32,7
zaštita pravnih interesa proizvođača lekova	6	2,8	2,8	35,5
zaštita javnog zdravlja*	124	58,8	58,8	94,3
zaštita zdravstvenih radnika koji primenjuju lekove od krivične odgovornosti	12	5,7	5,7	100,0
ukupno	211	100,0	100,0	

*tačan odgovor

Na pitanje *Nacionalno regulatorno telo za praćenje neželjenih reakcija na lekove u Republici Srbiji je*: tačno je odgovorilo 88,6% (187/211) ispitanika. Jedan od netačnih odgovora je odabralo ukupno 11,4% (24/211) studenata u ispitivanom uzorku (**Tabela 6**).

Tabela 6. TZFV_03 Nacionalno regulatorno telo za praćenje neželjenih reakcija na lekove u Republici Srbiji je:

		frekvencija	%	% validnih	kumulativni %
validni	Nacionalni institut za medicinska istraživanja	12	5,7	5,7	5,7
	Agencija za lekove i medicinska sredstva Ministarstva zdravlja*	187	88,6	88,6	94,3
	Zdravstveni savet Srbije	4	1,9	1,9	96,2
	Nacionalni savet za istraživanja u medicini i farmaciji	8	3,8	3,8	100,0
	ukupno	211	100,0	100,0	

*tačan odgovor

Na pitanje *Prijavljivanje sumnje na neželjenu reakciju leka je profesionalna obaveza*: tačno je odgovorilo 87,2% (184/211) ispitanika. Jedan od netačnih odgovora je odabralo ukupno 12,8% (27/211) studenata u ispitivanom uzorku (**Tabela 7**).

Tabela 7. TZFV_04 Prijavljivanje sumnje na neželjenu reakciju leka je profesionalna obaveza:

		frekvencija	%	% validnih	kumulativni %
validni	lekara, stomatologa i medicinskih sestara koji neposredno primenjuju lekove	14	6,6	6,6	6,6
	farmaceuta koji je izdao lek pacijentu u apoteci	5	2,4	2,4	9,0
	isključivo ordinirajućeg lekara ili stomatologa	8	3,8	3,8	12,8
	svih zdravstvenih radnika koji učestvuju u primeni lekova*	184	87,2	87,2	100,0
	ukupno	211	100,0	100,0	

*tačan odgovor

Na pitanje *U praktičnom smislu, farmakovigilanca podrazumeva otkrivanje i praćenje neželjenih reakcija na lekove u:* tačno je odgovorilo 36,0% (76/211) ispitanika. Jedan od netačnih odgovora je odabralo ukupno 64,0% (135/211) studenata u ispitivanom uzorku (Tabela 8).

Tabela 8. TZFV_05 U praktičnom smislu, farmakovigilanca podrazumeva otkrivanje i praćenje neželjenih reakcija na lekove u:

	frekvencija	%	% validnih	kumulativni %
validni pretkliničkoj fazi razvoja leka	10	4,7	4,7	4,7
kliničkoj fazi razvoja leka	15	7,1	7,1	11,8
postregistracionoj (postmarketinškoj) fazi razvoja leka*	76	36,0	36,0	47,9
pretkliničkoj, kliničkoj i postregistracionoj fazi razvoja leka	110	52,1	52,1	100,0
ukupno	211	100,0	100,0	

*tačan odgovor

Na pitanje *U zakonskom smislu, pojam “neželjena reakcija na lek” uključuje svaku štetnu i nenamerno izazvanu reakciju na lek koja se pojavila pri primeni:* tačno je odgovorilo 88,6% (187/211) ispitanika. Jedan od netačnih odgovora je odabralo ukupno 11,4% (24/211) studenata u ispitivanom uzorku (Tabela 9).

Tabela 9. TZFV_06 U zakonskom smislu, pojam “neželjena reakcija na lek” uključuje svaku štetnu i nenamerno izazvanu reakciju na lek koja se pojavila pri primeni:

	frekvencija	%	% validnih	kumulativni %
validni većih doza leka od preporučenog terapijskog opsega	8	3,8	3,8	3,8
minimalnih preporučenih terapijskih doza lekova	15	7,1	7,1	10,9
uobičajene doze leka kod ljudi (u svrhu lečenja, sprečavanja bolesti, postavljanja dijagnoze i dr.), ili pri primeni primeni bilo koje doze leka u toku kliničkog ispitivanja*	187	88,6	88,6	99,5
submaksimalnih terapijskih doza lekova	1	0,5	0,5	100,0
ukupno	211	100,0	100,0	

*tačan odgovor

Na pitanje *Ukoliko se na ambalaži nekog leka nalazi simbol obrnutog crnog trougla, to znači da*: tačno je odgovorilo 49,3% (104/211) ispitanika. Jedan od netačnih odgovora je odabralo ukupno 50,7% (107/211) studenata u ispitivanom uzorku (**Tabela 10**).

Tabela 10. TZFV_07 Ukoliko se na ambalaži nekog leka nalazi simbol obrnutog crnog trougla, to znači da:

		frekvencija	%	% validnih	kumulativni %
validni	lek možemo bezbedno primeniti samo kod odraslih osoba i dece starije od 13 godina	12	5,7	5,7	5,7
	lek snažno utiče na psihofizičke sposobnosti pacijenata	93	44,1	44,1	49,8
	lek nije registrovan u Republici Srbiji	2	0,9	0,9	50,7
	lek se intenzivnije prati nego ostali lekovi, i izuzetno je važno da se prijave sve sumnje na neželjene reakcije*	104	49,3	49,3	100,0
	ukupno	211	100,0	100,0	

*tačan odgovor

Na pitanje *Prema Nacionalnom pravilniku o farmakovigilanci, "neočekivana neželjena reakcija" je reakcija na lek*: tačno je odgovorilo 55,9% (118/211) ispitanika. Jedan od netačnih odgovora je odabralo ukupno 44,1% (93/211) studenata u ispitivanom uzorku (**Tabela 11**).

Tabela 11. TZFV_08 Prema Nacionalnom pravilniku o farmakovigilanci, "neočekivana neželjena reakcija" je reakcija na lek:

		frekvencija	%	% validnih	kumulativni %
validni	koja može da izazove neposrednu životnu ugroženost pacijenta	30	14,2	14,2	14,2
	čija priroda, ozbiljnost ili ishod nisu opisani u sažetku karakteristika leka*	118	55,9	55,9	70,1
	koju zdravstveni radnik do tada nije imao prilike da sretne u praksi	10	4,7	4,7	74,9
	koja se do tada nije manifestovala od strane tretiranog organa ili organskog sistema	53	25,1	25,1	100,0
	ukupno	211	100,0	100,0	

*tačan odgovor

Na pitanje *Smrt, neposrednu životnu ugroženost pacijenta, trajno ili teško oštećenje koje nastane kao posledica primene leka treba prijaviti kao:* tačno je odgovorilo 84,4% (178/211) ispitanika. Jedan od netačnih odgovora je odabralo ukupno 15,6% (33/211) studenata u ispitivanom uzorku (**Tabela 12**).

Tabela 12. TZFV_09 Smrt, neposrednu životnu ugroženost pacijenta, trajno ili teško oštećenje koje nastane kao posledica primene leka treba prijaviti kao:

	frekvencija	%	% validnih	kumulativni %
validni ozbiljnu neželjenu reakciju na lek*	178	84,4	84,4	84,4
neočekivanu neželjenu reakciju na lek	21	10,0	10,0	94,3
neželjenu reakciju na lek	7	3,3	3,3	97,6
neželjeno iskustvo pri primeni leka	5	2,4	2,4	100,0
ukupno	211	100,0	100,0	

*tačan odgovor

Na pitanje *U kontekstu farmakovigilance, termin "novi lek" je lek koji je:* tačno je odgovorilo 19,0% (40/211) ispitanika. Jedan od netačnih odgovora je odabralo ukupno 81,0% (171/211) studenata u ispitivanom uzorku (**Tabela 13**).

Tabela 13. TZFV_10 U kontekstu farmakovigilance, termin "novi lek" je lek koji je:

	frekvencija	%	% validnih	kumulativni %
validni u upotrebi dužoj od pet godina, ali sa novom indikacijom i/ili načinom primene	11	5,2	5,2	5,2
u upotrebi manje od pet godina*	40	19,0	19,0	24,2
lek koji do tada nije bio prisutan na domaćem tržištu i/ili je u upotrebi manje od tri godine	89	42,2	42,2	66,4
tačna su prva dva odgovora	71	33,6	33,6	100,0
ukupno	211	100,0	100,0	

*tačan odgovor

Na pitanje *U slučaju novootkrivene ozbiljne neželjene reakcije na lek, hitne bezbednosne mere NE uključuju*: tačno je odgovorilo 35,5% (75/211) ispitanika. Jedan od netačnih odgovora je odabralo ukupno 64,5% (136/211) studenata u ispitivanom uzorku (Tabela 14).

Tabela 14. TZFV_11 U slučaju novootkrivene ozbiljne neželjene reakcije na lek, hitne bezbednosne mere NE uključuju:

	frekvencija	%	% validnih	kumulativni %
validni povlačenje leka sa tržišta	39	18,5	18,5	18,5
uvođenje promena u sažetku karakteristika leka	79	37,4	37,4	55,9
obaveštavanje zdravstvene službe i javnosti o otkrivenom riziku	18	8,5	8,5	64,5
ispitivanje potencijalne odgovornosti i sankcionisanje proizvođača leka*	75	35,5	35,5	100,0
ukupno	211	100,0	100,0	

*tačan odgovor

Na pitanje *Prema važećim zakonskim odredbama u Republici Srbiji, ozbiljnu neželjenu reakciju na lek treba prijaviti regulatornom telu*: tačno je odgovorilo 84,4% (178/211) ispitanika. Jedan od netačnih odgovora je odabralo ukupno 15,6% (33/211) studenata u ispitivanom uzorku (Tabela 15).

Tabela 15. TZFV_12 Prema važećim zakonskim odredbama u Republici Srbiji, ozbiljnu neželjenu reakciju na lek treba prijaviti regulatornom telu:

	frekvencija	%	% validnih	kumulativni %
validni odmah*	178	84,4	84,4	84,4
u roku od sedam kalendarskih dana	23	10,9	10,9	95,3
u roku od 10 kalendarskih dana	4	1,9	1,9	97,2
u roku od 14 kalendarskih dana	6	2,8	2,8	100,0
ukupno	211	100,0	100,0	

*tačan odgovor

Na pitanje *Spontano prijavljivanje podrazumeva dobrovoljno prijavljivanje neželjenih reakcija na lekove koji se nalaze u prometu, i to od strane*: tačno je odgovorilo 66,4% (140/211) ispitanika. Jedan od netačnih odgovora je odabralo ukupno 33,6% (71/211) studenata u ispitivanom uzorku (**Tabela 16**).

Tabela 16. TZFV_13 Spontano prijavljivanje podrazumeva dobrovoljno prijavljivanje neželjenih reakcija na lekove koji se nalaze u prometu, i to od strane:

	frekvencija	%	% validnih	kumulativni %
validni zdravstvenih radnika i zdravstvenih ustanova	32	15,2	15,2	15,2
pacijenata koji su koristili lek	37	17,5	17,5	32,7
tačna su prva dva odgovora*	140	66,4	66,4	99,1
nezavisnih stručnih tela	2	0,9	0,9	100,0
ukupno	211	100,0	100,0	

*tačan odgovor

Na pitanje *Osim neželjenih reakcija na lekove, nacionalnom centru za farmakovigilancu se mogu prijaviti i*: tačno je odgovorilo 67,8% (143/211) ispitanika. Jedan od netačnih odgovora je odabralo ukupno 32,2% (68/211) studenata u ispitivanom uzorku (**Tabela 17**).

Tabela 17. TZFV_14 Osim neželjenih reakcija na lekove, nacionalnom centru za farmakovigilancu se mogu prijaviti i:

	frekvencija	%	% validnih	kumulativni %
validni neželjene reakcije koje su nastale kao posledica primene medicinskih sredstava	55	26,1	26,1	26,1
sumnje na medicinske greške i predoziranje lekovima	6	2,8	2,8	28,9
sumnje na zloupotrebu i neodobrenu primenu lekova	7	3,3	3,3	32,2
tačni su svi prethodni odgovori*	143	67,8	67,8	100,0
ukupno	211	100,0	100,0	

*tačan odgovor

5.2.3 Validacija Upitnika za procenu stavova studenata zdravstvenih nauka o farmakovigilanci (USFV)

Drugi instrument koji je korišćen u ovom istraživanju kao treća sekcija jedinstvenog upitnika je bio *Upitnik za procenu stavova studenata zdravstvenih nauka o farmakovigilanci* (USFV). Instrument se sastoji od 20 ajtema sa odgovorima u formi petostepene Likertove skale. Podesci na skali su označeni brojevima od 1 do 5, pri čemu broj 1 označava opciju „uopšte se ne slažem“, a broj 5 „u potpunosti se slažem“ sa navedenom tvrdnjom. Deskriptivni pokazatelji za stavke USFV su prikazani u **Tabeli 18**.

Tabela 18. Deskriptivni pokazatelji za ajteme USFV

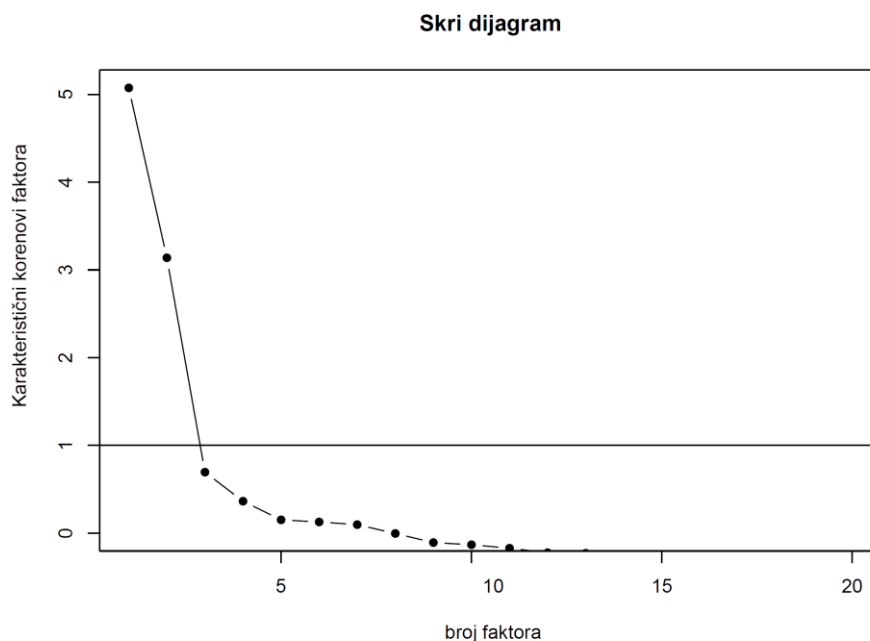
Ajtem	M	SD	Medijana	trimovana M	Skjunis	Kurtozis	SG
01	4,57	0,70	5	4,70	-1,99	5,43	0,05
02	4,72	0,65	5	4,87	-2,84	9,83	0,04
03	4,64	0,71	5	4,79	-2,44	7,12	0,05
04*	2,96 (3,04)	1,03	3	2,93 (3,07)	0,16 (-0,16)	-0,51	0,07
05	4,65	0,77	5	4,85	-2,61	7,21	0,05
06	4,82	0,57	5	4,98	-4,12	19,83	0,04
07	4,70	0,66	5	4,86	-2,72	8,92	0,05
08*	1,94 (4,06)	1,26	1 (5)	1,71 (4,29)	1,20 (-1,2)	0,30	0,09
09*	2,71 (3,29)	1,48	3	2,63 (3,37)	0,20 (-0,2)	-1,37	0,10
10*	2,75 (3,25)	1,31	3	2,69 (3,31)	0,18 (-0,18)	-1,09	0,09
11*	2,86 (3,14)	1,37	3	2,82 (3,18)	0,05 (-0,05)	-1,23	0,09
12*	2,53 (3,47)	1,36	3	2,41 (3,59)	0,38 (-0,38)	-1,04	0,09
13*	2,31 (3,69)	1,23	2 (4)	2,17 (3,83)	0,66 (-0,66)	-0,50	0,08
14*	2,63 (3,37)	1,19	3	2,55 (3,45)	0,23 (-0,23)	-0,65	0,08
15*	2,65 (3,35)	1,23	3	2,59 (3,41)	0,28 (-0,28)	-0,95	0,08
16*	2,29 (3,71)	1,26	2 (4)	2,14 (3,86)	0,67 (-0,67)	-0,56	0,09
17*	3,11 (2,89)	1,17	3	3,14 (2,86)	-0,15 (0,15)	-0,72	0,08
18	3,87	1,03	4	3,98	-0,69	-0,03	0,07
19*	2,60 (3,4)	1,19	3	2,53 (3,47)	0,25 (-0,25)	-0,74	0,08
20*	3,46 (2,54)	1,45	4 (2)	3,57 (2,43)	-0,43 (0,43)	-1,19	0,10

Legenda: M – aritmetička sredina, SD – standardna devijacija, Trimovana M – aritmetička sredina kada se ukloni 2.5% najviših i 2.5% najnižih rezultata, SG – standardna greška aritmetičke sredine;

*Stavke koje su reflektovane prilikom formiranja sumacionih skorova; u zagradama su date vrednosti pokazatelja nakon reflektovanja (rekodiranja)

Najveći broj stavki u upitniku je reflektovan tako da viši skor na ajtemu označava negativnije stavove prema farmakovigilanci. Negativno reflektovane stavke su stavka 4 i sve stavke od 8 do 20, osim stavke 18.

Dimenzionalnost i konstrukt validnost USFV je evaluirana eksplorativnom faktorskom analizom. Slično TZFV, i kriterijumi za određivanje broja faktora koje bi trebalo zadržati u USFV se nisu u potpunosti slagali. Paralelna analiza je sugerisala četiri faktora, BIC i MAP kriterijum po tri, dok su Guttman-Kaiserov kriterijum jediničnog korena, Cattellov skri dijagram (**Grafikon 5**) i VSS1 i VSS2 kriterijumi sugerisali dva faktora.



Grafikon 5. Skri dijagram za *Upitnik za procenu stavova studenata zdravstvenih nauka o farmakovigilanci, USFV*

Kaiser-Mayer-Olkinov koeficijent (KMO) za USFV je iznosio $KMO=0,88$, što se može smatrati veoma dobrom vrednošću, na granici sa odličnom. Bartletov test sferičnosti je dao statistički značajan rezultat ($\chi^2(190)=1906,461$; $p<0,001$), što ukazuje da su interkorelacije stavki u USFV statistički značajno različite od vrednosti 0 (nula), zbog čega je moguće primeniti faktorsku analizu. Na matrici polihoričkih korelacija primenjena je metoda glavnih osa, a dva izolovana faktora postavljena su u oblimin poziciju (**Tabela 19**). Ova dva faktora zajedno objašnjavaju 52% ukupne varijanse skorova na ajtemima (prvi faktor 29,3%, a drugi 22,7%). U isto vreme, prvi faktor objašnjava 56,4% zajedničke varijanse, a drugi 43,6%.

Tabela 19. Matrica sklopa ajtema USFV u dvofaktorskom rešenju i oblimin poziciji

R.B.	Ajtem	F1	F2
12	Ako budem prečesto prijavljivao neželjene reakcije na lekove, to može negativno uticati na moj budući profesionalni ugled.	0,795	
			0,777
13	Smatram da je bespotrebno prijavljivati blage i/ili retke reakcije na lekove, jer to često može uticati da se neki lek neopravdano povuče iz upotrebe.		
16	Treba naročito obratiti pažnju na pojavu neželjenih reakcija na lekove nerenomiranih proizvođača, jer smatram da je brend leka u najvećem broju slučajeva ujedno i garancija bezbednosti njegove primene.	0,740	
11	Treba biti obazriv prilikom prijavljivanja pojedinih neželjenih reakcija na lekove, jer bi ih neko mogao pripisati mojoj nestručnosti ili nesavesnom radu.	0,721	
08	Prijavljivanje neželjenih reakcija na lekove nije poželjno u određenim situacijama.	0,716	
10	Plašim se da bih zbog bezuslovnog prijavljivanja svih neželjenih reakcija na lekove mogao doživeti različite neprijatnosti na budućem poslu, ili čak biti kažnjen.	0,684	
14	Većina registrovanih retkih neželjenih reakcija na lekove je najčešće rezultat pogrešne opservacije zdravstvenih radnika ili manipulacija konkurentskih farmaceutskih kompanija.	0,678	
19	Osećam odbojnost prema prijavljivanju neželjenih reakcija na lekove, jer mislim da je postojeća procedura prijavljivanja neželjenih reakcija na lekove u Srbiji previše zahtevna u administrativnom smislu.	0,659	
09	Uveren sam da će na moje buduće odluke o prijavljivanju neželjenih reakcija na lekove u velikoj meri uticati i poslovna politika ustanove u kojoj ću biti zaposlen i/ili mišljenja i stavovi osoba koje mi budu nadređene.	0,627	
15	U prijavljivanju neželjenih reakcija treba biti uglavnom usmeren na nove lekove, jer smatram da su dejstva lekova koji su u dugotrajnoj upotrebi već dovoljno proučena.	0,598	
17	Osećam se nesigurno u pogledu prepoznavanja i prijavljivanja neželjenih reakcija na lekove koje nisu već opisane u sažetku karakteristika leka.	0,554	
04	Nemam poverenja u informacije koje su rezultat tzv. spontanog prijavljivanja neželjenih reakcija na lekove od strane pacijenata, i smatram da ih uvek treba uzeti sa rezervom.	0,522	

R.B.	Ajtem	F1	F2
20	Razočaran sam činjenicom da zakonom nije predviđena novčana stimulacija zdravstvenih radnika koji prate i prijavljuju neželjene reakcije na lekove, jer smatram da ispunjavanje te obaveze zahteva ulaganje dodatnog truda i vremena.	0,424	
06	Zdravstveni radnici koji prate i prijavljuju neželjene reakcije na lekove daju važan doprinos efikasnosti nacionalnog sistema farmakovigilance.		0,921
07	Spreman sam da u budućoj praksi u najvećoj mogućoj meri pratim i prijavljujem neželjene reakcije na lekove koje ću koristiti u radu sa pacijentima.		0,904
02	Verujem da je dostupnost informacija o neželjenim reakcijama na lekove veoma važna za kvalitet mog budućeg profesionalnog rada.		0,863
03	Bezbedna primena lekova je moguća samo ukoliko zdravstveni radnici kontinuirano obogaćuju postojeća znanja o njihovim neželjenim dejstvima.		0,794
05	Praćenje i prijavljivanje neželjenih reakcija na lekove bi trebalo da bude profesionalna obaveza svih zdravstvenih radnika koji učestvuju u primeni lekova.		0,784
01	Farmakovigilanca je važan aspekt očuvanja javnog zdravlja i smatram da je treba detaljnije izučavati tokom studija.		0,741
18	Na osnovu dosadašnjeg iskustva sa vežbi, smatram da zdravstveni radnici uglavnom nemaju dovoljno vremena za praćenje i prijavljivanje neželjenih reakcija na lekove.	0,382	0,420

Napomena: Zbog preglednosti, neznačajna faktorska opterećenja (<0,3) nisu prikazana

Prvi faktor je identifikovan kao *Negativan stav prema prijavljivanju NRL* i obuhvata ukupno 13 stavki u USFV. Ovaj faktor karakteriše nespremnost da se prijavljuju NRL, jer to može imati negativan uticaj na profesionalni položaj, karijeru i ugled onoga ko to čini (stavke 12, 13, 16, 11, 8, 10, 14, 19, 9, 15, 17, 4 i 20). Ovo je ujedno i bihevioralna komponenta stava prema farmakovigilanci. Drugi izolovani faktor je identifikovan kao *Pozitivan stav prema farmakovigilanci* i obuhvata ukupno sedam ajtema u USFV. Ovaj faktor karakterišu pozitivni stavovi prema značaju aktivnosti farmakovigilance za očuvanje javnog zdravlja, ali koji istovremeno ne moraju biti vezani i za ličnu spremnost da se postupa u skladu sa njima, što predstavlja kognitivnu komponentu stava prema farmakovigilanci.

S obzirom da prvi faktor čine negativno reflektovane stavke, opravdano se može posumnjati da su u pitanju artefakti, odnosno da su izolovani faktori u stvari faktori metoda koji su nastali zbog različite orijentacije stavki. Korelacija regresionih faktorskih skorova ove dve dimenzije iznosila je $r=-0,17$. Iako je smer korelacije očekivan, utvrđeni stepen korelacije je bio relativno nizak - bilo je očekivano da ukoliko ispitanik ima pozitivan stav prema farmakovigilanci (visok skor na drugom faktoru), onda ne bi trebalo da bude nespreman da prijavljuje neželjene reakcije na lekove (visok skor na prvom faktoru). Imajući u vidu relativno nisku korelaciju između faktorskih skorova na pomenute dve dimenzije, opravdano bi bilo tretirati ih kao zasebne supskale ovog upitnika. Međutim, upravo ova neočekivano niska korelacija između dva izolovana faktora govori u prilog činjenici da se ne radi o faktorima metoda (da su u pitanju faktori metoda, korelacija bi bila znatno viša). Stoga, odlučeno je da se dva izolovana faktora tretiraju kao nezavisne subskale.

Prva subskala (*Pozitivni stavovi prema prijavljivanju NRL*, PSNRL) ima odličnu pouzdanost izračunatu kao ordinalna alfa, $\alpha_{ord}=0,91$. Guttmanov koeficijent pouzdanosti za PSNRL subskalu iznosi $\lambda_6=0,92$, a koeficijent pouzdanosti baziran na faktorskoj analizi $\omega=0,91$. Sve stavke imaju zadovoljavajuću diskriminativnost, koja se kreće u opsegu 0,37-0,75, sa prosečnom diskriminativnom vrednošću 0,63. Prosečna interajtemska korelacija ove subskale iznosi $h_1=0,42$, što ukazuje na njenu homogenost (jednodimenzionalnost). PSNRL subskala sadrži ukupno 13 ajtema, sa opsegom mogućih skorova 13-65. Prosečan PSNRL skor na ovom uzorku ispitanika je iznosio $M=43,12$ ($SD=10,63$; $Me=45$). Distribucija skorova je blago negativno zakošena ($Sk=-0,78$). Prosečan odgovor na ajtemima je viši od srednje kategorije, i iznosi 3,32. I ovaj prosečan skor je statistički značajno viši od teorijskog srednjeg skora (sumacioni 39, prosečan ajtemski skor 3). Primenom jednosmernog Wilcoxonovog testa ekvivalentnih parova testirano je da li se prosečan ostvareni skor na PSNRL subskali značajno razlikuje od vrednosti teorijskog srednjeg skora, i rezultati ovog testa su potvrdili postojanje statistički značajne razlike ($V=14380$; $p<0,001$).

Druga subskala (*Pozitivni stavovi prema farmakovigilanci*, PSFV) sadrži sedam ajtema (6, 7, 2, 3, 5, 1 i 18). Statističkim testiranjem je i za PSFV subskalu utvrđena odlična pouzdanost. Ordinalna alfa iznosi $\alpha_{ord}=0,91$, Guttmanov koeficijent pouzdanosti iznosi

$\lambda_6=0,92$, dok utvrđeni koeficijent pouzdanosti baziran na faktorskoj analizi iznosi $\omega=0,89$. Prosečna diskriminativnost stavki u drugoj subskali iznosi 0,76, u opsegu 0,32-0,87. I pored toga što dve stavke (Ajtem 6 – *Zdravstveni radnici koji prate i prijavljuju neželjene reakcije na lekove daju važan doprinos efikasnosti nacionalnog sistema farmakovigilance* i Ajtem 7 – *Spreman sam da u budućoj praksi u najvećoj mogućoj meri pratim i prijavljujem neželjene reakcije na lekove koje ću koristiti u radu sa pacijentima*) imaju koeficijente diskriminativnosti iznad preporučene gornje granične vrednosti (0,8), analizom sadržaja utvrđeno je da se ne radi o redundantnim stavkama, zbog čega nisu ni isključene iz ove subskale. Prosečna interajtemska korelacija PSFV subskale iznosi $h_1=0,58$. Iako je ova vrednost neznatno iznad gornje preporučene granice, može se smatrati prihvatljivom, upravo zbog toga jer je utvrđeno da nije rezultat postojanja redundantnih stavki. Minimalni sumacioni skor na ovoj subskali iznosi 7, a maksimalni 35. Prosečni ostvareni PSFV skor u ovom uzorku ispitanika je iznosio $M=31,98$ ($SD=3,68$; $Me=33$), a distribucija je izrazito negativno zakošena ($Sk=-3,21$), što znači da su ispitanici iskazali vrlo pozitivne stavove prema farmakovigilanci (odgovara prosečnom biranju odgovora 4,57 na ajteme).

Budući da je Shapiro-Wilk test pokazao da sumacioni skorovi na obe subskale značajno odstupaju od normalne raspodele ($W_{PSNRL}=0,95119$, $W_{PSFV}=0,69555$; $p<0,001$ u oba slučaja), ova razlika je testirana upotrebom Wilcoxonovog testa ekvivalentnih parova (eng. *Wilcoxon Signed Rank test*), neparametrijskom zamenom za t-test za ponovljena merenja. Kako PSNRL i PSFV subskala nemaju jednak raspon skorova, skorovi su pretvoreni u prosečne ajtemske skorove, i to deljenjem ukupnog skora na svakoj subskali ukupnim brojem stavki koje ta skala sadrži. Rezultat Wilcoxonovog testa je bio statistički značajan ($V=590$; $p<0,001$), potvrđujući da su ispitanici pokazali značajno pozitivnije stavove prema farmakovigilanci, nego prema sopstvenom učešću u prijavljivanju neželjenih reakcija na lekove.

5.2.4 Frekvencije odgovora ispitanika na pitanja u USFV

Frekvencije odgovora ispitanika na pojedinačne tvrdnje u *Upitniku stavova o farmakovigilanci za studente zdravstvenih nauka* (USFV) su date u nastavku.

Najveći broj ispitanika, ukupno 66,4% (140/211), naveo je da se u potpunosti slaže sa tvrdnjom *Farmakovigilanca je važan aspekt očuvanja javnog zdravlja i smatram da je treba detaljnije izučavati tokom studija* (Tabela 20).

Tabela 20. USFV_01 Farmakovigilanca je važan aspekt očuvanja javnog zdravlja i smatram da je treba detaljnije izučavati tokom studija

	frekvencija	%	% validnih	kumulativni %
validni uopšte se ne slažem	2	0,9	0,9	0,9
niti se ne slažem, niti se slažem	13	6,2	6,2	7,1
uglavnom se slažem	56	26,5	26,5	33,6
u potpunosti se slažem	140	66,4	66,4	100,0
ukupno	211	100,0	100,0	

Najveći broj ispitanika, ukupno 79,6% (168/211), naveo je da se u potpunosti slaže sa tvrdnjom *Verujem da je dostupnost informacija o neželjenim reakcijama na lekove veoma važna za kvalitet mog budućeg profesionalnog rada* (Tabela 21).

Tabela 21. USFV_02 Verujem da je dostupnost informacija o neželjenim reakcijama na lekove veoma važna za kvalitet mog budućeg profesionalnog rada

	frekvencija	%	% validnih	kumulativni %
validni uopšte se ne slažem	2	0,9	0,9	0,9
niti se ne slažem, niti se slažem	11	5,2	5,2	6,2
uglavnom se slažem	30	14,2	14,2	20,4
u potpunosti se slažem	168	79,6	79,6	100,0
ukupno	211	100,0	100,0	

Najveći broj ispitanika, ukupno 73,5% (155/211), naveo je da se u potpunosti slaže sa tvrdnjom *Bezbedna primena lekova je moguća samo ukoliko zdravstveni radnici kontinuirano obogaćuju postojeća znanja o njihovim neželjenim dejstvima* (Tabela 22).

Tabela 22. USFV_03 Bezbedna primena lekova je moguća samo ukoliko zdravstveni radnici kontinuirano obogaćuju postojeća znanja o njihovim neželjenim dejstvima

	frekvencija	%	% validnih	kumulativni %
validni uopšte se ne slažem	2	0,9	0,9	0,9
uglavnom se ne slažem	2	0,9	0,9	1,9
niti se ne slažem, niti se slažem	10	4,7	4,7	6,6
uglavnom se slažem	42	19,9	19,9	26,5
u potpunosti se slažem	155	73,5	73,5	100,0
ukupno	211	100,0	100,0	

Najveći broj ispitanika, ukupno 37,4% (79/211), naveo je da se niti ne slaže, niti slaže sa tvrdnjom *Nemam poverenja u informacije koje su rezultat tzv. spontanog prijavljivanja neželjenih reakcija na lekove od strane pacijenata, i mislim da ih uvek treba uzeti sa rezervom* (Tabela 23).

Tabela 23. USFV_04 Nemam poverenja u informacije koje su rezultat tzv. spontanog prijavljivanja neželjenih reakcija na lekove od strane pacijenata, i mislim da ih uvek treba uzeti sa rezervom

	frekvencija	%	% validnih	kumulativni %
validni uopšte se ne slažem	14	6,6	6,6	6,6
uglavnom se ne slažem	58	27,5	27,5	34,1
niti se ne slažem, niti se slažem	79	37,4	37,4	71,6
uglavnom se slažem	43	20,4	20,4	91,9
u potpunosti se slažem	17	8,1	8,1	100,0
ukupno	211	100,0	100,0	

Najveći broj ispitanika, ukupno 77,7% (164/211), naveo je da se u potpunosti slaže sa tvrdnjom *Praćenje i prijavljivanje neželjenih reakcija na lekove bi trebalo da bude profesionalna obaveza svih zdravstvenih radnika koji učestvuju u primeni lekova* (Tabela 24).

Tabela 24. USFV_05 Praćenje i prijavljivanje neželjenih reakcija na lekove bi trebalo da bude profesionalna obaveza svih zdravstvenih radnika koji učestvuju u primeni lekova

	frekvencija	%	% validnih	kumulativni %
validni uopšte se ne slažem	3	1,4	1,4	1,4
uglavnom se ne slažem	3	1,4	1,4	2,8
niti se ne slažem, niti se slažem	12	5,7	5,7	8,5
uglavnom se slažem	29	13,7	13,7	22,3
u potpunosti se slažem	164	77,7	77,7	100,0
ukupno	211	100,0	100,0	

Najveći broj ispitanika, ukupno 88,6% (187/211), naveo je da se u potpunosti slaže sa tvrdnjom *Zdravstveni radnici koji prate i prijavljuju neželjene reakcije na lekove daju važan doprinos efikasnosti nacionalnog sistema farmakovigilance* (Tabela 25).

Tabela 25. USFV_06 Zdravstveni radnici koji prate i prijavljuju neželjene reakcije na lekove daju važan doprinos efikasnosti nacionalnog sistema farmakovigilance

	frekvencija	%	% validnih	kumulativni %
validni uopšte se ne slažem	2	0,9	0,9	0,9
niti se ne slažem, niti se slažem	7	3,3	3,3	4,3
uglavnom se slažem	15	7,1	7,1	11,4
u potpunosti se slažem	187	88,6	88,6	100,0
ukupno	211	100,0	100,0	

Najveći broj ispitanika, ukupno 78,7% (166/211), naveo je da se u potpunosti slaže sa tvrdnjom *Spreman sam da u budućoj praksi u najvećoj mogućoj meri pratim i prijavljujem neželjene reakcije na lekove koje ću koristiti u radu sa pacijentima* (Tabela 26).

Tabela 26. USFV_07 Spreman sam da u budućoj praksi u najvećoj mogućoj meri pratim i prijavljujem neželjene reakcije na lekove koje ću koristiti u radu sa pacijentima

	frekvencija	%	% validnih	kumulativni %
validni uopšte se ne slažem	2	0,9	0,9	0,9
ni se ne slažem, ni se slažem	12	5,7	5,7	6,6
uglavnom se slažem	31	14,7	14,7	21,3
u potpunosti se slažem	166	78,7	78,7	100,0
ukupno	211	100,0	100,0	

Najveći broj ispitanika, ukupno 53,1% (112/211), naveo je da se uopšte ne slaže sa tvrdnjom *Prijavljivanje neželjenih reakcija na lekove nije poželjno u određenim situacijama* (Tabela 27).

Tabela 27. USFV_08 Prijavljivanje neželjenih reakcija na lekove nije poželjno u određenim situacijama

	frekvencija	%	% validnih	kumulativni %
validni uopšte se ne slažem	112	53,1	53,1	53,1
uglavnom se ne slažem	43	20,4	20,4	73,5
ni se ne slažem, ni se slažem	28	13,3	13,3	86,7
uglavnom se slažem	12	5,7	5,7	92,4
u potpunosti se slažem	16	7,6	7,6	100,0
ukupno	211	100,0	100,0	

Najveći broj ispitanika, ukupno 32,7% (69/211), naveo je da se uopšte ne slaže sa tvrdnjom *Uveren sam da će na moje buduće odluke o prijavljivanju neželjenih reakcija na lekove u velikoj meri uticati i poslovna politika ustanove u kojoj ću biti zaposlen i/ili mišljenja i stavovi osoba koje mi budu nadređene* (Tabela 28).

Tabela 28. USFV_09 Uveren sam da će na moje buduće odluke o prijavljivanju neželjenih reakcija na lekove u velikoj meri uticati i poslovna politika ustanove u kojoj ću biti zaposlen i/ili mišljenja i stavovi osoba koje mi budu nadređene

	frekvencija	%	% validnih	kumulativni %
validni uopšte se ne slažem	69	32,7	32,7	32,7
uglavnom se ne slažem	28	13,3	13,3	46,0
niti se ne slažem, niti se slažem	44	20,9	20,9	66,8
uglavnom se slažem	36	17,1	17,1	83,9
u potpunosti se slažem	34	16,1	16,1	100,0
ukupno	211	100,0	100,0	

Najveći broj ispitanika, ukupno 25,1% (53/211), naveo je da se niti ne slaže, niti slaže sa tvrdnjom *Plašim se da bih zbog bezuslovnog prijavljivanja svih neželjenih reakcija na lekove mogao doživeti različite neprijatnosti na budućem poslu, ili čak biti kažnjen* (Tabela 29).

Tabela 29. USFV_10 Plašim se da bih zbog bezuslovnog prijavljivanja svih neželjenih reakcija na lekove mogao doživeti različite neprijatnosti na budućem poslu, ili čak biti kažnjen

	frekvencija	%	% validnih	kumulativni %
validni uopšte se ne slažem	47	22,3	22,3	22,3
uglavnom se ne slažem	47	22,3	22,3	44,5
niti se ne slažem, niti se slažem	53	25,1	25,1	69,7
uglavnom se slažem	39	18,5	18,5	88,2
u potpunosti se slažem	25	11,8	11,8	100,0
ukupno	211	100,0	100,0	

Najveći broj ispitanika, ukupno 23,7% (50/211), naveo je da se niti ne slaže, niti slaže sa tvrdnjom *Treba biti obazriv prilikom prijavljivanja pojedinih neželjenih reakcija na lekove, jer bi ih neko mogao pripisati mojoj nestručnosti ili nesavesnom radu* (Tabela 30).

Tabela 30. USFV_11 Treba biti obazriv prilikom prijavljivanja pojedinih neželjenih reakcija na lekove, jer bi ih neko mogao pripisati mojoj nestručnosti ili nesavesnom radu

		frekvencija	%	% validnih	kumulativni %
validni	uopšte se ne slažem	49	23,2	23,2	23,2
	uglavnom se ne slažem	37	17,5	17,5	40,8
	niti se ne slažem, niti se slažem	50	23,7	23,7	64,5
	uglavnom se slažem	45	21,3	21,3	85,8
	u potpunosti se slažem	30	14,2	14,2	100,0
	ukupno	211	100,0	100,0	

Najveći broj ispitanika, ukupno 32,7% (69/211), naveo je da se uopšte ne slaže sa tvrdnjom *Ako budem prečesto prijavljivao neželjene reakcije na lekove, to može negativno uticati na moj budući profesionalni ugled* (Tabela 31).

Tabela 31. USFV_12 Ako budem prečesto prijavljivao neželjene reakcije na lekove, to može negativno uticati na moj budući profesionalni ugled

		frekvencija	%	% validnih	kumulativni %
validni	uopšte se ne slažem	69	32,7	32,7	32,7
	uglavnom se ne slažem	36	17,1	17,1	49,8
	niti se ne slažem, niti se slažem	56	26,5	26,5	76,3
	uglavnom se slažem	26	12,3	12,3	88,6
	u potpunosti se slažem	24	11,4	11,4	100,0
	ukupno	211	100,0	100,0	

Najveći broj ispitanika, ukupno 32,7% (69/211), naveo je da se uopšte ne slaže sa tvrdnjom *Smatram da je bespotrebno prijavljivati blage i/ili retke reakcije na lekove, jer to često može uticati da se neki lek neopravdano povuče iz upotrebe* (Tabela 32).

Tabela 32. USFV_13 Smatram da je bespotrebno prijavljivati blage i/ili retke reakcije na lekove, jer to često može uticati da se neki lek neopravdano povuče iz upotrebe

		frekvencija	%	% validnih	kumulativni %
validni	uopšte se ne slažem	69	32,7	32,7	32,7
	uglavnom se ne slažem	58	27,5	27,5	60,2
	niti se ne slažem, niti se slažem	49	23,2	23,2	83,4
	uglavnom se slažem	19	9,0	9,0	92,4
	u potpunosti se slažem	16	7,6	7,6	100,0
	ukupno	211	100,0	100,0	

Najveći broj ispitanika, ukupno 40,3% (85/211), naveo je da se niti ne slaže, niti slaže sa tvrdnjom *Većina registrovanih RETKIH neželjenih reakcija na lekove je najčešće rezultat pogrešne opservacije zdravstvenih radnika ili manipulacija konkurentskih farmaceutskih kompanija* (Tabela 33).

Tabela 33. USFV_14 Većina registrovanih RETKIH neželjenih reakcija na lekove je najčešće rezultat pogrešne opservacije zdravstvenih radnika ili manipulacija konkurentskih farmaceutskih kompanija

		frekvencija	%	% validnih	kumulativni %
validni	uopšte se ne slažem	49	23,2	23,2	23,2
	uglavnom se ne slažem	38	18,0	18,0	41,2
	niti se ne slažem, niti se slažem	85	40,3	40,3	81,5
	uglavnom se slažem	21	10,0	10,0	91,5
	u potpunosti se slažem	18	8,5	8,5	100,0
	ukupno	211	100,0	100,0	

Najveći broj ispitanika, ukupno 28,9% (61/211), naveo je da se uglavnom ne slaže sa tvrdnjom *U prijavljivanju neželjenih reakcija, treba biti uglavnom usmeren na nove lekove, jer smatram da su dejstva lekova koji su u dugotrajnoj upotrebi već dovoljno proučena* (Tabela 34).

Tabela 34. USFV_15 U prijavljivanju neželjenih reakcija, treba biti uglavnom usmeren na nove lekove, jer smatram da su dejstva lekova koji su u dugotrajnoj upotrebi već dovoljno proučena

		frekvencija	%	% validnih	kumulativni %
validni	uopšte se ne slažem	43	20,4	20,4	20,4
	uglavnom se ne slažem	61	28,9	28,9	49,3
	niti se ne slažem, niti se slažem	50	23,7	23,7	73,0
	uglavnom se slažem	40	19,0	19,0	91,9
	u potpunosti se slažem	17	8,1	8,1	100,0
	ukupno	211	100,0	100,0	

Najveći broj ispitanika, ukupno 36,0% (76/211), naveo je da se uopšte ne slaže sa tvrdnjom *Treba naročito obratiti pažnju na pojavu neželjenih reakcija na lekove nerenomiranih proizvođača, jer smatram da je brend leka u najvećem broju slučajeva ujedno i garancija bezbednosti njegove primene* (Tabela 35).

Tabela 35. USFV_16 Treba naročito obratiti pažnju na pojavu neželjenih reakcija na lekove nerenomiranih proizvođača, jer smatram da je brend leka u najvećem broju slučajeva ujedno i garancija bezbednosti njegove primene

		frekvencija	%	% validnih	kumulativni %
validni	uopšte se ne slažem	76	36,0	36,0	36,0
	uglavnom se ne slažem	50	23,7	23,7	59,7
	niti se ne slažem, niti se slažem	50	23,7	23,7	83,4
	uglavnom se slažem	18	8,5	8,5	91,9
	u potpunosti se slažem	17	8,1	8,1	100,0
	ukupno	211	100,0	100,0	

Najveći broj ispitanika, ukupno 34,6% (73/211), naveo je da se niti ne slaže, niti slaže sa tvrdnjom *Osećam se nesigurno u pogledu prepoznavanja i prijavljivanja neželjenih reakcija na lekove koje nisu već opisane u Sažetku karakteristika leka* (Tabela 36).

Tabela 36. USFV_17 Osećam se nesigurno u pogledu prepoznavanja i prijavljivanja neželjenih reakcija na lekove koje nisu već opisane u Sažetku karakteristika leka

		frekvencija	%	% validnih	kumulativni %
validni	uopšte se ne slažem	23	10,9	10,9	10,9
	uglavnom se ne slažem	36	17,1	17,1	28,0
	niti se ne slažem, niti se slažem	73	34,6	34,6	62,6
	uglavnom se slažem	52	24,6	24,6	87,2
	u potpunosti se slažem	27	12,8	12,8	100,0
	ukupno	211	100,0	100,0	

Najveći broj ispitanika, ukupno 33,2% (70/211), naveo je da se uglavnom slaže sa tvrdnjom *Na osnovu dosadašnjeg iskustva sa vežbi, smatram da zdravstveni radnici uglavnom nemaju dovoljno vremena za praćenje i prijavljivanje neželjenih reakcija na lekove* (Tabela 37).

Tabela 37. USFV_18 Na osnovu dosadašnjeg iskustva sa vežbi, smatram da zdravstveni radnici uglavnom nemaju dovoljno vremena za praćenje i prijavljivanje neželjenih reakcija na lekove

		frekvencija	%	% validnih	kumulativni %
validni	uopšte se ne slažem	6	2,8	2,8	2,8
	uglavnom se ne slažem	12	5,7	5,7	8,5
	niti se ne slažem, niti se slažem	54	25,6	25,6	34,1
	uglavnom se slažem	70	33,2	33,2	67,3
	u potpunosti se slažem	69	32,7	32,7	100,0
	ukupno	211	100,0	100,0	

Najveći broj ispitanika, ukupno 35,1% (74/211), naveo je da se niti ne slaže, niti slaže sa tvrdnjom *Osećam odbojnost prema prijavljivanju neželjenih reakcija na lekove, jer mislim da je postojeća procedura prijavljivanja neželjenih reakcija na lekove u Srbiji previše zahtevna u administrativnom smislu* (Tabela 38).

Tabela 38. USFV_19 Osećam odbojnost prema prijavljivanju neželjenih reakcija na lekove, jer mislim da je postojeća procedura prijavljivanja neželjenih reakcija na lekove u Srbiji previše zahtevna u administrativnom smislu

		frekvencija	%	% validnih	kumulativni %
validni	uopšte se ne slažem	49	23,2	23,2	23,2
	uglavnom se ne slažem	45	21,3	21,3	44,5
	niti se ne slažem, niti se slažem	74	35,1	35,1	79,6
	uglavnom se slažem	27	12,8	12,8	92,4
	u potpunosti se slažem	16	7,6	7,6	100,0
	ukupno	211	100,0	100,0	

Najveći broj ispitanika, ukupno 35,1% (74/211), naveo je da se u potpunosti slaže sa tvrdnjom *Razočaran sam činjenicom da zakonom nije predviđena novčana stimulacija zdravstvenih radnika koji prate i prijavljuju neželjene reakcije na lekove, jer smatram da ispunjavanje te obaveze zahteva ulaganje dodatnog truda i vremena* (Tabela 39).

Tabela 39. USFV_20 Razočaran sam činjenicom da zakonom nije predviđena novčana stimulacija zdravstvenih radnika koji prate i prijavljuju neželjene reakcije na lekove, jer smatram da ispunjavanje te obaveze zahteva ulaganje dodatnog truda i vremena

		frekvencija	%	% validnih	kumulativni %
validni	uopšte se ne slažem	31	14,7	14,7	14,7
	uglavnom se ne slažem	27	12,8	12,8	27,5
	niti se ne slažem, niti se slažem	41	19,4	19,4	46,9
	uglavnom se slažem	38	18,0	18,0	64,9
	u potpunosti se slažem	74	35,1	35,1	100,0
	ukupno	211	100,0	100,0	

5.2.5 Korelacije TZFV, NSNRL i PSFV sa drugim merama

U cilju ispitivanja konvergentne validnosti *Testa znanja o farmakovigilanci za studente zdravstvenih nauka* (TZFV), izračunate su korelacije (Spearmanove rang korelacije - ρ) sa ocenama koje su ispitanici dobili na ispitima iz predmeta koji su relevantni za ovu studiju. Dobijene su sledeće značajne korelacije (**Tabela 40**).

Tabela 40. Spearmanove rang korelacije TZFV i drugih mera

Mera	ρ	ρ_c	p	n
PSNRL	0.27	0.31	0.00	211
PSFV	0.18	0.21	0.01	211
Oцена iz predmeta Farmakologija i toksikologija	0.47	0.52	0.02	25
Prosečna ocena na studijama	0.22	0.24	0.00	211

Napomena: ρ_c označava korelaciju sa korekcijom za atenuaciju (nepouzdanost mera); za korelacije sa ocenama korelacija je korigovana za nepouzdanost instrumenta

Korelacije sa pozitivnim stavovima prema prijavljivanju NRL, prema farmakovigilanci i sa prosečnom ocenom na studijama su očekivano pozitivnog smera, ali su niske. Smer korelacija potvrđuje konstrukt (konvergentnu) validnost TZFV, ali visina korelacija je u izvesnoj meri umanjena zbog nesavršene pouzdanosti korelata (ovo se posebno odnosi na ocene koje su naveli ispitanici u odnosu na koje korelacija nije mogla biti korigovana, jer stepen njihove pouzdanosti nije poznat). TZFV najviše korelira sa ocenom iz predmeta Farmakologija i toksikologija, a utvrđena korelacija je umerenog stepena. Međutim, treba uzeti u obzir da je ova korelacija dobijena na izdvojenom uzorku od 25 ispitanika. Korelacije sa ostalim ocenama iz relevantnih ispita nisu statistički značajne.

Statistički značajne rang korelacije ostvarenih skorova na PSNRL subskali USFV sa ocenama na ispitima iz relevantnih predmeta su prikazane u **Tabeli 41**.

Tabela 41. Spearmanove rang korelacije subskale PSNRL i drugih mera

Mera	ρ	ρ_c	p	n
Ocena iz predmeta Klinička farmakologija	0.37	0.39	0.04	31
Ocena iz predmeta Farmakoterapija	0.30	0.32	0.03	50
Ocena iz predmeta Farmakologija sa toksikologijom	0.34	0.36	0.02	46
Prosečna ocena na studijama	0.20	0.21	0.00	211

Napomena: ρ_c označava korelaciju sa korekcijom za atenuaciju (nepouzdanost mera); za korelacije sa ocenama korelacija je korigovana samo za nepouzdanost instrumenta

Korelacije subskale PSNRL sa ocenama na ispitima iz relevantnih predmeta su očekivano pozitivnog smera. Smer korelacija i visina potvrđuje konstrukt (konvergentnu) validnost PSNRL subskale. Korelacije subskale PSNRL sa ocenama su više u odnosu na utvrđen nivo korelacije između ocena i TZFV. Sve korelacije, osim korelacije sa prosečnom ocenom na studijama su umerenog stepena. Najviši utvrđeni stepen korelacije ove subskale je sa ocenama iz predmeta Klinička farmakologija i Farmakologija sa toksikologijom, nešto niži sa ocenom iz predmeta Farmakoterapija, a najniži sa vrednošću prosečne ocene tokom studija. Korelacije sa ocenama iz ostalih relevantnih predmeta nisu statistički značajne. Takođe, ispitivane su i korelacije PSFV subskale USFV sa ocenama iz relevantnih predmeta i prosečnom ocenom na studijama (**Tabela 42**).

Tabela 42 – Spearmanove rang korelacije subskale PSFV i drugih mera

Mera	ρ	ρ_c	p	n
Ocena iz predmeta Specijalna farmakologija	0.23	0.24	0.01	120
Ocena iz predmeta Klinička farmakologija	0.39	0.43	0.03	31
Prosečna ocena na studijama	0.23	0.25	0.00	211

Napomena: ρ_c označava korelaciju sa korekcijom za atenuaciju (nepouzdanost mera); za korelacije sa ocenama korelacija je korigovana samo za nepouzdanost instrumenta

Subskala PSFV značajno pozitivno korelira samo sa ocenama iz predmeta Specijalna farmakologija (nizak stepen pozitivne korelacije), Klinička farmakologija (umeren stepen pozitivne korelacije) i prosečnom ocenom tokom studija (nizak stepen pozitivne korelacije). Ostale korelacije subskale PSFV sa ocenama iz relevantnih predmeta nisu statistički značajne.

5.3 Razlike na osnovu pripadnosti fakultetu

S obzirom da distribucije ostvarenih skorova na TZFV, kao i na USFV subskalama PSNRL i PSFV značajno odstupaju od normalnih u skoro svim grupama ispitanika formiranim na osnovu pripadnosti jednom od tri fakulteta koji su učestvovali u ovom istraživanju, razlike među njima su statistički testirane neparametrijskom zamenom za jednosmernu analizu varijanse – Kruskal-Wallis testom sume rangova.

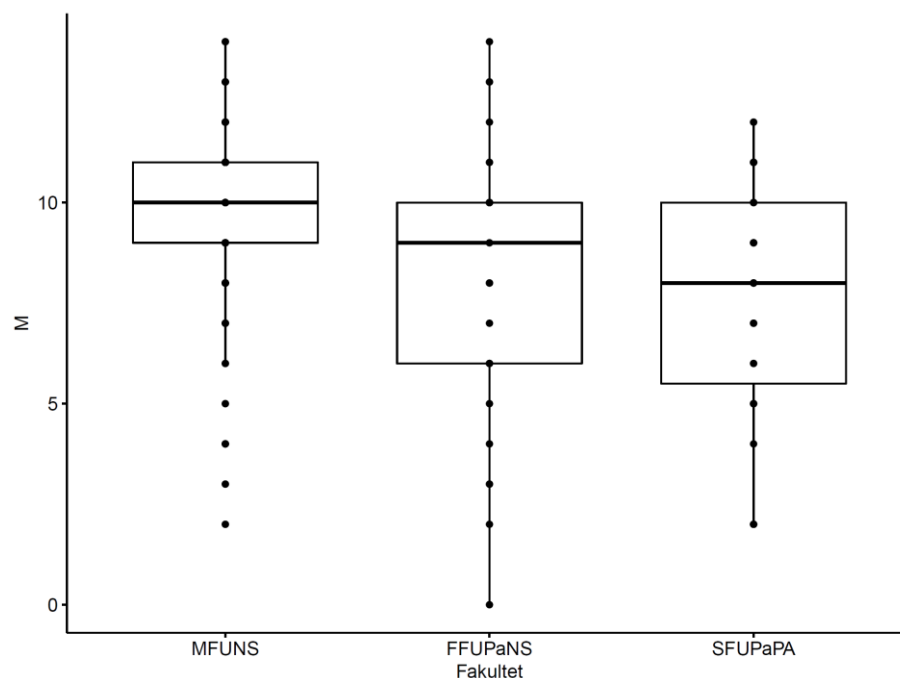
5.3.1 Test znanja o farmakovigilanci za studente zdravstvenih nauka (TZFV)

Najviše skorove na TZFV ostvarili su studenti Medicinskog fakulteta Univerziteta u Novom Sadu (MFUNS), zatim slede studenti Farmaceutskog fakulteta Univerziteta “Privredna akademija” u Novom Sadu (FFUPaNS), dok su najniži skorovi registrovani među studentima Stomatološkog fakulteta Pančevo Univerziteta “Privredna akademija” u Novom Sadu (SFUPaPA). Rezultati su prikazani numerički i grafički (**Tabela 43**, **Grafikon 6**).

Tabela 43 – Deskriptivni statistici za TZFV skor po fakultetima

Fakultet	n	M	SD	Me	IKO
MFUNS	144	9,72	2,08	10	2
FFUPaNS	28	8,14	3,54	9	4
SFUPaPA	39	7,72	3,06	8	4,5

Napomena: IKO – interkvartilni opseg



Grafikon 6. Razlike u ostvarenim TZFV skorovima po fakultetima

Ispitanici sa svih fakulteta koji su bili uključeni u studiju su ostvarili više od 50% tačnih odgovora na TZFV. Studenti Medicinskog fakulteta Univerziteta u Novom Sadu (MFUNS) u proseku su odgovorili tačno na 69,4% pitanja u TZFV, studenti Farmaceutskog fakulteta Univerziteta “Privredna akademija” u Novom Sadu (FFUPaNS) na 58,14%, dok su studenti Stomatološkog fakulteta Pančevo Univerziteta “Privredna akademija” u Novom Sadu (SFUPaPA) dali tačne odgovore na 55,14% pitanja u testu. Posmatrano na ukupnom uzorku, ispitanici su u proseku tačno odgovorili na 65,3% pitanja u TZFV.

Kruskal-Wallis testom sume rangova utvrđeno je da postoje statistički značajne razlike među studentima različitih fakulteta u visini ostvarenih TZFV skorova ($H_{(2)}=15,595$; $p=0,0004108$). Primenom Wilcoxonovog testa sume rangova, post-hoc poređenja po parovima su pokazala da nema značajnih razlika između studenata FFUPaNS i SFUPaPA, dok su studenti MFUNS ostvarili statistički značajno više TZFV skorove u odnosu na studente FFUPaNS ($p=0,04315$) i studenata SFUPaPA ($p=0,00076$). Prilikom poređenja po parovima,

nivo značajnosti p je korigovan Benjamini & Holm korekcijom, fdr (eng. *false discovery rate*, fdr). Ova korekcija je bila primenjivana u svim slučajevima poređenja po parovima.

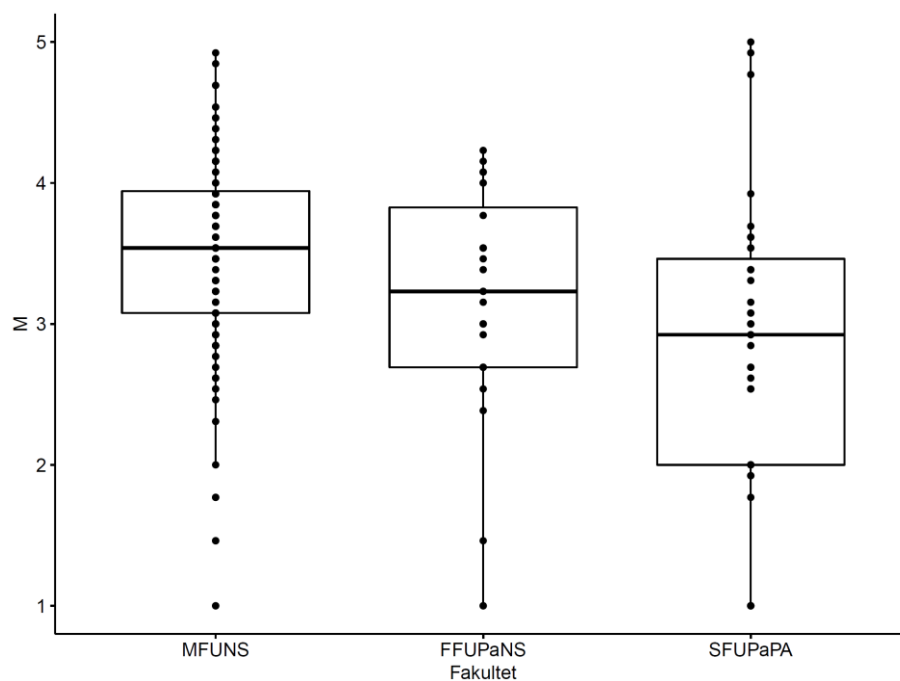
5.3.2 USFV subskala Pozitivni stavovi prema prijavljivanju NRL (PSNRL)

Najpozitivnije stavove prema prijavljivanju neželjenih reakcija na lekove su pokazali studenti Medicinskog fakulteta Univerziteta u Novom Sadu (MFUNS), zatim slede studenti Farmaceutskog fakulteta Univerziteta “Privredna akademija” u Novom Sadu (FFUPaNS), dok su najmanje pozitivne stavove prema prijavljivanju NRL pokazali studenti Stomatološkog fakulteta Pančevo Univerziteta “Privredna akademija” u Novom Sadu (SFUPaPA) (Tabela 44, Grafikon 7).

Tabela 44 – Deskriptivni statistici za PSNRL skor po fakultetima

Fakultet	n	M	SD	Me	IKO
MFUNS	144	45,53	8,54	46,00	11,25
FFUPaNS	28	40,79	11,46	42,00	14,75
SFUPaPA	39	36,33	13,55	38,00	19,00

Napomena: IKO – interkvartilni opseg



Grafikon 7. Razlike u ostvarenim PSNRL skorovima po fakultetima

I u slučaju PSNRL subskale *Upitnika za procenu stavova o farmakovigilanci za studente zdravstvenih nauka (USFV)*, testiranje primenom Kruskal-Wallis testa sume rangova je pokazalo postojanje statistički značajne razlike u visini ostvarenih skorova među studentima različitih fakulteta ($H_{(2)}=20,05$; $p=0,0004428$). Post-hoc poređenjem po parovima, jedina značajna razlika je utvrđena između studenata MFUNS i SFUPaPA.

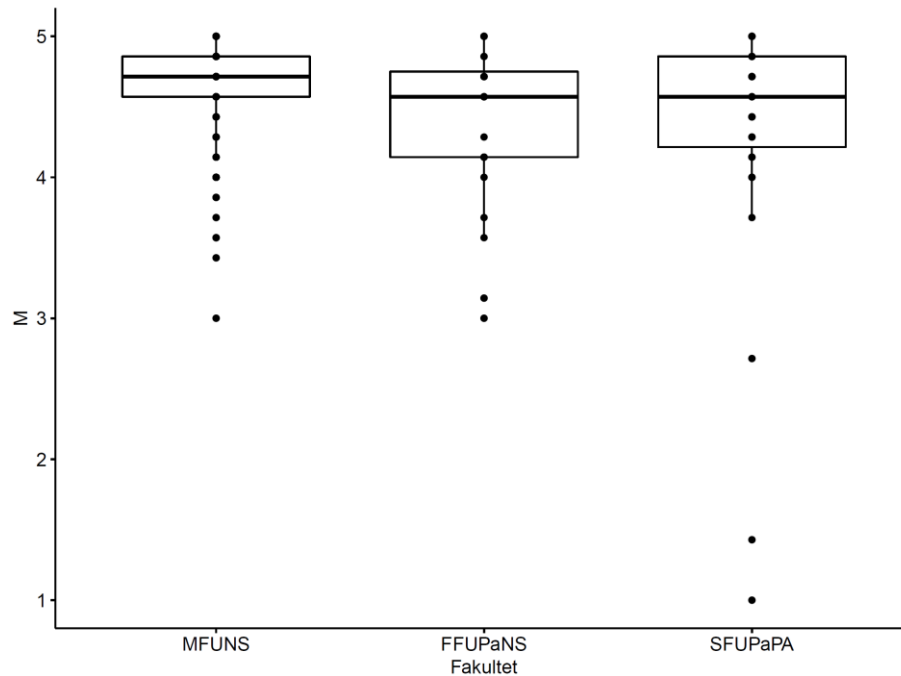
5.3.3 USFV subskala Pozitivni stavovi prema farmakovigilanci (PSFV)

Najpozitivnije stavove prema farmakovigilanci su pokazali studenti Medicinskog fakulteta Univerziteta u Novom Sadu (MFUNS), zatim studenti Farmaceutskog fakulteta Univerziteta “Privredna akademija” u Novom Sadu (FFUPaNS), dok su najmanje pozitivni stavovi o farmakovigilanci i u ovom slučaju registrovani među studentima Stomatološkog fakulteta Pančevo Univerziteta “Privredna akademija” u Novom Sadu (SFUPaPA) (**Tabela 45, Grafikon 8**). Svakako treba napomenuti da su studenti svih fakulteta koji su bili uključeni u studiju ostvarili visoke skorove na PSFV subskali *Upitnika za procenu stavova o farmakovigilanci za studente zdravstvenih nauka (USFV)*, pokazujući na taj način izražen pozitivan stav prema farmakovigilanci. Utvrđene razlike u ostvarenom PSFV skor u odnosu na razlike koje su utvrđene u ostvarenom PSNRL skor u.

Tabela 45 – Deskriptivni statistici za PSFV skor po fakultetima

Fakultet	n	M	SD	Me	IKO
MFUNS	144	32,59	2,50	33,00	2,00
FFUPaNS	28	31,04	3,82	32,00	4,25
SFUPaPA	39	30,38	6,05	32,00	4,50

Napomena: IKO – interkvartilni opseg



Grafikon 8. Razlike u ostvarenim PSFV skorovima po fakultetima

Testiranjem primenom Kruskal-Wallis testa sume rangova je potvrđeno postojanje statistički značajne razlike u visini ostvarenog PSFV skora između studenata različitih fakulteta na nivou značajnosti $p < 0,05$, ali ne i na nivou $p < 0,01$ ($H_{(2)} = 8,683$; $p = 0,01302$). Post-hoc poređenja po parovima pokazala su da je samo razlika u ostvarenom PSFV skoru između studenata MFUNS i SFUPaPA statistički značajna, i to granično ($p = 0,049$).

5.4 Razlike na osnovu pripadnosti studijskom programu

S obzirom da distribucije ostvarenih skorova na TZFV, kao i subskalama PSNRL i PSFV značajno odstupaju od normalne raspodele po grupama nezavisne varijable *studijski program*, razlike među njima su i u ovom slučaju statistički testirane neparametrijskom zamenom za jednosmernu analizu varijanse – Kruskal-Wallis testom sume rangova.

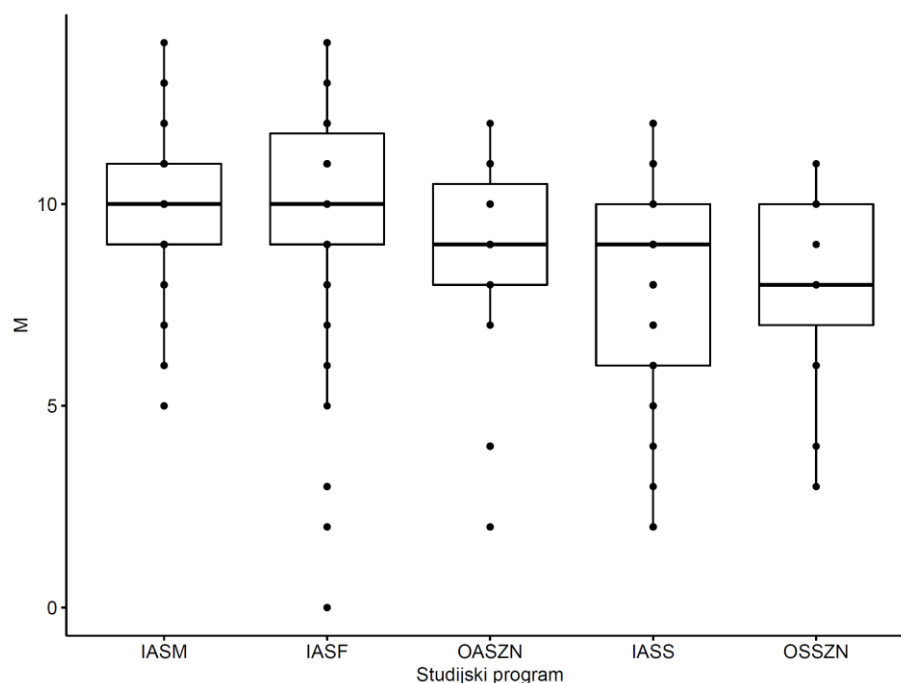
5.4.1 Test znanja o farmakovigilanci za studente zdravstvenih nauka (TZFV)

Najviše TZFV skorove su ostvarili studenti integrisanih akademskih studija medicine (IASM), zatim slede studenti integrisanih akademskih studija farmacije (IASF) i osnovnih akademskih studija zdravstvene nege (OASZN), dok su najniže i približno jednake skorove ostvarili studenti integrisanih akademskih studija stomatologije (IASS) i osnovnih strukovnih studija zdravstvene nege (OSSZN) (Tabela 46, Grafikon 9).

Tabela 46 – Deskriptivni statistici za TZFV skor po studijskim programima

Studijski program	n	M	SD	Me	IKO
Integrisane akademske studije medicine (IASM)	78	9,96	1,81	10	2,00
Integrisane akademske studije farmacije (IASF)	42	9,67	3,03	10	2,75
Osnovne akademske studije zdravstvene nege (OASZN)	19	8,68	2,71	9	2,50
Integrisane akademske studije stomatologije (IASS)	57	8,05	2,92	9	4,00
Osnovne strukovne studije zdravstvene nege (OSSZN)	15	8,07	2,37	8	3,00

Napomena: IKO – interkvartilni opseg



Grafikon 9. Razlike u ostvarenim TZFV skorovima po studijskim programima

Studenti svih studijskih programa su znali tačne odgovore na više od 50% pitanja u TZFV: studenti integrisanih akademskih studija medicine (IASM) su u proseku odgovorili tačno na 71% pitanja, studenti integrisanih akademskih studija farmacije (IASF) na 69%, osnovnih akademskih studija zdravstvene nege (OASZN) na 62%, dok su studenti integrisanih akademskih studija stomatologije (IASS) i osnovnih strukovnih studija zdravstvene nege (OSSZN) tačno odgovorili na približno 57,5% pitanja u testu.

Primenom Kruskal-Wallis testa sume rangova je utvrđeno postojanje statistički značajne razlike u visini ostvarenih TZFV skorova između studenata različitih studijskih programa koji su učestvovali u ovom istraživanju ($H_{(4)}=20,691$; $p=0,0003646$). Post-hoc poređenja po parovima pokazala su da značajne razlike postoje između studenata integrisanih akademskih studija medicine (IASM) i integrisanih akademskih studija farmacije (IASF) sa jedne, i integrisanih akademskih studija stomatologije (IASS) i osnovnih strukovnih studija zdravstvene nege (OSSZN), sa druge strane. Istovremeno, utvrđeno je da se na osnovu ostvarenog TZFV skora studenti IASM, IASF i OASZN međusobno ne razlikuju statistički značajno. Takođe, statistički značajne razlike na osnovu ostvarenog TZFV skora nisu utvrđene ni između studenata OASZN, IASS i OSSZN (Tabela 47).

Tabela 47 – Utvrđene p vrednosti poređenja po parovima za različite studijske programe (Wilcoxon test): TZFV skor

Studijski program	IASM	IASF	OASZN	IASS
IASF	0,8759			
OASZN	0,1832	0,2354		
IASS	0,0016**	0,0141*	0,4547	
OSSZN	0,0141*	0,0489*	0,4385	0,8759

Napomena: ** razlika značajna na nivou $p<0,01$; * razlika značajna na nivou $p<0,05$

5.4.2 USFV subskala Pozitivni stavovi prema prijavljivanju NRL (PSNRL)

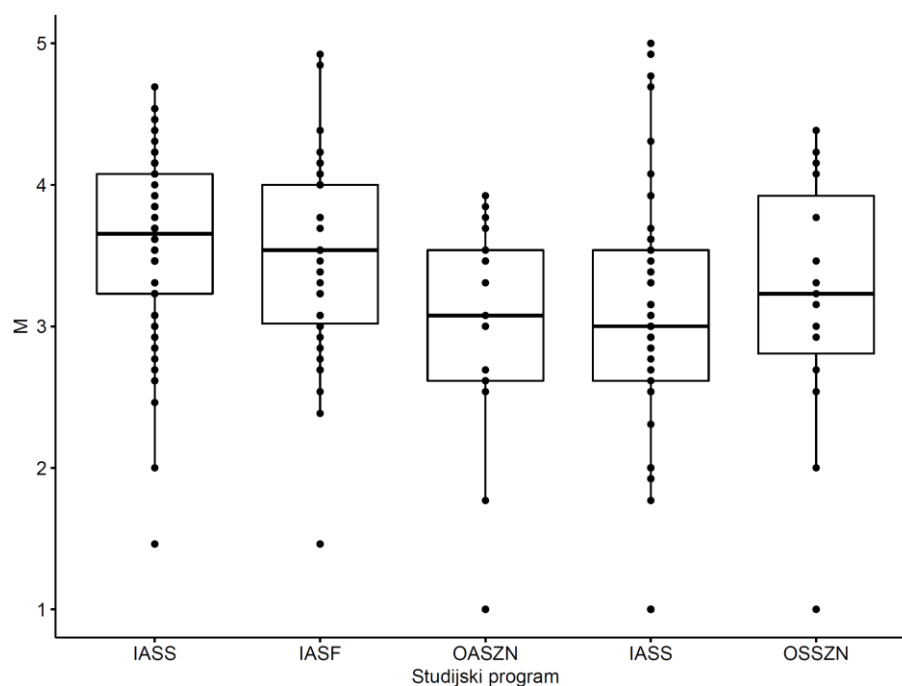
Najviše skorove na PSNRL subskali Uпитnika za procenu stavova studenata zdravstvenih nauka o farmakovigilanci (USFV) su ostvarili studenti integrisanih akademskih studija medicine (IASM) i integrisanih akademskih studija farmacije (IASF), što znači da ovaj deo populacije ispitanika ima najpozitivnije stavove prema prijavljivanju neželjenih reakcija na

lekove. U visini ostvarenog skora na ovoj USFV subskali slede studenti osnovnih strukovnih studija zdravstvene nege (OSSZN), a najniže i međusobno slične skorove su ostvarili studenti osnovnih akademskih studija zdravstvene nege (OASZN) i integrisanih akademskih studija stomatologije (IASS) (**Tabela 48, Grafikon 10**). Kod studenata IASM, IASF i OSSZN stavovi prema prijavljivanju neželjenih reakcija na lekove su pretežno pozitivni (prosečni skorovi viši od 3), dok su kod studenata OASZN i IASS uglavnom neutralni (prosečni skorovi oko 3).

Tabela 48 – Deskriptivni statistici za PSNRL skor po studijskim programima

Studijski program	n	M	SD	Me	IKO
Integrirane akademske studije medicine (IASM)	78	46,69	8,03	47,50	11,00
Integrirane akademske studije farmacije (IASF)	42	45,45	8,88	46,00	12,75
Osnovne strukovne studije zdravstvene nege (OSSZN)	15	41,53	11,86	42,00	14,50
Integrirane akademske studije stomatologije (IASS)	57	38,86	12,32	39,00	12,00
Osnovne akademске studije zdravstvene nege (OASZN)	19	38,21	11,38	40,00	12,00

Napomena: IKO – interkvartilni opseg



Grafikon 10. Razlike u ostvarenim PSNRL skorovima po studijskim programima

Primenom Kruskal-Wallis testa sume rangova potvrđeno je postojanje statistički značajne razlike u visini ostvarenih PSNRL skorova između studenata različitih studijskih programa ($H_{(4)}=24,183$; $p=0,0000734$). Post-hoc poređenja po parovima (**Tabela 49**) pokazala su da su studenti IASM ostvarili značajno više PSNRL skorove od studenata OASZN i IASS. Takođe, utvrđeno je i da su studenti IASF ostvarili značajno više skorove od studenata IASS, dok za ostale razlike nije utvrđen statistički značaj.

Tabela 49 – Utvrđene p vrednosti poređenja po parovima za različite studijske programe (Wilcoxon test): PSNRL skor

Studijski program	IASM	IASF	OASZN	IASS
IASF	0,46323			
OASZN	0,00911**	0,05929		
IASS	0,00018**	0,01103*	0,91391	
OSSZN	0,20777	0,46323	0,51752	0,46323

Napomena: ** razlika značajna na nivou $p<0,01$; * razlika značajna na nivou $p<0,05$

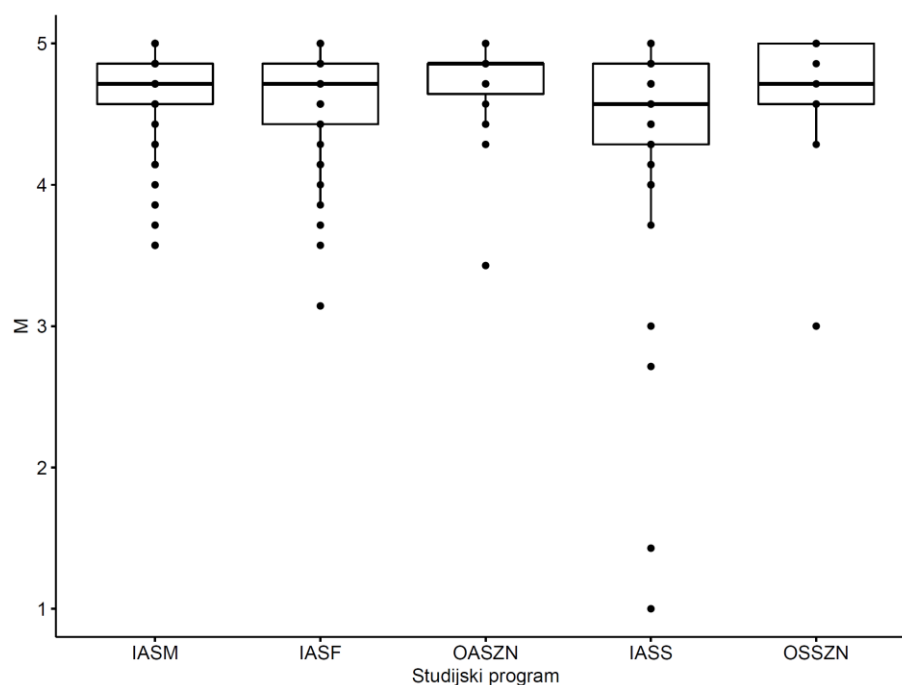
5.4.3 USFV subskala *Pozitivni stavovi prema farmakovigilanci (PSFV)*

Na PSFV subskali Upitnika za procenu stavova studenata zdravstvenih nauka o farmakovigilanci (USFV) ispitanici sa različitih studijskih programa postižu najujednačenije i vrlo visoke skorove (maksimalni mogući rezultat je 5, a prosečne vrednosti ostvarenih skorova su uglavnom više od 4,5), što znači da svi ispitanici u ovom uzorku imaju pozitivne stavove prema farmakovigilanci (odnosno, razumeju njen značaj). Najviše PSFV skorove su ostvarili studenti osnovnih akademskih studija zdravstvene nege (OASZN), integrisanih akademskih studija medicine (IASM) i osnovnih strukovnih studija zdravstvene nege (OSSZN), dok su nešto niže skorove na ovoj USFV subskali ostvarili studenti integrisanih akademskih studija farmacije (IASF) i integrisanih akademskih studija stomatologije (IASS) (**Tabela 50, Grafikon 11**).

Tabela 50 – Deskriptivni statistici za PSFV skor po studijskim programima

Studijski program	n	M	SD	Me	IKO
Osnovne akademske studije zdravstvene nege (OASZN)	19	32,84	2,59	34,0	1,50
Integrirane akademske studije medicine (IASM)	78	32,63	2,36	33,0	3,00
Osnovne strukovne studije zdravstvene nege (OSSZN)	15	32,60	3,58	33,0	3,00
Integrirane akademske studije farmacije (IASF)	42	31,93	3,02	33,0	3,00
Integrirane akademske studije stomatologije (IASS)	57	30,67	5,34	32,00	4,00

Napomena: IKO – interkvartilni opseg



Grafikon 11. Razlike u ostvarenim PSFV skorovima po studijskim programima

Rezultati Kruskal-Wallis testa sume rangova su pokazali da postoje statistički značajne razlike u ostvarenim PSFV skorovima između različitih studijskih programa ($H_{(4)}=9,639$; $p=0,04698$). Međutim, post-hoc poređenja po parovima uz primenu bilo koje korekcije za višestruka poređenja nisu dokazala postojanje značajnih razlika. Bez korekcije, jedine značajne razlike su otkrivene između ostvarenih PSFV skorova studenata IASS sa jedne, i IASM i OASZN sa druge strane ($p<0,05$).

6. DISKUSIJA

Bezbednost primene lekova je jedan od najvećih javnozdravstvenih izazova savremenog doba. Bezbedna medikacija je u velikoj meri uslovljena racionalnim i odgovornim odnosom zdravstvenih radnika prema upotrebi, preskripciji i načinu primene lekova u prevenciji, dijagnostici i lečenju bolesti, ali i praćenju opšteg i specifičnog dejstva lekova na ljudski organizam, proceni efikasnosti njihove primene, kao i prema uočavanju, tretmanu i prijavljivanju neželjenih reakcija koje se javljaju kao posledica njihove primene. Prijavljivanjem uočenih neželjenih reakcija, zdravstveni radnici aktivno doprinose objektivnijem sagledavanju bezbednosnog profila lekova zasnovanog na dokazima, dajući pritom neposredni doprinos zaštiti i unapređenju javnog zdravlja u lokalnoj zajednici, ali i društvu kao celini (1,24). Kao naučna disciplina i organizovan sistem aktivnosti u praćenju i registrovanju neželjenih reakcija na lekove, farmakovigilanca predstavlja osnovno, i ujedno najvažnije sredstvo u globalnim nastojanjima da se pacijentima omogući visok stepen sigurnosti prilikom upotrebe lekova i medicinskih sredstava (15,180).

Edukacija o farmakovigilanci i prijavljivanju neželjenih reakcija na lekove su važne profesionalne kompetencije koje studenti zdravstvenih nauka treba da steknu pre nego što diplomiraju i budu uključeni u kliničku, ili drugi vid profesionalne prakse koji uključuje i primenu farmakoterapije. Upravo zbog toga, usmerena edukacija studenata zdravstvenih nauka o značaju i praktičnoj primeni aktivnosti farmakovigilance, kao i rano uključivanje studenata medicine, stomatologije, zdravstvene nege i farmacije u preskripciju, primenu, izdavanje i nadzor nad primenom lekova, imaju suštinski značaj za razvoj i efikasnost nacionalnih i globalnog sistema farmakovigilance (181,182). Međutim, rezultati istraživanja koja su opisana u dostupnim literaturnim izvorima jasno ističu da veliki broj studenata zdravstvenih nauka tokom obrazovanja u potpunosti ili delimično propusti edukaciju iz oblasti farmakovigilance, što za posledicu ima često nedovoljnu razvijenost svesti o značaju prepoznavanja štetnih posledica farmakoterapije za očuvanje javnog zdravlja, kao i neadekvatnu pripremljenost diplomiranih studenata zdravstvenih nauka za ulogu aktivnog izveštača o neželjenim reakcijama na lekove u kasnijoj profesionalnoj praksi (67,183-185). Neadekvatan nivo znanja iz oblasti farmakovigilance i procedure prijavljivanja neželjenih

reakcija na lekove su takođe u literaturi označeni i kao neposredan i jedan od najčešćih razloga nedovoljne participacije zdravstvenih radnika u aktivnostima farmakovigilance širom sveta (186,187). S druge strane, nedovoljno razumevanje i prijavljivanje neželjenih reakcija na lekove od strane zdravstvenih profesionalaca danas predstavljaju i jedan od najvažnijih razloga ugrožavanja bezbednosti pacijenata u procesu lečenja, povećanja dužine trajanja i ekonomskih troškova lečenja, i opterećenja sistema zdravstvene zaštite u celini. Imajući to u vidu, sve je više autora koji ukazuju na značaj blagovremene edukacije i pripreme budućih zdravstvenih radnika za efikasno delovanje u ovom segmentu buduće profesionalne prakse, ističući da je edukacija studenata zdravstvenih nauka jedini dugoročno efikasan način za jačanje i unapređenje nacionalnih, ali i globalnog sistema farmakovigilance (67,139,181,182).

Studije koje se bave ispitivanjem znanja i stavova studenata o farmakovigilanci prisutne su u literaturnim izvorima još od 2011. godine (67), jasno ističući važnost razvoja kompetencija i veština studenata zdravstvenih nauka za aktivnu participaciju u aktivnostima praćenja i prijavljivanja neželjenih reakcija na lekove, kao i značaj ove vrste edukacije za poboljšanje efikasnosti nacionalnih sistema farmakovigilance. I pored toga, u Srbiji do danas nije sprovedeno nijedno slično istraživanje u populaciji studenata zdravstvenih nauka, što se može i potvrditi pretraživanjem elektronskih bibliografskih baza podataka pomoću odgovarajućih ključnih reči. Imajući u vidu rezultate i zaključke istraživanja koja su sprovedena u drugim zemljama sveta, kao i činjenicu da u Srbiji još uvek nije dostignut postavljen WHO standard koji determiniše efikasan nacionalni sistem farmakovigilance (115), ova opservaciona studija preseka je sprovedena u populaciji studenata zdravstvenih nauka u Vojvodini, sa ciljem da se pomoću posebno konstruisanog upitnika ispituju stavovi i znanja o farmakovigilanci, aktivnostima praćenja i prijavljivanja neželjenih reakcija na lekove i značaju ove vrste profesionalnih aktivnosti zdravstvenih radnika za očuvanje i unapređenje javnog zdravlja.

Od ukupno 242 ispitanika koji su popunili upitnik na platformi *Google Forms*, njih 211 (87,19%) je ispunilo kriterijum za uključivanje u studiju. Uzorak ispitanika je bio sačinjen od studenata koji se aktuelno obrazuju na jednom od tri akreditovana fakulteta iz oblasti zdravstvenih nauka u Autonomnoj pokrajini Vojvodini, Srbija. Najveći broj ispitanika je bio

ženskog pola – 79,15% (167/211), što je uobičajeno za istraživanja koje se sprovode u populaciji studenata zdravstvenih nauka (188).

U uzorak su bili uključeni studenti medicine, stomatologije, farmacije i zdravstvene nege, studijskih programa za obrazovanje zdravstvenih profesionalaca koji neposredno učestvuju u procesu preskripcije, primene ili izdavanja lekova. Zastupljenost studenata sa pojedinačnih studijskih programa u ukupnom uzorku je bila proporcionalna upisnim kvotama za navedene studijske programe na fakultetima koji su učestvovali u istraživanju. U ukupnom uzorku, studenti integrisanih akademskih studija medicine su bili zastupljeni sa 37% (78/211), studenti integrisanih akademskih studija stomatologije su činili 27% uzorka (57/211), zatim slede studenti integrisanih akademskih studija farmacije sa 19,9% (42/211), osnovnih akademskih studija zdravstvene nege sa 9% (19/211), dok su studenti osnovnih strukovnih studija zdravstvene nege bili najmanje zastupljeni u ispitivanom uzorku – 7,1% (15/211). Najveći broj ispitanika je pohađao studije na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Novom Sadu – 68,25% (144/211), a zatim slede studenti Stomatološkog fakulteta Pančevo Univerziteta “Privredna akademija” u Novom Sadu – 18,48% (39/211) i Farmaceutskog fakulteta Univerziteta “Privredna akademija” u Novom Sadu – 13,27% (28/211). Prosečna ocena ispitanika tokom studija je u trenutku sprovođenja studije bila 8,71 (5-10), a kada su u pitanju ispiti iz farmakološke grupe predmeta koji su relevantni za ovo istraživanje, većina ispitanika je položila ispit iz Opšte farmakologije – 73,46% (155/211), sa ostvarenom prosečnom ocenom 8,33 (5-10), i iz Specijalne farmakologije – 58,29% (123/211), sa ostvarenom prosečnom ocenom 8,43 (5-10). Ispit iz ostalih relevantnih predmeta koji su uključeni u nastavne kurikulume pomenutih studijskih programa je položilo znatno manje ispitanika: ispit iz Farmakoterapije – 24,64% (52/211), Farmakologije sa toksikologijom – 24,17% (51/211), Kliničke farmakologije – 15,17% (32/211), Farmakologije i toksikologije i Osnova farmakoterapije – po 12,32% (26/211), Kliničke farmacije – 10,43% (22/211), i najmanje iz Neurofarmakologije – 4,74% (10/211) i Interakcija i neželjenih dejstava lekova – 3,79% (8/211) ispitanika. U uzorku su bili najzastupljeniji ispitanici koji nemaju prethodno profesionalno iskustvo u zdravstvenoj zaštiti (176/211; 83,41%), dok je među ispitanicima sa iskustvom bio i mali broj onih koji su aktuelno profesionalno angažovani u zdravstvu (14/211;

6,64%). Većina zaposlenih ispitanika je iz grupe studenata koji pohađaju osnovne strukovne studije zdravstvene nege, a studiranje uz rad je česta pojava kada je ova vrsta studija u pitanju. Istraživanja pokazuju da studenti koji su već zaposleni u zdravstvu najčešće imaju veću motivaciju za sticanje novih znanja i veština u odnosu na one koji nisu u radnom odnosu, ali i da objektivnije mogu sagledati postojeće probleme u praksi (189-191).

Upitnici za ispitivanje znanja i stavova se često koriste u istraživanjima iz oblasti medicinskog obrazovanja, edukaciji zdravstvenih radnika i zdravstvenom menadžmentu. Procena znanja i stavova je kvantitativna metoda istraživanja (koriste se unapred definisana pitanja koja su formatirana u standardizovanim upitnicima) koja omogućava pristup kvantitativnim i kvalitativnim informacijama o karakteristikama istraživane populacije (192). Upitnici ovog tipa su prvi put konstruisani i korišćeni '50-ih godina prošlog veka u studijama iz oblasti planiranja porodice i populacionim istraživanjima, a danas predstavljaju jedan od najčešće korišćenih instrumenata za istraživanje ponašanja u vezi sa zdravljem i intervencijama koje se odnose na zdravlje, kako u opštoj, tako i u populaciji studenata zdravstvenih nauka i zdravstvenih profesionalaca (193). Studije u kojima se koristi ova vrsta upitnika treba da budu osmišljene tako da pruže reprezentativne informacije o ciljnoj populaciji, odnosno da detektuju ono što je pripadnicima istraživane populacije poznato (znanje), u šta veruju (stav) i, ukoliko je primenljivo, šta je učinjeno (praktikovano) u kontekstu teme istraživanja. Informacije se prikupljaju korišćenjem češće strukturisanih nego polustrukturisanih upitnika, a na ovaj način se mogu istovremeno prikupljati i kvalitativni i kvantitativni podaci o ispitivanoj populaciji (194).

I pored toga što se ispitivanja znanja i stavova o farmakovigilanci u populaciji studenata zdravstvenih nauka aktivno sprovode u svetu već više od decenije, u literaturi je još uvek dostupan veoma ograničen broj validnih mernih instrumenata koji bi omogućili metodološki korektno sprovođenje istraživanja, a onih koji se mogu univerzalno primeniti kod studenata svih studijskih programa gotovo da i nema. Osnovni razlog za to je činjenica da je većina dostupnih istraživanja iz ove oblasti bila usmerena ka ispitivanju znanja i stavova samo jednog dela ove populacije, najčešće studenata farmacije (69,70,184,195-208), dok je broj studija u kojima su bili uključeni studenti različitih studijskih programa praktično zanemarljiv,

i uglavnom su uključivale studente medicine i farmacije (185,209,210). Po broju objavljenih studija od 2011. godine do danas, za studijama koje su uključivale studente farmacije slede istraživanja o znanjima i stavovima o farmakovigilanci među studentima medicine (70,211-216), dok je broj objavljenih studija koje su sprovedene među studentima stomatologije (68,217,218) i zdravstvene nege (71,219) izuzetno ograničen, iako je poznato da stomatolozi u svakodnevnoj praksi često primenjuju lekove i medicinska sredstva koji mogu izazvati ozbiljna neželjena dejstva (lokalni anestetici, antibiotici, antiseptici, kortikosteroidi), kao i da su medicinske sestre zdravstveni stručnjaci koji u praksi najčešće neposredno administriraju lekove pacijentima u zdravstvenim ustanovama sva tri nivoa zdravstvene zaštite (191). Očekivano, i upitnici koji su korišćeni u navedenim istraživanjima nemaju univerzalan karakter, već su ajtemi koje sadrže većim delom zasnovani na specifičnostima određene zdravstvene profesije (lekarske, stomatološke, farmaceutske, sestrinske). U meta-analizi koja je sprovedena 2020. godine sa ciljem evaluacije postojećih studija o znanju, stavovima i percepciji studenata zdravstvenih nauka o farmakovigilanci, Alwhaibi i sar. zaključuju da je razvijanje univerzalno primenljivog i validiranog instrumenta za procenu znanja, stavova i percepcije studenata prema farmakovigilanci krucijalno važno za razvoj standardizovane obrazovne intervencije iz oblasti farmakovigilance, kako bi se budući zdravstveni profesionalci pravovremeno pripremili da racionalno prijavljuju neželjene reakcije na lekove u praksi (67). Uzimajući u obzir navedeno, cilj ovog istraživanja je bio da se razvije i validira univerzalno primenljiv, razumljiv i reprezentativni upitnik za procenu znanja i stavova o farmakovigilanci u populaciji studenata zdravstvenih nauka, kao i da se izvrši evaluacija dobijenih rezultata merenja u ispitivanoj populaciji, utvrdi postojanje i vrsta korelacije između nivoa znanja i stavova ispitanika o farmakovigilanci i, konačno, uporede rezultati koji su dobijeni merenjem među studentima različitih studijskih programa.

Rezultati dosadašnjih stranih studija koje su se bavile ispitivanjem stavova i znanja studenata zdravstvenih nauka o farmakovigilanci su u velikom broju slučajeva obezbedile dragocene informacije o objektivnim potrebama za kreiranjem, izmenom ili dopunom edukativnih programa iz ove oblasti, sa značajnim povećanjem kompetentnosti studenata kao krajnjim ishodom edukativnih intervencija koje su nakon ovih studija sprovedene na više

visokoškolskih ustanova (181). Kada su u pitanju aktivnosti farmakovigilance, ono što je suštinski važno je da studenti bilo kog usmerenja zdravstvene struke razumeju značaj opservacije i prijavljivanja neželjenih efekata farmakoterapije za očuvanje javnog zdravlja, ali i da dožive i prihvate osećaj lične odgovornosti za sprovođenje ovih intervencija i ovladaju neophodnim veštinama za njihovu primenu u praksi (67,181,182).

Međutim, metodološki posmatrano, kreiranje univerzalnog upitnika za bilo koju temu ili oblast medicinske edukacije nije jednostavan zadatak, prvenstveno zbog doktrinalnih razlika među zdravstvenim profesijama u pristupu rešavanju istog zdravstvenog problema ili posmatranju istog aspekta zdravlja, proisteklih iz drugačijih uloga zdravstvenih profesionalaca različitog usmerenja u procesu pružanja zdravstvenih usluga i sveobuhvatne brige o zdravlju ljudi (220). Postavljanjem principa univerzalnosti kao neophodnog kriterijuma koji treba zadovoljiti, pri kreiranju ajtema u *Testu znanja o farmakovigilanci za studente zdravstvenih nauka*, TZFV su korišćeni izdvojeni zajednički nastavni sadržaji o farmakovigilanci iz silabusa svih relevantnih predmeta, kako bi se pitanja u testu odnosila samo na ona znanja o farmakovigilanci koja treba da imaju svi studenti zdravstvenih nauka, bez obzira na studijsko usmerenje. Kao i za test znanja, i prilikom kreiranja ajtema za *Upitnik za procenu stavova studenata zdravstvenih nauka o farmakovigilanci*, USFV je ispoštovan princip univerzalnosti, zbog čega tvrdnje i u ovom upitniku nisu determinisane pripadnošću određenoj zdravstvenoj profesiji, već jasno odražavaju jednu od dve psihološke komponente potencijalnog stava zdravstvenog profesionalca prema aktivnostima farmakovigilance: kognitivnu (stav prema farmakovigilanci i njenom značaju za očuvanje javnog zdravlja), odnosno bihevioralnu (stav prema aktivnostima prijavljivanja neželjenih reakcija na lekove). Suštinski, proces kreiranja pitanja u TZFV i trdnji u USFV je bio zasnovan na preporukama Andrade i sar., koji u praktičnim smernicama za izradu ajtema u upitnicima za procenu znanja i stavova navode da pitanja moraju biti pažljivo kreirana: jasna, konkretna, nedvosmislena, ni suviše laka, niti da očigledno upućuju na tačan ili poželjan odgovor, da ne budu opterećena stručnim, nerazumljivim ili kolokvijalnim izrazima, a samim tim i nerazumljiva, kao i da jedno pitanje ne sme da sadrži dva ili više pitanja istovremeno, ili da idealan odgovor na sva pitanja bude “da”, ili “u potpunosti se slažem” (193). Nedoslednost u poštovanju jednog ili više navedenih

principa pri kreiranju ajtema, uz već pomenutu orijentisanost ajtema ka specifičnostima samo jednog studijskog programa, označeni su kao najčešći nedostaci većine upitnika koji su korišćeni u prethodnim istraživanjima u ovoj oblasti (67,182). Osim toga, izdvojeni zajednički nastavni sadržaji koji su obrađeni u ajtemima upitnika kreiranog za ovu studiju se većim delom podudaraju sa osnovnim elementima *Sveobuhvatnog nastavnog plana i programa o farmakovigilanci*, koji je ekspertski tim Svetske zdravstvene organizacije preporučio za primenu na fakultetima i visokim školama zdravstvene struke još 2014. godine (eng. *The WHO-ISoP core elements of a comprehensive modular curriculum*) (70,182,221,222). Svakako treba napomenuti da kombinovanje ajtema koji se odnose na znanje i onih koji odražavaju stavove ispitanika, kao i jedinstvena ocena pouzdanosti takvog upitnika koje je primenjivano u većini dosadašnjih studija (69,195,196,200,211,218,219), nisu metodološki neispravan pristup u kreiranju upitnika ovog tipa (193,194). Međutim, u cilju lakšeg prilagođavanja *Upitnika za procenu znanja i stavova o farmakovigilanci za studente zdravstvenih nauka* (UPZSFV) potrebama daljih istraživanja, ajtemi za procenu znanja i stavova su podeljeni u dve odvojene sekcije čija je pouzdanost zasebno testirana, poput upitnika koji su 2017. godine Chharbra i sar. razvili za istraživanje sprovedeno među studentima stomatologije u Indiji (217). Konačno, poštujući postojeće preporuke (181,193), a u nameri da se razvije reprezentativan i pouzdan instrument istraživanja, u kreiranje upitnika su bili uključeni stručnjaci iz oblasti farmakologije, socijalne medicine, psihologije i primenjene statistike, koji su pre postavljanja upitnika na platformu *Google Forms* dali saglasnost za upotrebu njegove radne verzije.

Konačna, validirana verzija *Upitnika za procenu znanja i stavova o farmakovigilanci za studente zdravstvenih nauka* (UPZSFV) sadrži ukupno 14 pitanja višestrukog izbora za procenu bazičnog znanja o farmakovigilanci u sekciji TZFV, i 20 tvrdnji koje odražavaju potencijalne stavove ispitanika o aktivnostima prijavljivanja neželjenih reakcija na lekove u USFV sekciji upitnika. U studijama koje su do sada sprovedene, znanje o farmakovigilanci u ispitivanoj populaciji je najčešće evaluirano na osnovu primene testova znanja koji sadrže 10-15 pitanja (195,196,200,204,208,219), što je slučaj i sa TZFV sekcijom UPZSFV. Međutim, broj ajtema za procenu stavova ispitanika u USFV sekciji UPZSFV je daleko veći u odnosu na 2-5

ajtema u sličnim upitnicima koji se mogu naći u literaturnim izvorima (208,213,214,217). Osim toga, iako su stavovi studenata prema farmakovigilanci istraživani u svega nekoliko dostupnih studija, treba napomenuti da u upitnicima koji su u ovim studijama korišćeni postoji više pitanja koja su formulisana tako da više reflektuju percepciju, nego stav ispitanika (67,68,207,208,211). Takođe, informacije o pouzdanosti korišćenog instrumenta nisu dostupne u većini studija (68,184,197-199,201-209,212,214-216), a u istraživanjima u kojima je vršeno testiranje jedinstvena ocena pouzdanosti upitnika je izražena vrednošću Cronbach alpha koeficijenta, i kreće se u opsegu 0,69-0,82 (69,195,196,200, 211,218,219). Pouzdanost TZFV u našem istraživanju je višestruko testirana, a rezultati svih statističkih testova imaju visoke vrednosti: vrednost ordinalne alfe iznosi $\alpha_{ord}=0,83$; vrednost koeficijenta baziranog na Guttmanovoj Image teoriji iznosi $\lambda_6=0,87$, dok je vrednost koeficijenta zasnovanog na faktorskoj analizi takođe zadovoljavajuća, i iznosi $\omega=0,74$. Uz to, statističkim testiranjem je potvrđena reprezentativnost TZFV (KMO=0,73), kao i diskriminativnost uključenih ajtema koja se kretala u preporučenom opsegu (0,3-0,8), sa vrednošću prosečne interajtemske korelacije takođe unutar preporučenog opsega $h_1=0,26$. Ove vrste statističkih testiranja nisu primenjivane ni u jednoj od dostupnih studija koje su uključivale i validaciju primenjenog upitnika (69,195,196,200, 211,218,219), što Alwhaibi i Al Alooda u sistematskom pregledu iz 2020. godine smatraju značajnim nedostatkom ovih istraživanja koji umanjuje njihov kvalitet (67). Diskriminativnost ajtema kretala se u opsegu 0,3 do 0,8, a prosečna diskriminativnost stavki izračunata preko Fisherove Z transformacije iznosila je 0,5. Visok stepen pouzdanosti je statističkim testiranjem utvrđen i za dve USFV subskale: vrednosti za PSNRL subskalu su iznosile $\alpha_{ord}=0,91$, $\lambda_6=0,92$ i $\omega=0,91$, a za PSFV subskalu $\alpha_{ord}=0,91$, $\lambda_6=0,92$ i $\omega=0,89$; utvrđen stepen reprezentativnosti USFV je takođe visok (KMO=0,88). Slično rezultatima testiranja našeg upitnika, ali ne i sa jednako visoko ostvarenim vrednostima, zadovoljavajući stepen pouzdanosti je utvrđen i za dve sekcije upitnika koji je korišćen u već pomenutoj indijskoj studiji iz 2017. godine, sprovedenoj u populaciji studenata farmacije (217).

Nedostatak stečenih znanja i veština o farmakovigilanci je u literaturi označen kao jedan od tri najčešća razloga za neprijavlivanje ADRs (186). Rano sticanje znanja iz oblasti farmakovigilance i bezbedne primene lekova, ali i praktičnih veština za uočavanje, praćenje i

prijavljivanje neželjenih reakcija na lekove, neophodan su preduslov za bezbedniju primenu lekova u praksi i smanjenje učestalosti neželjenih događaja u vezi sa medikacijom pacijenata (223). Osim toga, osposobljenost zdravstvenih radnika za aktivnu primenu aktivnosti farmakovigilance je označena kao najvažniji faktor uspešnog praćenja bezbednosti lekova na populacijskom nivou (182). Međutim, i pored toga što brojne studije upozoravaju na očigledan nedostatak kompetencija zdravstvenih profesionalaca u ovoj oblasti, istraživanja u svetu pokazuju da nastavnim kurikulumima obaveznih predmeta iz farmakološke grupe veoma često nije predviđen adekvatan broj časova kojima bi bile obuhvaćene teme iz oblasti farmakovigilance i aktivnosti nadzora i prijavljivanja neželjenih reakcija na lekove (199,222,224). Takođe, brojni autori upozoravaju da je nedovoljna angažovanost lekara, farmaceuta i medicinskih sestara u aktivnostima farmakovigilance upravo posledica niskog stepena stečenih znanja i veština iz ove oblasti tokom studija zdravstvenih nauka (58,225,226).

Uopšte posmatrano, i najveći broj studija koje su se bavile procenom znanja i stavova o farmakovigilanci i aktivnostima praćenja i prijavljivanja neželjenih reakcija na lekove u populaciji studenata zdravstvenih nauka različitog studijskog usmerenja, ističe zabrinjavajuće nizak nivo znanja ispitanika iz ove oblasti (195-219). U literaturnom pregledu iz 2018. godine kojim je obuhvaćeno 25 studija preseka i 14 eksperimentalnih studija iz ove oblasti, Reumerman i sar. zaključuju da je prosečno znanje studenata zdravstvenih nauka o farmakovigilanci siromašno, budući da je u proseku tek polovini ispitanika u analiziranim studijama bilo poznato tačno značenje termina *neželjena reakcija na lek* (37,5-80%), dok su tačno značenje termina *farmakovigilanca* i njen klinički značaj bili poznati još manjem broju učesnika u obuhvaćenim studijama (18-66%, odnosno 19-63%). Osim toga, autori iste studije navode da veliki broj ispitivanih studenata nije znao da odgovori na pitanja *kome* i *kako* treba prijaviti neželjenu reakciju na lek (47-91%, odnosno 61-92%), zbog čega u zaključku ističu urgentnu potrebu za unapređenjem i izmenom nastavnih kurikuluma koji se tiču edukacije studenata zdravstvenih nauka o aktivnostima farmakovigilance, stavljajući pritom akcenat na pozitivne efekte primenjenih edukativnih intervencija u analiziranim eksperimentalnim studijama (181). Procenjujući znanje i percepciju studenata farmacije o farmakovigilanci i

prijavljivanju neželjenih reakcija na lekove u uzorku kojim su obuhvaćeni studenti farmacije sa pet javnih univerziteta u Maleziji, Elkalmi i sar. su zaključili da većina studenata završne godine farmacije nema dovoljno znanja iz ove oblasti (195). U sličnoj studiji koja je 2012. godine sprovedena među studentima farmacije u Ouklendu, Virdžinija, Gavaza i Bui zaključuju da ispitanici nisu imali dovoljno znanja o tome kako da prijave ozbiljnu neželjenu reakciju na lek, iako je prethodno utvrđeno da imaju izuzetno pozitivne stavove prema aktivnostima farmakovigilance (199). Nizak nivo znanja i pored izuzetno pozitivnih stavova o farmakovigilanci je utvrđen i u istraživanju Othmana i sar. iz 2017. godine, sprovedenog među studentima univerziteta u Sani, Jemen (205), ali i u studijama koje su iste godine sproveli Schutte i sar. u populaciji holandskih studenata medicine (212), Chhabra i sar. među studentima stomatologije u Indiji (217), kao i studiji iz 2015. godine koju su Sivadasan i sar. sproveli među malezijskim studentima zdravstvene nege (219).

Najviše skorove na testu znanja u ovom istraživanju ostvarili su studenti Medicinskog fakulteta Univerziteta u Novom Sadu ($M=9,72$; $SD=2,08$; $Me=10$), zatim studenti Farmaceutskog fakulteta Univerziteta Privredna akademija u Novom Sadu ($M=8,14$; $SD=3,54$; $Me=9$), a najniže studenti pančevačkog Stomatološkog fakulteta Univerziteta Privredna akademija u Novom Sadu ($M=7,72$; $SD=3,06$; $Me=8$).

Za razliku od rezultata većine prethodno navedenih studija u kojima su ostvareni skorovi studenata uglavnom bili niži ili značajno niži u odnosu na maksimalni mogući skor, skorovanjem dobijenih odgovora u našem istraživanju je utvrđeno da su ispitanici pokazali visok nivo znanja iz oblasti farmakovigilance. Prosečan ostvareni skor ispitanika na *Testu znanja o farmakovigilanci za studente zdravstvenih nauka*, TZFV je iznosio $M=9,14$ ($SD=2,65$; $Me=10$). Ova vrednost predstavlja 65,29% vrednosti maksimalnog mogućeg skora (vrednost potencijalnog skora je u opsegu 0-14), a testiranjem je utvrđeno da su ispitanici statistički značajno znali više od 50% tačnih odgovora u testu. Analizom odgovora na pojedinačna pitanja u TZFV, može se uvideti da je tačan odgovor na pitanje o osnovnoj svrsi farmakovigilance (*Otkrivanje, razumevanje i prevencija neželjenih reakcija na lekove*) znalo 77,3% ispitanika, njen krajnji cilj (*Zaštita javnog zdravlja*) je bio poznat za 59,5% ispitanika, i čak 86,8% ispitanika je tačno definisalo pojam neželjene reakcije na lek, što se u velikoj meri

razlikuje od postignuća u procenama znanja studenata zdravstvenih nauka o farmakovigilanci koje su navedene u prethodno pomenutom sistematskom pregledu Reumermana i sar. (181), kao i rezultata koje su u svom sistematskom pregledu izneli Alwhaibi i Al Alooda (67). Osim toga, više od polovine ispitanika je dalo tačne odgovore na većinu pitanja koja se odnose na legislativnu regulativu aktivnosti farmakovigilance u Srbiji, 83,5% ispitanika zna da prema važećim zakonskim odredbama ozbiljnu neželjenu reakciju na lek treba odmah prijaviti, a čak 87,2% njih smatra da je prijavljivanje sumnje na neželjenu reakciju leka profesionalna obaveza svih zdravstvenih radnika koji učestvuju u procesu primene lekova, što je interesantno ako se uzme u obzir da je u dostupnim godišnjim izveštajima ALIMS-a zastupljenost prijave koje nisu uputili lekari i farmaceuti gotovo zanemarljiva (106-115). Iako je statističkim testiranjem pitanje o upoznatosti sa načinom dostavljanja prijave sumnje na neželjenu reakciju na lek u Republici Srbiji isključeno iz konačne verzije TZFV, interesantno je napomenuti da je ova procedura bila u potpunosti poznata za gotovo tri četvrtine (71,9%) ispitanika u posmatranom uzorku.

U malom broju dostupnih primarnih i sekundarnih komparativnih studija koje su se bavile procenom znanja o farmakovigilanci kod studenata različitih studijskih programa zdravstvene struke (185,227), istraživači su došli do zaključka da je, iako svakako nezadovoljavajuće, znanje studenata farmacije o farmakovigilanci i prijavljivanju neželjenih reakcija na lekove ipak bolje u odnosu na studente medicine. Sa zanemarljivom razlikom u odnosu na studente farmacije, ali ipak različito od rezultata prethodnih istraživanja, studenti integrisanih studija medicine u našem uzorku su postigli najviši prosečni skor na TZFV testu ($M=9,96$; $SD=1,81$; $Me=10$). Ostvarena vrednost prosečnog skora studenata medicine u našem uzorku iznosi 71,14% od maksimalnog mogućeg (0-14), značajno više od postignuća studenata medicine u ranijim studijama u kojima je ostvareni prosečni skor bio u opsegu od 42,5% (213,227) do 61,5% (212). Osim objektivno najvećom zastupljenošću u ukupnom uzorku ispitanika (37%), najviši ostvareni skorovi u populaciji studenata medicine se mogu objasniti i izrazitom orijentisanošću ovog studijskog programa ka primeni lekova u prevenciji, dijagnostici i tretmanu različitih oboljenja, ali i većim brojem predmeta iz farmakološke grupe (228), a samim tim i objektivno boljim mogućnostima za sticanje znanja iz oblasti farmakovigilance.

Slična situacija je i sa studentima integrisanih studija farmacije, koji su ostvarili neznatno niži prosečni skor na TZFV ($M=9,67$; $SD=3,03$; $Me=10$). U zavisnosti od fakulteta, studenti farmacije u AP Vojvodini imaju mogućnost da steknu znanja iz oblasti farmakovigilance tokom kurseva iz čak 11 predmeta iz farmakološke grupe (229,230), a ceo studijski program integrisanih studija farmacije je u potpunosti orijentisan ka istraživanju, proizvodnji i primeni lekova, čime se za ovaj deo populacije studenata zdravstvenih nauka stvaraju dodatne mogućnosti za sticanje znanja u vezi sa bezbednom primenom lekova. Ostvarivši prosečni skor koji čini 69,07% maksimalnog mogućeg skora, studenti farmacije u našoj studiji su pokazali viši nivo znanja u odnosu na rezultate prethodnih studija sa istom populacijom ispitanika, sa ostvarenim prosečnim skorom koji se kretao u opsegu 28-67% od maksimalnog mogućeg (69,184,185,195,197-202,204-207). Značajno visok prosečni skor na TZFV su ostvarili i studenti osnovnih akademskih studija zdravstvene nege ($M=8,68$; $SD=2,71$; $Me=9$), 62% od maksimalnog mogućeg (0-14), naročito ako se uzme u obzir da tokom svog školovanja slušaju samo jedan predmet koji zvanično sadrži u silabusu teme iz oblasti farmakovigilance (231). Međutim, izražena prisutnost drugih nastavnih sadržaja u kurikulumu ovog studijskog programa, prevashodno onih koji se odnose na bezbednost pacijenata u procesu zdravstvene nege i neposrednu primenu lekova u kliničkoj praksi, svakako u ovom delu populacije studenata zdravstvenih nauka doprinose i sticanju neophodnih znanja iz oblasti bezbedne primene lekova. Nažalost, i pored toga, medicinske sestre u Srbiji još uvek nisu aktivno i neposredno uključene u sprovođenje aktivnosti farmakovigilance, pre svega zbog nerešenih pitanja o profesionalnom statusu i razlikama u stručnim kompetencijama između akademski i strukovno obrazovanih stručnjaka iz oblasti zdravstvene nege u zdravstvenom sistemu Republike Srbije (191). Prema Reumermanu i sar., na ukupnu sumu stečenog znanja i kompetencije diplomiranog studenta zdravstvenih nauka u velikoj meri utiče i akademski nivo studija, čak i u slučaju kada se na prvi pogled radi o sličnim studijskim programima (181). Iako te razlike često nisu očigledne, one se donekle mogu sagledati i na osnovu značajno manjeg postignuća studenata osnovnih strukovnih studija zdravstvene nege na TZFVu u odnosu na studente akademskih studija ($M=8,07$; $SD=2,37$; $Me=8$). Konačno, slično rezultatima prethodnih studija u koje su bili uključeni budući stručnjaci za dentalnu medicinu

(68,217,218), i studenti integrisanih akademskih studija stomatologije koji su bili uključeni u uzorak ove studije su ostvarili nizak prosečni skor na TZFV ($M=8,05$; $SD=2,92$; $Me=9$), što se delimično može opravdati značajno nižom orijentisanošću ovog studijskog programa ka primeni lekova u budućoj praksi, uz lošije mogućnosti da se tokom studija upoznaju sa nastavnim sadržajima iz oblasti farmakovigilance (232,233). Međutim, ako se uzme u obzir učestalost neželjenih reakcija na lekove koje stomatolozi uglavnom propisuju i primenjuju u svojoj profesionalnoj praksi (antibiotici, lokalni anestetici) (234-236), najmanje postignuće studenata stomatologije na testu znanja iz farmakovigilance u posmatranoj grupi ispitanika (57,5% od maksimalnog mogućeg skora, 0-14), svakako treba smatrati zabrinjavajućim.

Procena stavova zdravstvenih radnika prema različitim aspektima sopstvene profesije, etičkim pitanjima, socijalnim korelacijama i interakcijama unutar profesionalnog okruženja i društva u celini, kao i prema intervencijama i drugim profesionalnim aktivnostima koje se u sveobuhvatnoj zdravstvenoj zaštiti sprovode u cilju očuvanja, unapređenja ili poboljšanja zdravlja, predstavljaju okosnicu brojnih istraživanja koja su sprovedena u populaciji zdravstvenih profesionalaca i studenata zdravstvenih nauka (192). U psihološkom smislu, stav je relativno trajna konstelacija procena emocija i preferancija jedne osobe prema drugoj osobi, ideji, objektu, pojavi ili aktivnosti, i uključuje tri komponente koje se međusobno prožimaju: kognitivnu, bihejvioralnu i emocionalnu, a prisustvo ove poslednje utiče na to da se stavovi značajno razlikuju od drugih racionalnih obrazaca ponašanja (237). Kognitivna komponenta stava se gradi na osnovu znanja, iskustva, očekivanja i verovanja prema objektu, pojavi ili aktivnosti prema kojoj je osoba izgradila stav; bihejvioralna komponenta stava usmerava ponašanje pojedinca prema objektu ili pojavi na karakterističan i dosledan način, dok emocionalna komponenta stava odražava stepen dopadljivosti ili odbojnosti osobe prema određenom objektu (237,238).

Kada su u pitanju stavovi studenata zdravstvenih nauka o farmakovigilanci, među ispitanicima prethodnih sprovedenih studija uglavnom preovlađuju pozitivni stavovi prema ovom delu profesionalnih aktivnosti, mada se u nekim upitnicima koji su korišćeni u ovim istraživanjima može uočiti niz pitanja koja se više odnose na procenu percepcije, a ne stava prema farmakovigilanci (68,208,211,227). Treba napomenuti i da je u većini ovih studija

ispitivan opšti stav subjekata prema aktivnostima monitoringa i prijavljivanja neželjenih reakcija na lekove, koji se uglavnom odnosi na kognitivnu komponentu navedenog stava. Autori dva dostupna sistematska pregleda koji su uključivali dosadašnje studije ukazuju da studenti farmacije imaju značajno pozitivnije stavove prema farmakovigilanci u odnosu na studente drugih studijskih programa iz oblasti zdravstvenih nauka, ali ovaj podatak ipak treba uzeti sa rezervom, jer je komparativna evaluacija u tom pravcu sprovedena u malom broju dostupnih istraživanja, i objektivno ne ukazuje na značajnije razlike (185,227). Za razliku od pomenutih istraživanja, u *Upitniku za procenu stavova studenata zdravstvenih nauka o farmakovigilanci* (USFV) koji je razvijen za ovo istraživanje, ajtemi su kreirani tako da odražavaju ili kognitivnu ili bihejvioralnu komponentu stava prema farmakovigilanci i podeljeni su u dve subskale (*Pozitivni stavovi prema farmakovigilanci*, PSFV i *Pozitivni stavovi prema prijavljivanju neželjenih reakcija na lekove*, PSNRL), a u cilju evaluacije ne samo opštih stavova ispitanika prema ovom važnom delu budućih profesionalnih aktivnosti, već i spremnosti da u njima aktivno učestvuju. Kako bi objektivnost dobijenih informacija bila na što je moguće višem nivou, u samom upitniku ne postoji jasna granica između ajtema ove dve skale, već su oni izmešani i navedeni slučajnim redosledom koji ispitanicima nije bio poznat, i reflektovani tako da viši skor na stavkama ukazuje na pozitivnije stavove prema farmakovigilanci, odnosno aktivnostima prijavljivanja neželjenih reakcija na lekove.

Grupno posmatrano, prosečni skor dobijen na PSFV subskali iznosi $M=31,98$, u opsegu 7-35 ($SD=3.68$, $Me=33$), što ukazuje na vrlo pozitivne stavove ispitanika prema farmakovigilanci. Postignuti prosečan skor u našoj studiji iznosi 88,57% od maksimalnog mogućeg, prosečno više nego u prethodno sprovedenim studijama u kojima se postignuti prosečan skor u upitnicima za procenu stavova o farmakovigilanci kretao u opsegu 25-97% od maksimalnog mogućeg skora (196,213,217). Analizom odgovora ispitanika na osnovu pripadnosti fakultetu, može se uvideti da najpozitivnije stavove prema farmakovigilanci imaju studenti Medicinskog fakulteta Univerziteta u Novom Sadu ($M=32,59$; $SD=2,50$; $Me=33$), a za njima slede studenti Farmaceutskog fakulteta Univerziteta „Privredna akademija“ u Novom Sadu ($M=31,04$; $SD=3,82$; $Me=32$). Uslovno rečeno, najmanje pozitivni stavovi prema farmakovigilanci su registrovani među studentima Stomatološkog fakulteta Pančevo

Univerziteta „Privredna akademija“ u Novom Sadu ($M=30,38$; $SD=6,05$; $Me=32$), jer su vrednosti prosečnog ostvarenog skora objektivno visoke kod studenata sva tri fakulteta koja su učestvovala u ovoj studiji. Kada je reč o pripadnosti studijskim programima, najviše skorove na PSFV subskali su ostvarili studenti osnovnih akademskih studija zdravstvene nege ($M=32,84$; $SD=2,59$; $Me=34$) i integrisanih studija medicine ($M=32,63$; $SD=2,36$; $Me=33$), a nešto niže studenti osnovnih strukovnih studija zdravstvene nege ($M=32,60$; $SD=3,58$; $Me=33$) i integrisanih studija farmacije ($M=31,93$; $SD=3,02$; $Me=33$). Kao i u slučaju ostvarenih skorova na testu znanja, najniže prosečne skorove na PSFV subskali, ali samo uslovno rečeno jer se i dalje radi o vrlo visokim vrednostima, ostvarili su studenti integrisanih akademskih studija stomatologije ($M=30,67$; $SD=5,34$; $Me=32$).

Međutim, utvrđen prosečan skor na PSNRL subskali $M=43,12$, u opsegu 13-65, ($SD=10,63$, $Me=45$) jasno ukazuje da ispitanici u proseku samo blago naginju pozitivnijim stavovima prema prijavljivanju neželjenih reakcija na lekove i pored vrlo pozitivnih opštih stavova prema farmakovigilanci, što nije procenjivano ni u jednoj od prethodnih studija. Ovaj nalaz se može smatrati zabrinjavajućim, ako se uzme u obzir da istraživanja jasno ukazuju da je izgrađen pozitivan ili negativan stav prema nekoj pojavi ili aktivnostima često i jedan od najvažnijih faktora koji u praksi usmeravaju profesionalno angažovanje zdravstvenih radnika, značajno utičući na motivisanost za obavljanje istih (239,240). Najveću spremnost da u budućoj praksi prijavljuju neželjene reakcije na lekove su i u ovom slučaju izrazili studenti Medicinskog fakulteta Univerziteta u Novom Sadu ($M=45,53$; $SD=8,54$; $Me=46$), nešto manju studenti Farmaceutskog fakulteta Univerziteta „Privredna akademija“ u Novom Sadu ($M=40,79$; $SD=11,46$; $Me=42$), a najmanju studenti Stomatološkog fakulteta Pančevo Univerziteta „Privredna akademija“ u Novom Sadu ($M=36,33$; $SD=13,55$; $Me=38$). Kao što se može uočiti iz rezultata statističkih testiranja, utvrđene razlike u vrednostima prosečnog skora na osnovu pripadnosti fakultetu su u ovom slučaju značajno veće u odnosu na razlike koje su utvrđene na PSFV subskali. Najpozitivnije stavove prema konkretnim aktivnostima farmakovigilance su pokazali studenti integrisanih akademskih studija medicine ($M=46,69$; $SD=8,03$; $Me=47,5$) i integrisanih akademskih studija farmacije ($M=45,45$; $SD=8,88$; $Me=46$), zatim slede studenti osnovnih strukovnih studija zdravstvene nege ($M=41,53$; $SD=11,86$;

Me=42), dok su studenti integrisanih akademskih studija stomatologije (M=38,86; SD=12,32; Me=39) i osnovnih akademskih studija zdravstvene nege (M=38,21; SD=11,38; Me=40) u ovom slučaju ostvarili značajno niže prosečne skorove. Kod studenata integrisanih studija medicine, integrisanih studija farmacije i osnovnih strukovnih studija zdravstvene nege preovlađuju pretežno pozitivni stavovi o prijavljivanju neželjenih reakcija na lekove, dok su kod studenata osnovnih akademskih studija zdravstvene nege i integrisanih strukovnih studija stomatologije ovi stavovi pretežno neutralni. Poređenjem ostvarenih skorova na TZFV i PSFV i PSNRL subskali USFV, interesantno je uočiti da i pored visokog prosečnog skora na TZFV i vrlo pozitivnih opštih stavova o farmakovigilanci, studenti akademskih studija zdravstvene nege ne pokazuju preveliku spremnost da aktivno učestvuju u prijavljivanju neželjenih reakcija na lekove, i obrnuto – buduće medicinske sestre koje se obrazuju na nivou osnovnih strukovnih studija pokazuju značajno veću spremnost za aktivnu participaciju u aktivnostima farmakovigilance, iako su ostvarile niže prosečne skorove na TZFV i PSFV subskali. S obzirom da većina zaposlenih ispitanika potiče iz grupe studenata osnovnih strukovnih studija zdravstvene nege, može se pretpostaviti da profesionalno iskustvo u zdravstvenoj struci značajno utiče na povećanje svesti o značaju prevencije, detekcije i prijavljivanja neželjenih reakcija na lekove, kao i povećanje lične spremnosti za aktivnu participaciju u aktivnostima farmakovigilance, čime su potvrđene prednosti studiranja uz rad koje su navedene u ranijim studijama (189-191).

Analiza pojedinačnih USFV ajtema pokazuje da se većina ispitanika u posmatranom uzorku složila sa stavom da prijavljivanjem neželjenih reakcija na lekove zdravstveni radnici daju važan doprinos efikasnosti nacionalnog sistema farmakovigilance (ukupno 94,7% ispitanika), većina ispitanika je izrazila spremnost da u budućoj praksi u najvećoj mogućoj meri prate i prijavljuju ADRs (ukupno 92,6% ispitanika), i istovremeno ima stav da prijavljivanje neželjenih reakcija na lekove treba da bude profesionalna obaveza svih zdravstvenih radnika koji učestvuju u procesu primene lekova (ukupno 90% ispitanika). Kao i u nekim prethodnim studijama (62,63,65), interesantno je da je veliki broj ispitanika (ukupno 62,4%) saglasan i sa tvrdnjom da zdravstveni radnici u svakodnevnoj praksi nemaju dovoljno vremena za prijavljivanje neželjenih reakcija na lekove (31,8% ispitanika se slaže, odnosno

30,6% slaže u potpunosti sa navedenom tvrdnjom), kao i da je više od polovine njih razočarano zbog izostanka finansijskog stimulisanja zdravstvenih radnika koji prijavljuju neželjene reakcije na lekove (17,4% ispitanika se slaže, odnosno 33,5% slaže u potpunosti sa navedenom tvrdnjom). Više od trećine ispitanika je potvrdilo osećanje nesigurnosti u pogledu prepoznavanja i prijavljivanja neželjenih reakcija na lekove koje već nisu opisane u *Sažetku karakteristika leka* (ukupno 35,9% ispitanika), kao i da treba biti obazriv prilikom prijavljivanja pojedinih neželjenih reakcija na lekove, jer se iste mogu pripisati njihovom nestručnom ili nesavesnom radu (ukupno 34,7% ispitanika). Takođe, gotovo trećina ispitanika je izrazila strah od doživljavanja neprijatnosti ili kažnjavanja zbog bezuslovnog prijavljivanja svih uočenih neželjenih reakcija na lekove u budućoj praksi (ukupno 29,8% ispitanika), kao i da će na njihove buduće odluke o prijavljivanju uočenih neželjenih reakcija na lekove u velikoj meri uticati i poslovna politika ustanove u kojoj će biti zaposleni, ili mišljenja i stavovi nadređenih o tim aktivnostima (ukupno 32,6% ispitanika). Na osnovu navedenog, i uz znatno nižu standardnu devijaciju na subskali PSFV u odnosu na subskalu PSNRL koja je utvrđena statističkim testiranjem dobijenih rezultata, jasno je da u ispitivanoj populaciji studenata zdravstvenih nauka značajno više preovlađuju pozitivni opšti stavovi prema farmakovigilanci nego oni koji ukazuju na spremnost ispitanika da u budućoj praksi prijavljuju neželjene reakcije, a daljim testiranjem je ovaj rezultat potvrđen kao statistički značajan.

Za razliku od prethodnih studija koje su uključivale i validaciju korišćenih mernih instrumenata (69,195,196,200, 211,218,219), dalja statistička testiranja dobijenih rezultata u našem istraživanju su bila usmerena ka utvrđivanju potencijalnih korelacija i njihovog smera između ostvarenih TZFV, PSFV i PSNRL skorova sa drugim merama. Korelacije ostvarenih TZFV skorova sa pozitivnim stavovima prema prijavljivanju neželjenih reakcija na lekove, pozitivnim stavovima prema farmakovigilanci i visinom prosečne ocene ispitanika tokom studija su očekivano pozitivnog smera, ali niske. Ostvareni TZFV skor ispitanika najviše korelira sa ocenom iz predmeta Farmakologija i toksikologija, ali ipak treba napomenuti da je ova korelacija dobijena na uzorku od samo 25 ispitanika. Ostvareni PSFV skorovi statistički značajno umereno pozitivno koreliraju sa ocenom iz predmeta Klinička farmakologija, i takođe pozitivno, ali nisko sa ocenom iz predmeta Specijalna farmakologija i prosečnom

ocenom tokom studija. Konačno, PSNRL skorovi najviše pozitivno koreliraju sa ocenama iz predmeta Klinička farmakologija i Farmakologija i toksikologija, nešto manje sa ocenom iz predmeta Farmakoterapija i najmanje sa prosečnom ocenom tokom studija, a sve utvrđene korelacije za ovu subskalu su umerenog intenziteta.

7. ZAKLJUČCI

Na osnovu rezultata sprovedenog istraživanja u cilju procene znanja i stavova o farmakovigilanci u populaciji studenata zdravstvenih nauka u Vojvodini, mogu se izvesti sledeći zaključci:

1. Razvijen je i iscrpno statistički validiran prvi univerzalan, metodološki korektno i precizno osmišljen i naučno zasnovan upitnik sa dva psihometrijska instrumenta, koji se bez dodatnih prilagođavanja može koristiti za procenu znanja i stavova o farmakovigilanci kod studenata svih studijskih programa za obrazovanje budućih zdravstvenih profesionalaca koji neposredno učestvuju u procesu preskripcije, primene i izdavanja lekova i medicinskih sredstava. Prvi instrument, *Test znanja o farmakovigilanci za studente zdravstvenih nauka* (TZFV), namenjen je za procenu osnovnih i suštinski važnih znanja o neželjenim reakcijama na lekove i farmakovigilanci koje studenti zdravstvenih nauka treba da steknu tokom svog školovanja bez obzira na studijski program koji pohađaju, a baziran je na nastavnim kurikulumima studijskih programa koji su uključeni u istraživanje i osnovnim elementima *Sveobuhvatnog nastavnog plana i programa o farmakovigilanci*, koji je ekspertski tim Svetske zdravstvene organizacije preporučio za primenu na fakultetima i visokim školama zdravstvene struke 2014. godine (eng. *The WHO-ISoP core elements of a comprehensive modular curriculum*). Drugi instrument, *Upitnik za procenu stavova studenata zdravstvenih nauka o farmakovigilanci* (USFV), sastoji se od dve subskale: prva je namenjena za procenu kognitivne komponente stava o farmakovigilanci (PSFV subskala), dok je druga namenjena proceni bihevioralne komponente ovog stava (PSNRL subskala). Oba instrumenta, uključujući i obe skale drugog, mogu se prema potrebama istraživača koristiti zajedno ili odvojeno u daljim istraživanjima, zbog čega su zasebno i validirani. Statističkim testiranjem je utvrđen izrazito visok stepen pouzdanosti svih razvijenih instrumenata, izražen vrednostima ordinalne alfe (Cronbachova alpha na matrici tetrahoričkih korelacija), koeficijenta koji se bazira na Guttmanovoj Image teoriji i koeficijenta pouzdanosti zasnovanog na faktorskoj analizi, i to: TZFV ($\alpha_{ord}=0,83$; $\lambda_6=0,87$; $\omega=0,74$), PSFV ($\alpha_{ord}=0,91$; $\lambda_6=0,92$;

$\omega=0,89$) i PSNRL ($\alpha_{ord}=0,91$; $\lambda_6=0,92$; $\omega=0,91$). Ovim rezultatom je potvrđena prva hipoteza istraživanja.

2. Studenti zdravstvenih nauka u ispitivanom uzorku su pokazali visok nivo znanja o farmakovigilanci, ostvarivši prosečni skor koji iznosi 65,29% od maksimalnog mogućeg. Ostvareni rezultat ukazuje na viši nivo znanja od očekivanog, čime se odbacuje druga hipoteza istraživanja.
3. Kada su u pitanju opšti stavovi o farmakovigilanci, ostvareni prosečni skor ispitanika koji iznosi 88,57% od maksimalnog mogućeg na PSFV subskali ukazuje da u ispitivanoj populaciji preovlađuju vrlo pozitivni opšti stavovi prema farmakovigilanci, čime se prihvata treća hipoteza istraživanja; istovremeno, treba imati na umu da ostvareni prosečni skor ispitanika na drugoj subskali jasno ukazuje da ispitanici u proseku samo blago naginju pozitivnijim stavovima prema prijavljivanju neželjenih reakcija na lekove i pored vrlo pozitivnih opštih stavova prema farmakovigilanci.
4. Testiranjem je utvrđeno postojanje statistički značajnih pozitivnih korelacija između nivoa znanja izraženog u vidu prosečnog ostvarenog TZFV skora i stavova studenata zdravstvenih nauka o farmakovigilanci, izraženih u vidu ostvarenih prosečnih PSFV i PSNRL skorova, ali su korelacije niskog intenziteta, čime se potvrđuje četvrta hipoteza istraživanja. Ipak, treba naglasiti da je nivo znanja kod pripadnika pojedinačnih studijskih programa koji su bili uključeni u ukupni uzorak uvek bio u pozitivnoj korelaciji sa opštim stavovima o farmakovigilanci, ali ne i sa spremnošću ispitanika da u budućnosti aktivno participiraju u aktivnostima farmakovigilance.
5. Izražen u vidu prosečnog ostvarenog TZFV skora, najviši nivo znanja o farmakovigilanci je utvrđen u populaciji studenata integrisanih akademskih studija medicine, integrisanih akademskih studija farmacije i osnovnih akademskih studija zdravstvene nege, dok je nivo znanja u populaciji studenata integrisanih akademskih studija stomatologije i osnovnih strukovnih studija zdravstvene nege bio značajno niži. Na PSFV supskali ispitanici sa različitih studijskih programa postižu najujednačenije i vrlo visoke rezultate, što ukazuje da svi ispitanici u ispitivanom uzorku imaju pozitivne opšte stavove o farmakovigilanci i razumeju njen značaj, bez statistički značajnih

razlika. Istovremeno, za vrednosti ostvarenih prosečnih skorova na PSNRL subskali su utvrđene statistički značajne razlike među pripadnicima uključenih studijskih programa: studenti integrisanih akademskih studija medicine, integrisanih akademskih studija farmacije i osnovnih strukovnih studija zdravstvene nege imaju pretežno pozitivne stavove prema učešću u aktivnostima farmakovigilance, dok su ovi stavovi kod studenata integrisanih akademskih studija stomatologije i osnovnih akademskih studija zdravstvene nege uglavnom neutralni. Kako u slučaju opštih stavova o farmakovigilanci nije utvrđeno postojanje statistički značajnih razlika među studentima različitih studijskih programa, peta hipoteza ovog istraživanja se samo delimično prihvata.

8. PREPORUKE ZA PRAKSU

Na osnovu prethodno iznetih rezultata istraživanja, mogu se dati sledeće preporuke za praksu:

1. Preporučuje rano uključivanje studenata svih studijskih programa zdravstvene struke u preskripciju, primenu i izdavanje lekova, kao i praćenje efekata primenjene terapije kroz praktične vežbe iz svih predmeta u kojima je to moguće realizovati (predmeti farmakološke grupe i klinički predmeti).
2. Preporučuje se dopuna silabusa farmakološke grupe predmeta nastavnim jedinicama i/ili većim fondom časova za teme iz oblasti farmakovigilance i bezbedne primene lekova, naročito za studijske programe čiji su polaznici pokazali niži nivo znanja iz ove oblasti i koji tokom studija slušaju samo jedan obavezan predmet iz ove grupe (integrisane akademske studije stomatologije, osnovne strukovne studije zdravstvene nege); osim toga, neophodno je osmisliti i realizovati dopunske edukativno-motivacione programe za studente svih studijskih programa zdravstvene struke, a u cilju povećanja nivoa svesti studenata o javnozdravstvenom i kliničkom značaju praćenja i registrovanja neželjenih efekata farmakoterapije, korekcije negativnih stavova o farmakovigilanci i motivisanja studenata za aktivnu participaciju u aktivnostima farmakovigilance u budućnosti.
3. Neophodno je definisati profesionalne kompetencije akademski obrazovanih medicinskih sestara u oblasti monitoringa i prijavljivanja neželjenih reakcija na lekove i aktivno uključiti zdravstvene stručnjake ovog profila u sprovođenje aktivnosti farmakovigilance.
4. Preporučuje se povremena procena znanja i stavova o farmakovigilanci u populaciji diplomiranih zdravstvenih radnika koji su već profesionalno angažovani u sistemu zdravstvene zaštite, a u cilju detekcije objektivnih potreba za sprovođenjem edukativnih intervencija iz ove oblasti kroz programe kontinuirane edukacije (KE).
5. Neophodno je uključiti edukativne sadržaje o bezbednoj primeni lekova i značaju farmakovigilance u zdravstvenovaspitne i programe promocije zdravlja, kako bi se ovim intervencijama povećao nivo svesti u opštoj populaciji o važnosti racionalne

upotrebe lekova i aktivnom učestvovanju u tzv. spontanom prijavljivanju neželjenih reakcija na lekove.

9. LITERATURA

1. The importance of pharmacovigilance. Geneve: World Health Organization; 2002. pp. 15-34.
2. Bezbedna primena lekova – vodič za otkrivanje i prijavljivanje neželjenih reakcija na lekove. Beograd, Srbija: Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije; 2002. pp. 3-15.
3. Pravilnik o načinu prijavljivanja, prikupljanja i praćenja neželjenih reakcija na lekove Republike Srbije. Beograd, Srbija: Sl. glasnik RS, br. 64/2011, 75/2017 i 82/2017 – ispravka. Available from: <https://www.pravno-informacioni-sistem.rs/SlGlasnikPortal/eli/rep/sgrs/ministarstva/pravilnik/2011/64/4/reg> [Last accessed on 14 Aug 2021].
4. Fornasier G, Francescon S, Leone R, Baldo P. An historical overview over pharmacovigilance. *Int J Clin Pharm.* 2018;40(4):744–7.
5. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee: PRAC strategy on measuring the impact of Pharmacovigilance activities. London, UK: European Medicines Agency; 2016. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/prac-strategy-measuring-impact-pharmacovigilance-activities_en.pdf [Last accessed on 14 Aug 2021].
6. Varagić VM, Milošević MP. *Farmakologija*, 24. izmenjeno izdanje. Beograd: Elit Medica; 2018. pp. 31-77.
7. Lučić MM, Milošević NP, Martić NB, Paut-Kusturica MM, Jovančević VM, Ubavić MB et al. The role of a pharmacist in pharmacovigilance system. *Hospital Pharmacology.* 2018;5(3):715-27.
8. Petrović S, Kukić Marković J, Pavlović Drobac M. Biljni lekoviti proizvodi: uslovi za bezbednu primenu. *Arhiv za farmaciju.* 2012;62(2):119-36.
9. Routledge P. 150 years of pharmacovigilance. *The Lancet.* 1998;351:1200–1.
10. Commission on Anaesthetics. *Lancet.* 1893;i:629–38.
11. Kim JH, Scialli AR. Thalidomide: the tragedy of birth defects and the effective treatment of disease. *Toxicol Sci.* 2011;122(1):1-6.

12. Paine MF. Therapeutic disasters that hastened safety testing of new drugs. *Clin Pharm Therap.* 2017;101(4):430-4.
13. Ridings JE. The thalidomide disaster, lessons from the past. *Methods Mol Biol.* 2013;947:575-86.
14. Goločorbin Kon S, Vojinović A, Lalić Popović M, Pavlović N, Mikov M. Lekovi "siročići". *Med Pregl.* 2013;LXVI(9-10):373-8.
15. Santoro A, Genov G, Spooner A, Raine J, Arlett P. Promoting and protecting public health: how the European Union pharmacovigilance system works. *Drug Saf.* 2017;40(10):855-69.
16. Mehta U, Kalk E, Boule A, Nkambule P, Gouws J, Rees H et al. Pharmacovigilance: a public health priority for South Africa. *S Afr Health Rev.* 2017;2017:125–33.
17. Campbell JE, Gossell-Williams M, Lee MG. A Review of Pharmacovigilance. *West Indian Med J.* 2014;63(7):771-4.
18. Safety monitoring of medical products: reporting system for the general public. Geneva: World Health Organization; 2012. pp. 2-16.
19. Kesselheim AS, Gagne JJ. Strategies for postmarketing surveillance of drugs for rare diseases. *Clin Pharm Therap.* 2014;95(3):265-8.
20. Rawlins MD. Postmarketing surveillance of adverse reactions to drugs. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1984;288(6421):879–80.
21. Vlahović Palčevski V, Mentzer D. Postmarketing Surveillance. In: Seyberth H, Rane A, Schwab M, (Eds). *Pediatric Clinical Pharmacology.* Berlin: Springer; 2011. pp. 339-51.
22. Alims.gov.rs [homepage on the Internet]. Beograd, Srbija: Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije; 2018. Available from: <https://www.alims.gov.rs/ciril/farmakovigilanca/> [Last accessed on 16 Aug 2021].
23. Stojanović D, Kovačević Z, Žugić G. Značaj praćenja neželjenih reakcija lekova. *Letopis naučnih radova.* 2015;39(1):135-40.

24. The safety of medicines in public health programmes: pharmacovigilance, an essential tool. Geneva: World Health Organization; 2006. pp. 12-49.
25. Jeetu G, Anusha G. Pharmacovigilance: a world-wide master key for drug safety monitoring. *J Young Pharm.* 2010;2(3):315-20.
26. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ.* 2004;329(7456):15-9.
27. Mugoša SS, Stanković MV, Turković NM, Bešović ŽM, Šahman Zaimović MM, Drljević MD. Pharmacovigilance: empowering healthcare professionals. *Hospital Pharmacology.* 2015;2(2):255-60.
28. Kažić T. *Klinička farmakologija – farmakoterapija.* Beograd: Integra; 2011. pp. 37-58.
29. Živanović DB, Rakanović DM. Clinical considerations of drug management in chronic cardiovascular and respiratory disorders in perioperative healthcare. *Hospital Pharmacology.* 2018;5(2):661-72.
30. Magro L, Moretti U, Leone R. Epidemiology and characteristics of adverse drug reactions caused by drug–drug interactions. *Expert Opin Drug Saf.* 2012;11(1):83-94.
31. Rodrigues MCS, Oliveira CD. Drug-drug interactions and adverse drug reactions in polypharmacy among older adults: an integrative review. *Rev Latino-Am Enfermagem.* 2016;24:e2800.
32. Zucker I, Prendergast BJ. Sex differences in pharmacokinetics predict adverse drug reactions in women. *Biol Sex Differ.* 2020;11(1):1-14.
33. Novaes PH, Da Cruz DT, Lucchetti ALG, Leite ICG, Lucchetti G. The “iatrogenic triad”: polypharmacy, drug–drug interactions, and potentially inappropriate medications in older adults. *Int J Clin Pharm.* 2017;39(4):818-25.
34. Opondo D, Eslami S, Visscher S, de Rooij SE, Verheij R, Korevaar JC, et al. Inappropriateness of medication prescriptions to elderly patients in the primary care setting: a systematic review. *PLoS One.* 2012;7(8):e43617.

35. Mangin D, Bahat G, Golomb BA, Herzig Mallery L, Moorhouse P, Onder G, et al. International group for reducing inappropriate medication use & polypharmacy (IGRIMUP): position statement and 10 recommendations for action. *Drugs Aging*. 2018;35(7):575–87.
36. Garfinkel D. Poly-de-prescribing vs. polypharmacy - the weapon to fight an iatrogenic epidemic: an overview. *Eur J Geriatr Gerontol*. 2019;1(1):1–10.
37. Ouellet GM, Ouellet JA, Tinetti ME. Principle of rational prescribing and deprescribing in older adults with multiple chronic conditions. *Ther Adv Drug Saf*. 2018;9(11):639–52.
38. Lee A. *Adverse drug reactions*, 2nd edition. London (UK): Pharmaceutical Press; 2006. pp. 3-37.
39. Hardmeier B, Braunschweig S, Cavallaro M, Roos M, Pauli-Magnus C, Giger M, et al. Adverse drug events caused by medication errors in medical inpatients. *Swiss Med Wkly*. 2004;134(45-46):664-70.
40. Sutherland A, Ashcroft DM, Phipps DL. Exploring the human factors of prescribing errors in paediatric intensive care units. *Arch Dis Child*. 2019;104(6):588-95.
41. Riedl MA, Casillas AM. Adverse drug reactions: types and treatment options. *Am Fam Physician*. 2003;68(9):1781-90.
42. Mann RD, Andrews EB (Eds.). *Pharmacovigilance*, 2nd edition. Hoboken (NJ): John Wiley & Sons; 2007. pp. 85-198.
43. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *The Lancet*. 2000;356(9237):1255-9.
44. Goločorbin Kon S, Mikov M. *Odabrana poglavlja iz kliničke farmacije*. Novi Sad: Ortomedics; 2010. pp. 1-55.
45. Rajput MD, Rajput YB, Rajput LD. A review on adverse drug reaction. *Asian J Pharm Clin Res*. 2020;10(3):221-5.

46. Sen DJ, Shishoo CJ, Lahiri A. Three musketeers of genotoxicity: carcinogen, mutagen and teratogen. *NSHM Journal of Pharmacy and Healthcare Management*. 2011;2:13-25.
47. Savale SK. Genotoxicity of drugs: Introduction, prediction and evaluation. *Asian Journal of Biomaterial Research*. 2018;4(6):1-29.
48. Ahuja V, Sharma S. Drug safety testing paradigm, current progress and future challenges: an overview. *J Appl Toxicol*. 2014;34(6):576-94.
49. Lindquist M. VigiBase, the WHO Global ICSR Database System: basic facts. *Drug Inf J*. 2008;42(5):409-19.
50. Glamočlija U, Tubić B, Kondža M, Zolak A, Grubiša N. Adverse drug reaction reporting and development of pharmacovigilance systems in Bosnia and Herzegovina, Croatia, Serbia, and Montenegro: a retrospective pharmacoepidemiological study. *Croat Med J*. 2018;59(3):124-31.
51. CIOMS I FORM [part of homepage on the Internet]. Geneva: The Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS); 2021. Available from: <https://cioms.ch/cioms-i-form/> [Last accessed on 19 Aug 2021].
52. Aydinkarahaliloğlu ND, Aykaç E, Atalan Ö, Demir N, Hayran M. Spontaneous reporting of adverse drug reactions by consumers in comparison with healthcare professionals in Turkey from 2014 to 2016. *Pharmaceut Med*. 2018;32(5):353-64.
53. Pal SN, Duncombe C, Falzon D, Olsson S. WHO Strategy for collecting safety data in public health programmes: complementing spontaneous reporting systems. *Drug Saf*. 2013;36(2):75–81.
54. Zakon o lekovima i medicinskim sredstvima [part of homepage on the Internet]. Beograd, Srbija: Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije; 2018. Available from: <https://www.alims.gov.rs/latin/regulativa/zakon-o-lekovima-i-medicinskim-sredstvima/> [Last accessed on 19 Aug 2021].
55. American Society of Health-System Pharmacists (ASHP) guidelines on adverse drug reaction monitoring and reporting. *Am J Health-Syst Pharm*.

- 1995;52(4):417-9.
56. Klein E, Bourdette D. Postmarketing adverse drug reactions: a duty to report? *Neurol Clin Pract.* 2013;3(4):288-94.
57. Zimmermann A, Flis A, Gaworska-Krzemińska A, Cohen MN. Drug-safety reporting in Polish nursing practice - cross sectional surveys. *PLoS One.* 2020;15(10):e0241377.
58. De Angelis A, Colaceci S, Giusti A, Vellone E, Alvaro R. Factors that condition the spontaneous reporting of adverse drug reactions among nurses: an integrative review. *J Nurs Manag.* 2016;24(2):151-63.
59. Hussain R, Hassali MA, ur Rehman A, Munesarao J, Atif M, Babar ZUD. A qualitative evaluation of adverse drug reaction reporting system in Pakistan: findings from the nurses' perspective. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(9):3039.
60. Mendes D, Alves C, Batel Marques F. Nurses' spontaneous reporting of adverse drug reactions: expert review of routine reports. *J Nurs Manag.* 2014;22(3):322-30.
61. Bigi C, Bocci G. The key role of clinical and community health nurses in pharmacovigilance. *Eur J Clin Pharmacol.* 2017;73(11):1379-87.
62. Avong YK, Jatau B, Gurumnaan R, Danat N, Okuma J, Usman I, et al. Addressing the under-reporting of adverse drug reactions in public health programs controlling HIV/AIDS, tuberculosis and malaria: a prospective cohort study. *PLoS One.* 2018;13(8):e0200810.
63. Gahr M, Eller J, Connemann BJ, Schoenfeldt-Lecuona C. Subjective reasons for non-reporting of adverse drug reactions in a sample of physicians in outpatient care. *Pharmacopsychiatry.* 2016;49(2):57-61.
64. Gahr M, Eller J, Connemann BJ, Schönfeldt-Lecuona C. Underreporting of adverse drug reactions: results from a survey among physicians. *Eur Psychiatry.* 2017;41(S1):S369.

65. Haider N, Mazhar F. Factors associated with underreporting of adverse drug reactions by nurses: a narrative literature review. *Saudi Journal for Health Sciences*. 2017;6(2):71-6.
66. Petronijević M, Dunjić SM, Rakić Ignjatović A, Kovačević I. Značaj praćenja neželjenih dejstava antibiotika. *Arhiv za farmaciju*. 2007;57(4-5):305-16.
67. Alwhaibi M, Al Aoolo NA. Healthcare students' knowledge, attitude and perception of pharmacovigilance: a systematic review. *PloS One*. 2020;15(5):e0233393.
68. Ajantha HB, Kumar MP. Knowledge, attitude, and practices regarding adverse drug reaction reporting among dental students. *Drug Invent Today*. 2018;10(6):981-5.
69. Rajiah K, Maharajan MK, Nair S. Pharmacy students' knowledge and perceptions about adverse drug reactions reporting and pharmacovigilance. *Saudi Pharm J*. 2016;24(5):600-4.
70. Alwhaibi M, Alhindi G, Alshamrani M, Essa MB, Al Aoolo NA, Alhawassi TM. Pharmacovigilance in healthcare education: students' knowledge, attitude and perception: a cross-sectional study in Saudi Arabia. *BMC Med Educ*. 2020;20(1):1-7.
71. Magableh O, Alhamed G. Knowledge and perception towards pharmacovigilance and adverse drug reporting among pharmacy and nursing students in Al Jouf University. *Int J Life Sci Pharma Res*. 2019;9(4):36-44.
72. Laporte JR. Fifty years of pharmacovigilance - medicines safety and public health. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2016;25(6):725-32.
73. Beninger P. Pharmacovigilance: an Overview. *Clin Ther*. 2018;40(12):1991-2004.
74. Botelho SF, Reis AM. Pharmacovigilance risk mitigation plans: action in public health to promote the safe use of medication. *Cien Saude Colet*. 2015;20(12):3897-905.

75. Maruzi A, Sabbaghian-Tousi S, Karimi G, Jabbari R, Elyasi S. A ten-year report of Drug and Poison Information Center in Mashhad, Iran 2007-2017. *Iran J Pharm Res.* 2021;20(1):53-61.
76. White TJ, Arakelian A, Rho JP. Counting the costs of drug-related adverse events. *Pharmacoeconomics.* 1999;15(5):445-58.
77. Wendie TF, Ahmed A, Mohammed SA. Drug use pattern using WHO core drug use indicators in public health centers of Dessie, North-East Ethiopia. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2021;21(1):197.
78. Wagner CE, Prentice JA, Saad-Roy CM, Yang L, Grenfell BT, Levin SA, et al. Economic and behavioral influencers of vaccination and antimicrobial use. *Front Public Health.* 2020;8:614113.
79. Giardina C, Cutroneo PM, Mocciaro E, Russo GT, Mandraffino G, Basile G, et al. Adverse drug reactions in hospitalized patients: results of the FORWARD (facilitation of reporting in hospital ward) study. *Front Pharmacol.* 2018;9:350.
80. Al Hamid A, Ghaleb M, Aljadhey H, Aslanpour Z. A systematic review of hospitalization resulting from medicine-related problems in adult patients. *Br J Clin Pharmacol.* 2014;78(2):202–17.
81. Walter SR, Day RO, Gallego B, Westbrook JI. The impact of serious adverse drug reactions: a population-based study of a decade of hospital admissions in New South Wales, Australia. *Br J Clin Pharmacol.* 2017;83(2):416-26.
82. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA.* 1998;279(15):1200-5.
83. Formica D, Sultana J, Cutroneo PM, Lucchesi S, Angelica R, Crisafulli S, et al. The economic burden of preventable adverse drug reactions: a systematic review of observational studies. *Expert Opin Drug Saf.* 2018;17(7):681-95.
84. Laatikainen O, Miettunen J, Sneck S, Lehtiniemi H, Tenhunen O, Turpeinen M. The prevalence of medication-related adverse events in inpatients-a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2017;73(12):1539-49.

85. Kiguba R, Karamagi C, Bird SM. Incidence, risk factors and risk prediction of hospital-acquired suspected adverse drug reactions: a prospective cohort of Ugandan inpatients. *BMJ Open*. 2017;7(1):e010568.
86. Tecklenborg S, Byrne C, Cahir C, Brown L, Bennett K. Interventions to reduce adverse drug event-related outcomes in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Drugs Aging*. 2020;37(2):91-8.
87. Chan SL, Ng HY, Sung C, Chan A, Winther MD, Brunham LR, Wee HL. Economic burden of adverse drug reactions and potential for pharmacogenomic testing in Singaporean adults. *Pharmacogenomics J*. 2019;19(4):401-10.
88. Ribeiro MR, Motta AA, Marcondes-Fonseca LA, Kalil-Filho J, Giavina-Bianchi P. Increase of 10% in the rate of adverse drug reactions for each drug administered in hospitalized patients. *Clinics (Sao Paulo)*. 2018;73:e185.
89. Lim JM, Singh SR, Duong MC, Legido-Quigley H, Hsu LY, Tam CC. Impact of national interventions to promote responsible antibiotic use: a systematic review. *J Antimicrob Chemother*. 2020;75(1):14-29.
90. Soong C, Burry L, Cho HJ, Gathecha E, Kisuule F, Tannenbaum C, et al. An implementation guide to promote sleep and reduce sedative-hypnotic initiation for noncritically ill inpatients. *JAMA Intern Med*. 2019;79(7):965-7.
91. Bourcier E, Korb-Savoldelli V, Hejblum G, Fernandez C, Hindlet P. A systematic review of regulatory and educational interventions to reduce the burden associated with the prescriptions of sedative-hypnotics in adults treated for sleep disorders. *PLoS One*. 2018;13(1):e0191211.
92. Rocha WH, Teodoro JÁ, Assis Acurcio FD, Guerra Jr AA, Gomes Moura IC, Godman B, et al. Influence of pharmaceutical services organization on the availability of essential medicines in a public health system. *J Comp Eff Res*. 2021;10(6):519-32.
93. Choonara I. Evaluation of rational prescribing in paediatrics. *BMJ Paediatr Open*. 2021;5(1):e001045.

94. Aylward RB, Hull HF, Cochi SL, Sutter RW, Olivé JM, Melgaard B. Disease eradication as a public health strategy: a case study of poliomyelitis eradication. *Bull World Health Organ.* 2000;78(3):285-97.
95. Molyneux D, Sankara DP. Guinea worm eradication: progress and challenges - should we beware of the dog? *PLoS Negl Trop Dis.* 2017;11(4):e0005495.
96. Rabinovich RN, Drakeley C, Djimde AA, Hall BF, Hay SI, Hemingway J, et al. malERA: an updated research agenda for malaria elimination and eradication. *PLoS Med.* 2017;14(11):e1002456.
97. Bagcchi S. The world's largest COVID-19 vaccination campaign. *Lancet Infect Dis.* 2021;21(3):323.
98. Gao Z, Xu Y, Sun C, Wang X, Guo Y, Qiu S, et al. A systematic review of asymptomatic infections with COVID-19. *J Microbiol Immunol Infect.* 2021;54(1):12-6.
99. Živanović D, Jovin VM, Javorac J, Ilić M, Zelić P. Commentary: registered adverse events following COVID-19 immunization in Serbia. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021;25(20):6408-10.
100. Duta S, Ambwani S, Mishra G, Lal H, Ram K, Kumar T. Pharmacovigilance in the era of covid-19: a concise review of the current scenario, implications, and challenge. *Int J App Pharm.* 2021;13(3):1-4.
101. Navya JK, Jaka A, Rupavath PN, Vaddadi RRC. A review on vaccine pharmacovigilance during COVID-19. *Journal of Innovations in Applied Pharmaceutical Science.* 2021;6(2):15-22.
102. Tuccori M, Convertino I, Ferraro S, Cappello E, Valdiserra G, Focosi D, et al. The impact of the COVID-19 "Infodemic" on drug-utilization behaviors: implications for pharmacovigilance. *Drug Saf.* 2020;43(8):699-709.
103. Chams N, Chams S, Badran R, Shams A, Araji A, Raad M, et al. COVID-19: a multidisciplinary review. *Front Public Health.* 2020;8:383.

104. Ferreira-da-Silva R, Ribeiro-Vaz I, Morato M, Polónia JJ. Guiding axes for drug safety management of pharmacovigilance centres during the COVID-19 era. *Int J Clin Pharm.* 2021;43(4):1133-8.
105. Beninger P. Influence of COVID-19 on the pharmacovigilance workforce of the future. *Clin Ther.* 2021;43(2):369-71.
106. ALIMS Annual report – 2010. Available from:
<https://www.alims.gov.rs/ciril/files/2012/10/rezultat2010.pdf> [Last accessed on 11 Sep 2021].
107. ALIMS Annual report – 2011. Available from:
<https://www.alims.gov.rs/ciril/files/2012/12/ALIMS-Izvestaj-2011.pdf> [Last accessed on 11 Sep 2021].
108. ALIMS Annual report – 2012. Available from:
<https://www.alims.gov.rs/ciril/files/2014/12/ndl-2012.pdf> [Last accessed on 11 Sep 2021].
109. ALIMS Annual report – 2013. Available from:
<https://www.alims.gov.rs/ciril/files/2014/12/NDL-2013.pdf> [Last accessed on 11 Sep 2021].
110. ALIMS Annual report – 2014. Available from:
<https://www.alims.gov.rs/ciril/files/2016/02/NDL-2014.pdf> [Last accessed on 11 Sep 2021].
111. ALIMS Annual report – 2015. Available from:
<https://www.alims.gov.rs/ciril/files/2017/08/NDL2015.pdf> [Last accessed on 11 Sep 2021].

112. ALIMs Annual report – 2016. Available from:
https://www.alims.gov.rs/ciril/files/2018/06/NCF-092-13-01551-2018-5-001_1.pdf [Last accessed on 11 Sep 2021].
113. ALIMs Annual report – 2017. Available from:
<https://www.alims.gov.rs/ciril/files/2018/07/NCF-2017.pdf> [Last accessed on 11 Sep 2021].
114. ALIMs Annual report – 2018. Available from:
<https://www.alims.gov.rs/ciril/files/2019/07/Godisnji-izvestaj-o-prijavljivanju-NRL-2018.pdf> [Last accessed on 11 Sep 2021].
115. ALIMs Annual report – 2019. Available from:
<https://www.alims.gov.rs/ciril/files/2020/06/Godi%C5%A1nji-izve%C5%A1taj-o-prijavljivanju-NRL-2019.pdf> [Last accessed on 11 Sep 2021].
116. HALMED Annual report – 2010. Available from:
<https://www.halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Publikacije-i-izvjesca/Izvjesca-o-nuspojavama/Izvjesce-o-nuspojavama-u-2010/> [Last accessed on 11 Sep 2021].
117. HALMED Annual report – 2011. Available from:
<https://www.halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Publikacije-i-izvjesca/Izvjesca-o-nuspojavama/Izvjesce-o-nuspojavama-u-2011/> [Last accessed on 11 Sep 2021].
118. HALMED Annual report – 2012. Available from:
<https://www.halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Publikacije-i-izvjesca/Izvjesca-o-nuspojavama/Izvjesce-o-nuspojavama-u-2012/> [Last accessed on 11 Sep 2021].

119. HALMED Annual report – 2013. Available from:
<https://www.halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Publikacije-i-izvjesca/Izvjesca-o-nuspojavama/Izvjesce-o-nuspojavama-u-2013/> [Last accessed on 11 Sep 2021].
120. HALMED Annual report – 2014. Available from:
<https://www.halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Publikacije-i-izvjesca/Izvjesca-o-nuspojavama/Izvjesca-o-nuspojavama/> [Last accessed on 11 Sep 2021].
121. HALMED Annual report – 2015. Available from:
<https://www.halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Publikacije-i-izvjesca/Izvjesca-o-nuspojavama/Izvjesce-o-nuspojavama-u-2015> [Last accessed on 11 Sep 2021].
122. HALMED Annual report – 2016. Available from:
https://www.halmed.hr/fdsak3jnFsk1Kfa/ostale_stranice/Izvjesce-o-nuspojavama-za-2016.pdf [Last accessed on 11 Sep 2021].
123. HALMED Annual report – 2017. Available from:
https://www.halmed.hr/fdsak3jnFsk1Kfa/ostale_stranice/Izvjesce-o-nuspojavama_2017.pdf [Last accessed on 11 Sep 2021].
124. HALMED Annual report – 2018. Available from:
https://www.halmed.hr/fdsak3jnFsk1Kfa/ostale_stranice/Izvjesce-o-prijavama-sumnji-na-nuspojave-u-2018.pdf [Last accessed on 11 Sep 2021].
125. HALMED Annual report – 2019. Available from:
<https://www.halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Publikacije-i-izvjesca/Izvjesca-o-nuspojavama/Izvjesce-o-nuspojavama-u-2019> [Last accessed on 11 Sep 2021].

126. CALIMS Annual report – 2010. Available from:

https://www.calims.me/Portal/faces/servlet1?_afLoop=20811379916290573&_afWindowMode=0&putanja=Godisnji+izvjestaj+o+rezultatima+spontanog+prijavlivanja+nezelj_lijek_2010.pdf&_adf.ctrl-state=1cno52jj1w_112 [Last accessed on 11 Sep 2021].

127. CALIMS Annual report – 2011. Available from:

https://www.calims.me/Portal/faces/servlet1?_afLoop=20811518510318304&_afWindowMode=0&putanja=Godisnji+izvjestaj+o+rezultatima+spontanog+prijavlivanja+nezelj_dej_+za+_2011_godinu.pdf&_adf.ctrl-state=1cno52jj1w_117 [Last accessed on 11 Sep 2021].

128. CALIMS Annual report – 2012. Available from:

https://www.calims.me/Portal/faces/servlet1?_afLoop=20811542311116700&_afWindowMode=0&putanja=Izvjestaj+o+prijavljenim+nezeljenim+dejsvima+za+2012_godinu.pdf&_adf.ctrl-state=1cno52jj1w_122 [Last accessed on 11 Sep 2021].

129. CALIMS Annual report – 2013. Available from:

https://www.calims.me/Portal/faces/servlet1?_afLoop=20811565666173114&_afWindowMode=0&putanja=Izvjestaj+o+prijavljenim+nezeljenim+dejsvima+za+2013_+godinu.pdf&_adf.ctrl-state=1cno52jj1w_127 [Last accessed on 11 Sep 2021].

130. CALIMS Annual report – 2014. Available from:

https://www.calims.me/Portal/faces/servlet1?_afLoop=20811603885936055&

_afrWindowMode=0&putanja=Izvje%C5%A1taj+o+prijavljenim+ne%C5%BEeljenim+dejtstvima+za+2014.+godinu.pdf&_adf.ctrl-state=1cno52jj1w_132 [Last accessed on 11 Sep 2021].

131. CALIMS Annual report – 2015. Available from:

https://www.calims.me/Portal/faces/servlet1?_afrLoop=20811669809524574&_afrWindowMode=0&putanja=Izvjestaj+o+prijavljenim+nezeljenim+dejtstvima+za+2015+godinu.pdf&_adf.ctrl-state=1cno52jj1w_137 [Last accessed on 11 Sep 2021].

132. CALIMS Annual report – 2016. Available from:

https://www.calims.me/Portal/faces/servlet1?_afrLoop=20811716133534584&_afrWindowMode=0&putanja=Izvjestaj+o+prijavljenim+nezeljenim+dejtstvima+za+2016+godinu_portal.pdf&_adf.ctrl-state=1cno52jj1w_142 [Last accessed on 11 Sep 2021].

133. CALIMS Annual report – 2017. Available from:

https://www.calims.me/Portal/faces/servlet1?_afrLoop=20811737788142711&_afrWindowMode=0&putanja=Izvjestaj+o+prijavljenim+nezeljenim+dejtstvima+za+2017+godinu.pdf&_adf.ctrl-state=1cno52jj1w_147 [Last accessed on 11 Sep 2021].

134. CALIMS Annual report – 2018. Available from:

https://www.calims.me/Portal/faces/servlet1?_afrLoop=20811770206814834&_afrWindowMode=0&putanja=Izvjestaj+o+prijavljenim+nezeljenim+dejtstvima+za+2018+godinu.pdf&_adf.ctrl-state=1cno52jj1w_148

- a+2018+godinu_finalno.pdf&_adf.ctrl-state=1cno52jj1w_152 [Last accessed on 11 Sep 2021].
135. CALIMS Annual report – 2019. Available from:
https://www.calims.me/Portal/faces/servlet1?_afLoop=20811792608140343&_afWindowMode=0&putanja=Izvestaj_o_prijavljenim_nezeljenim_dejstvima_za_2019._godinu._finalno.pdf&_adf.ctrl-state=1cno52jj1w_157 [Last accessed on 11 Sep 2021].
136. Chen MC, Iyasu S, Sorbello A, Scarazzini L. Spontaneous reporting and pharmacovigilance practice: USA. In: Andrews EB, Moore N (Eds.). *Mann's Pharmacovigilance*, 3rd edition. Hoboken (NJ, USA): Wiley; 2014. pp. 229-39.
137. Papathanasiou P, Brassart L, Blake P, Hart A, Whitbread L, Pembrey R, et al. Transparency in drug regulation: public assessment reports in Europe and Australia. *Drug Discov Today*. 2016;21(11):1806-13.
138. Rajh A, Sudić D, Gvozdanić K. OPeN: Linking the National Adverse Reactions Database with Clinical IT Systems in Croatia. In: *Proceedings of the 10th International Conference on eHealth, Telemedicine, and Social Medicine "eTELEMED 2018"*; 2018 Mar 25-29; Rome, Italy; Wilmington (USA): International Academy, Research, and Industry Association (IARIA); 2018. pp. 54-9.
139. Živanović DB, Mijatović Jovin VM, Javorac JM, Samojlik IN, Javorac TM. Procena bazičnog znanja studenata Medicinskog fakulteta u Novom Sadu, Srbija o prijavljivanju neželjenih reakcija na lekove (NRL): studija preseka (abstract). In: *Zbornik sažetaka XII Nedelje bolničke kliničke farmakologije*; 2020 Nov 28-29; Belgrade, Serbia; Belgrade: Srpsko lekarsko društvo; 2020. p. 79.
140. Tamargo J, Rosano G, Walther T, Duarte J, Niessner A, Kaski JC, et al. Gender differences in the effects of cardiovascular drugs. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2017;3(3):163-82.

141. Pedrós C, Quintana B, Rebolledo M, Porta N, Vallano A, Arnau JM. Prevalence, risk factors and main features of adverse drug reactions leading to hospital admission. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014;70(3):361-7.
142. Maor Y, Ergaz D, Malnick SDH, Melzer E, Neuman MG. Liraglutide-induced hepatotoxicity. *Biomedicines*. 2021;9(2):106.
143. Watson S, Caster O, Rochon A, den Ruijter H. Reported adverse drug reactions in women and men: aggregated evidence from globally collected individual case reports during half a century. *EClinicalMedicine*. 2019;17:100188.
144. HALMED Annual report – 2020. Available from:
https://www.halmed.hr/fdsak3jnFsk1Kfa/ostale_stranice/lzvjesce-o-prijavama-sumnji-na-nuspojave-u-2020.pdf [Last accessed on 18 Sep 2021].
145. Important Medical Events List. Available from:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/inclusion-exclusion-criteria-important-medical-events-list-meddra_en.pdf [Last accessed on 18 Sep 2021].
146. Pravilnik o jedinstvenim parametrima za klasifikaciju i nomenklaturu lekova Republike Srbije. Beograd, Srbija: Sl. list SRJ, br. 18/93. Available from:
<http://www.pravno-informacioni-sistem.rs/SlGlasnikPortal/eli/rep/slsrj/ministarstva/pravilnik/2002/28/1/reg> [Last accessed on 18 Sep 2021].
147. Skrbo A, Begović B, Skrbo S. Klasificiranje lijekova po ATC sistemu i najnovije izmjene. *Med Arh*. 2004;58(1, Suppl 2):138-41.
148. Imming P, Buss T, Dailey LA, Meyer A, Morck H, Ramadan M, et al. A classification of drug substances according to their mechanism of action. *Pharmazie*. 2004;59(8):579-89.
149. Aagaard L, Strandell J, Melskens L, Petersen PS, Holme Hansen E. Global patterns of adverse drug reactions over a decade: analyses of spontaneous reports to VigiBase™. *Drug Saf*. 2012;35(12):1171-82.
150. Lombardi N, Crescioli G, Bettiol A, Marconi E, Vitiello A, Bonaiuti R, et al. Characterization of serious adverse drug reactions as cause of emergency

- department visit in children: a 5-years active pharmacovigilance study. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2018;19(1):16.
151. Drobac M, Otasevic K, Ramic B, Cvjeticanin M, Stojanac I, Petrovic L. Antibiotic prescribing practices in endodontic infections: a survey of dentists in Serbia. *Antibiotics (Basel).* 2021;10(1):67.
152. Kutlesic N, Jovanovic A. Knowledge and habits towards antibiotic use and resistance of public university students in Nisava Region-Southern Serbia. *Reinvention: an International Journal of Undergraduate Research.* 2020;13(2).
153. Horvat OJ, Tomas AD, Paut Kusturica MM, Savkov AV, Bukumirić DU, Tomić ZS, et al. Is the level of knowledge a predictor of rational antibiotic use in Serbia? *PLoS One.* 2017;12(7):e0180799.
154. Lakić D, Tadić I, Odalović M, Tasić L, Sabo A, Mećava A. Analysis of antibiotic consumption for treating respiratory tract infections in children and compliance with the national clinical guidelines. *Med Pregl.* 2014;67(9-10):282-9.
155. Doustmohammadi S, Cherry JD. The sociology of the antivaccine movement. *Emerg Top Life Sci.* 2020;4(2):241-5.
156. Succi RCM. Vaccine refusal - what we need to know. *J Pediatr (Rio J).* 2018;94(6):574-81.
157. Lombardi N, Crescioli G, Bettiol A, Tuccori M, Rossi M, Bonaiuti R, et al. Vaccines safety in children and in general population: a pharmacovigilance study on adverse events following anti-infective vaccination in Italy. *Front Pharmacol.* 2019;10:948.
158. Pandolfi F, Franza L, Todi L, Carusi V, Centrone M, Buonomo A, et al. The importance of complying with vaccination protocols in developed countries: "Anti-Vax" hysteria and the spread of severe preventable diseases. *Curr Med Chem.* 2018;25(42):6070-81.
159. Hussain A, Ali S, Ahmed M, Hussain S. The anti-vaccination movement: a regression in modern medicine. *Cureus.* 2018;10(7):e2919.

160. Dhaliwal D, Mannion C. Antivaccine messages on Facebook: preliminary audit. *JMIR Public Health Surveill.* 2020;6(4):e18878.
161. Furman FM, Zgliczyński WS, Jankowski M, Baran T, Szumowski Ł, Pinkas J. The state of vaccine confidence in Poland: a 2019 nationwide cross-sectional survey. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(12):4565.
162. Pollard CA, Morran MP, Nestor-Kalinoski AL. The COVID-19 pandemic: a global health crisis. *Physiol Genomics.* 2020;52(11):549-57.
163. The Lancet Infectious Diseases. The COVID-19 infodemic. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(8):875.
164. Yang KC, Pierri F, Hui PM, Axelrod D, Torres-Lugo C, Bryden J, et al. The COVID-19 Infodemic: Twitter versus Facebook. *Big Data & Society.* 2021;8(1):20539517211013861.
165. Solomon DH, Bucala R, Kaplan MJ, Nigrovic PA. The "Infodemic" of COVID-19. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(11):1806-8.
166. Rathore FA, Farooq F. Information overload and Infodemic in the COVID-19 Pandemic. *J Pak Med Assoc.* 2020;70(5, Suppl 3):S162-S165.
167. Sun J, Deng X, Chen X, Huang J, Huang S, Li Y, et al. Incidence of adverse drug reactions in COVID-19 patients in China: an active monitoring study by Hospital Pharmacovigilance System. *Clin Pharmacol Ther.* 2020;108(4):791-7.
168. Petousis-Harris H. Assessing the safety of COVID-19 vaccines: a primer. *Drug Saf.* 2020;43(12):1205-10.
169. Khan YH, Mallhi TH, Alotaibi NH, Alzarea AI, Alanazi AS, Tanveer N, et al. Threat of COVID-19 vaccine hesitancy in Pakistan: the need for measures to neutralize misleading narratives. *Am J Trop Med Hyg.* 2020;103(2):603-4.
170. Khubchandani J, Sharma S, Price JH, Wiblishauser MJ, Sharma M, Webb FJ. COVID-19 vaccination hesitancy in the United States: a rapid national assessment. *J Community Health.* 2021;46(2):270-7.

171. Ward JK, Alleaume C, Peretti-Watel P, COCONEL Group. The French public's attitudes to a future COVID-19 vaccine: the politicization of a public health issue. *Soc Sci Med.* 2020;265:113414.
172. Halpern LW. The Politicization of COVID-19. *Am J Nurs.* 2020;120(11):19-20.
173. Pan-Ngum W, Poomchaichote T, Cuman G, Cheah PK, Waithira N, Mukaka M, et al. Social, ethical and behavioural aspects of COVID-19. *Wellcome Open Res.* 2020;5:90.
174. Abbasi Pashaki P, Habibi Roudkenar M, Rahim F, Ebrahimi A. From SARS-CoV to SARS-CoV2: a potential guide to better understanding of pathophysiology of the disease and potential therapeutic modality. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24(14):7816-25.
175. Andrzejczak-Grządka S, Czudy Z, Donderska M. Side effects after COVID-19 vaccinations among residents of Poland. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021;25(12):4418-21.
176. Achim A. Determining the number of factors using parallel analysis and its recent variants: comment on Lim and Jahng (2019). *Psychol Methods.* 2021;26(1):69-73.
177. Horn JL. A rationale and test for the number of factors in factor analysis. *Psychometrika.* 1965;30:179-85.
178. Wilson P, Cooper C. Finding the magic number: Investigating methods used to extract the number of factors in a factor analysis. *Psychologist.* 2008;21(10):866-7.
179. Zinbarg RE, Revelle W, Yovel I, Li W. Cronbach's α , Revelle's β , and McDonald's ω_H : their relations with each other and two alternative conceptualizations of reliability. *Psychometrika.* 2005;70(1):123–33.
180. Kumar A. Pharmacovigilance: Importance, concepts, and processes. *Am J Health Syst Pharm.* 2017;74(8):606-12.

181. Reumerman M, Tichelaar J, Piersma B, Richir MC, van Agtmael MA. Urgent need to modernize pharmacovigilance education in healthcare curricula: review of the literature. *Eur J Clin Pharmacol*. 2018;74(10):1235-48.
182. Van Eekeren R, Rolfes L, Koster AS, Magro L, Parthasarathi G, Al Ramimmy H, et al. What future healthcare professionals need to know about pharmacovigilance: introduction of the WHO PV core curriculum for university teaching with focus on clinical aspects. *Drug Saf*. 2018;41(11):1003–11.
183. Smith MP, Webley SD. Pharmacovigilance teaching in UK undergraduate pharmacy programmes. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013;22(3):223-8.
184. Yu YM, Kim S, Choi KH, Jeong KH, Lee E. Impact of knowledge, attitude and preceptor behaviour in pharmacovigilance education. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2019;124(5):591-9.
185. Sivadasan S, Chyi N, Ching A, Ali A, Veerasamy R, Marimuthub K, et al. Knowledge and perception towards pharmacovigilance and adverse drug reaction reporting among medicine and pharmacy students. *World J Pharm Pharm Sci*. 2014;3(3):1652–76.
186. Varallo FR, Guimarães Sde O, Abjaude SA, Mastroianni Pde C. Causes del subregistro de los eventos adversos de medicamentos por los profesionales de la salud: revision sistemática [Causes for the underreporting of adverse drug events by health professionals: a systematic review]. *Rev Esc Enferm USP*. 2014;48(4):739-47.
187. González-Rubio F, Calderón-Larrañaga A, Poblador-Plou B, Navarro-Pemán C, López-Cabañas A, Prados-Torres, et al. Under-reporting of recognized adverse drug reactions by primary care physicians: an exploratory study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2011;20(12):1287-94.
188. Milutinović D, Grujić N, Jocić N. Identification and analysis of stress factors at nursing workplace: a comparative study of four clinical departments. *Med Pregl*. 2009;62(1-2):68-73.

189. Santric-Milicevic M, Matejic B, Terzic-Supic Z, Vasic V, Babic U, Vukovic V. Determinants of intention to work abroad of college and specialist nursing graduates in Serbia. *Nurse Educ Today*. 2015;35(4):590-6.
190. Dobrowolska B, McGonagle I, Jackson C, Kane R, Cabrera E, Cooney-Miner D, et al. Clinical practice models in nursing education: implication for students' mobility. *Int Nurs Rev*. 2015;62(1):36-46.
191. Živanović D, Javorac J, Dimoski Z, Šumonja S. Nursing profession in the contemporary healthcare system and public health: new roles and challenges. *Zdravstvena zaštita*. 2021;50(2):73-86.
192. Peng S, He J, Huang J, Tan J, Liu M, Liu X, et al. A chronic kidney disease patient awareness questionnaire: development and validation. *PLoS One*. 2019;14(5):e0216391.
193. Andrade C, Menon V, Ameen S, Kumar Praharaj S. Designing and conducting knowledge, attitude, and practice surveys in psychiatry: practical guidance. *Indian J Psychol Med*. 2020 ;42(5):478-81.
194. Jacobsen KH. *Introduction to health research methods*, 2nd edition. Burlington, MA: Jones & Bartlett Publishers; 2016. p. 46.
195. Elkalmi RM, Hassali MA, Ibrahim MI, Widodo RT, Efan QM, Hadi MA. Pharmacy students' knowledge and perceptions about pharmacovigilance in Malaysian public universities. *Am J Pharm Educ*. 2011;75(5):96.
196. Osemene KP, Afolabi MO. An evaluation of the knowledge and perceptions of pharmacy students on pharmacovigilance activities in Nigeria. *BMC Res Notes*. 2017;10(1):273.
197. Kalari S, Dormarunno M, Zvenigorodsky O, Mohan A. Pharmacy students perceptions of adverse event reporting. *Am J Pharm Educ*. 2011;75(7):131.
198. Sharma S, Sharma J, Aggarwal T. A survey on knowledge and perception of pharmacy students towards adverse drug reaction (ADR) reporting. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 2012;5(3):129–31.

199. Gavaza P, Bui B. Pharmacy students' attitudes toward reporting serious adverse drug events. *Am J Pharm Educ.* 2012;76(10):194.
200. Reddy VL, Pasha SJ, Rathinavelu M, Reddy YP. Assessment of knowledge, attitude and perception of pharmacovigilance and adverse drug reaction (ADR) reporting among the pharmacy students in south India. *IOSR J Pharm Biol Sci.* 2014;9(2):34–43.
201. Farha RA, Alsous M, Elayeh E, Hattab D. A cross-sectional study on knowledge and perceptions of pharmacovigilance among pharmacy students of selected tertiary institutions in Jordan. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research.* 2015;14(10):1899–905.
202. Kothari N. An evaluation of knowledge and perception of pharmacy students toward pharmacovigilance and adverse drug event reporting. *Asian Journal of Pharmaceutics.* 2015;9(4):262-5.
203. Jha N, Rathore DS, Shankar PR, Gyawali S. Pharmacovigilance knowledge among patients at a Teaching Hospital in Lalitpur District, Nepal. *J Clin Diagn Res.* 2014;8(3):32-4.
204. Shekaili N, Haridass S, Hassali M, Nouri A. Knowledge and perceptions of pharmacy students about pharmacovigilance in Oman. 2017;1:1.
205. Othman GQ, Ibrahim MIM, Alshakka M, Ansari M, Al-Qadasi F, Halboup AM. Knowledge and perception about pharmacovigilance among pharmacy students of universities in Sana'a Yemen. *J Clin Diagn Res.* 2017;11(6):FC09-FC13.
206. Limaye D, Shah P, Shah A, Pillay R, Modak V, Chaudhari A, et al. A study to determine the knowledge of pharmacovigilance among pharmacy students from Mumbai university. *International Journal of Research in Medical Sciences.* 2018;6(8):2621-5.
207. Khan S, Mirza AA, Aamir MU. Fourth and final year pharmacy students' knowledge about adverse drug reaction reporting and pharmacovigilance in a Pharmacy College of Lahore. *Cell.* 2018;300:8470969.

208. Alkayyal N, Cheema E, Hadi MA. Perspective of Saudi undergraduate pharmacy students on pharmacovigilance and adverse drug reaction reporting: a national survey. *Curr Pharm Teach Learn*. 2017;9(5):779-85.
209. Aamir MU, Mirza AA, Khan S, Anjum KM. Knowledge of pharmacovigilance and adverse drug reaction reporting of pharmacy and medical students. *Pakistan Journal of Medical and Health Sciences*. 2018;12(3):1158–61.
210. Umair Khan M, Ahmad A, Ejaz A, Ata Rizvi S, Sardar A, Hussain K, et al. Comparison of the knowledge, attitudes, and perception of barriers regarding adverse drug reaction reporting between pharmacy and medical students in Pakistan. *J Educ Eval Health Prof*. 2015;12:28.
211. Abubakar AR, Chedi BA, Mohammed KG, Haque M. Perception of Nigerian medical students on adverse drug reaction reporting. *J Adv Pharm Technol Res*. 2015;6(4):154-8.
212. Schutte T, Tichelaar J, Reumerman MO, van Eekeren R, Rissmann R, Kramers C, et al; Education Committee/Working Group Research in Education of the Dutch Society of Clinical Pharmacology and Biopharmacy (NVKF&B), Utrecht, The Netherlands. Pharmacovigilance Skills, Knowledge and Attitudes in our Future Doctors - A Nationwide Study in the Netherlands. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2017;120(5):475-81.
213. Tadvī NA, Alromaih AA, Aldahash AA, Almuheesen AA, Alotaibi SH, Alduhayshi IS, et al. Knowledge, attitude and practice of pharmacovigilance in healthcare professionals and medical students in Majmaah, Saudi Arabia Care Centre. *Health Sciences*. 2018;7(4):101–7.
214. Gaude OS, De Sa S. Assessment of knowledge, attitude, and practices of pharmacovigilance and adverse drug reaction reporting among final year medical students - a questionnaire-based study in a tertiary care hospital in Goa. *National Journal of Physiology, Pharmacy and Pharmacology*. 2018;8(12):1657–61.

215. Marko S. A study of knowledge, attitude, and practice of pharmacovigilance among medical students at a tertiary care teaching hospital in Madhya Pradesh, India. *National Journal of Physiology, Pharmacy and Pharmacology*. 2019;9(9):851–5.
216. Katyal J, Arora E, Gupta YK. Impact of increased focus on pharmacovigilance on knowledge and attitude towards adverse drug reaction reporting among medical students in India. *Int J Risk Saf Med*. 2020;31(1):15-24.
217. Chhabra KG, Sharma A, Chhabra C, Reddy JJ, Deolia SG, Mittal Y. Knowledge, attitude, and practices regarding pharmacovigilance and adverse drug reaction reporting among dental students in a Teaching Hospital, Jodhpur, India: a cross-sectional Study. *J Contemp Dent Pract*. 2017;18(10):964-9.
218. Shalini S, Mohan S. Knowledge and attitude towards pharmacovigilance and adverse drug reaction reporting among dental students in a Private University, Malaysia. *Journal of Young Pharmacists*. 2015;7(2):118.
219. Sivadasan S, Sellappan M. A study on the awareness and attitude towards pharmacovigilance and adverse drug reaction reporting among nursing students in a private university, Malaysia. *Int J Curr Pharm Res*. 2015;7(1):84–9.
220. Braithwaite J, Westbrook M, Nugus P, Greenfield D, Travaglia J, Runciman W, et al. Continuing differences between health professions' attitudes: the saga of accomplishing systems-wide interprofessionalism. *Int J Qual Health Care*. 2013;25(1):8-15.
221. Beckmann J, Hagemann U, Bahri P, Bate A, Boyd IW, Dal Pan GJ, et al. Teaching pharmacovigilance: the WHO-ISoP core elements of a comprehensive modular curriculum. *Drug Saf*. 2014;37(10):743–59.
222. Hartman J, Härmark L, van Puijenbroek E. A global view of undergraduate education in pharmacovigilance. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017;73(7):891-9.
223. Kaeding M, Schmalter J, Klika C. *Pharmacovigilance in the European Union. Practical implementation across member states*. New York: Springer; 2017. p. 11-5.

224. Rabiou A, Haque M. Pharmacovigilance practice: the current challenges and the gaps in the medical students' curriculum. *J App Pharm Sci.* 2016;6(05):210-5.
225. Pagotto C, Varallo F, Mastroianni P. Impact of educational interventions on adverse drug events reporting. *Int J Technol Assess Health Care.* 2013;29(4):410-7.
226. Rutter P, Brown D, Howard J, Randall C. Pharmacists in pharmacovigilance: can increased diagnostic opportunity in community settings translate to better vigilance? *Drug Saf.* 2014;37(7):465-9.
227. Khan MU, Ahmad A, Ejaz A, Ata Rizvi S, Sardar A, Hussain K, Zaffar T, Q Jamshed S. Comparison of the knowledge, attitudes, and perception of barriers regarding adverse drug reaction reporting between pharmacy and medical students in Pakistan. *J Educ Eval Health Prof.* 2015;12:28.
228. Integrisane akademske studije medicine - nastavni plan 2014. Univerzitet u Novom Sadu: Medicinski fakultet; 2014. Available from: https://www.mf.uns.ac.rs/Obraz_Prog.php?Skracenica=IASM&Godina=6&Nastavni_Plan=2014 [Last accessed on 21 Dec 2021].
229. Integrisane akademske studije farmacije - nastavni plan 2014. Univerzitet u Novom Sadu: Medicinski fakultet; 2014. Available from: https://www.mf.uns.ac.rs/Obraz_Prog.php?Skracenica=IASM&Godina=6&Nastavni_Plan=2014 [Last accessed on 21 Dec 2021].
230. Integrisane akademske studije farmacije - nastavni plan 2015. Univerzitet „Privredna akademija“ u Novom Sadu: Farmaceutski fakultet; 2015. Available from: <https://faculty-pharmacy.com/program/farmacija/> [Last accessed on 21 Dec 2021].

231. Osnovne akademske studije zdravstvene nege - nastavni plan 2014. Univerzitet u Novom Sadu: Medicinski fakultet; 2014. Available from: https://www.mf.uns.ac.rs/Obraz_Prog.php?Skracenica=OASZN&Godina=4&Nastavni_Plan=2014 [Last accessed on 22 Dec 2021].
232. Integrisane akademske studije stomatologije - nastavni plan 2014. Univerzitet u Novom Sadu: Medicinski fakultet; 2014. Available from: https://www.mf.uns.ac.rs/Obraz_Prog.php?Skracenica=IASS&Godina=5&Nastavni_Plan=2014 [Last accessed on 22 Dec 2021].
233. Integrisane akademske studije stomatologije. Univerzitet „Privredna akademija“ u Novom Sadu: Stomatološki fakultet Pančevo; 2015. Available from: <https://stomatoloskifakultet.rs/integrisane-akademske-studije-stomatologije/#program> [Last accessed on 22 Dec 2021].
234. Sambrook PJ, Smith W, Elijah J, Goss AN. Severe adverse reactions to dental local anaesthetics: systemic reactions. *Aust Dent J.* 2011;56(2):148-53.
235. Janas-Naze A, Osica P. The incidence of lidocaine allergy in dentists: an evaluation of 100 general dental practitioners. *Int J Occup Med Environ Health.* 2019;32(3):333-9.
236. Ahmadi H, Ebrahimi A, Ahmadi F. Antibiotic therapy in Dentistry. *Int J Dent.* 2021;2021:6667624.
237. Doob LW. The behavior of attitudes. *Psychological Review.* 1947;54(3):135–56.

238. Albarracín D, Zanna MP, Johnson BT, Kumkale GT. Attitudes: introduction and scope. In: Albarracín D, Johnson BT, Zanna MP (eds.). The handbook of attitudes. Mahwah (NJ, USA): Lawrence Erlbaum Associates Publishers; 2005. pp. 3-19.
239. Živanović D, Javorac J, Brestovački Svitlica B, Stojkov S. Job satisfaction as an objective indicator of work motivation among intensive care nurses. International Journal of Health Services Research and Policy. 2019;4(2):84-94.
240. Grujičić M, Jovičić-Bata J, Novaković B. Work motivation and job satisfaction of doctors and nurses in Vojvodina, Serbia. Srp Arh Celok Lek. 2018;146(1-2):48-54.

10.SPISAK SKRAĆENICA

WHO – Svetska zdravstvena organizacija (eng. World Health Organization)

EU – Evropska unija

EMA - Evropska agencija za lekove (eng. European Medicines Agency)

SAD – Sjedinjene Američke Države

NRL – Neželjene reakcije na lekove

FDA - Agencija za hranu i lekove SAD (eng. *Food and Drug Administration*)

ISPE - Međunarodno društvo za farmakoepidemiologiju (eng. *International Society of Pharmacoepidemiology*)

ESOP - Evropsko društvo za farmakovigilancu (eng. *European Society of Pharmacovigilance*)

IsoP – Međunarodno društvo za farmakometriju (eng. *International Society of Pharmacometrics*)

SmPc - Sažetak karakteristika leka (eng. *Summary of Product Characteristics*)

ALIMS - Agencija za lekove i medicinska sredstva Republike Srbije

ICSR - Pojedinačni slučaj neželjenih reakcija (eng. *Individual Case Safety report*)

MedDRA - Medicinski rečnik za regulatorne poslove (eng. *Medical Dictionary for Regulatory Activities*)

SOC – Klase organa prema Medicinskom rečniku za regulatorne poslove (eng. *System Organ Class*)

CIOMS – Veće internacionalnih organizacija za medicinske nauke (eng. *The Council for International Organizations of Medical Sciences*)

UMC – Međunarodni kolaborativni centar za praćenje neželjenih reakcija na lekove u Upsali (eng. *The Uppsala Monitoring Centre*)

ICH – Međunarodno veće za usklađivanje tehničkih zahteva za lekove za humanu upotrebu (eng. *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*)

WHO-DD, WHO-DDE - Rečnici lekova WHO (eng. *WHO Drug Dictionaries*)

WHO-ART - Medicinska terminologija za neželjene reakcije na lekove (eng. *WHO Adverse Reaction Terminology*)

ICD - Međunarodna klasifikacija bolesti (eng. *International Classification of Diseases, ICD*)

HALMED – Agencija za lijekove i medicinske proizvode Republike Hrvatske

CALIMS - Agencija za lijekove i medicinska sredstva Republike Crne Gore

ATC – ATC klasifikacija (eng. *Anatomical Therapeutic Chemical Classification* ili ATC classification of drugs)

AEFI – neželjeni događaj u vezi sa imunizacijom (eng. *Adverse Events Following Immunization*)

COVID-19 – težak akutni respiratorni sindrom izazvan SARS-CoV-2 virusom (eng. *Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)*)

GBS – Žilijen-Barov sindrom (eng. *Guillain-Barre syndrome*)

UPZSFV - Upitnik za procenu znanja i stavova o farmakovigilanci za studente zdravstvenih nauka

TZFV – Test znanja o farmakovigilanci za studente zdravstvenih nauka

USFV – Upitnik za procenu stavova studenata zdravstvenih nauka o farmakovigilanci

PSNRL – USFV subskala za procenu bihevioralne komponente stava o farmakovigilanci

PSFV - USFV subskala za procenu kognitivne komponente stava o farmakovigilanci

WHO-ISoP - Sveobuhvatni nastavni plan i program o farmakovigilanci Svetske zdravstvene organizacije (eng. *The WHO-ISoP core elements of a comprehensive modular curriculum*)

11.PRILOZI

11.1 Prilog 1 – Upitnik za procenu znanja i stavova o farmakovigilanci za studente zdravstvenih nauka, UPZSFV (preambula sa informisanim pristankom)

Poštovani,

pred Vama je upitnik koji se sastoji od tri zasebne celine, a cilj anketiranja je da se na osnovu Vaših odgovora izvrši analiza informisanosti i stavova studenata zdravstvenih nauka o prijavljivanju neželjenih reakcija na lekove (NRL), i na taj način dobiju informacije koje mogu biti korisne za unapređenje prakse praćenja, prijavljivanja i analize neželjenih reakcija na lekove u našoj zemlji. Pitanja u prvom delu se odnose na opšte informacije o Vama koje mogu biti od značaja za stečena znanja i stavove o prijavljivanju neželjenih reakcija na lekove. U drugom delu upitnika nalazi se 14 pitanja o neželjenim reakcijama na lekove i bezbednosti primene lekova, dok se treći deo upitnika odnosi na Vaše stavove u vezi sa prijavljivanjem NRL. Neophodno je da odgovorite na sva postavljena pitanja, a za popunjavanje celog upitnika Vam je potrebno oko 15 minuta.

Anketiranje je u potpunosti anonimno, sprovodi se isključivo elektronskim putem, a Vaš odgovor će biti objedinjen sa prispelim odgovorima drugih ispitanika. Svi lični podaci dobijeni u ovom istraživanju biće poverljivi, i u njih će imati uvid samo istraživački tim. Učesnici u istraživanju nikada neće biti imenom i prezimenom navedeni ni u jednom izveštaju ili publikaciji o rezultatima istraživanja. Istraživanje je u potpunosti neprofitno, kako za istraživače, tako i za osobe koje učestvuju u ovom istraživanju.

Učešće u anketiranju je dobrovoljno i iz njega možete istupiti u bilo kom trenutku, sve dok ne dostavite popunjeni upitnik klikom na polje „**Prosledi odgovore**“ koje će se prikazati posle poslednjeg pitanja u trećem delu upitnika.

Ukoliko ste se odlučili da učestvujete u anketiranju, zahvaljujemo se unapred na saradnji i Vašim iskrenim odgovorima.

- Klikom na dugme “**Dalje**” potvrđujete da ste upoznati sa ciljem i uslovima ovog istraživanja, kao i da dobrovoljno pristupate anonimnom popunjavanju upitnika

11.1.1 Prilog 1a – Upitnik o sociodemografskim karakteristikama ispitanika

UPITNIK O SOCIODEMOGRAFSKIM KARAKTERISTIKAMA ISPITANIKA

Napomena: *molimo Vas da pažljivo pročitate svako pitanje i date odgovor na traženi način (dopisivanjem, odnosno zaokruživanjem jednog ili više odgovora, u zavisnosti od pitanja)*

- 01 **Godine starosti (pune godine):** _____
- 02 **Pol:** *(zaokružite jedan odgovor)*
- muški
 - ženski
- 03 **Vrsta studija:** *(zaokružite jedan odgovor)*
- integrisane akademske studije medicine
 - integrisane akademske studije stomatologije
 - integrisane akademske studije farmacije
 - osnovne akademske studije zdravstvene nege
 - osnovne strukovne studije zdravstvene nege
- 04 **Pohađate studije na:** *(zaokružite jedan odgovor)*
- Medicinskom fakultetu Univerziteta u Novom Sadu
 - Farmaceutskom fakultetu Univerziteta “Privredna akademija” u Novom Sadu
 - Stomatološkom fakultetu Univerziteta “Privredna akademija” u Novom Sadu (sa sedištem u Pančevu)
-

UPITNIK O SOCIODEMOGRAFSKIM KARAKTERISTIKAMA ISPITANIKA

- 05 **Položili ste ispit iz predmeta:** *(zaokružite jedan ili više ponuđenih odgovora)*
- Opšta farmakologija
 - Specijalna farmakologija
 - Farmakoterapija
 - Farmakologija sa toksikologijom
 - Opšta farmakologija
 - Klinička farmakologija
 - Farmakologija
 - Osnove farmakoterapije
 - Klinička farmacija
 - Neurofarmakologija
 - Interakcije i neželjena dejstva lekova
 - ništa od navedenog
- 06 **Ocena iz ispita koji ste zaokružili u prethodnom pitanju:** *(ako ste zaokružili jedan od prvih četiri odgovora u prethodnom pitanju; ako ste u prethodnom pitanju odabrali više odgovora, ocene navedite po redosledu ispita koje ste zaokružili)* _____
- 07 **Dosadašnja prosečna ocena tokom studija:** _____
- 08 **Radno iskustvo u zdravstvenoj struci:**
- nemam radno iskustvo u zdravstvenoj struci
 - imam radno iskustvo u zdravstvenoj struci, ali sam trenutno nezaposlen/a
 - imam radno iskustvo u zdravstvenoj struci, i trenutno sam zaposlen/a u zdravstvu

11.1.2 Prilog 1b – Test znanja o farmakovigilanci za studente zdravstvenih nauka (TZFV)

**TEST ZNANJA O FARMAKOVIGILANCI ZA STUDENTE ZDRAVSTVENIH NAUKA
(TZFV)**

Napomena: *molimo Vas da pažljivo pročitate svako pitanje u nastavku teksta i izaberete samo JEDAN od ponuđenih odgovora koji smatrate najtačnijim ili najpotpunijim. U cilju jednostavnije statističke obrade i analize, svi odgovori su navedeni u muškom rodu, ali se podjednako odnose na pripadnike oba pola*

01 Osnovna svrha farmakovigilance je:

- identifikovanje učestalosti pojave neželjenih dejstava lekova
- otkrivanje, razumevanje i prevencija neželjenih reakcija na lekove
- ograničavanje prekomernog registrovanja novih lekova
- analiza opravdanosti primene određenih lekova u nacionalnoj medicinskoj i farmaceutskoj praksi

02 Krajnji cilj farmakovigilance je:

- omogućavanje bezbedne samomedikacije pacijenata
- zaštita pravnih interesa proizvođača lekova
- zaštita javnog zdravlja
- zaštita zdravstvenih radnika koji primenjuju lekove od krivične odgovornosti

03 Nacionalno regulatorno telo za praćenje neželjenih reakcija na lekove u Republici Srbiji je:

- Nacionalni institut za medicinska istraživanja
 - Agencija za lekove i medicinska sredstva Ministarstva zdravlja Republike Srbije
 - Zdravstveni savet Republike Srbije
 - Nacionalni savet za istraživanja u medicini i farmaciji
-

-
- 04 **Prijavljivanje sumnje na neželjenu reakciju leka je profesionalna obaveza:**
- lekara, stomatologa i medicinskih sestara koji primenjuju lekove
 - farmaceuta koji je izdao lek u apoteci
 - isključivo ordinirajućeg lekara ili stomatologa
 - *svih zdravstvenih radnika koji učestvuju u primeni lekova*
- 05 **U praktičnom smislu, farmakovigilanca podrazumeva otkrivanje i praćenje neželjenih reakcija na lekove u:**
- pretkliničkoj fazi razvoja leka
 - kliničkoj fazi razvoja leka
 - *postregistracionoj (postmarketinškoj) fazi razvoja leka*
 - prekliničkoj, kliničkoj i postregistracionoj fazi razvoja leka
- 06 **U zakonskom smislu, pojam “neželjena reakcija na lek” uključuje svaku štetnu i nenamerno izazvanu reakciju na lek koja se pojavila pri primeni:**
- većih doza leka od preporučenog terapijskog opsega
 - minimalnih preporučenih terapijskih doza lekova
 - *uobičajene doze leka kod ljudi (u svrhu lečenja, sprečavanja bolesti, postavljanja dijagnoze i dr.), ili pri primeni bilo koje doze leka u toku kliničkog ispitivanja*
 - submaksimalnih terapijskih doza lekova
- 07 **Ukoliko se na ambalaži nekog leka nalazi simbol obrnutog crnog trougla, to znači da:**
- lek možemo bezbedno primeniti samo kod odraslih osoba i dece starije od 13 godina
 - lek snažno utiče na psihofizičke sposobnosti pacijenata
 - lek nije registrovan u Republici Srbiji
 - *lek se intenzivnije prati nego ostali lekovi, i izuzetno je važno da se prijave sve sumnje na neželjene reakcije*
-

-
- 08 **Prema Nacionalnom pravilniku o farmakovigilanci, “neočekivana neželjena reakcija” je reakcija na lek:**
- koja može da izazove neposrednu životnu ugroženost pacijenta
 - čija priroda, ozbiljnost ili ishod nisu opisani u Sažetku karakteristika leka
 - koju zdravstveni radnik do tada nije imao prilike da sretne u praksi
 - koja se do tada nije manifestovala od strane tretiranog organa ili organskog sistema
- 09 **Smrt, neposrednu životnu ugroženost pacijenta, trajno ili teško oštećenje koje nastane kao posledica primene leka treba prijaviti kao:**
- ozbiljnu neželjenu reakciju na lek
 - neočekivanu neželjenu reakciju na lek
 - neželjenu reakciju na lek
 - neželjeno iskustvo pri primeni lekova
- 10 **U kontekstu farmakovigilance, termin “novi lek” se odnosi na lek koji je:**
- u upotrebi dužoj od pet godina, ali sa novom indikacijom i/ili načinom primene
 - u upotrebi manje od pet godina
 - lek koji do tada nije bio prisutan na domaćem tržištu i/ili je u upotrebi manje od tri godine
 - tačna su prva dva odgovora
- 11 **U slučaju novootkrivene ozbiljne neželjene reakcije na lek, hitne bezbednosne mere NE uključuju:**
- povlačenje leka sa tržišta
 - uvođenje promena u Sažetku karakteristika leka
 - obaveštavanje zdravstvene službe i javnosti o otkrivenom riziku
 - ispitivanje potencijalne odgovornosti i sankcionisanje proizvođača leka
-

-
- 12 **Prema važećim zakonskim odredbama u Republici Srbiji, ozbiljnu neželjenu reakciju na lek treba prijaviti regulatornom telu:**
- *odmah*
 - u roku od 7 kalendarskih dana
 - u roku od 10 kalendarskih dana
 - u roku od 14 kalendarskih dana
- 13 **Spontano prijavljivanje podrazumeva dobrovoljno prijavljivanje neželjenih reakcija na lekove koji se nalaze u prometu, i to od strane:**
- zdravstvenih radnika i ustanova zdravstvene zaštite
 - pacijenata koji su koristili lek
 - *tačna su prva dva odgovora*
 - nezavisnih stručnih tela
- 14 **Osim neželjenih reakcija na lekove, nacionalnom centru za farmakovigilancu se mogu prijaviti i:**
- neželjene reakcije na primenu medicinskih sredstava
 - sumnje na medicinske greške i predoziranje lekovima
 - sumnje na zloupotrebu i neodobrenu primenu lekova
 - *tačni su svi prethodni odgovori*

Napomena: Tačni odgovori su navedeni u *Italic* fontu

11.1.3 Prilog 1c – Upitnik za procenu stavova studenata zdravstvenih nauka o farmakovigilanci (USFV)

UPITNIK ZA PROCENU STAVOVA STUDENATA ZDRAVSTVENIH NAUKA O

FARMAKOVIGILANCI

(USFV)

Napomena: molimo Vas da pažljivo pročitate svaku navedenu tvrdnju i ispod nje izaberete odgovor koji će označiti stepen Vašeg slaganja sa tom tvrdnjom, a na osnovu date šeme:

1 – uopšte se ne slažem

2 – uglavnom se ne slažem

3 – niti se ne slažem, niti se slažem

4 – uglavnom se slažem

5 – u potpunosti se slažem

U cilju jednostavnije statističke obrade i analize, svi odgovori su navedeni u muškom rodu, ali se podjednako odnose na pripadnike oba pola,

01 **Farmakovigilanca je važan aspekt očuvanja javnog zdravlja i smatram da je treba detaljnije izučavati tokom studija.**

1 2 3 4 5

02 **Verujem da je dostupnost informacija o neželjenim reakcijama na lekove veoma važna za kvalitet mog budućeg profesionalnog rada.**

1 2 3 4 5

03 **Bezbedna primena lekova je moguća samo ukoliko zdravstveni radnici kontinuirano obogaćuju postojeća znanja o njihovim neželjenim dejstvima.**

1 2 3 4 5

04 **Nemam poverenja u informacije koje su rezultat tzv, spontanog prijavljivanja**

UPITNIK ZA PROCENU STAVOVA STUDENATA ZDRAVSTVENIH NAUKA O**FARMAKOVIGILANCI****(USFV)**

neželjenih reakcija na lekove od strane pacijenata, i smatram da ih uvek treba uzeti sa rezervom.

◦ 1 ◦ 2 ◦ 3 ◦ 4 ◦ 5

- 05 **Praćenje i prijavljivanje neželjenih reakcija na lekove bi trebalo da bude profesionalna obaveza svih zdravstvenih radnika koji učestvuju u primeni lekova.**

◦ 1 ◦ 2 ◦ 3 ◦ 4 ◦ 5

- 06 **Zdravstveni radnici koji prate i prijavljuju neželjene reakcije na lekove daju važan doprinos efikasnosti nacionalnog sistema farmakovigilance.**

◦ 1 ◦ 2 ◦ 3 ◦ 4 ◦ 5

- 07 **Spreman sam da u budućoj praksi u najvećoj mogućoj meri pratim i prijavljujem neželjene reakcije na lekove koje ću koristiti u radu sa pacijentima.**

◦ 1 ◦ 2 ◦ 3 ◦ 4 ◦ 5

- 08 **Prijavljivanje neželjenih reakcija na lekove nije poželjno u određenim situacijama.**

◦ 1 ◦ 2 ◦ 3 ◦ 4 ◦ 5

- 09 **Uveren sam da će na moje buduće odluke o prijavljivanju neželjenih reakcija na lekove u velikoj meri uticati i poslovna politika ustanove u kojoj ću biti**

UPITNIK ZA PROCENU STAVOVA STUDENATA ZDRAVSTVENIH NAUKA O**FARMAKOVIGILANCI****(USFV)**

zaposlen i/ili mišljenja i stavovi osoba koje mi budu nadređene.

◦ 1 ◦ 2 ◦ 3 ◦ 4 ◦ 5

- 10 **Plašim se da bih zbog bezuslovnog prijavljivanja svih neželjenih reakcija na lekove mogao doživeti različite neprijatnosti na budućem poslu, ili čak biti kažnjen.**

◦ 1 ◦ 2 ◦ 3 ◦ 4 ◦ 5

- 11 **Treba biti obazriv prilikom prijavljivanja pojedinih neželjenih reakcija na lekove, jer bi ih neko mogao pripisati mojoj nestručnosti ili nesavesnom radu.**

◦ 1 ◦ 2 ◦ 3 ◦ 4 ◦ 5

- 12 **Ako budem prečesto prijavljivao neželjene reakcije na lekove, to može negativno uticati na moj budući profesionalni ugled.**

◦ 1 ◦ 2 ◦ 3 ◦ 4 ◦ 5

- 13 **Smatram da je bespotrebno prijavljivati blage i/ili retke reakcije na lekove, jer to često može uticati da se neki lek neopravdano povuče iz upotrebe.**

◦ 1 ◦ 2 ◦ 3 ◦ 4 ◦ 5

- 14 **Većina registrovanih RETKIH neželjenih reakcija na lekove je najčešće rezultat pogrešne opservacije zdravstvenih radnika ili manipulacija konkurentskih farmaceutskih kompanija.**

UPITNIK ZA PROCENU STAVOVA STUDENATA ZDRAVSTVENIH NAUKA O**FARMAKOVIGILANCI****(USFV)**

◦ 1 ◦ 2 ◦ 3 ◦ 4 ◦ 5

- 15 **U prijavljivanju neželjenih reakcija treba biti uglavnom usmeren na nove lekove, jer smatram da su dejstva lekova koji su u dugotrajnoj upotrebi već dovoljno proučena.**

◦ 1 ◦ 2 ◦ 3 ◦ 4 ◦ 5

- 16 **Treba naročito obratiti pažnju na pojavu neželjenih reakcija na lekove nerenomiranih proizvođača, jer smatram da je brend leka u najvećem broju slučajeva ujedno i garancija bezbednosti njegove primene.**

◦ 1 ◦ 2 ◦ 3 ◦ 4 ◦ 5

- 17 **Osećam se nesigurno u pogledu prepoznavanja i prijavljivanja neželjenih reakcija na lekove koje nisu već opisane u sažetku karakteristika leka.**

◦ 1 ◦ 2 ◦ 3 ◦ 4 ◦ 5

- 18 **Na osnovu dosadašnjeg iskustva sa vežbi, smatram da zdravstveni radnici uglavnom nemaju dovoljno vremena za praćenje i prijavljivanje neželjenih reakcija na lekove.**

◦ 1 ◦ 2 ◦ 3 ◦ 4 ◦ 5

- 19 **Osećam odbojnost prema prijavljivanju neželjenih reakcija na lekove, jer mislim da je postojeća procedura prijavljivanja neželjenih reakcija na lekove u Srbiji previše zahtevna u administrativnom smislu.**

UPITNIK ZA PROCENU STAVOVA STUDENATA ZDRAVSTVENIH NAUKA O

FARMAKOVIGILANCI

(USFV)

◦ 1 ◦ 2 ◦ 3 ◦ 4 ◦ 5

- 20 **Razočaran sam činjenicom da zakonom nije predviđena novčana stimulacija zdravstvenih radnika koji prate i prijavljuju neželjene reakcije na lekove, jer smatram da ispunjavanje te obaveze zahteva ulaganje dodatnog truda i vremena.**

◦ 1 ◦ 2 ◦ 3 ◦ 4 ◦ 5

HVALA VAM NA IZDVOJENOM VREMENU ZA POPUNJAVANJE OVOG UPITNIKA

BIOGRAFIJA KANDIDATA

Dejan B. Živanović je rođen 29. decembra 1975. godine u Beogradu, gde je završio osnovnu i Medicinsku školu. Zaposlen je u zvanju asistenta za užu naučnu oblast Preventivne medicinske nauke u Departmanu za biomedicinske nauke Visoke škole strukovnih studija za obrazovanje vaspitača i trenera u Subotici. Akademsko obrazovanje je stekao završivši master akademske studije zdravstvene nege na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Novom Sadu, kao i osnovne akademske studije zdravstvene nege na Fakultetu zdravstvenih nauka Panevropskog univerziteta "Apeiron" u Banja Luci. Osim akademskih studija, na Visokoj zdravstvenoj školi strukovnih studija u Beogradu je diplomirao i na osnovnim strukovnim studijama zdravstvene nege i završio specijalističke strukovne studije kliničke nege. Ima bogato kliničko i dugogodišnje pedagoško iskustvo u radu sa studentima zdravstvenih nauka. Autor je ili koautor preko pedeset naučnih i stručnih radova od kojih je sedam publikovano ili prihvaćeno za objavljivanje u časopisima koji se nalaze na SCI/SSCI listi, kao i brojnih programa kontinuirane edukacije (KE) za zdravstvene radnike, akreditovanih od strane Zdravstvenog saveta Srbije. Član je uređivačkog odbora i recenzent naučno-stručnog časopisa iz oblasti zdravstvene nege i srodnih nauka "Sestrinska vizija", i član naučnih i organizacionih odbora na više naučnih skupova u zemlji i inostranstvu. Predavač je u Školi roditeljstva "Čarolija" u Beogradu. Govori engleski, i služi se ruskim jezikom.

Овај Образац чини саставни део докторске дисертације, односно докторског уметничког пројекта који се брани на Универзитету у Новом Саду. Попуњен Образац укорицити иза текста докторске дисертације, односно докторског уметничког пројекта.

План третмана података

Назив пројекта/истраживања
Процена знања и ставова о фармаковигиланци у популацији студената здравствених наука у Војводини
Назив институције/институција у оквиру којих се спроводи истраживање
а) Медицински факултет Нови Сад, Универзитет у Новом Саду б) Фармацеутски факултет Нови Сад, Универзитет „Привредна академија“ у Новом Саду в) Стоматолошки факултет Панчево, Универзитет „Привредна академија“ у Новом Саду
Назив програма у оквиру ког се реализује истраживање
Докторске академске студије – јавно здравље
1. Опис података
<p>1.1 Врста студије</p> <p>Укратко описати тип студије у оквиру које се подаци прикупљају</p> <p><i>Истраживање је спроведено у периоду фебруар – јул 2021. године у циљу израде докторске дисертације и конципирано је као опсервациона студија пресека којом је обухваћено укупно 211 студената здравствених наука (медицине, стоматологије, здравствене неге и фармације) из АП Војводине, а који су испунили критеријум за укључивање у студију.</i></p>
<p>1.2 Врсте података</p> <p>а) квантитативни</p> <p>б) квалитативни</p>
<p>1.3. Начин прикупљања података</p> <p>а) анкете, упитници, тестови</p> <p>б) клиничке процене, медицински записи, електронски здравствени записи</p> <p>в) генотипови: навести врсту _____</p> <p>г) административни подаци: навести врсту _____</p>

д) узорци ткива: навести врсту _____

ђ) снимци, фотографије: навести врсту _____

е) текст, навести врсту: *литературни изводи; јавно доступни годишњи извештаји националних центара за фармаковигиланцу Републике Србије, Републике Хрватске и Републике Црне Горе*

ж) мапа, навести врсту _____

з) остало: описати _____

1.3 Формат података, употребљене скале, количина података

1.3.1 Употребљени софтвер и формат датотеке:

а) Excel фајл, датотека **.xlsx**

б) SPSS фајл, датотека _____

в) PDF фајл, датотека **.pdf**

г) Текст фајл, датотека **.docx**

д) JPG фајл, датотека _____

е) Остало, датотека **.csv**

1.3.2. Број записа (код квантитативних података)

а) број варијабли: **велики број варијабли**

б) број мерења (испитаника, процена, снимака и сл.): **211 испитаника**

1.3.3. Поновљена мерења

а) да

б) **не**

Уколико је одговор да, одговорити на следећа питања:

а) временски размак између поновљених мера је _____

б) варијабле које се више пута мере односе се на _____

в) нове верзије фајлова који садрже поновљена мерења су именоване као _____

Напомене: _____

Да ли формати и софтвер омогућавају дељење и дугорочну валидност података?

а) Да

б) Не

Ако је одговор не, образложити _____

2. Прикупљање података

2.1 Методологија за прикупљање/генерисање података

2.1.1. У оквиру ког истраживачког нацрта су подаци прикупљени?

а) експеримент, навести тип _____

б) корелационо истраживање, навести тип _____

ц) анализа текста, навести тип _____

д) остало, навести шта: **опсервациона студија пресека**

2.1.2 Навести врсте мерних инструмената или стандарде података специфичних за одређену научну дисциплину (ако постоје).

2.2 Квалитет података и стандарди

2.2.1. Третман недостајућих података

а) Да ли матрица садржи недостајуће податке? Да **Не**

Ако је одговор да, одговорити на следећа питања:

а) Колики је број недостајућих података? _____

б) Да ли се кориснику матрице препоручује замена недостајућих података? Да **Не**

в) Ако је одговор да, навести сугестије за третман замене недостајућих података

2.2.2. На који начин је контролисан квалитет података? Описати

Квалитет података је контролисан применом статистичких тестова, одбацивањем екстрема и валидацијом добијених података

2.2.3. На који начин је извршена контрола уноса података у матрицу?

Контрола уноса података у матрицу је изведена поређењем добијених података са литературним подацима

3. Третман података и пратећа документација

3.1. Третман и чување података

3.1.1. Подаци ће бити депоновани у: **Репозиторијуму докторских дисертација Универзитета у Новом Саду**

3.1.2. URL адреса: ***https://cris.uns.ac.rs/searchDissertations.jsf***

3.1.3. DOI _____

3.1.4. Да ли ће подаци бити у отвореном приступу?

- a) **Да**
- б) Да, али после ембарга који ће трајати до _____
- в) **Не**

Ако је одговор не, навести разлог _____

3.1.5. Подаци неће бити депоновани у репозиторијум, али ће бити чувани.

Образложење

3.2 Метаподаци и документација података

3.2.1. Који стандард за метаподатке ће бити примењен? _____

3.2.1. Навести метаподатке на основу којих су подаци депоновани у репозиторијум.

Ако је потребно, навести методе које се користе за преузимање података, аналитичке и процедуралне информације, њихово кодирање, детаљне описе варијабли, записа итд.

3.3 Стратегија и стандарди за чување података

3.3.1. До ког периода ће подаци бити чувани у репозиторијуму? **Трајно**

3.3.2. Да ли ће подаци бити депоновани под шифром? Да **Не**

3.3.3. Да ли ће шифра бити доступна одређеном кругу истраживача? Да **Не**

3.3.4. Да ли се подаци морају уклонити из отвореног приступа после извесног времена?

Да **Не**

Образложити

4. Безбедност података и заштита поверљивих информација

Овај одељак МОРА бити попуњен ако ваши подаци укључују личне податке који се односе на учеснике у истраживању. За друга истраживања треба такође размотрити заштиту и сигурност података.

4.1 Формални стандарди за сигурност информација/података

Истраживачи који спроводе испитивања с људима морају да се придржавају Закона о заштити података о личности (https://www.paragraf.rs/propisi/zakon_o_zastiti_podataka_o_licnosti.html) и одговарајућег институционалног кодекса о академском интегритету.

4.1.2. Да ли је истраживање одобрено од стране етичке комисије? Да Не

Ако је одговор Да, навести датум и назив етичке комисије која је одобрила истраживање
20.11.2020. године, Етичка комисија Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду

4.1.2. Да ли подаци укључују личне податке учесника у истраживању? Да Не

Ако је одговор да, наведите на који начин сте осигурали поверљивост и сигурност информација везаних за испитанике:

- а) Подаци нису у отвореном приступу
- б) Подаци су анонимизирани
- ц) Остало, навести шта

5. Доступност података

5.1. Подаци ће бити

- а) **јавно доступни**
- б) доступни само уском кругу истраживача у одређеној научној области
- ц) затворени

Ако су подаци доступни само уском кругу истраживача, навести под којим условима могу да их користе:

Ако су подаци доступни само уском кругу истраживача, навести на који начин могу приступити подацима:

5.4. Навести лиценцу под којом ће прикупљени подаци бити архивирани.

Ауторство – некомерцијално – без прераде

6. Улоге и одговорност

6.1. Навести име и презиме и мејл адресу власника (аутора) података

Дејан Живановић, zivanovic_dejan@yahoo.com

6.2. Навести име и презиме и мејл адресу особе која одржава матрицу с подацима

Дејан Живановић, zivanovic_dejan@yahoo.com

6.3. Навести име и презиме и мејл адресу особе која омогућује приступ подацима другим истраживачима

Дејан Живановић, zivanovic_dejan@yahoo.com